



emcdda.europa.eu

Pozornosť upriamená na drogy

Informačné periodikum Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogovú závislosť

Neurobiologický výskum drog: etické a strategické dôsledky

Drogová závislosť je správanie charakterizované stratou kontroly jedinca nad užívaním drog. Závislé osoby možno chcú prestať užívať drogy, ale je to pre ne ťažké napriek tomu, že často cítia negatívne dôsledky. Súčasný vývoj neurobiológie nám umožňuje lepšie pochopiť tento proces. Tento vývoj okrem toho teraz poskytuje pevný vedecký základ pre chápanie drogovej závislosti ako psychickej poruchy, ktorá sa zvyčajne klasifikuje ako chronické a vracajúce sa ochorenie mozgu.

Neurobiologický výskum závislosti sa väčšinou zameriava na úlohu dopamínu, neurotransmitera uvoľneného účinkom

drogy, ktorú hrá pri opakovanej aktivácii „systému odmeny“ – čo je systém obvodov tvorený zložitou sústavou mozgových štruktúr, ktoré účinkujú ako barometer a ukazujú fyzický a psychologický stav človeka. Na podnet súčasného technologického vývoja, ktorý v tejto oblasti rýchlo napreduje, vznikli nové modely zohľadňujúce zapojenie ďalších neurotransmiterov do tohto procesu a skúmajúce tiež úlohu genetických rozdielov medzi jednotlivcami. Tento výskum umožňuje pochopiť vznik závislosti, čím poskytuje základ pre nové spôsoby psychologickej a farmakologickej liečby a stratégie

prevencie. Dosiaľ získané zistenia sú povzbudivé, ale ich dôsledky sa môžu ľahko preceňiť alebo nesprávne pochopiť a okrem toho vyvolávajú niekoľko dôležitých etických otázok, ktoré vyžadujú dôkladnú pozornosť. Tento dokument poskytuje súhrn kľúčových zistení v tejto oblasti a zdôrazňuje skutočnosť, že akékoľvek možné nové prístupy budú vyžadovať dôkladné vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti skôr, ako sa zavedú do bežnej praxe.

Definície

Neurotransmitter: chemická látka, ktorú vytvárajú a uvoľňujú neuróny. Niektoré z týchto molekúl (kyselina gama-aminomaslová kyselina glutámová) sa podieľajú na komunikácii medzi neurónmi; niektoré ďalšie molekuly (dopamín, noradrenalin, sérotonín) menia (zosilňujú alebo zoslabujú) informácie.

Systém odmeny: tento mozgový obvod posilňuje správanie, keď je aktivovaný. Z údajov vyplýva, že zneužívané drogy spôsobujú pocit eufórie, pretože aktivujú tento systém.

Kľúčové témy v skratke

1. Neurobiologický výskum sa pokúša zistiť, ako návykové drogy spôsobujú neurochemické zmeny v mozgu na dráhe odmeny, v dôsledku ktorých je užívanie drog príťažlivé a vytvára túžbu užívať ich opakovane.
2. Z veľkej časti výskumu vyplýva, že chronické užívanie drog môže spôsobiť dlhodobé narušenie modulácie neurokognitívnych obvodov podieľajúcich sa na motivácii a pozornosti, na uskutočňovaní rozhodnutí a schopnosti brzdiť vzruchy.
3. Neurologické zobrazovacie vyšetrenie a genetické technológie môžu pomôcť presnejšie definovať vnútorné mechanizmy závislosti a identifikovať jedincov, ktorí sú náchylní na vznik závislosti, čo potenciálne umožní, aby sa intervencie zamerali na jedincov s vyšším rizikom.
4. Nová farmakologická liečba zameraná na konkrétne systavy neurotransmiterov, farmakologické liekové implantáty, drogové vakcíny alebo neurologická liečba môžu zlepšiť návykové správanie.
5. Neuroveda a genetický výskum sľubujú poskytnúť podrobné kauzálne vysvetlenie procesov prebiehajúcich v mozgu. Kauzálne alebo veľmi zjednodušené modely závislosti by však potenciálne mohli viesť k donucovacím postupom voči závislým osobám, k prehliadaniu dôležitých sociálnych opatrení alebo k narušaniu podpory existujúcich overených prístupov k liečbe drogovej závislosti.
6. Nevyhnutne sa musia preskúmať etické a strategické dôsledky výskumu neurovedy v oblasti závislosti, aby sa zabezpečilo, že vývoj bude napredovať spôsobom, ktorý dostatočne chráni ľudskú práva a etické hodnoty súhlasu, slobody, rovnosti a súkromia.

