

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd



Stres a návykové látky - Společné neurobiologické základy závislosti a
stresové reakce

Bakalářská práce

Hradec Králové 2007/2008

Barbora Kučerová

Ráda bych poděkovala svému školiteli Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za odborné vedení, velkou trpělivost a ochotnou pomoc a spolupráci při vypracovávání bakalářské práce.

Obsah

Seznam zkratk.....	5
1. Úvod.....	6
2. Základní pojmy a definice.....	7
2.1. Stres.....	7
2.1.1. Obvyklé stresové faktory (stresory).....	7
2.1.2. Fyzické reakce na stres.....	8
2.2. Závislost.....	9
2.3. Návyková látka (psychoaktivní látka).....	11
2.4. Návyk a tolerance.....	11
2.5. Abstinenční příznaky.....	12
3. Bio-psycho-sociální model vzniku závislosti.....	13
3.1. Historie vzniku psychosociálního přístupu.....	13
3.2. Teorie vzniku závislosti.....	14
3.2.1. Psychologická úroveň.....	14
3.2.2. Sociální úroveň.....	15
3.2.3. Biologická úroveň.....	16
4. Neurobiologické základy odpovědi na stres.....	17
4.1. Důkaz o rozdělení hypothalamo-hypofyzárního systému a systému nadledvin s medulární odpovědí.....	17
4.2. Základní typy stresové reakce a jednotlivé fáze stresové reakce.....	18
5. Systém odměny mozku a úloha dopaminu.....	21
5.1. Základní složky systému odměny mozku.....	21
5.2. Mediátory systému odměny mozku.....	23
5.3. Úloha dopaminu v systému odměny mozku.....	24
5.3.1. Mezkortikolimbický dopamin.....	25
6. Příklady: Neurobiologie závislosti na kokainu a amfetaminu.....	27
6.1. Kokain.....	27
6.2. Amfetamin.....	28

6.3. Neurobiologie závislosti na kokainu a amfetaminu.....	28
7. Příloha: Laboratorní diagnostika otrav a abúzu drog a volba vzorků pro vyšetření.....	30
8. Souhrn.....	33
Seznam použité literatury.....	34

Seznam zkratek

ACTH.....	adenokortikotropní hormon, kortikotropin
ADHD.....	hyperaktivita s poruchou pozornosti (porucha dětského věku)
CART.....	psychostimulancií regulované transkripční peptidy
CNS.....	centrální nervový systém
CRH.....	kortikoliberin (corticotropin-releasing hormone)
GABA.....	γ -aminomáselná kyselina
DA.....	dopamin
HPA.....	hypothalamo-hypofyzární-nadledvinová osa
LSD.....	kyselina lysergová
MCL.....	mezokortikolimbický systém
MFB.....	svazky předního mozku (fasciculus telencephalicus medialis)
REM.....	fáze spánku – paradoxní spánek (rapid eyes movement)
THC.....	tetrahydrokanabinol
VTA.....	ventrální tegmentální oblast (část středního mozku)

1. Úvod

Stres je pojem, který do medicíny zavedl kanadský vědec maďarského původu Hans Selye. Tento termín původně pochází z oblasti techniky a odpovídá namáze nebo nadměrné zátěži. Selye tohoto termínu použil pro nespecifickou reakci organismu, která se objevuje při jeho nadměrném zatížení.

Stres je prastará reakce, která je vlastní nejen člověku, ale všem živým organismům. Pro zachování života je tato reakce velmi důležitá, protože nás jednak připravuje na útok nebo útěk a jednak nám pomáhá přežít v krajně nepříznivých podmínkách. Kdyby neexistoval mechanismus stresové reakce, zahynuli bychom při první nebezpečné příležitosti. Stres je automatickou odpovědí na pocíťované či prožívané nebezpečí. Tuto odpověď zprostředkovávají neurohumorální řídicí centra, která z velké části neovládáme vůlí a tudíž nemůžeme zcela ovlivnit jejich průběh. Je to kaskáda dějů, která má za cíl mobilizovat organismus tak, aby přežil.

Stresová reakce úzce souvisí se zneužíváním návykových látek. Jedinci, kteří jsou vystavení působení stresu, jsou náchylnější ke zneužívání alkoholu a jiných návykových látek nebo se u nich snadněji rozvine relaps drogové závislosti. Stres se dokonce označuje jako prekurzor relapsu drogové závislosti. Studie provedené na zvířatech ukázaly, že stresové podněty indukují relaps v užívání heroinu, kokainu, alkoholu a nikotinu.

Zneužívání návykových látek je závažným problémem současnosti v celém světě. Toto zneužívání má dalekosáhlé důsledky jak v oblasti zdravotnické, tak i sociální a ekonomické. Závislost je jedním z mnoha problémů, které návykové látky způsobují. Závislost má neblahý vliv nejen na jednotlivce, ale především na jeho bezprostřední okolí a celou společnost, protože je velice často spojena s oblastí kriminality. S užíváním návykových látek jsou také spojeny značné zdravotní problémy a komplikace.

Cílem mé bakalářské práce je shrnout základní informace o funkční anatomii a především neurobiologii celé stresové reakce a systému odměny mozku. Jako příklad dokládám neurobiologii závislosti na kokainu a amfetaminu. Závěrem stručně přibližuji laboratorní diagnostiku otrav a zneužívání návykových látek a volbu vzorku pro vyšetření.

2. Základní pojmy a definice

2.1. Stres

Stres je reakce organismu na stresový podnět neboli stresor. Obecně je přijatá definice, že stres je soubor reakcí organismu na vnitřní nebo vnější podněty, narušující normální chod funkcí organismu. Tuto nespecifickou obrannou reakci způsobují stresory nejrůznějšího původu i kvality (viz dále).

Dále také rozlišujeme *distres*, kdy se jedná o nadměrnou zátěž, která je spojena s negativně laděnými a prožívanými emočními procesy (zklamání, strach, úleková reakce). Distres může jedince poškodit a vyvolat onemocnění. *Eustres* je naopak pozitivní zátěž, která je vázána na pozitivně laděné emoční procesy (radostné vzrušení, očekávání příjemné události, nadšení). V přiměřené míře stimuluje jedince k vyšším anebo lepším výkonům. Ovšem i tato zátěž v silnější míře působí škodlivě. (Selye, 1974; Henry, 1993)

2.1.1. Obvyklé stresové faktory (stresory)

Běžnými stresory v životě jsou: (Henry, 1993)

- fyzikální faktory: prudké světlo, nadměrný hluk, nízká nebo vysoká teplota atd.
- události: narození dítěte, úmrtí, únos, znásilnění, válka, setkání, sňatek, rozvod, stěhování, chronické onemocnění, ztráta zaměstnání, ztráta životní role aj.
- zodpovědnost: nezaplacené účty, nedostatek peněz aj.
- práce nebo škola: zkoušky, dopravní špička, termíny úkolů (deadlines) aj.
- frustrace, nesplněná očekávání
- osobní vztahy: konflikt, nevěra, zklamání, týrání
- životní styl: přejídání, nezdravé složení stravy, kouření, nadměrné pití alkoholu, nedostatek spánku aj.
- vystavení stresu v raném věku může trvale zvýšit odpověď na stres, např. u týraných a zneužívaných dětí
- věk

2.1.2. Fyzické reakce na stres

Mozek, který vyhodnocuje zátěž, řídí nejen chování, které má za cíl tuto zátěž překonat, ale zároveň vyvolává v těle fyziologické reakce umožňující krátkodobě aktivovat rezervy pro útěk nebo boj.

Stresová reakce organismu je řízena dvěma mechanismy:

1. *Nervové řízení.* Stimuluje se činnost sympatiku, tj. jedné ze složek vegetativního nervstva, které neovládáme svojí vůlí. Základním mediátorem je noradrenalin (norepinefrin). Druhá složka vegetativního nervstva, parasympatikus, má převládající vliv v klidových podmínkách (tj. mimo zátěž), neboť řídí životně důležité funkce. Poměr vlivu sympatiku a parasympatiku na vnitřní orgány tedy závisí na tom, zda je organismus v klidu, nebo podává nějaký výkon.
2. *Hormonální řízení.* Mozek aktivuje osu hypothalamus – hypofýza – nadledviny. Hypothalamus je část mozku, kde se nacházejí různá řídicí centra, mj. kontroluje i hladinu různých hormonů v krvi. Je-li to potřeba, vysílá chemické signály do podvěsku mozkového (hypofýzy), který reaguje vyplavením hormonů přímo ovlivňujících činnost jiných žláz s vnitřní sekrecí. V případě stresové reakce je stimulována činnost nadledvin. Dřeň nadledvin uvolní do krve adrenalin (epinefrin), který je strukturálně podobný noradrenalinu a má i podobné (i když ne úplně stejné) účinky. Kůra nadledvin produkuje steroidní hormony, tzv. glukokortikoidy – kortizol a kortizon, které hrají důležitou roli zejména v pozdní fázi stresové reakce. Adrenalin a glukokortikoidy se řadí mezi tzv. stresové hormony (někdy se mezi nimi uvádí i noradrenalin, který však není hormon, ale přenašeč nervových vzruchů – neuromediátor).

