

Ο εθισμός υπό το πρίσμα της Βιοψυχολογίας και της Ψυχοφαρμακολογίας: Νευρωνικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στη θεραπεία

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Θ. ΠΑΝΑΓΗΣ

Karolinska Institutet, Sweden

ΑΝΔΡΕΑΣ Α. ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ

Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εθισμός από ψυχοτρόπες ουσίες παραμένει ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας. Η επιστημονική πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στους τομείς της Βιοψυχολογίας και της Ψυχοφαρμακολογίας υποδεικνύει ότι πρόκειται για χρόνια διαταραχή της λειτουργίας του εγκεφάλου, με ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό υποτροπών. Τόσο στα ζώα, όσο και στον άνθρωπο, οι ουσίες που έχουν εξαρτησιογόνες ιδιότητες λειτουργούν ως ενισχυτές και μ' αυτό τον τρόπο παρωθούν τον οργανισμό σε συνεχή λήψη, η οποία οδηγεί στον εθισμό. Τα περισσότερα φάρμακα που προκαλούν εθισμό, μολονότι ανήκουν σε διαφορετικές φαρμακολογικές ομάδες, διεγείρουν το μεσομεταξιακό ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής στον εγκέφαλο αυξάνοντας τη ντοπαμινεργική διαβίβαση στον επικλινή πυρήνα. Αυτή η δράση έχει υποστηριχθεί ότι σχετίζεται με τις ενισχυτικές ιδιότητες αυτών των φαρμάκων και την ανάπτυξη του εθισμού. Κατά τη φάση του συνδρόμου στέρησης έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στη νωραδρενεργική δραστηριότητα του υπομέλανα τόπου. Επιπλέον, κατά την ίδια φάση έχει παρατηρηθεί και μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας σε ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές, όπως στον επικλινή πυρήνα. Η κατανόηση των νευροβιολογικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα κατά τον εθισμό μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη κατάλληλων φαρμάκων, τα οποία αποκαθιστώντας την ομαλή νευροχημική δραστηριότητα του εγκεφάλου ενδέχεται να μειώνουν τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης, την επιθυμία για συνεχή λήψη των εθιστικών ουσιών, ή και τις υποτροπές που παρατηρούνται συχνά. Μια τέτοια προσέγγιση, σε συνδυασμό με τις υπάρχουσες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, ενδέχεται να βοηθήσει στην απεξάρτηση ορισμένων χρηστών και να μειώσει τις κοινωνικές επιπτώσεις του προβλήματος.

Λέξεις κλειδιά: Εγκέφαλος, κατάχρηση φαρμάκων, φαρμακευτική εξάρτηση.

Τα προβλήματα που αντιμετωπίζει η σύγχρονη κοινωνία από την εμπορία και χρήση εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι ευρέως γνωστά. Εξάλλου δεν πρόκειται για τωρινό φαινόμενο. Οι ψυχοτρόπες ουσίες ανέκαθεν αποτελούσαν δελεαστική πρόκληση για τον άνθρωπο, με στόχο την πρόκληση ευφορίας, χαλάρωσης ή αγχώλυσης. Τα τελευταία, όμως, χρόνια το φαινόμενο της χρήσης και κατάχρησης ευφοριογό-

νων ουσιών παρουσιάζει ιδιαίτερη έξαρση και φαίνεται να υπονομεύει ακόμα και την ίδια την ανθρώπινη ζωή.

Ο εθισμός είναι ένα πολυσύνθετο πρόβλημα, που σχετίζεται με κοινωνικούς, ψυχολογικούς, οικονομικούς και βιολογικούς παράγοντες. Το ποσοστό συμβολής αυτών των παραγόντων στην ανάπτυξη του εθισμού διαφέρει από άτομο σε άτομο. Οι συνέπειες που επιφέρει στο άτομο,

Διεύθυνση: Γεώργιος Θ. Παναγής, Section of Neuropsychopharmacology, Division of Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm, Sweden. E-mail: panagis@med.uch.gr

Ανδρέας Α. Καστελλάκης, Τμήμα Ψυχολογίας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κρήτης, 741 00 Ρέθυμνο Κρήτης. Τηλ.: 0831-54014 Fax: 0831-54014

στην οικογένεια και στη δημόσια ζωή είναι σημαντικές και προφανείς: επιπτώσεις στον τομέα της δημόσιας υγείας (φυσικής και ψυχικής), αύξηση της εγκληματικότητας και της βίας, μείωση της παραγωγικότητας, κ.ά.

Ο όρος «εθισμός» αναφέρεται σε ένα συμπεριφορικό πρότυπο χρήσης ενός φαρμάκου, με κύρια χαρακτηριστικά τη διαρκή ενασχόληση για την εύρεση του φαρμάκου, τη σφοδρή επιθυμία για λήψη και την απώλεια ελέγχου στη χρήση (καταναγκαστική λήψη), χωρίς να υπάρχει ιατρική αναγκαιότητα, και παρά τις αρνητικές συνέπειες που αυτή η χρήση έχει για το άτομο (βλ. Jaffe, 1995, σ. 11-13). Το πλαίσιο αναφοράς μέσα από το οποίο μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα τους παράγοντες που συντελούν στην ανάπτυξη του εθισμού είναι το φάρμακο σε σχέση με τις διεργασίες ενίσχυσης. Ένα φάρμακο μπορεί να λειτουργεί και ως θετικός και ως αρνητικός ενισχυτής. Ενισχυτής είναι ο,τιδήποτε διατηρεί ή ενισχύει μια αντίδραση. Θετικός ενισχυτής είναι ένα γεγονός (συμβάν), το οποίο όταν συνδυαστεί με μια συγκεκριμένη συμπεριφορά αυξάνει την πιθανότητα επανάληψής της. Αντίθετα, αρνητική ενίσχυση είναι ο τερματισμός ή η απομάκρυνση ενός δυσάρεστου γεγονότος, που όταν συνδυαστεί με μια συγκεκριμένη συμπεριφορά θα αυξήσει την πιθανότητα επανάληψής της (για μια ανασκόπηση της βιοψυχολογίας της ενίσχυσης βλ. Παναγής, 1998).

Οι διεργασίες που συντελούν στη χρήση των εξαρτησιογόνων ουσιών και στον εθισμό μπορούν να εξεταστούν μέσα στο γενικό πλαίσιο των παραπάνω προσδιορισμών. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση ενός εξαρτησιογόνου φαρμάκου μπορεί να είναι αποτέλεσμα των θετικών ενισχυτικών ιδιοτήτων που έχει. Για παράδειγμα, η ευφορία που προκαλεί η λήψη της κοκαΐνης θα αυξήσει την πιθανότητα επανάληψής της χρήσης. Η θετική ενίσχυση που προκαλεί η αυτοχορήγηση των ευφοριογόνων ουσιών μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο, παρωθώντας το χρήστη να συνεχίσει αυτή τη συμπεριφορά του. Η χρήση ενός εξαρτησιογόνου φαρμάκου μπορεί όμως να ξεκινήσει και μέσα από τη διεργασία της αρνητικής ενίσχυσης. Αυτό μπορεί να συμβεί, π.χ.,

όταν η αυτοχορήγηση ενός φαρμάκου μειώνει τον πόνο ή προκαλεί αγχόλυση. Σ' αυτή την περίπτωση το φάρμακο λειτουργεί ως αρνητικός ενισχυτής με το να τερματίζει μια μη ευχάριστη κατάσταση. Όταν πλέον, για οποιονδήποτε από τους παραπάνω λόγους, εγκατασταθεί η εξάρτηση, η συνεχιζόμενη χρήση και ο εθισμός ενδέχεται να σχετίζονται με την ικανότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου, όταν αυτοχορηγηθεί, να εμποδίζει την εκδήλωση στερητικών συμπτωμάτων. Έτσι, η ανακούφιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου στέρησης με την αυτοχορήγηση του εξαρτησιογόνου φαρμάκου μπορεί να θεωρηθεί ως αρνητική ενίσχυση.

Κατηγορίες φαρμάκων που προκαλούν εξάρτηση

Πριν παρουσιαστεί αναλυτικά το νευροβιολογικό υπόστρωμα και οι μηχανισμοί του εθισμού, θα γίνει μια σύντομη αναφορά στις κατηγορίες των φαρμάκων που προκαλούν εθισμό. Αναμφισβήτητα, η εξομοίωση όλων των εθιστικών φαρμάκων δεν τεκμηριώνεται επιστημονικά, αφού διαφέρουν τόσο στο μηχανισμό δράσης και στις φαρμακολογικές ενέργειές τους, όσο και στο πόσο επικίνδυνα είναι ως προς την πρόκληση εθισμού. Υπάρχουν πολλοί τρόποι κατηγοριοποίησης των εθιστικών ουσιών. Η ταξινόμηση που ακολουθεί έγινε με βάση τον κύριο τρόπο δράσης κάθε ουσίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Πρέπει ωστόσο να σημειώσουμε ότι υπάρχουν περιπτώσεις φαρμάκων που έχουν διάφορες δράσεις. Κλασική περίπτωση είναι το οινόπνευμα, το οποίο σε μικρές δόσεις εμφανίζει διεγερτική δράση, ενώ καθώς αυξάνονται τα επίπεδά του στον εγκέφαλο προκαλεί καταστολή.

