

La traduzione in italiano degli abstract è a cura della dott. Antonella Camposeragna

Gli abstract sono raggruppati a seconda della sostanza studiata seguendo lo stesso criterio adottato nella Topic list del gruppo Cochrane Droghe ed Alcol

ALTRE SOSTANZE

Drake CL, Roehrs T, Turner L, Scofield HM, and Roth T.

La caffeina annulla gli effetti dell'etanolo nei test psicomotori e nelle prestazioni relative al sonno ed alla memoria.

Neuropsychopharmacology 28(2), 371-78. 2003.

Abstract: Valutare le prestazioni di sveglia/sonno, quelle relative alla memoria ed alla psicomotricità dopo la somministrazione di placebo, etanolo e caffeina+etanolo. Un totale di 13 persone di età compresa tra i 21 ed i 35 anni sono state sottoposte a 4 differenti somministrazioni: placebo-placebo, etanolo-placebo, etanolo-caffeina 150-mg, ed etanolo-caffeina 300-mg. Una batteria di test comprendenti il test "Multiple Sleep Latency Test (MSLT)", test per le prestazioni psicomotorie, test per la memoria, e questionari su tono dell'umore/sonno erano somministrati dopo la somministrazione delle varie sostanze. Il picco di concentrazione dell'etanolo (BrLC) era $0.043 \pm 0.0197\%$ e non differiva per i vari trattamenti con la caffeina. L'etanolo riduce la latenza media valutata con il MSLT. La dose più bassa di caffeina annulla quest'effetto e la dose più alta aumenta significativamente la latenza media oltre i livelli presenti con l'assunzione di placebo. L'etanolo inoltre danneggia le capacità psicomotorie e la memoria. Una dose di 300 mg di caffeina porta le capacità psicomotorie e la memoria ai livelli osservati quando l'assunzione è di placebo. Tuttavia i punteggi con le scale "analogico-visuali" di vertigine e stordimento che aumentavano dopo la somministrazione di etanolo, non diminuivano dopo l'assunzione di caffeina. I bassi dosaggi di caffeina prevengono l'insorgere di sonnolenza ed il deterioramento delle capacità associate all'assunzione di dosaggi moderati di etanolo. Dunque, la caffeina, così come le altre sostanze psico-stimolanti, può annullare gli effetti fisiologici sedativi dell'etanolo, ma altri effetti negativi permangono nonostante la sua assunzione.

Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, e Kovar KA. **Effetti psicologici della (S)-ketamine e della N,N-dimetiltriptamina (DMT): uno studio cross-over in doppio cieco, in volontari sani.**

Pharmacopsychiatry 38(6), 301-11. 2005.

Esperimenti farmacologici con allucinogeni sono stati usati come modelli per la psicosi nella ricerca sperimentale. Lo stato indotto dagli antagonisti di glutammato come la fenciclidina (PCP) è spesso considerato come un modello più appropriato per la psicosi che lo stato indotto da allucinogeni serotoninergici come la dietilamide dell'acido lisergico (LSD), la psilocibina e la N,N-dimetiltriptamina (DMT). Tuttavia, i profili psicologici dei due tipi di droghe allucinogene non sono mai stati finora studiati direttamente in un disegno sperimentale che confronti il soggetto con se stesso. Metodi: Quindici volontari sani sono stati inclusi in uno studio cross over in doppio cieco, che prevedeva la somministrazione di due dosi dell'agonista della serotonina 5-HT_{2A} il DMT e dell'antagonista del glutammato N-metile-D-aspartato (NMDA), la (S)-ketamina. Risultati: I dati sono stati rilevati per nove soggetti che hanno completato entrambi i giorni sperimentali con ambo le dosi delle due droghe. L'intensità degli effetti psicologici complessivi era simile per il DMT e la (S)-ketamina.

Tuttavia, i fenomeni che ricordano i sintomi positivi della schizofrenia, in particolare il disturbo positivo del pensiero e comportamenti inappropriati, erano maggiori dopo l'assunzione di DMT. I fenomeni che ricordano i sintomi negativi della schizofrenia, i deficit dell'attenzione, disturbi nella percezione del corpo e fenomeni motori di tipo catatonico erano maggiori dopo la (S)-ketamina. Discussione: Il presente studio suggerisce che il modello antagonista della psicosi con NMDA non è complessivamente superiore al modello agonista della serotonina 5-HT_{2A}. Piuttosto, le due classi di droghe tendono a modellare aspetti o tipi diversi di schizofrenia. Lo stato dell'antagonista del NMDA può essere un modello adatto per le psicosi con caratteristiche negative prominenti e possibilmente anche catatoniche, mentre lo stato dell'agonista del 5-HT_{2A} può essere un modello migliore per le psicosi di tipo paranoico.

Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, e Vollenweider FX.

Effetti psicologici e fisiologici acuti della psilocibina in persone sane: un studio controllato in doppio cieco sugli effetti dei dosaggi.

Psychopharmacology 172(2), 145-156. 2004.

Abstract: Sono stati indagati gli effetti dei dosaggi di psilocibina (PY) in base a parametri di tipo psicologico e fisiologico. Otto soggetti hanno ricevuto placebo (PL), 45 microgrammi per kg di peso corporeo di PY (una dose molto bassa (VLD), 115 microgrammi (una dose bassa (LD), 215 (una dose intermedia (MD), e 315 (dose alta (HD)). Sono stati utilizzati la Scala sugli Stati Alterati di Coscienza (5D-ASC), il Frankfurt Attention Inventory (FAIR) e la Scala di Aggettivi sull'Umore (AMRS) per stimare gli effetti di PY sui parametri psicologici, sull'attenzione, e sull'umore. E' stato eseguito un ECG a 24 ore ed è stata rilevata la pressione del sangue. Sono stati determinati le concentrazioni nel plasma dell'ormone stimolante tiroideo (TSH), la prolattina (PRL), il cortisolo (CORT), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), e gli standard chimici e clinici di questi parametri. Un dosaggio di PY aumenta in proporzionalmente i punteggi di tutte le dimensioni del 5D-ASC. Un soggetto ha reagito con ansia transitoria all'alta dose di PY. Una HD di PY ha portato ad una riduzione del 50% nella prestazione alla prova del FAIR. Una generale inattività, un'eccitabilità emotiva, e la tendenza a sognare sono state le uniche dimensioni dell'AMRS che mostrano dei punteggi più alti successivi a dosi intermedie e alte di PY. La pressione del sangue arteriosa media è risultata moderatamente elevata dopo una HD di PY. I livelli nel plasma di TSH, ACTH, e CORT sono stati elevati durante gli effetti del picco di un'alta dose di PY, mentre i livelli nel plasma di PRL sono aumentati conseguentemente a dosaggi intermedi e alti di PY.

Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, e Rogers PJ.

Prestazione cognitiva e psicomotoria, tono dell'umore ed effetti stimolanti della caffeina dopo 4, 6 e 8 h di astinenza dalla caffeina stessa.

Psychopharmacology 178(4), 461-70. 2005.

Abstract: *Background:* Molti studi hanno evidenziato che la caffeina consumata una notte in astinenza da caffeina migliora le prestazioni cognitive ed il tono dell'umore. Tuttavia, si sa poco sugli effetti della caffeina dopo periodi più brevi d'astinenza. *Obiettivi:* Lo scopo di

questo studio era misurare gli effetti sulle prestazioni psicomotorie e cognitive, sull'umore, sulla capacità di mantenere la mano ferma, sulla pressione del sangue ed i battiti cardiaci della somministrazione di caffeina dopo periodi di 4, 6, e 8 h di astinenza dalla caffeina stessa. *Metodi:* I partecipanti (n=49, 27 femmine) erano consumatori di caffeina da moderati a forti (assunzione media quotidiana 370 mg/die). Successivamente ad un periodo notturno di astinenza da caffeina, è stata somministrata una 'predose' di caffeina (1.2 mg/kg) alle ore 9 di mattina, alle ore 11 o alle ore 13. I partecipanti si sottoposero ad una batteria baseline di misurazioni alle ore 16 prima di ricevere caffeina (1.2 mg/kg) o placebo alle ore 17. Quindi, iniziando alle ore 17:30, hanno di nuovo risposto alla batteria dei test. Questo studio era randomizzato controllato in doppio cieco. *Risultati:* Le misure sulle prestazioni e sul tono dell'umore hanno confermato l'azione psicostimolante della caffeina (rispetto al placebo), ma solamente dopo 8 h di astinenza dalla caffeina stessa. La caffeina aumentava anche la pressione del sangue dopo 8 h di astinenza, mentre la capacità a mantenere la mano ferma era diminuita e la percezione delle difficoltà richieste dal compito era aumentata dall'assunzione di caffeina dopo 4 h, ma non dopo 6 e 8 h di astinenza. *Conclusioni:* Una seconda tazza di caffè equivalente ad una dose di caffeina ha solamente influenzato le prestazioni cognitive e l'umore dopo un intervallo di 8 h tra le dosi, ma non dopo intervalli più brevi (quando caffeina aveva degli effetti avversi). Questi risultati mostrano che, eccetto il consumo di caffeina la mattina presto dopo la sveglia, la modalità quotidiana di assunzione di caffeina di molti consumatori di caffeina tipici non è ben spiegato dagli effetti psicostimolanti a breve termine della caffeina.

