



Neurobiologický výzkum drog: etické a politické aspekty

Drogová závislost je chování charakterizované ztrátou kontroly jednatelce nad užíváním drog. Závislé osoby mohou chtít přestat, ale zjišťují, že je to obtížné, přestože se často potýkají s nepříznivými následky. Moderní objevy v neurobiologii nám pomáhají tomuto procesu lépe porozumět. Tyto poznatky navíc nyní poskytují přesvědčivou vědeckou oporu k tomu, aby na drogovou závislost bylo nahlíženo jako na psychiatrické onemocnění, obvykle klasifikované jako „chronické a recidivující onemocnění mozku“.

Neurobiologický výzkum závislosti se většinou zaměřuje na roli, kterou má neurotransmitter dopamin uvolňovaný působením drog na opakovanou aktivaci „systému odměny“ – obvodu vytvořeného složitou soustavou mozkových struktur působících jako barometr signalizující fyzický a psychický stav jednatelce. Nové modely, které vznikly díky současnému rychlému technologickému vývoji v této oblasti, zohledňují význam jiných neurotransmiterů v tomto procesu a rovněž zkoumají roli genetických rozdílů mezi jednatelci. Tím, že

umožní lépe porozumět tomu, jak závislost vzniká, může tento výzkum poskytnout východisko pro nové psychologické a farmakologické léčebné a preventivní postupy. Dosavadní zjištění jsou povzbuzující, ale jejich závěry mohou být snadno zveličovány nebo špatně pochopeny. Rovněž vyvolávají řadu závažných etických otázek, které je třeba pečlivě zvážit. Tento dokument shrnuje hlavní vývoj v této oblasti a zdůrazňuje skutečnost, že jakékoli potenciální nové přístupy budou před uvedením do běžné praxe vyžadovat důsledné vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti.

Definice

Neurotransmitter: Chemická látka vytvořená a uvolňovaná neurony. Některé z těchto molekul (GABA, kyselina glutamová) se podílejí na komunikaci mezi neurony; jiné (dopamin, noradrenalin, serotonin) ovlivňují (zesilují nebo zeslabují) přenos informací.

Systém odměny: Je-li tento obvod v mozku aktivován, podporuje určité chování. Údaje ukazují, že zneužívané drogy vyvolávají pocity libosti tím, že tento systém aktivují.

Letmý pohled na klíčové problémy

1. Neurobiologický výzkum se snaží porozumět tomu, jak návykové drogy vyvolávají neurochemické změny v rámci „cesty odměny“ v mozku, činí jejich užívání přitažlivým a vyvolávají nutkání k opakovanému užívání.
2. Stále rozsáhlejší výzkum nasvědčuje tomu, že chronické užívání drog vyvolává dlouhodobé poruchy v neurokognitivních obvodech podílejících se na motivaci a pozornosti, rozhodování a schopnosti ovládat nutkání.
3. Neurologické zobrazovací metody a genetické technologie mohou pomoci přesněji definovat detailní mechanismy závislosti a identifikovat jednatelce, kteří jsou náchylní ke vzniku závislosti, což potenciálně umožňuje cíleně zasáhnout u osob s vyšším rizikem.
4. Nové způsoby farmakoterapie zaměřené na specifické systémy neurotransmiterů, farmakologické náhrady drog, vakcíny proti drogám nebo neurologická léčba mohou mít potenciál k nápravě závislostního chování.
5. Neurověda a genetický výzkum slibují poskytnout podrobné kauzální vysvětlení procesů v mozku. Avšak kauzální nebo zjednodušující modely závislosti by bohužel mohly ve vyšší míře vést také k nátlakovým postupům vůči závislým osobám, k přehlížení důležitých sociálních opatření nebo k oslabení podpory existujících osvědčených postupů v drogové léčbě.
6. Naléhavě je nutno prozkoumat etické a politické aspekty neurovědeckého výzkumu závislosti a zajistit, aby výzkum byl veden způsobem, který adekvátně zabezpečí lidská práva a ochrání etické principy souhlasu, svobody, rovnosti a soukromí.

