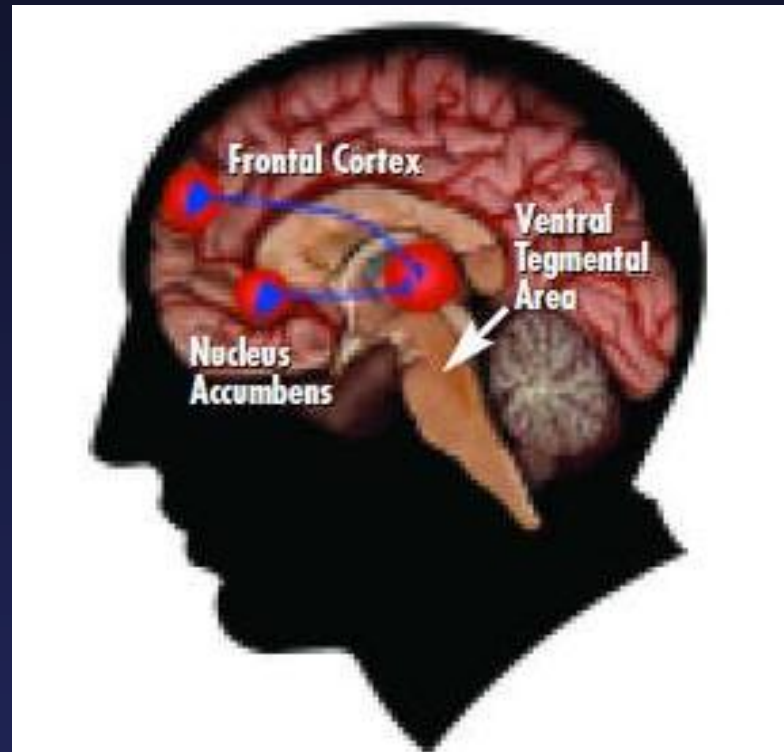


Το κύκλωμα ανταμοιβής



Αλεξία-Βικτώρια Πολυσιδή, PhD
Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημία Αθηνών
Επιστημονικός Συνεργάτης
Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Θέματα που θα αναπτυχθούν

– Ανταμοιβή

- Τί είναι η ανταμοιβή?
- Το κύκλωμα της ανταμοιβής

– Ανταμοιβή → Εθισμός

- Αλληλεπίδραση με το σύστημα του στρες
- Ουσιοεξάρτηση
- Αδηφαγική διαταραχή – εθισμός στην τροφή/

Ανταμοιβή

– Φυσικοί ενισχυτές

- Τροφή
- Νερό
- Σεξ
- Χάδια



– «Συνθετικοί» ενισχυτές

- Εξαρτησιογόνες ουσίες



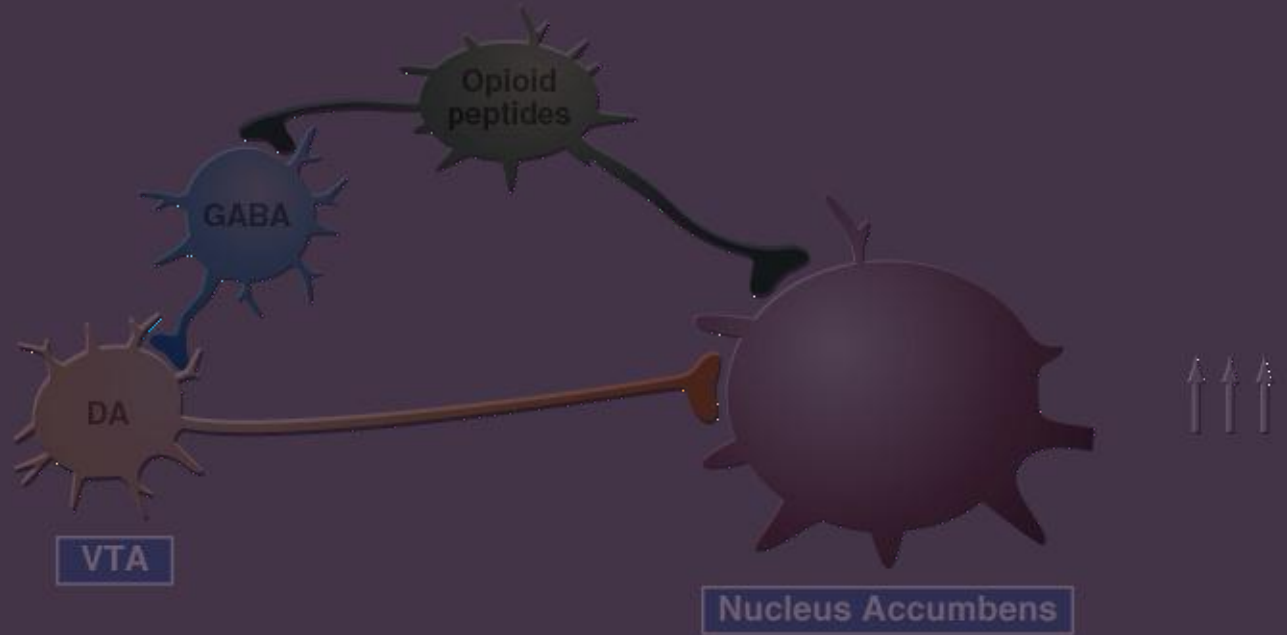
Το συναίσθημα της ευχαρίστησης
ΕΝΙΣΧΥΕΙ τη συμπεριφορά
(π.χ. λήψη τροφής/ουσιών)

Βασική Ορολογία

Θετική ενίσχυση (positive reinforcement): η διαδικασία όπου η παρουσίαση ενός ερεθίσματος (εθιστική ουσία) αυξάνει την πιθανότητα μιας αντίδρασης (διαδικασία μη εξαρτημένης λήψης ουσιών; non-dependent drug taking paradigms).

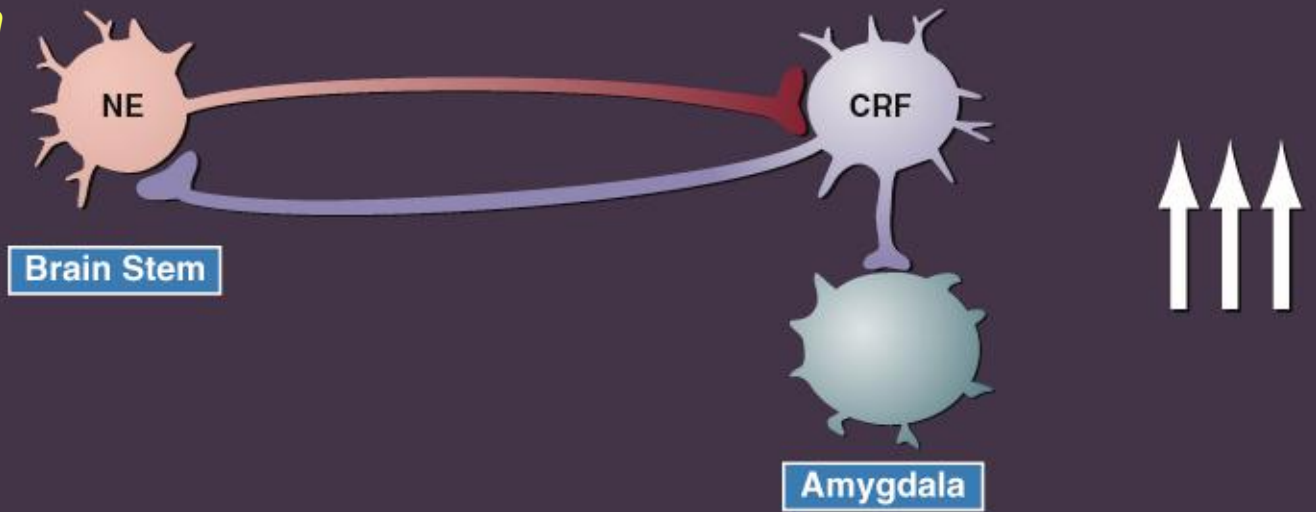
Αρνητική ενίσχυση (negative reinforcement): η διαδικασία όπου η απόσυρση ενός δυσάρεστου ερεθίσματος (η αρνητική συναισθηματική κατάσταση της στέρησης) αυξάνει την πιθανότητα μιας αντίδρασης (λήψη ουσιών στα πλαίσια της εξάρτησης; dependence-induced drug taking)

Θετική ενίσχυση

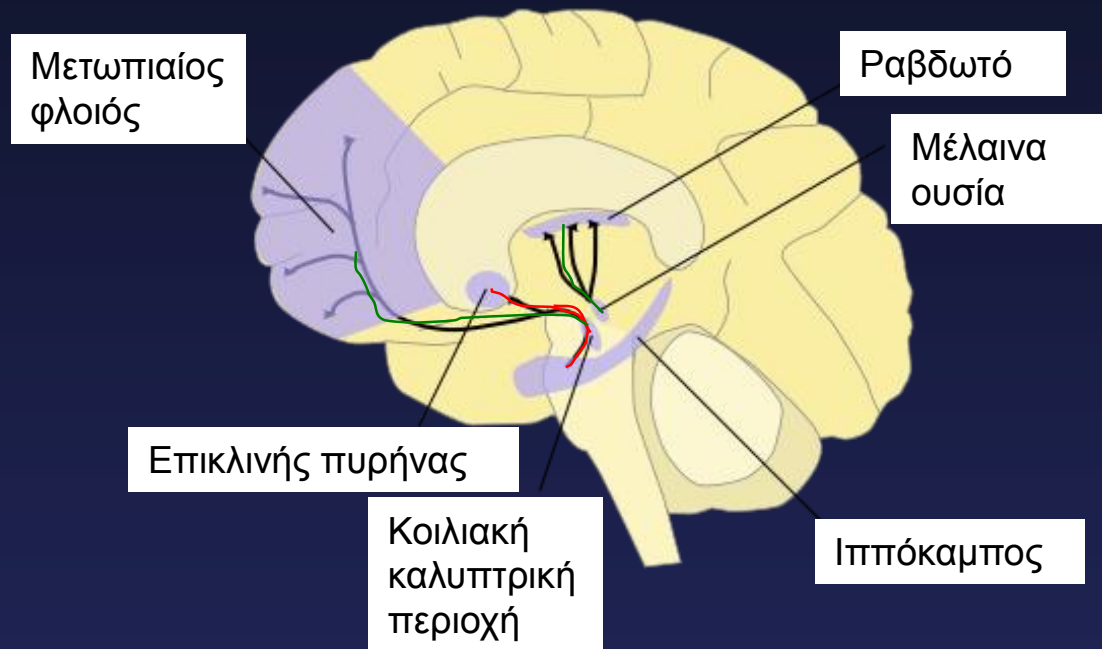


Εξαρτημένη λήψη

Αρνητική ενίσχυση



Ο ρόλος της ντοπαμίνης (DA) στην ανταμοιβή

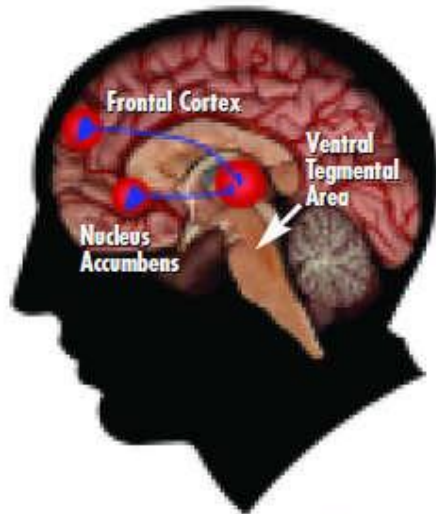


- Η μελαινораβδωτή οδός → κινητικότητα
- Η μεσοφλοιώδη οδός → γνωστικές λειτουργίες
- **Η μεσομεταιχμιακή οδός → κίνητρα & ανταμοιβή**

Φυσικοί & συνθετικοί ενισχυτές αυξάνουν την ντοπαμίνη

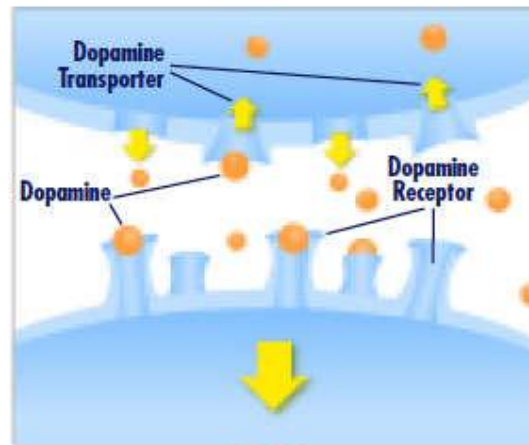
DRUGS OF ABUSE TARGET THE BRAIN'S PLEASURE CENTER

Brain reward (dopamine) pathways

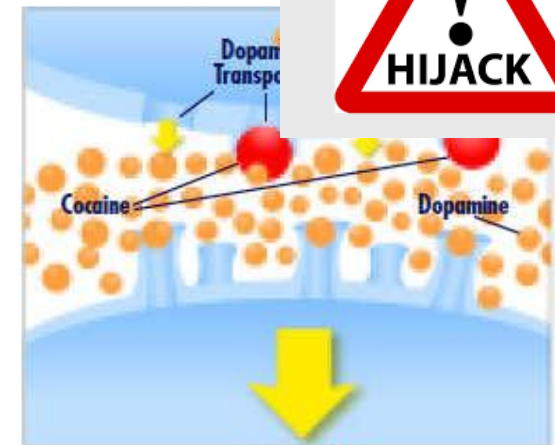


These brain circuits are important for natural rewards such as food, music, and sex.

