



Odtegnitveni sindrom od gama-butirolaktona (GBL): prikaz primera

Case report: gamma butyrolactone (GBL) withdrawal syndrome

Karla Makoter,¹ Miha Krajnc²

Izvleček

Gama-butirolakton (GBL) je zaradi lahke dostopnosti in nizke cene priljubljena rekreativna droga v nočnih klubih. Gre za prekursor endogenega nevrottransmitterja, gama-hidroksibutirata (GHB), ki deluje kot agonist na receptorje GABA_B in GHB v centralnem živčnem sistemu (CŽS). V nižjih odmerkih inhibira izločanje dopamina, povzroča evforične učinke in niža centralno inhibicijo. Višji odmerki spodbujajo izločanje opioidom podobnih substanc in povzročijo hitro depresijo CŽS. Odvisnost nastopi po nekaj tednih do mesecih vsakodnevne uporabe. Odtegnitev načeloma oponaša klinično sliko odtegnitve od alkohola in/ali benzodiazepinov. Predstavljamo primer odtegnitvenega sindroma od GBL, ki se je pokazal z razvojem delirija, zmedenostjo, halucinacijami in agitacijo. Zdravljenje vključuje visoke odmerke benzodiazepinov, po potrebi pa tudi barbiturate, antikonvulzive in antipsihotike.

Abstract

Gama-butyrolactone (GBL) is an easily accessible and inexpensive recreational drug popular primarily in night clubs. GBL is a precursor of the endogenous neurotransmitter gamma-hydroxybutyrate (GHB), which acts as an agonist at the GABA_B and GHB receptors in the central nervous system (CNS). Low doses inhibit dopamine release, resulting in euphoric effects and reduced central inhibition. Higher doses stimulate the secretion of opioid-like substances and rapidly depress CNS. Addiction develops after several weeks to months of everyday usage. The clinical features of withdrawal are in principle similar to those of ethanol and/or benzodiazepine withdrawal. This paper presents the case of GBL withdrawal syndrome, which was clinically manifested with developed delirium, confusion, hallucinations, and agitation. Therapeutic management include high doses of benzodiazepines and, if needed, barbiturates, anticonvulsive and antipsychotic drugs.

¹ Urgentni center, Urgentni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

² Enota za forenzično psihiatrijo, Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Karla Makoter, e: karla.makoter@gmail.com

Ključne besede: gama-butirolakton; GBL; odtegnitveni sindrom; odvisnost; akutna zastrupitev

Key words: gamma-butyrolactone; GBL; withdrawal syndrome; dependence; acute toxicity

Prispelo / Received: 24. 11. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 3. 11. 2022

Citirajte kot/Cite as: Makoter K, Krajnc M. Odtegnitveni sindrom od gama-butirolaktona (GBL): prikaz primera. Zdrav Vestn. 2023;92(3-4):143-8. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3319>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

1.1 Predstavitev

Gama-hidroksibutirat (GHB) in njegov prekurzor gama-butirolakton (GBL) sta priljubljeni rekreativni drogi z močnimi hipnotičnimi in amnestičnimi učinki (1,2,3). GBL so prvič sintetizirali leta 1964 za uporabo v anesteziologiji (4,5), klinična uporaba pa je se je zaradi možne toksičnosti (6) omejila zgolj na zdravljenje narcolepsije (natrijev oksibat, Xyrem®).

GBH so na seznam prepovedanih drog uvrstili leta 1990, kar pa je povečalo preprodajo njegovih prekurzorjev (GBL in 1,4-butandiol) (2,4,7). GHB, GBL in 1,4-butandiol so v Sloveniji prepovedani od leta 2001 (7). Le-ti pa se še zmeraj uporabljajo v kemični industriji kot sestavina lepil, topilnih sredstev, odstranjevalcev barv in lakov za nohte, kot vmesni faktor v sintezi plastike, polimerov in pesticidov ter kot dodatek v tekstilni industriji. Proizvodnja za rekreativno uporabo pa se je premaknila v improvizirane podzemne laboratorije in se ocenjuje na približno 200.000 ton letno (8).

