

# **MOŽGANI – DROGE - ODVISNOST**

**znan. sod. dr. Lilijana Šprah, univ. dipl. psih.**

**Inštitut za medicinske vede ZRC SAZU**

Odvisnost (zasvojenost) je bolezen možganov, ki jo pomembno modulirajo tudi bio-psiho-socialni dejavniki. Fiziološke in psihološke spremembe po kroničnem uživanju drog so posledica številnih **prilagoditvenih mehanizmov** v možganih, ki pripeljejo do tolerance, senzitivacije in abstinenčnih znakov.

**ODVISNOST** – stanje, ki se odraža kot pretirano **HREPENENJE** po drogi, da se odpravi občutek neugodja in nekateri psihični in telesni abstinenčni znaki.

**ZASVOJENOST** - kronična bolezen za katero je značilno ekstremno patofiziološko stanje, povezano s **KOMPULZIVNIM (prisilnim, nenadzorovanim)** iskanjem in jemanjem droge.



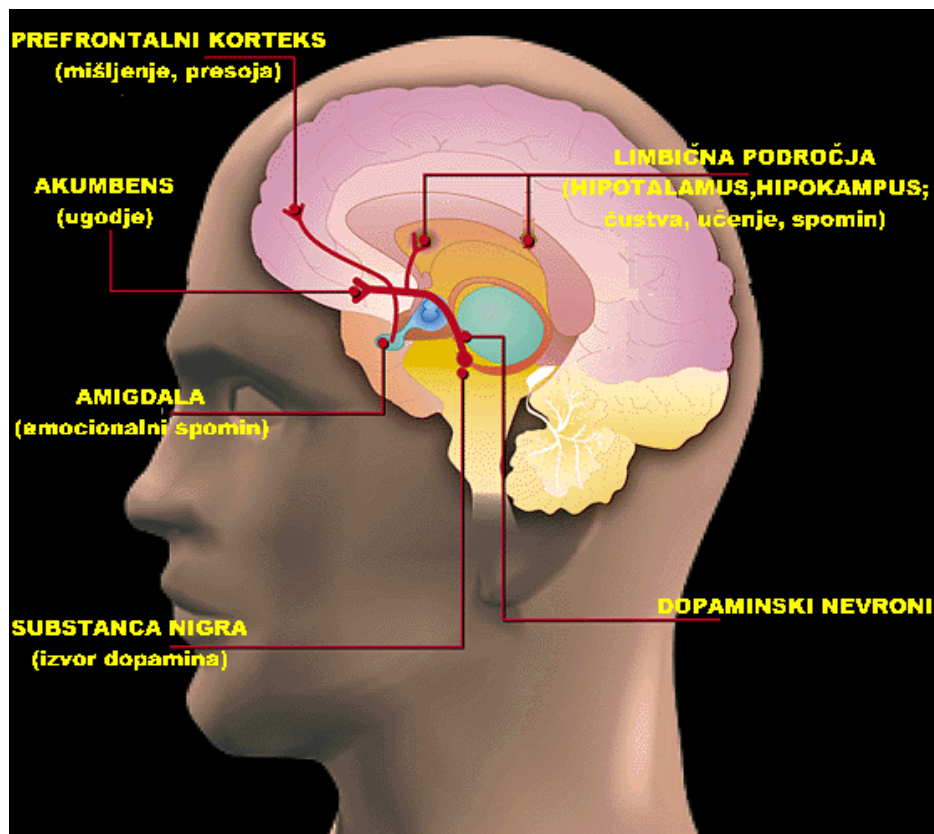
# PROCES RAZVOJA ZASVOJENOSTI (ODVISNOSTI)

Nekateri učinki drog vzpodbujajo (ojačujejo) željo po njihovem nadaljnem jemanju. V začetni fazi predvsem pozitivni učinki drog, kasneje pa prevladujejo motivi odpravljanja abstinenčnih znakov in okrnjenega funkcioniranja osebe, ko droga ni prisotna v telesu.



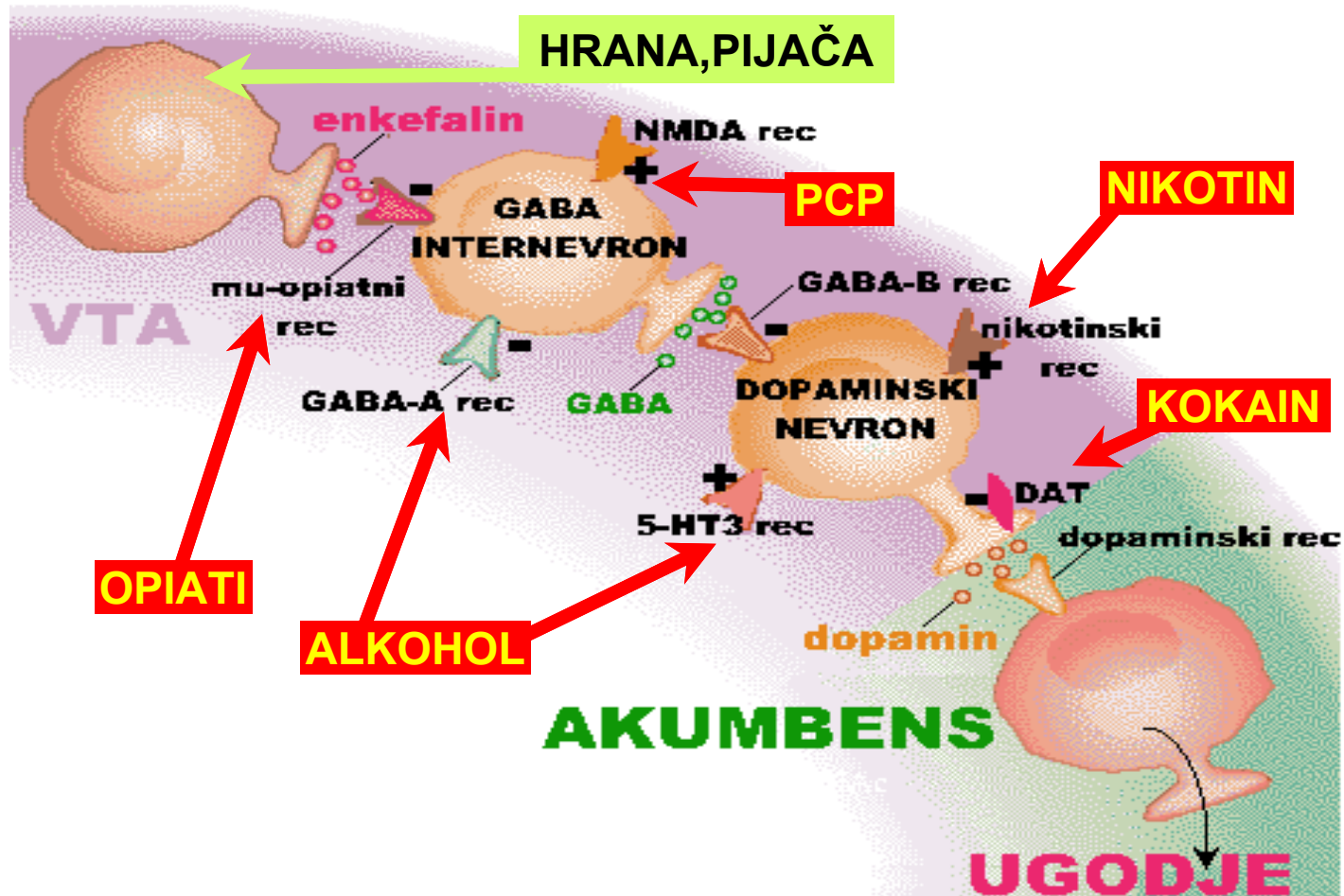
Uravnavanje **hrepenenja / želje po ponovnem uživanju drog** je povezano z biološkim mehanizmom, ki **nagrajuje** vedenjske vzorce povezane z zadovoljevanjem osnovnih telesnih potreb (lakota, spolnost) **z občutkom ugodja –**  
**MOŽGANSKI SISTEM ZA NAGRAJEVANJE.**

