

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

Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti
Bakalářská práce

Ráda bych poděkovala mému konzultantovi Doc. MUDr. Josefu Herinkovi za odborné vedení a ochotnou pomoc při vypracování bakalářské práce.

OBSAH

1	Úvod	6
2	Základní pojmy a definice.....	7
3	Psychologické a psychosociální faktory a motivace vedoucí ke vzniku a rozvoje závislosti	11
3.1	Faktory vzniku a rozvoje závislosti související s účinkem drogy.....	11
3.2	Vztah mezi závislostí a traumatizací.....	11
3.3	Vztah vzniku závislosti a prostředí	12
3.4	Sociální faktory.....	12
3.5	Závislost a rodina	13
3.6	Motivace vedoucí k abúzu drogy	13
4	Rozdělení a účinky návykových látek	14
4.1	Alkohol.....	14
4.2	Opioidy a opiáty.....	14
4.3	Stimulancia.....	15
4.4	Halucinogenní drogy	15
4.5	Konopné drogy	15
4.6	Analgetika, hypnosedativa a anxiolytika	16
4.7	Těkavé látky	16
4.8	Extáze a jiné drogy technoscény	16
4.9	Tabák	17
4.10	Patologické hráčství („gambling“)	17
5	Modely vzniku závislosti	18
5.1	Psychologický model.....	18
5.2	Psychofarmakologický model vzniku závislosti	18
5.3	Biomedicínský model.....	19
5.4	Bio – psycho- sociální model.....	19
5.5	Holistický - celostní model.....	20
6	Struktura systému odměny (= reward) mozku	20
6.1	Dráhy systému odměny mozku	20
6.2	Drogy a evoluční perspektiva: systém „mám to rád“ (liking) a systém „chci to“ (wanting).....	22

6.3	Mechanismus pozitivního posilování	23
7	Neurobiologie závislosti.....	24
7.1	Úvod do neurobiologie závislosti	24
7.2	Mediátory „reward“ systému	24
7.3	Neurobiologické mechanismy drogových závislostí	25
7.4	Neurobiochemie účinků drog	27
8	Diagnostika.....	31
8.1	Psychologická diagnostika	31
8.2	Toxikologické vyšetření	31
8.3	Odběr biologického materiálu na toxikologické vyšetření.....	31
8.4	Význam negativního a pozitivního nálezu	31
8.5	Průkaz některých drog v biologickém materiálu	32
8.6	Rychlý screening	34
9	Závěr.....	36

SEZNAM ZKRATEK

WHO	Světová zdravotnická organizace
LSD	kyselina lysergová
CNS	centrální nervový systém
MFB	fasciculus telencephalicus medialis
DA	dopamin
5 – HT	5 – hydroxytryptamin
ENK	enkefaliny
GABA	γ – aminomáselná kyselina
NA	nukleus accumbens
VTA	ventrální tegmentální oblast
MAO	monoaminoxidáza
RIA	radioimunoanalýza
HPLC	vysoce účinná kapalinová chromatografie
THC	Δ – 9 – tetrahydrocannabinol
GC – MC	plynová chromatografie – hmotnostní spektrometrie

1 Úvod

Začátek drogové scény na našem území se nese ve znamení stimulancií a kombinaci různých léků. Toto období bylo střídáno obdobím halucinogenů. Orientace na halucinogeny měla své diagnostické výhody pro zřetelné psychotické příznaky a především pro období nápadné úpravy zevnějšku ve stylu hippies. Konec sedmdesátých a začátek osmdesátých let lze považovat za třetí období s výraznou oblibou drogy morfinového a amfetaminového typu. Intoxikace měla svůj klidný průběh a problematika závislostí jako by ustoupila trochu do pozadí. Na scéně se objevuje alnagon a možnost využití v něm obsaženého kodeinu pro syntézu morfinu a jako nová droga se začíná prosazovat pervitin. Po celé toto období jsou na drogové scéně přítomny též jiné látky používané k čichání. Po roce 2000 výrazně stoupá experimentální a rekreační konzumace konopných látek mezi mládeží a mladými dospělými. Dochází také k šíření heroinu mimo Prahu a severní Čechy do větších měst i venkovských oblastí. Naopak se snižuje spotřeba pervitinu. Celosvětový fenomén představuje nárůst popularity tzv. „tanečních drog“ (extáze, halucinogeny).

Závislost představuje závažný společenský problém. Jedná se o velmi široké spektrum projevů a typů, např. workoholismus, patologické hráčství a toxikomanie. Závislost má neblahý dopad na jednotlivce, jeho bezprostřední okolí i celou společnost. Všechny tyto projevy jsou výsledkem aktivity určité funkční soustavy našeho mozku, které se liší rozdílným propojením a aktivitou jednotlivých komponent.

Závislost je jen jedním z mnoha problémů, které návykové látky působí. K dalším patří četná interní neurologická onemocnění, úrazy, dopravní nehody, trestná činnost pod vlivem alkoholu nebo jiných návykových látek, vyšší nemocnost u dětí a dalších členů rodiny, kde někdo návykové látky užívá škodlivým způsobem. Od drogové závislosti se také odvíjí mnoho nákladných sociálních problémů. Drogová závislost zatěžuje stát v oblasti kriminality, ztracené pracovní produktivity, pěstounské péče a v dalších oblastech. Tyto náklady promítající se do všech systémů sociální péče vytváří obecný dojem, že drogová závislost je v první řadě sociální problém vyžadující sociální a právní regulaci, spíše než problém medicínský vyžadující prevenci a léčbu. Laická veřejnost nepovažuje závislost za chorobu a závislého člověka

posuzuje, jako by se do problému dostal výlučně svým vlastním přičiněním, svou vlastní vinou a především v ní převládá názor, že kdyby postižený chtěl, tak si pomůže sám.

Mládež drogu zneužívá především pro její schopnost doplnit chybějící možnost přirozené imaginace, fascinace a extáze. Droga vede k pocitu zvýšených schopností a dává možnost existence nad osobní limity. Konzumace drog představuje maladaptivní styl života některých jedinců v životních podmínkách pro ně příliš náročných.

Cílem mé bakalářské práce je shrnout základní informace o funkční anatomii, neurochemii a neurobiologii soustavy, kterou nazýváme „systém odměny“. Dotýká se také rozdělení drog a jejich nežádoucích účinků na chování a organismus člověka. Závěrem také přibližuje analýzu drog v biologickém materiálu. Bakalářskou práci jsem zpracovala tak, aby zaujala laiky, které téma závislosti zajímá, i odborníky zabývající se problematikou závislostí.

2 Základní pojmy a definice

Závislost

Závislost je psychický a někdy i fyzický stav charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, které zahrnují nutkání užívat drogu pravidelně pro její účinky a dále také proto, aby se zabránilo vzniku nepříjemných stavů vznikajících při nepřítomnosti drogy v organismu (= *syndrom z odnětí*, dříve také *abstinenční syndrom*). Projevy vlastního abstinenčního syndromu pak časově přesahuje neovladatelná touha po opakovaném braní drogy a z toho plynoucího prožitku (*touha*, nebo-li bažení z angl. *craving*) provázená často sklonem ke zvyšování dávek i samotné frekvence prožitku. Závislost je jedním z mnoha problémů, které návykové látky působí. K dalším patří vysoké riziko vnitřních, neurologických, duševních i dalších onemocnění, úrazů, dopravních nehod a trestné činnosti jednak pod vlivem samotné drogy, jednak snahou pro získání prostředků na její nákup.

Pro diagnózu syndromu závislosti je rozhodující souběžné objevení alespoň tří z následujících symptomů (Heller, 1991) :

- nutkavé vyhledávání a užívání,
- ztráta kontroly nad užíváním,

- existence somatického odvykacího stavu,
- nárůst tolerance,
- postupné zanedbávání jiných potěšení, zájmů a potřeb,
- pokračování v užívání i přes přítomnost škodlivých následků.

Psychoaktivní látka

Psychoaktivní látka je látka, která vyvolá závislost, je předmětem zneužívání a může vyvolat potřebu opakovatelného užívání. Naše legislativa užívá pojem **návyková látka**, v obecné češtině se používá pojem **droga**, který má jinak ve farmacii jiný význam. Podle WHO je psychoaktivní látkou každá látka, která je schopna vyvolat podráždění nebo útlum centrálního nervového systému, způsobit změny vnímání, chování, nálady a myšlení.

Addict

Addict značí oběť návyku, narkomana, toxikomana.