1.2 Farmakologija

GHB je endogena snov, strukturno podobna nevrotansmitterju gama-aminobutirične kisline (GABA), ki deluje kot agonist na GABA_B in GHB receptorje v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (2,4). Umeščeni so v bazalnih ganglijah, možganski skorji, hipokampusu, medmožganih in substanciji nigri (4). GBL je sam po sebi farmakološko neaktiven prekurzor, *in vivo* pa se hitro presnovi v GHB preko serumskih laktonaz v jetrih, prečka krvno-možgansko pregrado in posteljico ter povzroči hitro depresijo CŽS (4,5). Ker je bolj lipofilni od GHB, se GBL hitreje vsrka in doseže učinek v 20–30 minutah (2). En mililiter čistega GBL ustreza približno 2,5 g GHB (2). Učinek je enak, razlik v toksičnosti pa ni (9). GBL in njegovi analogi se prodajajo v obliki tekočinskih pripravkov za peroralno uporabo. GHB lahko oblikuje soli in je zato dostopen tudi kot prašek, vendar poročil o nazalni uporabi ni (4).

Vezava endo- ali eksogenega GHB na receptorje v CŽS stimulira sproščanje opioidom podobnih snovi v prefrontalni skorji (5,10). Učinek je dvofazen: pri nizkih odmerkih inhibira sproščanje dopamina, pri visokih pa ga stimulira (2,9). Nižji (začetni) odmerki povzročajo učinek euforije, sproščenost, zvišujejo samozavest in zmanjšajo inhibicijo, višji pa delujejo zaviralno, podobno

kot benzodiazepini (2). Drugi učinki GHB/GBL na CNS vključujejo sprožitev delta valov in REM (*angl.* rapid eye movement) faze spanja, zmanjšan cerebralni metabolizem glukoze, generalizirano hipotermijo, dilatacijo možganskih žil in povišan možganski pretok krvi (2,4) ter povišano izločanje prolaktina in ravnega hormona preko nevroendokrinega sistema (4,5,11).

Razpolovni čas GHB/GBL je med 20 in 50 minutami (2,4,5). Odstranjevanje gre primarno preko izdihavanja CO₂ (5), le 1–5 % GHB se izloči z urinom (4,7). Zaradi hitrega metabolizma in odstranjevanja lahko klinična slika že v 30 minutah preide iz akutne intoksikacije v odtegnitvene simptome (2,12).

Presežek koncentracije GHB/GBL v urinu in v krvi je merljiv nekaj ur od prejema zadnjega odmerka. Endogena koncentracija GHB v urinu je običajno 1 mg/L in nekoliko nižja v plazmi, arbitrarne vrednosti presežka so nad 10 mg/L v urinu in nad 5 mg/L v plazmi (4,7). V vzorcih urina, krvi in seruma se dokaže s plinsko kromatografijo, kar v Sloveniji izvaja Inštitut za sodno medicino v Ljubljani (7).

1.3 Akutna zastrupitev in predoziranje

Retrospektivni študiji primerov (10,13) poročata, da je imelo vsaj eno izkušnjo s predoziranjem 53–83 % uporabnikov. V Sloveniji smo prvo zastrupitev z GHB ugotovili v letu 2002 v UKC Ljubljana (7). Akutna zastrupitev se kaže z motnjo zavesti, ki jo spremljajo bradikardija, bradipneja, hipotenzija in hipotermija (4,7,9). Obdobje neodzivnosti je običajno prehodno, večina okreva v 2–3 urah po nastopu kome (4,16). Med prebujanjem so osebe lahko agresivne in zmedene, pogosto je tudi bruhanje (7).

Poročane smrti zaradi GHB/GBL so bile načeloma posledice depresije dihanja ali kasnejših zapletov aspiriranja zaradi bruhanja (4,5). Smrt pogosteje nastopi ob souporabi alkohola ali prepovedanih drog (5,9,14). Interakcije med GHB/GBL in etanolom na živalskih modelih so pokazale, da etanol deluje sinergistično na sedativne učinke, saj kompetitivno blokira metabolizem GHB/GBL (4,15). V praksi pa je agitacija ob souporabi alkohola pogostejša (9). Predpostavljamo lahko, da etanol pri nižjih odmerkih GHB/GBL spodbuja dezinhibicijo in euforijo. Kokain in ekstazi (3,4-metilendioximetamfetamin, MDMA) v kombinaciji z GHB/GBL pogosteje povzročita podaljšano komo (9), saj odvisniki

od stimulansov za sedativni učinek načeloma potrebujejo višji odmerek GHB/GBL, kar se pokaže z globljo depresijo zavesti.