1. Neurobiologický výskum závislosti

Takmer všetky drogy, o ktorých je známe, že u človeka vedú k zneužívaniu alebo k závislosti, zvyšujú uvoľňovanie neurotransmitera, ktorý sa nazýva dopamín, v podkôrovej štruktúre, *nucleus accumbens*. Bunkové telá neurónov, ktoré uvoľňujú dopamín, sa nachádzajú vo ventrálnej tegmentálnej oblasti a v čiernej hmote (substantia nigra, pozri obrázok). Tieto dopamínergické neuróny vytvárajú mezo-kortikolimbickú dráhu. Stimulujú rôzne mozgové štruktúry, napríklad prefrontálnu kôru, amygdalu a hipokampus, čo sú časti sústavy obvodov, ktorý sa nazýva „systém odmeny“.

Väčšina neurobiologických modelov závislosti predpokladá, že vzhľadom na uvoľňovanie dopamínu a aktivovanie systému odmeny zneužívanými drogami, je závislosť spôsobená modifikáciou kinetických reakcií a zvýšeného uvoľňovania dopamínu. Takáto narušená regulácia by zodpovedala buď zvýšenej reaktivite dopamínergických neurónov na špecifické podnety spojené s produktom vyvolávajúcim eufóriu a návyk, alebo útlmovej regulácii signalizácie dopamínu a zníženiu aktivity dráhy odmeny. V prirodzených situáciách sa dopamín uvoľňuje vtedy, keď je odmeňujúca skúsenosť nová, lepšia ako sa očakávalo alebo neočakávaná. Takéto uvoľňovanie dopamínu pomáha jedincovi zapamätať si signály ohlasujúce odmenu. Teda keď sa dopamínový systém v dôsledku užívania drogy nadmerne vybudí, snaha zopakovať tieto účinky môže prevládnuť nad inými dôležitými aktivitami zameranými na cieľ.

2. Nové modely v neurobiológii závislosti

Z niektorých nedávnych štúdií vyplýva, že napriek rozhodujúcej a nespornej úlohe, ktorú hrá dopamín v odmene, zneužívané drogy nemusia nevyhnutne vyvolávať závislosť priamym účinkom na dopamínergické neuróny. Existujú určité dôkazy, že dopamín pôsobí na dva ďalšie neuromodulátory, noradrenalin a sérotonín, ktoré zodpovedajú za bdelosť resp. za kontrolu impulzivnosti.

Zo živočíšnych štúdií vyplýva, že noradrenergické a sérotonergické neuróny sú prepojené (t. j. navzájom si obmedzujú aktivitu) a opakované vystavovanie sa zneužívaným drogám naruša túto reguláciu. Noradrenergické a sérotonergické neuróny sa časom stanú autonómne a hyperreaktívne na vonkajšie podnety a takéto dlhodobé odpojenie vyvolané drogami preukázateľne vysvetľuje dysfunkciu motivácie a schopnosti tlmiť podnety.

Zo živočíšnych štúdií a ďalších dôkazov vyplýva veľká variabilita v náchylnosti na závislosť. Neurobiologický výskum na základe nových technológií môže začať identifikovať neuropsychologické a genetické rozdiely medzi jedincami, ktoré môžu ovplyvňovať pravdepodobnosť vzniku závislosti, keď títo jedinci užívajú drogy.

