

# ADICCIONES TÓXICAS Y NO TÓXICAS NEUROFISIOPATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

Autor

**Dr. Patricio Cristóbal Rey**

Médico Psiquiatra - Especialista Universitario en Psiquiatría y Psicología Médica.  
Jefe de Secciones Derivación y Orientación Terapéutica y Salud Mental en Adolescencia.  
Jefe de Trabajos Prácticos y Coordinador Titular de Salud Mental del Internado Anual Rotatorio  
Sede Hospital de Clínicas, Departamento de Salud Mental.  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. UBA.  
Profesor Titular de Psicofarmacología y Tratamiento de las Adicciones.  
Posgrado de Adicciones Tóxicas y No Tóxicas. UNTREF.  
Especialista en Sistemas de Salud y Seguridad Social, Instituto Universitario ISALUD.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
ADICCIONES TÓXICAS Y NO TÓXICAS.....	3
VÍA DOPAMINÉRGICA MESOLÍMBICA.....	4
MOTIVACIÓN E INCENTIVO .....	6
ABSTINENCIA .....	7
TRATAMIENTO .....	9
CONCLUSIÓN .....	12
BIBLIOGRAFÍA .....	13

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad siempre que se habla de adicciones se piensa solamente en drogas, sin tomar en cuenta que el síntoma patognomónico de todos los trastornos adictivos es una determinada conducta sin freno ni control, que se constituye como estereotipada y autodestructiva para el paciente en cualquiera de sus diferentes dimensiones vitales. Este síntoma complejo, como es la desinhibición sobre determinada conducta que al comienzo puede ser un hábito placentero, luego va mutando en displacentero y, ganando terreno en la vida del paciente, llega a ser único y dominante.

Por lo que veremos en éste trabajo entonces, el concepto de adicción no se limita solo al consumo irrefrenable de sustancias, sino que también existe un patrón conductual estereotipado y asociado a una recompensa inmediata relacionada a algún tipo de transgresión, riesgo o expectativa sobrevalorada. El paciente no lo evita, no porque no quiera, sino porque no lo registra como síntoma, como tampoco registra el riesgo como miedo, sino como placer e incluso gratificación.

## ADICCIONES TÓXICAS Y NO TÓXICAS

Por lo dicho anteriormente, podemos decir que existen dos tipos de adicciones a tener en cuenta: las tóxicas, químicas o con sustancia, y las no tóxicas, conductuales o sin sustancia. En función de ésta disquisición inicial, es importante advertir que todo lo que se refiere a morfología de los circuitos cerebrales y neurofisiología de los mismos, vale por igual para ambos grupos de pacientes, aunque la evidencia solo esté basada en los estudios de la acción de drogas de abuso sobre el cerebro (1,2).

Dicho esto podemos aclarar que en las adicciones no tóxicas, donde no hay sustancia de por medio, existe una adicción a determinada conducta que el paciente no puede controlar, como sucede por ejemplo en la ludopatía. Por el contrario, en las adicciones tóxicas no solo existe la adicción a la sustancia de por sí, sino que también existe una adicción conductual subyacente siempre presente y, que se pondrá de manifiesto, sobre todo en los tratamientos a largo plazo o de deshabitación (1,2).

El desarrollo de toda adicción o dependencia, puede considerarse como parte de un proceso de aprendizaje cerebral, en el sentido de que las interacciones entre las conductas, las sustancias psi-

coactivas, las vías cerebrales implicadas y los estímulos asociados, producen cambios perdurables que se manifiestan en síntomas psíquicos, emocionales y comportamentales (1,2).

Una persona que tiene una adicción conductual y/o consume una sustancia tanto sea activadora como depresora del sistema nervioso central, experimenta un efecto psicoemocional gratificante vinculado a la recompensa biológica y, en la medida que se reitera va reforzando, vía activación, circuitos cerebrales que aumentan la probabilidad de que ese comportamiento se repita (1, 2, 3).

El cerebro dispone de sistemas que han evolucionado y se han complejizado para guiar y dirigir el comportamiento hacia estímulos esenciales para la supervivencia. Ejemplo de esto son las emociones primarias y sus estímulos asociados, representantes de dichos sistemas inextricablemente ligados a la supervivencia del individuo y la especie.

