

A. Knoche

## Pharmakologische Indikatoren verkehrssicherheitsrelevanter Funktionsbeeinträchtigungen in der akuten und postakuten Kokainphase

### Einleitung

Kokain ist eine Suchtdroge mit einem breiten Spektrum physiologischer, subjektiver und neuropsychologischer Effekte. Die Wirkung von Kokain kann von Person zu Person qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich sein und verändert sich bei häufigem Gebrauch und der Entwicklung von Kokainabhängigkeit (WOOLVERTON & JOHNSON, 1992).

Da Kokain nach der Blutentnahme nicht stabil ist, wird das Abbauprodukt Benzoylcegonin (BZE) zum Nachweis vorangegangenen Kokainkonsums herangezogen. Dem Wirkstoff BZE wird keine funktionsbeeinträchtigende Wirkung zugesprochen, doch kann er in dem Zeitfenster der postakuten Kokainphase nachgewiesen werden, in der aus Sicht von Experten gravierende verkehrssicherheitsrelevante Funktionsbeeinträchtigung auftreten können. Bisher ist unklar, ab welcher Dosierung und in welchem Zeitfenster nach der Einnahme von Kokain Beeinträchtigungen verkehrssicherheitsrelevanter Leistungen auftreten und ob sich diese Parameter zwischen Gelegenheitskonsumenten und Kokainabhängigen unterscheiden. Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse einer Literaturrecherche des Instituts Physiologische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Wirkungsweise von Kokain resp. BZE in Abhängigkeit von Dosis, Applikationsweise und Konsummuster zusammen, die im Auftrag der BAST durchgeführt wurde.

### Konsummuster

Beim Missbrauch von Kokain muss zwischen zwei prinzipiellen Einnahmemustern unterschieden werden, da deren physiologische und psychologische Konsequenzen stark differieren. Gelegenheitskonsumenten nehmen in größeren zeitlichen Abständen

von Tagen bis Wochen kleinere Mengen Kokain zu sich, wobei die intranasale Applikation überwiegt (EBDD, 2001). Gelegenheitskonsumenten sind zumeist selbst in der Lage, den Kokainkonsum zu beenden. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10-15 % der intranasalen Initialkonsumenten eine Kokainabhängigkeit entwickeln (GAWIN, 1991). Der Übergang vom Gelegenheitskonsument zur Kokainabhängigkeit – zum sog. Binge-Taker – vollzieht sich meist über 2-4 Jahre (GAWIN, 1991). Häufig verändert sich die Applikationsform von intranasal zu intravenös oder zum Rauchen von Crack oder Freebase. Kokainabhängige verabreichen sich während einer Binge-Phase Kokain im Abstand von 10-30 min. Dabei wird aufgrund akuter Toleranz gegenüber den euphorischen und physiologischen Effekten die Dosis immer weiter gesteigert (FISCHMAN et al., 1985; FOLTIN & FISCHMAN, 1991). Während einer Binge-Phase treten Phasen extremer Euphorie auf. Alle Gedanken sind nur noch auf Kokain fixiert. Alle bisher bekannten natürlichen Verstärker, wie Nahrung, soziale Kontakte oder Geld, verlieren fast komplett an Bedeutung. Eine solche Binge-Phase dauert zwischen 4 und 24 Stunden an. Bei Kokainabhängigkeit werden 1-7 Binge-Phasen pro Woche berichtet, wobei zwischen einzelnen Binge-Phasen mehrere Tage Abstinenz liegen können (GAWIN, 1991). Während dieser Zeit nimmt das Verlangen nach Kokain (engl.: craving) immer mehr zu, was zu erneutem Binge-Taking führt (GARDNER & LOWINSON, 1993). Bei völliger Abstinenz, d. h. Nichtwiederaufnahme des Binge-Taking, folgen lang anhaltende schwere Entzugssymptome (GAWIN & KLEBER, 1986). Das erneute Einsetzen von Binge-Taking geschieht damit nicht nur, um die Euphorie während einer Binge-Phase wiederzuerlangen, sondern auch um die in der Abstinenz auftretende starke Dysphorie und Anhedonie zu vermeiden (KOOB et al., 1998). Todesfälle und gesundheitliche Komplikationen gehen zumeist auf dieses Einnahmemuster, verbunden mit dem Mischkonsum anderer Drogen, zurück (KRAUS et al., 2001).

