

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Speciální chemicko-biologické obory
Molekulární biologie a biochemie organismů



Šárka Okruhlicová

System odměny a jeho role při vzniku závislosti

The reward system and its role in genesis of addiction

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitelky RNDr. Lucie Hejnové, Ph.D. a že jsem všechny použité prameny řádně citovala. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

.....
podpis

Poděkování

Touto cestou bych velmi ráda poděkovala své školitelce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za čas, který mi věnovala a odbornou pomoc při sepisování této práce. Rovněž bych ráda poděkovala své rodině za podporu a umožnění studia na vysoké škole.

Abstrakt

Drogová závislost může být považována za onemocnění systému odměny. Tento systém úzce souvisí se systémem emocí a je lokalizován převážně v limbických strukturách mozku. Zneužívané látky aktivují tento systém a zvyšují výlev dopaminu v nucleus accumbens, tím působí jako přirozené zdroje odměny a jejich vyhledávání je podporováno. Při zneužívání drog dochází k dlouhodobým změnám struktury a funkce neuronů, zapojených do procesu odměny.

V této balakářské práci jsou shrnuty poznatky o jednotlivých částech systému odměny, které se podílejí na vzniku závislosti. Systém odměn je popsán z behaviorálního a strukturálního hlediska a část je věnována změnám na molekulární úrovni.

Klíčová slova: systém odměny, závislost, dopamin, mesolimbický systém, motivace

Abstract

The drug addiction can be considered the disease of the brain reward system. This system closely related to the system of emotions and is located mainly in the limbic structures of the brain. Drug of abuse activate this system and increase release of dopamin in nucleus accumbens, thereby acting as a natural source of reward and their seeking is supported. Drug abuse leads to long-term changes in the structure and function of neurons involved in the process of reward.

This thesis summarizes knowlege about particular regions of the reward systém which participate on developing of addiction. Reward system is described in terms of behavioral, structural and a part is devoded to changes at the molecular level.

Key words: reward system, addiction, dopamine, mesolimbic system, motivation

OBSAH

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	7
2. ÚVOD.....	8
3. ZÁVISLOST NA NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH.....	9
3.1. Definice závislosti.....	10
3.2. Teorie vzniku závislosti.....	10
3.2.1. Teorie oponentního procesu.....	10
3.2.2. Teorie odchylného učení.....	10
3.2.3. Teorie senzitivace vůči podnětu.....	11
3.2.4. Teorie kognitivní dysfunkce a ztráty inhibiční kontroly.....	11
3.3. Tolerance.....	11
3.4. Fyzická závislost.....	12
3.5. Psychická závislost.....	12
3.6. Posilování (reinforcement).....	13
3.7. Závislost a dědičnost.....	13
4. SYSTÉM ODMĚNY.....	14
4.1. Základní pojmy.....	15
4.1.1. Rozbor pojmu odměna.....	15
4.1.1.1. Učení.....	15
4.1.1.2. Afektivní složka.....	15
4.1.1.3. Motivace.....	15
4.2. Struktury mozku v systému odměny.....	16
4.2.1. Hipokampus.....	17
4.2.2. Amygdala.....	18
4.2.3. Habenula lateralis.....	19
4.2.4. Laterální hypothalamus.....	19
4.2.5. Ventrální pallidum.....	20
4.2.6. Ventrální tegmentální oblast.....	20
4.2.7. Tegmentální nucleus rostromedialis.....	21
4.2.8. Ventrální striatum.....	22
4.2.9. Nucleus accumbens.....	22
4.2.10. Frontální kortex.....	23
4.3. Dopamin jako hlavní mediátor odměny.....	23
4.3.1. Dopaminové receptory.....	24

4.3.2. Lokalizace dopaminových receptorů v centrální nervové soustavě.....	25
4.3.3. Struktura dopaminových receptorů.....	25
4.3.4. Signalizační kaskáda dopaminových receptorů.....	26
5. NEUROADAPTACE.....	26
5.1. Strukturní plasticita.....	27
5.2. Molekulární mechanismy.....	27
5.2.1. Transkripční faktory.....	28
6. ZÁVĚR.....	30
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	31

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AC – adenylátcykláza

AMG – amygdala

ATP – adenosintrifostát

BNST – bed nucleus stria terminalis

cAMP – cyklický adenosinmonofostát

CNS – centrální nervová soustava

CRE – cAMP response element

CREB – cAMP response element binding protein

DA – dopamin

DS – dorsální striatum

DR – dopaminový receptor

GABA - γ -aminomáselná kyselina

GLU – glutamát

HC – hipokampus

LHb – habenula lateralis

NMDA - N-metyl-D-asparagová kyselina

OFC – orbitofrontální kortex

PFC – prefrontální kortex

PKA – proteinkináza A

RMTg – rostrální nucleus rostromedialis

TF – transkripční faktor

VP – ventrální pallidum

VS – ventrální striatum

VTA – ventrální tegmentální oblast

2. ÚVOD

Systém odměny je jedním z mozkových obvodů, který je důležitý pro přežití jedince. Jeho hlavní funkcí je rozpoznat biologicky důležitý podnět a přidělit mu vyšší odměňující hodnoty. Další funkcí je vytváření paměťových stop, které spojují dosažení odměny s okolnostmi a prostředím, ve kterém se vyskytují. Odměna vyvolává příjemné pocity a jedinec je dále motivován vyhledávat stimuly, které mu tyto pocity přinášejí. Je tedy složena ze tří částí: z učení, emoce a motivace. Mezi přirozené zdroje odměny patří například jídlo, pití a sex.

Systém odměny je lokalizován v mesolimbickém systému mozku. Za klíčovou část je považována oblast nucleus accumbens (NAc), kde dochází ke zvýšenému výlevu dopaminu (hlavního neurotransmiteru v systému odměn) v reakci na odměňující podněty. Hlavní dráha systému je tvořena spojením ventrální tegmentální oblasti (VTA) s nucleus accumbens a jeho propojením s frontálním kortexem.

Návykové látky mohou působit na systém odměny, stejně jako přirozené podněty. Stimulují systém razantněji a odměna je získána snadněji, než je tomu u přirozených zdrojů odměny. Dochází tak k upevňování chování souvisejícího s drogami a potlačení všech jiných činností, vzniká závislost. Prvotní příležitostné relaxační užívání drog přeroste do nutkové touhy užívat drogy i přes nepříznivé účinky, které se dostavují. Závislost má tři fáze : akutní intoxikace, abstinenci vliv a touha (posedlost). Jak drogy postupně ovládají jednotlivé systémy mozku, dochází k narušení učení, paměti, rozhodování a emocí. Prvotní fáze, kdy jedinec užívá drogy, protože mu přinášejí příjemné pocity, přejdou do fáze, kdy už závislý jedinec potěšení nepocítuje a vyhledává drogu, jen aby se zbavil abstinenci příznaků. Návykové látky způsobují dlouhodobé adaptace v mozku, ty mohou způsobit, že se abstinující jedinec při dalším setkání s drogou nebo ve stresových situacích znovu k užívání drog vrací (relaps).

Zneužívání návykových látek je závažný sociální problém. Vedle zdravotních rizik pro závislého jedince, jako je nákaza hepatitidou typu B a C, jsou zde problémy s trestnou činností spojenou s drogami a vysoké náklady na léčbu drogově závislých.

Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o účasti jednotlivých částí systému odměn při vzniku závislosti na návykových látkách.

3. ZÁVISLOST NA NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH

3.1. Definice závislosti

Závislost na psychoaktivních látkách je definována jako syndrom, který se projevuje preferenčním užíváním určité látky nebo skupiny látek na úkor jiných způsobů chování, do té doby ceněných. Pojem syndrom v této souvislosti znamená, že jde o skupinu příznaků, přičemž ne vždy všechny příznaky musí být přítomny s tou samou intenzitou (1).

Ačkoli počáteční experimentování s drogami je z velké části dobrovolné, pokračující užívání může poškodit neuronální okruhy zapojené do svobodné vůle a užívání drog se stává kompulsivním (2). Tato porucha tedy zahrnuje jak prvky kompulsivní, tak i impulsivní. Impulsivitu je možné definovat jako sklon k rychlé, neplánované reakci na vnitřní a vnější podněty, bez ohledu na negativní důsledky pro sebe a ostatní. Kompulsivita je prvek chování, který vede k opakování určité činnosti v reakci na nepříznivé následky. Impulsivita často převládá v počátečních fázích a kompulsivita v koncových (3).

Závislost lze také definovat jako syndrom I-RISA (Impaired Response Inhibition and Salience Attribution), lze přeložit jako syndrom poškozeného tlumení odpovědi a přisuzování významu.

I-RISA syndrom definovali Goldstein a Volkow (2002). Syndrom zahrnuje čtyři etapy chování, které jsou propojeny pozitivní zpětnou vazbou.

1. Intoxikace drogou – dochází k nárůstu extracelulární koncentrace dopaminu, zejména v nucleus accumbens (NAc) a frontální kůře
2. Touha po droze (craving) – je naučená odpověď, která spojuje drogu a její prostředí s příjemnou zkušeností. Neuroanatomickým podkladem této paměťové stopy je činnost amygdaly (AMG), hipokampu, ale podílí se také thalamo-orbitofrontální obvod a anteriorní cingulární kortex.
3. Nutkavé užívání drog – objevuje se i v případě, že drogy už žádné potěšení nepřinášejí a jejich užívání je spojeno s nepříznivými fyzickými důsledky. Tato ztráta kontroly je spojena s aktivitou dopaminového, serotoninového a glutamátového systému a pravděpodobně odpovídá aktivaci thalamo-orbitofrontálního obvodu a anteriorního cingulárního kortexu.
4. Syndrom odnětí (abstinenční syndrom) – projevuje se poruchou chování, dystrofií, anhedonií, podrážděností a pravděpodobně přispívá k relapsu. Spočívá v narušení frontálních obvodů (4). Zapojena je „extended“ amygdala (3).

