

Neurobiologie drogových závislostí

MUDr. Tomáš Páleníček

Psychiatrické centrum Praha, PGS student 3.LFUK



Drogová závislost

Komplexní onemocnění CNS charakterizované kompulsivním, nekontrolovatelným bažením po droze, vyhledáváním drogy a snahou získat drogu za jakoukoli cenu, přestože užívání drogy má řadu očividných závažných zdravotní a život ohrožujících následků

(Vetulany 2001)

Funkční systémy mozku

- ▶ **Arousal s.**
- ▶ **Reward s.** (systém odměny)

Cognition (kognice)

- ▶ **Jsou důležité pro správné fungování organismu v jeho prostředí**
- ▶ **Všechny hrají roli v adiktivním chování**

(Vetulany 2001)

Arousal systém

- Základní funkcí je regulace probouzení a spánku
- Tři podsystémy – obecný, cílený a periferní
- **Obecný arousal** – základem je regulace excitability CNS, bazí je ascendentní retikulární formace
- **Cílený arousal** – motivace, emoce; hypotalamus, limbický systém vč PFC a amygdaly (Papezův okruh)
 - Kortikální reakce s emoční kvalitou (úzkost, zlost, potěšení, averze). Mechanismy řídící výběr konkrétních cílů
 - U závislostí je nejvíce zasažen cílený arousal
- **Periferní arousal** – umožňuje komunikaci s periferií prostřednictvím autonomních nervů

Reward systém

- „schvaluje co je dobré a trestá co je špatné“
- Zasahuje do všech základních vzorců chování – příjem potravy, rozmnožování, agrese
- Olds a Milner chtěli stimulovat retikulární substanci, stimulovali ovšem oblast hypothalamu (self-stimulační experimenty)
- Centra uspokojení (mnoho a různě) jsou propojena s DA a NA projekcemi mediálních drah a s PFC
- Centra averze jsou lokalizována periventrikulárně, modulovány GABA a serotonin

Cognition

- Často obětí závislosti
- Postižení kognice bývá přítomno v podstatě u všech závislostí
- Chronické užívání drog postihuje systém paměti a učení
- Paměť a učení nastavuje očekávání specifických účinků drogy (role pro craving)
- Parafrenalia, preference společnosti, místa ...

Reinforcement, neuroadaptace

Dva základní faktory přispívající k adiktivnímu chování

Reinforcement - Teoretický konstrukt, kdy nepodmíněný (drogy, abst. sy) nebo podmíněný stimulus (paraphrenalia) zvyšuje pravděpodobnost odpovědi

- **pozitivní:** odměna (např. euforie) přímo zvyšuje pravděpodobnost odpovědi (pokračování v užívání)

- **negativní:** podnětem je ulehčení od bolestivých nebo nepříjemných stavů (např. fyzické a motivační symptomy abstinčního sy)

Studium pomocí behaviorálních metod:
self-administrace, intracraniální self-stimulace, place conditioning

Studium akutního účinku látek vs studium v období abstinence

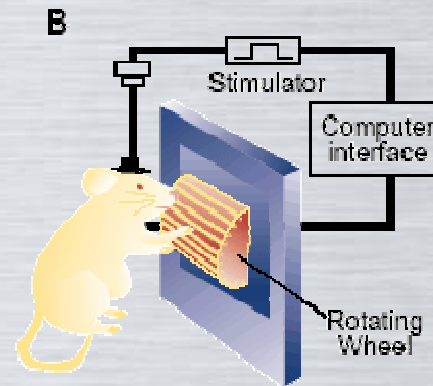
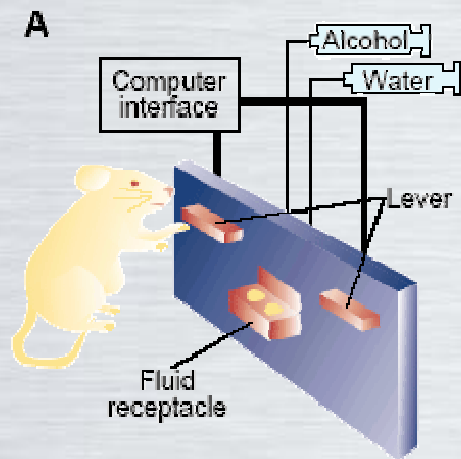
Neuroadaptace – procesy nastávající po opakované expozici látky, které zesilují (senzitivace) nebo zeslabují (counteradaptation) původní účinky látky