1. Neurobiologický výzkum závislosti

Téměř všechny drogy, u nichž je známo, že u lidí vedou ke zneužívání nebo závislosti, zvyšují uvolňování neurotransmiteru zvaného dopamin v subkortikální oblasti mozku, nucleus accumbens. Buněčná těla neuronů, která uvolňují dopamin, jsou umístěna ve ventrální tegmentální oblasti a v substantia nigra (viz obrázek). Tyto dopaminergní neurony vytvářejí mesokortikolimbickou dráhu. Stimulují rozdílné mozkové struktury, jako je prefrontální kůra, amygdala a hippocampus, což jsou části obvodu označovaného jako „systém odměny“.

Většina neurobiologických modelů závislosti dokazuje, že závislost je způsobena modifikací kinetických reakcí a zvýšeným uvolňováním dopaminu, protože zneužívané drogy uvolňují dopamin a aktivují „systém odměny“. Tato dysregulace by odpovídala buď zvýšené reaktivitě dopaminergních neuronů na specifické podněty spojené s návykovým a libé pocity vyvolávajícím přípravkem, nebo snížené regulaci dopaminové signalizace a snížení aktivity v rámci „cesty odměny“. V přirozených situacích je dopamin uvolňován lépe, je-li „odměňující“ zkušenost nová, než když je očekávaná nebo nepředvídaná. Toto uvolnění dopaminu napomáhá jednotlivci zapamatovat si signály oznamující „odměnu“. Proto tedy, když dopaminový systém začne být přehnaně vybuzený užíváním drogy, může snaha o soustavné opakování těchto účinků ovládnout jiné důležité cílené aktivity.

2. Nové modely v neurobiologii závislosti

Z některých nedávných studií vyplývá, že přes zásadní a nepopiratelnou úlohu, kterou hraje dopamin v „odměňování“, nemusí drogy nutně vyvolávat závislost cestou přímého účinku na dopaminergní neurony. Existují důkazy, že dopamin působí na dva jiné neuromodulátory, noradrenalin (odpovědný za bdělost) a serotonin (odpovědný za impulzivitu). Studie na zvířatech ukazují, že noradrenergní a serotonergní neurony jsou spolu propojené (tj. navzájem limitují svou aktivitu) a že opakované vystavení zneužívaným

drogám tuto regulaci narušuje. Postupem času se noradrenergní a serotonergní neurony stávají autonomní a hyperreaktivní na vnější podněty a toto drogou vyvolané dlouhodobé „odpojení“ pravděpodobně vysvětluje dysfunkci v motivaci a ve schopnosti potlačovat nutkání.

Studie na zvířatech a jiné důkazy naznačují velkou variabilitu v náchylnosti k závislosti. Nové technologie naznačují, že neurobiologický výzkum může začít identifikovat neuropsychologické a genetické rozdíly u jednotlivců, které mohou mít vliv na pravděpodobnost, s jakou se u nich vyvine závislost, užívají-li drogy.

3. Nové technologie ve výzkumu závislosti

Pokroky v genové a molekulární biologii, jako je schopnost klonovat a vytvářet posloupnost podtypů receptorů, transportérů a endogenních agonistů, umožnily vědcům identifikovat příslušné receptory nebo transportéry a konkrétně na ně zaměřit léky, které buď blokují (antagonisté) nebo usnadňují (agonisté nebo částeční agonisté) jejich aktivitu. Techniky genetické manipulace byly použity také na zvířecích modelech ke zvýšení (tj. mutanty zvýšené exprese) nebo zablokování (tj. transgenní vyřazení dominantních, negativních mutantů) aktivity analyzovaných specifických molekul.

Genetické studie na lidech se pokoušejí identifikovat specifické geny odpovědné za sklon k závislosti. Rozsáhlé studie zkoumající vazby a souvislosti určily řadu slibně vypadajících genů, které s sebou nesou náchylnost k závislosti, ale jen málo z těchto alel bylo dosud důsledně replikováno a mnoho z těchto souvislostí je neprůkazných.

Neurologické zobrazovací metody využívající technologie, jako je funkční magnetická rezonance (fMRI), pozitronová tomografie (PET), jednofotonová emisní tomografie (SPECT), magnetoencefalografie (MEG) a elektroencefalografie (EEG), umožňují porozumět tomu, jak mohou změny v mozku vyvolané drogami způsobit poruchy kognitivních funkcí zaznamenané u osob závislých na drogách. Jde o neinvazivní

„Vývojové trendy v neurovědě mění naše chápání toho, jak se lidé stanou závislí na drogách, a otevírají přitom široké možnosti výzkumu nových přístupů k léčbě. Musíme však zajistit, že takovéto prospěšné nové přístupy budou před jejich použitím přísně posouzeny tak, aby byl zajištěn maximální úspěch a finanční efektivita.“

**Wolfgang Götz,
ředitel EMCDDA**

techniky, které mohou pomoci rozpoznat neuropsychologické deficity, jež mohou být primárním zdrojem neschopnosti dané osoby přestat s užíváním drog.