- 1) Κατασταλτικά του ΚΝΣ (οινόπνευμα, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες)
- 2) Οπιοϋχα (μορφίνη, ηρωίνη, κωδεΐνη, μεθαδόνη)
- 3) Ψυχοδιεγερτικά (κοκαΐνη, αμφεταμίνη)
- 4) Ψυχωσεομιμητικά (L.S.D., μεσκαλίνη, ψιλοκυβίνη)
- 5) Φαινκυκλιδίνη

6) Κανναβινοειδή (μαριχουάνα, χασίς)

7) Νικοτίνη

8) Καφεΐνη

9) Εισπνεόμενες πτητικές ουσίες (υποξείδιο του αζώτου, αιθυλαθέρας, πτητικοί διαλύτες)

Οι εθιστικές ουσίες συμπεριλαμβάνονται στα ψυχοτρόπα φάρμακα, τα οποία ως γνωστόν μεταβάλλουν τη νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο. Δικαιολογημένα επομένως ο εθισμός σχετίζεται με μεταβολές στη λειτουργία του εγκεφάλου.

Οι δύο όψεις του εθισμού: Ενίσχυση και σύνδρομο στέρησης

Για αρκετά χρόνια, τόσο οι χρήστες εθιστικών ουσιών όσο και οι επιστήμονες θεωρούσαν ότι η κατάχρηση ψυχοτρόπων ουσιών και ο εθισμός ήταν μια ψυχολογική εξάρτηση από τις ευφοριογόνες δράσεις των φαρμάκων. Η σημασία των νευροβιολογικών μηχανισμών αναγνωρίστηκε, εν μέρει, με τη διαπίστωση ότι πειραματόζωα αυτοχορηγούν ακριβώς τα ίδια εξαρτησιογόνα φάρμακα, όπως και ο άνθρωπος, καθώς και ότι μόνο ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να αποτελούν υπόστρωμα ενδοεγκεφαλικής αυτοχορήγησης αυτών των φαρμάκων (Schuster & Thompson, 1969). Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα που άρχισαν να έρχονται στο φως από τη δεκαετία του 1970 υποδείκνυαν σαφώς ότι η χρόνια λήψη εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων προκαλεί νευροφυσιολογικές προσαρμογές στη λειτουργία νευρωνικών συστημάτων που παίζουν ρυθμιστικό ρόλο σε ψυχικές διεργασίες-φαινόμενα. Έτσι, ορισμένα από τα μοντέλα που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τον εθισμό δίνουν ιδιαίτερη σημασία στο ρόλο των μεταβολών που υφίσταται ο εγκέφαλος μετά από μακροχρόνια χρήση εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Συνολικά, αυτές οι αλλαγές αποτελούν αυτό που σήμερα ονομάζουμε νευροπροσαρμογές (Koob & Bloom, 1988. Nestler, Hope, & Widnell, 1993).

Σύμφωνα με μια από τις ισχύουσες θεωρίες η αρχική χρήση των εξαρτησιογόνων φαρμάκων μπορεί να παρακινείται από τη θετική ενίσχυση ή τις ευφοριογόνες δράσεις που αυτά τα φάρμα-

κα προκαλούν. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι, μετά από οξεία χορήγηση, δράσεις των εθιστικών φαρμάκων δεν μπορούν να εξηγήσουν γιατί η αρχική εκούσια λήψη του φαρμάκου εξελίσσεται σε σφοδρή επιθυμία και καταναγκαστική λήψη ή γιατί τα περισσότερα άτομα υποτροπιάζουν μετά από μακρές περιόδους αποχής. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η συνεχής λήψη εθιστικών φαρμάκων οδηγεί σε νευροπροσαρμογές, ενώ σε περίπτωση διακοπής της χρήσης το άτομο βιώνει μια αρνητική κατάσταση με έντονη δυσφορία (αρνητική ενίσχυση). Αυτό σημαίνει ότι η συνεχής χρήση του φαρμάκου αλλά και η υποτροπή μετά από περιόδους αποχής μπορεί να ενισχύονται από τις αρνητικές ενισχυτικές ιδιότητες του συνδρόμου στέρησης. Ως σύνδρομο στέρησης προσδιορίζεται το σύνολο των συμπτωμάτων που εμφανίζονται όταν μετά από χρόνια χρήση διακοπεί η λήψη του εθιστικού φαρμάκου ή αν χορηγηθεί ένας ανταγωνιστής του (π.χ., ναλοξόνη για τα οπιούχα). Το σύνδρομο στέρησης, όπως τα ίδια τα εξαρτημένα άτομα υποστηρίζουν, δεν είναι καθόλου ευχάριστο και τα συμπτώματά του διαφέρουν ανάλογα με το φάρμακο στο οποίο έχει εθιστεί ο χρήστης. Φυσικά, τα στερητικά συμπτώματα μπορούν να αναστραφούν με τη λήψη του φαρμάκου από το οποίο είναι εξαρτημένο το άτομο (Altman, Everitt, Glautier, Markou, Nutt, Oretti, Phillips, & Robbins, 1996).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης παραδοσιακά έχουν χωριστεί σε δύο ομάδες: τα φυσικά ή σωματικά (π.χ., αυτά που σχετίζονται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα) και τα συναισθηματικά ή υποκειμενικά (συμπτώματα που αποτελούν κίνητρο για συνεχή χρήση της ουσίας, π.χ., η δυσφορία). Παρ' όλα αυτά, η διάκριση ανάμεσα σε φυσικές και ψυχολογικές διαστάσεις του συνδρόμου στέρησης δεν είναι αποδεκτή από πολλούς επιστήμονες, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι και οι δύο κατηγορίες στερητικών συμπτωμάτων έχουν το ίδιο φυσικό-σωματικό υπόστρωμα: τον εγκέφαλο.

Σύμφωνα με μια από τις επικρατούσες απόψεις του παρελθόντος, το βασικότερο πρόβλημα στον εθισμό και στην απεξάρτηση ήταν η σωματική εξάρτηση. Ο όρος «σωματική εξάρτηση»

αναφέρεται ακριβώς στη νευροπροσαρμοστική φάση που εμφανίζεται μετά από χρόνια χρήση του εθιστικού φαρμάκου. Όταν εγκατασταθεί σωματική εξάρτηση απαιτείται η συνεχής χορήγηση του φαρμάκου για να αποφευχθεί η εκδήλωση των έντονων σωματικών συμπτωμάτων του συνδρόμου στέρησης. Σύμφωνα μ' αυτή τη θεωρία -θεωρία σωματικής εξάρτησης- οι χρήστες εθιστικών ουσιών, στους οποίους έχει εγκατασταθεί σωματική εξάρτηση, κάθε φορά που προσπαθούν να σταματήσουν τη λήψη της εξαρτησιογόνου ουσίας εμφανίζουν συμπτώματα στέρησης, τα οποία τους ωθούν να ξαναχορηγήσουν την ουσία (βλ. Pinel, 1997, σ. 340). Έτσι επέρχεται ένας φαύλος κύκλος. Σ' αυτή τη θεωρία βασίστηκαν, και βασίζονται ακόμα και σήμερα, πολλά προγράμματα απεξάρτησης, που σαν κύριο στόχο τους έχουν την αποτοξίνωση (DuPont & Gold, 1995).

Η παραπάνω προσέγγιση διακρίνεται από επιστημονική μονομέρεια, και ως εκ τούτου έχει αρκετά τρωτά σημεία. Πρώτον, δε λαμβάνει υπόψη της το γεγονός ότι το σύνδρομο στέρησης και οι μηχανισμοί ενίσχυσης σχετίζονται και με τη θετική και με την αρνητική ενίσχυση. Η λήψη των εθιστικών φαρμάκων αποσκοπεί ανάμεσα στα άλλα και στο να νιώσει κάποιος πιο ευχάριστα. Αυτό σίγουρα περιλαμβάνει το αίσθημα της ευφορίας (θετική ενίσχυση) και της χαλάρωσης-αγχόλυσης (αρνητική ενίσχυση). Η θεωρία σωματικής εξάρτησης δε λαμβάνει υπόψη της αυτούς τους σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον εθισμό. Αντί αυτού εστιάζει στο σύνδρομο στέρησης, ως τον κύριο παράγοντα που οδηγεί στον εθισμό. Δεύτερον, αρκετοί χρήστες υποτροπιάζουν αφού έχουν διακόψει τη χρήση εθιστικών ουσιών, και έχουν ξεπεράσει τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης. Τρίτον, η διακοπή της χρήσης ορισμένων ιδιαίτερα εθιστικών φαρμάκων, όπως η κοκαΐνη, δεν προκαλεί σοβαρό σύνδρομο στέρησης (με σωματικά συμπτώματα). Οι νεότερες θεωρίες σωματικής εξάρτησης, αναγνωρίζοντας ορισμένα από τα τρωτά σημεία της αρχικής θεωρίας, προσπαθούν να ερμηνεύσουν τις υποτροπές με τη θέση ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης έχουν συνεξαρτηθεί με ερεθίσματα του περι-

βάλλοντος, που ασφαλώς παίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο (βλ. Pinel, 1997, σ. 340).

