

# NEVROBIOLOŠKI VIDIKI SINDROMA ZASVOJENOSTI S PSIHOAKTIVNIMI SNOVMI

*Peter Pregelj\*, Marko Živin\*\**

## IZVLEČEK

Zasvojenost s psihoaktivnimi snovmi (PAS) je zapletena motnja s pomembnimi psihosocialnimi vzroki in posledicami. Upošteva je nevrobiološki vidik je zasvojenost v osnovi patofiziološki pojav (bolezen možganov), ki ga povzroča kronična izpostavitve ranljivega substrata (možganov) biološkemu dejavniku (PAS). V naslednjem prispevku predstavljamo delovanje možganskega sistema za nagrajevanje (motivacijski sistem) kot tudi mehanizme na celični ravni, ki so ob kronični ponavljajoči rabi PAS nevrobiološka podlaga za zasvojenost. Dva dobro raziskana farmakološka mehanizma delovanja PAS na možgane potekata prek dopaminergičnega in endogenega opioidnega sistema.

Neposredna vezava PAS na receptorje ali posredno delovanje prek zvečanja koncentracije endogenih živčnih prenašalcev, povzročata številne kratkoročne (kovalentne spremembe proteinov) in dolgoročne nevrokemične spremembe (prepisovanje genov) v tarčnih živčnih celicah, kar povzroči dolgoročne spremembe v delovanju motivacijskega sistema. Bolezenske pojave, ki nastopajo pri sindromu zasvojenosti (kompulzivno vedenje, odpoved kontrole vnosa, psihična in telesna odvisnost, odtegnitveni sindrom, toleranca, senzitivacija, hrepenenje po PAS, recidivantnost) lahko simuliramo na modelih z uporabo živali. S tem so olajšali možnosti za psihofarmakološke raziskave, ki bi lahko privedle do uspešnejšega zdravljenja te možganske bolezni.

## UVOD

Zasvojenost s psihoaktivnimi snovmi (PAS) je zapletena motnja s pomembnimi psihosocialnimi vzroki in posledicami. Z nevrobiološkim pogledom poudarimo, da je zasvojenost v osnovi biološki pojav, ki ga povzroča kronična izpostavitve ranljivega fiziološkega substrata (možganski sistem za nagrajevanje ali motivacijski sistem) patofiziološkemu dejavniku (npr. PAS) (1). Podobno kot naravni ojačevalci vedenja (hrana, spolni dražljaji) s psihičnim nagrajevanjem (ugodje,

\* Asist. dr. Peter Pregelj, dr. med. Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje, e-naslov: pregelj5r@yahoo.com

\*\* doc. Marko Živin dr. med. Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, e-naslov: zivin@mf.uni-lj.si

evforija) vodijo do zadovoljitve fizioloških potreb organizma, tudi PAS lahko deluje kot ojačevalec vedenja s to razliko, da evforični učinki PAS povečujejo verjetnost vedenja za ponovni vnos PAS. Pri tem pa je značilno, da PAS deluje neposredno v sinapsah, zato aktivirajo in spreminjajo možganski sistem za nagrajevanje močnejše kot fiziološki ojačevalci vedenja. Iz tega sklepamo, da so PAS toksične za motivacijski sistem. Intoksikacija se pokaže kot prevlada motivacijske učinkovitosti PAS nad naravnimi ojačevalci vedenja (razpad motivacijske hierarhije). Čeprav se v skladu z definicijami Svetovne zdravstvene organizacije in DSM-IV kot sinonim zasvojenosti uporablja izraz odvisnost, pa je leta bolj omejen, saj vzet dobesedno, izraža predvsem tisti vidik, da so psihične in vegetativne možganske funkcije pri ljudeh z odvisnostjo od PAS relativno »normalne« le ob prisotnosti PAS v možganih.