4. Tradiční a nové způsoby léčby závislosti

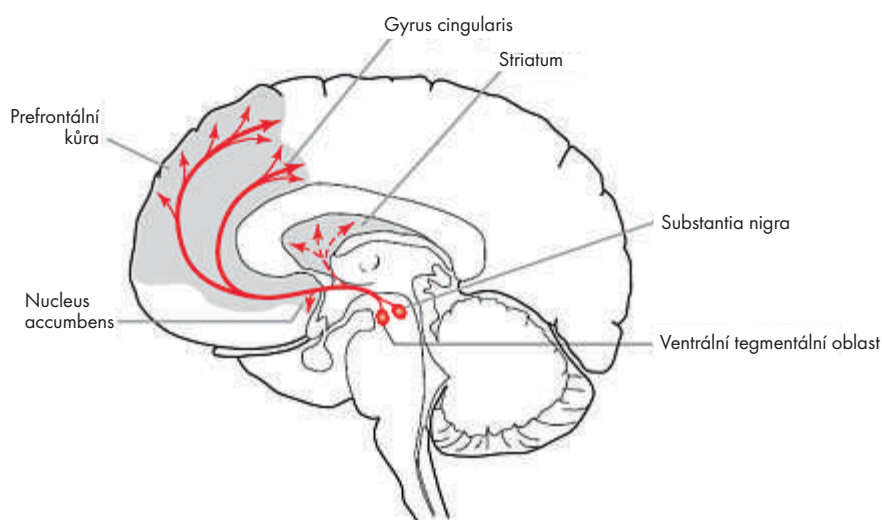
Závislost je tradičně léčena kombinací farmakologické a psychosociální léčby. Obvyklá farmakologická léčba zahrnuje: i) léky, které buď blokují účinky návykové drogy (např. naltrexon jako prevence relapsů u závislosti na heroinu), nebo činí účinek drogy nepříjemným (např. disulfiram u závislosti na alkoholu); nebo ii) léky, které nahradí návykovou drogu její bezpečnější variantou (např. použití metadonu v rámci substituční léčby závislosti na opiátech). Substituční léčba nikotinem je běžně používaná při závislosti na tabáku, jenže není zvlášť efektivní. Některé druhy léčby mohou být použity také krátkodobě, aby pomohly uživatelům přestat s užíváním všech drog. Psychosociální působení zahrnuje kognitivní behaviorální terapii, motivační pohovory, drogové poradenství nebo podpůrné skupiny založené na programu dvanácti kroků. Tyto léčebné metody poskytují důležitý doplněk k farmakologické a lékařské léčbě při dosahování dlouhodobých příznivých výsledků.

Výsledky získané v neurobiologickém výzkumu závislosti vedly k použití léků, které cíleně působí na dopaminergní systém. Tato strategie se však zatím neukázala jako

efektivní v léčbě závislosti, možná z toho důvodu, že je zaměřena na nesprávný dopaminový receptor (D2), nebo protože je třeba vzít v úvahu i jiné modulační neurotransmiterové systémy.

Řada dalších vyvíjených či zkoumaných novátorských léčebných postupů může přinést nové přístupy k léčbě některých forem drogové závislosti. Tyto postupy zahrnují imunoterapii ve formě „vakcín“ proti účinkům nikotinu, kokainu a heroinu, které působí vazbou na cílovou drogu v krevním oběhu, čímž zabraňují jejímu vstupu do mozku. Neurochirurgie je nejinvazivnější a trvalá forma experimentální léčby, ale tento přístup vzbuzuje značné etické námitky. Méně radikální, ač stále vyvolává etické znepokojení, je hluboká mozková stimulace, jež vyžaduje vložení elektrických stimulujících elektrod do oblastí mozku podílejících se na závislosti, jako je například centrální část mozkové hemisféry. Méně invazivním přístupem je transkraniální magnetická stimulace, což je umístění malé magnetické cívky na lebce tak, aby blokovala nebo zvyšovala nervovou aktivitu. Žádný z těchto přístupů není v současné době ověřen a všechny mají možná rizika i přínosy.