Τα αδιέξοδα στα οποία καταλήγει η θεωρία σωματικής εξάρτησης έκαναν ορισμένους ερευνητές να υποστηρίξουν ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του εθισμού είναι οι ψυχολογικές-συναισθηματικές πλευρές του συνδρόμου στέρησης, οι οποίες στον άνθρωπο εκδηλώνονται με τα συμπτώματα της δυσφορίας, της ανηδονίας και της σφοδρής επιθυμίας για συνεχή λήψη του φαρμάκου.

Νευρωνικοί μηχανισμοί

Νευρωνικά συστήματα που συμμετέχουν στον εθισμό. Τα εθιστικά φάρμακα που γίνονται αντικείμενο κατάχρησης από τον άνθρωπο και αυτοχορηγούνται από πειραματόζωα φαίνεται ότι έχουν ενισχυτικές ιδιότητες λόγω της ικανότητάς τους να ενεργοποιούν συγκεκριμένα νευρωνικά συστήματα, τα λεγόμενα συστήματα ανταμοιβής. Οι νευρωνικοί μηχανισμοί της ανταμοιβής μελετήθηκαν για πρώτη φορά από τους Olds και Milner, με το πρότυπο του ηλεκτρικού ερεθισμού του εγκεφάλου (Olds & Milner, 1954). Αυτό οδήγησε στην ανακάλυψη των γνωστών κέντρων ηδονής του εγκεφάλου (Olds, 1956). Ενώ οι Olds και Milner προσπαθούσαν να μελετήσουν τους νευρωνικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στη θετική ενίσχυση, οι ψυχοφαρμακολόγοι βασιζόμενοι στις αρχές της συντελεστικής εξάρτησης του Skinner άρχισαν να αναπτύσσουν κατάλληλες τεχνικές με τις οποίες διαπιστώθηκε ότι τα πειραματόζωα μπορούσαν να αυτοχορηγούν ουσίες που στον άνθρωπο προκαλούσαν εθισμό (Schuster, 1970. Schuster & Thompson, 1969). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι εθιστικές ουσίες, όπως ακριβώς και ο ηλεκτρικός ερεθισμός συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, έχουν ιδιότητες θετικών ενισχυτών (Παναγής, 1998).

Τα πιο πρόσφατα ερευνητικά ευρήματα που αφορούν στη βιοψυχολογία και ψυχοφαρμακολογία του εθισμού προέρχονται από προσπάθειες κατανόησης του νευροανατομικού και νευροχημικού υποστρώματος των συστημάτων ανταμοιβής. Οι εγκεφαλικές περιοχές που τεκμηριω-

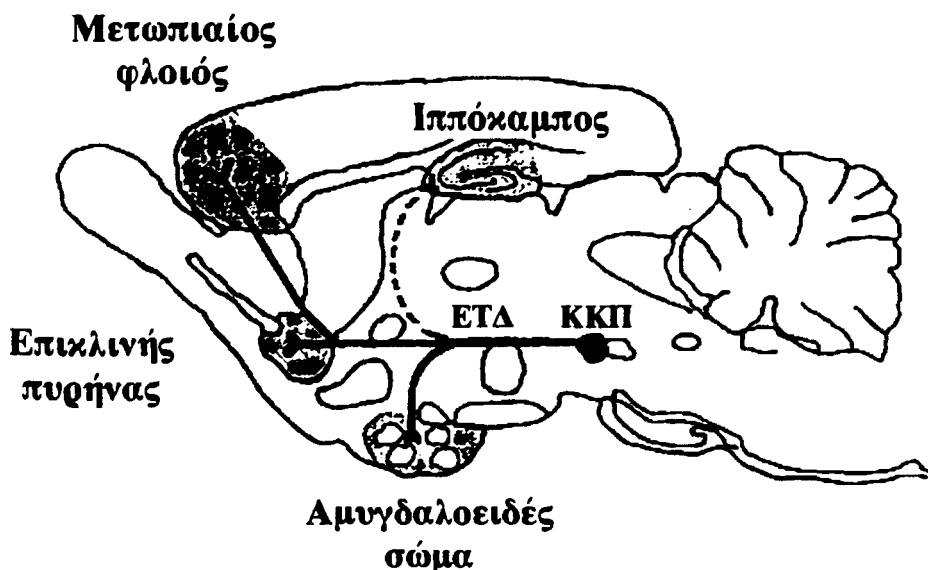
μένα συμμετέχουν σε διεργασίες ανταμοιβής και στον εθισμό είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο επικλινής πυρήνας του διαφράγματος, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο του μέσου εγκεφάλου και οι προβολές τους προς την κοιλιακή χώρα σφαίρα και άλλες περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου (Koob, 1992). Το ενδιαφέρον των ερευνητών εδώ και αρκετά χρόνια έχει επικεντρωθεί στη μεσομεταιχμιακή και μεσοφλοιική οδό, που ξεκινούν από τα ντοπαμινεργικά κυτταροσώματα του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (ΚΚΠ) και προβάλλουν σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος (όπως τον επικλινή πυρήνα, το αμυγδαλοειδές σώμα, τα οσφρητικά φύματα, το διάφραγμα και τον ενδορινικό φλοιό) και του προμετωπιαίου φλοιού, αντίστοιχα (βλ. Σχήμα 1). Η συμμετοχή αυτών των νευρωνικών συστημάτων στα κίνητρα συμπεριφοράς είναι καλά τεκμηριωμένη (Le Moal & Simon, 1991. Wise, 1987). Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας είναι ενισχυτικός επειδή ενεργοποιεί το ίδιο νευρωνικό σύστημα που ενεργοποιείται και με τους φυ-

σικούς ενισχυτές, όπως η τροφή, το νερό και το σεξ (Conover & Shizgal, 1994. Di Chiara, Acquas. Tanda, & Cadoni, 1993. Hoebel, 1969).

Τα αποτελέσματα των νευροεπιστημονικών μελετών που δείχνουν ότι η μεσομεταιχμιακή οδός διαμεσολαβεί για τις ενισχυτικές ιδιότητες των εθιστικών φαρμάκων μπορούν να συνοψιστούν στα εξής (Chen, 1993. Di Chiara, 1995. Fibiger & Phillips, 1988):

1) Πειραματόζωα αυτοχορηγούν ενδοφλέβια τα περισσότερα φάρμακα που προκαλούν εθισμό στον άνθρωπο (π.χ., κοκαΐνη, αμφεταμίνη, ηρωίνη, μορφίνη, μαριχουάνα, νικοτίνη, καφεΐνη, κ.ά.). Η αυτοχορήγηση αυτών των φαρμάκων διαταράσσεται μετά από βλάβες της μεσομεταιχμιακής οδού ή μετά από φαρμακολογικό αποκλεισμό της με ανταγωνιστές ντοπαμίνης.

2) Πειραματόζωα αυτοχορηγούν εθιστικές ουσίες κατευθείαν σε ορισμένες δομές της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού. (Π.χ., αυτοχορήγηση αμφεταμίνης στον επικλινή πυρήνα, μορφίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και στον επικλινή πυρήνα).



Σχήμα 1

Η μεσομεταιχμιακή και η μεσοφλοιική ντοπαμινεργική οδός στον εγκέφαλο του επίμου. ΚΚΠ: κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ΕΤΔ: έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα

3) Η συστηματική χορήγηση εθιστικών ψυχοτρόπων ουσιών προκαλεί εξαρτημένη προτίμηση θέσης. Αυτή διαταράσσεται μετά από βλάβες της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού ή μετά από φαρμακολογικό αποκλεισμό της με ανταγωνιστές ντοπαμίνης. Εξαρτημένη προτίμηση θέσης προκαλεί και η μικροέγχυση εθιστικών φαρμάκων σε δομές της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού.

4) Τα φάρμακα που προκαλούν εθισμό, μολονότι έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, διεγείρουν άμεσα ή έμμεσα τη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό και αυξάνουν τα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος.