Kalman D, Kahler CW, Tirsch D, Kaschub C, Penk W, e Monti PM.

Esiti a dodici settimane di un'indagine su una terapia con cerotti di nicotina ad alto dosaggio per forti fumatori con una storia pregressa di dipendenza da alcol.

Psychology of Addictive Behaviors 18(1), 78-82. 2004.

Abstract: Questo studio riporta i risultati di un'indagine sull'efficacia della terapia con cerotti di nicotina (NP) ad alto dosaggio per forti fumatori con una storia pregressa di dipendenza da alcol. Centotrenta partecipanti sono stati casualmente assegnati a 42 mg o 21 mg di nicotina transdermica per 4 settimane, seguite da un aumento del dosaggio per 8 settimane. Sono state compiute delle rilevazioni di dati a 4 e 12 settimane. Le differenze tra le due condizioni di dosaggio non erano significative, anche se inaspettatamente, gli esiti erano più favorevoli per i partecipanti nella condizione di NP di 21-mg. L'astinenza da nicotina al follow-up era correlata con una maggiore durata dell'astinenza da alcol al momento dell'arruolamento. Ricerche future dovrebbero investigare le percentuali di persone che smettono di fumare in questa popolazione, includendo sessioni di counseling e/o farmacoterapie. Queste indagini dovrebbero concentrarsi primariamente sui fumatori nelle prime cure per la dipendenza da alcol.

Kelemen WL e Creeley CE.

Gli effetti sulla memoria dipendenti dall'uso di caffeina e placebo non si estendono alla metamemoria.

Journal of General Psychology 130(1), 70-86. 2003.

Abstract: Gli autori hanno esaminato l'impatto della caffeina sulla memoria umana e sulle predizioni dei ricordi (ossia la metamemoria). Nel giorno uno, 83 studenti universitari hanno bevuto una bibita zuccherata contenente o caffeina (4 mg/kg peso corporeo) o placebo prima di studiare 40 coppie di parole. Mentre i partecipanti studiavano, hanno previsto le loro capacità future di ricordare ogni coppia di parole. Nel giorno due, i partecipanti hanno ricevuto di nuovo o caffeina o placebo prima del test sulla memoria. I partecipanti che bevvero la stessa bibita in entrambi i giorni (caffeina o placebo) hanno ricordato più coppie di parole rispetto a quelli che avevano bevuto bibite diverse (caffeina al 1° giorno e placebo nell'altro giorno). Contrariamente, le predizioni relative ai ricordi erano più accurate quando le bibite non si abbinavano per ambo i giorni. Questi dati offrono evidenza che la memoria dipende dallo stato baseline quando è usata la caffeina, ma che viceversa la metamemoria non dipende dallo stato baseline. La memoria delle persone e le loro previsioni circa il ricordare possono essere influenzate in modi diversi se la caffeina è assunta prima di studiare o di sottoporsi ad un test.

Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, e Javors MA.

Uso orale del topiramato per promuovere l'astinenza dal fumo fra fumatori alcol dipendenti: un trial controllato randomizzato.

