



## Neurobioloogilised teadusuuringud narkootikumide valdkonnas: eetilised ja poliitilised tagajärjed

Narkomaania on käitumine, mille korral kaotab inimene kontrolli ainete tarvitamise üle. Narkomaanid võivad soovida tarvitamist lõpetada, kuid see osutub neile raskeks, vaatamata asjaolule, et tarvitamisel on sageli negatiivsed tagajärjed. Neurobioloogia viimase aja saavutused aitavad meil kõnealust protsessi paremini mõista. Lisaks annavad neurobioloogia saavutused nüüd meile kindla teadusliku aluse, millele toetudes käsitleda narkomaaniat psüühilise häirena, mida tavaliselt liigitatakse krooniliseks ja retsidiivseks ajuhaiguseks.

Enamik narkomaania valdkonna neurobioloogilisi uuringuid käsitleb narkootikumi poolt vallandatava neurotransmitteri dopamiini rolli rahuldustunde korduvas tekitamises. Rahuldustunne on keerukas ajustruktuuride süsteem, mille abil on võimalik hinnata isiku psüühilist ja psühholoogilist seisundit. Kõnealuses valdkonnas viimasel ajal kiiresti toimuvast tehnoloogia arengust ajendatult on välja töötatud uued mudelid, mis võtavad arvesse ka protsessi kaasatud muid neurotransmittereid ning uurivad ühtlasi isikutevaheliste geneetiliste erinevuste rolli. Et paremini mõista narkomaania

väljakujunemist, võivad kõnealused uuringud olla uute psühholoogiliste ja farmakoloogiliste raviviiside ning ennetusstrateegiate aluseks. Avastused on senini olnud julgustavad, kuid nende tagajärgi võib hõlpsasti üle tähtsustada või valesti mõista ning ühtlasi tekib ka rida olulisi eetikaküsimusi, mida tuleks põhjalikult kaaluda. Käesolevas infolehes esitatakse kokkuvõtte peamistest arengutest ja saavutustest asjaomasel valdkonnas ning rõhutatakse, et enne mis tahes uute lähenemisviiside tavapraktikasse rakendamist peab põhjalikult hindama ohtust ja tõhusust.

### Mõisted

**Neurotransmitter:** neuronite toodetud ja vallandatud keemiline aine. Molekulid, nagu gammaaminovõihape ja glutamiinhape, osalevad neuronitevahelises kommunikatsioonis, dopamiin, noradrenaliin ja serotoniin moduleerivad (võimendavad või pehmedavad) infot.

**Rahuldustunne:** kui kõnealune ajustruktuur aktiveeritakse, toetab see käitumist. Uuringud näitavad, et narkootikumide tarvitamine on mõnus, sest nad tekitavad rahuldustunde.

### Lühidalt põhiteemadest

1. Neurobioloogilised uuringud püüavad välja selgitada, kuidas tekitavad narkootikumid aju rahuldustunde tekkemehhanismis neurokeemilisi muutusi, tehes narkootikumide kasutamise meeldivaks ja tekitades soovi neid uuesti kasutada.
2. Üha rohkem uuringutulemusi lubab arvata, et krooniline narkomaania võib tekitada pikaajalisi häireid motivatsiooni ja tähelepanu, otsustamisvõime ja impulsside pärssimisega seotud neurokognitiivsete süsteemide modulatsioonis.
3. Neurovisualiseerimise meetod ja geenitehnoloogia võivad aidata narkomaania väljakujunemise varjatud mehhanisme täpsemalt määratleda ja teha kindlaks isikud, kellel on kalduvus narkomaania tekkeks, ning ühtlasi võimaldada riskirühma kuuluvatele inimestele välja töötada sekkumismeetodid.
4. Neurotransmitterite konkreetsetele süsteemidele suunatud uued farmakoterapiad, farmakoloogilised implantaadid, narkomaaniavastased vaktsiinid või neuroloogiline ravi võivad sõltuvuskäitumist parandada.
5. Neuroteadused ja geeniuuringud töötavad anda ajus toimuvate protsesside üksikasjalikud põhjuslikud selgitused. Kuid põhjuslikud või liiga lihtsustatud narkomaania mudelid võivad viia ka sõltuvuskäitumisega isikutele suunatud sundusliku poliitikani, olulise sotsiaalpoliitika kõrvalejätmiseni või olemasolevate narkomaania tõendatud raviviiside toetamise vähenemiseni.
6. Peab uurima narkomaaniat käsitlevate neuroteaduste eetilisi ja poliitilisi tagajärgi, et tagada sellised arengud, mis tagavad inimõigusi ja kaitsevad eetilisi väärtusi, nagu tahteavaldus, vabadus, võrdsus ja eraelu puutumatus.