3. Nové technológie vo výskume závislosti

Pokroky v genómovej a molekulárnej biológii, ako je napríklad schopnosť klonovať a usporiadať podtypy receptorov, prenášačov a endogénnych agonistov, vedcom umožnili identifikovať a špecificky sa zamerať na príslušné miesta receptora alebo prenášača pomocou drog, ktoré buď blokujú (antagonisti), alebo uľahčujú (agonisti alebo čiastoční agonisti) aktivitu. V prípade živočíšnych modelov sa okrem toho použili metódy génovej manipulácie na zvýšenie (t. j. mutanty nadmernej expzie) alebo zablokovanie (t. j. transgénne knockauty dominantno-negatívnych mutantov) aktivity konkrétnej analyzovanej molekuly.

Genetické štúdie sa pokúšali identifikovať špecifické gény náchylnosti na závislosť v prípade človeka. Rozsiahle štúdie skúmajúce väzby a spojenia identifikovali početné gény, ktoré by mohli zodpovedať za náchylnosť na závislosť, ale dosiaľ sa konzistentne replikovalo len malé množstvo alel a mnohé z týchto spojení sú slabé.

Neurologické zobrazovacie vyšetrenie pomocou takých technológií, ako je funkčná magnetická rezonancia (fMRI), pozitronová emisná tomografia (PET), jednofotónová emisná počítačová tomografia (SPECT),

„Vývoj v neurovede mení naše chápanie, ako sa ľudia stávajú závislí od drog a otvára cesty pre výskum nových prístupov k liečbe. Musíme však zabezpečiť, aby sa takéto prospešné nové prístupy dôkladne vyhodnotili skôr, ako sa zavedú do praxe a aby sa zabezpečila maximálna úspešnosť a finančná efektívnosť.“

**Wolfgang Götz,
riaditeľ EMCDDA**

magnetoencefalograf (MEG) a elektroencefalograf (EEG), priblížilo spôsob, akým zmeny v mozgu vyvolané drogou môžu vytvárať typ kognitívnych deficitov, ktoré sa pozorujú v prípade osôb závislých od drog. Tieto techniky nie sú invazívne a môžu pomôcť identifikovať neuropsychologické deficity, ktoré môžu byť primárnym zdrojom neschopnosti jedinca prestať užívať drogy.

4. Tradičné a nové spôsoby liečby závislosti

Závislosť sa tradične lieči kombináciou farmakologickej a psychosociálnej liečby. Bežná farmakologická liečba zahŕňa: i) lieky, ktoré buď blokujú účinok návykovej drogy (napr. naltrexón na prevenciu relapsu pri heroínovej závislosti), alebo vyvolávajú nepríjemné pocity z jej užívania (napríklad disulfiram pri alkoholovej závislosti) alebo ii) lieky, ktoré nahradia návykovú drogu menej škodlivou verziou drogy (napríklad opioidná substitučná liečba pomocou metadonu). Liečba náhradami nikotínu je bežná forma substitučnej liečby pri fajčení tabaku, ale nie je mimoriadne účinná. Krátku dobu sa môžu používať aj určité druhy liečby, ktoré jednotlivcom pomáhajú prestať užívať všetky drogy. Medzi psychosociálne zásahy patrí kognitívno-behaviorálna terapia, motivačné rozhovory, poradenstvo v oblasti užívania drog alebo 12-krokové podporné skupiny. Tieto druhy terapie predstavujú dôležitý doplnok k farmakologickej a medicínskej liečbe na dosiahnutie dlhodobej úspešnosti.

Pokrok dosiahnutý v neurobiologickom výskume závislosti viedol k používaniu liekov, ktoré sú zamerané na dopamínergický systém. Táto stratégia sa však nepreukázala účinná pri liečbe závislosti, možno v dôsledku zamerania sa na nesprávny dopamínový receptor (t. j. D2) alebo preto, že treba brať do úvahy aj iné modulačné neurotransmiterové systémy.