Archives of Internal Medicine 165(14), 1600-5. 2005

Abstract: *Background:* In precedenza, il nostro gruppo ha dimostrato che il topiramato, un sostitutivo del derivato di fructopiranosio sulfamato, è un trattamento efficace per la dipendenza da alcol. Dati questi presupposti, si è deciso di estendere quello studio di fattibilità per determinare se gli individui, alcol dipendenti e che fumano sigarette arruolati nel primo studio, abbiano anche sperimentato un esito migliore per ciò che concerne la dipendenza dal tabacco. *Metodi:* Come analisi di sottogruppo di un più grande studio randomizzato, controllato ed in doppio cieco della durata di 12-settimane che confronta il placebo con il topiramato come trattamento per la dipendenza da alcol, in un trial clinico di 12 settimane è stato confrontato il placebo con il topiramato in 94 individui fumatori di sigarette, e dipendenti da alcol. Di questi, 45 sono stati assegnati a ricevere topiramato, (aumentando la dose da 25 a 300 mg/die) ed ai restanti 49 è stato dato il placebo come aggiunta al trattamento standardizzato settimanale relativo alla gestione della compliance al farmaco. L'esito primario considerato è stato lo smettere di fumare accertato da quanto autoriporato dai pazienti e confermato dal livello di cotinina (il metabolita maggiore della nicotina) nel sangue. *Risultati:* I pazienti che ricevevano il topiramato avevano significativamente maggiori probabilità di smettere di fumare (Odds ratio 4.46, 95% IC, 1.08-18.39; $p = .04$) rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo. Utilizzando un livello di cotinina nel sangue di 28 ng/mL o minore per distinguere i non fumatori dai fumatori, è stato trovato che il gruppo trattato con topiramato aveva 4.97 probabilità di essere non fumatore (95% IC, 1.1-23.4; $p = .04$). Le percentuali di abbandono del fumo tra coloro che avevano ricevuto il topiramato erano di 19.4% e 16.7% rispettivamente alle settimane 9 e 12, confrontati con il 6.9% riferito ad entrambi i periodi di tempo per coloro che avevano ricevuto il placebo. *Conclusioni:* In questo trial, il topiramato (fino a 300 mg/d) ha dimostrato di essere un farmaco

potenzialmente efficace e sicuro per il trattamento d'individui alcol dipendenti fumatori di sigarette.

Pickworth WB, Lee EM, Abreu ME, Umbricht Un, e Preston KL.

Un studio di laboratorio sugli effetti dell'idromorfone e della ciclazocina sul comportamento relativo al fumare in poliassuntori di sostanze.

Pharmacology, Biochemistry & Behavior 77(4), 711-715. 2004.

Abstract: Sono stati confrontati gli effetti della ciclazocina e dell'idromorfone sul fumo di sigarette spontaneo e in condizioni di laboratorio in uno studio controllato cross over, in doppio cieco. I partecipanti (sette uomini, una donna) avevano ricevuto dosi orali di placebo, ciclazocina (0.2, 0.4, e 0.8 mg) e idromorfone (5 e 15 mg) in modo random nei giorni dell'esperimento. Il fumare spontaneo è stato registrato durante due intervalli nei giorni dell'esperimento: in un periodo di 3 ore dopo 5-8 ore la somministrazione dei farmaci (Intervallo 1), e nel resto della giornata (Intervallo 2). Sono state ottenute le misure topografiche del fumare e gli effetti soggettivi e fisiologici di una sola sigaretta nei giorni dell'esperimento. Né l'idromorfone né la ciclazocina, cambiarono significativamente il fumare spontaneo se confrontati alla condizione placebo; tuttavia, il fumare spontaneo durante l'intervallo 1 era diminuito se confrontato con le condizioni di idromorfone (5 mg) e ciclazocina (0.4 e 0.8 mg). L'idromorfone (5 e 15 mg) e la ciclazocina (0.4 e 0.8 mg) diminuirono gli aumenti dei battiti cardiaci indotti dal fumo. In confronto alla condizione placebo, la ciclazocina (0.2 e 0.4 mg) riduceva gli aumenti di monossido di carbonio (CO) esalati, una misura di esposizione al fumo. Successivi studi sugli effetti degli agonisti Kappa degli oppiacei per il comportamento relativo al fumo, potrebbero portare ad una migliore comprensione del ruolo degli oppiacei sul comportamento di abitudine al fumo.

Rogers PJ, Martin J, Smith C, Heatherley SV, e Smit HJ.

L'assenza del rinforzo, effetti sulle performance psicomotorie e sul tono dell'umore della caffeina in consumatori non abituali di caffeina.

Psychopharmacology 167(1), 54-62. 2003.