Las emociones primarias están representadas entonces por el hambre, la sed, el miedo, la agresividad y el sexo. Poseen sus propias vías específicas preestablecidas, no pasan por la cognición y siempre tienen un correlato psíquico y/o somático que, a su vez, son determinantes de comportamientos complejos para la concreción de los objetivos respectivos (1, 2, 4).

En las adicciones tóxicas y no tóxicas entonces, se activan artificialmente estas mismas vías pero de forma mucho más intensa, produciendo un aumento de la motivación para continuar con este comportamiento. Así pues, la dependencia es el resultado de una interacción compleja de los efectos fisiológicos de las conductas y las sustancias de abuso sobre dichos sistemas cerebrales asociados a la motivación, las emociones primarias y el sistema de recompensa, generando un reforzamiento de gratificación psicobiológica como proceso de aprendizaje cerebral, que crea una ligazón automática, irracional y sobredimensionada, entre los comportamientos adictivos, las sustancias y las señales relacionadas con ellas (1, 2, 3, 5).

## VÍA DOPAMINÉRGICA MESOLÍMBICA

En relación a las adicciones tóxicas, es sabido que las diferentes drogas de abuso son numerosas, tienen gran diversidad molecular y poseen dos mecanismos de acción: un mecanismo de acción primario o la acción directa de la droga y uno secundario o indirecto.

El mecanismo de acción primario es el característico de cada droga, sea ésta psicoestimulante o depresora y, el mecanismo secundario, es el resultado de la activación de la vía dopaminérgica

mesolímbica. Ésta se encuentra situada en el mesencéfalo y se encuentra implicada en la gratificación y la recompensa como principal circuito en el desarrollo de dependencia y abstinencia en ambos tipos de adicciones (2, 6, 7). Ver figura 1.

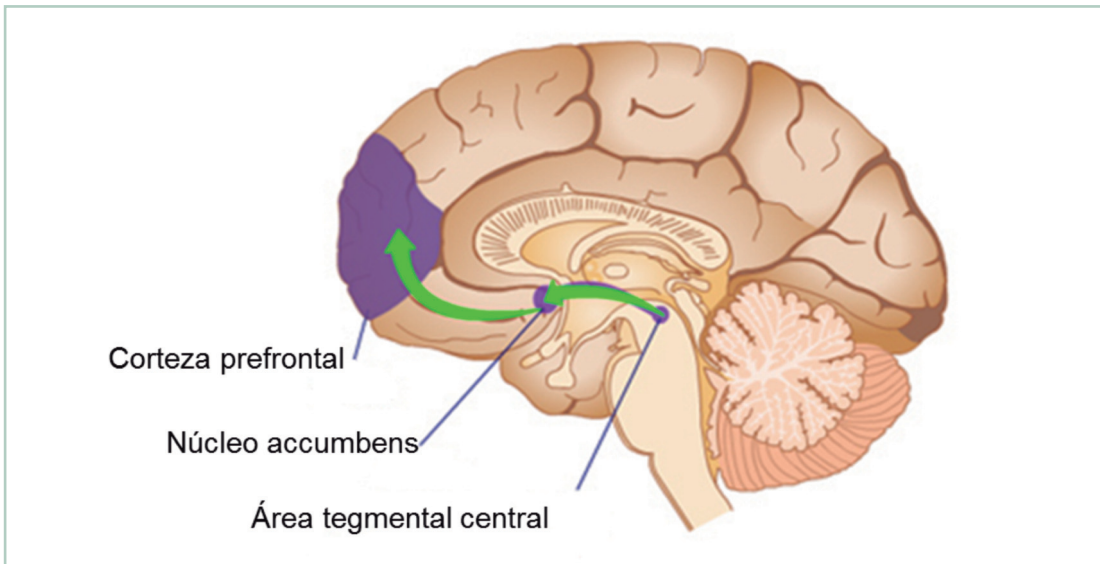


Figura 1: Circuito de recompensa

La vía dopaminérgica mesolímbica nace en el área tegmental ventral y su activación durante un episodio agudo induce el incremento en la tasa de liberación de dopamina y una regulación al alza en los niveles de AMPc en el núcleo accumbens y la amígdala extendida, áreas que se relacionan decisivamente con la recompensa y con el aprendizaje para el consumo. (1,5).

Lo que sabemos en relación a las adicciones tóxicas, es que la acción directa de los psicoestimulantes como anfetamina y cocaína, incrementa directamente la liberación de dopamina en dicha vía por medio de la inhibición de su transportador o con el aumento de la exocitosis, solo en el caso de anfetamina (7, 8, 9, 10).