Sestavlja ga več možganskih področij, ki uravnavajo procese čustvovanja, motivacije, spomina in ugodja na osnovi sproščanja oz. zaviranja različnih nevrotansmitorjev (**serotonin, GABA, endogeni opiat, dopamin**)

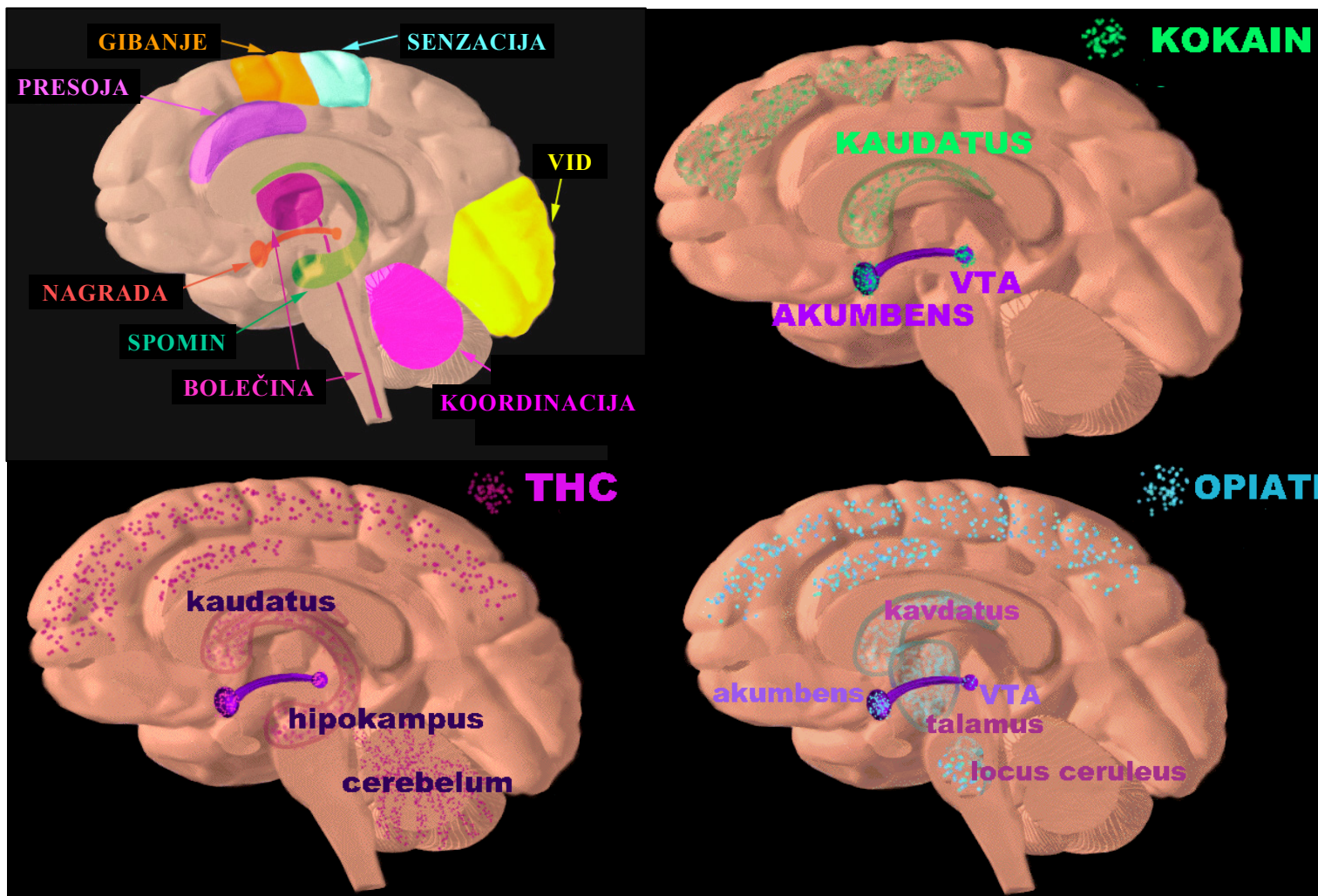


Povečano oz. zmanjšano sproščanje **dopamina** v področju akumbensa izzove **občutek ugodja oz. neugodja**

Droge posredno ali neposredno aktivirajo isto nevronske pot - **DOPAMINSKI MEZOLIMBIČNI SISTEM** kakor nekateri naravni ojačevalci (hrana, spolnost). Sproščanje neurotransmitorja **DOPAMINA v akumbensu** izzove **občutek ugodja** in tako se ojačuje želja (motiv) po nadaljnjem uživanju drog.

