

VPLYV DROG NA MOZGOVÉ PROCESY

Martin Jurkovič

Psychická činnosť závisí na spolupráci miliárd mozgových nervových buniek. Dlhú dobu sa usudzovalo, že sa neróny medzi sebou dorozumievajú elektrickými impulzmi. Elektrofyziologické metódy boli a doposiaľ sú významnou cestou k poznaniu biologickej podstaty psychických javov. Pravdepodobne najdokonalejšiu predstavu o elektrických dejoch zaisťujúcich psychické funkcie vytvoril pred pol storočím fyziológ Vilém Laufberg. Neskôr sa však ukázalo, že šírenie elektrických potenciálov nervovými dráhami sprevádzajú chemické zmeny. Bolo známe, že na duševný stav pôsobí rada látok, napr. kofeín, nikotín, alkohol, psychofarmaká, a pri výskume týchto účinkov sa zistilo, že psychiku vlastne reguluje veľký počet neurotransmiterov- chemických látok prenášajúcich nervové vzruchy. Pozrime sa teraz na neurotransmitery trochu podrobnejšie.

Dopamin ($C_8 H_{11} NO_2$)

je neurotransmitter, zaisťujúci promptné reakcie na nové stimuly, iniciatívu a spontaneitu. Morfológické štruktúry, ktoré sa najviac podieľajú na dopaminergnej neurotransmisii, sú mezokortikolimbické dráhy. Nervové dráhy, ktoré sú podkladom pre pozitívne posilovanie, sa koncentrujú v dopaminergnom spojení medzi ventrálnym tegmentom v mozgovom kmeni a nucleus accumbens, ktorý je časťou bazálnych ganglií. Aktivácia týchto dráh je obvykle prežívaná ako príjemná. Ak je vystupňovaná, môže byť spojená s nekľudom a môže provokovať i hostilitu a agresivitu. Nekľud môže byť u niektorých ľudí spojený s napätím a anxiozitou. K zvýšeniu dopaminergnej aktivity dochádza v určitej fáze rozvoja takmer všetkých závislostí a je obvykle považovaná za hlavný článok uľahčujúci jej vznik. Úloha dopaminu je o to zaujímavejšia, že rada drog nielen podporuje alebo zvyšuje jeho účinok, ale že sa dopamin pravdepodobne podieľa na vytváraní takých rysov osobnosti, ktoré sú časté u ľudí závislých na drogách. Ide o ľudí, ktorí radi vyhľadávajú situácie, pri ktorých sa deje niečo nové. Sú zvedaví, radi experimentujú a neboja sa riskovať. Ide o chovanie vyhľadávajúce senzáciu, alebo nové zážitky. Dopamin, dodaný drogou, tak sýti ich hlad po tomto neurotransmiteri, rovnako ako ho sýti dobrodružné stretnutie s niečím nečakaným. Samotné experimentovanie s drogami je tiež chovanie smerujúce k nájdeniu niečoho nového, senzačného. Dopamin spúšťa chovanie, dôležité pre prežitie druhu, ako je prijímanie potravy. Toto chovanie musí byť spojené s úbosťou, ktorá sa potom stáva motorom pre pozitívne posilovanie. Akonáhle dôjde k uspokojeniu, nastúpi pocit sýtosti, ktorý celý proces zastaví. Ak sa však farmakologickým zásahom zvýši koncentrácia dopaminu (napr. blokádu spätného vychytávania kokainom) v synapsii, pocit nasýtenia je potlačený a pretrváva aktivita nervových dráh, ktorá spôsobuje neustálu túžbu znovu užiť drogu. Opakované dlhodobé užívanie drogy vedie k adaptácii špecifických bunkových a molekulárnych mechanizmov. Pri chronickom podávaní sa začínajú rozvíjať neuroadaptácie, ktoré sú obranou proti akútnym účinkom drogy. Tieto adaptácie sa odohrávajú na miestach primárneho účinku drogy, alebo v ďalších systémoch, ktoré reagujú na tieto primárne adaptácie, teda obvykle v iných neurotransmiterových systémoch. Chronická expozícia drogám vedie k zmenám v expresii génov, čo vyvoláva zmeny vo funkciách receptorov v miestach centrálného nervového systému, ktoré regulujú chovanie. Tieto neuroadaptácie zostávajú aktívne aj v okamihu, kedy sa droga prestane podávať. Neuroadaptácia na opakované podávanie drogy vedie k tomu, že po jej odobraní dochádza k poklesu dopaminergnej neurotransmisie v limbickej oblasti mozgu. Stimuly,

ktoré prináša život bez drogy, nemôžu viesť k tak výdatnému uvoľňovaniu a syntéze dopaminu, ako to činila droga.