Vyvíjajú a skúmajú sa mnohé nové liečebné metódy, ktoré môžu poskytnúť nové prístupy k liečbe niektorých foriem drogovej závislosti. Patrí k nim imunoterapia vo forme „vakcín“ proti účinkom nikotínu, kokaínu a heroínu, ktoré pôsobia tak, že sa naviažu na cieľovú drogu v krvnom obehú a zabránia jej preniknúť do mozgu. Neurochirurgia je najinvasívnejšia a trvalá forma experimentálnej liečby, ale voči tomuto prístupu sú silné etické výhrady. Menej extrémna je hĺbková stimulácia mozgu, ktorá zahŕňa vloženie elektrických stimulačných elektród do oblastí mozgu podieľajúcich sa na závislosti, ako je napríklad insula, ale aj tento prístup vyvoláva etické výhrady. Menej invazívnym prístupom je transkraniálna magnetická stimulácia, v rámci ktorej sa na lebku jedinca priloží malá magnetická cievka, aby sa zablokovala alebo zlepšila činnosť neurónov. Žiadny z týchto prístupov v súčasnosti nie je osvedčený a všetky

zahŕňajú potenciálne riziká, ale aj možný prínos.

5. Kauzálne modely závislosti

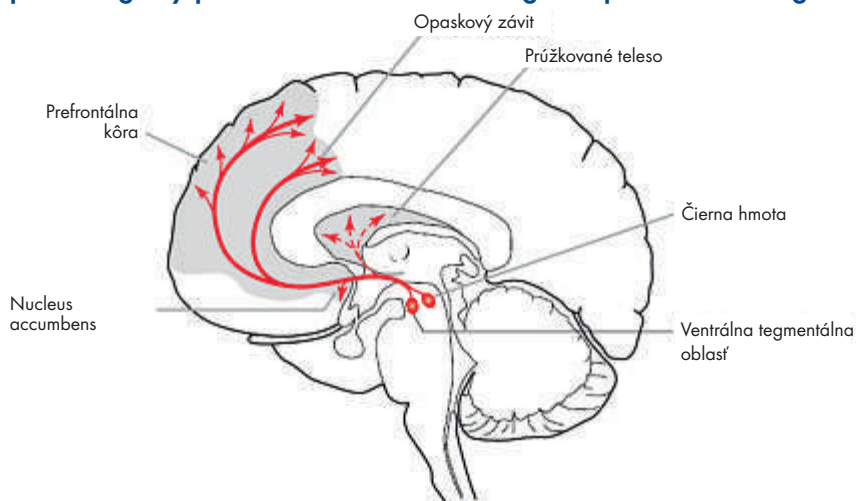
Pre rozhodovanie, ktoré odpovede sú vhodné, je dôležité, ako závislosť chápe spoločnosť. Definícia závislosti ako poruchy, pri ktorej má jedinec narušenú kontrolu užívania drogy, je v protiklade s historickým pohľadom, v rámci ktorého sa používatelia drog považovali za autonómnych jedincov, ktorí sa dobrovoľne zapájajú do nezákonných činností. Dokonca aj v súčasnosti sú niektorí autori skeptickí, pokiaľ ide o existenciu závislosti, a otázkou základného významu je rozsah, v akom sú závislí jedinci autonómni vzhľadom na svoje konanie. Model závislosti ako ochorenia mozgu popiera názor, že užívanie drog je vždy dobrovoľná voľba, pretože dlhodobé užívanie drog vedie k pretrvávajúcim zmenám v stavbe mozgu, ktoré narúšajú vôľovú kontrolu. Hoci tieto zmeny v mozgu môžu vysvetľovať, prečo závislé osoby pokračujú v užívaní drog napriek tolerancii ich euforických účinkov a závažným nežiaducim účinkom, tento model sa môže použiť aj na argumentáciu, že závislé osoby sú možno nedostatočne autonómne, pokiaľ ide o uskutočňovanie informovaných rozhodnutí alebo konanie v súlade s týmito