## 1. Neurobioloogilised uuringud narkomaania valdkonnas

Peaaegu kõik narkootilised ained, mis võivad tekitada sõltuvust või mida võidakse kuritarvitada, suurendavad neurotransmitter dopamiini vabanemist subkortikaalses struktuuris *nucleus accumbens* (naalduv tuum). Dopamiini vabastavad neuronid asuvad ventraalses katendialas ja mustolluses (*substantia nigra*) (vt joonis). Need dopamiinergilised neuronid moodustavad mesokortikolimbilise süsteemi. Nad stimuleerivad eri ajustruktuure nagu prefrontaalne ajukoor, mandelkeha ja hipokampus, mis moodustavad nn rahuldusmehhanismi.

Enamiku neurobioloogiliste sõltuvusmudelite alusel väidetakse, et kuna narkootikumid vabastavad dopamiini ja tekitavad rahuldustunde, siis sõltuvus tekib reaktsioonide kineetika muutumise ja dopamiini suurema vabastamise tõttu. Kõnealune reguleerimishäire tekib kas dopamiinergiliste neuronite suurenenud reageerimise tõttu mõnutunnet ja sõltuvust tekitavate ainetega seotud konkreetsetele stiimulitele või dopamiinergilise signaali alareguleerituse ja rahuldustunde tekkemehhanismi tegevuse vähenemise tõttu. Tavaolukordades vabaneb dopamiin siis, kui rahuldustunde tekkimine on uus, parem eeldatust või ootamatu. Dopamiini vabanemine aitab inimesel meelde jätta signaale, mis töötavad rahuldustunnet. Kui dopamiinisüsteem on narkootilise aine tarvitamisega üleergutatud, võib kõnealuse mõju korduvuse taotlemine hakata domineerima muu olulise, eesmärgipärase tegevuse üle.

## 2. Sõltuvuse neurobioloogia uued mudelid

Mõned hiljutised uuringud lubavad arvata, et vaatamata dopamiini otsustavale ja vaieldamatule rollile rahuldustunde tekkes ei pruugi narkootikumid tingimata tekitada sõltuvust otsese mõju kaudu dopamiinergilistele neuronitele. On tõendeid, et dopamiin mõjub alumisel tasandil kahele teisele neuromodulaatorile, noradrenaliinile ja serotoniinile, mis kontrollivad vastavalt valvsust ja impulsiivsust. Loomuuringud

on näidanud, et noradrenergilised ja serotoniinergilised neuronid on omavahel seotud (st piiravad teineteise tegevust) ning korduv kokkupuude narkootikumidega häirib seda vastasmõju. Aja jooksul muutuvad noradrenergilised ja serotoniinergilised neuronid autonoomseks ja hüperreaktiivseks välisele stiimulitele ning see narkootikumi põhjustatud neuronite lahtisidumine selgitab väidetavalt motivatsioonihäireid ja impulsside pärssimise võimetust.

Loomuuringud ja muud tõendid näitavad, et sõltuvusele vastuvõtlikkus on väga varieeruv. Uusi tehnoloogiaid kasutades saab neurobioloogiliste uuringutega hakata kindlaks tegema isikute neuropsühholoogilisi ja geneetilisi erinevusi, mis võivad mõjutada narkootikumide kasutamisel sõltuvuse väljakujunemist.

