

Neurobiologiczne podstawy uzależnienia od narkotyków

Bogdan Szukalski

Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Adres do korespondencji: Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 022 458 28 46

Wstęp

Długiej historii nadużywania przez ludzi substancji psychoaktywnych towarzyszyło dość powszechne przekonanie, że uzależnieni od narkotyków to ludzie pozbawieni silnej woli i zdrowych zasad moralnych, którzy za stan, w jakim się znaleźli ponoszą całkowitą odpowiedzialność. Dziś wiemy jednak z całą pewnością, że uzależnienie od narkotyków jest ciężką prze-wlekłą, nawracającą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się niekontrolowanym dążeniem do zdobycia narkotyku (głód narkotykowy – *craving*), jego poszukiwaniem (*drug-seeking*) i zaży-waniem, mimo pełnej świadomości związanych z tym poważnych zagrożeń zdrowia i życia. Ważną i groźną cechą tej choroby, poza trudnym do pokonania przy-musem przyjmowania narkotyków, jest stałe ryzyko nawrotu nawet po wielu latach abstynencji.

Aktualny stan wiedzy na temat uzależnień za-wdzięczamy przede wszystkim szybkiemu rozwojowi nowych technik eksperymentalnych, które przyczy-niły się do wzbogacenia i udoskonalenia warsztatu badawczego farmakologów, neurobiologów i bioche-mików.

W badaniach behawioralnych i fizjologicznych aspektów uzależnienia ważną rolę odgrywają mo-dele zwierzęce, które naśladują uzależnienie od narkotyków u ludzi, a także metody neuroobrazo-wania, pozwalające przyżyciowo i bezinwazyjnie oceniać zmiany ważnych parametrów neurofarma-kologicznych i biochemicznych w różnych struktu-rach mózgu. Stanowią one niezastąpione narzędzia pozwalające śledzić na poziomie molekularnym neu-robiologiczne mechanizmy leżące u podstaw na-gradzających i wzmacniających efektów substancji uzależniających.

Spośród metod opartych na modelach zwierzę-cych trzeba wymienić samopodawanie narkotyku

Neurobiological Bases of Drug Dependence · Addiction

is a chronic complex and recurring disorder characterized by anomalous behaviors that are linked to permanent or long-lasting neurobiological alterations. The disorder of addiction involves the progression of acute drug use to the development of drug-seeking behavior. Elucidation of the roles of neurotransmitters and specific molecules in the development of drug dependence can come from preclinical animal models and from clinical data. Among animal models, behavioral sensitization, conditioned place preference, drug discrimination and drug self-administration have been widely used. The nucleus accumbens (NAc) is a critical element of the mesocorticolimbic system, a brain circuit implicated in reward and motivation. This basal forebrain structure receives dopamine (DA) input from the ventral tegmental area (VTA) and glutamate (GLU) input from regions including the prefrontal cortex (PFC) and hippocampus (HIP).

There is accumulating evidence indicating a central role for the previously unknown but ubiquitous endocannabinoid physiological control system (EPSC) in the regulation of the rewarding effects of abused substances. Endocannabinoids mediate retrograde signaling in neuronal tissues and are involved in the regulation of synaptic transmission to suppress neurotransmitter release by the presynaptic cannabinoid receptors (CB-Rs). In this paper we have reviewed hypothetical mechanisms underlying the development of addiction.

Keywords: dopamine, drug addiction, reward system, relapse, endocannabinoids.

© Farm Pol, 2009, 65(9): 655-664

przez zwierzęta, którym chirurgicznie wprowadzono do żyły szyjnej cewnik połączony z urządzeniem wstrzykującym, uruchamianym przez zwierzę za pomocą specjalnej dźwigni. Liczba naciśnięć dźwigni charakteryzuje wzmacniający potencjał leku w określonych warunkach. Na ogół narkotyki, które wywołują uzależnienie u zwierząt są również uzależniające

dla ludzi, procedura ta pozwala więc ocenić siłę nagradzającego działania narkotyku u ludzi i stanowi ważne narzędzie badawcze w laboratoriach neurobiologicznych.

Samodrażnienie wewnątrzczaszkowe (ang. *intracranial self stimulation* – ICSS) polega na chronicznym wszczępieniu miniaturowej elektrody do mózgu zwierzęcia, w regionie należącym do tzw. układu nagrody. Prąd pobudza grupę neuronów do wydzielania neuroprzekaźnika i wywołuje efekt nagradzający. Obniżenie progu wrażliwości na elektryczną stymulację po domózgowym podaniu badanego narkotyku uznaje się za dowód pobudzenia układu nagrody przez ten narkotyk. Substancje uzależniające obniżają próg ICSS.

Test warunkowej preferencji miejsca (*Conditioned Place Preference* – CPP) pozwala ocenić potencjał uzależniającego narkotyku oraz preferencje specyficznego środowiska związanego z pozytywnym wzmocnieniem (nagrodą) wywołaną przez narkotyk. Pozytywny bodziec jest tu łączy z przebywaniem w specyficznym środowisku. Ta metoda służy do oceny potencjału wzmacniającego substancji psychoaktywnych.

Metody neuroobrazowania wykorzystywane w badaniach neurobiologicznych to: strukturalny rezonans magnetyczny (MRI), czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI), spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), pozytronowa (pozytonowa) emisyjna tomografia komputerowa (PET) i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) [1, 2].

Od utworzenia w USA w roku 1974 Narodowego Instytutu Uzależnień Narkotykowych (*National Institute on Drug Abuse* – NIDA), a więc od 35 lat, podejmowano próby wyjaśnienia mechanizmu powstawania uzależnienia od narkotyków. W tym okresie poznano struktury mózgowie najbardziej narażone na ich działanie oraz białka receptorowe i układy neuroprzekaźnikowe, za pośrednictwem których wywierają one swe patologiczne efekty. Udało się również ustalić, że ekspozycja na narkotyki wywołuje wyraźne zmiany ekspresji ponad 100 genów. Wielkie wyzwanie stanowi ustalenie, które z tych genów odgrywają kluczową rolę w procesie nadużywania narkotyków i powstawaniu uzależnienia, i zrozumienie, w jaki sposób geny uczestniczące w tym procesie doprowadzają do takiego kompleksowego fenotypu jak uzależnienie. Pozwoli to wyjaśnić, dlaczego niektórzy osobnicy są bardziej niż inni

wrażliwi na uzależnienie. Alan Leshner, dyrektor NIDA w ubiegłej kadencji, ujął to co wiadomo na ten temat następująco: „Geny nie skazują nikogo na to by być uzależnionym, mogą jedynie w mniejszym lub większym stopniu uczynić podatnym na uzależnienie. Nie znaleźliśmy dotąd genu, który chroniłby przed uzależnieniem lub decydował o jego wystąpieniu”. Badania te zbliżają nas do odpowiedzi na kluczowe pytanie, jak dochodzi do uzależnienia, co warunkuje objawy odstawienne oraz co powoduje powrót do nałogu, nawet po bardzo długiej przerwie w przyjmowaniu narkotyków [3, 4].

