

Sõltuvuse neurobioloogia

Jaanus Harro – Tartu Ülikooli psühholoogiaosakond, psühhofüsioloogia laboratoorium, Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus

uimastid, sõltuvus, neurobioloogia

Farmakonid, mis tekitavad füüsilise, psüühilise või käitumusliku sõltuvuse, on erinevate esmaste molekulaarsete toimemehhanismidega. Neil kõigil on võime suurendada dopaminergilist neurotransmissiooni keskaju-eesaju teljel ning korduval uimastite tarvitamisel kujunevad ventraalses *tegmentum*is ja naalduvas tuumas, aga ka paljudes teistes ajupiirkondades välja püsivad kompleksed muutused geeniekspressioonis ja närvirakkude morfoloogias. Sõltuvushäiretel on ilmne pärilik komponent, kuid häire kujunemisel on otsustavaks päriliku eelsoodumuse koosmõju keskkonnateguritega, millest olulisimaks on uimastite kättesaadavus. Stress soodustab uimastite tarvitamist ja selle alusel sõltuvushäire väljakujunemist ning sõltuvushäire relapside tekkimist: see leiab aset ilmselt kortikotropiini vabastava faktori vabanemisest käivituvate protsesside (osa neist on dopaminergilised) vahendusel. Eelnevad eripärad ja omandatud muutused sellistes psüühilistes protsessides nagu impulsiivsus, käitumiskontroll ja mälu ning nende neurobioloogilistes substraatides on sõltuvuse väljakujunemisel juhtivateks teguriteks. Sõltuvushäirete bioloogilise olemuse mõistmisel on ilmsed tagajärjed suhtumisele nende ravimisse ning rahvatervishoiele.

Sõltuvust tekitavad keemilised ühendid on kindla-piiriliste psühhoaktiivsete omadustega, millest ühine on võime kutsuda esile eufooriat, tarvitajale meeldivaid seisundeid. Sõltuvus kujuneb välja eufooriaotsimise tõttu korduvalt tarvitatud ainete mõjul ning kujutab endast juba eufooriast mitteleolevat, püsivat protsessi, mille aluseks on püsivate ja jätkuvalt süvenevate neurobioloogiliste muutuste kujunemine.

Olulisemad küsimused, millele sõltuvuse neurobioloogia püüab vastata, on järgmised:

- Milline on erinevate sõltuvust tekitavate ravimite toimemehhanismi ühisosa?
- Kas erinevused sõltuvust tekitavate farmakonide toimemehhanismis on sõltuvuse väljakujunemisel olulised?
- Mis on sõltuvushäire pikaajalisuse ja relapside tekkimise aluseks?
- Milliste neurobioloogiliste substraatide kaudu kutsub stress relapse esile?
- Milliste mehhanismidega teisesed sarrustajad relapse esile kutsuvad?
- Millest on tingitud individuaalsed erinevused tundlikkuses sõltuvust tekitavate keemiliste ühendite suhtes?

- Millised neurobioloogilised iseärasused suurendavad sõltuvuse tekkimise ohtu neil, kes hakkavad uimasteid tarvitama varasemas eas?

- Miks esineb sõltuvushäireid põdevatel patsientidel sagedamini ka muid psühhiaatrilisi häireid?

- Milliseid ajumehhanisme kasutades saaks välja töötada sõltuvust kõrvaldavaid ravimeid?

