



emcdda.europa.eu

Célpontban a kábítószer

A Kábítószer és Kábítószer-függőség Európai Megfigyelőközpontjának tájékoztatója

A kábítószerrel kapcsolatos neurobiológiai kutatás etikai és szakpolitikai vonatkozásai

A kábítószer-függőség során az egyén elveszíti uralmát szerfogyasztása felett. A függők, bár sok esetben abba szeretnék hagyni a szerhasználatot, nehézségekkel szembesülnek, mert a leállás gyakran negatív következményekkel jár. A neurobiológia legújabb fejleményei segítenek jobban megérteni ezt a folyamatot, mi több, ezek a fejlemények most szilárd tudományos alapot nyújtanak ahhoz, hogy pszichiátriai zavarként tekintsünk a kábítószer-függőségre, amit rendszerint „krónikus és relapszáló agyi betegségeként” sorolnak be.

A függőséggel foglalkozó neurobiológiai kutatások zöme arra összpontosított, milyen

szerepet tölt be a kábítószerrel által felszabadított idegi ingerületátvivő anyag, a dopamin a jutalmazó rendszer ismételt aktiválásában – ez a körkörös rendszer agyi struktúrák bonyolult sorából áll, amelyek az adott személy fizikai és pszichológiai állapotát jelző barométerként működnek. Az e területen gyorsan megjelenő, új keletű technológiai fejlesztések ösztönző hatására új modellek születtek, amelyek figyelembe veszik a folyamatban részt vevő egyéb idegi ingerületátvivő anyagok jelentőségét, feltárva az egyének közötti genetikai különbségek szerepét is. E kutatás azáltal, hogy nagyobb betekintést enged a függőség kialakulásának folyamatába,

megteremtheti az új pszichológiai és gyógyszeres kezelések, megelőzési stratégiák alapját. Az eddigi eredmények biztatóak, ám ezek jelentősége könnyen túlbecsülhető vagy félreérthető, és számos fontos etikai kérdést is felvetnek, amelyek gondos mérlegelést igényelnek. Ez a dokumentum összefoglalja a témakör érintő kulcsfontosságú fejleményeket, és felhívja a figyelmet a biztonság és hatékonyság szigorú értékelésének szükségességére minden új megközelítés esetében mindennapi gyakorlatba való bevezetésük előtt.

Meghatározások

Idegi ingerületátvivő anyag: Az idegsejtek által termelt és kibocsátott kémiai anyag. Ezen molekulák egy része (gamma-amino-vaszav [GABA], glutaminsav) az idegsejtek közötti kommunikációban vesz részt, mások pedig (dopamin, noradrenalin, szerotonin) az információ modulációjában (erősítik vagy tompítják).

Jutalmazó rendszer: Ez az agyi rendszer aktivizálódás esetén a viselkedés megerősítésére szolgál. Az adatok arra utalnak, hogy a kábítószerrel e rendszer aktiválásával fejtenek ki euforizáló hatást.

Pillantás a kulcskérdésekre

1. A neurobiológiai kutatás arra törekszik, hogy megértse azt a mechanizmust, melynek során a függőséget okozó szerek az agy jutalmazó rendszerét érintő, a szerek alkalmazásával és az ismételt használat ösztönzésével járó neurokémiai változásokat idéznek elő.
2. Egyre több kutatási eredmény utal arra, hogy a tartós kábítószerhasználat hosszú távú zavarokat okozhat olyan neurokognitív mechanizmusokban, melyek a motivációban, a figyelemben, a döntéshozatalban, illetve az impulzusok gátlásában játszanak szerepet.
3. Az idegrendszeri képpalkotó vizsgálatok és genetikai technológiák segíthetnek a függőség belső mechanizmusainak pontosabb meghatározásában, valamint azon személyek azonosításában, akik hajlamosak a függővé válásra, így potenciálisan lehetővé teszik, hogy a beavatkozásokat a nagyobb kockázatnak kitett személyekre összpontosítsák.
4. A meghatározott idegi ingerületátvivő rendszereket célzó új gyógyszeres terápiák, gyógyszeres implantátumok, a kábítószer elleni vakcinák vagy neurológiai kezelések lehetőségét nyújthatnak a függőség enyhítésére.
5. A neurológiai és a genetikai kutatás részletes oksági magyarázatot ígér az agyi folyamatokkal kapcsolatban. A függőség okozati vagy túlzottan leegyszerűsített modelljei azonban a függő egyénnel szembeni kényszerítőbb jellegű politikához, jelentős szociálpolitikai irányelvek figyelmen kívül hagyásához vezethetnek, illetve visszavethetik a kábítószerrel kapcsolatos kezelés jól bevált megközelítéseinek támogatását.
6. Nagy szükség van a függőséggel foglalkozó neurológiai kutatás etikai és szakpolitikai vonatkozásainak feltérképezésére annak érdekében, hogy az eredmények az emberi jogok védelme, a beleegyezés, a szabadság, az egyenlőség és a magánélet etikai értékeinek megővése mellett kerüljenek felhasználásra.