„Dopaminowa” hipoteza powstawania uzależnienia

Destrukcyjne działanie narkotyków na mózg, które najczęściej doprowadza do uzależnienia, rozpoczyna się od patologicznej, niezwykle silnej stymulacji części mózgu zwanej układem nagrody lub mezo- limbicznym układem dopaminowym (ang. *reward system*). Układ ten ukształtował się w procesie ewolucji po to, byśmy po zaspokojeniu głodu, pragnienia lub po akcie seksualnym – czynnościach biologicznie niezbędnych do przetrwania i przekazania genów potomstwu – odczuwali satysfakcję i chcieli te czynności powtarzać [5].

Mózgowy układ nagrody jest rozległą siecią neuronalną obejmującą szereg ośrodków nerwowych i łączy je drogi nerwowe. W jego skład wchodzi:

- grupy neuronów dopaminowych w nakrywce brzusznej śródmózgowia (polu brzusznej nakrywki) (*ventral tegmental area* – VTA) oraz miejsca docelowych projekcji tych neuronów;
- jądro półleżące (*nucleus accumbens* – NAC), zlokalizowane poniżej kory czołowej;
- brzuszno-przednia część jądra ogoniastego;
- ciało migdałowate (*corpus amygdaloideum*, *amygdala*), leżące w biegunie płata skroniowego i stykające się z jądrem ogoniastym, odgrywa ważną rolę w kojarzeniu bodźców ze wzmocnieniem oraz w rozwoju pamięci emocji;
- kora przedczołowa (*prefrontal cortex*) jest odpowiedzialna za pamięć operacyjną i rozpoznawczą oraz wyższe funkcje poznawcze, włączające procesy przewidywania, planowania i samokontroli [6];
- hipokamp (*hippocampus*, róg Ammona), część kory wpuklona do światła komory bocznej w obrębie jej rogu skroniowego, uczestniczy w rozwoju pamięci deklaratywnej i przestrzennej oraz procesach uczenia;
- prążkowie (*striatum*), którego funkcja polega na retransmisji do kory sygnałów napływających z innych ośrodków.

Szczególną rolę w funkcjonowaniu układu nagrody odgrywa odcinek drogi dopaminergicznej z pola brzusznej nakrywki do jądra półleżącego, zwany

Długiej historii nadużywania przez ludzi substancji psychoaktywnych towarzyszyło dość powszechne przekonanie, że uzależnieni od narkotyków to ludzie pozbawieni silnej woli i zdrowych zasad moralnych, którzy za stan w jakim się znaleźli ponoszą całkowitą odpowiedzialność. Dziś wiemy jednak z całą pewnością, że uzależnienie od narkotyków jest ciężką przewlekłą, nawracającą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się niekontrolowanym dążeniem do zdobycia narkotyku (głód narkotykowy – *craving*), jego poszukiwaniem (*drug-seeking*) i zażywaniem mimo pełnej świadomości związanych z tym poważnych zagrożeń zdrowia i życia.

szlakiem mezolimbicznym. Neurony tego szlaku pod wpływem stymulacji uwalniają dopaminę, wywołując uczucie euforii i satysfakcji. Naturalne, fizjologiczne pobudzenie układu nagrody polega na umiarkowanym, krótkotrwałym uwalnianiu dopaminy z neuronów VTA do szczelin synaptycznych (synaps), oddzielających te neurony od neuronów znajdujących się w jądrze półleżącym. Nadmiar dopaminy, która w wyniku stymulacji układu nagrody pojawia się w synapsie, zostaje po spełnieniu swej roli usunięta z niej w wyniku następujących procesów:

- część cząsteczek łączy się z receptorami dopaminowymi występującymi w błonie postsynaptycznej (tj. na neuronach jądra półleżącego), wywołując stymulację tych neuronów;
- część cząsteczek po przekazaniu sygnału, ulega przy udziale specjalnych białek transportujących wychwytowi zwrotnemu (ang. *reuptake*) do neuronów VTA;
- niewielka część cząsteczek ulega w synapsie metabolizmowi pod działaniem monoaminooksydazy (MAO) [7].

O kluczowym znaczeniu neuronów szlaku mezolimbicznego w wywoływaniu efektów substancji psychoaktywnych świadczy fakt, że zwierzęta u których wykonano leżje tych fragmentów mózgu nie wykazują żadnego zainteresowania narkotykami. Uszkodzenie dopaminergicznego szlaku mezolimbicznego osłabia zachowania apetytywne, np. aktywność deprywowanych pokarmowo szczurów, którym podaje się pokarm [8].

Przyjęcie narkotyku i jego połączenie z właściwym receptorem wyzwała te same procesy neurochemiczne, jakie towarzyszą czynnościom, które wiążą się z odczuwaniem przyjemności: jedzeniem, zaspokajaniem pragnienia czy seksem, jednakże natężenie tych procesów jest o wiele wyższe. Narkotyki zakłócają prawidłowy rytm funkcjonowania układu nagrody, przejmują nad nim kontrolę i stymulują sekrecję dopaminy z siłą wielokrotnie większą niż jakiegokolwiek bodźce naturalne, doprowadzając do gwałtownego wzrostu stężenia neuroprzekaźnika w synapsach. Efekt jest tak silny, że zwierzęta laboratoryjne, mogące za pomocą specjalnej dźwigni podawać sobie kokainę, rezygnują zarówno z pożywienia, jak i możliwości kopulacji i podają sobie narkotyk, aż do całkowitego fizycznego wyczerpania. Dlatego niektórzy porównują narkotyki z terrorystami opanowującymi i kompletnie dezorganizującymi mózgowy układ nagrody, który w normalnych warunkach odpowiada za zachowania motywacyjne, ukierunkowane na poszukiwanie naturalnych bodźców wzmacniających.

Wielokrotna ekspozycja na wzrastające dawki narkotyków wywołuje zjawisko tolerancji oraz stan uzależnienia, charakteryzujący się bezwzględnie, praktycznie niemożliwym do przewyciężenia, przymusem przyjmowania narkotyków oraz takimi

zmianami w metabolizmie mózgu, że może on przebiegać w miarę prawidłowo tylko z udziałem narkotyku. Przerwanie przyjmowania narkotyków wywołuje dysfunkcję mózgu przejawiającą się w postaci zespołu niebezpiecznych, często zagrażających życiu, objawów odstawiennych (abstynencyjnych).