3.2. Teorie vzniku závislosti

3.2.1. Teorie oponentního procesu

Podle teorie oponentního procesu lidé začnou užívat drogy, protože vyvolávají příjemné pocity. Opakované užívání drogy vede v důsledku homeostatické neuroadaptace k toleranci, závislosti a nepříjemným abstinčním příznakům. Závislí jedinci proto kompulsivně vyhledávají drogu hlavně proto, aby se vyhnuli nepříjemným příznakům u odnětí (5). Tato teorie předpokládá, že mozky savců jsou organizovány tak, aby oponovaly nebo potlačily mnoho typů emocionálních, hedonických procesů (6).

Předpokládá se, že droga zpočátku aktivuje systém odměny způsobem závislým na dávce, což se nazývá a-proces (zahrnuje afektivní, hedonické návyky). Tím se spustí oponentní b-proces, ten obvykle pomáhá obnovení homeostáze a navrácení mozku do normálu, zahrnuje abstinční příznaky. Konečný pocitový stav jedince spolu vytvářejí oba procesy. Vzniká buď příjemný A-stav, jestliže převažuje a-proces nad b-procesem, nebo nepříjemný B-stav, když je tomu naopak. A-stav zpočátku převyšuje B-stav, ale při opakovaném užívání drogy B-stav sílí a trvá déle (6). Jsou navrženy dvě teorie jak b-proces tlumí a-proces: nízká aktivita mesolimbického dopaminerního systému a aktivace stresového systému. Dochází k vzestupu prahu pro odměnu, to vede k negativnímu hedonickému stavu (7). Dlouhodobá abstinence by měla tlumit b-proces a jakmile se vrátí k normě, jedinec přestává být závislý (6).

Proti této teorii svědčí, že závislí jedinci berou drogy, i když nemají žádné abstinční příznaky (7).

3.2.2. Teorie odchylného učení (aberantní asociativní proces učení)

Tato hypotéza předpokládá, že závislost představuje patologické uzurpování neuronálních procesů, které normálně slouží k učení souvisejícího s odměnou (8). Opakované užívání drog usnadňuje některé formy učení. Drogy produkují abnormálně silné nebo aberantní asociace zapojené do učení odměně, mnohem silnější než přírodní asociace. Tyto asociace mohou být několika druhů: kognitivní, explicitní rozpoznání příčinné souvislosti mezi jednáním a jeho výsledkem, S-R (spojení mezi specifickým stimulem S a specifickou odpovědí R) a S-S asociace (asociace mezi dvěma a více stimuly S). Mohou být buď explicitní (vědomé) nebo implicitní (nevědomé) (5). Mimořádně silné explicitní učení vede k závislosti. Jedinec se naučí kauzálnímu vztahu mezi činností a výsledkem, a prediktivním vztahům mezi některými podněty v prostředí a následnou odměnou. Má vědomé očekávání odměny. Neobvykle silné explicitní učení může narušit vědomé vzpomínky nebo očekávání odměny (5). Chování, dříve vědomé, se mění v automatické, řízené jednoduchými

stereotypními vztahy. Dominuje asociace mezi stimulem a očekávanou odměnou. Podle této teorie je kompulsivní užívání drog způsobeno stereotypizací a nadhodnocením významu drog oproti jiným podnětům (8).

3.2.3. Teorie senzitivace vůči podnětu

Tato teorie tvrdí, že nejdůležitější z psychologických změn při závislosti je senzitivace nebo přecitlivění na motivační účinek drog a s nimi spojených stimulů. Opakovaná expozice potenciálně návykové látky může u vnímavých jedinců za určitých okolností trvale změnit mozkové buňky a obvody, které normálně regulují motivační hodnoty stimulům. Dochází k posílení schopnosti drog poutat pozornost a vzbudit tak patologickou motivaci k jejich požívání (9). Důsledkem senzitivace je patologická touha (wanting) po droze. Může jí probudit tak malá dávka, že je fyziologicky bez efektu (5).

Senzitivace se týká především neuronálních sítí, zapojených v přidělování implicitní formy motivační složky psychologické odměny (9). Probíhá neuroadaptace dopamiergního systému v NAc. Dopaminové receptory typu 1 se stanou hypersenzitivní. V důsledku senzitivace je změněna i transmise glutamátová, serotoninová, noradrenalinová, GABA, acetylcholinová a opioidní. Neuronům NAc a prefrontálního (PFC) se může měnit délka a větvení dendritů (5).

3.2.4. Teorie kognitivní dysfunkce a ztráty inhibiční kontroly

Nadměrná motivace může vést nejen k patologické touze, ale i k zjevně iracionální volbě užívat drogy. Droga už závislým nedává slast (liking), čehož jsou si vědomi, ale přesto jí nutkavě chtějí a opatřují si jí. Tato iracionalita chování může být způsobena tím, že droga dočasně ovládne touhu a potlačí racionálnější a stabilnější životní priority. I když je jedinec pevně rozhodnut abstinovat, může touha při setkání s drogou překonat racionální záměr a dojde k relapsu. Drogy mohou vyvolat změny ve frontálních regionech mozku a narušit tak funkci PFC. Ten se podílí na rozhodování a odhadu budoucích důsledků. Snížení aktivity PFC může dále zvýšit aktivitu dopaminového systému (zvýšení senzitivace) (5).

3.3. Tolerance

Tolerance je charakterizována jako snížená schopnost organismu reagovat na drogu a obvykle vede k nutnosti zvyšování dávek k dosažení požadovaného účinku (10). Opakované užívání drogy vede ke snížení citlivosti systému odměny a zvýšenému očekávání na působení drog, změně nálad a oslabení kontrolních obvodů. U závislých jedinců dochází k výraznému snížení výskytu dopaminového receptoru typu 2 (D2R) a změně množství extracelulárního

dopaminu. To má za následek narušení kontroly impulsivity prefrontálním kortexem (2). Dlouhodobé užívání drog tedy evokuje chronickou toleranci spojenou s trvalými změnami v mozku, ty představují rys osobnosti, který předurčuje závislého jedince k vyhledávání drog (11).

3.4. Fyzická závislost

Fyzická závislost je charakterizována vznikem specifického behaviorálního syndromu po náhlém přerušení podávání drog jedincům, kteří byli závislí. Je to způsobeno aktivací homeostatických mechanismů, odpovědných za rozvoj tolerance.

Stupeň fyzické závislosti se liší pro různé návykové látky. Opioidy, alkohol a barbituráty vyvolávají poměrně silnou fyzickou závislost. Kanabioidy způsobují rapidní rozvoj tolerance, ale slabou fyzickou závislost a halucinogeny, jako je LSD, navzdory rychlé toleranci, nevyvolávají fyzickou závislost. Amfetamin také nezpůsobuje fyzickou závislost.

Abstinenční příznaky jsou averzivní, pro jedince nepříjemné, ten pak začne vyhledávat drogy ne pro přímý odměňující efekt, ale aby se vyhnul nepříjemným abstinenci příznakům. Zdá se, že silné abstinenci příznaky způsobují látky, které inhibují neuronální aktivitu (11).

3.5. Psychická závislost

Látky, které zvyšují činnost neurotransmiterů, nezpůsobují silnou fyzickou závislost, ale vyvolávají velmi silnou závislost psychickou (11). Dystymie, forma silné deprese, je charakterizována chronickým rozladěním a neschopností se radovat z činností, které zdravému člověku potěšení přinášejí. Je to hlavní symptom abstinenci příznaků a pravděpodobně odráží adaptaci na opakované zvýšení dopaminu v systému odměn při zneužívání drog, kdy jedinec je méně citlivý na přirozené činnosti přinášející odměnu. Tato snížená citlivost systému odměny na přirozené stimuly může představovat celkovou neschopnost vnímat potěšení z podnětů nesouvisejících s drogami, což vede ke stavu anhedonie (nic nepřináší potěšení, radost a uspokojení), který vede závislého jedince k stále touze vyhledávat drogy (4).

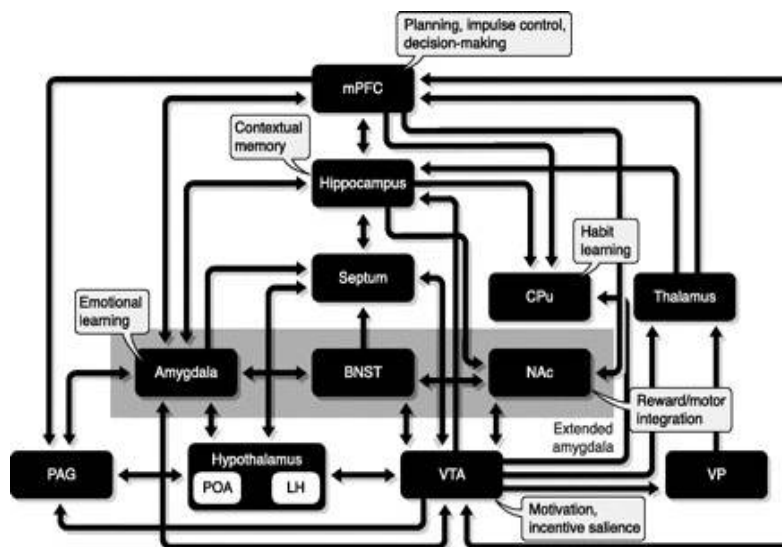
3.6. Posilování

Pozitivní emoce, když jsou asociovány se schopností se učit pomocí zkušeností, mohou zvýšit pravděpodobnost výskytu určitého chování. Tento jev se nazývá pozitivní posilování. Četné přírodní stimuly (jídlo, pití) jsou nejúčinnější pro pozitivní posilování pomocí odměny.

Zásadní roli zde hrají opioidní peptidy. Centrální opioidní systém zprostředkovává

hedonické hodnocení stimulů. Zvířecí modely ukázaly, že nejprve je v procesu posilování zapojen právě opioidní systém a teprve později mesolimbický dopaminergní systém. Opioidní peptidy a receptory se vyskytují napříč DA systémem a modulují tento obvod (12). Schématické znázornění drah v mozku, které se účastní procesu posilování, jsou znázorněny na obr. 1.