## 3. Uute tehnoloogiate kasutamine sõltuvusuuringutes

Geneetika ja molekulaarbioloogia edusammud, nagu kloonimine ja retseptorite alaliikide, transporterite ja endogeensete agonistide järjestamine, on võimaldanud teadlastel kindlaks teha asjaomased retseptorid või transporterid ning suunata konkreetselt sinna narkootilise aine, mis kas blokeerib (antagonistid) või ergutab (agonistid või osalised agonistid) tegevust. Lisaks on loomudelitel kasutatud geneetilise manipuleerimise tehnikaid, et suurendada (st üleekspressiooniga mutandid) või blokeerida (st dominant-negatiivsed transgeensed mutandid) konkreetse uuritava molekuli toimet.

Inimeste puhul on geeniuuringutega püütud kindlaks teha konkreetseid sõltuvusele vastuvõtlikkust tekitavaid gene. Ulatuslike aheldatuse analüüside ja assotsiatsiooniuuringutega on kindlaks tehtud mitu võimalikku sõltuvusele vastuvõtlikkust tekitavat kandidaatgeeni, kuid seni on kõnealuseid allelele vähe järjekindlalt replitseeritud ja paljud assotsiatsioonid ei ole piisavalt tõendatud.

Neurovisualiseerimise meetod, mille korral kasutatakse tehnoloogiaid, nagu funktsionaalne magnetresonantskuvaga (fMRI),

„Neuroteaduste areng muudab meie arusaama sellest, kuidas inimesed narkootikumidest sõltuvusse satuvad, ning avab võimalusi uute raviviiside leidmiseks. Kuid me peame ühtlasi veenduma, et kõnealused uued kasulikud raviviisid läbivad enne rakendamist range hindamise, et oleks tagatud nende maksimaalne edu ja rahaline tõhusus.“

**Wolfgang Götz,**  
EMCDDA direktor

positronemissioontomograafia (PET), footonemissioontomograafia (SPECT), magnetentsefalograaf (MEG) ja elektroentsefalograaf (EEG), on aidanud mõista viisi, kuidas narkootikumi poolt ajus esile kutsutud muutused tekitavad narkomaanidel täheldatud kognitiivseid häireid. Need on mitteinvasiivsed tehnikad, mis võimaldavad teha kindlaks neuropsühholoogilisi häireid, mis võivad olla esmaseks takistuseks narkootikumide tarbimise lõpetamisel.

## 4. Sõltuvuse traditsiooniline ja uus ravi

Sõltuvust on traditsiooniliselt ravitud farmakoloogilise ja psühhosotsiaalse ravi kombineerimise teel. Farmakoloogiline ravi toimub tavaliselt järgmiste vahenditega: i) ravimid, mis kas blokeerivad narkootikumi toimet (nt naltreksoon heroiniisõltuvuse taastekke vältimiseks) või muudavad selle ebameeldivaks (nt disulfiraam alkoholisõltuvuse puhul), või ii) ravimid, mis asendavad narkootikumi vähem kahjuliku versiooniga (nt asendusravi metadooniga opiaatsõltuvuse korral). Asendusravi nikotiiniga on tavaline asendusravivorm tubakasuitsetamise vastu, kuid see pole eriti tõhus. Mõned ravivormid on kasutusel ka lühiajaliselt, et inimest narkootikumidest võõrutada. Psühhosotsiaalse sekkumise hulka kuuluvad kognitiivne käitumisteraapia, motivatsiooniintervjuu, narkootikumidealane nõustamine või 12astmeline tugigrupiprogramm. Kõnealused ravivormid on pikaajalise eduka lõpptulemuse

saavutamisel oluliseks täienduseks farmakoloogilisele ja meditsiinilisele ravile.

Sõltuvusealaste neurobioloogiliste uuringute edusammud on viinud dopamiinergilisele süsteemile suunatud ravimite kasutamiseni. Kuid kõnealune strateegia ei ole sõltuvuse ravis veel tõhusaks osutunud, võib-olla seetõttu, et sihikule on võetud vale retseptor (st D2), või seetõttu, et kaaluda tuleks ka muid moduleerivaid neurotransmitterite süsteeme.