- **senzitivace:** zvýšená odpověď na účinky drogy po jejím opakovaném podávání; podporuje další přijímání drogy – podporuje craving

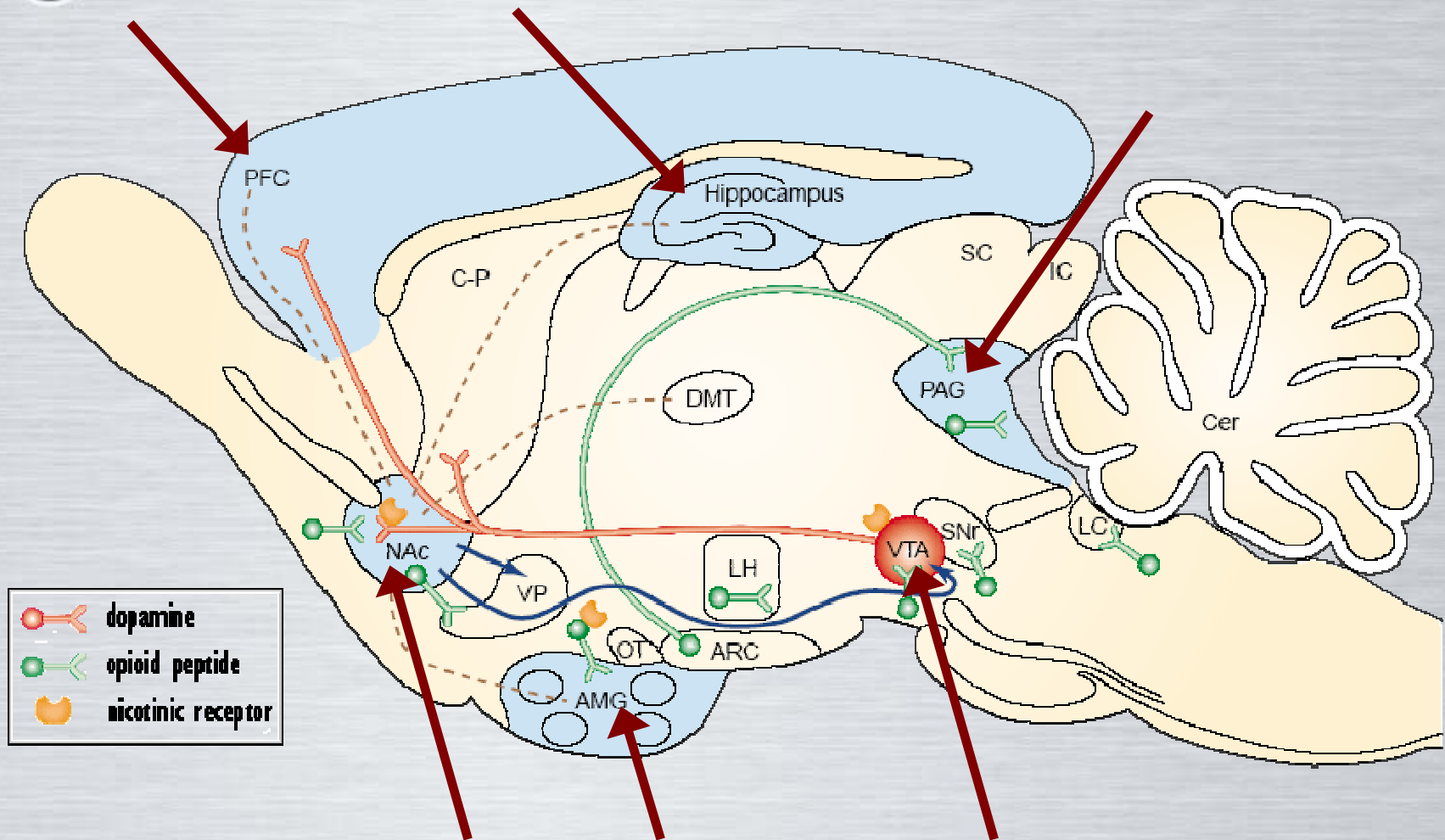
- **tolerance:** redukce účinků drogy po jejím opakovaném podávání