Intoxikace je spojena se silným pozitivním a negativním posilováním, dochází k útlumu činnosti s nižší silou posilování (4). Právě posilující a odměňující vlastnosti drog, v interakci s různými environmentálními faktory, jsou zodpovědné za zahájení zneužívání drog (12).



Obrázek 1: Schématické znázornění okruhu mozku, který má vliv na posilování. Mozkové oblasti jsou integrovány v okruhu na základě jejich spojení a předpokládaných funkčních rolí (mPFC-mediální prefrontální kortex, VTA-ventální tegmentální oblast, PAG-periaqueduktální šed', Nac-nucleus accumbens, VP-ventrální pallidum, POA - preoptická oblast, LH-laterální hypothalamus, Cpu-caudate putamen, BNST- bed nucleus stria terminalis)(12)

3.7. Závislost a dědičnost

Bylo obtížné dokázat, zda dědičné faktory jsou opravdu odpovědné za náchylnost k závislosti. Pomocí zkoumání dvojčat a jedinců v příbuzenském vztahu byla role dědičných faktorů prokázána. Vysoká variabilita dopaminového D2R v mozku je určena geneticky a individuální rozdíly v náchylnosti vůči závislosti jsou, mimo jiné, založeny na různých aktivitě dopaminergní neurotransmisem. Polymorfismus u genů D2R je spojen s náchylností k alkoholismu a jiným drogovým závislostem. Expres D2R může být u některých jedinců slabší, jsou tedy méně citliví na přirozenou odměnu a tím pádem náchylnější k drogám.

Byla identifikována řada lokusů, které regulují různé aspekty drogové odpovědi: počáteční citlivost, rozvoj tolerance a senzitivace (11).

4. SYSTÉM ODMĚNY

Systém odměny byl popsán v 50. letech 20. století. Je to základní neurobiologický systém, zajišťující přežití a rozmnožování. Také úzce souvisí s emocemi. Je lokalizován převážně v limbických strukturách mozku. Na jeho existenci se přišlo demonstrací takzvaných „pleasure centers“, jejichž umístění bylo objeveno pomocí elektrické stimulace (11). Lokalizaci určili Olds a Milner pomocí studie, kde hlodavci měli možnost vybírat elektrickou stimulaci různých částí mozku, stimulovali specifické regiony neustále s vyloučením všech ostatních činností. Výsledky potvrzené na lidech demonstrují, že subjekty stimulují specifické oblasti pro potěšení (13).

Systém odměn má za úkol rozpoznat biologicky důležitý podnět, přidělit tomuto podnětu výši odměňující hodnoty, asociovat podnět s hodnotou, predikovat odměnu a nakonec spustit behaviorální odpovědi (14). Předpověď odměny je subjektivní, nikoli objektivní fyzická hodnota odměny (15). Hlavní význam tohoto systému je zachování jedince a rodu, proto mezi přírodní stimuly center odměn patří hlavně jídlo, voda a sex. Přírodní odměňující aktivity a umělé chemické stimuly mají společný mechanismus působení. Zatímco přirozené aktivity jsou kontrolovány zpětným mechanismem, který aktivuje averzivní centra, tato zpětná kontrola je zřejmě narušena u odpovědi na návykové látky. U přirozených a umělých stimulů se liší reakční doba a obtížnost dosažení pocitu libosti (16).

Rozvoj závislosti a vznik nekontrolovatelné touhy je spojen s přímým narušením systému odměn a zároveň nepřímo poškozuje také zbývající systémy, především části týkající se emocí a kognitivní systém (11).

Zkušenosti s odměnou doprovází aktivace mesolimbické dopaminové dráhy. Dochází ke zvyšování extracelulární koncentrace dopaminu hlavně v NAc (17).

Neurobiologickým výzkumem byly zjištěny biologické mechanismy, zprostředkovávající motivované chování vedoucí k akci spojené s potěšením. Tyto akce se nazývají odměny a jsou považovány za primární faktory, kterými se řídí chování (18).

4.1. Základní pojmy

4.1.1. Rozbor pojmu odměna

Odměna zahrnuje specifické psychologické složky: a) učení (explicitní a implicitní znalost), b) afektivní složku nebo emoce (implicitní záliba a vědomé potěšení) a c) motivaci. Jedinec se učí, že daný stimul poskytuje odměnu ve spojení s afektem a stává se žádaným pro určité vlastnosti.

Všechny části odměny mohou být explicitní (vědomě prožívané) nebo implicitní

(procesy bez vědomého přístupu). Emocionální a motivační složky mohou existovat nevědomě. To může být jedním z důvodů, proč někteří jedinci reagují na odměňující podněty bez zjevného vědomí. Například závislí jedinci se snaží získat i tak nízkou dávku drogy, která nemůže vyvolat žádnou fyziologickou ani subjektivní odpověď, aniž by si to uvědomovali (19).

4.1.1.1. Učení

Různé formy učení jsou zprostředkovávány rozličnými systémy mozku a změna v každém z nich může změnit odpověď odměny. Naučené odpovědi vyžadují znalost vztahů mezi stimulem a reakcí. Znalosti jsou potřebné pro předpověď odměny a předběžnou odpověď pro cílenou akci. Paměťové stopy mohou být asociativní nebo kognitivní. Vznikat mohou deklarativní (vědomé vzpomínky) nebo procedurální (zvyky, návyky) vzpomínky.

Prvky učení mohou zahrnovat jen stimuly (S-S asociace a prediktivní očekávání odměny) nebo obsahují i odpověď (S-R asociace). Při asociativním učení vznikají Pavlovovy reflexy. Jedná se o formu předpovídání odměny, kdy stimuly vyvolají podmíněnou reakci. To může být předběžná odpověď, návyk chování nebo dokonce podmiňující motivace a emoce, které přísluší nepodmíněným odměňujícím stimulům (19).

4.1.1.2. Afektivní složka

Afektivní složka se skládá ze subjektivní afektivní reakce, což je vědomé potěšení, a objektivní afektivní reakce, „liking“. Nervová složka „liking“ zahrnuje působení opioidů na GABAergní trnité neurony v NAc. Zdá se, že dopamin není nezbytný pro generování „liking“, protože role dopaminu ve zprostředkování hedonického efektu není prokazatelná (19).

4.1.1.3. Motivace

Motivace je stav, který lze definovat jako tendenci celého jedince produkovat organizovanou činnost. Takové motivační stavy nejsou konstantní, ale v průběhu času se mění. Koncept motivace byl neoddělitelně spojen s hedonickými, afektivními nebo emocionálními stavy při závislosti v kontextu teorie oponentních procesů (7).

Motivace může být apetitivní nebo averzivní. Apetitivní motivace se týká chování směřujícímu k cílům, které jsou obvykle spojovány s pozitivními hedonickými procesy: jídlo, pití, sex. Averzivní motivace zahrnují únik z nějakého nepříjemného stavu (např. bolest hlavy, abstinční příznaky). Motivaci řídí dvě základní síly, potěšení a bolest. Apetitivní motivace

spíše než averzivní motivuje k chování, spojenému s drogami a závislostí (18).

Skládá se z vědomé subjektivní složky: touhy a objektivní implicitní složky. V tradiční formulaci motivace jsou „mít rád“ (liking) a patologická touha (wanting) kauzálně propojeny tak, že jsou považovány za identické, ale ve skutečnosti jsou oddělené a mají různé nervové substráty. Ačkoliv obvykle jsou aktivovány společně, mohou být manipulací odděleny.

Touha je motivační část odměny. Transformuje smyslové informace (zvuky, vůně) o odměnách do atraktivní žádoucí motivace. Touha je ovlivněna především dopaminem (19).

Objektivní implicitní složka je přisuzována senzoryckým vstupům prostřednictvím neuronální sítě a její síla je odrazem vnitřní hodnoty připisované stimulu. Takový podnět upoutá pozornost, podněcuje vyhledávání a konzumaci.

Implicitní složka se při každém dalším setkání s podnětem mění tak, že srovnává informace o předchozím setkání a přisouzené hodnotě se současným fyziologickým stavem (hlad, žízeň). Lze pozorovat posun v motivačních hodnotách při změně fyziologického stavu jedince, aniž by se měnila predikovaná užitečnost odměny (20).

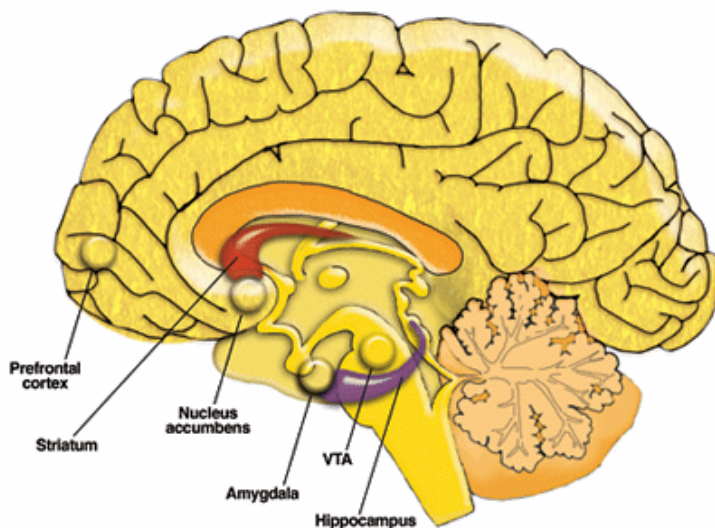
Ventrální tegmentum se zdá být důležitým neurochemickým rozhraním, kde exogenní opioidy a endogenní opioidní peptidy mohou aktivovat mechanismy, zapojené v apetitivní motivaci a odměně (18).

