

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΔΙΔΑΣΚΩΝ: Γ. ΠΑΝΑΓΗΣ**

«Η επίδραση των οπιούχων στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά»



ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΟΥ ΕΛΙΣΣΑΒΕΤ

**ΡΕΘΥΜΝΟ
2002**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΙΣΤΟΡΙΑ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2-ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΟΠΙΟΥΧΩΝ	6
2.1. Καθαροί αγωνιστές	6
2.2. Μικτοί αγωνιστές-ανταγωνιστές	10
2.3. Μερικοί αγωνιστές	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3-ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	11
3.1. Ανακάλυψη των οπιοειδών	11
3.2. Κατηγορίες πεπτιδίων	12
3.3. Υποδοχείς οπιοειδών	13
3.4. Λειτουργία του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών	16
3.4.1. Ενδογενή οπιοειδή και κινητική δραστηριότητα	17
3.4.2. Ενδογενή οπιοειδή και πόνος	18
3.4.3. Ενδογενή οπιοειδή και συναίσθημα	19
3.4.4. Ενδογενή οπιοειδή και αναπνοή	21
3.4.5. Ενδογενή οπιοειδή και εξαρτησιογόνες ουσίες	21
3.4.6. Ενδογενή οπιοειδή και σεξουαλική συμπεριφορά	25
3.4.7. Ενδογενή οπιοειδή και κοινωνική συμπεριφορά	25
3.4.8. Ενδογενή οπιοειδή και ανοσοποιητικό σύστημα	27
3.4.9. Ενδογενή οπιοειδή και αρτηριακή πίεση	27

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4-Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΠΙΟΥΧΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ	29
4.1. Ο μηχανισμός δράσης των εξαρτησιογόνων ουσιών στον εγκέφαλο	29
4.2. Ο μηχανισμός δράσης των οπιούχων	31
4.3. Οδοί χορήγησης	33
4.4. Εξάρτηση στα οπιούχα	34

4.4.1. Ψυχολογική και φυσική εξάρτηση	35
4.4.2. Έναρξη της χρήσης	36
4.4.3. Εγκατάσταση επιθυμίας για τη λήψη της ουσίας	36
4.4.4. Νευρωνικοί μηχανισμοί	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5-ΕΝΙΣΧΥΣΗ -ΑΝΤΑΜΟΙΒΗ	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6-ΑΝΤΟΧΗ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7-ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΕΡΗΣΗΣ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9-ΝΕΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	52
9.1. Οπιούχα και επίπεδα ντοπαμίνης	52
9.2. Υποκειμενικές επιδράσεις διάφορων οπιούχων	53
9.3. Οδοί χορήγησης	56
9.4. Οπιούχα και νευροενδοκρινική λειτουργία	56
9.5. Οπιούχα και ανοσοποιητικό σύστημα	57
9.6. Οπιούχα και γαστρεντερικό σύστημα	58
9.7. Οπιούχα και ψυχικές διαταραχές	59
9.8. Αναλγητικές επιδράσεις	60
9.9. Οπιούχα και σεροτονίνη	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10-ΘΕΡΑΠΕΙΑ	63
10.1. Χορήγηση μεθαδόνης	64
10.2. Συντήρηση	65
10.3. Αποτοξίνωση	66
10.4. Πόνος	67
10.5. Υπερβολική δόση και αρνητικές επιδράσεις	68
10.6. Η χρήση ηρωίνης	71
10.7. Η χρήση LAAM	72
10.8. Αποτοξίνωση μέσω αναισθησίας	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11-ΣΥΖΗΤΗΣΗ –ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

Α΄ ΜΕΡΟΣ

1. Ιστορία

Αν και οι ψυχολογικές επιδράσεις του οπίου μπορεί να ήταν γνωστές στους αρχαίους Σουμερίους, η πρώτη αναμφισβήτητη αναφορά στο χυμό (**οπό**) της μήκωνος βρίσκεται στα γραπτά του Θεόφραστου από τον 3^ο αιώνα π.Χ. Η λέξη όπιο προέρχεται από το ελληνικό οπόσ= χυμός μιας και τα πραγματικά δραστικά συστατικά βρίσκονται στον οπό ενός είδους παπαρούνας, της **Papaver Somniferum** (μήκωνος της υπνοφόρου) και μάλιστα στο χυμό των καρπών του φυτού που λέγονται **κωδίες**.



Εικόνα 1. *Papaver Somniferum*



Εικόνα 2. Τα άνθη του φυτού

Οι Άραβες γιατροί γνώριζαν καλά τις χρήσεις του οπίου, ενώ οι Άραβες έμποροι διέδωσαν το φάρμακο στην Ανατολή όπου χρησιμοποιήθηκε κυρίως για την αντιμετώπιση της δυσεντερίας. Ο Παράκελσος (1493-1541) «χρεώνεται» για την επαναφορά της χρήσης του οπίου στην Ευρώπη, όπου είχε πέσει σε δυσμένεια λόγω της τοξικότητάς του. Στα μέσα του 16^{ου} αιώνα οι χρήσεις του οπίου που ίσχυαν τότε κατανοήθηκαν και το 1680 ο Sydenham έγραφε: «Ανάμεσα στα φάρμακα που ο Παντοδύναμος Θεός θέλησε να δώσει στον άνθρωπο για την ανακούφιση όσων υποφέρουν κανένα δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο το όπιο».

Τον 18^ο αιώνα το κάπνισμα οπίου έγινε δημοφιλές στην Ανατολή. Στην Ευρώπη η ήδη υπάρχουσα γνώση του οπίου οδήγησε σε κατάχρηση κάποιου βαθμού, όμως **το πρόβλημα της κατανάλωσης οπίου ποτέ δεν υπήρξε τόσο σημαντικό ή τόσο κοινωνικά καταστρεπτικό όσο και η κατάχρηση του οινοπνεύματος.**



Εικόνα 3 . Η προετοιμασία μιας πίπας οπίου

Το όπιο περιέχει πολλά αλκαλοειδή. Το 1806 ο Sertuner ανέφερε την απομόνωση ενός συστατικού του οπίου που το ονόμασε **μορφίνη** από το όνομα του Μορφέα του θεού των ονείρων. Η ανακάλυψη άλλων αλκαλοειδών στο όπιο ακολούθησε αμέσως μετά την απομόνωση της μορφίνης(κωδεΐνη από τον Robiquet το 1832, παπαβερίνη από τον Merck το 1848). Κατά τα μέσα του 19^{ου} αιώνα η χρήση καθαρών αλκαλοειδών άρχισε να διαδίδεται στον ιατρικό κόσμο σε αντικατάσταση των ακατέργαστων παρασκευασμάτων οπίου.

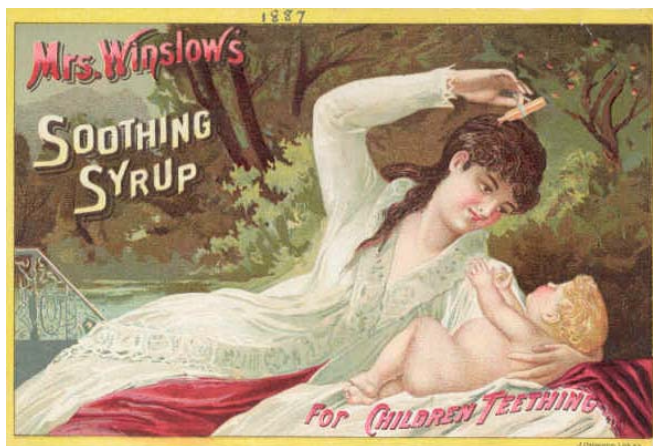


Εικόνα 4

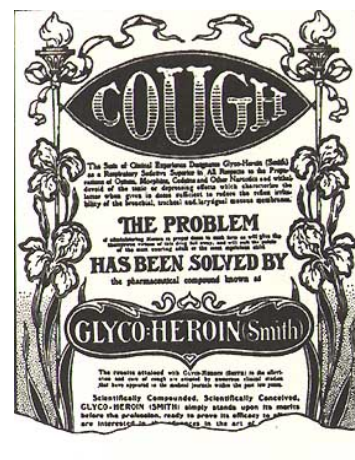


Εικόνα 5

Εικόνες 4 και 5. Το όπιο χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο για τη θεραπεία του άσματος, του βήχα και άλλων παθήσεων των πνευμόνων



Εικόνα 6. Διαφήμιση του 1887 για σκεύασμα με βάση το όπιο, που μαλάκωνε τα ούλα και μείωνε τον πόνο των παιδιών που έβγαζαν δόντια



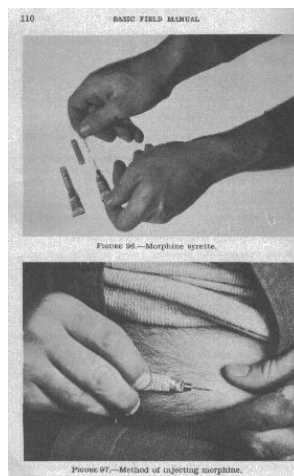
Εικόνα 7. Διαφήμιση από ιατρικό περιοδικό του 1903

Στις ΗΠΑ η κατάχρηση οπιούχων επιτάχθηκε από τη χωρίς περιορισμούς διάθεση του οπίου, η οποία κυριάρχησε μέχρι τις αρχές του αιώνα με την άφιξη μεταναστών από την Ανατολή, οι οποίοι κάπνιζαν όπιο. Ακόμα, η εφεύρεση της υποδερμικής βελόνας οδήγησε στην παρεντερική χορήγηση της μορφίνης (Jaffe, 1995).

Πολυάριθμες ουσίες με διαφορετικές χημικές δομές προκαλούν φαρμακολογικά συμπτώματα παρόμοια μ' αυτά της μορφίνης. Εκτός από τα φυσικά αλκαλοειδή, τη μορφίνη και την κωδεΐνη, ημισυνθετικές ουσίες όπως η ηρωΐνη(διακετυλομορφίνη) και η ετορφίνη και απλούστερες συνθετικές ενώσεις όπως η μεθαδόνη, η μεπεριδΐνη(πεθιδΐνη), η φεντανύλη και οι συγγενείς σ' αυτές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα μ' αυτά της μορφίνης. Από τον προηγούμενο αιώνα ήταν γνωστό ότι από την επαναλαμβανόμενη χρήση των προϊόντων του οπίου προκαλούνταν αντοχή και εξάρτηση. Πολλά συνθετικά οπιούχα φάρμακα δημιουργήθηκαν κατά τις πέντε δεκαετίες από το 1920 μέχρι το 1970, ως αποτέλεσμα μιας μεγάλης προσπάθειας για τον προσδιορισμό ουσιών που θα παρείχαν την αποτελεσματική ανακούφιση από τον έντονο πόνο, κάτι το οποίο αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό των οπιούχων τύπου μορφίνης, ενώ ταυτόχρονα θα αποφεύγονταν τα προβλήματα της αντοχής και η τάση για εξάρτηση (Pratt, 1991).



Εικόνα 8. Φιαλίδιο μορφίνης με σύριγγα που χρησιμοποιήθηκε κατά το Β' Παγκόσμιο πόλεμο



Εικόνα 9. Ο τρόπος χρήσης του φιαλιδίου από στρατιωτικό εγχειρίδιο του Β' Παγκοσμίου πολέμου

Μόλις πριν και μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, συνθετικές ουσίες, όπως η **μεπεριδίνη** (πεθιδίνη) και η **μεθαδόνη** εισήχθησαν στην κλινική πράξη αλλά αποδείχθηκε ότι είχαν τις τυπικές δράσεις της μορφίνης. Ωστόσο η **ναλορφίνη**, ένα παράγωγο της μορφίνης, βρέθηκε ότι ανταγωνίζεται τις δράσεις της μορφίνης και χρησιμοποιήθηκε ως αντίδοτο στις δηλητηριάσεις από μορφίνη στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Το 1954 οι Lasapha και Beecher ανέφεραν ότι η ναλορφίνη παρουσίαζε αναλγητική δράση σε μετεγχειρητικούς ασθενείς παρά την ανταγωνιστική της δράση. Αν και η ναλορφίνη συχνά προκαλούσε άγχος και δυσφορία και γι αυτό δεν αποδείχτηκε χρήσιμη στην κλινική πράξη η ανακάλυψη της αναλγητικής δράσης της προκάλεσε τη διεξαγωγή μελετών που οδήγησαν στη σύνθεση νέων φαρμάκων όπως η **ναλοξόνη** (ανταγωνιστής) και ενώσεις με μικτές δράσεις (π.χ., πενταζοκίνη, βουτορφανόλη και βουπρενορφίνη). Αυτοί οι παράγοντες δεν αύξησαν μόνο το εύρος των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών αλλά επίσης, σε συνδυασμό με την επακόλουθη ανακάλυψη των υποδοχέων οπιοειδών και των ενδογενών πεπτιδίων που συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς, βοήθησαν στη μεταβολή των απόψεών μας για τις δράσεις των οπιοειδών. Το 1967 οι Martin και συνεργάτες συμπέραναν ότι οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων τύπου μορφίνης, των ανταγωνιστών τους και των ουσιών με μικτή δράση (αγωνιστική-ανταγωνιστική) θα μπορούσε να εξηγηθεί καλύτερα από την ύπαρξη περισσότερων του ενός τύπου οπιοειδών. Το 1973 μετά από μια μεθοδολογική προσέγγιση από τους Goldstein και συνεργάτες, τρεις ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών περιέγραψαν εξειδικευμένα σημεία σύνδεσης οπιούχων φαρμάκων στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Αυτή η ανακάλυψη ακολουθήθηκε σύντομα από την απομόνωση δυο πενταπεπτιδίων που μοιάζουν με τη μορφίνη στον εγκέφαλο των χοίρων από τους Hughes, Kosterlitz και συνεργάτες. Μέσα σε διάστημα μηνών οι Goldstein και συνεργάτες ανέφεραν την παρουσία πεπτιδικού τύπου ουσιών με δράση όμοια με των οπιούχων στην υπόφυση. Σε σύντομο χρονικό διάστημα η έρευνα αποκάλυψε ότι υπάρχουν τρεις ξεχωριστές ομάδες οπιοειδών πεπτιδίων και πολλές κατηγορίες υποδοχέων οπιοειδών (Jaffe, 1995).

2.Υποκατηγορίες οπιούχων

2.1 Καθαροί αγωνιστές

Η **μορφίνη** χρησιμοποιείται ευρέως για την αναλγητική της δράση, παρόλο που σε πολλούς ανθρώπους προκαλεί επίσης ένα ευχάριστο συναίσθημα ευφορίας. Αυτή είναι η βάση της ιδιότητας της μορφίνης να προκαλεί κατάχρηση και εθισμό (Stone, 1995). Οι αναλγητικές και συμπεριφορικές επιδράσεις της διαφοροποιούνται, ανάλογα με το αν το άτομο βιώνει έντονο σπλαγγχνικό πόνο ή δεν βιώνει καθόλου πόνο (Niesink, 1999).

Μηχανισμός δράσης: Τα οπιούχα ασκούν τις κυριότερες δράσεις τους αλληλεπιδρώντας με υποδοχείς τους στο ΚΝΣ και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Τα οπιούχα προκαλούν υπερπόλωση των νευρικών κυττάρων, αναστολή της πυροδότησης των νευρώνων και προσυναπτική αναστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Η μορφίνη δρα στους υποδοχείς μ στα πέταλα I και II της πυκνωματώδους ουσίας του νωτιαίου μυελού και μειώνει την απελευθέρωση της ουσίας P, η οποία διαμορφώνει την αντίληψη του πόνου στο νωτιαίο μυελό. Η μορφίνη επίσης φαίνεται να αναστέλλει την απελευθέρωση πολλών διεγερτικών μεταβιβαστών από τις απολήξεις των νευρών που μεταφέρουν αλγογόνα ερεθίσματα.

Δράσεις: Η μορφίνη προκαλεί *αναλγησία* (ανακούφιση από τον πόνο χωρίς απώλεια συνείδησης). Τα οπιούχα ανακουφίζουν από τον πόνο αφενός αυξάνοντας τον ουδό του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και αφετέρου κυρίως αλλάζοντας την ερμηνεία που δίνει ο εγκέφαλος για τον πόνο. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με μορφίνη εξακολουθούν να αντιλαμβάνονται την ύπαρξη του πόνου αλλά η αίσθηση αυτή δεν είναι δυσάρεστη. Η μορφίνη προκαλεί επίσης μια έντονη αίσθηση ευχαρίστησης και ευεξίας. Η ευφορία μπορεί να προκαλείται από διέγερση της κοιλιακής περιοχής της μεσεγκεφαλικής καλύπτρας. Η μορφίνη καταστέλλει την αναπνευστική λειτουργία μειώνοντας την ευαισθησία των νευρώνων του αναπνευστικού κέντρου στο διοξείδιο του άνθρακα, κάτι που γίνεται εντονότερο, όσο αυξάνεται η δόση. Η ιδιότητα αυτή αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου σε περίπτωση οξείας λήψης της ουσίας. Η μορφίνη, όπως και η κωδεΐνη, έχει αντιβηχικές ιδιότητες. Επίσης οδηγεί στην πρόκληση εμετού, καθώς διεγείρει άμεσα τη χημειοαισθητική ζώνη του εμετού στην έσχατη πτέρυγα. Ανακουφίζει

από τη διάρροια και τη δυσεντερία και γενικά προκαλεί δυσκοιλιότητα. Χαρακτηριστικό των χρηστών μορφίνης αποτελεί και η *μύση*, η «κόρη σαν μύτη βελόνας», που οφείλεται στη διέγερση των υποδοχέων μ και κ . Η μορφίνη διεγείρει τον πυρήνα Edinger-Westphal του κοινού κινητικού νεύρου με αποτέλεσμα την αύξηση της παρασυμπαθητικής διέγερσης στο μάτι. Προκαλεί κνίδωση, εφίδρωση και αγγειοδιαστολή, καθώς προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα. Επίσης, εξαιτίας της καταστολής της αναπνευστικής λειτουργίας και της κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα, τα εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται και αυξάνουν την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Η μορφίνη προκαλεί και ορμονικές αλλαγές. Αναστέλλει την απελευθέρωση της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπινών και της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και μειώνει τη συγκέντρωση της ωχρινοποιητικής ορμόνης, της θυλακιοτρόπου ορμόνης, της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης και της β-ενδορφίνης. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της κορτιζόλης μειώνονται. Τέλος αυξάνεται η απελευθέρωση της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης, καθώς μειώνεται η ντοπαμινεργική αναστολή. Η μορφίνη διεισδύει γρήγορα σε όλους τους ιστούς του σώματος αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό της διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε γλυκουρονίδιο και εκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ενώ μικρές ποσότητες της συζευγμένης μορφής εμφανίζονται στη χολή. Η διάρκεια δράσης της μορφίνης είναι 4-5 ώρες.

Σε μια προσπάθεια να διαχωριστούν οι αναλγητικές, ευφοριογόνες και κατασταλτικές για το αναπνευστικό δράσεις των οπιούχων, έχουν συντεθεί πολλές χημικές δομές, σχετιζόμενες επιφανειακά με τη μορφίνη.)

Η **ηρωίνη** είναι ο διακετυλαιστέρας της μορφίνης. Είναι ουσιαστικά περισσότερο εθιστική από τη μορφίνη, χωρίς να παρέχει φαρμακολογικά πλεονεκτήματα (Stone, 1995). Η ισχύς της ουσίας είναι τρεις φορές μεγαλύτερη απ' αυτή της μορφίνης και παράγεται από τη μορφίνη με μια μικρή τροποποίηση της χημικής της δομής (Julien, 1999). Η πρώτη σύνθεση της διακετυλομορφίνης έγινε το 1875 από δύο Άγγλους χημικούς, τους G.H. Beckett και C.P. Adler Wright. Το 1898 στο Eberfeld της Γερμανίας, η φαρμακοβιομηχανία Bayer κυκλοφόρησε την ουσία στο εμπόριο.

Η ηρωίνη χρησιμοποιήθηκε αντί της κωδεΐνης και της μορφίνης για ασθενείς που υπέφεραν από παθήσεις των πνευμόνων, όπως η φυματίωση. Επιπρόσθετα η Bayer

διαφήμισε την ηρωίνη ως θεραπεία για τον εθισμό στη μορφίνη. Οι αναλγητικές ιδιότητες της ουσίας ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικές. Ωστόσο οι εθιστικές ιδιότητες ήταν μάλλον καταστρεπτικές (Karch, 1998).

Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι φαρμακολογικές επιδράσεις της μορφίνης και της ηρωίνης είναι παρόμοιες γιατί η ηρωίνη μετατρέπεται σε ακετυλομορφίνη και κατόπιν σε μορφίνη στον εγκέφαλο. Παρ'όλα αυτά, η ηρωίνη δρα πιο γρήγορα γιατί η διακετυλίωση κάνει την ουσία λιγότερο πολική και επιπλέον περισσότερο λιποδιαλυτή. Η μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα βοηθά την πρόσβαση της ουσίας στον εγκέφαλο, όπου δρα στους αντίστοιχους υποδοχείς (Feldman, Meyer και Quenzer, 1997).

Η **πεθιδίνη**(μεπεριδίνη) μοιάζει με τη μορφίνη αλλά έχει πολύ μικρότερη επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα (Stone, 1995). Προσδένεται στους υποδοχείς των οπιοειδών και ιδιαίτερα στους κ υποδοχείς. Η καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας είναι παρόμοια με αυτή της μορφίνης. Χορηγούμενη από το στόμα δεν έχει μεγάλη επίδραση στο καρδιαγγειακό. Σε ενδοφλέβια χορήγηση προκαλεί αύξηση της περιφερικής αιματικής ροής και της καρδιακής συχνότητας. Όπως και η μορφίνη, διαστέλλει τα εγκεφαλικά αγγεία και αυξάνει την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Δεν προκαλεί «κόρη σαν μύτη βελόνας», αλλά διαστολή της κόρης εξαιτίας κάποιας ατροπινικής δράσης. Χορηγείται συνήθως ενδομυϊκά. Έχει διάρκεια δράσης 2-4 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα

Η **μεθαδόνη** είναι ένα συνθετικό οπιούχο. Έχει περίπου την ίδια ισχύ με τη μορφίνη αλλά προκαλεί μικρότερου βαθμού ευφορία κι έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Ασκει μέγιστη δράση στους υποδοχείς μ . Η αναλγητική της δράση είναι ισοδύναμη με της μορφίνης. Απορροφάται όμως καλύτερα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η μύση και η καταστολή του αναπνευστικού που προκαλεί έχουν χρόνο ημισείας ζωής 24 ώρες. Αυξάνει την πίεση στα χοληφόρα όπως η μορφίνη και προκαλεί κι αυτή δυσκοιλιότητα. Χρησιμοποιείται στην ελεγχόμενη διακοπή της χρήσης σε τοξικομανείς που χρησιμοποιούν ηρωίνη ή μορφίνη. Υποκαθιστά τα ενέσιμα οπιοειδή με χορήγηση από το στόμα. Στη συνέχεια μειώνεται με βραδύ ρυθμό η δόση που παίρνει ο ασθενής. Προκαλεί ένα πιο ήπιο σύνδρομο στέρησης, του οποίου η πορεία είναι βραδύτερη σε σύγκριση με το σύνδρομο που παρατηρείται κατά τη διακοπή χρήσεως της μορφίνης. Έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη μορφίνη. Έχει την ικανότητα να συσσωρεύεται

στους ιστούς και να παραμένει εκεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Βιομετατρέπεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στα ούρα κυρίως με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών (Harvey και Champe, 1995).

Η **δεξτροπροποξυφαΐνη** είναι παρόμοια σε δομή με τη μεθαδόνη αλλά έχει μικρότερες αναλγητικές ιδιότητες. Υπερβολική δόση αυτού του σκευάσματος μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού, σπασμούς και υπόταση. Σε υψηλές δόσεις έχει ευφοριογόνες επιδράσεις και μπορεί να προκαλέσει αντοχή και εξάρτηση.

Η **φεντανύλη** είναι ένα συνθετικό οπιούχο του οποίου η αναλγητική ιδιότητα είναι 80-100 φορές μεγαλύτερη απ' αυτή της μορφίνης. Έχει σύντομη δράση και το σημείο κορύφωσης διαρκεί 20-30 λεπτά εξαιτίας της γρήγορης ανακατανομής. Υψηλές δόσεις προκαλούν μυϊκή ακαμψία που αναστρέφεται με ναλοξόνη και μπορεί να οφείλεται στη δράση της στη ντοπαμινεργική μεταβίβαση στο ραβδωτό σώμα (Ashton, 1992).

Η **κωδεΐνη**, ως αναλγητικό, είναι κατά ένα δέκατο έως ένα δωδέκατο ισχυρή σε σχέση με τη μορφίνη. Παρουσιάζει χαμηλή ικανότητα ανάπτυξης κατάχρησης κι εθισμού.

Η **υδροκοδόνη** έχει διάρκεια δράσης από 4 έως 8 ώρες. Τα συμπτώματα στέρησης της ουσίας ομοιάζουν μ' αυτά της κωδεΐνης και της μορφίνης.

Η **υδρομορφόνη** είναι 8 φορές ισχυρότερη από τη μορφίνη. Ωστόσο η διάρκεια δράσης της είναι αρκετά μικρότερη. Τα συμπτώματα στέρησης ομοιάζουν ποιοτικά μ' αυτά της μορφίνης αλλά συνήθως δεν είναι τόσο έντονα.

Η **λεβορφανόλη** σχετίζεται χημικά με την υδρομορφόνη. Η διάρκεια δράσης της είναι 6-8 ώρες. Τα συμπτώματα στέρησης είναι παρόμοια μ' αυτά της μορφίνης.

Η **L-alpha ακετυλομεθαδόλη (LAAM)** είναι ένας αγωνιστής μακράς δράσης των οπιοειδών που χορηγείται από το στόμα. Η διακοπή χρήσης της LAAM δημιουργεί σύνδρομο στέρησης ποιοτικά όμοιο μ' αυτό της μεθαδόνης αλλά αναπτύσσεται πιο αργά και είναι πιο παρατεταμένο.

Η **οξυκοδόνη** είναι ένα τροποποιημένο παρασκεύασμα της κωδεΐνης, του οποίου οι αναλγητικές ιδιότητες και η διάρκεια δράσης είναι παρόμοια μ' αυτά της μορφίνης. Η τάση προς εθισμό και το σύνδρομο στέρησης είναι παρόμοια μ' αυτά της μορφίνης.

Η **οξυμορφόνη** είναι παρόμοια στη σύνθεση με την υδρομορφόνη. Είναι οκτώ φορές ισχυρότερη ως αναλγητικό από τη μορφίνη και η δράση της διαρκεί 4-5 ώρες. Τα συμπτώματα στέρησης είναι παρόμοια μ' αυτά της μορφίνης (Perry, 1997).

Η **λεβορφανόλη** είναι ένα χημικό ανάλογο της μορφίνης αλλά έχει την τάση να προκαλεί νάρκωση σε μικρότερο βαθμό (Stone, 1995).

2.2 Μικτοί αγωνιστές-ανταγωνιστές

Ένας μικτός αγωνιστής-ανταγωνιστής εμφανίζει δράση αγωνιστή σε έναν υποδοχέα και δράση ανταγωνιστή σε έναν άλλο. Παρουσιάζει δηλαδή μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με έναν καθαρό αγωνιστή και συνήθως δεν είναι τόσο αποτελεσματικός στην καταπολέμηση του πόνου.

Ουσίες που εμφανίζουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι η **πενταζοκίνη**, η **βουτορφανόλη**, η **ναλμπουφίνη(nalbuphine)** και η **ντεζοκίνη(dezocine)**. Η αναλγητική τους αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένη. Μικρές δόσεις προκαλούν μέτρια αναλγησία. Υψηλότερες δόσεις επιφέρουν μερική επιπλέον αναλγησία.

Η πενταζοκίνη και η βουτορφανόλη δεν παρουσιάζουν μεγάλη δραστηριότητα αναφορικά με την πρόκληση αναπνευστικής καταστολής και φυσικής εξάρτησης.

Η ναλμπουφίνη έχει επίσης περιορισμένη αναλγητική αποτελεσματικότητα και δεν φαίνεται να προκαλεί αναπνευστική καταστολή ή εξάρτηση.