Εκτός από τη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό που διαμεσολαβεί για τις ενισχυτικές ιδιότητες των εθιστικών φαρμάκων, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δεύτερη όψη του εθισμού, δηλαδή το σύνδρομο στέρησης, σχετίζεται με τον επικλινή πυρήνα, το αμυγδαλοειδές σώμα, τον υπομέλανα τόπο, τη φαία ουσία γύρω από τον υδραγωγό, το μέγα πυρήνα της ραφής, τον πρόσθιο υποθάλαμο, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και το νωτιαίο μυελό (Koob, Maldonado, & Stinus, 1992. Maldonado, Stinus, Gold, & Koob, 1992). Σε ό,τι αφορά στον επικλινή πυρήνα, όπως θα αναφερθεί αναλυτικότερα στη συνέχεια, τα στερητικά συμπτώματα που προκαλεί η διακοπή της λήψης πολλών εθιστικών φαρμάκων συνοδεύονται από ελάττωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας σ' αυτή την περιοχή (Acquas & Di Chiara, 1992. Diana, Pistis, Carboni, Gessa, & Rossetti, 1993. Hildebrand, Nomikos, Hertel, Schilstöm, & Svensson, 1998. Rossetti, Hmaldan, & Gess, 1992. Weiss, Markou, Lorang, & Koob, 1992. Weiss, Parsons, Schulteis, Hyytia, Lorang, Bloom, & Koob, 1996). Ο επικλινής πυρήνας και ο κεντρικός πυρήνας του αμυγδαλοειδούς σώματος έχουν σχετιστεί με τη συναισθηματική πλευρά του συνδρόμου στέρησης (αίσθημα άγχους, ένταση, καταθλιπτική διάθεση, ευερεθιστότητα, κ.ά.) (Koob, Wall, & Bloom, 1989. Stinus, Le Moal, & Koob, 1990). Αντίθετα, τα σωματικά συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης (που καλύτερα έχουν μελετηθεί για τα οπιούχα) φαίνεται να σχετίζονται πρωτί-

τως με τον υπομέλανα τόπο και τη φαία ουσία γύρω από τον υδραγωγό, και σε μικρότερο βαθμό με τις υπόλοιπες περιοχές. Αυτό δείχτηκε από πειραματικές μελέτες σε επίμυες εξαρτημένους από μορφίνη, στους οποίους προκλήθηκαν σωματικά στερητικά συμπτώματα με ενδοεγκεφαλική έγχυση στις ανωτέρω περιοχές ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών (Koob et al., 1992. Maldonado et al., 1992).

Νευροχημικοί-ψυχοφαρμακολογικοί μηχανισμοί του εθισμού

Το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια σε μια κοινή ιδιότητα των περισσότερων εθιστικών φαρμάκων: την αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων ντοπαμίνης του επικλινή πυρήνα που προκαλεί η λήψη τους (Di Chiara & Imperato, 1988). Ορισμένα απ' αυτά τα φάρμακα (π.χ., αμφεταμίνη, κοκαΐνη) δρουν στον επικλινή πυρήνα, στην περιοχή δηλαδή όπου απολήγουν οι νευρικές ίνες της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού (Johanson & Fischman, 1989. Kuhar, Ritz, & Boja, 1991). Κάποια άλλα φάρμακα (π.χ., η μορφίνη και η νικοτίνη) δρουν στη σωματοδενδριτική περιοχή της μεσομεταιχμιακής οδού (κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο) (Kalat, 1995, σ. 83-86. Nisell, Nomikos, & Svensson, 1994. Panagis, Nisell, Nomikos, Chergui, & Svensson, 1996). Η έγχυση αμφεταμίνης στον επικλινή πυρήνα και μορφίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο έχει ενισχυτικές ιδιότητες (Wise, 1996). Η δράση των φαρμάκων αυτών στην αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων της ντοπαμίνης μπορεί να είναι άμεση (π.χ., τα διεγερτικά κοκαΐνη και αμφεταμίνη απελευθερώνουν ντοπαμίνη ή/και αναστέλλουν την επαναπρόσληψή της) ή έμμεση (π.χ., τα οπιούχα αναστέλλουν την πυροδότηση των GABAεργικών νευρώνων στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, οι οποίοι φυσιολογικά αναστέλλουν την πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων) (Johnson & North, 1992). Και με τους δύο τρόπους, το αποτέλεσμα είναι η αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των D1 ή D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης μειώνει τις ενισχυτικές δράσεις πολλών εθιστικών φαρμάκων (Acquas, Carboni, Leone, & Di Chiara, 1989. Corrigal & Coen, 1991. Dyr. McBride, Lumeng, Li, & Murphy, 1993. Hubner & Moreton, 1991. Koob, Le, & Creese, 1987). Αυτό, σε συνδυασμό με όσα προαναφέρθηκαν για το ρόλο της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού στον εθισμό, υποστηρίζει τη ντοπαμινεργική υπόθεση του εθισμού. Οι έρευνες των τελευταίων χρόνων έχουν διευρύνει τις γνώσεις μας στο πεδίο αυτό. Νεότερες μελέτες με τεχνικές μοριακής βιολογίας, που έγιναν τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα, υποστηρίζουν την άποψη ότι η ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εθισμού. Πιο συγκεκριμένα, ερευνητικά ευρήματα υποδεικνύουν μια σχέση ανάμεσα στο γονίδιο του D2 υποδοχέα της ντοπαμίνης και στον αλκοολισμό (Blum, Noble, Sheridan, Montgomery, Ritchie, Jagadeesawaran, Nogami, Briggs, & Cohn, 1990. Noble, Blum, Ritchie, Montgomery, & Sheridan, 1991). Μοντέρνες τεχνικές μοριακής βιολογίας δίνουν τη δυνατότητα παρέμβασης στο γενετικό κώδικα πειραματοζώων, με στόχο τη δημιουργία ειδικών ποικιλιών ποντικών, οι οποίες να μη διαθέτουν κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο, ή στις οποίες να έχει ανασταλεί η λειτουργία ενός γονιδίου. Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια που δε διαθέτουν τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, μαρτυρούν ότι τα οπιούχα χάνουν τις ενισχυτικές ιδιότητές τους (Maldonado, Saiardi, Valverde, Samad, Roques, & Borelli, 1997).

Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους η χρόνια χορήγηση εξαρτησιογόνων φαρμάκων προκαλεί μεταβολές στη νευρωνική λειτουργία, που όπως υποστηρίζουν αρκετοί ερευνητές, είναι υπεύθυνες για το φαινόμενο του εθισμού, είναι ένας από τους κύριους ερευνητικούς στόχους της βασικής έρευνας στον τομέα της Βιοψυχολογίας. Η αύξηση της ντοπαμινεργικής διαβίβασης που προκαλούν τα εξαρτησιογόνα φάρμακα, μετά από χρόνια χρήση, προκαλεί ομοιοστατικές προσαρμοστικές αλλαγές στη λειτουργία

γία του εγκεφάλου. Αυτές οι νευροπροσαρμογές μπορεί να αφορούν νευροδιαβιβαστές, υποδοχείς φαρμάκων, ή ειδικές πρωτεΐνες που διαμεσολαβούν στη μετάδοση νευρωνικών μηνυμάτων (Nestler et al., 1993). Μ' αυτό τον τρόπο μπορεί να τροποποιείται η λειτουργία κάποιων νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα, η συνεχής και αυξημένη παρουσία του εθιστικού φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της παραγωγής νέων υποδοχέων. Η μείωση του αριθμού των υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ευαισθησία στο φάρμακο, και κατ' επέκταση να εμφανιστεί ανοχή στη δράση του εθιστικού φαρμάκου. Εναλλακτικά, η συνεχής διέγερση ενός αριθμού υποδοχέων από το εθιστικό φάρμακο μπορεί να αναστείλει την παραγωγή του αντίστοιχου νευροδιαβιβαστή, στους υποδοχείς του οποίου δρα το φάρμακο. Έτσι, όταν σταματήσει η λήψη του φαρμάκου θα προκύψει μια έλλειψη στο νευροδιαβιβαστή. Ακόμη όμως και χωρίς καμιά αλλαγή στους υποδοχείς ή στους νευροδιαβιβαστές ενδέχεται να σημειωθούν προσαρμοστικές αλλαγές στους μηχανισμούς μετάδοσης του μηνύματος (μείωση της ικανότητας των G πρωτεϊνών να συνδέονται αποτελεσματικά με τον υποδοχέα ο οποίος διαμεσολαβεί για τη βιολογική δράση).

Μια από τις νευροπροσαρμοστικές αλλαγές που παρατηρείται όταν διακοπεί η χορήγηση του εξαρτησιογόνου φαρμάκου αφορά στην πτώση των επιπέδων ντοπαμίνης του επικληνής πυρήνα κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Επομένως, το σύνδρομο στέρησης από διάφορα εθιστικά φάρμακα σχετίζεται με μια δράση ακριβώς αντίθετη από αυτή που προκαλεί η χορήγησή τους. Αυτό έχει διαπιστωθεί σε μελέτες πειραματοζώων με διάφορα φάρμακα, όπως η κοκαΐνη, η αμφεταμίνη, η μορφίνη, το οινόπνευμα και η νικοτίνη (Acquas & Di Chiara, 1992. Diana et al., 1993. Hildebrand et al., 1998. Rossetti et al., 1992. Weiss et al., 1992, 1996). Αυτή η νευροπροσαρμοστική αλλαγή έχει προταθεί ότι σχετίζεται με τη δυσφορία και την ανηδονία που παρατηρείται σ' αυτή τη φάση του συνδρόμου στέρησης από κοκαΐνη (Markou & Koob, 1991). Στον άνθρωπο αυτή η φάση αντιστοιχεί στο λεγόμενο σύμπτωμα κατάπτωσης, και υποστηρίζεται ότι σχετίζεται με τη σφοδρή επιθυμία για εκ νέου

χρήση της ουσίας (Gawin & Kleber, 1986). Η τεράστια πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στις τεχνικές απεικόνισης του ανθρώπινου εγκεφάλου, δίνει για πρώτη φορά τη δυνατότητα να ελεγχθούν στον άνθρωπο θεωρίες του εθισμού και ερευνητικά δεδομένα από προκλινικές μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα. Τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και πολλά υποσχόμενα. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες νευροαπεικόνισης που έγιναν σε ανθρώπους 10 μέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης κοκαΐνης έχουν δείξει μια μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, περιοχή που ως γνωστόν δέχεται πλούσια νευρώση από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Volkow, Mullani, Gould, Adler, & Krajewski, 1988). Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη με χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Volkow, Wang, Fowler, Logan, Gatley, Hitzemann, Chen, Dewey, & Pappas, 1997) διαπιστώθηκε ότι άτομα που ήταν εθισμένα στην κοκαΐνη εμφάνιζαν μειωμένη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το εύρημα αυτής της μελέτης βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τις μελέτες πειραματοζώων που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Σε ό,τι αφορά στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των D2 υποδοχέων στα βασικά γάγγλια που διατηρείται για 3-4 μήνες (Volkow, Fowler, Wang, Hitzemann, Logan, Schlyer, Dewey, & Wolf, 1993).