4.2. Struktury mozku zapojené v systému odměny

Fyziologická studie identifikovala oddělené, ale interaktivní neuronální dráhy, zprostředkovávající odměnu a averzi (fungují jako systém pozitivního a negativního posilování). Přímá aktivace systému přes elektrické a chemické stimuly poskytuje možnost objasnit fungování tohoto systému (18). Mesolimbická dráha (obr. 2) byla identifikována jako klíčová komponenta v hodnocení odměn (13). Anatomickým jádrem systému odměny jsou dopaminergní neurony VTA, které projikují do NAc, AMG, PFC a jiných struktur předního mozku (11).

Centra potěšení jsou spojena většinou vzestupně dopaminergní a noradrenergí projekcí, mediálním svazkem středního mozku (11). Mediální svazek (MFB) je vedení neuronů spojujících struktury systému odměny s jinými mozkovými strukturami. Zdá se, že tento svazek je nezbytný pro správné fungování odměny (21). Averzivní centra se nacházejí především v periventrikulárním systému, jako přenašeč zde působí GABA a serotonin, zatímco opioidní peptidy vyvíjejí modulační efekt (11).

Kromě struktur limbického systému mají vliv na systém odměny i jiné systémy: endokrinní a autonomní nervový systém, které interagují se systémem odměny přes hypothalamus (21).



Obrázek 2: Struktura mesolimbického systému odměn (49)

4.2.1. Hipokampus

Primární funkce hipokampu je prezentace kognitivní mapy prostoru, která slouží k prostorové navigaci. Kóduje informace týkající se polohy. Je umístěn ve spánkovém laloku koncového mozku (23).

Hipokampus je důležitý pro získání nových aktuálních informací a formování nových vzpomínek na osobní zkušenosti (epizodická paměť) (13). Hipokampus je důležitý pro rychlé učení souvisejících znalostí. Znalosti získané a prezentované hipokampem mohou zahrnovat odměňující asociace nahodilých signálů a odpovědí během adaptivního rozhodování. Hipokampus může obsahovat abstraktní konceptuální znalosti, zatímco např. ventromediální PFC může integrovat abstraktní informace z hipokampu s hodnotou svázanou s podnětem (24). Činnost buněk hipokampu je spojena s očekáváním odměny (23).

Spojení prostorové lokalizace a odměny je zásadní pro přežití v přirozeném prostředí a vyžaduje integritu hipokampu a VS, reprezentují prostorové a emocionální informace. Vztahy mezi specifickými místy a emocionálními událostmi jsou upevňovány v paměti. Kombinace prostorových a emocionálních aspektů učení zkušenostmi je přehrávána v hipokampu a VS během spánku, což přispívá k posílení paměťových stop. Tento proces je pod silnou kontrolou mesolimbického dopaminergního systému a jeho narušení bylo spojeno s neuropsychiatrickými poruchami, jako jsou drogová závislost a obsedantně-kompulsivní poruchy (25).

4.2.2. Amygdala

AMG je částí limbického systému, který reguluje emoce. Je to jedna z nejprimitivnějších částí koncového mozku, hraje důležitou roli v přežití jedince (26). Aktivita AMG souvisí s pamětí pro emocionální události. Podílí se na přiřazení hodnoty odměny k podnětu a jsou zde uloženy podvědomé emocionální vzpomínky na strach nebo ohrožující události (13). Pokud jsou vzpomínky vloženy do AMG příliš silně, může to produkovat zvýšenou reakci na vnější události. Protože emocionální vzpomínky uložené v AMG nejsou pod vědomou kontrolou, může být obtížné je eliminovat nebo upravit a mohou mít negativní vliv na povahu, pocity a další vědomé duševní stavy (26).

AMG je zvláště důležitá při stanovení naučených asociací mezi událostmi souvisejícími s motivací a neuronálními stimuly, které se stanou prediktory událostí (27). Je to prominentní limbická struktura, která je nezbytná pro propojení senzoryckých zkušeností a emocionální touhy (28).

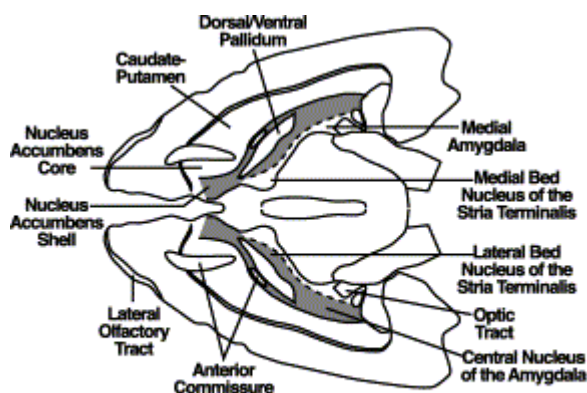
Interakce mezi bazolaterálním jádrem a centrálním jádrem AMG zahrnuje autonomní a endokrinní spojení prostřednictvím projekce z mozkového kmene, hypothalamu a dopaminových neuronů VTA. Glutamatergní projekce z basolaterální AMG do PFC a NAc jsou potřebné pro naučení asociací ovlivňující komplexnější odezvy chování (27). Aferentní spoje poskytují nezbytné informace pro posouzení komplexních senzoryckých dat s ohledem na emocionální hodnotu. Významné regiony AMG jsou olfaktorické a hipokampální vstupy. Centrální jádro AMG přijímá vstupy prakticky ze všech jader AMG. Neurony centrálního jádra jsou rozlišovány od ostatních AMG jader, protože obsahují velké spektrum neuropeptidů, které se mění podle environmentálních podnětů.

Neurony AMG projekují do VS a mohou nepřímo ovlivňovat dopaminové neurony přes amygdalo-striato-nigrální smyčku, ale centrální jádro amygdaly má přímý vstup k dopaminovým buňkám (28).

Tzv. rozšířená („extended“) AMG (obr. 3) se skládá z jádra bed nucleus striae terminalis (BNST), centrálního jádra AMG a mediální zadní oblasti NAc („shell“ NAc). Všechny tyto struktury sdílejí společné vlastnosti a podobnou buněčnou architekturu. „Extended AMG“ přijímá celou řadu aferentací z limbických struktur jako je bazolaterální AMG a hipokampus. Eferentace posílá do mediální části ventrálního pallida a také do laterálního hypothalamu. Tak vymezuje specifickou oblast mozku, rozhraní klasické limbické (emocionální) struktury a extrapyramidového pohybového systému (29). „Extended“ AMG je místo, kde se kombinují informace z vnějšího a vnitřního prostředí (28).

Tato neuroanatomická jednotka představuje společný anatomický podklad pro akutní drogovou odměnu a negativní efekt kompulsivního užívání drog. Po akutním podání drogy

dochází ke zvýšení extracelulární hladiny dopaminu v „shell“ NAc. Klíčové části „extended“ AMG zahrnují nejen neurotransmitery spojené s pozitivním posilujícím účinkem drog, ale také hlavní součásti mozkového stresového systému, souvisejícího s negativním posílením závislosti na drogách (29).



Obrázek 3: Části „extended“ AMG (29)

4.2.3. Habenula lateralis (Nucleus habenularis lateralis)

Habenula lateralis je zapojena v úzkosti, stresu, bolesti, pozornosti a zpracování odměn. Je součástí epithalamu v mezimozku. Hraje důležitou roli při určování aktivity dopaminergních neuronů, která souvisí s odměnou. Reakce je pozitivní (zvýšení aktivity) nebo negativní (snížení aktivity), když hodnota odměny je vyšší nebo nižší než bylo předpokládáno (30).

Habenula lateralis je aktivována averzivními stimuly, vynecháním odměny a inhibována stimuly předvídajícími odměnu nebo nepředvídanou odměnou. Má nepřímý vliv na dopaminergní neurony středního mozku, zprostředkovaný přes tegmentální nucleus rostromedialis (RMTg) (31).

4.2.4. Laterální hypothalamus

Hypothalamus se podílí na všech aspektech endokrinních, viscerálních a autonomních funkcí a je schopen ovlivňovat stravování, pití, sexuální aktivitu, vztek a potěšení (21).

Je součástí mezimozku. Projekce laterálního hypothalamu (LH) inervují na dopamin bohaté oblasti VTA a NAc, struktury, které řídí motivované chování drogových odměn. LH je aktivován podněty spojenými s odměnami, a to může exogenní stimulací LH orexinových neuronů vyvolat chování spojené s vyhledáváním drog a relaps (32). Orexiny byly nedávno identifikovány jako neuropeptidy pocházející výhradně z hypothalamu a orexinové neurony jsou zapojené do procesu odměny a návykového chování (33). Vzniká zde vztah mezi

drogami a prostředím. Environmentální stimuly mohou být silnými motivátory pro návykové chování, hlavně vyhledávání drog (32).

4.2.5. Ventrální pallidum

Je součástí bazálních ganglií koncového mozku. Jako hlavní výstup limbických signálů bylo nejdříve ventrální pallidum (VP) spojováno především s motorickými funkcemi, než aby bylo považováno za strukturu spojenou s odměnou. Nicméně množství důkazů ukazuje, že funkce VP je spojena s mechanismem odměny v mozku. Neporušené VP je nezbytné pro normální odměnu a motivaci. VP může sloužit jako důležitá finální limbická společná cesta pro mesokortikolimbické zpracování odměny (34).

VP bylo rozpoznáno jako distinkční anatomická struktura jen před několika desítkami let. V roce 1975 Heimer a Wilson poprvé identifikovali VP jako primární výstup pro ventrální striatum (NAc). Přímý přenos informací od NAc do mozkového kmene na oblasti související s pohybem je jeden ze znaků VP. Je to také centrální konvergentní bod pro vstupy z OFC, PFC, infralimbického kortexu, AMG, laterálního hypothalamu, VTA a jiných struktur, souvisejících s odměnou. VP projektuje zpět do téměř všech jeho vstupních struktur včetně NAc, pro vzájemnou výměnu informací (34). Signály z NAc do VP jsou předávány trnitými neurony, které uvolňují GABA a opioidní neurotransmitery. VP neurony exprimují μ opioidní a GABA receptory. Mí opioidní receptory formují aktivitu VP neuronů GABAergními vstupy z NAc (10).

