

sprzyjają sięganiu po narkotyki: obniżony poziom uspołecznienia, samokontroli, odpowiedzialności. Zwiększony poziom lęku, wysokie napięcie emocjonalne, brak zrównowazenia, patologiczny rozwój w dzieciństwie zwiększały ryzyko brania narkotyków. Profilaktyka powinna być ukierunkowana na rodzinę, młodzież, szkołę oraz pożyteczne zagospodarowanie wolnego czasu. Pomocą w tej pracy mogą być wolontariusze i grupy wsparcia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Atlas Przystępczości w Polsce Nr 2 (1999) - Instytut Wymiaru Sprawiedliwości, Oficyna Naukowa, Warszawa. -2. Cekiera Cz. (1985) - Toksykomania. Narkomania, lekomania, alkoholizm, nikotynizm. Warszawa PWN. -3. Cekiera Cz. (1994) - Ryzyko uzależnień. Lublin, TN KUL. -4. Cekiera Cz. (1999/3) - Psychoprofilaktyka uzależnień oraz terapia i resocjalizacja osób uzależnionych. Lublin, TN KUL. -4. Pycel A. (2000) - Społeczne i osobowościowe uwarunkowania sięgania młodzieży po środki psychotropowe. Lublin KUL. Praca dyplomowa, (msp). -5. Robson F. (1997) - Narkotyki. Kraków. Medycyna praktyczna. -6. Serwis Informacyjny Narkomania, nr 1/10, 1999, s. 9. -7. Skubida P. (1992)- Psychospołeczny obraz osobowości inhalantomanów. Lublin. KUL, Praca dyplomowa, (msp).

Adres autora:  
Katedra Psychoprofilaktyki Społecznej KUL  
Al. Raclawickie 14  
20-950 Lublin.

**Zbigniew Stanisław Herman**

## Mechanizmy lekozależności

### Drug - dependence mechanisms

Z Katedry Farmakologii i z Zakładu Farmakologii Klinicznej Śląskiej AM w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. Z. S. Herman

Punktem zwrotnym w rozwoju badań mechanizmów lekozależności było opracowanie metod samodrażnienia i samopodawania leków u gryzoni. W przebiegu lekozależności występują istotne zmiany w czynności pierwotnych i wtórnych neuroprzekaźników oraz zaburzenia genetyczne. Środki uzależniające powodują wzmocnienia pozytywne przez pobudzenie systemów neuronalnych dopaminergicznych, GABA-ergicznymi, aminokwasów pobudzających, syntezy tlenu azotu, oraz hamowania czynności neuronów adrenergicznych oraz serotonergicznych. Działając za pośrednictwem białek G omawiane środki zaburzają czynność wtórnych przekaźników, głównie nukleotydów cyklicznych. W pierwszym okresie powstawania lekozależności biorą udział geny wczesnej odpowiedzi komórkowej: białko wiążące AMP (CREB), c-fos, c-jun. Po długotrwałym stosowaniu leków uzależniających indukcja tych genów zanika, a pojawiają się geny zwane przewlektymi FRA (FD<sub>9</sub> related antigen). Zmiany genetyczne powodują zmiany czynności plastycznych mózgu, procesów pamięci, uczenia się i motywacji. Opisane fakty wskazują, że uzależnienie jest chorobą przewlekłą i nawrotną.

The turning point in the development of studies on drug addiction was the elaboration of self - stimulation and self - administration methods in rodents. During the addictive state deep changes in the function of primary and secondary neurotransmitters as well as in genetic material appear. Addictive drugs induce a positive reinforcement by the stimulation of dopaminergic, GABA-ergic, stimulatory aminoacid neuronal systems, the increase of nitric oxide synthesis, as well as inhibition of adrenergic and serotonergic neurons. Acting by means of G-proteins, the discussed drugs change the functions of secondary neurotransmitters, mainly the cyclic nucleotides. In the recent period of drug addiction, the genes of early celi response: cAMP response element binding protein (CREB), c-fos, c-jun take part. After long term addiction the induction of these genes is severely inhibited and the so called chronic genes appear e.g. fos related antigen (FRA). These genetic changes affect strongly plasticity of memory, learning and motivation processes. The mechanisms described above indicate clearly that drug addiction is a real chronic and recurrent illness.