Nadměrný a příliš dlouho trvající stres zvyšuje riziko problému s alkoholem a jinými návykovými látkami. Stres bývá označován jako prekurzor relapsů drogové závislosti. Na druhé straně není nadměrný stres rozhodně podmínkou rozvoje závislosti, ale je to jeden z rizikových faktorů. Je také třeba zdůraznit, že ne každý stres vyústí v pití alkoholu nebo zneužívání drog.

2.2. Závislost

Závislost (návyk) je nekontrolovatelné nutkání opakovat své chování bez ohledu na jeho důsledky.

Látková závislost (drug dependence, drug addiction) je chorobný psychický nebo fyzický stav vyplývající ze vzájemného působení mezi živým organismem a látkou. Je charakterizovaný změnami chování a jinými reakcemi, které vždy zahrnují touhou po opakovaném podání drogy pro její psychické účinky, nebo také proto, aby se zabránilo nepříjemným fyzickým a psychickým obtížím, plynoucím z její nepřítomnosti. Často bývá spojena s tendencí zvyšovat dávky. U člověka (ale i u jiných vyšších savců) není snadné a mnohdy ani vhodné oddělit od sebe zřetelně tělesné a duševní symptomy.

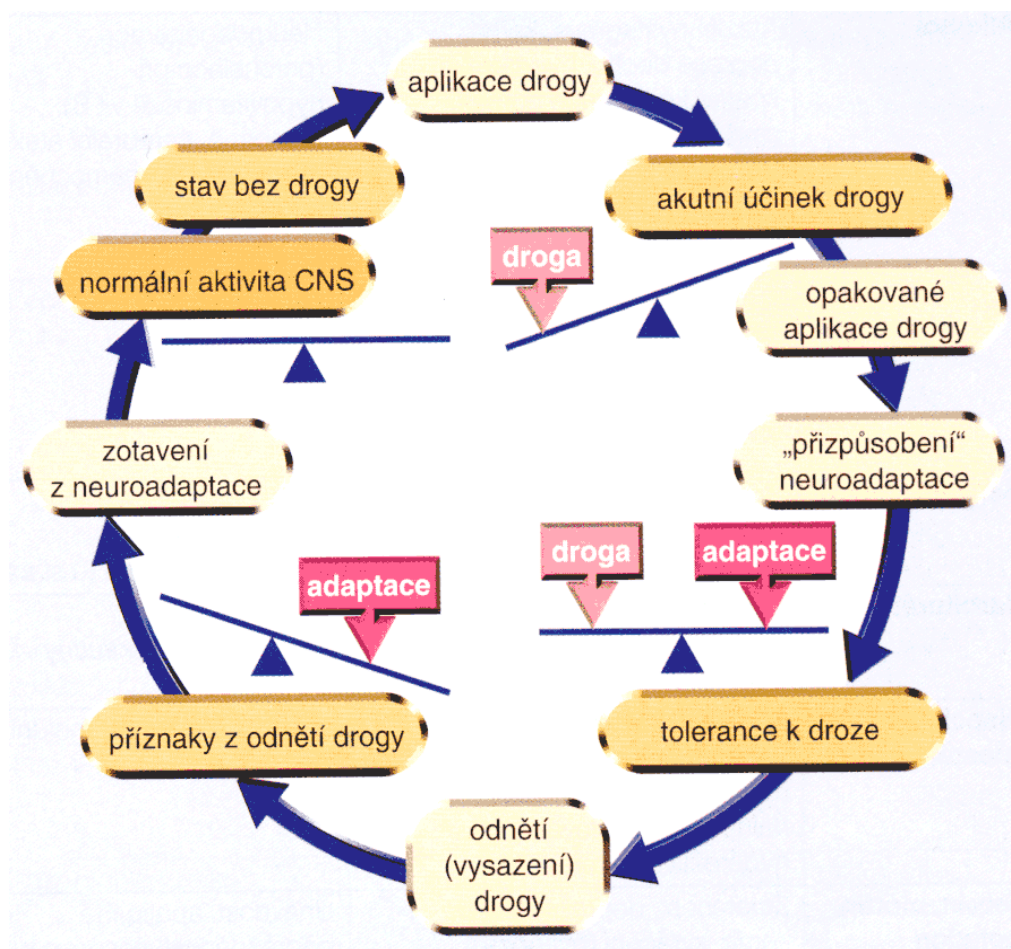
Psychická závislost je duševní stav vzniklý konzumací drogy, který se později projevuje přáním drogu opět požívat. Vznik psychické závislosti je vázán na prožití jistých pozitivně vnímaných požitků – nestačí tedy pouhá pasivní konzumace drogy, pokud těmito zážitky není provázena automaticky. Psychická závislost na droze je vlastně často závislostí na některé okolnosti, které požívání drogy provázejí (jistá společnost, doba, prostředí, forma drogy nebo rituál spojený s jejím užitím). Teoreticky, je-li přerušeno podávání drogy, neměly by se dostavovat žádné tělesné abstinenci příznaky, prakticky jsou ovšem projevy naší psychiky zpravidla doprovázeny i projevy fyzickými – třesem, pocením atd., tedy klamnými abstinenci příznaky. Nelze pominout, že psychická závislost je nejsilnějším faktorem, který vede k zneužívání drogy, tedy nejčastěji k její opětovné nadměrné konzumaci. Dlouhodobou psychickou závislost ve smyslu touhy po opakování zážitku (craving) nutno odlišovat od psychických příznaků spojených s abstinenci syndromem (také syndrom z odnětí, vynechání drogy).

Fyzická závislost na droze je stavem organismu vzniklým zpravidla dlouhodobějším a častým požíváním drogy (u některých drog může jít dokonce o krátkodobou konzumaci trvající několik týdnů, výjimečně i dnů). Organismus fyzicky závislý na droze se jí přizpůsobil, vytvořil si "pseudopotřebu", zahrnul ji do své látkové výměny, takže na přerušeni přísunu této drogy reaguje poruchou - abstinenci příznaky, které někdy mohou skončit až smrtí jedince. (Presl, 1994; Robinson, 2001)

Za závislého lze považovat člověka, u kterého se během posledního roku vyskytli tři a více z následujících jevů: (Robinson, 2001)

- silná touha užívat drogu
- potíže se sebekontrolou užívání drogy a to pokud jde o počátek a ukončení užívání, nebo množství užití drogy
- vyžadování vyšších dávek drogy, aby se dosáhlo účinků původně vyvolaných nižšími dávkami (návyk)
- postupné zanedbávání jiných zájmů ve prospěch užívané drogy a zvýšení množství času, věnovaného získání nebo užívání drogy nebo zotavení se z jejího účinku
- pokračování v užívání drogy, a to i přes jasný projev škodlivých následků vyplývajících z tohoto užívání, případně toxické poškození mysli
- jestliže se droga užívá s úmyslem zmenšit příznaky somatického (tělesného) odvykacího stavu

Obr. 1 – Mechanismus účinku drog a vzniku závislosti (www.porodnice.cz/abuzus-drog)



2.3. Návyková látka (psychoaktivní látka)

Psychoaktivní resp. návyková látka je látka, která může vyvolat závislost. Je to velice široký pojem zahrnující veškeré látky (zejména omamné a psychotropní), které jsou schopné nepříznivě ovlivnit psychiku člověka, jeho sociální chování, ovládací nebo rozpoznávací schopnosti. Patří sem tedy i alkohol nebo tabák. Je předmětem zneužívání a může vyvolat potřebu opakovatelného užívání. Podle Světové zdravotnické organizace je psychoaktivní látkou každá látka, která je schopna vyvolat podráždění nebo útlum centrálního nervového systému, způsobit změny vnímání, chování, nálady a myšlení. (Presl, 1994)

2.4. Návyk a tolerance

Tolerance je snižování odpovědi na účinek drogy při jejím opakovaném podávání či užívání. Postupně je zapotřebí vyšších dávek, aby bylo dosaženo stejného účinku. Organismus se přizpůsobuje tím, že roste schopnost těla látku metabolizovat a tím ji inaktivovat. Tolerance se zvyšuje nejrychleji, pokud je droga podávána často a ve zvyšujících se dávkách. Při vzniku tolerance může organismus přijmout takové množství návykové látky, které by pro něj na začátku znamenalo smrtelnou dávku nebo by znamenala jiné ohrožení.