Drugs of abuse increase dopamine



FOOD



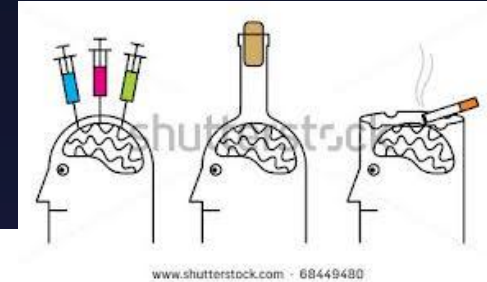
COCAINE



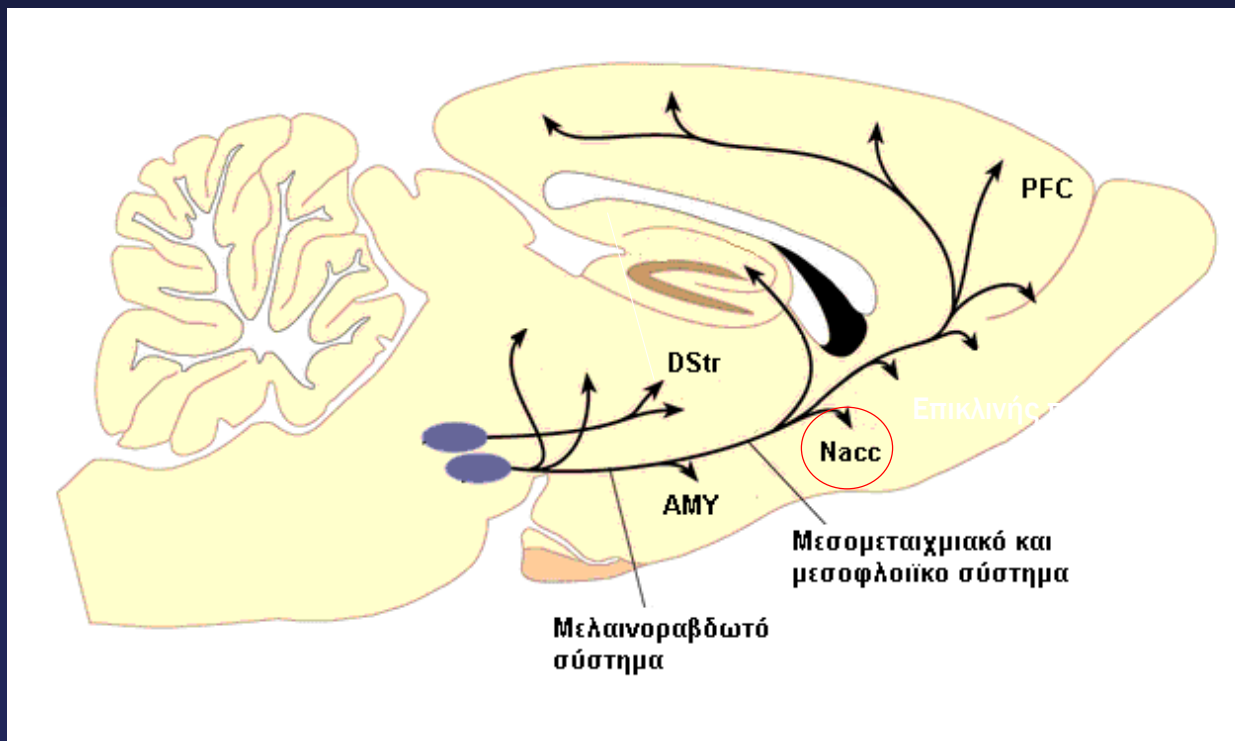
Typically, dopamine increases in response to natural rewards such as food. When cocaine is taken, dopamine increases are exaggerated, and communication is altered.

Όλα τα εξαρτησιογόνα αυξάνουν την ντοπαμίνη στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος →

Ενισχυτικές ιδιότητες

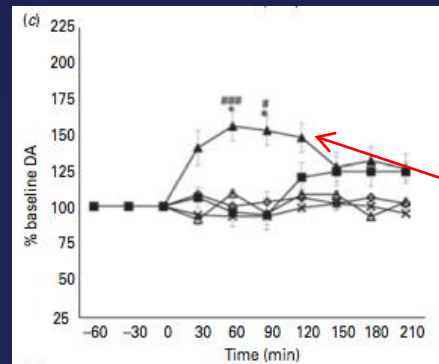
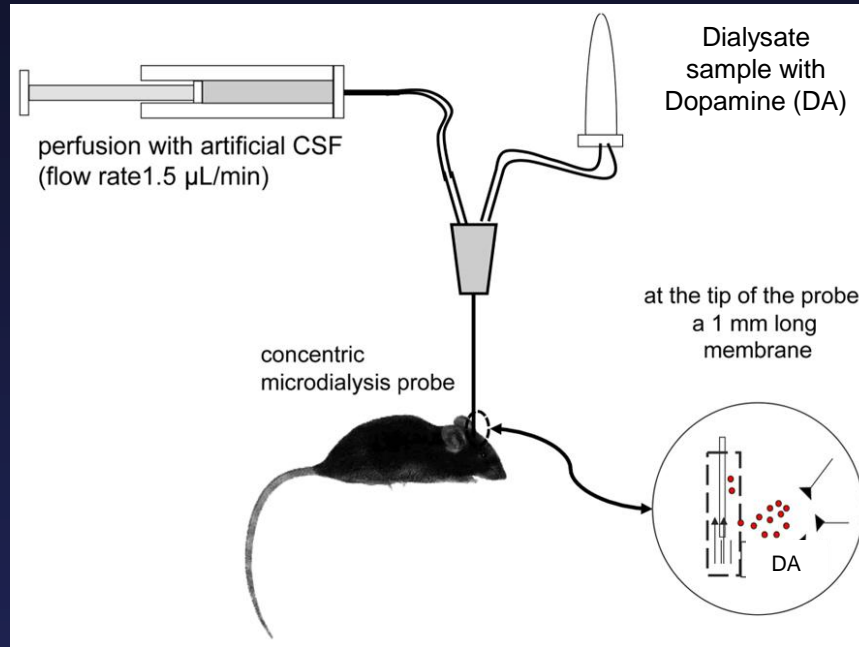
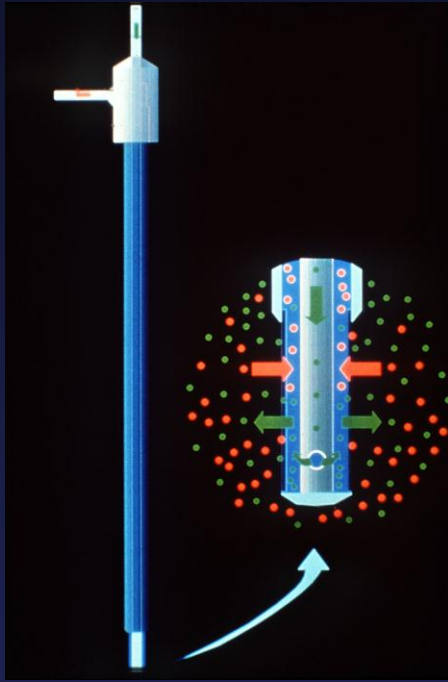


- Άμεσα – διεγερτικά ΚΝΣ (π.χ. αμφεταμίνη, κοκαΐνη)
- Έμμεσα – αλκοόλη, νικοτίνη, μορφίνη, βαρβιτουρικά, κάνναβη



ΟΞΕΙΑ
ΦΑΣΗ

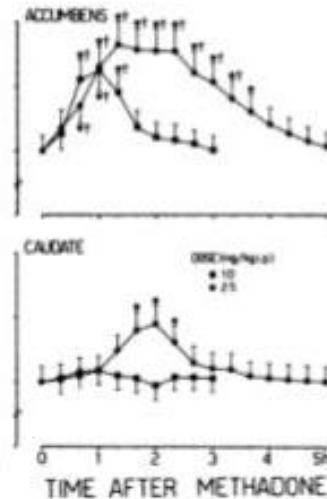
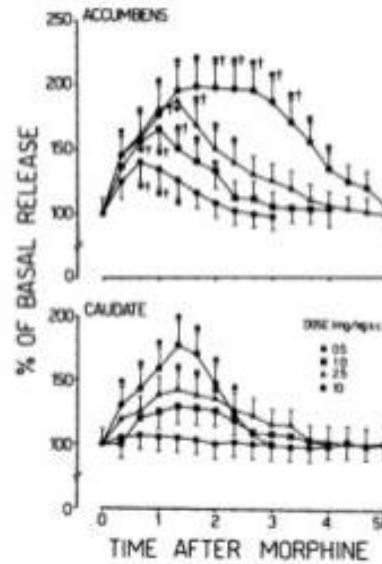
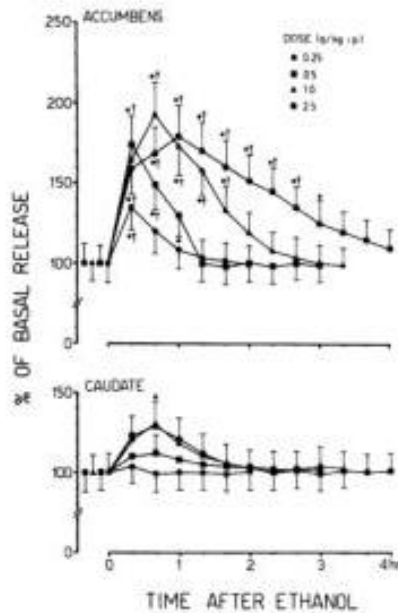
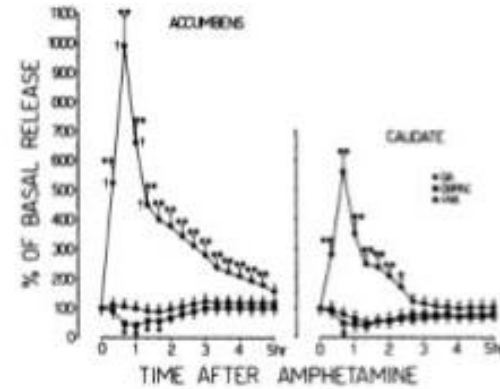
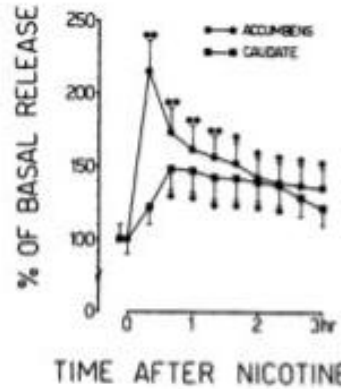
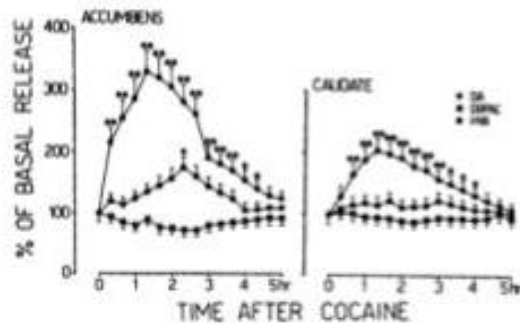
in vivo μικροδιαπίδυση για την μέτρηση εξωκυττάριας απελευθέρωσης ντοπαμίνης



Polissidis et al. 2013

Αύξηση της ντοπαμίνης με κανναβινοειδές σε επίμυες

Όλες οι εξαρτησιογόνες ουσίες αυξάνουν την ντοπαμίνη



Di Chiara & Imperato, 1988

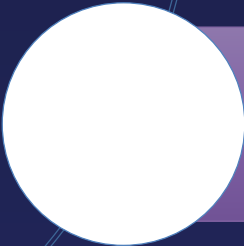
Ο ρόλος της ντοπαμίνης στην ανταμοιβή & ουσιοεξάρτηση



Η απελευθέρωση της ντοπαμίνης συμμετέχει στις ενισχυτικές ιδιότητες εξαρτησιογόνων ουσιών.



Η κατάχρηση ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απελευθέρωση της ντοπαμίνης.

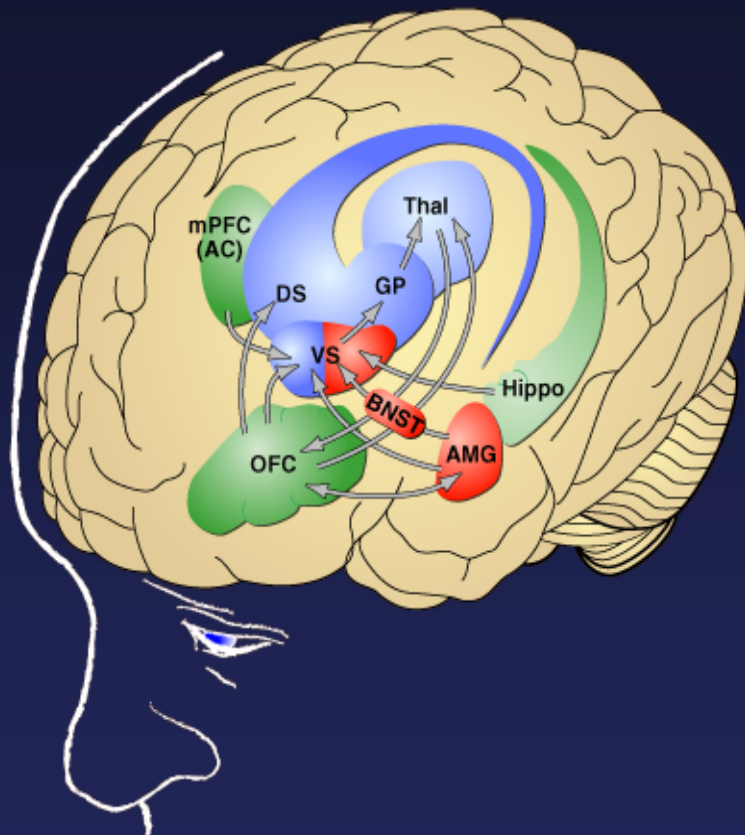


Σε φάση στέρησης, μειώνεται ο αριθμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων & η απελευθέρωση της ντοπαμίνης → υποτροπή;

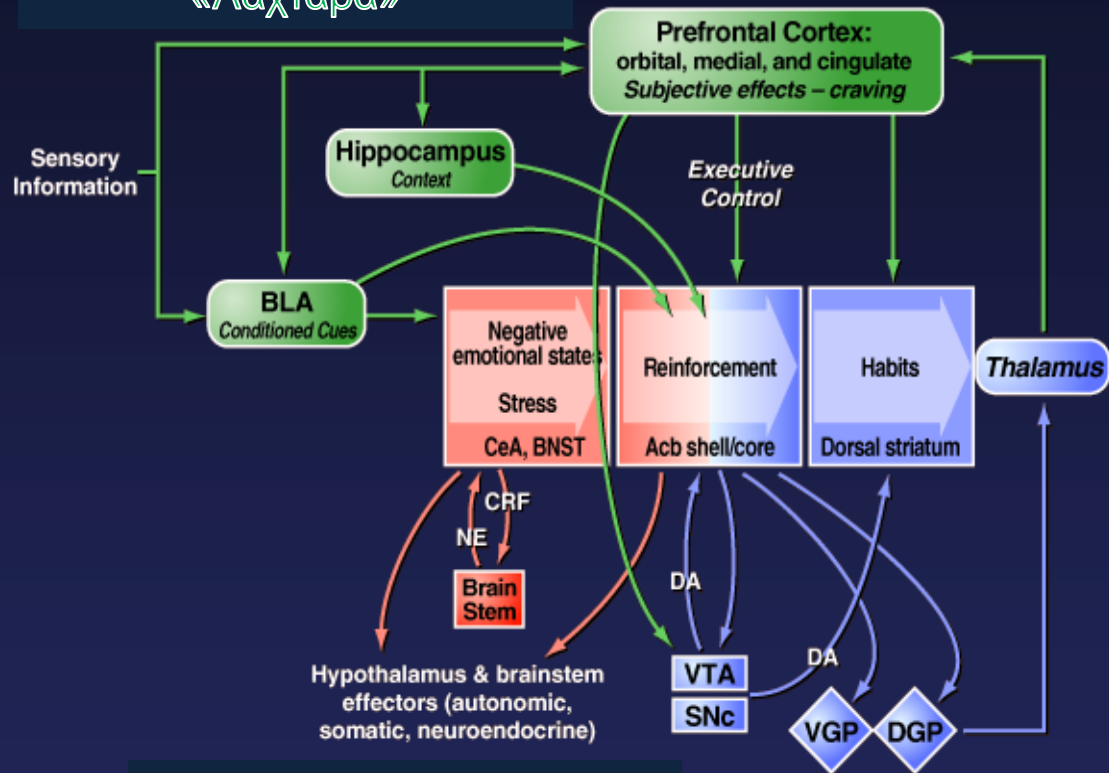
Εθισμός = ασθένεια

- Μία χρόνια υποτροπιάζουσα ασθένεια του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από:
 - Καταναγκαστική αναζήτηση & χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών ή άλλων ενισχυτών, παρά τις δυσμενείς τους συνέπειες.
 - Απώλεια ελέγχου στον περιορισμό της πρόσληψης & εμφάνιση αρνητικής συναισθηματικής κατάστασης (π.χ. δυσφορία, άγχος, ευερεθιστότητα) όταν εμποδίζεται η πρόσβαση στην ουσία
- Αλλάζει τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου
- Οδηγεί σε συμπεριφορές που βλάπτουν τον χρήστη

