

DOPAMİNERJİK SİSTEM VE BAĞIMLILIK

Dopaminergic System and Addiction

Cem Şengül¹, Hasan Herken²

ÖZET

Dopaminmerkezisisteminde yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Araştırmacılar dopaminin bağımlılık gelişiminde ve sürdürümünde önemli bir rol oynadığını bildirmektedir. Dopaminergic sistem ile bağımlılık arasındaki ilişkiyi açıklamada en önemli katkı beyin görüntüleme çalışmaları ve farmakolojik araştırmalardan gelmektedir. Bu çalışmalarda dopaminin beyin ödüllendirme sistemini, aşermeyi ve bilişsel süreçleri etkileyerek bağımlılığın gelişiminde ve sürdürümünde yer aldığı belirtilmektedir. Bağımlılıkla dopaminergic sistemin ilişkisi ayrıca genetik ve epigenetik çalışmalarla da incelenmektedir. Bu sunumda bağımlılıkta dopaminergic sistemin ilişkisini gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, dopamin, genetik, nörobiyoloji.

SUMMARY

Dopamine is a common neurotransmitter in central nervous system. Researchers were reporting that dopamine plays an important role in the development and persistence of addiction. Most important contribution revealing the association of dopaminergic system with addiction comes from brain imaging studies and pharmacological researches. These studies were mentioning that dopaminergic system was involved in the development and persistence of addiction by effecting brain reward system, craving and cognitive processes. Association of dopaminergic system and addiction was also investigated by genetic and epigenetic studies. In this paper we aimed to review the association of dopaminergic system with addiction.

Key words: Addiction, dopamine, genetic, neurobiology.

¹ Yrd. Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

² Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

GİRİŞ

Bağımlılık alanında son 25 yılda yapılan çalışmaların önemli bir kısmını bağımlılık nörobiyolojisi çalışmaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda öncelikle uzun süre maddeye maruz kalanlarda bazı nöroadaptif değişiklikler olduğu ve bu nöroadaptif değişiklikler nedeniyle aniden madde kesildiğinde ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinden kurtulmak için madde alınımına devam edildiği genel olarak kabul edilen görüş olmuştur (1). Yine bu çalışmalarda bağımlılık gelişiminin çok sayıda nörotransmitter sisteminin ortak etkileri sonucu olduğu belirtilmiştir (2). GABA, Glutamat, Noradrenalin gibi nörotransmitterlerin değişik mekanizmalarla bağımlılık gelişiminde rol oynadığı gösterilirken, üzerinde en çok durulan nörotransmitter dopamin olmuştur.

Yapılan prelinik ve klinik araştırmalarla merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir nörotransmitter olan dopaminin bağımlılık oluşmasında ve sürdürümünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Dopaminin özellikle madde kullanımının motivasyonel yönüyle ve beyin ödüllendirme düzeneği ile yakın ilişkili olduğu çalışmalarda sıkça bildirilmiştir (3). Ayrıca dopamin reseptörlerini etkileyen ilaçların bağımlılık tedavisinde etkinliğini gösteren, gelişmiş beyin görüntüleme teknikleriyle yapılan ve bağımlılığın genetik yönünü inceleyen çalışmalar, dopaminerjik sistemin bağımlılıktaki rolünü açıklamada önemli katkı sağlamıştır (4).

Dopamin ve bağımlılık ilişkisi incelendiğinde beyin görüntülemeye araştırmalarının ve farmakolojik çalışmaların özellikle 3 alt başlık altında yürütüldüğü dikkat çekmektedir. İlk olarak maddeye bağlı olarak beyin ödüllendirme sisteminde ortaya çıkan değişiklikler ve bu değişikliklerde dopaminin rolü incelenmiştir. İkinci olarak maddeyi aşermeye dopaminin rolü üzerinde durulmuş ve son olarak da maddeye bağlı olarak bilişsel süreçlerde gözlenen değişikliklerle dopaminin ilişkisi araştırılmıştır (3,5). Bağımlılıkla dopaminin ilişkisi ayrıca genetik çalışmalarla da incelenmektedir. İnsanlarda gözlenen genetik farklılıkların dopamin reseptörlerinin ve dopamini yıkan enzimlerin fonksiyonlarını etkilediği, buna bağlı olarak da maddeye verilen yanıtta farklılıklar olduğu öne sürülmüştür (6). Son olarak da yeni bir araştırma sahası olan epigenetik çalışmalarda, dopamin ile bağımlılık arası ilişkinin hücre çekirdeğinde gerçekleşen kısmı incelenmektedir (7).