Je užitečné odlišovat metabolickou toleranci od tolerance na účinky. *Metabolická tolerance* vzniká jako následek působení drogou indukovaných enzymů v játrech, které způsobuje zrychlení metabolismu za poklesu hladiny návykové látky v krvi. *Tolerance na účinky* drogy odpovídá snižování účinků existující hladiny drogy v krvi. Tento typ tolerance je většinou důsledek adaptačních receptorových změn, stejně jako se organismus uživatele učí předvídat a přizpůsobovat se účinkům drogy.

Toleranci dělíme na 3 typy: (Stolerman, 1992)

- *Farmakodynamická (tkáňová)* – souvisí s fyzickou závislostí; odráží adaptaci tkání na opakovanou přítomnost látky v organismu. Vysvětluje se změnami počtu nebo citlivosti receptorů.
- *Farmakokinetická (metabolická)* – je nejčastěji důsledkem enzymové indukce jako urychlení biotransformace návykové látky.
- *Podmíněná (naučená)* – vysvětluje se získaným ovládním motoriky (rovnováha u alkoholiků), podmíněnou reakcí na podnět (injekční stříkačka, zápach látky)

2.5. Abstinenční příznaky

Abstinenční příznaky se vyskytují u všech návykových látek. Je to reakce na odnětí drogy. Nenastávají rychle, ale rozvíjejí se pomenáhlu po vynechání opakovaného podávání, zvláště šlo-li o vyšší dávky. Některé jsou tak zanedbatelné, že je možno je i přehlédnout. Tak je tomu třeba u tabáku nebo kofeinu. Jiné jsou velmi intenzivní a mohou pacienta přímo ohrožovat na životě. Tak je tomu třeba u morfinu a jemu příbuzných drog. Jde o příznaky psychické tak somatické. K těm prvním patří úzkosti, deprese a podrážděnost, pocení, neklid, nechutenství atd. Je narušen i spánek a bývá provázen strašidelnými sny a nočními můrami, což souvisí s prodloužením REM fází spánku. Souboru těchto jednotlivých příznaků se potom říká “abstinenční syndrom”, nověji též syndrom z odnětí (vynechání) drogy. (Bečková, Višňovský, 1999)

3. Bio-psycho-sociální model vzniku závislosti

Důležitým předpokladem efektivní terapeutické intervence u závislostí je vypracování validního teoretického modelu co nejvíce respektujícího složitost celého problému. V současnosti tomuto požadavku nejlépe odpovídá bio-psycho-sociální model snažící se postihnout vzájemné interakce psychologických, sociálních a především pak biologických faktorů. Zejména bližší pochopení biologických faktorů představuje zásadní pokrok a obohacení původního psychosociálního přístupu.

3.1. Historie vzniku psychosociálního přístupu

Základní tezi psychosociálního přístupu formulovala na začátku 20. století *Mary Richmondová* (1917) v knize „Social Diagnosis“. Zdůraznila zde význam sociálních podmínek a dále také navrhla základní diagnostické a metodické postupy, které se staly základem individuální sociální práce s klientem.

Ve 20. letech se považovala diagnostika za jediné možné východisko odpovídajícího zásahu. Poté se rozdělila na dvě skupiny. První kladla důraz na jednotlivce a jeho intrapsychické faktory. Tato skupina navazovala na myšlenky Freuda. Druhá skupina se naopak zaměřila na sledování sociálních okolností klientových obtíží.

V 50. letech do vývoje tohoto modelu vstoupila *Helena Perlmanová*, která za cíl intervence považovala snahu o posílení těch kapacit klienta, jež mu umožní vyřešit problémy vlastními silami.

Současnou podobu psychosociálního přístupu ovlivnila *Florence Hollisová* (*Casework: A Psychosocial Therapy*, 1964), která blíže zaměřila na procesy tvořící součást psychosociální intervence: tzn. modifikaci prostředí, psychologickou podporu a posilování schopnosti klienta pochopit jak vnější tak vnitřní realitu.

Žucha a Čaplová (1998) za primární stav, navozující pozdější závislost na návykových látkách, považují trvale pociťovaný „deficit odměny“ ve smyslu „život mi nedává to, co si zasloužím“. To vede dotyčného k hledání náhražek („substituentů“) a procesu fixace dominantního substituenta, představovaného návykovou látkou. Dominantní substituent přebírá postupně nadvládu nad veškerou činností, vede ke vzniku somatických a psychických poruch, asociálnímu chování a v konečné fázi pak k sebedestrukci.

3.2. Teorie vzniku závislosti

Teorie vzniku závislosti se v současnosti opírá především o bio-psycho-sociální model závislosti (Kalina a kol., 2003). Z pohledu tohoto modelu vzniká závislost při ontogenezi ve vzájemné interakci biologických, psychologických a vztahových (sociálních) faktorů.

3.2.1. Psychologická úroveň

Psychologická úroveň zahrnuje psychogenní vlivy a faktory pro vznik a rozvoj závislosti. Psychogenní vlivy mohou být primární (predisponující, viz dále) nebo sekundární, které vznikají až v důsledku abúzu.

Na této úrovni je jednou z nejdůležitějších věcí motivace k užití psychoaktivní látky. Důvodem může být buď to, že droga nabízí něco, po čem člověk touží, či že nám může tato látka pomáhat v řešení stávajícího stavu. Velice důležitou součástí je samotná osobnostní struktura člověka. Zvýšené riziko závislosti lze očekávat především u následujících poruch osobnosti (Robinson, 2001):

- závislá osobnost s nedostatkem sebedůvěry, závislá na svém okolí, postrádající cílevědomost, nerozhodná a manipulativní,
- sociopatická osobnost je sociálně nestabilní, bez pocitu odpovědnosti, nedůvěryhodná, klamající, s potřebou nadměrného vzrušení (zde se nejčastěji propojuje vlastní závislost s aktivní distribucí návykových látek),
- hraniční osobnost charakterizují nestabilní vztahy a zároveň strach z osamělosti, emoční nevyváženost a tendence k sebepoškozování.

Jean Bergeret (1995) shrnuje své úvahy o typu osobnosti toxikomana takto:

- V jakékoliv psychické struktuře může být podklad pro vznik závislého chování.
- Struktura osobnosti není účinkem návykových látek zaměněna. Dochází pouze k zesílení některých osobnostních rysů
- Závislost nevzniká pouze kvůli uspokojení potřeby jedince, ale i jako kompenzace deficitů.

Bergeret dále rozděluje osobnosti drogově závislých do 3 skupin:

- 1) *Toxikomani s neurotickou strukturou* – tato skupina je soustředěna na pohlavní problematiku (kastrační komplex) a je pro ni charakteristické autoagresivní chování přerůstající až v masochismus. Toto chování často ústí v sebetrestající činy a může dojít až k sebevražedným pokusům.
- 2) *Toxikomani s psychotickou strukturou* – charakteristické je obranné chování před rizikem návalu nereálných představ a ospravedlňující chování
- 3) *Depresivní toxikomani* – typická pro tuto skupinu je značná nevyzrálость vyplývající z nepřekonání krize dospívání. Tito lidé jsou velice nestálí, lehce ovlivnitelní a váhaví v emočních vkladech. Často se izolují a mají sníženou schopnost představy. Často mají sklony k sebevražedným pokusům. Do této skupiny patří největší část drogově závislých.

3.2.2. Sociální úroveň

Sociální úroveň postihuje kontext, ve kterém se jedinec nachází, tzn. utváření vztahů s okolím (rodina, vrstevníci), sociálně ekonomický status rodiny a prostředí (lokality), kde jedinec žije. Tyto faktory podmiňují úroveň rodičovské péče s ohledem na diferenciaci potřeb dítěte a jejich přiměřené uspokojování, stupeň podpory v dospívání a vývojových krizích, včetně adekvátní pomoci v obtížných situacích, jako je nemoc, nečekané události v rodině, školní problémy, období separace v dospívání apod. (Presl, 1994, Robinson, 2002).

Rizikové faktory zahrnují především závislost rodičů na návykových látkách, fyzické, emociální a sexuální zneužívání v dětství a dospívání, časný začátek sexuální aktivity a promiskuitu, chudobu a městské prostředí. K pozdější závislosti může přispívat i nadměrná přísnost při výchově, neúměrné trestání za banální přestupky, rodičovská nadměrná starostlivost či naopak lhostejnost a nezáměr, negativní úlohu dále sehrává neúplná rodina.