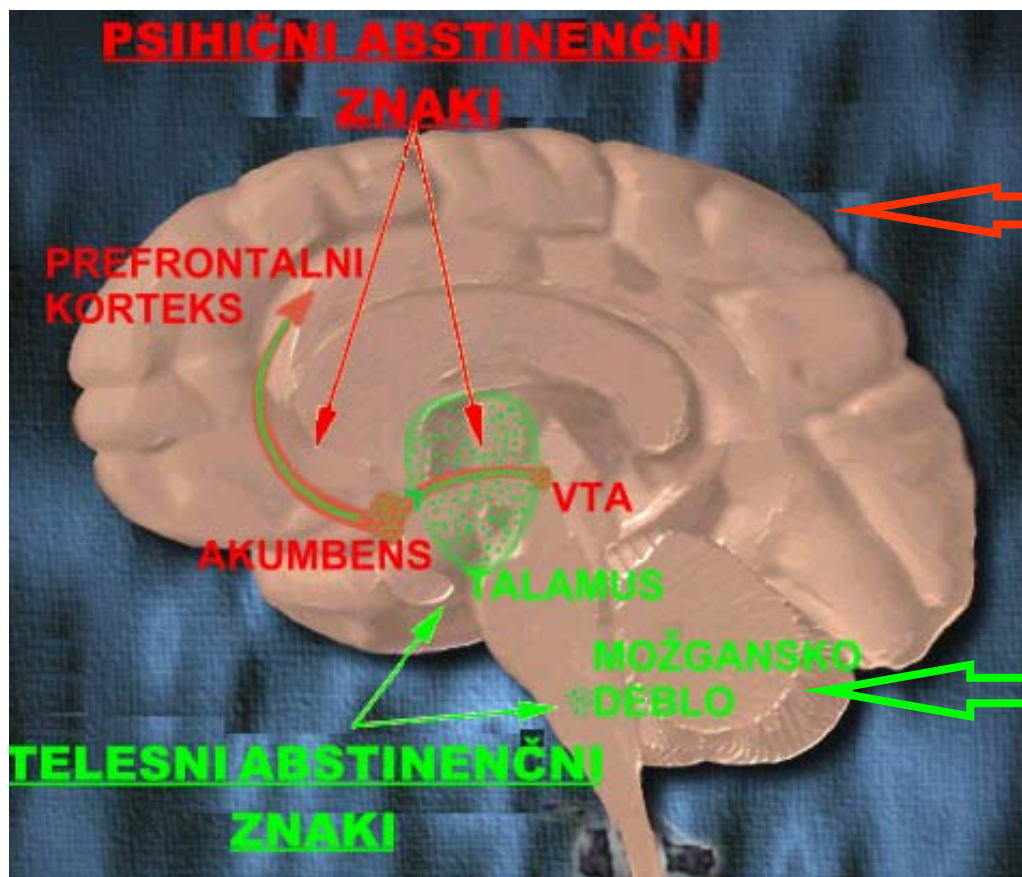


Droge imajo različne tarče v možganih in zato posledično tudi različne učinke (npr. vzpodbujanje motorike, pozornosti,...). Droge z zasvojevalnim potencialom imajo skupno lastnost: **aktivirajo možganski sistem za nagrajevanje** tako, da vzpodbujajo sproščanje dopamina v akumbensu (občutek ugodja).



# PSIHIČNA in TELESNA ODVISNOST

Odtegnitev droge sproži **psihične in telesne abstinenčne znake**, ki signalizirajo, da lahko nevroni nemoteno delujejo samo ob prisotnosti drog. To je povezano z nekaterimi **prilagoditvenimi procesi** v različnih možganskih področjih.



Posledica prilagoditev v limbičnih področjih, ki regulirajo občutek ugodja, spomin in koncentracijo.

Posledica prilagoditev v možganskih področjih, ki regulirajo različne fiziološke odgovore (budnost, bolečina).

# DROGE SPREMINJAJO MOŽGANE

Kronično jemanje drog:  
**MORFOLOŠKE, METABOLNE,  
MOLEKULARNE, CELIČNE  
SPREMEMBE V MOŽGANIH**

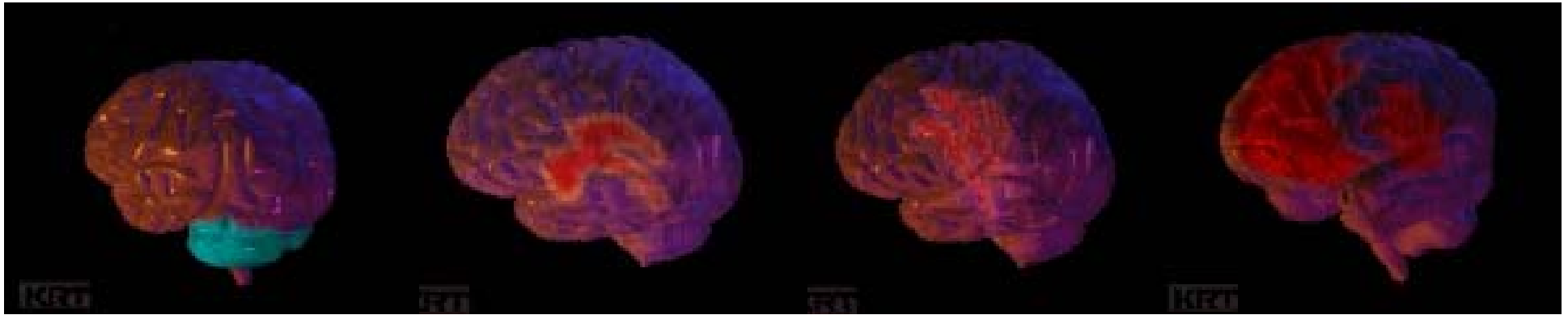


Podlaga za  
**SPREMENJENO ODZIVANJE  
NEVRONOV NA DRAŽLJAJE**  
(npr. na droge, stres,  
asociacije, spomine)  
**TUDI V OBDOBJU DALJŠE  
ABSTINENCE**