Väljatöötamisel või uurimisel on mitu uut raviviisi, mis võivad tuua uue lähenemisviisi mõne narkootikumisõltuvuse ravis. Näiteks võib tuua immunoteraapia nikotiini, kokaiini ja heroini mõju vastu vaktsiinide abil, mis seonduvad vereringes sihnarkootikumiga ning takistavad selle ajusse jõudmist. Neurokirurgia on kõige invasiivsem ja püsivam eksperimentaalravi vorm, kuid sellele lähenemisviisile on tugevaid eetilisi vastuväiteid. Vähem äärmuslik, kuid siiski eetikaküsimusi tõstatav on aju sügavstimuleerimine, mille puhul sisestatakse elektriga stimuleerivad elektroodid sõltuvusega seotud ajupiirkondadesse, nagu insula. Vähem invasiivseks meetodiks on transkraniaalne magnetstimulatsioon, mille puhul asetatakse patsiendi koljule väike magnetmähis, et blokeerida või võimendada neuronite tegevust. Ükski neist meetoditest ei

ole praeguseks tõendamist leidnud ja kõigi nendega kaasnevad võimalikud kulud, aga ka võimalik kasu.

## 5. Põhjuslikud sõltuvusmudelid

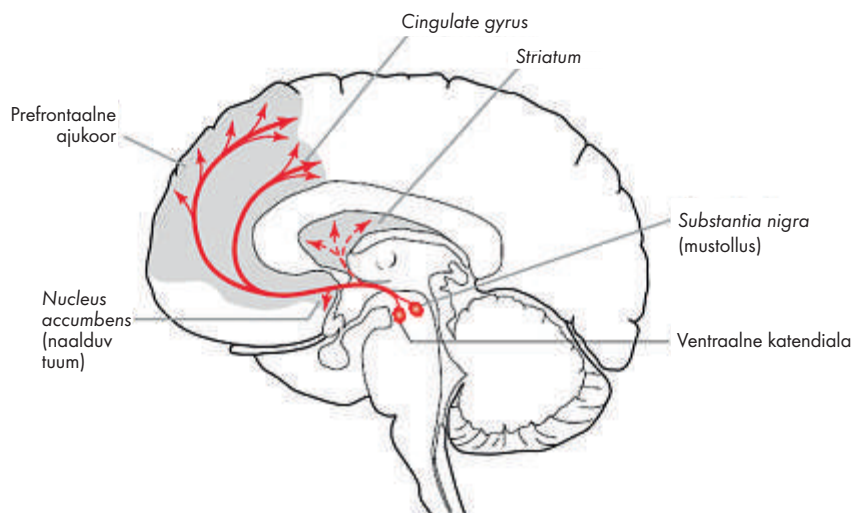
See, kuidas ühiskond sõltuvust mõistab, määrab oluliselt, milliseid reageerimisviise sõltuvuse puhul asjakohaseks peetakse. Sõltuvuse mäaratlemist häirena, mille puhul isik on kaotanud kontrolli aine tarvitamise üle, võib vastandada ajaloolisele lähenemisviisile, mille puhul narkomaane käsitleti autonoomsete individidena, kes tegelesid vabatahtlikult seadusvastase tegevusega. Ka tänapäeval on mõni autor sõltuvuse olemasolu suhtes skeptiline, ja sõltuvate isikute tegude autonoomsus on jätkuvalt olulise tähtsusega küsimus. Sõltuvuse haigusmudel vastustab seisukoha, et narkomaania on alati vabatahtlik valik, sest pikaajaline narkootikumitarvitamine tekitab aju pikaajalisi muutusi, mis vabatahtlikust ja kontrolli vähendavad. Kuigi kõnealused muutused aju selgitavad, miks narkomaanid jätkavad narkootikumi tarvitamist isegi siis, kui nad on selle tekitatud mõnutunde suhtes tolerantseks muutunud ja kogevad tõsiseid kõrvalmõjusid, võib kõnealust mudelit kasutada ka argumendina, et narkomaanidel puudub autonoomia teadlike valikute

tegemiseks või nende kohaselt toimimiseks. Narkomaania hõlmab keerukat käitumisviiside kogumit ja sõltuvuses isikute autonoomia on samuti varieeruv. Uute neurobioloogiliste avastuste liiga lihtsustatud tõlgendamise üks ohte on see, et need avastusi võivad kohatult kasutada sunniviisilise, väga invasiivse või isegi kahjustava sekkumise õigustamiseks need, kes on liiga optimistlikud oma võimekuse osas sõltuvust ravida ega kaalu piisavalt laiemaid, inimõigustealaseid ja eetilisi tagajärgi.