Zneužívání návykových látek je velkým problémem v mnoha zemích světa. Ze sledování potenciálních prediktorů pozdější drogové závislosti mladých lidí vyplynulo, že ohroženou skupinu jsou převážně chlapci rodičů s nižším školním vzděláním a žijících ve městech. Vliv neměla velikost rodiny a pořadí narození, riziko snižoval vyšší podíl volného času trávený v rámci nukleární rodiny nebo provozování řízených mimoškolních aktivit. (Gali, 2007)

3.2.3. Biologická úroveň

Biologická úroveň studuje biologické příčiny a souvislosti, které vyvolávají závislost. Svůj biologický základ v etiopatogenezi závislostí mají různé prenatální, perinatální a postnatální faktory. Může se jednat například o závislost matky během těhotenství – účinky návykových látek na plod, užití psychotropních látek při porodu, či přítomnost traumat a nemocí v dětství. Význam genetického faktoru potvrzují výsledky studií jednovaječných dvojčat, u nichž došlo ke vzniku závislosti i v případech, kdy vyrůstala odděleně. K pozdější závislosti na návykových látkách inklinují hyperaktivní děti s poruchou pozornosti (ADHD = attention deficit hyperactivity disorder). ADHD je v současnosti jednou z nejčastějších diagnostikovaných poruch u dětí předškolního a školního věku. Její výskyt se v této věkové skupině odhaduje mezi 3 – 6 %. Děti s touto poruchou po dosažení věku 13 – 18 let ve zvýšené míře inklinují k abúzu tabáku, alkoholu a drog. Molina a Pelham (2003) dlouhodobě studovali 142 dětí s diagnózou ADHD a ve srovnání s kontrolní skupinou (bez diagnózy ADHD) zjistili přibližně dvojnásobnou spotřebu alkoholu a marihuany, u dalších drog (kokain, heroin) byla frekvence užívání ještě vyšší. Přitom obě srovnávané skupiny vyrůstaly přibližně ve stejných sociálních podmínkách, takže v úrovni dosaženého vzdělání nebyl významný rozdíl.

Neurochemickým podkladem závislosti jsou pak dysregulace dopaminergních a serotoniných systémů mozku, zejména pak v limbickém systému. Bližší charakteristice některých poznatků v tomto směru je věnována následující část bakalářské práce.

4. Neurobiologické základy odpovědi na stres

Jednotlivé fáze stresové reakce se vzájemně odlišují rozdílným způsobem převládající neuroendokrinní a endokrinní aktivace. Akutní fáze stresu je provázena především zvýšenou sekrecí noradrenalinu a testosteronu. S pokračujícím stresem narůstá úzkost a aktivní formy zvládnání stresové situace jsou nahrazovány pasivními způsoby, za těchto podmínek se zvyšují hladiny adrenalinu, prolaktinu, reninu a mastných kyselin. Pro dlouhodobý stres jsou charakteristické vysoké hladiny kortizolu. Tato komplexní endokrinní odpověď je u savců koordinována limbickým systémem. Hypothalamus představuje v tomto směru „převodník“ impulzů od vyšších etáží limbického systému. (Henry a Grim, 1990; Henry, 1993)

Podle schématu Dunna a Kramerkyho (1984), který sumarizuje endokrinní změny, se ukázalo, že různá stadia stresové reakce jsou spojena s aktivací hypothalamo-hypofýzo-adrenálního systému (HPA = hypothalamo-pituitary-adrenal system) se zapojením centrálního a periferního katecholaminergního systému. Dále byla věnována pozornost možné spojitosti neurobiologie deprese se stresovou reakcí. Bylo zjištěno, že funkci základních neurochemických efektorů celkové odpovědi na stres plní kortikoliberin (CRH = corticotrophin-releasing hormone) společně s locus coeruleus, což je noradrenergní jádro limbického systému. Výsledkem této interakce je zvýšení výdeje noradrenalinu. Tato aktivace centrálního katechoaminergního systému během stresové reakce indukuje takové mechanismy chování (= „coping“ strategie), které umožňují přežití. V této souvislosti se naskýtá otázka, zda uvedené neurobiologické substráty odpovědi na stresory vždy vystupují společně, nebo je lze – v závislosti na fázi stresové reakce – oddělit.

4.1. Důkaz o rozdělení hypothalamo - hypofyzárního a sympato-adrenomedulárního systému

Jednoduchý důkaz o oddělení sympato-adrenomedulární a hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikální regulace stresu přinesl se svými spolupracovníky J.P. Henry (1993). Dvě skupiny laboratorních myší byly vystaveny dlouhodobému psychosociálnímu stresu. Zatímco jedna ze skupin nedostávala žádný lék, druhá skupina dostávala opakovaně metoprolol.

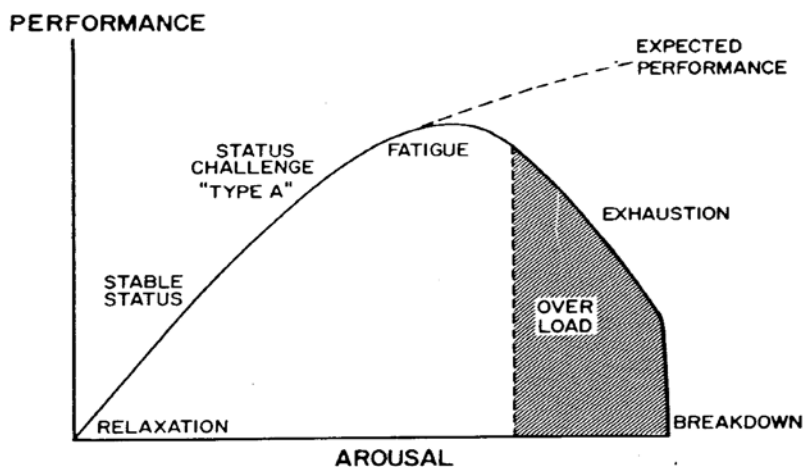
Metoprolol patří mezi β -blokátoři, které mají kardioprotektivní účinky. Po podání testované látky došlo ke snížení plazmatických hladin tyrozin-hydroxylázy, což sice potvrzovalo snížení aktivity sympato-adrenomedulární osy, ale většina ze sledovaných projevů psychosociálního stresu zůstala neovlivněna. Nepřímo tak bylo potvrzeno, že – zejména v případě dlouhodobého stresu – nestačí k odstranění následků stresové reakce pouhá kontrola sympato-adrenomedulárního systému.

4.2. Základní typy stresové reakce a jednotlivé fáze stresové reakce

Pokud bychom jednotlivé fáze chronické stresové reakce zobrazili na křivce, měla by tvar obráceného písmene U. Tato křivka nám ukazuje vztah mezi podrážděním, stresem a výkonem organismu.

Obr.2 – Teoretické schéma stresové situace (podle Henry, 1993)

- Bližší vysvětlení viz. text.



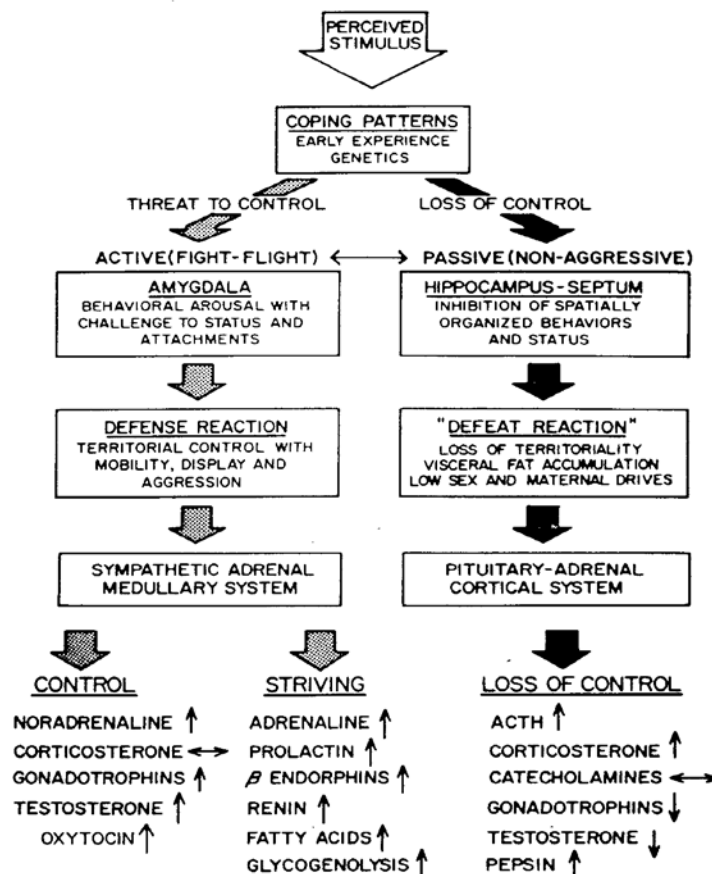
V počáteční fázi podráždění (excitace) reakční křivka velice rychle narůstá. Tento rychlý nárůst je způsoben zvyšující se excitací organismu jako reakcí na rostoucí požadavky. Tato excitace je spojena se zvyšující se aktivitou ve smyslu vyrovnání se s nastalou situací. Pokud stresová situace a tedy i jí „nabuzená“ aktivita trvá dostatečně dlouho, blíží se hranice, kdy organismus tuto zátěž nevydrží a výkon se poté snižuje a nastává fáze vyčerpání („exhausce“). Spád této křivky je variabilní u každého jedince. Čím více je organismus přizpůsobivý, tím strmější je křivka. Ve všech případech ale zvyšující se podráždění a výkon nakonec dříve či později vede k únavě a vyčerpání organismu.