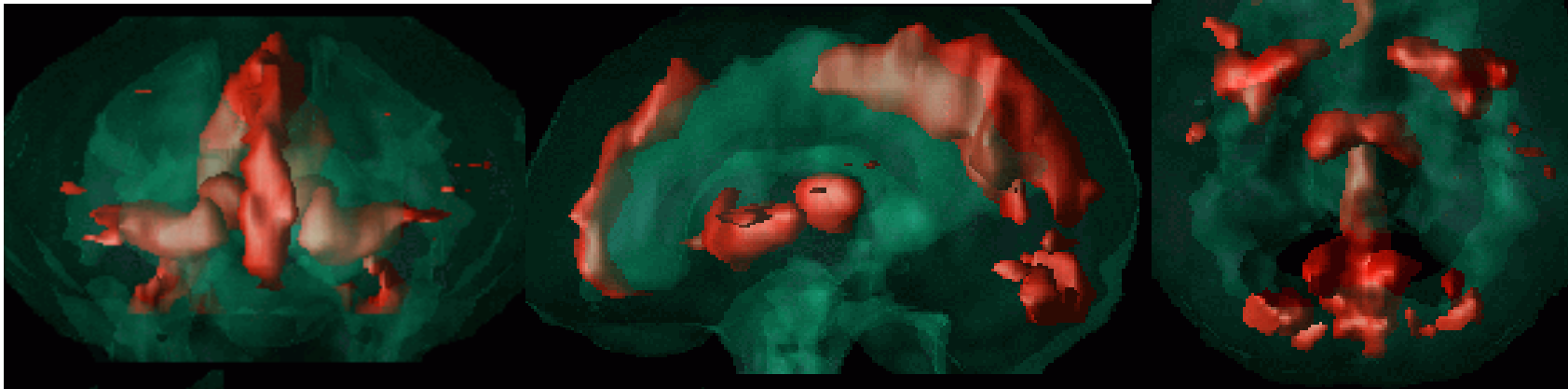


# PROUČEVANJE NEVROBIOLOŠKIH UČINKOV DROG 'in vivo'

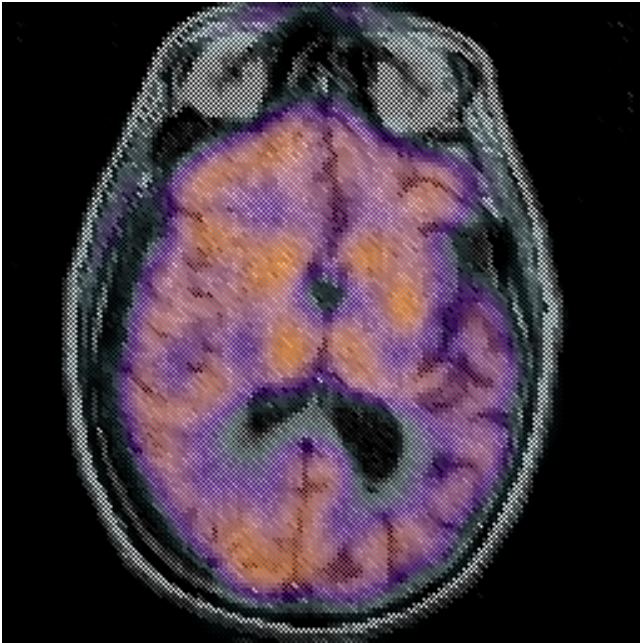
Primer časovne razporeditve možganske aktivnosti (rdeče površine) v različnih področjih po zaužitju **alkohola**.



Tarčna področja **kokaina** v možganih (rdeča barva); (pogled spredaj, s strani in spodaj)

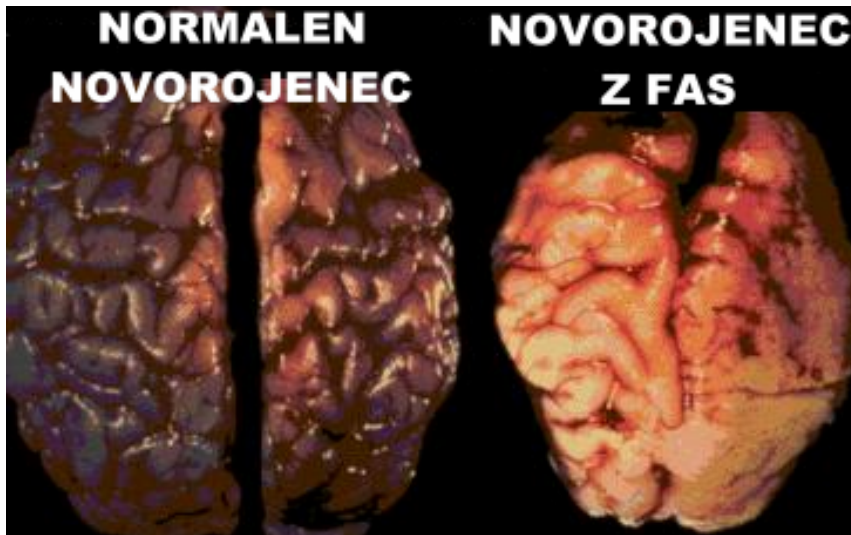


# MOŽGANI IN ALKOHOL



Pri osebah, odvisnih od alkohola so odkrili izgubo možganske mase predvsem v frontalnih lobusih, več kot 20 % manj bele substance, povečan tretji in lateralne ventrikle.

⇐ **Posnetek iz študije opravljene z magnetno resonanco pri osebi odvisni od alkohola (moški, 67 let)**



## ***FETALNI ALKOHOLNI SINDROM (FAS)***

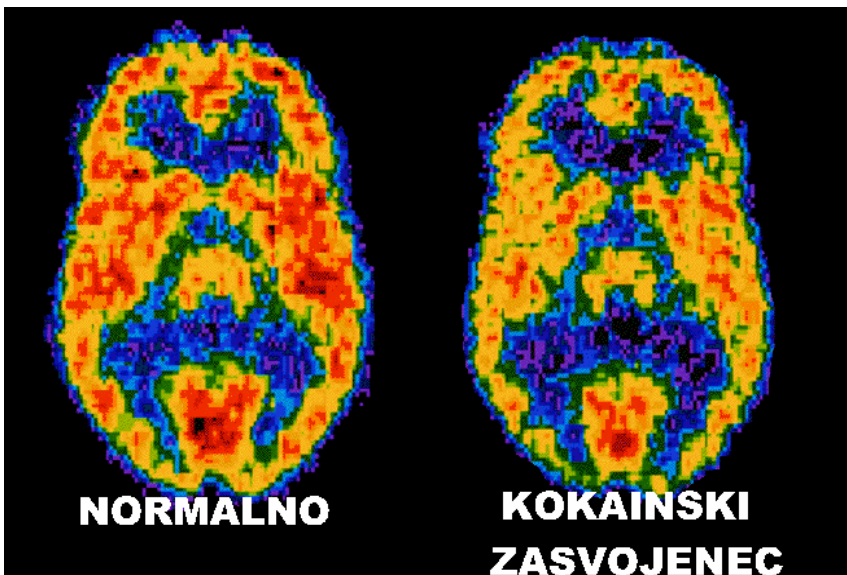
⇐ **Stopnja prizadetosti možganskega tkiva je povezana s prenatalnim izpostavljanjem alkoholu tekom razvojnih obdobj centralnega živčnega sistema zarodka.**

# MOŽGANI IN KOKAIN



Primer izlitja krvi v področje odmrlega možganskega tkiva po **KOKAINU**.

