



emcdda.europa.eu

Narkotyki w obiektywie

Sprawozdanie Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii

ISSN 1725 – 8545

Badania neurobiologiczne w dziedzinie narkotyków: aspekty etyczne i strategia postępowania

Uzależnienie od narkotyków to zachowanie polegające na utracie przez daną osobę kontroli nad ich zażywaniem. Osoby uzależnione mogą chcieć przestać używać narkotyków, ale pomimo negatywnych skutków, jakich często doświadczają, jest to dla nich trudne. W lepszym zrozumieniu tego procesu pomagają współczesne osiągnięcia w dziedzinie neurobiologii, które obecnie dostarczają również istotnych podstaw naukowych do traktowania uzależnienia od narkotyków jako schorzenia psychicznego, określanego zazwyczaj jako „przewlekła, nawrotowa choroba mózgu”.

Większość badań neurobiologicznych w dziedzinie uzależnień dotyczy roli, jaką uwalniany przez narkotyki neuroprzekaźnik, zwany dopaminą, odgrywa w powtarzającej się aktywacji „układu nagrody” – szlaku wytworzonego przez złożony układ struktur mózgowych, który działa jak barometr wskazujący stan psychofizyczny osoby. Dzięki ostatnim postępom technologicznym, szybko następującym w tej dziedzinie, powstały nowe modele, które uwzględniają działanie innych neuroprzekaźników w tym procesie oraz badają znaczenie różnic genetycznych pomiędzy poszczególnymi osobami. Poprzez umożliwienie lepszego zrozumienia sposobu,

w jaki rozwija się uzależnienie, badania naukowe mogą stworzyć podstawy rozwoju nowych metod leczenia psychologicznego i farmakologicznego oraz nowych strategii profilaktycznych. Dotychczasowe wyniki są obiecujące, ale ich znaczenie można łatwo przecenić lub niewłaściwie zrozumieć. Ponadto wyniki te są źródłem wielu istotnych zagadnień etycznych wymagających dokładnego rozpatrzenia. W niniejszym dokumencie podsumowano główne osiągnięcia w tej dziedzinie, podkreślając fakt, że każda nowa metoda, zanim stanie się zwyczajową praktyką, będzie wymagać rygorystycznej oceny pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności.

Definicje

Neuroprzekaźnik: Substancja chemiczna wytwarzana i uwalniana przez neurony. Niektóre z tych cząsteczek (GABA, kwas glutaminowy) biorą udział w przekazywaniu informacji pomiędzy neuronami; inne (dopamina, noradrenalina, serotonina) modulują (wzmacniają lub tłumią) otrzymywane informacje.

Układ nagrody: Aktywacja tego szlaku mózgowego wzmacnia zachowania. Wyniki badań wskazują na to, że narkotyki, aktywując ten układ, wywołują uczucie przyjemności.

Najważniejsze zagadnienia w skrócie

1. Celem badań neurobiologicznych jest próba wyjaśnienia, w jaki sposób narkotyki powodujące uzależnienie doprowadzają do zmian neurochemicznych w mózgowym szlaku nagradzania, co sprawia, że ich używanie staje się pożądane i powoduje chęć częstego sięgania po nie.
2. Coraz więcej badań wskazuje na to, że przewlekłe stosowanie narkotyków może prowadzić do długoterminowych zakłóceń modulacji szlaków neuropoznawczych, które biorą udział w procesach motywacji i uwagi, podejmowania decyzji i zdolności do hamowania odruchów.
3. W celu dokładniejszego zdefiniowania wewnętrznych mechanizmów uzależnienia i identyfikowania osób ze skłonnościami do uzależnienia pomocne mogą być metody neuroobrazowania i technologie genetyczne. Potencjalnie umożliwi to kierowanie działań do osób z grupy podwyższonego ryzyka.
4. Nowe leki oddziałujące na specyficzne układy neuroprzekaźników, farmakologiczne implanty narkotykowe, szczepionki antynarkotykowe lub leki neurologiczne mogą zmniejszać tendencję do zachowań sprzyjających uzależnieniom.
5. Neurobiologia i badania genetyczne dają nadzieję na szczegółowe wyjaśnienie przyczyn uzależnienia w odniesieniu do procesów mózgowych. Jednakże przyczynowe czy nadmiernie uproszczone modele uzależnienia mogą także prowadzić do stosowania bardziej przymusowych metod działania w stosunku do osób uzależnionych, zlekceważenia istotnych strategii społecznych i umniejszenia wsparcia dla istniejących udowodnionych metod leczenia narkomanii.
6. Istnieje nagląca potrzeba oceny aspektów etycznych i strategii postępowania związanych z badaniami neurobiologicznymi nad uzależnieniami, aby zagwarantować, że osiągnięcia naukowe są wykorzystywane w sposób nienaruszający praw człowieka i wartości etycznych, takich jak zgoda, wolność, równość i prywatność.

