

ALEKSANDRA SUCHANECKA

ROLA DOPAMINY W PROCESACH MOTYWACYJNYCH I POWSTAWANIU UZALEŻNIEŃ*

Wstęp

Uzależnienia stanowią ogromne obciążenie dla społeczeństwa, będąc przyczyną poważnych szkód społecznych i finansowych. Niestety, jak dotąd nie opracowano skutecznych metod leczenia tych zaburzeń. Cechą uzależnień jest utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi, co prowadzi do kompulsywnego poszukiwania obiektu uzależnienia. Wielu badaczy stara się znaleźć odpowiedź na pytanie: dlaczego i w jaki sposób stosowane substancje przechodzi w stan uzależnienia i przejmuje kontrolę nad zachowaniem. Wiemy już, że uzależnienia związane są z zaburzeniami w funkcjonowaniu układu nagrody. Poniższe opracowanie ma na celu przedstawić rolę układu dopaminergicznego i układu nagrody w modulacji zachowań motywacyjnych i powstawaniu uzależnień.

Dopamina

Dopamina jest przekąźnikiem katecholaminowym. Jej prekursorem jest aminokwas – L-tyrozyna, hydroksylowany przez hydroksylazę tyrozynową (TH), w wyniku czego powstaje L-3,4-dihydroksyfenyloalanina (L-DOPA), która jest następnie dekarboksylowana przez dekarboksylazę L-aminokwasów aromatycznych, w wyniku czego powstaje dopamina (Longstaff, 2006).

Istnieje kilka mechanizmów obniżających stężenie dopaminy uwolnionej do przestrzeni międzysynaptycznej. W wyniku dyfuzji dopamina rozprzestrzenia się z obszaru synaptycznego. Następnie pobierana jest z powrotem do aksonu przez transporter dopaminy o wysokim powinowactwie zależny od jonów Na^+ i Cl^- . Transporter ten jest kompetywnie hamowany przez amfetaminę i kokainę, co zwiększa efekt działania dopaminy w synapsie. Warto zaznaczyć fakt, że neurony drogi guzkowo-lejkowej, uwalniające

dopaminę do układu niskowzgórzowo-przysadkowego nie posiadają transportera dopaminy.

W dysymilacji amin katecholowych biorą udział dwa enzymy: monoaminoooksydaza (MAO) i katechol-O-metylotransferaza (COMT). Pierwotne metabolity dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym to kwas homowaniliowy (HVA) i dihydroksyfenylooctowy (DOPAC). Dopamina, która nie została pobrana zwrotnie do aksonu przekształcana jest głównie do HVA, do czego potrzebne jest sekwencyjne działanie obu wymienionych powyżej enzymów znajdujących się w błonie neuronów. Dopamina znajdująca się w cytoplazmie, pozostaje swobodna w aksonie i jest rozkładana przez MAO, która znajduje się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, a następnie przez dehydrogenazę aldehydową (rozpuszczalny enzym cytozolowy) na DOPAC (Longstaff, 2006).

W pniu mózgu występują trzy układy dróg dopaminergicznych. Neurony dające początek tym drogom, znajdują się w trzech jądrach oznaczonych symbolami A8, A9, A10. Aksony powyższych neuronów początkowo biegną w pęczku przyśrodkowym przodomózgowia (MFB), a następnie rozdzielają się na trzy drogi – mezolimbiczną (śródmózgowiowo-limbiczną), nigrostriatalną (czarno-prążkowiową) i mezokortykalną (śródmózgowiowo-korową). Droga mezolimbiczna rozpoczyna się w polu brzusznej nakrywki (w jądrze A10), dając projekcje do struktur limbicznych: ciała migdałowatego, prążkowie i jądra półleżącego. Powyższy szlak związany jest z procesami motywacyjnymi. W jądrze A10 rozpoczyna się również droga mezokortykalną, dając projekcje do okolicy przedczołowej, zakrętu obręczy, ciała migdałowatego i przegrody. Szlak nigrostriatalny rozpoczyna się w jądrze A9 – części zbitej istoty czarnej. Należy do niego również jądro A8 w obrębie tworzącego siatkowatego śródmózgowia. Celem tego szlaku jest ciało prążkowane (prążkowie), tj. jądro ogoniaste i skorupa. Droga nigrostriatalna uczestniczy w regulacji ruchu.

