

MUNI
FSS

Biologické základy závislosti

PSYb2921 Psychologie závislostí

JS 2023

Lukas Blinka

Model závislosti jako nemoci

- Elvin Morton Jellinek, cca polovina 20. století
- Přestože není zcela jasný mechanismus, závislost je nemoc (pravděpodobně mozková) a ne morální/mentální nedostatek
- Jellinkova křivka alkoholismu:

Prealkoholismus - pití na uvolnění

Prodromální fáze (raný alkoholismus) - první příznaky, problematičnost ještě neznatelná

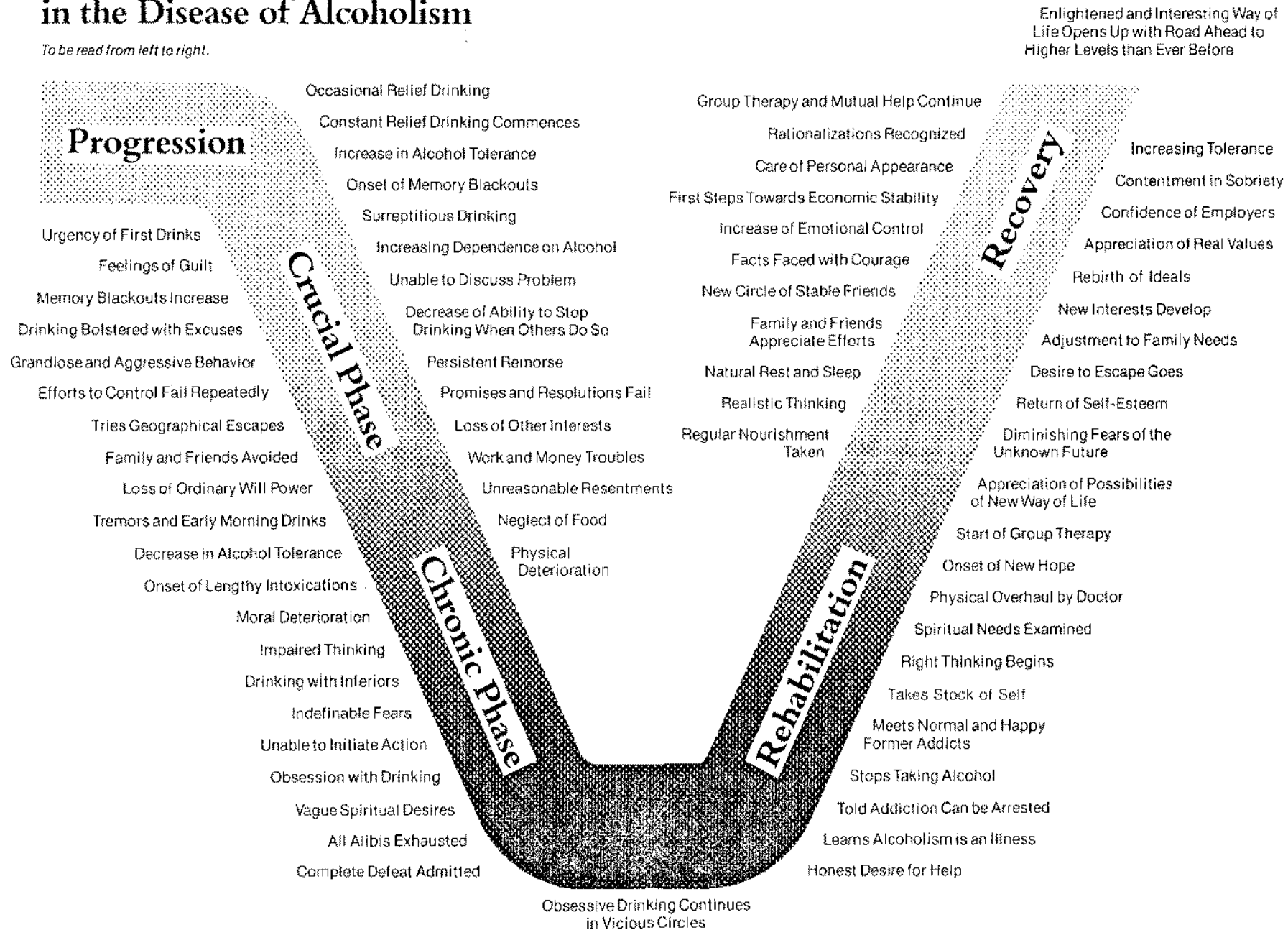
Rozhodná fáze (střední alkoholismus) – ztráta kontroly, negativní důsledky, propírání problému

Chronická fáze - významné problémy (sociální a fyzické), silná fyzická závislost (abstinenční příznaky)

Dno – může to být terminální fáze (smrt, vězení, stálá hospitalizace), pro někoho impulz pro uzdravení

The Progression and Recovery of the Alcoholic in the Disease of Alcoholism

To be read from left to right.