1. Badania neurobiologiczne w dziedzinie uzależnień

Prawie wszystkie narkotyki, których stosowanie prowadzi do nadużywania lub uzależnienia u ludzi, zwiększają wydzielanie neuroprzekaźnika zwanego dopaminą w strukturze podkorowej – jądrze półleżącym. Ciała komórkowe neuronów uwalniających dopaminę są zlokalizowane w brzusznej części nakrywki śródmózgowia i w istocie czarnej (patrz ryцина). Te neurony dopaminergiczne tworzą szlak meзокortykolimbiczny. Pobudzają one różne struktury mózgu, takie jak: kora przedczołowa, jądro migdałowe i hipokamp, które są częściami szlaku zwanego „układem nagrody”.

W większości neurobiologicznych modeli uzależnienia zakłada się, że – z uwagi na to, iż nadużywane narkotyki uwalniają dopaminę i aktywują układ nagrody – uzależnienie jest wywołane modyfikacją reakcji kinetycznych i zwiększonym uwalnianiem dopaminy. Ta zaburzona regulacja może odpowiadać albo zwiększonej reaktywności neuronów dopaminergicznych na specyficzne bodźce związane z dającymi przyjemność uzależniającymi produktami, albo obniżeniu progu sygnalizacji dopaminowej i słabieniu aktywności na szlaku nagradzania. W naturalnych sytuacjach dopamina jest uwalniana, kiedy doświadczenie nagradzające jest nowe, lepsze niż oczekiwane lub niespodziewane. Uwolnienie dopaminy pomaga osobie zapamiętać sygnały zapowiadające nagrodę. Dlatego też, kiedy układ dopaminowy staje się nadmiernie pobudzony poprzez zażywanie narkotyków, potrzeba powtarzania tego doświadczenia może zdominować inne ważne celowe działania.

2. Nowe modele w neurobiologii uzależnień

W niektórych ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że pomimo głównej i niezaprzeczalnej roli dopaminy w nagradzaniu nadużywane narkotyki mogą prowadzić do uzależnienia niekoniecznie poprzez bezpośredni wpływ na neurony dopaminergiczne. Istnieją dowody, że dopamina oddziałuje na dwa inne neuromodulatory – noradrenalinę i serotoninę, odpowiedzialne odpowiednio za czujność i kontrolę napędu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że neurony noradrenergiczne i serotonergiczne są sprzężone (tzn. wzajemnie ograniczają swoją aktywność) oraz że powtarzana ekspozycja na nadużywane narkotyki zaburza tę regulację.

Z upływem czasu neurony noradrenergiczne i serotonergiczne stają się autonomiczne i nadmiernie reaktywne na bodźce zewnętrzne. Prawdopodobnie tym wywołanym przez narkotyki, długotrwałym rozprężeniem neuronów można tłumaczyć zaburzenia motywacji i zdolności do hamowania odruchów.

Wyniki badań na zwierzętach i inne dowody wskazują na dużą zmienność podatności na uzależnienie. Rozwój nowych technologii w badaniach neurobiologicznych daje możliwość rozpoznawania neuropsychologicznych i genetycznych różnic międzypersonicznych, które mogą mieć wpływ na rozwój uzależnienia u osób używających narkotyków.