Mechanismy tolerance oponují účinky drogy; přetrvání těchto opačných účinků, když v organismu není droga vede k abstinčním příznakům – opět mechanismus vedoucí k opětovnému užití drogy

Behaviorální metody



Struktury CNS hrající roli



VTA

Rewarding účinky morfia – agonisté μ a δ receptorů zde mají reinforcing účinky

agonisté μ receptorů blockují GABA a vedou k disinhibici DA neuronů
→ \uparrow DA v NAc; agonisté δ receptorů jsou 100x méně účinný,
agonisté κ receptorů nemají tyto účinky

Nikotinové receptory jsou na DA neuronech v VTA, nikotin systémově zvyšuje firing DA neuronů

Antagonisté nikotinových receptorů do VTA - blokují selfadministraci;
VTA je spouštěcí oblastí pro závislost na nikotinu

Nucleus Accumbens

Dvě části - Shell a Core

Místo účinku adiktivních psychostimulancií (amfetamnu a kokainu) – periferní administrace vede ke zvýšení DA v těchto oblastech

Část DA aktivace je přítomná při akutní konzumaci drogy, jiná část je přítomná při očekávání odměny

Potkani administrují amfetamin hned, kdežto u kokainu až ve vysokých dávkách a po opakovaném podávání

Morphine a met-enkefalin jsou také selfadministrovány (nezávislý mechanismus od VTA, role D₂ receptorů)

NMDA antagonisté zde mají reinforcing effects

Zdá se, že důležité pro selfadministraci je důležité Shell

Amygdala

reinforcing účinky drog zahrnují okruhy předního mozku, tzv oblast „rozšířené amygdaly“ - patří sem mediální část NAc a centromediální amygdala

projekce z těchto oblastí jsou kritické v různých aspektech reinforcementu

předpokládá se, že rozšířená amygdala je hlavním centrem odměny v mozku

centrální amygdala je důležitá v reinforcementu u alkoholu

injekce agonistů GABA snižuje selfadministraci alkoholu u potkanů

CRF v centrálním jádru se zvyšuje u abstinence

Frontální kortex

Důležitá oblast pro prožívání emocí, pro kognici i pro závislosti

Součástí Papezova okruhu

Součást reward systému, odlišná role od NAc

Potkani selfadministrují kokain do mPFC zatímco amfetamin nemá reinforcing účinky

NMDA antagonisté mají reinforcing účinky v PFC

Ostatní oblasti

Hippokampus –

- ▶ opioidy morfinu a α -dynorfin jsou selfadministrovány potkany do CA3 oblasti

Pedunkulopontinní nucleus –

- ▶ léze této struktury vede k zablokování morfinem a amfetaminem indukovanému „place preference“
- ▶ cholinergní neurony této struktury aktivují nikotonové receptory na DA neuronech v VTA

Systemy hrající roli

Dopamin – hlavní pro adikci (craving, reward ...), přímo ovlivňují stimulancia

Opioidy – endogenní opioidní systém hraje roli u pozitivních reinforcing účinků opiátů a pravděpodobně i akoholu a nikotinu (naloxon a naltrexon snižují reinforcement u zvířat a konzumaci alkoholu u lidí)

Serotonin – regulace biologických rytmů, funkcí jako je chuť, sexuální chování, emoce; hraje roli v konzumaci alkoholu; SSRI – anticravingová léčba, blokáda receptorů snižuje konzumaci alkoholu a kokainu potkanů

Systemy hrající roli

Glutamát – hlavní neurotransmitter CNS, antagonisté NMDA receptorů

GABA – alkohol, BZD, barbituráty; antagonisté GABA systému blokuji kožumaci alkoholu u potkanů; důležitou roli hraje centrální jádro Amygdaly