Ποιά είναι όμως η σημασία αυτών των νευροχημικών αλλαγών; Ενδεχομένως, οι νευρώνες της μεσομεταχιακής οδού, εκτός του ότι συμμετέχουν σε μηχανισμούς ανταμοιβής-ενίσχυσης, να δυσλειτούργουν και μ' αυτό τον τρόπο να διαμεσολαβούν για την εμφάνιση της ανηδονίας ή της σφοδρής επιθυμίας για λήψη κοκαΐνης, που έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους οι οποίοι έχουν διακόψει τη χρήση της ουσίας. Αν ευσταθεί η παραπάνω υπόθεση, θα μπορούσαν να αναπτυχθούν φάρμακα, τα οποία αναστρέφοντας ή αναστέλλοντας αυτές τις αλλαγές, θα ήταν χρήσιμα για την αντιμετώπιση ορισμένων από τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης σε ανθρώπους.

Εκτός από τις μεταβολές στη ντοπαμινεργική δραστηριότητα του εγκεφάλου, κατά τη φάση του συνδρόμου στέρησης από διάφορες εθιστικές ουσίες (οπιούχα, βενζοδιαζεπίνες, οινόπνευμα) έχουν διαπιστωθεί νευροπροσαρμοστικές αλλαγές και στη δραστηριότητα των νораδρενεργικών νευρώνων του υπομέλανα τόπου (Hyman, 1993. Maldonado, 1997). Αυτό εξηγεί το λόγο για τον οποίο ορισμένα στερεοτικά συμπτώματα εθιστικών φαρμάκων αντιμετωπίζονται φαρμακολογικά με χορήγηση κλονιδίνης (Cushman, 1987. Gold, 1993. Gold, Redmond, & Kleber, 1978. Gourlay & Benowitz, 1995. Roehrich & Gold, 1987). Η κλονιδίνη, που είναι αγωνιστής των α2 νораδρενεργικών υποδοχέων, φαίνεται να ασκεί τη δράση της αυτή αναστέλλοντας τη νораδρενεργική δραστηριότητα του υπομέλανα τόπου και μειώνοντας τη νораδρενεργική διαβίβαση στις περιοχές που νευρώνονται από τον υπομέλανα τόπο (Aghajanian, 1982. Crawley, Lavery, & Roth, 1979).

Σε οξεία χορήγηση τα οπιούχα αναστέλλουν το ρυθμό πυροδότησης των νораδρενεργικών νευρώνων του υπομέλανα τόπου (Rasmussen, Beitner-Johnson, Krystal, Aghajanian, & Nestler, 1990). Με τη χρόνια χορήγηση αναπτύσσεται ανοχή σ' αυτή τους τη δράση. Αντίθετα, σε πειραματόζωα εξαρτημένα από οπιούχα, η πρόκληση συνδρόμου στέρησης με τη χορήγηση ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών συνοδεύεται από εντυπωσιακή αύξηση στο ρυθμό πυροδότησης των νораδρενεργικών κυττάρων του υπομέλανα τόπου και αυξημένη απελευθέρωση νораδρεναλίνης (Akaoka & Aston-Jones, 1991. Rasmussen et al., 1990. Silverstone, Done, & Sharp, 1993). Αυτή η αυξημένη νораδρενεργική δραστηριότητα έχει υποστηριχθεί ότι είναι καθοριστικός παράγοντας στην εκδήλωση των στερεοτικών συμπτωμάτων όχι μόνο των οπιούχων, αλλά και του οινόπνευματος (Glue & Nutt, 1987) και της νικοτίνης (Glassman, Jackson, Walsh, & Roose, 1984). Μελέτες στον άνθρωπο στηρίζουν επιπλέον τα πειραματικά ευρήματα μελετών που έχουν γίνει σε πειραματόζωα. Έτσι, δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η υποτροπή που παρατηρείται σε χρόνιους αλκοολικούς σχετίζεται με μειωμένη νора-

δρενεργική δραστηριότητα (Borg, Kvannd, & Sedvall, 1981).

Αν και εδώ και αρκετά χρόνια υποστηρίζεται ότι το σύνδρομο στέρησης από τα οπιούχα (αλλά και από άλλα εθιστικά φάρμακα) σχετίζεται κυρίως με μεταβολές στη δραστηριότητα του υπομέλανα τόπου, πειραματική έρευνα των τελευταίων χρόνων από τους Harris και Aston-Jones (1994) υποδεικνύει επίσης το σημαντικό ρόλο νευροπροσαρμοστικών αλλαγών του επικλινή πυρήνα. Ειδικότερα, οι Harris και Aston-Jones (1994) έδειξαν ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης σε επίμους εξαρτημένους από μορφίνη μπορούν να μειωθούν με συστηματική ή ενδοεγκεφαλική έγχυση στο κέλυφος του επικλινή πυρήνα ενός αγωνιστή των D2 υποδοχών της ντοπαμίνης. Αυτό σημαίνει πιθανότατα ότι τα στερητικά συμπτώματα των οπιούχων (ενδεχόμενα και άλλων εθιστικών φαρμάκων) σχετίζονται επίσης με νευροπροσαρμοστικές αλλαγές στη ντοπαμινεργική δραστηριότητα του επικλινή πυρήνα.

Ένα άλλο νευροδιαβιβαστικό σύστημα που επίσης έχει συγκεντρώσει την προσοχή των ερευνητών είναι αυτό του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF). Πειραματικές μελέτες *in vivo* μικροδιαπίδυσης έχουν δείξει ότι το σύνδρομο στέρησης από κοκαΐνη, οινόπνευμα και κάνναβη συνοδεύεται από αύξηση στις εξωκυττάρειες συγκεντρώσεις του CRF στον κεντρικό πυρήνα του αμυγδαλοειδούς σώματος (Merlo-Pich, Lorang, Yeganeh, Rodriguez de Fonseca, Raber, Koob, & Weiss, 1995. Rodriguez de Fonseca, Rocio, Carrera, Navarro, Koob, & Weiss, 1997). Αυξημένα επίπεδα CRF παρατηρούνται κλασικά μετά από έκθεση σε στρεσογόνες καταστάσεις. Εξάλλου, η συμμετοχή του αμυγδαλοειδούς σώματος σε καταστάσεις στρες, καθώς και στην εκδήλωση συμπτωμάτων άγχους-φόβου, είναι καλά τεκμηριωμένη. Τα παραπάνω αφήνουν ανοικτό το ενδεχόμενο νευροπροσαρμοστικές αλλαγές στο σύστημα του CRF, μετά από χρόνια λήψη εθιστικών φαρμάκων, να συμβάλλουν στα αγχογόνα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης.

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις και η σημασία τους στην αντιμετώπιση του εθισμού

Το γεγονός ότι ο εθισμός επηρεάζεται από μια πλειάδα παραγόντων, βιολογικών και περιβαλλοντικών-κοινωνικών, υποδηλώνει ότι ο συνδυασμός φαρμακοθεραπείας με ψυχοκοινωνικού τύπου παρεμβάσεις (ψυχαναλυτικές, συμπεριφορικές, γνωσιακές) μπορεί να βοηθήσει περισσότερο στην απεξάρτηση του χρήστη, και επιπλέον να τον βοηθήσει να ξαναχτίσει τη ζωή του κάνοντάς τη παράλληλα πιο ποιοτική και παραγωγική, για τον ίδιο και το κοινωνικό σύνολο. Ήδη το δίλημμα για την υπεροχή της φαρμακοθεραπείας ή της ψυχοθεραπείας στην αντιμετώπιση των περισσότερων ψυχικών διαταραχών δεν τίθεται, αφού σειρά πειραματικών μελετών υποδεικνύει ότι ο συνδυασμός και των δύο μορφών θεραπείας υπερέχει της καθεμιάς ξεχωριστά (Brewer, 1990. Carroll, 1997. Gabbard, 1994. Hyland, 1991. Karasu, 1982. Miller & Keitner, 1996).