### Kokainerge Effekte auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit

Die überwiegende Mehrheit aller Studien über die neuropsychologische Leistungsfähigkeit nach Kokainkonsum bezieht sich auf die Effekte von chronischem Kokainabusus. Studien zu neuropsychologischen Effekten von Kokain bei Gelegen-

heitskonsumenten betrachten fast ausschließlich die akute Phase, d. h. die Zeit von bis zu 4 Stunden nach Kokain-Einnahme. Die postakute Phase, in welcher kein kokainbedingtes Hochgefühl mehr vorherrscht, beginnt demnach 4 Stunden nach Einnahme. Sowohl die akuten als auch die postakuten Effekte einer bestimmten Dosis Kokain unterscheiden sich stark zwischen Gelegenheitskonsumenten und Kokainabhängigen. Deshalb muss bei der Beurteilung der neuropsychologischen Effekte von Kokain zwischen Studien unterschieden werden, bei denen Gelegenheitskonsumenten mit Kokainvorerfahrung untersucht wurden, und Studien, die mit Patienten durchgeführt wurden, bei denen eine Kokainabhängigkeit nach DSM-III-R (ROUNSVILLE et al., 1986) diagnostiziert wurde (O'MALLEY & GAWIN, 1990).

Akuteffekte von Kokain auf kognitive Leistungen bei Gelegenheitskonsumenten:

- verbesserte Aufmerksamkeitsleistungen bis zu mindestens 4 Stunden nach Applikation (STILLMAN et al., 1993; HIGGINS et al., 1990),
- Kompensation von Aufmerksamkeitsdefiziten durch Schlafentzug (FISCHMAN & SCHUSTER, 1980),
- erhöhte Bereitschaft zu aggressivem Verhalten (LICATA et al., 1993),
- keine Evidenz für Effekte auf Lernen und Gedächtnis (HIGGINS et al., 1990),

Akuteffekte von Kokain auf kognitive Leistungen bei Abhängigen

Kokainkonsum vermindert:

- visuelle/auditorische Aufmerksamkeit (BEATTY et al., 1995),
- einfache und perzeptiv-motorische Fähigkeiten (HOFF et al., 1996),
- auditorisches und visuelles Kurzzeitgedächtnis (MANSCHRECK et al., 1990; HERNING et al., 1990; ARDILA et al., 1991),
- deklaratives Gedächtnis (komplex, nonverbal) (van GORP et al., 1999),
- räumliches Gedächtnis (HOFF et al., 1996),
- komplexes Problemlösen, Arithmetik (SMELSON et al., 1999).

Nach einer Binge-Phase folgt bei allen Binge-Takern ein Zusammenbruch (engl.: crash). Die neuropsychologischen Defizite während einer frühen Crash-Phase entziehen sich bisher systematischer Untersuchung, da der emotional-motivationale Zustand von Kokainabhängigen während eines Crashes dramatischen Veränderungen unterliegt. Es verbietet sich deshalb auch, Binge-Taking experimentell zu simulieren und bei Patienten einen Crash zu induzieren. Bezüglich verkehrssicherheitsrelevanter Funktionsbeeinträchtigungen kann aber aufgrund der hohen Konsistenz in den klinischen Berichten davon ausgegangen werden, dass bereits die emotional-motivationalen Störungen in einer Crash-Phase zu starken Beeinträchtigungen der Verkehrssicherheit führen.