Akutna zastrupitev se zdravi podporno. Specifičnega antidota ni, preventivno dajanje naloksona se ne priporoča, saj je mehanizem delovanja GHB/GBL drugačen od opioidov (16). Izpiranje želodca ni učinkovito, priporoča pa se le aktivno oglje (7). Med letoma 2000 in 2014 so v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UK-CL) zdravili 74 oseb zaradi zastrupitve z GHB, od tega je 80 % bolnikov potrebovalo simptomatsko zdravljenje, 5 % jih je bilo zdravljenih na intenzivni enoti, 14 % jih je bilo mehansko predihavanih (17). Za blaženje simptomov agitacije ob prebujanju je benzodiazepine prejelo 18 % oseb, 4 % pa so zaradi bradikardije potrebovali atropin (17).

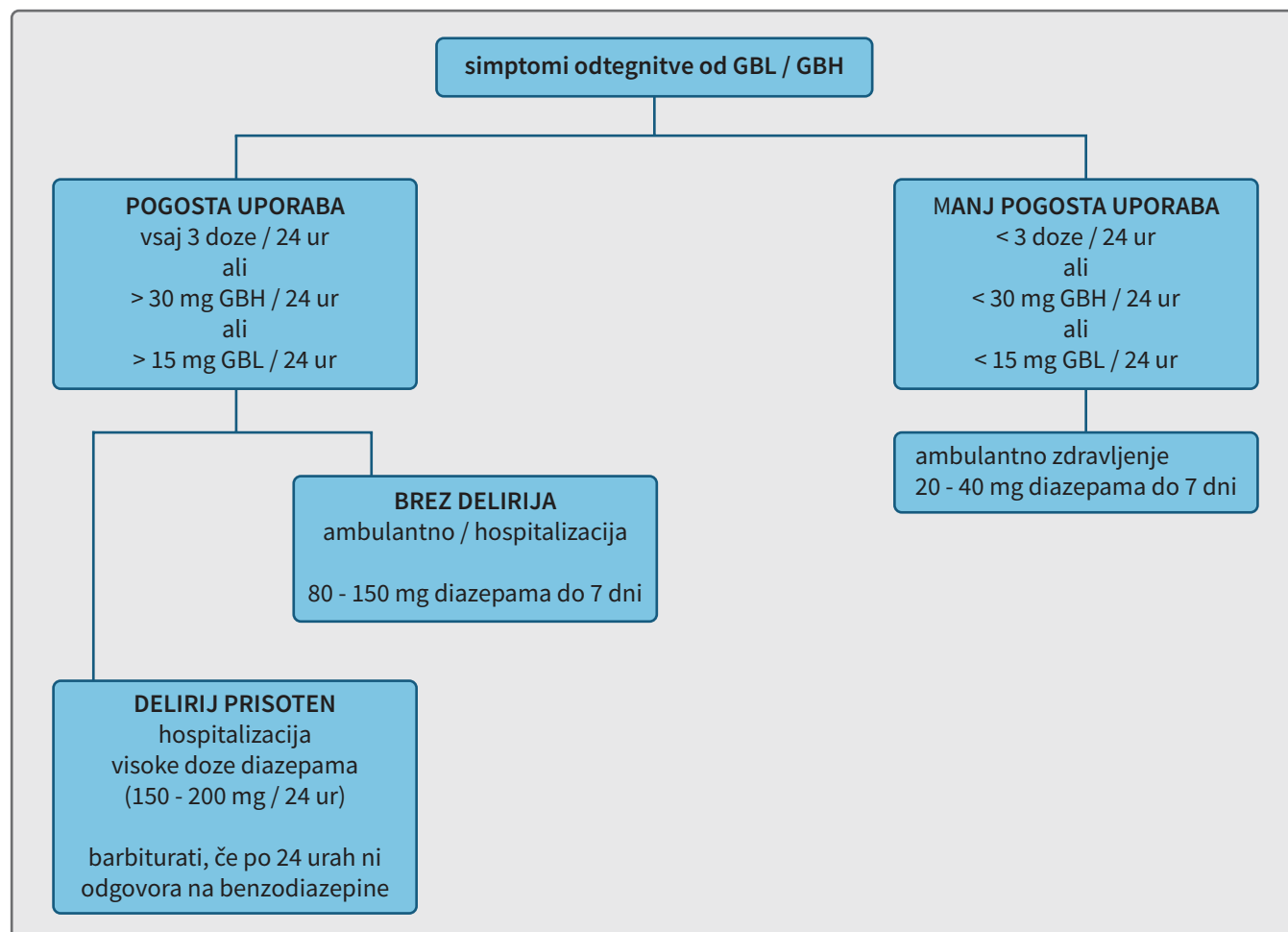
1.4 Kronična odvisnost in odtegnitev

Odvisnost se tipično razvije po nekaj tednih do mesecih vsakodnevne uporabe GHB/GBL (4). Predpostavlja

se, da je minimalno trajanje uporabe 2 do 3 mesece, vsaj 3- do 4-krat dnevno (16). Odtegnitev nastopi hitro (1 – 6 ur po zadnjem odmerku), simptomi pa trajajo od 48 ur do 15 dni oz. povprečno 9 dni (2,4,5).

Simptomi odtegnitve lahko spominjajo na klinično sliko odtegnitve od etanola in/ali benzodiazepinov in ju je zato velikokrat težko ločiti (2,4,5,9,14,18). Najpogostejši blažji simptomi odtegnitve od GHB/GBL so tremor, halucinacije, tahikardija, nespečnost, slabost in bruhanje. Težji simptomi, kot so blodnje, psihoza, agitacija, krči in rabdomioliza, se pojavijo redkeje (4,19). Delirij se razvije pogosteje kot pri odtegnitvi od etanola in/ali benzodiazepinov in v krajšem obdobju od zadnjega odmerka (4). Dolgoročne posledice, kot so hujša anksioznost in depresija, strah pred zapuščanjem doma in odgovarjanje na telefonske klice lahko vztrajajo še tedne do mesece po prenehanju uživanja GHB/GBL (2).