Yazımızda yukarıda bahsedilen araştırma sahalarından elde edilen ve bağımlılıkla dopaminerjik sistemini ilişkisini ele alan çalışmaları gözden geçirmeyi amaçladık. Gözden geçirmeyi yaparken pubmed veri tabanında "addiction, dopamine, genetic, neurobiology" gibi anahtar kelimeleri kullanarak elde ettiğimiz makaleleri inceledik. Yazıyı hazırlarken özellikle bağımlılık ve dopamin ilişkisi üzerine odaklanan çalışmaları ele aldık, bağımlılık sürecinde dopaminin diğer nörotransmitterlerle ortaklaşa etkilerini gösteren ve dopaminin dolaylı yollarla ele alındığı, çalışmaları gözden geçirme yazımızda kullanmadık.

DOPAMİN VE BEYİN ÖDÜLLENDİRME SİSTEMİ

Dopaminin beyin ödüllendirme sistemi ile ilişkisi, birçok alandaki etkilerinin önüne geçmiş ve dopamin eşittir haz şeklinde bir anlayış bilim dünyasını uzun yıllar etkisi altına almıştır. Bu görüş doğrultusunda bağımlılık yapan maddelerin keyif yapıcı etkilerini bir şekilde dopamini etkileyerek gösterdiği kabul görmüş ve dopamin bağımlılık araştırmalarında üzerinde en çok durulan nörotransmitter olmuştur (3). Bazı yazarlar da madde bağımlılığını ödül eksikliği sendromu olarak tanımlamış ve beyin ödüllendirme sistemindeki dopaminerjik aktivasyon yetersizliğinin bağımlılık gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir (8). Bu alanda yapılan ilk çalışmalarda bağımlılık yapıcı maddelerin keyif verici etkilerinde dopaminin rolü olduğu bildirilmiştir (9). İlerleyen yıllarda beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle, striatumdaki endojen dopamin salınımı ile maddeye bağlı haz almanın ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,11). Örneğin Oswald ve arkadaşları amfetamin alımının striatal dopamin artışına yol açtığı ve bu durumda hastalar tarafından belirtilen maddeden keyif alma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (12). Volkow ve arkadaşları ise metilfenidat kullanımını keyif verici olarak adlandıran kişilerin, bu kullanımı rahatsız edici bulan kişilere göre daha az sayıda dopamin 2 reseptörüne sahip olduklarını göstermişlerdir (13). Bu çalışmalarda genel olarak ventral striatumdaki dopamin salınımı, yüksek miktarda hücre dışı dopaminin ve düşük dopamin reseptör sayısının maddelerin keyif verici etkisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

İlk bulguların aksine dopaminin hazla eşit olmadığı, mesela Parkinson hastalığı gibi dopamin regülasyonunda ciddi bozukluk görülen bir hastalığa sahip olan hastaların dahi yemeklerden aldıkları hazın kontrol grubundan farklı olmadığını belirten

çalışmalarda literatürde giderek daha fazla yer almaktadır (14). Yapılan çok sayıda psikofarmakolojik çalışmada antipsikotiklerle dopamin reseptörlerinin bloke edilmesinin maddeden alınan keyfi değiştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (15). Yine yapılan PET çalışmalarında dopaminin seviyelerinin hazdan çok maddeyi arzulamayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (16). Sonuç olarak; dopaminin beyin ödüllendirme sistemi ilişkisinde, dopamin eşittir haz ilkesini ortaya atan bilim adamları da görüşlerini gözden geçirerek, dopaminin maddeden zevk almadan çok maddeyi isteme ile ilişkili olduğunun dile getirmeye başlamışlardır (17).