Το νευροκύκλωμα του εθισμού



Απάσχοληση/προσμονή
«Λαχτάρα»



Στέρηση/
Αρνητική συναισθηματική
κατάσταση

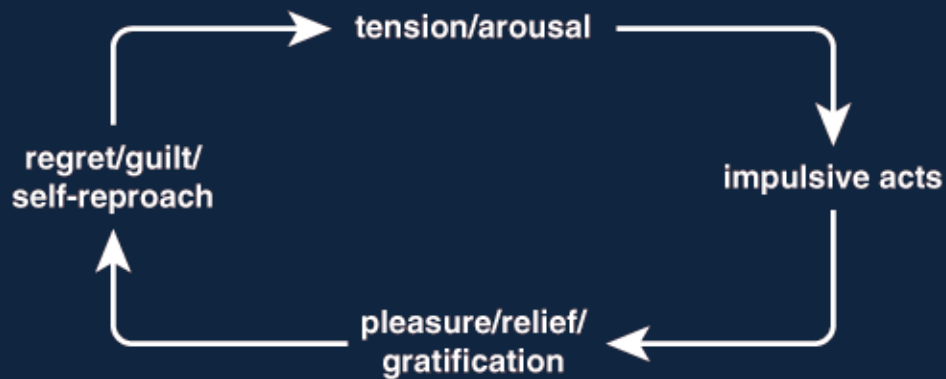
Binge/Μέθη

Εθισμός σε εξαρτησιογόνες ουσίες

Ο Εθισμός είναι ένα χρόνια υποτροπιάζον σύνδρομο.

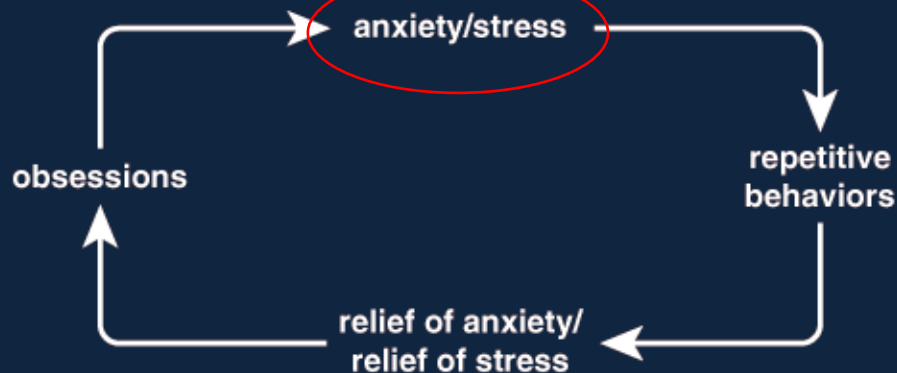
→ Διαταραχή ελέγχου παρορμητικότητας που συσχετίζεται με την **θετική ενίσχυση** και εξελίσσεται σε ψυχαναγκαστική διαταραχή που συσχετίζεται με **αρνητική ενίσχυση**

Διαταραχή ελέγχου παρορμητικότητας



Θετική Ενίσχυση

Ψυχαναγκαστική διαταραχή



Αρνητική Ενίσχυση

Οι φάσεις του κύκλου εθισμού

Απασχόληση
Προσδοκία

Απασχόληση/εμμονή με την απόκτηση
Επίμονα σωματικά & ψυχολογικά
προβλήματα

Επίμονη επιθυμία
Λήψη μεγαλύτερων
ποσοτήτων
από το προσδοκώμενο

ΕΘΙΣΜΟΣ

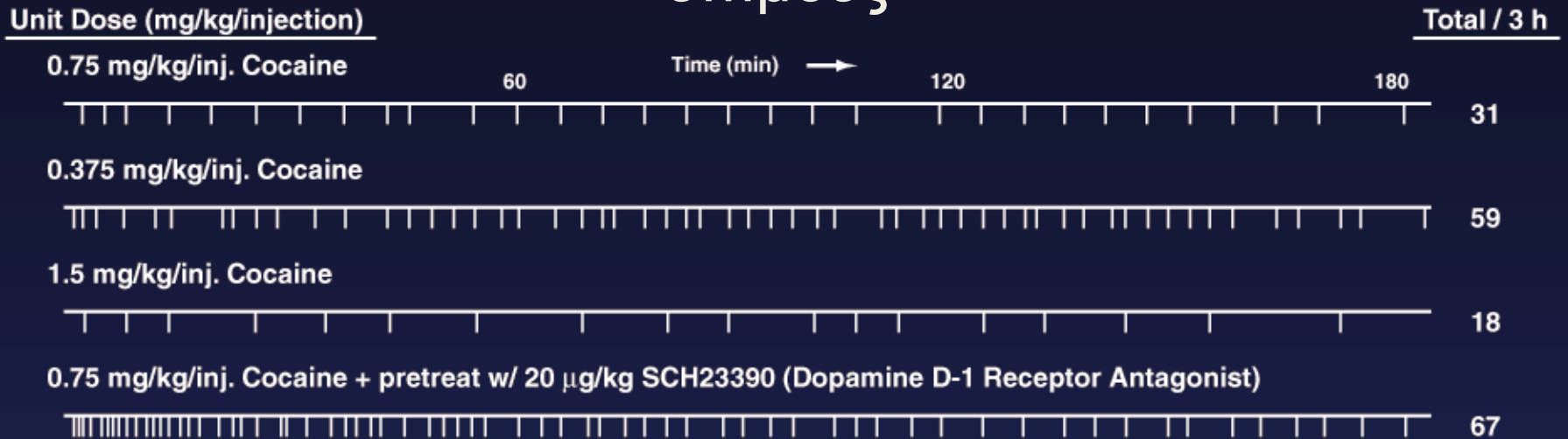
Στέρξη/
Αρνητική
συναισθηματική
κατάσταση

Binge/Μέθη

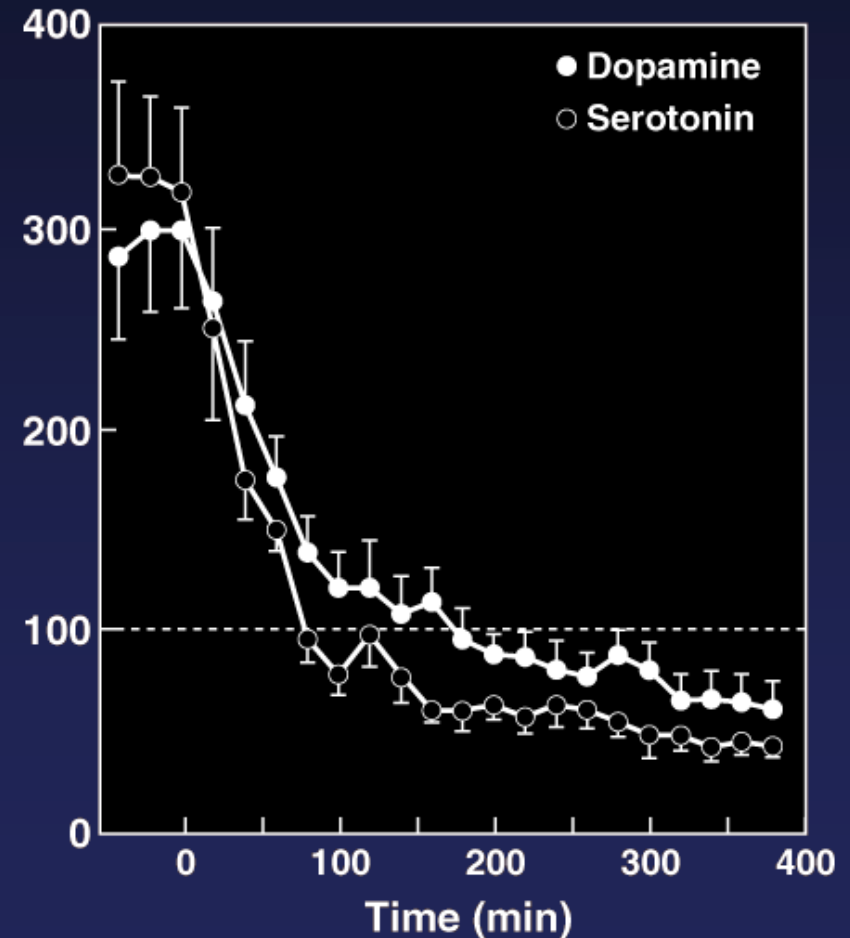
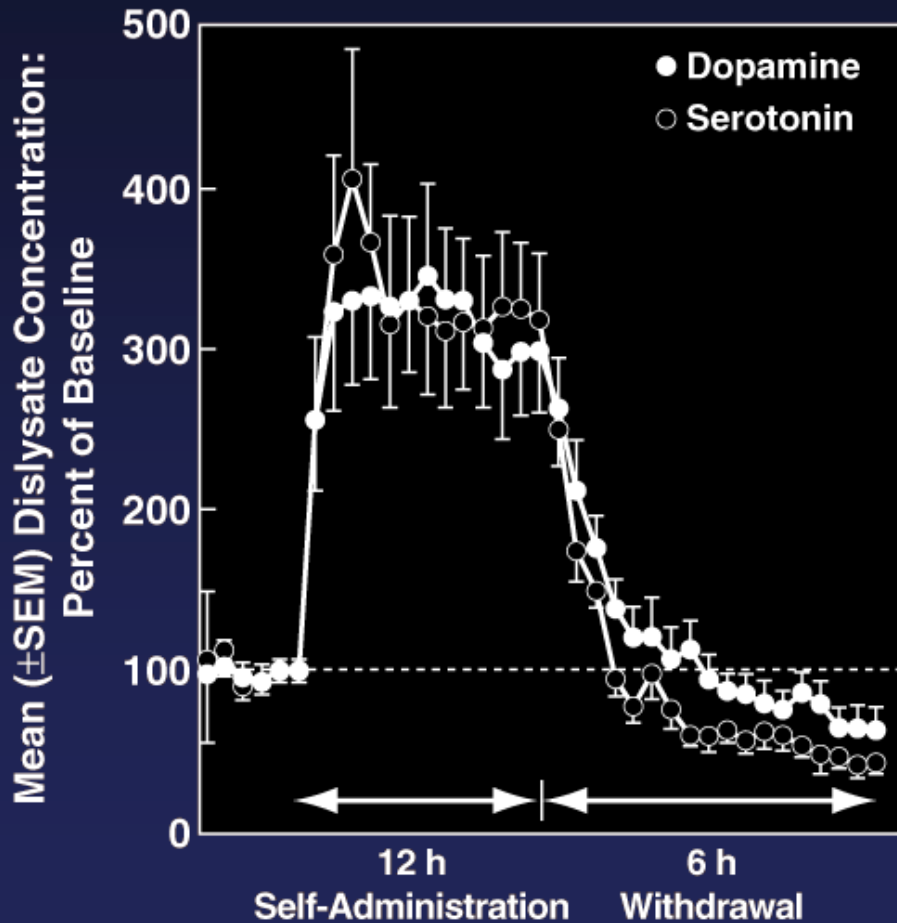
Ανοχή
Στέρξη
Αρνητικές συνέπειες στην
προσωπική & επαγγελματική ζωή

**Πως μελετάμε τα φαινόμενα εθισμού στο
εργαστήριο & στην κλινική?**

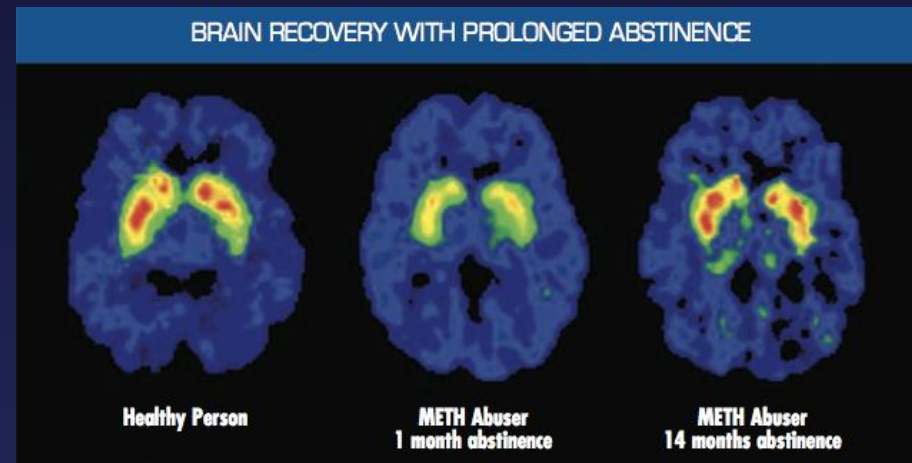
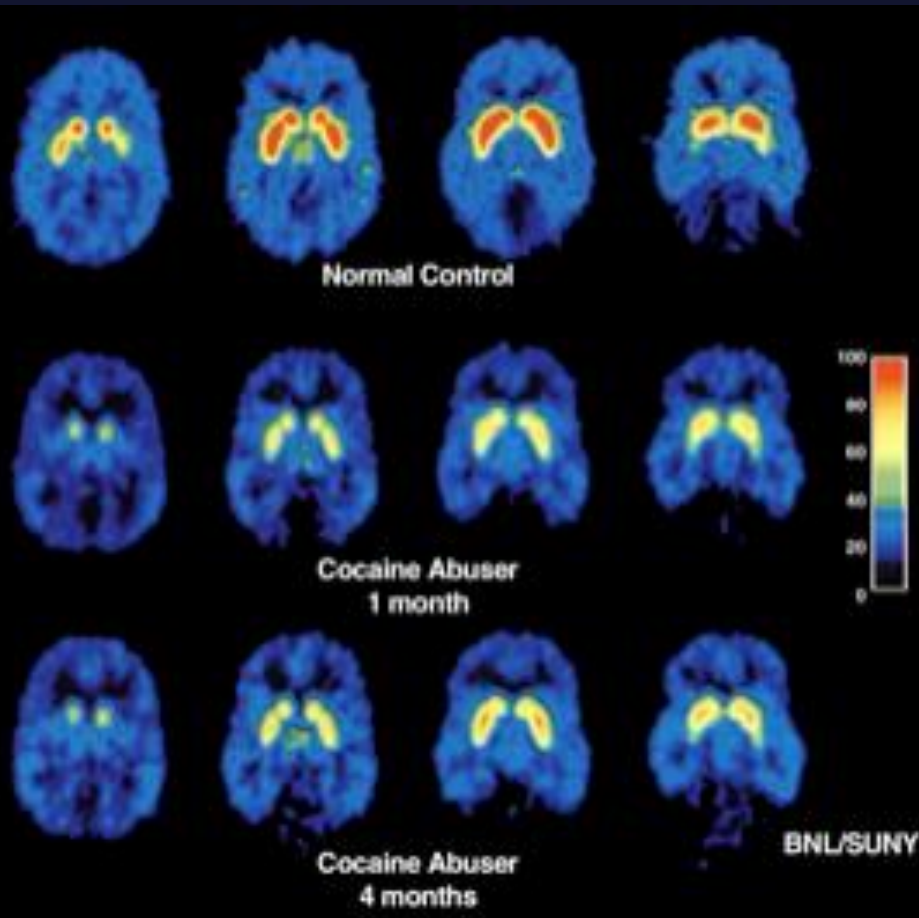
Πειραματικά μοντέλα: αυτοχορήγηση κοκαΐνης σε επίμυες



Εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης & σεροτονίνης στον επικλινή πυρήνα μετά από αυτοχορήγηση κοκαΐνης & στέρηση

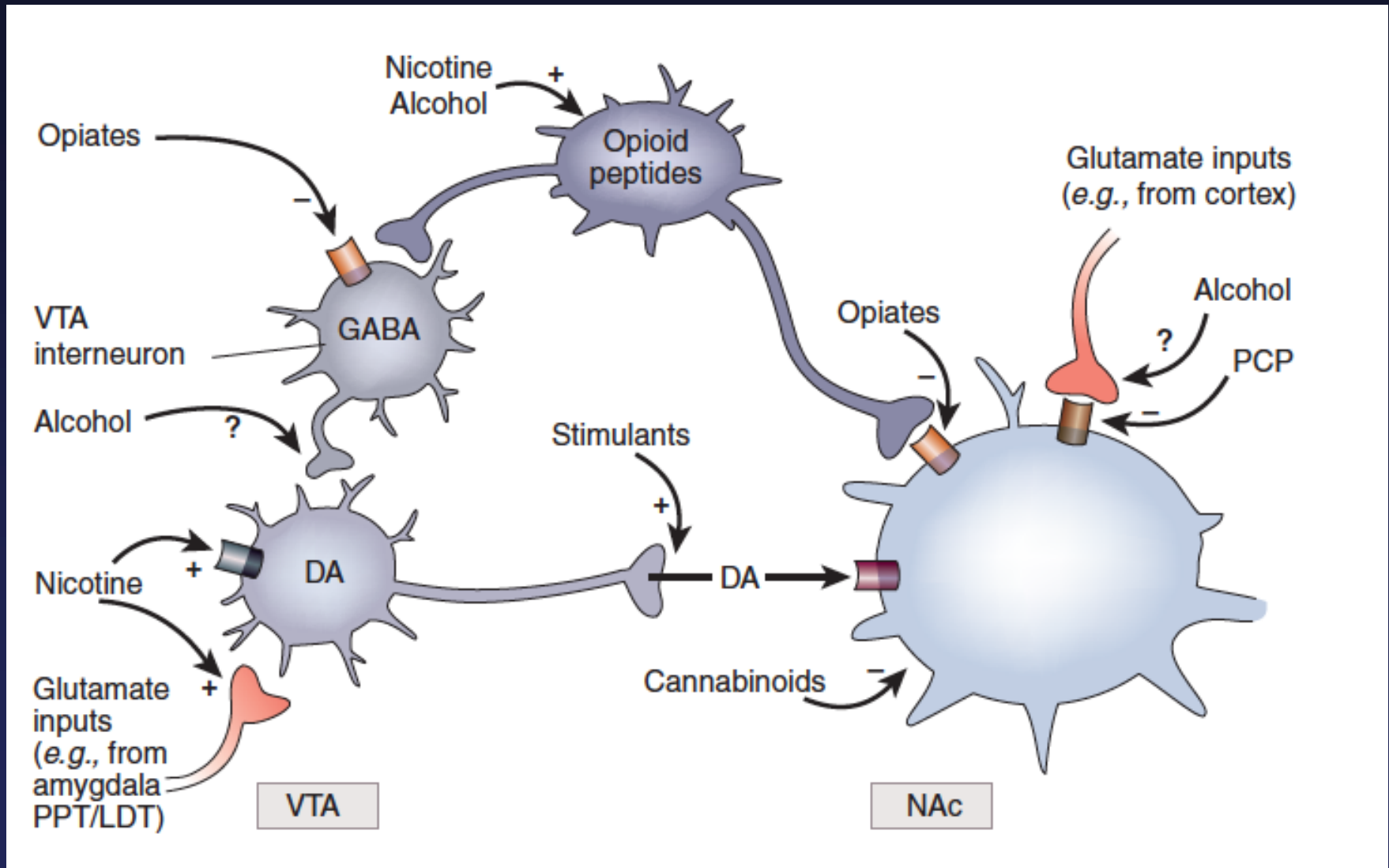


Μειωμένη δραστηριότητα του υποδοχέα της ντοπαμίνης D₂ σε χρήστη κοκαΐνης

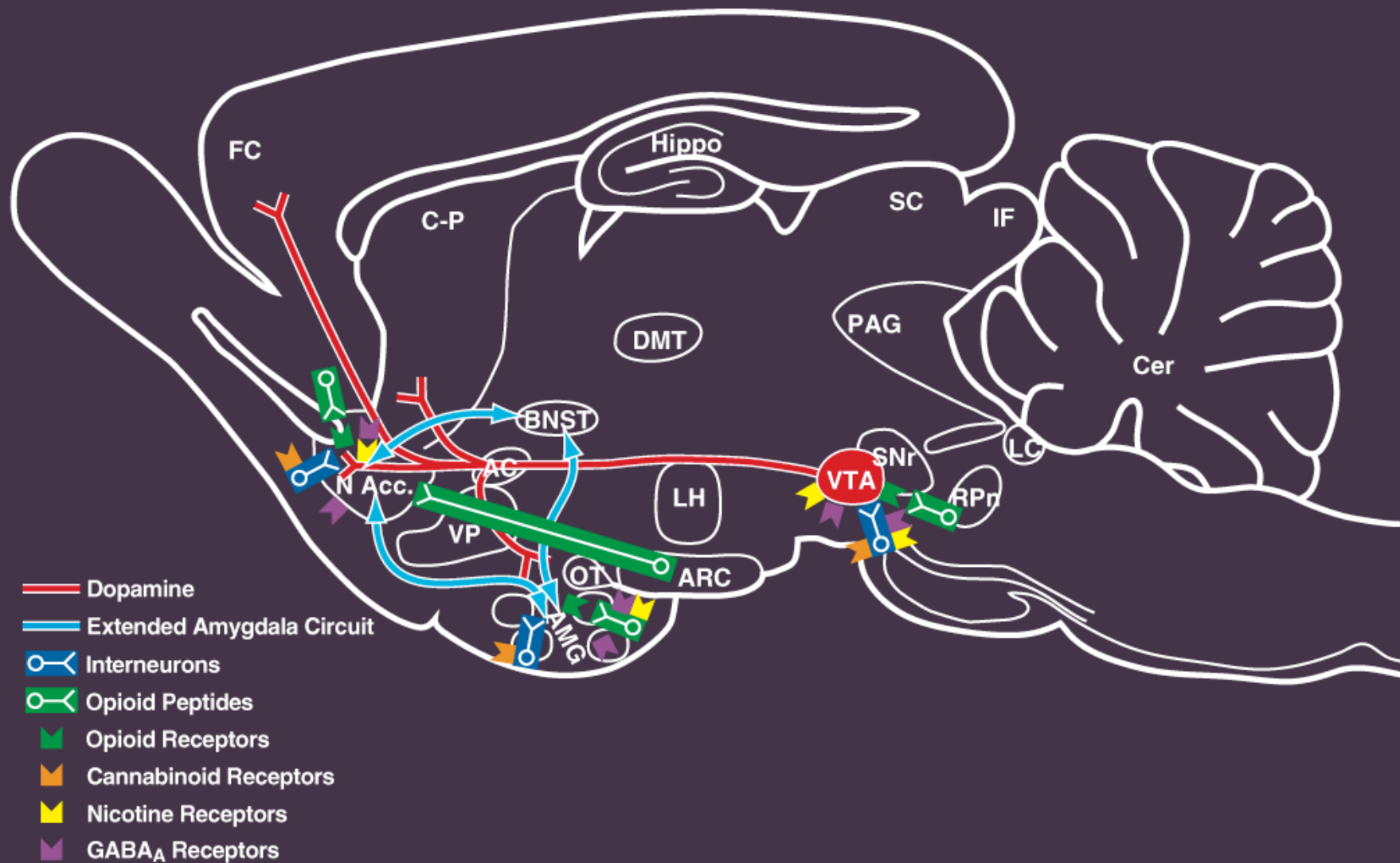


... αλλά η αποκατάσταση είναι εφικτή μετά από παρατεταμένη ανοχή

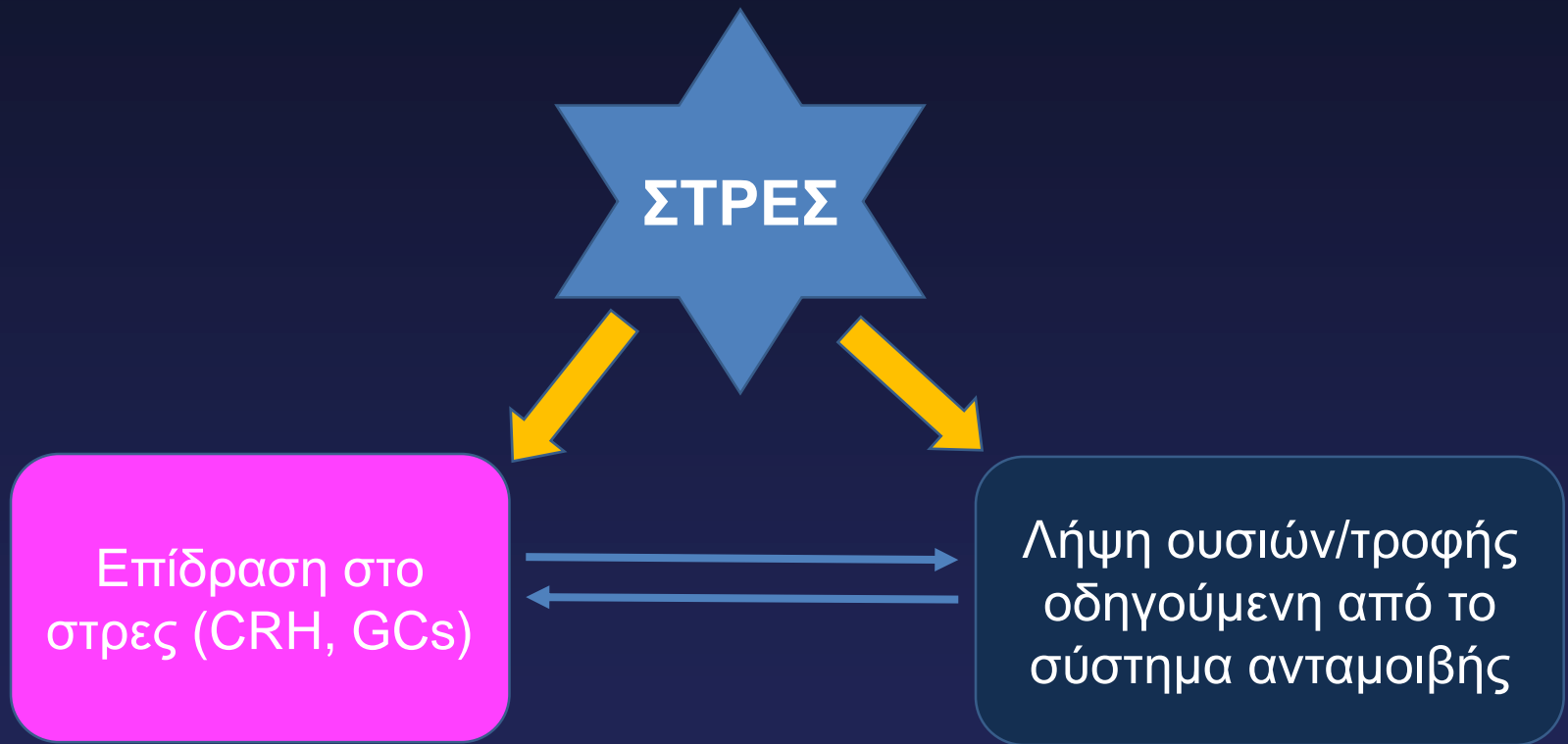
Συγκλίνουσες οξείες δράσεις των εξαρτησιογόνων ουσιών στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή & στον επικλινή πυρήνα



