

Addiktologia - neurobiologiai, genetikai megközelítések

Fekete Sandor dr – Voros Viktor dr
CME, PTE, 2016



PTE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
<http://psychiatry.aok.pte.hu>

- Magyarországon a függőségek legalább a lakosság egytizedét érintik, (kémiai, viselkedési ***függőségek spektruma*** - drog, alkohol – játékszenvedély „szűkebb értelemben vett szenvedélybetegségek” - míg a szexaddikció, workaholizmus, net-függőség - quasi metafora?..viselkedési függőségek)
- A szenvedélybetegség létezését a társadalom nagy része kétli, un. „körtünet”, vagy „kórtünet” moralizálás, „jellemgyengesség”) ugyanakkor **népegészségügyi jelentősége** óriási a szomatikus-pszichoszociális következményei miatt

Az addikció, a szerfüggőség alapvetően **krónikus központi idegrendszeri zavarként** jelenik meg

amely az akaratlagos szerhasználó viselkedés átmenetének kritikus folyamatát jeleníti meg a **kényszeres, kompulzív használat** irányába,

s mely a droghasználók **agyi neurokémiajának megváltozásával, funkcionális változásával** is együtt jár.

A szerhasználat e súlyos következmények ellenére, visszatérő **relapszusokkal halad a kontrollvesztés, a kialakuló szenvedélybetegség** irányába.



A bibliai Noe és az első szőlő és bor

Értelmezési modellek

- Etikai – kulturális modell (élvezet, bűn, ünnep ritusai)
- Betegségmodell (tanulás, önmedikalizáció) genetikai vulnerabilitás, depresszív spektrum)
- Társadalmi, szociológiai modell (deviancia)
- Lélektani modellek (családi játszmák, lásd alkoholista játszma...kodependens partner)

HÁTTÉR

- Etiológiai szempontból a neuro**biológiai, genetikai hajlamosítottság és a környezeti hatások** igen bonyolult összefonódását láthatjuk
- A **környezeti hatások szerepe**, talán a könnyebb vizsgálhatóság okán korán előtérbe került

alapkérdés mégis, hogy mi határozza meg, hogy hasonló családi és társadalmi hatásoknak kitett nagyszámú individuum közül ki válik függővé s ki az, aki pedig nem

Ez a különbség több faktor mellett az egyének **neurobiológiai sajátosságaiban is kereshető, mely egészében genetikailag** jelentősen meghatározott, így a kutatások kérdésfeltevései érthetőek

PSZICHOAKTÍV SZEREK

- Kémiai anyag, amely megváltoztatja az idegrendszer működését („rewards”, ..)
- Fogyasztása biológiai mechanizmusok révén megerősítő hatású
- Rendszeres használata toleranciához, addikcióhoz vezethet
- A természetes örömforrások hatását erősíti, majd megszünteti



Noe részegsége

KÉMIAI ADDIKCIÓK

- **Legitim szerek:** alkohol, nikotin, koffein, gyógyszerek
- **Illegitim szerek:**
 - opiátok
 - kokain
 - LSD
 - amfetamin
 - hasis (marihuána)
 - PCP (fenciklidin)
 - Szerves oldószerek
 - designer drogok...

Addiktiv (dependencia) potenciál

Very high: heroin (iv), crack cocaine

High: morphine, opium (smoked)

Moderate/high: cocaine (powder), tobacco, PCP

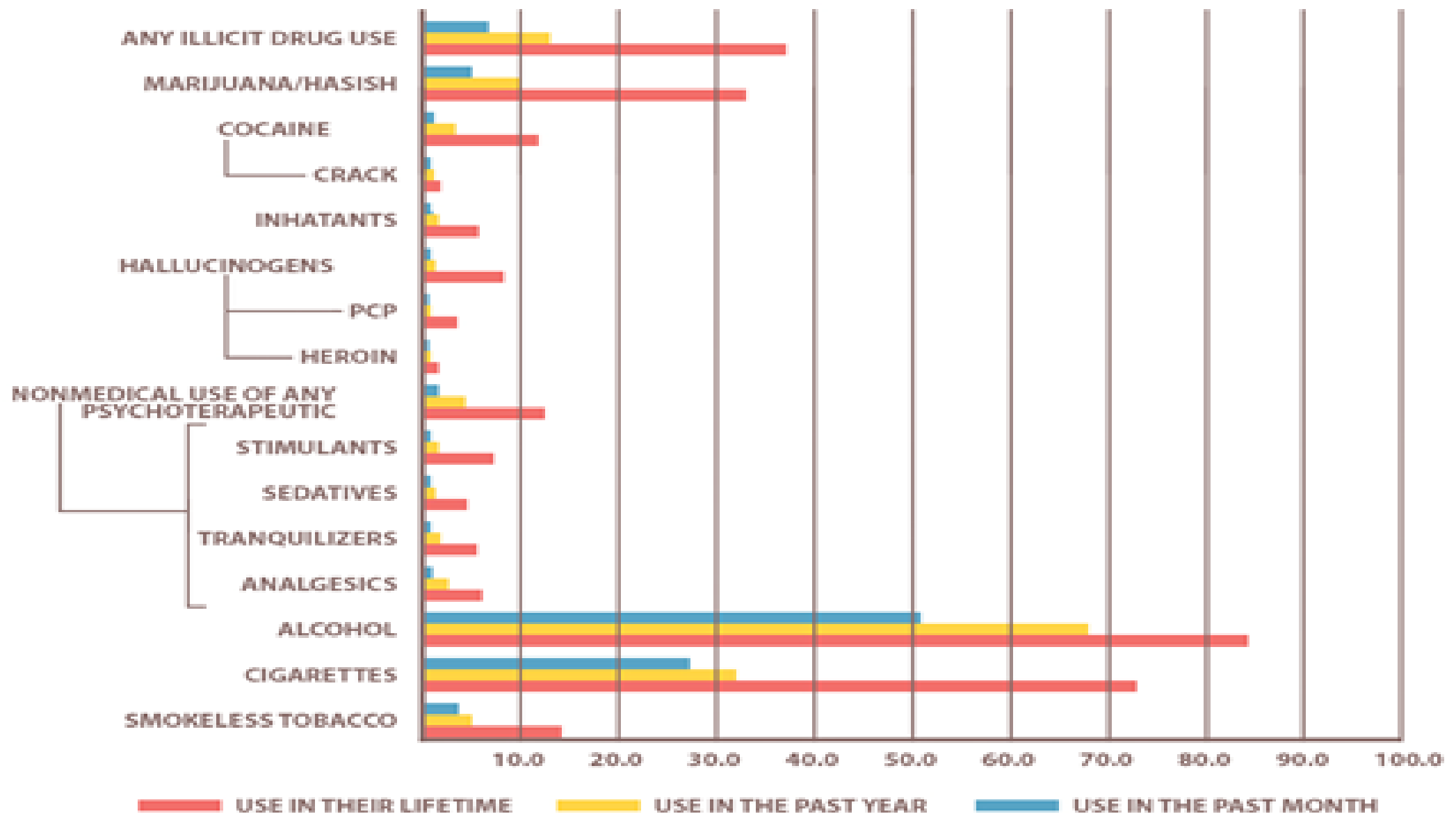
Moderate: Diazepam, alcohol, amphetamines (oral)

Moderate/low: caffeine, MDMA (ecstasy) marijuana, ketamine

Very low: mescaline, psilocybin, LSD

VISELKEDÉSI ADDIKCIÓK

- játékszenvedély
- Evészavarok (anorexia, bulimia)
- Impulzus-kontroll zavarok (kleptománia, pirománia, vásárlási addikció)
- szexfüggőség
- Teljesítménykényszer (munkamánia)
- Internet-szenvedély