Leta 2004 je bil prvič objavljen algoritem zdravljenja odvisnosti in odtegnitve od GHB/GBL (16). Temelji na pogostosti jemanja in odmerku zaužitega GHB/GBL na dan in na klinični sliki (Slika 1). Pri manj pogosti uporabi



Slika 1: Algoritem ukrepanja pri zdravljenju odvisnosti/odtegnitve od gama-butirolaktona (GBL). Povzeto po Henderson DL, 2008 (19).

se svetuje ambulantno zdravljenje z diazepamom (2). Priporočeni začetni dnevni odmerek diazepamoma je 20 – 40 mg, razdeljen v 3 odmerke, ki se ustrezno prilagodi posamezniku glede na spol, starost, pridružene internistične bolezni in slabšanje klinične slike. Podobno kot pri zdravljenju odtegnitve od alkohola se lahko uporabijo tudi drugi benzodiazepini, in sicer v koncentracijah, ki ustrezajo diazepamu (16).

Zdravljenje odtegnitve pri pogostejši uporabi GHB/GBL (Slika 1) je odvisno od napredovalosti klinične slike in pojava delirija. Poglavitno simptomatsko zdravljenje je sediranje z visokimi odmerki benzodiazepinov do 7 dni (4). Smernice priporočajo 75–200 mg diazepamoma v prvih 24 urah (2,16). V primeru neodzivnosti na benzodiazepine ali pojavu refraktarnih simptomov se kot zdravilo izbire priporoča baklofen, agonist receptorjev, v odmerku 30 mg/dan prvih 5 dni (2,4). Baklofen naj bi imel ugodne učinke na nadaljevalno zdravljenje, saj so bolniki poročali o boljši koncentraciji, lažjem spancu ter zmanjšani želji po GBL (2).