DOPAMİN VE AŞERME

Son yıllarda bağımlılık gelişiminde tek nedenin ödüllendirme olamayacağı zira bağımlı olmayan insanların da madde kullandıklarında bundan aynı derecede keyif aldıkları belirtilmekte ve bu bağlamda bağımlılıkta ödüllendirme dışı süreçlerin üzerinde durulması gerektiği giderek daha fazla vurgulanmaktadır (18). Maddeye bağlı aşermenin maddeyi bıraktıktan sonra uzun yıllar devam etmesi, bize nörotransmitter yollarında ve hücre içinde madde kullanımına bağlı bazı kalıcı değişiklikler olduğunu düşündürmektedir (19). Dopaminerjik sistemin aşermeyle ilişkisi öncelikle hayvan çalışmalarıyla gösterilmiş, insanlarda ise dopaminerjik sistemin aşermeyle ilişkisi beyin görüntüleme ve ilaç çalışmalarıyla araştırılmıştır (20). Beyin görüntüleme çalışmalarında nikotinden kokaine birçok farklı maddenin kronik olarak kullanımına bağlı olarak mezolimbik dopaminerjik sistemde adaptif değişiklikler ortaya çıktığı gösterilmiştir (21). Bu çalışmalarda D1 reseptör bağlamasında, D2 reseptör sayısında ve striatal dopamin salınımında azalma olduğu ve bu azalmanın da aşermeyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (22). Bu hastalarda dopamine salınımı ve reseptör sayısında azalma olduğundan yola çıkarak öncelikle bir dopamin agonisti olan bromokriptin özellikle kokain kullananlarda denemiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Soares ve arkadaşları yaptıkları meta analizle dopamin agonistlerinin genel olarak plasebodan farksız olduğunu bildirmişlerdir (23).

Dopamin agonistlerinin yanı sıra dopamin antagonisti olan ilaçların aşerme üzerine etkisi de araştırılmıştır. Haloperidol ve flupenthiksol gibi tipik antipsikotikler hayvan çalışmalarında etkili bulunmakla birlikte insanlarda çelişkili sonuçlar

elde edilmiştir. Özellikle flupenthiksolün bazı vaka sunumlarında kokain arama davranışını düzelttiği bildirilmişse de sonraki çalışmalarda bu bulguları destekler sonuçlar elde edilmemiştir (24). Ayrıca Haloperidol ve olanzapinin maddeyi aşermeyi azalttığını belirten çalışmaların yanı sıra plaseboyla aralarında bir fark olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (25). Bir diğer hipotez ise dopamin aşerme ilişkisini iki farklı açıdan incelenmesi gerektiğini önermektedir. Bu hipotezi dile getirenler; kronik aşermede genel olarak bir dopamin eksikliğinin, ani olarak ortaya çıkan aşermede ise dopaminerjik aktivitede geçici bir artışın etkili olduğunu ve parsiyel dopamin agonistlerinin faydalı olabileceğini öne sürmektedirler (4). Bu hipotezi destekleyen çalışma sayısı henüz yetersizdir ancak yeni yayınlanan ve bir parsiyel dopamine agonisti olan aripiprazolün naltreksonla karşılaştırıldığı çalışmada, aripiprazol alkol kullanımını ve aşermeyi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (26). Dopamin aşerme ilişkisi tam olarak net olmasa da, uzun dönem maddeye maruz kalındığında dopaminerjik sistemde ortaya çıkan değişiklikleri açıklamada, beyin ödüllendirme sistemine göre daha fazla yardımcı olduğu söylenebilir.

DOPAMİN VE DİKKAT

Bağımlılıkla dopamin ilişkisi incelenirken üzerinde durulan bir diğer nokta da dikkat ile ilgili süreçlerdir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi hastalıkların dopaminerjik sistemle ilişkisini gösteren çalışmalar, dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların dikkat üzerine etkilerini inceleyen araştırmalar, dikkatle ilgili süreçlerde dopaminin çok önemli olduğunu düşündürmektedir (4). Araştırmacılar buradan yola çıkarak dopaminin özellikle maddeyle ilgili uyarılar üzerine kişinin dikkatini yönlendirmesinde etki ederek bağımlılık gelişmesinde rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Bu konuda yapılan, bağımlılarda dikkat yanlılığını ölçen çalışmalarda, bağımlı olan kişilerde maddeyle ilgili olan uyarılara karşı dikkatlerinin artmış olduğu gösterilmiştir (27). Ancak bu dikkat yanlılığının dopamin ile ilişkisi çok az sayıda araştırmayla test edilmiştir. Bunlardan Franken ve arkadaşları eroin bağımlılarına 2mg haloperidol verdiklerinde maddeyle ilgili uyarılara karşı dikkatin azaldığını göstermişlerdir (28). Marissen ve arkadaşları ise eroin bağımlılarıyla yaptıkları çalışmada daha yüksek dikkat yanlılığı gösterenlerde daha fazla nüks gözlemlendiğini bildirmişlerdir (29). Bağımlılık

gelişmesinde dopaminin dikkat ilişkisi giderek daha fazla çalışmayla desteklenmektedir.