VP je potřebné pro normální odměnu. Může přidat novou odměňující hodnotu podnětu a jeho neurony mohou kódovat odměnu i motivaci, získanou externími stimuly. VP je prostředníkem pro rozmanité kognitivní, afektivní a motorické procesy. VP je zásadní pro učení nebo provádění naučené odpovědi související s odměnou. Inaktivace redukuje Pavlovovo motivační učení odměně, např. získání a vyjádření naučené preference pro prostředí spojované s drogovou odměnou (34).

4.2.6. Ventrální tegmentální oblast

VTA se nachází ve středním mozku a je tvořena heterogenními prvky. Posteriovní část VTA, včetně centrálního lineárního jádra, je důležitější pro zprostředkování účinků drog než anteriorní část. Obsahuje různá vstupní zakončení a vedle dopaminergních neuronů i další typy neuronů, GABA a glutamátové neurony (35). Dopaminergní neurony vybíhají do NAc, AMG, PFC a dalších struktur předního mozku (11).

Ve VTA neurotransmitery zprostředkovávají různé chování spojené s odměnou. VTA GABAergní neurony jsou anatomicky umístěny tak, aby ovlivňovaly činnost mesolimbického

dopamiergních systému a eferentaci z VTA. VTA obsahuje subpopulaci GABAergních neuronů, které zprostředkovávají inhibici dopamiergních neuronů a projikují do různých oblastí mozku spojených s procesy odměny. Jsou zde prezentovány ionotropní GABA_A receptory i metabotropní GABA_B receptory. GABA_A receptory jsou převážně lokalizované na non-dopaminergních, GABAergních neuronech, GABA_B receptory se nacházejí především na VTA dopaminergních neuronech. GABA_A agonisté zvyšují nepřímo aktivitu mesolimbické dopaminové dráhy pravděpodobně inhibicí GABAergních neuronů odstraňují inhibiční vstupy do dopaminového systému. Naopak GABA_B agonisté inhibují VTA dopamiergní neurony a snižují tak aktivitu mesolimbického systému, prostřednictvím přímých akcí na dopaminergních neuronech (36).

GABAergní neurony ve VTA posílají ascendentní projekce do NAc a PFC, a descendentní projekce do oblastí tegmentálního jádra nucleus pedunculo pontinus, oblasti, která je důležitá pro opiátovou odměnu ve VTA. GABAergní neurony jsou regulovány inhibičně GABAergními vstupy a excitačně glutamatergními a cholinergními vstupy z frontálního kortexu a dalších oblastí. GABAergní neuronální populace ve VTA může sloužit jako kontrolní mechanismus obousměrného přenosu informací souvisejících s odměnou prostřednictvím dopaminergních a non-dopaminergních nervových drah (36).

Ve VTA je lokalizované centrum odměny pro morfin. Agonisté μ a δ opioidních receptorů uplatňují svůj posilující efekt prostřednictvím této oblasti. Agonisté μ receptoru blokují GABA receptory, lokalizované na dopamiergních neuronech, a tím způsobují disinhibici vedoucí ke zvýšení výlevu dopaminu v NAc. Tím povzbuzují centrum odměny (11).

4.2.7. Tegmentální nucleus rostromedialis

Tegmentální nucleus rostromedialis je nově objevená struktura mozku, která má vliv na dráhy související s odměnou. Je to zadní část VTA, zabírá oblast od kaudálního konce VTA do rostrálního konce cholinergních neuronů nucleus pedunculo pontinus. Lze říci, že RMTg představuje subpopulaci neuronů VTA (37).

RMTg je GABAergní, dostává projekce z habenula lateralis a projikuje do VTA a substantia nigra compacta. Přijímá aferentační spoje z širokých mozkových struktur a posílá další husté eferentace do mnoha non-DAergních oblastí mozkového kmene a v menší míře do předního mozku (37).

Zprostředkovává inhibiční vliv habenula lateralis na dopaminergní neurony středního mozku (VTA) a také integruje informace z „extended“ AMG a z mnoha jiných souvisejících regionů. Vytváří inhibiční synapse na VTA dopaminergních neuronech (31).

RMTg neurony exprimují Fos v odpovědi na averzivní stimuly, odměnu a psychostimulační drogy. Většina RMTg neuronů je aktivována averzivními podněty, podstatně méně reagují na prezentaci odměny nebo stimulů s odměnou souvisejících. RMTg moduluje odpověď jak na apetitivní tak na averzivní podněty, které doprovází podávání drog (37). Dostupná data naznačují, že RMTg může být klíčovou strukturou, jejímž prostřednictvím jsou zpracovávány signály abstinenčního syndromu (35).

4.2.8. Ventrální striatum

Zobrazovací studie prokázaly reakci na odměnu ve ventrální striatum (VS). Tyto signály odrážejí hodnotu odměny podle množství a pravděpodobnosti odměny. VS přijímá vstupy dopaminových neuronů, orbitofrontálního kortexu a dalších struktur zapojených v odměně. Zahrnuje NAc, ventrální část nucleus caudatus a putamen rostralis (15). Mediální část VS (tuberculum olfactorium a mediální „shell“ nucleus accumbens) se zdají být více odpovědné za odměňující efekty dopaminergních drog než laterální část (35).

Neurony VS se projektují do substantia nigra a VTA. GABAergní striatonigrální projekce může uplatňovat dva vlivy na dopaminové neurony: přímou inhibici a nepřímou aktivaci. Nepřímá aktivace je zprostředkována striatální inhibicí neuronů pars reticulata a následné GABAergní inhibice (15).

Neurony VS zprostředkovávají odměňující dopaminové odpovědi, přesněji odpovědi na primární odměnu, odpovědi na odměnu předvídající stimuly a trvalou aktivaci během očekávání odměny. Neurony dorsolaterálního a orbitofrontálního kortexu odpovídají na primární odměnu a vykazují trvalou aktivaci během očekávání odměny. Některé odpovědi také závisí na nepředvídatelnosti odměny nebo odrážejí behaviorální chyby (15).

Většina ventromediálních částí se jednoznačně podílí na spouštění drogové odměny (35).

4.2.9. Nucleus accumbens

NAc je částí ventrálního striata a je součástí bazálních ganglií koncového mozku. Je to struktura, kde je lokalizováno působení psychostimulantů, kokainu a amfetaminu – drog, které zvedají koncentraci dopaminu v této části mozku (11). Je tvořeno mediálními trnitými neurony a lokálními interneurony (38). NAc přijímá glutamatergní vstupy z kortikálních oblastí a dopaminergní z VTA a projikuje do ventrálního pallida (35).

NAc obsahuje dva funkčně odlišné kompartmenty, „shell“ a „core“. „Shell“ je hustě propojeno s hypothalamem a VTA. Reciproční inervace z VTA do „shell“ NAc je důležitá v modulaci motivační touhy a přispívá k vytvoření získaných asociací mezi motivačními

událostmi a souběžnými vjemy z prostředí. „Core“ kompartment je spojen s anteriorním gyrus cinguli a orbitofrontálním kortexem. Zdá se být primárním místem zprostředkovávajícím vyjádření naučeného chování v reakci na stimul předvídající odměnu. Dopamin je propouštěn do „core“ v reakci na stimul předvídající odměnu a moduluje expresi adaptivního chování (27).

4.2.10. Frontální kortex

Frontální kortex je další projekční oblast VTA (35). Orbitofrontální kortex je zapojený do poruch impulsivity, rozhodování a do situací, které jsou nepředvídatelné nebo nejisté. Také formuje posilovací hodnotu podnětu podle nových zkušeností. Hodnotí a dekóduje pravděpodobné hodnoty nebo behaviorální relevanci dostupných možností činností a je aktivován, když není dostatek informací pro stanovení vhodného postupu. Mediální orbitofrontální kortex (OFC) s připojením na hipokampus se podílí na hodnocení znalosti či „správnosti“ situace a integraci výchozích očekávání. Laterální OFC s připojením na AMG a insulu je spojen s potlačováním předchozí odměňující odpovědi a je zapotřebí ke změně chování (poskytuje tzv. stop signály).

Prefrontální kortex má zásadní význam pro řízení a regulaci kognitivních činností: posloupnosti událostí, plánování, selekci cílů (13). Je zapojen v determinaci relativní hodnoty odměny a trestu (28).

4.3. Dopamin jako hlavní mediátor systému odměny

Hlavním neurotransmiterem, který je odpovědný za zprostředkování odměny je dopamin (obr. 4). Patří do skupiny katecholaminů. Jejich charakteristické strukturální rysy jsou: jedna aminoskupina, benzenový kruh se dvěma hydroxyskupinami (katechol) a ethylamin nebo jeho deriváty. Prekurzorem pro syntézu dopaminu je aminokyselina tyrosin (39). Dopamin je přítomen ve většině částí CNS, ale zejména v nigrostriatální dráze, obsahující neurony substantia nigra, které projikují do neostriata a mesokortikolimbické dráhy, složené z neuronů VTA, spojené s limbickým kortexem a dalšími limbickými strukturami (40). Ačkoliv dopaminergní neurony představují méně než 1% z celkového počtu neuronů v mozku, mají velký vliv na mozkovou funkci. Projekce jednotlivých neuronů jsou rozsáhlé a mohou tak modulovat různé mozkové funkce (22).

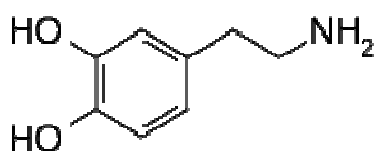
Drogy často působí prostřednictvím samostatných mechanismů a na různých místech v systému odměny, mají ale stejný výsledný efekt, zvyšují hladiny dopaminu. Obecně platí, že léky, které nejsou zneužívány, nemají vliv na koncentraci dopaminu.

Ke zvýšení koncentrace může docházet dvěma způsoby: inhibicí zpětného vychytávání

nebo stimulací uvolňování dopaminu (21). K dopaminergní aktivaci dochází v přítomnosti nečekaného a nového stimulu (ať už příjemného nebo averzivního). Přetrvávající zvýšené uvolňování dopaminu při dlouhodobém užívání drog postupně ovlivňuje limbický systém (18). Dopamin má dvě funkce v systému: upozorní organismus na vznik nového motivačního stimulu a tím podporuje neuroplasticitu (učení), a nebo upozorní na nadcházející vznik známé motivační události (27).