Nasuwa się pytanie, jak to jest możliwe, że substancje uzależniające o zupełnie różnej strukturze i wykazujące tak odmienne kierunki działania farmakologicznego (np. kokaina – stymulator ośrodkowego układu nerwowego i heroina – środek uspokajający i przeciwbólowy) wywołują identyczne zmiany w układzie nagrody: gwałtowny wzrost stężenia dopaminy w neuronach i synapsach jądra półleżącego. Otóż ostateczny efekt działania poszczególnych narkotyków na układ nagrody jest rzeczywiście taki sam, ale inne są docelowe struktury receptorowe inicjujące ich działanie, a także mechanizmy powstawania efektu:

- kokaina wywołuje wzrost stężenia dopaminy w synapsie, blokując białka transportowe przenoszące neuroprzekaźnik z synapsy z powrotem do VTA, czyli wyłącza tzw. wychwyt zwrotny dopaminy;
- amfetamina, metamfetamina, metylofenidat wywołują wzrost stężenia dopaminy, pobudzając sekrecję neuroprzekaźnika przez neurony VTA, blokując jego wychwyt zwrotny oraz hamując aktywność MAO – enzymu metabolizującego dopaminę;
- opioidy działają na receptory opioidowe μ (μ), obecne na wytwarzających kwas γ -aminomasłowy (GABA) neuronach VTA, hamując GABA-ergiczną neurotransmisję, a to powoduje odhamowanie neuronów dopaminergicznych i zwiększenie sekrecji dopaminy do szczeliny synaptycznej;
- kannabinoidy działają na receptory CB_1 w neuronach VTA, wywołując hamowanie uwalniania kwasu γ -aminomasłowego, odhamowanie neuronów dopaminergicznych i wzrost sekrecji dopaminy;
- nikotyna aktywuje receptory nikotynowo-acetylocholinowe występujące w neuronach dopaminergicznych w VTA i wywołuje uwalnianie dopaminy do szczeliny synaptycznej.

Czynniki transkrypcyjne CREB i Δ FosB

Działaniu narkotyku na VTA towarzyszy powstanie fali dopaminowej w układzie mezolimbicznym, kontrolującym zachowania motywacyjne związane z działaniem zewnętrznych dodatknych bodźców wzmacniających. W wyniku dłuższego utrzymywania się wysokiego stężenia dopaminy, tj. w trakcie systematycznego przyjmowania narkotyków, dochodzi do

Metody neuroobrazowania wykorzystywane w badaniach neurobiologicznych to: strukturalny rezonans magnetyczny (MRI), czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI), spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), pozytronowa (pozytonowa) emisyjna tomografia komputerowa (PET) i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT).

wzrostu aktywności cykazy adenylnowej i wzmożonej syntezy cyklicznego adenozymonofosforanu (c-AMP). Wysoki poziom c-AMP wywołuje pojawienie się nowego aktywnego białka, określanego skrótem CREB od angielskiej nazwy *c-AMP Response Element Binding Protein*. CREB jest czynnikiem transkrypcyjnym pośredniczącym w działaniu c-AMP. Podawanie narkotyków (psychostymulantów i opiatów) wywołuje fosforylację i aktywację CREB w regionach mózgu związanych z układem nagrody. Zdolność stymulantów do indukcji CREB wiąże się w jądrze półleżącym z aktywacją receptora dopaminowego D1. Zwiększona aktywność CREB w NAC obniża wrażliwość na bodźce nagradzające związane z przyjmowaniem kokainy, morfiny i sacharozy, podczas gdy zmniejszona aktywność CREB wywołuje efekty odwrotne [9, 10].

Ekspozycja na narkotyki wywołuje w jądrze półleżącym wzrost stężenia dynorfiny A – jednego z endogennych peptydów opioidowych, agonisty receptora κ . Peptydy wywodzące się z prodynorfiny są wytwarzane w komórkach ziarnistych zakrętu zębatego hipokampa. W procesie tym uczestniczy czynnik transkrypcyjny CREB, który aktywuje gen kodujący dynorfinę. Dynorfina aktywuje receptory κ w dopaminergicznych neuronach VTA, hamuje na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbicznym i okresowo „wyłącza” układ nagrody. Dłużej trwająca aktywacja CREB zmusza przewlekłych narkomanów do brania większych dawek narkotyku, aby uzyskać oczekiwany efekt. Dopaminergiczne neurony VTA, łączące VTA z NAC, zawierają receptory κ na presynaptycznych terminalach aksonów w NAC, a także na neuronach VTA. Aktywacja receptorów κ przez dynorfinę hamuje uwalnianie dopaminy, osłabiając tym samym nagradzające efekty narkotyków i wywołując dysfориę [11, 12].

Efektami fali dopaminowej jest również pojawienie się innego białkowego czynnika transkrypcyjnego Δ FosB, który w przeciwieństwie do CREB odznacza się dużą trwałością i ulega chemicznej degradacji dopiero 6–8 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania narkotyku. Fosforylacja seryny w pozycji 27 znacznie zwiększa trwałość i stabilność tego białka [13]. Jed-

nakże behawioralne zmiany, charakterystyczne dla uzależnienia, utrzymują się nadal, co wskazuje na udział innych, dotychczas nieznanych czynników. Δ FosB hamuje syntezę dynorfiny i aktywuje geny kodujące białka odpowiedzialne za wzrost wrażliwości na narkotyki, nawet na wspomnienie o wcześniejszym ich stosowaniu (np. białko CDK5). Stan ten odgrywa, być może, ogólniejszą rolę w rozwoju zachowań kompulsywnych w stosunku do szerokiej gamy bodźców nagradzających. Jest to również uwrażliwienie

na miejsce, przedmioty i sytuacje przypominające dawną euforię, które naraża narkomana na nawroty uzależnienia pod wpływem stresu, uniemożliwiając kontrolę nad głodem narkotyku. Uważa się, że Δ FosB aktywizuje geny nadzorujące produkcję glutamianu, który spełnia rolę przekaźnika informacji między neuronami. Receptory w komórkach mózgu, zwłaszcza w jądrze półleżącym, stają się niezwykle wrażliwe na glutamian (**rycina 1**).

Δ FosB wydaje się być antytezą CREB. Podczas gdy aktywacja CREB wywołuje stan zmniejszonej wrażliwości na bodźce nagradzające oraz obniżenie aktywności emocjonalnej, wynikiem wzrostu poziomu Δ FosB jest stan podwyższonej wrażliwości na narkotyki i zwiększona skłonność do reakcji na bodźce nagradzające.

Δ FosB wywołuje ponad 100 zmian w różnych genach, z czego ponad 25% w jądrze półleżącym. Jednym z genów ulegających ekspresji pod wpływem Δ FosB jest gen kodujący cyklinozależną kinazę 5 (CDK5), która uczestniczy w procesie wzrostu i dojrzewania neuronów, spełniając funkcję regulatora tego wzrostu. Podanie zwierzętom związku inaktywującego enzym w jądrze półleżącym, a następnie kokainy, wywołuje zahamowanie wzrostu neuronów, który przebiega prawidłowo przy normalnej aktywności CDK5. Odkrycie to rzuca nowe światło na mechanizm długotrwałych zmian wywołanych przez narkotyki.

Według Nestlera różnice w genach kodujących Δ FosB mogą warunkować genetyczne ryzyko rozwoju uzależnienia, np. osobnik z genem kodującym Δ FosB o wysokim poziomie ekspresji może być bardziej podatny na uzależnienie. Wahania stężeń CREB i Δ FosB i ustalenie się między nimi takiej równowagi, jaka hamuje ekspresję dynorfiny, jest jednym z ważnych czynników wpływających na powstawanie uzależnienia [14].