Euforie

Subjektivně příjemný zážitek se označuje pojmem **euforie**. Je to pocit pohody, až povznesené nálady, energie, chuti do práce, důvěry ve vlastní síly. Jde o pocity krátkodobé, často vystřídané opět původními potížemi, někdy ještě vystupňovanými. Lze je odstranit další dávkou návykové látky.

Návyk (tolerance)

Tolerance je snižování účinku návykové látky při jejím opakovaném podávání. Organismus se přizpůsobuje tím, že roste schopnost látku metabolizovat a tím ji inaktivovat. Postupně může organismus tolerovat takové množství drogy, které by pro něj na začátku znamenalo ohrožení života. Někteří autoři však nepovažují toleranci za účelnou reakci organismu, ale za patologický projev. Ve farmakologii je podkladem prostého návyku buď snížení citlivosti specifických receptorů (**desenzitizace**) nebo indukce jaterních biotransformačních enzymů.

Vývoj tolerance odpovídá za zvýšenou spotřebu návykové látky.

Toleranci dělíme na 3 typy:

- *farmakodynamická (tkáňová)* - souvisí s fyzickou závislostí, odráží adaptaci tkání na opakovanou přítomnost látky v organismu. Vysvětluje se změnami počtu nebo citlivosti receptorů jak již bylo uvedeno.
- *farmakokinetická (metabolická)* – tolerance je důsledkem enzymové indukce jako urychlení biotransformace xenobiotik.
- *podmíněná (naučená)* – se vysvětluje získaným ovládním motoriky (rovnováha u alkoholiků), podmíněnou reakcí na podnět (injekční stříkačka, zápach látky, Stolerman, 1992).

Abstinenční příznaky

Euforie vyvolaná návykovou látkou postupně vymizí, nálada klesá pod počáteční úroveň a objevují se **abstinenční příznaky** (nověji **syndrom z odnětí, vynechání**). Projevení abstinenčních příznaků je výrazný i když časově omezený symptom závislosti na zneužívané látce. Pramení z narušení na droze závislé homeostázy, na kterém se podílí vysazení pravidelných dávek, předchozí předávkování a vyčerpání rezerv organismu. Zpočátku mohou být abstinenční příznaky nenápadné. Projevují se zíváním, pocením, sekrecí z nosu, slzením. Postupem času dochází k jejich vystupňování. Toxikomani trpí třesavkou, neklidem, úzkostí, střídáním pocitu tepla a chladu, nevolností, zvracením, průjmem nebo zácpou, poruchami spánku. Náhlé přerušení dlouhodobého užívání nejnebezpečnějších látek (opiáty, dříve barbituráty) může způsobit stav ohrožující život – pokles krevního tlaku až kolaps, svalové křeče, delirium (Heller, 1991, Stolerman, 1992, Fendrich 2002).

Psychická a fyzická závislost

Při vzniku závislosti se nejprve rozvíjí psychické změny - **psychická závislost**. Následně může docházet k rozvoji somatických změn – **fyzická závislost**. Je vytvářena současným rozvojem celé řady změn vyvolaných drogou mimo CNS (poškození srdce, parenchymatických orgánů, atd.). Znakem navozených somatických změn jsou výrazné fyzické abstinenční příznaky, často velmi drastické a nebezpečné (Kalina a kol., 2003).

Psychickou závislost časově vázanou na období syndromu z odnětí je nutno odlišovat od nutkavosti a náruživosti po další dávce zneužívané látky

(„*craving*“), která může vlastní syndrom z odnětí přesahovat o týdny, ale i o řadu měsíců. Nebezpečné abstinenční příznaky somatického charakteru se zde nevyskytují. Je to právě nezvladatelná touha po droze, která vede k opakovanému užívání a fixaci závislosti na určité dávce, naopak kratší období syndromu odnětí lze snadněji překonat hospitalizací provázenou vhodnou farmakologickou a nefarmakologickou intervencí.

Akutní intoxikace

Akutní intoxikace je stav následující po předávkování psychoaktivní látky a je charakterizován klinicky významným narušením duševních i somatických funkcí (křeče, kardiovaskulární poruchy, poruchy dýchání, ztráta vědomí aj.), které může vyústit i v bezprostřední ohrožení života. Často se však pojem „intoxikace“ používá pro označení souboru symptomů vyvolaných podáním příslušné psychoaktivní látky, které jsou vlastně důvodem jejího zneužívání. V tomto případě je vhodnější volit pojem „abúzus“.

Chronická intoxikace

Chronická intoxikace je stav vyvolaný dlouhodobým zneužíváním psychoaktivních látek. Může vést k trvalému poškození organismu. Změny postihují fyziologické, psychické a behaviorální funkce. Jeho příčinou může být kumulace látky v organismu.

Poškození zdraví

Škodlivé užívání má za následek poškození zdraví:

- *somatické* - např. infekce při nesterilní injekční aplikaci
- *psychické* - např. deprese po těžké opilosti

3 Psychologické a psychosociální faktory a motivace vedoucí ke vzniku a rozvoje závislosti

3.1 Faktory vzniku a rozvoje závislosti související s účinkem drogy

S rozvojem psychofyziologie a psychiatrie byly hledány důvody vzniku a rozvoje závislosti. Klinické poznatky potvrzovaly, že lidé berou drogy a stávají se na nich závislími hlavně pro jejich účinky, které buď pomáhají – alespoň zdánlivě - řešit stávající stav (např. pocity odcizení, nemilovanost, deprese, nejistota) nebo nabízejí něco, po čem jedinec touží (např. odvaha, únik od problémů, uvolnění, moc).

Rozlišujeme šest základních nabídek:

- **umožnění dosažení větší kontroly**, moci nad sebou či nad druhými. Většina pokusů nabízí tři hlavní odměny: poznání, moc a sex. Drogy zvláště v první fázi užívání toto vše nabízejí a působí dojmem všeléku.
- **urychlují a zkvalitňují** (alespoň subjektivně) **vlastní vývoj**, umožňují zažít zvláštní poznání a tím si uvědomit více sám sebe či smysl svého života
- **zbavují nepříjemného stavu**, akutního či permanentního jako např. pocitů méněcennosti nebo neschopnosti, které doprovázejí fyzické nemoci nebo jiné duševní poruchy
- vyvolávají **slast**, příjemný stav, zintenzivňují smyslové prožitky
- **usnadňují přizpůsobení**, kdy droga je často vyjádřením náležením k určité skupině. Čím více je skupina na okraji společnosti, tím více používá skupinového narcismu jako formu kompenzace a drogy jim tuto snahu ulehčují. (Stolerman 1992, Kalina a kol., 2003)

3.2 Vztah mezi závislostí a traumatizací

Traumatizace **v dětství** může vznikat tělesným nebo sexuálním zneužitím, náhlou smrtí blízkého člověka, operací atd.

Traumatizace **v pozdějším věku** zahrnuje také tělesné a sexuální násilí, znásilnění, vražedný pokus, těžkou nehodu, ztrátu blízkého člověka atd.

Traumatizace **během vlastní závislosti** vzniká obzvláště destruktivními injekčními aplikacemi, kriminálními delikty nebo předávkováním.

Při posuzování vlivu traumatu na závislost musíme brát v úvahu věk a intenzitu traumatu. Čím mladší věk, tím těžší dopad na vývoj a psychiku dětí.

Trauma ničí vazby a důvěrný vztah s jinými lidmi. Ničí vztah k tělu; mění se v nenávistný. Trauma způsobuje nenávist k sobě samému, nízké sebehodnocení a neschopnost ocenit druhé. Nakonec vyvolává pocit izolace jak v nitru člověka tak i v jeho kontaktech s okolím. Oběť chronické traumatizace není schopna dosáhnout uspokojení z vnitřních zdrojů. Trauma samo o sobě je nesnesitelné. Zapojují se všechny obranné mechanismy, zvláště potlačení a disociace. Disociace je neúčinnější, jako by bylo trauma zapomenuto. Existují projevy, které potvrzují, že trauma je tu stále: noční můry, chronická podrážděnost, netečnost, strach, výbuchy agresivity ...

V dospívání se trauma vynořuje na povrch. Pro přežití je nezbytné vzpomínky potlačit. K posílení disociace jsou důležité psychoaktivní látky-drogy, alkohol, také gambling aj. Psychoaktivní látky zpravidla účinkují jen krátce, je nutné pokračovat v jejich užívání. Postupně se začíná projevovat opačný účinek. Závislý život znovupotvrzuje trauma, je retraumatizující. (Nerad a Neradová, 1996, Kalina a kol., 2003).

