NEUROBIOLOGIJA OVISNOSTI O HEROINU I TRETMANA METADONOM

OVISNOST I MOZAK

Postoji osam skupina droga koje se medjusobno razlikuju u mnogim osobinama, ali u jednome su sve iste - bilo da se radi o nikotinu ili alkoholu, kokainu ili heroinu, neki ljudi izgube kontrolu i postaju nekontrolirani korisnici. Glavno obilježje ovisnosti je upravo nekontrolirano korištenje.Ovisnost je uzorak ponašanja kojega karakterizira dominantan angažman u uzimanju droge (nekontrolirano i prisilno uzimanje), osiguranje izvora za nabavku i velika sklonost relapsu nakon prestanka uzimanja (J.H, Jaffe, 1985.).

Posljednjih smo godina svjedoci velikoga napretka u razumijevanju ovog prisilnog ponašanja. Kako je korijen svih vrsta ponašanja u mozgu, i ova nova saznanja o ovisnosti dolaze izravno iz bazičnih istraživanja mozga.

Sva sredstva ovisnosti koja uzimaju 1judi mogu se ponuditi štakorima ili majmunima da ih daju sebi samima. Ako organiziramo životinjski kavez tako da životinja dobije dozu heroina u venu svaki puta kada pritisne polugu, ona će polugu opetovano pritiskati, tako često da će se prestati baviti ostalim aktivnosttma (kao što su hranjenje seks i sl.) Životinja će postati ovisnik o heroinu. Štakor-ovisnik o heroinu mje pobunjenik protiv društva nije žrtva socio-ekonomskih okolnosti, nije proizvod disfunkcionalne obitelji i nije kriminalac. Ponašanje štakora rezultat je aktivnosti koju heroin (zapravo morfin koji nastaje konverzijom heroina u tijelu) vrši u mozgu.

Počeli smo učiti zašto laboratorijska životinja (ili čovjek) uzimaju droge. Skupina neurona duboko u mozgu, stanice takozvanog mezolimbičlpg dopaminergičkog puta glavno su sijelo aktivnosti opijata kao što je heroin - ali začudo također i drugih opojnih droga. Mi to zovemo put nagrade. Ovim se putem prenase osćaji ugode i zadovoljstva. U “putu nagrade” opijati indirektno pospješuju lučenje dopamina iz dopaminskih neurona. Dopaminski neuroni su pod stalnom kontrolom inhibicijskih neurona. Opijati djeluju na inhibicijske neurone, isključuju ih, dokidaju inhibiciju, i tako omogućuju nekontroliranu aktivnost dopaminskih neurona. Inhibicija inhibicije uzrokuje stimulaciju.

Za razumijevanje mogla bi pomoći ovakova analogija. Dopamin, u tom dijelu mozga, može se nazvati ”hormon ugode”; njegovo otpuštanje izaziva osjećaj ugode i euforije. Dopaminske neurone stalno kontrolira jedan drugi neurotransmitor kojega luče inhibicijski neuroni. Ako dopaminske neurone usporedimo sa papučicom za gas u automobilu, inhibicijski su neuroni kočnica koja sprečava auto da juri prebrzo. Endorfinski neuroni kontroliraju inhibicijske neurone sprečavaju pretjerano kočenje, pa auto opet može ubrzati. Neto-rezultat je adekvatna brzina kojom se auto kreće. Ovo je kompliciran način vožnje auta, kompliciran način upravljanja moždanim funkcijama, ali zato efikasan za održavanje precizne kontrole. Ukratko, opijati kao što je heroin, oponašaju aktivnost endorfina, dovode do otpuštanja većih količina dopamina i izazivaju euforiju; ali oni to čine na nekontroliran način i pritom nadjačaju prirodne kontrolne mehanizme.

Danas poznajemo strukturu opioidnih receptora na koje djeluju endorfini, a takodjer i opijati kao što su morfin (iz heroina) i metadon. Ti su receptori brave, a ključevi koji ih otvaraju su endorfini (ili opijati). Poznat nam je i položaj svake od nekoliko stotina aminokiselina u receptorskoj bjelančevini. Sedam segmenata prolazi kroz neuronsku membranu unutra, pa opet van, stvarajući žljebove. Molekula endorfina (ili morfina ili metadona) prolazeći iz kapilare prema neuronu upada u srednji žlijeb. Kada taj ”ključ” upadne u svoju ”bravu” (tj. receptor), mijenja se oblik čitavog receptora, i signal se šalje u unutrašnjost stanice. Taj signal pokreće velike kemijske promjene, koje smanjuju aktivnost neurona čime neuron izlučuje manje neurotransmitora. Neuroni koji imaju mu opioidne receptore, koji se aktiviraju endorfinima ili opijatima su upravo oni koji vrše kontrolu nad dopaminskim neuronima na već opisani način, a neto-rezultat je otpuštanje veće količine dopamina.