V průběhu stresové reakce se uplatňují různé hormonální a mediátorové systémy. Na počátku stresové reakce se uplatňuje mediátor noradrenalin a hormon testosteron. Jejich hladina narůstá zejména při úspěšné odpovědi na stresor, ale se ztrátou kontroly v souladu s pocitem vzrůstajícího ohrožení hladina opět klesá.

Noradrenalin, který je znám jako „bojový hormon“, je tedy prvním „markerem“ odpovědi na stresový podnět. Pokud podráždění stále narůstá a pokud je tu i možnost představy ze ztráty kontroly, zvyšuje se více produkce adrenalinu v dřeni nadledvin, tedy „útěkového“ nebo „úzkostného“ stresového hormonu. Když nápor stresové situace pokračuje, začíná se rozvíjet distres a převládá systém CRH-ACTH-kortizol, který odpovídá ose hypothalamo-hypofýzo-nadledvinové (hypothalamo-adrenokortikální systém), vyvolává pocit bezmocnosti a depresi. Tyto hormony souvisí s klasickým Selyeovým všeobecným adaptačním syndromem. (Selye,1974)

Obr.3 – základní neurobiologické a neurochemické komponenty stresové reakce (podle Henry, 1993)

- fáze „control“ odpovídá nárůstu reakční křivky obr. 2, fáze „striving“ jejímu vrcholu a „loss of control“ poklesu křivky
- bližší vysvětlení viz. v textu



Na obrázku číslo 3 jsou přehledně znázorněny základní neurobiologické a neurochemické komponenty stresové reakce. Na začátku je stresor, na který organismus odpovídá. Pokud organismus reaguje na stres, jeho prvotní snaha je bojovat. Poté se organismus postupně přesouvá z aktivní odpovědi na stresový podnět ke strategii upřednostňující pasivní způsoby zvládnání, nejlépe přímé vyhnutí se danému podnětu. Nárůsty hladin adrenalinu a CRH jsou již zřetelné a výsledné chování organismu se příslušně mění. Počáteční reakce sympato-adrenomedulárního systému je řízena amygdaloidním komplexem. V této fázi se uplatňují aktivní obranné mechanismy typu „bojuj nebo utíkej“ (angl. fight/flight). Pasivní způsoby reakce („konzervativně ústupný“ typ) jsou pak spojeny s činností septo-hippokampového systému.

Ve spodní části tohoto obrázku jsou uvedeny průvodní hormonální změny. Z hlediska „viditelné“ reakce je lze je rozdělit do dvou kategorií. Do první patří excitace, úsilí a pocit úzkosti. Později nastupuje pocit bezmoci a deprese.

Výše uvedený přehled ukazuje, že konkrétní odpovědi organismu na stresory jsou různé podle typu a stupně kontroly a podle schopnosti přizpůsobit se. Celkový charakter reakce je pak velice silně ovlivněn předchozími zkušenostmi a zážitky. (Henry, 1990; Koob a LeMoal, 2001)

5. Systém odměny mozku a úloha dopaminu

5.1. Základní složky systému odměny mozku

Většina složek systému odměny mozku patří ke strukturám a jádrům limbického systému. Systém odměny je natolik propojen s limbickým systémem, že je vlastně jednou z jeho součástí. Část procesů, které jsou spojeny se snahou vyhledávat drogu a obecně se závislostí, zprostředkovává celý limbický systém, nikoliv jenom příslušný systém odměn.

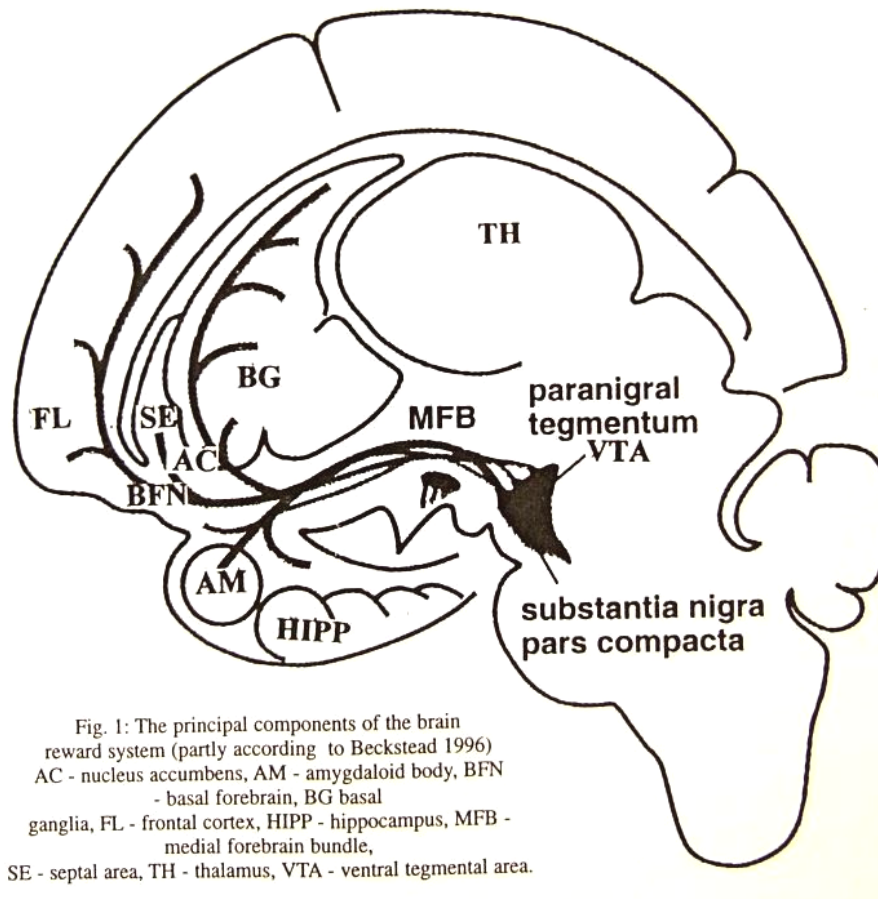
Pro přehlednost uvádím hlavní spojovací dráhy limbického systému:

- *přední spojka (commissura anterior)* – spojuje obě amygdaly s bulbi olfactori a také gyrus parahippokampalis s přilehlými částmi spánkového laloku
- *stria terminalis* – představuje spojení amygdaly se septem a hypothalamickou preoptickou částí
- *ventrální amygdalofugální cesta* – spojuje amygdalu s hypothalamem
- *stria medularis* – spojuje jádra habenuly s předním hypothalamem a septem
- *mozková klenba (fornix)* – představuje hlavní odvodovou dráhu z hippocampu do jader septa a hypothalamické oblasti
- *Brocův diagonální svazek* – vystupuje z area parolfactoria a směřuje k střední části spánkového laloku
- *cingulum* – je korový asociační svazek mezi limbickým lalokem a sdruženými korovými oblastmi
- *mamillothamické svazky* – kromě stria medullaris a mamillotegmentálního traktu patří k jedné z hlavních odvodových cest hypothalamu
- *perforující dráha* – spojuje entorhinální oblast s hippocampem
- *fasciculus retroflexus Meynerti* – představuje propojení ventrálního striata s předním hypothalamem a retikulární formací středního mozku
- *fasciculus telencephalus medialis (MFB)* – spojují monoaminergní kmenové struktury s laterální hypothalamickou oblastí, septem a s bazální částí čelního laloku
- *periventrikulární svazky* – probíhají blízko III. mozkové komory; obsahují sestupná vlákna směřující od mozkového kmene k míše (medulla oblongata) a vzestupná vlákna mířící k frontální kůře

- *fasciculus longitudinalis dorsalis* – probíhá částečně souběžně s MFB od monoaminergních, především dopaminergních, jader mozku kmeně a mediálního hypothalamu opět směrem k míše

Obr.4 – základní složky systému odměny mozku (podle Herink, 2000)

- podrobnější vysvětlení je uvedeno v textu



Struktury umístěné v rámci limbického systému hrají velice důležitou roli v aktivitě systému odměny mozku. Kaskáda odměny v limbickém systému se skládá z excitačních a inhibičních spojení mezi komponentami, které na sebe navazují ve směru od mozku kmeně k přednímu mozku.