Jednak działanie narkotyku nie ogranicza się do wytwarzania fali dopaminowej w układzie mezolimbicznym i wywołania stanu euforii. Wielokrotny kontakt z tymi substancjami prowadzi nie tylko do zmian funkcji układu nagrody, ale również struktury jego elementów. Zmieniają one cały splot zachowań towarzyszących nałogowi. Podczas długotrwałego przyjmowania narkotyków i wkrótce po ich odstawieniu dominują zmiany stężenia cyklicznego AMP oraz białka CREB. Zmiany te obniżają wrażliwość na narkotyki, wzmagając tym samym tolerancję i uzależnienie. Po dłuższej abstynencji dominują natomiast zmiany w poziomie aktywności czynnika Δ FosB i sygnalizacji glutamianu, pod wpływem których efekty działania narkotyku są większe i uruchamiają silne reakcje na wspomnienie dawnych stanów odurzenia, a nawet na bodźce wspomnienia te wywołujące. Zmiany te sprawiają, że nawet bardzo długie przerwy w przyjmowaniu narkotyku nie stanowią gwarancji wyjścia z nałogu.

Destrukcyjne działanie narkotyków na mózg, które najczęściej doprowadza do uzależnienia, rozpoczyna się od patologicznej, niezwykle silnej stymulacji części mózgu zwanej układem nagrody lub mezolimbicznym układem dopaminowym (ang. *reward system*).

Tak więc, choć brzmi to niewiarygodnie, kontakt z narkotykiem zwiększa tolerancję na narkotyki i zarazem uwrażliwia na jego działanie.

Najpierw, po zażyciu narkotyku, aktywność CREB jest duża i narkoman musi przyjmować coraz większe jego ilości, aby uzyskać oczekiwany efekt (tolerancja). Po odstawieniu narkotyku spada stężenie CREB, obniża się również tolerancja i pojawia się uwrażliwienie spowodowane obecnością Δ FosB, wywołując intensywny głód narkotyku i przymus szukania go za wszelką cenę.

Jądro migdałowe, hipokamp i kora przedczołowa – ważne składniki układu nagrody, utrzymują łączność z VTA i jądrem półleżącym za pośrednictwem wydzielanego przez nie glutaminianu. Narkotyki, nasilając uwalnianie dopaminy, wywołuje równocześnie długotrwały wzrost wrażliwości VTA i jądra półleżącego na glutaminian, skutkujący dalszym wzrostem sekrecji dopaminy przez VTA i uwrażliwieniem na nią jądra półleżącego. Prowadzi to do wzrostu stężenia CREB i Δ FosB i nasilenia efektów wywoływanych przez te białka.

Ponadto wzrost wrażliwości na glutaminian wzmacnia prawdopodobnie drogi nerwowe łączące ślady pamięciowe doświadczeń z narkotykami i związanej z nimi euforii, potęgując tym samym pragnienie zdobycia narkotyku. Δ FosB wywołuje więc zwiększoną wrażliwość na behawioralne efekty narkotyku i, prawdopodobnie, silniej wyrażone pragnienie jego przyjęcia. Można powiedzieć, że Δ FosB spełnia rolę swego rodzaju trwałego „molekularnego przetłacznika” przekształcającego ostre reakcje na narkotyki w długotrwałe zachowania adaptacyjne, przyczyniające się do neuronalnej i behawioralnej plastyczności leżącej u podstaw nałogu [15, 16]. Istnieje tu pewna analogia z dopaminą, jednakże w odróżnieniu od dopaminy, która opuszcza wytwarzające ją neurony i stymuluje sąsiednie komórki, Δ FosB pozostaje w neuronach i wywołuje ekspresję niektórych genów.

Myszy o podwyższonym poziomie Δ FosB w jądrze półleżącym, otrzymujące kokainę, stawały się znacznie bardziej wrażliwe na narkotyki (reagowały na dawki trzykrotnie niższe niż myszy kontrolne), samopodawały sobie dużo więcej narkotyku oraz wykazywały dużo większe pragnienie przyjęcia narkotyku.

Podwyższony poziom białka Δ FosB w neuronach może utrzymywać się przez kilka miesięcy po odstawieniu narkotyku, ale narkoman nadal odczuwa trudne do opanowania pragnienie przyjęcia narkotyku i najczęściej powraca do nałogu nawet po kilku latach abstynencji. Muszą więc występować jakieś inne, utrzymujące się znacznie dłużej, zmiany neurobiologiczne. Mogłyby nimi być zaobserwowane u zwierząt otrzymujących narkotyki przez długie okresy, zmiany struktury neuronów w jądrze półleżącym. Polegają one na wzroście liczby wypustek dendrytycznych

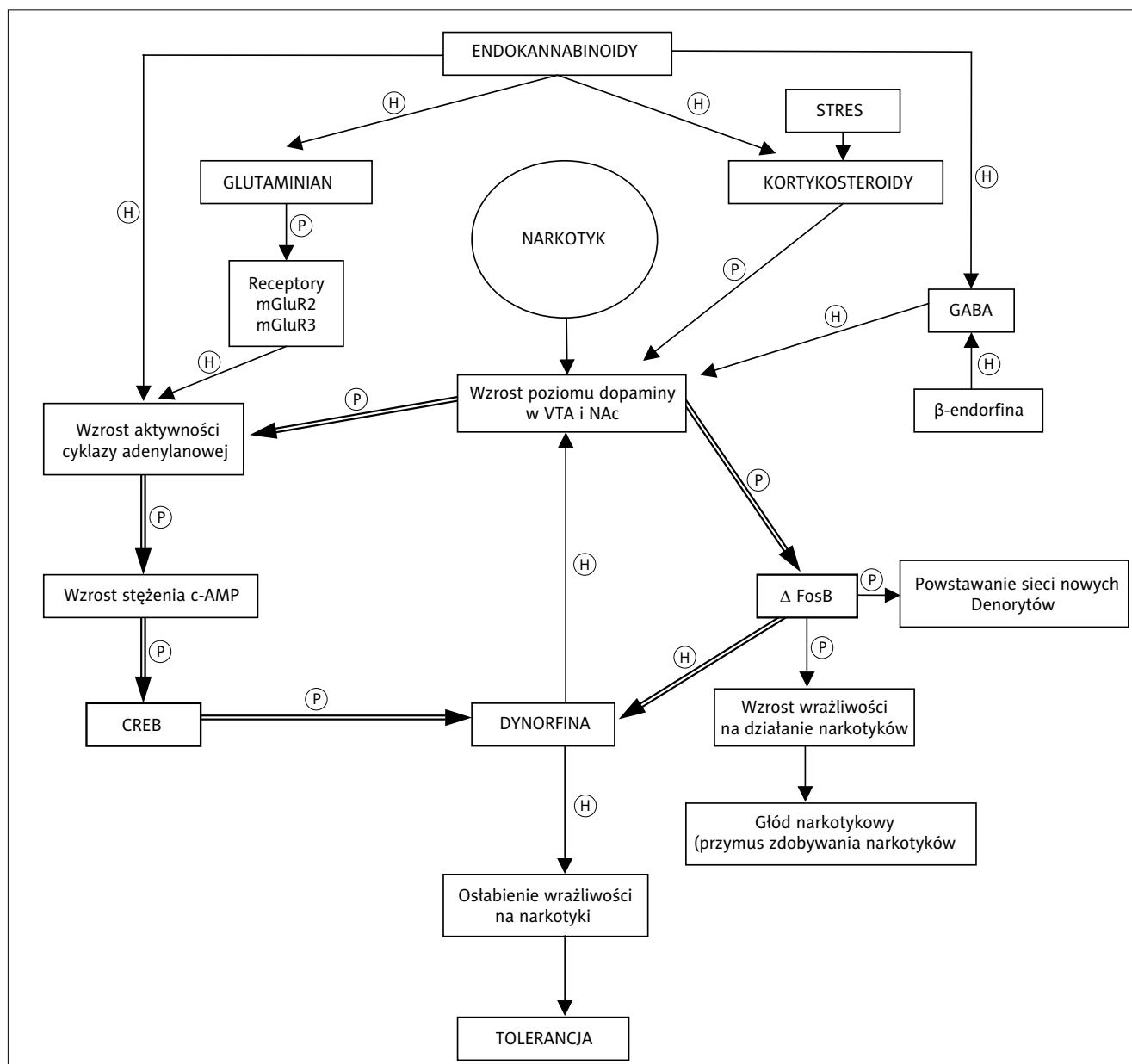
i ich rozgałęzień, które zwiększają liczbę połączeń z innymi neuronami. Dendryty są odgałęzieniami wyrastającymi z komórki nerwowej, zbierającymi sygnały pochodzące z innych neuronów. W przypadku szczurów, do powstawania dodatkowych odgałęzień dochodzi nawet kilka miesięcy po odstawieniu narkotyku. Możliwe więc, że to właśnie Δ FosB odpowiada za zwiększenie ich liczby. Im gęściejsza sieć dendrytów i ich odgałęzień, tym więcej informacji dociera do jądra półleżącego z innych regionów mózgu: z hipokampa, jąder migdałowych, kory czołowej i przedczołowej. Zwiększa to oddziaływanie tych ośrodków na jądro półleżące, co może wywoływać długotrwałe zmiany behawioralne związane z uzależnieniem. Np. zwiększony dopływ sygnałów pamięciowych z hipokampa i jąder migdałowych mogłoby tłumaczyć intensywne pragnienie przyjęcia narkotyków, występujące na wspomnienie okoliczności towarzyszących przyjmowaniu narkotyków w przeszłości [17, 18].