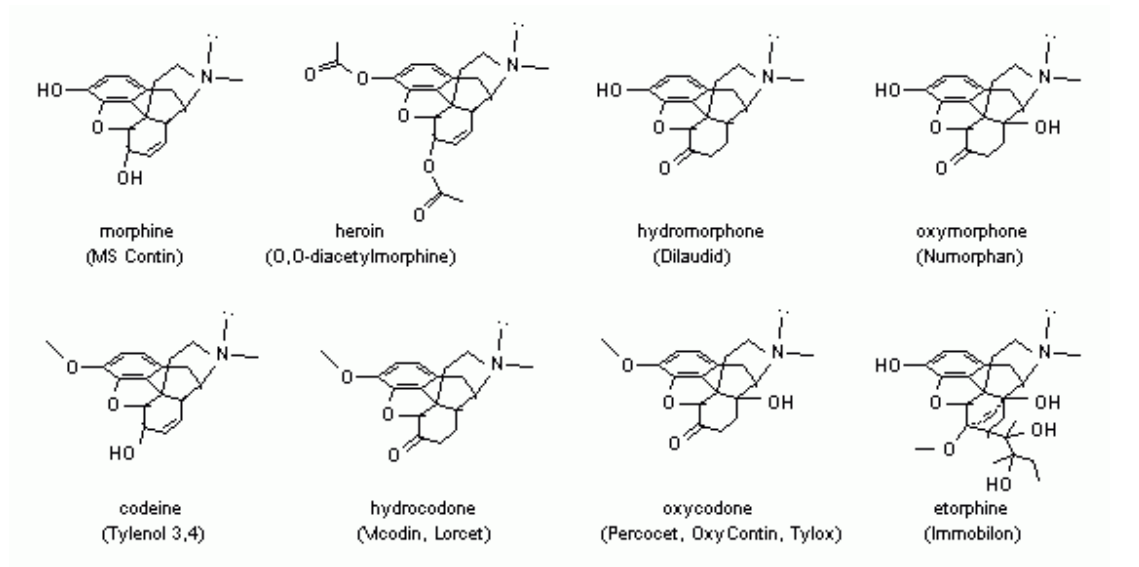
Η ντεζοκίνη, ο πιο καινούριος αγωνιστής-ανταγωνιστής του οπίου, παρουσιάστηκε το 1990. Η κλινική της αποτελεσματικότητα και η δυνατότητα πρόκλησης εξάρτησης είναι περιορισμένες (Julien, 1999).

2.3 Μερικοί αγωνιστές

Ένας μερικός αγωνιστής προσδένεται στους υποδοχείς οπιοειδών αλλά έχει μικρή δραστηριότητα(αποτελεσματικότητα). Γι' αυτό το λόγο προκαλεί ένα αναλγητικό

αποτέλεσμα, αλλά αυτό το αποτέλεσμα είναι πολύ μικρότερο σε σχέση μ' αυτό που θα προκαλείτο από έναν καθαρό αγωνιστή.

Ένας τυπικός μερικός αγωνιστής είναι η **βουπρενορφίνη**. Η βουπρενορφίνη είναι ημισυνθετική ουσία. Οι αναλγητικές, όπως και οι ευφοριογόνες επιδράσεις της, αλλά και η δυνατότητα καταστολής του αναπνευστικού είναι περιορισμένες. Έχει όμως πολύ μεγάλη διάρκεια δράσης (έως και 24 ώρες).



Εικόνα 10. Η δομή των χημικών ενώσεων των βασικών οπιούχων

3. Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια και υποδοχείς

3.1 Ανακάλυψη των οπιοειδών

Η χορήγηση μικρών δόσεων οπιούχων απευθείας σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου τρωκτικών προκαλεί ισχυρή αναλγησία. Οι αναλγητικές επιδράσεις της συστηματικής χορήγησης οπιούχων δεν επιτυγχάνονται δρώντας σε περιφερικούς υποδοχείς πόνου, αλλά στο Κ.Ν.Σ. Οι περιοχές στον εγκέφαλο, στις οποίες δρα η μορφίνη είναι οι ίδιες μ' αυτές στις οποίες ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί αναλγησία. Επιπλέον, τόσο η περιδραγωγός φαιά ουσία, όσο και ο περικοιλιακός πυρήνας δείχνουν υψηλή ευαισθησία στη μορφίνη. Επίσης η χορήγηση του ανταγωνιστή ναλοξόνη στην περιδραγωγό φαιά ουσία ή στον περικοιλιακό πυρήνα αναστέλλει την αναλγησία που προκαλείται από τη συστηματική χορήγηση μορφίνης. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν

στη διαπίστωση ότι τα οπιούχα προκαλούν αναλγησία ενεργοποιώντας τις κατιούσες οδούς που ρυθμίζουν τον πόνο.

Το 1975 οι John Hughes και Hans Kosterlitz βρήκαν ότι ο εγκέφαλος περιέχει ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια (Kandel, Schwarz και Jessell, 1991).

Μια δωδεκάδα περίπου οπιοειδών ουσιών έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα σε διάφορα σημεία του νευρικού συστήματος, που όλες αποτελούν προϊόντα διάσπασης τριών μεγάλων πρωτεϊνικών μορίων: της *προοπιομελανοκορτίνης*, της *προεγκεφαλίνης* και της *προδονορφίνης* (Guyton, 1992). Άλλα, δομικά σχετιζόμενα, φυσικά πεπτίδια δεν εμφανίζουν δραστηριότητα στους οπιοπεπτιδικούς υποδοχείς (όπως το πεπτίδιο FMRF-αμίδιο των ασπόνδυλων, που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας). Επιπλέον, μερικά πεπτίδια με οπιοειδή δράση έχουν βρεθεί «εξωγενώς» στο γάλα και σε φυσικές πρωτεΐνες και ονομάστηκαν «εξωρφίνες». (Cooper, 1996). Επιπρόσθετα, σε πολλά σημεία του εγκεφάλου αποδείχτηκε η παρουσία υποδοχέων για τα οπιοειδή και ιδιαίτερα στις περιοχές που περιλαμβάνονται στο σύστημα αναλγησίας (Guyton, 1992).

3.2 Κατηγορίες πεπτιδίων

Τα πεπτίδια που προέρχονται από την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) εκφράζονται ανεξάρτητα στην πρόσθια υπόφυση, στον διάμεσο λοβό της υπόφυσης και σε ένα σύνολο νευρώνων στην περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Ο κύριος ενδορφινικός αγωνιστής που παράγεται από την POMC είναι το καρβοξυτελικό κλάσμα (C-κλάσμα) που αποτελείται από 31 αμινοξέα, ονομάζεται ***β-ενδορφίνη*** και είναι το ισχυρότερο από τα ενδογενή οπιοειδή.

Τα πενταπεπτίδια εγκεφαλίνης, η ***Met5-εγκεφαλίνη*** και η ***Leu5-εγκεφαλίνη***, εκφράζονται σε εντελώς διαφορετικά νευρωνικά συστήματα από τους νευρώνες που περιέχουν POMC. Εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη κατανομή τόσο στο κεντρικό, όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, καθώς και στο μυελό των επινεφριδίων και στο γαστρεντερικό σύστημα.

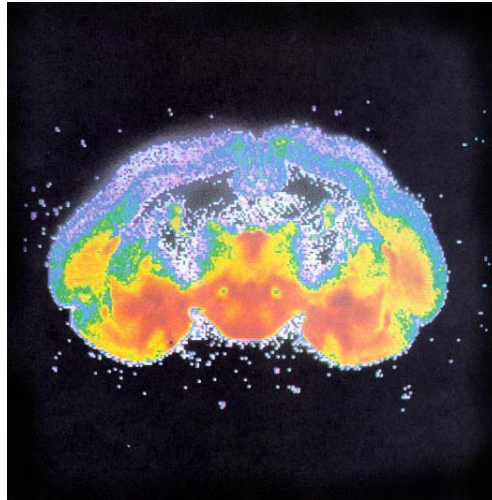
Τα πεπτίδια που προέρχονται από την προδονορφίνη αποτελούν ανάλογα της Leu5-εγκεφαλίνης με προσθήκες αμινοξέων με καρβοξυτελικό άκρο. Προέρχονται από ένα διαφορετικό γονίδιο και από ένα διαφορετικό mRNA που κωδικοποιεί τέσσερα κύρια

πεπτιδία, τα οποία ονομάζονται **δυνορφίνηΑ**, **δυνορφίνηΒ** και **νεοενδορφίνες α** και **β**. Αποτελούν ισχυρούς οπιοπεπτιδικούς αγωνιστές, χωρίς να απαιτείται προηγούμενη διάσχιση τους στη μορφή του πενταπεπτιδίου της εγκεφαλίνης. Από τη χαρτογράφηση της κατανομής τους διαπιστώθηκε ότι αντιπροσωπεύουν ένα τρίτο ξεχωριστό σύνολο κεντρικών και περιφερικών νευρώνων με γενική μάλλον κατανομή (Cooper, 1996).

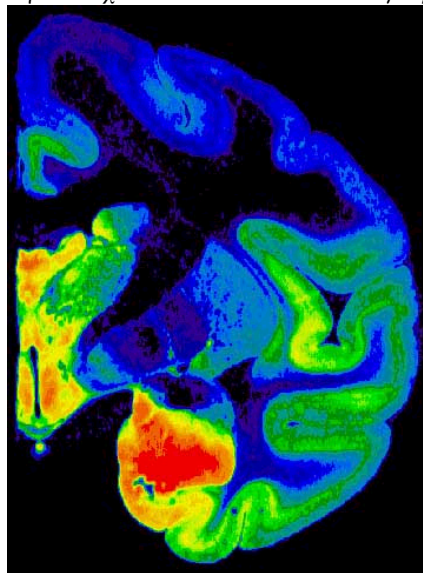
3.3Υποδοχείς οπιοειδών

Οι δομικές και στερεοχημικές απαιτήσεις που είναι ουσιαστικές για τις αναλγητικές επιδράσεις της μορφίνης και των άλλων οπιούχων οδήγησαν στη θεωρία, ότι αυτές οι ουσίες προκαλούν τις επιδράσεις τους αλληλεπιδρώντας μ' ένα συγκεκριμένο υποδοχέα. Η ιδέα ότι υπάρχουν περισσότεροι από ένας τύποι υποδοχέων οπιοειδών προέκυψε για να ερμηνεύσει τη διπλή δράση του συνθετικού οπιοειδούς ναλορφίνη, το οποίο ανταγωνίζεται τις αναλγητικές επιδράσεις της μορφίνης στον άνθρωπο αλλά δρα επίσης ως αναλγητικό. Ο Martin (1967) συμπέρανε ότι η αναλγητική δράση της ναλορφίνης διαμεσολαβείται από έναν υποδοχέα, που αργότερα ονομάστηκε κ-υποδοχέας, ο οποίος διαφέρει από τον υποδοχέα της μορφίνης. Στοιχεία για την ύπαρξη πολλαπλών υποδοχέων, μ, κ και σ, προέκυψαν από την εκδήλωση διαφορετικών ειδών φαρμακολογικής δραστηριότητας σε πειράματα που έγιναν με τους πρωτότυπους αγωνιστές μορφίνη, κεταζοκίνη και Ν-αλλυλνορμεταζοκίνη (SKF 10047). Η ύπαρξη του δ-υποδοχέα προτάθηκε με σκοπό να εξηγήσει το είδος της *in vitro* δραστηριότητας των εγκεφαλικών (των πρώτων ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων).

Μετά από εργαστηριακή δραστηριότητα τα τελευταία 20 χρόνια, είναι πλέον προφανές ότι υπάρχουν τρεις καλά καθορισμένοι ή «κλασσικοί» τύποι υποδοχέων: οι μ, οι δ και οι κ. Υπάρχουν επίσης φαρμακολογικές ενδείξεις για την ύπαρξη υποτύπων κάθε υποδοχέα και για άλλους τύπους νέων υποδοχέων που δεν έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς (ε, λ, ι,ζ). Ο σ-υποδοχέας δεν θεωρείται πλέον υποδοχέας οπιοειδών.(Corbett, McKnight και Henderson, 1999).



Εικόνα 11. Απεικόνιση υποδοχέων των οπιοειδών στον εγκέφαλο χοίρου *guinea*.



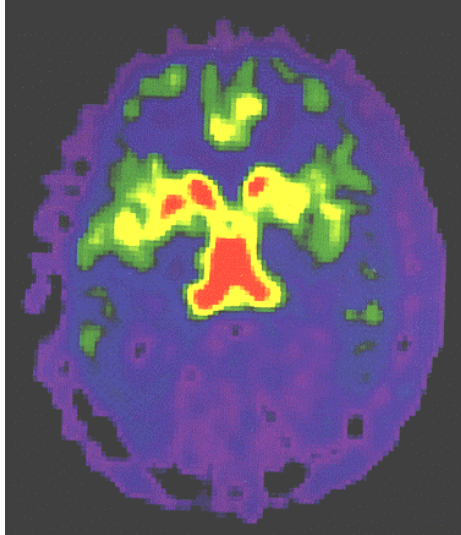
Εικόνα 12. Αυτοραδιογραφία των υποδοχέων των οπιοειδών στον υποθάλαμο και τα αμύγδαλα ενός πιθήκου *rhesus*

Οι Bockstaele, Colago, Moriwaki και Uhl (1996), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της ανοσοηλεκτρικής μικροσκοπίας, βρήκαν ότι ο μ -υποδοχέας των οπιοειδών (μ OR) κατανέμεται στα νοραδρενεργικά περικάρυα και στους δενδρίτες του υπομέλανα τύπου. Σε μία μεταγενέστερη έρευνα μελέτησαν τον εντοπισμό μιας αντιπεπτιδικής σειράς, μοναδικής στον μ -υποδοχέα, σε τομές που χαρακτηρίστηκαν και για την ύπαρξη του οπιοειδούς πεπτιδίου λευκίνοεγκεφαλίνη. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η λευκίνη-εγκεφαλίνη μπορεί να απελευθερώνεται με εξωκύττωση και να διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο για να προσδεθεί σε μ -υποδοχείς στους μετασυναπτικούς δενδρίτες ή δενδρίτες άλλων γειτονικών κυττάρων. Επίσης, μη-χαρακτηρισμένες απολήξεις που

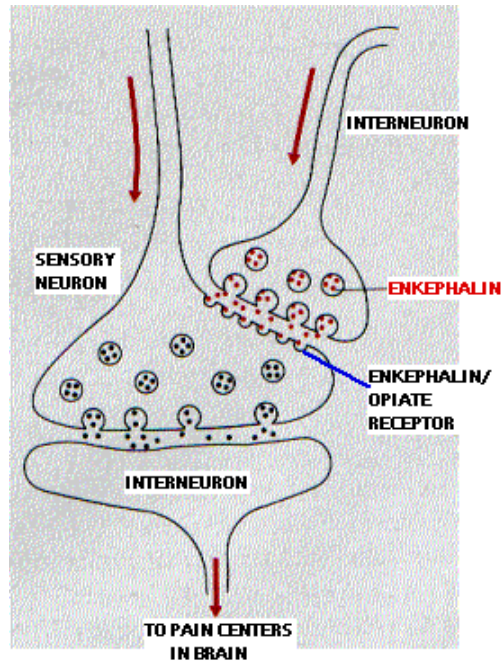
αποτίθενται σε δενδρίτες που περιέχουν μ-υποδοχείς μπορεί να περιέχουν άλλα οπιοειδή πεπτίδια, όπως τη μεθιονινοεγκεφαλίνη.

Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν διάφορες περιοχές, όπου τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια αλληλεπιδρούν με μ-υποδοχείς στον υπομέλανα τόπο και μπορεί να παρέχουν ένα ανατομικό υπόστρωμα για την εμπλοκή του υπομέλανα τόπου στους μηχανισμούς της εξάρτησης και της απόσυρσης από τα οπιούχα (Bockstaele, Colago, Moriwaki και Uhl, 1996).

Η μελέτη των αντιδράσεων των επίμυων από τους οποίους λείπει ένας από τους μ, κ και δ υποδοχείς στους αγωνιστές των οπιοειδών διασαφηνίζει την βιολογική δραστηριότητα του κάθε υποδοχέα. Είναι προφανές ότι η ενεργοποίηση των μ υποδοχέων προκαλεί ένα ευρύ φάσμα βιολογικών φαινομένων, που αντικατοπτρίζει την φαρμακολογική ταυτότητα των οπιούχων που χρησιμοποιούνται κλινικά (μορφίνη, μεθαδόνη, φεντανύλη) ή ως εθιστικές ουσίες (ηρωίνη). Γι' αυτό ο μ υποδοχέας αναπαριστά την κύρια μοριακή πύλη για την πρόκληση οπιοειδούς αναλγησίας και εθισμού. Η ενεργοποίηση του κ υποδοχέα προκαλεί αναλγησία και δυσφορία. Η ενεργοποίηση του δ υποδοχέα προκαλεί αναλγησία, ενώ η ενίσχυση και η εξάρτηση από δ αγωνιστές φαίνεται να μετριάζονται από τον μ υποδοχέα. Επίσης είναι γνωστό ότι μπορεί να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ μ και δ συστημάτων υποδοχέων, ενώ οι κ υποδοχείς φαίνεται να δρουν ανεξάρτητα από τους άλλους δύο (Kieffer και Gavériaux-Ruff, 2002).



Εικόνα 13. Απεικόνιση των υποδοχέων των οπιοειδών στον ανθρώπινο εγκέφαλο



Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας ενός υποδοχέα οπιοειδών

3.4 Λειτουργία του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών

Το σύστημα αναλγησίας των οπιοειδών φαίνεται να λειτουργεί ως εξής: το αρχικό αποτέλεσμα των οπιοειδών αναλγητικών είναι να διεγείρουν νευρώνες της περιωδραγωγού φαιάς ουσίας. Μία αύξηση στην πυροδότηση κυττάρων σ' αυτήν την περιοχή, ακολουθεί τη χορήγηση μορφίνης, ένα αποτέλεσμα που είναι παρόμοιο με την ηλεκτρική διέγερση. Κύτταρα της περιωδραγωγού φαιάς ουσίας προβάλλουν στον μέγα πυρήνα της ραφής, που φαίνεται να είναι ένας βασικός σύνδεσμος προς το νωτιαίο μυελό. Κύτταρα του πυρήνα της ραφής, που χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή τη σεροτονίνη, προβάλλουν απευθείας στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού. Περιοχές του πυρήνα της ραφής αναστέλλουν τις αναλγητικές επιδράσεις της μορφίνης, όπως είναι αναμενόμενο. Παρομοίως, ουσίες που εμποδίζουν τη σύνθεση της σεροτονίνης, αναστέλλουν επίσης την αναλγησία που προκαλείται από τη μορφίνη, ίσως αποδυναμώνοντας την οδό από τον πυρήνα της ραφής προς τα ραχιαία κέρατα. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι απολήξεις των σεροτονινεργικών νευρώνων του πυρήνα της ραφής συνάπτονται επί νευρώνων που περιέχουν ενδορφίνες, μέσα στα ραχιαία κέρατα.

Το σύστημα οπιοειδών έχει μελετηθεί από τη φαρμακολογία για περίπου τρεις δεκαετίες. Παράγωγα της μορφίνης και μεταγενέστεροι αγωνιστές κι ανταγωνιστές με επιλεκτικότητα για τους μ , κ και δ υποδοχείς χρησιμοποιήθηκαν για να δείξουν ότι το ενδογενές σύστημα οπιοειδών ρυθμίζει α) πληροφορίες που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του πόνου, με συμμετοχή των μ , κ και δ υποδοχέων β) την ομοιόσταση που σχετίζεται με την ηδονή, που βασίζεται κυρίως στις ενισχυτικές ιδιότητες των μ και δ αγωνιστών και στην ανασταλτική δραστηριότητα των χημικών ενώσεων που προσδένονται στους κ υποδοχείς και γ) τις αντιδράσεις στο στρες, με συμμετοχή κυρίως των μ και δ υποδοχέων. Η φαρμακολογική διερεύνηση οδήγησε επίσης στην εμπλοκή του συστήματος οπιοειδών σε πολλές άλλες φυσιολογικές αντιδράσεις, όπως η αναπνοή, η κινητικότητα του γαστρεντερικού και σε ενδοκρινικές και ανοσοποιητικές λειτουργίες (Kieffer και Gavériaux-Ruff, 2002).

Υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι τα ενδογενή οπιοειδή σχετίζονται με την ανταμοιβή, την αυτοχορήγηση διαφόρων ψυχοτρόπων ουσιών, τη σεξουαλική και την κοινωνική συμπεριφορά. Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο διαφορετικά πεδία στα οποία εμπλέκονται τα ενδογενή οπιοειδή, όντας παρόντα σε διαφορετικές κι απομακρυσμένες εγκεφαλικές περιοχές. Το ένα σχετίζεται με τη ρύθμιση διαδικασιών που σχετίζονται με τα κίνητρα και το άλλο με την εκτέλεση συγκεκριμένων συμπεριφορών. Τα ενδογενή οπιοειδή μπορεί επίσης να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην προδιαθεσιμότητα που έχει υποστηριχθεί για συγκεκριμένες ασθένειες, όπως ο εθισμός και ο αυτισμός, αλλά και κατά την εξέλιξη ασθενειών, όπως ο αλκοολισμός. (Van Ree, Niesink, Van Wolfswinkel, Ramsey, Kornet, Van Furth, Vanderschuren, Gerrits και Van Den Berg, 2000)

Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών αποτελείται από τρία γονίδια, πρόδρομα των οπιοειδών πεπτιδίων, κι από τρία γονίδια υποδοχέων (ένα για κάθε υποδοχέα). Η ανάλυση της αυθόρμητης συμπεριφοράς σε μεταλλαγμένα ποντίκια έχει αποδείξει σημαντικούς και ξεχωριστούς ρόλους για κάθε γονίδιο, αναφορικά με τη ρύθμιση της κίνησης, της αντίληψης του πόνου και των συναισθηματικών αντιδράσεων.

3.4.1 Ενδογενή οπιοειδή και κινητική δραστηριότητα

Αναφορικά με την κινητική δραστηριότητα, η συγκριτική ανάλυση σε στελέχη επίμυων τα οποία δεν διέθεταν έναν από τους τρεις υποδοχείς οπιοειδών υποστηρίζει τη

θεωρία, ότι η ενδογενής δραστηριότητα των μ , δ και κ υποδοχέων είτε αυξάνει, είτε μειώνει, είτε δεν επιδρά καθόλου στην κίνηση αντίστοιχα και καταδεικνύει επίσης μία σαφή εμπλοκή για κάθε υποδοχέα στη ρύθμιση της κίνησης.

3.4.2 Ενδογενή οπιοειδή και πόνος

Για την εκτίμηση της εμπλοκής του συστήματος οπιοειδών στον έλεγχο του πόνου, όπως και για την εξακρίβωση της συμβολής του κάθε υποδοχέα ή πεπτιδίου οπιοειδών στην αντίληψη αλγογόνων ερεθισμάτων, μελετήθηκε το κατώφλι του πόνου με τη χρησιμοποίηση μιας ποικιλίας μοντέλων πόνου. Έγινε εφαρμογή έντονων αλγογόνων ερεθισμάτων (θερμικών, μηχανικών, χημικών), όπως επίσης και μοντέλων χρόνιου πόνου (φλεγμονές, νευροπάθειες). Στα μοντέλα του έντονου πόνου η αφαίρεση ενός οπιοειδούς πεπτιδίου ή υποδοχέα γενικά αυξάνει την ευαισθησία σε έντονα αλγογόνα ερεθίσματα. Οι διαφορετικοί φαινότυποι που παρατηρήθηκαν στις διάφορες δοκιμές έδειξαν την εμπλοκή κάθε συστατικού του συστήματος οπιοειδών σε διάφορες μορφές έντονου πόνου (Kieffer και Gavériaux-Ruff, 2002).

Μελέτες του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια αλγογόνων εμπειριών συγκλίνουν στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου ως την περιοχή κλειδί για τον έλεγχο του πόνου. Μία πρόσφατη έρευνα επεκτείνει την κατανόηση του φαινομένου χαρακτηρίζοντας τη συγκεκριμένη περιοχή, ως κέντρο της ενδογενούς οπιοειδούς δραστηριότητας που ευθύνεται κυρίως για τις αρνητικές επιδράσεις του πόνου (Derbyshire, 2002).

Για τη διασαφήνιση των μηχανισμών του έντονου και του χρόνιου πόνου είναι σημαντικό να κατανοήσουμε πώς τα νωτιαία συστήματα διέγερσης επηρεάζουν την αναλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή. Η ουσία P αποτελεί τον νευροδιαβιβαστή/νευροτροποποιητή των νωτιαίων συστημάτων διέγερσης που δρουν σε συνεργασία με τα ενδογενή συστήματα οπιοειδών για τη ρύθμιση των αναλγητικών αντιδράσεων σε αλγογόνα ερεθίσματα. Μια ομάδα ερευνητών προχώρησε στη σύνθεση και το φαρμακολογικό χαρακτηρισμό ενός χημικού πεπτιδίου που περιέχει λειτουργικά τμήματα του ενδογενούς οπιοειδούς ενδομορφίνη-2 (EM-2) και της ουσίας P. Η επανειλημμένη χορήγηση του συγκεκριμένου χημικού μορίου, που ονομάστηκε ESP7, στο νωτιαίο μυελό του επίμυος προκαλεί αναλγησία εξαρτώμενη από τα οπιοειδή, που δεν χάνει την ισχύ της για πάνω από πέντε ημέρες. Αντίθετα η επανειλημμένη

χορήγηση ESP7 με την ταυτόχρονη αναστολή των υποδοχέων της ουσίας P οδηγεί σε προοδευτική απώλεια της αναλγητικής ικανότητας και στην ανάπτυξη ανοχής. Επιπλέον, ζώα που έχουν αναπτύξει ανοχή επανακτούν απόλυτα την ευαισθησία στα οπιοειδή μετά τη χορήγηση ESP7, υποδεικνύοντας ότι η ταυτόχρονη ενεργοποίηση των υποδοχέων της ουσίας P είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ανταπόκρισης στα οπιοειδή (Foran, Carr, Lipkowski, Maszczyńska, Marchand, Misicka, Beinborn, Korin και Kream, 2000).

Η έκθεση στο στρες προκαλεί αναλγησία, που μπορεί να αντιστραφεί μερικώς από ανταγωνιστές των οπιοειδών. Έχει προταθεί ότι η απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων είναι υπεύθυνη για την αναλγησία που προκαλείται μετά από στρες. Φαρμακολογικές μελέτες έχουν εμπλέξει τους μ και δ υποδοχείς σ' αυτού του είδους την αναλγησία.

3.4.3 Ενδογενή οπιοειδή και συναίσθημα

Υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία ότι τα οπιοειδή μπορούν να τροποποιήσουν συναισθηματικές αντιδράσεις. Από πειράματα που έγιναν προκύπτει η εμπλοκή μάλλον των δ υποδοχέων. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εγκεφαλίνες θα μπορούσαν να δρουν καταπραυντικά για υπερβολικές ή για καταθλιπτικές αντιδράσεις σε στρεσογόνα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Kieffer και Gavériaux-Ruff, 2002).

Δεδομένα που συνδέουν τα ενδογενή οπιοειδή με τις συναισθηματικές αντιδράσεις προέκυψαν από μία έρευνα των Blood και Zatorre (2001) σχετικά με τις εγκεφαλικές περιοχές που συνδέονται με τις αντιδράσεις ευχαρίστησης κατά την ακρόαση μουσικής. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Μετρήθηκαν οι μεταβολές της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της ακρόασης της μουσικής που επέλεξε το κάθε άτομο, ως αυτή που του προκαλούσε τα πιο ευχάριστα συναισθήματα. Καθώς εντείνονταν τα ευχάριστα συναισθήματα των συμμετεχόντων, παρατηρήθηκαν αυξομειώσεις της εγκεφαλικής ροής σε εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με την ενίσχυση/ανταμοιβή, το συναίσθημα και την εγρήγορση συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού ραβδωτού, του μέσου εγκεφάλου, της αμυγδαλής, του κογγικού μετωπικού φλοιού και του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού. Αυτές οι

εγκεφαλικές δομές είναι γνωστό ότι ενεργοποιούνται και μετά από άλλα ευφοριογόνα ερεθίσματα, όπως η τροφή, το σεξ και η λήψη ψυχοδραστικών ουσιών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ενίσχυση και η ανταμοιβή μετά από χορήγηση ψυχοδραστικών ουσιών εμπλέκουν την ενεργοποίηση περιοχών, όπως το κοιλιακό ραβδωτό (και κυρίως τον επικλινή πυρήνα και την κοιλιακή ωχρά σφαίρα), το VTA, την αμυγδαλή, τον υπόκαμπο και τον υποθάλαμο και περιοχές του ραχιαίου μέσου εγκεφάλου, όπως η PAG και ο σκελαιογεφυρικός καλυπτρικός πυρήνας. Όπως αναφέρεται παρακάτω αρκετές από αυτές τις περιοχές σχετίζονται άμεσα με το ενδορφινικό σύστημα. Έτσι προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα ενδογενή οπιοειδή σχετίζονται άμεσα με τις συναισθηματικές αντιδράσεις (Blood και Zatorre, 2001).

Από μία άλλη μελέτη προέκυψε ότι επίμυες χωρίς μ και δ υποδοχείς παρουσιάζουν αντίθετες μεταβολές στις συναισθηματικές αντιδράσεις τους. Έγινε σύγκριση των συμπεριφορικών αντιδράσεων επίμυων που δεν διέθεταν μ , δ και κ υποδοχείς αντίστοιχα, σε διάφορα μοντέλα άγχους και κατάθλιψης. Δεν παρουσιάστηκε κάποια μεταβολή στη συμπεριφορά των επίμυων που τους έλειπαν οι κ υποδοχείς. Αντίθετα παρατηρήθηκαν μεταβολές στους επίμυες από τους οποίους έλειπαν οι δ και μ υποδοχείς. Επίσης παρατηρήθηκαν σταθερές αγχώδεις και καταθλιπτικές αντιδράσεις σε επίμυες χωρίς δ υποδοχείς, γεγονός που υποδεικνύει ότι η δραστηριότητα των δ υποδοχέων συμβάλλει στη βελτίωση της διάθεσης. Ίσως δηλαδή ο δ υποδοχέας που θεωρήθηκε ένας σημαντικός στόχος για την κλινική αντιμετώπιση του πόνου, θα πρέπει επίσης να ληφθεί σοβαρά υπόψη και για την αντιμετώπιση του εθισμού και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με τη διάθεση (Filliol, Ghzland, Chluba, Martin, Matthes, Simonin, Befort, Gaveriaux-Ruff, Dierich, LeMeur, Valverde, Maldonado και Kieffer, 2000).