Η θεραπεία του εθισμού έχει διπλό στόχο: να βοηθήσει τα εξαρτημένα άτομα να σταματήσουν τη χρήση των εθιστικών ουσιών (αποτοξίνωση) υποστηρίζοντας παράλληλα την αποχή αυτή για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής τους. Αν το μοναδικό πρόβλημα των εξαρτημένων ατόμων ήταν τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης, η θεραπεία θα αρκούταν στο επίπεδο της αποτοξίνωσης, δηλαδή σε μια περίοδο αποχής με στόχο ο οργανισμός να προσαρμοστεί και να λειτουργεί φυσιολογικά χωρίς να χρειάζεται το εθιστικό φάρμακο. Σ' αυτή τη φάση θα μπορούσαν να βοηθήσουν και κατάλληλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις που εμποδίζουν την εμφάνιση ή μειώνουν τα στερητικά συμπτώματα. Σήμερα πλέον δεχόμαστε ότι η αποτοξίνωση είναι το πρώτο βήμα της θεραπευτικής παρέμβασης, και ότι από μόνη της δεν επαρκεί. Ένα από τα ιδιάζοντα χαρακτηριστικά του εθισμού, και συνάμα δύσκολο στην αντιμετώπιση πρόβλημα, είναι οι συχνές και χρόνιες υποτροπές που εμφανίζουν τα άτομα που έκαναν στο παρελθόν χρήση εθιστικών φαρμάκων. Λογικά, λοιπόν, στόχος μιας ολοκληρωμένης θεραπευτικής παρέμβασης, όποια κι αν είναι, δε θα πρέπει να είναι απλά η αποτοξίνωση, αλλά και η πρόληψη των υποτροπών.

Ορισμένα άτομα που έχουν ξεκινήσει να κάνουν χρήση κάποιου εθιστικού φαρμάκου μπορούν σχετικά εύκολα, με τη θέλησή τους, να σταματήσουν αυτή τη συμπεριφορά. Άλλα άτομα που είναι περισσότερο εξαρτημένα ή ευάλωτα και μπορεί να επηρεάζονται περισσότερο από τις ενισχυτικές ιδιότητες των φαρμάκων, ίσως να μην μπορούν να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους χωρίς τη βοήθεια κάποιου ειδικού. Το πρώτο στάδιο στην προσπάθεια ενός ειδικού για παροχή βοήθειας είναι να πειστεί ο χρήστης να σταματήσει τη χρήση της εθιστικής ουσίας (συμβουλευτική). Η δομημένη ψυχοθεραπεία είναι το επόμενο βήμα στη θεραπευτική παρέμβαση. Από τα παραπάνω θα καθοριστεί αν μπορεί να βοηθήσει επιπλέον (ή αν είναι απαραίτητος) ο συνδυασμός της ψυχοθεραπείας με κατάλληλη φαρμακοθεραπεία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο εθισμός είναι μια κατάσταση στην οποία η προσπάθεια για εύρεση και η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών με ενισχυτικές ιδιότητες αποτελούν την κύρια ενασχόληση του ατόμου. Η αρχική επιθυμία για τη λήψη εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων γενικά πηγάζει από κοινωνικούς και άλλους μη φαρμακολογικούς παράγοντες. Μετά, όμως, την εγκατάσταση εξάρτησης η συμπεριφορά του χρήστη πέρα από τους μη φαρμακολογικούς παράγοντες (π.χ., κόστος, δυνατότητες εύρεσης της ουσίας, προβλήματα υγείας) επηρεάζεται και από τις μεταβολές που προκαλούν τα εθιστικά ψυχοτρόπα φάρμακα στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου. Μέσα απ' αυτή την οπτική γωνία ο εθισμός μπορεί να θεωρηθεί ως «φαρμακογενής διαταραχή». Αυτό αναμφισβήτητα υποστηρίζει την άποψη ότι τα εξαρτημένα άτομα μπορούν να βοηθηθούν από φαρμακολογικές θεραπείες που θα αποκαθιστούν την ομαλή νευροχημική δραστηριότητα του εγκεφάλου.

Οι φαρμακοθεραπευτικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται στην αντιμετώπιση του εθισμού εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες (Altman et al., 1996. Jarvik & Henningfield, 1993):

1. **Θεραπεία υποκατάστασης.** Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αποτελούν η χορήγηση μεθαδόνης στα εξαρτημένα από ηρωίνη ή μορφίνη άτομα και η χορήγηση τσίχλας, ρινικού

σπρέυ ή διαδερμικών αυτοκόλλητων νικοτίνης στους καπνιστές. Στην θεραπεία υποκατάστασης χρησιμοποιείται ένα νόμιμο ή/και ασφαλές φάρμακο το οποίο έχει παρόμοιες φαρμακολογικές ενέργειες με το παράνομο ή/και τοξικό, που χρησιμοποιεί ο χρήστης. Στόχος είναι να βοηθήσει το χρήστη να βελτιώσει την προσωπική και κοινωνική ζωή του και να μειώσει τους κινδύνους που διατρέχει τόσο ο ίδιος όσο και το κοινωνικό σύνολο (προβλήματα υγείας, μολύνσεις, εγκληματικότητα κ.ά.). Σ' αυτό το πλαίσιο εντάσσεται και η φαρμακοθεραπεία με μερικούς αγωνιστές, όπως η βουπρενορφίνη για τους χρήστες οπιούχων. Αυτοί οι μερικοί αγωνιστές έχουν υψηλή συγγένεια με τους ίδιους υποδοχείς στους οποίους συνδέεται και το εθιστικό φάρμακο, αλλά χαμηλή ενδογενή δραστηριότητα. Το φαρμακολογικό προφίλ αυτών των φαρμάκων τα καθιστά κατάλληλα να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία συντήρησης, αφού έχουν κάποιο βαθμό ευφοριογόνο δράση και ενισχυτικές ιδιότητες, ενώ παράλληλα μειώνουν τις φαρμακολογικές ενέργειες των πλήρων αγωνιστών, δηλαδή των εθιστικών φαρμάκων. Εναλλακτικά, σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται αγωνιστές, οι οποίοι είτε έχουν λιγότερες ενισχυτικές δράσεις (όπως η πεμολίνη που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του εθισμού από κοκαΐνη) ή δρουν άμεσα σε υποδοχείς χωρίς να έχουν εθιστικές ιδιότητες (όπως η βρωμοκρυπτίνη που δρα στους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του εθισμού από ψυχοδιεγερτικά). Μελέτες έχουν δείξει ότι η βρωμοκρυπτίνη μειώνει ορισμένα από τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης από κοκαΐνη και τη σφοδρή επιθυμία για χρήση κοκαΐνης που εμφανίζουν οι χρήστες (Pulvirenti & Koob, 1994).

2. **Θεραπεία με ανταγωνιστή του εθιστικού φαρμάκου.** Παραδείγματα αποτελούν η ναλτρεξόνη και τα νευροληπτικά, που αναστέλλουν τις ενισχυτικές ιδιότητες και την ευφοριογόνο δράση των οπιούχων και της κοκαΐνης, αντίστοιχα. Οι ανταγωνιστές συνδέονται με τους ίδιους υποδοχείς με τους οποίους συνδέεται και η εθιστική ουσία αναστέλλοντας τη λειτουργία τους. Δεν έχουν βιολογική δράση, αλλά αναστέλλουν τη

δράση των αγωνιστών, που δεν είναι άλλοι από τις εθιστικές ουσίες. Κατά συνέπεια, τα άτομα που βρίσκονται σε θεραπεία με κάποιο ανταγωνιστή, όταν αυτοχορηγήσουν το εθιστικό φάρμακο δε βιώνουν τη συνήθη ευφορία, ούτε τις ενισχυτικές του δράσεις.

3. Θεραπεία αποστορφής. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση δισουλφιράμης σε αλκοολικούς. Αυτού του είδους η θεραπεία προκαλεί δυσφορία και συμπτώματα ασθένειας (π.χ., ναυτία), όταν ο χρήστης αυτοχορηγήσει το εθιστικό φάρμακο.

4. Θεραπεία με φάρμακα που καταστέλλουν τη σφοδρή επιθυμία για χρήση εθιστικών φαρμάκων. Πρόκειται για μια από τις πιο υποσχόμενες φαρμακολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, αφού ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η σφοδρή επιθυμία που αισθάνονται αρκετοί χρήστες για το εθιστικό φάρμακο αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην υποτροπή. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας επηρεάζουν τη λειτουργία των σεροτονινεργικών, ντοπαμινεργικών και ενδορφινικών συστημάτων. Παραδείγματα αποτελούν η φλουοξετίνη (εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης), η δεσιπραμίνη (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό) και η ναλτρεξόνη (ανταγωνιστής τον υποδοχέων των οπιοειδών) που έχουν χρησιμοποιηθεί στον αλκοολισμό ή/και στην εξάρτηση από κοκαΐνη (Covi, Hess, Kreiter, & Haertzen, 1995. Gawin, Kleber, Byck, Rounsaville, Kosten, Jatlow, & Morgan, 1989. Naranjo, Kadlec, Sanhueza, Woodley-Remus, & Sellers, 1990. Spanagel & Zieglgänsberger, 1997. Volpicelli, Alterman, Hayashida, & O'Brien, 1992).