1. Függőséggel kapcsolatos neurobiológiai kutatás

Szinte az összes olyan kábítószer, amely embereknél ismertén visszaéléshez vagy függőséghez vezet, fokozza a dopaminnak nevezett idegi ingerületátvivő anyag felszabadulását a nucleus accumbensként ismert agykéreg alatti struktúrában.

Az idegsejtek dopamint kibocsátó sejtteste a ventrális tegmentumban és a substantia nigrában található (lásd az ábrát). Ezek a dopaminerg neuronok alkotják a mezokortikolimbikus pályákat. Ezek különböző agyi struktúrákat stimulálnak, például a prefrontális kérget, az amygdalát és a hippocampust, amelyek az úgynevezett jutalmazó rendszer részét képezik.

A függőséggel kapcsolatos legtöbb neurobiológiai modell azzal érvel, hogy – mivel a kábítószer dopamin felszabadulásához vezetnek, és aktiválják a jutalmazó rendszert – a függőséget a kinetikus reakciók megváltozása és a fokozott dopaminfelszabadulás okozza. Ez a diszreguláció vagy a dopaminerg idegsejtek eufóriát és függőséget kiváltó szerhez kapcsolódó, meghatározott stimulusokkal kapcsolatos fokozott reaktivitásának, vagy a dopamin-jelátvitel ún. down-regulációjának, és a jutalmazási rendszer aktiválása elfojtásának felel meg. A dopamin természetes körülmények között akkor szabadul fel, ha a jutalmazást kiváltó élmény váratlan, újszerű, vagy jobb a vártnál. A dopamin ilyen felszabadulása segíti az egyént a jutalmazásra utaló jelek megjegyzésében. Így tehát, amikor a dopaminrendszer a kábítószer-használat eredményeként túlzott aktivációnak van kitéve, e hatások megismétlésére való törekvés elhatalmasodhat más fontos, célorientált tevékenységek kárára.

2. A függőség neurobiológiájának új modelljei

Néhány új keletű vizsgálat arra utal, hogy a kábítószer a dopaminjutalmazásban betöltött központi és vitathatatlan szerepük ellenére nem feltétlenül a dopaminerg idegsejtekre gyakorolt közvetlen hatás útján váltják ki a függőséget. Vannak arra utaló bizonyítékok, hogy a dopamin két másik idegi moduláló anyag, a noradrenalin és a szerotonin termelése irányába hat, amelyek az éberségért, illetve az ingerlékenység szabályozásáért felelősek. Állatokon végzett vizsgálatok szerint a noradrenerg és szerotonerg idegsejtek kapcsolatosan működnek

(korlátozzák egymás hatását), a kábítószerrel szembeni ismételt expozíció pedig felborítja ezt a szabályozást. A noradrenerg és szerotonerg idegsejtek idővel önállóvá, illetve a külső ingerekkel szemben hiperreaktívá válnak – ez a kábítószer által kiváltott hosszú távú szétkapcsolódás szolgál magyarázattal a motivációval és az impulzusok gátlásának képességével kapcsolatos funkcionális zavarokra.

Állatokon végzett vizsgálatok és más bizonyítékok arra utalnak, hogy a függőségi hajlam igen nagy változatosságot mutat. Az új technológiai bevezetésének következtében, a neurobiológiai kutatás megkezdheti az egyének között mutatózó neuropszichológiai és genetikai különbségek azonosítását, amelyek befolyásolhatják a függővé válás esélyét kábítószer használata esetén.