Psihostimulansi (kokain, amfetamin, ECXT) močno vzpodbujajo aktivnost večine neurotransmitorskih sistemov. Kronično povečana aktivnost glutamatnega sistema ima tudi ekscitotoksične učinke (propadanje nevronov- lezije).

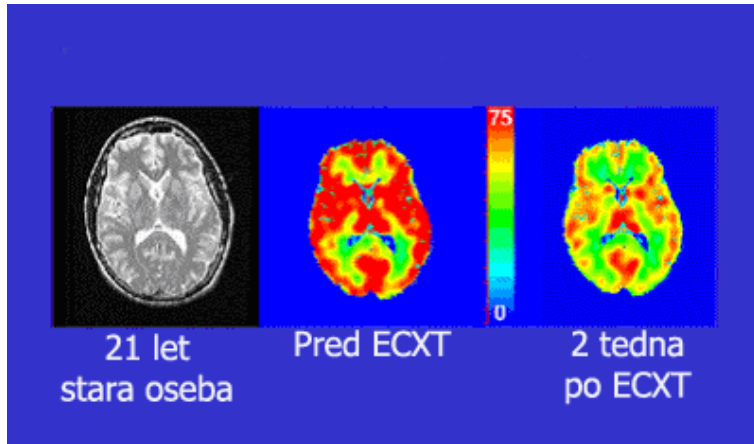


## METABOLNE SPREMEMBE V MOŽGANIH PO KOKAINU

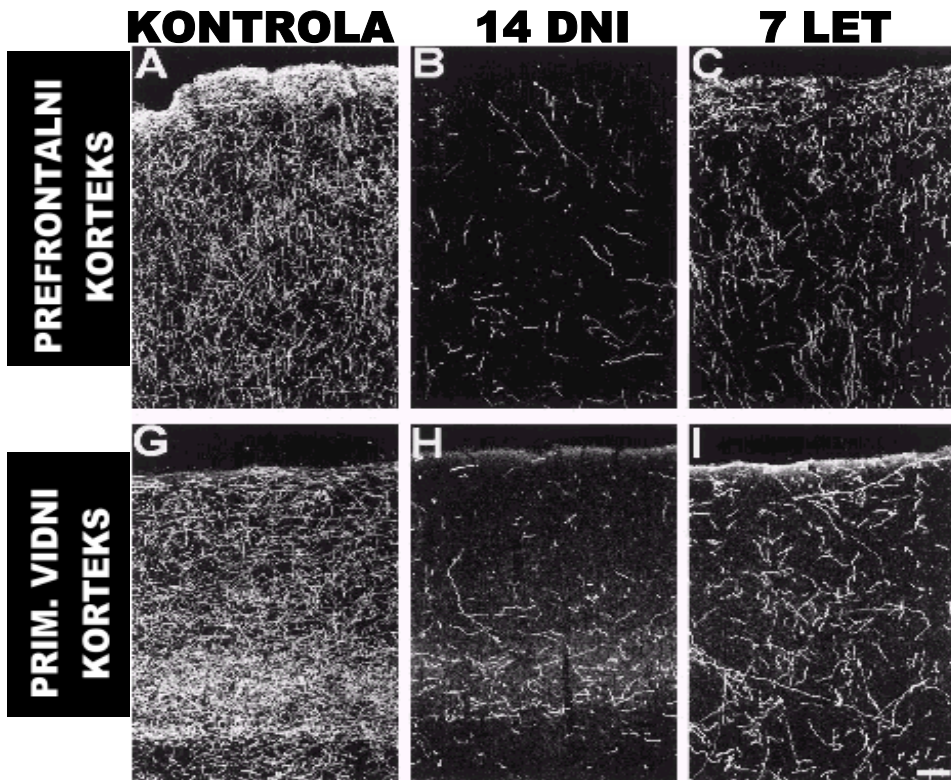
Pozitronska emisijska tomografija (PET) omogoča spremljanje porabe glukoze (metabolna aktivnost) v možganih. Zmanjšana poraba glukoze v nekaterih možganskih področjih pri zasvojencu kaže na zmanjšano aktivnost nevronov še v obdobju daljše abstinence.

- Visoka poraba glukoze
- Zmerna poraba glukoze
- Nizka poraba glukoze

# MOŽGANI IN EKSTAZI



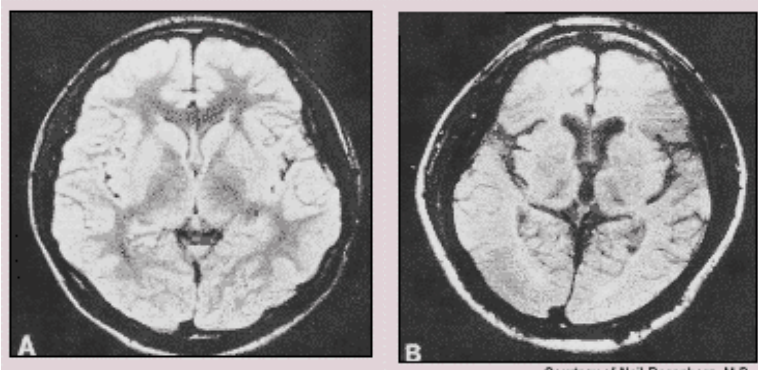
**Regionalna cerebralna prekrvavljenost 14 dni po odmerku ekstazija.**



## MORFOLOŠKE SPREMEMBE NEVRONOV- REZULTATI ŠTUDIJE NA OPICAH

Selektivna okvara aksonov **serotoninskih nevronov** v različnih možganskih področjih (korteks, hipokampus, talamus, kavdatus) še 7 let po dajanju ekstazija (4 dni, 8 odmerkov).