Mezi hlavní složky systému odměny lze zahrnout monoaminergní jádra mozku kmeně a to locus coeruleus a některá z jader raphe – dorzální rafeální a mediální rafeální jádro, a dále pak ventrální tegmentální oblast (VTA) středního mozku.

Za centrální strukturu systému odměny je kromě ventrální tegmentální oblasti považováno nucleus accumbens. Velice důležitá role se také předpokládá u substantia innominata (nucleus basalis Meynerti), která má u člověka přímý vztah k intelektovým

funkcím. Nucleus basalis Meynerti je položeno vpředu směrem k nucleus accumbens a představuje nejdůležitější zdroj cholinergních vláken pro neokortex. Z toho vychází přímé spojení systému odměny mozku s kognitivními funkcemi mozku.

Poslední zmíněnou složkou systému odměny je ventrální pallidum. Tato součást je představována především ventrální částí globus pallidum.

Mezi hlavní spojovací cesty systému odměn patří fasciculus telencephalicus medialis, fasciculus longitudinalis dorsalis a periventrikulární svazek. Předpokládá se, že se podráždění šíří z mozkového kmene přes ventrální tegmentální oblast směrem k nucleus accumbens. Ventrální striatum prochází do ventrálního pallida a hippocampu. Zpětná vazba se vrací do retikulární formace. Rozhraní mezi ventrálním striatem a pallidem je považováno za rozhodující pro převod emočních mechanismů do motivovaného jednání a motorické akce.

Další důležitou dráhou systému odměny je fasciculus retroflexus Meynerti, která spojuje nucleus accumbens a substantia innominata s předním mozkem. (Koob 1992; Blum, 1996, Herink, 2000, Koob a LeMoal, 2001)

5.2. Mediátory systému odměny mozku

Vlastní projev aktivity systému odměny mozku je výsledkem vzájemné koordinace mezi excitačními a inhibičními ději, které jsou zprostředkovány těmito látkami:

- dopaminem ve VTA, nucleus accumbens, ventrálním pallidu a v hippocampu
- 5-hydroxytryptaminem v rapheálních jádrech a v hypothalamu
- enkefaliny ve VTA, hypothalamu a v nucleus accumbens
- γ -aminomáselnou kyselinou (GABA) ve VTA a nucleus accumbens

Podle současných poznatků se předpokládá, že aktivace systému odměny mozku probíhá v tomto pořadí:

1. Nejprve probíhá excitace 5-hydroxytryptaminu neuronů jader raphe, případně také NA neuronů locus ceruleus.
2. Aktivované monoaminergní dráhy neuronů mozkového kmene stimulují peptidergní neurony laterálního hypothalamu, kde se pravděpodobně uvolní metenkefalin.
3. Následkem enkefalinergní stimulace je zablokování GABA interneuronů ve VTA.

4. Následné odtlumení dopaminové aktivity neuronů ve VTA se pokládá za ústřední projev aktivace celého systému odměny mozku.
5. Uvolnění dopaminu v nucleus accumbens a následná aktivace centrálního pallida, VTA a hippocampu uzavírá celou kaskádu mechanismu odměny.

Za ústřední mediátor systému odměny je považován dopamin. Důsledek podráždění jakékoli části tohoto systému je vždy stejný – uvolnění dopaminu z nucleus accumbens a následná stimulace hippocampu.

Na tomto stavu se také mohou podílet poruchy uvolňování 5-hydroxytryptaminu, který do značné míry představuje spouštěč celé kaskády systému odměny mozku. (Koob, 1992; Kiyatkin, 1995; Herink, 2000)

5.3. Úloha dopaminu v systému odměny mozku

V lidském mozku bylo identifikováno nejméně 5 různých subtypů dopaminových receptorů. Subtyp DA₂ je běžně přítomný v neuronech mozkové kůry a limbického systému, včetně VTA, nucleus accumbens a hippocampu. Kromě mozkové kůry jsou všechny tyto oblasti zahrnuty do kaskády systému odměny mozku. Největší význam má právě subtyp DA₂, případně jemu podobný subtyp DA₄.

Gen pro DA₂ je uložen na dlouhém raménku 11. chromozomu a jsou známy 4 alely (A₁ – A₄) pro tento gen. Alely A₃ a A₄ jsou velice vzácné, ale alela A₂ se nalézá u 75 % a alela A₁ u 25 % světové populace. Genetické studie během konce 80. let a na začátku 90. let poukázaly na spojení většího množství alely A₁ s některými poruchami týkající se chování. Pokud se u pacienta diagnostikovala závislost na návykové látce či alkoholismus, výskyt alely A₁ dosahoval více než 80 % ve srovnání s normálními 25 procenty. V pozdějších studiích se našlo u gamblersů 75 % alely A₁ a u závislých na kokainu dokonce 87 %. (Blum and Noble, 1994; Valchář 1998)

Jedinci, kteří v sobě nosí A₁ alelu DA₁ receptorového genu mají nižší hodnotu DA₂ receptoru ve srovnání s jedinci, kteří mají alelu A₂. Na základě tohoto objevu se došlo k závěru, že snížené množství subtypu DA₂ receptoru v systému odměny mozku působí zuřivost, úzkost, stres a touhu po návykových látkách jako jsou kokain, alkohol či nikotin, které způsobují značné oslabení uvolnění dopaminu v mozku. Tato dopaminová nerovnováha je označena jako syndrom nedostatečné odměny, jež je formou sensorické deprivace

mechanismu „potěšení“ mozku. A₁ alela nese rizikový faktor týkající se chování, které se projevuje nejen závislostí, ale také asociálními, násilnickými a agresivními projevy.

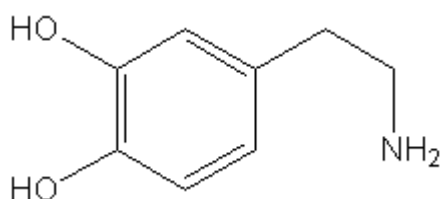
5.3.1. Mezokortikolimbický dopamin

V tegmentu středního mozku se nacházejí dva hlavní dopaminové systémy – nigrostriatální systém dopaminu a mezokortikolimbický (MCL) systém dopaminu. Mezokortikolimbický systém se účastní na vzniku drogové závislosti a opakované touze po návykové látce. Těla buněk tohoto systému pochází z VTA a procházejí přes přední mozek, hlavně nucleus accumbens, čichový hrbolek, frontální kortex, amygdalu a oblast septa. Je zde také obrácená topografická distribuce s ventrálními dopaminovými neurony ve VTA jdoucí do dorzálních oblastí a dorzální VTA neurony jdoucí do ventrálních oblastí.

Předpokládá se, že mezokortikolimbický dopaminový systém by vlastně mohl být „předsunutou hlídkou“ retikulární formace mozkového kmene, zejména pak předního mozku. Nejspíš uzpůsobuje aktivitu ventrálního striata, tedy oblasti mozku, která je považována za místo převodu vzruchu do motivované akce a pohybu. Selektivní destrukce dopaminové transmise ve ventrálním striatu způsobuje pokles lokomoční aktivity indukované novým prostředím.

Účinek přímého podání dopaminu a dopaminových antagonistů má za následek aktivaci MCL systému dopaminu s odezvou v pohybové a psychostimulační aktivitě spojené s nepřímým sympatomimetickým efektem. Dopamin a amfetamin vpravený přímo do nucleus accumbens stimuluje lokomoční aktivitu, ale po injekci dopaminového antagonisty haloperidolu do nucleus accumbens je tato lokomoční aktivita blokována. Podobná blokáda účinků amfetaminu, kokainu a methylpenidátu byla pozorována i po podání 6-hydroxydopaminu do oblasti nucleus accumbens.

Obr.5 – strukturní vzorec dopaminu



Při absenci návykové látky MCL systém dopaminu nejspíše působí jako modulátor a fascilitační mechanismus pro signály z oblasti limbického systému, tedy pro signály zprostředkovávající základní biologické pochody a motivační přeměny. Tyto signály jsou nakonec transformovány do motorických projevů prostřednictvím extrapyramidového systému.

Stále není přesně objasněno, proč má aktivace MCL systému povzbuzující charakter, existují však přesvědčivé důkazy o tom, že pocity odměny spojené např. s podáním psychostimulancií jsou zprostředkovány s MCL svázanými dopaminovými mechanismy. Jednou z hypotéz je, že MCL dopaminový systém má rozhodující úlohu v druhově-specifickém motorickém vybuzení souvisejícím s očekáváním odměny. Další alternativou je, že všechny návykové látky mají psychostimulační aktivitu, která navozuje pocit odměny. (Koob, 1992; Kiyatkin, 1995; Stahl, 2001; Fattore a spol., 2007)

6. Příklady: Neurobiologie závislosti na kokainu a amfetaminu

Na biologické úrovni jsou velice důležité interakce neuromediátorů s různými psychotropními látkami a následná provázanost změn afektivních a vegetativních funkcí. *Psychotimulancia* (např. kokain, pervitin, amfetamin) stimuluje metabolismus dopaminu. Po užití těchto látek dochází k dočasným pocitům euforie, excitace, případně k odstranění pocitů únavy. V zájmu udržení tohoto stavu dochází k opakovanému příjmu psychostimulační látky. Tento cyklus je základem tzv. *cravingu*, což je nutkání k abúzu.