3. Nowe technologie w badaniach uzależnień

Postępy w biologii molekularnej i genomice, takie jak umiejętność klonowania i sekwencjonowania genów kodujących poszczególne podtypy białek receptorowych i transporterowych oraz endogenne białka agonistyczne, pozwalają naukowcom identyfikować takie miejsca w białkach receptorowych lub transporterowych, w które można wybiórczo uderzać za pomocą leków blokujących (antagoniści) lub stymulujących (agoniści) aktywność danego białka. Ponadto w modelach zwierzęcych wykorzystano techniki manipulacji genetycznej w celu zwiększenia (tzn. nadmiernej ekspresji mutantów) lub zablokowania (tzn. transgenicznych odcięć negatywnych mutacji dominujących) aktywności specyficznych cząsteczek poddanych badaniom.

Badania genetyczne u ludzi są ukierunkowane na wykrycie specyficznych genów podatności na uzależnienie. W szeroko zakrojonych badaniach powiązań i związków genetycznych wykryto wiele genów, które mogą odpowiadać za predyspozycję do uzależnienia. Jednak dotychczas niewielka liczba z tych alleli stale się powtarza, a wiele związków jest słabych.

Neuroobrazowanie z zastosowaniem technologii, takich jak: funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI), tomografia pozytonowa (PET), tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), magnetoencefalografia (MEG) i elektroencefalografia (EEG) daje wgląd w sposób, w jaki zmiany w mózgu wywołane przez narkotyki mogą prowadzić do zaburzeń poznawczych obserwowanych u ludzi uzależnionych od narkotyków. Są to nieinwazyjne techniki, które mogą okazać się pomocne w określeniu deficytów neuropsychologicznych mogących stanowić

„Postęp w dziedzinie neurobiologii zmienia nasze pojmowanie sposobu uzależniania się od narkotyków, a jednocześnie otwiera drogę badaniom ukierunkowanym na odkrywanie nowych metod leczenia. Musimy jednak zagwarantować, że tego rodzaju korzystne nowe metody zostaną dokładnie ocenione przed wdrożeniem, co zapewni maksymalny sukces i efektywność finansową”.

**Wolfgang Götz,
dyrektor EMCDDA**

główne źródło osobniczej niezdolności do zaprzestania używania narkotyków.

4. Tradycyjne i nowe sposoby leczenia uzależnień

Tradycyjne leczenie uzależnień polega na skojarzeniu metod farmakologicznych z metodami psychospołecznymi. Powszechnie stosowane środki farmakologiczne to: (i) leki blokujące działanie uzależniającego narkotyku (np. naltrekson w zapobieganiu nawrotom uzależnienia od heroiny) lub sprawiające, że działanie to jest nieprzyjemne (np. disulfiram w uzależnieniu alkoholowym) lub (ii) leki zastępujące uzależniający narkotyk, o mniejszym niż ten narkotyk działaniu szkodliwym (np. leczenie substytucyjne uzależnienia od opiatów z zastosowaniem metadonu). Powszechną formą leczenia substytucyjnego jest nikotynowa terapia zastępcza w leczeniu nałogu palenia papierosów, jednak jej skuteczność jest niewielka. Pewne leki mogą być także stosowane przez krótki czas, aby pomóc pacjentom w odstawieniu wszystkich narkotyków. Oddziaływania psychospołeczne obejmują terapię poznawczo-behawioralną, wywiad motywacyjny, poradnictwo narkotykowe i 12-stopniowy program realizowany w grupach wsparcia. Takie metody leczenia stanowią ważne uzupełnienie leczenia farmakologicznego i medycznego w osiągnięciu zadowalających długoterminowych efektów.

Postęp w badaniach neurobiologicznych nad uzależnieniami doprowadził do stosowania leków oddziałujących na układ dopaminergiczny. Jednakże nie udowodniono jeszcze skuteczności tej strategii w leczeniu uzależnień, prawdopodobnie wskutek

ukierunkowania leczenia na nieodpowiedni receptor dopaminy (tj. D2) lub nieuwzględnienia innych modulujących układów neuroprzebieżników.