Osobnicy, u których rozwija się uzależnienie wykazują nieprawidłowości w korze przedczołowej. Jest to region mózgu odgrywający ważną rolę w osądach, planowaniu i innych funkcjach wykonawczych. W warunkach prawidłowych opanowanie impulsów skłaniających do uzyskania natychmiastowego efektu nagradzającego, na rzecz celów ważniejszych lub silniej nagradzanych, następuje w wyniku wysyłania przez korę przedczołową hamujących sygnałów do dopaminergicznych neuronów VTA mezolimbicznego układu nagrody. U osób uzależnionych proces wysyłania sygnałów do układu nagrody jest zaburzony, co zmniejsza zdolność kory przedczołowej do powstrzymywania patologicznych impulsów i prowadzi do przymusowego przyjmowania narkotyku.

Udział innych układów neuroprzebieżnikowych

Zmiany w neurotransmisji dopaminowej wywołane przez narkotyki były przez długi czas głównym obiektem zainteresowania badaczy zajmujących się mechanizmem powstawania uzależnienia, gdyż większość badań eksperymentalnych, przedklinicznych i klinicznych wskazywała na kluczową rolę układu dopaminergicznego w tym procesie. Jednakże ostatnio pojawiają się publikacje, które nie podważają znaczenia układu dopaminergicznego w powstawaniu uzależnienia, zwracają uwagę na wiele faktów świadczących o tym, że rola dopaminy w tym procesie nie jest tak wyjątkowa, jak dotąd sądzono i że neuroprzebieżnik ten jest tylko jednym z elementów

Narkotyki zakłócają prawidłowy rytm funkcjonowania układu nagrody, przejmują nad nim kontrolę i stymulują sekrecję dopaminy z siłą wielokrotnie większą niż jakiegokolwiek bodźce naturalne, doprowadzając do gwałtownego wzrostu stężenia neuroprzebieżnika w synapsach.



Rycina 1. Hipotetyczny obraz molekularnych interakcji leżących u podstaw zjawiska uzależnienia od narkotyków
 Oznaczenia: VTA (*Ventral Tegmental Area*) – obszar nakrywki brzusznej; NAc (*Nucleus Accumbens*) – jądro półleżące; CREB (*c-AMP Response Element Binding Protein*) – czynnik transkrypcyjny; ΔFosB – czynnik transkrypcyjny; mGluR2 i mGluR3 – metabotropowe receptory glutaminianu; GABA – kwas γ-aminomasłowy; c-AMP – cykliczny 3',5'-adenozynomonofosforan; P – pobudzenie; H – hamowanie

w niezwykle złożonym układzie nagrody. W niektórych przypadkach, wbrew dotychczas panującemu przekonaniu, może ona nie uczestniczyć w działaniu nagradzającym. Np. wziewne środki odurzające (tzw. inhalanty) oraz barbiturany i benzodiazepiny nie wywołują stymulacji układu dopaminergicznego, a mimo to mają właściwości nagradzające i są dość powszechnie nadużywane. Inne badania również nie zawsze potwierdzają uniwersalną rolę dopaminy w procesie nadużywania narkotyków i powstawania uzależnienia. Nie można więc twierdzić z całą pewnością, że dopamina jest jedynym, uniwersalnym markerem zjawiska nagrody, a wszystkie narkotyki

to związki obdarzone wspólną właściwością stymulacji wydzielania tego neuroprzekaźnika. Zmianom w układzie dopaminergicznym towarzyszą złożone, często nie do końca jeszcze wyjaśnione, zmiany w niezależnych od dopaminy układach neuroprzekaźnikowych: glutaminergicznym, GABA-ergicznym, endokannabinoidowym, endogennym opioidowym (β-endorfina, dynorfina), osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (sekrecja hormonów odpowiedzialnych za stres: kortykoliberyny, kortykotropiny i kortykosteroidów), które są również potencjalnymi substratami dla nagradzających efektów narkotyków [19, 20].

Glutaminian jest głównym pobudzającym neuroprzebiegiem w OUN ssaków. Jego działanie podlega regulacji przez glutaminianowe receptory jonotropowe (iGlu) i metabotropowe (mGlu). Receptory jonotropowe są kanałami jonowymi bramkowanymi glutaminianem, które w stanie aktywnym nasilają przepływ przez błonę neuronów kationów, głównie potasowych i sodowych oraz w mniejszym stopniu wapniowych zwiększając wrażliwość komórki nerwowej.

