



## Nevrobiološke raziskave drog: etične in politične posledice

Zasvojenost z drogami je vedenje, za katerega je značilna posameznikova izguba nadzora nad uživanjem drog. Odvisniki si morda želijo prenehati, vendar je to težko, čeprav pogosto doživljajo negativne posledice. Sodobni dosežki v nevrobiologiji nam pomagajo bolje razumeti ta proces. Poleg tega taki dosežki zdaj pomenijo trdno znanstveno osnovo za opredelitev zasvojenosti z drogami kot duševne motnje, običajno klasificirane kot „kronična in ponavljajoča se duševna bolezen“.

Večina nevrobioloških raziskav zasvojenosti se osredotoča na vlogo

nevrotransmiterja dopamina, ki se sprošča z drogo, in na ponavljajoče se aktiviranje „sistema nagrajevanja“ – sistema povezav, sestavljenega iz zapletenega niza možganskih struktur, ki delujejo kot barometer ter označujejo fizično in duševno stanje osebe. Nedavni tehnološki dosežki, ki se na tem področju pojavljajo zelo hitro, so spodbudili nastanek novih modelov, ki upoštevajo vpletenost drugih nevrotransmiterjev v ta proces in hkrati proučujejo vlogo genetskih razlik med posamezniki. Z zagotavljanjem boljšega razumevanja razvoja zasvojenosti lahko te raziskave pomenijo osnovo za nova psihološka

in farmakološka zdravljenja ter preventivne strategije. Dosedanje ugotovitve so spodbudne, toda njihovim implikacijam je mogoče hitro pripisati prevelik pomen ali jih napačno razumeti, poleg tega pa sprožajo številna pomembna etična vprašanja, ki zahtevajo skrbno presojo. Ta dokument vsebuje povzetek ključnih dosežkov na tem področju in poudarja, da bo vse morebitne nove pristope še pred njihovo uvedbo v redno prakso treba strogo ovrednotiti z vidika varnosti in učinkovitosti.

### Opredelitev pojmov

**Nevrotransmiter:** kemikalija, ki jo proizvajajo in sproščajo nevroni. Nekatere od teh molekul (GABA, glutaminska kislina) sodelujejo v komunikaciji med nevroni; nekatere druge (dopamin, noradrenalin, serotonin) modulirajo (krepijo oz. slabijo) informacije.

**Sistem nagrajevanja:** ta možganski sistem povezav ob aktiviranju spodbudi določeno vedenje. Podatki kažejo, da prepovedane droge vzbujujajo občutek ugodja zato, ker aktivirajo ta sistem.

### Ključne teme na kratko

1. Nevrobiološke raziskave poskušajo razvozlati, kako droge, ki povzročajo zasvojenost, sprožajo nevrokemične spremembe v sistemu nagrajevanja, pri čemer postane njihovo uživanje privlačno, hkrati pa se zbujajo želja po njihovem neprestanem uživanju.
2. Vse več raziskav kaže, da lahko kronično uživanje drog povzroči dolgotrajne motnje v modulaciji nevrokognitivnega sistema, povezanega z motivacijo in pozornostjo, odločanjem in sposobnostjo obvladovanja impulzov.
3. Tehnologije slikanja možganov in genske tehnologije lahko pripomorejo k natančnejši opredelitvi notranjih vzgibov zasvojenosti ter k odkrivanju posameznikov, dovzetnih za nastanek zasvojenosti, s čimer bi lahko omogočili ukrepanje pri tistih posameznikih, pri katerih je možnost pojava zasvojenosti večja.
4. Nove farmakoterapije, usmerjene v specifične sisteme nevrotransmiterjev, farmakološke vsadke in cepiva z zdravilom ali nevrološka zdravljenja, lahko izboljšajo vedenje zasvojenih oseb.
5. Nevrologija in genetske raziskave obetajo podrobne vzročne razlage z vidika možganskih procesov. Vendar pa bi vzročni ali preveč poenostavljeni modeli zasvojenosti morda prav tako lahko vodili tudi k politiki prisile glede zasvojenih posameznikov, zanemarjanje pomembnih socialnih politik ali pa ogrozili podporo obstoječim preverjenim pristopom k zdravljenju odvisnosti od drog.
6. Nujno je proučiti etične in politične posledice raziskav zasvojenosti v nevrologiji ter s tem zagotoviti nadaljevanje razvoja tako, da bodo ustrezno zaščitene človekove pravice ter zavarovane etične vrednote privolitve, svobode, enakosti in zasebnosti.