Trwają prace nad rozwojem i badaniami wielu innych nowych leków, co może prowadzić do opracowania nowych metod leczenia niektórych form uzależnienia od narkotyków. Metody te obejmują: immunoterapię za pomocą „szczepionek” przeciwko skutkom używania nikotyny, kokainy i heroiny, które działają poprzez przyłączanie się do danego narkotyku w krwiobiegu, zapobiegając w ten sposób dotarciu narkotyku do mózgu. Najbardziej inwazyjną i nieodwracalną metodą leczenia doświadczalnego jest zabieg neurochirurgiczny, ale metoda ta wzbudza poważne zastrzeżenia etyczne. Metodą mniej ekstremalną, ale także budzącą wątpliwości etyczne, jest głębokie pobudzenie mózgu związane z implantowaniem elektrod pobudzających do obszarów mózgu związanych z uzależnieniem, takich jak wyspa – płat kory mózgu leżący w głębi bruzdy bocznej. Metodą mniej inwazyjną jest przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS), która polega na umieszczeniu małej cewki magnetycznej na czaszce osoby uzależnionej w celu zablokowania lub zwiększenia czynności neuronalnej. Skuteczność żadnej z powyższych metod nie jest obecnie potwierdzona, a wszystkie wiążą się zarówno z potencjalnymi kosztami, jak i możliwymi korzyściami.

5. Modele przyczynowe uzależnienia

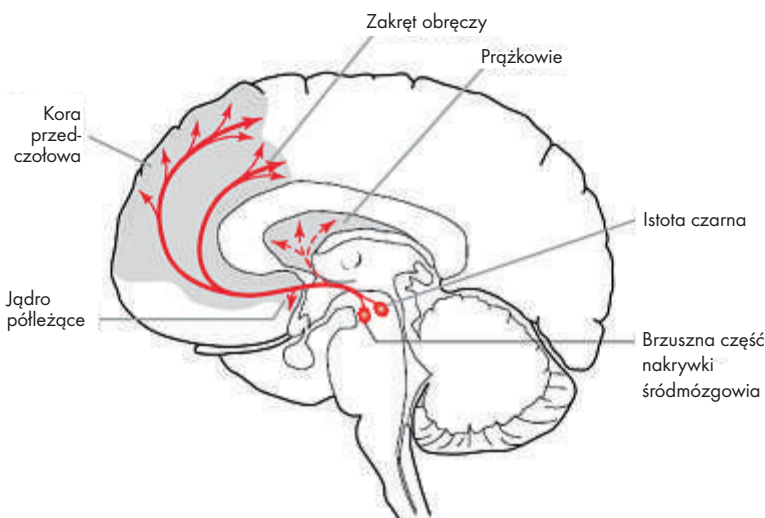
Wybór odpowiedniej reakcji na problem uzależnienia zależy w dużym stopniu od sposobu pojmowania tego zjawiska przez społeczeństwo. Definicję uzależnienia jako zaburzenia, w wyniku którego dochodzi do osłabienia kontroli osoby uzależnionej nad używaniem narkotyków, można przeciwstawić wcześniejszemu pogładowi, zgodnie z którym zażywający narkotyki byli postrzegani jako autonomiczne jednostki zaangażowane w własnej woli w nielegalne działania. Nawet dziś niektórzy autorzy pozostają sceptyczni wobec istnienia uzależnienia, zaś pytanie o stopień autonomii i kontroli osób uzależnionych nad swoimi czynami nadal ma fundamentalne znaczenie. Model uzależnienia jako choroby mózgu podaje w wątpliwość pogląd, zgodnie z którym zażywanie narkotyków zawsze stanowi dobrowolny wybór danej osoby, wskazując przy tym, że przedłużające się stosowanie narkotyków wywołuje długotrwałe zmiany w strukturze mózgu, powodujące osłabienie świadomej kontroli nad własnymi działaniami. Choć te zmiany w mózgu mogą wyjaśniać, dlaczego osoby uzależnione kontynuują zażywanie narkotyków pomimo tolerancji na przyjemne efekty działania środków, jak również szkodliwe konsekwencje, model ten może być także wykorzystany do argumentowania zjawiska niedostatków autonomii u osób uzależnionych w uzasadnianiu własnych wyborów oraz postępowania zgodnie z nimi.