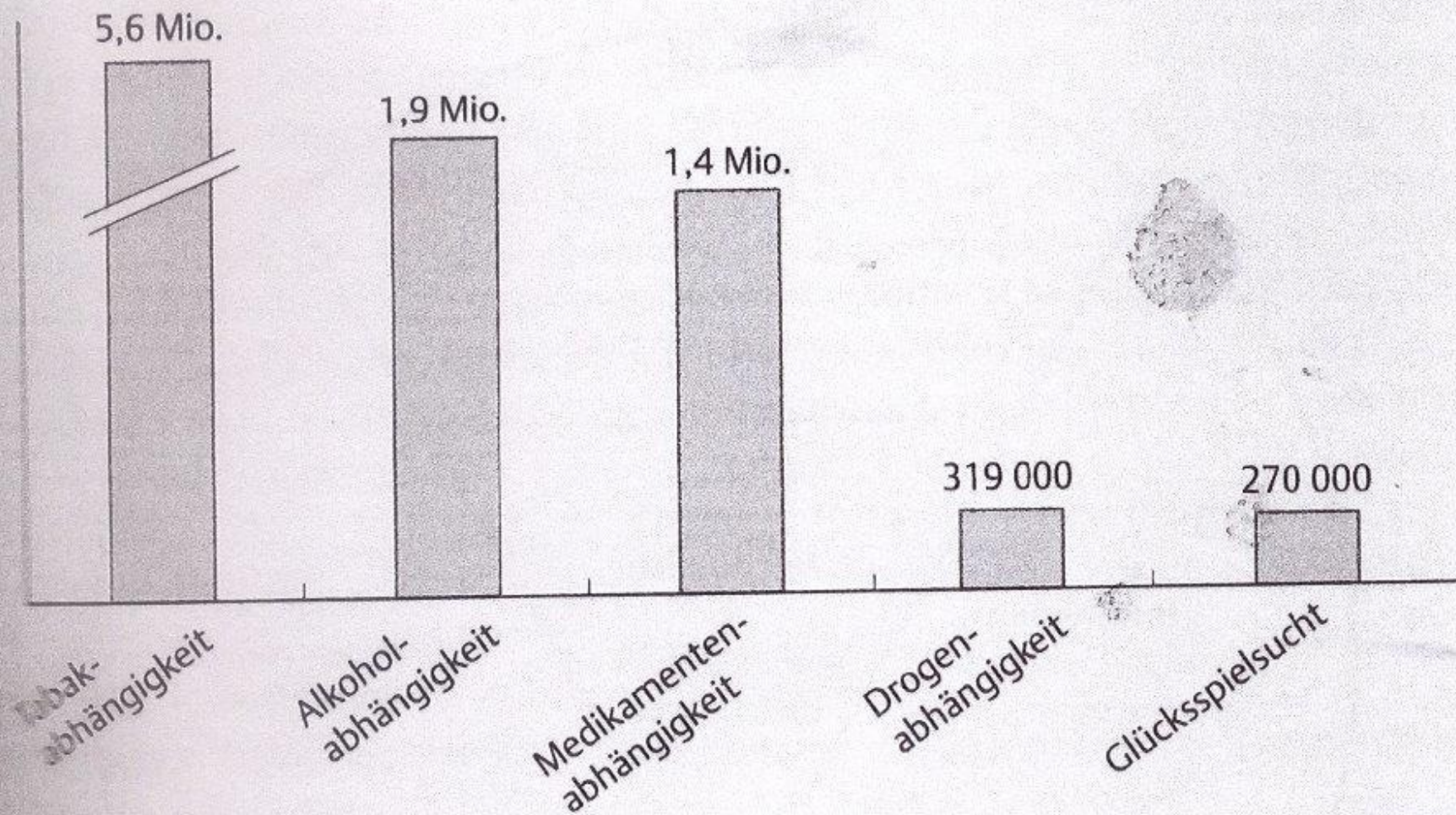


4. ábra. A különböző szerhasználatra vonatkozó epidemiológiai adatok, USA (Kaplan, Sadock; 2003)

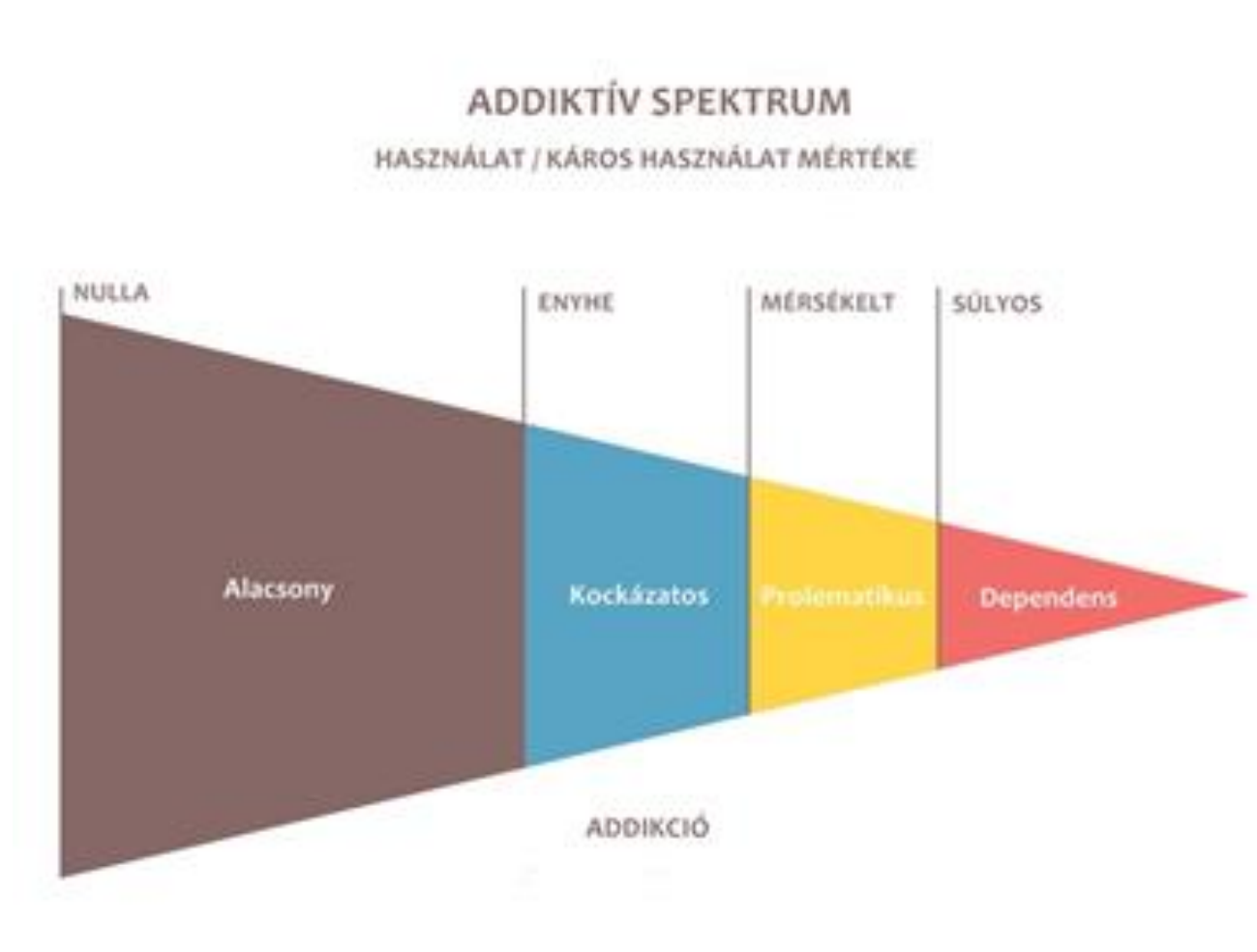


B-14.4

Prävalenzwerte substanzinduzierter Störungen in Deutschland



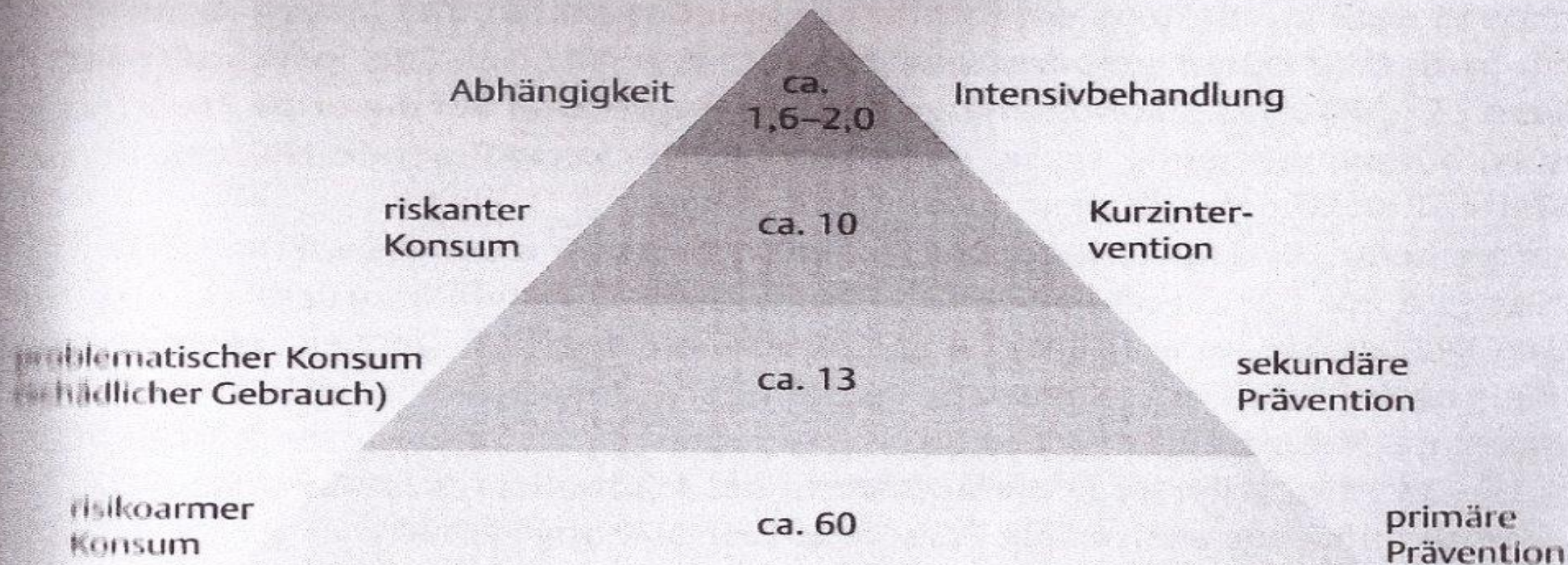
(Daten DHS Jahrbuch Sucht 2015)



3. ábra. Az addiktív spektrum a használat / káros használat mértéke alapján (Kelemen; 1994)

14.8

Spektrum alkoholbezogener Störungen in Deutschland (Zahlenangaben in Mio.)