## 1. Nevrobiološke raziskave zasvojenosti

Skoraj vse droge, za katere je znano, da pri ljudeh povzročajo zlorabo ali zasvojenost, povečajo sproščanje neurotransmiterja, imenovanega dopamin, v subkortikalni strukturi, poimenovani nucleus accumbens. Celična telesa nevronov, ki sproščajo dopamin, so v dveh predelih, ki jih imenujemo ventralna tegmentalna area (VTA) in substantia nigra (glej sliko). Ti dopaminergični nevroni predstavljajo mezokortikolimbicno pot. Stimulirajo različne možganske strukture, kot so prefrontalna skorja, amigdala in hipokampus, ki so del možganskega sistema, imenovanega „sistem nagrajevanja“.

Večina nevrobioloških modelov zasvojenosti trdi, da je – ker prepovedane droge sproščajo dopamin in aktivirajo sistem nagrajevanja – zasvojenost posledica spremembe kinetičnih ali kemičnih reakcij in povečanega sproščanja dopamina. To napačno uravnavanje bi ustrezalo bodisi povečani odzivnosti dopaminergičnih nevronov na specifične dražljaje, povezane s proizvodom, ki povzroča zasvojenost in prijetne občutke, ali na znižanje ravni signaliziranja dopamina in zmanjšanje aktivnosti na poti nagrajevanja. V običajnih okoliščinah se dopamin sprošča, kadar je izkušnja nagrade nova, boljša, kot je bilo pričakovati, ali nepričakovana. To sproščanje dopamina posamezniku pomaga, da si zapomni signale, ki naznanjajo nagrado. Ko je dopaminski sistem čezmerno vzbujen zaradi uživanja drog, lahko prizadevanje za ponovitev teh učinkov obvladuje druge pomembne življenjske dejavnosti.

## 2. Novi modeli v nevrobiologiji zasvojenosti

Nekatere novejšje študije ugotavljajo, da kljub odločilni in nedvoumni vlogi, ki jo ima dopamin v sistemu nagrajevanja, ni nujno, da prepovedane droge povzročajo zasvojenost z neposrednim učinkom na dopaminergične nevrone. Obstajajo namreč nekateri dokazi, da dopamin deluje tudi na dva nevro-modulatorja, noradrenalin in serotonin, ki sta odgovorna za budnost oz. za nadzor impulzivnosti. Raziskave na živalih kažejo, da so noradrenergični in serotonergični nevroni povezani (tj. omejujejo aktivnost drug

drugega) ter da ponavljajoča se izpostavljenost prepovedanim drogam ovira to uravnavanje. Sčasoma postanejo noradrenergični in serotonergični nevroni avtonomni in hiperreaktivni na zunanje dražljaje, in ta dolgoročno razdvojitev, ki jo povzročijo droge, morda pojasnjuje nepravilnosti delovanja v zvezi z motivacijo in sposobnostjo obvladovanja impulzov.

Raziskave na živalih in drugi dokazi kažejo na veliko spremenljivost dovzetnosti za zasvojenost. Nove tehnologije omogočajo, da se z nevrobiološkimi raziskavami ugotavljajo nevro-psihološke in genetske razlike pri posameznikih, ki bi lahko vplivale na razvoj zasvojenosti pri posameznikih, če uživajo droge.