Los opiáceos actúan sobre receptores opioides tipo mu e inhiben las interneuronas gabaérgicas y estimulan las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (7,11).

El alcohol y la nicotina activan los circuitos locales opioides de encefalinas del área tegmental ventral y estimulan sus neuronas (7, 11, 12).

La nicotina también actúa directamente sobre receptores nicotínicos localizados en las neuronas del área tegmental ventral y del núcleo accumbens, y estimulan la actividad dopaminérgica mesolímbica (13).

Los cannabinoides actúan sobre receptores tipo CB1 localizados en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y el núcleo accumbens; y la fenciclidina y el éxtasis aumentan la liberación de glutamato en el área tegmental ventral que, a su vez, estimula las neuronas dopaminérgicas (14).

Los ansiolíticos benzodiazepínicos y el alcohol actúan sobre receptores tipo GABA A en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal que, a su vez, modulan la actividad dopaminérgica procedente del área tegmental ventral en dichas áreas (15).

Por lo tanto podemos afirmar que el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, son dos zonas fuertemente interconectadas y muy importantes para el desarrollo de dependencia. El área tegmental ventral es una zona rica en neuronas que contienen dopamina. Los cuerpos celulares de estas neuronas envían proyecciones hacia regiones del cerebro implicadas en las emociones primarias, el pensamiento, la memoria y la planificación y ejecución del comportamiento (4,15).

El núcleo accumbens es una zona del cerebro implicada en la motivación y el aprendizaje y en la jerarquización del valor motivacional de los estímulos. En los episodios agudos, en ambos tipos de adicciones, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo que traduce un estímulo importante en la recompensa y el reforzamiento (4,15).

## MOTIVACIÓN E INCENTIVO

Motivación e incentivo son conceptos importantes en las adicciones. Se ha demostrado que la vía dopaminérgica mesolímbica está implicada en los procesos motivacionales a través de la gratificación, la recompensa y el refuerzo positivo. Esto significa que el cerebro concede preponderancia a los estímulos reconocidos como importantes para la supervivencia del individuo. La motivación consiste en la asignación de recursos atencionales y conductuales a los estímulos en función de sus consecuencias previstas (16).

Los incentivos son estímulos que provocan una respuesta en función de sus consecuencias previstas. Por ejemplo, si una persona no tiene hambre, los estímulos visuales y olfativos asociados a la comida (incentivos) tendrán escaso efecto sobre su comportamiento o atención (motivación). En cambio, si tiene hambre, el hecho de ver y oler la comida llama su atención haciendo que empren-

da las acciones necesarias para obtenerla. Si tiene hambre y no dispone de medios para obtener comida, podría llegar a robarla o cometer un delito con tal de conseguirla. Esto se conoce como respuesta incentivo-motivacional, o sea, la respuesta en función tanto del valor incentival del estímulo como de la motivación para lograr el objetivo (16).

En ambos tipos de adicciones, se activan repetidamente los sistemas motivacionales del cerebro que, normalmente, son activados por estímulos importantes para la supervivencia como la comida, el agua, el peligro y el sexo. El cerebro es, de alguna manera, engañado por las conductas adictivas y las sustancias, que lo llevan a responder como si éstas y los estímulos asociados a ellas fueran trascendentes para la supervivencia y biológicamente necesarios (16).

A medida que la exposición se repite, se van formando engramas de aprendizaje por lo que la asociación se intensifica, se hace cada vez más fuerte y produce una respuesta neuroquímica y conductual cada vez mayor. Esto se conoce como sensibilización al incentivo, y consiste en el hecho de que en ambos tipos de adicciones, los estímulos asociados adquieren cada vez más importancia motivacional y conductual (16).

Mediante procesos de aprendizaje asociativo, la motivación para consumir puede ser activada intensamente por estímulos (objetos, personas, lugares, y situaciones) asociados al consumo, causando así el intenso deseo que puede vencer a la persona para que vuelva a consumir, incluso tras largos períodos de abstinencia. Esto también ayuda a entender porqué los síntomas de abstinencia, por sí solos, no son suficientes para explicar todas las manifestaciones de la dependencia, puesto que incluso las personas que han abandonado completamente el consumo por largos períodos de tiempo, pueden volver a recaer tras verse expuestos a una amplia gama de situaciones diferentes (16).