Naš normalni osjećaj zadovoljstva, naše dobro raspoloženje, kontrolira regulirano otpuštanje dopamina. Regulaciju vrše endorfini djelujući na opioidne receptore na prije opisan način. Heroin se u tijelu brzo konvertira u morfin i 6-acetilmorfin koji djeluju na iste receptore u mozgu. Mozak odgovara proizvodeći osjećaj euforije, ali stimulacija dopaminom je pretjerana - mnogo jača nego stimulacija koja se može proizvesti precizno ugodjenim mehanizmom prirodne kontrole endorfinima. Mozak se prilagodjava na promijenjene uvjete. Postaje manje osjetljiv na opioide. Mehanizmi koji smanjuju osjetljivost na opioide

neće se ovdje opisivati. Dvije su važne posljedice adaptacije. Prvo, potrebno je više heroina da se postigne željeno "high" stanje; drugo, sistem je postao manje osjetljiv na endorfine, tako da se, u odsustvu heroina, ne otpušta dovoljno dopamina, i javlja se stanje nelagode koje mi nazivamo "disforija" (a ovisnici kažu "sick"). Dakle, opetovanim, uzimanjem heroina u rastućim dozama, ovisnik postaje tolerantan i ovisan te doživljava simptome apstinencije ako se uzimanje heroina naglo prekine.

DVA KLJUČNA PITANJA O OVISNOSTI

PRVO KLJUČNO PITANJE:

Zašto neki ljudi uopće postaju ovisnici, a drugi ne?

Zašto se nekim ljudima ne sviđaju psihoaktivni učinci droga, pa ih niti ne počinju uzimati? Kako je moguće da neki ljudi mogu uzimati samo umjere doze neke droge i nikada ne prijeđu na visoke doze i ne razviju ovisnost? Ova ekstremna varijabilnost medju ljudima tipična je za svako sredstvo ovisnosti, od nikotina do alkohola, od kokaina do heroina. Da li je mogućce da postoje ljudi kod kojih je "put nagrade" na neki način defektan od rodjenja, koji se mogu osjećati "normalno" jedino kada uzimaju opijat(e), a to otkriju onda kada prvi put probaju heroin? Ljudi se ponekad spore o dilemi je li ovisnost psihološki ili biološki problem. Ali ponašanje, koje je predmet proučavanja psihologije, posljedica je moždanih funkcija. Sve do nedavno nije bilo moguće mapirati živi, funkcionalno aktivan mozak; danas tehnike snimanja, kao što su magnetska rezonancija(MRI) i pozitronska emisiona tomorafija (PET) pružaju i takovu mogućnost. Mi dakle, uz pomoć ovih tehnika, spoznajemo koji moždani putevi odredjuju pojedine obrasce ponašanja.

Na samom početku, sva kemija i anatomija mozga odredjena je zapisom u DNA. Zatim se kroz životna iskustva modificiraju i anatomija (medjusobne neuronske sveze) i kemija (neurotransmitori i njihovi receptori) mozga. Većinu obrazaca ponašanja uvjetuju i geni i okolina. U odredjenim slučajevima prevladava jedan, a u drugima drugi čimbenik. Jedan je istrazivač za svoje istraživanje okupio sedam parova identičnih blizanaca, dječaka i djevojčica, u dobi od oko četiri godine. Jednom im je prilikom rekao da sjednu za fotografiranje i nije im dao nikakove dodatne upute. Svi smo mi vidjeli parove identičnih blizanaca, tako da gledajući ovu fotografiju nismo bili osobito iznenadjeni njihovom nevjerojatnom sličnošću. Ipak, moglo se je vidjeti nešto začudjujuće. Djeci nitko nije dao upute kako trebaju držati ruke, a kada pažljivije promatramo fotografiju možemo vidjeti da svaki par blizanaca drži ruke na identičan način. Neki su stavili lijevu ruku preko desne, drugi pak desnu preko lijeve, neki su stisnuli šake, drugi opustili ruke u krilu itd. Svaki je par blizanaca pokazao identično ponašanje u toj jednostavnoj stvari – položaju ruku. Drugo je istraživanje okupilo identične blizance u odrasloj dobi koji su rasli odvojeno, tako da identično ponašanje nije moglo biti posljedica utjecaja iz okoliša. Opet se je učinila fotografija, i opet je svaki par blizanaca imao identičan položaj ruku i nogu, identičan kut nagiba glave i izražaj lica. Ovakvu sličnost ne pokazuje dvojajčani blizanci. U svezi sa ovim aspektima ponašanja važan je, dakle, jedino utjecaj gena.