Závislost jako nemoc – *disease model*

- Mechanismus nemoci nebyl dlouho popsán. Ale předpokládalo se, že se jedná o 1) onemocnění mozku s 2) genetickou predispozicí
- Závislá osoba je obětí této nemoci
- Závislost se projevuje bažením po látce a ztrátou kontroly nad konzumací
- Pakliže se jedná o nemoc, osoba by měla dostat léčbu
- Fyzická léčba prakticky jen kontroly a léčba přidružených komplikací (problémy s játry a ledvinami, žaludeční vředy...)
- Terapeutický přístup prakticky jen aplikace AA přístupu (dvanácti krokový program)

Závislost jako nemoc

- **Primární nemoc:** závislost není výsledkem jiných nemocí (tělesných či duševních) nebo jiných příčin. Je spíše jejich příčinou
- **Progresivní nemoc:** a) adaptivní fáze, zvyšující se tolerance b) závislostní fáze (dependence), abstinenční příznaky c) úpadková fáze, silné negativní důsledky
- **Chronická nemoc:** závislost nikdy zcela nezmizí a osoba nikdy nebude zcela vyléčená. Střízlivost jako jediná možnost

Závislost jako nemoc - výhody

- Model je poměrně jednoduchý aby mu rozuměla běžná veřejnost
- Snímá stigma ze závislých
- Závislost jako nemoc oficiálně uznána (v USA 1954). Dostupná péče a léčba
- Akumulace znalostí a zkušeností, inspirace pro další výzkumy

Závislost jako nemoc - nevýhody

- Přestože postupně značný pokrok ve znalostech, ty prakticky nejsou aplikované. Např. zjištěný vliv prostředí odporuje modelu primární nemoci; pozitivní účinky mírného užívání odporuje modelu chronické nemoci; přirozené vymizení nemoci odporuje modelu chronické a progresivní nemoci
- Ignorování kontextu – příliš slabý ohled na psychologické a sociální faktory
- Léčebná metoda (primárně AA), přestože byla pokrokem v polovině 20. století je dnes zastaralá, vyhovuje jen malému počtu pacientů