Początkowo uważano, że tylko receptory jonotropowe (iGlu) uczestniczą w transmisji, jednakże później (połowa lat 80.) okazało się, że glutaminian aktywuje wewnątrzkomórkową kaskadę sygnalizacyjną w sposób typowy dla receptorów związanych z białkami G, co sugerowało istnienie metabotropowych receptorów glutaminianu [21]. Receptory te występują w korze mózgowej i strukturach mózgu, które uczestniczą w procesie powstawania uzależnienia. Zidentyfikowano 8 podtypów metabotropowych receptorów glutaminianu (mGluR1-mGluR8), które podzielono na 3 grupy. Receptory grupy I (mGluR1 i mGluR5) są zlokalizowane głównie postsynaptycznie, gdzie łączą się z białkami Gq i aktywują fosfolipazę C (PLC), która katalizuje hydrolityczny rozkład fosfatydyloinozytolu (PIP2) do diacyloglicerolu (DAG) i 1,4,5-trifosfoinozytolu [Ins(1,4,5)P3]. Diacyloglicerol aktywuje kinazę białkową C (PKC), a 1,4,5-trifosfoinozytol stymuluje uwalnianie jonów wapnia z zasobów wewnątrzkomórkowych i wywołuje wzrost ich stężenia w cytosolu. Grupa I metabotropowych receptorów glutaminianu odgrywa istotną rolę w regulacji efektów wzmacniających [22]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że regulują one wiele behawioralnych efektów wywoływanych przez substancje uzależniające.

Receptory grupy II (mGluR2 i mGluR3) występują zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie, i wiążą się z białkami Gi/o, hamując aktywność adenililocyklazy. I wreszcie receptory grupy III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 i mGluR8) są zlokalizowane głównie presynaptycznie, gdzie działają jako autoreceptory, wiążą się z białkami Gi/o, obniżając aktywność adenililocyklazy. Grupa II jest zaangażowana w proces synaptycznej adaptacji będącej odpowiedzią na przewlekłe przyjmowanie narkotyków i uczestniczy prawdopodobnie w powstawaniu zachowań awersyjnych po ich odstawieniu. Jednakże rola receptorów grupy II w zespole odstawiennym jest złożona i nie do końca jasna [23].

Endogenne układy opioidowe składają się z receptorów μ , δ i κ oraz trzech grup substancji o strukturze peptydowej, spełniających rolę endogennych agonistów tych receptorów: enkefalin, β -endorfiny i dynorfin. Spośród tych substancji, oprócz wspomnianej wcześniej dynorfiny, w procesach zachodzących w układzie nagrody bierze także udział β -endorfina [24].

Neurony, które syntetyzują i uwalniają β -endorfina, są zlokalizowane głównie w środkowej części przysadki, w jądrze łukowatym podwzgórza i w jądrze pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius*) w pniu mózgu. Docierają one do różnych regionów mózgu, m.in. do VTA i NAC, a więc bardzo ważnych struktur układu nagrody. U ludzi, szczurów i innych gatunków iniekcje endogennej β -endorfiny do różnych struktur nerwowych lub do płynu mózgowo-rdzeniowego wywierają działanie przeciwbólne silniejsze od morfiny. Bezpośrednie wprowadzenie β -endorfiny do mózgu szczura wywołuje działanie nagradzające i wzmacniające, może więc ona służyć jako neuromodulator efektów wywoływanych przez substancje uzależniające [25]. β -endorfina w jądrze półleżącym może aktywować zachowania apetytywne. Świadczy o tym możliwość redukcji efektów nagradzających przez blokowanie receptorów opioidowych.

Zbadanie interakcji między dopaminą i β -endorfina może ułatwić zrozumienie nagradzających i wzmacniających potencjałów różnych narkotyków. Aktywacja układu opioidowego mózgu może zmienić uwalnianie dopaminy: podczas samopodawania agonistów receptorów opioidowych μ i δ wzrasta uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym. W wywoływaniu tego wzrostu uczestniczą agonści receptorów GABA-ergicznymi w VTA, którzy w normalnych warunkach wywierają hamujące działanie na neurotransmisję dopaminową. Dokomorowa infuzja β -endorfiny wywołuje wzrost uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym za pośrednictwem receptorów opioidowych μ i δ . Jednakże wzrost ten jest także wynikiem hamującego działania β -endorfiny na układ GABA-ergiczny, który blokuje neurony dopaminergiczne. Interakcje między dopaminą i β -endorfina mają charakter dwukierunkowy: dopamina z jądra półleżącego stymuluje uwalnianie β -endorfiny i odwrotnie, co sugeruje, że neuronalne efekty β -endorfiny mogą w synapsach dopaminergicznych działać w obu kierunkach. Może to prowadzić do niekontrolowanej aktywacji obiegu β -endorfina–dopamina, chyba że zostanie osiągnięta równowaga pod wpływem jakiegoś innego czynnika. Może nim być wiązanie w jądrze półleżącym nadmiernych ilości β -endorfiny, powstającej pod wpływem narkotyku, z receptorami κ o niskim powinowactwie, które prowadzi do obniżenia poziomu dopaminy i tym

Osobnicy, u których rozwija się uzależnienie wykazują nieprawidłowości w korze przedczołowej. Jest to region mózgu odgrywający ważną rolę w osądach, planowaniu i innych funkcjach wykonawczych. W warunkach prawidłowych opanowanie impulsów skłaniających do uzyskania natychmiastowego efektu nagradzającego, na rzecz celów ważniejszych lub silniej nagradzanych, następuje w wyniku wysyłania przez korę przedczołową hamujących sygnałów do dopaminergicznych neuronów VTA mezolimbicznego układu nagrody. U osób uzależnionych proces wysyłania sygnałów do układu nagrody jest zaburzony, co zmniejsza zdolność kory przedczołowej do powstrzymywania patologicznych impulsów i prowadzi do przymusowego przyjmowania narkotyku.

Zmianom w układzie dopaminergicznym towarzyszą złożone, często nie do końca jeszcze wyjaśnione, zmiany w niezależnych od dopaminy układach neuroprzekaznikowych: glutaminergicznym, GABA-ergicznym, endokannabinoidowym, endogennym opioidowym (β -endorfina, dynorfina), osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (sekrecja hormonów odpowiedzialnych za stres: kortykoliberyny, kortykotropiny i kortykosteroidów), które są również potencjalnymi substratami dla nagradzających efektów narkotyków.

samym osłabienia nagradzającego działania narkotyków [26].

Kwas γ -aminomasłowy jest najważniejszym hamującym neuroprzeźniakiem ośrodkowego układu nerwowego. Zidentyfikowano trzy klasy jego receptorów: $GABA_A$, $GABA_B$ i $GABA_C$. Receptory $GABA_A$ i $GABA_C$ są receptorami jonotropowymi (kanały bramkowe ligandem). Przyłączenie do nich cząsteczki GABA powoduje otwarcie kanałów jonowych, umożliwiające osiągnięcie stanu równowagi między jonami chlorkowymi występującymi na zewnątrz i wewnątrz komórki, uzyskanie stanu hiperpolaryzacji neuronu oraz hamowanie jego pobudzenia. Receptory $GABA_B$ są metabotropowe (związane z białkami G), które mogą otwierać transbłonowe kanały potasowe, tłumić kanały wapniowe oraz hamować aktywność cykazy adenylnowej [27].