Odvisnost od PAS definiramo kot kronično, ponavljajočo se motnjo v delovanju možganov, za katero je značilno kompulzivno vedenje, povezano z jemanjem ter izgubo kontrole nad vnosom PAS (2-4). Sindrom odvisnosti opredelimo kot skupino vedenjskih, kognitivnih in patofizioloških fenomenov, ki se razvijejo po ponavljajočem se, kroničnem jemanju PAS. Zanje je značilno, da vključujejo močno željo po jemanju PAS, težave pri obvladovanju količine vnosa PAS in vztrajanje pri jemanju PAS kljub zavedanju škodljivih posledic. O zlorabi PAS pa govorimo tedaj, ko zaradi iskanja in jemanja PAS, oseba, ki zlorablja PAS, zanemari življensko pomembne aktivnosti in obveznosti, kot so poklic, zdravje in socialni stiki (5).

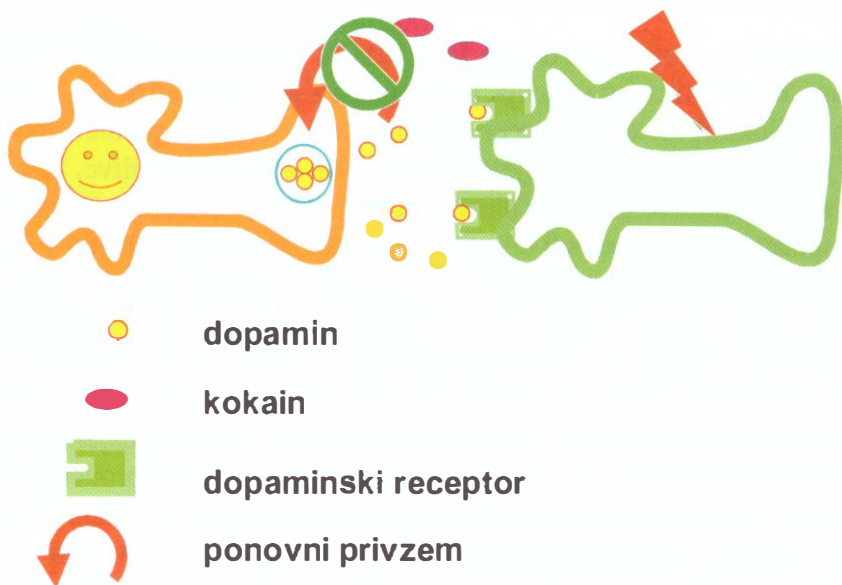
Nastanek zasvojenosti je časovno odvisen proces. Kontinuum, od rekreacijske rabe PAS do razvoja kompulzivnega iskanja in jemanja v obdobju odvisnosti ter do hrepenenja in recidiva v obdobju abstinence, je povezan s specifičnimi nevrokemičnimi spremembami, ki so podlaga za patofiziološke spremembe delovanja nevronov motivacijskega sistema pri zasvojenosti. Ta sistem, ki prek učenja s pogojevanjem sicer omogoča fiziološko delovanje naravnih ojačevalcev vedenja, pri zasvojenosti povzroča kompulzivno vedenje, ki ga označujeta stereotipno iskanje in jemanje PAS. Pri tem tako PAS, kot naravni ojačevalci, povzročajo štiri vrste ojačitev, ki vplivajo na razvoj in obstoj zasvojenosti: pozitivno ojačitev, negativno ojačitev, pogojeno pozitivno ojačitev in pogojeno negativno ojačitev (6). Pri tem imajo evforični učinki PAS oziroma neprijetni simptomi in znaki odtegnitve vlogo brezpogojnih dražljajev. Vlogo pogojnih dražljajev pa imajo npr. dražljaji iz okolja, in ritual pri jemanju PAS, oziroma dražljaji, ki so znanilci odtegnitvenega sindroma.