Al reflexionar sobre la dependencia es importante recordar que a lo largo de su vida, muchas personas pueden tener diferentes conductas adictivas y probar determinadas sustancias potencialmente productoras de dependencia, pero la mayoría no se vuelve adicta. La susceptibilidad a la dependencia también presenta diferencias individuales que se deben a factores ambientales, culturales y constitucionales (16).

## **ABSTINENCIA**

Los cambios morfofuncionales a nivel cerebral antes comentados, participarán también en la emergencia de los síntomas de la abstinencia tras el consumo. Dichos cambios serán los responsables de la sintomatología somática (conductual y vegetativa) y emocional de la abstinencia. En el ser

humano, el cuadro clínico es de mayor o menor gravedad según el tipo de adicción y/o sustancia.

Así, los opiáceos y el alcohol, producen los síndromes de abstinencia más graves, con riesgo de vida por severa inestabilidad hemodinámica. Los opiáceos inducen una abstinencia florida con anhedonia, depresión, temblor, sudoración, molestias abdominales, diarrea, hipertensión, etc. El alcohol puede producir delirium o síndrome confusional agudo con delirios, alucinaciones visuales, agitación e intensa inestabilidad neurovegetativa. Otras drogas, como la cocaína, producen cuadros de abstinencia que, si bien pueden requerir atención médica o psiquiátrica, por lo general no presentan riesgo de vida (11,17).

Durante el consumo, respecto a la acción neurofisiológica de los opiáceos y psicoestimulantes tanto en humanos como animales de experimentación, se ha observado una hiperreactividad en áreas mesolímbicas, sobre todo la amígdala y amígdala extendida, así como en otras áreas como el locus coeruleus, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo. Los cambios en las áreas límbicas se relacionarían con la sintomatología emocional del síndrome, mientras que los otros centros participarían en la sintomatología somática (conductual y autónoma) de la abstinencia (7,18).

Una vez que el sujeto ha superado la fase aguda o sintomática manifiesta de abstinencia, comienza la fase crónica o asintomática latente a largo plazo. Durante dicha fase, el sujeto puede superar definitivamente su adicción con apoyo médico y psicoterapéutico adecuado, pero tienen lugar fenómenos importantes que suelen originar la recaída de un número importante de sujetos en el consumo (5,19).

El ansia de consumo o craving y la abstinencia condicionada, son estos fenómenos a tener en cuenta y ambos presentan un marcado carácter psicoemocional. Durante dicho período, el sujeto presenta deseos imperiosos de volver a consumir y, durante la abstinencia condicionada, aparece sintomatología abstinenta, a veces sin razón aparente. Ambos fenómenos se disparan en situaciones ambientales y emocionales determinadas, como estrés, estímulos asociados, etc (4, 5, 19).

No se conocen claramente las bases neurobiológicas de este fenómeno, pero se sabe que se relaciona con el proceso de sensibilización de la fase de consumo crónico de la droga que, como se ha explicado, origina cambios permanentes de los circuitos mesolímbicos. Parecería ser que aquellas vías estimuladas durante los períodos de consumo, permanecen activas en estado de latencia, esto es, sensibilizadas para cualquier estímulo subumbral, por lo que ya no será necesaria la reexposición directa a una sustancia o una conducta adictiva, sino que solo con la presencia de alguno de los estímulos asociados bastará como para preparar el terreno para una recaída (4, 5, 19).

Es por todo esto, que no es necesario que para que se activen las vías cerebrales que generan abstinencia o craving, tenga que haber una recaída explícita, sino que, solamente con la reexposición



a estímulos asociados, se pueden volver a activar las mismas vías cerebrales previamente facilitadas y en estado de latencia y, disparar así, sintomatología de craving y predisponer, ahora sí a una recaída, incluso luego de largos períodos libres de consumo (2, 4, 5, 19).

Existen además otros hallazgos en los pacientes adictos que ratifican esta observación clínica, como ser la hiperreactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), que puede durar muchos años y explica la liberación exagerada en estos sujetos de CRF, ACTH y corticoides suprarrenales durante situaciones de estrés. Además, los altos niveles circulantes de estas hormonas, agravan la sensibilización de los circuitos dopaminérgicos y facilitan la posterior aparición de craving (5,19).

## TRATAMIENTO

Por la complejidad clínica expuesta inicialmente respecto a las dimensiones neurofisiológicas y comportamentales que componen la patología adictiva, es que existen para su tratamiento dos fases bien delimitadas clínica y temporalmente: la fase aguda o de desintoxicación para el caso de adicciones tóxicas y, la fase de crónica o de deshabitación para ambos tipos de adicciones (21, 26).