**Słowa kluczowe:** lekozależność, zmiany neuroprzekaźników materiału genetycznego

## Key words: drug addiction, neurotransmitters genetic material changes

Lekozależność wywołuje zespół zachowania się człowieka charakteryzujący się: nieodpartą potrzebą (przymusem) zażywania leku (lub substancji nie będącej lekiem); zabezpieczeniem zapasów leku oraz objawami abstynencji po nagłym przerwaniu stosowania leku. Niektóre związki uzależniające wywołują tolerancję oraz zależność fizyczną.

Tolerancja charakteryzuje się zmniejszeniem efektu farmakologicznego po pewnym czasie stosowania tej pewnej dawki stosowanego leku.

Zależność fizyczna polega na występowaniu w okresie nagłego przerwania stosowania leku tzw. objawów abstynencji, odwrotnych do okresu w którym osoba uzależniona ma dostęp do związku uzależniającego.

Po odstawieniu środków pobudzających, amfetaminy, metylenodioksymetamfetaminy (MDMA-ecstasy), kokainy występuje zmęczenie, senność, depresja, wzrost łaknienia. Ecstasy wywołuje objawy silnego pobudzenia oraz duże odwodnienie organizmu, które może być przyczyną śmierci u nowicjuszy, którzy nie uzupełniają utraconej wody.

Po 8-12 h od odstawienia opioidów występuje rozszerzenie źrenic, silny niepokój, drżenia mięśniowe, bezsenność, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, gwałtowne bóle brzucha, biegunka (odwodnienie, zapaść).

Zmiany w zachowaniu się są spowodowane zaburzeniami procesów motywacyjnych i emocjonalnych kierujących popędami wpływającymi na odruchy przygotowawcze oraz subiektywnymi doznaniem związanymi z popędami. (Koob i Le Mool 1997, Przewłocki i Przewłocka 2000).

## MECHANIZMY UZALEŻNIEŃ

Drogę do wyjaśnienia tych mechanizmów otworzyły odkrycia samodrażnienia (self-stimulation) i samopodawania (self-administration) środków uzależniających. Samodrażnienie polega na naciskaniu przycisku lub dźwigni, które powoduje przepływ prądu elektrycznego przez elektrodę zaimplantowaną do mózgu. Okazało się, że zjawisko to występuje w zależności od struktury mózgu, w której umieszczono elektrodę i występuje wtedy gdy drażnienie powoduje odczucie subiektywne przyjemne. Następuje więc działanie wzmacniające, nazywane wzmocnieniem pozytywnym (dawniej działaniem „nagradzającym”). Podobnym do samodrażnienia zjawiskiem jest samopodawanie drogą dożylną lub domózgową związków powodujących wzmocnienie pozytywne (alkohol, opioidy, benzodiazepiny, środki psychostymulujące). Inną cechą środków uzależniających jest stopniowe zwiększanie pewnego typu reakcji nazywane z angielskiego sensytyzacją. (Koob, 1992; Kornetsky i Porrino, 1992).

Rola pierwotnych neuroprzekaźników mózgowia w mechanizmach uzależnień lekowych.

## UKŁAD DOPAMINERGICZNY

Najistotniejszym systemem neurotransmisji dopaminergicznej wywołującym uzależnienie jest układ mezolimbiczny. Składa się on z ciał komórkowych neuronów dopaminergicznych (NDA) znajdujących się w polu brzusznej nakrywki (VTA), z których biegną włókna do jądra półleżącego (NAS), jądra ogoniastego, kompleksu migdałowego i kory przedczołowej.

Warunkiem wzmocnienia pozytywnego jest pobudzenie NDA w VTA i wzrost wydzielania dopaminy w NAS. Ten mechanizm inicjują substancje uzależniające o bardzo różnych efektach farmakologicznych: kokaina, amfetamina (działanie bezpośrednie na NDA), opioidy, etanol, nikotyna, tetrahydrokanabinol (działanie pośrednie na NDA). Wielokrotne podawanie wszystkich wymienionych środków wywołuje podobne zmiany zachowania się (niepohamowane zażywanie - craving, pobudzenie ruchowe) co wskazuje na to, że te związki mogą powodować podobne zmiany adaptacyjne komórkowe i molekularne w układzie dopaminergicznym mezolimbicznym.

Etanol wywołuje silne wzmocnienia pozytywne także przez pobudzenie neuronów GABA-ergicznymi (GABA) zlokalizowanych w części siatkowej istoty czarnej, gdyż antagoniści GABA wyraźnie osłabiają to działanie etanolu. (Kalivas i Dolly, 1993; Wolf i wsp. 1993).