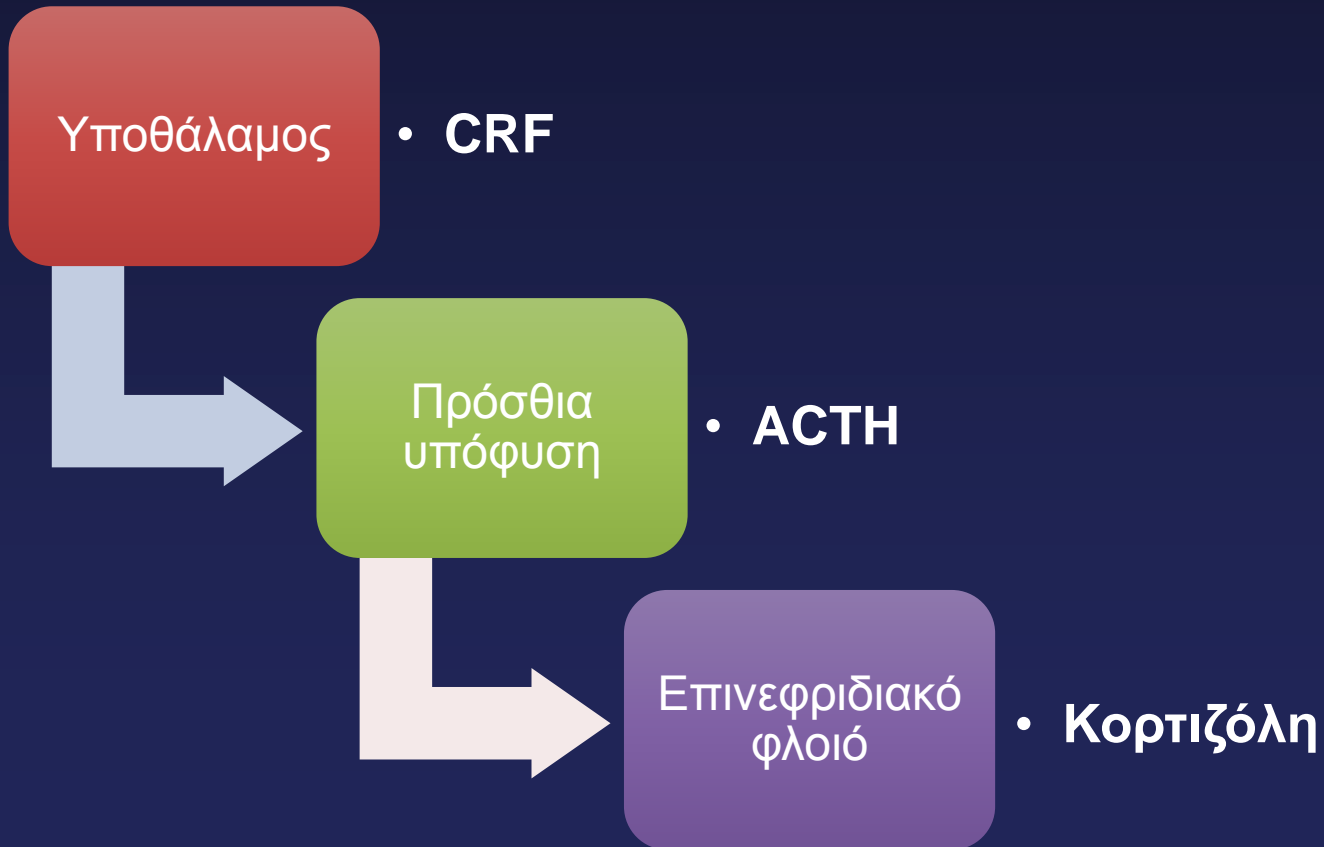
Νευροχημικό κύκλωμα της ανταμοιβής – ενισχυτών ιδιοτήτων των εξαρτησιογόνων ουσιών



Η σχέση μεταξύ στρες & ανταμοιβή



Ο «στρες» άξονας



Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

Στρες **1. Οξεία στέρηση:**

- της ουδού ανταμοιβής
 - αγχώδη συμπεριφορά
 - CRF στην αμυγδαλή
-

2. Καταναγκαστική χρήση ουσιών που οδηγεί σε εξάρτηση

Δυσλειτουργία του συστήματος ανταμοιβής

Ενεργοποίηση των συστημάτων στρες: άξονας HPA (CRF), νοραδρεναλίνη & δυνορφίνη στην αμυγδαλή

3. Ενεργοποίηση των συστημάτων στρες-εγρήγορης

Αρνητική συναισθηματική κατάσταση

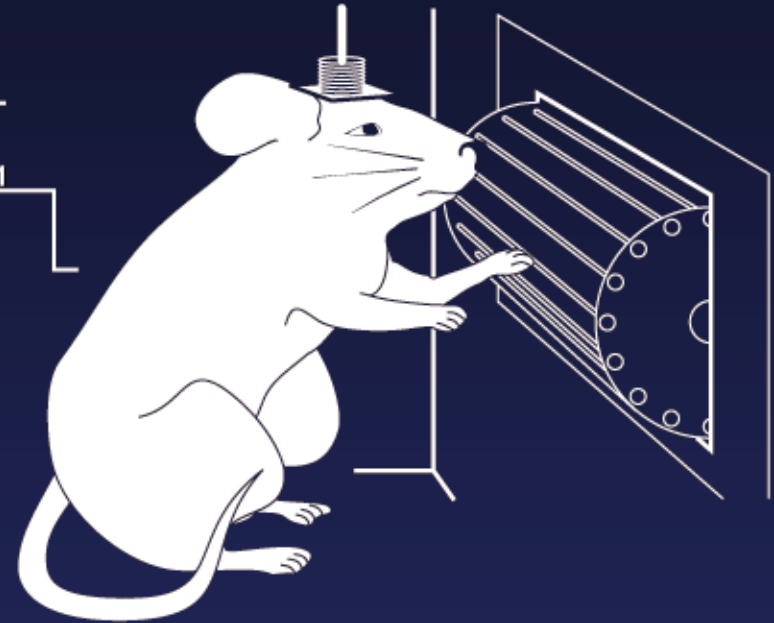
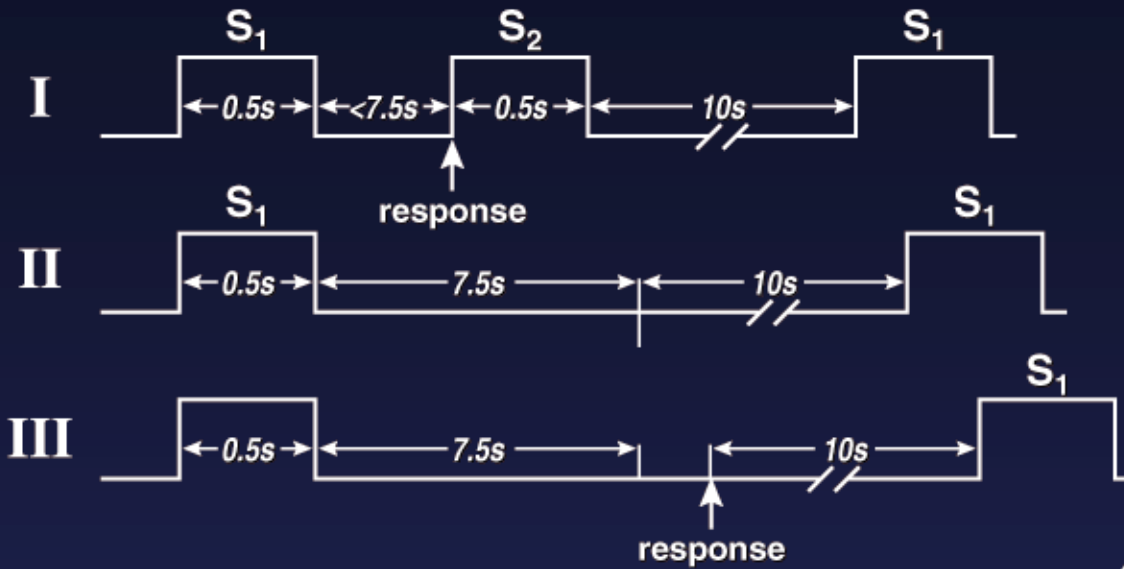
Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

Στρες

1. Οξεία στέρηση:

- της ουδού ανταμοιβής
 - αγχώδη συμπεριφορά
 - CRF στην αμυγδαλή
-

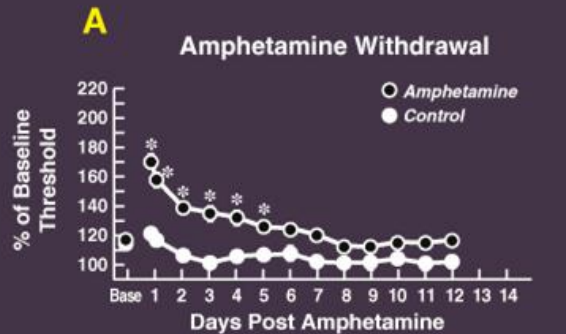
Ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός (ICSS): μέτρηση της ουδού ανταμοιβής



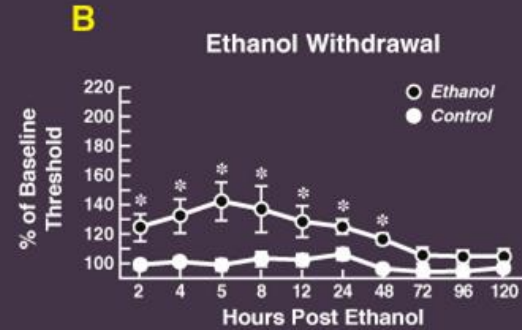
Current (μA)	Descending			Ascending			Descending			Ascending		
180	+	+	+				+	+	+	+	+	+
175	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
170	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
165	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
160	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-
155	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	162.5			167.5			157.5			167.5		

Threshold = 163.75 μA

Αύξηση της ουδοῦ ανταμοιβῆς με την δοκιμασία ICSS κατά τη διάρκεια της στέρησης



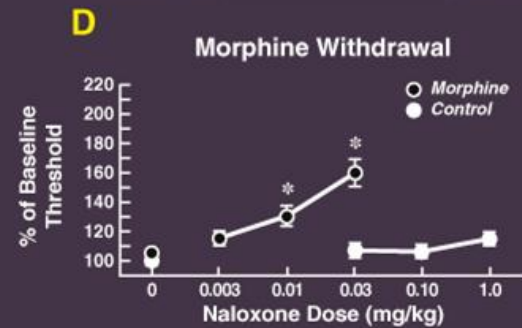
[Paterson *et al.*, *Psychopharmacology* 2000, 152:440]



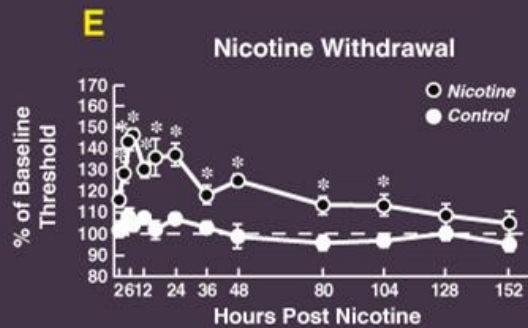
[Schulteis *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:5880]



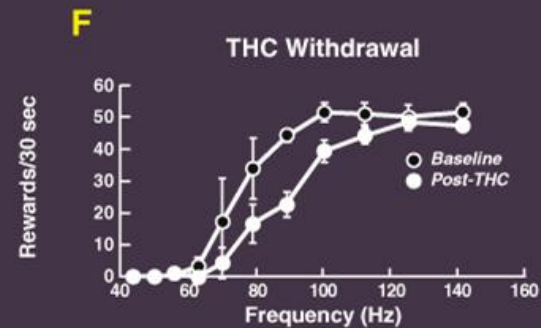
[Markou & Koob, *Neuropsychopharmacology* 1991, 4:17]



[Schulteis *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 271:1391]



[Epping-Jordan *et al.*, *Nature* 1998, 393:76]



[Gardner & Vorel, *Neurobiol Dis* 1998, 5:502]

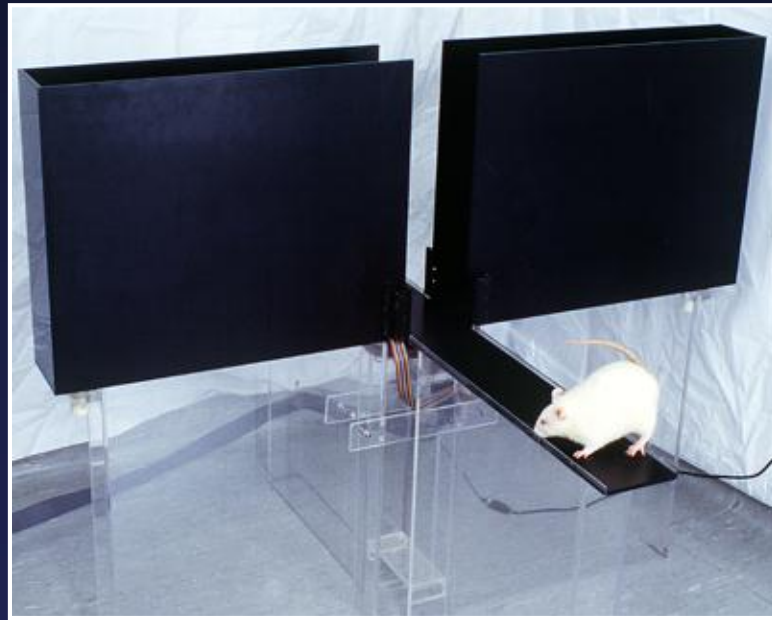
Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

Στρες

1. Οξεία στέρηση:

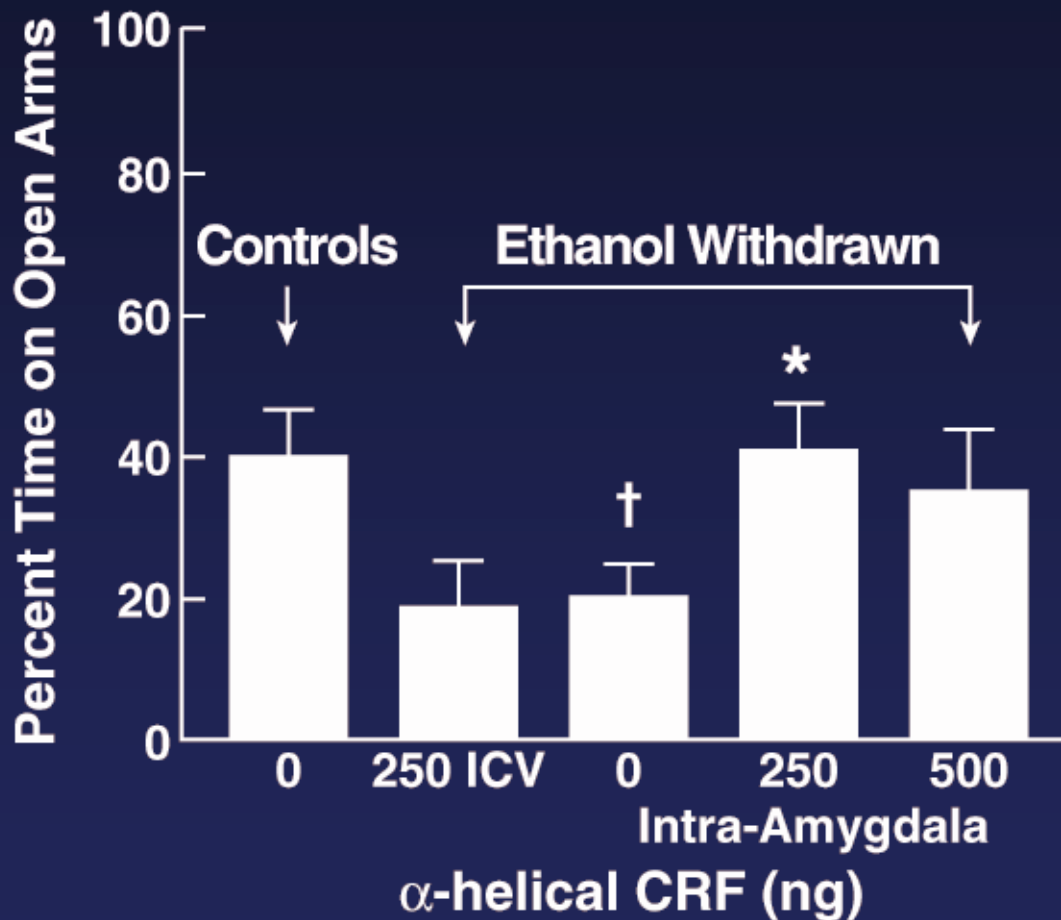
- της ουδού ανταμοιβής
 - **αγχώδη συμπεριφορά**
 - CRF στην αμυγδαλή
-