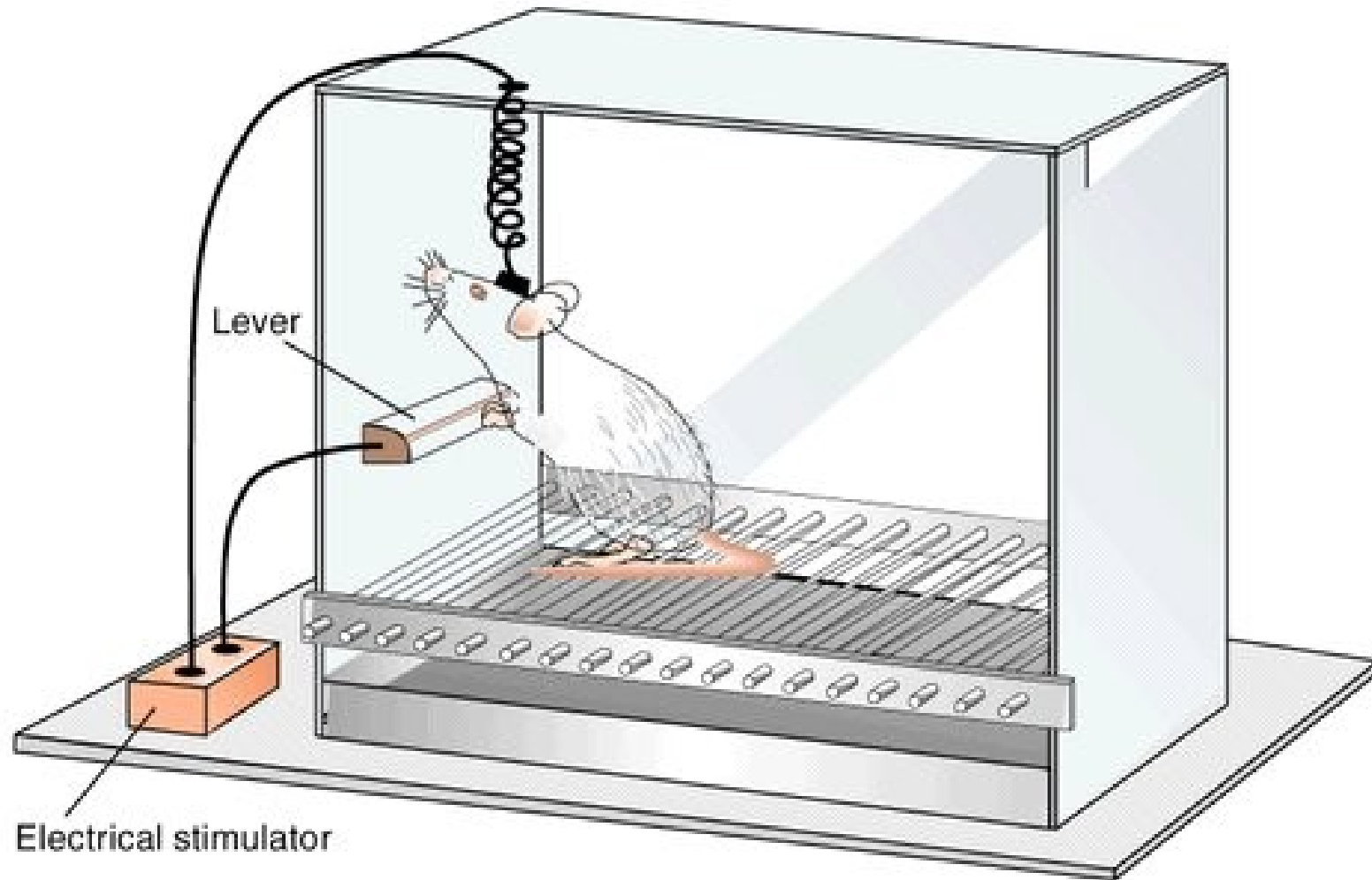
Model fyzické závislosti (dependency)

- Navazuje na předchozí model, vyrostla na něm většina současných (starších) psychiatrů
- S užíváním psychoaktivních látek se postupně vyvíjí fyzická závislost (osoba potřebuje danou látku, její snížení v systému se projevuje nepříjemnými tělesnými stavy). Pokračování v užívání jako snaha odstranit abstinenční příznaky
- Závislost = fyzická závislost
- **Problematický model** protože a) i mnoho látek nemá znatelné fyzické abstinenční příznaky (např. kokain), b) delší abstinence při které došlo ke kompletní detoxikaci nevede k vyléčení