## UKŁAD ADRENERGICZNY

Z trzech szlaków biorących udział w powstaniu uzależnień najważniejszym jest szlak grzbietowy. Tworzą go aksony komórek umiejscowionych w miejscu sinawym (LC) dochodzące do struktur limbicznych i kory mózgowej. W błonach komórkowych neuronów adrenergicznych znajdują się receptory opioidowe mi i kappa oraz alfa<sub>2</sub>-adrenergiczne. Długotrwałe podawanie opioidów powoduje hamowanie czynności receptorów mi oraz alfa<sub>2</sub>. Etanol hamuje aktywność układu adrenergicznego. W okresie abstynencji opioidowej i etanolowej stwierdzono gwałtowne pobudzenie neuronów adrenergicznych. Dlatego w hamowaniu objawów opisanej abstynencji stosuje się dawno stosowany lek hipotensyjny klonidynę, która pobudzając presympatyczne receptory alfa<sub>2</sub> - adrenergiczne, silnie hamuje uwalnianie noradrenaliny z neuronów i wyraźnie osłabia aktywność układu adrenergicznego i w konsekwencji hamuje objawy abstynencji. (Aghajanian, 1978).

## UKŁAD SEROTONINERGICZNY

Ciała komórkowe syntetyzujące 5-hydroksytryptaminę (5-HT) znajdują się w jądrach szwu linii\*środkowej śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego, skąd biorą początek aksony biegnące do układu limbicznego, jąder podstawy i kory mózgowej. Uzależnienie alkoholowe prowadzi do zmniejszenia aktywności

układu serotonergicznego. Wykazano, że pobudzenie receptorów 5-HT<sub>2c</sub> i 5-HT<sub>3</sub> przez swoiste inhibitory wychwyty zwrotnego 5-HT stosowane jako leki antydepresyjne (fluoksetyna, fluwoksamina) oraz prekursorzy 5-HT wyraźnie zmniejszają picie alkoholu. (Kostowski, 1992, 1994).

## UKŁAD GABA-ERGICZNY

Kwas gamma-aminomasłowy GABA jest najważniejszym neuroprzekaznikiem hamującym czynność neuronów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) działającym na trzy swoiste receptory: A, B, i C. Pobudzenie receptora GABA<sub>A</sub> wywołuje działanie przeciwłękowe, przeciwdrgawkowe, nasenne oraz zwiótczenie mięśni szkieletowych. Na ten receptor, który jest w rzeczywistości kompleksem składającym się z receptorów GABA oraz receptorów benzodiazepinowych działają benzodiazepiny oraz etanol. Głównym czynnikiem nagradzającym wymienionych substancji jest działanie przeciwłękowe wywołane bezpośrednio przez receptory GABA-ergiczne, modulujące aktywność NDA w jądrze brzuszonym nakrywki. (Hyytia i Koob, 1995).

Akamprozat (Campral) - acetylohomotaurynian wapniowy, najnowszy lek stosowany w leczeniu alkoholizmu jest analogiem GABA. Hamuje on efekty aminokwasów pobudzających, a w konsekwencji wzrost napływu jonów do komórek. Akamprozat pobudza receptory GABA<sub>A</sub> i nasila wychwyty GABA do synaptosomów. Pobudza też receptory 5-HT<sub>1A</sub> oraz 5-HT<sub>2A</sub>, natomiast hamuje on czynność neuronów adrenergicznych. Lek ten nie potęguje ostrych i przewlekłych objawów toksycznych alkoholu, nie działa przeciwłękowo i uspokajająco. Jest pierwszym lekiem ułatwiającym utrzymanie abstynencji od alkoholu po jego 1-4 tygodniowym odstawieniu. W 11-tu kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u 3338 alkoholików, po 6-miesiącach stosowaniu akamprozatu abstynencja od alkoholu wystąpiła u 35% osób (v.s. placebo 25%), a po 12 mies. leczeniu u 33% (v.s. placebo 21%). Dawkowanie 666mg co 8h. (O'Brien 1997, Sass i wsp., 1996, Swift, 1999).

## UKŁAD AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

Układ glutaminergiczny ma istotny udział w powstaniu uzależnień. Receptory tego układu są rozmieszczone głównie postsynaptycznie. Są to receptory, z którymi łączą się NMDA (N-metylo-D-asparaginyan), AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksalopropionowy) oraz kwas kainowy (KA).

Znajdują się one w dużych ilościach w układzie limbicznym, jądrach podstawy i korze mózgu. Pobudzenie tych receptorów powoduje trwałe zmiany plastyczne i adaptacyjne synaps, istotne dla procesów pamięci i uczenia się (powstawanie trwałych uzależnień). (Fitzgerald i wsp., 1996).