Υπάρχουν επιπλέον ενδείξεις για το ρόλο των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, κυρίως της β -ενδορφίνης στις συναισθηματικές συμπεριφορές. Το φαινόμενο της αναλγησίας που προκαλείται από στρες και η μερική αναστολή του από τη ναλοξόνη υποδεικνύει ότι τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια απελευθερώνονται μετά από στρεσογόνα ερεθίσματα. Τα οπιοειδή πεπτίδια φαίνεται επίσης ότι παίζουν ρόλο σε καταστάσεις θετικής ενίσχυσης και ανταμοιβής. Επίσης, επίμυες που έχουν στερηθεί την τροφή και περιμένουν ή λαμβάνουν μια πολύ επιθυμητή τροφή παρουσίασαν μια αύξηση στον ουδό του πόνου. Ενώ τα επίπεδα της β -ενδορφίνης στον υποθάλαμο αυτών των επίμυων ήταν

ιδιαίτερα μειωμένα, τα επίπεδα δυνορφίνης παρέμειναν αμετάβλητα. Παρατηρήθηκε επίσης μια μείωση στις θέσεις των υποδοχέων των οπιειδών στον υποθάλαμο αλλά όχι σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Αυτά και άλλα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η β-ενδορφίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις συναισθηματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με την ανταμοιβή και συσχετίζεται με την ψυχική εξάρτηση σε ουσίες (Herz, 1997).

3.4.4 Ενδογενή οπιοειδή και αναπνοή

Σχετικά με την αναπνοή, υπάρχουν στοιχεία ότι οι μ υποδοχείς συμμετέχουν στον έλεγχο της (Kieffer και Gavériaux-Ruff, 2002).

3.4.5 Ενδογενή οπιοειδή και εξαρτησιογόνες ουσίες

Τρεις τύποι υποδοχέων των οπιοειδών (μ, δ και κ) αναπαριστούν τους αντίστοιχους στόχους των βασικών οπιοειδών πεπτιδίων (β-ενδορφίνη, εγκεφαλίνες και δυνορφίνες). Οι ιδιότητες ανταμοιβής των ουσιών που δεσμεύονται στους μ και δ υποδοχείς προκαλούνται μέσω της ενεργοποίησης του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος που ανέρχεται από το VTA σε δομές του πρόσθιου εγκεφάλου. Απ' αυτές τις περιοχές ο επικλινής πυρήνας είναι ιδιαίτερα σημαντικός σχετικά με τη χρήση ουσιών. Αντίθετα δυσφορία προκαλείται από την ενεργοποίηση των κ υποδοχέων. Οι νευροχημικές εκδηλώσεις αυτών των αντιτιθέμενων επιδράσεων είναι οι αυξήσεις και οι μειώσεις, αντίστοιχα, της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των ενδογενών οπιοειδών συστημάτων είναι ότι κάτω από «φυσιολογικές» συνθήκες πολλά απ' αυτά παρουσιάζουν περιορισμένη ή και καμία δραστηριότητα. Ωστόσο αυτά τα συστήματα μπορούν να ενεργοποιηθούν π.χ., από στρες ή πόνο. Τέτοια ερεθίσματα οδηγούν στην απελευθέρωση οπιοειδών πεπτιδίων, τα οποία μπορεί μετά να δράσουν είτε σε γειτονικές συνάψεις που φέρουν υποδοχείς οπιοειδών, είτε μπορούν να μεταφερθούν σε απομακρυσμένες περιοχές και να προκαλέσουν π.χ., ενδοκρινικές δραστηριότητες. Σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να αναγνωρίσουμε τα συγκεκριμένα πεπτίδια που απελευθερώνονται *in vivo* αλλά σ' αυτό το σημείο οι

ανταγωνιστές των οπιούχων αποδείχτηκαν ισχυρά εργαλεία για την αποκάλυψη της ενεργοποίησης των ενδογενών οπιοειδών συστημάτων κάτω από φυσιολογικές ή φαρμακολογικές συνθήκες. Το τελευταίο συνιστά ένα τρόπο προσέγγισης στη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του οιοπνεύματος και των οπιοειδών συστημάτων.

Υπάρχουν σήμερα σημαντικές ενδείξεις, ότι η ικανότητα μιας ουσίας να ενεργοποιεί τα ενδογενή συστήματα ανταμοιβής καθορίζει την ιδιότητα της ουσίας να προκαλεί εξάρτηση με τις επακόλουθες εθιστικές συνέπειες. Είναι τώρα εξακριβωμένο ότι τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις οδούς ανταμοιβής.

Λίγο μετά την ανακάλυψη των ενδογενών πεπτιδίων είχε υποτεθεί ότι αυτά τα πεπτίδια μπορεί να αποτελούν τους διαμεσολαβητές των ευφορικών καταστάσεων στον εγκέφαλο. Πολυάριθμα ερευνητικά δεδομένα στηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Επιπλέον, κάποιος θα περίμενε ότι η χρήση των ανταγωνιστών των οπιούχων, όπως η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη, θα είχαν αντίθετες επιδράσεις προκαλώντας αποστροφή ή δυσφορία. Παρόλο που αυτό φάνηκε να ισχύει σε κάποιες μελέτες σε φυσιολογικά άτομα, τα αποτελέσματα δεν φαίνεται να συμφωνούν μεταξύ τους. Οι μελέτες σε φυσιολογικά άτομα, των οποίων τα ευρήματα δεν συμφωνούν με μελέτες που έγιναν σε ζώα μπορεί να καταδεικνύουν χαμηλό ενδογενή οπιοειδή τόνο στις οδούς ανταμοιβής κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Μία ποικιλία μοντέλων που έχουν εφαρμοστεί σε ζώα, συμπεριλαμβανομένων της αυτοχορήγησης, του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού και της εξαρτημένης προτίμησης σχέσης, έχουν εφαρμοστεί για τον καθορισμό των ενισχυτικών ιδιοτήτων των οπιούχων. Αποτελέσματα που προέκυψαν μ' αυτές τις μεθόδους παρέχουν μια εκτίμηση της ενίσχυσης που προκαλείται απ' αυτές τις ουσίες. Τα οπιούχα που εμφανίζουν συγγένεια με τους μ και δ υποδοχείς αυτοχορηγούνται, ενώ αυτά που εμφανίζουν συγγένεια με τους κ υποδοχείς δεν έχουν τέτοια επίδραση (πρέπει να χορηγηθούν ενδοκοιλιακά στον εγκέφαλο ICV).

Πιο πρόσφατα πειράματα που εφάρμοσαν την εξαρτημένη προτίμηση θέσης σε επίμυες έδειξαν ότι τα οπιούχα έχουν ενισχυτικές ή αποστροφικές επιδράσεις, ανάλογα με τον τύπο υποδοχέα, με τον οποίο αλληλεπιδρούν: οι υποδοχείς των μ υποδοχέων προκαλούν δόσοεξαρτώμενη προτίμηση για τη θέση με την οποία σχετίζεται η ουσία, ενώ οι εκλεκτικοί κ αγωνιστές προκαλούν αποστροφή θέσης. Παρόμοιες επιδράσεις διπλής

κατεύθυνσης παρατηρήθηκαν, όταν οπιοειδή πεπτίδια χρησιμοποιήθηκαν ως φάρμακα για την εξαρτημένη μάθηση : προτίμηση θέσης μετά από β-ενδορφίνη, αποστροφή θέσης μετά από E-2078 (ένα παράγωγο της δυνορφίνης). Η DPDPE, ένας αγωνιστής των δ υποδοχέων, επίσης προκάλεσε προτίμηση θέσης. Επίσης, είναι προφανές ότι ενίσχυση μπορεί να προκύψει από την ενεργοποίηση των μ ή των δ υποδοχέων. Αντίθετα οι κ αγωνιστές προκαλούν καταστάσεις αποστροφής.

Εξαρτημένη αποστροφή θέσης προκαλείται όχι μόνο από αγωνιστές των κ υποδοχέων αλλά και από τον ανταγωνιστή ναλοξόνη. Μια παρόμοια επίδραση παρατηρείται με τον εκλεκτικό ανταγωνιστή των μ υποδοχέων CTOP. Αυτά τα ευρήματα σε πειράματα με ζώα υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός ενδογενούς συστήματος ανταμοιβής που διαμεσολαβείται από τους μ υποδοχείς, η δυσλειτουργία του οποίου οδηγεί σε καταστάσεις αποστροφής.

Το εγκεφαλικό β-ενδορφινικό σύστημα. Όσον αφορά την ταυτότητα και τον εντοπισμό των ενδογενών οπιοειδών που εμπλέκονται στις διαδικασίες ανταμοιβής, η β-ενδορφίνη φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Νημάτια που περιέχουν β-ενδορφίνη που ξεκινούν από τον τοξοειδή πυρήνα του βασικού-έσω υποθαλάμου προβάλλουν πολλές εγκεφαλικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων και δομών του μεταχιακού συστήματος, όπως το VTA και ο επικλινής πυρήνας. Η β-ενδορφίνη αυτοχορηγείται ενδοκοιλιακά σε επίμυες και πιθήκους και προκαλεί προτίμηση θέσης. Η λειτουργική σημασία της ενδογενούς β-ενδορφίνης για την ανταμοιβή προκύπτει επίσης από πειραματικά δεδομένα σε επίμυες με αμφίπλευρες βλάβες του βασικού-έσω υποθαλάμου. Τέτοια ζώα, η υποθαλαμική αναλογία της β-ενδορφίνης των οποίων, είχε μειωθεί σημαντικά, παρουσίασαν σημαντική μείωση στις αποστροφικές επιδράσεις της ναλοξόνης, ενώ η προτίμηση θέσης που προκαλούσε η μορφίνη δεν επηρεάστηκε. Η εξασθενημένη αποστροφική επίδραση του ανταγωνιστή των οπιούχων εξηγείται με βάση τη μειωμένη απελευθέρωση β-ενδορφίνης σε περιοχές του μεταχιακού συστήματος, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της τονικής δραστηριότητας μίας ενδογενούς οδού ανταμοιβής που διαμεσολαβείται από τη β-ενδορφίνη (Herz, 1997).

Έχει ερευνηθεί η συμμετοχή των κεντρικών συστημάτων οπιοειδών στην ενίσχυση που προκαλείται απ' αυτές τις ουσίες. Πρώτοι οι Belluzzi και Stein (1977) ανέφεραν ότι ζώα παρθένα στα οπιούχα αυτοχορηγούν άμεσα εγκεφαλίνες στις κοιλίες του εγκεφάλου.

Παρατήρησαν ότι η αυτοχορήγηση *leu5*-εγκεφαλίνης και *met5*-εγκεφαλίνης ήταν από δύο έως τέσσερις φορές συχνότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Belluzzi και Stein, 1977).

Έρευνες όμως έχουν διεξαχθεί και για τη συμμετοχή του συστήματος οπιοειδών στην ενισχυτική και εξαρτησιογόνο δράση και άλλων ψυχοτρόπων ουσιών, όπως η κοκαΐνη και το οινόπνευμα. Σχετικά με την κοκαΐνη, υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν ότι το ενδογενές σύστημα οπιοειδών μπορεί να εμπλέκεται σε συγκεκριμένες πλευρές του εθισμού στην ουσία. Ο μ -υποδοχέας κυρίως φαίνεται να εμπλέκεται στην αυτοχορήγηση κοκαΐνης. Επιπλέον, φαίνεται ότι ο αποκλεισμός των μ -, δ - και κ -υποδοχέων μπορεί να κάνει τα ζώα λιγότερο ευαίσθητα στην ενίσχυση που προκαλείται από κοκαΐνη, ενώ η ενεργοποίηση των κ -υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει στο αντίθετο (Van Ree, Niesink, Van Wolfswinkel, Ramsey, Kornet, Van Furth, Vanderschuren, Gerrits και Van Den Berg, 2000).

Οι Gerrits, Wiegant και Van Ree (1999) μελέτησαν τις αλλαγές ως προς την ενδογενή οπιοειδή δραστηριότητα, πριν και μετά την καθημερινή αυτο-χορήγηση από επίμυες, κοκαΐνης και αιθανόλης. Επετράπη σε επίμυες που δεν είχαν δεχθεί προηγουμένως τη χορήγηση ψυχοτρόπων ουσιών να αυτοχορηγήσουν ενδοφλεβίως κοκαΐνη και αιθανόλη για πέντε συνεχόμενες μέρες (6 ώρες την κάθε ημέρα). Αμέσως μετά την τελευταία χορήγηση της πέμπτης ημέρας χορηγήθηκε στους επίμυες [^3H]διπρενορφίνη και ακολούθως υποβλήθηκαν σε αυτοραδιογραφία. Παρατηρήθηκε μειωμένη δέσμευση της [^3H]διπρενορφίνης στον υποφλοιώδη εγκέφαλο μετά τη χορήγηση κοκαΐνης, αλλά όχι σε ζώα που αυτοχορηγούσαν αιθανόλη. Αυτές οι αλλαγές φάνηκε να αντικατοπτρίζουν μια άμεση ή έμμεση επίδραση της ουσίας στα ενδογενή συστήματα οπιοειδών. Πριν την ημερήσια χορήγηση, η δέσμευση της [^3H]διπρενορφίνης μειώθηκε σε περιορισμένες περιοχές του μεσοφλοιομεταιχμιακού συστήματος και του θαλάμου και στα ζώα που αυτοχορηγούσαν κοκαΐνη και σ'αυτά που αυτοχορηγούσαν αιθανόλη. Αυτά τα στοιχεία έδειξαν απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών τη στιγμή κατά την οποία η επιθυμία για κοκαΐνη και αιθανόλη είναι έντονη, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για την ακατάσχετη επιθυμία για την εθιστική ουσία και την υποτροπή εθισμένων χρηστών (Gerrits, Wiegant και Van Ree, 1999).

3.4.6 Ενδογενή οπιοειδή και σεξουαλική συμπεριφορά

Σχετικά με τη σεξουαλική συμπεριφορά, έχουν μελετηθεί για αιώνες οι επιδράσεις των οπιοειδών στη συνουσία στους άνδρες. Η έγχυση μικρών δόσεων β-ενδορφίνης στην έσω προοπτική περιοχή ανέστειλε τη σεξουαλική δραστηριότητα σε αρσενικούς επίμυες. Δεν επηρέασε ωστόσο την σεξουαλική κινητοποίηση. Ενδογενή οπιοειδή συστήματα στην έσω προοπτική περιοχή μπορεί να εμπλέκονται στη σεξουαλική δραστηριότητα, παρόλο που αυτά τα συστήματα βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας σε φυσιολογικούς, σεξουαλικά δραστήριους επίμυες. Άλλες περιοχές στον εγκέφαλο που φαίνεται ότι σχετίζονται με τις επιδράσεις των οπιοειδών στη σεξουαλική κινητοποίηση είναι το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινικό σύστημα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής και η οδός από το φλοιό στην έσω αμυγδαλή.

3.4.7 Ενδογενή οπιοειδή και κοινωνική συμπεριφορά

Επίσης, υπάρχουν ότι τα ενδογενή οπιοειδή συστήματα εμπλέκονται στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και σε διαταραχές των κοινωνικών σχέσεων. Αυτό μπορεί να έχει συνέπειες που σχετίζονται με παθολογικές λειτουργίες και με τη φαρμακοθεραπεία των ψυχικών διαταραχών, στις οποίες υπάρχουν μόνιμες δυσλειτουργίες αναφορικά με τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Τέτοιες είναι ο αυτισμός και οι διαταραχές συμπεριφοράς (Van Ree, Niesink, Van Wolfswinkel, Ramsey, Kornet, Van Furth, Vanderschuren, Gerrits και Van Den Berg, 2000).

Οι Dyakonova, Schürmann και Sakharov (2002) μελέτησαν τη δραστηριότητα του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών κατά τη διάρκεια κοινωνικών επαφών στους γρύλους *Gryllus bimaculatus*. Διαπίστωσαν ότι η χορήγηση του ανταγωνιστή των οπιοειδών ναλοξόνη στους γρύλους προκάλεσε την απελευθέρωση επιθετικότητας σε αρσενικά άτομα που είχαν το ρόλο του ηττημένου σε επιθετικές συγκρούσεις με άλλα αρσενικά, καθώς και σε θηλυκά άτομα.

Αυτό υποδεικνύει ότι κάποιοι νευροχημικοί μηχανισμοί για τον έλεγχο της επιθετικότητας μπορεί να είναι κοινοί και στα δύο φύλα. Είναι πιθανό ότι ένα χαμηλό επίπεδο επιθετικότητας που χαρακτηρίζει τα θηλυκά και τα κατώτερα αρσενικά

προκαλείται, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, από την ενεργοποίηση του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών.

Η ναλοξόνη δεν είχε καμία επίδραση στην επιθετική συμπεριφορά των νικητών και των απομονωμένων αρσενικών. Ο αγωνιστής των μ-υποδοχέων των οπιοειδών DAGO κατέστειλε την επιθετικότητα στα αρσενικά-νικητές και μείωσε το ποσοστό και τη διάρκεια των επιθετικών επαφών μεταξύ αρσενικών που είχαν πρόσφατα απομονωθεί. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι, κατά τη διάρκεια κοινωνικών επαφών, η δραστηριότητα του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών μπορεί να συμβάλει στην καταστολή της επιθετικότητας στα κατώτερα αρσενικά, όπως και στα θηλυκά άτομα. Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά σε διαφορές στην επιθετικότητα που σχετίζονται με την κοινωνική θέση.

Όπως στους γρύλους, έτσι και στα ποντίκια οι επιδράσεις των ανταγωνιστών των οπιοειδών εξαρτώνται από την κοινωνική εμπειρία ενός ζώου, υποδεικνύοντας ότι οι επιθετικές αλληλεπιδράσεις επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών. Η πρόκληση επιθετικότητας σε –υπό φυσιολογικές συνθήκες- μη επιθετικά άτομα από ανταγωνιστές των οπιοειδών είναι κοινή και στα ποντίκια.

Στα θηλαστικά, ο ρόλος του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών στη ρύθμιση επιθετικών και αμυντικών καταστάσεων έχει αποδειχθεί συγκριτικά μέσω φαρμακολογικών και γενετικών πειραμάτων. Τα οπιοειδή φαίνεται να εμπλέκονται με παρόμοιο τρόπο στη ρύθμιση της επιθετικότητας στα πουλιά και σε κατώτερα σπονδυλωτά (Dyakonova, Schürmann και Sakharov, 2002).

Οι ίδιοι ερευνητές (1999) μελέτησαν τη λειτουργία των ενδογενών οπιοειδών αναφορικά με τη συμπεριφορά απόδρασης και την κοινωνική κατάταξη των αρσενικών γρύλων. Απ' αυτήν την έρευνα προέκυψε ότι τα ενδογενή συστήματα οπιοειδών εμπλέκονται στην κατάθλιψη που προκαλείται μετά την απόδραση ενός γρύλου, όταν αυτός υποχρεούται να δεχθεί την κυριαρχία ενός άλλου (Dyakonova, Schürmann και Sakharov, 1999).

3.4.8 Ενδογενή οπιοειδή και ανοσοποιητικό σύστημα

Τα ενδογενή οπιοειδή σχετίζονται και με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αφού τα οπιοειδή επιδρούν άμεσα στην ανοσοποιητική λειτουργία, πρέπει να δρουν μέσω οπιοειδών υποδοχέων στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι υποδοχείς των οπιοειδών που βρίσκονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι συχνά ίδιοι ή παρόμοιοι με τους υποδοχείς των οπιοειδών που υπάρχουν στους νευρώνες, ιδιαίτερα οι κ- και δ-υποδοχείς. Επίσης, μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη στα λεμφοκύτταρα νέων υποδοχέων, επιλεκτικών στη μορφίνη (Bidlack, 2000).

Οι μ-, κ- και δ-οπιοειδείς χημικές ενώσεις μετατρέπουν την αντίσταση του οργανισμού σε μία ποικιλία μολυσματικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου και του ιού του έητζ(H.I.V.). Η φύση της ανοσοτροποποιητικής δραστηριότητας των οπιοειδών έχει υπάρξει το αντικείμενο πολλών ερευνών τα τελευταία δέκα χρόνια. Πληθαίνουν συνεχώς οι ενδείξεις ότι οι επιδράσεις των οπιοειδών στην ανοσοποιητική δραστηριότητα διαμεσολαβούνται σε διάφορα επίπεδα. Η ρύθμιση της φλεγμονώδους ανταπόκρισης φαίνεται να είναι στόχος αυτών των χημικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, όπως και η αντίδραση των κυττάρων σε διάφορα χημειοελκτικά μόρια. Επιπλέον, ευρήματα διαφόρων εργαστηρίων έχουν αποδείξει την επίδραση της θεραπείας με οπιοειδή στις αντισωματικές αντιδράσεις (McCarthy, Wetzel, Sliker, Eisenstein και Rogers, 2001).

3.4.9 Ενδογενή οπιοειδή και αρτηριακή πίεση

Επίσης έχει περιγραφεί μια στενή σχέση μεταξύ απολήξεων εγκεφαλικών περιαγγειακών αξόνων που περιέχουν ενδορφίνες και στους υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται στα εγκεφαλικά τριχοειδή αγγεία. Κατά τη διάρκεια αιμορραγικής υπότασης και σοκ υπάρχει μία υπερπαραγωγή ενδορφινών. Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις εγκεφαλοαγγειακές αντιδράσεις όταν η πίεση είναι φυσιολογική, μπορεί όμως να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς που εξασφαλίζουν τη σταθερότητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια πτώσης της αρτηριακής πίεσης και μπορεί να συμμετέχουν στη διατήρηση της εγκεφαλικής και

νωτιαίας ευαισθησίας στο διοξείδιο του άνθρακα κατά τη διάρκεια βαθιάς αιμορραγικής υπότασης (Sandor, 1999).

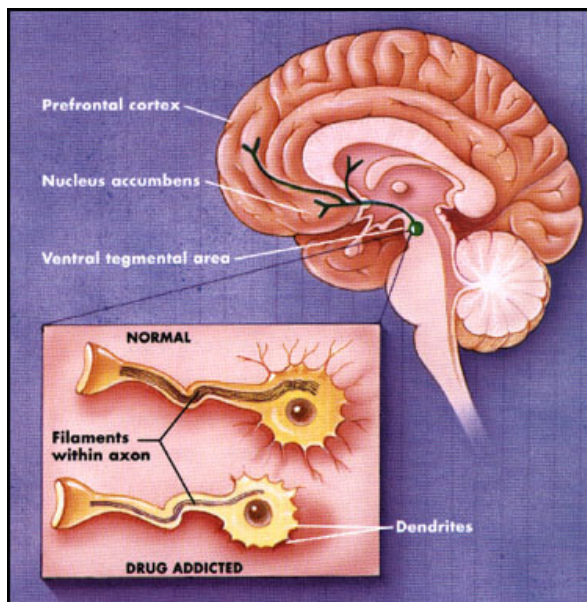
Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, τα ενδογενή οπιοειδή εμπλέκονται σε ένα μεγάλο φάσμα λειτουργιών που σχετίζονται με τη λειτουργία του οργανισμού αλλά και τη συμπεριφορά γενικότερα. Πολυάριθμες μελέτες έχουν συμβάλει στην διασαφήνιση του αριθμού και του είδους των πεπτιδίων και των υποδοχέων που εμπλέκονται στο σύστημα των οπιοειδών αλλά και των περιοχών που επηρεάζονται απ' αυτό το σύστημα. Η περαιτέρω διερεύνηση θα συμβάλει στην αξιοποίηση και εφαρμογή των αποκτηθεισών γνώσεων για την επίλυση δυσλειτουργιών που σχετίζονται με το ενδογενές σύστημα οπιοειδών, όπως π.χ., ο εθισμός σε εξαρτησιογόνες ουσίες.

Β' ΜΕΡΟΣ

4. Η χρήση των οπιούχων και οι επιδράσεις της

4.1 Ο μηχανισμός δράσης των εξαρτησιογόνων ουσιών στον εγκέφαλο

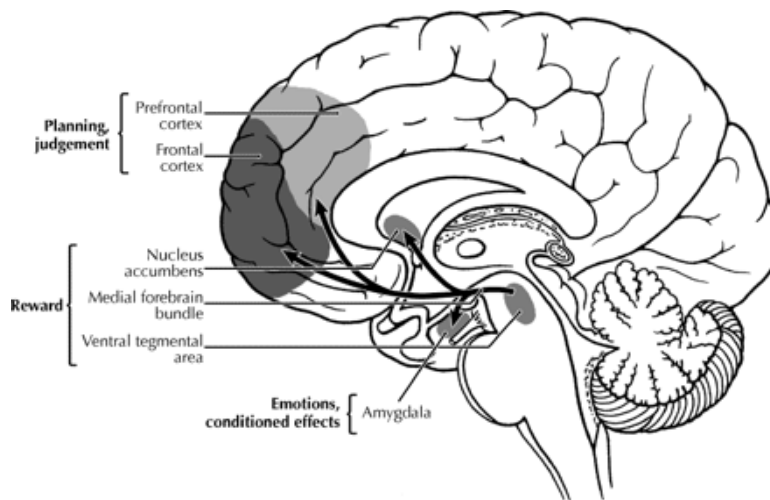
Οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούν οι άνθρωποι διαφέρουν δομικά και έχουν διαφορετικές συμπεριφορικές επιδράσεις στο χρήστη. Παρ'όλα αυτά όλες έχουν κάτι κοινό: επηρεάζουν το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, που είναι βασικό για την έναρξη και τη διατήρηση συμπεριφορών σημαντικών για την επιβίωση (λήψη τροφής, σεξουαλική δραστηριότητα). Οι ερευνητές έχουν συμπεράνει ότι συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου εμπλέκονται σε διαδικασίες ανταμοιβής, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι οι επίμυες θα πίεζαν ένα μοχλό με σκοπό να διεγείρουν ηλεκτρικά συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και όχι άλλες. Η έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα(MFB), που συνδέει το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο με τον επικλινή πυρήνα ήταν η περιοχή που πρώτη αναγνωρίστηκε μ' αυτόν τον τρόπο.



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση των περιοχών που ευθύνονται για την πρόκληση εθισμού

Άλλες νευροδιαβιβαστικές οδοί που ξεκινούν από το VTA και τον επικλινή πυρήνα και νευρώνουν κι άλλες περιοχές του μεταιχμιακού (αμυγδαλή) και του φλοιού που είναι

σημαντικές για την έκφραση των συναισθημάτων, την αντιδραστικότητα σε υποθετικούς ρόλους, το σχεδιασμό και την κρίση έχουν επίσης σχετιστεί με τις διαδικασίες ανταμοιβής. Παρόλο που η MFB αποτελείται από νευρώνες που απελευθερώνουν ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη και σεροτονίνη, η ντοπαμινεργική προβολή είναι αυτή που σχετίζεται πιο στενά με την ανταμοιβή. Επιπλέον, φυσικοί και μη φυσικοί ενισχυτές (λήψη τροφής, σεξ, εξαρτησιογόνες ουσίες) έχει αποδειχτεί ότι ενεργοποιούν αυτή τη ντοπαμινεργική οδό, που είναι επίσης γνωστή ως μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδός, αυξάνοντας τα επίπεδα της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Από μία εξελικτική σκοπιά αυτό το κύκλωμα ανταμοιβής του εγκεφάλου έχει διασφαλίσει την επιβίωση δίνοντας προτεραιότητα σε πρωταρχικές δραστηριότητες, όπως αυτή της αναπαραγωγής. Οι εξαρτησιογόνες ουσίες μπορούν να επηρεάζουν το σύστημα ανταμοιβής, είτε επηρεάζοντας άμεσα τη ντοπαμίνη, είτε μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα άλλων νευροδιαβιβαστών που ασκούν μια τροποποιητική επίδραση στη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό. Οι νευροδιαβιβαστικές οδοί του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), των οπιοειδών, της σεροτονίνης, καθώς και οι χολινεργικές και νοραδρενεργικές οδοί έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν σε διάφορα σημεία της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού και τροποποιούν τη δραστηριότητά της.



Εικόνα 21. Σχηματικό διάγραμμα του ανθρώπινου εγκεφάλου που απεικονίζει κάποιες βασικές περιοχές και νευροδιαβιβαστικές οδούς που εμπλέκονται στις διαδικασίες ανταμοιβής

Η απόκτηση περισσότερης γνώσης σχετικά με τους μηχανισμούς, με τους οποίους διάφορες εξαρτησιογόνες ουσίες μεταβάλλουν τη δραστηριότητα αυτού του νευρωνικού συστήματος έχει οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση των νευροβιολογικών βάσεων του εθισμού και στη δημιουργία αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών.

4.2 Ο μηχανισμός δράσης των οπιούχων

Τα οπιούχα, όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη, χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική για την ανακούφιση του πόνου. Αυτή η κατηγορία ψυχοδραστικών ουσιών όμως, μπορεί επίσης να προκαλέσει έντονες ευφοριογόνες δράσεις που ακολουθούνται από συναισθήματα ευεξίας από το χρήστη, όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην κατάχρηση και τελικά στον εθισμό. Έρευνες που έγιναν με ζώα υποδεικνύουν ότι, όπως και τα ψυχοσεωμιμητικά, τα οπιούχα φαίνεται να διαμεσολαβούν τις ενισχυτικές τους επιδράσεις επηρεάζοντας τη μεσομεταιχμιακή οδό, αν και όχι άμεσα.