3. Új technológiák a függőség kutatásában

A genomika és molekuláris biológia terén tett előrelépések – például a receptoraltípusok, transzporterek és endogén agonisták klónozásának és szekvenálásának képessége – lehetővé tette a kutatók számára, hogy a kábítószerrel kifejezetten azokat a jelentős receptor- vagy transzporterhelyeket célozzák meg, amelyek gátolják (antagonisták) vagy segítik (agonisták vagy részleges agonisták) a működését. Ezenfelül állati modelleken génmanipulációs technikákat alkalmaztak az elemzés alatt álló, meghatározott molekulák aktivitásának fokozására (túlexpresszázó mutánsok) vagy gátlására (domináns negatív mutánsok transzgenikus, géntüötött változatai).

Emberek esetében a genetikai vizsgálatok a függőségi hajlam specifikus génjeit próbálták meg azonosítani. Kiterjedt kapcsoltsági és összefüggési vizsgálatok számos olyan ígéretesnek tűnő, lehetséges gént azonosítottak, amelyek szerepet játszanak a függőségi hajlam meghatározásában; ám ezen allélok közül csak keveset replikáltak következetesen, az összefüggések nagy része pedig szerény.

Az idegrendszeri képalkotó eljárások – olyan technológiák felhasználásával, mint a funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás (fMRI), a pozitronemissziós tomográfia (PET), egyesfoton-emissziós komputertomográfia (SPECT), a mágneses enkefalográf (MEG) és az elektro-enkefalográf (EEG) – bepillantást nyújtottak abba, hogyan képesek a kábítószer által előidézett agyi változások a kábítószerfüggő személyeknél megfigyelhető kognitív hiányosságok kiváltására. Ezek a nem invazív

„Az idegtudomány területének fejleményei átformálják az azzal kapcsolatos ismereteinket, hogyan válnak az emberek kábítószerfüggővé, miközben a kezeléssel kapcsolatos új megközelítésekre irányuló vizsgálatok új vonalait tárják fel. Gondoskodnunk kell azonban arról, hogy ezeket a jótékony új megközelítéseket bevezetésük előtt szigorúan értékeljük, hogy a maximális siker és a pénzügyi hatékonyság biztosított legyen.”

Wolfgang Götz,
az EMCCDA igazgatója

(beavatkozással nem járó) technikák segíthetik azon neuropszichológiai problémák azonosítását, amelyek elsődleges forrását jelenthetik annak, hogy egy személy képtelen felhagyni a kábítószer használataival.

4. A függőség hagyományos és új kezelési formái

A függőséget hagyományosan gyógyszeres és pszichoszociális kezelések kombinációjával kezelték. A szokványos gyógyszeres kezelések közé tartoznak: i. a függőséget okozó szer működését gátló (pl. a heroinfüggőség kiűjülését megelőző naltrexon) vagy azt kellemetlenné tevő gyógyszerek (pl. az alkoholfüggőségre adott diszulfiram), vagy ii. a függőséget okozó szert a szer kevésbé káros változatával helyettesítő gyógyszerek (pl. a metadont alkalmazó opiáthelyettesítő kezelés). A nikotinpótló kezelés az elszívott dohányt helyettesítő kezelés gyakori formája, ám nem különösebben hatásos. Néhány kezelést rövid ideig is alkalmazhatnak, hogy segítsék az adott személyt az összes szerről való leszokásban. A pszichoszociális beavatkozások közé tartozik a kognitív viselkedésterápia, a motivációs beszélgetések, a kábítószerrel kapcsolatos tanácsadás vagy a 12 lépéses programot alkalmazó támogató csoportok. Ezek a terápiák a gyógyszeres és orvosi kezelések fontos kiegészítését jelentik a hosszú távon is eredményes gyógyulás szempontjából.

A függőséggel foglalkozó neurobiológiai kutatás előrehaladása olyan gyógyszerek alkalmazásához vezetett, amelyek

a dopaminerg rendszert célozzák meg. Ez a stratégia azonban még nem bizonyult hatásosnak a függőség kezelésében, feltehetően azért, mert rossz dopaminreceptorra (a D2-re) irányult, vagy mert más moduláló idegi ingerületátvivő rendszerek is figyelmet igényelnek.