Abstract: *Background:* E' poco chiaro se gli effetti psicostimolanti misurati (e percepiti) della caffeina rappresentino un reale beneficio del consumo di caffeina o semplicemente l'inverso dell'astinenza. I risultati che evidenziano gli effetti positivi psicostimolanti della somministrazione acuta di caffeina in consumatori non abituali di caffeina stimolano ad indagare i benefici dovuti solo alla caffeina senza il confondente dell'astinenza. *Obiettivi:* Comparare gli effetti sulla prontezza delle risposte psicomotorie, sul tono dell'umore, e sul rinforzo della caffeina in non consumatori di caffeina e valutare l'astinenza acuta (durante il periodo notturno) in consumatori di caffeina. *Metodi:* Nell'esperimento 1, i partecipanti consumarono due bevande aromatizzate, una conteneva 100 mg di caffeina e l'altra non conteneva caffeina. Ogni bevanda è stata consumata in 4 giorni distinti in ordine semi-casuale, e sono stati rilevati gli stessi dati relativi al tono dell'umore ed alla prontezza delle risposte psicomotorie prima e dopo il consumo della bevanda. Al nono giorno, entrambe le bibite contenevano 50 mg di caffeina ed è stata rilevata la bevanda preferita (in base alla scelta). Nell'esperimento 2, in una singola sessione di prova, prima e dopo la

somministrazione di 100 mg di caffeina o di placebo, sono stati rilevati il tono dell'umore, la prontezza delle risposte psicomotorie e la prestazione relativa al tempo di reazione per un semplice compito. *Risultati:* Prima di ricevere la caffeina, i consumatori di caffeina (durante l'astinenza notturna) erano meno vigili e più tesi rispetto ai non consumatori.

Rohsenow DJ, Monti PM, Colby SM, Gulliver SB, Swift RM, ed Abrams DB.

Trattamento con naltrexone per alcolisti: effetto sulle percentuali di sigarette fumate.
Nicotine & Tobacco Research 5(2), 231-236. 2003.

Abstract: Sono stati confrontati i cambiamenti relativi alla percentuale di sigarette fumate durante il pretrattamento e durante 8 settimane di un trattamento per l'alcolismo della durata di 12 settimane, per 73 alcolisti da poco astinenti. Lo studio era un trial clinico che confrontava il naltrexone (NTX) con il placebo. Sono stati inclusi nell'analisi solamente i fumatori che avevano mostrato una compliance con NTX. Il NTX è stato associato con il decremento costante del fumo ma tale decremento era statisticamente significativo solamente per una delle misurazioni effettuate. Quando i pazienti con ricadute per uso di alcol sono stati esclusi, i pazienti trattati con NTX mostrarono un decremento nell'uso di tabacco ad ogni punto nel tempo, ma l'effetto era significativo solamente in 2 punti nel tempo, con una riduzione approssimativa di 5 sigarette il giorno. Quando i livelli di cambiamento del consumo di tabacco furono inclusi nelle analisi, il NTX non mostrò alcun effetto significativo principale o di interazione sulle percentuali di tabacco fumato. Coloro che non erano intenzionati a smettere mostrarono significativamente un minor cambiamento nelle percentuali di tabacco fumato rispetto a tutti gli altri pazienti nel primo e nell'ultimo 4 punto nel tempo. Attualmente, il NTX da solo non sembra quindi promettere una riduzione nel consumo di tabacco tra gli alcolisti da poco astinenti che non hanno cercato o non hanno ricevuto un trattamento per smettere di fumare.

Sobel B-FX, Sigmon S C , and Griffiths R R .

Il mantenimento a nicotina transdermale attenua gli effetti soggettivi e di rinforzo della nicotina per via endovenosa, ma non quelli della cocaina o della caffeina, in consumatori di stimolanti e fumatori di sigarette.

Neuropsychopharmacology 29(5), 991

Abstract: Sono stati esaminati gli effetti del mantenimento con nicotina transdermale sugli effetti soggettivi, cardiovascolari e di rinforzo della cocaina, della caffeina e della nicotina, somministrate per via endovenosa, utilizzando procedure in doppio cieco in nove volontari con una storia d'uso di tabacco, caffeina e cocaina. Ogni partecipante è stato esposto a due fasi di mantenimento (21 mg/die di cerotti transdermali contenenti nicotina e cerotti contenenti il placebo). All'interno di ogni fase, i partecipanti hanno ricevuto iniezioni endovenose con il placebo, cocaina (15 e 30mg/70kg), caffeina (200 e 400 mg/70kg), e nicotina (1.0 e 2.0 mg/70kg) in ordine misto durante i giorni di trattamento. I dati di tipo soggettivo e cardiovascolare sono stati raccolti prima e ripetutamente dopo ogni iniezione di droga o placebo. Anche gli effetti del rinforzo sono stati stimati dopo ogni iniezione attraverso una scheda di rilevazione a scelta multipla su Droghe vs Denaro. La somministrazione di cocaina endovena ha prodotto effetti robusti nell'aumentare gli effetti