Etanol zaburza czynności receptorów NMDA (prowadzi do rozwoju tolerancji, którą zmniejsza podawanie antagonistów tych receptorów). Opioidy i kokaina

modyfikują funkcję receptorów AMPA (nasilają „syntetyzację” na środki uzależniające). Pobudzenie receptora NMDA aktywuje syntazę tlenu azotu (NOS), a zatem zwiększenie tlenu azotu (NO) w neuronach. Inhibitory NOS podobnie jak antagoniści NMDA hamują rozwój tolerancji oraz niektóre objawy abstynencji. (Przewłocka i wsp., 1996)

## UKŁADY OPIOIDOWE

Jak dotąd wykazano, że różne leki uzależniające wywołują wzrost ekspresji genu prodynorfinowego w prążkowie i jądrze półleżącym oraz wzrost gęstości receptorów kappa-opioidowych. (Przewłocka i wsp., 1996., Przewłocka i wsp., 1996b). Przewlekłe podawanie opioidów prowadzi do wzrostu aktywności neuronów syntetyzujących peptydy działające przeciwstawnie do opioidów: cholecystokinina (CCK), neuropeptyd FF oraz tyreoliberynę (TRM). (Stanfa i wsp., 1994). Stwarza to możliwość poszukiwania wśród analogów peptydów opioidowych nowych leków zwalczających uzależnienia od opioidów.

Obecnie w łagodzeniu objawów abstynencji w początkowym leczeniu uzależnienia opioidowego stosuje się metadon (działający 12–24h), jego analog levacetylmethadol, działający 72h (podawany co drugi dzień, lub 3 razy tygodniowo); klonidynę oraz jej analog lofeksydynę. Celem skrócenia okresu objawów odstawienia leków uzależniających stosuje się bardziej intensywną terapię polegającą na dożylnym podawaniu naloksonu z równoczesnym wywołaniem bardzo silnego uspokojenia za pomocą dożylnego podawania midazolamu (Kostowski, 1994).

## KORTYKOLIBERYNA (CRF)

Neurony syntetyzujące CRF wywołują u osób uzależnionych zaburzenia hormonalne oraz zachowania lękowe i efekty awersyjne wywołane odstawieniem, związków uzależniających. (Przewłocki R., Przewłocka B., 2000).

Receptory dopaminergiczne oraz receptory opioidowe wywierają swoje funkcje za pośrednictwem białek G. Mają one podstawowe znaczenie dla powstawania wzmocnienia pozytywnego po stosowaniu leków uzależniających. Istnieją receptory opioidowe m<sub>h</sub> 1<sub>2</sub>, delta i kappa. Morfina ma duże powinowactwo do receptora m<sub>n</sub>, a słabe do receptora m<sub>i</sub>. Wzmocnienie pozytywne jest związane z receptorem m<sub>h</sub>, swoisty antagonistą receptora m<sub>h</sub> naloksazyne znosi wzmocnienie pozytywne wywołane morfina. Receptor delta nie bierze udziału w powstaniu wzmocnienia pozytywnego wywołanego przez morfina. Selektynni agoniści receptora delta mogą wywierać korzystniejsze działanie przeciwbólne w porównaniu z agoniistami receptora m<sub>i</sub>. Agoniści receptorów delta wykazują mniejszy potencjał zaleźności, nie wywołują hamowania ośrodkowego oraz nie działają na przewod pokarmowy. Ludzki receptor delta jest kodowany Przez gen zlokalizowany na chromosomie 1p34. Aktywacja receptorów

opiodowych mi i delta zwiększa uwalnianie dopaminy z neuronów jądra półleżącego za pomocą zmniejszenia funkcji interneuronów GABA, które hamują układ dopaminergiczny. Aktywacja receptora kappa wywołuje stany awersyjne i dysforyczne. (Przewłocki i Przewłocka, 2000).

Wewnątrzkomórkowa transmisja sygnału za pomocą wtórnych przekazywników.

## BIAŁKA G

Wiążą one receptor z systemami efektorowymi komórki, czyli z wtórnymi przekazywnikami, którymi są nukleotydy cykliczne, kanały jonowe, enzymy biorące udział w procesach fosforylacji, fosfoproteiny. Środki uzależniające powodują zmiany funkcjonalne podjednostek białek G (alfa, beta, gamma) oraz zmiany ekspresji genów kodujących poszczególne podjednostki. Opioidy i kokaina zmniejszają ekspresję genu kodującego podjednostkę alfa białek G<sub>j</sub> w mózgu. Osłabienie interakcji pomiędzy receptorami opiodowymi, a białkami G prowadzi do powstania tolerancji. (Przewłocka i wsp., 1994).