rozhodnutiami. Užívanie drog zahŕňa zložitý systém správania a dokonca aj autonómia závislých jedincov je premenlivá. Jedným z rizík príliš zjednodušenej interpretácie vynáraajúcich sa neurobiologických dôkazov je, že jej zástancovia, ktorí sú priveľmi optimistickí, pokiaľ ide o ich schopnosť liečiť závislosť bez dostatočného záujmu o širšie aspekty z oblasti ľudských práv a etiky, by ju mohli nevhodne použiť na ospravedlnenie nútenej, veľmi invazívnej, alebo dokonca škodlivej liečby.

6. Etické a strategické dôsledky

Neurobiologický výskum môže do značnej miery prispieť k nášmu chápaniu rozsahu, v akom sú závislé osoby autonómne, a teda zodpovedné za svoje činy. Autonómia závislých osôb pri uskutočňovaní rozhodnutí, pokiaľ ide o užívanie drog, je nepochybne narušená, keď sú akútne intoxikovaní alebo keď majú závažné abstinenčné symptómy. Miera narušenia je však veľmi premenlivá a po stabilizácii pacienta by sa mohol a mal získať informovaný súhlas, t. j. proces, na základe ktorého jedinci bez donútenia súhlasia s liečbou pri úplnom pochopení možných rizík a prínosov liečby. Ak neurobiologický výskum vedie k vývoju nových liečebných prístupov, tieto prístupy sa spoja s existujúcou liečbou a je nádej, že ju doplnia. Pacienti budú musieť byť informovaní o rôznych možnostiach liečby, pričom treba dôkladne zvážiť riziko a prínos každej novej liečby spolu s jej potenciálnou účinnosťou. Druhy liečby, ktoré sú invazívne alebo nebezpečné, je ťažké odôvodniť, ak existujú bezpečnejšie možnosti. Ak pacienti nebudú môcť slobodne rozhodnúť o tom, akej liečbe sa podrobia, určite vzniknú dôležité etické úvahy: tieto otázky sú mimoriadne dôležité v prípade liečby, ktorá sa ponúka v rámci trestného súdnicstva, kde sa môže do istej miery objaviť nátlak. Všeobecne sa prijíma etický princíp, že starostlivosť dostupná v podmienkach väznice by mala byť rovnaká ako starostlivosť dostupná širšej verejnosti. Etické výhrady by mohli vzniknúť vtedy, keď sú nové druhy liečby neprimerane zamerané na väzňov, pričom sú im odopreté iné druhy liečby s dokázanou účinnosťou.

Dopamínergický prenos zo stredného mozgu do predného mozgu



Poznámka: Mezo-kortikolimbické dopamínergické neuróny z ventrálnej tegmentálnej oblasti a čiernej hmoty komunikujú s dôležitou štruktúrou systému odmeny, s nucleus accumbens a do kôrových oblastí, ktoré sú v prvom rade zodpovedné za uskutočňovanie rozhodnutí, napríklad, či užívať drogy (napríklad prefrontálna kôra a opaskový závit). Výbežky zo stredného mozgu vytvárajú tiež spojenia s chvostnatým jadrom (caudate nucleus) a putamenom (na obrázku označené ako prúžkové teleso).

Zdroj: (Hyman et al., 2006).

Pozornosť upriamená na drogy je séria informačných periodík vydávaných Európskym monitorovacím centrom pre drogy a drogovú závislosť (EMCDDA) v Lisabone. Publikácie sa vydávajú pravidelne v 23 úradných jazykoch Európskej únie, ako aj v nórštine a turečtine. Pôvodný jazyk: angličtina. Reprodukcia textu je povolená pod podmienkou uvedenia zdroja.