Pri simptomatskem zdravljenju napredovelega delirija in odtegnitve so se kot učinkoviti izkazali tudi drugi barbiturati in propofol ter antipsihotiki, ob krčih ali epileptičnem napadu je smiselno dajanje antikonvulzivov (4,8,13,20). Čeprav obstajajo primeri nastanka Wernicke-Korsakoffovega sindroma, se rutinska uporaba vitamina B ne priporoča (4,21), vsekakor pa se to presodi glede na zgodovino zdravljenega osebe.

1.5 Namen poročila

V prikazu kliničnega primera bomo opisali potek obravnave pacienta z odtegnitvenim sindromom od GBL, ki je napredoval do delirija. Zaradi podobnosti klinične slike drugim zastrupitvam je toksidrom v kliniki redko prepoznan, saj zdravstveno osebje kljub naraščajoči pogostosti uporabe s substancno še ni dodobra seznanjeno. Prvič v slovenski literaturi predstavljamo najnovejšo smernice zdravljenja odtegnitve od GBL.

2 Klinični primer

Februarja 2020 je urgentna ambulanta Oddelka za psihiatrijo UKC Maribor obravnavala 34-letnega pripornika z napotno diagnozo neopredeljeni delirij. Pravosodni policisti so povedali, da »se že nekaj dni čudno obnaša«, na dan sprejema pa naj bi bil »čisto v svojem svetu«, »zmeden in agresiven«. Pred tem ni bil nikoli hospitaliziran ali obravnavan pri psihiatru.

Ob prvem pregledu ni bil zmožen vzpostaviti

smiselnega kontakta, realitetna kontrola je bila močno okrnjena, zavest delirantno skaljena. V psihološkem statusu smo opazili motnje zaznavanja, deloval je pod vplivom vidnih in slušnih halucinacij, vedenje je bilo dezorganizirano. Somatski in nevrološki status je bilo zaradi agitacije ter suma na psihozo težje z gotovostjo opredeliti, čeprav sta v grobem delovala brez posebnosti. Na obeh zapestjih so bile prisotne rane zaradi upiranja namestitvi lisc.

Bolnika so brez privolitve sprejeli na Enoto za forenzično psihiatrijo zaradi opazovanja in diagnosticiranja. V zaporski ambulanti je prejel ampulo lorezepamoma (2 mg intramuskularno), na oddelku pa zolpidem (5 mg zjutraj, 7 dni), diazepam (sprva 3x10 mg dnevno za 3 dni, nato 5+5+10 mg dnevno za 2 dni, nato 5+0+5 mg dnevno za 3 dni in pred ukinitvijo še 5 mg ob večerih za 3 dni) in kvetiapin (25–50 mg zvečer ob stabilnem stanju). Potrebno je bilo fizično oviranje s pasovi. V laboratorijskih izvidih je bila opažena izrazita levkocitoza (*K-levkociti*: $26.14 \times 10^9/L$; normalne vrednosti: $4.00 - 10.00 \times 10^9/L$) ob nizkem C-reaktivnem proteinu (*S-CRP*: 9 mg/L; normalne vrednosti: $< 5 \text{ mg/L}$) ter povišana vrednost amonijaka (*P-amonijak*: 57 $\mu\text{mol/L}$; normalne vrednosti: $< 50 \mu\text{mol/L}$). Med diagnosticiranjem je bila opravljena računalniška tomografija (CT) možganov (brez posebnosti) in ultrazvočni pregled trebuha, ki je pokazal blago hepatopatijo. Označevalci hepatitisa so bili negativni. Zaradi subfebrilnosti (*telesna temperatura*: $37,4^\circ\text{C}$) je bil opravljen rentgenogram pljuč, ki ni pokazal suma na bakterijsko ali virusno okužbo dihal. Infektologi so opravili lumbalno punkcijo (izvid brez posebnosti) in uvedli empirično antibiotično zdravljenje z levofloksacinom 500 mg/12h.

Tretji dan hospitalizacije se je bolnik nekoliko zbitril in bil zmožen smiselnega pogovora, oviranje s pasovi pa ni bilo več potrebno. Bolnik je zanikal zlorabo alkohola in prepovedanih drog. Stanje se je iz dneva v dan izboljševalo. Občasna psihomotorna napetost je bila še zmeraj prisotna, vedenjsko pa je bil popolnoma brez posebnosti.