## Neurophysiologische Langzeiteffekte

Nach langjährigem chronischen Kokainkonsum kommt es zu einer Vielzahl neurochemischer und neurophysiologischer Veränderungen im ZNS, die zum Teil persistieren und somit eine langfristige Veränderung der Hirnfunktion bewirken (GOEDERS et al., 1990; ZEIGLER et al., 1991; LI et al., 1999; SHIPPENBERG et al., 2001; UNTERWALD, 2001). Untersuchungen an abstinenten Kokainabhängigen belegen cerebrovaskuläre Schäden, damit einhergehende cerebrale Atrophien (PASCUAL-LEONE et al., 1991; LANGENDORF et al., 1996), ein diffus verlangsamtes EEG (PASCUAL-LEONE et al., 1991) sowie eine anhaltende Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (KOOB et al., 1998). Ein verringerter Glukose-Metabolismus in frontalen Hirnarealen ließ sich noch nach 3-4 Monaten Abstinenz feststellen (VOLKOW et al., 1992; LONDON et al., 1996). Zu den neurologischen Defiziten gehört, neben einer Verringerung der cerebralen Durchblutung, auch ein Ruhetremor. Man geht davon aus, dass dieser Tremor das tägliche Leben von Kokainabhängigen kaum beeinflusst. Er kann aber Auswirkungen auf feinmotorische oder schnelle motorische Leistungen haben, wie sie beim Autofahren erforderlich sind (BAUER, 1993; 1996). Eine erneute Kokaingabe kann einen bereits existierenden Tremor noch zusätzlich verstärken (CARDOSO & JANKOVIC, 1993).

Neben den neurophysiologischen Langzeiteffekten bei Kokainabhängigen zeigen sich auch persistierende neuropsychologische Defizite in der Abstinenzphase. Kommt es dann zu erneutem Kokain-

konsum, verschlechtern sich die Symptome deutlich. Ausgehend von den in einer großen Anzahl von Studien beschriebenen, neuropsychologischen Defiziten in für die Verkehrssicherheit relevanten Leistungen ist es sehr wahrscheinlich, dass Kokainabhängige sogar in der Abstinenzphase deutliche verkehrssicherheitsrelevante Funktionsbeeinträchtigungen zeigen. Diese Aussage muss allerdings auf einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten Abstinenz beschränkt bleiben, da es bisher noch keine ausreichenden Befunde für längere Abstinenzzeiträume und eine mögliche Erholung von den neuropsychologischen Defiziten gibt.

Langjähriger hoher Konsum von Psychostimulanzien kann außerdem zu dauerhaften psychiatrischen Erkrankungen wie affektiven Störungen, Depressionen und Schizophrenien führen oder bereits vorliegende depressive Symptome verstärken (McLELLAN et al., 1979; WEISS et al., 1986).

### **BZE: ein Indikator verkehrssicherheitsrelevanter Funktionsbeeinträchtigung?**

Im Folgenden soll aufgezeigt werden, inwieweit anhand gemessener BZE-Konzentrationen im Urin oder Blut Aussagen über zu erwartende verkehrssicherheitsrelevante Beeinträchtigungen gemacht werden können. Als relevante Beeinträchtigungen sollen dabei nicht nur neuropsychologische, sondern auch emotional-motivationale und neurologische Defizite sowie psychiatrische Störungen betrachtet werden.

Die bekannte Literatur zu den akuten und postakuten Effekten von Kokain auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Gelegenheitskonsumenten ergibt keinen Hinweis auf Defizite. Vielmehr wurden in der akuten Kokainphase konsistent verbesserte Aufmerksamkeitsleistungen und schnellere Reaktionszeiten gemessen, die bis zum Beginn der postakuten Phase anhielten. Darüber hinaus scheint es keine Evidenz für beeinträchtigte Gedächtnisleistungen oder andere kognitive Leistungen zu geben. Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass es bisher keine expliziten Studien über die neuropsychologischen Effekte von Kokain in der postakuten Phase gibt. Die Studie von STILLMAN und Mitarbeitern (1993) reichte mit 4 Stunden Messdauer lediglich bis an den Beginn der postakuten Phase heran. Mögliche Rebound-Effekte im weiteren Verlauf der postakuten Phase, die sich zum Beispiel in einer verringerten Auf-