Drogę guzkowo-lejkową stanowi kilka grup komórek dopaminergicznych znajdujących się w podwzgórzu (grupy A11, A12, A13) dających projekcję do przysadki. Neurony tego szlaku zmniejszają wydzielanie prolaktyny i hormonu wzrostu (Longstaff, 2006; Sadowski, 2009).

Neurony dopaminergiczne mają 12–30 μm średnicy i trzy do sześciu dużych, długich dendrytów. Akson jest niemielinizowany, ma ok. 0,5 μm średnicy i liczne żyłakowatości na całej swojej długości. Potencjał czynnościowy komórek dopaminergicznych charakteryzuje się długim czasem trwania (2–5 ms) i małą prędkością propagacji ($0,5 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$) (Longstaff, 2006).

Receptory dopaminergiczne są receptorami sprzężonymi z białkiem G i dzielą się na dwie grupy. Receptory rodziny D1 (receptory D1 i D5) są sprzężone z białkiem G_s , aktywują cyklazę adenylnową w celu zwiększenia syntezy cAMP (cykliczny 3',5'-adenozynomonofosforan). Rodzina D2 składa się z trzech receptorów: D2, D3 i D4, które są sprzężone z białkiem G_i i hamują cyklazę adenylnową, co zmniejsza syntezę cAMP. Wszystkie receptory dopaminergiczne są receptorami postsynaptycznymi. Receptory D2 są dodatkowo autoreceptorami w neuronach dopaminergicznych istoty czarnej i nakrywki brzusznej, gdzie biorą udział w regulacji syntezy dopaminy. Gdy powyższe receptory zostaną pobudzone przez dopaminę, maleje stężenie cAMP co prowadzi do zmniejszenia fosforylacji hydroksylazy tyrozynowej przez kinazę białkową A, w wyniku czego maleje synteza dopaminy. Presynaptyczne receptory D2 na zakończeniach neuronów korowo-prążkowiowych modulują uwalnianie glutaminy. Receptory D3 są presynaptycznymi autoreceptorami. Zamykając presynaptyczne kanały Ca^{2+} zmniejszają ilość uwalnianej dopaminy. Droga śródmózgowiowo-korowa różni się od drogi czarno-prążkowiowej obsadą receptorów dopaminergicznych. Neurony drogi śródmózgowiowo-korowej nie mają autoreceptorów (brak regulacji syntezy i uwalniania dopaminy). Poza tym w korze występują receptory D4, których brak w prążkowie (Longstaff, 2006).

Uzależnienie

Zespół zależności psychicznej (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000) przejawia się kilkoma grupami objawów: tolerancją, sensytyzacją, uzależnieniem i zespołami abstynencyjnymi. Tolerancja oznacza stopniowo słabnące działanie substancji chemicznej w wyniku wielokrotnej ekspozycji, co może prowadzić do wzrostu spożycia danej substancji. Sensytyzacja (tolerancja odwrócona) jest zjawiskiem odwrotnym, polega na rosnącej sile działania substancji w wyniku wielokrotnego narażenia. Tolerancja i jej odwrócenie mogą występować równocześnie, lecz odnosząc się do różnych aspektów działania wybranej substancji. Uzależnienie oznacza przymus kontynuacji przyjmowania substancji w celu uniknięcia objawów abstynencyjnych. Pojawiają się one po zaprzestaniu zażywania substancji