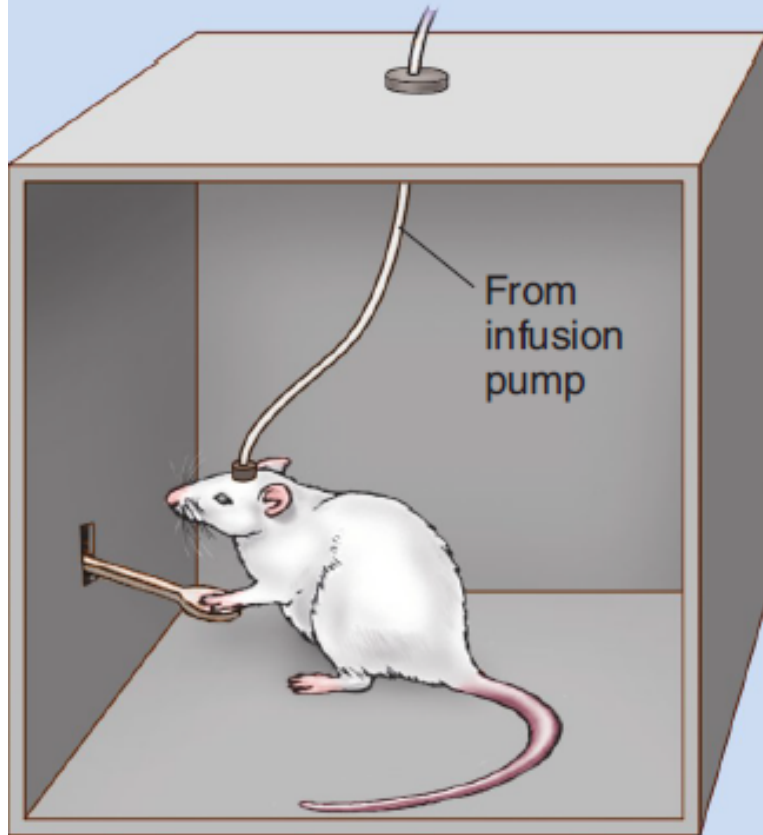
Je to o (anticipované) slasti

- Model pozitivní pobídky (*positive-incentive theory*). Všechny látky se závislostním potenciálem mají příjemné účinky. Užívání a závislost je tedy spíš o získání slastného než oddálení nepříjemného. Předpokládaná slast je obvykle vyšší než slast, která skutečně po požití přijde
- Senzitizační model (*incentive-sensitisation theory*). Opakované užívání vede k různým neuro adaptacím. Nejvýraznější je senzitivace – zvýšená citlivost na předpokládaný pozitivní účinek drogy a stimuly asociované s drogou. Postupně se vytváří patologické „chtění“ (*wanting*)
- Závislost není až tak o samotném účinku drogy, je to o anticipaci tohoto účinku a chtění tohoto účinku. **Závislost je poruchou motivace**

Intrakraniální sebestimulace



Drug Self-Administration



The rat presses the lever to self-inject a drug, either into an area of its brain or into general circulation.