3.3 Vztah vzniku závislosti a prostředí

Primární je otázka dostupnosti drogy v okolí jedince (distribuce a cena drog). Důležitým faktorem je i pohled společnosti na užívání dané drogy (legální a nelegální), drogy společností tolerované, „měkké“ a „tvrdé“. Legální drogy (alkohol a tabák) jsou snadno dostupné, často užívané. Celkový počet závislých je relativně vysoký.

3.4 Sociální faktory

Mezi sociální faktory a situace, které vznik drogové závislosti usnadňují patří prostředí fetující party, rozvrácené rodiny, nedostatek lásky, péče rodičů, osamělost, nezaměstnanost, kriminální subkultura. Chronický stres vznik závislosti usnadňuje (Heller, 1991, Neradová 1998).

3.5 Závíslost a rodina

Při výzkumech vztahů mezi závislími a jejich rodiči se objevily jak nadměrně angažované, přehnaně ochraňující tendence, tak i chladné a lhostejné postoje (Kalina a kol., 2003). Objevuje se i podíl pití alkoholu u otců závislých na heroinu. V rodinných historiích se často vyskytují traumatizující prvky: sebevraždy, psychická onemocnění, násilí, úmrtí, rozvody rodičů, chronické partnerské konflikty. Nejvýznamnější faktory, které jsou pro rodiny závislých charakteristické, jsou:

- nedostatečná pozornost nebo problematická reakce ze strany rodičů na chování dítěte
- narušené či zatížené vztahy mezi dítětem a rodičem
- chaotické či špatně vymezené vztahy mezi generacemi
- skryté, nedostatečné, či naopak excesivní vyjádření hněvu v rodině
- jeden či více závislých členů rodiny

3.6 Motivace vedoucí k abúzu drogy

- *motivace fyzická* – přání fyzického uspokojení, fyzického uvolnění, přání získat více energie, udržet si fyzickou kondici...
- *motivace senzorická* – přání stimulovat zrak, sluch, hmat, chuť, potřeba smyslově–sexuální stimulace
- *motivace emocionální* – uvolnění od psychické bolesti, od špatné nálady, snížení úzkosti, emocionální relaxace
- *motivace interpersonální* – získat uznání od vrstevníků, komunikovat s nimi, vzdorovat autoritě, uvolnit interpersonální blokády
- *motivace sociální* - potřeba prosadit si sociální změny, identifikovat se s určitou subkulturou, unikat z obtížných až nesnesitelných podmínek
- *motivace politická* – měnit drogovou legislativu, nedodržovat společenská pravidla
- *motivace intelektuální* – uniknout nudě, řešit umělé problémy, zkoumat vlastní vědomí
- *motivace kreativně estetická* – vylepšit uměleckou tvorbu, zvýšit požitek z umění

- *motivace filozofická* – objevovat významné hodnoty, hledat smysl života, nalézat osobní identifikaci, objevovat nové pohledy na svět
- *motivace spirituálně mystická* – vyznávat ortodoxní víru, komunikovat s bohem, získávat spirituální moc
- *motivace specifická* – osobní potřeba prožít dobrodružství, získat ocenění u určitých osob (Koob, 1992, Heller, 1991)

4 Rozdělení a účinky návykových látek

4.1 Alkohol

Chemicky *etylalkohol*, *etanol* vzniká chemickým procesem kvašení ze sacharidů. Vyšší koncentrace se dosahuje destilací.

Nadměrná konzumace alkoholických nápojů se označuje jako „alkoholismus“. Psychoaktivní účinky alkoholu závisí na množství požitého alkoholu. Abúzus – opilost se projevuje dobrou náladou, mnohmluvností, zvýšeným sebevědomím, snížením zábran, agresivitou. Později únavou, spánkem, bezvědomím, až smrtí (akutní intoxikace). Závislost vzniká postupnou ztrátou kontroly užíváním alkoholu. Dochází k poškození gastrointestinálního traktu. Vzniká riziko vzniku cirhózy jater, karcinomu jater atd. (Weisner a Schmidt, 1993, Neradová, 1998, Kalina a kol., 2003).

4.2 Opioidy a opiáty

Opioidy ovlivňují organizmus prostřednictvím opioidních receptorů. V lékařství se používají jako nejsilnější léky proti bolesti. Mají všeobecně tlumivý účinek, navozují zklidnění a stav „blaženého klidu“. Ve vyšších dávkách dochází k útlumu dýchacího centra, centra pro kašel. Vyvolávají miózu a hypotermii. Při abúzu může docházet k nevolnosti, hučení v uších, pocitu tepla v obličeji, svědění. Dlouhodobě závislý trpí depresemi a hypnagogickými halucinacemi, bývá kachektický a náchylný k infekcím. (Nerad a Neradová, 1996, Kalina a kol., 2003)

4.3 Stimulancia

Psychostimulancia jsou látky s nefyziologickým budivým efektem na CNS. Obecně zvyšují psychomotorickou aktivitu, bdělost, myšlení, asociace. Zahánějí únavu, vyvolávají euforii a velmi příjemný pocit síly. Snižují chuť k jídlu. Syndrom z odnětí je doprovázen agresivitou, trémou, vyčerpáním, bolestí kloubů a konzumací ohromného množství potravy. Užívání stimulancií představuje zátěž pro celý organismus. Stoupá riziko srdečních a mozkových příhod. Dlouhodobí uživatelé bývají extrémně vyhublí. (Kalina a kol., 2003)

4.4 Halucinogenní drogy

Představují přírodní drogy rostlinného původu a z hub (např. meskalin, durman, psilocybin atd.) a semisyntetické a syntetické drogy (např. LSD). Účinky LSD a psilocybinu si jsou velmi podobné. Nástup i účinky závisí na množství požití látky a na její čistotě. Intoxikace se začíná projevovat mírným třesem, neklidem a agresivitou. Nastupují pseudohalucinace, výskyt iluzí, zvýšená citlivost k prostorovému vnímání a vnímání barev. Častý je výskyt kaleidoskopických obrazců. Celkový průběh je velmi nepředvídatelný. Kvůli své nevyzpytatelnosti a tajemnosti jsou jednou z nejvíce vědecky zkoumaných skupin drog. Na druhé straně vznik závislosti je méně častý vzhledem k nepříjemným nežádoucím účinkům.

4.5 Konopné drogy

Mezi základní konopné drogy z rodu *Cannabis* patří marihuana a hašiš. Převládající branou vstupu jsou dýchací cesty (kouření). Na výsledném účinku se podílí celkové očekávání, prostředí a únava jedince. Nejcharakterističtější účinky jsou sucho v ústech, jemný pocit chladu a hlad. Objevují se deformace vnímání času a prostoru. Abúzus se vyznačuje stavem lehké euforie, příjemné nálady, nezadržitelným smíchem. Patrné je překrvení spojivek. U konopných drog ve většině případů nedochází k předávkování a k rozvoji somatické závislosti. (Kalina a kol., 2003).

4.6 Analgetika, hypnosedativa a anxiolytika

Analgetika jsou látky, které snižují vnímání bolesti. Patří mezi ně opioidní analgetika, která působí přímo v CNS. Používají se na snížení pooperační, poúrazové bolesti a u onkologicky nemocných. Nesteroidní antiflogistika působí v místě bolesti, kde se vytváří zánětlivá reakce. Hypnosedativa jsou látky se všeobecně zklidňujícím účinkem. Skupina léků, které pozitivním způsobem ovlivňují náladu, jsou anxiolytika – léčiva odstraňující pocity úzkosti. Opioidní analgetika se obecně neliší od jiných opioidů. Benzodiazepinová anxiolytika mohou v kombinaci s alkoholem vyvolat narušení krátkodobé paměti, vztek, agresivitu, u starších lidí zmatenost a neklid. Hlavním společným účinkem je útlum CNS. Dochází k ospalosti, otupělosti, blábolivé řeči. Závislost na lécích je často podceňována a její největší nebezpečí spočívá v tom, že dlouho probíhá skrytě. (Kalina a kol., 2003)

4.7 Těkavé látky

Těkavé látky se označují jako inhalační drogy. Patří mezi ně některá rozpouštědla, ředidla a lepidla, ale i plynné látky, například éter a rajský plyn. Liší se od sebe chemickým složením, způsobem účinku a klinickým obrazem. Společným znakem po užití je ovlivnění CNS, které se projevuje euforií, jindy naopak útlumem, mohou se objevit zrakové a sluchové halucinace. Účinek po vdechování par např. toluenu se dostavuje během několika minut a trvá krátce. Dostavuje se euforie, poruchy vnímání provázené živými, barevnými halucinacemi, záhy dochází k útlumu, ke spánku, k poruchám vědomí. K úmrtí může dojít již při prvním experimentálním užití. Při delším užívání dochází k „hloupnutí“, poruchám emotivity a chování, zejména k afektivní labilitě, agresivitě, ztrátě zájmů atd. Dochází k toxickému poškození jater a ledvin a poleptání dýchacích cest. Těkavé látky vyvolávají silnou psychickou závislost, somatická nebývá patrná. (Kalina a kol, 2003).