Mesolimbický dopaminergní obvod je spojen s posilovacím efektem drog a podmíněnou odpovědí, která souvisí s touhou po droze. Je také zapojen do emocionálních a motivačních změn u závislých jedinců během abstinčního syndromu (4).

Dlouhodobé užívání drog, jako jsou kokain, heroin nebo amfetamin, se zdá být spojeno se sníženou funkcí dopaminu a poklesem D2 dopaminových receptorů (54). Stejně je tomu i u morfinu (55). Studie ukazují, že posilující účinky užívání drog jsou závislé nejen na zvýšení dopaminu, ale také na rychlosti jeho zvyšování. Čím rychleji dochází k jeho zvyšování, tím intenzivnější posilující účinky nastávají. Stimulace μ a δ opioidních receptorů zvyšuje uvolňování dopaminu do NAc, zatímco stimulace κ receptorů uvolňování dopaminu snižuje, což může vést k dysforii (54).



Obr. 4: Vzorec dopaminu (41)

4.3.1. Dopaminové receptory

Dopaminová neurotransmise je v mozku zprostředkována dvěma hlavními skupinami dopaminových receptorů. Jedná se o transmembránové proteiny (7TM) spřažené s G-proteiny (46).

Dělí se na dopaminové receptory skupiny D₁ a D₂, které jsou rozeznatelné podle jejich opačné modulace adenylátcyklázy (AC). D₁ receptorová rodina zahrnuje D₁ a D₅ receptory, které pozitivně regulují aktivitu AC, zvyšují intracelulární koncentraci cAMP. Třída D₂ receptorů zahrnuje D₂, D₃ a D₄ receptory. Tyto receptory inhibují AC a tím inhibují produkci cAMP (42).

4.3.2. Lokalizace dopaminových receptorů v CNS

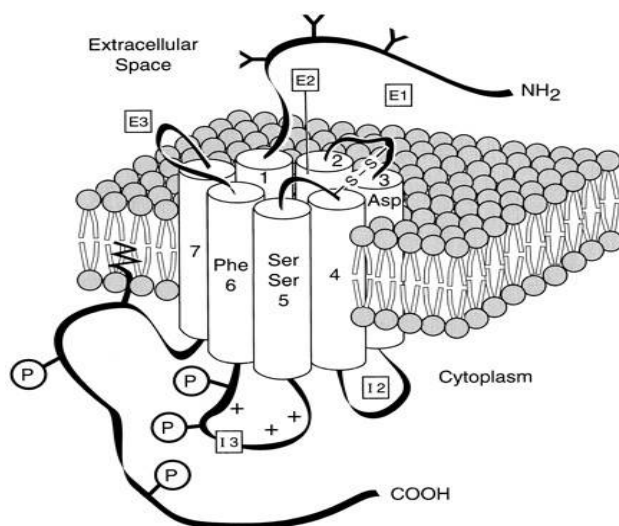
Dopaminové receptory se vyskytují v mnoha dopaminergních regionech mozku, především v dorsálním striatu, NAc a tuberkulum olfactorium. Nižší densita je v septu, hypothalamu a kortexu (42). Obecně platí, že receptory D₁ rodiny mají širší distribuci a jsou hojnější v CNS než receptory D₂ rodiny. Širší distribuce buněk exprimujících receptory D₁ rodiny může být dána větším počtem funkcí zprostředkovaných těmito receptory, zahrnující modifikování kognitivních, sensoromotorických a neuroendokrinních efektů, ve srovnání s více omezenými funkcemi, které mohou být zprostředkovány jinými typy dopaminových receptorů (43). Dopaminové D₃ receptory jsou prezentovány ve vysoké míře v čichových tuberkulech, insula callejae, trnitých neuronech „shell“ NAc a také ve VTA, AMG a hipokampu. D₄ receptory jsou primárně lokalizovány ve frontálním kortexu, míše a AMG, méně ve striatu, tuberkulum olfactorium a hipokampu. Distribuce D₅ receptorů je omezena na hipokampus, hypothalamus a parafascikulární jádra thalamu, s malým množstvím v kortexu a striatálním komplexu (42).

4.3.3. Struktura dopaminových receptorů

Analýzou primární struktury klonovaných dopaminových receptorů bylo zjištěno, že jsou členy rodiny sedmitransmembránových (7TM) receptorů spřažených s G-proteiny a sdílejí většinu jejich strukturálních charakteristik. Struktura je zobrazená na obr. 5.

Členové této rodiny mají značně konservované aminokyselinové sekvence transmembránových (TM) domén. Receptory D₁ a D₂ rodiny sdílejí značnou homologii. D₁ a D₅ receptory mají 80% homologii v TM doménách, D₂ a D₃ 75% a D₂ a D₄ 53% (20).

Na povrchu receptorového proteinu jsou vysoce konzervované zbytky a vymezují úzkou vazebnou kapsu, která pravděpodobně koresponduje s vazebným místem agonisty. Aspartátový zbytek TM₃ je pravděpodobně zapojen v navázání aminoskupiny katecholaminového řetězce. Fenylylalanin v TM₆ je vysoce konzervovaný ve všech receptorech, interagujících s katecholaminovými neurotransmitery. Může stabilizovat interakci s ligandem. Aspartátový zbytek na TM₂ se ukázal jako důležitý při dopaminergní aktivaci receptoru a ovlivňuje navázání agonisty (44).



Obr 5: Struktura dopaminového receptoru (44)

4.3.4. Signalizační kaskáda dopaminových receptorů

Dopaminové receptory ovlivňují aktivitu AC ve většině dopaminergních oblastech mozku. Jedním z hlavních účinků D_1 receptorů je zvýšit úroveň cAMP aktivací AC, a tím aktivovat cAMP-dependentní proteinkinázu. Tento enzym přenáší fosfátovou skupinu z ATP na několik specifických proteinů a tím mění jejich vlastnosti (reguluje buněčný metabolismus, včetně funkcí iontových kanálů a také desenzitizace transmembránových proteinů) Aktivace AC je zprostředkována G_α podjednotkou. D_2 receptory mohou inhibovat AC a tak zabránit vzniku cAMP, tím přispívají k snížení hladiny cAMP (44,45, 46)

5. NEUROADAPTACE PŘI DROGOVÉ ZÁVISLOSTI

Vystavení návykovým látkám vyvolává řadu dlouhodobých adaptací v neuronální dráždivosti, synaptické funkci, neuronální architektuře a genové expresi v souvislosti s neuronální plasticitou (48). Neuroplasticita je souhrn všech funkčních a strukturních změn stavebních jednotek nervového systému, ke kterým dochází v důsledku různých aktivit nervového systému a které zprostředkovávají efektivnější a adaptivnější zabezpečení těchto aktivit. Slouží k adaptaci na environmentální faktory, které se nedají zahrnout do rámce genetického programování. Na neuroadaptaci se podílí neurogeneze, synaptogeneze (větvení axonů a dentritů, vytváření synaptických spojení), eliminace synapsí (tzv. pruning) a apoptóza (47). Dlouhodobé změny v dráždivosti neuronů a v synaptických funkcích mají silný dopad na chování a zpracovávání informací v mozku. Neuronální adaptace, pozorované po vystavení drogám mohou být přímé reakce na farmakologické účinky drog, nepřímé efekty systému zapojeného v procesu odměny a učení nebo kompenzační, homeostatická reakce na změny

excitability, způsobené vystavení drogám (48).

Homeostatické mechanismy jsou velice důležité v souvislosti s návykovými látkami. Všechny tyto látky napodobují, zvyšují nebo interagují jinými způsoby s účinky endogenních neurotransmiterů. Ve zdravém mozku jsou samoregulační mechanismy, které udržují úroveň neurotransmiterů, receptorů a neuronální excitability v normálním pracovním rozsahu. Proto je možné, že některé celulární změny, pozorované po vystavení drogám, představují takovéto regulační mechanismy (48). Homeostatická neuroadaptace se rozvíjí na několika úrovních: od receptorové, buněčné až k systémové toleranci (49).

5.1. Strukturální plasticita

Strukturální modifikace dendritů a dendritických trnů byla dlouho spojena se změnami chování, závislých na zkušenosti (48). Bylo ale zjištěno, že opakovaná expozice drogám tyto modifikace způsobuje také.

Amfetamin a kokain způsobují zvýšení hustoty dendritického větvení na apikálních dendritech pyramidových buněk mediálního prefrontálního kortexu. Morfin naopak výrazně snižuje hustotu dendritických trnů v NAc a mPFC a mění také morfologii dopaminergních neuronů ve VTA. Amfetaminem a nikotinem indukované změny jsou pozorovány až 3,5 měsíce po poslední dávce (50). Chronické vystavení etanolu indukuje homeostatické zvýšení NMDA receptorů a jiných molekulárních postsynaptických komponentů, jako adaptivní odpověď na redukcii synaptické signalizace. Změny v proteinové lokalizaci podporují rozšíření dendritických trnů v hipokampu (48).

Ke změnám indukovaných psychostimulanty dochází hlavně na mediálních trnitých neuronech v NAc. Drogami indukovaná strukturální plasticita je zprostředkována molekulami, které regulují neuronální a synaptickou strukturu (50).

Opakované vystavení drogám tedy mění morfologii dendritů a dendritických trnů buněk v oblastech mozku asociovaných motivací, odměnou a učením. Forma změn ve struktuře se mění v závislosti na droze a oblasti mozku. Vystavení drogám ovlivňuje schopnost ostatních životních zkušeností vytvářet strukturální plasticitu, drogy tedy omezují schopnosti jiných zkušeností reorganizovat synapse v některých oblastech mozku (50).