Nii nagu uimastite molekulaarsete sihtmärkide selgitamiselgi, on sõltuvushäirete neurobioloogias oluline koht loomkatsetel, mis viimaste aastateni olid peamiseks meetodiks ajus uimastite mõjul kujunevate muutuste väljaselgitamisel ning jäävad ka inimese aju piltanalüüsi laialdase leviku ajastul ainsaks eetilisel vastuvõetavaks eksperimentaalseks uurimismetodiks. Sellisteks meetoditeks on olnud uimastite manustamine iseendale, uimastite kaasmõjust tingitud paigaeelistus ja ajusisese elektrilise enesestimulatsiooni mõjustamine uimastitega ning nende meetodite kasutamine stressist tingitud relapside tekkimise uurimisel. Alkoholisõltuvuse ravi opioidi-retseptorite antagonistide ja partsiaalagonistidega põhineb otseselt loomkatsetel, mis näitasid nende ravimite mõju alkoholitarbimisele katseloomadel. Teiseks oluliseks meetodiks on *in vitro* katsed, millega selgitatakse sõltuvust tekitavate farmakonide

Tabel 1. Füüsilist, psüühilist või käitumuslikku sõltuvust tekitavate farmakonide esmase toime mehhanismid

Ravimirühm	Olulisim esmane molekulaarne toimemehhanism
Opiaadid	opioidireseptorite stimuleerimine
Bensodiasepiinid	gamma-aminovõihappe (GABA) efekti suurendamine
Barbituraadid	kloriidkanalite avamine ja GABA-efekti suurendamine
Kanepipreparaadid	kannabinoidireseptorite stimuleerimine
Amfetamiini derivaadid	katehholamiinide vabastamine närvilõpmetest
Kokaiin	katehholamiinide tagasihaarde blokeerimine
Fentsükliidid	erutusaminohapete retseptorite blokeerimine
LSD	monoamiinineuronite aktiivsuse rütmi hälvitamine mitmeti, eriti serotoniin-5HT ₂ -retseptorite blokeerimisega
Eetüülalkohol	aminohappeliste virgatsainete toime moduleerimine
Nikotiin	n-atsetüülkoliinireseptorite stimuleerimine
Kofeiin	adenosiinireseptorite blokeerimine

toimemehhanisme rakukultuurides tingimustes, mis jäljendavad võõrutusseisundeid.

Teadusajaloolistel ja sotsiaalsel põhjustel on kõige rohkem uuritud neid molekulaarseid protsesse, mis käivituvad võõrutusel opiaatidest. Esmaselt toimivad opiaadid G-valkudega seotud opioidireseptoritesse, nende farmakoloogiline blokeerimine või molekulaargeneetiline inaktiveerimine hoiab kõik opiaatide efektid ära. Opioidireseptorite aktiivsust reguleerib retseptorvalgu fosforüülmisest ja beetaarrestiinidega seondumisest sõltuv G-valkudest lahutav ning seejärel endotsütoosi käivitav protsess, mis vähendab rakumembraanis ligandidele kättesaadavate retseptorvalkude hulka (1). Endogeensed opioidid ja opiaadid erinevad siin selle poolest, et viimased ei moduleeri füsioloogilistes tingimustes retseptorite internalisatsiooni samal viisil ning see võib olla nende tolerantsuse tekkimise aluseks. Kui sellised mehhanismid on jälgitavad rakukultuurides, siis süsteemsed uuringud osutavad nendele ajupiirkondadele, milles kujuneb tolerantsus kõige enam välja, sest opioidisüsteeme moduleerivad erinevates ajupiirkondades erineval viisil teised neurokeemilised protsessid. Võõrutusseisundis on oluline roll ajutüves paikneva *locus coeruleus*'e suurenenud aktiivsusel. Aju peamises noradrenaliinineuronite asukohas *locus coeruleus*'es tekib opiaatide korduval manustamisel märgatav tundlikkuse vähenemine nende toime suhtes ning opiaatide ärajätmisel vallanduvad just seetõttu mitmete füsioloogiliste protsesside tõsised häired, mille uus opiaadiannus

kiiresti vaigistab. Aju energiatarvet mõõtvad uuringud näitavad, et herooinist sõltuvatel katseloomadel väheneb herooini efekt metabolismile mõnes piirkonnas, kus herooin aktiivsust suurendab (näiteks prefrontaalne ja parietaalne ajukoos), aga ka mõnes niisuguses, kus herooini toimel aktiivsus väheneb (näiteks hipokampus ja naalduv ehk *accumbens*-tuum) (2).