## 6. Eetilised ja poliitilised tagajärjed

Neurobioloogilised uuringud võivad anda olulise panuse meie arusaamisesse narkomaanide autonoomsusest ja võimest oma tegude eest vastutada. Narkomaanide autonoomia narkootikumide tarvitamise osas valikute tegemiseks on kahtlemata vähenenud, kui nad on ägedas mürgistuses või kogevad raskeid võõrutusnähte. Kuid autonoomia vähenemise määr on väga varieeruv ja pärast patsiendi seisundi stabiliseerumist saab ja tuleks taotleda teadlikku, ilma sunnita nõusolekut, st läbida protsess, mille vältel isik nõustub raviga, olles täielikult teadlik selle võimalikest riskidest ja võimalikust kasust. Kui neurobioloogilised uuringud viivad uute raviviiside väljatöötamiseni, siis loodetavasti lisatakse need täiendavalt olemasolevatele raviviisidele. Patsientidele tuleb jagada teavet erinevate ravivõimaluste kohta ning mis tahes uue raviviisi kulud ja kasu tuleb koos võimaliku tõhususega põhjalikult kaaluda. Invasiivseid või ohtlikke raviviise on raske õigustada, kui on juba olemas ohutumad valikud. Kindlasti kerkivad esile olulised eetikaküsimused, kui patsientidele ei jäeta raviviisi valimise osas vaba valikut: kõnealused küsimused muutuvad eriti oluliseks kriminaalkaristuse kandmisel pakutava ravi korral, sest sellises olukorras võib eksisteerida teatav sunniviisilisus. Üldiselt aktsepteeritud eetikapõhimõte on, et vanglatingimustes saadav ravi peab olema võrdväärne üldsusele kättesaadava raviga. Eetikaküsimused kerkivad siis, kui uusi raviviise kasutatakse ebaproportsionaalselt sageli vangistuses viibijate korral ega võimaldata neile juurdepääsu muudele tõendatud tõhususega raviviisidele.

## Dopamiinergilised projektsioonid keskajust eesajusse



**Märkus:** ventraalse katendiala ja substantia nigra mesokortikolimbilised dopamiinergilised neuronid projitseerivad rahuldustunde tekkemehhanismi olulise struktuuri nucleus accumbens ja eelkõige otsuste tegemise (nt kas kasutada narkootikume) eest vastutavatesse kortikaalsetesse piirkondadesse (nt prefrontaalne ajukoor ja cingulate gyrus). Projektsioonid keskajust tekitavad ühendusi ka striatum'i sabatuuma ja koorikuga (joonisel striatum).

Allikas: Hyman et al., 2006.

„Narkootikumid“ on narkopoliitika infoleht, mida annab regulaarselt välja Lissabonis asuv Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus (EMCDDA). Leht ilmub kolm korda aastas Euroopa Liidu 23 ametlikus keeles ning norra ja türgi keeles. Väljaande originaalkeel on inglise keel. Algallikale viitamisel on väljaande sisu kasutamine lubatud.