## CYKLICZNY AMP (cAMP)

Długotrwałe podawanie opiodów zwiększa aktywność cykazy adenylenowej, kinazy zależnej od cAMP, fosfokinazy A. Wykazano, że opisane efekty biochemiczne stanowią odpowiedź adaptacyjną neuronów, szczególnie znajdujących się w miejscu sinawym. Wzrost poziomu cAMP w niektórych drogach neuronalnych może być przyczyną uzależnienia (syntetyzacji) na lek polegającego na nasilaniu reakcji na kolejne podawanie dawki leku. (Kostowski, 1999, Nestler i Aghajanian, 1997).

## CZYNNIKI GENETYCZNE

Jądrowe czynniki transkrypcyjne są białkami wiążącymi się ze swoistą sekwencją DNA w części promotorowej genu. Są one indukowane przez cAMP. Leki uzależniające podane jednorazowo obniżają poziom cAMP. Natomiast opiody, kokaina i etanol podawane przewlekłe zwiększają stężenie tego cyklicznego nukleotydu min. w jądrze przyległym przegrody. cAMP aktywuje niektóre czynniki transkrypcyjne, głównie czynnik CREB (cAMP response element binding protein).

Zmiany czynników transkrypcyjnych wywołane uzależnieniami lekowymi wywołują procesy adaptacyjne w neuronach powodujące w konsekwencji zmiany plastyczne procesów pamięci, uczenia się i motywacji. W okresie odstawienia środków uzależniających występuje nasilenie procesów awersyjnych. Innymi genami wczesnej odpowiedzi komórkowej, które biorą udział w mechanizmach

uzależnienia są geny c-fos i c-jun. Związki uzależniające podawane krótkotrwale powodują indukcję tych genów szczególnie w strukturach mózgowia mających istotne znaczenie w występowaniu uzależnień. W miarę przedłużania podawania substancji uzależniających indukcja tych genów zanika a pojawiają się geny zwane przewlekłymi (chronicznymi) FRA (Fos related antigen), szczególnie izoformy A FosB, będące skróconymi wariantami białka transkrypcyjnego FosB. Uczestniczą one w procesie wytwarzania się przewlekłej adaptacji procesów neuronalnych spowodowanych długotrwałym stosowaniem substancji uzależniających. (Deary i wsp., 1990, Grandy, 1989, Kostowski, 1999, Przewłocki, Przewłocka, 2000).

U osób z zespołem zależności alkoholowej stwierdzono następujące zmiany genotypu.

Polimorfizm genu DRD2 egzon 8 RFLP powoduje częstszą nawrotność picia, występowanie depresji i większą tendencję do samobójstw. Chorzy z krótkimi allelami DRD4 egzonu 3VNTR mieli większą motywację do leczenia.

Allel A9 (9 powtórzeń tandemów) genu nośnika dopaminy występował dwukrotnie częściej u chorych z drgawkami alkoholowymi i majaczeniem drżennym. Zmiany genu nośnika serotoniny SL C6A4 powodowały asocjalne zaburzenia osobowości.

Występowanie wariantów egzonów GABAB powodują zaburzenia osobowości. (Samochowiec, 1999).

Ponieważ przytoczone dane dotyczą tylko niewielkiej ilości zbadanych dotąd czynników transkrypcyjnych duże obszary czynników genetycznych biorących udział w uzależnieniach pozostają nieznane.

Dramatyczne postępy w zakresie poznania przynajmniej częściowo mechanizmów powstawania uzależnień, znalazły bardzo niewielkie zrozumienie społeczne, że są to w istocie stany chorobowe. Większość społeczeństw oraz ich władz uważa, że uzależnienia lekowe należy rozwiązywać za pomocą kryminalnego systemu prawnego. Główną barierą przełożenia skromnych osiągnięć leczniczych do praktyki jest tendencja wyłączenia ludzi uzależnionych ze społeczeństwa podobnie jak to było kiedyś z trędowatymi. Istnieje przepaść pomiędzy poglądem, że uzależniony to zły człowiek a faktem, że jest to chory człowiek.