Kaua aega otsiti sõltuvuse neurobioloogilisi aluseid vaid lähtudes teooriast, mis rõhutas sõltuvuse väljakujunemisel võõrutusseisundi tähtsust. Samas ei ole võõrutussündroom kõikide uimastite korral ja kõikidel patsientidel sõltuvushäire universaalne tunnus. Psühhootiivsed ravimid, mis põhjustavad psüühilise sõltuvuse, kuuluvad toimeilmingute põhjal mitmesse erinevasse rühma ning veel mitmekesisem on nende liigitus toimemehhanismide järgi. Füüsilise sõltuvuse, mis väljendub võõrutusnähtudena, kutsuvad neist esile vaid mõned, enamasti kesknärvisüsteemi rohkem pärssivad farmakonid (vt tabel 1).

Vaatamata erinevatele esmastele molekulaarsetele sihtmärkidele kujuneb kõikide nimetatud farmakonide ja mitmete teiste korduval tarvitamisel välja samalalaadne psühholoogiline seisund, mille tunnuseks on vastupandamatu iha uimasti järele ning painav vajadus seda uuesti hankida ja tarvitada. Seetõttu on tehtud palju tööd, et leida uimastite ühist neurobioloogilist sihtmärki või sõltuva käitumise endofenotüüpi. Kõige ilmsem sõltuvust tekitavate uimastite akuutse toime ühine komponent on dopamiini vabanemise suurendamine *accumbens*- ehk naalduvas tuumas. Selle

efekti tekitavad uimastid erineval viisil, näiteks opiaadid, pärssides dopamiinineuronite kehade asukohas ventraalses *tegmentum*'is ehk kõhtmises katendis dopamiinineuroneid kontrollivaid gamma-aminovõihappeneuroneid, amfetamiini derivaadid aga dopamiini depolarisatsioonist sõltumatult vabastades ja kokaiin dopamiini tagasihaaret pärssides.

Missugust psüühilist protsessi dopamiini vabanemine naalduvas tuumas normaalselt vahendab, ei ole tegelikult päris selge. Tavapärane on arvamus, et see on "reward", mõiste, mis on oma eksperimendialpsühholoogilisest kontekstist välja rebituna muutunud üsna ähmaseks ja seetõttu ka eesti keelde ühemõtteliselt raskesti tõlgitavaks. Sõltuvalt kontekstist tähendab *reward* tasu või hüve. Mõnes olukorras mõeldakse ühekordset tasu tegevuse eest, aga enamasti midagi meeldivat või vajalikku, mille võib kätte saada mis tahes tingimustel. Käitumise operantsel tingimisel aset leidva käitumise ja selle aluseks olevate ajuprotsesside sarrustamise paradigmas võiks *reward* selguse huvides olla sarrustas, kuna tegemist on hüvega, mis saab kättesaadavaks sõltuvalt subjekti tegevusest ning hakkab üha suureneval määral tugevdama vastavat käitumist ja ilmselt ka selle ajusubstraati. Kuigi seoses *reward*-mõistega võiks pikalt arutada psühholoogiateadusele olulisi küsimusi, sealhulgas uimastiteaetika võtmes, pole see siiski käesolevas artiklis otstarbekas, eriti seepärast, et on põhjust tõsiselt kahelda selles, kas dopamiini vabanemine naalduvas tuumas üldse seotub meeldivusega. Teised arvamused on, et dopamiini vabanemine naalduvas tuumas põhjustab käitumise mittespetsiifilise erksamaks muutumise või et sellel uimastite ühisel neurokeemilisel efektel on ajus ülesandeks kanda olulisuse signaali. Dopamiin vabaneb naalduvas tuumas ka söömisel, janu kustutamisel ja seksuaalkäitumisel. Inimestel tehtud positronemissioontomograafiline uuring näitas, et dopamiini vabanemise määr korreleerus söömisel toidu tajutud meeldivusega mitte naalduvas tuumas, vaid selle naabruses, juttkeha selgmises osas (3).