Receptory $GABA_A$ są pentamerycznymi białkami błonowymi o złożonej architekturze podjednostek. Zidentyfikowano 8 klas takich podjednostek, które oznaczono greckimi literami α ,

β , γ , δ , ϵ , ρ i θ . Cztery z nich (α , β , γ i ρ) mają po kilka odmian izomerycznych (izoform): podjednostka α ma ich sześć ($\alpha 1$ – $\alpha 6$), podjednostka β cztery ($\beta 1$ – $\beta 4$), podjednostka γ cztery ($\gamma 1$ – $\gamma 4$) i podjednostka ρ trzy ($\rho 1$ – $\rho 3$). Większość receptorów składa się z dwóch podjednostek α , dwóch podjednostek β i jednej podjednostki γ , przy czym najczęściej występują trzy główne kombinacje izoform: $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (ok. 60%), $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ (ok. 15%) oraz $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ (ok. 10%) [28].

GABA-ergiczne projekcje do VTA biegną z jądra półleżącego i gałki bladej, jednakże najważniejsza hamująca regulacja neuronów dopaminergicznych następuje za pośrednictwem GABA-ergicznych interneuronów w VTA. Dominującymi receptorami GABA-ergicznymi, ulegającymi ekspresji w VTA, są izoformy: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 2$ i $\gamma 2$. Ekspresja poszczególnych izoform w podjednostkach przebiega inaczej w różnych regionach mózgu i podczas rozwoju.

Receptory GABA-ergiczne w VTA kontrolują dwukierunkową sygnalizację w układzie nagrody: przewlekła ekspozycja na opiaty i odstawienie narkotyków pobudza fosforylację CREB w podgrupie receptorów GABA-ergicznych, która przetacza ich czynnościowe przewodnictwo z hamującego na pobudzające. Ten intrygujący system przetącznikowy odznacza się u szczurów znaczną plastycznością, czyli podatnością na zmiany, a u ludzi prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w złożonym procesie przechodzenia od kontrolowanego przyjmowania narkotyków do stanu uzależnienia.

Endokannabinoidowy układ kontroli

Jest wiele dowodów wskazujących na rolę układu endokannabinoidowego w neuromodulacji wszystkich neuroprzeźniaków uczestniczących w układzie nagrody i powstawaniu uzależnienia. Od pomysłu izolowania i identyfikacji w roku 1964 Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC), głównego składnika konopi (*Cannabis sativa*), do identyfikacji i sklonowania w latach 1988–1990 białka komórkowego wrażliwego na działanie THC – receptora CB_1 , upłynęło ćwierć wieku, ale dalsze badania prowadzone przy użyciu dużej grupy syntetycznych agonistów i antagonistów CB_1 , doprowadziły w ciągu zaledwie pięciu lat do wykrycia w homogenatach mózgu i określenia struktury pięciu neuromodulacyjnych lipidowych transmiterów, będących naturalnymi endogennymi ligandami receptorów kannabinoidowych. Ci endogeni agonisci receptorów kannabinoidowych to: 2-arachidoniloetanamid (anandamid), 2-arachidonoglicerol (2-AG), eter arachidonylo-glicerolowy (eter noladyny), ester etanoloaminowy kwasu arachidonowego (wirodhamina) oraz N-arachidonyldopamina. Wraz z receptorami CB_1 i CB_2 oraz enzymami uczestniczącymi w syntezie i degradacji endokannabinoidów, tworzą one ważny system sygnalizacyjny mózgu, nazywany układem endokannabinoidowym (*endocannabinoid system* – ECS) [29]. Niektórzy autorzy mówią o endokannabinoidowym fizjologicznym układzie kontroli (*endocannabinoid physiological control system* – EPCS), któremu przypisują kluczową rolę w regulacji nagradzających efektów narkotyków [30, 31].

Endokannabinoidy są lokalnymi mediatorami, podobnie jak antakoidy. Działają hamująco na cyklazę adenylnową, GABA, glutaminian i sekrecję kortykoliberyny. Agonisci receptorów CB_1 zwiększają wpływ dopaminy w neuronach jądra półleżącego w korze przedczołowej oraz działają pobudzająco na neuroty VTA [32].

Szczególnie warte odnotowania jest to, że pod kontrolą endokannabinoidów pozostają zarówno stymulujące neurony glutaminergiczne, jak i hamujące neurony GABA-ergiczne. Zakłócenie funkcji stymulującego układu glutaminergicznego może prowadzić do nawrotu choroby. Zarówno endogeni, jak i egzogeni agonisci receptorów CB_1 wywołują obniżenie hamującej aktywności interneuronów GABA-ergicznych, a kannabinoidy mogą zmieniać wrażliwość układu nagrody na inne narkotyki oraz zwiększać poziom pozakomórkowej dopaminy w jądrze półleżącym.

Za znaczeniem endokannabinoidowej hipotezy zjawiska nagrody u narkomanów przemawiają następujące spostrzeżenia:

1. Obniżona wrażliwość myszy pozbawionych receptora CB_1 na bodźce nagradzające oraz prawidłowa

reakcja na takie bodźce myszy z deficytem lub brakiem dopaminy (wywołanym inaktywacją hydroksylazy tyrozyny) [33].

2. Wyraźne hamowanie przejadania się oraz konsumpcji alkoholu i sacharozy u myszy pozbawionych receptorów CB₁.
3. Tzw. *runners high*, czyli uczucie euforycznego błogostanu towarzyszące dużemu wysiłkowi biegacza, wiążące się ze stymulacją uwalniania kannabinoidów i wzrostem ich poziomu.
4. Uczestnictwo endokannabinoidów w systemie przekąźnictwa, czyli komunikacji między neuronami, mającej charakter sygnalizacji wstecznej (*retrograde signaling*). Polega ona na tym, że w przeciwieństwie do normalnej drogi sygnału z neuronu presynaptycznego do postsynaptycznego, sygnał przemieszcza się w kierunku odwrotnym – z neuronu postsynaptycznego do presynaptycznego i działając na neurony wydzielające GABA, hamuje ich sekrecję. Receptory CB₁ występują jednak nie tylko na neuronach hamujących, ale również stymulujących, toteż endokannabinoidy z neuronów postsynaptycznych mogą również hamować uwalnianie pobudzającego neuroprzekaźnika – glutaminianu.
5. Obfite występowanie, różnorodne funkcje i zróżnicowana dystrybucja receptorów kannabinoidowych w mózgu stwarza endokannabinoidowemu fizjologicznemu układowi kontroli nieograniczone możliwości krzyżowej komunikacji zarówno wewnątrz receptorów, jak i między nimi [34].

Dobrze znanym czynnikiem ryzyka zarówno w procesie powstawania uzależnienia, jak i w częstych nawrotach choroby po okresie abstynencji, jest stres. Ekspozycja na stres i będący jego konsekwencją wzrost poziomu kortykosteroidów, wywołuje wzrost uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym, nasila pragnienie przyjęcia narkotyku, intensyfikuje jego samopodawanie przez zwierzęta i przyspiesza ich uzależnienie. Wyeliminowanie kortykosteroidów przez adrenalectomię wywołuje spadek poziomu pozakomórkowej dopaminy zarówno w warunkach podstawowych, jak i po podaniu pobudzających narkotyków. Są również dowody, że stres i towarzyszący mu wzrost poziomu kortykoliberyny i kortykosteroidów pobudzają aktywność glutaminianu w VTA, co z kolei zwiększa aktywność neuronów dopaminergicznych. Wiadomo również, że stres może spowodować wznowienie przyjmowania narkotyków po dłuższej abstynencji, a osoby biorące narkotyki są bardziej wrażliwe na stres niż populacja ogólna [35, 36].