Μελέτη της αγχώδης συμπεριφοράς: Υπερυψωμένος Σταυροειδής Λαβύρινθος (Elevated Plus Maze)



- Αυθόρμητη συμπεριφορά προσέγγισης-αποφυγής
- Μέτρει: αγχώδης συμπεριφορά, δραστηριότητα, αξιολόγηση του ρίσκου
- Προβλεπτική αξία για αγχολυτικά φάρμακα

Χορήγηση ενός ανταγωνιστή του CRF στην αμυγδαλή αναστέλλει την αγχογόνο δράση της στέρησης από αλκοόλ



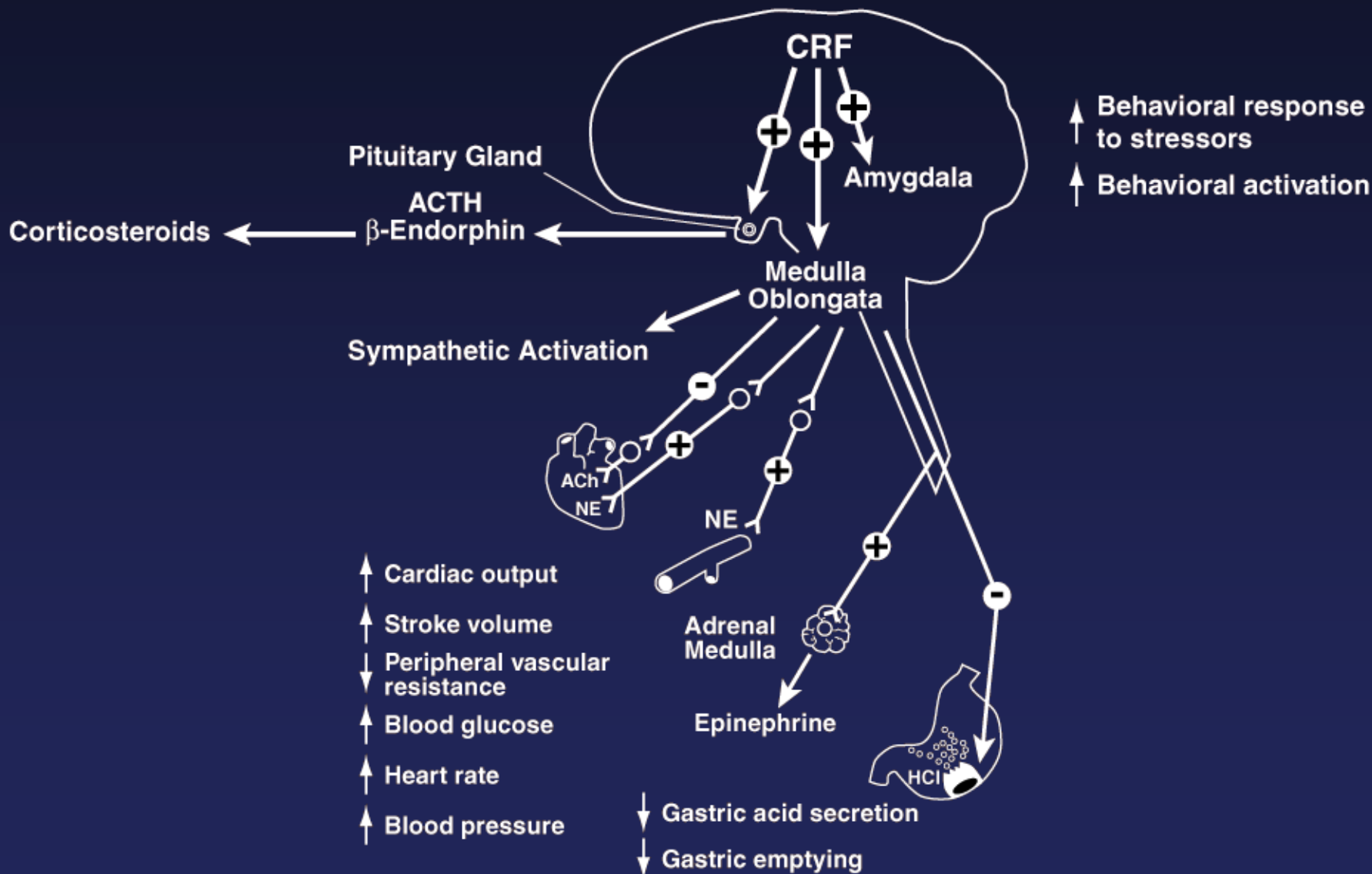
Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

Στρες

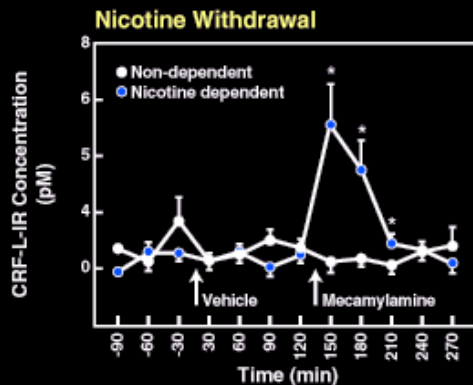
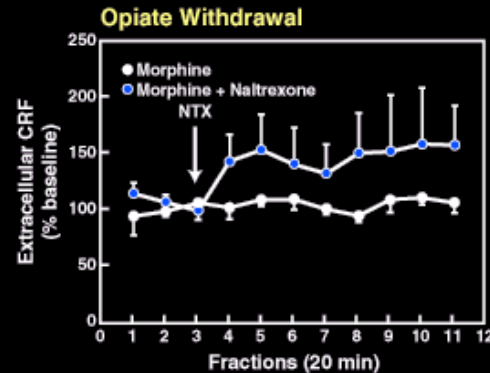
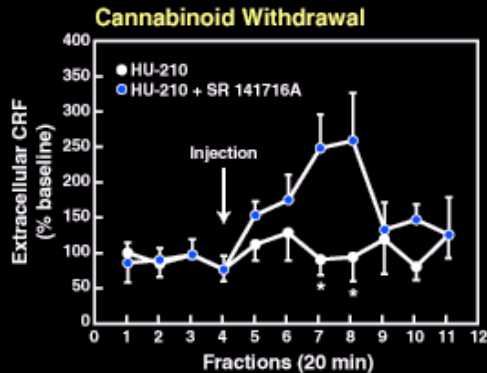
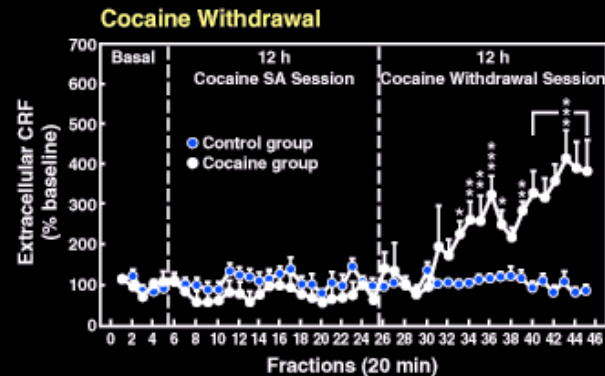
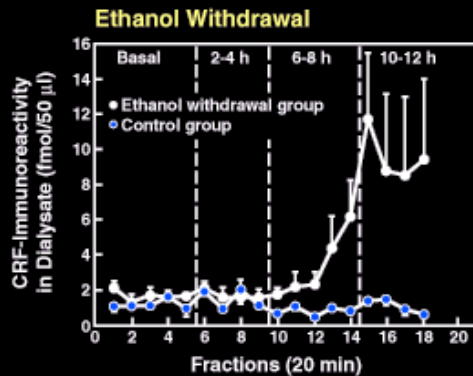
1. Οξεία στέρηση:

- της ουδού ανταμοιβής
 - αγχώδη συμπεριφορά
 - **CRF στην αμυγδαλή**
-

Δράσεις του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF) στο ΚΝΣ



Αύξηση των εξωκυττάριων επιπέδων CRF προκαλούμενη από τη στέρηση



Ethanol From: Merlo-Pich *et al.*, J Neurosci, 1995.

Cocaine From: Richter and Weiss, Synapse, 1999.

Cannabinoid From: Rodriguez de Fonseca *et al.*, Science, 1997.

Opiate From: Weiss *et al.*, Ann NY Acad Sci, 2001.

Nicotine From: George *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 2007.

Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

ΣΤΡΕΣ

2. Καταναγκαστική χρήση ουσιών που οδηγεί σε εξάρτηση

Δυσλειτουργία του συστήματος ανταμοιβής

Ενεργοποίηση των συστημάτων στρες: άξονας HPA (CRF), νοραδρεναλίνη & δυνορφίνη στην αμυγδαλή

Νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στις ενισχυτικές ιδιότητες & στερητικό σύνδρομο των εξαρτησιογόνων ουσιών

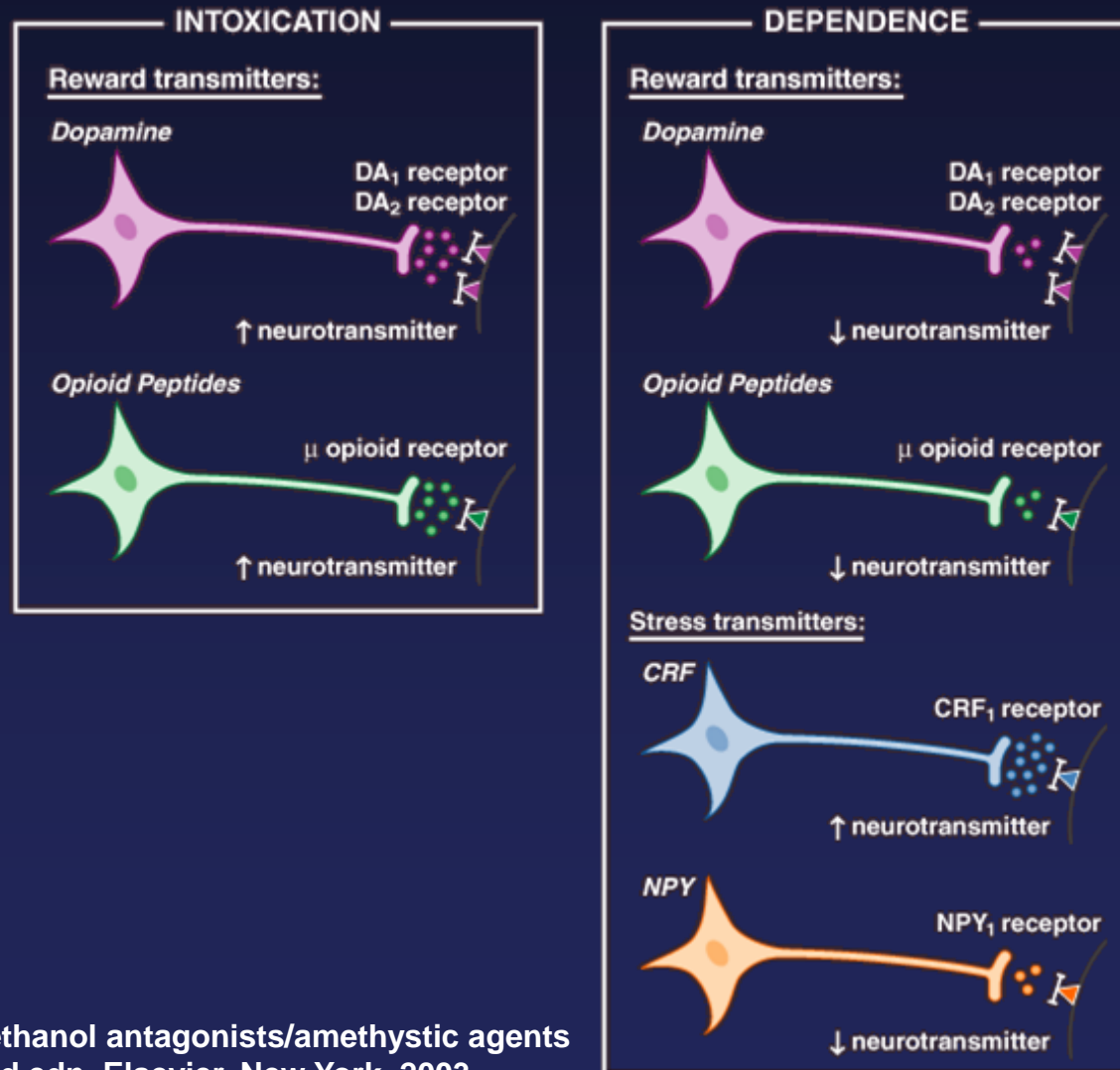
Θετικές ηδονικές δράσεις

- Ντοπαμίνης
- Οπιοειδών
- Σεροτονίνης
- GABA

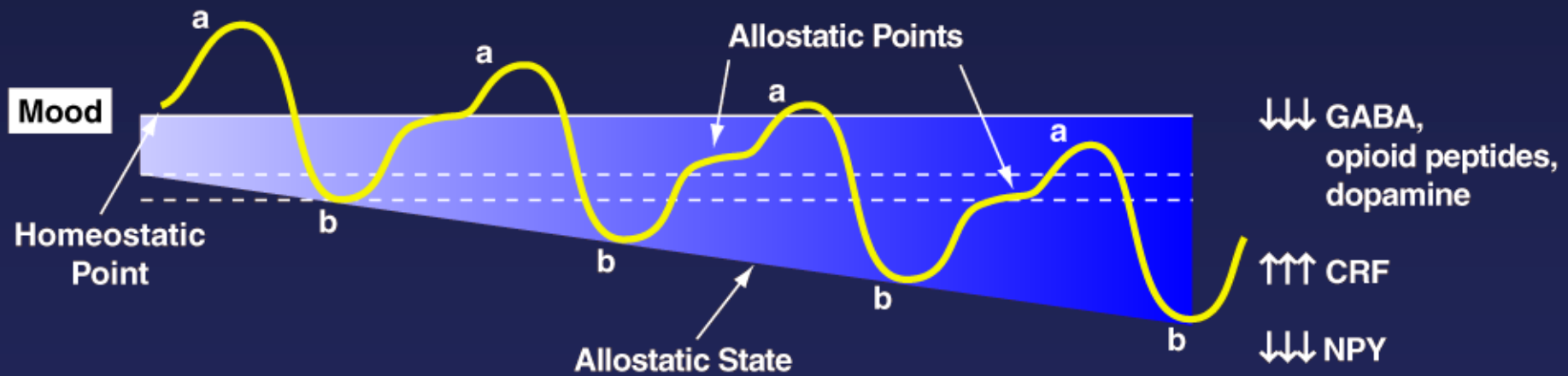
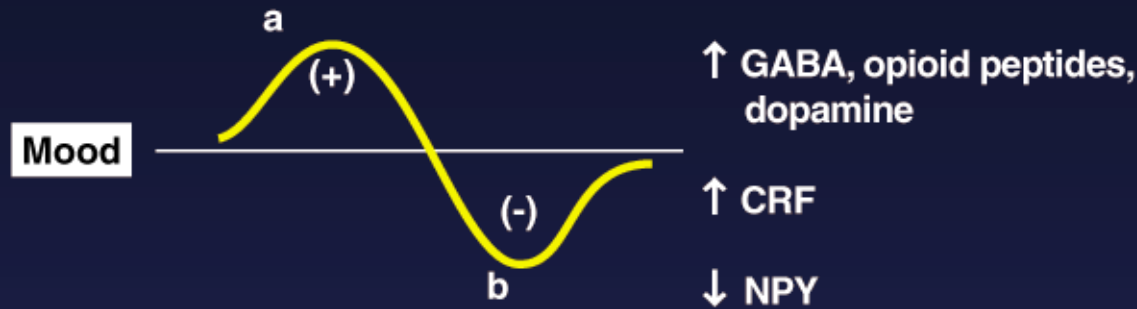
Αρνητικές ηδονικές δράσεις της στέρησης