Korduv ja pikaajaline sõltuvust tekitavate uimastite tarvitamine muudab aju ehitust ja talitlust ning

sellised muutused jäävad püsima pikaks ajaks. Molekulaarsel tasemel on niisuguseid muutusi kõige põhjalikumalt uuritud jällegi ventraalse *tegmentum*'i ja naalduva tuuma teljel, nii sealse dopamiinist sõltuva neurotransmissiooni kui ka mõlemat ajupiirkonda mõjustava erutusneurotransmissiooni poolest. Korduv sõltuvust tekitavate uimastite manustamine suurendab ventraalses *tegmentum*'is dopamiini sünteesi kiiruses olulisima ensüümi, türosiini hüdroksülaasi ekspressiooni ja suurendab AMPA-tüüpi glutamaadireseptorite tundlikkust; dopamiinineuronite suurus väheneb. Neid muutusi näivad vahendavat transkriptsioonitegur CREB ja närvikasvutegur NTF (4). Naalduvas tuumas suurendavad kõik sõltuvust tekitavad uimastid korduval manustamisel transkriptsioonitegur Δ FosB ekspressiooni. Sellel mehhanismil on potentsiaal geenide ekspressioonimustrit ulatuslikult muuta. Mitmed, kuid mitte kõik kuritarvitatavad farmakonid suurendavad selles piirkonnas ka CREBi ekspressiooni. Psühhostimulaatorid vähendavad naalduva tuuma neuronite tundlikkust AMPA-retseptorite kaudu toimuva erustransmissiooni suhtes. See võib olla tingitud muutustest valkudes, mis tagavad postsünaptilise rakumembraani struktuuri, nagu PSD95 ja Homer-1.

Üldistatult on sõltuvushäire aju niisuguste keskuste haigus, mis kannavad tähelepanu ja käitumise motiveerimise funktsioone. Lisaks dopamiinineuronite talitluse muutumisele keskaju-eesaju teljel häirivad uimastid teisigi närviprotsesse pikaks ajaks. Uimastiprobleemi eitamisele patsiendi poolt aitab kaasa ravimite mõjul kujunev prefrontaalse ajukoore talitluse puudulikkus. Ainevahetuse intensiivsus ja hallaine maht selles piirkonnas väheneb (5) ning D₂-dopamiinireseptorite funktsioon nõrgeneb.

Stress võib soodustada uimastite tarvitamist, nii et kujuneb välja sõltuvushäire, päris ilmselt aga põhjustab stress sõltuvushäire relapside tekkimist. Üheks põhjuseks võib olla aju stressreaktsiooni peamise koordinatsioonisüsteemi, kortikotropiini vabastava faktori (CRF) vabanemisest käivituv protsess (6). Stressorid mõjustavad aju dopamiinist sõltuvat neurotransmissiooni ja muudavad selle tundlikkust.

Eksperimendis on selgitatud, et ahvidel mõjustab sotsiaalne staatus D_2 -dopamiinireseptorite ekspressiooni: madalama sotsiaalse staatusega loomadel on väiksem ekspressioon ja nad manustavad endale kokaiini rohkem (7). D_2 -dopamiinireseptorite ekspressiooni suurenemine naalduvas tuumas seevastu vähendab uimastite tarvitamist. Meie uuringu esialgsed tulemused näitavad, et D_2 -dopamiinireseptorite tundlikkus naalduvas tuumas on positiivses korrelatsioonis suhkrulahuse tarbimisega rottidel (Tõnissaar jt, avaldamata). See tulemus on eriti huvitav seepärast, et üldiselt peetakse nii suhkrulahuse kui ka uimastite tarbimist hedoonilisuse näitajaks. Kuigi võrreldavad tulemused pärinevad väga erineva meetodikaga uuringutest, on nad selgelt vastassuunalised ning see lubab püstitada hüpoteesi, et D_2 -dopamiinireseptorid naalduvas tuumas suunavad käitumist füsioloogiliselt otstarbekate ja energiabilanssi kasvatavatele stiimulitele, kuna kokaiinil on vastupidine, katabolismi suurendav toime.