CRF – aktivace HPA, vyplavuje stresové hormony, hlavně centr. nc amygdaly zvyšuje se během abstinence a senzitivace

CART peptidy – (cocaine- and amphetamine related transcripts), nárůst exprese ve striátu po aplikaci kokainu a amfetaminů, stimulace systému odměny

Acetylcholin – u nikotinu, pedunkulopontinní nc (amfetamin, morfin)

Dopaminergní receptory

Dopaminergní receptory – **D₁-like** (D_{1,5}) a **D₂-like** (D_{2,3,4})

D₁-like - ↑ adenylátcyklázy

D₂-like - ↓ adenylátcyklázy

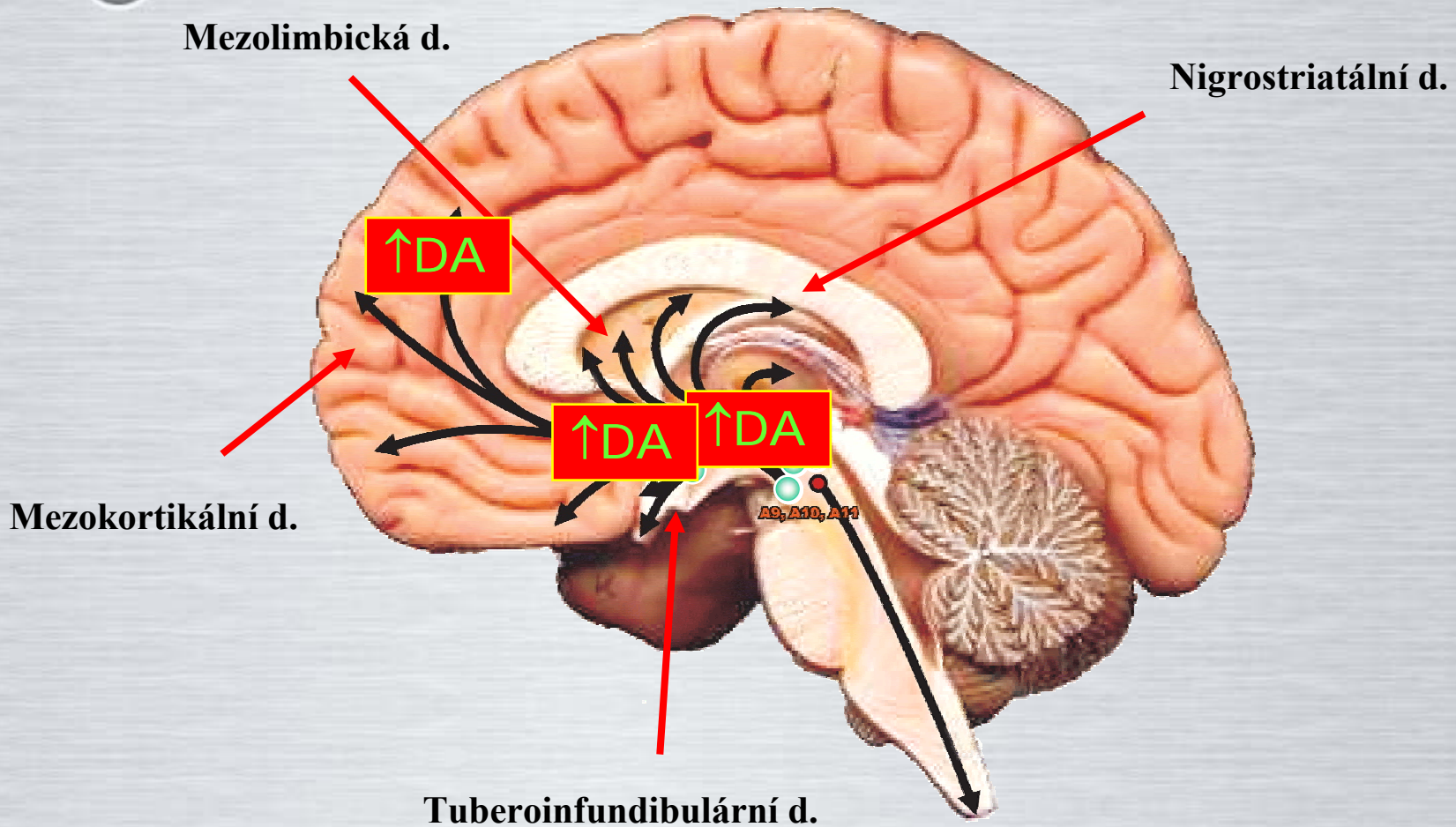
Striatum - D₁, D₂

Kortex – D₁, D₂, D₃, D₄, D₅

Limbický systém – D₁, D₂, D₃, D₄, D₅

Hypofýza - D₂

Dopaminergní projekce



Dopamin a Reward system

- Dopamin má klíčovou roli v motivačním chování a adikci (mediuje hedonické konsekvence reinforcing stimulů)
- Jako anatomický základ se považuje mesencefalický DA systém s projekcemi do limbického systému, VTA, NAc (Shell) a prefrontální kortex
- Release dopaminu v NAc je největší v momentě očekávání příjemné zkušenosti, dopamine vyplavovaný během realizace příjemných prožitků je nejvyšší na začátku, dále se pak snižuje
- Neočekávaná odměna způsobuje výraznou DA stimulaci, která vymizí během opakování a učení, pokud vlastní presentac odměny neevokuje DA stimulaci; naopak nedostatek očekávané odměny snižuje DA signál
- Dvě fáze – fáze podnětu (očekávání příjemného)
 - fáze konzumace (prožívání příjemného stimulu)
 - Zdá se, že dopamin hraje roli zejména u první fáze (např. craving indukovaný parafrenálii)

Opioidy

- **zvyšují DA nepřímo – prostřednictvím GABA inhibičních interneuronů ve VTA**
- **agonisté μ receptorů jsou selfadministrovány, zvyšují DA v VTA a NAc**
- **léze DA systému však neovlivní selfadministraci opiátů**