i manifestują się jako objawy fizyczne oraz zaburzenia motywacji. Wymienione objawy zachodzą w odpowiedzi na powtarzane ekspozycje na działanie substancji, lecz nie są swoiste dla uzależnienia. Wiele leków nieuzależniających stosowanych w praktyce klinicznej (klonidyna, propranolol) również je wywołuje. Środki uzależniające działają jako wzmocnienia. Wzmocnieniem jest substancja, której przyjmowanie wywołuje, podtrzymuje i wzmacnia zachowania mające na celu jej pozyskanie i zażycie. Większość nadużywanych substancji początkowo działa jako wzmocnienie pozytywne, wywołując pożądane zmiany nastroju. Długotrwała ekspozycja na substancje może prowadzić do uzależnienia i pojawienia się zespołu abstynencyjnego. Przewlekłe nadużywanie środka uzależniającego działa też jako wzmocnienie negatywne, kiedy przyjmowanie łagodzi dolegliwości związane z jego brakiem (Nestler i Self, 2012).

Głównym neuronalnym podłożem efektu wzmacniającego opiatów, środków psychostymulujących, etanolu, nikotyny i kanabinoidów jest mezolimbiczny szlak dopaminy (Dworkin i Smith, 1993; Ikemoto i Wise, 2004; Koob i wsp, 1998; Kuhar i wsp, 1991; Olds, 1982). Długotrwałe zmiany w obrębie powyższego szlaku, prawdopodobnie wywołują główne objawy uzależnienia odnoszące się do motywacji. Obejmują one zwiększenie spożycia substancji (tolerancję), intensywny głód substancji (sensytyzację) oraz dysfориę w następstwie abstynencji (uzależnienie) (Nestler i Self, 2012).

Układ limbiczny a układ nagrody i procesy motywacyjne

Układ limbiczny należy do starych filogenetycznie struktur przedomózgowia. Główną jego funkcją jest kierowanie zachowaniem popędowo-emocjonalnym, dlatego nazywany jest niekiedy analizatorem emocjonalnym. Pojęcie układu limbicznego rozwijało się od chwili, gdy w XIX w. Paul Broca określił zakręt obręczy i zakręt przyhipokampowy „wielkim płatem limbicznym”. James Papez zaliczył do niego kolejne struktury i nazwał tzw. kręgiem emocjonalnym. Paul MacLean stworzył pojęcie układu limbicznego, poszerzając znowu jego obszar. Obecnie pojęcie układu limbicznego wykracza poza ramy kręgu emocjonalnego Papeza i jego późniejsze modyfikacje. Aktualnie do powyższego układu zalicza się: ośrodek korowy (opuszka węchowa, guzek węchowy, pole okołomigdałowe, kora śródwęchowa, zakręt obręczy, zakręty oczodołowe, biegun płata skroniowego, hipokamp, zakręt hipokampa), ciało migdałowe, ośrodki przedomózgowia (podwzgórze, przegrodę, jądro półleżące, jądro podstawne i wychodzące z niego drogi cholinergiczne), ośrodki w pniu mózgu (pole brzuszne nakrywki, miejsce sinawe i istota szara okołowodociągowa śródmózgowia) (Konturek, 1998; Sadowski, 2009).

Układ nagrody jest siecią neuronalną, obejmującą część układu limbicznego. Głównym ośrodkiem układu nagrody jest pole brzuszne nakrywki dające projekcje dopaminergiczne do jądra półleżącego, przegrody, guzka węchowego,

ciała migdałowatego, prążka węchowego boczego i okolicy przedczołowej. Do pola brzuszno-nakrywki dochodzą zwrotne połączenia z wymienionych struktur. Pole brzuszno-nakrywki jest miejscem interakcji neuronów dopaminergicznych i opioidergicznych. Nagradzające działanie morfiny związane jest z działaniem na ten właśnie obszar. Układ nagrody – związany z pozytywnymi emocjami, jakie towarzyszą zaspokojeniu popędów apetytywnych i kary (przekazujący pobudzenie za pomocą układu cholinergicznego) – związany z popędami awersyjnymi stanowią ważny element kontrolujący zachowanie popędowo-motywacyjne (Konturek, 1998; Sadowski, 2009).