La fase aguda o de desintoxicación, se desarrolla generalmente en una internación que consta a su vez de dos fases. La primera dirigida a estabilizar hemodinámicamente al paciente y, la segunda, dirigida a la estabilización psiquiátrica del mismo (21,26).

Luego del alta clínica y psiquiátrica, esto daría lugar al desarrollo de la fase crónica o de deshabitación, donde generalmente se deriva al paciente a una institución especializada en el tratamiento ambulatorio de adicciones, en el caso que éste pueda tolerar la abstinencia sin internarse. Si el paciente no pudiera tolerar la abstinencia ambulatoriamente y, si existen sucesivas recaídas en frecuencia e intensidad, entonces será recomendable completar el tratamiento de deshabitación ya no en forma ambulatoria, sino realizando una internación en un dispositivo de comunidad terapéutica profesionalizada de duración variable según el tipo de paciente, la red social disponible y la severidad de su adicción (21, 26).

La investigación neurocientífica ha permitido desarrollar diferentes intervenciones farmacoterapéuticas para tratar ambos tipos de adicciones en cualquiera de las fases de tratamiento. Muchas han tenido gran éxito, mientras que algunas siguen siendo controvertidas. La combinación de la psicofarmacología y la psicoterapia parece ser lo más eficaz en el tratamiento de las adicciones, ya sea en fase aguda o en fase crónica (20).

En lo que se refiere a las intervenciones psicofarmacológicas de eficacia científicamente demostrada, una de las posibilidades está representada por lo que se denomina como tratamiento AVERSIVO. Esto es, sustancias o procedimientos que, de una forma u otra, interfieren la acción de una droga en el organismo, eliminando la recompensa positiva proporcionada por el consumo o haciendo que ésta se vuelva aversiva, o sea, que el paciente no experimente gratificación sino todo lo contrario hasta incluso malestar psicofísico. Por ejemplo, los bloqueadores de los receptores de opioides (naloxona y naltrexona) reducen los efectos recompensantes de los opioides y del alcohol. Otro ejemplo es el disulfiram, que interfiere con el metabolismo del alcohol, creando aversión a su consumo. No obstante, estos medicamentos sólo son eficaces en la medida en que la persona los tome. Hay una gran experiencia que indica que el principal problema de estos fármacos es la falta de adhesión al tratamiento. Las personas con una larga historia de consumo, a menudo son incapaces de mantener el compromiso de tomar el tratamiento farmacológico de forma continuada y más aún cuando saben que se van a sentir mal si vuelven a consumir (21).

Otra opción farmacoterapéutica es el llamado tratamiento SUSTITUTIVO, que consiste en el empleo de fármacos que de alguna forma simulan los efectos de la sustancia adictiva, pero sin producir los efectos adictivos ni tóxicos de la misma. También se lo puede llamar tratamiento de mantenimiento. Esta opción se ha explorado y utilizado sobre todo con los opioides, sustituyendo la heroína y otros por la codeína, la metadona, la buprenorfina y otras sustancias, con el fin de reducir el consumo ilegal de opioides y los delitos, muertes y enfermedades asociadas a la dependencia. La metadona y la buprenorfina, los dos fármacos más utilizados, también se prescriben por períodos breves para desintoxicar a las personas dependientes de los opioides. No obstante, muchos consumidores de sustancias que sólo son sometidos a desintoxicación vuelven a consumir grandes cantidades de la sustancia, independientemente del método de desintoxicación utilizado. El tratamiento sustitutivo trata de reducir o eliminar el consumo ilícito de opioides, estabilizando a la persona durante el tiempo necesario para ayudarla a evitar las pautas previas de consumo y los efectos nocivos, incluido el compartir el material de inyección y los delitos asociados. En cientos de estudios científicos se ha demostrado que el más común entre los tratamientos de este tipo, el mantenimiento con metadona, es eficaz para reducir los efectos nocivos relacionados con las sustancias y no tiene consecuencias negativas para la salud. En comparación con los consumidores ilegales de opioides, los sometidos a tratamiento de mantenimiento con metadona pasan menos tiempo en la cárcel y en el hospital, tienen mejor integración social y menores tasas de infección por VIH y hepatitis, menor índice de delitos y mayor expectativa de vida (22).