Oni koji su još uvijek skeptični prema važnosti utjecaja genetike na ponašanje trebali bi razmisliti o pasminama radnih pasa, koji se uzgajaju da bi ispoljavali neke dobro definirane načine ponašanja kao što su donošenje plijena, nalaženje lovine, napad ili čuvanje i vođenje stada. Moja obitelj ima Australskog ovčara koji nikada u svome životu nije vidio ovcu, a od majke su ga odvojili prije no što mu je ona mogla pokazati kako se radi s ovcama. Svejedno ovaj pas skuplja u stado čitavu našu obitelj uvijek kada izadjemo u šetnju sa djecom i unucima; nikome ne dozvoljava da se udalji od skupine. Pokusi na životinjama pokazuju nam da ima sojeva štakora i miševa koji rado ili manje rado sami sebi daju heroin, koji su manje ili više rezistentni prema razvijanju ovisnosti. U slučaju alkohola, mi znamo da doista postoje ljudi koji imaju predispoziciju (vulnerabilni su) da postanu ovisnici. Ova saznanja potječu iz proučavanja obitelji, blizanaca, blizanaca posvojenih u različite obitelji, kao i iz farmakoloških studija. U tijeku su eksperimenti za otkrivanje gena nositelja ove predispozicije.

Kako bismo dokazali da li genetska predispozicija ima ulogu i u ovisnosti o heroinu, bit će potrebna još brojnija istraživanja. To bi moglo biti od ogromne važnosti, jer vež danas znamo da postati ili ne postati ovisnik nije pitanje potpuno slobodne odluke, nego je potaknuto poremećajima u biokemiji mozga. Kada se ti poremećaji budu mogli egzaktno izmjeriti dodatno će se potkrijepiti koncept po kojemu je ovisnost o heroinu zaista boles.t To bi pak značilo uklanjanje stigme i legitimiziranje dugotrajnog tretmana opijatima kao što su metadon ili LAAM u očima onih koji kreiraju potitiku, u očima javnosti, a i samih ovisnika.

DRUGO KLJUČNO PITANJE:

Pošto se apstinencijski simptomi mogu tako uspješno kontrolirati različitim lijekovima pa se ovisnik može dovesti u stanje apstinencije bez značajnih teškoća, zašto to ne rješava problem?Zašto su recidivi tako

u običajeni? Da li je uzrok recidivima uobičajeni deficit u “putu nagrade” ili je kronično izlaganje opijatima izazvalo ireverzibilne promjene? U svakom slučaju, moguće je da postoje ovisnici koji ne mogu normalno funkcionirati samo na vlastitim endorfinima, nego imaju potrebu za nekakvim opijatom (kao što je metadon) da se veže na receptore.

Mi moramo saznati što izaziva recidiv kod jednoga bivšeg ovisnika koji apstinira. Recidivu prethodi žudnja - neodoljiva potreba da se uzme droga, koju često provocira neki faktor okoliša povezan sa prethodnim uzimanjem droge. Prizor kao što je kontakt sa priborom za injiciranje ili mjesto na ulici gdje se može kupiti heroin, izazivaju ne samo žudnju, nego mogu izazvati i mjerljive fiziološke promjene kao što su poremećaji pulsa, krvnoga tlaka i galvanski odgovor kože.

Novije istraživanje koje su proveli istraživači sa National Institute on Drug Abuse koncentriralo se na žudnju za kokainom u bivših uživatelja kokaina. Koristila se metoda PET skeniranja, kojom se može prikazati koji se djelovi živoga ljudskog mozga aktiviraju pri izlaganju odredjenim podražajima. Ispitivane su dvije grupe - u jednoj su bili ispitanici koji nikada nisu uzimali kokain, a u drugoj bivši uživatelji kokaina, ali ga nisu uzimali mjesecima prije samog ispitivanja. Uz pomoć videa pokazane su dvije vrste podražaja - jedan neutralan (pastoralni prizor), a drugi vezan uz kokain (pribor za injiciranje). Osobe koje nikada nisu uzimale kokain, nisu pokazale nikakvu neuobičajenu moždanu aktivnost niti pri jednome podražaju. Osobe koje su u prošlosti uzimale kokain nisu reagirale na neutralan prizor; ali njihov je odgovor na prizor vezan uz kokain bio vrlo različit. Izazvala se jaka žudnja, a na PET skenu vidjela se aktivacija specifičnih zona mozga (frontalna kora i amigdala) za koje se zna da su povezane sa emocionalnom memorijom i žudnjom. Spominjem ovaj eksperiment jer on jasno pokazuje da je u osoba koje su bile izložene visokim dozama kokaina, došlo do promjena uslijed kronične upotrebe droga. Rezultati takodjer pokazuju koji su dijelovi mozga naročito uključeni u fenomen žudnje i vode u recidiv. Za nas je najvažnije što nas ovo istraživanje može usmjeriti na slična istraživanja sa ovisnicima o heroinu - upotrebu tehnika imaginga mozga, o kojima smo do prije nekoliko godina mogli samo sanjati.