merksamkeitsleistung manifestieren, können anhand der bisher bekannten Literatur nicht ausgeschlossen werden. Ein erhöhtes Sedierungsgefühl 8 Stunden nach Kokaingabe legt jedoch diese Vermutung nahe. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Höhe der experimentell verwendeten Dosierungen, die zum Teil deutlich unterhalb der Schwelle dessen liegt, was von Gelegenheitskonsumenten eingenommen wird. Untersuchungen mit hohen Dosierungen sind an Gelegenheitskonsumenten aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Eine fundierte Aussage über zu erwartende neuropsychologische Defizite bei hohen und sehr hohen Dosen Kokain ist deshalb für Gelegenheitskonsumenten gegenwärtig nicht möglich.

Für die Frage der Verkehrssicherheit ist neben der kognitiven Leistungsfähigkeit aber auch die emotionale Kontrolle von großer Bedeutung. Hierbei zeigte sich, dass Kokain auch schon in relativ geringer Dosierung zu einem deutlichen Anstieg der Aggressivität bei Gelegenheitskonsumenten in der akuten Phase führt. Da aber auch hierzu nur wenige empirische Befunde vorliegen, sind noch weitere Studien erforderlich, bis eindeutige Aussagen darüber möglich sind, ob die gefundene Erhöhung der Aggressivität nach Kokain auch tatsächlich Implikationen für die Verkehrssicherheit hat oder ob es sich lediglich um einen Effekt handelt, der nur unter Laborbedingungen bzw. stichprobenspezifisch auftritt. Daten zur Aggressivität in der postakuten Kokainphase liegen nicht vor. Eine Studie deutet zumindest durch den Befund eines verringerten subjektiven Euphorie-Empfindens auf eine veränderte Emotionalität in der postakuten Phase hin.

Da es nur wenige Hinweise auf verkehrssicherheitsrelevante Funktionsbeeinträchtigungen in der postakuten Kokainphase bei Gelegenheitskonsumenten gibt, kann auch relativ wenig anhand gemessener BZE-Konzentrationen in Blut oder Urin ausgesagt werden. Eine BZE-positive Probe besitzt allerdings bei Kokainabhängigen eine ganz andere Aussagekraft als bei Gelegenheitskonsumenten. Bei Gelegenheitskonsumenten ist, solange nicht weitere Untersuchungen andere Resultate liefern, davon auszugehen, dass die stärksten verkehrssicherheitsrelevanten Effekte in der akuten Phase auftreten. Auch die neuropsychologischen Effekte einer niedrigen bis mittleren Dosis Kokain bewirken dann wahrscheinlich keine so stark veränderte Leistungsfähigkeit, dass von Verkehrsfähigung gesprochen werden kann. Eine Ausnahme davon bilden die emotionalen Effekte.

## Fazit

Der Nachweis von Geringstmengen BZE deutet bei Gelegenheitskonsumenten nicht zwingend auf eine akute Verkehrssicherheitsgefährdung hin, zumal der kokainerge Metabolismus starken interindividuellen und geschlechtsspezifischen Schwankungen unterliegt (BOWMAN et al., 1999; LUKAS et al., 1996; HAMILTON et al., 1977) und die gemessene BZE-Konzentration vom Zeitpunkt der Kokaineinnahme und der Höhe der eingenommenen Kokaindosis abhängt (ITEN, 1994; AMBRE, 1985). Eine starke interindividuelle Varianz wurde auch bei der Einlagerung von Kokain oder BZE in Haaren festgestellt (HARKEY, 1995).

Im Gegensatz zu den Gelegenheitskonsumenten weisen Kokainabhängige in einem Abstinenzraum von mindestens drei Monaten neurologische, neuropsychologische und teilweise auch psychiatrische Defizite auf, die verkehrssicherheitsrelevant sind. Somit würde bei bekannter Kokainabhängigkeit der Nachweis von Geringstmengen BZE bereits ein ausreichender Indikator für eine verkehrssicherheitsrelevante Funktionsbeeinträchtigung sein.