Używanie narkotyków obejmuje złożony kompleks zachowań i nawet autonomia uzależnionych jednostek jest zmienna. Zbyt uproszczona interpretacja pojawiających się dowodów neurobiologicznych stwarza ryzyko, że mogą być one niewłaściwie wykorzystywane do uzasadnienia przymusowych, wysoko inwazyjnych, a nawet szkodliwych metod leczenia przez ich orędowników, którzy manifestują nadmierny optymizm w stosunku do możliwości leczenia uzależnienia, nie wykazując przy tym dostatecznej troski o rozszerzenie praw człowieka i konsekwencji etycznych.

6. Aspekty etyczne i strategia postępowania

Badania neurobiologiczne mogą w znaczący sposób przyczynić się do zrozumienia kwestii dotyczącej rozmiarów autonomii osób uzależnionych, a zatem ich odpowiedzialności za własne działania. Autonomia uzależnionych w dokonywaniu wyborów dotyczących używania narkotyków jest niewątpliwie zaburzona w stanie ostrego odurzenia bądź doświadczania dotkliwych objawów abstynencyjnych. Ze względu na fakt, że zakres upośledzenia autonomii uzależnionych ulega znacznym zmianom, świadoma zgoda osoby uzależnionej (tj. proces, w którym ta osoba zgadza się na leczenie bez przymusu, w pełni świadoma możliwych zagrożeń oraz korzyści) może i powinna być uzyskiwana wówczas, gdy stan pacjenta jest stabilny. Jeśli badania neurobiologiczne doprowadzą do rozwoju nowych metod leczenia, dotychczas one do istniejących – i miejmy nadzieję je uzupełnią. Pacjenci będą musieli być informowani o różnorodnych możliwościach leczenia, a koszty i korzyści wynikające z jakiegokolwiek nowej formy terapii, wraz z jej potencjalną skutecznością, powinny być dokładnie rozpatrywane. Trudno jest uzasadnić potrzebę stosowania inwazyjnych lub niebezpiecznych form leczenia, jeśli dostępne są bezpieczniejsze metody. Ważne rozważania etyczne z pewnością pojawią się w przypadku pacjentów pozbawionych możliwości dokonywania wolnego wyboru sposobu leczenia; zagadnienia te prawdopodobnie okażą się szczególnie istotne w przypadku leczenia dostępnego w ramach systemu sądownictwa karnego, w obrębie którego pewien stopień przymusu może być obecny. Zgodnie z ogólnie akceptowaną zasadą etyczną opieka dostępna w warunkach więziennych powinna być równoważna z opieką dostępną ogółowi społeczeństwa. Skierowanie – w nieproporcjonalny sposób – nowych metod leczenia do osób przebywających w areszcie, a także zaniechanie stosowania innych metod o potwierdzonej skuteczności może wywołać obawy natury etycznej.

Projekcja dopaminergiczna ze śródmózgowia do przedmózgowia



Uwaga: Neurony dopaminergiczne meзокortykolimbiczne z brzusznej części nakrywki i istoty czarnej kierują się do ważnej struktury szlaku nagradzania – jądra półleżącego – i do obszarów kory mózgowie odpowiedzialnych głównie za podejmowanie decyzji, np. o tym, czy zażywać narkotyki (np. kora przedczołowa i zakręt obręczy). Substancje z wnętrza mózgu mają także połączenia z jądrem ogoniastym i skorupą (oznakowana część przątkowia na rycinie).

Źródło: Hyman i in., 2006

„Narkotyki w obiektywie” to seria powszechnie dostępnych sprawozdań publikowanych przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) z siedzibą w Lizbonie. Sprawozdania te ukazują się regularnie w 23 językach urzędowych UE oraz w języku norweskim i tureckim. Język oryginału: angielski. Zezwala się na powielanie treści pod warunkiem podania źródła.