4.8 Extáze a jiné drogy technoscény

Extáze svým účinkem spadá na pomezí stimulancí a halucinogenů. Vedle stimulačního účinku vyvolává příjemné, snadno kontrolovatelné emoční

stavy s relaxací a bez pocitů strachu, pocity štěstí a blaha někdy doprovázené halucinacemi. Prvními příznaky intoxikace jsou neklid a mírná zmatenost, pak nastává fáze klidu a pohody, mizí stres. Při užití v páru nastupují pocity empatie, lásky, zvyšuje se komunikativnost a potřeba dotýkat se druhého. Nástup účinku může být provázen nevolností až zvracením. Mezi nejzávažnější komplikace patří hypertermie, neurotoxicita a zhoršení kognitivních funkcí (Kalina a kol., 2003).

4.9 *Tabák*

Hlavní návykovou látkou tabákového kouře je alkaloid nikotin, na kterou poměrně rychle vzniká závislost. Užívá se žvýkáním tabákových listů, šňupáním nebo ve formě doutníků, dýmek a cigaret. Cigaretový kouř obsahuje kolem 700 aditiv (chemikálií), 60 karcinogenů a desítky dalších toxických látek. Od roku 1950 bylo publikováno 70 000 prací, které popisují podíl kouření na 24 nemocích ve třech skupinách: kardiovaskulární (podíl kouření na 20 – 25%), nádory (30%) a chronická plicní onemocnění (75%). Nejčastější příčinou je infarkt myokardu. akutní účinky jsou podráždění sliznic, nauzea, bolesti hlavy, průjem. Mezi hlavní abstinenční příznaky patří nezvladatelná touha po cigaretě, nervozita, podrážděnost, smutek až deprese. poruchy spánku, únava. Tabák je legální, dostupná droga a možná právě proto jsou somatická rizika v pozadí. Tabák prakticky zabije každého druhého konzumenta (Kalina a kol., 2003).

4.10 *Patologické hráčství („gambling“)*

Princip každého hráčství spočívá v sázce něčeho cenného s nadějí, že získám něco ještě cennějšího. Tradiční formy hráčství představují sázení v kasinech, v loteriích nebo na dostizích. Rychle se rozvíjí nové formy hráčství, které jsou představovány videopokerem nebo hazardním hráčstvím na internetu. Patologické hráčství se podobá drogové závislosti, včetně projevů tolerance, příznaků z odnětí a snížení kontroly. U patologických hráčů bylo shledáno vyšší zastoupení emočních poruch, úzkosti, osobních poruch a návykových poruch (Potenza a spol., 2001).

5 *Modely vzniku závislosti*

Teorie vysvětlující vznik a vývoj závislosti lze rozdělit do několika skupin. *Kognitivně – behaviorální teorie* popisují vznik závislosti pojmy převzatými z psychofyziologie učení a paměti jako jednu z forem naučené reakce.

Teorie genetické chápají závislost jako geneticky podmíněnou deviaci.

Biologické (patofyziologické) teorie hledají biologické markery závislosti.

Psychosociální teorie často analyzují podíl sociálního učení, sociálních deviací atd.

V současné době se nejčastěji uvádějí následující modely vzniku závislosti:

- psychologický model
- psychofarmakologický model
- biomedicínský model
- bio – psycho – sociální model
- holistický – celostní model

5.1 *Psychologický model*

Psychologický model vzniku závislosti zpravidla věnuje pozornost procesu utváření dominantního substituenta. Právě proces vnímání zevních podnětů a jejich vnitřní vyjádření, čili nejen samotný prožitek, ale i vnitřní zhodnocení prožitku, které je individuálně rozdílné, zahrnuje „*incentive salience*“. Pokud dosáhne určitou – individuálně rozdílnou - prahovou úroveň („*incentive stimulus*“), může dojít ke stavu, kdy u daného jedince přebírá kontrolu nad chováním jako takovým a tím se završuje proces vzniku dominantního substituenta. Z hlediska závislosti samotné zde dochází ke kritickému rozhraní, kdy se rozhoduje, zda tento substituent zcela převládne a všechny ostatní zájmy, potřeby, požitky jsou mu plně podřízeny. Rozvíjí se syndrom závislosti.

5.2 *Psychofarmakologický model vzniku závislosti*

Tento model je cílen na proces vyhledávání drogy. Je přímo závislý na indukci pozitivního posílení s průvodními behaviorálními projevy a se spoluúčastí genetických faktorů a sociálních vlivů. Model dále zahrnuje proces

rozlišování, který byl vypracován metodami experimentální psychologie a modelování učení na laboratorních zvířatech, kdy zvolená látka sloužila jako diskriminační signál předcházející okamžiku posílení naučené reakce. Jedná se vlastně o proces vzniku dominantního substituenta výše uvedeného psychologického modelu. Proces vyhledávání drogy je zprostředkován příslušnými neuronálními mechanizmy systému odměny mozku a jeho mediátory. (Bardo, 1998, Herink, 2000)

5.3 *Biomedicínský model*

V tomto modelu je drogová závislost nemocí v lékařském slova smyslu (v zásadě chorobnou poruchou mozkových funkcí), do jisté míry s dědičnými dispozicemi. Pokládá se za nemoc chronickou, obtížně léčitelnou, s častými recidivami, a nejspíše vůbec nevléčitelnou. I když není drogová závislost úplně vyléčená, je léčitelná a může dojít i k úpravě stavu ovšem za podmínky trvalé abstinence. Další užití drogy je vždy recidivou nemoci. Biomedicínský model odmítnul tradiční pojetí závislosti jako škodlivé sociální deviace, která v sobě slučuje rysy posedlosti, morálního selhání a zločinu, a nazval tyto projevy nemocí. V současné době je biomedicínský přístup částečně překryt přístupem bio – psycho – sociálním.

5.4 *Bio – psycho- sociální model*

V tomto modelu se rozšiřuje model biomedicínský o rozměr psychických funkcí, mezilidských vztahů, jejich dynamického vývoje a vzájemného podmiňování. Nemoc (a tedy i drogová závislost) vzniká v průběhu vývoje osobnosti ve vzájemné interakci biologických, psychologických a vztahových faktorů. Podstatnými pojmy jsou *dispozice* (např. genetické či biologické), *zranitelnost* (která se vyvíjí na podkladě dispozic v dalším průběhu života) a *spouštěče* (především traumatizující životní události), které vedou k *manifestaci* poruchy. Bio – psycho – sociální model se snaží prolomit hluboce zakořeněnou tezi o trvalé a nevléčitelné závislosti. Činí přijatelnou představu, že za příznivých vnitřních a vnějších podmínek může člověk svoji závislost „přerůst“ – tedy se uzdravit a být nadále zdravým člověkem, nikoliv pouze

abstinujícím alkoholikem či toxikomanem. Mnozí odborníci však tuto možnost „přerůst závislost“ popírají.

5.5 Holistický - celostní model

Holistický či celostní přístup je charakterizován jistým vykročením z bio – psycho – sociálního modelu do oblasti alternativních terapií, jako je akupunktura, akupresura, aromaterapie, používání léčivků, masáže (např. thajské) či holotropní dýchání. Obvykle se neopouští základní rámec bio – psycho – sociálních přístupů. Holistický model je vlastně i model, který je někdy charakterizován jako model bio – psycho – socio – spirituální. Potřeba morálky a upamatování se na spirituální rozměr a potřeby člověka patří k normálnímu životu a tedy i k léčbě drogových závislostí (Kalina a kol., 2003).