Több más, új kezelési megoldás fejlesztése, illetve kutatása zajlik, ami új megközelítéseket hozhat a szerfüggőség bizonyos formáinak kezelésében. Idetartoznak a nikotin, a kokain és a heroin hatásai elleni „vakcinás” immunterápiák, amelyek úgy fejtik ki hatásukat, hogy a véráramban a megcélzott szerhez kötődnek, és megakadályozzák, hogy az eljusson az agyba. A kísérleti kezelések között leginkább az idegsebészet számít invazívnak és tartósnak, ám e megközelítéssel kapcsolatban komoly etikai kifogások állnak fenn. Kevésbé szélsőséges, ám továbbra is etikai aggályokat vet fel a mély agyi stimuláció, amelynek keretében elektromos stimuláló elektródákat helyeznek a függőségben szerepet játszó agyi régiókba, például a szigetlebe nyiba (inzulába). Kevésbé invazív megközelítés a koponyán keresztül végzett mágneses stimuláció, amelynek során az idegi aktivitás gátlása vagy fokozása érdekében kis mágneses tekercset helyeznek az egyén koponyájához. Jelenleg a megközelítések egyikét sem igazolták, és mindegyiknek megvan a maga költségvonzata, a lehetséges előnyök mellett.

5. A függőség okozati modelljei

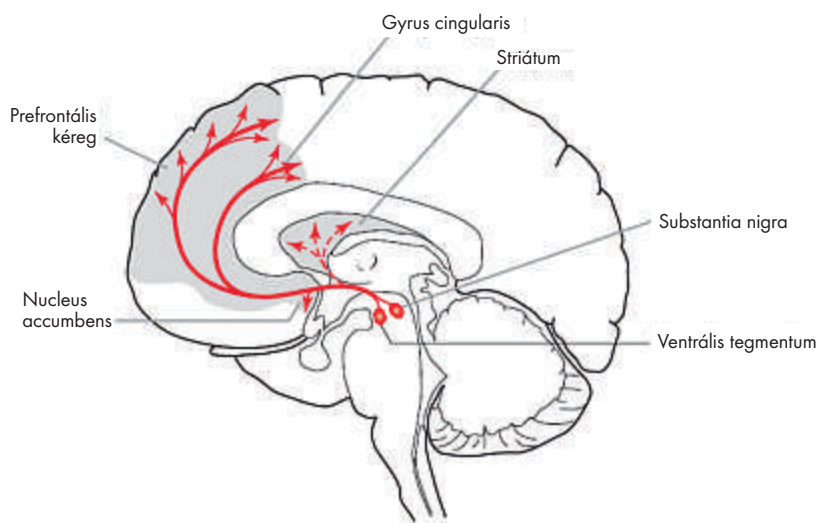
A megfelelő válaszlépésekről hozott döntés szempontjából fontos, hogyan értelmezi a társadalom a függőséget. A függőség meghatározása – egy olyan zavar, amelyben az egyénnek a szer használata feletti uralma korlátozott – azzal a történelmi felfogással állítható szembe, amely szerint a kábítószer-használókat illegális tevékenységekben önként részt vevő, önrendelkezésre képes, autonóm személyeknek tekintették. Néhány szerző még ma is szkeptikus a függőség létezésével kapcsolatban, és továbbra is alapvető fontosságú kérdés, hogy milyen mértékben képesek a függő személyek önrendelkezésre saját cselekedeteikkel kapcsolatban. A függőség agyi betegségre vonatkozó modellje megkérdőjelezi azt a nézetet, hogy a kábítószer-használat mindig önkéntes választás, arra alapozva, hogy a tartós szerhasználat hosszan tartó változásokat okoz az agy szerkezetében, ami akadályozza az önkéntes irányítást. Noha ezek az agyi változások megmagyarázhatják, miért folytatják a függő személyek a szerek használatát az eufória toleranciája és a súlyosan káros következmények ellenére, a modellt arra is fel lehet használni érvként, hogy a függőkből hiányozhat a tájékozottságon alapuló döntések önálló meghozatalának képessége, valamint annak,

hogy a döntésnek megfelelően cselekedjenek. A szerhasználatot viselkedési módok egy összetett csoportja övezi, ami a függő személyek önrendelkezési képességének változékonyságával társul. Az új keletű neurobiológiai bizonyítékok túlzottan leegyszerűsített értelmezésének egyik kockázata, hogy az eredmények azon támogatói, akik túlzottan optimisták a függőséget gyógyító képességeiket illetően, és nem fordítanak elegendő figyelmet a tágabb emberi jogi és etikai vonatkozásokra, helytelenül használhatják fel azt kényszerítő, nagymértékben invazív vagy akár károsító kezelések indoklására.