The most abused substances are (NIDA, 2013)

Cocaine

Heroin

Inhalants

K/2 Spice herbal mixtures (synthetic marijuana)

LSD (Acid)

Marijuana

MDMA (Ecstasy)

Methamphetamine

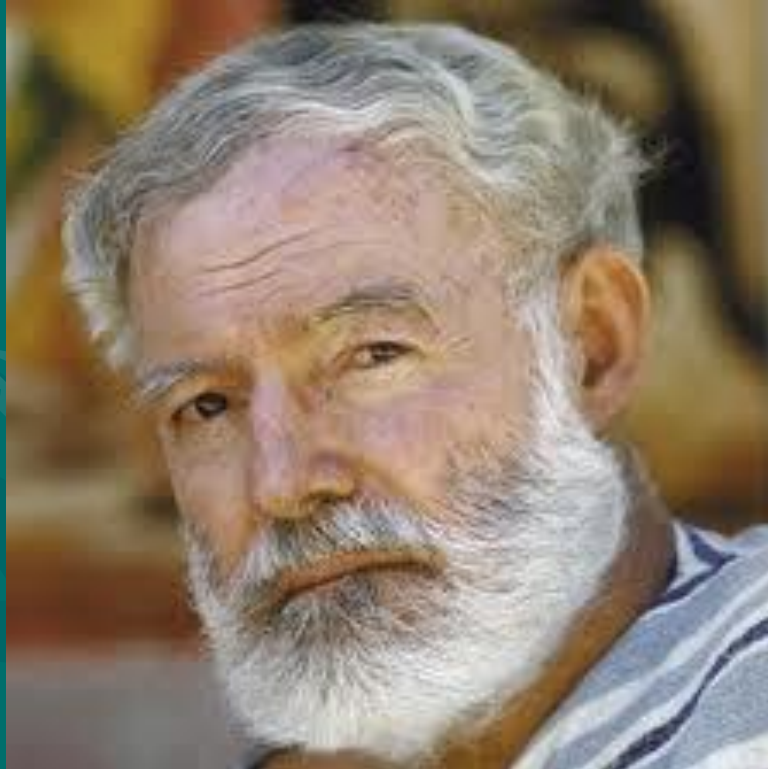
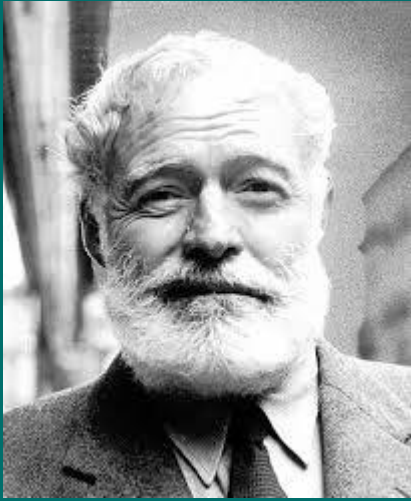
Bath Salts (Synthetic cathionones: mephedrone, methylone)

Club Drugs (GHB, ketamine and Rohypnol)

PCP/Phencyclidine

Prescription Drugs

Salvia



Etiológiai faktorok, összegezve

Pszichodimanikus, pszichoszocialis elmélet

Tanuláselmélet:

Szerkereső viselkedés („Substance seeking behavior”)

Pozitív megerősítők:

- Kellemes élmény a szer első használatakor $\Rightarrow$ szerkeresés
- Kellemetlen hatások egy másik szer használatakor

Neurokémiai elmélet:

Különböző neurotranszmitterek (dopamin, GABA)

- Alacsony endogén agonista aktivitás
- Exogén szer: tartós használata módosítja a receptor rendszereket

Agyi jutalmazó központ:

- **VTA, N. accumbens** : dopaminerg neuronok $\Rightarrow$ cortex, limbicus régiók,

Genetika: meggyőző adatok az alkohol-dependenciáról vannak

Kémiai szerfüggések és viselkedési dependenciák spektruma – kontrollvesztés, craving, kenyszeres fogyasztás ..háttér

- Örökletes hajlam, lebontást végző enzimek, ezt meghatározó **genetikai** háttér, polimorfizmusok
- Primer és szekunder forma (**dual diagnózis**, párhuzamos ill megelőző **pszichiátriai** zavar)
- Neurobiológiai vulnerabilitás modellek
- Kulturálisan előírt, társadalmilag **megengedett szokások, hozzáférhetőség, egyéni személyiség**tényezők, közvetlen **kiscsoportos** hatások, interperszonális konfliktusok



Edward Munch: A
sikoly, 1893.

Viselkedés/neurokognitív-közelites modelljei

Neurokognitív – jutalmazás megvonás – „húzó –eltoló”
mechanizmusok, megerősítés-jutalmazás

- Hedonikus modell (jutalmazás, megvonás)
- Tanulási modell – abnormis bevéssődés
- Szenzitizációs modell (felüliródnak más pozitív megerősítések
- Neurobiológiai (drogkereső/drogfüggő viselkedésben fontos szerepű - a végső közös út- a dopamin felszabadulás a n.accumbens VTA-ben, de a cortex - PFC döntéshozatali, szabályozó funkciója felülirhatja a reflexfolyamatokat. Kronikus szerfogyasztás hatása során elvész ez a kortikális kontroll a DA medialta viselkedésformák felett

a droghasználó viselkedés mely
a szociális, pszichológiai helyzeteket és az egyén
élettörténetét és biológiai vulnerabilitást is előfeltételezi
az averzív, vagy jutalmazó konzekvenciák során át
értelmezhető **tanulás folyamatán** keresztül jeleníti meg a
változásokat, a szerfüggés kialakulását

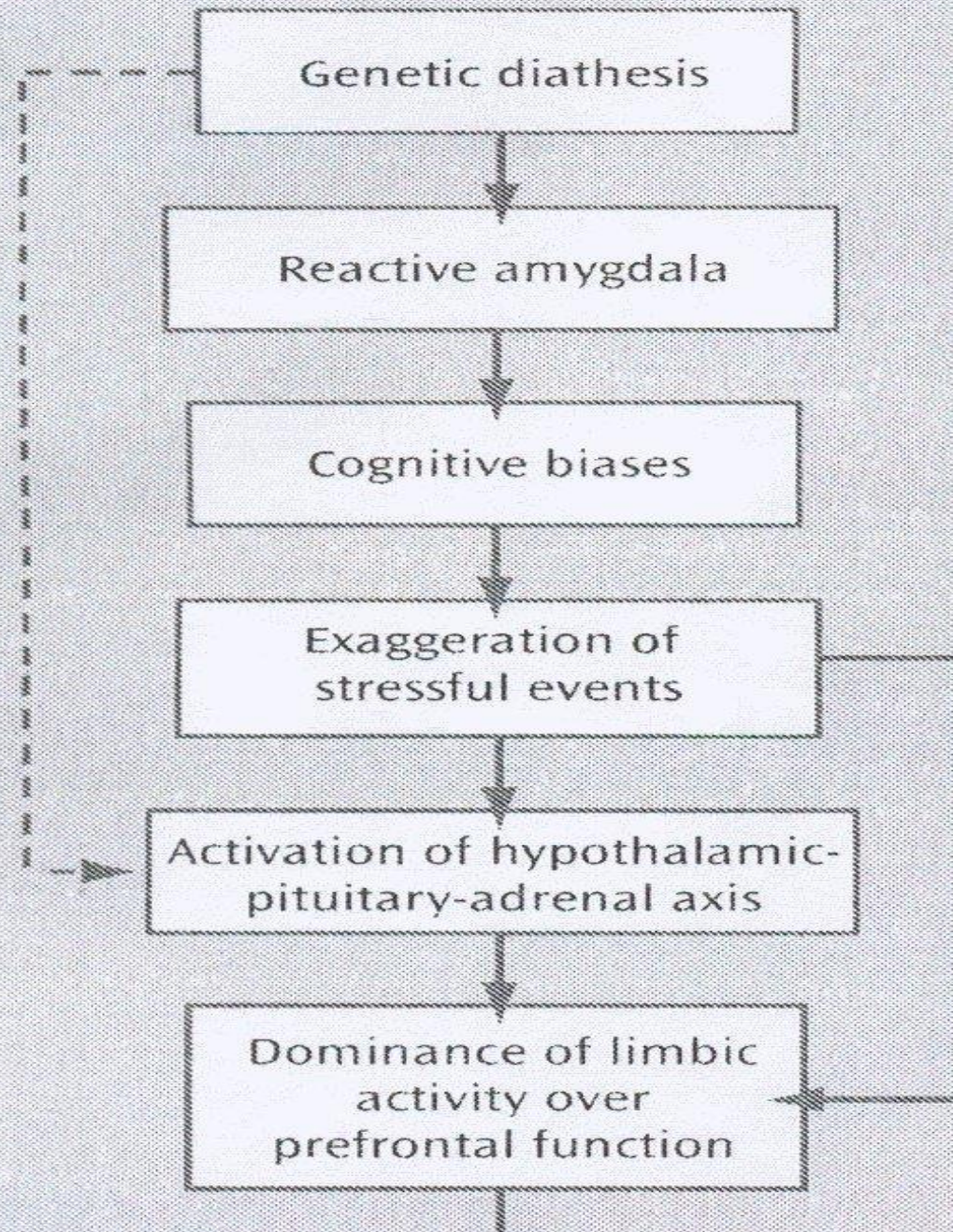
KÓROKTAN, vizsgálatok

BIOLÓGIAI háttértényezők:

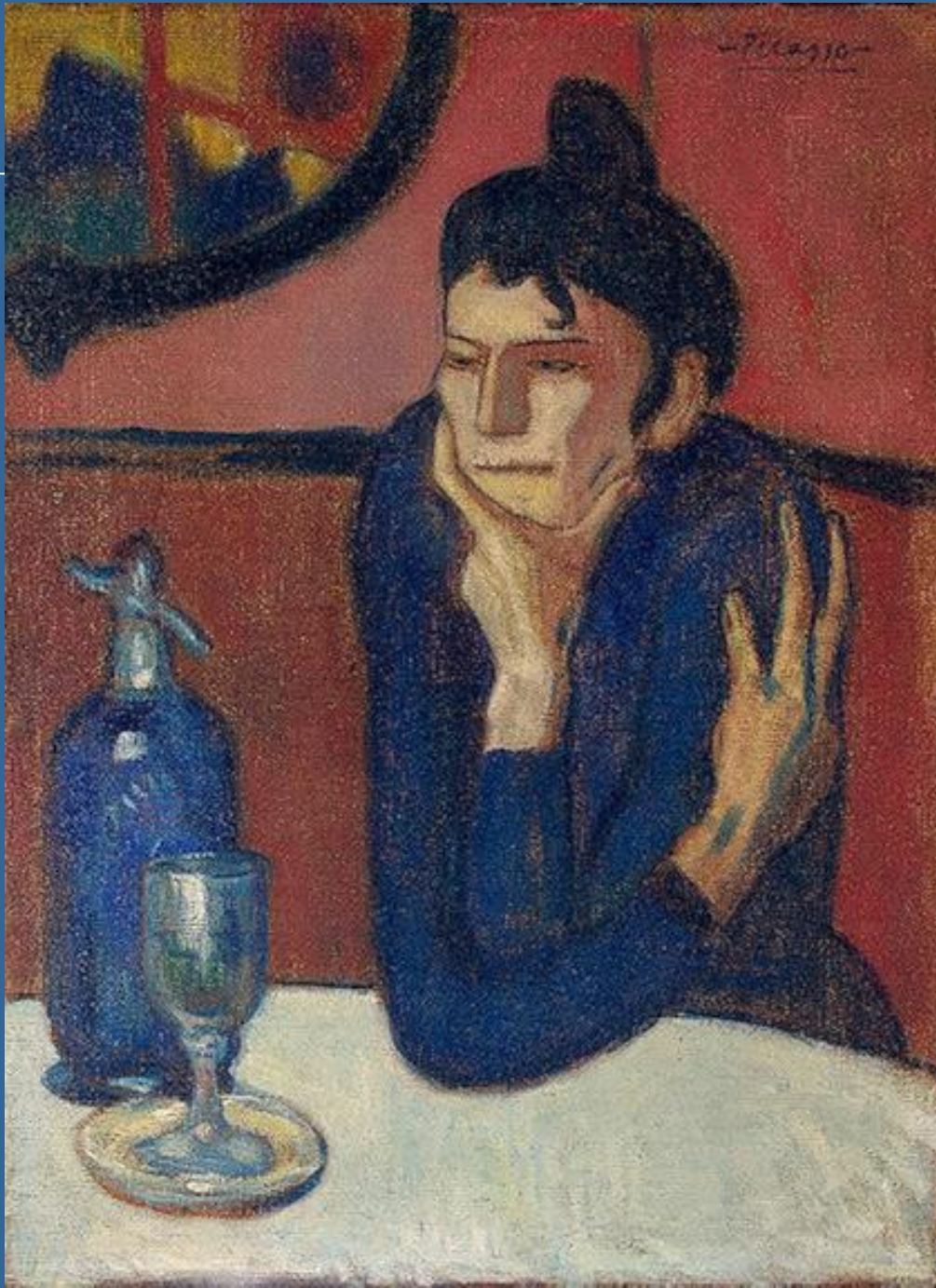
- **ÖRÖKLÖTT IDEGRENDSZERI VULNERÁBILITÁS**
- **AGYI JUTALOMKÖZPONTOK MŰKÖDÉSZAVARA**
- **CSALÁDI HALMOZÓDÁS**
- **IKERVIZSGÁLATOK**

Függőség és neurobiológia, neuronális körök

- jutalmazó körök – n.accumbens, VTA, aCC
- Érzelmi kondicionálás – amygdala - VTA –DA aktiválás
- Memória - hippocampus
- *kortex, PFC gátló, aCC kontroll-szerepe*
- *N.accumbens integráló szerepe PFC, VTA és hippocampus (amygdala közt)*



- a szenvedélybetegség kialakulásának kezdeti szakaszában azt mondhatjuk a **vulnerábilis személy alulműködő jutalmazó (rewarding) dopaminerg pályarendszereinek** stimulálásával azt a normál alapállapot irányába tereli a szerhasználat révén.
- előrehaladottabb addikciók esetében a negatív megerősítés mechanizmusa az **elvonási tünetek enyhítésére szolgáló ismétlődő szerhasználatban** is megjelenik. E vizsgálatok szolgálhattak alapjául a ma is széles körben elfogadott
- **önmedikalizációs hipotézisnek, mely egyfajta adaptációt, korrekciós kísérletet jelenthet a biológiailag diszfunkcionális neurotranszmitter rendszerekben (DAerg, szerotonerg, gabaerg, opioid)**



Pablo Picasso: Abszintivó, 1901.

hasznló családi és társadalmi hatásoknak,
rizikótényezőnek kitett egyének közül ki válik
szenvedélybeteggé, s ki az, aki pedig nem?

logikus a feltételezés, hogy a különbség az
egyének neurobiológiai sajátosságaiban is
keresendő lehet

Nagyszámú szakirodalmi adat utal arra, hogy az **addikciók fontos, közös neurobiológiai gyökerének a középagy dopamin rendszer genetikailag megalapozott működészavara, alulműködése** tekinthető.

Ebből következik, mintegy **kompenzáló céllal a szerhasználat és a magas rizikójú viselkedésformák** keresése. (jutalom, megerősítés)

A „jutalomhiányos tünetegyüttes”, a **dopamin pályarendszer alulműködése genetikai, biokémiai adottságokkal (vulnerabilitás)** kapcsolja össze az addikciós viselkedés kialakulását.

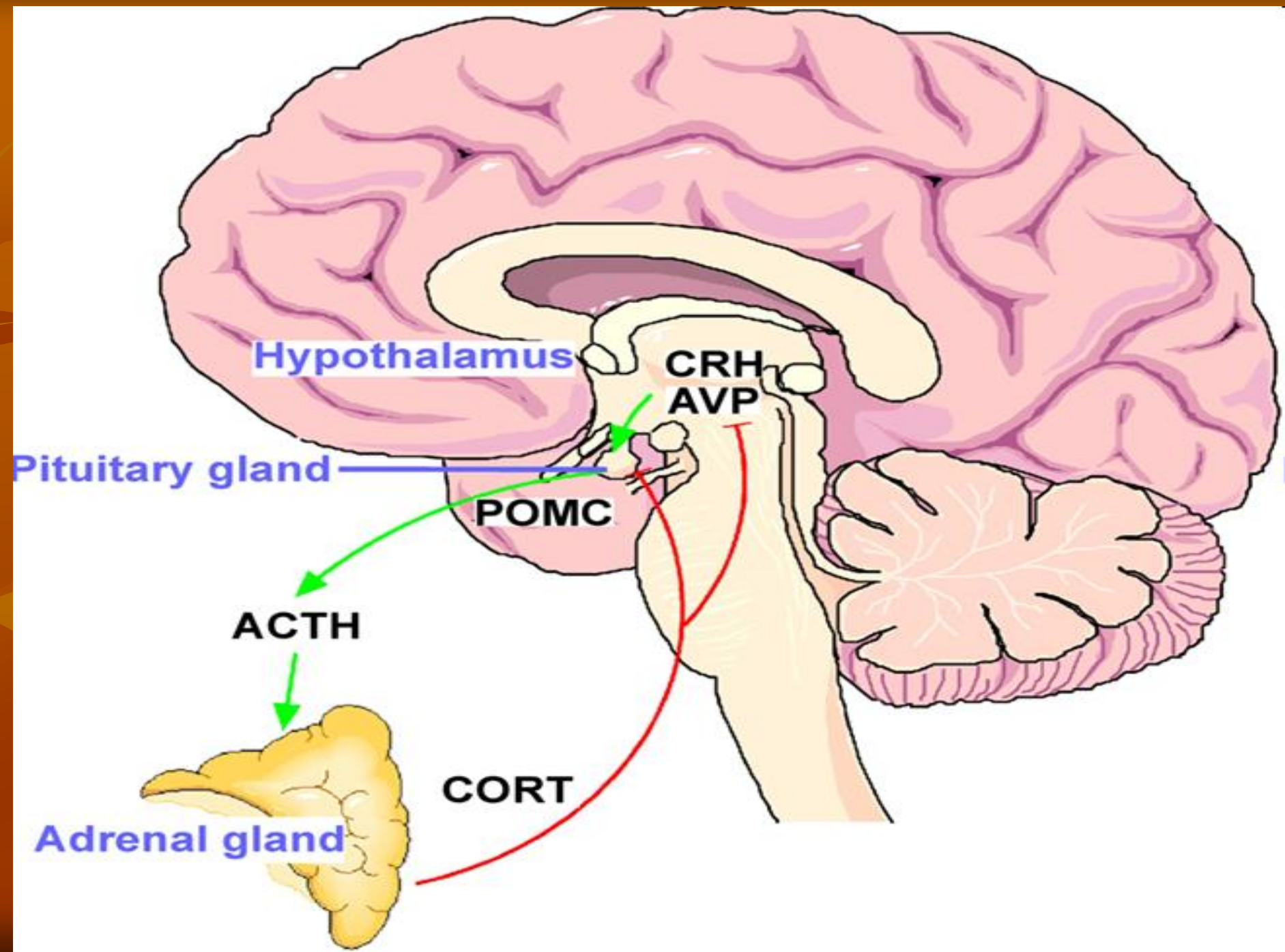
A cortex, a **PFC szerepe** a limbikus rendszer szabályozása révén (magasabb rendű exekutív funkciók) mégis jelentős

Az erősebb, intenzívebb ingerlést lehetővé tevő (sőt, igénylő) alulműködő jutalmazó pályarendszer tehát a pozitív megerősítések révén járul hozzá az addiktív viselkedésformák kialakulásához