Noradrenalin

je neurotransmitter, ktorý sa syntetizuje z dopaminu. Už s tým môže súvisieť skutočnosť, že jeho psychotropné účinky sú podobné ako u dopaminu. Jeho hlavnú úlohu môžeme pozorovať v regulácii psychomotoriky, ktorú urýchľuje. Význam noradrenalinu sa dnes v patofyziológii závislosti ukazuje predovšetkým v regulácii stavov vznikajúcich pri odobraní drogy.

Serotonin

je produkovaný z neurónov, ktoré pochádzajú z diskretných regiónov alebo jadra mozgu. Veľa serotonergných neurónov sa nachádza v časti označovanej ako raphe nucleus, ktorá má vplyv na mozgovú činnosť prislúchajúcu pozornosti, emóciám a motivácii. Axóny z neurónov v tejto časti sa ťahajú do rôznych regiónov s odlišnými funkciami. Tieto regióny hrajú dôležitú úlohu pri kontrole emócií a motivácii dosiahnuť určité správanie, ako aj užívanie alkoholu a iných drog. V týchto regiónoch, axónové zakončenia serotonergných neurónov vylučujú serotonin, keď sú aktivované. Nавiazanie serotoninu na jeho receptor iniciuje radu biochemických udalostí, ktoré menia mimobunkový chemický signál na vnútrobunkový signál na príjmovej bunke. Napríklad, interakcia serotoninu s jedným typom receptora stimuluje tvorenie malých molekúl vnútri bunky. Druhí poslovci (second messengers) interagujú s ďalšími proteínmi a aktivujú rôzne bunkové funkcie, ako je bunková elektrická aktivita alebo aktivita istých génov. Tieto zmeny môžu viesť buď k inhibícii alebo excitácii signálu prijatého neurónom. Serotoninové akcie na synapsiách sú normálne prísne regulované proteínmi označovanými ako serotoninové transportéry, ktoré odoberajú neurotransmitter zo synaptických štrbín a po krátkom čase ho transportujú späť do signálu emitujúcej bunky. Takže serotonin môže ovplyvňovať susedné neuróny iba krátky čas.

Acetylcholin

je neurotransmitterom zaisťujúcim väčšinu neurotransmisií podieľajúcich sa na vedomej motorickej činnosti. Je látkou potrebnou pre kognitívne funkcie. Deficit acetylcholinových neurotransmisií je príčinou dezorientácie, event. delíria, ak k nemu dôjde akútne, a demencie, ak ide o deficit chronický a dlhodobý.

Gama-aminomaslová kyselina (GABA)

je neurotransmitterom, pôsobiacom v mozgu útlmovo. Benzodiazepíny, rovnako ako alkohol, vyvolávajú GABA-ergné neurotransmisie. Pri odobratí benzodiazepínov alebo alkoholu dochádza k opaku - k zníženiu GABA-ergnej aktivity, čo sa prejavuje úzkosťou a nespavosťou. GABA-receptory sú umiestnené tiež na dopaminergných neurónoch vo ventrálnom tagmente, a tak sa zvýšenie GABA-ergnej neurotransmisie môže podieľať na pozitívnom posilovaní sprostredkovanom dopaminom.

Kortikotropin-releasing faktor (CRF)

je peptid syntetizovaný v hypothalame, v kôrových oblastiach limbického systému a v niektorých jadrách mozgového kmeňa. Je uvoľňovaný v strese, podobne ako serotonin. Podľa niektorých teórií predchádza uvoľnenie serotoninu sekrécii CRF a vďaka pozitívnej spätnej väzbe je sekrécia CRF zas podnetom k ďalšiemu uvoľňovaniu serotoninu. Tento rad sa môže ešte predĺžiť, keďže na nový podnet reaguje mozog aktiváciou dopaminu. CRF sa teda môže podieľať na pozitívnom posilovaní, ako je to zrejmé v situáciách, ktoré sú spojené so stresom, resp.

kvázistresom, napr. pri športovom behu alebo v saune. Pokiaľ sa niekedy opakované vystavovanie sa takýmto činnostiam alebo situáciám prirovnáva k závislosti, tak tu neplatí, že by dochádzalo k neuroadaptácii, ktorá pri odobraní „drogy“ vedie k opaku, ktorým by bol nedostatok CRF.