Τα οπιούχα ενισχύουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων του VTA. Έχει δειχτεί ότι αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης των μ υποδοχέων που βρίσκονται στους GABAεργικούς νευρώνες στο VTA, οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας των ντοπαμινεργικών νευρώνων του VTA. Τα οπιούχα έχουν επίσης επιδράσεις σχετιζόμενες με τη ντοπαμίνη στον επικλινή πυρήνα, οι οποίες σχετίζονται με την ανταμοιβή που προκαλείται από τα οπιούχα. Ανάμεσα στα ευρήματα που υποστηρίζουν την ύπαρξη τέτοιων μηχανισμών περιλαμβάνεται και το ότι η αυτοχορήγηση μορφίνης και ηρωίνης μπορεί να τροποποιηθεί εμποδίζοντας τη δράση του GABA στο VTA και των υποδοχέων των οπιοειδών στον επικλινή πυρήνα (Tomkins και Sellers, 2001).

Μετά από έρευνα παρατηρήθηκε μείωση των οπιοειδών πεπτιδίων σε προσαγωγούς νευρώνες του υπομέλανος τόπου και περιοχές κοντά στον υπομέλινα τόπο σε επίμυες εθισμένους στη μορφίνη. Επιπλέον η μείωση που παρατηρήθηκε στο mRNA της προεγκεφαλίνης σε περιοχές του μυελού, όπως η PGI, που ως γνωστόν ευθύνεται για την εισαγωγή οπιοειδών στον υπομέλινα τόπο, υποδεικνύει ότι η γονιδιακή έκφραση των οπιοειδών πεπτιδίων μειώνεται μετά από χρόνια χορήγηση μορφίνης. Η μείωση των

ενδογενών οπιοειδών σε προσαγωγούς νευρώνες του υπομέλανος τόπου πιθανώς επηρεάζει τη φυσιολογική δραστηριότητα των νευρώνων του υπομέλανος τόπου. Τέλος παρατηρήθηκε μείωση της εγκεφαλίνης (πιθανώς σε γλουταμινεργικούς νευρώνες) σε άξονες που απολήγουν σε νευρώνες του υπομέλανος τόπου. Αυτό μπορεί να συμβάλλει στην υπερδραστηριότητα αυτών των νευρώνων κατά τη διάρκεια απόσυρσης από τα οπιούχα (Van Bockstaele, Peoples, Menko, McHugh και Drolet, 2000).

Η χρόνια έκθεση στα οπιούχα προκαλεί βιοχημικές προσαρμογές στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Οι Skiair-Tavron και συν.(1996) έδειξαν ότι αυτές οι προσαρμογές οφείλονται σε δομικές αλλαγές στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του VTA. Νευρώνες του VTA από εγκεφαλικές τομές επίμυων που ήταν εθισμένοι στη μορφίνη ή ανήκαν στην ομάδα ελέγχου χρωματίστηκαν με κίτρινη φθορίζουσα βαφή. Η ταυτοποίηση των χρωματισμένων κυττάρων ως ντοπαμινεργικών ή μη έγινε με ανοσοϊστοχημικό προσδιορισμό των τομών για τυροσίνη υδροξυλάση. Η χρόνια χορήγηση μορφίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 25% της περιοχής και της περιμέτρου των ντοπαμινεργικών νευρώνων του VTA. Λόγω αυτής της μείωσης δεν υπήρξαν ανωμαλίες στο VTA, ούτε παρατηρήθηκε εκφύλιση ντοπαμινεργικών νευρώνων του VTA. Αυτή η μείωση του μεγέθους των κυττάρων εμποδίστηκε με συνακόλουθη χορήγηση ναλτρεξόνης, όπως και με ενδοκαλυπτική χορήγηση νευροτροφικού παράγοντα προερχόμενου από τον εγκέφαλο.

Αντίθετα η χρόνια χορήγηση μορφίνης δεν μετέβαλε το μέγεθος των μη-ντοπαμινεργικών νευρώνων στο VTA, ούτε επηρέασε το συνολικό αριθμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή. Οι αλλαγές που προαναφέρθηκαν μπορεί να σχετίζονται με τις μεταβολές στη ντοπαμινεργική λειτουργία που συνδέονται με τον εθισμό.

Μία πιθανή εξήγηση για τον τρόπο δράσης των οπιούχων στο VTA είναι ότι ενεργοποιούν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της περιοχής πολύ πιο έντονα κι επίμονα απ' ότι συμβαίνει υπό φυσιολογικές συνθήκες. Μετά από χρόνια έκθεση στα οπιούχα συμβαίνουν προσαρμογές στο VTA για να αντισταθμιστεί αυτή η ενεργοποίηση. Κατά την απουσία της ουσίας αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε ανεπαρκή λειτουργία του VTA και πιθανώς σε μία δυσάρεστη κατάσταση κατά τη διάρκεια απόσυρσης από την ουσία. Σύμφωνα μ' αυτή τη θεωρία οι δομικές αλλαγές στους νευρώνες του VTA θα μπορούσε

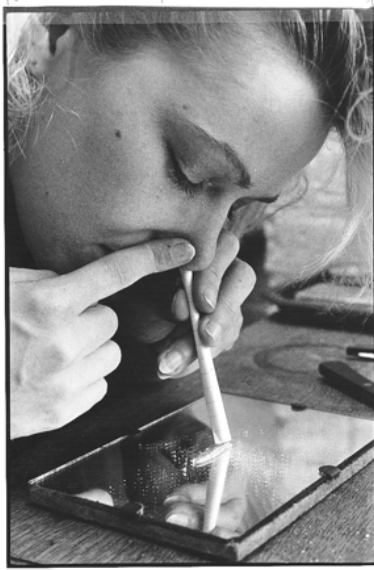
ν' αντικατοπτρίζει μία έλλειψη στη λειτουργική ικανότητα αυτών των κυττάρων, κάτι που πιθανώς συμβάλλει στην ανάπτυξη εξάρτησης.

Είναι επίσης πιθανό ότι οι αλλαγές που παρατηρούνται στη μορφολογία των ντοπαμινεργικών νευρώνων του VTA μετά από χρόνια έκθεση στη μορφίνη, να αντικατοπτρίζουν μια μορφή νευρωνικού τραυματισμού. Έμμεση υποστήριξη σ' αυτήν την πιθανότητα παρέχουν παρατηρήσεις ότι η χρόνια χορήγηση μορφίνης, όπως και η αυτο-χορήγηση ηρωίνης, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των νευρονηματίων και την αύξηση των επιπέδων της όξινης πρωτεΐνης των νευρογλοιακών ινιδίων στο VTA. Η πρωτεΐνη αυτή είναι μια πρωτεΐνη εμπλουτισμένη με αστροκύτταρα, που παράγεται συχνά ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση ή τον πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων.

Παρ'όλα αυτά είναι σημαντικό να δοθεί έμφαση στο ότι τα αλλαγμένα επίπεδα νευρονηματίων και ης όξινης πρωτεΐνης των νευρογλοιακών ινιδίων και οι αλλαγές στη νευρωνική μορφολογία του VTA που παρατηρείται μετά από χορήγηση μορφίνης, θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν νευροπλαστικές αλλαγές που σχετίζονται με αυξημένη ή μειωμένη λειτουργία αυτών των κυττάρων. Πράγματι κάποιος θα έπρεπε να είναι πολύ προσεκτικός, πριν χαρακτηρίσει τις παρατηρούμενες αλλαγές ως νευρωνικό τραυματισμό, τη στιγμή που ο εθισμός στα οπιούχα αντιμετωπίζεται με αγωνιστές των οπιοειδών, όπως η μεθαδόνη (Skiair-Tavron, Shi, Lane, Harris, Bunney και Nestler, 1996).

4.3 Οδοί χορήγησης

Τα οπιούχα προκαλούν μία έντονη αλλά παροδική αίσθηση ευφορίας. Η ηρωίνη είναι διαθέσιμη σε μορφή σκόνης, συχνά αναμεμιγμένη («κομμένη») με άλλες ουσίες, όπως ταλκ ή σκόνη λακτόζης. Μπορεί να ληφθεί με εισπνοή από τη μύτη («σνιφάρισμα»), από το στόμα, να καπνιστεί («κυνήγι του δράκου»), να ληφθεί με ένεση υποδόρια ή ενδοφλεβίως. Οι ταμπλέτες μπορούν να θρυμματιστούν και μετά να χρησιμοποιηθούν ενέσιμα (Gerada και Ashworth, 1997).



Εικόνα 15. «Σνιφάρισμα» ηρωίνης



Εικόνα 16. Κάπνισμα ηρωίνης

4.4 Εξάρτηση στα οπιούχα

Η διάγνωση κατά **DSM-IV** της **Εξάρτησης από οπιούχα** βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια της Εξάρτησης από Ουσίες:

Ένας δυσπροσαρμοστικός τύπος χρήσης ουσιών, που οδηγεί σε κλινικά σημαντική έκπτωση ή υποκειμενική ενόχληση, όπως εκδηλώνεται με τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω, που συμβαίνουν οποτεδήποτε μέσα στην ίδια χρονική περίοδο 12 μηνών:

(1) ανοχή, όπως ορίζεται με οποιοδήποτε από τα παρακάτω δύο:

(α) ανάγκη για έντονα αυξημένες ποσότητες της ουσίας για να επιτευχθεί τοξίκωση ή επιθυμητό αποτέλεσμα.

(β) έντονα ελαττωμένο αποτέλεσμα με συνεχή χρήση της ίδιας ποσότητας της ουσίας

(2) στερητικό σύνδρομο, όπως εκδηλώνεται με οποιοδήποτε από τα παρακάτω δύο:

(α) χαρακτηριστικό στερητικό σύνδρομο για την ουσία

(β) η ίδια (ή κάποια με στενή σχέση μ' αυτήν) ουσία λαμβάνεται για ν' ανακουφιστούν ή ν' αποφευχθούν στερητικά συμπτώματα

(3) η ουσία συχνά λαμβάνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ότι το άτομο είχε σκοπό

- (4) υπάρχουν επίμονη επιθυμία ή αποτυχημένες προσπάθειες του ατόμου να ελαττώσει ή να ελέγξει τη χρήση της ουσίας
- (5) ξοδεύεται πολύς χρόνος, σε δραστηριότητες απαραίτητες για να βρει την ουσία (π.χ., επισκέπτεται πολλαπλούς γιατρούς ή οδηγεί μακρινές αποστάσεις), χρησιμοποιώντας την ουσία ή για να συνέλθει από τ' αποτελέσματά της
- (6) σημαντικές κοινωνικές, επαγγελματικές ή ψυχαγωγικές δραστηριότητες εγκαταλείπονται ή μειώνονται λόγω της χρήσης της ουσίας
- (7) η χρήση της ουσίας συνεχίζεται παρά τη γνώση ότι έχει ένα επίτονο ή υποτροπιάζον σωματικό ή ψυχολογικό πρόβλημα που είναι πιθανό να έχει προκληθεί ή να παροξύνεται από την ουσία (Μάνος, 1997).

4.4.1 Ψυχολογική και φυσική εξάρτηση

Από καθαρά φαρμακολογική και τοξικολογική άποψη, η φαρμακευτική εξάρτηση συνήθως διακρίνεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την ψυχολογική ή ψυχική και τη φυσική ή σωματική.

Η *ψυχολογική εξάρτηση* έχει ορισμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα, τα σπουδαιότερα από τα οποία είναι:

1. Επιθυμία συνεχούς χρήσης ή κατάχρησης του φαρμάκου, που μπορεί να γίνεται και κατά διαλείμματα, με την έννοια της περιστασιακής χρήσης.
2. Απουσία ή μικρή τάση για αύξηση της δόσης.
3. Ψυχική μόνο εξάρτηση από κάποια ευχάριστη ενέργεια της φαρμακευτικής ουσίας.
4. Δυσάρεστα επακόλουθα, αν υπάρχουν, αφορούν κυρίως το χρήστη.

Η ένταση της ψυχολογικής εξάρτησης ποικίλλει ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο φάρμακο και την προσωπικότητα του ατόμου. Σε μερικές περιπτώσεις η επιθυμία για τη «δόση» είναι τόσο ισχυρή, ώστε μπορεί να οδηγήσει σε αντικοινωνική συμπεριφορά. Αυτό όμως, κατά γενική παραδοχή, συμβαίνει πολύ σπάνια.

Η *φυσική εξάρτηση* έχει τα εξής χαρακτηριστικά γνωρίσματα:

1. Ψυχαναγκαστική επιθυμία για την εξεύρεση και χρήση του φαρμάκου.
2. Σταθερή τάση για συνεχή αύξηση της δόσης.

3. Ψυχολογική αλλά και σωματική εξάρτηση από τη φαρμακολογική δράση της ουσίας, γεγονός που αποδεικνύεται από την εμφάνιση συνδρόμου στέρησης μετά από απότομη διακοπή του φαρμάκου.

4. Δυσάρεστα επακόλουθα υπάρχουν πάντοτε και αφορούν τόσο τον ίδιο το χρήστη, όσο και τον κοινωνικό περίγυρο γενικότερα (Μαρσέλος, 1997).

4.4.2 Έναρξη της χρήσης

Η πρώτη εμπειρία ενός χρήστη με τα οπιούχα είναι συνήθως δυσάρεστη. Κάποιοι χρήστες ωστόσο, αναφέρουν έντονη ευφορία με την πρώτη δόση. Η ηρωίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό γρήγορα. Στον εγκέφαλο η ουσία διακετυλιεται σε φαρμακολογικά ενεργή 6-μονοακετυλ μορφίνη και μετά μετατρέπεται σε μορφίνη (Gullotta, Adams, Montemayor, 1994).

Ένας χρήστης πρέπει να παίρνει ηρωίνη αρκετές φορές τη μέρα για μία η δύο εβδομάδες, πριν γίνει εμφανής ο εθισμός. Όταν αρχίζει η χρήση ηρωίνης, η πιο συχνή αντίδραση είναι η ναυτία και ο εμετός. Ανάλογα με η δόση και με την οδό χορήγησης, τη ναυτία και τον εμετό ακολουθεί ένα κύμα ευφορίας. Κατόπιν παρατηρείται μία άμεση ανακούφιση από το άγχος και την ένταση κι αυτό το **rush**(βιασύνη) ακολουθεί ένα αίσθημα χαλάρωσης, ηρεμίας και νύστας που διαρκεί πολλές ώρες. Ο χρήστης μπορεί να βρίσκεται σε μια κατάσταση μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης, που συνοδεύεται συχνά από οράματα. Ο χρήστης μπορεί να ξυπνήσει αλλά εξακολουθεί να βρίσκεται σε λήθαργο και δυσκολεύεται να διατηρήσει την προσοχή του (Avis, 1999).

4.4.3 Εγκατάσταση επιθυμίας για τη λήψη της ουσίας

Μετά από μια μεγάλη περίοδο αποχής οι χρήστες οπιούχων εμφανίζουν μια έντονη επιθυμία (**craving**) για λήψη της ουσίας. Ο Hyman (1996) πρότεινε ότι η μακροπρόθεσμη ενεργοποίηση του νευρωνικού κυκλώματος που συμμετέχει στις διεργασίες ενίσχυσης προκαλεί αλλαγές που οδηγούν σε δυσάρεστα συναισθήματα, όταν το άτομο απέχει από τη χρήση της ουσίας αλλά και προκαλούν συναισθηματικά θετικές αναμνήσεις ερεθισμάτων που σχετίζονται με την ουσία. Και οι δύο αυτές αλλαγές συμβάλλουν στην ακατάσχετη επιθυμία και στην υποτροπή. Στοιχεία που προέκυψαν

από έρευνες τόσο σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η μακροπρόθεσμη χρήση ουσιών όντως προκαλεί μακροπρόθεσμες αλλαγές.

Έτσι, για ένα άτομο με ιστορικό χρήσης ουσιών μία μικρή δόση της ουσίας αυξάνει την ακατάσχετη επιθυμία ή «όρεξη» για την ουσία. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και με ζώα του εργαστηρίου.

Υπάρχουν ωστόσο και άλλα ερεθίσματα που μπορούν να προκαλέσουν την αναζήτηση της ουσίας. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι στρεσογόνες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν πρώην χρήστες σε υποτροπή. Οι έντονες, ευφοριογόνες δράσεις της ουσίας τους βοηθούν να ξεχάσουν τις τρέχουσες δυσκολίες. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε επίμυες που είχαν πρόσφατα μάθει να αυτοχορηγούν κοκαΐνη ή ηρωίνη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ακατάσχετη επιθυμία για κάποια ουσία που οφείλεται στο στρες εξαρτάται από την έκκριση του CRF. Το CRF είναι ένα νευροπεπτίδιο που απελευθερώνεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση στο στρες (Carlson, 2001).

4.4.4 Νευρωνικοί μηχανισμοί

Ίσως οι πιο σημαντικές προσαρμογές που αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της χρόνιας χορήγησης οπιούχων συμβαίνουν σε νευρικά συστήματα που ευθύνονται για τη μετάβαση από την περιστασιακή στη συστηματική χρήση. Παρόλο που η αντοχή και η απόσυρση οπωσδήποτε συμβάλλουν σ' αυτή τη διαδικασία, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αύξηση της συστηματικής αυτοχορήγησης των οπιούχων αλλά και άλλων ουσιών φαίνεται να βρίσκονται σε περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, που θεωρείται ότι διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στις ενισχυτικές ιδιότητες των ψυχοδραστικών ουσιών, διαμεσολαβεί πολύ πιθανόν γι' αυτές τις διεργασίες. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες του μεσομεταιχμιακού εμπλέκονται στη διαμόρφωση συνδέσεων μεταξύ εμφανώς συνεξαρτόμενων ερεθισμάτων και ενισχυτικών ή απεχθών γεγονότων. Οι κοινές μακροπρόθεσμες προσαρμογές που προκαλούνται από τα οπιούχα κι από άλλες ουσίες σ' αυτό το σύστημα θα μπορούσαν να ευοδώσουν αυτές τις διαδικασίες κι έτσι να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση και τη διατήρηση της συστηματικής χρήσης ουσιών.

Οι δράσεις των οπιούχων επιτελούνται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων που συνδέονται με τις G πρωτεΐνες. Όπως ισχύει για όλους τους μεταβολοτροπικούς υποδοχείς, οι υποδοχείς των οπιοειδών ενεργοποιούν και τροποποιούν πολλαπλές οδούς δεύτερων αγγελιοφόρων που σχετίζονται με διαδικασίες μεταγωγής σήματος. Αυτές οι επιδράσεις είναι σημαντικές για την κατανόηση των πρώτων διεργασιών που οδηγούν στην ανάπτυξη ανοχής κι εξάρτησης σε κύτταρα που φέρουν υποδοχείς οπιοειδών (Williams, MacDonald, Christie και Manzoni, 2001).

Υπάρχουν ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι η ενισχυμένη δραστηριότητα των οπιούχων κατά τη διάρκεια εξάρτησης οφείλεται σε μία διαφοροποιημένη οδό μεταγωγής σήματος. Σε μία έρευνα παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα των οπιοειδών αγωνιστών των μ υποδοχέων στις GABAεργικές (αλλά όχι στις γλουταματεργικές) νευρωνικές απολήξεις στην περιυδραγωγό φαιά ουσία, μετά από χρόνια χορήγηση μορφίνης. Η απόσυρση από τα οπιούχα αυξάνει το εύρος των προκαλούμενων ανασταλτικών συναπτικών δυναμικών που διαμεσολαβούνται από τους GABA υποδοχείς και τη συχνότητα των αυθόρμητων GABAεργικών συναπτικών δυναμικών. Η εξάρτηση στα οπιούχα προκαλεί αποτελεσματική σύζευξη των μ υποδοχέων στην προσυναπτική αναστολή σε GABAεργικές νευρικές απολήξεις μέσω ανεξάρτητων διεργασιών της αδενυλικής κυκλάσης και της πρωτεϊνικής κινάσης A στην PAG. Ο πιθανός ρόλος αυτών των προσαρμογών στην έκφραση της συμπεριφοράς που σχετίζεται με το σύνδρομο στέρησης επιβεβαιώνεται από την αναστολή της GABAεργικής συναπτικής μεταβίβασης από την κλονιδίνη. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν έναν κυτταρικό μηχανισμό, με τον οποίο η απόσυρση από τα οπιούχα μπορεί να ενισχύει τη συναπτική νευροδιαβίβαση. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται με τα ευρήματα προηγούμενων ερευνών που έδειξαν ότι η συμπεριφορά που σχετίζεται με το σύνδρομο στέρησης εξασθενεί μετά από τη χορήγηση αναστολέων της πρωτεϊνικής κινάσης A στην PAG (Ingram, Vaughan, Bagley, Connor και Christie, 1998).

5.Ενίσχυση-Ανταμοιβή

Όταν ένα οπιούχο χορηγείται συστηματικά, ενεργοποιεί τους υποδοχείς των οπιοειδών που βρίσκονται σε νευρώνες σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου και προκαλεί μία ποικιλία επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων της αναλγησίας, της υποθερμίας, της

καταστολής και της ενίσχυσης. Οι υποδοχείς των οπιούχων της περιυδραγωγού φαιάς ουσίας ευθύνονται για την αναλγησία, της προοπτικής περιοχής για την υποθερμία και του μεσεγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού για την καταστολή. Όπως προαναφέρθηκε, οι υποδοχείς των οπιούχων στο VTA και στον επικλινή πυρήνα (μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα) σχετίζονται με τις ενισχυτικές επιδράσεις των οπιούχων.

Ωστόσο, άλλα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι τα οπιούχα μπορούν να προκαλέσουν ενίσχυση ανεξάρτητα από τις επιδράσεις τους στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι βλάβες στον επικλινή πυρήνα δεν εμποδίζουν την ενισχυτική δράση των οπιούχων. Για παράδειγμα, οι Gerrits και Vanree (1996) βρήκαν ότι βλάβες στον επικλινή πυρήνα, που κατέστρεψαν ντοπαμινεργικές απολήξεις και άξονες, μείωσαν τις πιέσεις μοχλού από επίμυες για ενδοφλέβιες ενέσεις κοκαΐνης αλλά δεν είχαν καμία επίδραση στις πιέσεις μοχλού για ενέσεις ηρωίνης. Οι Olmstead και Franklin (1996) βρήκαν ότι η καταστροφή όλων των κυττάρων του επικλινούς πυρήνα με καϊνικό οξύ είχε παρόμοιες επιδράσεις. Τα οπιούχα δηλαδή δεν χρειάζεται να προκαλέσουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης από νευρώνες του μεσομεταιχμιακού συστήματος για να προκαλέσουν ενίσχυση (Carlson, 2001).

Οι Nader και van der Kooy (1997) μελέτησαν το κατά πόσο οι μηχανισμοί που διαμεσολαβούν τις ενισχυτικές ιδιότητες της μορφίνης στο VTA χαρακτηρίζονται από δράσεις ενός μόνο ντοπαμινεργικού μηχανισμού ή περισσότερων ξεχωριστών μηχανισμών που σχετίζονται με την κατάσταση του ζώου (ύπαρξη εθισμού ή όχι). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχουν δύο ανεξάρτητα συστήματα στο VTA, η διαφοροποιημένη ενεργοποίηση των οποίων προβλέπεται σύμφωνα με το αν τα ζώα βιώνουν στέρηση από μορφίνη ή όχι. Όταν λοιπόν τα ζώα βρίσκονται σε κατάσταση εξάρτησης και απόσυρσης από τη μορφίνη, οι ιδιότητες ανταμοιβής της μορφίνης εξαρτώνται από τη ντοπαμίνη. Όταν τα ζώα δεν έχουν κάνει προηγούμενη χρήση μορφίνης το σύστημα που διαμεσολαβεί τις ιδιότητες ανταμοιβής της μορφίνης εξαρτάται από τον καλυπτικό σκελιαίο γεφυρικό πυρήνα και όχι από τη ντοπαμίνη (Nader και van der Kooy, 1997).

Οι ενισχυτικές επιδράσεις κάθε ουσίας ωστόσο εξαρτώνται και από τη βιολογική ταυτότητα του κάθε ατόμου. Π.χ., κάποιες φυλές της ανατολής παρουσιάζουν μια μεταβολική ευαισθησία στο οινόπνευμα, που μειώνει τη δυνατότητά τους να πιούν πολύ.

Επίσης, σύγκριση μεταξύ ατόμων που είχαν οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού και άλλων που δεν είχαν έδειξαν ότι στους πρώτους το οινόπνευμα έχει μικρότερη επίδραση κι ότι αυτό μπορεί να βασίζεται σε γενετικά καθορισμένες μεταβολικές διαφορές.

Διαφορές μπορεί να παρατηρηθούν επίσης και στα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Ο Wise (1988) μελέτησε τους μηχανισμούς θετικής και αρνητικής ενίσχυσης αναφορικά με τις εξαρτησιογόνες ουσίες και συμπέρανε ότι αυτοί είναι ανατομικά και λειτουργικά ξεχωριστοί. Οι θετικές ενισχυτικές επιδράσεις των εξαρτησιογόνων ουσιών φαίνεται να εκδηλώνονται μέσω της ενεργοποίησης του ντοπαμινεργικού συστήματος. Οι αρνητικές ενισχυτικές επιδράσεις, από την άλλη, δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών που εμπλέκουν πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Τα οπιούχα, η κοκαΐνη, το οινόπνευμα, η νικοτίνη και η καφεΐνη ενεργοποιούν το ίδιο νευρωνικό κύκλωμα, κάτι που μπορεί να εξηγεί, γιατί η χρήση μιας ουσίας, π.χ., της νικοτίνης, μπορεί να αποτελεί ρίσκο για την υποτροπή σε μια άλλη ουσία, όπως το αλκοόλ. Φαίνεται πιθανό, ότι τα νευρωνικά κυκλώματα μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο ανάλογα με τη γενετική κληρονομιά, κάτι που οδηγεί σε διαφορετική ευαισθησία στη θετική και την αρνητική ενίσχυση.

Όσον αφορά τη βιολογική ή περιβαλλοντική προέλευση του εθισμού, λίγοι σήμερα είναι αυτοί που υιοθετούν μία ακραία στάση. Είναι προφανές ότι συνυπάρχουν και οι δύο παράγοντες. Οι ατομικές διαφορές ως προς το μεταβολισμό, τη νευροβιολογία και πιθανώς το χαρακτήρα είναι πιθανό ότι καθορίζονται γενετικά και η κληρονομικότητα διαμορφώνει ένα παράγοντα ευπάθειας σχετικά με την ανάπτυξη του εθισμού. Ωστόσο μία βιολογική προδιάθεση δεν μπορεί να ευθύνεται αποκλειστικά για μία τόσο περίπλοκη συμπεριφορά, όσο ο εθισμός. Υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ του ατόμου και του περιβάλλοντός του που δεν μπορεί ν' αγνοηθεί.

Τα περιβαλλοντικά δεδομένα είναι αυτά που ενεργοποιούν τους μηχανισμούς του εγκεφάλου. Η ενίσχυση που σχετίζεται με τη χρήση ουσιών και η διατήρηση αναμνήσεων από προηγούμενη ενίσχυση εξαρτώνται από ένα περιβάλλον που επιτρέπει να εκδηλωθεί η χρήση ουσιών. Επιπλέον, τα νευρωνικά κυκλώματα εμπλέκονται σε ανώτερες λειτουργίες αναφορικά με τη λογική κρίση, το σχεδιασμό και την επίλυση προβλημάτων. Οι άνθρωποι μπορεί να είναι λιγότερο ή περισσότερο ικανοί ως προς αυτές τις γνωστικές ικανότητες αλλά η έκφραση και η ανάπτυξή τους επηρεάζεται από το

περιβάλλον. Ενώ λοιπόν οι βιολογικές διαφορές θα πρέπει να συνυπολογίζονται, όσον αφορά την αιτιολόγηση της συμπεριφοράς, δεν πρέπει να παραβλέπεται ότι οι βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (McMurrin, 1994).

Πολλοί είναι οι ατομικοί, κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στη χρήση ουσιών. Μεταξύ των πιο συνηθισμένων *ατομικών παραγόντων* είναι η αυτο-πεποίθηση, η περιέργεια, η ευφορία, η μείωση του άγχους, η ανία, η αναζήτηση «νοήματος», η αυτο-θεραπεία και η επαναστατικότητα. Οι *κοινωνικοί παράγοντες* συμπεριλαμβάνουν τη φτώχεια, την εθνική κατάσταση, τους κανόνες συμπεριφοράς, την κουλτούρα της ομάδας στην οποία ανήκει το άτομο, τις κοινωνικοπολιτισμικές αλληλεπιδράσεις, την ανατροφή της παιδικής ηλικίας και την ψυχοπαθολογία της οικογένειας. Οι *περιβαλλοντικοί παράγοντες* αντικατοπτρίζουν τη διαθεσιμότητα (δυνατότητα πρόσβασης) της ουσίας, το κόστος και τη δράση της αστυνομίας (Simpson και Sells, 1990).