Z raziskavami na modelih z uporabo živali so pokazale, da opisani vedenjski pojavi izvirajo iz nevrokemičnih spremembah v možganih, ki jih pri kroničnem

intermitentnem jemanju povzročajo PAS (5). Te nevroadaptacijske spremembe so podlaga za senzitivizacijo vedenja, povezanega z iskanjem PAS, za toleranco za evforične učinke PAS ter za neposrednemu učinku PAS nasprotne (oponentne) učinke, katerih delovanje razkrijejo simptomi in znaki odtegnitve. Kot primer oponentne prilagoditve navajajo hiperaktivnost lokusa ceruleusa, ki ima za posledico vegetativne znake zaradi odtegnitve opiatov. V zadnjih 30 letih so raziskovalci določili in klonirali receptorje za vse glavne skupine PAS, ki so povezane z razvojem sindroma odvisnosti (7,8). Določili so tudi področja v možganih, kjer se ti receptorji nahajajo in nevrottransmitterske sisteme, ki so povezani s posameznimi skupinami PAS (9). Znana je tudi aktivnost posameznih področij v možganih med zasvojenostjo, odtegnitvenim stanjem in hrepenenjem (angl. craving) po posamezni PAS (10). Poznani so modeli na živalih za proučevanje vpliva PAS(11). Splošno je sprejeto, da posamezna možganska področja uravnavajo določene funkcije. Področja možganov, ki jih povezujejo z razvojem sindroma odvisnosti od PAS so: sprednje tegmentalno področje, akumbensovo jedro, medialna prefrontalna možganska skorja, amigdala, ventralno področje paliduma in mediodorsalno področje talamusa (12). Dva glavna mehanizma delovanja PAS na možgane delujeta prek dopamineričnega in endogenega opioidnega sistema (13), ki povezujeta našete strukture v možganih.

## **SISTEM Z ŽIVČNIM PRENAŠALCEM DOPAMINOM**

Mezolimbični dopaminergični sistem je le del večjega dopaminergičnega sistema v možganih. Jedra nevronov, ki izločajo dopamin, se nahajajo v področju mezencefalona, od koder potekajo aksoni v različna področja možganov. Poznana je vloga dopaminergičnega sistema pri različnih boleznih in motnjah (npr.: shizofrenija, Parkinsonova bolezen). Z uporabo psihostimulansov so že pred dvema desetletjema ugotovili, da so dopaminergična aferentna vlakna v akumbensovem jedru vpletena v nagrajevanje s PAS. Pomembna je bila opredelitev vloge mezolimbičnega dopaminskega sistema kot skupnega posrednika motenj, povzročenih z zlorabo različnih PAS (13). S poznejšimi raziskavami so pokazali, da tudi drugi nagrajujoči dražljaji kot so npr. hrana in spolni dražljaji, aktivirajo dopaminergične projekcije v akumbensovo jedro. Mezolimbično-kortikalni dopaminergični sistem okrepi številne oblike vedenja npr. hranjenje in spolnost, pa tudi zlorabo PAS. Psihomotorični živčni vzpodbujevalci, kot je npr. kokain, povečajo raven dopamina v področjih akumbensovega jedra in prefrontalne skorje s tem, da spodbujajo sproščanje dopamina in/ali zavirajo presinaptični privzem dopamina (Sl. 1). Ker dopaminski sistem bazalnih ganglijev hkrati omogoča tudi ekstrapiramidno komponento lokomotornega vedenja ter stereotipno vedenje, je kompulzivno iskanje in hrepenenje po PAS morda povezano s senzitivizacijo dopaminergičnega sistema pri zasvojenosti.



Sl. 1. Delovanje kokaina – celični nivo. Kokain povečuje raven dopamina v področjih akumbenskega jedra in prefrontalne skorje s tem, da zavira presinaptični privzem dopamina (Poenostavljeno po 20,21).

Tudi opiodi lahko posredno, z zaviranjem delovanja gabaergičnih interneuronov v ventralnem tegmentumu, sprožijo sproščanje dopamina v akumbensu, tako da dezinhbirajo mezolimbicne dopaminske neurone. Na podoben posreden način deluje tudi alkohol. Zato predpostavljajo, da je evforični učinek alkohola v obdobju povečevanja koncentracije v krvi, povezan z zvečanjem sproščanja dopamina. Kronične blodnjave motnje, ki se pojavljajo pri nekaterih pacientih s sindromom odvisnosti od alkohola, so morda tudi odraz motenj v delovanju dopaminergičnega sistema (14).