Teraz sa pozrime na jednotlivé drogy.

Nikotín

Keď si fajčiar zapáli cigaretu, dôjde v priebehu niekoľkých sekúnd k podráždeniu acetylcholinových nikotínových receptorov. K „odmene“ teda dochádza rýchlejšie ako po intravenóznom podaní drogy. Táto rýchlosť uľahčuje vznik závislosti. Fajčiar tak veľmi rýchlo pocíti príjemné zvýšenie ponuky predstáv, lepšie si vybavuje v pamäti, lepšie mu myslí. V akútnych experimentoch bolo prekázané krátkodobé zlepšenie kognitívnych funkcií. Vďaka interakcii acetylcholinových a dopaminových neurotransmisíí sa asi do 6-10 minút po začiatku fajčenia aktivujú dopaminové neurotransmisie., čo je sprevádzané zvýšením iniciatívy a spontánnosti. Ak trvá fajčenie dlho, postupne sa zvyšuje syntéza a uvoľňovanie endorfínov. To je pravdepodobne chvíľa, kedy sa z konzumenta nikotínu stáva človek na fajčení závislý. Neuroadaptácia na opakovanú stimuláciu acetylcholinových neurotransmisíí má za následok, že pri odvykaní fajčenia dochádza k rade príznakov svedčiacich pre ich zníženie. Objavuje sa zápcha, porucha koncentrácie, pozornosti, podráždenosť, netrpezlivosť, zvýšená chuť k jedlu, obezita atď.

Kofeín

je obvykle pokladaný za nevinnú drogu. Ide o najčastejšie užívanú psychotropnú látku, ktorá patrí do kultúrnych ceremoniálov. Zhruba 3% konzumentov kofeínu sa stávajú na ňom závislí. Kofeín je protikladom adenosinu. Adenosin tlmí psychomotoriku, má hypnotické a analgetické účinky, dilatuje veľké cievy, má antidiuretické účinky a inhibuje uvoľňovanie reninu, žalúdočnú sekréciu a respiráciu. Až v poslednej dobe je rozpoznávaný jeho značný význam, ktorý sa prirovnáva k významu GABA, ktorej konkuruje ako druhý hlavný inhibičný neurotransmitter. Kofeín má teda opačný účinok vo všetkých uvedených oblastiach: stimuluje CNS, zvyšuje uvoľňovanie reninu, diurézu, žalúdočnú sekréciu a stimuluje respiráciu. Pri pravidelnom užívaní dochádza k tolerancii. Prerušenie pravidelného pitia kávy vedie k bolestiam hlavy, únave, ospalosti a depresii. Symptómy idú na triko neuroadaptácie na časté podávanie kofeínu. Po jeho vynechaní prevážia príznaky vysokej aktivity adenosinu: dilatácia mozgových ciev, útlm, zníženie diurézy atď.

Cannabis sativa

je jedným druhom konope, ktoré je zdrojom tetrahydrocannabinolu (THC). Podľa spôsobu spracovania a užívania sa hovorí o hašiši alebo marihuane. THC má viaceré farmakodynamické účinky, ktoré súvisia s jeho pôsobením na viaceré neurotransmitterové systémy. Psychotropný účinok THC sa vysvetľuje zvýšením syntézy a uvoľňovania serotonínu, vedľa toho však pôsobí na benzodiazepinové receptory v GABA-ergnom receptorovom komplexe. Okrem toho inhibuje dopaminové neurotransmisie. V roku 1988 bol objavený špecifický THC receptor. Predpokladá sa, že neurotransmitter anadamid je zodpovedný za prirodzené spúšťanie týchto receptorov. Nie je známy žiadny prípad smrteľného predávkovania cannabisom u človeka. Toto nebezpečenstvo taktiež vylučuje malé množstvo THC receptorov v jadre malého mozgu, odkiaľ sú ovládané dýchacie a kardiovaskulárne funkcie. Cannabinoidy teda očakáva pri použití v úlohe analgetík a

liekov proti bolesti sľubná budúcnosť, pretože nepotlačujú funkciu srdca alebo pľúc. K závislosti na THC dochádza v dôsledku pozitívneho posilovania, nie je však vysvetlené, prostredníctvom ktorého neurotransmiterového systému. Abstinenčný syndróm je mierny: neklud, podráždenosť, nespavosť, nechutenstvo, stres a depresie.