## 3. Nove tehnologije v raziskavah zasvojenosti

Dosežki v genetski in molekularni biologiji, kot je zmožnost kloniranja in sekvenciranja podtipov receptorjev, transporterjev in endogenih agonistov, so znanstvenikom omogočili, da opredelijo ustrezna mesta receptorjev oz. transporterjev in na ta mesta prenesejo droge, ki bodisi zavrejo (antagonisti) ali spodbudijo (agonisti ali delni agonisti) aktivnost. Poleg tega se metode genske manipulacije uporabljajo na živalskih modelih za povečanje (tj. mutanti s povečanim izražanjem) ali blokiranje (tj. izničenje transgenov dominantno negativnih mutantov) aktivnosti specifične molekule, ki je predmet raziskav.

Genetske študije pri ljudeh skušajo opredeliti specifične gene dovzetnosti za zasvojenost. Obsežne študije povezav in asociacij so odkrile številne obetavne gene kandidate, ki prenašajo dovzetnost za zasvojenost, toda doslej so se le redki izmed teh alelov konstantno razmnoževali in mnogo asociacij je omejenih.

Slikanje možganov, pri katerem se uporabljajo tehnologije, kot so funkcionalno magnetno resonančno slikanje (fMRI), pozitronska tomografija (PET), enofotonska emisijska računalniška tomografija (SPECT), magnetoencefalografija (MEG) in elektroencefalografija (EEG), je zagotovilo vpogled v način, na katerega lahko

**„Dosežki v nevrologiji spreminjajo naše razumevanje tega, kako ljudje postanejo zasvojeni z drogami, hkrati pa odpirajo možnosti raziskovanja za nove pristope k zdravljenju. Vendar pa moramo poskrbeti, da bodo takšni sicer koristni novi pristopi pred samo uvedbo strogo ocenjeni, ter tako zagotoviti maksimalno uspešnost in finančno učinkovitost.“**

**Wolfgang Götz,  
direktor EMCDDA**

spremenbe v možganih, ki jih povzročijo droge, ustvarijo tako vrsto kognitivnih deficitov, kot so opazni pri ljudeh, zasvojenih z drogo. To so neinvazivne metode, ki lahko pomagajo opredeliti nevro-psihološke deficite, morda poglaviti vir posameznikove nezmožnosti prenehati uživati droge.

## 4. Tradicionalna in nova zdravljenja zasvojenosti

Tradicionalno se zasvojenost zdravi s kombinacijo farmakoloških in psihosocialnih zdravljenj. Običajna farmakološka zdravljenja vključujejo: (i) bodisi zdravila za zavrtje delovanja droge, ki povzroča zasvojenost (npr. naltrekson za preprečitev ponovitve odvisnosti od heroina), ali zdravila, ki povzročajo neprijetne občutke ob jemanju droge (npr. disulfiram pri odvisnosti od alkohola), ali pa (ii) zdravila za nadomestitev droge, ki povzroča zasvojenost, z manj škodljivo različico droge (npr. nadomestno zdravljenje zasvojenosti z opioidi z metadonom). Nikotinsko nadomestno zdravljenje je običajna oblika nadomestnega zdravljenja za blaženje odtegnitvenih simptomov pri odvajanju od kajenja, vendar ni posebej učinkovita. Nekatera zdravljenja se lahko uporabljajo tudi za krajši čas kot pomoč posameznikom pri odvajanju od vseh drog. Psihosocialne oblike pomoči obsegajo kognitivno vedenjsko terapijo, motivacijske pogovore, svetovanje o drogah ali skupine za pomoč v 12 korakih. Te terapije pomenijo pomemben dodatek k farmakološkimi in medicinskimi zdravljenji, ko gre za dosego dolgoročno uspešnega rezultata.

Napredek v nevrobioloških raziskavah zasvojenosti je privedel do uporabe zdravil, ki delujejo na dopaminergični sistem. Vendar pa se ta strategija še ni izkazala za učinkovito pri zdravljenju zasvojenosti, morda zato, ker se je osredotočila na napačni dopaminski receptor, ali pa zato, ker je treba proučiti tudi druge modulatorske sisteme neurotransmiterjev.