## Literatur

- AMBRE, J. (1985): The urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: a kinetic analysis of published data. *Journal of Analytical Toxicology*, 9, 241-245
- ARDILA, A., ROSSELLI, M., STRUMWASSER, S. (1991): Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *International Journal of Neuroscience*, 57, 73-79
- BAUER, L. O. (1993): Motoric signs of CNS dysfunction associated with alcohol and cocaine withdrawal. *Psychiatry Research*, 47, 69-77
- BAUER, L. O. (1996): Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Research Monographs*, 163, 66-93
- BEATTY, W. W., KATZUNG, V., MORELAND, V. J., NIXON, S. J. (1995): Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 37, 247-253
- BOWMAN, B. P., VAUGHAN, S. R., WALKER, Q. D., DAVIS, S. L., LITTLE, P. J., SCHEFFLER, N. M., THOMAS, B. F., KUHN, C. M. (1999): Effects of sex and gonadectomy on cocaine metabolism in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 1316-1323
- CARDOSO, F. E., JANKOVIC, J. (1993): Cocaine-related movement disorders. *Movement Disorders*, 8, 175-178
- EBDD (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2001): Jahresbericht über den Stand der Drogenproblematik in der Europäischen Union, Luxemburg
- FISCHMAN, M. W., SCHUSTER, C. R. (1980): Cocaine effects in sleep-deprived humans. *Psychopharmacology*, 72, 1-8
- FISCHMAN, M. W., SCHUSTER, C. R., JAVAID, J., HATANO, Y., DAVIS, J. (1985): Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 235, 677-682
- FOLTIN, R. W., FISCHMAN, M. W. (1991): Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 247-261
- GARDNER, E. L., LOWINSON, J. H. (1993): Drug craving and positive/negative hedonic brain substrates activated by addicting drugs. *Seminars in the Neurosciences*, 5, 359-368
- GAWIN, F. H. (1991): Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science*, 251, 1580-1586
- GAWIN, F. H., KLEBER, H. D. (1986): Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. *Clinical observations. Archives of General Psychiatry*, 43, 107-113
- GOEDERS, N., BELL, V., GUIDROZ, A., MCNULTY, M. (1990): Dopaminergic involvement in the cocaine-induced up-regulation of benzodiazepine receptors in the rat caudate nucleus. *Brain Research*, 515, 1-8
- HAMILTON, H. E., WALLACE, J. E., SHIMEK, E. L. J., LAND, P., HARRIS, S. C., CHRISTENSON, J. G. (1977): Cocaine and benzoylecgonine excretion in humans. *Journal of Forensic Science*, 22, 697-707