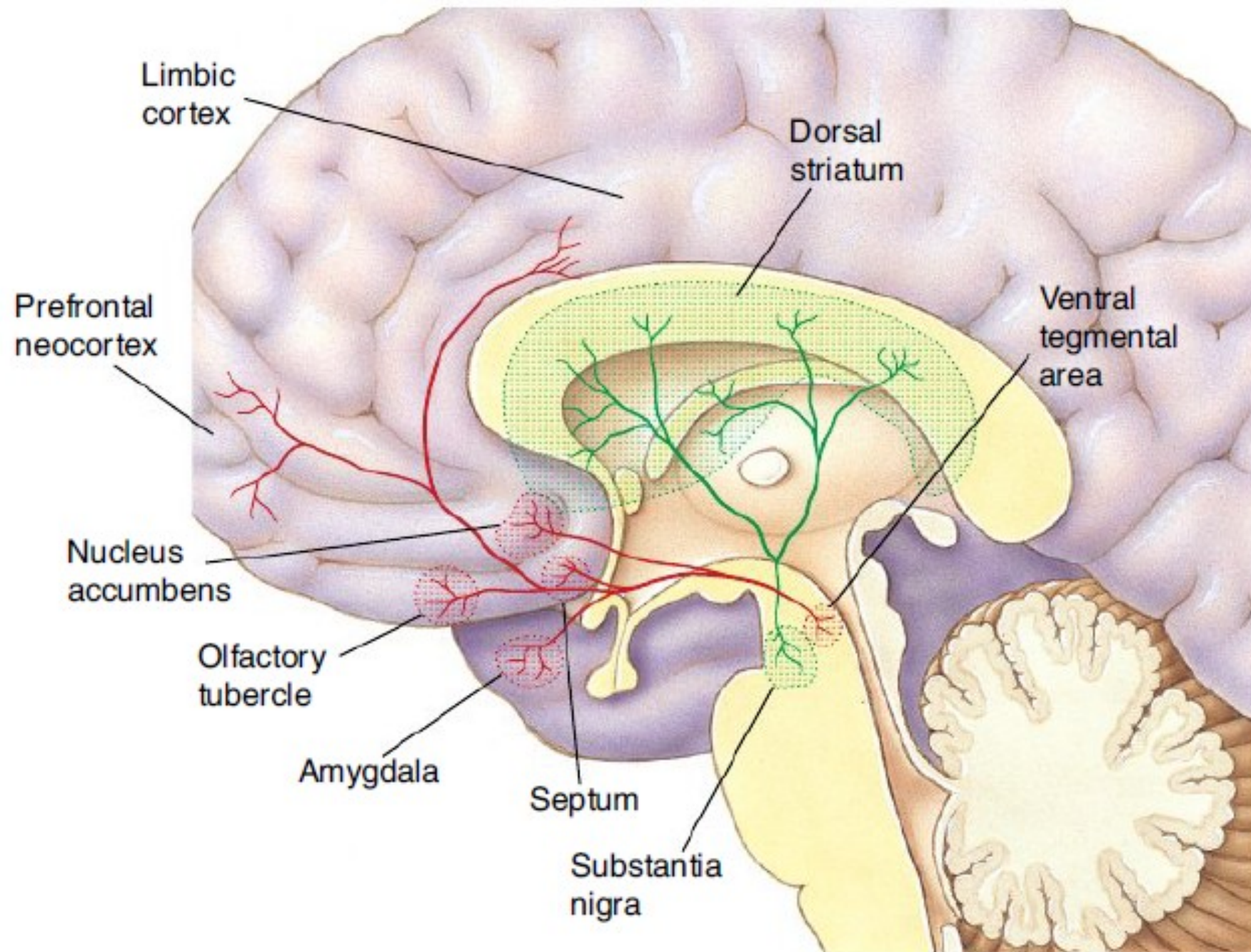
Conditioned Place Preference



A rat repeatedly receives a drug in one of two distinctive compartments. Then, on the test, the tendency of the rat, now drug-free, to prefer the drug compartment is assessed.

Mezolimbická dopaminergní dráha

- „dráha odměny“
- Propojuje **ventrální tegmentální oblast** (VTA) ve středním mozku s **ventrálním striatem** bazálních ganglií v předním mozku až po **prefrontální kortex**. Ústřední role **nucleus accumbens** ve ventrálním striatu. Částečná role amygdaly a hippocampu
- Primární neurotransmitter – **dopamin**
- Oblast zodpovědná za motivované chování (jídlo, sex) a učení spojené s odměnou

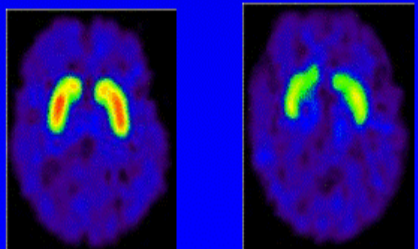
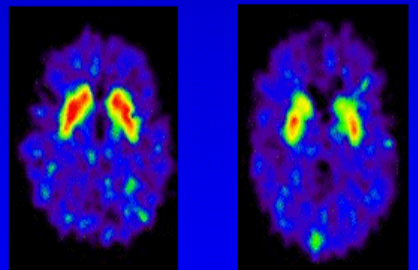
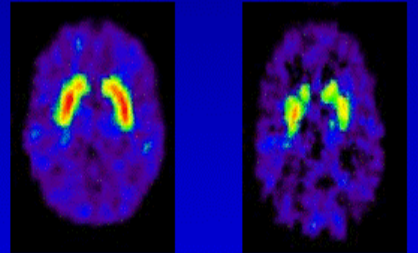
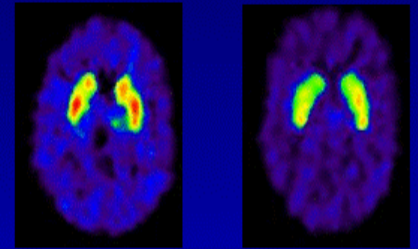


Mezolimbická dráha a závislost

- Všechny drogy ovlivňují úroveň dopaminu v mozku. Některé fungují jako přímý, některé jako nepřímý dopaminový agonista
- Klíčová role nucleus accumbens. Droga administrovaná u zvířat přímo do nucleus accumbens měla silnější účinky a byla preferovaná. Korelovalo to se zvýšením dopaminu
- Zobrazovací metody mozku ukázaly jednak aktivitu nucleus accumbens a jednak sníženou hustotu dopaminových D2 receptorů, což stojí za zvyšující se tolerancí, hypersensitizací na danou látku a desenzitizací na vše ostatní (tzv. **highjacked brain**) <https://www.youtube.com/watch?v=NxHNxmJv2bQ>

Functionally...

Dopamine D2 Receptors are Decreased by Addiction



Control

Addicted



Genetika a závislost

- Model zvýšené náchylnosti – snaží se vysvětlit proč se u někoho závislost vyvine a u jiného ne
- Heritabilita – jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna dědičným faktorem
- Např. u alkoholismu se udává mezi 25% a 35%, u heroinové závislosti až 50%. Ale jednotlivé studie mají i značné rozdíly ve zjištěných variacích.
- Studie na dvojčatech – např. The Harvard Twin Study of Substance Abuse 1965-1975, 8000 dvojčat-mužů. Potvrzení genetického faktoru u různých závislostí, ale zároveň silný vliv prostředí na projev (např. zda deprese je či není).
- Potvrzen genetický vliv zejména u mužů a pokud se závislost u nich vyvinula v mladším věku (před 20. rokem).