El tratamiento sustitutivo es controvertido desde el punto de vista ético. Por una parte, se afirma que no es ético que el Estado o un profesional sanitario contribuyan a la continuación de la depen-

dencia, aunque sea con un régimen sustitutivo. Por otra parte, los argumentos contrarios, basados en la demostrada reducción de los daños sociales (p.ej. la actividad delictiva) o individuales (p.ej.: la infección por VIH, hepatitis, etc.) obtenida con los regímenes sustitutivos, también son de carácter esencialmente ético (23)

Con respecto a los tratamientos tanto aversivos como sustitutivos, el principal problema ético es el consentimiento del paciente y la ética del tratamiento coercitivo. El uso de la inmunoterapia, como en el caso de la dependencia de cocaína, también plantea problemas éticos complicados, especialmente en la medida en que es irreversible (24).

El hallazgo neurocientífico de que el consumo de sustancias psicoactivas comparte muchas vías cerebrales con otras actividades humanas, plantea la cuestión de saber si el tratamiento también puede afectar negativamente a otros placeres o actividades. La aplicación de modificaciones genéticas plantearía muchos de los mismos problemas éticos acerca de cambios potencialmente permanentes.

Además de la farmacoterapia, en el tratamiento de la dependencia de sustancias se utilizan terapias conductuales. Es interesante relacionar estas terapias con los procesos de aprendizaje comentados a propósito de los efectos cerebrales de las sustancias psicoactivas. Las terapias motivacionales y cognitivas están diseñadas para actuar sobre los mismos procesos motivacionales cerebrales que se ven afectados por las sustancias psicoactivas. Estas terapias intentan sustituir la motivación para consumir sustancias por la motivación para dedicarse a otras conductas. Nótese que estas terapias se basan en los mismos principios de aprendizaje y motivación que los utilizados para explicar el desarrollo de la dependencia. Por ejemplo, la gestión de contingencias utiliza los principios del refuerzo positivo y del castigo para dirigir la conducta. Las terapias cognitivas conductuales y la prevención de las recaídas ayudan a las personas a desarrollar nuevas asociaciones entre estímulo y respuesta que no impliquen el consumo de sustancias ni el deseo compulsivo de consumirlas. Estos principios se emplean con la intención de desaprender la conducta relacionada con la dependencia y de aprender respuestas mejor adaptadas. Así pues, en el desarrollo de la dependencia y en el aprendizaje para superar la dependencia, están implicados mecanismos neurobiológicos similares (25).

## CONCLUSIÓN

Sabemos entonces que toda adicción, por lo menos en sus inicios, siempre es egosintónica, por lo que los pacientes consultan no por los síntomas fundamentales, sino por las consecuencias de la afectación y deterioro en su vida cotidiana. Las consecuencias negativas de las adicciones suelen ser advertidas por las personas allegadas y el entorno del paciente que, a pesar de que muchas veces se lo comunican, esto no suele ser suficiente como para lograr que éste se reconozca enfermo y consulte.

Como se dijo anteriormente, es claro que el aspecto nuclear en toda adicción no es el tipo de actividad realizada por el paciente, sino como la realiza, la relación que establece con ella y el sentido que ésta tiene para sí. Por lo tanto siempre es difícil que un adicto se reconozca como tal y acepte realizar tratamiento antes de llegar a situaciones extremas como ser problemas de salud, pérdida de trabajo, de pareja, riesgo de vida, etc.

Es frecuente observar en la clínica la combinación de adicciones superpuestas como ser de una adicción no tóxica que cursa con abuso o dependencia de alguna sustancia o al revés, una adicción tóxica con ludopatía o alguna otra adicción conductual. Podemos ver así la asociación frecuente entre ludopatía, tabaquismo y alcoholismo; o también tabaquismo, alcohol y dependencia de cocaína, etc. Puede también haber otro tipo de conductas adictivas como ser las tecnoadicciones, relaciones sexuales promiscuas, deudas y compras compulsivas, etc.

En el tratamiento de las adicciones existen diferentes modelos asistenciales, la mayoría de ellos orientados básicamente hacia la supresión del consumo de las sustancias mediante una concepción voluntarista, con desconocimiento de los correlatos neurobiológicos y carentes de una concepción clínico-psiquiátrica y/o psicociológica. A esto contribuyen los sistemas nosográficos vigentes de tipo taxonómicos, que enfatizan el eje diagnóstico sobre el tipo de dependencia, pero dejan de lado y en un plano secundario al trastorno psicopatológico subyacente condicionante de la conducta adictiva y los determinantes sociales que muchas veces operan como disparadores, estímulos asociados y perpetuadores de la adicción.