Väljaande tasuta tellimiseks võtke palun ühendust elektronposti aadressil [publications@emcdda.europa.eu](mailto:publications@emcdda.europa.eu)

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23–25, 1149–045 Lissabon, Portugal  
Tel +351 218113000 • Faks +351 218131711  
[info@emcdda.europa.eu](mailto:info@emcdda.europa.eu) • <http://www.emcdda.europa.eu>

## Järeldused ja ettepanekud

1. Neuroteadused võivad parandada meie arusaamist sõltuvusest ja viia uute raviviisideni. Uuringuid asjaomases valdkonnas peab jätkuvalt toetama ja vaatama läbi võimalused Euroopa uurimistegevuse ergutamiseks ning paremaks organiseerimiseks.
2. Oletus, et korduv narkootikumide tarbimine tekitab pikaajalisi muutusi aju neurotransmissioonis, toetab tugevalt uuringuid, mille eesmärk on kõnealuseid muutusi iseloomustada ja leida viise nende tagasipööramiseks.
3. Kuigi ka sotsiaalsed tegurid on olulised, võivad uued meetodid, nagu neurovisualiseerimise meetod ja geeniuuringud, aidata paremini mõista sõltuvusele vastuvõtlikkuse varieeruvust. Nende meetodite praktikas rakendamise ulatus jääb siiski küsitavaks.
4. Uute immunoloogiliste lähenemisviiside ja neurotehnikate töhusus vajab üksikasjalikku uurimist. Mõne kõnealuse lähenemisviisi võimalik kasutamine tekitab olulisi eetikaküsimusi ja sotsiaalseid probleeme, mis võivad võimalikku kasu vähendada või seda ületada.
5. Neurobioloogilised uuringud toetavad sõltuvuse meditsiinilist mudelit. Kuid paljudel narkootikumidega seotud juhtudel on tegemist ebaseaduslike ainete mittesõltuvusliku kasutamisega, ning küsimus, millised lähenemisviisid on asjakohased sõltuvuses isikute ravile ergutamiseks, omab otsustavat tähtsust.
6. Peamiseks poliitiliseks väljakutseks on leida viisid üldsuse harimiseks sõltuvuse neurobioloogilise aluse osas, tunnistades samal ajal, et narkootikumide tarvitamist ja sõltuvusse sattumist mõjutab ka individuaalne ja sotsiaalne valik.

## Põhiallikad

**Deroche-Gamonet, V., Belin, D. ja Piazza P. V. (2004)**, Evidence for addiction-like behavior in the rat, *Science*, kd 305, nr 5686, lk 1014–1017.

**EMCDDA (2009)**, Addiction neurobiology: ethical and social implications, *Monograph* nr 9, Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus, Lissabon (trükkimisel).

**Goodman, A. (2008)**, Neurobiology of addiction: An integrative review, *Biochemical Pharmacology*, kd 75, nr 1, lk 266–322.

**Hyman, S. E., Malenka, R. C. ja Nestler, E. J. (2006)**, Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory, *Annual Review of Neuroscience*, kd 29, lk 565–598.

**Nutt, D., Robbins, T. ja Stimson, G. (2007)**, Drugs futures 2025, teoses: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M., & Jackson, A. (toim.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, lk 1–6.

**Schultz, W., Dayan, P. ja Montague, P. R. (1997)**, A neural substrate of prediction and reward, *Science*, kd 275, lk 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*, kd 75, nr 1, lk 85–97.

**Volkow, N. D., Fowler, J. S. ja Wang, G. J. (2004)**, The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies, *Neuropharmacology*, kd 47, lisa 1, lk 3–13.

## Teave Internetis

**ÜRO peassamblee (United Nations General Assembly) (1948), ÜRO inimõiguste ülddeklaratsioon (United Nations Universal Declaration on Human Rights), United Nations, Helsingi**  
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/est.htm>

**UNAIDS (2006), International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (konsolideeritud versioon), Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Genf**  
[http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines\\_en.pdf](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/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest\\_brief\\_final.pdf](http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf)



Väljaannete talitus  
[Publications.europa.eu](http://Publications.europa.eu)

**AMETLIK VÄLJAANDJA:** Euroopa Ühenduste Ametlike Väljaannete Talitus  
© Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus, 2009  
**DIREKTOR:** Wolfgang Götz  
**AUTOR:** dr Jean-Pol Tassin, teadusdirektor, Inserm, Collège de France  
**TOIMETAJA:** Marie-Christine Ashby  
**GRAAFILINE KUJUNDUS:** Dutton Merryfield Ltd, Ühendkuningriik  
Printed in Luxembourg