Czynniki warunkujące uzależnienie są liczne i bardzo zróżnicowane. Należą do nich także wpływy środowiskowe, uwarunkowania psychologiczne, społeczny kontekst inicjacji przyjmowania narkotyków oraz predyspozycje genetyczne mogące powodować

nieprawidłowe funkcjonowanie odpowiednich szlaków w mózgu, jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki.

Otrzymano: 2009.06.16 · Zaakceptowano: 2009.06.30

Piśmiennictwo

1. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Swanson J.M., Telang F.: Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications, *Arch. Neurol.* 2007, 64, 1575–1579.
2. Childress A.R.: What can human brain imaging tell us about the vulnerability to addiction and to relapse? In: W.R. Miller and K.M. Carroll (Eds.). *Rethinking Substance Abuse: What the science shows and what we should do about it.* Guilford Publ, New York. 2006, 46–60.
3. Goodman A.: Neurobiology of addiction: An integrative review, *Biochem. Pharmacol.* 2008, 75, 266–32.
4. Robbins T.W., Ersche K.D., Everitt B.J.: Drug Addiction and the Memory System of the Brain, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 2008, 1141, 1–21.
5. Weiss F.: Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 9–19.
6. Schoenbaum G., Roesch M.R., Stalnaker T.A.: Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction, *Trends Neurosci.* 2006, 29, 116–124.
7. Carlezon W.A. Jr., Thomas M.J.: Biological substrates of reward and aversion: A nucleus accumbens activity hypothesis, *Neuropharmacol.* 2009, 56, 122–132.
8. Nestler E.J., Carlezon W.A. Jr.: The mesolimbic dopamine reward circuit in depression, *Biol. Psychiatry.* 2006, 59, 1151–1159.
9. Luu P., Malenka C.R.: Spike timing-dependent long-term potentiation in ventral tegmental area dopamine cells requires PKC, *J. Neurophysiol.* 2008, 100, 533–538.
10. Carlezon W.A., Duman R.S., Nestler E.J.: The many faces of CREB, *Trends Neurosci.* 2005, 28, 436–445.
11. Teegarden S.L., Nestler E.J., Dale T.L.: DeltaFosB-mediated alteration in dopamine signaling are normalized by a palatable high-fat diet. *Biol. Psych.* 2008, 64, 941–950.
12. Olsson P., Jentsch J.D., Tronson N., Nestler E.J., Taylor J.R.: DeltaFosB in the nucleus accumbens regulates food-reinforced instrumental behavior and motivation, *J. Neurosci.* 2006, 26, 9196–9204.
13. Ulery-Reynolds P.G., Castillo M.A., Vialou V., Russo S.J., Nestler E.J.: Phosphorylation of ΔFosB mediates its stability *in vivo*, *Neuroscience.* 2009, 158, 369–372.
14. Perrotti L.I., Weaver R.R., Robison B., Renthall W., Maze I., Yazdani S., Elmore R.G., Knapp D.J., Selley D.E., Martin B.R., Sim-Selley L., Bachtel R.K., Self D.W., Nestler E.J.: Distinct patterns of Delta FosB induction in brain by drugs of abuse, *Synapse.* 2008, 62, 358–369.
15. Thomas M.J., Kalivas P.W., Shaham Y.: Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction, *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154, 259–260.
16. Kalivas P.W., O'Brien C.: Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity, *Neuropsychopharmacol.* 2008, 33, 166–180.
17. Lee K.W., Kim Y., Kim A.M., Helmin K., Nairn A.C., Greengard P.: Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, 103, 3399–3404.
18. Zuo Y., Lin A., Chang P., Gan W.B.: Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex, *Neuron.* 2005, 46, 181–189.
19. Bonci A., Barbardi G., Grillner P., Mercuri N.B.: The dopamine containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *Trends Pharmacol. Sci.* 2003, 24, 172–177.
20. Nestler E.J.: Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.* 2005, 8, 1445–1449.
21. Todtenkopf M.S., Persegian A., Naydenov A., Neve R.L., Konradi C., Carlezon W.A.: Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell, *J. Neurosci.* 2006, 26, 11665–11669.
22. Domenici M.R., Azad S.C., Marsicano G., Schierloh A., Wotjak C.T., Dodt H.U., Zieglgansberger W., Lutz B., Rammes G.: Cannabinoid receptor type 1 located on presynaptic terminals of principal neurons in the forebrain controls glutamatergic synaptic transmission, *J. Neurosci.* 2006, 26, 5794–5799.
23. Takahashi K.A., Castillo P.E.: The CB₁ cannabinoid receptor mediates glutamatergic synaptic suppression in the hippocampus, *Neuroscience.* 2006, 139, 795–802.

24. Roth-Deri I., Green Sadan T., Yadid G., β -Endorphin and drug-induced reward and reinforcement, *Prog. Neurobiol.* 2008, 86, 1–21.
25. Marquez P., Baliram R., Dabaja R., Gajawada N., Lutfy K.: The role of beta-endorphin in the acute motor stimulatory and rewarding actions of cocaine in mice, *Psychopharmacol. (Berl.)*. 2008, 197, 443–448.
26. Ford C.P., Beckstead M.J., Williams J.T.: Kappa opioid inhibition of dopaminergic dopamine inhibitory postsynaptic currents, *J. Neurophysiol.* 2007, 97, 883–891.
27. Enoch M.A.: The Role of GABA receptors in the development of alcoholism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008, 90, 95–104.
28. Chen Z.W., Olsen R.W.: GABA_A receptor associated proteins: a key factor regulating GABA_A receptor function, *J. Neurochem.* 2007, 100, 279–294.
29. Lopez-Moreno J.A., Gonzales-Cuevas G., Moreno G., Navarro M.: The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussion in behavioral addiction, *Addiction Biology.* 2008, 13, 160–187.
30. Fattore L., Fadda P., Spano M.S., Pistis M., Fratta W.: Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction, *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008, 286, suppl.1, S97–S107.
31. Onaivi E.S.: Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptor in the brain, *Neuropsychobiol.* 2006, 54, 231–246.
32. Lupica C.R., Riegel A.C.: Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction, *Neuropharmacol.* 2005, 48, 1105–1116.
33. Matyas F., Yanowsky Y., Mackie K., Kelsch W., Misgeld U., Freund T.F.: Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia, *Neuroscience.* 2006, 137, 337–361.
34. Onaivi E.S.: An endocannabinoid hypothesis of drug reward, *Cannabinoids.* 2007, 2, 22–26.
35. Sinha R.: Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction, *Annals N.Y.Acad. Sci.* 2008, 1141, 105–130.
36. Kathleen T.B., Rajta S.: The neurobiological effects of chronic stress, *Am. J. Psychiatry.* 2005, 162, 1483–1493.