6 Struktura systému odměny (= reward) mozku

6.1 Dráhy systému odměny mozku

Systém odměny mozku je velmi úzce propojen s limbickým systémem tak, že vlastně je jeho složkou či podsystémem. Naopak část procesů spojená s vyhledáváním drogy, ale i se syndromem závislosti, je zprostředkována dráhami celého limbického systému, nikoli jen spoji systému odměny. Mezi hlavní dráhy limbického systému patří:

- *přední spojka* - propojuje obě amygdaly a bulbi olfactorii, dále pak gyrus parahippokampalis s přilehlými částmi temporálního laloku
- *stria terminalis* – propojují komplex amygdaly hlavně se septem a hypothalamickou preoptickou oblastí
- *stria medullaris* – propojují jádra habenuly s předním hypothalamem a septem
- *fornix* – je hlavní eferentní dráhou hippocampu směřující především k septu a k hypothalamu
- *Brocův diagonální svazek* směřuje od area parolfactoria k mediální ploše temporálního laloku

- *cingulum* – je korový asociační svazek spojující limbický lalok (lobus limbicus) s korovými asociačními oblastmi
- *ventrální amygdalofugální dráha* – propojuje amygdalu s hypothalamem
- *tractus mamillothalamicus* – spojuje část hypothalamu představovanou mamillárními jádry s předním thalamem
- *perforující dráha* – směřuje od entorhinální kůry (spánkový lalok) směrem k hippokampu
- *fasciculus retroflexus Meynerti* – propojuje struktury ventrálního striata s předním hypothalamem a retikulární formací středního mozku
- *fasciculus telencephalicus medialis (MFB)* – představuje především propojení monoaminergních kmenových struktur s laterálním hypothalamem, septem a s bazální částí čelního laloku
- *periventrikulární svazek* – probíhá laterálně od III. Komory mozkové. Obsahuje sestupná vlákna směrem od mozkového kmene k míše, vzestupná vlákna pak směřují k frontální kůře
- *fasciculus longitudinalis dorsalis* – probíhá částečně souběžně s MFB od monoaminergních, především dopaminergních, jader mozkového kmene a mediálního hypothalamu opět směrem k míše

Mezi hlavní složky **systému odměny** (= reward) lze zahrnout monoaminergní jádra mozkového kmene a to locus coeruleus a některá jádra raphe - dorsální rafeální a mediální rafeální jádro, dále pak ventrální tegmentální oblast středního mozku.

Za ústřední strukturu systému odměny mozku je vedle ventrální tegmentální oblasti pokládáno nucleus accumbens. Druhou hlavní část ventrálního striata tvoří substantia innominata (nucleus basalis Meynerti) mající u člověka přímý vztah k intelektovým funkcím. Z toho vychází přímé spojení systému odměny s kognitivními funkcemi mozku.

Přímou součástí systému odměny mozku je dále ventrální pallidum, představované především ventrální částí globus pallidum.

Za hlavní dráhu systému odměny mozku lze považovat fasciculus telencephalicus medialis, dále pak fasciculus longitudinalis dorsalis a periventrikulární svazek. Předpokládá se šíření podráždění z kmenových

struktur přes ventrální tegmentální oblast směrem k nucleus accumbens. Ventrální striatum pak projikuje do ventrálního pallida a hippocampu, zpětné projekce jdou i do retikulární formace. Rozhraní ventrálního striata a ventrálního pallida je považováno za rozhodující pro převod emočních mechanismů v motivované jednání a v motorickou akci.

Další důležitá dráha je fasciculus retroflexus Meynerti spojující nucleus accumbens a substantia innominata s předním hypothalamem a středním mozkem (Koob, 1992, Herink, 2000, Taylor a spol., 2006).

6.2 Drogy a evoluční perspektiva: systém „mám to rád“ (*liking*) a systém „chci to“ (*wanting*)

Nový pohled na problematiku drog poskytuje evoluční perspektiva. Drogy se užívají pro stimulaci pozitivních emocí a pro odstranění emocí negativních. Drogy, z evolučního hlediska, falešně signalizují vzrůst biologické zdatnosti (*fitness*). Výsledkem je jejich opakované vyhledávání a užívání a zároveň potlačení varující adaptivní odpovědi. Při dlouhodobém užívání přitom jejich pozitivně vnímaný efekt neroste, naopak se může - v důsledku vývoje tolerance - snižovat. Touha po droze (*craving*) však přitom narůstá. Tuto skutečnost je možné vysvětlit tím, že systém odměny mozku má dvě složky: činnost jedné z nich charakterizuje „mít to rád“ a odpovídá za bezprostřední slast ze získané odměny, činnost druhé „chtít to“ je **motivujícím podnětem** vyhledávání a užití.

Neuronální podklad činnosti obou složek může být odlišný. Například pocit slasti („mám to rád“) ze sladké potravy zprostředkovávají některé telencefalické opioidní systémy, zatímco touha po droze („chci to“) je zprostředkována činností vzestupného mezolimbicko-kortikálního systému a to jednak na základě vrozených genetických předpokladů, jednak získaných vlivem učení.

Nasvědčují tomu experimenty jak se zvířaty, tak klinické zkušenosti s lidmi. Nucleus accumbens (je cílem zpětnovazebně posilujícího vlivu návykových drog) projikuje do orbitofrontální kůry prostřednictvím mediodorzálního jádra thalamu. Orbitofrontální kůra jednak dostává dopaminergní projekce z ventrální tegmentální oblasti a zpětně promítá

do nucleus accumbens, jednak dostává přímé a nepřímé (cestou thalamu) projekce z dalších neuronálních oblastí, v nichž se prokazuje zmíněný účinek drog, jako jsou amygdala, gyrus cinguli a hippocampus.

Opakovaná expozice návykovým látkám poškozuje stavbu a činnost striato-thalamo-orbitofrontálního obvodu. Důsledkem této dysfunkce je na jedné straně pavlovovsky podmíněná odpověď ve chvíli, v níž je závislý jedinec vystaven droze nebo podnětům, které s jejím užíváním souvisejí. Subjektivně se tato odpověď systému prožívá jako touha po droze. Na straně druhé aktivita tohoto obvodu odpovídá za nutkové znaky závislosti, které už nejsou dány jen pocity slasti.

V průběhu syndromu z odnětí začne být striato-thalamo-orbitofrontální systém hypofunkční. Výsledkem je pokles motivace k cílenému chování. Přestavba funkce orbitofrontální kůry závislých lidí vysvětluje, proč může dojít k relapsu závislosti i po období velmi dlouhé abstinence – předpokládá se reaktivace systému odměny, zejména zvýšení činnosti nucleus accumbens a ventrálního striata (Koukolík, 2000).

6.3 Mechanismus pozitivního posilování

Pro navození drogových závislostí je považován za zásadní tzv. mechanismus „pozitivního posilování“. Zjednodušeně řečeno droga musí navodit takový účinek, že člověk touží jej zopakovat. Za biologický substrát tohoto mechanismu se považuje kortikolimbický dopaminergní systém CNS. Dopaminergní aktivace je většinou vnímána jako příjemná a je i součástí systému chování vedoucího k přežití druhu. Výraznou aktivací dopaminergních neuronů reaguje CNS i na příjem drogy. Během dlouhodobého užívání drogy dochází vlivem neuroadaptačních změn k poklesu endogenní dopaminergní transmise v limbickém systému a po určitém čase už žádný jiný stimul – mimo drogu samotnou - nedokáže „znormlizovat“ hladinu dopaminu. I tímto mechanismem dochází ke změnám v motivačních systémech závislého a postupně se zájmy zúží jenom na drogu (Kalina a kol., 2003).

7 Neurobiologie závislosti

7.1 Úvod do neurobiologie závislosti

V CNS dochází ke změnám na prakticky všech úrovních od neuronálních systémů až k submolekulárním jednotkám – rozvíjí se *adaptační změny*. Při výzkumu drogových závislostí byly prokázány určité znaky genetických predispozic k závislostem různých typů.

Prokázaly se rovněž dispozice osobnostní, související se syndromem narušené závislosti na odměně. Velmi často se mezi závislými lidmi vyskytují lidé nevyrovnaní, se sklonem k depresím a úzkostem (což svědčí pro účast serotoninu v rozvoji drogových závislostí).

Některé studie potvrzují rozdílnou dispozici k různým typům závislosti u mužů a žen. Ženy jsou vnímavější k účinku drog než muži. Závislost se většinou u žen vyvíjí rychleji. Často také rychleji reagují na léčbu.

Je prokázána odlišná – *zvýšená reaktivita a citlivost nezralých jedinců* ve vztahu k rozvoji drogové závislosti. Závislost u dětí a mladistvých se rozvíjí rychleji, průběh je dramatičtější, mívá závažnější a trvalejší důsledky fyzické i psychické.

Závislost má rysy obsedantně kompulsivního chování (= stav neovladatelného nutkání a provádění určité činnosti), přitom nutkavost nemusí být vždy odměněna pocitem libosti. Rys nutkavosti provázející závislost opět svědčí pro důležitost serotoninu při rozvoji a udržení této poruchy, protože serotonin hraje v řadě psychiatrických obsedantních syndromů důležitou úlohu. Droga posiluje chování vedoucí k odměně. V mechanismech odměny hraje důležitou roli dopamin a je zřejmé, že dopamin zaujímá důležité místo i v mechanismech navození závislosti (Kalina a kol., 2003, Taylor a spol., 2006).