## MOŽGANI UŽIVALCA TOPIL

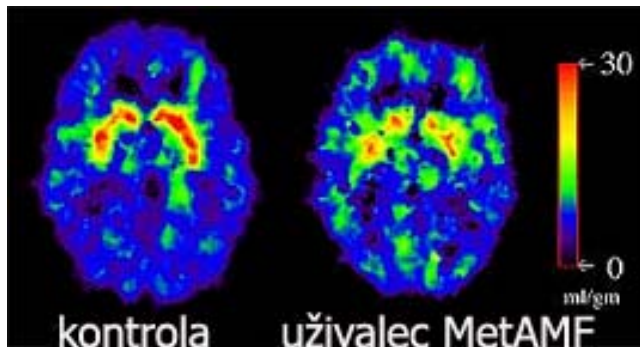


Kontrola

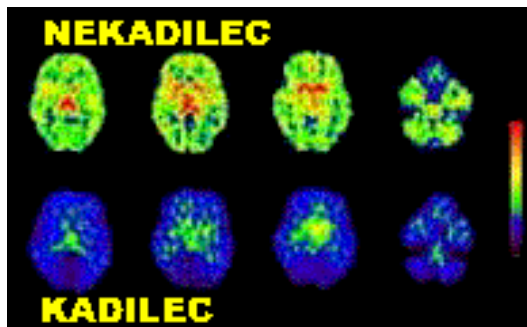
Uživalec toulena

Povečani možganski ventrikli in atrofija možganskega tkiva pri uživalcu **toluena**.

## MOŽGANI UŽIVALCA AMFETAMINA IN NIKOTINA



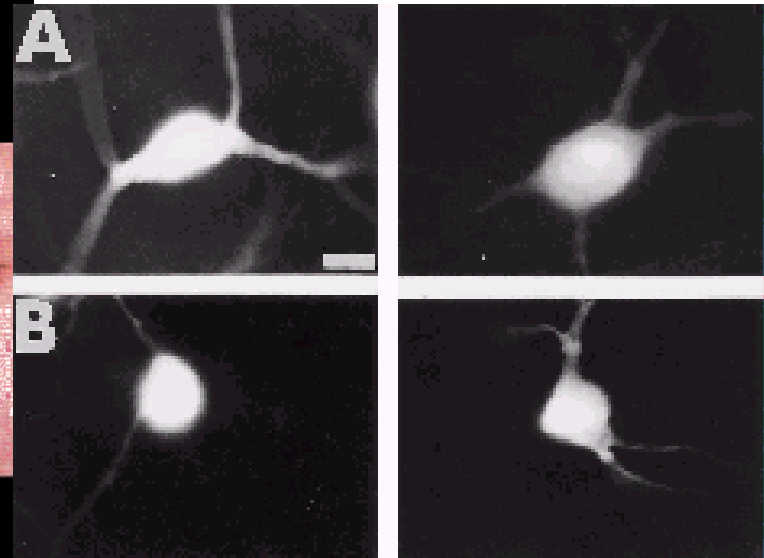
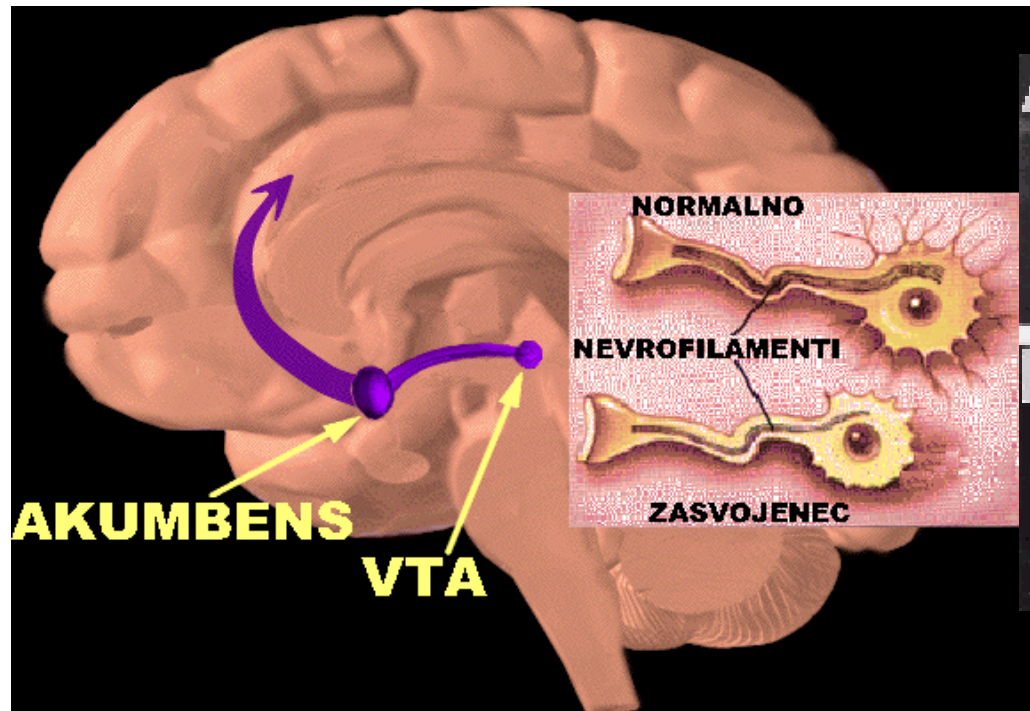
Znižana koncentracija dopaminskega transporterja 80 dni po detoksifikaciji uživalca **Met-amfetamina** v primerjavi z zdravo kontrolo.



V možganih kadilcev so izmerili do 40% manjšo koncentracijo encima MAO-B (monoamino oksidaza).