- HARKEY, M. R. (1995): Technical issues concerning hair analysis for drugs of abuse. NIDA Research Monograph, 154, 218-234
- HERNING, R. I., GLOVER, B. J., KOEPPL, B., WEDDINGTON, W., JAFFE, J. H. (1990): Cognitive deficits in abstaining cocaine abusers. NIDA Research Monographs, 101, 167-178
- HIGGINS, S. T., BICKEL, W. K., HUGHES, J. R., LYNN, M., CAPELESS, M. A., FENWICK, J. W. (1990): Effects of intranasal cocaine on human learning, performance and physiology. *Psychopharmacology*, 102, 451-458
- HOFF, A. L., RIORDAN, H., MORRIS, L., CESTARO, V., WIENEKE, M., ALPERT, R., WANG, G. J., VOLKOW, N. (1996): Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Research*, 60, 167-176
- ITEN, P. X. (1994): *Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss*. Zürich: Institut für Rechtsmedizin
- KOOB, G. F., SANNA, P. P., BLOOM, F. E. (1998): Neuroscience of addiction. *Neuron*, 21, 467-476
- KRAUS, L., SHAW, R., AUGUSTIN, R., RITZ, F. (2001): *Analyse der Drogentodesfälle in Bayern*. München: Institut für Therapieforschung
- LANGENDORF, F. G., ANDERSON, D. C., TUPPER, D. E., ROTTENBERG, D. A., WEISMAN, I. D. (1996): Brain atrophy and chronic cocaine abuse: background and work in progress. NIDA Research Monographs, 163, 27-42
- LI, S. J., WANG, Y., PANKIEWICZ, J., STEIN, E. A. (1999): Neurochemical adaptation to cocaine abuse: reduction of N-acetyl aspartate in thalamus of human cocaine abusers. *Biological Psychiatry*, 45, 1481-1487
- LICATA, A., TAYLOR, S., BERMAN, M., CRANSTON, J. (1993): Effects of cocaine on human aggression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 45, 549-552
- LONDON, E. D., STAPLETON, J. M., PHILLIPS, R. L., GRANT, S. J., VILLEMAGNE, V. L., LIU, X., SORIA, R. (1996): PET studies of cerebral glucose metabolism: acute effects of cocaine and long-term deficits in brains of drug abusers. NIDA Research Monographs, 163, 146-158
- LUKAS, S. E., SHOLAR, M., LUNDAHL, L. H., LAMAS, X., KOURI, E., WINES, J. D., KRAGIE, L., MENDELSON, J. H. (1996): Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology*, 125, 346-354
- MANSCHRECK, T. C., SCHNEYER, M. L., WEISSTEIN, C. C., LAUGHERY, J., ROSENTHAL, J., CELADA, T., BERNER, J. (1990): Freebase cocaine and memory. *Comprehensive Psychiatry*, 31, 369-375
- McLELLAN, A. T., WOODY, G. E., O'BRIEN, C. P. (1979): Development of psychiatric illness in drug abusers: possible role of drug preference. *New England Journal of Medicine*, 301, 1310-1314
- O'MALLEY, S. S., GAWIN, F. H. (1990): Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. NIDA Research Monographs, 101, 179-190
- PASCUAL-LEONE, A., DHUNA, A., ANDERSON, D. C. (1991): Longterm neurological complications of chronic, habitual cocaine abuse. *Neurotoxicology*, 12, 393-400
- ROUNSAVILLE, B. J., SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B. (1986): Proposed changes in DSM-III substance use disorders: description and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 143, 463-468
- SHIPPENBERG, T. S., CHEFER, V. I., ZAPATA, A., HEIDBREder, C. A. (2001): Modulation of the behavioral and neurochemical effects of psychostimulants by kappa-opioid receptor systems. *Annals of the New York Academy of Science*, 937, 50-73
- SMELSON, D. A., ROY, A., SANTANA, S., ENGELHART, C. (1999): Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 25, 377-381
- STILLMAN, R., JONES, R. T., MOORE, D., WALKER, J., WELM, S. (1993): Improved performance 4 hours after cocaine. *Psychopharmacology*, 110, 415-420
- UNTERWALD, E. M. (2001): Regulation of opioid receptors by cocaine. *Annals of the New York Academy of Science*, 937, 74-92

- van GORP, W. G., WILKINS, J. N., HINKIN, C. H., MOORE, L. H., HULL, J., HORNER, M. D., PLOTKIN, D. (1999): Declarative and procedural memory functioning in abstinent cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 56, 85-89
- VOLKOW, N. D., HITZEMANN, R., WANG, G. J., FOWLER, J. S., WOLF, A. P., DEWEY, S. L., HANDLESMAN, L. (1992): Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse*, 11, 184-190
- WEISS, R. D., MIRIN, S. M., MICHAEL, J. L., SULLOGUB, A. C. (1986): Psychopathology in chronic cocaine abusers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 12, 17-29
- WOOLVERTON, W. L., JOHNSON, K. M. (1992): Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 193-200
- ZEIGLER, S., LIPTON, J., TOGA, A., ELLISON, G. (1991): Continuous cocaine administration produces persisting changes in brain neurochemistry and behavior. *Brain Research*, 552, 27-35

**Anschrift**

Dr. A. Knoche  
Bundesanstalt für Straßenwesen  
Brüderstraße 53  
51427 Bergisch Gladbach