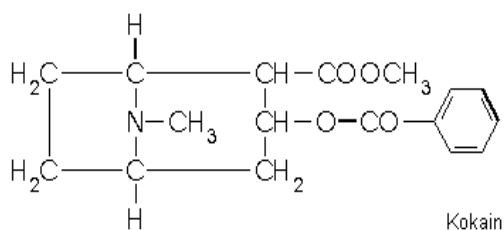
Látky indukující závislost ovlivňují různé mediátorové systémy mozku. *Opiáty* (morfin, heroin, metadon) působí prostřednictvím endorfinových a enkefalinových receptorů. Mechanismus vzniku *cravingu* u těchto látek je zčásti jiný než u psychostimulancií. *Tlumivé látky* (alkohol, barbituráty) mají jako hlavní neurotransmiter GABA. *Kanabinoidy* (kanabis, marihuana) využívají vlastních (THC) receptorů. *Halucinogeny* (LSD, meskalin) ovlivňují monoaminergní dráhy CNS s neurotransmitery noradrenalinem a 5-hydroxytryptaminem.

Sjednocujícím fyziologickým momentem tohoto vlivu je mechanismus pozitivního posilování. Nejdůležitější úlohu v systému odměňování hrají dopaminergní a enkefalinergní dráhy limbického systému. Podle jedné z uznávaných teorií psychoaktivní látka nastupuje zejména v případě narušené rovnováhy těchto endogenních neurotransmiterů. Jednalo by se tedy o specifický typ substituce chybějící či nedostatečně fungující endogenní látky.

6.1. Kokain

Kokain je alkaloidem jihoamerického keře Koka pravá (*Erythroxylum coca*). Jedná se o keř nebo malý strom s prutovitými větvemi krytými červenohnědou borkou (odtud i staré české jméno "rudodřev"). Kokain je nejčastěji používán ve formě hydrochloridu, který je snadno rozpustný ve vodě. Jedná se o práškovitou, bílou, silně krystalickou hmotu. Volná báze kokainu – „crack“ vzniká smícháním s alkalickým činidlem (nejčastěji sodou, ale používá se například i vápno nebo prášek do pečiva), dále pak s éterem nebo méně častým čpavkem a následnou tepelnou úpravou. Crack je bílá krystalická látka, která se může inhalovat, často ve směsi s tabákem nebo marihuanou. Na výrobu 1 kg kokainu je třeba 100 - 170 kilogramů lístků.

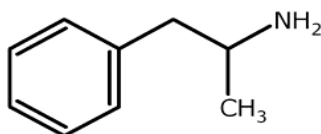
Obr.6 – Strukturní vzorec kokainu



6.2. Amfetamin

Amfetamin je látka z velké skupiny syntetických drog se silným psychostimulačním (vlastně sympatomimetickým) účinkem na centrální nervový systém. Účinná je jeho pravotočivá (dextroamfetamin – Dexedrin) i levotočivá (Levedran) forma. Jeho podání vede k větší sdílnosti a urychlení řeči, ve vyšších dávkách ke stavu intenzivní emoční hyperforie. Mezi deriváty amfetaminu patří metamfetamin = pervitin.

Obr.7 – Strukturní vzorec amfetaminu



6.3. Neurobiologie závislosti na kokainu a amfetaminu

Kokain byl dlouho pokládán za typické psychostimulans zvyšující dostupnost noradrenalinu, případně i hydroxytryptaminu v CNS. Nově však bylo prokázáno, že primárním místem účinku kokainu je zablokování funkce dopaminového transportního proteinu v presynaptické membráně dopaminové synapse. Tento přenašeč hraje za běžných podmínek důležitou úlohu při regulaci synaptického přenosu. V důsledku jeho blokády dojde k překročení fyziologické hladiny dopaminu v synaptické štěrbině a tím pak k nadměrné stimulaci („overstimulation“) postsynaptických receptorů. Tento stav je v první řadě vnímán jako euforie a odstranění pocitu únavy. Další „overstimulace“ může vést až k příznakům částečně připomínajícím pozitivní symptomy schizofrenie, zejména se jedná o výskyt paranoidních bludů. Hlavním místem těchto změn v CNS jsou především nucleus accumbens, mediální prefrontální kůra a striatum. Samotný transportní protein je tvořen řetězcem 619 aminokyselin, který vytváří celkem 12 průchodů povrchovou membránou pravděpodobně

formujících 3 podjednotky po 4 segmentech. Jedná se tedy o serpentínový integrální protein. Pro srovnání: serpentínový protein nikotinového acetylcholinového receptoru vytváří celkem 20 průchodů, ty formují celkem 5 podjednotek po 4 segmentech. (Goeders, 2002)

Výše popsané změny dopaminového přenosu odpovídají stále ještě z časového hlediska krátkodobému příjmu kokainu v závislosti na aktuální dávce. Pokud má tento příjem dlouhodobý charakter, tzn. dny až týdny v závislosti na interindividuální variabilitě, dochází k obecně známým receptorovým změnám ve smyslu desenzitizace. Tyto receptorové změny jsou jednak příčinou vzrůstající tolerance, nutící ke zvyšování dávky, jednak pak projevů syndromu z vysazení (také abstinenčního syndromu). Mezi typické projevy syndromu z vysazení patří úzkost, pocity únavy, ospalost a deprese. Tyto příznaky zpravidla do týdne odezní. Hlavním rizikem – a to nejen závislosti na psychostimulancích – je však dlouhodobě přetrvávající touha po dalším příjmu („craving“) provázená nechutí k jakékoliv aktivitě (mimo získání další dávky kokainu) a všeobecným nezájmem o cokoliv. (Woolverton a Johnson, 1992; Koob a LeMoal, 2001)

Amfetamin a metamfetamin rovněž blokují dopaminový transportní protein obdobným způsobem jako kokain. Vedle toho mají slabší efekt na noradrenalinových synapsích, kde také interferují se zpětným příjmem tohoto mediátoru do presynaptického zakončení. (Stahl, 2001)

V souvislosti s možnou terapeutickou intervencí se nabízí vývoj léčiv s obdobným mechanismem účinku jako má tianeptin. Toto nové antidepresivum paradoxně zvyšuje, nikoliv snižuje, zpětné vychytávání 5-hydroxytryptaminu (bohužel nikoliv dopaminu). Navíc i tlumí odpověď osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin a tím zvyšuje odolnost vůči stresovým podnětům. Pro samotný efekt tianeptinu u různých typů závislosti není dostatek klinických zkušeností. (Bouček a Piderman, 2005)

Nově se objevily důkazy o interferenci psychostimulancií amfetaminového typu s novým systémem peptidových modulátorů (mediátorů) označovaným jako kokain-amfetaminem regulované transkripční peptidy (CART). Tyto peptidy by měly zprostředkovat některé cytosolové účinky psychostimulancií a jejich vazebná místa byla identifikována i ve strukturách systému odměny, např. v nucleus accumbens. (Stahl, 2001)

Některé starší údaje dále prokazují význam vápníkových iontů pro efekt kokainu, v pokusech in vitro bylo např. zjištěno, že odstranění iontů vápníku z dialyzačního roztoku či naopak přidání blokátorů vápníkových kanálů snižovalo ovlivnění transportního proteinu kokainem. (Koob, 1992). V současné době je k dispozici celá řada léčiv blokujících, ať již selektivně či neselektivně, různé typy vápníkových kanálů. Jejich možný efekt u závislostí však nebyl systematicky sledován.

7. Příloha: Laboratorní diagnostika otrav a abúzu drog, volba vzorků pro vyšetření

Chemicko-toxikologické vyšetření biologických vzorků nám může poskytnout informace o vystavení živého organismu působení škodlivin. Volba biologického vzorku k analýze je kritická a vyžaduje farmakologickou a chemickou rozvahu o tom, jak noxy a jejich metabolity prostupují jednotlivými částmi organismu, přetrvávají v nich a jak mizí. Výskyt nox v jednotlivých biologických tekutinách a tkáních závisí na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, způsobu aplikace, metabolismu, trvání a frekvenci expozice.