A dopamin (DA) aktiválás mellett az ópiát mű receptor aktiváció, ill a szerotonin és GABA neurotranszmitter rendszer szerepe is jelentős az addikciók kialakulásban - ehhez kapcsolódik (HPA) diszfunkciója a stressz válasz zavaraval

a PFC kontroll szerepét képalakító vizsgálatok emelik ki

- Adatok állnak rendelkezésre a **specifikus neurokémiai** mechanizmusok diszregulációjáról (dopamin, opioid peptidek) az agyi jutalmazó rendszerekben
- a **stressz-mechanizmusok** (kortico-releasing factor) szerepét illetően a dependenciák kialakulásában
- a kialakuló, **relapszusokhoz vezető vulnerabilitás a prefrontalis kortex, az amygdala, s a stressz-rendszer** bevonódását hangsúlyozza az ismétlődő relapszusok során.
- genetikai kutatások a fent leírt neurokémiai anyagok működését **szabályozó gének szerepét tették vizsgálhatóvá a függőségeket kialakító agyi jutalmazó rendszerek diszregulációjában.** Képzalkotó vizsgálatok hasonlóan működő neurális körök működését írták le

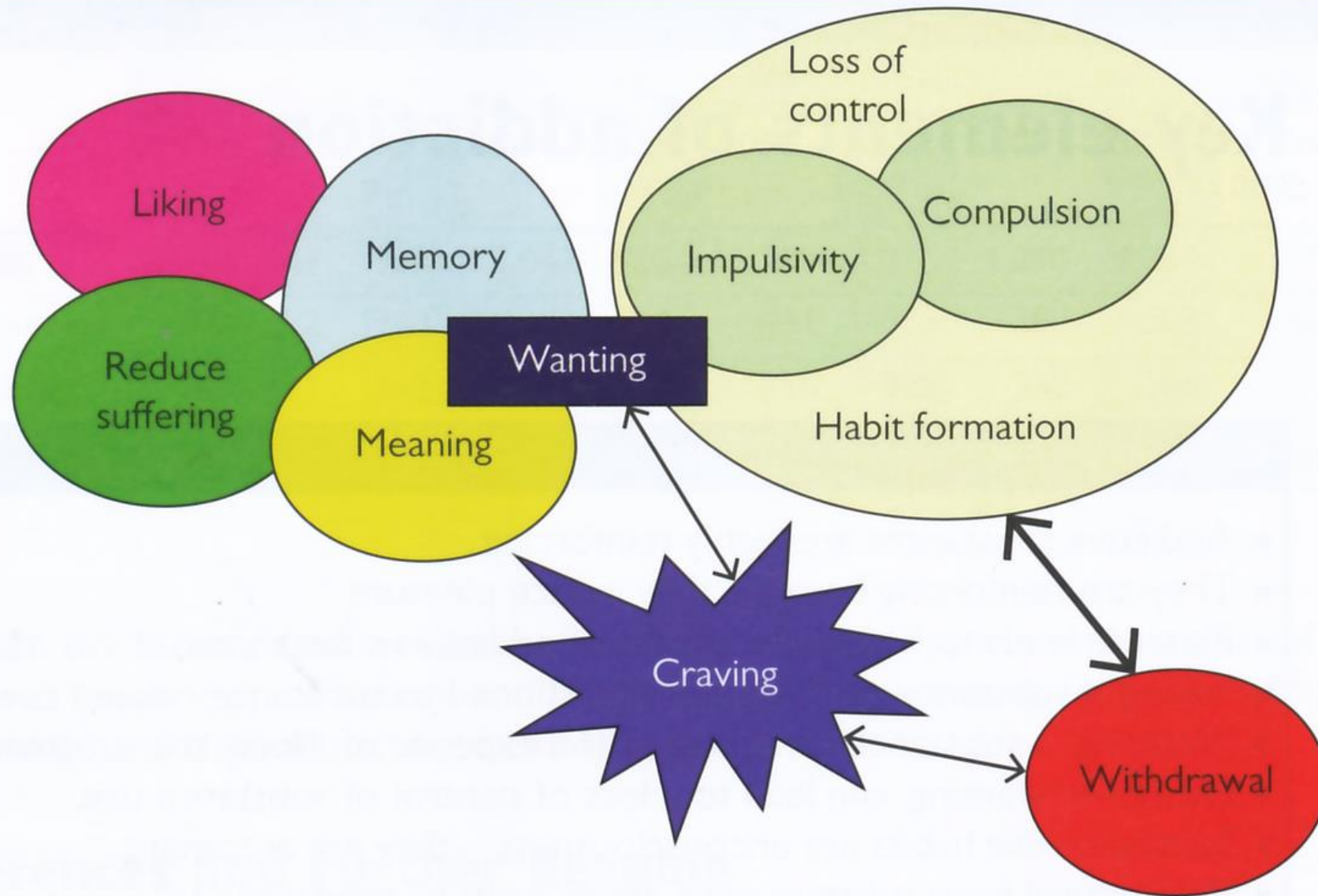


A kialakuló addikciókban tehát az

- agyi jutalmazó rendszer sajátosságai,
- a túlaktivált stresszrendszer, s a
- megváltozott orbitofrontális/ prefrontális kérgi működések
eszelelhetők, (bár egyértelmű neurobiológiai marker az addiktív
szerhasználatot illetően mindazonáltal nem írható le)

Neuro-kognitív tényezők, az idegi körök és a celluláris mechanizmusok nyomon követésével számos kutatási kérdés marad fenn. A különböző drog-addikciókat megalapozó neurális mechanizmusok közt is vannak különbségek.

Figure 3.1 The key elements of addiction

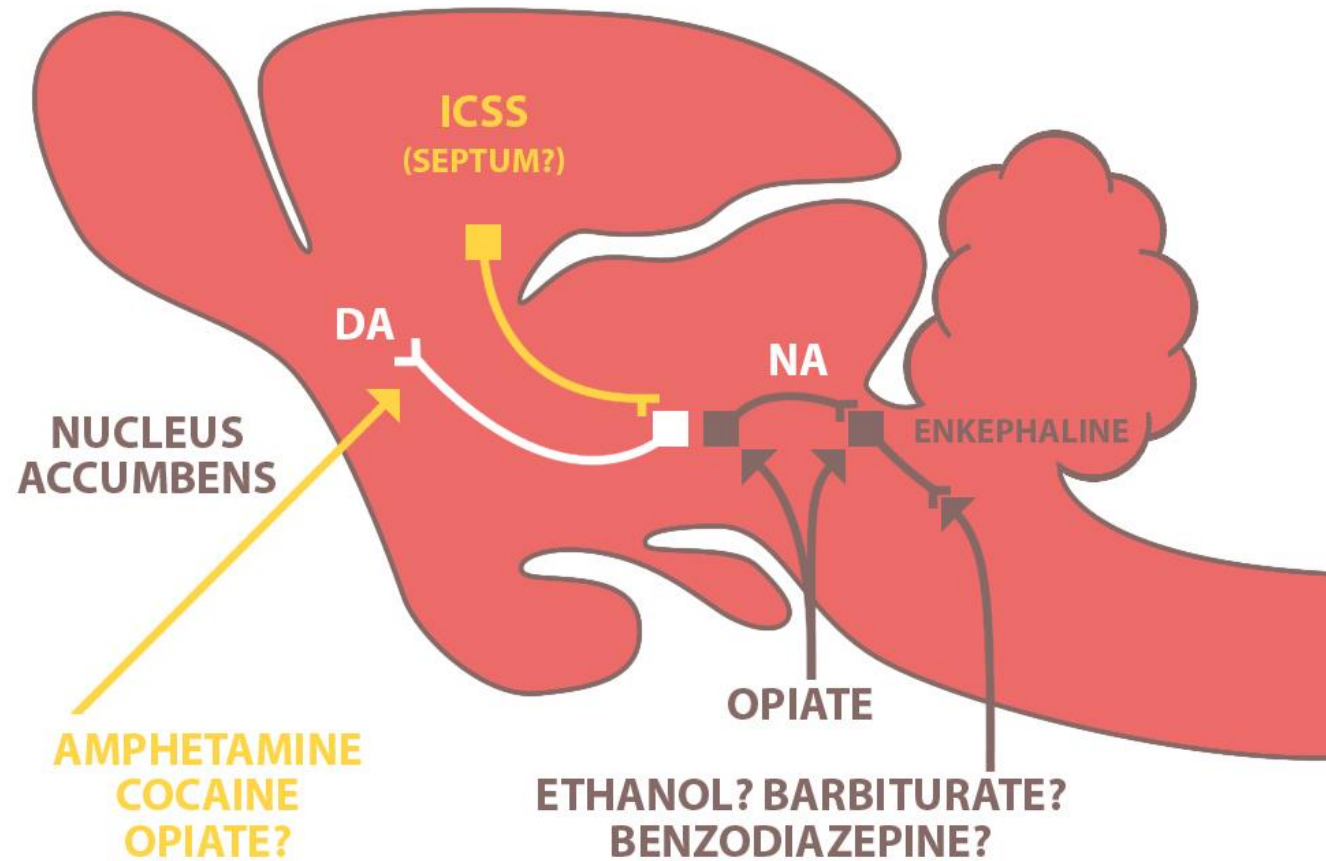


Neurobiológiai kutatások az agyi jutalmazó rendszer ingerelhetőségének egyéni különbségeire, ciklusok utáni változásaira, különböző típusú aktivitásokra, majd fokozatos neuroadaptációra utalnak.

Az addiktív szerek túlhasználata az agyi jutalmazó rendszerben bizonyos területek működésének, a neuronok struktúrájának, összeköttetéseinek – a **plaszticitás révén is** – változásait vonja maga után.



6. ábra. Az agy és a viselkedés integratív modellje drog addikciókban (idézi Németh; 2006)



DA – dopamin; NA – noradrenalin

5. ábra. Az agyi jutalmazó körök és mechanizmusok sémája patkányagyban
(Kaplan, Sadock; 2003)

Neurobiológiai faktorok - alkohol

a kutatások szerint az agy dopaminerg jutalmazó rendszerében (mezolimbikus) található elváltozások. Krónikus alkoholbetegségben csaknem mindegyik neurotranszmitter megváltozása kimutatható (glutamát, szerotonin, gaba és opiát receptorok).