5.2. Molekulární mechanismy

Mechanismus závislosti na úrovni jednotlivých buněk zahrnuje upregulaci cAMP dráhy. Akutní expozice opioidům inhibuje cAMP dráhu u mnoha typů neuronů, chronická expozice vede k vyrovnání pomocí upregulace cAMP dráhy. Tato upregulace zahrnuje zvýšenou úroveň specifických podtypů adenylátcyklázy, cAMP-dependentní proteinkinázy a jiných složek této

signalizační dráhy. Upregulace představuje formu tolerance. Změna této dráhy v locus coeruleus (LC) zvyšuje excitaci neuronů prostřednictvím aktivace kationtových kanálů. Upregulace probíhá i v NAc v reakci na dlouhodobé užívání opiátů, kokainu a alkoholu. Po přerušování užívání opiátů je tato změněná cAMP dráha plně funkční a přispívá tak k abstinčním příznakům (49).

Senzibilizace, která je opakem tolerance, popisuje situaci, při které reakce na drogy eskaluje během opakovaného užívání. Nejpravděpodobnějším mechanismem senzibilizace je zvýšená aktivita mesolimbického dopaminového systému jako následek dřívější expozice drogám. Mohla by být zprostředkována presynaptickým zvýšením „firingu“ VTA dopaminových neuronů nebo zvýšeným výlevem dopaminu ze zakončení těchto neuronů (49).

5.2.1. Transkripční faktory

Chronická expozice mění specifické transkripční faktory v oblastech mozku zprostředkovávajících účinky drog. Změněná exprese genů pak zprostředkovává pozměněnou funkci individuálních neuronů a neuronálních obvodů, ve kterých neurony působí. Takové změny jsou základem behaviorálních abnormalit, pozorovaných u závislých jedinců. Drogy mění mnoho typů TF v různých regionech mozku. Mezi nejdůležitější patří CREB a proteiny Fos rodiny (54).

CREB (cAMP response element binding protein) zprostředkovává účinky cAMP kaskády na genovou expresi. CREB je aktivován fosforylací na jednom serinovém zbytku proteinkinázou A (ta je aktivována prostřednictvím cAMP). Po aktivaci se CREB dimer váže na konkrétní CRE (cAMP response element) místo na cílovém genu, může interagovat s bazálním transkripčním komplexem a regulovat tak genovou transkripci. Drogově indukovaný CREB tvoří základ některých běžných rysů závislosti. Zvýšení CREB funkce v NAc snižuje sensitivitu k odměňujícím efektům morfinu a kokainu (51). Aktivace CREB tedy reprezentuje homeostatickou negativní zpětnou adaptaci, která slouží k omezení individuální senzitivity na drogu. Tímto způsobem může CREB aktivace zprostředkovávat formu tolerance na odměňující účinky drog. Zvýšení funkce CREB v NAc snižuje schopnost reagovat na různé averzivní nebo negativní emocionální stimuly. Může způsobit anhedonii.

Jedním z cílových genů CREB je gen pro opioidní peptid dynorfin. Chronická administrace kokainu nebo jiných stimulantů indukuje expresi dynorfinu, ten tlumí odměňující mechanismy v NAc pomocí aktivace κ receptorů (51). κ receptor inhibuje výlev dopaminu (52).

Δ FosB je členem Fos rodiny transkripčních faktorů. Tyto proteiny dimerizují se členy Jun rodiny do formy AP-1 (activator protein 1) TF komplexu, který se váže na AP-1 místo v

regulačních regionech některých genů. Akutní administrace drog způsobuje rychlou a přechodnou aktivaci několika Fos a Jun proteinů v NAc a dorsálním striatu (49). Exprese členů rodiny Fos proteinů v NAc je vyvolána prakticky všemi známými drogami (56). Většina Fos proteinů je vysoce nestabilní, jejich úroveň se po vystavení drogám vrátí do normálu za 8-12 hodin. Chronické užívání dramaticky snižuje schopnost následné expozice indukovat Fos proteiny, místo toho způsobuje hromadění vysoce stabilního Δ FosB (51,52). Δ FosB je zkrácená varianta FosB proteinu (49). Během opakované administrace je Δ FosB postupně akumulován a po čase se stane převládajícím Fos proteinem v NAc a DS. Přetrvává zde týdny až měsíce po ukončení užívání. Způsobuje vysokou senzitivitu na behaviorální účinky kokainu a morfinu. Δ FosB může být částí molekulárního „přepínače“, jehož funkce nejprve indukuje a potom udržují stav zvýšené motivace a kompulsivity.

Cílovým genem je například podjednotka AMPA glutamátového receptoru GluR2. Když AMPA receptor obsahuje tuto podjednotku, vykazuje sníženou vodivost ve srovnání s těmi, co jí neobsahují. Jiný možný cíl Δ FosB je kináza Cdk5, která je zapojena do regulace neuronálního růstu a přežívání, zprostředkovává zvýšení hustoty dendritických trnů v NAc (51). Jako odpověď na kokainem indukované zvýšení hustoty dendritických trnů v NAc je inhibována Cdk5 (50).

Schopnost drog vyvolat relaps i po dlouhých obdobích abstinence nelze vysvětlit ani pomocí Δ FosB, přestože je to jeden z nejdéle působících molekulárních signálů. Současné pokusy týkající se remodelace chromatinu v souvislosti s chronickou aplikací kokainu ukazují, že tato droga indukuje změny v acetylaci, fosforylaci a metylaci histonů a úrovni metylace samotné deoxyribonukleové kyseliny v NAc. Tyto změny mohou zprostředkovat bezprostřední i dlouhodobé změny v chování jedince (57).

6. ZÁVĚR

Systém odměny je zásadní pro odměňování toho, co je „správné“- jedinci prospěšné. Z evolučního hlediska vznikl proto, aby podporoval a zvyšoval pravděpodobnost určitých činností (jídlo, pití, sex) přiřazením motivační hodnoty. Hlavním neurotransmiterem zprostředkovávajícím odměnu je dopamin. Jeho aktivita určuje výši odměňující hodnoty.

Problém nastává, když je systém odměn stimulován umělými podněty, například drogami. Přirozené odměny totiž způsobují krátká a specifická zvýšení aktivity dopaminových neuronů, oproti tomu drogy (amfetamin) vyvolávají zvýšení synaptické koncentrace dopaminu v délce několika hodin, tím narušují normální aktivitu systému odměn. Ten přiřazuje podnětům spojenými s drogami vysokou odměňující hodnotu, tak dochází k potlačování přírodních odměňujících aktivit. To zřejmě vede ke kompulsivnímu užívání návykových látek. Přestože mechanismus vzniku závislosti není ještě zcela objasněn a existuje několik teorií, které popisují její vznik, je zřejmé, že systém odměn se na vzniku závislosti podílí.

Mezi hlavní struktury podílející se na závislosti se řadí prefrontální kortex, ventrální tegmentální oblast, nucleus accumbens, ventrální pallidum a „extended“ amygdala.

Přechod k závislosti zahrnuje neuroplastické změny ve strukturách spojených s odměnou. V reakci na chronické užívání dochází ke snaze vyrovnat rozdíly způsobené aktivitou drog a dosažení normálního stavu pomocí homeostatických mechanismů. To přispívá ke vzniku tolerance a při vysazení drog může způsobovat abstinenční syndrom. Mezi dlouhodobé adaptace můžeme zahrnout strukturální změny ve větvení a hustotě dendritů a molekulární změny, které ovlivňují úroveň transkripce některých genů.

Další výzkum mechanismu působení návykových látek na systém odměn by mohl přinést odpovědi na to, jak zabránit nebo omezit psychickou a fyzickou závislost a tím snížit riziko relapsu u abstinujících jedinců.

7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. KOUKOLÍK F. Lidský mozek. Funkční systémy. Norma a poruchy. Portál, Praha 2002
2. VOLKOW, Nora D., Gene-Jack WANG, Joanna S. FOWLER, Dardo TOMASI, Frank TELANG a Ruben BALER. Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays*. 2010, roč. 32, č. 9, s. 748-755. ISSN 02659247. DOI: 10.1002/bies.201000042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bies.201000042>
3. KOOB, George F a Nora D VOLKOW. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2009-08-26, roč. 35, č. 1, s. 217-238. ISSN 0893-133x. DOI: 10.1038/npp.2009.110. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/npp.2009.110>
4. GOLDSTEIN, R. Z. a Nora D. VOLKOW. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*. 2002, roč. 159, č. 10, s. 1642-1652. ISSN 0002953x. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.10.1642. Dostupné z: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=175797>
5. ROBINSON, Terry E. a Kent C. BERRIDGE. Addiction. *Annual Review of Psychology*. 2003, roč. 54, č. 1, s. 25-53. ISSN 0066-4308. DOI: 10.1146/annurev.psych.54.101601.145237. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.psych.54.101601.145237>
6. SOLOMON, Richard L. The opponent-process theory of acquired motivation: The costs of pleasure and the benefits of pain. *American Psychologist*. 1980, roč. 35, č. 8.
7. KOOB, G. F a M. LE MOAL. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2008-10-12, roč. 363, č. 1507, s. 3113-3123. ISSN 0962-8436. DOI: 10.1098/rstb.2008.0094. Dostupné z: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2008.0094>
8. HYMAN, Steven E., Robert C. MALENKA a Eric J. NESTLER. NEURAL MECHANISMS OF ADDICTION: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*. 2006-07-21, roč. 29, č. 1, s. 565-598. ISSN 0147-006x. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>

9. ROBINSON, T. E a K. C BERRIDGE. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2008-10-12, roč.363, č. 1507, s. 3137-3146. ISSN 0962-8436. DOI: 10.1098/rstb.2008.0093. Dostupné z: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2008.0093>
10. KYLE S. SMITH a KENT C. BERRIDGE. The Ventral Pallidum and Hedonic Reward: Neurochemical Maps of Sucrose “Liking” and Food Intake. *The Journal of Neuroscience*. 2005, roč. 25, č. 38. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1902-05.2005.
11. JERZY VETULANI. DRUG ADDICTION. PART II. NEUROBIOLOGY OF ADDICTION. *Polish Journal of Pharmacology*. 2001, č. 53, s. 303-317.
12. LE MERRER, Julie, Jérôme A. J. BECKER, Katia BEFORT a Brigitte L. KIEFFER. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiological Reviews*. 2009, vol. 89 no. 4. ISSN 1379-1412. DOI: 10.1152/physrev.00005.2009.
13. ADINOFF, Bryon. Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harvard Review of Psychiatry*. 2004, roč. 12, č. 6, s. 305-320. ISSN 1067-3229. DOI: 10.1080/10673220490910844. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/10673220490910844>
14. KALIVAS, P. W. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry*. 2005-08-01, roč. 162, č. 8, s. 1403-1413. ISSN 0002-953x. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403. Dostupné z: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=177693>
15. WOLFRAM SCHULTZ. Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*. 1998, roč. 80, č. 1.
16. VÁCHOVÁ, P.E., S. RACKOVÁ a L. JANŮ. Neuromechanismy účinku návykových látek, systém odměn. *Čes. a slov. Psychiat.* 2009, 6-8, 263–268.
17. TUPALA E, HALL H, MANTERE T, RÄSÄNEN P, SÄRKIOJA T a TIIHONEN J. Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *Neuroimage*. 2003, roč. 19, č. 1.