Při žádosti o toxikologické vyšetření je nutné věnovat pozornost uvádění dostupných anamnestických údajů, popisu klinických příznaků, uvádět dobu odběru vzorku, terapii pacienta i použitou dezinfekci či konzervans při odběru vzorku, neboť ve většině případů otrav nevíme, zda-li se o otravu opravdu jedná či jaká doba od aplikace noxy uběhla a jaké noxy mohly být aplikovány a v jakém množství. Proto mají všechny dostupné anamnestické údaje velkou důležitost pro počáteční orientaci a nasměrování toxikologického vyšetření. Odběr biologických vzorků musí být proveden do chemicky čistých a inertních nádob vhodných pro chemicko-toxikologická vyšetření.

Laboratorní vyšetření má podpořit či vyloučit diagnózu otravy a umožnit tak lékaři adekvátní terapeutický zásah. Při podezření na otravu neznámou látkou u živých osob jsou vyšetřované materiály obvykle žaludeční obsah, moč a krev. Zjištění množství škodlivin v krvi v kontextu s klinickým stavem pacienta napomáhá posoudit závažnost otravy. Při kontrole dodržování terapeutického režimu nebo dodržování drogové abstinence je vyšetření cíleně zaměřené na užší okruh specifikovaných látek a rozsah vyšetřovaných materiálů je účelně omezen jen na krev či moč.

V toxikologii *post mortem* jsou možnosti odběru biologických vzorků teoreticky neomezené. Většinou se vyšetřuje obsah žaludku, femorální a srdeční krev, moč a vzorky tkání ledvin a jater. Při podezření na otravu těkavými látkami se provádí i odběr plicní a mozkové tkáně. Při podezření na fatální předávkování návykovými látkami se odebírají vlasy a mozková tkáň.

Vlasy živých či mrtvých osob představují vhodný materiál i pro důkaz zneužívání návykových látek v minulosti. Droga uzavřená do buněčných struktur vlasu s ním postupně odrůstá a rozložení drogy podél délky vlasu odráží výskyt drog v krevní cirkulaci v minulém čase a vypovídá tedy i o anamnéze osoby v minulosti.

Pokud je podezření na zneužívání drog matky během těhotenství, lze prokázat prostup drog placentou a nedobrovolnou expozici novorozence návykovým látkám pomocí analýzy mekonium (novorozenecké smolky). Mekonium je intestinální obsah plodu. Jeho tvorba začíná přibližně od 12. týdne těhotenství. Následné sbírání mekonium z plenky dítěte je tudíž naprosto neinvazivní a vzorky mohou být sbírány 3 až 5 dní po porodu.

Toxikologické analýzy jednotlivých biologických vzorků jsou spojeny s různým rozmezím detekce v čase uplynulém po podání drogy. Na toto je důležité brát zřetel při volbě odebíraných vzorků v konkrétních situacích a při interpretaci nálezů.

Úspěšnost detekce v biologických materiálech těsně souvisí s parametry použité analytické metody. Forenzní důkaz vyžaduje bezpečnou identifikaci individuální noxy specifickou metodou. Nestačí orientační záchyt skupiny bez bližšího určení jednotlivých látek. Koncentrační hodnoty škodlivin v reálném vzorku silně ovlivňují obtížnost měření. Stabilita noxy ve vzorku v době po odběru až do zpracování je velice důležitý faktor, na který se musí brát zřetel při hodnocení toxikologických výsledků a jejich interpretaci. Způsob uchování vzorku a jeho případná konzervace má tedy veliký význam.

Zjišťování přítomnosti škodlivin a metabolitů v souboru biologických vzorků poskytuje příležitost k interpretaci nálezů. Umožňuje například odhadnout průběh a míru expozice prokázaným noxám v minulosti či závažnost a časové stadium otravy. Příkladem může být nález benzoyllegoninu v moči, který svědčí o nedávné aplikaci kokainu, ale není důkazem, že osoba jednala pod vlivem kokainu v době odběru vzorku. Oproti tomu důkaz přítomnosti kokainu a metabolitu benzoyllegoninu v krvi nebo ve slinách svědčí pro nedávnou aplikaci kokainu a s vysokou pravděpodobností také indikuje, že vyšetřovaná osoba byla vystavena akutním euforickým účinkům kokainu na CNS právě v době odběru vzorku.

Orientační rychlou představu mohou poskytnout tzv. záchytné testy, které na základě imunochemické detekce mohou odhalit některé drogy v moči. V této tekutině se mohou stopy drog uchovávat až několik dnů, v každém případě však déle než v krvi.

Pro orientační záchytné testy jsou dnes na trhu výrobky zahraničních společností. AbuSign je testovací destička a Visualine je detekční člunek. Jiným příkladem je orientační jednorázový test Outrak od firmy La Roche.

Poněkud složitější, ale i výkonnější je detektor Triage 8, který je výrobkem firmy Merck. Tato „minilaborator“ umožňuje během několika minut orientačně určit až 8 skupin drog najednou.

Detekční papírky Front Line od firmy Boehringer Mannheim pracují podobně jako papírky na identifikaci glukózy v krvi. Zatím lze tyto detekční proužky použít na následující látky: kokain, morfin a jeho analogy, dále pak látky obsažené v konopí.

8. Souhrn

Záměrem mé bakalářské práce je základní shrnutí neurobiologické odpovědi na stres a osvětlení úlohy dopaminu v systému odměny mozku. Zabývá se definicí stresu, závislosti a návykové látky. Je zde popsán bio-psycho-sociální model vzniku závislosti, neurobiologie a základní typy stresové reakce a základní složky a mediátory systému odměny mozku. Jako příklad dokládám neurobiologii závislosti na kokainu a amfetaminu.

Seznam použité literatury

Balíková M.: Forenzní a klinická toxikologie, Galén, Praha, 2004, str. 45-48.

Bečková I., Višňovský P.: Farmakologie drogových závislostí. Karolinum, Praha, 1999, str. 5-16.

Bergeret J.: Toxikomanie a osobnost. Victoria Publishing, Praha, 1995, str. 25-31.

Blum K., Noble E.P.: The sobering D2 story. Science, 265, 1994, str. 1346-1347.

Bouček J., Pidrman V.: Psychofarmaka v medicíně, Grada Publ., Praha, 2005, str. 69-70.

Dunn A.J., Kramercy N.R.: Neurochemical responses in stress. Relationships between the hypothalamic-pituitary-adrenal and catecholamine systems. Handbook of Psychopharmacology, Plenum, New York, 18, 1984, str. 455-515.

Fattore L., Spano M.S., Deiana, S., Melis V.: An endocannabinoid mechanism in relapse to drug seeking: a review of animal studies and clinical perspectives, Brain Res. Rev., 53, 2007, str. 1-16.

Gali S.S.F.: Psychiatric and psychosocial predictors of substance use disorders among adolescent. British Journal of Psychiatry, 190, 2007, str. 42-48.

Goeders N.E.: The HPA axis and cocaine reinforcement. Psychoneuroendocrinology, 27, 2002, str. 13-33.

Henry J.P., Grim C.E.: Psychosocial mechanisms of primary hypertension. J.Hypertens, 8, 1990, str. 783-793.

Henry J.P.: Biological basis of the stress response, NIPS, 8, 1993, str. 69-73.

Herink J.: The brain reward system as a structural basis of dependence. Homeostasis, 40, 2000, str. 1-6.

Kalina a kol.: Drogy a drogové závislosti, Úřad vlády České republiky, Praha, 2003, str. 78-118.

Kiyatkin E.A.: Functional significance of mesolimbic dopamine. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19, 1995, str. 573-598.

Klenerová V., Hynie S.: Stres, paměť a návykové látky – účastníci se mechanismy. *Psychiatrie*, 6, 2002, str. 21-27.

Koob G.F., LeMoal M.: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 2001, str. 97–127.

Koob G.F.: Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TIPS*, 13, 1992, str.177-184.

Molina B.S.G., Pelham W.E.: Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 2003, str. 497-507.

Presl J.: Drogová závislost. Maxdorf, Praha, 1994, str. 6-24.

Robinson D.J.: Poruchy osobnosti. Vydavatelstvo F, Trenčín 2001, str. 65-122.

Selye H.: Stress without distress, Philadelphia, PA, 1974.

Stahl S.M.: Essential psychopharmacology, 2. vyd., Cambridge University Press, 2001, str. 505-510.

Stolerman I.: Drug of abuse: Behavioural principles, methods and terms. *TIPS*, 13, 1992, str. 170-176.

Valchář M.: Genetic and diseases of the central nervous system. *Psychiatrie*, 2, 1998, str. 231-237.

Woolverton W.L., Johnson K.M.: Neurobiology of cocaine abuse. TIPS, 13, 1992, str. 193-200.

Žucha I., Čaplová T.: K meta-psychoopatologii závislosti. Alkoholizmus a drogové závislosti, 33, 1998, str. 1-5.