7.2 Mediátory „reward“ systému

Vlastní projevy aktivity systému odměny mozku je důsledkem koordinace excitačních a inhibičních dějů zprostředkovaných zejména:

- *dopaminem* (DA) ve ventrální tegmentální oblasti, nucleus accumbens, ventrálním pallidu a v hippokampu

- 5-hydroxytryptaminem (5-HT) v rapheálních jádrech a v hypothalamu
- enkefaliny (ENK) ve ventrální tegmentální oblasti a v nucleus accumbens
- kyselinou γ -aminomáselnou (GABA) ve ventrální tegmentální oblasti a v nucleus accumbens.

Podle současných poznatků se předpokládá následující sled kroků vedoucích k aktivaci systému odměny mozku:

- excitace 5-HT neuronů jader raphe, případně i NA neuronů locus coeruleus
- aktivované spoje monoaminergních neuronů mozkového kmene stimulují peptidergní neurony laterálního hypothalamu, kde se pravděpodobně uvolní metenkefalin
- důsledkem enkefalinergní stimulace je zablokování GABAnergních interneuronů VTA, které jinak tlumí aktivitu DA neuronů této oblasti
- „odbrždění“ DA aktivity ve VTA je pokládáno za ústřední projev aktivace celého systému
- důsledkem DA aktivace je uvolnění DA ve ventrálním striatu a stimulace ventrálního pallida a hippocampu, odtud se může podráždění šířit do dalších mozkových oblastí.

Za ústřední mediátor je považován dopamin. Výsledek ovlivňování různých částí tohoto systému je vždy stejný – uvolnění DA v nucleus accumbens a následná stimulace hippocampu a dalších struktur.

V mozku je identifikováno nejméně 5 subtypů DA receptoru, jejichž podíl na neuronálních mechanismech systému odměny je rozdílný. Největší význam má podtyp D₂, případně příbuzný podtyp D₄.

Na tomto stavu by se také mohly podílet i poruchy 5-HT mechanismu, který vlastně představuje „spouštěč“ systému odměny mozku (Bardo, 1998, Herink, 2000).

7.3 Neurobiologické mechanismy drogových závislostí

Příjem drogy způsobí vychýlení přirozené rovnováhy složitých neurochemických systémů v CNS – vyplavení neuromediátorů v některých

oblastech CNS, vlastní účinek na receptorech atd. Při opakovaném podání drogy může dojít k dlouhodobému narušení fyziologických homeostatických mechanismů CNS. Zachování rovnováhy (homeostázy) je důležitým principem organismu, principem udržujícím integritu daného jedince. Proto se v CNS začnou během chronického podávání drogy rozvíjet pochody směřující k znovunastolení ztracené rovnováhy v organismu – tzv. *adaptační mechanismy*. Při opakovaném užívání drogy se tedy organismus přizpůsobuje opakovanému přísunu cizorodé látky v mozku a postupně se nastoluje nová, „patologická homeostáza“ (vlastně maladaptace), pro jejíž udržení je nutno drogu stále dodávat. Jakmile droga chybí, rovnováha se opět poruší, vychýlí se ve směru adaptačních změn, které v době abstinence nejsou vyvažovány drogou. Tyto dysbalancované adaptační změny se pak projeví známým *syndromem z odnětí drogy* (= abstinenční syndrom).

Závislost je často provázena rozvojem *tolerance*, kdy pro navození přibližně stejného účinku je nutno aplikovat stále vyšší dávku drogy. Ještě po řadě měsíců a někdy i let abstinence je citlivost CNS k této droze nastavena jinak, než tomu bylo před vznikem závislosti. Při opětovném setkání organismu s drogou bývá reakce bouřlivější, navozený účinek je větší, než při prvních podáních. Tento stav se nazývá *senzitivace* k droze a je považován za jeden z mechanismů závislosti (Kalina a kol., 2003).

Somatické projevy z odejmutí drogy trvají několik dnů, motivační a kognitivní poruchy mohou přetrvávat řadu měsíců (= *craving*) ale naučené projevy tolerance na drogu se nemusí vrátit k normálu nikdy. Neuronové okruhy jsou propojeny s motivačními, emočními a paměťovými centry umístěnými v limbickém systému. Tato propojení umožňují organismu nejen prožívat slastné pocity odměny, ale také se naučit rozpoznávat jejich signály (= proces diskriminace) a odpovídat již na anticipaci těchto pocitů. To je důvodem častých relapsů v životě toxikomana .

Např. u patologických hráčů existují dvě neurobiologické teorie patologického hráčství. Buď jde o poruchu ovládní impulzů, nebo o nemoc z okruhu návykových poruch. Špatná regulace impulzů je podmíněna abnormální funkcí serotoninového systému jak dokazují nízké hodnoty serotoninového metabolitu kyseliny 5-hydroxyindolactové, které byly prokázány právě u těchto skupin. Nízké hodnoty kyseliny 5-hydroxyindolactové jsou rovněž

popisovány u mužů s patologickým hráčstvím včetně abnormální odpovědi na podněty spuštěné ligandy serotoninových receptorů. Bylo rovněž prokázáno snížené množství monoaminoxidázy (MAO) na periférii, nepřímo poukazující na alterované serotoninergní funkce.

U patologických hráčů je také alterován dopamin, podílející se na zprostředkování libého pocitu a jeho posilování u drogově závislých osob, jeho hodnoty v cerebrospinálním likvoru ukazují na zvýšený dopaminový přenos. (McLellan a spol., 2001).

U lidí zneužívajících kokain prokazují funkční zobrazovací metody odchylky činnosti striata, thalamu a orbitofrontální kůry. Ve striatu se zjišťuje pokles denzity dopaminových D₂ receptorů a zpomalené uvolňování dopaminu. V thalamu se prokazuje zvýšená citlivost dopaminergního systému. Krátce po užití poslední dávky kokainu se v orbitofrontální kůře zjišťuje hyperaktivita, jejíž míra je v této fázi úměrná toužení (*craving*) po další dávce kokainu. Během dlouhodobého syndromu z odnětí této drogy metabolická aktivita v této oblasti klesá, což je úměrné poklesu denzity dopaminových D₂ receptorů ve striatu.

Také u alkoholiků jsou prokázány odchylky v činnosti striata, thalamu a orbitofrontální kůry. Ve všech těchto oblastech byla doložena zpomalená odpověď na GABAergní a serotonergní stimulaci (Koukolík, 2000).

7.4 Neurobiochemie účinků drog

Všechny látky s vysokým potencionálem závislosti mají centrální účinky, dobře pronikají hematoencefalitickou bariérou a vážou se na specifické receptory, či více různých receptorů, podle farmakodynamických vlastností jednotlivých drog. Specifické receptory v těle a endogenní ligandy (mediátory, neuromediátory) zprostředkovávají přenos signálů mezi neurony v rámci vnitřních regulačních systémů. Drogy na tyto systémy působí podle svých vazebných schopností. Např. heroin, morfin a jiné opiáty se vážou na především na opioidní receptory. Působí tedy podobně jako tělu vlastní přirozené (endogenní látky) – endorfiny či enkefaliny, které se na tyto receptory váží také. Opiáty – drogy působí ovšem výrazněji a dlouhodoběji. Některé složky z konopí – marihuany, hašiše atd.(např. tetrahydrokanabinol), se vážou na kanabinoidní receptory, opět stejně jako endogenní látky s obdobným

účinkem, např. anandamidy. Stimulancia jako kokain, amfetamin atd. působí nepřímo – ovlivňují především transportní mechanismy katecholaminů (dopamin, noradrenalin, adrenalin) a způsobují vyplavení těchto neuromediátorů v některých oblastech CNS. Vyplavené katecholaminy pak působí na příslušné dopaminergní a adrenergní receptory (Bardo, 1998, Herink, 2000).

Většina drog je schopna působit více mechanismy, zasahují tedy do řady neuromediátorových systémů. V Tab. 1 jsou uvedeny hlavní mechanismy účinků jednotlivých psychotropních látek.

Při vzniku závislosti se nejprve rozvíjí psychické změny a následně často dochází k rozvoji somatických změn, která je vytvářena především současným rozvojem celé řady změn vyvolaných drogou mimo CNS (poškození srdce, parenchymatických orgánů, atd.). Znakem navozených somatických změn jsou výrazné fyzické abstinenční příznaky, často velmi drastické a nebezpečné. V Tab. 2 jsou charakteristiky závislostí u jednotlivých drog.