6.Αντοχή

Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι η αντοχή προκαλείται από την προσπάθεια του εγκεφάλου να αντισταθμίσει τις επιδράσεις μιας ουσίας. Από έρευνες έχουν προκύψει δύο τύποι αντισταθμιστικών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός σχετίζεται με τη μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (π.χ., ο εθισμός στην ηρωίνη). Η μακροπρόθεσμη χρήση όλων των εθιστικών ουσιών φαίνεται να προκαλεί μία αποδυνάμωση των ενισχυτικών επιδράσεων μιας ουσίας. Η αποδυνάμωση αυτή μπορεί μάλιστα να περιλαμβάνει και δομικές αλλαγές των νευρώνων. Π.χ., οι Robinson και Kolb(1999), αφού προκάλεσαν εξάρτηση σε επίμυες χορηγώντας τους μορφίνη για τέσσερις εβδομάδες, παρατήρησαν μειωμένη πολυπλοκότητα των δενδριτικών απολήξεων σε νευρώνες του επικλινούς πυρήνα, του προμετωπιαίου και του βρεγματικού λοβού.

Μία δεύτερη μορφή αποδυνάμωσης σχετίζεται με μία μορφή μάθησης, την κλασσική εξαρτημένη μάθηση. Όταν δηλαδή ένα ουδέτερο ερέθισμα(ένα ερέθισμα που δεν έχει καμία επίδραση στη συμπεριφορά ενός οργανισμού) παρουσιάζεται συστηματικά πριν από ένα συμπεριφορικά αποτελεσματικό ερέθισμα, τελικά προκαλεί και μόνο του τη

συμπεριφορά που ελέγχεται από το αποτελεσματικό ερέθισμα. Ένα παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται με κάποιες ψυχοδραστικές ουσίες. Η ουσία προκαλεί τις επιδράσεις της, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους ομοιοστατικούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς.

Ένα παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται σ' ένα χρήστη ηρωίνης. Το ερέθισμα που συνδέεται με τη λήψη της ουσίας-συμπεριλαμβανομένων των συνέργων που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία της διάλυσης της ουσίας, της σύριγγας, της βελόνας, της αίσθησης της βελόνας στη φλέβα, ακόμη και το δωμάτιο στο οποίο γινόταν η λήψη της ουσίας-δρα, όπως το ακουστικό ερέθισμα στο πείραμα του Pavlov. Το αποτέλεσμα είναι ότι, όποτε ένας χρήστης δέχεται αυτά τα ερεθίσματα, είναι πιθανό να βιώσει ένα σύνολο έντονων συμπτωμάτων στέρησης, που προκαλούνται από αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που φυσιολογικά αντιδρούν στις επιδράσεις της ουσίας.

Στο παρελθόν οργανισμοί που προωθούσαν προγράμματα απεξάρτησης έδιναν στην κυκλοφορία αφίσες που έδειχναν τους κινδύνους που επεφύλασσε η χρήση και περιείχαν τα σύνεργα λήψης της ουσίας-σύριγγες, βελόνες, κουτάλια, σωρούς από λευκή σκόνη κ.ά. Πιθανώς, αυτές οι αφίσες στόχευαν να υπενθυμίζουν στους ανθρώπους που δεν έκαναν χρήση ουσιών να τις αποφεύγουν. Αλλά γνωρίζουμε ότι η επίδρασή τους σε ανθρώπους που προσπαθούσαν να διακόψουν τη χρήση της ουσίας ήταν ακριβώς η αντίθετη απ' αυτή που επεδιοκτόταν. Η θέα των συνέργων χρήσης της ουσίας ενέτεινε την παρόρμηση για την εκ νέου λήψη της ουσίας σ' ένα πρώην χρήστη. Γι αυτό το λόγο τέτοιες αφίσες δεν χρησιμοποιούνται πια σε εκστρατείες εναντίον της χρήσης ουσιών (Carlson, 2001).

Φυσιολογική αντοχή	Ένας προσαρμοστικός μηχανισμός σε βιοχημικό επίπεδο που επηρεάζει το βαθμό μεταβολισμού και απέκκρισης μιας ουσίας. Μπορεί επίσης να σχετίζεται και με την ευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων ή το σύστημα του δεύτερου αγγελιοφόρου.
Συμπεριφορική αντοχή	Η διαδικασία απόκτησης μέσω μάθησης, την ικανότητα συγκάλυψης των φυσιολογικών επιδράσεων μιας ουσίας. Με το οινόπνευμα για παράδειγμα, η συμπεριφορική αντοχή μπορεί να σχετίζεται με στρατηγικές για να εμφανίζεται νηφάλιος ο

	ασθενής, όπως το να αποφεύγει να προφέρει δύσκολους ήχους κατά την ομιλία.
Οξεία αντοχή	Η φυσική προσαρμογή σε μια ουσία που συμβαίνει κατά τη διάρκεια μίας μόνο χρήσης. Η οξεία αντοχή παρατηρείται, όταν η δεύτερη χορήγηση της ουσίας έχει μικρότερη επίδραση από την πρώτη. Μπορεί επίσης να σημαίνει ότι μια ουσία μπορεί να έχει διαφορετικές επιδράσεις, όταν απορροφάται και όταν μεταβολίζεται.
Διασταυρούμενη αντοχή	Η ανάπτυξη φυσιολογικής αντοχής σε μία κατηγορία ουσιών, μετά από έκθεση σε μία από τις ουσίες αυτής της κατηγορίας. Για, παράδειγμα, κάποιος που έχει πάρει LSD θα δείξει μικρότερη ανταπόκριση στην ψιλοκυβίνη, αν την πάρει, όταν οι επιδράσεις του LSD εξασθενούν.
Αντίστροφη αντοχή	Η διαδικασία, κατά την οποία, ένα άτομο γίνεται περισσότερο ευαίσθητο σε μια ουσία και όχι λιγότερο. Μπορεί να σημειωθεί ως αποτέλεσμα καταστροφής κάποιου οργάνου, όπως του ήπατος, όταν δεν μπορεί πλέον να μεταβολίσει μια ουσία. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί για άγνωστους λόγους (όπως με την κοκαΐνη).

Πίνακας 1. *Ορισμοί της αντοχής* (Avis, 1999).

Ένα φάσμα κυτταρικών προσαρμογών που προκύπτει από τη χρόνια έκθεση στα οπιούχα ευθύνεται για τη μη συνειρμική αντοχή και φυσική εξάρτηση. Οι άνθρωποι και τα ζώα που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο μπορούν να αναπτύξουν πλήρη αντοχή στα οπιούχα σε περιόδους εβδομάδων κλιμακούμενης χορήγησης. Η ανάπτυξη αντοχής εμπεριέχει ένα σύνολο διαφορετικών κυτταρικών και νευρικών λειτουργιών. Οι μηχανισμοί απευαισθητοποίησης/μειορύθμισης που εμπλέκονται στην αντοχή είναι κατ' ανάγκη παθητικοί και δεν περιλαμβάνουν τους μηχανισμούς ανάκτησης που θα μπορούσαν να χαρακτηρίζουν τη διατήρηση της εξάρτησης και το σύνδρομο απόσυρσης από τα οπιούχα (Williams, Christie και Manzoni, 2001).

Η αντοχή στα οπιούχα δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο στη βάση της τροποποίησης των υποδοχέων των οπιοειδών ή του αλλαγμένου μεταβολισμού και της προδιάθεσης στη

χρήση του οπιούχου. Η ανάπτυξη αντοχής που ακολουθεί τη χρόνια έκθεση στα οπιούχα παρουσιάζει τουλάχιστον τρεις διαφορετικούς τύπους αλλαγής στην κυτταρική αντιδραστικότητα. Αυτές οι διαφορετικές μορφές αντοχής διαφέρουν στη βάση της διάρκειάς τους και του αν η αντοχή σχετίζεται με τους αγωνιστές των οπιούχων (ομόλογη) ή αν εκτείνεται και σε αγωνιστές άλλων συστημάτων (ετερόλογη). 1) Υπάρχει μία ταχεία, βραχυπρόθεσμη ομόλογη αντοχή που σχετίζεται με πολύ υψηλά επίπεδα του αγωνιστή και με την απευαισθητοποίηση/αποσύνδεση του υποδοχέα. 2) Υπάρχει μία μορφή αντοχής (πιθανώς ομόλογη), μεσοπρόθεσμη, που σχετίζεται με αλλαγές στο δεύτερο αγγελιοφόρο και στις πρωτεΐνες μεταγωγής. 3) Υπάρχει μια μακροπρόθεσμη ετερόλογη αντοχή που προκαλείται από μια γενική αύξηση της κυτταρικής διεγερσιμότητας από τη μεμβρανική εκπόλωση και τη μείωση των πρωτεϊνών στην αντλία νατρίου-καλίου. Η προσαρμοστική τροποποίηση της αντιδραστικότητας μέσω της ρύθμισης των κυτταρικών πρωτεϊνών θεωρείται η βάση και για τις δύο μακροπρόθεσμες μορφές αντοχής.

Το γεγονός ότι οι τρεις αυτές μορφές αντοχής έχουν κοινά χαρακτηριστικά σ' ένα συγκεκριμένο νευρωνικό πληθυσμό είναι προφανές στους νευρώνες του μυϊκού χιτώνα του εντέρου. Δεν είναι βέβαιο ωστόσο το αν αυτές οι προσαρμογές είναι ανεξάρτητες η μία από την άλλη. Ο πρώτος μηχανισμός, που αποσυνδέεται από τον υποδοχέα από την διεργασία μεταγωγής θα μπορούσε είτε να προκαλεί, είτε να εμποδίζει τις προσαρμογές μέσω των άλλων δύο μηχανισμών. Ο δεύτερος μηχανισμός θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγές που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην μακροπρόθεσμη ρύθμιση άλλων πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην κυτταρική λειτουργία. Είναι πιθανό ότι η μεταβολή στις πρωτεΐνες μεταγωγής(μηχανισμός 2) μπορεί να προκαλεί τη μείωση των πρωτεϊνών στην αντλία νατρίου-καλίου στον τρίτο μηχανισμό σε κάποιους νευρώνες. Είναι επίσης πιθανό ότι διαφορετικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο σε διαφορετικούς νευρωνικούς πληθυσμούς.

Οι αποκλίνουσες οδοί σηματοδότησης που ενεργοποιούνται από υποδοχείς συζευγμένους με τις G-πρωτεΐνες, όπως ο μ υποδοχέας, προσφέρουν πολλαπλούς στόχους τόσο για τη βραχυπρόθεσμη, όσο και για τη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής και/ή εξάρτησης. Από τη στιγμή που η έκταση της ενεργοποίησης των υποδοχέων είναι ένας σημαντικός

καθοριστικός παράγοντας του βαθμού, στον οποίο ενεργοποιούνται διάφορες οδοί σηματοδότησης, τα χαρακτηριστικά της αντοχής και/ή της εξάρτησης μπορεί να σχετίζονται λειτουργικά με το ποιά απ' αυτές τις διαφορετικές οδούς διεγείρεται στο μεγαλύτερο βαθμό. Επιπλέον, η πιθανότητα ότι διαφορετικά σηματοδοτικά γεγονότα ενεργοποιούνται είτε διαδοχικά, είτε παράλληλα, δίνει τη δυνατότητα να εξηγηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των διαφορετικών μορφών αντοχής και/ή εξάρτησης (Taylor και Fleming, 2001).

Οι Fairbanks και Wilcox (1997) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ αντοχής που προκλήθηκε από οξεία και χρόνια χορήγηση. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4 πειράματα, όπου χρησιμοποιήθηκαν δύο αγωνιστές του υποδοχέα NMDA, έναν τροποποιητή της σύνθεσης οξειδίου του αζώτου και έναν παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση οξειδίου του αζώτου. Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν εμπλέκουν τον υποδοχέα NMDA και τους μηχανισμούς σύνθεσης οξειδίου του αζώτου στην ανάπτυξη οξείας αντοχής μετά από ενδορραχιαία χορήγηση μορφίνης. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν παρόμοια μ' αυτά άλλων μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα χρόνιας χορήγησης και αντοχής. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι τα δύο αυτά είδη αντοχής μοιράζονται βασικούς μηχανισμούς (Fairbanks και Wilcox, 1997).

Η επανειλημμένη περιφερική χορήγηση του αγωνιστή του μ υποδοχέα DAMGO προκαλεί οξεία αντοχή και εξάρτηση στις περιφερικές αναλγητικές επιδράσεις της. Η επανειλημμένη χορήγηση των αναστολέων της πρωτεϊνικής κινάσης C, χελερυθρίνη και διϋδροχλωρίδιο της μεθυλπιπεραζίνης με τη DAMGO δεν μετέβαλε την αντοχή στη DAMGO. Παρ'όλα αυτά σημειώθηκε αναστολή της εξάρτησης. Η επανειλημμένη χορήγηση ενός ενεργοποιητή της πρωτεϊνικής κινάσης C (N-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide) που δεν προκαλεί από μόνος του αναστολή προκάλεσε εξάρτηση παρόμοια μ' αυτή που προκλήθηκε από τη DAMGO. Η επανειλημμένη χορήγηση του αναστολέα της σύνθεσης του νιτρικού οξέος N-μεθυλ-L-αργινίνη με τη DAMGO προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης αντοχής στη DAMGO αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη εξάρτησης. Η επανειλημμένη χορήγηση L-αργινίνης, μιας προδρόμου ουσίας του νιτρικού οξέος προκάλεσε αντοχή παρόμοια μ' αυτή που προκλήθηκε από την επανειλημμένη χορήγηση DAMGO (δηλ. η απώλεια των

αναλγητικών επιδράσεων της DAMGO). Παρ'όλα αυτά η L-αργινίνη δεν μιμήθηκε την πρόκληση εξάρτησης. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η πρόκληση ανοχής κι εξάρτησης στις περιφερικές αναλγητικές επιδράσεις της DAMGO έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς. Ειδικότερα, η πρωτεΐνη κινάση C εμπλέκεται στην ανάπτυξη εξάρτησης από τους αγωνιστές των μ υποδοχέων, ενώ το σύστημα μετάδοσης σήματος του οξειδίου του αζώτου εμπλέκεται στην ανάπτυξη ανοχής (Aley και Levine, 1997).

7.Σύνδρομο στέρησης

Το σύνδρομο στέρησης από ηρωίνη αρχίζει συνήθως 6 με 12 ώρες μετά την τελευταία δόση της ουσίας. Το πρώτο σύμπτωμα είναι η αύξηση της ανησυχίας. Ο χρήστης αρχίζει να βηματίζει συνεχώς και να κάνει άσκοπες κινήσεις. Συχνά παρατηρείται και ύγραση των ματιών, ρινόρροια, χασμουρητό και εφίδρωση. Κατόπιν ο χρήστης συχνά πέφτει σ' ένα σπασμωδικό ύπνο, που διαρκεί αρκετές ώρες. Αφού τελειώσει ο ύπνος, στα προηγούμενα συμπτώματα μπορεί να προστεθούν σε ακραίες περιπτώσεις ρίγος, τρέμουλο, έντονη εφίδρωση, ανατριχίλα, ναυτία, εμετός διάρροια, κράμπες, πόνοι, διεσταλμένες κόρες, τρόμος και μυϊκοί σπασμοί. Τα συμπτώματα γίνονται συνήθως πιο σοβαρά τη δεύτερη ή την τρίτη μέρα, μετά την τελευταία ένεση και μέχρι την έβδομη μέρα έχουν εξαλειφθεί. Τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης από οπιούχα δεν είναι ασήμαντα αλλά η σοβαρότητά τους έχει υπερτονιστεί. Το σύνδρομο στέρησης από οπιούχα είναι τόσο σοβαρό, όσο μια άσχημη γρίπη (Pinel, 1993).

Οι δυσάρεστες επιδράσεις του συνδρόμου στέρησης μπορεί να εξαλειφθούν ολοκληρωτικά με το συνδυασμό δύο ουσιών, της **κλονιδίνης** και της **ναλοξόνης**. Η κλονιδίνη παρασκευάστηκε αρχικά για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης. Αναστέλλει τη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση. Η ναλοξόνη καταλαμβάνει τις θέσεις των ενδορφινών στους υποδοχείς και εκτοπίζει τα μόρια της ηρωίνης. Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως **άμεση αποτοξίνωση**.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια νέα θεραπεία που προβλέπει τη χορήγηση στους ασθενείς ουσιών που προκαλούν έναν βαθύ ύπνο για αρκετές μέρες και την ταυτόχρονη χορήγηση κλονιδίνης και ναλοξόνης. Η εξαιρετικά γρήγορη αποτοξίνωση επιτρέπει να επιτευχθεί η αποτοξίνωση, ενόσω ο ασθενής είναι αναίσθητος. Μετά από δύο ή τρεις μέρες ο ασθενής ξυπνά και δεν παρουσιάζει συμπτώματα στέρησης. Ωστόσο, δεν έχουν

ακόμη εξαχθεί ασφαλή συμπεράσματα για το ποσοστό επιτυχίας αυτών των μεθόδων αποτοξίνωσης (Avis, 1999).

Διάφορες μελέτες έχουν γίνει με σκοπό τον εντοπισμό των νευρωνικών συστημάτων που ευθύνονται για συμπτώματα στέρησης από οπιούχα. Διάφορες περιοχές του εγκεφάλου έχουν εμπλακεί, όπως η περιυδραγωγός φαιά ουσία (PAG), ο υπομέλας τόπος και η αμυγδαλή. Η PAG παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων των οπιοειδών και εμπλέκεται στις αναλγητικές επιδράσεις των οπιούχων. Οι περιοχές που εμπλέκονται περισσότερο στα συμπτώματα στέρησης είναι η PAG και ο υπομέλας τόπος. Μία δόση οπιούχου μειώνει το ρυθμό πυροδότησης των νευρώνων αυτών των περιοχών, αλλά αν η ουσία χορηγείται για μεγάλο διάστημα, ο ρυθμός πυροδότησης επανέρχεται στο φυσιολογικό. Επίσης, αν ένας ανταγωνιστής των οπιούχων χορηγηθεί (για να επισπεύσει την εκδήλωση των συμπτωμάτων στέρησης), ο ρυθμός πυροδότησης των νευρώνων του υπομέλανος τόπου αυξάνει δραματικά, κάτι που προκαλεί και την αύξηση στην απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης στις προβολές αυτού του πυρήνα. Επιπλέον, βλάβες στον υπομέλανα τόπο μειώνουν την σφοδρότητα των συμπτωμάτων στέρησης που προκαλούνται από τον ανταγωνιστή.

Οι ενδοκυτταρικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των στερητικών συμπτωμάτων των οπιούχων φαίνεται να περιλαμβάνουν μια πρωτεΐνη, γνωστή ως **CREB** (cyclic AMP-responsive element-binding protein). Όπως γνωρίζουμε, η μακροχρόνια έκθεση στα οπιούχα προκαλεί ανοχή-μείωση της ευαισθησίας των νευρώνων στα οπιούχα. Αυτή η μειωμένη ευαισθησία παρατηρείται παρόλο που ο αριθμός των υποδοχέων των οπιούχων δεν μεταβάλλεται, κάτι που δείχνει ότι η αλλαγή πρέπει να είναι ενδοκυτταρική, στα βιοχημικά βήματα που συνδέουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα των οπιούχων (ένα μεταβολοτροπικό υποδοχέα) με τη δημιουργία δεύτερων αγγελιοφόρων και των επιδράσεων που αυτοί προκαλούν. Όταν οι μ υποδοχείς ενεργοποιούνται από ένα οπιούχο, προκαλούν την παραγωγή κυκλικού AMP στο κύτταρο. Αυτός ο δεύτερος αγγελιοφόρος ταξιδεύει στον πυρήνα, όπου προσδένεται στην CREB. Η CREB εμπλέκεται στην τροποποίηση της δραστηριότητας κάποιων γονιδίων. Δεν είναι ακόμα γνωστό το τι συμβαίνει στον πυρήνα, όταν η CREB ενεργοποιείται από το κυκλικό AMP (Carlson, 2001).

Το σύνδρομο στέρησης από οπιούχα σχετίζεται με την απελευθέρωση διεγερτικών αμινοξέων(EAA), υπεραλγησία και μακροπρόθεσμες αλλαγές στην κυτταρική διεγερσιμότητα του νωτιαίου μυελού. Η αναστολή της λειτουργίας των υποδοχέων NMDA εξασθενεί την αντοχή στα οπιούχα και εμποδίζει την απελευθέρωση EAA κατά τη διάρκεια της στέρησης. Σε σχετική έρευνα παρατηρήθηκε υπεραλγησία σε επίμυες που υπόκεινταν σε επανειλημμένη στέρηση σε οπιούχα, ενώ η υπεραλγησία ήταν σε πολύ μικρό βαθμό έκδηλη σε επίμυες, στους οποίους χορηγούνταν συνεχώς οπιούχα ή σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε μια ουσία που δρα στους NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού (MK801) κατά τη διάρκεια του συνδρόμου στέρησης. Η χορήγηση αυτής της ουσίας κατά τη διάρκεια της αποχής δεν εμπόδισε την ανάπτυξη αντοχής. Η αποχή λοιπόν από τα οπιούχα σχετίζεται με προοδευτική υπεραλγησία που διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων αλλά ο ανταγωνισμός των NMDA υποδοχέων κατά τη διάρκεια περιόδων αποχής δεν εμποδίζει την προοδευτική ανάπτυξη αντοχής.

Δύο παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για την απώλεια της αναλγητικής ικανότητας της μορφίνης κατά τη διάρκεια της υπεραλγησίας που προκαλείται από το σύνδρομο στέρησης: (1) η υπερδιεγερσιμότητα που προκαλείται από το σύνδρομο στέρησης σε προσαγωγούς ίνες του νωτιαίου μυελού, που καθιστά αυτούς τους νευρώνες λιγότερο δεκτικούς στην υπερπόλωση που συνήθως προκαλείται από τη μορφίνη και (2) η δευτερογενής αντοχή που οφείλεται σε μία πληθώρα άλλων πιθανών αιτιών (αναστολή της σύζευξης των G πρωτεϊνών κá.). Τα παραπάνω ενισχύονται από το γεγονός ότι ο ανταγωνισμός των NMDA υποδοχέων κατά τη διάρκεια περιόδων αποχής δεν εμποδίζει την προοδευτική ανάπτυξη αντοχής (Dunbar και Pulai, 1998).

8. Επιπλοκές

Επιπλοκές μπορεί να προκύψουν ανάλογα με την ουσία που χρησιμοποιείται (όπως δυσκοιλιότητα), με την οδό χορήγησης (π.χ., θρόμβωση φλεβών) και τον τρόπο ζωής που σχετίζεται με τη χρήση της ουσίας (π.χ., εγκληματική συμπεριφορά). Επιπλοκές που συχνά προκύπτουν μετά από ενέσιμη λήψη είναι: κυτταρίτιδα λόγω της χρήσης βρώμικων και μη αποστειρωμένων βελόνων, ενδοκαρδίτιδα και σηψαιμία· η κοινή χρήση «συνέργων» για τη λήψη της ουσίας μπορεί να γίνει αιτία μετάδοσης HIV, ηπατίτιδας B

και ηπατίτιδας C. Επίσης η κακή τεχνική μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση φλεβών ή και αρτηριακή ρήξη (Gerada και Ashworth, 1997).



Εικόνα 17. Τα «σύνεργα» χρήσης ηρωίνης

Ένας άλλος κίνδυνος που αντιμετωπίζουν οι χρήστες είναι η μόλυνση από μικρόβια που βρίσκονται στο δέρμα, στα ρούχα και στις σύριγγες. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει ανάλογα με τη συχνότητα χρήσης. Εάν ο χρήστης προσβληθεί από ηπατίτιδα, μπορεί να προκληθεί μόνιμη βλάβη στο συκώτι του. Καθώς το συκώτι λειτουργεί ως «αποθηκευτικός χώρος» σημαντικών για τον οργανισμό ουσιών, ο κατεστραμμένος ιστός μπορεί να μην αποκατασταθεί ποτέ. Ο χρήστης ηρωίνης συχνά ταλαιπωρείται από εξανθήματα, ελκώδεις εκδορές και αποστήματα. Η συχνή χρήση μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή σωματική υγιεινή και μειωμένο έλεγχο των σωματικών λειτουργιών, όπως η ακράτεια- ο χρήστης βρέχει το στρώμα του, όταν κοιμάται και λερώνει τα ρούχα του κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εφόσον οι χρήστες συνήθως δεν έχουν το χρόνο, τα χρήματα ή την προδιάθεση να λάβουν ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, μαθαίνουν να ζουν μ' αυτά και με άλλα προβλήματα. Επειδή καταναλώνουν συνήθως τροφές πλούσιες σε ζάχαρη και παραμελούν τη στοματική τους υγιεινή, συχνά παρουσιάζουν τερηδόνα, απώλεια δοντιών και παθήσεις των ούλων, όπως περιοδοντίτιδα. Η κακή διατροφή και γενικότερα οι συνήθειες που επιβαρύνουν την υγεία τους συχνά δίνουν στους χρήστες μια χλωμή όψη με βαθουλωμένα μάτια.

Καθώς ο χρήστης συνεχίζει τις ενδοφλέβιες ενέσεις, πρώτα στα χέρια και αργότερα στα πόδια, τόσο περισσότερες ουλές αποκτά το σώμα του και τόσο πιο δύσκολο γίνεται να εντοπίσει ένα σημείο, όπου θα είναι δυνατό να εισαχθεί η υποδερμική βελόνα. Η εισαγωγή βελόνας σε μια φλέβα δεν είναι μόνο επικίνδυνη αλλά και επίπονη διαδικασία.

Τελικά, καθώς οι φλέβες καταστρέφονται από τις επανειλημμένες ενέσεις και τα χέρια και τα πόδια καλύπτονται με μικρές ουλές, ο χρήστης θα αναζητήσει ένα οποιοδήποτε σημείο, όπου υπάρχει μια φλέβα. Αναπόφευκτα θα κάνει την ένεση κάτω από τη γλώσσα ή στα γεννητικά του όργανα.



Εικόνα 18. Ενδοφλέβια χορήγηση ηρωίνης



Εικόνα 19. Ουλές μετά από επανειλημμένη χρήση ηρωίνης

Μεταξύ των επιδράσεων της ηρωίνης είναι και η απώλεια συνείδησης, η απώλεια αυτοελέγχου και η μείωση της όρεξης και του βάρους.

Καθώς η ηρωίνη διατίθεται συνήθως από παράνομες πηγές, ο έλεγχος σχετικά με την ποιότητα και την δραστητικότητα εκλείπει. Τη στιγμή που η ηρωίνη αρχίζει να διατίθεται στο δρόμο, είναι συνήθως αραιωμένη κατά λιγότερο από 10% της αρχικής της ισχύος (Allen, 1992).

Η ηρωίνη έχει ημιζωή τρία λεπτά και μεταβολίζεται γρήγορα σε μορφίνη, η οποία ευθύνεται για τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ηρωίνης. Η ηρωίνη απεκκρίνεται στα ούρα ως ελεύθερη βάση μορφίνης. Υπάρχουν αρκετές νεφρικές επιπλοκές λόγω της χρήσης της. Το κώμα από υπερβολική δόση ή από υποεκτιμημένη ισχύ της ουσίας οδηγεί σε καταστροφή του μυϊκού ιστού λόγω πίεσης και σε ραβδομυόλυση. Η υπόταση, η υποξία, η οξέωση και η αφυδάτωση μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Έχει επίσης αναφερθεί ραβδομυόλυση χωρίς να υπάρχει κώμα ή ένδειξη συμπίεσης μυών. Αυτό

μπορεί να οφείλεται σε μια άμεση τοξική επίδραση ή σε αλλεργική αντίδραση στην ηρωίνη ή σε άλλα συστατικά της νοθευμένης ηρωίνης.

Υπάρχει ένα υψηλό ποσοστό ιογενών, βακτηριακών και μυκητοειδών μολύνσεων που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χρήση ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της ηρωίνης, και συνεπώς οι χρήστες αντιμετωπίζουν μεγάλο κίνδυνο να προσβληθούν από διάφορες μολύνσεις. Η σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να σχετίζεται με αυτές τις χρόνιες μολύνσεις. Τοπικά πυογενή αποστήματα που οφείλονται σε σταφυλόκοκκο έχουν συσχετιστεί με την σπειραματονεφρίτιδα. Ίσως αυτό οφείλεται στην εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που δημιουργούνται ως αντίδραση στον οργανισμό. Βακτηριακή και μυκητοειδής ενδοκαρδίτιδα μπορεί επίσης να προκαλέσει σπειραματονεφρίτιδα. Η ηπατίτιδα Β έχει επίσης σχετιστεί με την σπειραματονεφρίτιδα, συνήθως μεμβρανώδη και με οξώδη πολυαρτηρίτιδα. Η ηπατίτιδα C προκαλεί μεσαγγειοτριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα με ταυτόχρονη κρυσφαιριναιμία.

Η δευτερογενής αμυλοείδωση έχει αυξηθεί σε συχνότητα, ως συνέπεια νεφρικών παθήσεων σε χρόνιους χρήστες που χρησιμοποιούν παρεντερικά την ουσία, ιδιαίτερα μεταξύ αυτών που χρησιμοποιούν υποδόριες ενέσεις. Καθώς συνεχίζεται η χρήση, η πλειοψηφία οδηγείται σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας. Έχουν δοκιμαστεί διάφορες θεραπείες αλλά η αποχή από τη χρήση ουσιών φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη θεραπεία. Έχει αναφερθεί πλήρης υποχώρηση της παθολογικής κατάστασης μετά από αποχή από την υποδόρια χρήση ουσιών.