Po 10 dneh hospitalizacije je bolnik priznal večletno uživanje GBL. Kupal naj bi ga preko interneta po 100 € za en liter. Začetno obdobje jemanja mu je prineslo evforičen učinek, kasneje pa ga je jemal za boljše spanje. Odmerki so bili »odvisni od dneva«, 1- do 5-krat na dan, približno 3 do 5 kapljic. Podatka o tem, s čim in v kolikšnih količinah je bolnik redčil GBL, nismo uspeli pridobiti.

V 17. dnevu hospitalizacije je bil bolnik premeščen nazaj v pripor. Ob odpustu je bil bistre zavesti, vsestransko dobro orientiran, formalno in vsebinsko

urejenega mišljenja, ustrezen v kontaktu, brez očitnih produktivnih psihopatoloških simptomov in v normalnem stanju srca in dihal.

3 Razprava

GHB/GBL je »klubska droga« (20) oz. »droga za posilstvo« (angl. Date Rape Drug) (8), popularna v nočnih barih in znana pod imeni »Ruffies«, »Roofies«, »GG«, »G-Riffick«, »Easy Lay«, »Tekoči X« (angl. Liquid X) oz. »Tekoči ekstazi« (angl. Liquid ecstasy) (5,22) itd. Do 90. let prejšnjega stoletja je bil GHB/GBL v prosti prodaji v Združenih državah Amerike kot povečevalec zmogljivosti, v formulah za bodybuilding ter prehranskih dopolnilih (4), saj naj bi kuril maščobo in poviševal mišično maso, zaviral staranje in spodbujal libido (2,5). Ugodno naj bi vplival tudi na komunikativnost, sproščenost in odprtost posameznika, podobno kot alkohol, vendar brez »neželenih učinkov«, kot so alkoholni zadah, »maček« naslednje jutro ter možnost detekcije na urinskih ali policijskih alkokotestih (20). Zaradi teh lastnosti je ta substanca sprva privlačila posameznike, ki se njenih stranskih učinkov in visoke možnosti razvoja odvisnosti (še) niso zavedali. V primerjavi z drugimi stimulansi (kokain, amfetamini) je GHB/GBL tudi relativno poceni in se zlahka naroči preko spletnih platform s sedežem v državah, kjer je substanca še zmeraj legalna (8).

Odvisniki od GHB/GBL so v retrospektivni študiji (2) kot namen uporabe navedli 3 najpogostejše vzroke: doseči samozavest v socialnih interakcijah, povišati spolno aktivnost in izboljšati spanec. Uživanje se je običajno začelo iz prvih dveh razlogov, potem pa so osebe začele posegati po višjih odmerkih, ki pomirjajo in sprožijo spanje. Tako se vzpostavi »krožni vzorec« jemanja manjših *poživitvenih* odmerkov zjutraj in čez dan ter večjih odmerkov pred spanjem (20). Odvisniki so poročali o tem, da jim je »bila všeč oseba, kakršna so postali, ko so bili pod GHB/GBL« (2). Vendar pa je začetni učinek evforije, zadovoljstva in sproščenosti postopoma izzvenel, uživanje višjih odmerkov pa jih je preobrazilo v »zombije«, introvertirane in nemotivirane osebe, ki velikokrat niso bile zmožni vzdrževati normalnega socialnega življenja in opravljati vsakodnevni obveznosti, kot so šola, fakulteta ali služba (2).

Bolnik, opisan v kliničnem primeru, je GBL naročal preko interneta po sorazmerno nizki ceni, o težavah z nabavo ali kontroli pošiljk pa ni poročal. Za začetno obdobje uporabe GBL je navajal povišano samozavest ter boljše telesno zmogljivost. Kmalu je potreboval višje odmerke, ki začetnih stimulacijskih učinkov več niso

dosegle. Poglavitni namen nadaljnjega uživanja je bilo boljše spanje. Dolgotrajna uporaba substance je bolnika otopila, psihomotorno upočasnila ter postopno potisnila v osamo. Po nepričakovani aretaciji je večletno uživanje substance naglo prekinil, klinična slika odtegnitve se je začela kazati že prvi dan v priporu in se stopnjevala do hospitalizacije. Po ustreznem zdravljenju so simptomi v nekaj dneh popolnoma izzveneli.