Tab. 1 Hlavní mechanismy účinků psychotropních látek

Typ drogy	Droga	„odměna“	Hlavní mechanismus účinku	Hlavní neurotransmitery
Stimulancia	Kokain	Euforie, vzrušení	Inhibice „reuptake“ katecholaminů	Dopamin, noradrenalin
	Amfetaminy (extáze)	Euforie, vzrušení, změněné vnímání	Zvýšené uvolňování monoaminů	Dopamin, noradrenalin
	Nikotin	Euforie, uvolnění	Aktivace nikotin. receptorů a uvolňování neurotransmiterů	Dopamin, noradrenalin, acetylcholin
	Kofein	Odstranění únavy, koncentrace	Antagonizace adenosin. receptorů, ↑ uvolňování neurotransmiterů	Noradrenalin
Tlumivé látky	Alkohol	Euforie, uvolnění, amnézie	↑ uvolňování dopaminu, potenciace GABA rec.	Dopamin, GABA, glutamát
	Benzodiazepiny	Anxiolytický účinek	Potenciace GABA rec.	GABA
	Barbituráty	Útlum	Potenciace GABA rec.	GABA
Disociativní anestetika	Phencyklidin (PCP) ketamin	Útlum, amnézie, změněné chování	Blok kanálů NMDA receptorů	Glutamát
Opiáty	Morfin, heroin, metadon	Euforie, útlum, analgesie	Agonisté opioidních receptorů	Endorfiny
Kanabinoidy	Kanabis, marihuana, tetrahydrokanabinol	Euforie, uvolnění, změněné vnímání	Agonisté THC receptorů	Endorfiny
Halucinogeny	Kyselina lysergová (LSD) Diethylamid Meskalin	Změněné vnímání	Agonisté a antagonisté specifických serotonergních rec., účinek na katecholaminy	Serotonin, dopamin

agonisté

agonisté

agonisté

Tab. 2 Typ závislosti a symptomy při odnětí drogy

Typ drogy	Droga	Psychická závislost	Fyzická závislost	Abstinenční příznaky
Stimulancia	Kokain	Silná, vzniká rychle u i.v. aplikace	Slabá	Psychické znaky, těžké deprese, poruchy spánku jako kokain
	Amfetaminy (extáze)	Silná, pomalejší vznik, kromě i.v. aplikace	Slabá	
	Nikotin	Slabá, rychlý vznik u kouření	Slabá	podrážděnost, strach, úzkost, deprese
Hypno-sedativa, kofein, alkohol	Kofein	Slabá, pomalý vznik	Slabá	Psychické znaky, deprese, únava, bolest hlavy
	Alkohol	Středně silná, pomalu vzniká	Střední-silná	Těžké, strach, úzkost, deprese, třes, křeče
	Benzodiazepiny	Slabá, pomalý vznik	Slabá-střední	Slabé a různorodé, těžký strach, křeče, poruchy spánku, třes
	Barbituráty	Slabá-střední, pomalý vznik	Výrazná	Těžké, strach, úzkost, poruchy spánku, třes
Disociativní anestetika	Phencyklidin (PCP) ketamin	Střední	Slabá?	Strach, úzkost
Opiáty	Morfin, heroin	Silná, rychle vzniká pokud i.v. aplikace nebo kouření	Silná	Střední-těžké, strach, úzkost, křeče, průjmy, třes
	Metadon	Slabší	Silná	Slabší (pomalu se vylučuje z organismu)
Kanabinoidy	Kanabis, marihuana, tetrahydrokanabinol	Střední, relativně rychle vzniká při kouření	Střední?	Slabé, strach, úzkost, poruchy spánku
Halucinogeny	Kyselina lysergová (LSD) Diethylamid, meskalin	Slabá?	Slabá?	řidké, nezvyklé vzhledem k frekvenci užívání, která nebývá tak častá, aby se vyvinula fyzic. závislost

8 Diagnostika

8.1 Psychologická diagnostika

Psychologická diagnostika se zabývá zjišťováním a měřením duševních vlastností a stavů. Jde o souhrn operací, postupů a technik, které vedou k získání psychologických poznatků o určité osobě. Psychodiagnostické metody mohou používat jen odborní psychologové. Pokud ji použijí osoby, nemající příslušnou kvalifikaci, vzniká vážné nebezpečí, že budou poškozeny vyšetřované osoby.

V klinické psychodiagnostice se používají dva typy metod:

- klinické metody – pozorování, rozhovor
- testové metody – měří se výkon při řešení zadaného úkolu, odpovědi na otázky (Kalina a kol., 2003)

8.2 Toxikologické vyšetření

Toxikologická vyšetření se vyžadují:

- při intoxikaci neznámou látkou
- při diagnostice nejasných psychotických nebo jiných stavů
- při ověřování abstinence u ambulantní nebo ústavní léčby závislosti (Kalina a kol., 2003)

8.3 Odběr biologického materiálu na toxikologické vyšetření

Moč k toxikologickému vyšetření se odebírá výhradně pod dohledem, aby pacient neměl možnost přinést jinou moč.

Pro rutinní vyšetření na neznámou drogu se požaduje asi 50 ml moči nebo 10 – 20 ml krve. Toxikologická vyšetření se mohou provádět i se vzorků vlasů nebo potu.

8.4 Význam negativního a pozitivního nálezu

Negativní nález, i v případě, že je vzorek odebrán pod dohledem, říká jen to, že v době odběru nebyla příslušná látka přítomna. Většina laboratoří vzorky

dále nezkoumá, proto je falešně negativních výsledků více než falešně pozitivních. Negativita může být způsobena také tím, že některé látky mají rychlý poločas vylučování a metabolity už nemohou být detekovány.

Některé látky se vylučují z organismu velmi pomalu nebo se při chronickém užívání kumulují v organismu. Např. u chronických kuřáků konopí je droga prokazatelná v moči i mnoho týdnů po poslední dávce.

8.5 Průkaz některých drog v biologickém materiálu

Výběr biologických vzorků je dán okolnostmi případu a zadáním cíle chemicko – toxikologického vyšetření. Nejrozšířenějším způsobem jsou analýzy drog ve vzorku moči. Moč je dostupná neinvazivním způsobem a močí jsou vylučovány prakticky metabolity léčiv a drog. Metabolity jsou v moči přítomny převážně ve vyšší koncentraci a mohou být proto detekovány po delší dobu než v krvi.

Imunochemické metody zaznamenaly v posledních desetiletích velký rozmach zejména při hromadných kontrolách abúzu drog ve vybraných profesích. Komerční imunochemické sady jsou zaměřeny na záchyt nejfrekventovanějších skupin omamných a psychotropních látek. Existují i specifické imunochemické metody vhodné přímo pro stanovení koncentrace specifické látky. Jsou to metody založené na principu RIA.

Kokain

Biotransformace:

Kokain je v organismu rychle deaktivován hydrolýzou. Rozklad probíhá i mimo organismus a lze ho potlačit zmražením biologického materiálu.

Farmakokinetika:

Poločas rozpadu je poměrně krátký (0,7 – 1,5 hod.) a závisí na způsobu aplikace a velikosti dávky.

Eliminace močí:

Po jednorázové dávce bývá kokain detekován v moči pouze 3 – 6 hodin, jeho metabolity až 24 – 60 hodin. U chronických toxikomanů se může prodloužit až na 5 dní.

Analytické metody:

Pro orientační záchyt kokainu a jeho metabolitů v moči existuje řada screeningových imunometod. Chromatografie na tenkých vrstvách je vhodná pro masivní intoxikace. Další používanou metodou je HPLC (vysoce účinná kapalinová chromatografie) a plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií.

Heroin

Biotransformace:

Heroin v organismu podléhá postupné deacetylaci na 6-mono-acetylmorfin a dále na morfin.

Farmakokinetika:

Plazmatický poločas heroinu je extrémně krátký, v rozmezí 2 – 3 minut, poločas jeho metabolitu je 36 minut. Doba analgetických nebo narkotických efektů po dávce heroinu u chronických toxikomanů závisí na vyvinutém stupni tolerance.

Analytické metody:

Pro orientační skupinový záchyt opiátů v biologických tekutinách existuje řada jednoduchých imunochemických metod. Interpretace analytického nálezu bývá u opiátů zvláště složitá a pro forenzní účely je nutné trvat na potvrzovacích postupech. Postupy na bázi chromatografie vyžadují předchozí izolaci opiátů z biologického materiálu. Pro záchyt nižší koncentrace je zapotřebí mít k dispozici plynovou chromatografii s hmotnostní spektrometrií, metody HPLC či kapilární elektroforézy.