## SISTEM Z OPIOIDNIMI ŽIVČIMI PRENAŠALCI

V endogenem opiodnem sistemu so prenašalci vzburjenja med neuroni peptidi (npr. endorfini in enkefalini), ki bolj neposredno povzročajo evforijo, pri čemer pa se na njihovo delovanje pogosto razvije toleranca. Ugotavljanje sproščanja endogenih opiatov je zaradi sorazmerno velikih peptidnih molekul zahtevnejše kot pri drugih živčnih prenašalcih. Večina ugotovitev o delovanju endogenega opiodnega sistema izhaja iz posrednih meritev, zlasti iz opazovanja delovanja antagonistov (npr. naloksona) na zmanjšanje jemanja PAS. Ugotovili so npr., da naltrekson zmanjšuje ugodje ob vnosu odmerka alkohola in da tudi ob občasnem vnosu alkohola zmanjšuje verjetnost popolnega recidiva pri pacientih s sindromom odvisnosti od alkohola (14). V možganskem sistemu za nagra-

jevanje so prisotni vsi glavni podtipi opiatnih receptorjev (15). Ugotovili so tudi navzkrižno senzitivizacijo opiatov s kokainom in amfetamini (16).

Poleg dopaminergičnih nevronov in endogenega opioidnega sistema pa v možganskem sistemu za nagrajevanje sodelujejo tudi drugi neurotransmiterski sistemi, ki omenjena sistema dopolnjujejo. Takšni so npr. sistemi z živčnimi prenašalci serotoninom, glutamatom, acetilholinom,  $\gamma$  amino masleno kislino in noradrenalinom.

## **CELIČNA RAVEN**

Vezava živčnega prenašalca na receptor povzroči številne spremembe v tarčni celici. Že dolgo je poznana sprememba prevodnosti jonskih kanalčkov v postsinaptičnem nevronu po vezavi živčnega prenašalca na njegove receptorje. Ugotovili so številne kaskade sekundarnih prenašalcev, ki se sprožijo po vezavi živčnega prenašalca na nevron. Pomembne molekule v celični membrani, povezane s samim receptorjem, so G beljakovine, ki neposredno vplivajo na delovanje jonskih kanalčkov kot tudi sekundarnih prenašalcev. Pomembni sekundarni prenašalci v možganih so: ciklični adenzin monofosfat (cAMP), kalcijev jon, dušikov oksid ter metaboliti fosfatidilinozitola (npr. inozitol trifosfat) in arahidonske kisline (npr. prostaglandini). Sekundarni prenašalci najpogosteje prek fosforilacije in defosforilacije celičnih beljakovin povzročajo hitrečasne spremembe v delovanju nevronov. Fosforilacija je kemijska reakcija, v kateri encim proteinska kinaza doda fosfatno skupino nekemu proteinu. Obratno je defosforilacija kemijska reakcija, pri kateri encim proteinska fosfataza odcepi fosfatno skupino določenemu proteinu. Zaradi sorazmerne velikosti in negativnega naboja fosfatne skupine s svojo vezavo spremenijo delovanje beljakovine. Tako npr. defosforilacija določenih transkripcijskih faktorjev povzroči premik teh faktorjev v jedro, kjer sprožijo prepisovanje nekaterih genov (1).

Kronična ponavljajoča se vezava PAS na receptorje privede do trajnih sprememb v znotrajceličnih prenašalcih, kar povzroči dolgoročne spremembe v zvečanem ali zmanjšanem prepisovanju genov. Rezultati tega pa so dolgoročne spremembe v strukturi in delovanju živčnih celic, kar predstavlja podlago za zgoraj omenjene pojave senzitivizacije, tolerance na PAS ter pretirane aktivacije nevronov ob odtegnitvi (1).