V postopku razvoja ali raziskav so še številni drugi novi pristopi zdravljenja, ki utegnejo uvesti nove pristope zdravljenja nekaterih oblik zasvojenosti z drogami. Ti vključujejo imunoterapije v obliki „cepiv“ proti učinkom nikotina, kokaina in heroina, ki delujejo z vezavo na ciljno drogo v krvnem obtoku in tako preprečujejo, da bi dosegla možgane. Nevrokirurgija je najbolj invazivna in trajna oblika poskusnega zdravljenja, vendar obstajajo močni etični zadržki glede tega pristopa. Etična vprašanja, čeprav manj radikalna, sproža tudi globoka možganska stimulacija, ki vključuje vstavljanje električnih stimulacijskih elektrod v tiste predele možganov, ki so povezani z zasvojenostjo, kot je insula. Manj invaziven pristop je transkraniialna magnetna stimulacija, ki vključuje namestitve manjše magnetne tuljave ob posameznikovi lobanji, s čimer se zavre oz. izboljša živčna aktivnost. Noben od teh

pristopov trenutno ni preverjen, vsi pa prinašajo tako potencialne stroške kot tudi morebitne koristi.

## 5. Vzročni modeli zasvojenosti

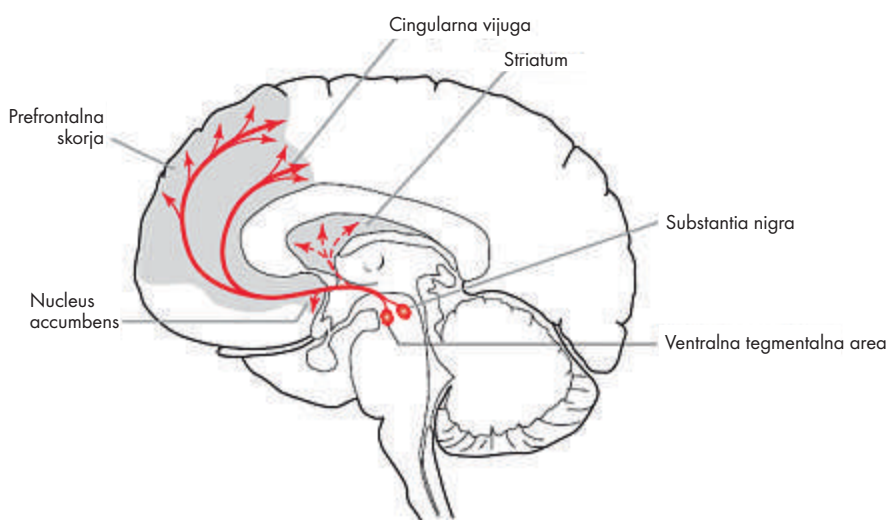
Način, na katerega zasvojenost razume družba, je pomemben za odločanje o tem, kateri odzivi so primerni. Opredelitev zasvojenosti kot motnje, pri kateri je posameznikov nadzor nad lastnim uživanjem drog zmanjšan, lahko primerjamo z zgodovinskim pogledom, pri katerem so na uporabnike drog gledali kot na avtonomne posameznike, ki so prostovoljno vpleteni v nezakonite dejavnosti. Še danes so nekateri avtorji skeptični glede obstoja zasvojenosti; obseg, v katerem so zasvojeni posamezniki pri svojih dejanjih avtonomni, pa ostaja vprašanje poglobitvega pomena. Model zasvojenosti kot možganske bolezni zavrača stališče, da je uživanje drog vselej prostovoljna odločitev, saj trdi, da daljše uživanje drog povzroči dolgotrajne spremembe v možganski strukturi, te pa slabijo zavestni nadzor. Čeprav lahko te možganske spremembe pojasnijo, zakaj zasvojenci nadaljujejo uživanje drog kljub odpornosti na njihove prijetne učinke in resnim škodljivim posledicam, se ta model lahko uporabi tudi za trditev, da zasvojenci morda