Lisaks ilmselt stressirohketele elamustele kutsuvad värske iha uimastit tarvitada esile olemuselt neutraalsed stiimulid, mis on klassikalise Pavlovi tüüpi tingitud refleksi kaudu omandanud võime ajule meenutada uimastite mõju. Sellised stiimulid ärgastavad näiteks mandelkeha ja vöökäru eesmise osa.

Elutalituse alalhoidmiseks olulisi protsesse on füsioloogiliselt mitu korda kontrollitud erinevate tasakaalustavate süsteemidega. Näiteks mõjustavad opiaadid naalduvas tuumas üht neuronite rühma, nn *medium spiny* neuroneid, mida füsioloogiliselt endogeensed opioidid – enkefaliinid ja dünorfiin – tasakaalustavad kahe vastupidise toimega. Alkohol nihutab samuti endopiidide tasakaalu, suurendades enkefaliinide vabanemist, ja alkoholi manustamisel iseendale on kriitilise tähtsusega müü-opioidireseptorite stimulatsioon (8).

Niisiis on sõltuvushäire mitmete psüühiliste funktsioonide aluseks olevate ajupiirkondade kompleksne häire, kus levivad üksikud kõrvalekalded, mis võimendavad üksteist tsükliliselt. Uimasteist tekkiv eufooria suunab uimastite kordvale tarvitamisele, mis taastoodab iseennast ühelt poolt harjumuse kaudu,

teiselt poolt niisuguste adaptatsioonide kaudu, mille tulemuseks on tolerantsus ja võõrutusnähud uimastist loobumisel. Need põhjustavad uimastihimu, millele võivad suunata ka vastuvõetud tingitud ärritajad, ja kui käitumiskontroll on nõrk, halveneb võime üksikuid käitumisimpulsse maha suruda.

Sõltuvushäire etiopatogeneesis on ilmne pärilik komponent. On hinnatud, et populatsiooni tasemel põhineb geneetilistel teguritel umbes pool haavatavusest sõltuvushäirete poolt (9). Sellest pärilikust komponendist sõltub osa geenide ja keskkonna vastasmõjust. Paljudes uuringutes on leitud gene, mille variantidel on sõltuvushäire tekkimist soodustav või selle eest kaitsev mõju. Paljude selliste uuringute tulemused jäävad kahjuks sõltumatutes uuringutes kordamata või näitavad, et geeni mõju on väga väike. Ilmselt suurendavad vastuvõtlikkust sõltuvushäirete suhtes eripärad mitmete valkude talitluses ja seega paljudes geenides. Suurem osa geenidest, mis teadaolevalt on seotud sõltuvushäiretega, mõjustavad keemilist neurotransmissiooni – kas siis opioid-, dopamin-, serotonin-, GABA-, atsetüülkoliin- või kannabinooidergilist (10). Eelsoodumus sõltuvushäire suhtes võib olla olemuselt nii farmakodünaamiline kui ka farmakokineetiline. Näiteks on alkoholisõltuvust vähem neil inimestel, kellel on geneetiliselt aeglasem alkoholi toksilise metaboliidi, atsetaldehyüdi elimineerumine. Vähemalt neli erinevat valku – kaks alkoholi dehüdrogenaasi ja üks aldehüüdi dehüdrogenaasi ja üks tsütokroom P450 isoensüüm – kodeeritakse geenide poolt, mille polümorfismi saab seostada alkoholismi väljakujunemisega. Teiselt poolt, inimestel, kellel on geneetiline eelsoodumus alkoholismi suhtes, vabaneb alkoholi mõjul rohkem beeta-endorfiini, mis soodustab meeldivate elamuste kogemist alkoholi mõju all (11). Kui aga alkoholisõltuvus on välja kujunenud, on beeta-endorfiini tase organismis püsivalt oluliselt madalam kui võrdlusrühmadel (12). Viimasel ajal ongi sõltuvushäirete teoreetikud rõhutanud, et lisaks suurenenud tundlikkusele uimastitest tekkivate meeldivate elamuste suhtes kuulub sõltuvushäirete juurde ka nn tume külg, mis seisneb mõnutundmisvõime vähenemises (13).