6. Etikai és szakpolitikai vonatkozások

A neurobiológiai kutatás jelentősen hozzájárulhat annak megismeréséhez, hogy a függő személyek milyen mértékben képesek önrendelkezésre, ezáltal milyen mértékben felelősek cselekedeteikért. A függők kábítószer-használatával kapcsolatos döntéshozatalának önállósága kétségtelenül károsodik, ha akut mérgezésben szenvednek vagy súlyos megvonási tüneteket tapasztalnak. A károsodás mértéke azonban jelentősen változik, és a beteg stabilizálása után beleegyező nyilatkozatot lehet és kell kérni – ez azt a folyamatot jelenti, amelynek révén az adott személy kényszerítés nélkül beleegyezik a kezelésbe, a lehetséges kockázatok és előnyök teljes ismeretének birtokában. Amennyiben a neurobiológiai kutatás új kezelési megközelítések kifejlesztéséhez vezet, úgy azok a meglévő kezelésekhöz fognak társulni és remélhetőleg kiegészítik majd azokat. A betegeket tájékoztatni kell majd a különböző kezelési lehetőségekről, és minden új terápia költségeit és előnyeit gondosan mérlegelni kell, potenciális hatásosságukkal egyetemben. Az invazív, beavatkozással járó vagy veszélyes kezelések nehezen indokolhatók, ha már léteznek biztonságosabb lehetőségek. Minden bizonnyal jelentős etikai kérdéseket vet majd fel, ha a betegektől megtagadják az alkalmazható kezeléssel kapcsolatos szabad választást: ezek a kérdések különösen fontosak a büntetőjogi rendszer keretében nyújtott kezelések esetében, ahol bizonyos mértékű kényszerrel számolni kell. Általánosan elfogadott etikai elv az, hogy a börtönökben rendelkezésre álló ellátásnak egyenértékűnek kell lennie azzal, amely a tágabb közösség számára hozzáférhető. Etikai aggályok merülnének fel, ha az új terápiák aránytalan mértékben céloznák meg a fogvatartottakat, az igazolt hatásosságú egyéb kezeléseket pedig megtagadják.

A középagyból az előagyba vezető dopaminerg pályák



Megjegyzés: A ventrális tegmentum és a substantia nigra mezokortikolimbikus dopaminerg idegsejtjei a jutalmazó rendszer fontos struktúrájába, a nucleus accumbensbe, valamint olyan kéregi területekbe (pl. a prefrontális kéreg és a gyrus cingularis) vezetnek, amelyek elsősorban döntések – pl. kábítószer használatával kapcsolatos – meghozataláért felelősek. A középagy pályái a nucleus caudatuszal és a putamennel is kapcsolatban állnak (az ábrán corpus striatumként jelölve).

Forrás: (Hyman és mtsai., 2006).

A **Célpontban a kábítószer** a liszaboni Kábítószer és Kábítószer-függőség Európai Megfigyelőközpontja (EMCDDA) által kiadott szakpolitikai tájékoztató. A tájékoztatókat rendszeresen kiadják az Európai Unió 23 hivatalos nyelvén, valamint norvégul és törökül. A kiadványok eredeti nyelve angol. Bármely kiadvány sokszorosítható, ha a forrást megjelölik.