5. Συμπτωματική θεραπεία. Όπως υποδηλώνει και ο όρος, η θεραπευτική αυτή προσέγγιση αποσκοπεί στην ανακούφιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων που συνιστούν το σύνδρομο στέρησης για κάθε εθιστική ουσία. Παραδείγματα αποτελούν η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, και η κλονιδίνη για την αντιμετώπιση κυρίως ορισμένων σωματικών στερητικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται στις περιπτώσεις συνδρόμου στέρησης από οπιούχα, οινό-

πνευμα και νικοτίνη (Bjorkqvist, 1975. Glassman et al., 1984. Gold et al., 1978).

Στα περισσότερα άτομα η φαρμακοθεραπεία από μόνη της δεν οδηγεί σε απεξάρτηση και δε θεραπεύει τον εθισμό. Παρ' όλα αυτά, δίνει τη δυνατότητα σε χρήστες που είναι ανθεκτικοί σε άλλου τύπου παρεμβάσεις να κάνουν ένα βήμα προς την απεξάρτηση. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη μείωση των στερητικών συμπτωμάτων ή τη μείωση-αναστολή των ενισχυτικών-ευφοριογόνων δράσεων των εθιστικών φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, για να αναπτυχθούν κατάλληλες τεχνικές προφύλαξης που θα βοηθήσουν στη στήριξη της αποχής από το εξαρτησιογόνο φάρμακο και γενικά για να επιτευχθεί μια μονιμότερη αλλαγή στη συμπεριφορά, είναι απαραίτητη και η συνδρομή κάποιας ψυχοκοινωνικής παρέμβασης.

Σύνοψη και συμπεράσματα

Ο εθισμός από ψυχοτρόπες ουσίες είναι ένα πολυσύνθετο βιοψυχοκοινωνικό πρόβλημα που απασχολεί επιστήμονες διάφορων κλάδων. Μολονότι εξακολουθεί να παραμένει ένα από τα σοβαρότερα και δύσκολα στην αντιμετώπιση προβλήματα, τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθολογίας και παθοφυσιολογίας του. Ήδη βρισκόμαστε σε ένα καλό επίπεδο κατανόησης των κυτταρικών, μοριακών και συμπεριφορικών επιδράσεων που ασκούν οι περισσότερες εθιστικές ουσίες. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη μελέτη των νευρωνικών συστημάτων ανταμοιβής, στα οποία ασκούν ορισμένες από τις δράσεις τους οι εθιστικές ουσίες, και γενικά στη μελέτη της νευροβιολογίας του εθισμού σε πειραματόζωα.

Από αυτή την ανασκόπηση φαίνεται ότι οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί του εθισμού δεν μπορούν να ενσωματωθούν σε μια ενιαία υπόθεση-θεωρία. Η έρευνα πάνω στα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά-συμπτώματα και στους νευρικούς μηχανισμούς του εθισμού υποδεικνύει τη διττή φύση της διαταραχής, τόσο σε συμπεριφορικό όσο και σε νευρωνικό επίπεδο: την ενί-

σχυση και το σύνδρομο στέρησης. Οι ενισχυτικές και ευφοριογόνες ιδιότητες των εθιστικών ουσιών αναμφισβήτητα συμβάλλουν στον εθισμό. Τα περισσότερα άτομα λαμβάνουν αυτές τις ουσίες για να «ψυχαγωγηθούν», να χαλαρώσουν και να νιώσουν ευχάριστα. Οι ενισχυτικές και ευφοριογόνες δράσεις των εθιστικών φαρμάκων φαίνεται να διαμεσολαβούνται από τη ντοπαμίνη και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Τα άτομα που κάνουν χρήση εθιστικών ουσιών για μεγάλο χρονικό διάστημα, όταν σταματήσουν απότομα τη λήψη της ουσίας στην οποία έχουν εθιστεί βιώνουν χαρακτηριστικά στερητικά συμπτώματα. Αυτά σχετίζονται με νευροπροσαρμοστικές αλλαγές που προκαλεί η χρόνια λήψη εθιστικών ψυχοτρόπων φαρμάκων και αναπόφευκτα συμβάλλουν στον εθισμό, εφόσον και μόνο η βίωσή τους δεν είναι καθόλου ευχάριστη για το άτομο, που αναζητεί την ουσία για να ανακουφιστεί. Το σύνδρομο στέρησης διαμεσολαβείται από διάφορα νευρωνικά συστήματα με κυριότερα το νοραδρενεργικό σύστημα του υπομέλανα τόπου (σωματικά συμπτώματα) και το ντοπαμινεργικό του επικλήνη πυρήνα (συναισθηματικά συμπτώματα).

Μολονότι, λοιπόν, ο εθισμός είναι μια διαταραχή της συμπεριφοράς με σαφείς κοινωνικές προεκτάσεις και επιπτώσεις, πειραματικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι είναι και μια διαταραχή της δομής και λειτουργίας του εγκεφάλου. Συνεπώς, κάθε είδους θεραπευτική παρέμβαση με εξαρτημένα άτομα θα πρέπει να ξεκινά από την παραδοχή ότι ο εγκέφαλος των εξαρτημένων ατόμων διαφέρει από τον εγκέφαλο των υγιών και ένας από τους θεραπευτικούς στόχους θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση των εγκεφαλικών δυσλειτουργιών. Πάνω απ' όλα, πρέπει να κατανοήσουμε ότι το άτομο που έχει εθιστεί από κάποιο ψυχοτρόπο φάρμακο δεν είναι εγκληματίας αλλά «ασθενής» και ως τέτοιος πρέπει να αντιμετωπιστεί. Προς αυτή την κατεύθυνση, ο συνδυασμός φαρμακοθεραπείας με συμπεριφορικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι η μόνη μας ελπίδα για μια αποτελεσματική και μακροχρόνια θεραπεία.

Βιβλιογραφία

- Acquas, E., & Di Chiara, G. (1992). Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *Journal of Neurochemistry*, 58, 1620-1625.
- Acquas, E., Carboni, E., Leone, P., & Di Chiara, G. (1989). SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: Anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade? *Psychopharmacology*, 99, 151-155.
- Aghajanian, G. K. (1982). Central noradrenergic neurons: A locus for the functional interplay between alpha-2-noradrenoreceptors and opiate receptors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 43, 20-24.
- Akaoka, H., & Aston-Jones, G. (1991). Opiate withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *The Journal of Neuroscience*, 11, 3830-3839.
- Altman, J., Everitt, B. J., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., Oretti, R., Phillips, G. D., & Robbins, T. W. (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: Commentary and debate. *Psychopharmacology*, 125, 285-345.
- Bjorkqvist, S. E. (1975). Clonidine in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 52, 256-263.
- Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., & Cohn, J. B. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association*, 263, 2055-2060.
- Borg, S., Kvande, H., & Sedvall, G. (1981). Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science*, 213, 1135-1137.
- Bozarth, M. A., & Wise, R. A. (1981). Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. *Life Sciences*,

- 28, 551-555.
- Brewer, C. (1990). Combining pharmacological antagonists and behavioural psychotherapy in treating addictions. Why it is effective but unpopular. *British Journal of Psychiatry*, 157, 34-40.
- Carroll, K. M. (1997). Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve drug abuse outcomes. *Addictive Behaviors*, 22, 233-245.
- Chen, J. (1993). Dopaminergic mechanisms and brain reward. *Seminars in the Neurosciences*, 5, 315-320.
- Conover, K. L., & Shizgal, P. (1994). Competition and summation between rewarding effects of sucrose and lateral hypothalamic stimulation in the rat. *Behavioural Neuroscience*, 108, 537-548.
- Corrigal, W. A., & Coen, K. M. (1991). Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology*, 104, 171-176.
- Covi, L., Hess, J. M., Kreiter, N. A., & Haertzen, C. A. (1995). Effects of combined fluoxetine and counseling in the outpatient treatment of cocaine abusers. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 21, 327-344.
- Crawley, J. N., Laverty, R., & Roth, R. H. (1979). Clonidine reversal of increased norepinephrine metabolite levels during morphine withdrawal. *European Journal of Pharmacology*, 57, 247-250.
- Cushman, P. Jr. (1987). Clonidine and alcohol withdrawal. *Advances in Alcohol & Substance Abuse*, 7, 17-28.
- Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G. L., & Rossetti, Z. L. (1993). Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: Electrophysiological and biochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 7966-7969.
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 95-137.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs of abuse preferentially stimulate dopamine release in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85, 5274-5278.
- Di Chiara, G., Acquas, E., Tanda, G., & Cadoni, C. (1993). Drugs of abuse: Biochemical surrogates of specific aspects of natural reward? *Biochemical Society Symposia*, 59, 65-81.
- DuPont, R. L., & Gold, M. S. (1995). Withdrawal and reward: Implications for detoxification and relapse prevention. *Psychiatric Annals*, 25, 663-668.
- Dyr, W., McBride, W. J., Lumeng, L., Li, T.-K., & Murphy, J. M. (1993). Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats. *Alcohol*, 10, 207-212.
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine system and reward. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537, 206-215.
- Gabbard, G. O. (1994). Mind and brain in psychiatric treatment. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 58, 427-446.
- Gawin, F. H., & Kleber, H. D. (1986). Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 43, 107-113.
- Gawin, F. H., Kleber, H. D., Byck, R., Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., Jatlow, P. I., & Morgan, C. (1989). Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Archives of General Psychiatry*, 46, 117-121.
- Glassman, A. H., Jackson, W. K., Walsh, B. T., & Roose, S. P. (1984). Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science*, 226, 864-866.
- Glue, P., & Nutt, D. J. (1987) Clonidine in alcohol withdrawal: A pilot study of differential symptom responses following iv clonidine. *Alcohol and Alcoholism*, 22, 161-166.
- Gold, M. S. (1993). Opiate addiction and the locus coeruleus. The clinical utility of clonidine, naltrexone, methadone, and buprenorphine. *Psychiatric Clinics of North America*, 16, 61-73.
- Gold, M. S., Redmond, D. E., & Kleber, H. D.