Eelsoodumuse olemasolu ei tohi absolutiseerida ja seda mitte üksnes seetõttu, et see jätab petliku mulje sõltuvusest mitte kui haigusest, vaid iseloomuomadusest, mida muuta ei saa. See lihtsalt ei oleks faktidega kooskõlas, keskkonnategurid, näiteks uimastite kättesaadavus, on ilmselt otsustava tähendusega. Heaks näiteks on Saksa ja Hiina heroïni uuring sõltuvuses patsientidel, mis näitas, et D₂-dopamiinireseptori geeni üks haplotüüp ennustas suuremat haavatavust heroïnisõltuvuse suhtes Hiinas, kuid mitte Saksamaal ja teine sama geeni haplotüüp väiksemat tõenäosust heroïnist sõltuvaks muutuda Saksamaal, aga mitte Hiinas (14).

Alkoholi ja keelatud uimastite tarvitamine algab üldjuhul enne täiskasvanuiga. Seda põhjustavad mitmed psüühilised ja sotsiaalsed tegurid. Näib olevat üsna oluline, missuguses vanuses täpselt rohke uimastitarbimine algab. Alkoholi tarvitamisega alustamine 14aastaselt ja nooremalt suurendab alkoholisõltuvuse väljakujunemise tõenäosust neli korda võrreldes nendega, kes alustasid alkoholi tarbimist mitte varem kui 20aastaselt (15). Arvatavasti on selle taga käitumist juhtivate psühholoogiliste süsteemide ebatäielik küpsusaste, näiteks lõppemata mäelinisatsioon otsmikusagaras (16).

Küsimus, mis on raskesti lahendatav, kuid väga tähtis, on see, kas uimastite mõjul ajus tekkivad kohastumismuutused on noorukieas põhimõtteliselt teistmoodi kui täiskasvanueas. Oluline on see küsimus sellepärast, et uimastite korduv tarvitamine noorukieas on seotud sõltuvusprobleemidega täiskasvanuna, kuid raskesti lahendatav seetõttu, et põhjuslikkuse suunda on raske selgitada: kas muudab noorukieas uimastite tarvitamine aju või hakkavad uimasteid varakult tarvitama need, kellel on suurem eelsoodumus jääda täiskasvanueas sõltuvusse. Kaudselt räägib teise võimaluse vastu see, et sõltuvusse võib jääda ka varakult. Nimelt eristatakse alkoholisõltuvuses I ja II tüüpi alkoholismi. Esimene areneb välja aeglaselt, alkoholi sotsiaalselt tunnustatud tarbimise foonil, sageli kompenseerimaks distressi, teine aga väljendub varakult ja manifesteerub antisotsiaalse käitumisena, esinedes tavaliselt meestel. Teist tüüpi alkoholismi pärilik

komponent on ilmsem, kuid selle neurobioloogiline taust ei ole hästi teada.