KAKO FUNKCIONIRA METADON

Dakle, kakve veze ima sve ovo naprijed spomenuto sa terapijom održavanja metadonom? Nijedna od ovih spoznaja nije bila dostupna Doleu i Nyswanderu kada su prije 32 godine zamislili ideju prema kojoj bi opijat dugog djelovanja možda mogao stabilizirati neurokemiju i ponašanje ovisnika o heroinu. Danas svaki profesionalac koji radi sa ovisnicima o heroinu dobro zna koliko efikasan može biti ovaj lijek kada se primjenjuje na adekvatan način.

Bilo da je ”put nagrade” nekoga ovisnika o heroinu primarno disfunkcionalan, ili je njegovo oštećenje nastalo kasnije dugotrajnom izlozenošću pretjeranoj količini dopamina, čini se da ovaj put može normalno funkcionirati jedino kada se neki opijat nalazi trajno vezan za opioidne receptore. Ova trajna okupiranost receptora predstavlja stabilizirajući čimbenik koji omogučuje ovisniku o heroinu da normalizira svoje ponašanje i da prekine sa uzimanjem heroina. Shodno tome, nije točno smatrati metadon ”zamjenom” za heroin; razlike u njihovim farmkokinetskim osobinama su tolike, da se zapravo radi o potpuno različitim drogama. Točno je da se i heroin (morfin) i metadon mogu vezati na opioidne receptore. Ali stalna i stabilna veza sa receptorom koju ostvaruje metadon potpuno je oprečna sa ponavljanim ”high” stanjima koja izaziva heroin, a nakon kojih slijedi pretjerani ”low” period.

Metadon nije eksperimentalni lijek. Njegova primjena ima čvrsto uporište u spoznajama bioloških znanosti, a učinci su mu dokazani u kliničkim studijama koje su bile brojnije od kliničkih studija za mnoge lijekove koje koristimo u modernoj medicini. Metadon je pomogao stotinama tisuća ovisnika o heroinu širom svijeta. Siguran je i efikasan. Uzima se per os, dobro se apsorbira u cirkulaciju i ostaje vezan na opioidne receptore u mozgu oko 24 sata. Njegovo stabilizirajuće djelovanje prekida ciklus izmjene ”high” i ”sick” stanja koji su tipični za ovisnike o heroinu, a pojavljuju se nekoliko puta na dan.

Učinkovitost peroralnog uzimanja metadona omogućava ovisniku da prekine sa intravenskim uzimanjem droge, smanjujući tako rizik od hepatitisa, AIDS-a i drugih zaraznih bolesti koje se prenose krvlju. Prekid intravenskog uzimanja predstavlja takodjer prvi korak u napuštanju bizarnog, anti-socijalnog ponašanja. Kada se ispravno uzima, metadon omogućava ovisniku o heroinu da prekine uzimanje heroina. Smanjuje žudnju za heroinom, a izazivajući toleranciju na opioide, blokira high osjećaj izazvan heroinom. Još je jedna činjenica vrlo važna - ako pacijent koji je na metadonu ipak povremeno uzme heroin, to još uvijek ne znači recidiv, već može ostati jedna epizoda bez ikakvih značajnih posljedica. Za razliku od toga, bivši ovisnik koji apstinira gotovo nikada ne može spriječiti da ga jedno jedino uzimenje heroina ne odvede u potpuni recidiv.

Metadon je sam po sebi pomoćno terapijsko sredstvo, a ne panacea. Ne postoje magične intervencije koje mogu učiniti da ovisnik o heroinu prestane uzimati drogu ako ne postoji makar kakva motivacija.Dakle, metadon treba davati u kombinaciji sa kvalificiranim savjetovanjem i rehabilitacijom, psihoterapijom prema potrebi (pošto je česta udruženost sa drugim mentalnim bolestima), profesionalnom rehabilitacijom, obiteljskom terapijom prema potrebi itd. Da bi se postigao uspjeh potreban je dobro osmišljen i vođen program, sa dobro obučenim osobljem koje razumije da je ovisnost o heroinu kronična relapsirajuća bolest i koje se prema ovisniku odnosi sa poštovanjem. Primarni kriterij uspješne terapije je prestanak uzimanja heroina i zloupotrebe drugih droga kao i socijalna rehabilitacija. Konačni prestanak uzimanja metadona realistično je očekivati kod nekih pacijenata, ali ne kod svih; to svakako NIJE primarni cilj terapije. Pošto nismo izliječili podlogu za razvoj ovisnosti, tj. defekt u ”putu nagrade”, može se očekivatpa postoje ovisnici (još ne znamo u kojem broju) koji trebaju doživotno održavanje, upravo onako kako dijabetičari trebaju inzulin.