## **VPLIV NEKATERIH PSIHOAKTIVNIH SNOVI NA MOŽGANE**

Upošteva farmakološki vidik, je zloraba PAS neposredno povezana z delovanjem PAS na njihove receptorje (Tabela 1). Nekoliko poenostavljeno; močnejša kot je

*Tabela 1. Mesto delovanja posameznih PAS. Zloraba PAS je neposredno povezana z delovanjem PAS na njihove receptorje. Okrajšave: GABA<sub>A</sub> – receptor za  $\gamma$  aminomasleno kislino podtipa A, 5-HT<sub>2</sub> – receptor za serotonin podtipa 2, EAK – receptorji za ekscitatorne amino kisline (Prirejeno po 14)*

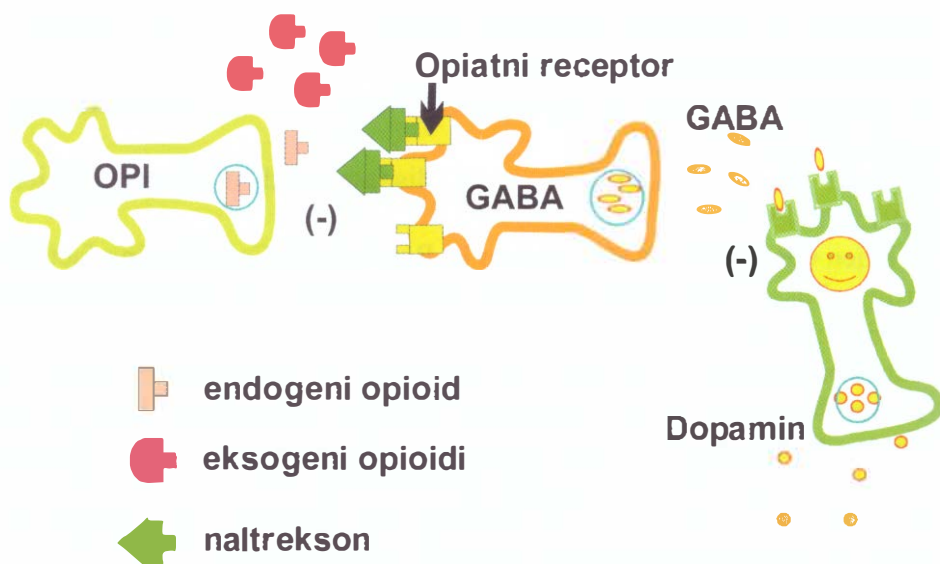
Skupina PAS	Mesto delovanja PAS
Opiati	Agonisti opiatnih receptorjev ( $\mu$ )
Psihostimulansi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kokain</li> <li>• Amfetamini</li> <li>• Nikotin</li> </ul>	Povečajo zunajcelične koncentracije dopamina Zavre ponovni privzem dopamina Zavrejo ponovni privzem in povečajo sproščanje dopamina Poveča sproščanje dopamina
Zaviralci osrednjega živčnega sistema <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazepini</li> <li>• Barbiturati</li> <li>• Alkohol</li> </ul>	Povečajo aktivnost GABA <sub>A</sub> receptorjev Povečajo aktivnost GABA <sub>A</sub> receptorjev in zavrejo receptorje za EAK Poveča aktivnost GABA <sub>A</sub> receptorjev in zavre receptorje za EAK
Halucinogeni <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSD in sorodne PAS</li> <li>• Ketamin</li> </ul>	Agonist 5-HT <sub>2</sub> receptorjev? Zavre delovanje EAK (disociacija)
Kanabis	Kanabinoidni receptorji
Kofein	Zavre delovanje adenosinskih receptorjev

vezava določene snovi na receptor, večji je učinek te snovi. Snovi lahko razdelimo v kontinuumu od popolnih agonistov do popolnih antagonistov. Ugotovljeno je bilo, da se z naraščanjem učinkovitosti posamezne PAS na receptorje, večja zasvojitveni potencial te snovi. Dodatno pa k zasvojitvenemu potencialu PAS prispeva še hitrost vstopa snovi v možgane, s katero zasvojitveni potencial narašča (14). PAS z velikim zasvojitvenim potencialom je kokain, ki deluje pri poskusnih živalih kot močan pozitiven ojačevalec (9,19). Čeprav kokain zavre privzem serotonina (5-HT), noradrenalina in dopamina (DA), pa ugotovitve kažejo, da je razvoj odvisnosti povezan z zaviranjem dopaminskega transportnega sistema, s čimer se poveča koncentracija dopamina v sinapsi (20,21).