Teist tüüpi alkoholismi üheks bioloogiliseks korrelaadiks on monoamiinide oksüdaasi B-isoensüümi väiksem aktiivsus vereliistakutel (17). Vereliistakutel on palju sarnasusi aju serotoniinineuronitega ning eriti vereliistakute monoaminooksüdaasi (MAO) aktiivsust peetakse aju serotoniinineuronite päriliku võimekuse peegeldajaks, sest vereliistakute MAO aktiivsus korreleerub väga hästi serotoniini käibega kesknärvisüsteemis (18). Väiksem serotoniinineuronite aktiivsus on seotud suurema impulsiivsusega, eriti alkoholi kuritarvitamise kontekstis. Ahvid, kellel on väiksem vereliistakute MAO aktiivsus, tarvitavad märgatavalt rohkem alkoholi. Meie uuringutes rohkem kui tuhandel autot juhtival mehel ilmnis, et alkoholijoobes autojuhtimine on seotud väiksema vereliistakute MAO aktiivsusega, kuid teist laadi tõsised liikluseeskirjade rikkumised mitte (19, 20). Millises ajupiirkonnas serotoniinineuronite talitluse puudulikkus uimastite kuritarvitamise ja sõltuvushäirete puhul eriti oluline on, pole veel teada, kuid võimalikud kandidaatiipiirkonnad on prefrontaalne ajukoos ja keskajueesaju telje dopamiinineuronite asukoht ventraalne *tegmentum*, mille aktiivsust serotoniinireseptorite kaudu kontrollitakse.

Loomkatsed on näidanud, et sõltuvust tekitavate uimastite manustamine enne täisiga põhjustab ajus muutusi, mis võivad olla erinevad neist, mis hilises eas tekivad (21). Veel ei ole teada, kuivõrd esinevad samalaadsed erinevused ka inimestel ja kas need on aluseks suuremale haavatavusele sõltuvushäiretest. Selgitamist vajab ka, kuidas noores eas uimastite korduval tarvitamisel ajus tekkivad muutused sõltuvad keskkonnateguritest, sealhulgas sotsiaalsete mõjurite avaldumisest.

Sõltuvushäireid esineb sageli inimestel, kellel on ka muid psüühikahäireid, nagu meeleoluhäired, skisofreenia ja aktiivsus-tähelepanuhäire (ADHD). Ilmselt on neil häiretel osaliselt ühtelangev neurobioloogiline substraat. Tõepoolest, ajukuvamismeetodid näitavad mitmesuguste psühhiaatriliste häirete korral tervete vabatahtlikega võrreldes

samasuguseid erinevusi. Selle väljaselgitamisel, mis aga on põhjus ja mis tagajärg, on veel vaja teha palju tööd. Mõnel juhul paistab sõltuvushäire olevat teisene häire, tingitud patsiendi katsest ennast ise "ravida", näiteks nikotiini, alkoholi või kannabisega skisofreenia või depressiooni korral. On arvatud ka, et varajane, vahest isegi väga varajane kokkupuude uimastitega võib esile kutsuda muid psüühikahäireid, kuid selle kohta on kindlaid tõendeid vähem.

Sõltuvushäirete bioloogilise olemuse mõistmisel on ilmsed tagajärjed suhtumisele nende ravimisse ning rahvatervishoiule (22). Arusaamine sõltuvushäiretest on arenenud koos ühiskonnaga (23). XIX sajandil tekkis esmane meditsiiniline terviklik käsitlus uimastite, eeskätt alkoholi tarvitamisega liialdamisest kui sõltuvushäirest, mis asendas pelgalt moraalkeskse suhtumise sellesse. Tsellulaarpatoloogia

võidukäigu ajal kaotas see aga oma esialgse tähtsuse ning asendus rõhuasetusega õiguslikele aspektidele. XX sajandil sõltuvushäirete koht meditsiinis taastati, seda aga esimeses järjekorras alkoholisõltuvuse osas. Paljudes arenenud riikides käsitletakse sõltuvushäireid aga endiselt peamiselt tahtenõrkusena, mis ei ole soodne pinnas ennetustegevusele ühelgi tasandil ega ka abivajajate adekvaatsele ravimisele.

Tänuavaldus

TÜ psühhofüsioloogia laboratooriumi sõltuvushäirete-uurimistööd on toetanud Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseeritav teema 0182643), Eesti Teadusfond (uuringutoetus 5450) ning Euroopa Komisjoni 6. raamprogramm (projekt NEWMOOD (LSHM-CT-2004-503474)).