GENETİK BAKIŞLA DOPAMİN BAĞIMLILIK İLİŞKİSİ

Bağımlılıkla dopaminerjik sistemin ilişkisini gösteren verilerin önemli bir kısmı da genetik çalışmalardan elde edilmektedir. Dopamin reseptörlerini, dopamin taşıyıcı sistemini ve dopamin yıkımını sağlayan enzimleri kodlayan genlerde görülen polimorfik farklılıkların bağımlılık gelişmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (6).

Çalışmalarda öncelikle dopamin reseptörleri ele alınmış ve özellikle dopamin 2 reseptöründe (DRD2) gözlenen farklı genetik polimorfizmler ile bağımlılık ilişkisi araştırılmıştır. Özellikle DRD2'nin üzerinde durulmasında deneysel çalışmalarda bu reseptörün beyin ödüllendirme sistemi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi önemli rol oynamıştır (30). Smith ve arkadaşları DRD2 TaqI-A1 polimorfizmiyle alkol bağımlılığı arasında ilişkiyi gösteren çalışmaları bir metaanaliz ile ele almışlar ve A1A1 ve A1A2 genotipine sahip olanların A2A2 genotipine sahip olanlara göre 1.38 kat risk altında olduğunu bildirmişlerdir (31). DRD2 TaqI-A1 polimorfizminin alkol dışında nikotin, psikostimulan ve opioid bağımlılığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (32,33). Ayrıca DRD2 TaqI-A1 polimorfizmiyle çoklu madde kullanımı ve erken yaşta madde kötüye kullanma arasında ilişki bulunmuştur (34). DRD2 dışında dopamin 4 reseptörü (DRD4) ile bağımlılık ilişkisi araştırılmış ve DRD4 ile alkol ve eroin bağımlılığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (35).

Dopamin taşıyıcısında görülen DAT VNTR (Variable Nucleotide Tandem Repeat) polimorfizminin araştırıldığı çalışmalarda; DAT VNTR polimorfizminin farklı tekrarları alkol ve nikotin bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (36,37). Dopamin taşıyıcısında gözlenen genetik farklılıkların kokain bağımlılığı ile ilişkisi de araştırılmıştır. Zira kokainin en önemli etkilerinden biri dopamin taşıyıcısını engellemesidir. Ancak kokain bağımlılığı ile DAT VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda DAT VNTR polimorfizmiyle kokain bağımlılığı arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken, kokain bağımlılığında DAT VNTR polimorfizminin çok önemli olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (38). Ayrıca DAT VNTR polimorfizminin kokain kullanımına bağlı ortaya çıkan paranoya ve metamfetamin kullanımına bağlı psikoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39,40). Lott

ve arkadaşları ise psikostimulanların DAT VNTR 9/9 tekrar polimorfizmine sahip olan bireylerde öfori ve anksiyete duyguları ortaya çıkarmadığını, DAT VNTR polimorfizminin psikostimulan etkinliği için çok önemli olduğunu bildirmişlerdir (41).

Dopamini metabolize eden enzimler olan dopamin β -hidroksilaz (D β H), Katakolamim O-Metil transferaz (COMT) ve monoamino oksidazda (MAO) gözlenen genetik polimorfizmlerin özellikle alkol bağımlılığı ile ilişkisi araştırılmış ve genel olarak negatif sonuçlar elde edilmiştir (42). D β H knockout farelerde kokainin ödüllendirici etkilerine karşın artmış duyarlılık saptanması, yine bir D β H inhibitörü olan disulfiramın kokain bağımlılığı tedavisinde faydalı bulunması, D β H geninde gözlenen genetik farklılıkların özellikle kokain bağımlılığında etkili olabileceğini düşündürmüştür. Guindalini ve arkadaşları 689 kokain bağımlısıyla 832 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada D β H-1021C>T polimorfizmi açısından fark bulamamışlardır (43). Lohoff ve arkadaşları ise yeni yayınladıkları araştırmalarında kokain bağımlılığı ile COMT Val158Met polimorfizmi arasında ilişki olduğunu ve düşük enzim aktivitesi ile ilişkili 158Met aleli taşıyanların kokain bağımlılığı için daha fazla risk altında olduğunu belirtmişlerdir (44). MAO VNTR polimorfizminin de nikotin bağımlılığı ile ilişkisi gösterilmiş olmakla beraber dopamini metabolize eden enzimlerde gözlenen genetik farklılıklarla bağımlılık arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı henüz yetersizdir ve çoğunda negatif sonuç elde edilmiştir (45).