## **MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA SINDROMA ODVISNOSTI Z ZDRAVILI**

Poglaviten cilj raziskav delovanja PAS je iskanje ustreznih načinov zdravljenja sindroma odvisnosti. Eden od načinov zdravljenja je zamenjava PAS s snovjo, ki ima daljši čas delovanja, vendar nižji intrinzični zasvojitveni potencial ter blažje toksične stranske učinke (18,22). Poleg nadomeščanja osnovnega učinka PAS mora nadomestna snov imeti tudi počasen začetek delovanja, dolgotrajno učinkovanje in počasno izzvenevanje delovanja. Metadon, npr., nadomesti ojačitveni potencial heroína, ima pri ljudeh dolgotrajen učinek in ne povzroča začetnega navala ugodja (angl. rush), ki poveča verjetnost razvoja odvisnosti (18). Težnja po razvoju zdravil za zdravljenje odvisnosti od PAS, zlasti od opiatov, izha-

ja iz ugotovitve, da pri večjem deležu pacientov način zdravljenja brez farmakoloških učinkovin ni uspešen (18). Potrebno pa je poudariti, da mora biti katerakoli oblika zdravljenja z zdravili podprta z ustreznim medicinskim in psihološkim pristopom (18). Če predpostavimo, da kronična raba PAS povzroči dolgotrajno spremembo v možganih, je iskanje snovi, ki bi odpravilo »kemično poškodbo« v možganih, najbolj smislen pristop v iskanju zdravila za zdravljenje odvisnosti od PAS (23). Za primer: zdravilo za zdravljenje sindroma odvisnosti od kokaina bi moralo zavreti tako začetni ojačitveni in evforični učinek kokaina, kot tudi dolgotrajno hrepenenje po njem (angl. craving), ki se pojavlja v dobi abstinence in vodi do recidiva (18). Ker pa vseh zgoraj navedenih pogojev ni mogoče doseči, zadošča, da zdravilo za zdravljenje odvisnosti od PAS izpolnjuje enega ali več naslednjih pogojev: zmanjšuje tveganje za razvoj odvisnosti, zmanjšuje dejavnike, ki spodbujajo vedenje povezano z zasvojenostjo od PAS, zmanjšuje obolevnost in umrljivost zaradi odvisnosti od PAS, zmanjšuje škodljivo rabo PAS in/ali lajša abstinenco od PAS ter znake in simptome povezane z odtegnitvenim stanjem in, ne nazadnje, tudi preprečuje recidiv (17,24). Naltrekson (Revia) npr. pomaga ohranjati abstinenco, tako da zmanjšuje željo po PAS. Uporablja se kot spremljevalno zdravljenje pri odvisnosti od alkohola ali opioidov. Naltrekson je čisti antagonist opiatov in nima potenciala za nastanek odvisnosti (Sl. 2). Jemanje naltreksona zmanjšuje občutek



Sl. 2. Delovanje naltreksona - celični nivo. Opioidi lahko posredno, z zaviranjem delovanja gabaergičnih interneuronov v ventralnem tegmentumu sprožijo sproščanje dopamina v akumbensu, tako da dezinhbirajo mezolimbične dopaminske nevrone. Naltrekson je čisti antagonist opioidov in nima potenciala za nastanek odvisnosti. Z vezavo na opiatne receptorje zmanjša delovanje opioidov na te receptorje, kar privede do zmanjšane sproščanja dopamina v postsinaptičnem nevronu ter zmanjšane evforičnega učinka opioidov (Poenostavljeno po 14,25).

evforije, ki ga zaradi sproščanja endorfinov povzroči alkohol. Podobno se zaradi naltreksona ob kompetitivni inhibiciji močno zmanjša evforičen učinek opioidov. Na ta način naltrekson uspešno zmanjšuje stopnjo recidivnosti, tudi ko bolniki kršijo abstinenco (25).