Teorie uzależnienia związane z przekaznictwem dopaminergicznym

W 1954 r. odkryciem zjawiska samodrażnienia mózgu (*intracranial self-stimulation* – ICSS) rozpoczęły się badania nad układem nagrody (Olds i Milner, 1954). Odkryto też, że większość substancji uzależniających obniża próg ICSS. Znaczenie dopaminy w mechanizmie nagradzającym ujawniły badania, wskazujące na podwyższenie progu samodrażnienia oraz blokowanie działania kokainy i morfiny przez antagonistów dopaminy (Koob, Ahmed, Bouterl i wsp., 2004). Co ciekawe odstawienie nikotyny po długim jej stosowaniu powoduje wzrost progu ICSS (Epping-Jordan, Watkins i Koob, 1998), co wskazuje na osłabienie działania układu nagrody. Tłumaczy to pojawiające się w zespole odstawiennym dysforię i anhedonię (Markou i Koob, 1991).

Układ nagrody zaangażowany jest we wszystkie ważne dla przeżycia organizmu zachowania: pobieranie pokarmu, przyjmowanie płynów, aktywność seksualną i zachowania agresywne. Podczas tych czynności wzrasta wydzielanie dopaminy, co odczuwane jest jako przyjemność, satysfakcja. Problem pojawia się gdy mechanizm rozregulowuje się na skutek przyjmowania substancji psychoaktywnych, które znacznie podnoszą poziom dopaminy i mechanizm pozytywnego wzmocnienia zaczyna działać w sposób niekontrolowany.

Wyróżniamy dwie fazy odczuwania przyjemności związanej z nagrodą: fazę przygotowawczą i fazę konsumpcji. Często dużo więcej przyjemności odczuwa się w trakcie pierwszej fazy – oczekiwania na nagrodę, co jest związane z wydzielaniem dopaminy. Powtarzanie sytuacji wyzwalającej prowadzi w końcu do zmian adaptacyjnych i spadku poziomu dopaminy przy samej nagrodzie, lecz poziom ten nadal pozostaje wysoki w pierwszej fazie (Koob, 1996). Na bazie powyższej obserwacji powstało przypuszczenie, że dopamina związana jest z uczeniem asocjacyjnym. Kilka hipotez próbuje wyjaśnić działanie dopaminy w odpowiedzi na zadanie nagradzające. Schultz (1997) na podstawie zależności opisanych powyżej i fakcie, że pominięcie oczekiwanej nagrody powoduje zmniejszenie wydzielanie dopaminy zasugerował, że odpowiedź

neuronów dopaminowych śródmózgowia jest sygnałem uczenia się, kodującym przewidywany błąd w oczekiwaniu nagrody. Teoria Redgrave'a, Prescott'a i Gurney'a (1999) zakłada, że funkcją sygnału dopaminowego jest zwrócenie uwagi na znaczące efekty nieoczekiwane, również na nagrodę, lecz nie tylko. Układ dopaminowy miałby więc znaczenie w uczeniu asocjacyjnym, niekoniecznie związanym z nagrodą. Warto podkreślić fakt, że układ dopaminowy jądra półleżącego jest rzeczywiście pobudzony w trakcie nauki (Young, Ahier, Upton i wsp., 1998). Di Chiara uważa, że uzależnienie należy traktować jako zaburzenie procesu asocjacyjnego ze względu na kompulsywną koncentrację zachowania na zdobyciu substancji psychoaktywnej, jego nawrotowość i trwałość (Di Chiara, 1988, 1998, 1999). Analizując powyższe cechy autor wnioskuje, że nadmierna dominacja sygnałów pierwotnie obojętnych, które nabrały cech wzmacniających przez kojarzenie z nagrodą (bodźcem bezwarunkowym) może być przyczyną uzależnienia. Szczególna rola dopaminy w tym mechanizmie związana jest z jej funkcją przekaźnika procesów motywacyjnych i uczenia asocjacyjnego, prowadzącego do powstawania wzmocnień wtórnych.