Es importante entonces que el abordaje integral de las adicciones tenga un enfoque multidisciplinario y un encuadre de intervención ampliado para lograr no solo la supresión de la adicción, sino también preservar la salud psicofísica y evitar el deterioro psicosocial, interrumpiendo así el proceso de desafiliación social que muchos adictos transitan hacia las filas de la marginalidad y la exclusión social.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Beine A, de Timary P, Hermans S.**  
Neurobiology and psychology of addictions.  
*J Pharm Belg* 2006; 61(1):15-25.
2. **Leshner AI.**  
Addiction is a brain disease, and it matters.  
*Science* 1997; 278: 457.
3. **Volkow ND, Rosen B, Farde L.**  
Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography.  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997, 94:2787--2788.
4. **Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, et al.**  
Drug addiction as a disorder of associative learning: role of nucle us accumbens shell/extended amygdala. In McGinty J, ed. Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala.  
*New York: Annals NY Academy Sci; 1999. p. 461-85.*
5. **Wise RA.**  
Addiction becomes a brain disease.  
*Neuron* 2000;26:2733.
6. **Melichar JK, Daglish MRC, Nutt DJ.**  
Addiction and withdrawal current views.  
*Curr Opin Pharmacol* 2001;1:8490.
7. **Nestler EJ.**  
Historical review. Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction.  
*Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:210-8.
8. **Liechti ME, Vollenweider FX.**  
Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol treatment in healthy humans.  
*Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 289-95.
9. **Kalivas PW, Duffy P.**  
Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine.  
*J Neurosci* 1993; 13: 266-75.
10. **Kolta MG, Shreve P, DeSouza V, Uretsky NJ.**  
Time course of the development of the enhanced behavioral and biochemical responses to amphetamine after pretreatment with amphetamine.  
*Neuropharmacology* 1985; 24: 823-829.
11. **Ueda H.**  
Locus-specific involvement of anti-opioid systems in morphine tolerance and dependence.  
*Ann N Y Acad Sci* 2004 1025:376-82.
12. **Wise RA.**  
Opiate reward: sites and substrates.  
*Neurosci Biobehav Rev* 1998; 13:129-133.
13. **Salokangas RK, Vilkmán H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, et al.**  
High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers.  
*Am J Psychiatry* 2000;157:632-634.

14. **Flores C, Stewart J.**  
Basic fibroblast growth factor as a mediator of the effects of glutamate in the development of longterm sensitization to stimulant drugs: studies in the rat.  
*Psychopharmacology* 2000;151:152-65.
15. **Wise RA.**  
Opiate reward: sites and substrates.  
*Neurosci Biobehav Rev* 1998; 13:129-133.
16. **Robbins TW, Everitt BJ**  
Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation.  
*Current Opinion in Neurobiology* 1996; 6:228--236.
17. **Anderson SM, Pierce RC.**  
Cocaine-induced alterations in dopamine receptor signaling: implications for reinforcement and reinstatement.  
*Pharmacol Ther* 2005, 106:389.
18. **Koob GF, Maldonado R, Stinus L.**  
Neural substrates of opiate withdrawal.  
*TINS* 1992; 15: 186-91.
19. **Nestler EJ.**  
Molecular basis of longterm plasticity underlying addiction.  
*Nature Reviews Neurosci* 2001;2:119-28.
20. **Kessler RC et al.**  
The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization.  
*American Journal of Orthopsychiatry* 1996, 66:17--31.
21. **American Journal of Psychiatry Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids.**  
*American Journal of Psychiatry* 1995, 152:1--59.
22. **Subata E**  
Injecting drug users, HIV/AIDS treatment and primary care in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: results of a region-wide survey 2002,  
<http://www.eurasianet.org/health.security/presentations/emilis.ppt>
23. **Brody BA**  
The ethics of biomedical research: an international perspective.  
*Oxford, Oxford University Press* 1998.
24. **Beauchamp TL,**  
Childress JF Principles of biomedical ethics.  
*Oxford, Oxford University Press* 2001.
25. **Rothman RB, Glowa JR**  
A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR 12909.  
*Molecular Neurobiology* 1995, 11:1--19.
26. **UNODOC.**  
*WHO Principles of drug dependence treatment* 2008.