## ZAKLJUČEK

Spoznanje, da je sindrom odvisnosti bolezen možganov, na razvoj in potek katere pomembno vplivajo različni bio-psiho-socialni dejavniki, vpliva tudi na uspešnost zdravljenja sindroma odvisnosti. Znana so osnovna področja možganov, ki so vključena v razvoj in vzdrževanje sindroma odvisnosti od PAS. Nevrobiološka znanost pridobiva osnovna znanja o načinu prenašanja informacij med temi področji s pomočjo posameznih živčno-prenašalnih sistemov. Poglavitni cilj raziskav delovanja PAS je iskanje ustreznih načinov zdravljenja sindroma odvisnosti. Zaradi velike zapletenosti nevrobioloških mehanizmov, ki so podlaga sindromu odvisnosti, je za uspešno zdravljenje potreben multidisciplinarni pristop.

## LITERATURA

1. Nestler EJ. Neuroadaptation in addiction. In: Graham AW, Schultz TK, eds. Principles of addiction medicine. Chevy Chase: American Society of Addiction Medicine, Inc., 1998:57-72.
2. O'Brien CP McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. *Lancet* 1996;347:237-240.
3. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997;278:45-47.
4. O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion?. *J Psychopharmacol* 1998;12:15-22.
5. Čebašek-Travnik Z. Zloraba in odvisnost od psihoaktivnih snovi. In: Tomori M, Zihlerl S, eds. Psihijatrija. Ljubljana: Litterapicta, 1999:137-68.
6. Wikler A. Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:611-6.
7. Kilty JE, Lorang D, Amara SG. Cloning and expression of a cocaine-sensitive rat dopamine transporter. *Science* 1991;254:578-9.
8. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol* 1993;44:8-12.
9. Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:177-84.



10. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ. Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *J Addict Dis* 1996;15:55-71.
11. Hyytia P, Koob GF. GABAA receptor antagonism in the extended amygdala decreases ethanol self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 1995;283:151-9.
12. Kalivas PW, Nakamura M. Neural systems for behavioral activation and reward. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:223-7.
13. Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:37-67.
14. Nutt DJ. The neurochemistry of addiction. In: Graham AW, Schultz TK, eds. *Principles of addiction medicine*. Chevy Chase: American Society of Addiction Medicine, Inc., 1998:51-5.
15. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *J. Neurosci.* 1987;7:2445-64.
16. Vezina P, Giovino AA, Wise RA Stewart J. Environment-specific cross-sensitization between the locomotor activating effects of morphine and amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989;32:581-4.
17. Maurice T, Martin-Fardon R, Romieu P, Matsumoto RR. Sigma(1) (sigma(1)) receptor antagonists represent a new strategy against cocaine addiction and toxicity. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:499-527.
18. Kreek MJ. Opiate and cocaine addictions: challenge for pharmacotherapies. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:551-69.
19. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:170-6.
20. Parsons LH, Weiss F, Koob GF. Serotonin1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J Neurosci* 1998;18:10078-89.
21. Kuhar JM. Molecular pharmacology of cocaine: a dopamine hypothesis and its implications. *Ciba Found Symp* 1992;166:81-9.
22. Rothman RB. High affinity dopamine reuptake inhibitors as potential cocaine antagonists: a strategy for drug development. *Life Sci* 1990;46:PL17-21.
23. Ahmed SH, Walker JR, Koob GF. Persistent increase in the motivation to take heroin in rats with a history of drug escalation. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:413-21.
24. Klein M. Research issues related to development of medications for treatment of cocaine addiction. *Ann NY Acad Sci* 1998;844:75-91.
25. Rebolj K. Revia. In: Rebolj K, ed. *Psihiatrični vademecum*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 2002:476-9.