Podatkov o zlorabi omenjene substance ob začetku obravnave nismo imeli. Bolnik je bil brez zgodovine uživanja alkohola ali prepovedanih drog. Med diagnosticiranjem smo izključevali organsko patologijo, toksično encefalopatijo, okužbo CZS in hepatitis. Toksikološke preiskave so bile negativne. Prisotnost GHB/GBL v urinu ali v krvi se v našem laboratoriju rutinsko ne določa, vsekakor pa je okno možne detekcije do hospitalizacije že izzvenelo. Bolnik je prejel terapijo z benzodiazepini in antipsihotikom, kar je prineslo želeno izboljšanje. Vzroka za delirij nismo pojasnili, dokler se bolnik ni zbil in priznal, da je užival GBL. Obravnava in zdravljenje pa zaradi nepojasnjene vzroka nista bila okrnjena.

Iz primera sklepamo, da se bolnik jakosti svoje odvisnosti ni v celoti zavedal, odtegnitvenih simptomov ni pričakoval in jih sprva tudi ni povezoval s prenehanjem uživanja GBL.

Oseb, odvisnih od GHB/GBL, velikokrat ne prepoznamo. Številni opisujejo težave pri iskanju zdravljenja, ki so posledica nepoznavanja substance s strani zdravstvenih delavcev ali nedostopnosti detoksifikacijskih ustanov (2). Preden si poiščejo ustrezno pomoč, se mnogi odvisniki od GHB/GBL poskušajo samozdraviti z benzodiazepini in alkoholom (4).

4 Zaključki

Na podlagi kliničnega primera obravnave bolnika z odtegnitvijo od GBL smo potrdili, da gre za poceni in enostavno dostopno rekreacijsko drogo, ki povzroča hudo odvisnost. Z uživanjem substance ponavadi začnejo zaradi začetnih evforičnih učinkov in se pri tem ne zavedajo dolgoročnih posledic. Odvisnost se razvije hitro in terja postopno višanje odmerkov, ki sprožijo spanje. Dolgotrajna uporaba, odmerjanje večkrat na dan in kombiniranje z etanolom ali drugimi drogami so napovedna merila za tvegano uživanje, ki lahko povzročijo akutno zastrupitev in/ali hujše odtegnitvene simptome. Klinična slika odtegnitve lahko variira od blažjih simptomov do napredovalega delirija. Diagnosticiranje utegne biti težavno zaradi hitrega metabolizma in izločanja substance iz telesa ter nespecifičnosti

toksidroma, ki lahko posnema zastrupitev z drugimi depresorji CŽS (etanol, benzodiazepini) ali pa se klinične značilnosti toksidroma zamaskirajo z nasproti delujočimi substancami (kokain) (4). Akutna zastrupitev velikokrat ostane neprepoznana, saj se dokazovanje substance v krvi ali urinu rutinsko ne izvaja. Odvisniki od GHB/GBL pogosto zlorablajo več kot eno substancno oz. odtegnitvene simptome poskušajo empirično blažiti z drugimi prepovedanimi substancami ali zdravili na recept. Bolnik našega kliničnega primera se

globine svojih težav najverjetneje niti ni zavedal in bi z zlorabo substance hipotetično nadaljeval, če mu zaradi kazenskega pregona ne bi bila odvzeta prostost.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Soglasje bolnika

Bolnik je podal svoje pisno soglasje za objavo prispevka, ki se hrani v UKC Maribor.