Τις δεκαετίες 1970 και 1980 περιγράφηκε η νεφροπάθεια που συνδέεται με τη χρήση ηρωίνης ως ένα σύνδρομο που σταδιακά οδηγεί σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας. Περιστασιακά αυτό αντιστρεφόταν με αποχή από τη χρήση ηρωίνης. Η βιοψία των νεφρών συνήθως έδειχνε εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση. Η παθογένεση αυτής της ασθένειας δεν είναι σαφής. Προηγούμενες μελέτες υπέδειξαν ότι η ηρωίνη ή μία από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη νόθευσή της δρα ως αντιγόνο και οδηγεί σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο νεφρό. Πιο πρόσφατες έρευνες σε ζώα έδειξαν ότι η μορφίνη μπορεί να έχει άμεση επίδραση στο νεφρικό σπείραμα προκαλώντας πολλαπλασιασμό των νευροβλαστών και μια αύξηση της αποικοδόμησης του κολλαγόνου IV (Crowe, Howse, Bell και Henry, 2000).

Ένας μεγάλος κίνδυνος που προκύπτει από την ενέσιμη χορήγηση είναι η λήψη υπερβολικής δόσης (overdose), που μπορεί να είναι συμπτωματική ή εσκεμμένη. Ο θάνατος από υπερβολική δόση οπιούχων μπορεί να είναι ακαριαίος. Σημάδια που προαναγγέλλουν κάτι τέτοιο είναι η απώλεια των αισθήσεων του ασθενούς, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με μυδρίαση των οφθαλμών (η κόρη μικραίνει εξαιρετικά και μοιάζει με το κεφάλι καρφίτσας) και καταστολή του αναπνευστικού. Άμεση χορήγηση του ανταγωνιστή ναλοξόνη μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια (Gerada και Ashworth, 1997).

Οι άμεσες επιπτώσεις της εξάρτησης στα οπιούχα στην υγεία είναι ωστόσο μικρότερες απ' αυτές που παρουσιάζονται. Οι πιο συχνές είναι η δυσκοιλιότητα, η συστολή της κόρης του ματιού, ο ασταθής εμμηνορρυσιακός κύκλος στις γυναίκες και η μειωμένη libido. Πολλοί εξαρτημένοι χρήστες έχουν πάρει με συνταγογράφηση μεγάλες δόσεις καθαρής μορφίνης ή ηρωίνης για χρόνια, χωρίς σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία τους. Μάλιστα ο εθισμός στα οπιούχα είναι περισσότερο συχνός μεταξύ γιατρών, νοσοκόμων και οδοντιάτρων απ' ότι μεταξύ άλλων επαγγελματιών. Ένα άτομο που έχει εθιστεί στα οπιούχα και είναι κοινωνικά και οικονομικά ικανό να προμηθεύεται μια επαρκή ποσότητα καλής ποιότητας ουσίας, αποστειρωμένων συριγγών και βελόνων και άλλων συνέργων, μπορεί να διατηρήσει την κοινωνική κι επαγγελματική λειτουργικότητά του, να παραμείνει σε καλή κατάσταση υγείας και να αντιμετωπίσει λίγα μόνο σοβαρά προβλήματα εξαιτίας της εξάρτησής του (Pinel, 1993).

9. Νέα ερευνητικά δεδομένα

9.1 Οπιούχα και επίπεδα ντοπαμίνης

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν την εμπλοκή της ντοπαμίνης του επικλινή πυρήνα στους παράγοντες που χαρακτηρίζουν τη συμπεριφορά λήψης ουσιών. Σε σχετική έρευνα παρατηρήθηκε αύξηση στις εξωκυττάρειες συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα μετά την οξεία και επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση ηρωίνης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της ντοπαμίνης μετά από αυτοχορήγηση (δηλ. μια αρχική αύξηση και μία μείωση στα

επίπεδα ντοπαμίνης μετά από 3 ώρες) φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της αύξησης στις συγκέντρωση της ντοπαμίνης κατά τη διάρκεια της αυτοχορήγησης που ακολουθείται από μία μείωση της ντοπαμίνης στα βασικά επίπεδα με το πέρασμα του χρόνου μετά τη λήψη της ουσίας. Η ηρωίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης στις συνάψεις στον επικλινή πυρήνα, κάτι που προκύπτει από την άρση αναστολής του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων στο VTA, μέσω της ενεργοποίησης των μ υποδοχέων που βρίσκονται στους ανασταλτικούς GABAεργικούς ενδονευρώνες. Παρατηρήθηκε επίσης μια μείωση των εξωκυττάρων επιπέδων της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα 18 ώρες μετά την τελευταία λήψη της ουσίας και μόλις πριν την επόμενη προγραμματισμένη αυτοχορήγηση. Από τα παραπάνω προκύπτει μία νευροπροσαρμοστική αλλαγή του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης συμπεριφορών αυτοχορήγησης. Το συνολικό δηλαδή απόθεμα ντοπαμίνης (δηλ. το βασικό και αυτό μετά από διέγερση) στον επικλινή πυρήνα μειώνεται τονικώς κατά τη διάρκεια της αυτοχορήγησης ηρωίνης (Gerrits, Petromilli, Westenberg, Di Chiara και van Ree, 2002).

9.2 Υποκειμενικές επιδράσεις διάφορων οπιούχων

Οι Marsch και συν. (2001) μελέτησαν τις φυσιολογικές, ψυχοκινητικές και υποκειμενικές επιδράσεις της ενδοφλεβίως χορηγούμενης μορφίνης σε σχέση με το βαθμό (ταχύτητα) έγχυσης. Δύο δοσολογίες μορφίνης (5 και 10 mg) και μία δόση placebo χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές με τρία διαφορετικά χρονοδιαγράμματα χορήγησης (2, 15 και 60 λεπτά). Οι ταχύτερες εγχύσεις μορφίνης προκάλεσαν περισσότερο θετικές υποκειμενικές επιδράσεις απ' ό,τι οι πιο αργές εγχύσεις. Οι ταχύτερες εγχύσεις επίσης οδήγησαν σε περισσότερες υποκειμενικές επιδράσεις, χωρίς να προκαλέσουν σημαντική φυσιολογική ή ψυχοκινητική εξασθένηση. Προκάλεσαν επίσης μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μορφίνης στο πλάσμα του αίματος απ' ό,τι οι αργές εγχύσεις και τα επίπεδα μορφίνης στο πλάσμα ακολούθησαν ένα παρόμοιο χρονοδιάγραμμα ως προς το σημείο κορύφωσης με τις υποκειμενικές επιδράσεις της ουσίας. Επιπλέον η μορφίνη προκάλεσε δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις υποκειμενικές επιδράσεις της ουσίας, στις αγωνιστικές της επιδράσεις και στα επίπεδα της ουσίας στο πλάσμα.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μιας ουσίας, συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας που χορηγείται και της ταχύτητας χορήγησης, μπορεί να επηρεάσουν από κοινού την προδιάθεση εξάρτησης της ουσίας (Marsch, Bickel, Badger, Rathmell, Swedberg, Jonzon και Norsten-Höög, 2001).

Οι Walker και Zacny (1999) μελέτησαν τις υποκειμενικές, ψυχοκινητικές και φυσιολογικές επιδράσεις τριών αγωνιστών των μ υποδοχέων των οπιοειδών σε υγιείς εθελοντές χρησιμοποιώντας μια διαδικασία αθροιστικής δοσολογίας. Δεκαέξι εθελοντές χωρίς ιστορικό χρήσης ουσιών δέχθηκαν ενδοφλέβιες ενέσεις φυσιολογικού ορού, μορφίνης, υδρομορφόνης και μεπεριδίνης. Γενικά η μορφίνη φάνηκε να έχει πιο ήπιες επιδράσεις στη διάθεση και την ψυχοκινητική δραστηριότητα σε σχέση με την υδρομορφόνη και την μεπεριδίνη.

Διαπιστώθηκαν κάποιες διαφορές ως προς τις υποκειμενικές επιδράσεις των διαφόρων οπιούχων. Η μεπεριδίνη φάνηκε να είναι η πιο τοξική ουσία, αφού προκάλεσε τα υψηλότερα ποσοστά ευφορίας ("high"), σύγχυσης και δυσκολίας στη συγκέντρωση. Αυτές οι επιδράσεις ωστόσο είχαν μικρή διάρκεια δράσης, αφού άρχισαν 5 λεπτά μετά τη χορήγηση και διήρκεσαν έως 55 λεπτά. Οι επιδράσεις της υδρομορφόνης και της μορφίνης είχαν μεγαλύτερο χρόνο δράσης απ' αυτές της μεπεριδίνης. Οι δυσάρεστες επιδράσεις των δύο ουσιών (υψηλά ποσοστά "δυσάρεστων σωματικών αισθήσεων", "κακής διάθεσης" και "ναυτίας") διήρκεσε 4 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση. Από ερωτηματολόγιο που χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες προέκυψε ότι η μορφίνη συνέχισε να έχει δυσάρεστες επιδράσεις (υψηλά ποσοστά "κακής διάθεσης", "αισθήματος βάρους", "ναυτίας", "κνησμού", "εμετών") ακόμα κι αφού οι συμμετέχοντες είχαν εγκαταλείψει το εργαστήριο. Παρόλο δηλαδή που η μορφίνη φάνηκε να προκαλεί τις ηπιότερες υποκειμενικές και ψυχοκινητικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης, συνέχισε να έχει αρνητικές επιδράσεις για πολλές ώρες μετά. Η μεπεριδίνη είχε τις ηπιότερες επιδράσεις ως προς τον κνησμό και τη μυδρίαση, καθώς και το υψηλότερο ποσοστό ξηροστομίας. Η υδρομορφόνη φάνηκε να προκαλεί κνησμό σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι η μορφίνη.

Παρόλο που 10, 12 και 11 συμμετέχοντες ανέφεραν ότι τους άρεσε η μορφίνη, η υδρομορφόνη και η μεπεριδίνη αντίστοιχα, 12, 14 και 13 άτομα ανέφεραν δυσαρέσκεια σε ένα ή περισσότερα σημεία της διαδικασίας. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι

παρόλο που οι αγωνιστές των μ υποδοχέων μπορεί να προκαλέσουν προτίμηση σε ουσίες σε υγιείς εθελοντές, δεν αυξάνουν σταθερά τα ποσοστά προτίμησης σε ουσίες ή άλλων επιδράσεων που δείχνουν να σχετίζονται με τη δυνατότητα κατάχρησης σε ανθρώπους χωρίς ιστορικό χρήσης ουσιών. Η συλλογή στοιχείων από υγιείς πληθυσμούς είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, αφού οι πληθυσμοί αυτοί αποτελούν την πλειοψηφία των ατόμων, στα οποία θα χορηγηθούν οπιούχα κι αναλγητικά (Walker και Zacny, 1999).

Μια παρόμοια έρευνα διεξήχθη από τους Zacny και συν. (1997) και αφορούσε στη σύγκριση των δράσεων της μορφίνης μ' αυτές της βουπρενορφίνης. Χρησιμοποιήθηκαν εθελοντές χωρίς ιστορικό χρήσης ουσιών και χορηγήθηκαν δόσεις των δύο ουσιών της ίδιας αναλγητικής ικανότητας (0,3 mg βουπρενορφίνης και 10 mg μορφίνης).

Η βουπρενορφίνη προκάλεσε υψηλά επίπεδα υπνηλίας, κνησμού, στομαχικού ιλίγγου, ναυτίας, ζάλης και υπνηλίας. Γενικά η βουπρενορφίνη προκάλεσε υποκειμενικά συμπτώματα μεγαλύτερης έντασης απ' ότι η μορφίνη, καθώς και μεγαλύτερη ψυχοκινητική εξασθένηση. Και οι δύο ουσίες προκάλεσαν μυδρίαση αλλά η βουπρενορφίνη είχε εντονότερη και περισσότερο μακροπρόθεσμη επίδραση. Η βουπρενορφίνη μείωσε τον αναπνευστικό ρυθμό αλλά όχι η μορφίνη (Zacny, Conley και Galinkin, 1997).

Παρόμοια διαδικασία ακολουθήθηκε και για το χαρακτηρισμό των υποκειμενικών, ψυχοκινητικών και φυσιολογικών επιδράσεων της πενταζοκίνης. Η πενταζοκίνη αύξησε τα επίπεδα καταστολής, εφίδρωσης, στομαχικού ιλίγγου, δυσκολίας στη συγκέντρωση, αισθημάτων μέθης και δυσάρεστων σωματικών αισθήσεων. Η πενταζοκίνη είχε μια μεγαλύτερη τάση να αυξάνει τα ποσοστά δυσφορίας σε σχέση με τη μορφίνη. Προκάλεσε επίσης ψυχοκινητική εξασθένηση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι η μορφίνη. Και οι δύο ουσίες προκάλεσαν μυδρίαση αλλά 10 mg μορφίνης είχαν μεγαλύτερη επίδραση απ' ότι 30 mg πενταζοκίνης. Τέλος η πενταζοκίνη προκάλεσε υποκειμενική δυσφορία σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι η μορφίνη, κάτι που ενισχύει την άποψη ότι η πενταζοκίνη έχει μεγαλύτερη τάση να δημιουργεί ψυχωσεωμιμητικά συμπτώματα (αποπραματοποίηση, αποπροσωποποίηση, οπτικές και ακουστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των ψευδαισθήσεων και ανεξέλεγκτες και/ή δυσάρεστες σκέψεις) απ' ότι τα υπόλοιπα οπιούχα (Zacny, Hill, Black και Sadeghi, 1998).

9.3 Οδοί χορήγησης

Σχετικά με την οδό χορήγησης, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ χρηστών που έκαναν χρήση ηρωίνης για 5 ή και παραπάνω χρόνια, όσον αφορά στο βαθμό εξάρτησης από την ηρωίνη. Βρέθηκαν όμως διαφορές μεταξύ νέων χρηστών, ειδικά αυτών που έκαναν χρήση για λιγότερο από 3 χρόνια, κι αυτό γιατί ο βαθμός εξάρτησης των χρηστών που εισέπνεαν την ουσία ήταν σαφώς μικρότερος απ' αυτό των καπνιστών και των χρηστών που αυτοχορηγούσαν ενδοφλεβίως την ουσία. Η οδός χορήγησης πιθανώς επηρεάζει το βαθμό της εξέλιξης της εξάρτησης αλλά έχει μικρή επίδραση στο μακροπρόθεσμο επίπεδο εξάρτησης. Η σχέση δηλαδή της οδού χορήγησης με το βαθμό εξάρτησης υφίσταται μόνο κατά τα πρώτα στάδια της χρήσης. Μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα χρήσης, που μπορεί να κυμαίνεται γύρω στα 5 χρόνια, οι περισσότεροι χρήστες ηρωίνης, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που εισπνέουν την ουσία, φτάνουν σ' ένα πολύ υψηλό επίπεδο εξάρτησης ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι οι περισσότεροι απ' αυτούς που εισπνέουν την ουσία αλλάζουν τρόπο χορήγησης, όσο αυξάνεται η συχνότητα χρήσης και ο βαθμός της εξάρτησης. Η συχνότητα χρήσης και η οδός χορήγησης σχετίζονται άμεσα μεταξύ τους και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο βαθμό της εξέλιξης της εξάρτησης (Barrio, De La Fuente, Lew, Royuela, Bravo και Torrens, 2001).

9.4 Οπιούχα και νευροενδοκρινική λειτουργία

Η ενδορραχιαία χορήγηση οπιούχων είναι πολύ χρήσιμη και αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του μη κακοήθους πόνου. Η θεραπεία αυτή όμως αποδείχτηκε ότι έχει σημαντικές συνέπειες στη νευροενδοκρινική λειτουργία. Εβδομήντα τρεις ασθενείς (29 άνδρες και 44 γυναίκες) που λάμβαναν τη θεραπεία εξετάστηκαν ως προς τη λειτουργία του ενδοκρινικού τους συστήματος. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 20 ασθενείς (11 άνδρες κι 9 γυναίκες) που βίωναν το ίδιο είδος πόνου αλλά δεν λάμβαναν τη θεραπεία.

Μειωμένη libido ή ανικανότητα παρατηρήθηκε σε 23 από τους 29 άνδρες που λάμβαναν τη θεραπεία. Επίσης παρουσιάστηκαν μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης. Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων ήταν κάτω από το φυσιολογικό σε 18 από τους 29 άνδρες. Χαμηλότερο ήταν και το επίπεδο LH σε 20 από τους 29 άνδρες. Στις γυναίκες 22 από τις 32 εμφάνισαν μειωμένη libido. Και οι 21 γυναίκες που βρίσκονταν πριν την εμμηνόπαυση παρουσίασαν είτε αμηνόρροια, είτε ασταθή κύκλο. Τα επίπεδα LH, οιστραδιόλης και προγεστερόνης ήταν χαμηλά. Και στις 18 γυναίκες που βρίσκονταν πριν την εμμηνόπαυση βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα LH και FSH. Συνολικά απ' όλους τους ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία, η πλειοψηφία των ανδρών και όλες οι γυναίκες ανέπτυξαν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, 15% εμφάνισε μειωμένη δραστηριότητα του επινεφριδιακού φλοιού και περίπου 15% παρουσίασε έλλειμμα GH (Abs, Verhelst, Maeyaert, Van Buyten, Opsomer, Adriaensen, Verlooy, Van Havenbergh, Smet και Van Acker, 2000).

9.5 Οπιούχα και ανοσοποιητικό σύστημα

Αναφορικά με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος οι περισσότερες έρευνες έχουν δείξει ότι τα οπιούχα εμπλέκονται στη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος των εξαρτημένων χρηστών.

Οι Govitrapong και συν. (1998) μελέτησαν τις μεταβολές των πολλαπλασιαστικών αντιδράσεων των T-λευκοκυττάρων και των ανοσοφαινοτυπικών δεικτών των κυττάρων της λέμφου σε χρήστες ηρωίνης και κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων απόσυρσης από την ηρωίνη. Από την έρευνα προέκυψε ότι στους χρήστες ηρωίνης η αντίδραση των T κυττάρων είναι μειωμένη. Παρατηρήθηκε επίσης μεταβολή των ανοσοποιητικών παραμέτρων των T-βοηθητικών κυττάρων, των κυτταροτοξικών T-κυττάρων, των B-κυττάρων και των κυττάρων δολοφόνων σε χρήστες εθισμένους στην ηρωίνη και σε χρήστες που βρίσκονταν από την 15^η έως την 21^η μέρα και από τον 6^ο έως τον 21^ο μήνα απόσυρσης από την ουσία. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι σε χρήστες εθισμένους στην ηρωίνη και σε σύντομες περιόδους απόσυρσης από την ουσία παρατηρείται μείωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι χρήστες που βρίσκονται σε στάδιο απόσυρσης από την ουσία φαίνεται ότι σταδιακά αντιστρέφουν τις ανοσοποιητικές παραμέτρους τους σε φυσιολογικά επίπεδα, όταν η απόσυρση έχει

διαρκέσει περισσότερο από/ή δύο χρόνια (Govitrapong, Suttitum, Kotchabhakdi και Uneklabh, 1998).

Οι McDonough και συν. (1980) μελέτησαν τη μεταβολή του αριθμού των T και null λευκοκυττάρων στην περιφερειακή κυκλοφορία του αίματος των εξαρτημένων χρηστών από οπιούχα. Παρατηρήθηκε λοιπόν μείωση του συνολικού αριθμού των T λευκοκυττάρων. Αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των null λευκοκυττάρων και καμία αριθμητική μεταβολή των B λευκοκυττάρων. Οι μεταβολές αυτές αντιστράφηκαν με τη χορήγηση ναλοξόνης. Η μεταβολή του αριθμού των T λευκοκυττάρων κυρίως από τα οπιούχα μπορεί να οδηγεί σε έναν σημαντικό εκφυλισμό του ανοσοποιητικού συστήματος των χρηστών οπιούχων. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι υπάρχουν υποδοχείς των οπιοειδών στα T λευκοκύτταρα που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία αυτών των κυττάρων μέσω της τροποποίησης των κυκλικών νουκλεοτιδίων με ανάλογο τρόπο μ' αυτόν των υποδοχέων των οπιοειδών που βρίσκονται στους νευρώνες (McDonough, Madden, Falek, Shafer, Pline, Gordon, Bokos, Kuehnle και Mendelson, 1980).

9.6 Οπιούχα και γαστρεντερικό σύστημα

Συχνό σύμπτωμα μεταξύ των εξαρτημένων χρηστών οπιούχων είναι και η διάρροια και η απότομη απώλεια βάρους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο σχετίζεται με τη δράση των οπιούχων στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι Williams και συν. (1997) μελέτησαν την εντερική σύσπαση και μεταφορά μετά από χορήγηση μορφίνης σε μη αναισθητοποιημένους επίμυες. Μέτρησαν τόσο τις συσπάσεις όσο και την προώθηση στο λεπτό έντερο και το κόλον του γαστρεντερικού συστήματος του επίμυος κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης μιας δόσης μορφίνης με έντονες γαστρεντερικές επιδράσεις αλλά μικρότερες από το μέγιστο αναλγητικές επιδράσεις. Το χρονοδιάγραμμα της ανάπτυξης αντοχής εκτιμήθηκε με βάση καθημερινές μετρήσεις των συσπάσεων και της προώθησης. Επιπλέον δόσεις μορφίνης χορηγήθηκαν για να επιτραπεί η ακριβέστερη εκτίμηση των αλλαγών με το πέρασμα του χρόνου κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης μορφίνης.

Χορηγήθηκε επίσης ναλοξόνη για να εκτιμηθεί η παρουσία εξάρτησης που θα μπορούσε να προκληθεί από τη χρόνια χορήγηση μορφίνης. Η παρατεταμένη χορήγηση

μορφίνης προκάλεσε την ανάπτυξη αντοχής στο λεπτό έντερο και στο κόλον, όταν εκτιμήθηκε η συσπαστική ή η προωθητική δραστηριότητα. Επιπλέον οι συσπάσεις που προκλήθηκαν και η αυξημένη προώθηση μετά από απότομη απόσυρση λόγω της χορήγησης ναλοξόνης παρατηρήθηκαν τόσο στο λεπτό έντερο, όσο και στο κόλον. Κάτι τέτοιο υποδεικνύει ότι η φυσική εξάρτηση αναπτύσσεται επίσης και στις δύο αυτές περιοχές του γαστρεντερικού συστήματος (Williams, Bihm, Rosenfeld και Burks, 1997).

9.7 Οπιούχα και ψυχικές διαταραχές

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση μεταξύ της εξάρτησης από τα οπιούχα και άλλες ουσίες με την ύπαρξη άλλων ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων. Πολλοί άνθρωποι με διαταραχές χρήσης ουσιών είναι ευπαθείς σε άλλες ψυχικές διαταραχές και παρουσιάζονται σε υπηρεσίες για την αντιμετώπιση του εθισμού με παράλληλα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα. Οι Marsden και συν. (2000) μελέτησαν την επίτευξη πρόσφατης ψυχιατρικής θεραπείας και τρεχόντων ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων και τη σύνδεση μεταξύ κατάχρησης ουσιών, προσωπικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και σοβαρότητας συμπτωμάτων. Για την έρευνα έλαβαν μέρος 1075 ενήλικες, 90% των οποίων ήταν χρήστες οπιούχων. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα εκτιμήθηκαν με βάση την κλίμακα BSI (Brief Symptom Inventory).

Πολλά άτομα εμφάνισαν ψυχοπαθολογικά συμπτώματα. Παρατηρήθηκαν αυτοκτονικός ιδεασμός, κυρίως στις γυναίκες, κι αυτά τα άτομα παρουσίασαν επίσης υψηλά επίπεδα δυσφορίας. Μια σημαντική μειονότητα είχε δεχθεί θεραπεία για ψυχικές διαταραχές. Αυτοί οι ασθενείς βίωσαν περισσότερο έντονα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τη χρήση ουσιών, ιδιαίτερα αυτοί που είχαν νοσηλευθεί και ενδονοσοκομειακά. Συνολικά 1 στα 5 άτομα είχε δεχθεί θεραπεία για κάποια ψυχική διαταραχή.

Από την έρευνα προέκυψε μάλλον μια εξαρτημένη παρά μια άμεση σχέση μεταξύ χρήσης ουσιών και ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων. Για ασθενείς εξαρτημένους βασικά από οπιούχα με σχετικά περιορισμένη χρήση άλλων ουσιών η χρήση ουσιών δε συνδέεται άμεσα με ψυχιατρικά συμπτώματα. Η χρήση οπιούχων και τα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα συμμεταβάλλονται αλλά μόνο, όταν τα άτομα που κάνουν χρήση οπιούχων αναφέρουν ταυτόχρονη συχνή χρήση ψυχοδιεγερτικών,

βενζοδιαζεπινών ή αλκοόλ. Επίσης αυτοί που είχαν σοβαρότερα προβλήματα υγείας, που ο βαθμός εξάρτησής τους ήταν μεγαλύτερος, αυτοί που είχαν δεχθεί προηγουμένως ψυχιατρική βοήθεια κι αυτοί που ανέφεραν μεγαλύτερη συχνότητα συγκρούσεων στις προσωπικές τους σχέσεις είχαν πιο σοβαρά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα (Marsden, Gossop, Stewart, Rolfe και Farrell, 2000).

Παρόλο που κάποιες απ' αυτές τις "διπλές διαγνώσεις", όπως ονομάζονται, είναι απλά μια συμπτωματική συνύπαρξη κοινών διαταραχών, τα κοινά χαρακτηριστικά είναι περισσότερα απ' αυτά που θα περίμενε κανείς. Υπάρχουν δύο είδη πιθανών σχέσεων που αφορούν μάλλον διαφορετικές ομάδες χρηστών. Μία προϋπάρχουσα ψυχική διαταραχή θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα χρήσης ουσιών, ως μία προσπάθεια για "αυτοθεραπεία" των ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων. Μία δεύτερη πιθανότητα είναι ότι η χρόνια λήψη ουσιών θα μπορούσε να προκαλέσει αλλαγές στον εγκέφαλο αλλά και στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις που προδιαθέτουν ένα άτομο για την ανάπτυξη ψυχικών διαταραχών. Αυτή η δεύτερη υπόθεση υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι πολλά από τα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με τις διαταραχές λήψης ουσιών παρουσιάζονται μετά την εγκατάσταση εθισμού και εκλείπουν μετά από αρκετές εβδομάδες αποχής από τις ουσίες. Αν δεν εκλείψουν, πρέπει να αντιμετωπιστούν με συγκεκριμένα ψυχοδραστικά φάρμακα (O'Brien, 1997).

9.8 Αναλγητικές επιδράσεις

Οι Mayer και συν. (1999) μελέτησαν τους κυτταρικούς μηχανισμούς του νευροπαθητικού πόνου, της αντοχής στη μορφίνη και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Διαπίστωσαν ότι ο χρόνιος αποφρακτικός τραυματισμός του ισχιακού νεύρου στους επίμυες είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των υποδοχέων του διεγερτικού αμινοξέος γλουταμινικό οξύ στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ενδοκυτταρικών αλληλουχιών, συμπεριλαμβανομένων της μετατόπισης κι ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C, την παραγωγή οξειδίου του αζώτου και την ενεργοποίηση της σύνθεσης της poly(ADP ριβόζης) που ενεργοποιείται από το οξείδιο του αζώτου. Παρόμοιοι κυτταρικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη αντοχής στις αναλγητικές επιδράσεις της μορφίνης. Ένα φαινόμενο που παρατηρήθηκε πρόσφατα, η δημιουργία των "σκοτεινών νευρώνων", σχετίζεται τόσο με τον χρόνιο αποφρακτικό τραυματισμό,

όσο και με την αντοχή στη μορφίνη. Μία περιοχή δράσης που εμπλέκεται τόσο στην υπεραλγησία, όσο και στην αντοχή στη μορφίνη, βρίσκεται στα επιφανειακά πέταλα των ραχιαίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η υπεραλγησία και η αντοχή στη μορφίνη μπορεί να σχετίζονται στο επίπεδο των επιφανειακών πετάλων των ραχιαίων κεράτων μέσω κοινών νευρικών υποστρωμάτων που αλληλεπιδρούν στο επίπεδο της ενεργοποίησης του υποδοχέα του διεγερτικού αμινοξέος και άλλων ενδοκυτταρικών λειτουργιών. Η ανεύρεση των σχέσεων μεταξύ των νευρωνικών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση της υπεραλγησίας και της αντοχής στη μορφίνη μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση της νευροβιολογίας των δύο φαινομένων και του πόνου γενικότερα, καθώς και στη βελτίωση της αντιμετώπισης του πόνου μέσω των οπιούχων.