Dopaminergní projekce ze středního do předního mozku



Poznámka: Mesokortikolimbické dopaminergní neurony z ventrální tegmentální oblasti a substantie nigra zasahují do důležité struktury „systému odměny“, nucleus accumbens, a do kortikálních oblastí primárně odpovědných za rozhodování, jako např. za rozhodování, zda užít drogy (tj. prefrontální kůra a gyrus cingularis). Výběžky ze středního mozku vytvářejí také spojení s nucleus caudatus a putamen (na obrázku označené jako striatum).

Zdroj: Hyman et al., 2006.

5. Kauzální modely závislosti

Postoj společnosti k závislosti hraje důležitou roli v rozhodování o tom, jaká opatření jsou vhodná. Definice závislosti jako onemocnění, při kterém jednatel ztrácí kontrolu nad užíváním drogy, může být v rozporu s historickým pohledem, kdy na uživatele drogy bylo nazíráno jako na nezávislé jednotlivce, kteří se dobrovolně zapojují do nelegální činnosti. Dokonce i dnes někteří autoři zůstávají skeptičtí, pokud jde o existenci závislosti, a míra, do jaké mají závislé osoby vládu nad svým chováním, zůstává zásadní otázkou. Model závislosti jako onemocnění mozku odmítá názor, že užívání drog je vždy dobrovolná volba, se zdůvodněním, že dlouhodobé užívání drog vede k dlouhodobým změnám ve strukturách mozku, které těžce porušují schopnost volního jednání. Třebaže tyto změny v mozku mohou vysvětlit, proč závislé osoby pokračují v užívání drog navzdory toleranci k jejich příjemným účinkům a navzdory závažným vedlejším účinkům, může být tento model použit i ke zdůvodnění toho, že závislým osobám chybí svobodná vůle k tomu, aby mohly učinit informované rozhodnutí a jednat podle něj.

Užívání drog zahrnuje široký soubor chování a rovněž schopnost volního chování závislých osob je proměnlivá. Jedním rizikem příliš zjednodušené interpretace objevujících se neurobiologických důkazů je, že mohou být nepřiměřeně použity ke zdůvodnění vynucených, vysoce invazivních nebo dokonce poškozujících výkonů ze strany jejich zastánců, kteří jsou příliš optimističtí, pokud jde o schopnost těchto způsobů léčby léčit závislost, a kteří nemají dostatečný respekt k nadřazeným lidským právům a etickým hlediskům.

6. Etické a politické aspekty

Neurobiologický výzkum může významně přispět k našemu chápání toho, do jaké míry je chování závislých osob volní, čili do jaké míry tyto osoby odpovídají za své jednání. Autonomie vůle je v rozhodování o užívání drog u závislých osob nepochybně snížena v momentě, kdy jsou intoxikovány nebo mají těžké abstinenci příznaky. Jakkoli se míra tohoto snížení velmi liší, po stabilizaci pacienta lze získat (a měl by být získán) informovaný souhlas, což je proces, kterým osoby dávají bez donucení a s plným vědomím možných rizik a přínosů souhlas s léčbou. Pokud neurobiologický výzkum povede k rozvoji nových léčebných postupů, přiřadí se tyto postupy k již existujícím způsobům léčby a doplní je. Bude potřeba, aby pacienti byli informováni o různých možnostech léčby. Náklady a přínosy každé nové terapie by měly být pečlivě zváženy společně s její potenciální účinností. Lze těžko ospravedlnit způsoby léčby, které jsou invazivní nebo nebezpečné, existují-li již bezpečnější možnosti. Je jisté, že pokud bude pacientům odepřena možnost svobodné volby léčebného postupu, vyvolá to vážné etické obavy – tyto otázky jsou pravděpodobně zvláště důležité u léčebných postupů poskytovaných v rámci trestněprávního systému, kde se určitý stupeň donucení může vyskytnout. Obecně přijatá etická zásada je, že péče dostupná ve věznicích by měla být rovnocenná s léčbou dostupnou celé společnosti. Bylo by eticky problematické, pokud by nové způsoby léčby byly neúměrně zaměřeny na uvězněné osoby a jiné způsoby s ověřenou účinností by jim byly odepřeny.