Obecnie udowodniono, że w mózgu człowieka uzależnionego wyższe czynności umysłowe są istotnie jakościowo inne od tych czynności mózgu normalnego. Uzależnienie jest przewlekłą i nawrotną chorobą. (Leshner, 1977).

## PIŚMIENNICTWO

1. Aghajanian G.K.: Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*, 1978, 267, 186-188. -2. Derry A., Ginrich J.A., Falardea P., Freman Jr RT, Mates MD, Caron MG.: Molecular cloning and expression of the gene for a human *Di* dopamine receptor. *Nature*, 1990, 347, 72-76. -3. Fitzgerald L.W., Ortiz J., Hamedani A.G., Nestler E.J.: Drugs of abuse and stress increase the expression of Glu Ri

and NMDA R<sub>1</sub> glutamate receptor subunits in the rat ventral area: common adaptations among cross - sensitizing agents. *J. Neurosci.*, 1996, 16, 274-284. - 4. Grandy D.K., Marchionni M.A., Makam H., Civelli O.: Cloning of the cDNA and gene for a human D<sub>2</sub> dopamine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 9762-9766. -5. Hyttia P., Koob G.F.: GABA<sub>A</sub> receptor antagonism in the extended amygdala decreases ethanol self-administration in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 283, 151-159. -6. Kalivas P.W., Dolly P.: Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. I Dopamine axon terminals. *J. Neurosci.*, 1993, 13, 266-275. -7. Koob G.F.: Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13, 177-184. -8. Koob G.F., Le Moal M.: Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 1997, 278, 52-57. -9. Kornetsky C, Porrino L.J.: Brain mechanisms of drug - induced reinforcement. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 1992, 70, 59-77. - 10. Kostowski W.: Perspektywy postępu farmakoterapii uzależnienia alkoholu w świetle rozwoju wiedzy o mechanizmach działania środków uzależniających. *Post. Psych. Neurol.*, 1994, 3, 309-324.

11. Kostowski W.: Trwały i nawrotowy charakter uzależnień: poszukiwanie podłoża molekularnego. *Alkoholizm i Narkomania*, 1999, 37, 503-514. -12. Kostowski W.: Effects of ethanol preference in the rat. *Alcohol*, 1992, 9, 283-286. -13. Leshner A.J.: Addiction is a brain disease and it matters. *Science.*, 1977, 278, 45-47. -14. Nestler E.J., Aghajanian K.: Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 1997, 278, 58-62. -15. O'Brien C.P.: A range of research - based pharmacotherapies for addiction. *Science*, 1997, 278, 66-70. -16. Przewłocka B., Lasoń W., Przewłocki R.: The effect of chronic morphine and cocaine on Gs and Go protein messenger RNA levels in the rat hippocampus. *Neurosci.*, 1994, 63, 1111-1116. -17. Przewłocka B., Turchan J., Lasoń W., Przewłocki R.: The effect of single and repeated morphine administration on prodynorphin system activity in nucleus accumbens and striatum of the rat. *Neurosci.* 1996., 70, 749-754. -18. Przewłocka B., Turchan J., Machelska H., Łabuz D., Lasoń W.: Nitric oxide synthase inhibitor L - NAME prevents amphetamine induced prodynorphin gene expression in the rat. *Prog. Neuro - Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1996., 20, 1229-1237. -19. Przewłocki R., Przewłocka B.: Neurologiczne podstawy uzależnień lekowych. *Psychologia, Etologia, Genetyka*, 2000, 1, 89-111. -20. Samochoń J.: Molekularno - biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej. *Rozprawa habilitacyjna*. Shaker Verlag, Aachen 1999, 1-296.

21. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglerberger W.: Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo - controlled study on alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996, 53, 673-680. -22. Stanfa L., Dickenson A., Xu X - J, Wiesenfeld - Hallin Z.: Cholecystocinin and morphine analgesia: variations on a theme. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 65-66. -23. Swift R.M.: Drug therapy for alcohol dependence. *Cl. New. Engl. J. Med.* 1999, 1482-1490. -24. Turchan J., Przewłocka B., Lasoń W., Przewłocki R.: Effects of repeated psychostimulant administration on the prodynorphin system activity in the rat brain. *Neurosci.* 1998, 85, 1051-1059. -25. Wolf M.E., White P.J., Nassar R., Broderson R.J.,

Khansa M.R.: Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1993, 264, 249-255.

Adres autora:

Katedra Farmakologii  
Zakład Farmakologii Klinicznej Śląskiej AM  
ul. Medyków 18  
40-752 Katowice