soggettivi e di rinforzo in maniera direttamente proporzionale al dosaggio; questi effetti non sono stati alterati dal mantenimento con nicotina. La somministrazione di caffeina endovena ha prodotto aumenti in diversi livelli di tipo soggettivo; il mantenimento con nicotina non ha influenzato questi effetti. Nella condizione di mantenimento con il placebo, la nicotina somministrata endovena ha prodotto robusti effetti soggettivi in funzione del dosaggio, con un aumento massimo corrispondente all'alto dosaggio di cocaina; il mantenimento con nicotina ha significativamente diminuito gli effetti soggettivi e di rinforzo della nicotina per via endovenosa. I risultati del presente studio dimostrano che il mantenimento cronico con nicotina produce tolleranza agli effetti della nicotina per via endovenosa, ma non influenza gli effetti soggettivi o di rinforzo della cocaina o della caffeina.

Tinley EM, Yeomans MR, e Durlach PJ.

La caffeina rinforza il piacere del gusto in persone caffeinodipendenti, ma non nei consumatori di caffeina astinenti da lungo termine.

Psychopharmacology 166(4), 416-423. 2003.

Abstract: Studi precedenti hanno dimostrato che la caffeina può rinforzare il piacere del gusto in consumatori di caffeina moderati deprivati per il giorno precedente (e.g. media di 250 mg/di) ma non in consumatori di basse quantità (< 120 mg/di). Tuttavia, non è possibile determinare se la differenza tra consumatori di caffeina moderati e bassi sia il risultato di differenze individuali preesistenti alla risposta alla caffeina, o sia direttamente il risultato delle diverse quantità di caffeina che vengono abitualmente consumate. Obiettivo di questo studio era valutare se i consumatori di caffeina moderati, totalmente astinenti dal consumo di caffeina, manifestino l'effetto di condizionamento dovuto al gusto della sostanza. In uno studio in doppio cieco, 48 consumatori moderati di caffeina si astennero dal consumare caffeina per 4 settimane, sostituendola con altre bevande che contenevano o caffeina (gruppo di mantenimento) o che erano decaffeinatizzate (gruppo astinente). Nelle ultime 2 settimane, tutti i soggetti valutarono una nuova bevanda che conteneva o 100 mg di caffeina o il placebo per quattro giorni non consecutivi. Le stime sulla piacevolezza della nuova bevanda che conteneva caffeina aumentarono nei quattro giorni di prova per il gruppo di mantenimento con caffeina, ma la piacevolezza della stessa bevanda diminuì significativamente nel gruppo astinente.

Walker DJ e Zacny JP.

Il funzionamento bi-tonico della dose-risposta per il rinforzo e gli effetti autoriportati dell'ossido nitroso negli esseri umani.

Pharmacology, Biochemistry & Behavior 74(4), 851-57. 2003

Abstract: Il rinforzo e gli effetti autotiportati dell'ossido nitroso (10%, 30%, e 50% N-sub-2O in O-sub-2) sono stati esaminati in 13 esseri umani. Durante ognuna delle tre sessioni previste, i soggetti (di anni 21-34) hanno ricevuto una dose di N-sub-2O e O-sub-2 (il placebo) al 100%, ognuno per 10 min, separata da un periodo di 30-min di recupero. Gli agenti erano identificati da un codice alfabetico, e in un secondo tempo nella sessione, i soggetti potevano scegliere per nove volte, una volta ogni 5 min, tra il N-sub-2O (ossia "Agente A"), il placebo (ossia "Agente B"), o "nessuno" (anche l'O-sub-2 al 100%,

identificato come " gas senza droga"). Gli effetti autoriportati e quelli psicomotori sono stati misurati nei diversi tempi. Il funzionamento della dose-risposta è variato tra i soggetti e includeva delle funzioni dose-risposta per il rinforzo e/o per gli effetti autoriportati che seguivano aumenti bi-tonici, mono-tonici, decrementi mono-tonici, seguendo una curva ad U, e una linea retta. Per i soggetti che mostrarono degli effetti di rinforzo bi-tonici, il lembo discendente della funzione dose-risposta non poteva essere attribuito a danno di tipo comportamentale. Questo studio replica degli studi precedenti che mostrano gli effetti dose-dipendenti di N-sub-2O, così come la variabilità individuale per gli effetti del N-sub-2O gli effetti. Le funzioni bitoniche dose-risposta per alcuni soggetti estendono la generalità del fenomeno della bi-tonicità degli effetti delle droghe al N-sub-2O nell'uomo.