Kokaín

vyvoláva intenzívnu eufóriu, čo je príčinou pozitívneho posilovania. K neurobiologickým zmenám patrí predovšetkým uvoľňovanie dopaminu a blokáda jeho spätného vychytávania, čo zas prispieva k zvýšeniu koncentrácie v synaptickej štrbine. To sa odohráva predovšetkým v mezolimbickej a mezokortikálnej oblasti, teda v mieste, ktoré je zodpovedné za rozvoj pozitívneho posilovania. Opakované užitie kokainu vedie k mohutnej neuroadaptácii, ktorá po vynechaní kokainu spôsobuje vážne abstinenčné príznaky. Tie sú opakom účinku kokainu, teda objaví sa dopaminová hypoaktivita vedúca k depresii, podráždenosti a úzkosti.

MDMA (C₁₁H₁₅NO₂)

je chemická látka tvoriaca účinnú zložku Extáze. MDMA spôsobuje, podobne ako alkohol, uvoľnenie serotoninu z vezikúl do synapsie. Okrem serotoninu uvoľňuje aj dopamin a norepinephrin.

Phencyklidin (PCP)

obsadzuje svoje špecifické receptory v mozgu, ktoré sú lokalizované v iónovom kanáli patriacom ku komplexu excitačnej NMDA. Tým je blokovaný účinok glutamátu, čo vedie k vážnej psychickej poruche, predovšetkým k poruchám učenia a pamäti.

Benzodiazepíny

obsadzujú svoje špecifické receptory lokalizované v GABA-receptorovom komplexe. Dôležitá je interakcia s alkoholom, ktorý uľahčuje väzbu benzodiazepínov v kortexe. Benzodiazepíny vedú k poklesu metabolizmu glukózy, hlavne v mozočku a okcipitálnom laloku, menej v thalame, v bazálnych gangliách a v orbitofrontálnom kortexe.

Alkohol C₂H₅OH

vzniká kvasením cukru. Koncentrovanejší ako 15% je nutné vyrobiť destiláciou. Ľudia pijú alkohol od nepamäti. Nemožno sa diviť, že poznali víno. Stačí vylišovať hrozno a nechať ho vykvasiť. Zaujímavé však je, že už starí Egypťania ovládali technológiu varenia piva. Alkohol je v celej západnej civilizácii braný ako znak kultúry. Rusi nedajú dopustiť na svoju vodku, Američania whisky, Francúzi víno, Slováci borovičku, Valaši slivovicu. Na Slovensku sa žiadna kultúrna akcia, alebo oslava nezaobíde bez pohárika.

Avšak alkohol je protoplazmatický jed, kde je spočítané, že 1g zničí 100 neurónov. Vysoká konzumácia teda môže viesť k demencii. Akútne podanie alkoholu uvoľňuje serotonín, čo je pravdepodobne príčinou eufórie. Do extracelulárneho priestoru uvoľnený serotonín je však rýchle degradovaný a vylúčený močom ako hydroxy-indol-octová kyselina (HIAA). Ráno po preflámovanej noci dochádza k deficitu serotonínových neurotransmisíí, čo sa prejavuje depresiou (opica). Chronické podávanie alkoholu vedie k opakovanému uvoľňovaniu serotonínu a k jeho rýchlej deštrukcii. Týmto spôsobom sa 7-10% pijanov stáva závislými. Vedľa serotonínu má pri účinku alkoholu význam tiež GABA. S tým súvisí tlmivý vplyv alkoholu, a tiež nespavosť a úzkosť, ktoré sprevádzajú abstinenčný syndróm. Už malé množstvo alkoholu má výrazný vplyv

na spomalenie reakcií človeka. Tento fakt si väčšinou neuvedomujeme, avšak nasledujúci pokus toto spomalenie potvrdzuje.