Neuroadaptáció következtében (droghoz asszociálódó ingerek és kondicionálódás) kifejlődik egyfajta "függőségre való emlékezés", mindenek előtt a dopamin és glutamát neuronok és receptorokon a limbikus területen és PFC területén.

Genetikus diszpozíció - alkohol

egypetűjű ikrek nagyobb konkordanciája, adoptációs vizsgálatokban négyszeres alkoholizmus riziko áll fenn.

Individuális és etnikai különbségek is vannak az alkoholtoleranciában, melyek genetikai faktorra utalnak (alkohol metabolizmusnál fontos enzimek jelentősége).

Együttvéve a genetikai faktorok az alkoholizmus riziko 40-60%-át teszik ki. A családi gyakoriság növekedésnél természetesen pszichológiai faktorok modell tanulás is jelen van

Alkohol dependencia	50 – 60% (férfi = nő)
Nikotin dependencia	50%
Ópiát dependencia	53 – 70%
Nikotin használat	44% genetikai, 51% környezeti faktorok, 5% egyéni
Nikotin dependencia	75% genetikai, 25% környezeti faktorok
Kannabisz használat	50% genetikai, 50% környezeti faktorok
Kannabisz abúzus	70% genetikai, 30% környezeti faktorok

Kendler és munkatársai (2003) által összegzett örökletességi mutatók addiktív betegségekben

Alkoholbeteg szülők gyermekeit kutatások során vizsgálva fokozott kockázatot és vulnerabilitást állapítottak meg az a függőség kialakulására a nem alkoholbeteg szülők gyermekeihez hasonlítva.

ez a fokozott rizikó mind a **genetikai faktorok**, mind a **korai környezeti hatások (abúzus, elhanyagolás)** együttes következménye.

genetikai különbségeket találhatunk aló fokozott érzékenység vonatkozásában is, vagyis **a vulnerabilitást befolyásolják a genetikai faktorok**

A genetikai hatás gyakran az **enzimek (alkohol- és aldehid-dehidrogenáz) metabolizáló aktivitásában** nyilvánulhat meg. Ld ázsiai népcsoportok, ahol a magas acetaldehid szint alkohol fogyasztás után rosszullétet, flush-reakciót okoz az enzim genetikus eredetű alacsony aktivitása miatt.(az alkoholizmus ritka ázsiai népeknél)

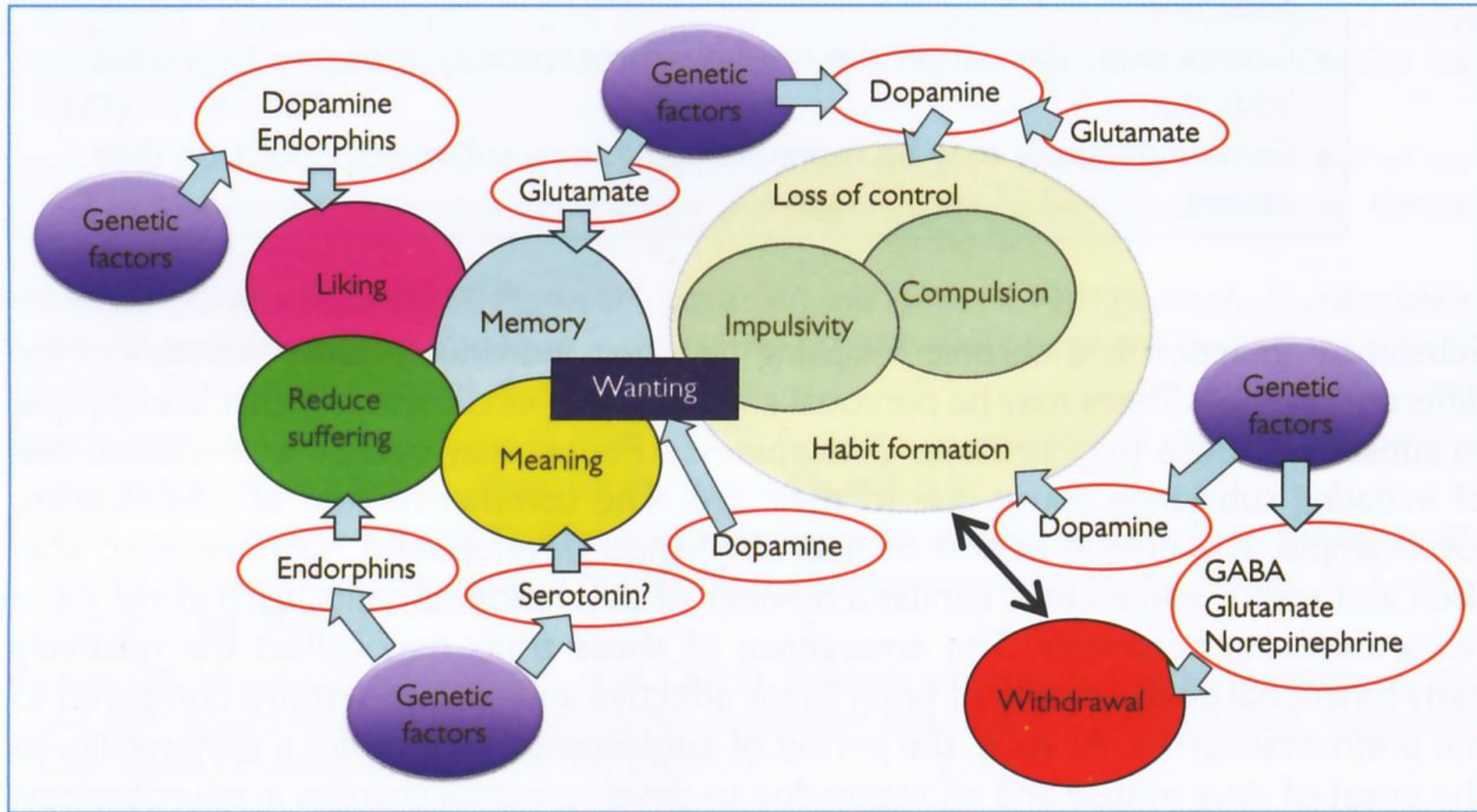


Figure 11.1 Key elements of addiction and their neurochemical basis. The neurochemistry of these elements is likely influenced by individual genetic factors.

Alkohol	DRD2 1A allél polimorfizmus (11q22-23)
	DAT polimorfizmus
	DRD3-, DRD4 polimorfizmus
	5HTR 1B receptor polimorfizmus
	5HTTP polimorfizmus
Ópiátok	μ receptor polimorfizmus
Nikotin	SLC18A2 (szinaptikus vezikuláris amin transzporter) polimorfizmus

8. ábra. Kendler és munkatársai (2003) által összegzett molekuláris genetikai tényezők addiktív betegségekből (idézi Osváth, Kovács, Fekete; 2006)

Az alkoholbetegség genetikai átörökítettségénél két csoport választható szét

Az egyik során a **primer alkoholbetegség átörökítődéséről** van szó, a másik során pedig az alkoholfüggő apa, **trait változóknak az átörökítése** történik. Megjegyezzük ugyanakkor azt is, hogy az alkoholfüggők mintegy **harmadának nincs alkoholos családi előzménye** az

Alkohol és drogfüggőségre vonatkozó további kutatások számos egyéb biológiai változót is elemeztek. eltérések észlelhetők egészséges és függő személyek között például **a P300-as hullámban, vagy a monoamin-oxidáz (MAO) enzim aktivitásában. A személyiségre**, annak biológiailag megalapozottabb összetevőjére, a temperamentumra vonatkozó vizsgálati eredmények már ellentmondásosabbak. Részeredmények utalnak nagyobb **impulzivitásra, szenzációkereső** magatartásra pozitív alkoholbeteg családi anamnézis

Kendler és munkatársai (2003) által összegzett örökletességi mutatók addiktív betegségekből

- **Molekuláris genetika**
- **Alkohol:**
 - DRD2 1A allél polimorfizmus (11q22-23)
 - DAT polimorfizmus
 - DRD3-, DRD4 receptor polimorfizmusok
 - 5HTR 1B receptor polimorfizmus
 - 5HTT polimorfizmus
- Alkohol – opiátok:
 - μ receptor polimorfizmus

Epigenetikai faktorok

- ❖ ontogenesis-anyai hatás
- ❖ táplálkozás
- ❖ gyógyszerek, mérgek
- ❖ fizikai aktivitás
- ❖ microbiota- együttélő mikróbák
- ❖ fény
- ❖ zene
- ❖ stress, magatartási-, lelki-, meditatív hatások
- ❖ szociális környezet