Az ingyenes előfizetéshez, kérjük jelezze igényeit e-mailben: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23–25, 1149-045 Lisszabon, Portugália
Tel.: +351 218113000 • Fax: +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Következtetések és szakpolitikai megfontolások

1. Az idegtudomány képes lehet a függőséggel kapcsolatos ismereteink bővítésére, ami nagy valószínűséggel új kezelési formákhoz vezet. Továbbra is szükség van az e területen végzett vizsgálatok támogatására, ugyanakkor azt is felül kell vizsgálni, hogy miként ösztönözhető az Európában végzett kutatások, és hogyan lehet azok hatékonyabb megszervezését megvalósítani.
2. Az a feltevés, hogy a kábítószeres ismételt fogyasztása hosszú távú változásokat okoz az agyi idegi ingerület-átvitelben, komoly érvet jelent a változások jellemzését és visszafordítását célzó módszerek keresésére irányuló kutatások mellett.
3. Az új módszerek – például az idegrendszeri képalkotó vizsgálatok és a genetikai kutatások – segíthetnek a függőségi hajlam változatainak jobb megértésében, még akkor is, ha a társadalmi tényezők legalább annyira fontos szerepet játszanak. Továbbra is kérdéses azonban, milyen mértékben használható ez a gyakorlatban.
4. Az új immunológiai megközelítések és neurológiai technikák hatásossága alapos ellenőrzést igényel majd. E terület néhány megközelítésének alkalmazása fontos etikai és társadalmi aggályokat vet fel, amely ellensúlyozhatja vagy akár meg is haladhatja a lehetséges előnyöket.
5. A neurobiológiai kutatás a függőség „orvosi modelljét” támasztja alá. A szerhasználattal kapcsolatos kérdések közül azonban sok a tiltott anyagok nem függő jellegű használatára vonatkozik. Alapvető fontosságú az a kérdés is, hogy mely megközelítések felelnek meg a függő személyek kezelésének ösztönzésére, különösen azok esetében, akik nem kívánnak kezelésben részesülni.
6. Komoly szakpolitikai kihívást jelent majd a jövőben a függőség neurobiológiai alapjaival kapcsolatos lakossági felvilágosítás. Mindazonáltal el kell ismerni, hogy az egyéni és társadalmi döntések szintén hatással vannak a szerhasználatra és a függőségre.

Források

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. és Piazza, P. V. (2004), „Evidence for addiction-like behavior in the rat”, *Science*, Vol. 305, No 5686, pp. 1014–17.
- EMCDDA (2009), „Addiction neurobiology: ethical and social implications” (A függőség neurobiológiája: etikai és társadalmi vonatkozások), 9. monográfia, Kábítószer és Kábítószer-függőség Európai Megfigyelőközpontja, Lisszabon (nyomdában).
- Goodman, A. (2008), „Neurobiology of addiction: An integrative review”, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, Issue 1, pp. 266–322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. és Nestler, E. J. (2006), „Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory”, *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29, pp. 565–98.
- Nutt, D., Robbins, T. és Stimson, G. (2007), „Drugs futures 2025”, Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, pp. 1–6.
- Schultz, W., Dayan, P. és Montague, P. R. (1997), „A neural substrate of prediction and reward”, *Science* 275, pp. 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*, Vol. 75, Issue 1, pp. 85–97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. és Wang, G. J. (2004), „The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies”, *Neuropharmacology*, Vol. 47, Supplement 1, pp. 3–13.

Webes információk

Az Egyesült Nemzetek Közgyűlése (1948), *Az Emberi Jogok Egyetemes Nyilatkozata*, Egyesült Nemzetek, Helsinki,
<http://www.unhchr.ch/udhr/lang/hng.htm>

UNAIDS (2006), *International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (konszolidált változat) [Nemzetközi iránymutatás a HIV/AIDS-ről és az emberi jogokról]*, az Egyesült Nemzetek Emberi Jogi Főbiztosának Hivatala és az Egyesült Nemzetek HIV/AIDS-szel foglalkozó közös programja, Genf,
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



Kiadóhivatal
Publications.europa.eu

HIVATALOS KIADÓ: Az Európai Közösségek Hivatalos Kiadványainak Hivatala
© Kábítószer és Kábítószer-függőség Európai Megfigyelőközpontja, 2009
IGAZGATÓ: Wolfgang Götz
SZERZŐ: Dr. Jean-Pol Tassin, kutatási igazgató, Inserm, Collège de France
SZERKESZTŐ: Marie-Christine Ashby
GRAFIKA: Dutton Merryfield Ltd, Egyesült Királyság
Printed in Luxembourg