- **naopak stimulace κ receptorů snižuje DA v NAc a produkují averzivní odpovědi**
- **reward a fyzická závislost je mediována μ receptory**

Alkohol

- Zvyšuje DA v NAc nepřímo – zvyšuje firing DA neuronů ve VTA prostřednictvím aktivace GABA A receptorů nebo prostřednictvím inhibice NMDA receptorů
- Alkohol indukuje specifické změny v podjednotkovém složení NMDA receptorů – využívá se experimentálně i terapeuticky při léčbě závislosti pomocí NMDA antagonistů
- Opioidní systém a serotonergní systém hrají roli u reinforcing účinků alkoholu – u potkanů naltrexon snižuje selfadministraci, antagonisté 5-HT₃ receptoru blokují zvyšování DA a snižují konzumaci

Kanabionoidy

- zvyšují eflux dopaminu v NAc
- zvyšují firing DA neuronů v VTA
- prostřednictvím CB1 receptorů na glutamatergních a GABAergních neuronech v NAc a VTA
- Δ^9 – THC neindukuje selfadministraci, nicméně potentní, krátce působící agonisté CB1 receptoru ano
- antagonisté vyvolávají abstinenční příznaky u závislých potkanů (nicméně dávky jsou těžko přirovnatelné k těm užívaným lidmi)

Stimulancia

- ▶ kokain a amfetamin zvyšují synaptické hladiny DA prostřednictvím inhibice transportéru (DAT)
- ▶ zvyšují extraelulární koncentrace DA ve striatu
- ▶ míra okupance DAT koreluje s euforií
- ▶ DA antagonisté blokuji selfadministraci
- ▶ DAT knockoutované myši jsou insensitivní vůči behaviorálním účinkům kokainu, nicméně selfadministrují
- ▶ pravděpodobně zde hraje roli serotonin a noradrenalin

Závěry

- **Tři systémy – arousal, reward, cognition**
- **Reinforcement a neuroadaptace**
- **Nejdůležitější oblasti – VTA, NAc, PFC, limbický systém**
- **Hlavní neurotransmitter – dopamin**



Děkuji za pozornost