Lehetséges epigenetikai hatással rendelkező pszichoszociális tényezők

- Szülői magatartás*
- Krónikus stressz*
- Életmód*

Purebl György ábrája

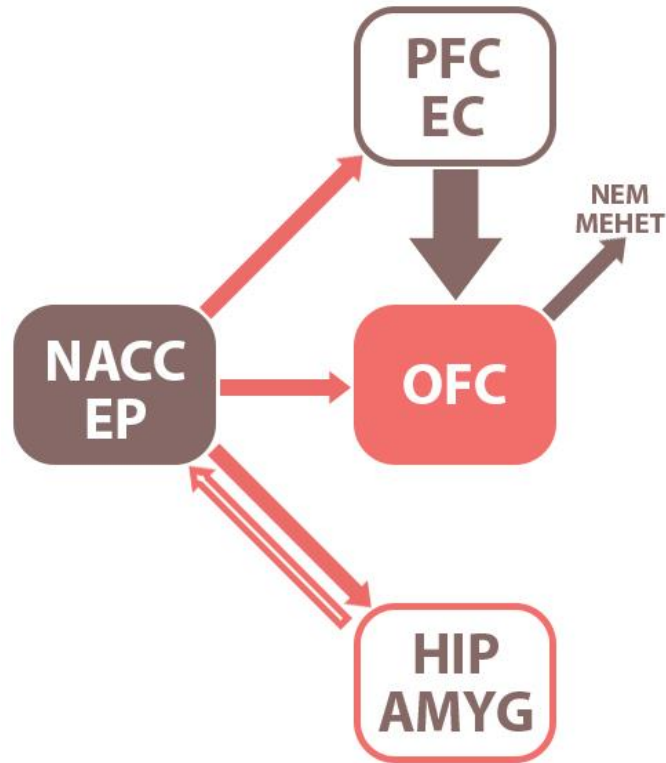
A drogaddikció komplex, multigénes, több kishatású gen által befolyásolt jelenség, mely számos gén-gén- és GxA interakciót tartalmaz, nehéz vizsgálni

A **drogaddikció iránti érzékenység genetikai** aránya ikervizsgálatok esetében mintegy 40-60 %-a mely megoszlik a legális és illegális drogok közt és ennek egy kis része drogspecifikus faktor – tehát nem-specifikus és specifikus genetikai érzékenyítettséggel is számolnunk kell

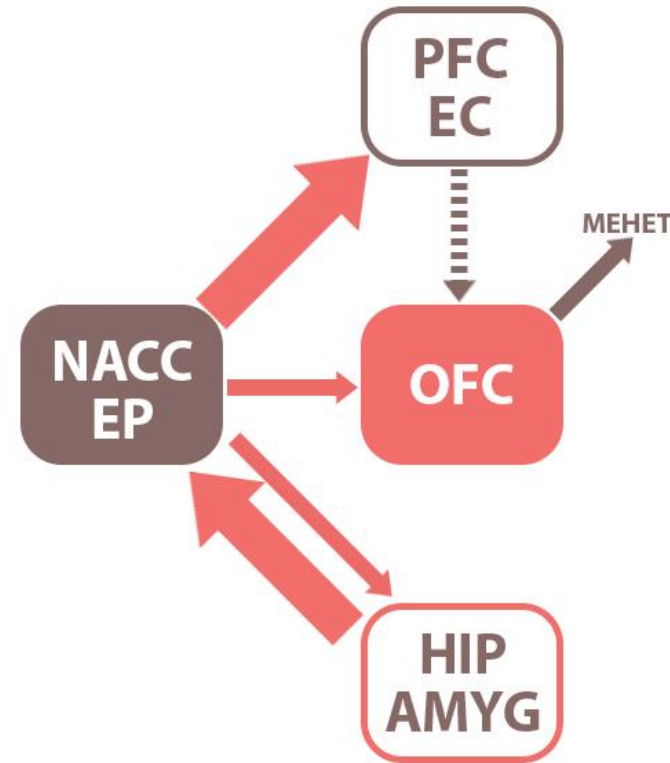
A genetikai hatás szerepe markáns a dependencia kialakulásában
Kandidáns gén vizsgálatok során elsősorban **dopaminerg polimorfizmusokat** találtak

AZ ADDIKCIÓ KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ NEURONÁLIS KÖRÖK SZEREPE NEM ADDIKTÍV, ILLETVE ADDIKTÍV ÁLLAPOTBAN

NEM ADDIKTÍV AGYMŰKÖDÉS



ADDIKTÍV AGYMŰKÖDÉS



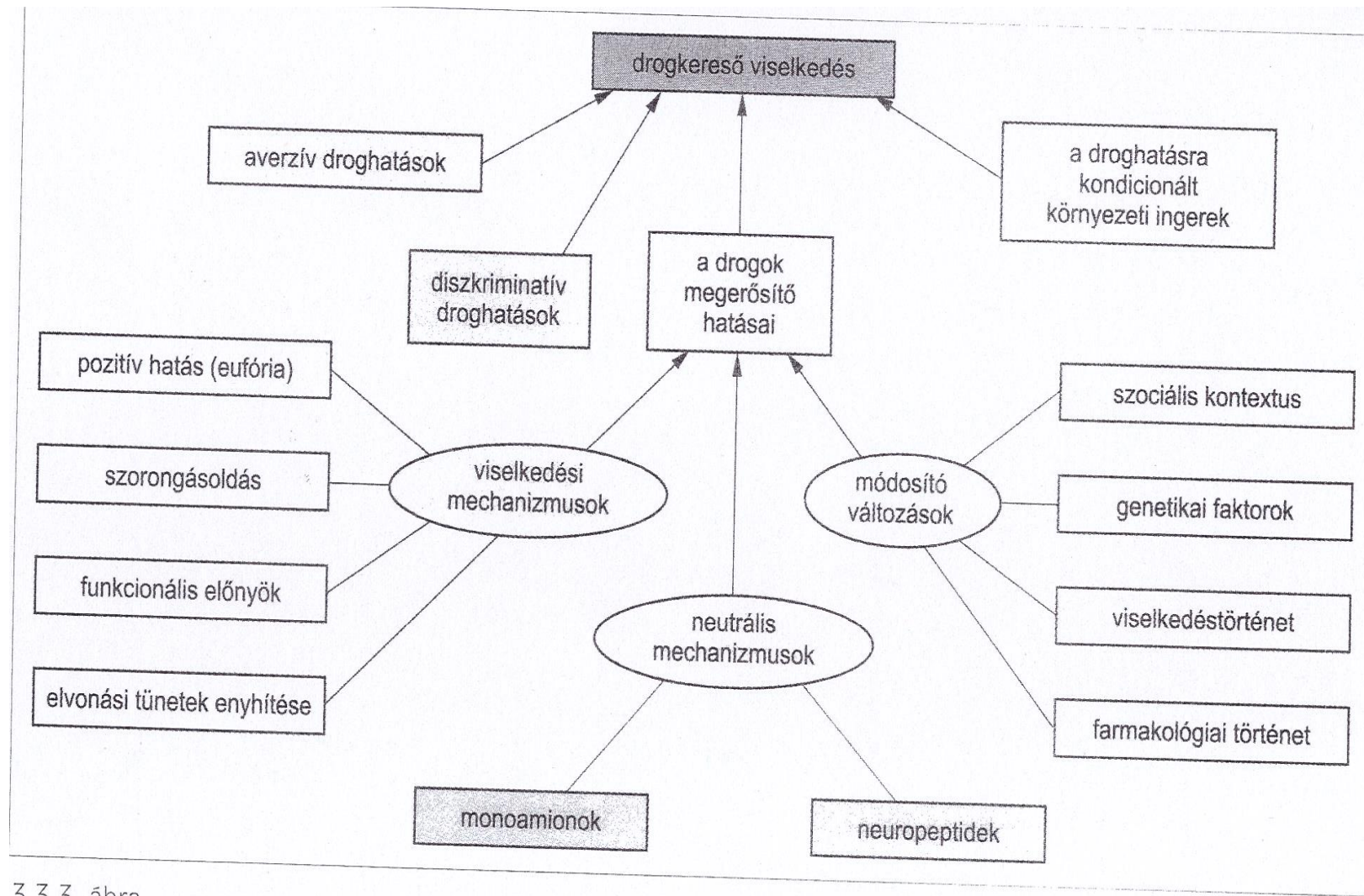
PFC – prefrontalis kortex; OFC – orbitofrontalis kortex; HIP – hippokampusz;
NAcc – N.accumbens; Amyg – amygdala

9. ábra. Az addikció kialakulásában szerepet játszó neuronális körök szerepe nem addiktív és addiktív állapotokban (idézi Vandlík; 2011)