- (1978). Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet*, 2, 599-602.
- Gourlay, S. G., & Benowitz, N. L. (1995). Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs*, 50, 197-207.
- Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (1994). Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, 371, 155-157.
- Hildebrand, B. E., Nomikos, G. G., Hertel, P., Schilström, B., & Svensson, T. H. (1998). Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Research*, 779, 214-225.
- Hoebel, B. G. (1969). Feeding and self-stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157, 758-778.
- Hubner, C. B., & Moreton, J. E. (1991). Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology*, 105, 151-156.
- Hyland, J. M. (1991). Integrating psychotherapy and pharmacotherapy. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 55, 205-215.
- Hyman, S. E. (1993). Molecular and cell biology of addiction. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, 6, 609-613.
- Jaffe, J. H. (1995). *Εθισμός και κατάχρηση τοξικών ουσιών*. Αθήνα: Advance Publishing.
- Jarvik, M. E., & Henningfield, J. E. (1993). Pharmacological adjuncts for the treatment of nicotine dependence. In C. T. Orleans & J. D. Slade (Eds.), *Nicotine addiction. Principles and management*. New York: Oxford University Press.
- Johanson, C. E., & Fischman, M. W. (1989). The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacological Reviews*, 41, 3-52.
- Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience*, 12, 483-488.
- Kalat, J. W. (1995). *Βιολογική ψυχολογία* (Τόμος Α). (Α. Α. Καστελλάκης & Δ. Α. Χρηστίδης, Μετάφ.) Αθήνα: Έλλην.
- Karasu, T. B. (1982). Psychotherapy and pharmacotherapy: Toward an integrative model. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1102-1113.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Koob, G. F., Le, H. T., & Creese, I. (1987). D-1 receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat. *Neuroscience Letters*, 79, 315-320.
- Koob, G. F., Maldonado, R., & Stinus, L. (1992). Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends in Neurosciences*, 15, 186-191.
- Koob, G. F., Wall, T. L., & Bloom, F. E. (1989). Nucleus accumbens as a substrate for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Psychopharmacology*, 98, 530-534.
- Kuhar, M. J., Ritz, M. C., & Boja, J. W. (1991). The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends in Neurosciences*, 14, 299-302.
- Le Moal, M., & Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, 71, 155-234.
- Maldonado, R. (1997). Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: Biochemical and pharmacological evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 91-104.
- Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T. A., Roques, B. P., & Borelli, E. (1997). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 388, 586-589.
- Maldonado, R., Stinus, L., Gold, L., & Koob, G. (1992). Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 669-677.

- Markou, A., & Koob, G. F. (1991). Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 4, 17-26.
- Merlo-Pich, E., Lorang, M., Yeganeh, M., Rodriguez de Fonseca, F., Raber, J., Koob, G. F., & Weiss, F. (1995). Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *Journal of Neuroscience*, 15, 5439-5447.
- Miller, I. W., & Keitner, G. I. (1996). Combined medication and psychotherapy in the treatment of chronic mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 19, 151-171.
- Naranjo, C. A., Kadlec, K. E., Sanhueza, P., Woodley-Remus, D., & Sellers, E. M. (1990). Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 47, 490-498.
- Nestler, E. J., Hope, B. T., & Widnell, K. L. (1993). Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron*, 11, 995-1006.
- Nisell, M., Nomikos, G. G., & Svensson, T. H. (1994). Systemic nicotine induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*, 16, 36-44.
- Noble, E. P., Blum, K. T., Ritchie, T., Montgomery, A., & Sheridan, P. J. (1991). Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 48, 648-654.
- Olds, J. (1956). Pleasure centers in the brain. *Scientific American*, 195, 105-116.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Panagis, G., Nisell, M., Nomikos, G. G., Chergui, K., & Svensson, T. H. (1996). Nicotine injections in the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Research*, 730, 133-142.
- Παναγής, Γ. Θ. (1998). Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού. *Ψυχολογία*, 5, 71-83.
- Pinel, J. P. J. (1997). *Biopsychology*. Boston: Allyn and Bacon.
- Pulvirenti, L., & Koob, G. F. (1994). Dopamine receptor agonists, partial agonists and psychostimulant addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 15, 374-379.
- Rasmussen, K., Beitner-Johnson, D. B., Krystal, J. H., Aghajanian, G. K., & Nestler, E. J. (1990). Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *Journal of Neuroscience*, 10, 2308-2317.
- Rodriguez de Fonseca, F., Rocio A. Carrera, M., Navarro, M., Koob, G. F., & Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276, 2050-2054.
- Roehrich, H., & Gold, M. S. (1987). Clonidine. *Advances in Alcohol & Substance Abuse*, 7, 1-16.
- Rossetti, Z. L., Hmaidan, Y., & Gess, G. L. (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: A common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence. *European Journal of Pharmacology*, 221, 227-234.
- Schuster, C. R. (1970). Psychological approaches to opiate dependence and self-administration by laboratory animals. *Federation Proceedings*, 29, 2-5.
- Schuster, C. R., & Thompson, T. (1969). Self administration of and behavioral dependence on drugs. *Annual Review of Pharmacology*, 9, 483-502.
- Silverstone, P. H., Done, C., & Sharp, T. (1993). In vivo monoamine release during naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Neuroreport*, 4, 1043-1045.
- Spanagel, R., & Zieglgänsberger, W. (1997). Anti-craving compounds for ethanol: New

- pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18, 54-59.
- Stinus, L., Le Moal, M., & Koob, G. F. (1990). The nucleus accumbens and amygdala as possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Neuroscience*, 37, 767-773.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D. J., Dewey, S. L., & Wolf, A. P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14, 169-177.
- Volkow, N. D., Mullani, N., Gould, K. L., Adler, S., & Krajewski, K. (1988). Cerebral blood flow in chronic cocaine users: A study with positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 152, 641-648.
- Volkow, N. D., Wang, G. -J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., Chen, A. D., Dewey, S. L., & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., & O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49, 876-880.
- Weiss, F., Markou, A., Lorang, M. T., & Koob, G. F. (1992). Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Research*, 593, 314-318.
- Weiss, F., Parsons, L. H., Schulteis, G., Hyttia, P., Lorang, M. T., Bloom, F. E., & Koob, G. F. (1992). Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *Journal of Neuroscience*, 16, 3474-3485.
- Wise, R. A. (1996). Neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 243-251.
- Wise, R. A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacology & Therapeutics*, 35, 227-263.

Drug addiction in the light of Biopsychology and Psychopharmacology: Neural mechanisms and their treatment implications

GEORGE T. PANAGIS

Karolinska Institutet, Sweden

ANDREAS A. KASTELLAKIS

University of Crete, Greece

ABSTRACT

Drug addiction remains one of the most serious problems of modern society. Advances of the last years in the science of Biopsychology and Psychopharmacology have shown that drug addiction is a chronic relapsing disease of the brain.

Addictive drugs that are abused by humans and that are self-administered by animals appear to possess reinforcing properties. Thus, they drive the organism to a compulsive use, which in turn, leads to addiction. Most drugs of abuse, although belonging to different pharmacological classes, have in common the property of stimulating the mesolimbic dopaminergic system, hence increasing the dopaminergic transmission in the nucleus accumbens. It has been proposed that this action is associated with the reinforcing properties of those drugs, as well as with the development of addiction. On the other hand, during the withdrawal syndrome there is evidence for altered noradrenergic activity in the locus coeruleus. Moreover drug withdrawal results in a reduction of dopaminergic activity in some brain regions, such as the nucleus accumbens. Understanding the changes and alterations observed in the addicted brain may contribute to the development of specific and effective pharmacological treatments that can counteract the altered neurochemical activity, reduce the withdrawal symptoms and the compulsive drug-seeking behavior, and eventually prevent the relapses often associated with the disorder. This approach, in combination with the existing psychosocial interventions can help in the treatment of some addicts and diminish the social consequences of drug addiction.

Key words: Brain, drug abuse, drug dependence.

Address: George T. Panagis, Section of Neuropsychopharmacology, Division of Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm, Sweden. E-mail: panagis@med.uch.gr
Andreas A. Kastellakis, Department of Psychology, School of Social Sciences, The University of Crete, 741 00 Rethymno, Crete, Greece. Tel.: *30-831-54014. Fax: *30-831-54014