Robert Cloninger – autor kolejnej teorii dotyczącej udziału układu dopaminergicznego w procesach motywacyjnych bierze również pod uwagę czynniki genetyczne, które jak wynika z badań bliźniąt i rodzin, stanowią w około 40–60% o wystąpieniu uzależnienia. Podstawą psychobiologicznego modelu osobowości Cloningera (Cloninger 1994a, 1994b) jest założenie o modulującym wpływie systemów neurotransmisji na rozwinięcie się określonych cech osobowości. Zgodnie z założeniami tego modelu osobowość składa się z genetycznie uwarunkowanego (ekspresja i budowa receptorów, transporterów i enzymów syntetyzujących i rozkładających neuroprzekaźniki) temperamentu i środowiskowo zdeterminowanego charakteru. Biologiczną bazą dla rozwoju osobowości jest temperament, rozumiany jako indywidualny wzorzec reakcji emocjonalnych na bodźce ze środowiska i umiejętności (Cloninger, Svrakic i Przybeck, 1993). Osobnicze różnice w temperamencie są związane z różnicami w budowie i połączeniach w obrębie układu limbicznego. Poszukiwanie nowości (*novelty seeking*) jest miarą temperamentu oznaczającym tendencję do aktywnego reagowania na nowe bodźce, a co najciekawsze, pozostaje on w relacji do układu dopaminergicznego. Za marker genetyczny poszukiwania nowości uważa się gen kodujący receptor dopaminy D4 – *DRD4* (Noble, Ozkaragoz, Ritchie i wsp., 1998). Gen *DRD4* (nazywany „genem ryzyka” lub „mocnych wrażeń”) ulega ekspresji w korze czołowej i przedczołowej, jądrze migdałowatym, podwzgórzu, wzgórze i hipokampie. Polimorfizm o szczególnym wpływie na omawianą cechę jest zmiennością typu VNTR (zmienna liczba powtórzeń tandemowych) 2–11 powtórzeń 48 par zasad (Van Tol, Bunzow, Guan i wsp., 1991). Wykazano asocjację występowania wyższej liczby powtórzeń (powyżej 7) z wyższymi wartościami w skali poszukiwania nowości, co może być związane z predyspozycją do poszukiwania

nagrody, na przykład w postaci zwiększonego spożycia substancji uzależniającej (Laucht, Becker, El-Faddagh i wsp., 2005; Sander, Harms, Duefu i wsp., 1997). Szczególnie istotny jest fakt, że obecność alleli zawierających ponad 7 powtórzeń wiąże się ze spadkiem powinowactwa receptora do cząsteczki dopaminy, więc zachowanie optymalnego samopoczucia wymaga uwolnienia większych ilości dopaminy (Benjamin, Li, Patterson i wsp., 1996; Ebstein, Novick, Umansky i wsp., 1996).

U osób uzależnionych potrzeba poszukiwania silnych wrażeń może być silnym predykatorem uzależnień, co dotyczy szczególnie osób, które uzależniają się w młodym wieku (Gabel, Stallings, Shmits i wsp., 1999; Galen, Henderson i Whitman, 1997). Co więcej, osoby poszukujące doznań częściej będą wykazywać zachowania nie akceptowane społecznie, ponieważ dostarczają one więcej stymulacji (Miklewska, 2000).

Podsumowanie

Uzależnienie (zespół zależności) jest złożoną chorobą OUN, którą charakteryzuje przymus poszukiwania i przyjmowania substancji psychoaktywnej. Jest to choroba przewlekła, która charakteryzuje się nawrotami, występującymi nawet po długich okresach abstynencji. Uzależnienie związane jest z zaburzeniami w funkcjonowaniu między innymi układu nagrody, który zaangażowany jest w regulację zachowań apetytywnych. Szczególnie istotną rolę w funkcjonowaniu układu nagrody pełni dopamina, a zwłaszcza neurony dopaminergiczne zlokalizowane w obrębie układu limbicznego. Rola dopaminy w rozwijaniu się uzależnienia związana jest z jej związkiem z uczeniem asocjacyjnym i kontrolą zachowań popędowo-motywacyjnych.

Piśmiennictwo u Autora.