Pokus sa skladal zo šiestich pozorovaní. Pri prvom sa náhodne vysvietila na bielo ľavá, alebo pravá polovica monitoru. Človek za počítačom mal stlačiť príslušnú klávesu. Meral sa čas medzi zobrazením a stlačením klávesy, ako aj správnosť určenia. Toto pozorovanie bude ďalej vystupovať pod označením dvojhodnotový vizuálny vnem. Druhý bol oproti prvému rozšírený o vysvietenie aj hornej resp. dolnej polovice (štvorhodnotový vizuálny vnem). Pri treťom bolo potrebné určiť, či zvukový tón, vydaný počítačom, je vysoký alebo nízky (zvukový vnem). Pri štvrtom pozorovaní sa mierne vpravo resp. vľavo od stredu monitora zobrazil malý štvorček a bolo potrebné určiť, na ktorej strane sa nachádza (presné určenie polohy). Piate pozorovanie bola kombinácia prvého s tretím, teda vysvietila sa polovica monitora a k ľavej polovici sa ozval nízky tón, k pravej vysoký (zrakovo-zvukový vnem). Pri šiestom pozorovaní sa zobrazil stredne veľký štvorec, vždy na tom istom mieste, a bolo potrebné určiť, či je modrý, alebo červený (farebný vnem). Každé pozorovanie sa opakovalo 10x po sebe. Táto šesťica pozorovaní bola prevedená najprv na človeku triezvom a neskôršie ich ten istý človek zopakoval, avšak po vypítí troch pív, teda cca 25 ml. alkoholu. Čas odozvy bol meraný v cykloch, kde 1 sekunda zodpovedá 114 cyklom. V tabuľke stĺpec udáva číslo pozorovania. V prvom riadku je počet cyklov zodpovedajúci desiatim odozvám bez vplyvu alkoholu. Druhý riadok udáva to isté, ale po vypítí cca 25ml alkoholu, tretí riadok je rozdiel týchto „časov“, štvrtý je ten istý údaj prepočítaný na sekundy a piaty riadok udáva percentuálny nárast času reakcie pod vplyvom alkoholu. Číslo za lomítkom udáva počet chybných klasifikácií.

	1	2	3	4	5	6
#cyklov 0ml	298	424	368	369	293	410
#cyklov 25ml	352	496	420	459/2	339	490/1
Δ #cyklov	54	72	52	90	46	80
Δ s	0,47s	0,63s	0,46s	0,79s	0,40s	0,70s
% nárast	18%	17%	14%	24%	16%	20%

Z pokusu vyplýva, že najrýchlejšie je spracovanie zrakovo-zvukového vnemu, i keď zvuková podpora zrýchlila reakciu len veľmi nepatrne (rozdiel 5 cyklov). V stave bez požitia alkoholu sú reakčné časy zvukového vnemu a presného určenia polohy takmer rovnaké. Nasleduje rozpoznanie farebného vnemu a nakoniec štvorhodnotový zrakový vnem. Z toho možno usúdiť, že zrakové vnemy sú spracovávané v mozgu rýchlejšie, ako vnemy zvukové. Tu je nutné uviesť, že testu sa zúčastnili študenti FMFI. Nevylučujem, že napr. u študentov VŠMU, by boli výsledky odlišné, z dôvodu nutnosti mať vycibrený sluch na počutie vlastného nástroja, na rozdiel od nutnosti vycibreného zraku pri čítaní chrobáčikov v matematickej literatúre. Ďalej sa ukazuje, že štvorhodnotová klasifikácia je časovo zložitejšia, ako dvojhodnotová. Neprekvapuje ani fakt, že rozhodovanie príslušnosti objektu do danej polovice monitora je dlhšie, pokiaľ je objekt menší a klasifikácia zložitejšia. Dost' prekvapivá je však dĺžka odozvy pri rozpoznávaní farieb. To je zrejme dané tým, že pre človeka je dôležitejšie poznať polohu a tvar predmetu resp. okolia, ako jeho farbu. Farbu berie iba ako druhotný znak. Preto sú zrejme v mozgu lepšie natrénované neuróny zodpovedajúce polohe a tvaru ako neuróny zodpovedné za farebný vnem. Ďalším možným vysvetlením je, že rozpoznanie farby nebolo evolučne až tak dôležité ako rozpoznanie tvaru. Taktiež je možné, že časový sklz vzniká už v oku pri spracovávaní tyčinkami, resp. čapíkmi.