niso dovolj avtonomni, da bi se odločali in da bi ravnali na podlagi obveščenosti in lastne presoje. Uživanje drog zajema zapleten niz vedenj in celo avtonomnost zasvojenih posameznikov je spremenljiva. Ena od nevarnosti preveč poenostavljene razlage novih nevrobioloških dokazov je, da bi jo lahko neustrezno uporabljali zagovorniki, ki so pretirano optimistični glede svoje zmožnosti zdravljenja zasvojenosti in premalo upoštevajo širše človekove pravice ter etične posledice za upravičevanje prisilnih, zelo invazivnih ali celo škodljivih zdravljenj.

## 6. Etične in politične posledice

Nevrobiološke raziskave lahko bistveno prispevajo k našemu razumevanju stopnje avtonomnosti zasvojencev in njihove odgovornosti za lastna dejanja. Avtonomnost zasvojencev pri sprejemanju odločitev o uživanju drog je nedvomno zmanjšana, kadar so močno omamljeni ali imajo hude odtegnitvene simptome. Vendar je stopnja zmanjšanja močno spremenljiva, zavestno privolitev, tj. postopek, s katerim posamezniki privolijo v zdravljenje ob popolnem poznavanju njegovih morebitnih tveganj in koristi ter brez prisile, pa je mogoče in priporočljivo pridobiti po stabilizaciji bolnika. Če nevrobiološke raziskave privedejo do razvoja novih pristopov zdravljenja, se bodo ti združili z obstoječimi zdravljenji in jih po možnosti dopolnjevali. Bolnike je treba seznaniti z različnimi možnostmi zdravljenja, prav tako pa naj se skrbno proučijo stroški in koristi morebitne nove terapije skupaj z njeno morebitno učinkovitostjo. Težko je upravičiti zdravljenja, ki so invazivna ali nevarna, če obstajajo varnejše možnosti. Če bolnikom ne bo omogočena svobodna odločitev glede tega, pri katerem zdravljenju naj vztrajajo, se bodo gotovo pojavili pomembni etični pomisleki: ta vprašanja so verjetno še posebno pomembna za zdravljenja, ki so na voljo v okviru kazenskega pravosodnega sistema, pri katerih je lahko prisotna določena stopnja prisile. Splošno veljavno etično načelo je, da naj bi bila oskrba, ki je na voljo v zaporniškem okolju, enaka tisti, ki je na voljo širši skupnosti. Če se bodo nove terapije nesorazmerno pogosteje uporabljale za zasvojence v zaporih, ki bi jim sočasno odrekli druga dokazano učinkovita zdravljenja, bo to vzbudilo pomisleke na etični ravni.

## Dopaminergične projekcije iz srednjih možganov v velike možgane



**Opomba:** Mezokortikolimbni dopaminergični nevroni iz ventralne tegmentalne aree in substantie nigre segajo v pomembno strukturo sistema nagrajevanja, nucleus accumbens, in v kortikalne predele, ki so zlasti odgovorni za sprejemanje odločitev, na primer o tem, ali uživati droge sli ne (npr. prefrontalna skorja in cingularna vijuga). Projekcije iz srednjih možganov se povezujejo tudi s caudatom in putamenom (na sliki označenima kot striatum). Vir: Hyman idr., 2006.

**Problem drog** je serija kratkih poročil, ki jih objavlja Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami (EMCDDA) s sedežem v Lizboni. Poročila izhajajo redno v 23 uradnih jezikih Evropske unije ter v norveščini in turščini. Jezik izvirnika je angleščina. Reprodukcijska dovoljenja je dovoljena ob navedbi vira.