Bezpłatną prenumeratę można uzyskać pod następującym adresem: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lizbona, Portugalia
Tel. +351 218113000 • Faks +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Wnioski i przyszłe strategie

1. Neurobiologia daje możliwość lepszego zrozumienia zjawiska uzależnienia, co może prowadzić do powstania nowych metod leczenia. Istnieje potrzeba kontynuacji badań w tym obszarze, przy jednoczesnym dokonywaniu przeglądu sposobów wspierania i jak najlepszej organizacji tych badań w Europie.
2. Założenie, zgodnie z którym powtarzające się zażywanie narkotyków wywołuje długoterminowe zmiany w neurotransmisji mózgowej, stanowi istotny argument przemawiający za ukierunkowaniem badań naukowych na opisywanie tych zmian i znajdowanie sposobów, aby je cofnąć.
3. Nowe metodologie, takie jak techniki neuroobrazowania i badania genetyczne, mogą pomóc w lepszym zrozumieniu zmienności podatności na uzależnienie przy jednoczesnym uwzględnieniu istotnego znaczenia czynników społecznych. Jednakże stopień praktycznego wykorzystania tych metod nadal budzi wątpliwości.
4. Skuteczność nowych immunologicznych metod i technik neurologicznych będzie wymagać szczegółowej analizy. Niektóre metody z tego obszaru mogą być wykorzystywane w sposób wzbudzający poważne etyczne i społeczne obawy, które mogą równoważyć lub nawet przewyższać potencjalne korzyści.
5. Badania neurobiologiczne przemawiają za „medycznym modelem” uzależnienia. Jednakże wiele zagadnień związanych z narkotykami dotyczy nieuzależniającego używania nielegalnych substancji, a pytanie o to, jakie metody są właściwe, aby zachęcić uzależnione osoby do leczenia – zwłaszcza te, które mogą nie chcieć być leczone – ma zasadnicze znaczenie.
6. Głównym wyzwaniem w strategii postępowania będzie znalezienie sposobów edukowania społeczeństwa w zakresie neurobiologicznych podstaw uzależnienia, z podkreśleniem, że osobiste i społeczne wybory mają również wpływ na stosowanie narkotyków i uzależnienie.

Główne źródła

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. i Piazza P. V. (2004)**, *Evidence for addiction-like behavior in the rat*, *Science*, t. 305, nr 5686, str. 1014–1017.
- EMCDDA (2009)**, *Addiction neurobiology: Ethical and social implications*, Monografia nr 9, Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii, Lizbona (w druku).
- Goodman, A. (2008)**, *Neurobiology of addiction: An integrative review*, *Biochemical Pharmacology*, t. 75, wyd. 1, str. 266–322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. i Nestler, E. J. (2006)**, *Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory*, *Annual Review of Neuroscience*, t. 29, str. 565–598.
- Nutt, D., Robbins, T. i Stimson, G. (2007)**, *Drugs futures 2025*, w: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. i Jackson, A. (red.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, Londyn, str. 1–6.
- Schultz, W., Dayan, P. i Montague, P. R. (1997)**, *A neural substrate of prediction and reward*, *Science*, t. 275, str. 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*, t. 75, wyd. 1, str. 85–97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. i Wang, G. J. (2004)**, *The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies*, *Neuropharmacology*, t. 47, Supplement 1, str. 3–13.

Informacje w internecie

Zgromadzenie Ogólne Organizacji Narodów Zjednoczonych (1948), Deklaracja Praw Człowieka Organizacji Narodów Zjednoczonych, Organizacja Narodów Zjednoczonych, Helsinki
<http://www.unhchr.ch/udhr/lang/pql.htm>

International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (wersja ujednolicona), Biuro Wysokiego Komisarza ds. Praw Człowieka Organizacji Narodów Zjednoczonych i Wspólny Program Organizacji Narodów Zjednoczonych w związku z HIV/AIDS, Genewa
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



Urząd Publikacji
Publications.europa.eu

OFICJALNY WYDAWCA: Urząd Oficjalnych Publikacji Wspólnot Europejskich
© Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii, 2009
DYREKTOR: Wolfgang Götz
AUTOR: dr Jean-Pol Tassin, dyrektor ds. badań, Inserm, Collège de France
REDAKTOR: Marie-Christine Ashby
OPRACOWANIE: Dutton Merryfield Ltd, Zjednoczone Królestwo
Printed in Luxembourg