18. MICHAEL A. BOZARTH. *Pleasure system in the Brain* [online]. 1994 [cit. 2012-08-25]. Dostupné z: <http://wings.buffalo.edu/aru/ARUreport01.htm>
19. BERRIDGE, KC a TE. ROBINSON. Prasing reward. *Trends Neurosci.* 2003, roč. 26, č. 9.
20. Berridge K. C. (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191, 391 – 431.
21. Niesink, R; Jaspers, R; Kornet, L; van Ree, J. *Drugs of Abuse and Addiction: Neurobehavioral Toxicology*. CRC Press 1999. Ritz, Mary. *Reward Systems and Addictive Behavior*. Chapter 5, Pg124-149.
22. ARIAS-CARRIÓN, Oscar, Maria STAMELOU, Eric MURILLO-RODRÍGUEZ, Manuel MENÉNDEZ-GONZÁLEZ a Ernst PÖPPEL. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*. 2010, roč. 3, č. 1, s. 24-. ISSN 1755-7682. DOI: 10.1186/1755-7682-3-24. Dostupné z: <http://www.intarchmed.com/content/3/1/24>
23. OKATAN, Murat. Correlates of reward-predictive value in learning-related hippocampal neural activity. *Hippocampus*. 2009, roč. 19, č. 5, s. 487-506. ISSN 10509631. DOI: 10.1002/hipo.20535. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.20535>
24. OKATAN, Murat. Hippocampal conceptual representations and their reward value. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010, roč. 4, č. 2, s. -. ISSN 16625137. DOI: 10.3389/neuro.06.002.2010. Dostupné z: <http://www.frontiersin.org/Journal/FullText.aspx?s=1091>
25. LANSINK, Carien S., Pieter M. GOLTSTEIN, Jan V. LANKELMA, Bruce L. MCNAUGHTON, Cyriel M. A. PENNARTZ a Charles F. STEVENS. Hippocampus Leads Ventral Striatum in Replay of Place-Reward Information. *PLoS Biology*. 2009-8-18, roč. 7, č. 8, e1000173-. ISSN 1545-7885. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000173. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.1000173>
26. GLANNON, W. Psychopharmacology and memory. *Journal of Medical Ethics*. 2006-02-01, roč. 32, č. 2, s. 74-78. ISSN 0306-6800. DOI: 10.1136/jme.2005.012575. Dostupné z:

<http://jme.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jme.2005.012575>

27. KALIVAS, P. W. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry*. 2005-08-01, roč. 162, č. 8, s. 1403-1413. ISSN 0002-953x.

DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403. Dostupné z:

<http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=177693>

28. FUDGE, J. L. The Extended Amygdala and the Dopamine System: Another Piece of the Dopamine Puzzle. *Journal of Neuropsychiatry*. 2003-08-01, roč. 15, č. 3, s. 306-316. ISSN 0895-0172. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15.3.306. Dostupné z:

<http://neuro.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=101810>

29. KOOB, George F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology*. 2003, roč. 13, č. 6, s. 442-452. ISSN 0924977x. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2003.08.005. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X03001780>

30. MATSUMOTO, Masayuki a Okihide HIKOSAKA. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*. 2007-5-23, roč. 447, č. 7148, s. 1111-1115. ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/nature05860. Dostupné z:

<http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nature05860>

31. JHOU, Thomas C., Howard L. FIELDS, Mark G. BAXTER, Clifford B. SAPER a Peter C. HOLLAND. The Rostromedial Tegmental Nucleus (RMTg), a GABAergic Afferent to Midbrain Dopamine Neurons, Encodes Aversive Stimuli and Inhibits Motor Responses. *Neuron*. 2009, roč. 61, č. 5, s. 786-800. ISSN 08966273. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.02.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627309001214>

32. HARRIS, G, M WIMMER, J RANDALLTHOMPSON a G ASTONJONES. Lateral hypothalamic orexin neurons are critically involved in learning to associate an environment with morphine reward. *Behavioural Brain Research*. 2007-10-01, roč. 183, č. 1, s. 43-51. ISSN 01664328. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.05.025. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432807002835>

33. ASTON-JONES, Gary, Rachel J. SMITH, Gregory C. SARTOR, David E. MOORMAN,

Lema MASSI, Pouya TAHSILI-FAHADAN a Kimberlei A. RICHARDSON. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.106. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899309020964>

34. SMITH, Kyle S., Amy J. TINDELL, J. Wayne ALDRIDGE a Kent C. BERRIDGE. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural Brain Research*. 2009, roč. 196, č. 2, s. 155-167. ISSN 01664328. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.09.038. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432808005391>

35. IKEMOTO, Satoshi. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience*. 2010, roč. 35, č. 2, s. 129-150. ISSN 01497634. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.02.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763410000254>

36. LAVIOLETTE, Steven R. a Derek VAN DER KOOY. GABAA receptors in the ventral tegmental area control bidirectional reward signalling between dopaminergic and non-dopaminergic neural motivational systems. *European Journal of Neuroscience*. 2001, č. 13. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.01458.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9568.2001.01458.x>

37. LAVEZZI, Heather N. a Daniel S. ZAHM. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: An integrative modulator of the reward system. *Basal Ganglia*. 2011, roč. 1, č. 4, s. 191-200. ISSN 22105336. DOI: 10.1016/j.baga.2011.08.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210533611001699>

38. O'DONNELL P. a GRACE AA. Physiological and morphological properties of accumbens core and shell neurons recorded in vitro. *Synapse*. 1993, 13(2).

39. VALLONE, Daniela, Roberto PICETTI a BORRELLI. Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000, č. 24, 125–132.

40. CIVELLI, Olivier. Molecular Biology of the Dopamine Receptor Subtypes. [Http://www.acnp.org/g4/GN401000014/Default.htm](http://www.acnp.org/g4/GN401000014/Default.htm) [online]. 2000 [cit. 2012-08-25]. Dostupné z: <http://www.acnp.org/g4/GN401000014/Default.htm>

41. Vzorec dopaminu :<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Dopamin>
42. DALLEY JW a EVERITT BJ. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Semin Cell Dev Biol.* 2009, roč. 20, č. 4.
43. ALFRED MANSOUR, STANLEY J. WATSON, JR. Dopamine Receptor Expression in the Central Nervous System. 2000.
44. CRISTINA MISSALE, S. RUSSEL NASH, SUSAN W. ROBINSON, MOHAMED JABER a MARC G. CARON. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews.* 1998, roč. 78, č. 1.
45. TUTEJA, Narendra. Signaling through G protein coupled receptors. *Plant Signal Behav.* 2009, 4(10).
46. MONSMA, LAWRENCE C. MAHAN, LORIS D. MCVITTIE a CHARLES R. GERFEN. Molecular cloning and expression of a D1 dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation.
47. RAKÚS, Alois. Neuroplasticita. *Neurol. pro praxi.* 2009, 10(2).
48. VOLMAN, Susan F. Evaluating the Functional Importance of Neuroadaptions in Addiction. *TheScientificWorldJOURNAL.* 2007, roč. 7, s. 4-8. ISSN 1537-744x. DOI: 10.1100/tsw.2007.226. Dostupné z: <http://www.tswj.com/2007/395095/abs/>
49. NESTLER, Eric J. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Current opinion in neurobiology.* 1997, č. 7, :713-719. ISSN 0959-4388.
50. ROBINSON, Terry E. a Bryan KOLB. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology.* 2004, č. 47, s. 33-46. ISSN 00283908. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.06.025. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390804001959>
51. NESTLER, Eric J. Molecular mechanisms of addiction. *The Journal of Neuroscience.* 1992, 12(7).

52. NESTLER, Eric J. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004, roč. 25, č. 4, s. 210-218. ISSN 01656147. DOI: 10.1016/j.tips.2004.02.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614704000537>
53. CLAPP, Peter, Sanjiv V. BHAVE a HOFFMAN. How Adaptation of the Brain to Alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective. *Alcohol Res Health*. 2008, č. 3
54. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Swanson J.M., Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction. *Archives of neurology* 2007, 64(11):1575-1579.
55. Lingford-Hughes A.R., Davies S.J.C., McIver S., Williams T.M., Daghlish M.R.C., Nutt D.J. Addiction. *British Medical Bulletin* 2003, 65(1):209-222.
56. Perrotti L. I., Weaver R. R., Robison B., Renthal W., Maze I., Yazdani S., Elmore R. G., Knapp D. J., Selley D. E., Martin B. R., Sim-Selley L., Bachtell R. K., Self D. W., Nestler E. J. (2008) Distinct patterns of DeltaFosB induction in brain by drugs of abuse. *Synapse*, 62, 358 – 69.
57. Maze I., Nestler E. J. (2011) The epigenetic landscape of addiction. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1216, 99-113.