EPIGENETİK MEKANİZMALAR

Bağımlılık gelişim sürecinde sadece enzimler, nörotransmitterler ve reseptörler rol oynamamaktadır. Bir dopamin molekülü reseptöre bağlandığında, buna bağlı olarak hücre içinde ve hücre çekirdeğinde de bazı değişiklikler olmaktadır. İşte bu hücre çekirdeğinde meydana gelen DNA kodunda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi düzeneklerle gen aktivitesinin değişmesine epigenetik denir (46). Nestler ve arkadaşları hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında özellikle kokainle çalışmışlar, kısa dönem ve uzun dönem kokaine maruz kalındığında hücre çekirdeğinde ve gen ekspresyonunda nasıl değişiklikler olduğunu incelemişlerdir (19). Çalışmalarında hayvanlara kokain verildiğinde hücre dışı dopamin miktarının arttığı, bunda hücre çekirdeğinde DNA'dan RNA yazılmasına aracılık eden transkripsiyon faktörlerini etkilediğini

göstermişlerdir. İlginç olarak birkaç gün kokain verildiğinde CREB adlı transkripsiyon faktörünün daha çok aktive olduğunu, uzun süre verildiğinde ise ΔfosB'nin aktive olduğunu bildirmişlerdir. ΔfosB'nin kronik olarak kokaine maruz kalındığında aktive olunca, etkisinin uzun süre devam ettiğini ve bunun da bağımlılıkta aşerme ve yeniden kurulum gibi durumları açıklamakta önemli olduğunu belirtmişlerdir (47). Hillemacher ve arkadaşlarının alkol bağımlılarında, DAT geni ekspresyonunda metilasyonda artışa bağlı olarak değişiklik olduğunu ve bunda alkol bağımlılığında aşermeyle ilişkili olduğunu gösteren çalışması insanlarda da epigenetik mekanizmaların bağımlılık gelişiminde etkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir (48). Görüldüğü üzere madde bağımlılığında dopaminin etkilerini incelerken, maddeye bağlı değişen hücre dışı dopamin miktarının hücre çekirdeğinde olup bitenleri nasıl etkilediğini de hesaba katmak gerekmektedir.

SONUÇ

Bağımlılıkta dopaminin çok önemli bir rol oynadığı zaten uzun süredir bilinmektedir. Önceleri bu etkinin beyin ödüllendirme sistemi ile dopaminin yakın ilişkisinden kaynaklandığı düşünülürken zamanla aşerme ve dikkatle ilgili süreçlere yaptığı katkı giderek önem kazanmıştır. Genetik ve epigenetik çalışmalardan elde edilen veriler de dopaminerjik sistemin bağımlılık gelişimini ve madde kullanımına bağlı ortaya çıkan bazı durumları açıklamada yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu yazıda belirtilmeyen dopaminin diğer nörotransmitterlerle ilişkisi de bağımlılık gelişiminde oldukça önemlidir. Tüm bu veriler dopaminerjik sistemin bağımlıdaki yerini güçlendirmekte ve bağımlılığın farklı boyutlarını anlamamızda bize yol göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Uzbay IT. Nöropsikofarmakoloji, Rasyonel İlaç Kullanımı. Yorum Yayıncılık& İstanbul Tıp Kitabevi 2007;147-155.
- 2- Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*. 2006;101 (Suppl 1):23-30.
- 3- Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:69-76.
- 4- Franken IH, Booij J, van den Brink W. The role of dopamine in human addiction:

- from reward to motivated attention. *Eur J Pharmacol*. 2005;526:199-206.
- 5- Kalivas PW. Recent understanding in the mechanisms of addiction. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6:347-351
- 6- Köhnke MD. Approach to the genetics of alcoholism: a review based on pathophysiology. *Biochem Pharmacol*. 2008;75:160-177.
- 7- Renthall W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends mol med*. 2008;14:341-350.
- 8- Uzbay IT. Madde Bağımlılığı ve Dopaminerjik Sistem. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005;47:65-72
- 9- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev*. 1987;94:469-492.
- 10- Barrett SP, Boileau I, Okker J, et al. The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [(11)C] raclopride. *Synapse* 2004;54:65-71.
- 11- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol*. 2007;64:1575-9.
- 12- Oswald LM, Wong DF, McCaul M, et al. Relationships among ventral striatal dopamine release, cortisol secretion, and subjective responses to amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 2005;30, 821-832.
- 13- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse*. 2002;46:79-82.
- 14- Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Kuran W, et al. Taste responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:40-46.
- 15- Brauer LH, De Wit H. High dose pimozone does not block amphetamine-induced euphoria in normal volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:265-272
- 16- Leyton M, Casey KF, Delaney JS, et al. Cocaine craving, euphoria, and self-administration: a preliminary study of the effect of catecholamine precursor depletion. *Behav Neurosci* 2005; 119:1619-1627
- 17- Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191:391-431.
- 18- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted

- human brain: insights from imaging studies. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1444-1451.
- 19- Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004;47:24-32.
 - 20- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 1993;18, 247-291.
 - 21- Yasuno F, Ota M, Ando K, et al. Role of ventral striatal dopamine D1 receptor in cigarette craving. *Biol Psychiatry.* 2007;61:1252-9.
 - 22- Zijlstra F, Booij J, van den Brink W, et al. Striatal dopamine D2 receptor binding and dopamine release during cue-elicited craving in recently abstinent opiate-dependent males. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:262-70.
 - 23- Soares BG, Lima MS, Reisser AA, et al. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:1-45.
 - 24- Soyka M, De Vry J. Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2000;10:325-32.
 - 25- Amato L, Minozzi S, Pani PP, et al. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18:1-28.
 - 26- Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. Naltrexone. *J Psychopharmacol.* 2008 doi: 10.1177/0269881108089596.
 - 27- Franken IH, Stam CJ, Hendriks VM, et al. Neurophysiological evidence for abnormal cognitive processing of drug cues in heroin dependence. *Psychopharmacology* 2003;170:205-212.
 - 28- Franken IH, Hendriks VM, Stam CJ, et al. A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004;14, 503-508.
 - 29- Marissen MA, Franken IH, Waters AJ, et al. Attentional bias predicts heroin relapse following treatment. *Addiction.* 2006;101:1306-12.
 - 30- Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med.* 1996;89:396-400.
 - 31- Smith L, Watson M, Gates S, et al. Meta-Analysis of the Association of the Taq1A Polymorphism with the Risk of Alcohol Dependency: A HuGE Gene-Disease Association Review. *Am J Epidemiol* 2008;167:125-138
 - 32- Shahmoradgoli Najafabadi M, Ohadi M, et al. Association between the DRD2 A1 allele and opium addiction in the Iranian population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134B:39-41.
 - 33- Erblich J, Lerman C, Self DW, et al. Stress-induced cigarette craving: effects of the DRD2 TaqI RFLP and SLC6A3 VNTR polymorphisms. *Pharmacogenomics J.* 2004;4:102-9.
 - 34- Haile CN, Kosten TR, Kosten TA. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behav Genet.* 2007;37:119-45.
 - 35- Shao C, Li Y, Jiang K, et al. Dopamine D4 receptor polymorphism modulates cue-elicited heroin craving in Chinese. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;186:185-90.
 - 36- Franklin TR, Lohoff FW, Wang Z, et al. DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:717-28.
 - 37- Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, et al. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry* 1998; 155:474-478.
 - 38- Kreek MJ, Bart G, Lilly C, et al. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005;57:1-26.
 - 39- Ujike H, Harano M, Inada T, et al. Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J.* 2003;3:242-247.
 - 40- Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology.* 1994;11:195-200
 - 41- Lott DC, Kim SJ, Cook EH, et al. Dopamine transporter gene associated with diminished subjective response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:602-9.
 - 42- Zalsman G, Huang YY, Harkavy-Friedman JM, et al. Relationship of MAO-A promoter (u- VNTR) and COMT (V158M) gene polymorphisms to CSF monoamine metabolites levels in a psychiatric sample of Caucasians: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;132:100-3.
 - 43- Guindalini C, Laranjeira R, Collier D, et al. Dopamine-beta hydroxylase polymorphism and cocaine addiction. *Behav Brain Funct.* 2008;4:1-4.
 - 44- Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, et al. Association between the catechol-O-methyltransferase

- Val158Met polymorphism and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:3078-84.
- 45- Ito H, Hamajima N, Matsuo K, et al. Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics*. 2003;13:73-9.
- 46- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:355-367.
- 47- Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect*. 2005 Dec;3:4-10.
- 48- Hillemecher T, Frieling H, Hartl T, et al. Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving. *J Psychiatr Res*. 2009;43:388-92.