Δ – 9 - tetrahydrocannabinol (THC)

Biotransformace:

THC je silně lipofilní látka, která se ukládá v tucích a z 95% se váže na proteiny. Podléhá oxidaci na dvě hlavní monohydroxysloučeniny 11-hydroxy-THC a 8- β -hydroxy-THC. Jsou málo farmakologicky aktivní, dále se konjugují.

Farmakokinetika:

Odhady hodnot plazmatického poločasu THC jsou 20 – 57 hodin u náhodných kuřáků marihuany, odhady pro chronické kuřáky jsou v rozmezí 3 – 13 dní.

Eliminace moči:

U chroniků se 70% THC vyloučí během 72 hodin, z toho 40% stolicí a 30% močí. Zbývající THC je akumulován v tukových tkáních a pomalu se uvolňuje po řadu dní až týdnů.

Analytické metody:

Pro orientační záchyt existuje řada imunochemických metod. Metodou volby je plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií. THC je v biologických vzorcích poměrně stálý, jsou-li uloženy ve skle alespoň při -20°C. Skladování v plastických kontejnerech při laboratorní teplotě způsobuje velké ztráty.

Lysergid (LSD)

Biotransformace:

Chemický osud drogy v organismu nebyl detailně probádán, patrně kvůli nízkým koncentracím znemožňujícím detekci dostupnými analytickými metodami. Z pokusů na zvířatech je známo, že LSD podléhá extenzivní biotransformaci cestou N-demetylace, N-deetylace a hydroxylace na řadu inaktivních metabolitů. Rozpad ztěžuje detekci, do moči přechází asi jen 1% původní formy.

Farmakokinetika:

Poločas LSD se uvádí v rozmezí 3 – 4 hodin.

Analytické metody:

Průkaz přítomnosti LSD v biologickém materiálu je značně náročným analytickým problémem. Metody pro stopovou analýzu jsou nezbytné. Pro záchyt jsou komerčně dostupné radioimunochemické metody. Bezpečný průkaz LSD v biologickém materiálu zůstává ve většině toxikologických laboratoří nejen u nás analytickým problémem i v současnosti (Vorel, 2002).

8.6 Rychlý screening

Pro orientační záchyt drog se používají např. SYVA RapidTesty. Představují rychlý, jednoduchý a cenově příznivý způsob provedení orientačního záchytu (screeningu) drog, léků a alkoholu v moči. Tyto screeningové detekční testy jsou vhodné i do terénních podmínek mimo

laboratoř. Dodávané screeningové testy zahrnují buď jednotlivě 10 různých skupin látek (parametrů) anebo 9 jejich různých kombinací soustřeďujících 2 až 10 parametrů na jedné destičce. Vnitřní kontrola, která je součástí každého SYVA RapidTestu, zajišťuje spolehlivě funkčnost testu na každé destičce. Vzorkem pro všechny testy jsou 3 kapky moče aplikované do oválného otvoru destičky pomocí kapátka, které je součástí balení. Vyhodnocení výsledku testu se provádí okem po uplynutí 3 - 5 minut po aplikaci vzorku.

Provedení i vyhodnocení testů je velmi snadné a může jej uskutečnit i osoba bez předchozí laboratorní praxe. Pro hlubší interpretaci významu výsledků slouží informace v příbalovém letáku příslušného testu. Výsledky jsou orientačního charakteru, jejich upřesnění či potvrzení je možné jinou nezávislou a specifickou metodou, např. GC-MS.

Pro skladování SYVA RapidTestů není potřeba chlazený prostor, požadovaná teplota je 2 - 30°C. Výhodou je také dlouhá expirační doba testů.

SYVA Rapid Cup – destička, na které je možné zjistit tyto látky najednou:

- Amfetamin
- Barbituráty
- Benzodiazepiny
- Kanabinoidy
- Kokain
- Metamfetamin
- Opiáty
- Phencyklidin
- tricyklická antidepresiva

Stručný návod k provedení testu je v příloze.

9 Závěr

Drogová závislost je většinou léčena tak, jako by se jednalo o akutní onemocnění. Přehledy však ukazují, že pouze dlouhodobé strategie farmakoterapie i další péče mohou vésti k úspěchu. Drogová závislost by z hlediska zdravotního pojištění měla být pokládána za chronické onemocnění. Významnou roli sehrává častý postoj k léčbě jako léčbě neúčinné a tím zbytečné. Velkým problémem je také společenská tolerance následků abúzu alkoholu. Přitom alkohol je u nás i ve světě nejrozšířenější droga. I přes to, že je ve svých účincích na organismus nejvíce prozkoumán, je stále podceňován. V ČR se ročně konzumuje na jednoho obyvatele asi 10l alkoholu. Tomu odpovídá široká nabídka alkoholických nápojů za přístupné ceny. Ne heroin nebo kokain, ale alkohol a tabák zasahují dnes nejcitlivěji jednotlivé vrstvy naší společnosti.

Předběžné studie u patologického hráčství ukazují, že je nezbytný další výzkum, jsou nutné další dlouhodobé farmakoterapeutické, behaviorální i kombinované léčebné programy pro specifické skupiny i jednotlivce trpící touto poruchou.

Plán EU boje proti drogám přikládá nejvyšší prioritu aktivitám v oblasti prevence, zdraví, vzdělávání, výzkumu a boje proti sociálnímu osamocení.

Drogy jako globální problém s námi přešly práh 21. století je zjevné, že tento fenomén nezmizí zavíráním očí, zbožným přáním ani politickou vůlí. Je třeba se s ním naučit žít, sledovat jej a dělat, co je možné a efektivní.

PŘÍLOHA

Stručný návod k provedení testu:

SYVA RapidTest je jednoduchý, jednostupňový, imunochromatografický test pro rychlou kvalitativní detekci drog v lidské moči. Tyto jednoduché ruční testy představují přesný výsledek získaný během 3 - 5 minut.

Interpretace výsledků je garantována při dodržení následujícího postupu provádění:

- Vyjme se test z obalu a označí se jménem nebo identifikačním číslem pacienta.
- Kapátko se ponoří do plastické nádoby s močí pacienta a nasaje se vzorek.
- Kapátkem se nanese 3 kapky vzorku moči (asi 150 μ l) do oválného otvoru na destičce. Začne se měřit čas.
- Výsledek se zobrazí v horním okénku destičky za 3 - 5 minut. Vyhodnocení výsledku musí být provedeno do 10 minut.

SYVA RapidTesty jsou dodávány v balení po 25 kusech. Součástí každého balení je sada kapátek a příbalový leták, obsahující všechny důležité informace, týkající se příslušných testů.

LITERATURA

Bardo M.T.: *Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens*. Critical Rev. Neurobiol., 12, 1998, s. 37-65.

Fendrich Z. a kol.: *Farmakologie pro farmaceuty I*. Karolinum, Praha 2002, s. 156-207.

Heller J. a kol.: *Závislost známá neznámá*. Grada, Praha, 1991, s. 11-44.

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

Kalina K. a kol.: *Drogy a drogové závislosti 1*. Úřad vlády České republiky, 2003.

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

Koukolík F.: *Lidský mozek*. Portal, Praha 2000, s.225-230.

Mc Lellan A.T. Lewis D.C., O'Brien P.O., Kleber H.D.: *Drogová závislost je chronické onemocnění*. JAMA-CS, 9, 2001, s. 563-569.

Nerad J.M., Neradová L.: *Některé aspekty problematiky závislosti na heroínu*. Alkohol. Drog. Záv., 31, 1996, s. 1-12.

Neradová A.: *Akamprosát v léčbě alkoholové závislosti*. Alkohol. Drog. Záv., 33, 1998, s. 281-287.

Nešpor K., Csémy L.: *Léčba a prevence závislostí*. Psychiatrické centrum 1996, Praha, s. 15-16.

Potenza M., Kosten T.R., Rounsaville B.J.: *Patologické hráčství*. JAMA-CS, 9, 2001, s. 773-776.

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

Taylor S.E., Eisenberger N.I., Saxbe D., Lehman B.J., Lieberman M.D.: *Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress*. Biol. Psychiat., 2006 (v tisku).

Vorel F.: *Soudní lékařství*. Grada 2002, s. 520-526.

Weisner C.M., Schmidt L.: *Alcohol and drug problems among diverse health and social service populations*. Am. J. Public Health, 83, 1993, s. 824-829.

<http://www.drogy.cz>

<http://www.mujweb.cz/veda/nespor>