# MORFOLOŠKE SPREMEMBE DOPAMINSKIH NEVRONOV V MOŽGANSKEM SISTEMU ZA NAGRAJEVANJE

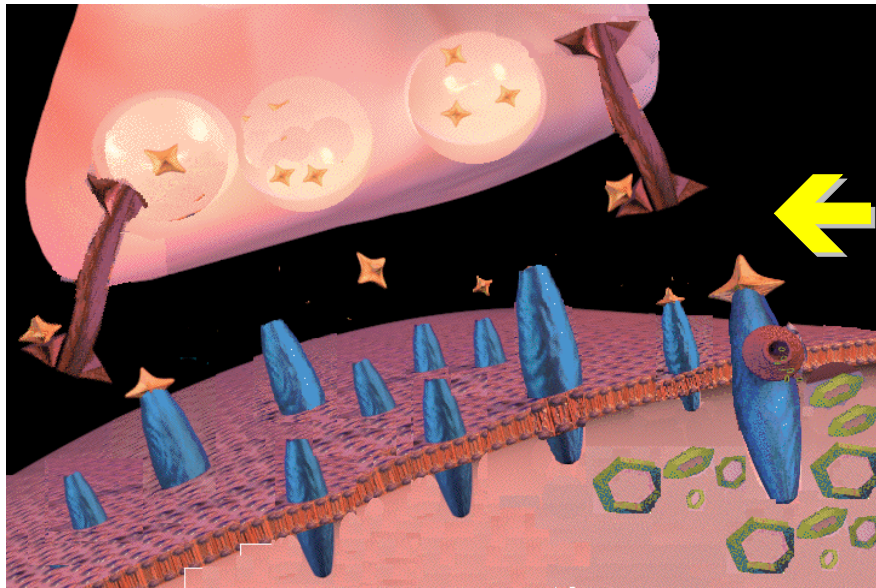
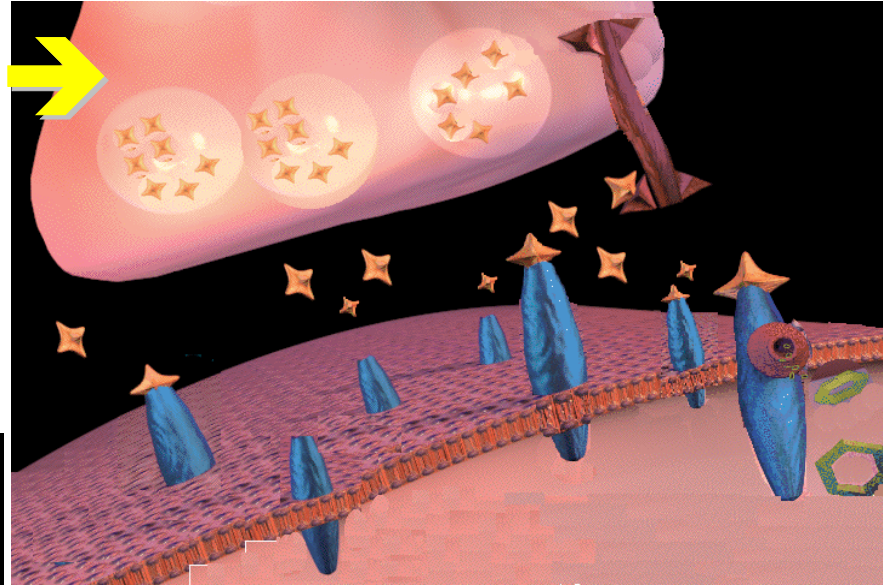
Kronična stimulacija mezolimbicne dopaminske poti povzroči nekatere **morfološke spremembe v dopaminskih nevronih** (atrofija nevrona, zmanjšana sinteza neurofilamentov).



Po kroničnem dajanju morfina mezolimbicni dopaminski nevroni atrofirajo (zmanjšana in zaobljena telesa, krajši dendriti) (B)

# PRILAGODITVE V SINAPSAH NEVRONOV V AKUMBENSU PO KRONIČNEM JEMANJU DROG

## NORMALNA SINAPSA



## PRILAGODITVE V SINAPSI

- zmanjšana sinteza transitorja
- zmanjšano sproščanje transitorja
- povečano število receptorjev
- povečano število transporterjev
- povečana količina cAMP

# HREPENENJE in KOMPULZIVNO (prisilno, nenadzorovano) ISKANJE IN JEMANJE DROG

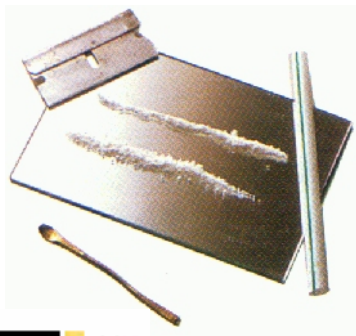
Psihični abstinenčni znaki (hrepnenje, depresivnost, ...) so običajno prisotni še daljše obdobje po tem, ko zasvojenci prekinejo z uživanjem droge.

**Povečano željo po ponovnem jemanju in kompulzivno iskanje ter jemanje drog lahko sprožijo določeni asociacije (spomini), stres, okolje, majhen odmerek psihoaktivne snovi, idr.** To kaže na dejstvo, da so spremembe v možganih odvisnikov dolgotrajne in, da se možgani odzovejo na nekatere dražljaje drugače kot bi se pred zasvojenostjo oz. pri zdravih osebah.

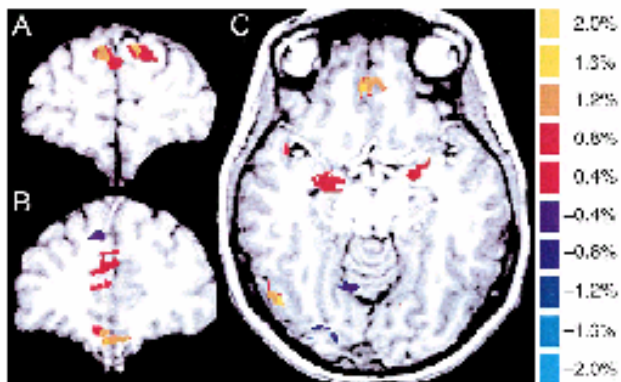




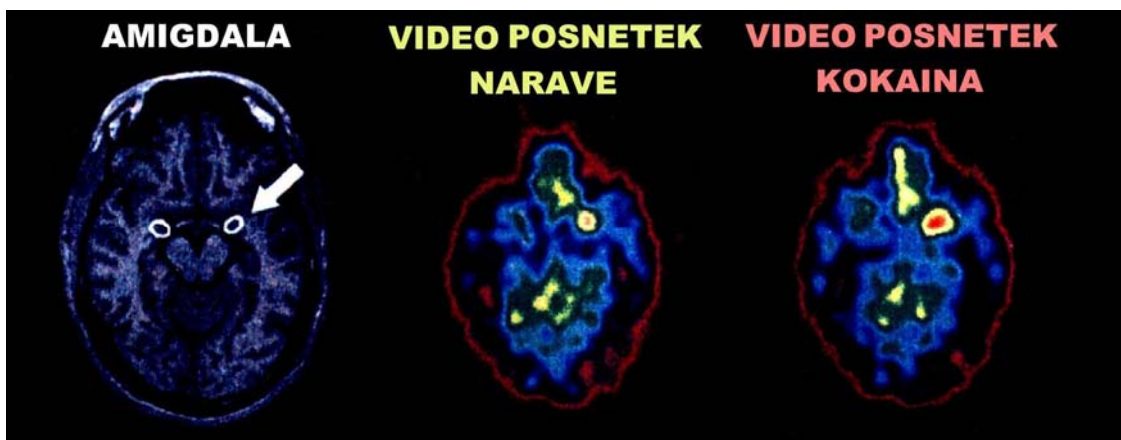
# SPREMENJENA ODZIVNOST ODVISNIKOV , KI ABSTINIRAJO NA ASOCIACIJE Z DROGAMI



Raziskave možganov pri nekdanjih kokainskih zasvojenjih ob gledanju video posnetkov, ki prikazujejo različne asociacije an kokain.