Kirjandus

1. von Zastrow M. A cell biologist's perspective on physiological adaptation to opiate drugs. *Neuropharmacology* 2004;47:286–92.
2. Luo F, Xi ZX, Wu G, Liu C, Gardner EL, Li SJ. Attenuation of brain response to heroin correlates with the reinstatement of heroin-seeking in rats by fMRI? *Neuroimage* 2004;22:1328–35.
3. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003;19:1709–15.
4. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445–9.
5. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. Decreased grey matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002;51:134–42.
6. Wang B, Shaham Y, Zitzman D, Azari S, Wise RA, You ZB. Cocaine experience establishes control of midbrain glutamate and dopamine by corticotropin-releasing factor: a role in stress-induced relapse to drug seeking. *J Neurosci* 2005;25:5389–96.
7. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002;5:169–74.
8. Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes WH, Koob GF, Gold LH. μ -Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1002–8.
9. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6:521–35.
10. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1450–7.
11. Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:250–7.
12. Genazzani AR, Nappi G, Facchinetti F, Mazzella GL, Parrini D, Sinforiani E, et al. Central deficiency of beta-endorphin in alcohol addicts. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:583–6.
13. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the "dark side" of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1442–4.
14. Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH, Franke P, Liu X, Hu Y, et al. Association of specific haplotypes of D₂ dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:597–606.
15. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 1997;9:103–10.
16. Sowell ER, Thompson PM, Toga AW. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist* 2004;10:372–92.

17. von Knorring L, Oreland L. Platelet MAO activity in type I/type II alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:224A–230A.
18. Fahlke C, Garpenstrand H, Oreland L, Suomi SJ, Higley JD. Platelet monoamine oxidase activity in a nonhuman primate model of type 2 excessive alcohol consumption. *Am J Psychiatry* 2002;159:2107–9.
19. Eensoo D, Paaver M, Pulver A, Harro M, Harro J. Low platelet MAO activity associated with high dysfunctional impulsivity and antisocial behaviour: evidence from drunk drivers. *Psychopharmacology* 2004;172:356–8.
20. Paaver M, Eensoo D, Pulver A, Harro J. Adaptive and maladaptive impulsivity, platelet monoamine oxidase (MAO) activity and risk-admitting in different types of risky drivers. *Psychopharmacology* 2006 (in press, DOI:10.1007/s00213-006-0325-3).
21. Belluzzi JD, Lee AG, Oliff HS, Leslie FM. Age-dependent effects of nicotine on locomotor activity and conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology* 2004;174:389–95.
22. Dackis C, O'Brien C. Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. *Nat Neurosci* 2005;8:1431–6.
23. Harro J. *Uimastite ajastus*. Tartu:Tartu Ülikooli kirjastus; 2006.

Summary

Neurobiology of dependence and addiction

Drugs which cause physiological dependence, addiction or behavioral dependence have different primary molecular mechanisms of action. However, they all can enhance dopaminergic neurotransmission on the midbrain-forebrain axis, and after repeated use of such drugs complex alterations in gene expression and neuronal morphology occur in the ventral tegmental area, nucleus accumbens, and many adjacent brain regions. Drug dependence has an obvious heritability component, but interaction of genetic predisposition with environmental factors, most importantly the availability of the drug, plays a pivotal role. Stress enhances drug use and on this basis the development of addiction; stress also

precipitates relapses. These effects of stress appear to be mediated by the release of corticotropin-releasing factor and subsequent downstream changes, some of which are likely to occur in dopaminergic neurotransmission. Pre-existent variability and elicited shifts in such domains as impulse control, decision making and memory, and in the corresponding neural circuits, contribute importantly to the development of addiction. Understanding and acknowledging the biological nature of substance dependence will importantly contribute to the attitudes towards their treatment, and towards revision of public health policies.

Jaanus.Harro@ut.ee