- Ντοπαμίνης - "δυσφορία"
- Οπιοειδών - πόνος
- Σεροτονίνη - "δυσφορία"
- GABA - άγχος, κρίσεις πανικού

Νευροχημικές αλλαγές που συσχετίζονται με τη μετάβαση από **χρήση** → **εξάρτηση**



Αλλαγές στη διάθεση που συσχετίζονται με τη μετάβαση στον εθισμό



Νευροδιαβιβαστές του **στρες** που εμπλέκονται
στο κίνητρο για χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών

□ Δυνορφίνη → «δυσφορία»

□ CRH → στρες

□ νοραδρεναλίνη → στρες

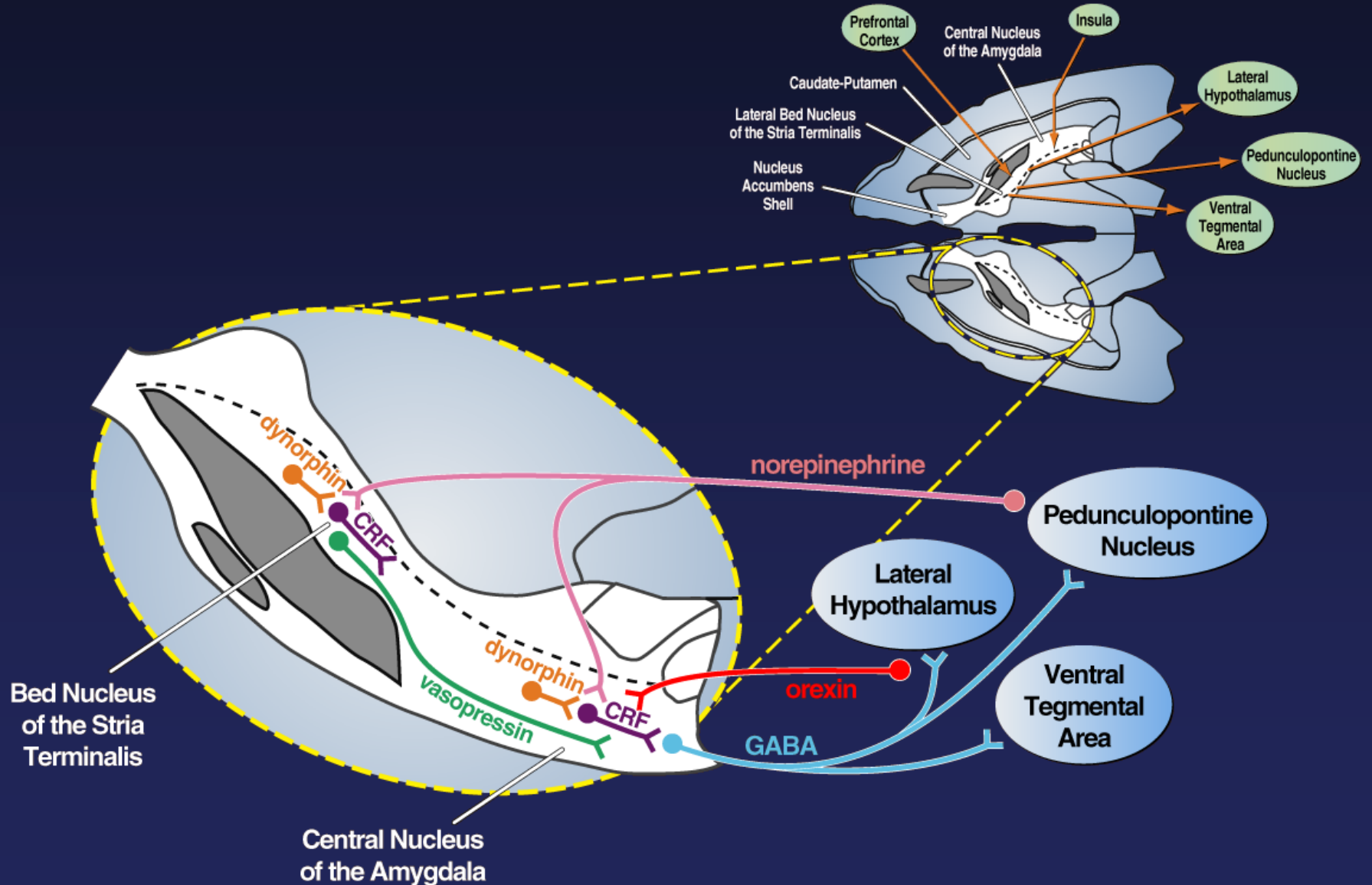
Ο ρόλος του στρες σε διαταραχές του συστήματος ανταμοιβής

Στρες

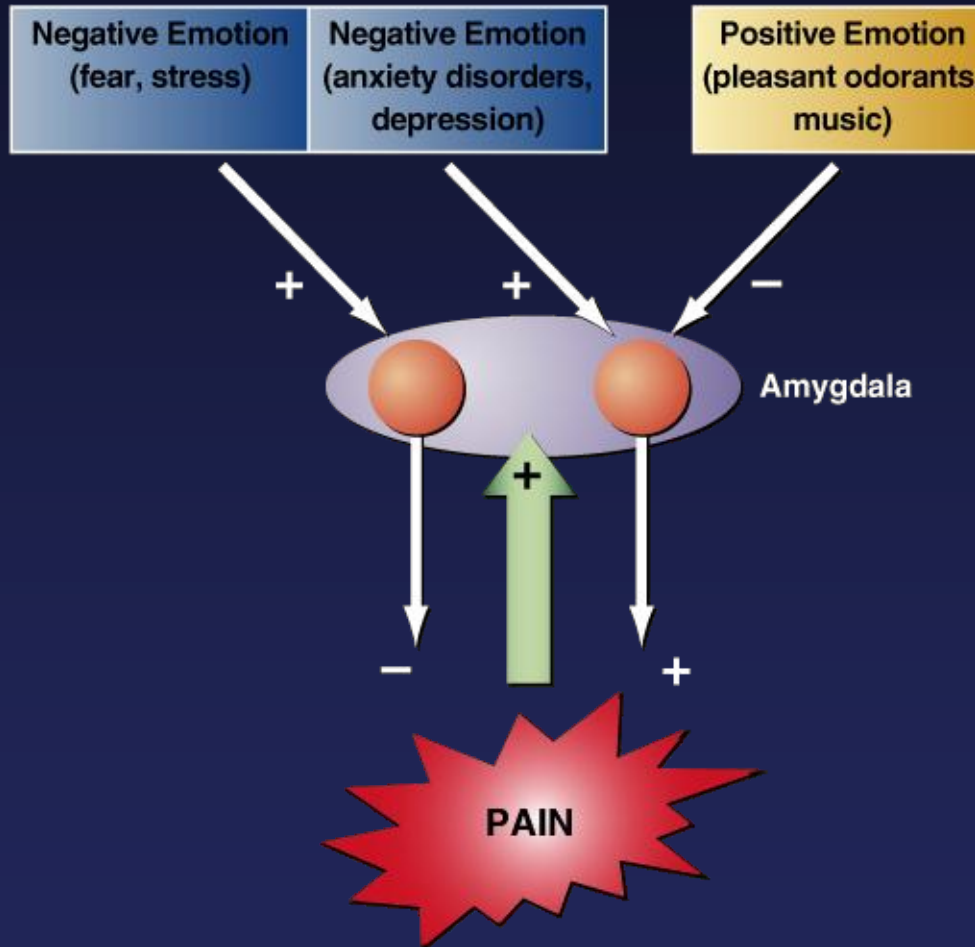
3. Ενεργοποίηση των συστημάτων στρες-εγρήγορης

Αρνητική συναισθηματική κατάσταση

Το σύστημα εγρήγορησης-στρες στην αμυγδαλή



Πόνος, συναίσθημα & η αμυγδαλή



Neuroimaging Impaired Response Inhibition and Salience Attribution in Human Drug Addiction: A Systematic Review

Anna Zilverstand,¹ Anna S. Huang,¹ Nelly Alia-Klein,^{1,2} and Rita Z. Goldstein^{1,2,*}

¹Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

²Department of Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

*Correspondence: rita.goldstein@mssm.edu

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>

June 6, 2018

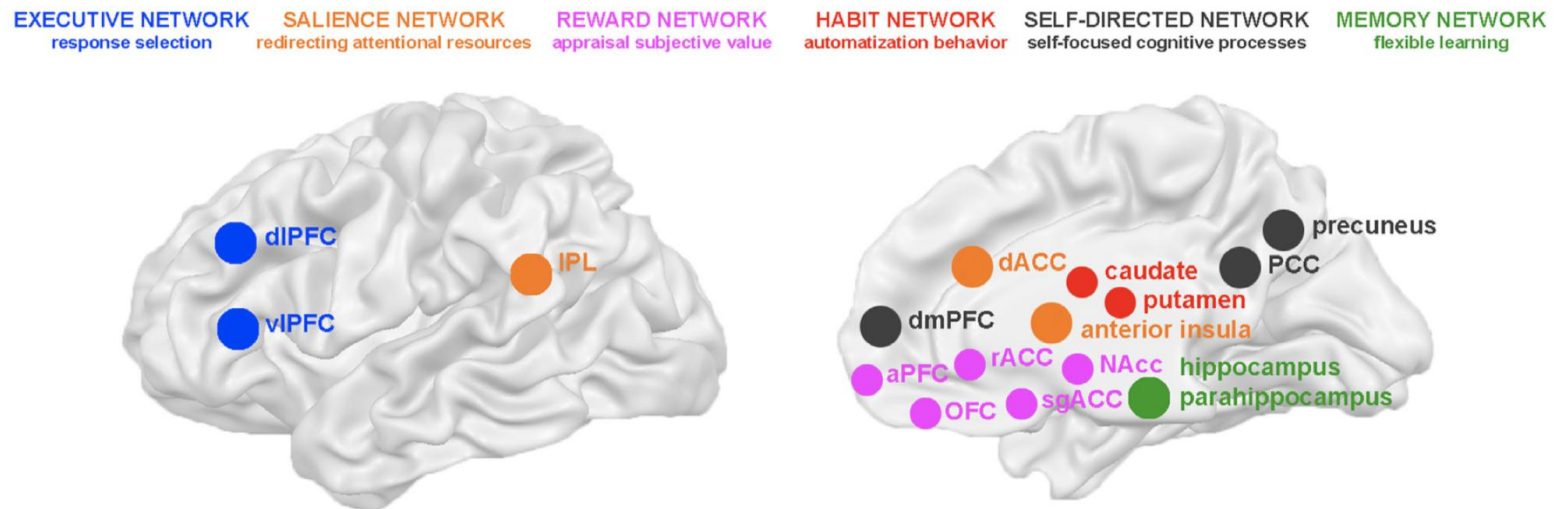


Figure 1. Aberrant Brain Networks in Addiction

Results were integrated for six large-scale brain networks that showed aberrant activation levels in individuals with addiction (color coding is the same for all figures and tables). Here, we also indicate which task aspect each brain network supports, based on our current understanding of the basic neuroscience literature on animals and healthy humans (as described in the introduction).

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα: Ρόλος στην ανταμοιβή & εξάρτηση



Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται σε πληθώρα εγκεφαλικών λειτουργιών



Στόχος του είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης

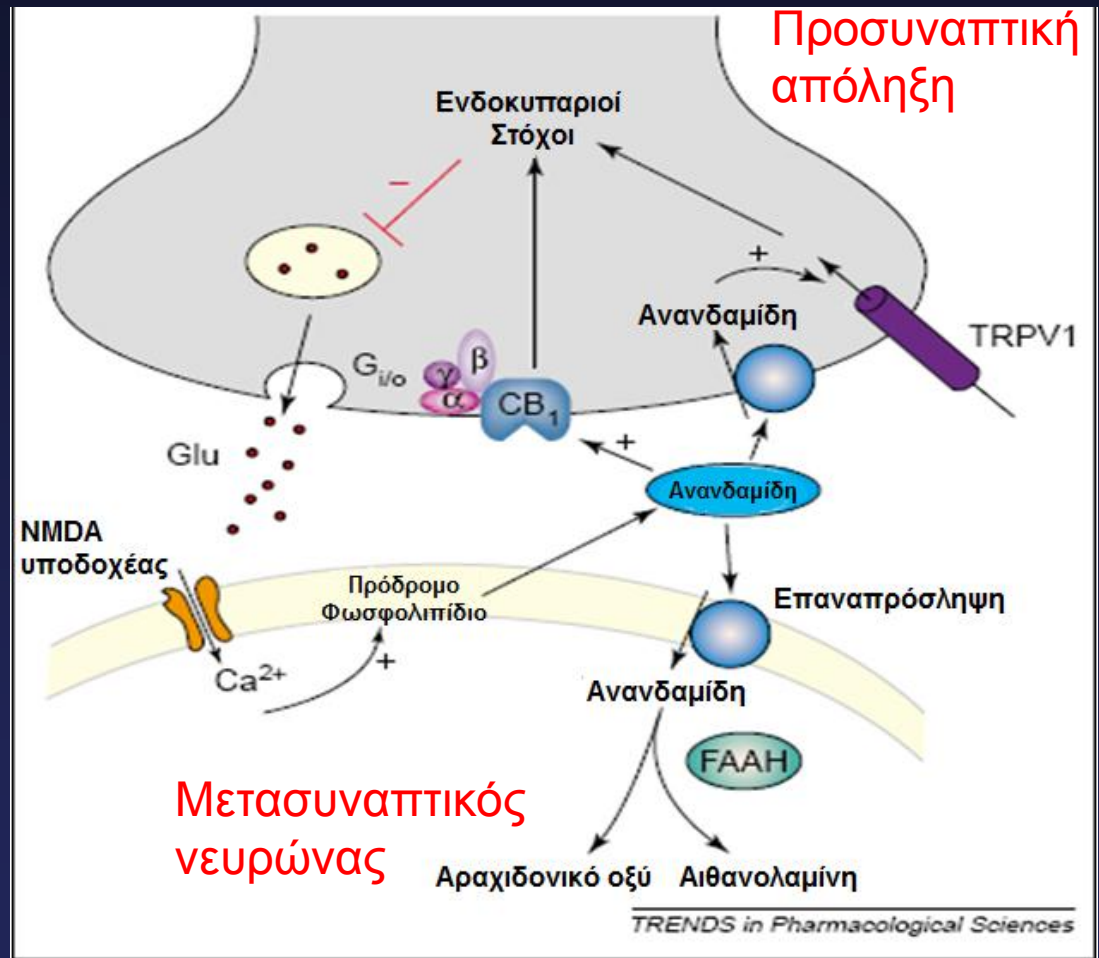
Παλίνδρομη μετάδοση σημάτων μέσω ενδοκανναβινοειδών