**Brezplačen izvod lahko naročite** na elektronskem naslovu: [publications@emcdda.europa.eu](mailto:publications@emcdda.europa.eu)

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

## Sklepne ugotovitve in pomisleki glede politike

1. **Nevrologija lahko izboljša naše razumevanje zasvojenosti in morda privede do novih oblik zdravljenja. Obstaja potreba po nadaljevanju podpornih študij na tem področju in hkratnem proučevanju načinov spodbude ter kar najboljše organizacije evropskih raziskav.**
2. **Predpostavka, da stalno uživanje prepovedanih drog povzroča dolgotrajne spremembe prenosa živčnih signalov v možganih, je močan argument za raziskave, katerih cilj je te spremembe opisati in raziskati, kako jih je mogoče preprečiti.**
3. **Novo metodologije, kot so slikanje možganov in genetske raziskave, lahko pripomorejo k boljшему razumevanju sprememb dovzetnosti za zasvojenost, čeprav so tudi socialni dejavniki vsekakor pomembni. Vendar pa je treba opredeliti, v kolikšni meri je ta odkritja mogoče uporabiti v praksi.**
4. **Učinkovitost novih imunoloških pristopov in nevroloških tehnik bo treba vzeti pod drobnogled. Nekatere metode na tem področju imajo lahko sporne etične in socialne posledice, ki lahko izničijo ali celo presežejo morebitne koristi.**
5. **Nevrobiološke raziskave pomenijo podporo „medicinskemu modelu“ zasvojenosti. Vendar številni problemi, ki se tičejo drog, zadevajo nezasvojene posameznike, ki uživajo nedovoljene snovi, in ključno vprašanje je, kateri pristopi so primerni za spodbujanje zasvojenih posameznikov, da se odločijo za zdravljenje – še posebno tistih, ki se morda ne želijo zdraviti.**
6. **Na političnem področju bo največji izziv seznaniti širšo javnost z nevrobiološkimi mehanizmi zasvojenosti ter hkrati priznati, da posameznikove in družbene odločitve prav tako vplivajo na uživanje drog in zasvojenost.**

## Ključni viri

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. in Piazza P. V. (2004)**, „Evidence for addiction-like behavior in the rat“, *Science*, zv. 305, št. 5686, str. 1014–17.
- EMCDDA (2009)**, „Addiction neurobiology: ethical and social implications“, Monograph n° 9, Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami, Lizbona (v tisku).
- Goodman, A. (2008)**, „Neurobiology of addiction: An integrative review“, *Biochemical Pharmacology*, zv. 75, 1. izdaja, 2008, str. 266–322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. in Nestler, E. J. (2006)**, „Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory“, *Annual Review of Neuroscience*, zv. 29, str. 565–98.
- Nutt, D., Robbins, T. in Stimson, G. (2007)**, „Drugs futures 2025“, v: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (ur.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, str. 1–6.
- Schultz, W., Dayan, P. in Montague, P. R. (1997)**, „A neural substrate of prediction and reward“, *Science* 275, str. 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*, zv. 75, 1. izdaja, str. 85–97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. in Wang, G. J. (2004)**, „The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies“, *Neuropharmacology*, zv. 47, Priloga 1, str. 3–13.

## Spletne informacije

**Generalna skupščina Združenih narodov (1948), Deklaracija Združenih narodov o človekovih pravicah, Združeni narodi, Helsinki**  
[http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR\\_Translations/slv.pdf](http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/slv.pdf)

**UNAIDS (2006) – Mednarodne smernice o HIV/AIDS in človekovih pravicah (prečiščeno besedilo), Urad visokega komisarja Združenih narodov za človekove pravice in skupni program Združenih narodov o HIV/AIDS, Ženeva**  
[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)



Urad za publikacije  
[Publications.europa.eu](http://Publications.europa.eu)

**URADNI ZALOŽNIK:** Urad za uradne publikacije Evropskih skupnosti  
© Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami, 2009  
**DIREKTOR:** Wolfgang Götz  
**AVTOR:** dr. Jean-Pol Tassin, vodja raziskav, Inserm, Collège de France  
**UREDNIKA:** Marie-Christine Ashby  
**GRAFIČNA ZASNOVA:** Dutton Merryfield Ltd, Združeno kraljestvo  
Printed in Luxembourg