Περιορισμένες πληροφορίες ωστόσο υπάρχουν για την αλληλεπίδραση μεταξύ υπεραλγησίας και αντοχής στις αναλγητικές επιδράσεις των οπιούχων στον άνθρωπο. Η μειωμένη αναλγησία που παρατηρείται μετά από επανειλημμένη χορήγηση μορφίνης σε ασθενείς με χρόνια αισθήματα πόνου θα μπορούσε να προέρχεται από την ανάπτυξη φαρμακολογικής αντοχής στην αναλγησία που προκαλείται από τη μορφίνη αλλά και από την υπεραλγησία που σχετίζεται με την αντοχή. Εξαιτίας της ταυτόχρονης ανάπτυξης αντοχής στη μορφίνη και υπεραλγησίας που σχετίζεται με την αντοχή, μπορεί να χρειάζονται προοδευτικά μεγαλύτερες δόσεις για να αντιμετωπιστούν και τα δύο φαινόμενα. Ωστόσο μπορεί να δημιουργηθεί ένας φαύλος κύκλος που θα εμπλέκει μεγαλύτερες δόσεις του οπιούχου, περισσότερη αντοχή και μεγαλύτερη υπεραλγησία. Επιπλέον, η ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις του οπιούχου κατά τη διάρκεια θεραπείας με οπιούχα, θα μπορούσε να οφείλεται στην ανάπτυξη υπεραλγησίας που μπορεί να προκύπτει από την επανειλημμένη χορήγηση του οπιούχου. Η ανάπτυξη υπεραλγησίας που σχετίζεται με την αντοχή μπορεί επίσης να συμβάλει στην εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης από τα οπιούχα. Αυτό το ενδεχόμενο υποδεικνύει ότι ένα ακατάλληλο πρόγραμμα θεραπείας με οπιούχα για την αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να προκαλέσει μη αναμενόμενες υπεραλγητικές αντιδράσεις σε περιπτώσεις προϋπάρχοντος πόνου και να περιπλέξει τη θεραπεία, όσον αφορά στην ανταπόκριση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή.

Από την άλλη, δεδομένα που υποδεικνύουν την πρόκληση μείωσης της αναλγητικότητας της μορφίνης λόγω υπεραλγησίας, συμβάλλουν στη διαφοροποίηση των απόψεων που αφορούν τις επιδράσεις των οπιούχων ή την έλλειψη επιδράσεων σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου στον άνθρωπο. Είναι κατανοητό ότι η ποικιλία κλινικών αντιδράσεων στη θεραπεία με οπιούχα σε ασθενείς που βιώνουν νευροπαθητικό πόνο μπορεί να προκύπτει από τους διαφορετικούς βαθμούς νευρωνικών πλαστικών αλλαγών στο ΚΝΣ που προκαλούνται από νευρικούς τραυματισμούς ή τραυματισμούς άλλων ιστών. Τέτοιες αλλαγές μπορεί να αποτελούν το υπόστρωμα της ανάπτυξης συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου κι έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αναλγησία στη μορφίνη ακόμη και πριν αρχίσει η θεραπεία με οπιούχα. Για να περιπλακούν τα πράγματα ακόμη περισσότερο, τα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, όπως και άλλες μορφές χρόνιου πόνου (π.χ., καρκινικός πόνος) συχνά παρουσιάζουν μια δυναμική και προοδευτική εξέλιξη που απαιτεί αυξημένες δόσεις οπιούχων για την επαρκή αντιμετώπισή τους (Mayer, Mao, Holt και Price, 1999).

9.9 Οπιούχα και σεροτονίνη

Ένας σημαντικός αριθμός φαρμακολογικών και συμπεριφορικών δεδομένων υποδεικνύει ότι σεροτονινεργικά κύτταρα που προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό διαμεσολαβούν για την αναλγησία που προκαλείται από τα οπιούχα. Ένας πληθυσμός νευρώνων που βρίσκονται στον πυρήνα της ραφής και δίπλα στον δικτυωτό σχηματισμό περιέχει σεροτονίνη και αποτελεί την πηγή της σεροτονίνης για τα νωτιαία ραχιαία κέρατα. Οι Gao και συν. (1998) χορήγησαν μορφίνη σε κύτταρα του προμήκου μυελού που είχαν χαρακτηριστεί ως σεροτονινεργικά. Η εκφόρτιση των περισσότερων σεροτονινεργικών νευρώνων δεν επηρεάστηκε από μία αναλγητική δόση μορφίνης. Σε μια μειοψηφία περιπτώσεων τα σεροτονινεργικά κύτταρα είτε αύξησαν, είτε μείωσαν την εκφόρτισή τους μετά από χορήγηση μορφίνης. Ωστόσο, η μορφίνη άλλαξε την εκφόρτιση κάποιων σεροτονινεργικών κυττάρων σε περιπτώσεις που δεν προκλήθηκε αναλγησία και αντίστροφα δεν άλλαξε την εκφόρτιση των περισσότερων σεροτονινεργικών κυττάρων σε περιπτώσεις που υπήρξε αναλγησία. Επειδή τα σεροτονινεργικά κύτταρα δεν αλλάζουν σταθερά την εκφόρτισή τους, όταν προκαλείται αναλγησία από τη χορήγηση μορφίνης, δεν είναι πιθανό να διαμεσολαβούν τις

αναλγητικές επιδράσεις της μορφίνης. Αντίθετα μη σεροτονινεργικά κύτταρα είναι πιθανό να διαμεσολαβούν την αναλγησία σε αναισθητοποιημένους επίμυες. Η απελευθέρωση σεροτονίνης, παρόλο που δεν είναι απαραίτητη ούτε αρκετή για την πρόκληση αναλγησίας από τα οπιούχα, διευκολύνει τις αναλγητικές επιδράσεις των μη σεροτονινεργικών απολήξεων του μέγα πυρήνα της ραφής στο νωτιαίο μυελό (Gao, Chen, Genzen και Mason, 1998).

Ωστόσο, η σεροτονίνη μιας άλλης εγκεφαλικής περιοχής, του ραχιαίου πυρήνα της ραφής, μπορεί να είναι ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται στις αλλαγές στη φυσιολογία και τη συμπεριφορά που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια απόσυρσης από τα οπιούχα. Οι Tao και συν. (1998) παρατήρησαν αλλαγές στην σεροτονίνη του νωτιαίου πυρήνα της ραφής μετά από παρατεταμένη χορήγηση μορφίνης. Η μορφίνη προκάλεσε μείωση κατά 50% των επιπέδων της σεροτονίνης. Μία εβδομάδα αργότερα τα επίπεδα της σεροτονίνης είχαν επιστρέψει στο φυσιολογικό και η επιπλέον χορήγηση μορφίνης δεν είχε καμία επίδραση στη σεροτονίνη. Μία μέρα μετά τη διακοπή της χορήγησης μορφίνης σε επίμυες που λάμβαναν την ουσία επί δύο εβδομάδες, η οξεία χορήγηση μορφίνης (20mg/kg) είχε μία αρκετά μικρότερη επίδραση στη σεροτονίνη του νωτιαίου πυρήνα της ραφής. Η χορήγηση ναλτρεξόνης σ' αυτούς τους επίμυες προκάλεσε σημεία απόσυρσης και μία σημαντική μείωση στη σεροτονίνη του νωτιαίου πυρήνα της ραφής. Αυτά τ' αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση της απελευθέρωσης της σεροτονίνης μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ανοχής στη μορφίνη (Tao, Ma και Auerbach, 1998).

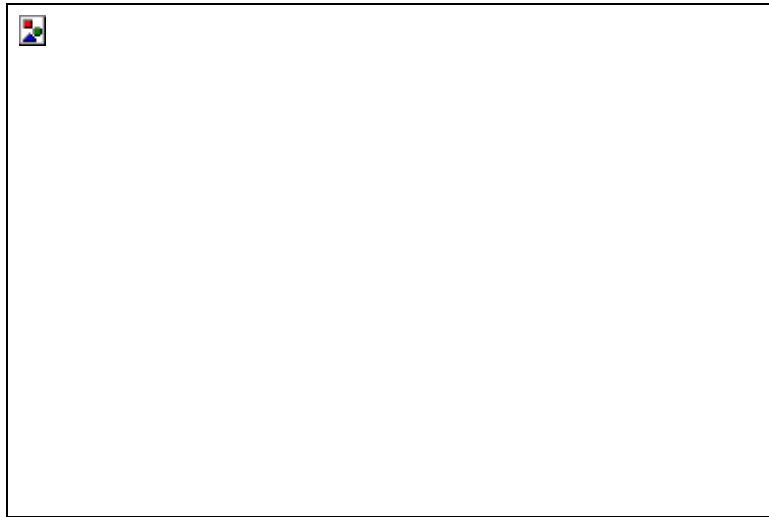
10.Θεραπεία

Η αποτοξίνωση είναι στην καλύτερη περίπτωση ένα πρώτο βήμα για την έναρξη της θεραπείας και η επίτευξή της δεν ισοδυναμεί με την οριστική απεξάρτηση. Ο πιο δύσκολος παράγοντας είναι η αποφυγή της υποτροπής στη λήψη της ουσίας. Ακόμη και μετά την αποτοξίνωση και μετά από μεγάλες περιόδους αποχής, η υποτροπή συμβαίνει συχνά παρά τη διάθεση του ατόμου για συνέχιση της αποχής. Οι βιολογικοί μηχανισμοί για αυτές τις φαινομενικά αντανάκλαστικές συμπεριφορές έχουν προκύψει από δεδομένα ερευνών σε ζώα σε νευροχημικό και μοριακό επίπεδο. Σε κλινικό επίπεδο αυτές οι

συμπεριφορές εκδηλώνονται μέσω επανειλημμένης επιστροφής στη χρήση που συχνά είναι αυτοκαταστροφική. Είναι πολύ σημαντικό για τον κλινικό να κατανοήσει ότι η προδιάθεση προς υποτροπή βασίζεται σε αλλαγές στην εγκεφαλική λειτουργία που συνεχίζονται για μήνες ή χρόνια μετά την τελευταία χρήση της ουσίας (O'Brien, 1997).

10.1 Χορήγηση μεθαδόνης

Η **μεθαδόνη** είναι ένα συνθετικό οπιούχο που χρησιμοποιείται κυρίως στην αποτοξίνωση και τη συντήρηση ασθενών που είναι εξαρτημένοι στα οπιούχα-ιδιαίτερα στην ηρωίνη-καθώς και για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από χρόνια και έντονα αισθήματα πόνου.



Εικόνα 22. Περιμένοντας στην ουρά για μεθαδόνη στο γενικό νοσοκομείο του *San Francisco*

Πρόκειται για ένα μακράς δράσης οπιούχο με φαρμακολογικές δράσεις ποιοτικά παρόμοιες μ' αυτές της μορφίνης που χορηγείται από το στόμα ή παρεντερικά. Είναι αγωνιστής των μ υποδοχέων, μιμείται τη δράση των ενδογενών οπιοειδών, των εγκεφαλινών και των ενδορφινών και επηρεάζει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών-της ακετυλοχολίνης, της νορεπινεφρίνης, της ουσίας P και της ντοπαμίνης. Αυτή η τελευταία ιδιότητα για τις αναλγητικές και αντιβηχικές ιδιότητες, την καταστολή του αναπνευστικού, τη νάρκωση, τη μείωση της κινητικότητας του εντέρου, την αύξηση του τόνου της χολής, την ορμονική ρύθμιση και την αύξηση της

προλακτίνης, την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης, τη μυδρίαση, τη ναυτία και την υπόταση.

Οι ασθενείς αναπτύσσουν ανοχή και φυσική εξάρτηση μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση. Η ανοχή μπορεί να είναι μόνο μερική για τις περισσότερες φαρμακολογικές επιδράσεις. Ένα σύνδρομο στέρησης, κατά τη διάρκεια του οποίου εκδηλώνονται δακρύρροια, ρινόρροια, φτάρνισμα, ανατριχίλα, ναυτία, εμετοί, πυρετός, κρυάδες, τρόμος και ταχυκαρδία, εκδηλώνεται μετά από απότομη διακοπή της λήψης της ουσίας ή μετά από χορήγηση ενός ανταγωνιστή, όπως η ναλοξόνη. Εξαιτίας της μακράς ημι-ζωής και διάρκειας δράσης της μεθαδόνης, το σύνδρομο στέρησης έχει καθυστερημένη έναρξη και είναι παρατεταμένο αλλά λιγότερο σοβαρό απ' αυτό που εκδηλώνεται από ένα βραχύτερης δράσης οπιούχο, όπως η ηρωίνη.



Εικόνα 23. Χάπια μεθαδόνης



Εικόνα 24. Αμπούλες μεθαδόνης

10.2 Συντήρηση

Η θεραπεία συντήρησης είναι η μακροπρόθεσμη χορήγηση μεθαδόνης σε ασθενείς που είναι εξαρτημένοι στα οπιούχα. Ο σκοπός είναι να υποκαταστήσει η μεθαδόνη, ένα νόμιμο, χορηγούμενο από του στόματος οπιούχο με μακρά διάρκεια δράσης, την παράνομη, παρεντερικά χορηγούμενη ηρωίνη, που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η θεραπεία με μεθαδόνη προσφέρει τη δυνατότητα απαλλαγής από την καθημερινή ζωή που σχετίζεται με την προμήθεια και τη χρήση της

ηρωίνης κι επιτρέπει στο άτομο να επανενταχθεί στην κοινωνία. Αυτό επιτυγχάνεται με την αποφυγή των συμπτωμάτων απόσυρσης από τα οπιούχα και των ευφορικών επιδράσεων της ηρωίνης, καθώς και ελαχιστοποιώντας την ακατάσχετη επιθυμία για ηρωίνη. Έχει αποδειχθεί ότι η μεθαδόνη μειώνει την παράνομη χρήση ηρωίνης και τη μετάδοση ασθενειών, όπως το σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (HIV) και την ηπατίτιδα, λόγω της κοινής χρήσης βελονών, μειώνει την εγκληματική δραστηριότητα, βελτιώνει το κοινωνικό όφελος και μειώνει τη θνησιμότητα (Anderson και Kearney, 2000).

Έχει αποδειχθεί ότι η μεθαδόνη μπορεί να αναστείλει την αντοχή που προκαλείται από τη μορφίνη, όταν χορηγηθεί ενδοραχιαία ή και ενδομυϊκά. Επίσης στην ίδια δοσολογία (160 mg για κάθε επίμυ) που απαιτείται για την αναστολή της αντοχής από μορφίνη η μεθαδόνη μπορεί να εξασθενήσει την υπεραλγησία που προκαλείται από το NMDA. Η μεθαδόνη δηλαδή δρα ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και στις δύο περιπτώσεις. Η μεθαδόνη λοιπόν θα μπορούσε από μόνη της ή σε συνδυασμό με τη μορφίνη να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπεραλγητικής συνιστώσας του νευροπαθητικού πόνου, όπως και για να βελτιώσει την αναλγητική αποτελεσματικότητα της χρόνια χορηγούμενης μορφίνης εξασθενώντας την ανάπτυξη αντοχής στη μορφίνη (Davis και Inturrisi, 1999).

Μία δόση 5 mg παρεντερικώς χορηγούμενης ηρωίνης ισοδυναμεί περίπου με 20 mg από του στόματος χορηγούμενης μεθαδόνης. Ωστόσο, επειδή ο βαθμός καθαρότητας της ηρωίνης που διακινείται στο δρόμο ποικίλλει σημαντικά, προτιμάται η εμπειρική δοσολογία μεθαδόνης παρά η ισόποση δοσολογία που βασίζεται σε πρόσφατη χρήση ηρωίνης.

Η δοσολογία της μεθαδόνης κατά τη θεραπεία συντήρησης παραμένει αμφισβητήσιμη. Συνήθως ξεκινά με 10 έως 20 mg και αυξάνεται σταδιακά κατά 10 mg, μέχρι να τεθούν υπό έλεγχο τα συμπτώματα στέρησης. Οι περισσότεροι ασθενείς το επιτυγχάνουν αυτό με 40 mg την ημέρα, ωστόσο δεν εξαλείφεται συνήθως η σφοδρή επιθυμία για την ουσία. Στο παρελθόν χορηγείτο η μικρότερη δυνατή δόση για να περιοριστούν τα συμπτώματα της απόσυρσης από τα οπιούχα. Ωστόσο, επειδή ένα μεγάλο πρόβλημα είναι ο υψηλός κίνδυνος της μετάδοσης του HIV μεταξύ των χρηστών, η αποτελεσματικότητα της μεθαδόνης εκτιμάται περισσότερο σύμφωνα με την επίπτωση

της παράνομης, ενδοφλέβιας χρήσης ηρωίνης. Μία έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν δόσεις μεθαδόνης από 80 έως 100 mg αντί για 40 έως 50 mg την ημέρα, παρουσίαζαν μια πολύ χαμηλότερη επίπτωση της κρυφής, παράνομη χρήση ηρωίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μία άλλη έρευνα αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν 40 mg μεθαδόνης την ημέρα ήταν 2,2 φορές πιο πιθανό να χρησιμοποιήσουν ηρωίνη από τους ασθενείς που λάμβαναν 80 mg την ημέρα.

10.3 Αποτοξίνωση

Η αποτοξίνωση με μεθαδόνη περιλαμβάνει τη βραχυπρόθεσμη χορήγηση μεθαδόνης για να αμβλυνθούν τα συμπτώματα στέρησης των ασθενών που είναι εθισμένοι στα οπιούχα και κατόπιν την ελάττωση της δοσολογίας της μεθαδόνης με σκοπό την επίτευξη της διακοπής κάθε ουσίας. Το μεγάλο μειονέκτημα της αποτοξίνωσης σε τέτοιους ασθενείς είναι το υψηλό ποσοστό επανάληψης κατάχρησης ηρωίνης μετά το τέλος της αποτοξίνωσης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μια φυσιολογική κατάσταση και στο σύνδρομο στέρησης που παραμένει για πολύ μετά τη διακοπή της μακροπρόθεσμης χρήσης οπιούχων.

Για την αποτοξίνωση οι δόσεις ξεκινούν συνήθως από 10 έως 20 mg και αυξάνονται σταδιακά κατά 10 mg, μέχρι να τεθούν υπό έλεγχο τα συμπτώματα στέρησης. Αυτό επιτυγχάνεται με 40 mg την ημέρα, ωστόσο δεν εξαλείφεται συνήθως η σφοδρή επιθυμία για την ουσία. Όταν επιτευχθεί η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στέρησης, ο ασθενής σταθεροποιείται σ' αυτή τη δοσολογία για δύο ή τρεις μέρες. Κατόπιν η δόση μειώνεται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα. Μία μείωση της δόσης κατά 10-20% γίνεται συνήθως ανεκτή αλλά αυτό πρέπει να ρυθμιστεί ξεχωριστά για κάθε ασθενή. Αν οι ασθενείς βιώνουν συμπτώματα στέρησης ή παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο να επανέλθουν στην κατάχρηση ηρωίνης, ο κλινικός θα έπρεπε να αυξήσει τη δοσολογία και να καθυστερήσει το πρόγραμμα διακοπής της ουσίας. Τα προγράμματα αυτά ποικίλλουν σε διάρκεια από εβδομάδες έως μήνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για συμπτώματα στέρησης μετά τη διακοπή λήψης της μεθαδόνης, γιατί είναι δυνατόν να εκδηλωθούν από 48 έως 72 ώρες μετά την τελευταία δόση.

10.4 Πόνος

Η μεθαδόνη είναι μία καλή θεραπευτική εναλλακτική λύση αντί της μορφίνης και άλλων οπιούχων για την αντιμετώπιση του έντονου, μακροχρόνιου πόνου. Απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα, οι αναλγητικές της επιδράσεις είναι συγκρίσιμες μ' αυτές των άλλων αγωνιστών των μ υποδοχέων, όπως η μορφίνη, έχει μεγάλη διάρκεια ημι-ζωής και δεν μεταβολίζεται σε δραστικούς μεταβολίτες που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς. Η μορφίνη και η μεθαδόνη αποτελούν και οι δύο αποτελεσματικούς αναλγητικούς παράγοντες. Σε ασθενείς που λαμβάνουν οπιούχα για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου οι ισάξιες δόσεις μορφίνης και μεθαδόνης δεν ακολουθούν πάντα μία σταθερή σχέση, έτσι θα έπρεπε να δίδεται η ανάλογη προσοχή όταν αλλάζει τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς από μορφίνη σε μεθαδόνη.

Η παρεντερικώς χορηγούμενη μεθαδόνη είναι δύο φορές πιο ισχυρή από την χορηγούμενη από το στόμα. Η συνήθης δοσολογία για τους ενήλικες είναι 2,5 έως 10 mg κάθε τρεις ή τέσσερις ώρες για την αντιμετώπιση του έντονου πόνου και 5 έως 20 mg κάθε έξι ή οκτώ ώρες για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου (π.χ., για ασθενείς που είναι ετοιμοθάνατοι). Ωστόσο η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Παρόλο που η μεθαδόνη έχει μακρά διάρκεια ημι-ζωής, η αναλγησία δεν σχετίζεται με την ημι-ζωή στον ορό και απαιτούνται συχνές καθημερινές δόσεις σε τακτά διαστήματα για την ανακούφιση του πόνου. Θα έπρεπε να δίδεται προσοχή, ώστε να μην αυξάνεται πάρα πολύ ή πολύ συχνά η δόση, γιατί μπορεί να εκδηλωθούν τοξικές επιδράσεις. Θα χρειαζόταν ίσως η χορήγηση πρόσθετων αναλγητικών κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με μεθαδόνη. Η μεθαδόνη είναι μια καλή εναλλακτική λύση για ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες δυνατές δόσεις μορφίνης. Ωστόσο, μπορεί να είναι δύσκολο να ρυθμιστεί η κατάλληλη δοσολογία σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η αντιστοιχία μεταξύ της αναλγητικής δόσης της μορφίνης και της μεθαδόνης ποικίλλει από 1:1 έως 14:1 (14 mg μορφίνης για 1 mg μεθαδόνης).

10.5 Υπερβολική δόση και αρνητικές επιδράσεις

Παρόλο που η μακρά διάρκεια δράσης της μεθαδόνης μπορεί να αποτελεί θεραπευτικό πλεονέκτημα, είναι κι ένας παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο για υπερβολική δόση της ουσίας. Εξαιτίας της συσσώρευσης της ουσίας, μπορεί να είναι δύσκολη η αύξηση της δοσολογίας σε ασθενείς που δεν είναι ανεκτικοί στη χορήγηση μεθαδόνης. Επιπλέον η μεθαδόνη έχει ένα παρατεταμένο μεσοδιάστημα τοξικότητας που μπορεί να διαρκέσει πολλές ώρες ή μέρες, και γι' αυτό είναι σημαντικό να παρακολουθούνται οι ασθενείς για 48 ώρες μετά από υπερβολική δόση μορφίνης. Ένας άλλος παράγοντας επικινδυνότητας είναι και οι ακραίες ηλικίες (παιδιά και ηλικιωμένοι ασθενείς), εξαιτίας των διαφορών στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της μεθαδόνης σ' αυτούς τους ασθενείς. Για παράδειγμα μία ταμπλέτα των 10 mg (μία δόση θεραπείας για τους ενήλικες) σκότωσε ένα παιδί και 30 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως προκάλεσαν αναπνευστική καταστολή για αρκετές μέρες σ' έναν 81χρονο.

Η πιο σοβαρή επίπτωση της μεθαδόνης είναι η πιθανότητα άπνοιας, αναπνευστικής ανεπάρκειας, υποξίας που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, κρίσεις, υπόταση και θάνατο. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ευθύνονται για τους θανάτους ασθενών μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων μεθαδόνης κατά τη διάρκεια προγραμμάτων αποτοξίνωσης. Άλλοι θάνατοι μπορεί να οφείλονται στη χρήση πολλαπλών ουσιών παράλληλα με τη μεθαδόνη (π.χ., οινόπνευμα). Η ναλοξόνη μπορεί να αντιστρέψει τις τοξικές επιδράσεις της μεθαδόνης σε ασθενείς που πήραν υπερβολική δόση. Έχει σημειωθεί επίσης πνευμονικό οίδημα από θεραπευτική δόση. Άλλες επιδράσεις που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη χορήγηση μεθαδόνης συμπεριλαμβάνουν αυξημένη εφίδρωση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές στην όρεξη, σεξουαλική δυσλειτουργία, διαταραχές στην εμμηνορρυσία, κατακράτηση ούρων, εξανθήματα, θολή όραση, καταστολή, εκνευρισμό-ευερεθιστότητα, αϋπνία, πόνο στη χολή, υποαερισμό, γενικευμένο οίδημα, γυναικομαστία, γαλακτόρροια στους άνδρες και στις γυναίκες, ηπατοτοξικότητα και γαστρεντερικά συμπτώματα. Παρόλο που αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως παροδικές και δεν απειλούν τη ζωή του ασθενούς, μπορεί να προκαλέσουν έλλειψη ανεκτικότητας στην μακροπρόθεσμη χρήση της μεθαδόνης (Anderson και Kearney, 2000).

Οι περισσότεροι θάνατοι που σχετίζονται με τη μεθαδόνη παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Συχνά αυτοί οι θάνατοι είναι το αποτέλεσμα της απότομης αύξησης της δόσης, που οδηγεί σε μοιραία καταστολή του αναπνευστικού. Η πιθανότητα να σημειωθεί θάνατος ασθενούς κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με μεθαδόνη είναι περίπου 7 φορές μεγαλύτερη απ' αυτή που ισχύει για χρήστες ηρωίνης που δεν παρακολουθούν κάποιο πρόγραμμα απεξάρτησης και 97,8 φορές μεγαλύτερη απ' αυτή που ισχύει για ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα απεξάρτησης με μεθαδόνη για πάνω από δύο εβδομάδες (Karch και Stephens, 2000).

Πολλές έρευνες έχουν επιβεβαιώσει ότι η χρήση μεθαδόνης για θεραπευτικούς σκοπούς έχει μεγάλη επίδραση στην παράνομη χρήση οπιούχων και στην εγκληματική δραστηριότητα των ενταγμένων στο πρόγραμμα: η μείωση της χρήσης οπιούχων και της εγκληματικότητας σχετίστηκε με τη διάρκεια της θεραπείας και η μακρόχρονη συμμετοχή στη θεραπεία σχετίστηκε με συνεχή μείωση της εγκληματικότητας. Ωστόσο η μείωση αυτή δεν συνεπάγεται την πλήρη αντιμετώπιση του εγκλήματος και είναι μεγαλύτερη σε κάποιους τύπους εγκλημάτων που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών. Η ικανότητα διαφορετικών προγραμμάτων να επιτυγχάνουν σημαντική μείωση της παράνομης χρήσης ουσιών ποικίλλει σημαντικά. Αυτό μπορεί να οφείλεται και στα χαρακτηριστικά των ασθενών του προγράμματος (Farrell, Ward, Mattick, Hall, Stimson, Des Jarlais, Gossop και Strang, 1994).

Εφόσον η αντικατάσταση της ηρωίνης από τη μεθαδόνη αποτυγχάνει να επιλύσει όλα τα προβλήματα που σχετίζονται με τον εθισμό, προκύπτει το ερώτημα, αν αντικειμενικός σκοπός της θεραπευτικής χρήσης της μεθαδόνης είναι η μείωση του αριθμού των θανάτων που οφείλονται στη χρήση οπιούχων, η μείωση του αριθμού των εξαρτημένων που φέρουν μια μεταδοτική ασθένεια και η μείωση της εγκληματικής συμπεριφοράς.

Στις δεκαετίες του '60 και του '70 οι πιο συνηθισμένες μολυσματικές ασθένειες που σχετίζονταν με την ενδοφλέβια χρήση ουσιών ήταν η ενδοκαρδίτιδα, η ηπατίτιδα και η πνευμονία. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι, όταν χρησιμοποιούνται επαρκείς δόσεις μεθαδόνης, η μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης είναι αποτελεσματική ως προς την προστασία από τη μόλυνση από HIV, κάτι που προκύπτει ίσως από τη μείωση της κοινής χρήσης βελονών και από τη συμβουλευτική σχετικά με τις ασφαλείς σεξουαλικές

πρακτικές. Επιπλέον το δομημένο περιβάλλον των κλινικών που εφαρμόζουν τη θεραπεία με μεθαδόνη έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό για τον εντοπισμό και τη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Στις περισσότερες χώρες η μεθαδόνη χορηγείται υπό εποπτεία σε ειδικά κέντρα για την αντιμετώπιση του εθισμού. Παρόλο που αυτό έχει το πλεονέκτημα ότι εξασφαλίζει μία σταθερή προσέγγιση κάθε κλινικού πληθυσμού οι υπηρεσίες αυτές μπορεί να είναι απρόσιτες σε πολλούς και να μην είναι σε θέση να καλύπτουν τις τρέχουσες ανάγκες, όταν το ποσοστό της ενδοφλέβιας χρήσης είναι πολύ υψηλό (Gruer, Wilson, Scott, Elliott, Macleod, Harden, Forrester, Hinshelwood, McNulty και Silk, 1997).

Η χρήση μεθαδόνης δεν αποτελεί μια «θαυματουργή» θεραπεία. Το να παρέχεται απλά ένα μακράς δράσης συνθετικό οπιούχο σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν σημαντικές κοινωνικές, οικονομικές και πιθανώς γενετικές πιέσεις για να διατηρήσουν τον εθισμό τους δεν μπορεί να εμποδίσει μία υπερβολική δόση, την κατάχρηση άλλων ουσιών, τις μολύνσεις και το έγκλημα. Τα δεδομένα ωστόσο δείχνουν ότι τα πλεονεκτήματα της χρήσης της μεθαδόνης υπερέχουν σαφώς του κόστους και των κινδύνων που προκαλεί. Απαιτείται η ύπαρξη ισχυρών προγραμμάτων για την επιτυχία της θεραπείας με μεθαδόνη. Αυτά τα προγράμματα πρέπει να συνδυάζουν πρωτοβουλίες για τη δημόσια υγεία, ενημέρωση των ασθενών, επαγγελματική εκπαίδευση και κοινωνική υποστήριξη, ώστε να αυξηθεί η επιτυχία τους. Μόνο, όταν αυτοί οι παράγοντες προστεθούν στην απλή διαδικασία αντικατάστασης μιας ουσίας, μπορούμε να επιτύχουμε τη μεγαλύτερη δυνατή μείωση των κινδύνων της θεραπείας με μεθαδόνη (Hoffman, 2000).