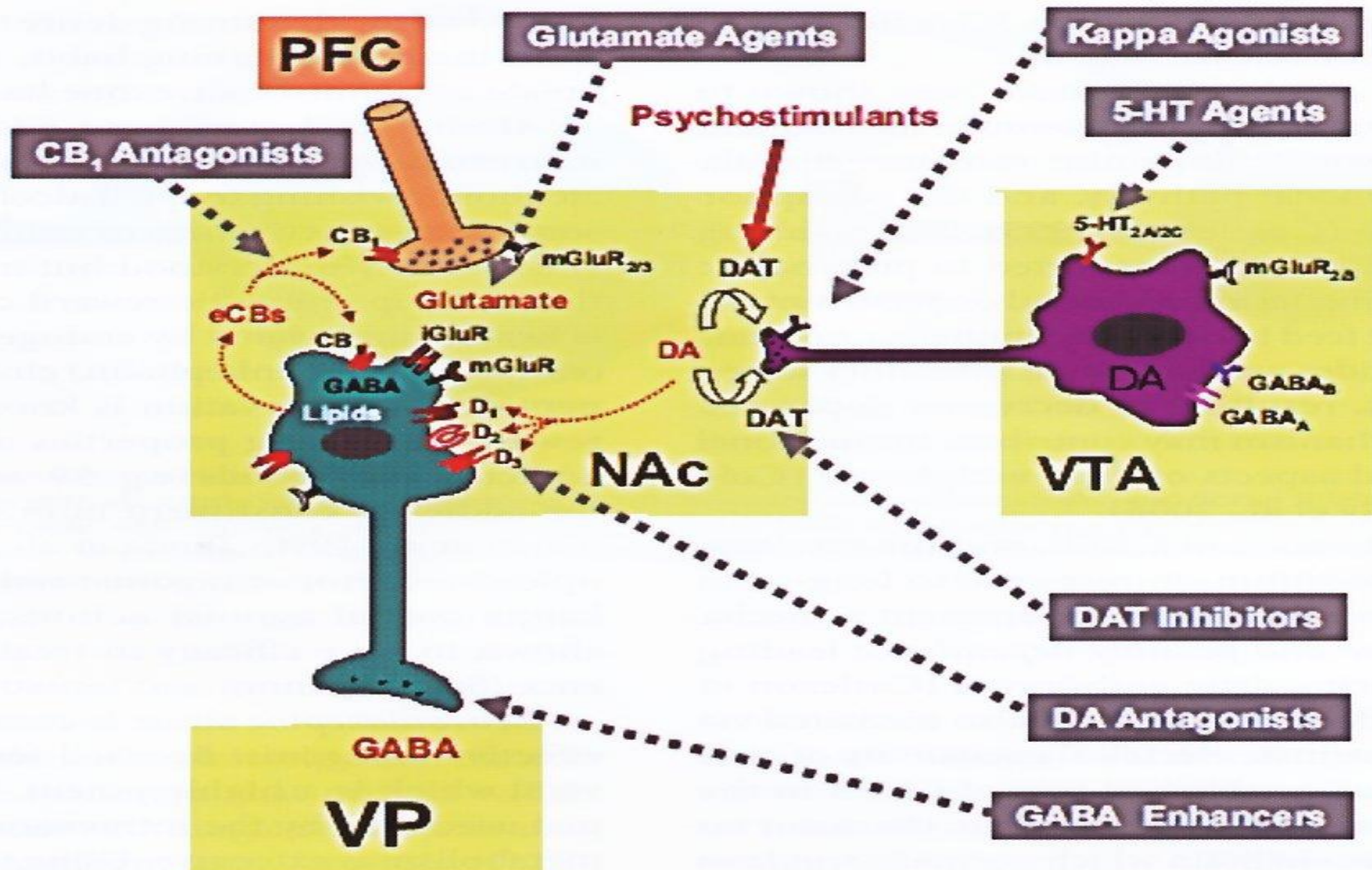
Képalkotó vizsgalatok

- az agyi aktivitás mérésére szolgálhatnak a droghasználókban és a kontrollszemélyekben. A droghoz kapcsolódó stimulus adás például bevetített videó-képek segítségével történhet.- a humán agy in vivo vizsgálhatósága
- a függőségek a „jutalmazó körökben” észlelhető hipodopaminerg diszfunkcionális állapotokkal korrelálnak
- A droghasználók a stimulusokra megnövekedett limbikus, amygdala és az anterior cinguláris cortex (ACC) aktivitással válaszolnak,. Kontrollszemélyek minimálisan reagálnak ezekre a vizsgálat közben bevetített stimulusokra

- Krónikus szerhasználat hosszú **távú adaptív változásokat idéz elő** az agyban, mely a szer elhagyása esetén akut és krónikus megvonási szindrómák megjelenését eredményezi
- a **neuro-adaptáció állatkísérleti és in vivo képző eljárások** során is leírható, - kapcsolatok a cortico-striato-limbikus utvonalak mentén fennmaradnak, **drogkereső magatartást habitualis mintákkal fenntartva**
- **HPA diszreguláció** is hosszú időn keresztül fennmarad, a **stressz a drogéhséget** és relapszusokat elhúzódoan provokálhatja



3.3.3. ábra



Összefoglalóan, neurobiológiai szinten úgy fogalmazhatunk, hogy az **addikciók kialakulásának háttérében** egyfajta „jutalomhiányos tünetegyüttes” (az **agyi jutalmazóközpontok alulműködésével**), - de PFC különböző mérvű kontrolljával

a **stressz szabályozás zavara** (HPA) játszanak jelentős szerepet

így a szerhasználat valójában valószínűsíthetően másodlagosan, **mintegy kompenzáló** mechanizmusként jelenne meg

A jutalmazó rendszer **drogindukálta hiperaktivációját** elhúzódó hypoaktivitás követheti, a szerhasználat hypofunkciós diszfóriás hatásának enyhítésére képesek az újra használt pszichotrop drogok. Az agyi **jutalmazó rendszer ingerelhetősége, sajátos spirális mozgást látszik követni** az egyes szerfogyasztási ciklusok után. A jutalmazó központ ingerküszöbe egy idő után már nem képes visszaállni a normál tartományba, **csökken az ingerelhetősége**, így alacsonyabb lesz az aktivitás.

A legtöbb addiktív szernél az **akkumbens magban a dopaminszint-emelkedés van, s a kezdeti megerősítő hatást ez jelenti**. függőknél a droghatás nyomán a fiziológiai emelkedést **követően elhúzódó dopamin-szint-csökkenés** következik be. Természetes megerősítők iránt is **csökken a jutalmazó rendszer érzékenysége**, s ez a szerfogyasztás iránti motivációt segíti, megszüntetve az absztinencia során fellépő negatív érzelmi állapotot

ES A TERÁPIA

A BEAVATKOZÁS SZEMPONTJAI

- **nem a szer az egyetlen és egyedüli probléma**
- **az okok összetettek és interaktívak**
- **létrejöttében és kimenetelésben egyidejűleg intrapszichés és interperszonális**
- **alap: egyéni felelősség + külső támogatás**
- **stratégiai cél: a magatartás konstruktív megváltoztatása**
- **taktikai cél: testi egészség, lelki egyensúly, családi élet, munkahely helyreállítása, absztinencia professzionális keretek között**

- **TERAPIAK** - opiat part.agonistak buprenorfin
- opiat – agonista methadon, antagonistista naltrexon
- alkohol – antagonistista naltrexon...., mu opiat antagonistisa nalmeffene
+ kappa part agonista
- marihuana (ld CB1 recetor antagonistak..
- nikotin partalis agonista – vareniclin (bupropion
- BZDs - antagonistista flumazenil, ...(Nutt, 2008)

A JÖVŐ/és jelen kutatási irányok : DA antagonistista....D3..
 DA agonista.. Ld methadon-szeru..
 GABA based (transmitter inhibitor)
 cannabinoid CB1 receptor antagonistista..
 glutamat szintet celzo, keves mh-sal..
 opioid parcialis Kappa preferring agonista és mü agonista
 szerotonin – 5HTC receptor agonistak.....

EPIGENETIKA – histon modifikáció, DNA metiláció, miRNA a pszichostimulans
 indukálta gen expresszio t tudna változtatni, és szinaptikus plaszticitast
 meghatarozo regiokban - BDNF ugyanigy....

Neurotranszmitter	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus	Terápiás cél
GABA	<i>Benzodiazepinek:</i> - chlórdiazepoxid - diazepam - clonazepam	Benzodiazepin-receptor agonista hatás $\Rightarrow$ GABA agonizmus	Megvonásos szindróma kezelése
	<i>GABA mimetikumok:</i> - Gamma-hidroxivajsav - Ca-acetylhomotaurin (acamprosate)	GABA agonizmus és NMDA-tónus rendezése	Megvonásos szindróma kezelése, sóvárgáscsökkentés
Glutámát	<i>NMDA antagonisták</i>	GABA/NMDA egyensúly rendezése	
5-HT	<i>SSRI szerek:</i> - fluoxetin - citalopram - paroxetin - sertralin - fluvoxamin	5-HT szint $\uparrow$ a szinaptikus részben	Hangulatjavítás, szorongáscsökkentés
DA	tiaprid	D2, D3 receptor antagonizmus	Megvonásos szindróma súlyosabb eseteinek kezelése, sóvárgáscsökkentés
	venlafaxin, bupropion	DA-reuptake gátlás	Sóvárgáscsökkentés, alkoholbetegséghez társuló hangulatazavar kezelése
NA	<i>NA $\alpha 2$ receptor agonisták</i>	NA hiperaktivitás $\downarrow$	Megvonásos tünetek enyhítése
Ópiátok	naltrexon	Endogén ópiát-receptorok antagonizmusa	Sóvárgáscsökkentés
Összeített neurotranszmitter hatás	karbamazepin	Anti-kindling hatás NA hiperaktivitás $\downarrow$ DA hiperaktivitás $\downarrow$ Perifériás BZD receptor aktivitás $\uparrow$	Megvonásos szindróma enyhítése, sóvárgáscsökkentés

10. ábra. Az alkohol idegrendszeri hatásaiban szerepet játszó legfontosabb neurotranszmitterek, azok működését befolyásoló gyógyszerek és indikációs területük (idézi Osváth, Kovács, Fekete; 2006)

DIGITALLY REMASTERED FROM THE ORIGINAL ANALOG MASTERS

LET MY CHILDREN HEAR MUSIC
CHARLES MINGUS





Thelonious Monk, Berliner Jazztage 1971

RAISING CANE: THE SINGAPORE FLOGGING DEBATE

Newsweek

Suicide

Why Do People Kill Themselves?

Plus

**William Styron
on the Mystery
of Vince Foster**

Kurt Cobain, 1967-1994

REXBOMD*****FIRM CR72

000421943360015#N094 N1-B
R CARLSON BLK010 P00295I
114 JEFFERSON #030231
OPEKA KS 66607-1140

Depresszív- Addikt - dualis zavarok, a modern dzsessz zenész képviselői közt

(Wills, Jamison,..)

- Charlie Parker - depresszív zavar, drog,
- 34 évesen meghalt
- Art Pepper - depresszió, drog..
- Frank Rosolino - depresszió, drog, szuicidium
- Thelonius Monk - bipoláris zavar, drog..
- Gil Evans – dysthymia alkohol
- Charles Mingus - major depresszió, cyclothymia
- alkohol

A photograph of a group of people in a grassy field under a large, leafy tree. The people are in various poses, some sitting on the ground, some standing, and some reaching up towards the tree. The scene is set in a natural, open landscape with mountains in the background. The image is framed by a teal border on the left and right sides.

**Köszönöm
a megtisztelő
figyelmet**

We are committed to preserving the delicate balance between man and nature.