Po požití alkoholu opět nejlepší dopadol zrakovo-zvukový vnem , kde bol nárast 0,046 sekundy na jednu reakciu oproti stavu „na triezvo“, čo predstavuje nárast o 16%. Zaujímavý je však fakt, že nárast reakčného času pri dvojhodnotovom zrakovom aj zvukovom vneme je v absolútnych hodnotách rovnaký (0,046s/ reakcia), avšak v relatívnych číslach je na tom zvuk lepšie o 4%. V relatívnych hodnotách je dokonca 4 hodnotová zraková klasifikácia lepšia ako dvojhodnotová. Ďalej nasleduje rozpoznávanie farieb, kde je nárast 7 stotín sekundy na jeden vnem, pričom dochádza k nesprávnej klasifikácii v jednom prípade z desiatich, a najhoršie, až o 8 stotín sekundy sa prdlžilo presné rozpoznanie polohy, pričom došlo k dvom omylom. Takže alkohol ovplyvňuje najjednoduchšie rozpoznávanie zvukové aj zrakové približne rovnako (pozorovania 1,3,5). Pri zložitejších rozpoznávaníach, je však už situácia odlišná. Alarmujúci je hlavne fakt, že pri presnom rozpoznaní polohy došlo k nárastu reakčného času takmer o štvrtinu, pri 20% chybovosti. Takže je možné tvrdiť, že čím je väčšia kognitívna zložitost' problému, tým väčšmi alkohol vplýva na čas potrebný na jeho vyriešenie . Vplyv alkoholu na vylučovanie serotoninu má teda za následok uvoľnenie, väčšiu komunikatívnoš', odviazanost' a teda lepšiu zábavu a pocit šťastia, avšak za cenu zhoršenia činnosti centier mozgu so serotonergnými neurónmi, konkrétne raphe nucleus, ktorý je mimo iné zodpovedný za pozornosť. Aj uvoľnenie emócií po požití alkoholu je zrejme zapríčinené tým, že raphe nucleus je zblbnutý z toľkého serotoninu a nepracuje tak ako je zvyknutý, teda tak ako by mal. Takže požitie alkoholu vyvoláva (zväčša dočasné) narušenie zabehanej činnosti mozgu.

Z vyššie uvedeného ďalej vyplýva, že tolerovanie určitého množstva alkoholu pri vedení motorového vozidla, tak ako je to v niektorých krajinách západne od bývalej železnej opony, nie je najšťastnejšia cesta, a teda je oprávnená slovenská legislatíva v tomto smere,i keď väčšina Slovákov by isto uvítala možnosť dať si pred cestou, či už počas nej nejaký ten štamperlik u známych.

Tento pokus by bolo samozrejme možné uskutočniť aj pri požití iných drog. Vplyv kofeinu a nikotinu sa ukazuje pri tomto pokuse nulový, a čo sa týka ostatných drog, tie sú u nás na zozname zakázaných látok, a tak nie sú voľne k dispozícii, a keby aj boli, riskovať 1 až 10 rokov väzenia kôli zápočtovej práci nestojí za to. A náhodou by účastníkom pokusu zachutili, a čo potom?

Zhrnutie

Začiatok užívania drog nie je ničím iným než chemickou manipuláciou mozgu zdravého človeka. Mozog sa tomu bráni rozvojom adaptačných procesov. Mozog teda prestáva byť organicky „normálny“. Nastáva zmena činnosti centier „napadntých drogou“. Nie je jasné, či sú tieto zmeny vratné. Odobratie drogy porušuje krehkú rovnováhu medzi účinkami drogy a mechanizmami neuroadaptácie na jej podávanie. Droga je v podstate akousi podvodnou cestou k odmene, ktorú človek inak dosahuje chovaním vedúcim k uspokojeniu jeho hlavných životných potrieb.

Literatúra:

Doc.MUDr. Oldřich Vinař,DrSc. Psychofarmakologie drogových závislostí

David M. Lovinger, Ph.D. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain

Jan Drahoňovský: Vliv MDMA na CNS

Jon Gettman: Marihuana a lidský mozek

Vesmír 75,150,1996/3