10.6 Η χρήση ηρωίνης

Έρευνες όμως έχουν γίνει και σε προγράμματα συντήρησης με ηρωίνη. Οι Perneger και συν. (1998) μελέτησαν το βαθμό επιτυχίας ενός θεραπευτικού προγράμματος, όπου χρησιμοποιούνταν η ηρωίνη ως υποκατάστατο. Οι ασθενείς ήταν χρήστες ηρωίνης, κοινωνικά περιθωριοποιημένοι, σε κακή κατάσταση υγείας, που είχαν αποτύχει τουλάχιστον δύο φορές να παρακολουθήσουν κάποια θεραπεία αποκατάστασης. Οι ασθενείς (27 άτομα) λάμβαναν ηρωίνη ενδοφλεβίως, καθώς επίσης και άλλες ψυχοκοινωνικές υπηρεσίες. Η ομάδα ελέγχου (24 άτομα) λάμβανε άλλες ουσίες (συνήθως μεθαδόνη).

Είκοσι πέντε ασθενείς της πειραματικής ομάδας συμπλήρωσαν έξι μήνες στο πρόγραμμα και λάμβαναν κατά μέσο όρο 480 mg ηρωίνης καθημερινά. Ένα άτομο από την πειραματική ομάδα και δέκα από την ομάδα ελέγχου συνέχισαν την παράνομη χρήση ηρωίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στην ψυχική υγεία της πειραματικής ομάδας, καθώς και στην κοινωνική τους λειτουργικότητα. Η πειραματική ομάδα επίσης μείωσε σημαντικά τα παράνομα εισοδήματά της και τα έξοδα για τη λήψη ουσιών και διέπραξε λιγότερα αδικήματα. Δεν υπήρξαν οφέλη αναφορικά με την εργασία, τη στέγαση, τη σωματική υγεία των ασθενών και τη χρήση άλλων ουσιών. Ένα πρόγραμμα συντήρησης με ηρωίνη λοιπόν είναι μία εφικτή και κλινικά αποτελεσματική θεραπεία για χρήστες ηρωίνης που αποτυγχάνουν στα συμβατικά προγράμματα θεραπείας. Παρ'όλα αυτά, ακόμη και σ' αυτούς τους πληθυσμούς, μία ακόμη προσπάθεια με τη χρήση μεθαδόνης μπορεί ν' αποδειχτεί επιτυχής και να βοηθήσει τον ασθενή να διακόψει την ενέσιμη λήψη οπιούχων (Perneger, Giner, del Rio και Mino, 1998).

10.7 Η χρήση LAAM

Ένας πρόσφατα διαθέσιμος αγωνιστής που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία συντήρησης είναι η levo-alpha acetyl methadyl (LAAM). Αυτή η ουσία περιέχει μεταβολίτες που εμποδίζουν την εκδήλωση συνδρόμου στέρησης και την υποτροπή για περισσότερο από 72 ώρες και η χορήγηση της γίνεται μόνο δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα. Μια άλλη ουσία, η βουπρενορφίνη, είναι μερικός αγωνιστής του μ υποδοχέα και ανταγωνιστής του κ υποδοχέα. Ως μερικός αγωνιστής, η βουπρενορφίνη προκαλεί περιορισμένες επιδράσεις και γι' αυτό η λήψη υπερβολικής δόσης είναι σπάνια. Εξαιτίας της σχέσης της με τον μ υποδοχέα, η βουπρενορφίνη αναστέλλει αποτελεσματικά τις επιδράσεις των οπιούχων και των ενδογενών οπιοειδών κι επιπλέον μειώνει την πιθανότητα χρήσης ηρωίνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη εθίζονται σ' αυτήν, όπως και στη μεθαδόνη ή στη LAAM, αλλά τα συμπτώματα στέρησης είναι αρκετά ήπια.

Η ιδέα για την παρεμπόδιση της υποτροπής στην εξάρτηση ουσιών ανοσοποιώντας τον ασθενή απέναντι στην επιθυμητή ουσία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά με τη μορφίνη. Πίθηκοι ανοσοποιήθηκαν με morphine-6-hemisuccinate-BSA και τα αντισώματα της μορφίνης αποδείχτηκε ότι μείωσαν την αυτοχορήγηση ηρωίνης. Η

τεχνική αυτή δεν εξετάστηκε ποτέ σε κλινικές δοκιμές, πιθανώς επειδή η ναλτρεξόνη άρχισε να διατίθεται ως ένας ανταγωνιστής που αναστέλλει τις επιδράσεις όλων των οπιούχων κι όχι μόνο αυτών για τους οποίους υπάρχουν αντισώματα (O'Brien, 1997).

10.8 Αποτοξίνωση μέσω αναισθησίας

Σύμφωνα μ' αυτή τη μέθοδο προκαλείται σύνδρομο στέρησης στα οπιούχα με τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή υπό το καθεστώς γενικής αναισθησίας. Η μέθοδος αυτή έχει αναγνωριστεί ως επαναστατική αλλά έχει δεχτεί και κριτική για το ότι εκμεταλλεύεται τους χρήστες και τις οικογένειές τους.

Η τεχνική αυτή δεν είναι καινούρια. Ανάλογες προσπάθειες για την επίτευξη ανώδυνης αποτοξίνωσης μέσω γενικής αναισθησίας άρχισαν πριν έναν αιώνα. Στις δεκαετίες του '60 και του '70 εφαρμόστηκε η βαθιά νάρκωση. Πρακτικά η αναισθησία δεν μπορεί να προσφέρει τίποτα περισσότερο από ένα μέσο για την αποφυγή της δυσφορίας του συνδρόμου στέρησης, κάτι που συμβάλλει όμως στην αποδοχή της διαδικασίας.

Η εφαρμογή της άμεσης αποτοξίνωσης με τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή έχει διαφορετική προέλευση. Από το 1970 έγιναν προσπάθειες για να χρησιμοποιηθεί ναλοξόνη (χωρίς αναισθητικό αλλά κάποιες φορές με βαθιά καταστολή) για την επίτευξη πιο γρήγορης αποτοξίνωσης. Ενέσεις ναλοξόνης προκαλούν ένα άμεσο και έντονο στερητικό σύνδρομο αλλά η αντίδραση αυτή γίνεται όλο και πιο ήπια όσο επαναλαμβάνονται οι δόσεις της ναλοξόνης. Μετά από 48 ώρες η χορήγηση ναλοξόνης δεν προκαλεί υποκειμενικά συμπτώματα στέρησης. Κατά τη διάρκεια του 1980 προτάθηκε η συνδυασμένη χορήγηση κλονιδίνης και ναλοξόνης.

Αυτή η νέα τεχνική φαίνεται ότι παρουσιάζει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον είναι περισσότερο πιθανό οι χρήστες να δεχτούν να υποβληθούν σε αποτοξίνωση, αν μπορούν να αποφύγουν τα δυσάρεστα συμπτώματα στέρησης με τα οποία αυτή συνδέεται, καθώς και τα μακροπρόθεσμα συμπτώματα κόπωσης, δυσθυμίας και αϋπνίας. Δεύτερον, η νέα διαδικασία οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας, όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη αποχή από τη χρήση. Τα ποσοστά αυτά μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι οι χρήστες που επιλέγονται για αυτά τα προγράμματα έχουν καλή πρόγνωση και είναι διατεθειμένοι να πληρώσουν για τη θεραπεία. Επίσης σ' αυτό μπορεί να

συμβάλει και η θεραπεία υπό επίβλεψη στην οποία υποβάλλονται οι χρήστες μετά την αποτοξίνωση.

Ωστόσο η τεχνική αυτή φαίνεται ότι ενέχει και κάποιους κινδύνους. Πέρα από τους κινδύνους της παρατεταμένης γενικής αναισθησίας, οι υψηλές δόσεις ναλοξόνης ή ναλτρεξόνης μπορεί να οδηγούν περιστασιακά σε απειλητικές για τη ζωή του χρήστη ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέτοιες αντιδράσεις αλλά και θάνατοι έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από τέτοιες διαδικασίες. Υπάρχει επίσης ο κίνδυνος, λόγω της «ευκολίας» που παρέχει η μέθοδος, να οδηγήσει σε αύξηση της χρήσης, αφού ο χρήστης θα μπορούσε να θεωρήσει ότι ανά πάσα στιγμή μπορεί να αποτοξινωθεί (Strang, Bearn και Gossop, 1997).

11. Συζήτηση-Συμπεράσματα

Το όπιο, η μορφίνη και οι σχετιζόμενες ουσίες χρησιμοποιήθηκαν για αιώνες κι εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται. Αυτές οι ουσίες μπορούν να ελέγξουν τον πόνο σε πολλούς ασθενείς αλλά μπορούν επίσης να προκαλέσουν εξάρτηση. Για την ανάλυση των μηχανισμών που εμπλέκονται στον εθισμό στα οπιούχα πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί εδώ και δεκαετίες. Ιστορικά, σημαντική ήταν η διαπίστωση της ενδοφλέβιας αυτοχορήγησης οπιούχων σε πειραματόζωα, η εύρεση του ενδοκρανιακού ηλεκτρικού αυτοερεθισμού και η ανακάλυψη των ενδογενών οπιειδών στον εγκέφαλο. Προέκυψαν στοιχεία, ότι ο εγκέφαλος περιέχει ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν εθισμό, καθώς και το μηχανισμό για τη διαδικασία της εξάρτησης. Αυτό άλλαξε ουσιαστικά την αντίληψη που είχαμε για τον εθισμό.

Από μία κλινική θεώρηση, σημαντικοί παράγοντες για την εξάρτηση σε ουσίες είναι η ευπάθεια του ατόμου στις εξαρτησιογόνες δράσεις μιας ουσίας και η υποτροπή των εθισμένων χρηστών στη λήψη ουσιών. Πειράματα σε ζώα μπορούν να συμβάλλουν στην κατανόηση αυτών των φαινομένων και στην αποσαφήνιση παραγόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Π.χ., η επίδραση των ανταγωνιστών των οπιούχων στην κατανάλωση οινοπνεύματος σε ζώα οδήγησε στη χρήση της ναλτρεξόνης για τη θεραπεία της υποτροπής σε αλκοολικούς. Εμπειριστατωμένη έρευνα σε ζώα σχετικά με την ευπάθεια και την υποτροπή έχει αρχίσει

να γίνεται πρόσφατα. Έχουν αρχίσει να δημιουργούνται μοντέλα για την επιθυμία λήψης μιας ουσίας, ένα σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην υποτροπή. Η βιοχημική έρευνα μπορεί να αποκαλύψει τους μηχανισμούς που υποστηρίζουν τη διαδικασία νευροπροσαρμογής που εμπλέκεται στην πρόκληση της εξάρτησης και της επιθυμίας για τη λήψη μιας ουσίας (Van Ree, Gerrits και Vanderschuren, 1999).

Ο βασικός στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να εξετάσει τη φαρμακολογική κυρίως δράση των οπιούχων. Γι' αυτό το λόγο οι επιδράσεις της χρήσης των οπιούχων στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά που αναφέρθηκαν σχετίζονται ως επί το πλείστον με τη βιολογική δράση αυτών των ουσιών κι όχι με τους ψυχολογικούς παράγοντες που ενδεχομένως συνοδεύουν τη χρήση τους.

Σημαντικά δεδομένα έχουν προκύψει από έρευνες σχετικά με τις δράσεις του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών. Τα ενδογενή οπιοειδή λοιπόν σχετίζονται, εκτός από την αντιμετώπιση του πόνου, και με άλλες λειτουργίες. Αναφορικά με το συναίσθημα λοιπόν, έχει παρατηρηθεί απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, μετά από την εκδήλωση στρες. Επίσης τα ενδογενή οπιοειδή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σχετικά με τα φαινόμενα της ενίσχυσης και ανταμοιβής. Ακόμη, συνδέονται με την αναπνευστική, τη σεξουαλική, την ανοσοποιητική λειτουργία, την αρτηριακή πίεση, την εκδήλωση επιθετικότητας και βέβαια με τη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών. Εκτός από τα οπιούχα, έχει βρεθεί ότι το ενδογενές σύστημα οπιοειδών σχετίζεται με τις ευφοριογόνες δράσεις του οινοπνεύματος και της κοκαΐνης.

Αλλά ιδιαίτερα σημαντική είναι και η ύπαρξη νέων δεδομένων σχετικά με την κατάχρηση και τον εθισμό στα οπιούχα. Με τις τελευταίες έρευνες έχει αποσαφηνιστεί περισσότερο αλλά και έχουν προκύψει καινούρια στοιχεία για την δράση των οπιούχων σε διάφορα νευρωνικά συστήματα του εγκεφάλου. Προέκυψαν λοιπόν καινούριες πληροφορίες για τα οπιούχα σε σχέση με το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα που σχετίζεται και με τις ευφοριογόνες δράσεις και άλλων ψυχοδραστικών ουσιών. Μπορούμε δηλαδή στην παρούσα φάση να κατανοήσουμε καλύτερα τους παράγοντες που σχετίζονται με τη χρήση των οπιούχων αλλά και άλλων ουσιών, όπως η εξάρτηση, η αντοχή, οι διαδικασίες ενίσχυσης-ανταμοιβής, το σύνδρομο στέρησης κ.ά. Σίγουρα έχει παρέλθει η εποχή που όλοι αυτοί οι παράγοντες αποδίδονταν σε «ψυχολογικές» και

κοινωνικές αιτίες, χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψη οι περίπλοκοι μηχανισμοί που εμπλέκονται σ' αυτές τις διαδικασίες.

Είναι ωστόσο προφανές ότι η κατάχρηση ψυχοδραστικών ουσιών αλλά και η θεραπεία για τη χρήση ουσιών εμπλέκουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση τόσο φαρμακολογικών, όσο και περιβαλλοντικών/συμπεριφορικών παραγόντων. Η φαρμακολογία δεν αρκεί για να καθορίσει το αν θα γίνει κατάχρηση μιας ουσίας ή το αν μια φαρμακοθεραπεία θα είναι κλινικά χρήσιμη. Μεγάλη σημασία πρέπει επίσης να αποδίδεται και σε πρακτικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες ως καθοριστικούς για την κατάχρηση και/ή την κλινική δραστικότητα των οπιούχων. Τέτοιοι παράγοντες, όπως η δοσολογία και η οδός χορήγησης παίζουν σημαντικό ρόλο, όπως και άλλοι παράγοντες σαν τη «μόδα», την ευπάθεια-προδιαθεσιμότητα του χρήστη και τα κοινωνικά δεδομένα. Η εξέλιξη στον τομέα της φαρμακολογίας αποτελεί βασικό στοιχείο για την πρόβλεψη της πιθανότητας κατάχρησης ουσιών, για την παρεμπόδιση του φαινομένου και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών.

Τομείς στους οποίους αναμένεται σημαντική πρόοδος αυτήν την δεκαετία είναι οι ακόλουθοι:

1. *Η βελτίωση των δεδομένων που αφορούν τις συγκεκριμένες λειτουργίες που ελέγχονται από τους υποδοχείς των οπιοειδών.* Ειδικότερα, αναμένεται πρόοδος στην αναγνώριση των υποτύπων των μ, κ και δ υποδοχέων και ενδεχομένως η ταυτοποίηση άλλων τάξεων οπιοειδών υποδοχέων και ο χαρακτηρισμός των συμπεριφορικών και φυσιολογικών λειτουργιών τους. Αναμένεται ιδιαίτερα να προκύψουν νέα δεδομένα για το χαρακτηρισμό των κλινικών επιδράσεων των αγωνιστών του δ υποδοχέα. Και βέβαια περιμένουμε να αυξήσουμε τις γνώσεις μας για την αλληλοσυσχέτιση και την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών τάξεων οπιοειδών υποδοχέων. Θα πρέπει να συνεχιστεί η κλινική έρευνα, ώστε να εξεταστεί και να αξιοποιηθεί η γνώση που έχουμε για τη νευροβιολογία των οπιοειδών υποδοχέων και τη φαρμακολογία των ενδογενών οπιοειδών. Συγκεκριμένα πρέπει να κατανοήσουμε καλύτερα πώς τα διάφορα συστήματα οπιοειδών αλληλεπιδρούν για τον έλεγχο και την τροποποίηση της ανάπτυξης και της έκφρασης της φυσικής εξάρτησης και του συνδρόμου στέρησης από οπιούχα, όπως και της βασικής διαδικασίας συμπεριφορικής ενίσχυσης. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να

οδηγήσουν στην αναγνώριση νέων θεραπευτικών δράσεων των οπιούχων, ιδιαίτερα για τους μικτούς αγωνιστές-ανταγωνιστές και για τους συνδυασμούς φαρμάκων.

2. *Η βελτίωση των δεδομένων που αφορούν τη σύγκριση της δραστηριότητας διαφόρων φαρμακοθεπειών.* Τώρα που η φαρμακοθερεία για τη χρήση οπιούχων έχει ξεπεράσει το στάδιο του «η ίδια θεραπεία για όλους», είναι ουσιαστικό να έχουμε συγκριτικά δεδομένα και να εξετάζουμε τη δραστηριότητα των διαφόρων οπιούχων σε σχέση με τα ετερογενή χαρακτηριστικά του ασθενούς. Αυτό θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνει το συγκριτικό προσδιορισμό της δυνατότητας αποδοχής από τους ασθενείς διαφόρων θεραπειών. Ίσως αυξηθεί η αναγνώριση του ρόλου των πρακτικών και συμπεριφορικών παραγόντων για τον καθορισμό της κλινικής δραστηριότητας των διαφόρων φαρμακοθεπειών. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων μορφών φαρμακοθεπειάς και διαφοροποιημένης δοσολογίας με κριτήριο τη συμβατότητά τους με τις παράλληλες συμπεριφορικές και ψυχοκοινωνικές θεραπείες (Bloom και Kupfer, 1994).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abs, R., Verhelst, J., Maeyert, J., Van Buyten, J-P., Opsomer, F., Adriaensen, H., Verlooy, J., Van Havenbergh, T., Smet, M., & Van Acker, K. (2000). Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 2215-2222.
- Aley, K.O. & Levine, J.D. (1997). Dissociation of tolerance and dependence for opioid peripheral antinociception in rats. *The Journal of Neuroscience*, 17, 3907-3912.
- Allen, W.A. (1992). *How drugs can affect your life*. Thomas, Springfield, U.S.A.
- Anderson, I.B., & Kearney, T.E. (2000). Use of methadone. *Western Journal of Medicine*, 172, 43-46.
- Ashton, H. (1992). *Brain function and psychotropic drugs*. Oxford University Press, Oxford.
- Avis, H. (1999). *Drugs and life*. McGraw-Hill.
- Belluzzi, J.D., & Stein, L. (1977). Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward. *Nature*, 266, 556-558.
- Bidlack, J.M. (2000). Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 7, 719-723.
- Blood, A.J. & Zatorre, R.J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 98, 11818-11823.
- Bloom, F.E., & Kupfer, D.J. (eds.) (1994). *Psychopharmacology*. New York: Raven Press.
- Carlson, N.R. (2001). *Physiology of behavior*. Allyn and Bacon.
- Cooper, J.R. (1996). *Οι βιοχημικές βάσεις της νευροφαρμακολογίας*. Λέξημα, Αθήνα.
- Corbett, A., McKnight, S., & Henderson, G. (1999). Opioid receptors. (www.opioids.com)
- Crowe, A.V., Howse, M., Bell, G.M., & Henry, J.A. (2000). Substance abuse and the kidney. *Quarterly Journal of Medicine*, 93, 147-152.

- Davis, A.M., & Inturrisi C.E. (1999). d-Methadone blocks morphine tolerance and N-Methyl-D-Aspartate-Induced hyperalgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289, 1048-1053.
- Derbyshire, S.W.G. (2002). Measuring our natural painkiller. *Trends in Neurosciences*, 25, 67-68.
- Dunbar, S.A., & Pulai, I.J. (1998). Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to N-Methyl-D-aspartate receptor blockade in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284, 678-686.
- Dyakonova, V., Schürmann, F.W., & Sakharov, D.A. (1999). Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behaviors and social status of male crickets. *Naturwissenschaften*, 86, 435-437.
- Dyakonova, V., Schürmann, F.W. & Sakharov, D.A. (2002). Effects of opiate ligands on intraspecific aggression in crickets. *Peptides*, 23, 835-841.
- Fairbanks, C.A., & Wilcox, G.L. (1997). Acute tolerance to spinally administered morphine compares mechanistically with chronically induced morphine tolerance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282, 1408-1417.
- Farrel, M., Ward, J. Mattick, R., Hall, W., Stimson, G.V., Des Jarlais, D., Gossop, M., & Strang, J. (1994). Fortnightly review: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *British Medical Journal*, 309, 997-1001.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA, U.S.A.: Sinauer Associates.
- Filliol, D., Ghazizadeh, S., Chluba, J., Martin, M., Matthes, H.W., Simonin, F., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C., Dierich, A., LeMeur, M., Valverde, O., Maldonado, R., & Kieffer, B.L. (2000). Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Natural Genetics*, 25, 195-200.
- Foran, S.E., Carr, D.B., Lipkowski, A.W., Maszczyńska, I., Marchand, J.E., Misicka, A., Beinborn, M., Kopin, A.S., & Kream, R.M. (2000). A substance P-opioid chimeric peptide as a unique nontolerance-forming analgesic. *Pharmacology*, 97, 7621-7626.
- Gao, K., Chen, D.O., Genzen, J.R., & Mason, P. (1998). Activation of serotonergic neurons in the raphe magnus is not necessary for morphine analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 18, 1860-1868.

- Gerada, C., & Ashworth, M. (1997). ABC of mental health: Addiction and dependence-I: Illicit drugs. *British Medical Journal*, *315*, 297-300.
- Gerrits, M.A.F.M., Wiegant, V.M., & Van Ree, J.M. (1999). Endogenous opioids implicated in the dynamics of experimental drug addiction: an *in vivo* autoradiographic analysis. *Neuroscience*, *89*, 1219-1227.
- Govitrapong, P., Suttitum, T., Kotchabhakdi N., & Uneklabh, T. (1998). Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin withdrawal subjects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *286*, 883-889.
- Gruer, L., Wilson, P., Scott, R., Elliott, L., Macleod, J., Harden, K., Forrester, E., Hinshelwood, S., McNutty, H., & Silk, P. (1997). General practitioner centred scheme for treatment of opiate dependent drug injectors in Glasgow. *British Medical Journal*, *314*, 1730.
- Gullotta, T.P., Adams, G.R., and Montemayor, R. (eds.) (1994). *Substance misuse in adolescence*. Sage Publications.
- Guyton, A.C. (1992). *Ιατρική Φυσιολογία*. Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισσιανός, Αθήνα.
- Harvey, R.A., and Champe, P.C. (eds.) (1995). *Φαρμακολογία*. Επιστημονικές Εκδόσεις, Αθήνα.
- Hoffman, R.S. (2000). Is methadone a miracle cure or an alternative evil? *Western Journal of Medicine*, *172*, 15-16.
- Ingram, S.L., Vaughan, C.W., Bagley, E.E., Connor, M., & Christie, M.J. (1998). Enhanced opioid efficacy in opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 10269-10276.
- Jaffe, J. (1995). *Εθισμός και κατάχρηση τοξικών ουσιών*. Advance Publishing, Αθήνα.
- Julien, R.M. (1999). *A primer of drug action*. W.H. Freeman, New York.
- Kandel, E.R., Schwarz, J.H., and Jessell, T.M. (eds.) (1991). *Principles of neural science*. Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut.
- Karch, S.B. (ed.) (1998). *Drug abuse handbook*. CRC Press, Boca Raton.
- Karch, S.B., & Stephens, B.G. (2000). Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective view. *Western Journal of Medicine*, *172*, 11-14.
- Kieffer, B.L., & Gavériaux-Ruff, C.G. (2002). Exploring the opioid system by gene knockout. *Progress in Neurobiology*, *66*, 285-306.

- Μάνος, Ν. (1988). *Βασικά στοιχεία κλινικής ψυχιατρικής*. Θεσσαλονίκη : University Studio Press.
- Marsch, L.A., Bickel, W.K., Badger, G.J., Bathmell, J.P., Swedberg, M.D.B., Jonson, B., & Norsten-Höög, C. (2001). Effects of infusion rate of intravenously administered morphine on physiological, psychomotor, and selfreported measures in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299, 1056-1065.
- Marsden, J., Gossop, M., Stewart, D., Rolfe, A., & Farrell, M. (2000). Psychiatric symptoms among client seeking treatment for drug dependence. *The British Journal of Psychiatry*, 176, 285-289.
- Μαρσέλος, Μ. (1997). *Εξαρτησιογόνες ουσίες*. Αθήνα: Τυπωθήτω.
- Mayer, D.J., Mao, J., Holt, J., & Price, D.D. (1999). Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 14, 7731-7736.
- McCarthy, L., Wetzel, M., Sliker, J.K., Eisenstein, T.K., & Rogers, T.J. (2001). Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug and Alcohol Dependence*, 62, 111-123.
- McDonough, J.R., Madden, J.J., Falek, A., Schafer, D.A., Pline, M., Gordon, P., Bokos, P., Kuehnle, J.C., & Mendelson, J. (1980). Alteration of T and null lymphocyte frequencies in the peripheral blood of human opiate addicts: *in vivo* evidence for opiate receptor sites on T lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 135, 2539-2543.
- McMurrin, M. (1994). *The psychology of addiction*. Taylor & Francis.
- Nader, K., & Van Der Kooy, D. (1997). Deprivation state switches the neurobiological substrates mediating opiate reward in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, 17, 383-390.
- Niesink, R.J.M., et al. (eds.) (1999). *Drugs of abuse and addiction: neurobehavioral toxicology*. CRC Prss, Boca Raton.
- Perneger, T.V., Giner, F., Del Rio, M., & Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317, 13-18.
- Perry, P.J. (1997). *Psychotropic drug handbook*. American Psychiatric Press, Washington.

- Pinel, J.P.J. (1993). *Biopsychology*. Allyn and Bacon.
- Pratt, J. (ed.) (1991). *The biological bases of drug tolerance and dependence*. Academic Press, London.
- Sandor, P. (1999). Hemorrhage-induced brain ischemia:modulatory role of naturally occurring opioids and anti-opioids in the cerebrovascular bed. (www.sciencedirect.com)
- Simpson, D.D., and Sells, S.B. (eds.) (1990). *Opioid addiction and treatment*. Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida.
- Skiair-Tavron, L., Shi, W-X., Lane, S.B., Harris, H.W., Bunney, B.S., & Nestler, E.J. (1996). Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. *Neurobiology*, 93, 11202-11207.
- Stone, T.W. (1995). *Neuropharmacology*. W.H. Freeman, Oxford.
- Strang, J., Bearn, J., & Gossop, M. (1997). Opiate deetoxification under anaesthesia. *British Medical Journal*, 315, 1249-1250.
- Tao, R., Ma, Z., & Auerbach, S.B. (1998). Alteration in regulation of serotonin release in rat dorsal raphe nucleus after prolonged exposure to morphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286, 481-488.
- Taylor, D.A., & Fleming, W.W. (2001). Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. *Journal of Pharmacology and Developmental Therapy*, 297, 11-18.
- Tomkins, D.M., & Sellers, E.M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the case and treatment of drug dependence. **CMAJ**, 164, 817.
- Van Bockstaele, E.J., Colago, E.E.O., Moriwaki, A., & Uhl, G.R. (1996). Mu-opioid receptor is located on the plasma membrane of dendrites that receive asymmetric synapses from axon terminals containing leucine-enkephalin in the rat nucleus locus coeruleus. *The Journal of Comparative Neurology*, 376, 65-74.
- Van Bockstaele, E.J., Peoples, J., Menko, A.S., McHugh, K., & Drolet, G. (2000). Decreases in endogenous opioid peptides in the rat medullo-coerulear pathway after chronic morphine treatment. *The Journal of Neuroscience*, 20, 8659-8666.

- Van Ree, J.M., Gerrits, M.A.F.M., & Vanderschuren, L.J.M.J. (1999). Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology and medicine. *Pharmacological Reviews*, *51*, 341-346.
- Van Ree, J.M., Niesink, R.J.M., Van Wolfswinkel, L., Ramsey, N.F., Kornet, M.M.W., Van Furth, W.R., Vanderschuren, L.J.M.J., Gerrits, M.A.F.M., & Van den Berg, C.L. (2000). Endogenous opioids and reward. *European Journal of Pharmacology*, *405*, 89-101.
- Walker, D.J., & Zacny, J.P. (1999). Subjective, psychomotor, and physiological effects of cumulative doses of opioid μ agonists in healthy volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *289*, 1454-1464.
- Williams, C.L., Bihm, C.C., Rosenfeld, G.C., & Burks, T.F. (1997). Morphine tolerance and dependence in the rat intestine *in vivo*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *280*, 656-663.
- Williams, J.T., Christie, M.J., & Manzoni, O. (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, *81*, 299-343.
- Zacny, J.P., Conley, K., & Galinkin, J. (1997). Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *282*, 1187-1197.
- Zacny, J.P., Hill, J.L., Black, M.L., & Sadeghi, P. (1998). Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous pentazocine and morphine in normal volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *286*, 1197-1207.