Úkol drogy je periodikum, podávající analýzy jednotlivých témat drogové politiky, které vydává Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA) v Lisabonu. Vychází pravidelně ve 23 úředních jazycích Evropské unie a v norštině a turečtině. Jazyk originálu: angličtina. Kteroukoli část je možné reprodukovat za předpokladu, že bude uveden zdroj.

Pokud máte zájem o bezplatné zasílání, zašlete prosím svou žádost e-mailem na adresu: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia 23–25, 1149-045 Lisabon, Portugalsko
Tel. +351 218113000 • Fax +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • <http://www.emcdda.europa.eu>

Závěry a úvahy o postupech

- 1. Neurověda má potenciál zlepšit naše chápání závislosti a může vést k novým formám léčby. Při úvahách o tom, jak lze lépe podporovat a organizovat evropský výzkum, je třeba zohlednit potřebu podpory studií v této oblasti.**
- 2. Předpoklad, že opakované užívání drog vyvolává dlouhodobé změny v mozkové neurotransmisii, je pádným důvodem pro provádění výzkumu zaměřeného na popsání těchto změn a nalezení způsobů, jak je zvrátit.**
- 3. Nové metody, jako jsou zobrazovací techniky a genetický výzkum, mohou pomoci lépe porozumět rozdílům ve sklonech k závislosti, i když i sociální faktory hrají samozřejmě významnou roli. Míra použitelnosti v praxi zůstává přesto stále sporná.**
- 4. Účinnost novátorských imunologických přístupů a neurologických technik bude nutno podrobně prozkoumat. Některé přístupy v této oblasti mohou být použity způsobem, který vyvolává závažné etické a sociální obavy, jež mohou potenciální přínosy anulovat nebo dokonce převýšit.**
- 5. Neurobiologický výzkum poskytuje podporu „medicinskému modelu“ závislosti. Přesto se však řada otázek souvisejících s drogami týká užívání nezákonných látek bez vzniku závislosti. Otázka, jaké přístupy jsou vhodné k povzbuzení závislých osob k léčbě – obzvláště těch, které nechtějí být léčeny –, je velmi důležitá.**
- 6. Hlavní výzvou drogové politiky bude najít způsoby, jak vzdělat veřejnost v oblasti neurobiologické podstaty závislosti, přičemž je třeba brát v úvahu, že osobní a sociální volby mají na užívání drog a vznik závislosti také svůj vliv.**

Hlavní zdroje

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. a Piazza, P. V. (2004),** „Evidence for addiction-like behavior in the rat“, *Science*, svazek 305, č. 5686, s. 1014–1017.
- EMCDDA (2009),** „Addiction neurobiology: ethical and social implications“, monografie č. 9, Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost, Lisabon (v tisku).
- Goodman, A. (2008),** „Neurobiology of addiction: An integrative review“, *Biochemical Pharmacology*, svazek 75, 1. vydání, s. 266–322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. a Nestler, E. J. (2006),** „Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory“, *Annual Review of Neuroscience*, svazek 29, s. 565–598.
- Nutt, D., Robbins, T. a Stimson, G. (2007),** „Drugs futures 2025“, in: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. a Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, Londýn, s. 1–6.
- Schultz, W., Dayan, P. a Montague, P. R. (1997),** „A neural substrate of prediction and reward“, *Science* 275, s. 1593–1599.
- Tassin, J.-P. (2008),** „Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse“, *Biochemical Pharmacology*, svazek 75, 1. vydání, s. 85–97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. a Wang, G. J. (2004),** „The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies“, *Neuropharmacology*, svazek 47, dodatek 1, s. 3–13.

Informace o webových stránkách

Valné shromáždění Organizace Spojených národů (1948), United Nations Universal Declaration on Human Rights, OSN, Helsinky
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/czc.htm>

UNAIDS (2006), International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (consolidated version), Úřad vysokého komisaře OSN pro lidská práva a Společný program OSN pro HIV/AIDS, Ženeva
http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), „Three reasons not to buy the NicoTest genetic test“
http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b3545357384831c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Úřad pro úřední tisky
Publications.europa.eu

OFICIÁLNÍ VYDAVATEL: Úřad pro úřední tisky Evropských společenství
© Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost, 2009
ŘEDITEL: Wolfgang Götz
AUTOR: Dr. Jean-Pol Tassin, ředitel výzkumu, Inserm, Collège de France
EDITORKA: Marie-Christine Ashby
GRAFICKÉ ZPRACOVÁNÍ: Dutton Merryfield Ltd, Spojené království
Printed in Luxembourg