Bezplatné odobranie si môžete objednať na e-mailovej adrese: 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 • www.emcdda.europa.eu

Záver a strategické úvahy

1. Neuroveda môže zlepšiť naše pochopenie závislosti, čo možno povedie k novým formám liečby. Je potrebné pokračovať v podpore štúdií v tejto oblasti a súčasne preskúmať, ako sa dá podporiť a čo najlepšie zorganizovať európsky výskum.
2. Predpoklad, že opakovaná konzumácia zneužívaných drog vyvoláva dlhodobé zmeny v neurotransmisii mozgu, predstavuje silný argument pre výskum zameraný na charakterizovanie týchto zmien a nachádzanie nových spôsobov, ako ich zvrátiť.
3. Nové metodológie, napríklad neurologické zobrazovacie vyšetrenie a genetický výskum, môžu pomôcť lepšie pochopiť zmeny v náchylnosti na závislosť, a to aj pri zachovaní zrejmého významu sociálnych faktorov. Avšak rozsah, v akom sa to môže využiť v praxi, je stále otáznym.
4. Účinnosť nových imunologických prístupov a neurologických techník bude vyžadovať podrobné preskúmanie. Niektoré prístupy v tejto oblasti môžu byť použité spôsobom, vyvolávajúcim dôležité etické a sociálne výhrady, ktoré by mohli vyvážiť, alebo dokonca prevýšiť potenciálny prínos.
5. Neurobiologický výskum podporuje „medicínsky model“ závislosti. Mnohé otázky spojené s drogami sa však týkajú užívania nezákonných látok bez závislosti a rozhodujúca je otázka, ktoré prístupy sú vhodné na povzbudenie závislých jedincov k liečbe – najmä tých, ktorí sa možno nechcú liečiť.
6. Hlavným problémom stratégie bude nájsť spôsoby vzdelávania verejnosti o neurobiologickom podklade závislosti, pri súčasnom prijatí tézy, že individuálne a sociálne možnosti majú tiež dopad na užívanie drog a závislosť.

Hlavné zdroje

Deroche-Gamonet, V., Belin, D. a Piazza P. V. (2004): Evidence for addiction-like behavior in the rat, *Science*, Zb. 305, č. 5686, s. 1014 – 17.

EMCDDA (2009): Neurobiológia závislosti: etické a sociálne dôsledky, *Monografia č. 9*, Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť, Lisabon (v tlači).

Goodman, A. (2008): Neurobiology of addiction: An integrative review, *Biochemical Pharmacology*, Zb. 75, 1. vydanie, 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*, Zb. 29, s. 565 – 98.

Nutt, D., Robbins, T. a Stimson, G. (2007): Drugs futures 2025, v: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & 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 – 99.

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*, Zb. 75, vyd. 1, 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*, Zb. 47, Supplement 1, s. 3 – 13.

Informácie na internete

Valné zhromaždenie Spojených národov (1948): *Deklarácia Spojených národov o ľudských právach*, Spojené národy, Helsinky
<http://www.unhchr.ch/udhr/lang/slo.htm>

UNAIDS (2006): *Medzinárodné usmernenia o HIV/AIDS a ľudské práva (konsolidovaná verzia)*, Úrad vysokého komisára Spojených národov pre ľudské práva a spoločný program Spojených národov o HIV/AIDS, Ženeva
http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch Spojené kráľovstvo (2004), *Tri dôvody, prečo nekupovať genetický test NicoTest*,
http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Úrad pre publikácie
Publications.europa.eu

VYDAVATEĽ: Úrad pre úradné publikácie Európskych spoločenstiev
© Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť, 2009
RIADITEĽ: Wolfgang Götz
AUTOR: Dr Jean-Pol Tassin, vedúci výskumu, Inserm, Collège de France
EDITORKA: Marie-Christine Ashby
GRAFICKÝ NÁVRH: Dutton Merryfield Ltd, Spojené kráľovstvo
Printed in Luxembourg