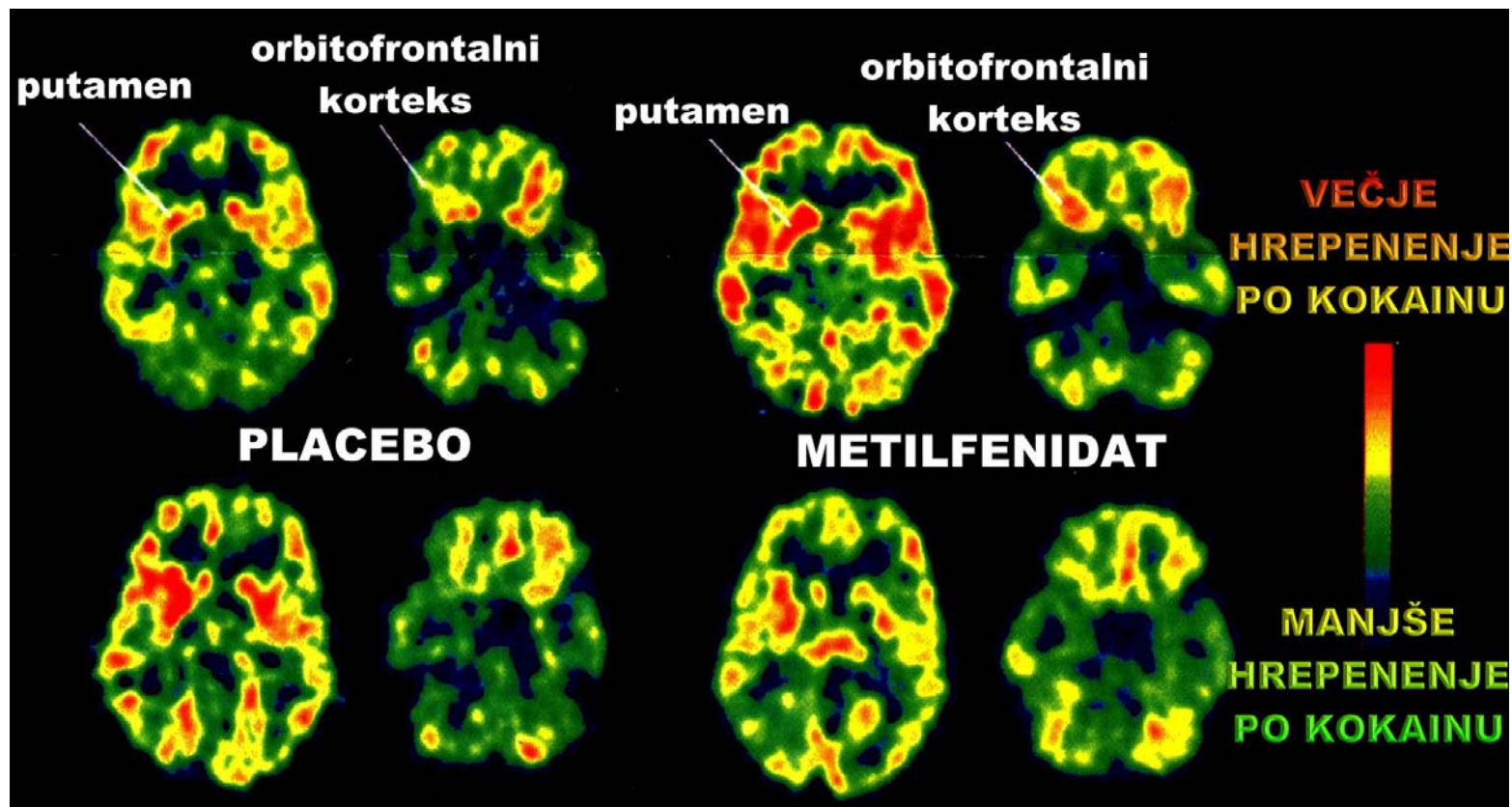
Študija opravljena s pomočjo funkcijske amagnetne resonance (fMRI). Slika prikazuje povečano aktivnost prefrontalnega korteksa (A), cingulatnega področja (B) in amigdale (C) pri nekdanjih kokainskih zasvojenjih ob gledanju video posnetka, ki prikazuje uživanje kokaina.



Povečana metabolna aktivnost AMIGDALE ter stopnja hrepenenja pri kokainskem zasvojenju (14. dan abstinence) po predvajanju video posnetka, ki prikazuje kokain oz. naravo.

# SPREMENJENA ODZIVNOST ODVISNIKOV , KI ABSTINIRAJO NA MAJHEN ODMEREK PSIHOSTIMULANSA

Povečana odzivnosti možganskih področij pri 4 mes. abstimirajočih kokainskih zasvojenjih po majhnem (podpražnem) odmerku metilfenidata (Ritalin) korelirajo z intenziteto hrepenenja po kokainu.



# ZAKLJUČEK

Študije dokazujejo, da je nastanek odvisnosti **časovno odvisen biološki proces**, ki ga pomembno sooblikujejo tudi različni psihosocialni dejavniki. Prehod iz občasnega uživanja drog do nastanka zasvojenosti je pogojen s številnimi spremembami v delovanju nevronov (možganov) in se odraža v kompleksnih vedenjskih vzorcih (toleranca, senzitivacija, abstinenčni znaki, hrepenenje, kompulzivnost).

Nevrobioloških mehanizmov, ki so v ozadju hrepenenja in nagnjenosti k recidivu tudi po dolgotrajni abstinenci še vedno niso popolnoma pojasnjeni. Ključno vlogo pri tem ima verjetno **možganski sistem za nagrajevanje**, kjer prihaja do dolgotrajnih nevroadaptacijskih sprememb, ki se ohranjajo še leta po prenehanju jemanja drog in se zato pri odvisnih odziva na npr. stres, asociacije in droge drugača kot pri zdravih.