Genetika a závislost

- Geny a prostředí formují závislost společně
- Určitý děděný znak je predispozicí či rizikovým faktorem, ne nemocí samotnou! I závislost sama je komplexním fenoménem s mnoha vlivy
- Výzkum dědičnosti by se neměl interpretovat tak, že s tím nejde a nemá cenu nic dělat. Výsledky jsou pro zlepšení prevence a léčby
- *Candidate gene studies* – snaha najít konkrétní sekvenci DNA zodpovědnou za kódování konkrétního znaku, za konkrétní nemoc. Často marná snaha.
- U závislosti zatím nejvíce slibné výsledky ohledně genu DRD2-A1 alely

Syndrom nedostatku odměny

- *Reward deficiency syndrome*. Kenneth Blum
- DRD2-A1 je gen pravděpodobně zodpovědný za menší množství D2 dopaminových receptorů.
- Vyskytuje se u až 30% bílé populace. Nositelé mají cca o 40% menší hustotu dopaminových D2 receptorů
- Typickým znakem je nižší prožitek odměny při běžných aktivitách (potřeba silnějších impulzů) a častější negativní emoce (např. úzkosti, neklidu)
- U závislých až polovina nositelé DRD2-A1
- Častá přítomnost i u dalších poruch (ADHD, poruchy autistického spektra, poruchy osobnosti)

TABLE 1
The Reward Deficiency Syndrome Behaviors (RDS)*

| Addictive Behaviors | Impulsive Behaviors | Compulsive Behaviors | Personality Disorders |
|----------------------------|--|-----------------------------|------------------------------|
| Severe Alcoholism | Attention-Deficit Disorder & Hyperactivity | Aberrant Sexual Behavior | Conduct Disorder |
| Polysubstance Abuse | Tourette Syndrome | Internet Gaming | Antisocial Personality |
| Smoking | Autism | Pathological Gambling | Aggressive Behavior |
| Obesity | | | Generalized Anxiety |

*Reproduced from Blum et al. 1996a with permission

Evoluční modely závislosti

□ **Mismatch hypothesis**

- Závislost je vedlejším produktem struktury našeho mozku
- Systém odměn značí významnou evoluční výhodu, přináší však náchylnost, když se zdroje s vysokým obsahem dopaminu stanou široce dostupnými

□ **High-dopamine society**

- lidé mají mnohem silnější dopaminový systém než ostatní savci a primáti. Ten se pravděpodobně vyvinul se zvýšenou konzumací masa a rybího tuku.
- Vyšší hladiny dopaminu v systému odměn zvýšily naši aktivitu, motivaci, orientaci na cíle, inteligenci. Lidé s nižšími dopaminovými funkcemi (syndrom nedostatku odměny) mají vyšší šanci na zneužití vysokých zdrojů dopaminu

Evoluční modely závislosti

- **Mutualism hypothesis / plant-herbivore coevolution**
- Savci mají vyvinutou preferenci pro psychoaktivní látky obsažených v rostlinách
- Lidé a někteří savci vyhledávají etanol v ovoci
- Lidé a někteří savci vyhledávají toxiny v rostlinách jelikož jim pomáhají proti parazitům. Řada toxinů (alkaloidů) se vyvinula jako obrana rostlin proti hmyzu (například kofein, nikotin, piperin)

Evoluční modely závislosti

- **Life-history theory**
- Zjevný demografický vzorec – zdaleka nejnáchylnější skupina (k užívání psychoaktivních látek a k závislostem) jsou mladí muži (dospívající a mladí dospělí)
- Stejná demografická skupina je ale typická i zvýšeným riskováním, problematickým chováním, násilím. Tzv. **young male syndrome**
- Mozek v tomto věku má nerovnoměrné dozrávání – centra slasti dozrávají nejdřív, prefrontální kortex (centra kontroly) nejpozději.
- Problematické chování i braní drog a závislosti postupně klesají po 25 (a výrazněji po 30-35)
- Riskantní chování (a braní drog) může být v určitém kontextu evolučně výhodné