

SŁOWO WSTĘPNE: Rozwój neurobiologii uzależnień motorem postępu w ich leczeniu

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Uzależnienie lekowe jest przewlekłym i nawracającym zespołem o złożonym charakterze. Obejmuje zróżnicowane zaburzenia psychiczne, somatyczne i wegetatywne. Zasadniczą cechą uzależnień szeroko rozumianych, w tym uzależnień od nagród „naturalnych” (np. atrakcyjne smakowo pokarmy), alkoholu oraz leków i środków uzależniających (opiaty, psychostymulanty, przetwory konopi) jest utrata kontroli nad procesami zachowania. Polega ona na kompulsywnym poszukiwaniu kontaktu ze środkiem uzależniającym (drug seeking) i jego pobieraniu (drug taking). Kompulsje stanowią formę powtarzania nawracających, natrętnych zachowań impulsywnych, które pojawiają się często bez woli osoby dotkniętej tym zaburzeniem. Utrata kontroli prowadzi do szkodliwych, niejednokrotnie groźnych następstw, nie tylko w sferze psychologicznej, lecz także somatycznej, co wynika z toksyczności długotrwale przyjmowanych narkotyków. Dla wielu uzależnionych proces chorobowy staje się chroniczny, z nawrotami występującymi nawet po długich okresach abstynencji.

Nawracanie kompulsywnych zachowań apetyncyjnych nakierowanych na kontakt ze środkiem uzależniającym jest osiowym objawem choroby uzależnieniowej. Związane jest ono z zaburzeniem funkcji kilku układów neuronalnych, szczególnie układu nagrody (reward system), lecz także innych, funkcjonalnie i anatomicznie z nim powiązanych systemów (aktywacyjnego, emocjonalnego i poznawczego). W badaniach na zwierzętach wykryto kilka zasadniczych obszarów i struktur mózgu związanych z działaniem środków uzależniających. Są nimi szczególnie, powiązane z limbicznym systemem emocjonalnym: jądro półleżące przegrody, kora przedczołowa i nakrywka brzuszna śródmózgowia. Z aktywnością układu nagrody i mechanizmami motywacyjnymi uruchamianymi przez nagrody, powiązane są wyraźnie neurony dopaminergiczne i receptory dla dopaminy. Dopamina w świetle nowszych badań nie wydaje się jednak być jedynym (czy może nawet zasadniczym) neuroprzekaźnikiem zaangażowanym w proces uzależnienia. Wykazano na przykład, że kokaina nie traci swoich właściwości uzależniających u myszy-mutantów pozbawionych transportera dla dopaminy (białko to zapewniające neuronalny wychwyt dopaminy jest zasadniczym miejscem docelowym dla kokainy).

Dopamina, w świetle współczesnych poglądów, jest związana nie tyle bezpośrednio z nagrodą, ile z procesami motywacyjnymi kierującymi zachowaniami apetycyjnymi i uczeniem asocjacyjnym. Może jednak w pewnych typach uzależnień odgrywać rolę bardziej decydującą. Ostatnio wykazano, że wszczepienie myszom genu receptora D_2 przy pomocy wektora adenowirusa powoduje przejściowy wzrost liczby tych receptorów w mózgu z jednoczesnym znacznym zmniejszeniem picia alkoholu.

Pojawiają się także coraz częściej szersze, integracyjne koncepcje uzależnień. Jedną z ciekawszych hipotez jest model dysregulacji mechanizmu nagrody, spowodowany procesem allostazy, czyli patologicznej, pozornej homeostazy, rozwijającej się w trakcie uzależnienia (Koob J. i M. Le Moal, *Neuropsychopharmacology* 2001, 24, 97-129). Nasze własne badania i analizy skłaniają nas do zaproponowania koncepcji, w myśl której zasadniczą przyczyną uzależnienia może być upośledzenie procesu zaspokojenia popędu i związanej z tym satysfakcji. Nawiązuje to do postulowanego przez Konorskiego (Konorski J. *Integrative Activity of the Brain*, Univ. Chicago Press 1967, str. 41-43) i niechętnie współcześnie akceptowanego pojęcia „anty-napędu” (anti-drive). Generalnie, jest to proces hamujący aktywację związaną z popędem, występuje podczas jego zaspokajania. Defekt mechanizmu „anty-popędu” rozwijać się może w wyniku oddziaływań procesów kompensacyjnych (opponent process) przeciwdziałających hedonistyczno-nagradzającym wpływom środka uzależniającego, może też być rezultatem innych zaburzeń, w tym sensytyzacji, zwiększonej impulsywności i emocjonalności. Problem ten omówię w następnym numerze „Alkoholizmu i Narkomanii”.

W ostatnim dziesięcioleciu udało się wykazać pewną rolę czynników dziedzicznych w uzależnieniach. Wykryto np., że markery Taq IA1 oraz B1 fragmentów restrykcyjnych genu kodującego receptor dopaminergiczny D-2 są wyraźnie powiązane z podatnością rasy białej (kaukaskiej) na uzależnienia. Udało się zidentyfikować wiele swoistych obszarów na chromosomach odpowiedzialnych za regulację różnych reakcji na środki uzależniające (tolerancja, sensytyzacja i in.). Wykazano też, że myszy pozbawione genu, którego produktem jest białko delta Fos B, są bardziej wrażliwe na nagradzające i aktywujące działania kokainy. Zainteresowanie budzi ostatnio gen CART, kodujący nowy neuropeptyd indukowany przez środki psychostymulujące (kokainę, amfetaminę). Obserwuje się więc niezwykłą aktywność w dość długo zaniedbywanej dziedzinie badań nad neurobiologią uzależnień. Wiedza w tym zakresie sięga coraz głębiej w złożone procesy komórkowe, obecnie skupia się na wtórnych przekaźnikach komórkowych (układ cyklicznego AMP, jony wapnia), kinazach białkowych i czynnikach transkrypcyjnych. W związku z rozwojem badań podstawowych zarysował się też postęp w badaniach nad farmakoterapią uzależnień. Współczesna farmakoterapia uzależnień dysponuje pewną grupą środków bardziej skutecznych niż te, które stosowano dotychczas. Nadzieje budzą antagoniści opioidowi (naltrekson, nalmefen) oraz związki o złożonym działaniu na układ GABA-ergiczny i glutaminianergiczny (np. akamprozat) w leczeniu uzależnienia od alkoholu. W leczeniu uzależnień od kokainy ciekawe perspektywy stwarza zastosowanie przeciwciał (szczególnie katalitycznych) oraz ago-antagonistów receptorów dopaminergicznych. Oczywiście, farmakoterapia uzależnień wciąż znajduje się w stadiach początkowych, konieczne są dalsze badania laboratoryjne i kliniczne. Trzeba też podkreślić, że farmakoterapia jest tylko jedną z metod skutecznego postępowania leczniczego w uzależnieniach.