Literatura

- Catalano MC, Glass JM, Catalano G, Burrows SL, Lynn WA, Weitzner BS. Gamma butyrolactone (GBL) withdrawal syndromes. *Psychosomatics*. 2001;42(1):83-8. DOI: [10.1176/appi.psy.42.1.83](https://doi.org/10.1176/appi.psy.42.1.83) PMID: 11161128
- Bell J, Collins R. Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. *Addiction*. 2011;106(2):442-7. DOI: [10.1111/j.1360-0443.2010.03145.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03145.x) PMID: 20925687
- Drev A, Hočvar Grom A, Belščak A, eds. Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji 2017. Ljubljana: NIJZ; 2018.
- Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to γ -hydroxybutyrate (GHB) and its analogues γ -butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal*. 2011;3(7-8):417-25. DOI: [10.1002/dta.292](https://doi.org/10.1002/dta.292) PMID: 21548140
- Davies JA. The effect of gamma-butyrolactone on locomotor activity in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1978;60(1):67-72. DOI: [10.1007/BF00429181](https://doi.org/10.1007/BF00429181) PMID: 104348
- Dudek BC, Fanelli RJ. Effects of gamma-butyrolactone, amphetamine, and haloperidol in mice differing insensitivity to alcohol. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;68(1):89-97. DOI: [10.1007/BF00426656](https://doi.org/10.1007/BF00426656) PMID: 6771802
- Brvar M, Grenz D, Možina M, Bunc M. Zastrupitve z gama-hidroksibutiratom, gama-butanolaktonom in 1,4-butandiolom. *Zdrav Vestn*. 2002;71:535-7.
- Pazos D, Giannasi P, Rossy Q, Esseiva P. Combining Internet monitoring processes, packaging and isotopic analyses to determine the market structure: Example of Gamma Butyrolactone. *Forensic Sci Int*. 2013;230(1-3):29-36. DOI: [10.1016/j.forsciint.2013.02.033](https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.02.033) PMID: 23523397
- Liechti ME, Kunz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(3):323-6. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2005.07.010](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.07.010) PMID: 16143455
- Jaskiw GE, Newbould E, Bongiovanni R. Gamma-butyrolactone-induced dopamine accumulation in prefrontal cortex is affected by tyrosine availability. *Eur J Pharmacol*. 2008;589(1-3):106-9. DOI: [10.1016/j.ejphar.2008.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.018) PMID: 18606405
- Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2001;63(1):1-22. DOI: [10.1016/S0376-8716\(00\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00191-5) PMID: 11297827
- Galloway GP, Frederick SL, Staggers Fe Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*. 1997;92(1):89-96. DOI: [10.1111/j.1360-0443.1997.tb03640.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1997.tb03640.x) PMID: 9060200
- Degenhardt L, Darke S, Dillon P. The prevalence and correlates of gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose among Australian users. *Addiction*. 2003;98(2):199-204. DOI: [10.1046/j.1360-0443.2003.00265.x](https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00265.x) PMID: 12534425
- Hernandez M, McDaniel CH, Costanza CD, Hernandez OJ. GHB-induced delirium: a case report and review of the literature of gamma hydroxybutyric acid. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1998;24(1):179-83. DOI: [10.3109/00952999809001706](https://doi.org/10.3109/00952999809001706) PMID: 9513637
- McCabe ER, Layne EC, Saylor DF, Slusher N, Bessman SP. Synergy of ethanol and a natural soporific—gamma hydroxybutyrate. *Science*. 1971;171(3969):404-6. DOI: [10.1126/science.171.3969.404](https://doi.org/10.1126/science.171.3969.404) PMID: 4321477
- McDonough M, Kennedy N, Gasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(1):3-9. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2004.01.012](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.01.012) PMID: 15225884
- Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*. 1997;92(1):89-96. PMID: 9060200
- Škafar M, Grenc D, Koželj G, Brvar M. Zastrupitve z gama-hidroksibutiratom v Ljubljani med letoma 2000 in 2014. *Zdrav Vestn*. 2016;85(3):152-9. DOI: [10.6016/ZdravVestn.1350](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.1350)
- Henderson DL, Ginsberg JP. Withdrawal, recovery, and long-term sequelae of gamma-butyrolactone dependence: a case report. *Am J Addict*. 2008;17(5):465-7. DOI: [10.1080/10550490802266193](https://doi.org/10.1080/10550490802266193) PMID: 18770093
- Dyer JE, Roth B, Hyma B. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med*. 2001;37(2):147-53. DOI: [10.1067/mem.2001.112985](https://doi.org/10.1067/mem.2001.112985) PMID: 11174231
- Friedman J, Westlake R, Furman M. "Grievous bodily harm:" gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology*. 1996;46(2):469-71. DOI: [10.1212/WNL.46.2.469](https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.469) PMID: 8614515
- Shep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of γ -hydroxybutyrate, γ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(6):458-70. DOI: [10.3109/15563650.2012.702218](https://doi.org/10.3109/15563650.2012.702218) PMID: 22746383