Ενδοκανναβινοειδή → ανάδρομοι αγγελιοφόροι (retrograde messengers)

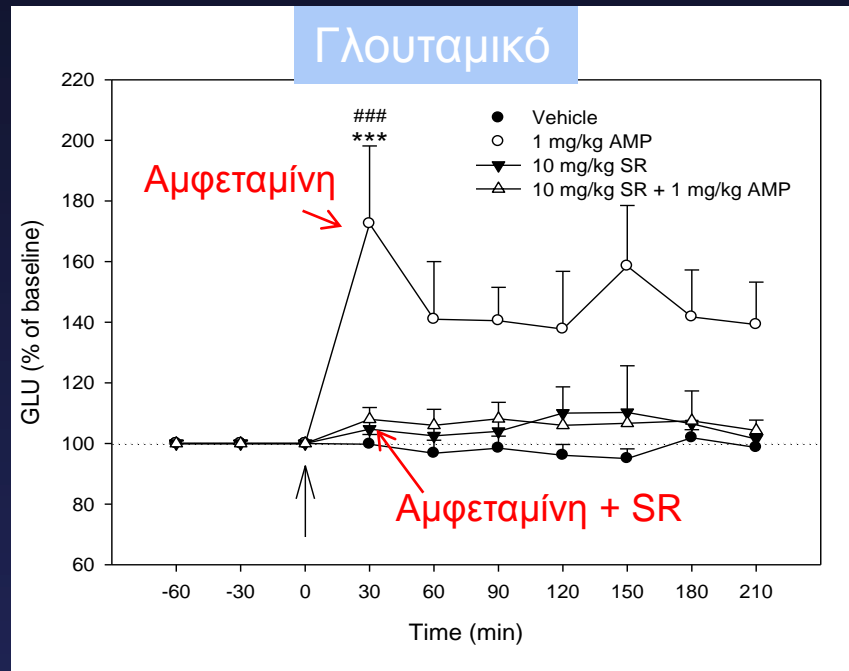
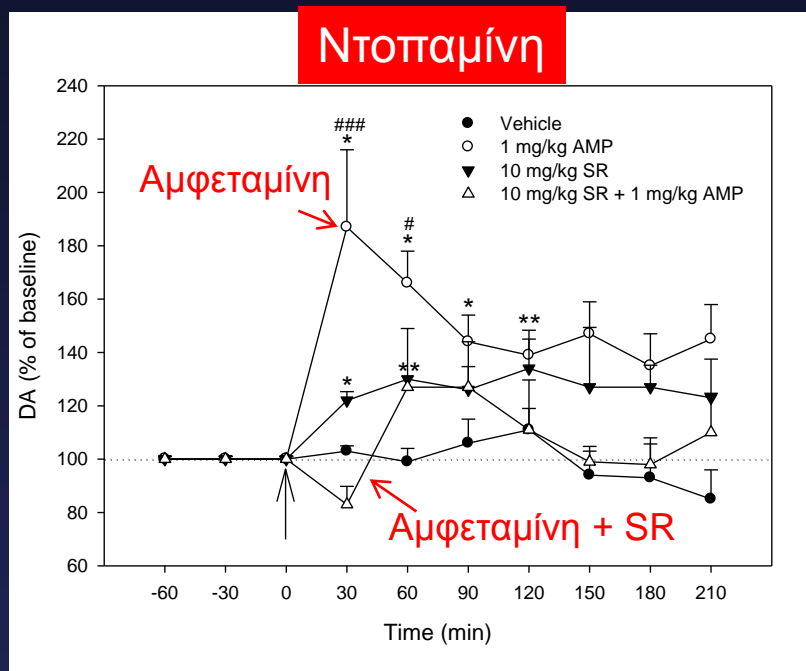
Ρόλος

Συναπτική νευροδιαβίβαση
Προσυναπτική ρύθμιση
απελευθέρωσης διαφόρων νευροδιαβιβαστών

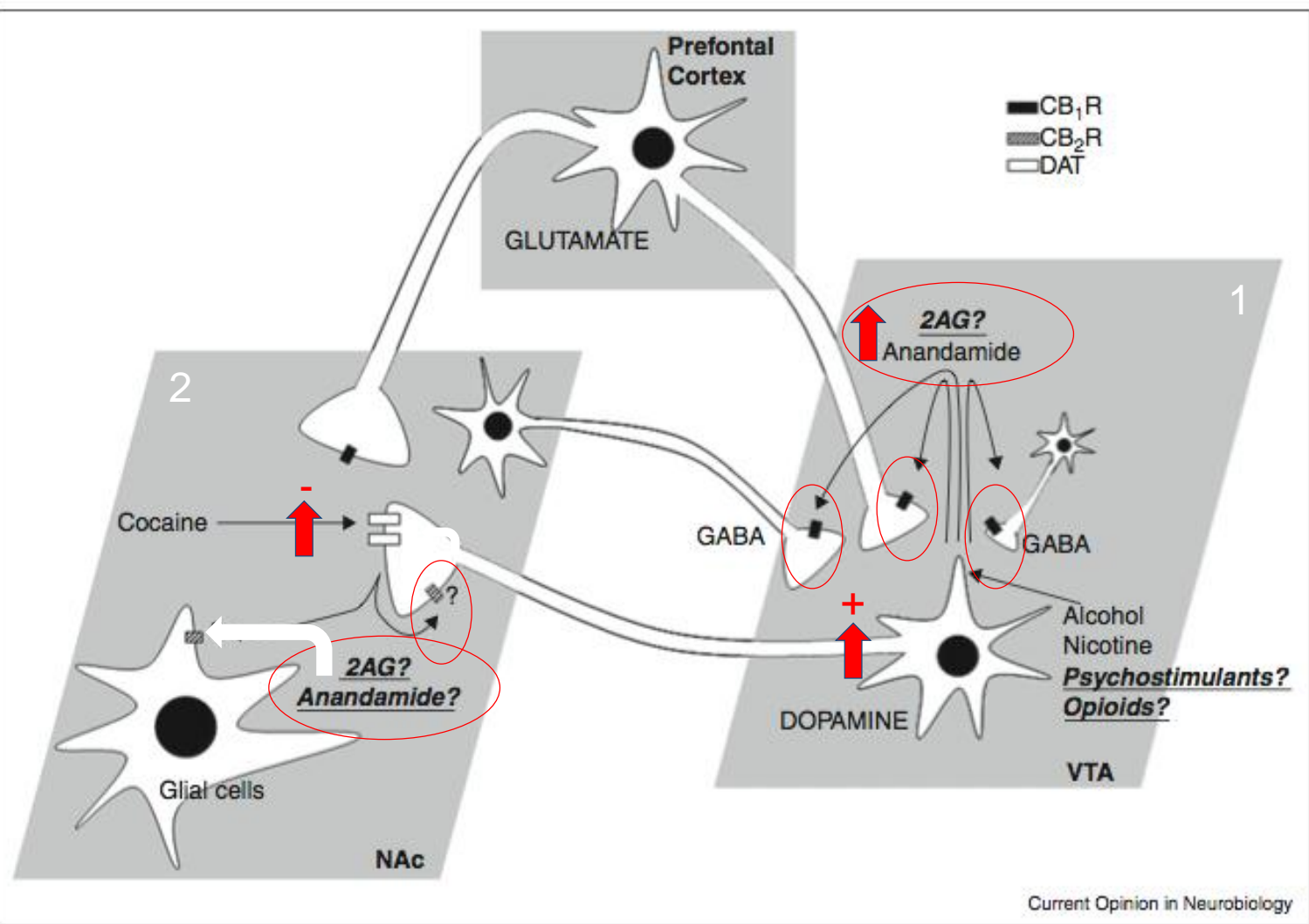
GABA, γλουταμικό, νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη, ντοππαμίνη



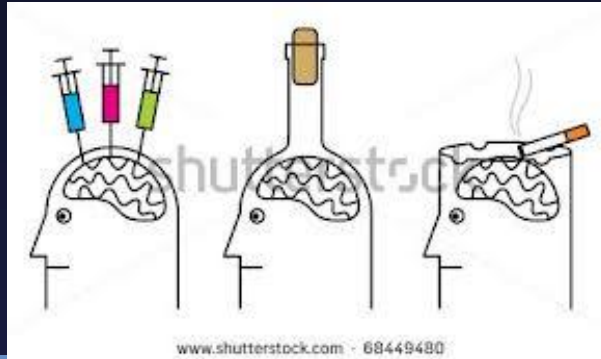
Ανταγωνιστής των CB1 υποδοχέων αναστρέφει την αύξηση της ντοπαμίνης και του γλουταμικού που προκαλεί η αμφεταμίνη



Μηχανισμούς στη ρύθμιση της ουσιεξάρτησης από το ΕΚΣ



Ο ρόλος του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στην ουσιοεξάρτηση



Άμεσος ρόλος στις ενισχυτικές δράσεις της κάνναβης, νικοτίνης, αλκόολ και οπιοειδή.

Το ΕΚΣ εμπλέκεται στην αναζήτηση ουσιών (ψυχοδιεγερτικά & οπιοειδή).

Το ΕΚΣ εμπλέκεται σε **υποτροπιάζουσα συμπεριφορά αναζήτησης**, αλλάζοντας τη συναπτική πλαστικότητα και διαδικασίες μνήμης.

Αδηφαγική διαταραχή (επεισοδιακή υπερφαγία) Binge Eating Disorder



Αδηφαγική διαταραχή (επεισοδιακή υπερφαγία) Binge Eating Disorder

- Συσχετίζεται με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, την παχυσαρκία & μη κλινικούς πληθυσμούς
 - Συχνότητα: 6 % στην Αμερική (Hudson et al. 2007)
 - Χαρακτηριστική συμπεριφορά της νευρογενούς βουλιμίας (κύκλος υπερφαγίας-κάθαρσης)
 - Γυναίκες: Άντρες 3:2 (Czyzyk et al. 2010)
 - Συσχετίζεται με την παχυσαρκία– 33% του πληθυσμού της Αμερικής (Ogden et al. 2007)
 - Συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα διακυμάνσεων του σωματικού βάρους, **κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή & χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών** (Avena et al. 2012)

Εθισμός στην τροφή

Food addiction

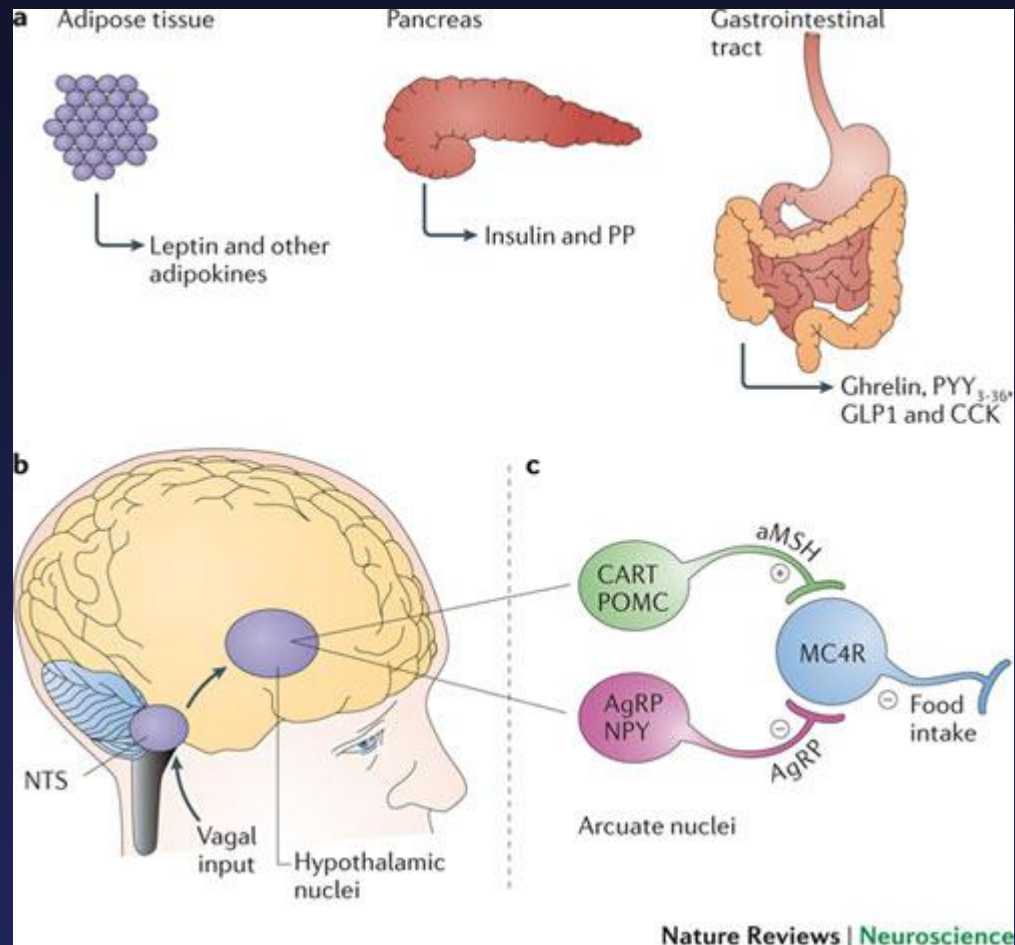
- Οι ηδονικές ιδιότητες της τροφής διεγείρουν τη λήψη της, ακόμη και όταν πληρούνται οι ενεργειακές απαιτήσεις → αύξηση βάρους → **ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**
- ~ Οι ηδονικές ιδιότητες των εξαρτησιογόνων ουσιών → υπερβολική λήψη → **ΕΘΙΣΜΟΣ**
- Υπερφαγία: η υπερβολική κατανάλωση τροφής (πλούσια σε λίπη και επεξεργασμένα σάκχαρα) → □κινήτρου κατανάλωσης εύγευστων τροφών με ή χωρίς δυσλειτουργία στο κύκλωμα που ρυθμίζει της κόρεσης.

Συμπτώματα που συνοδεύουν τον εθισμό στην τροφή

- Στέρηση
- Αλληλοευαισθησία (Cross sensitization) → σάγχαρα & λίπος
- Λαχτάρα (Craving)
- Επεισοδιακή υπερφαγία (Bingeing) → η μετάβαση από «χρήση» σε κατάχρηση, αύξηση μεγέθους & συχνότητα λήψης, συνήθως μετά από περίοδο στέρησης

Η παχυσαρκία ως ασθένεια εθισμού

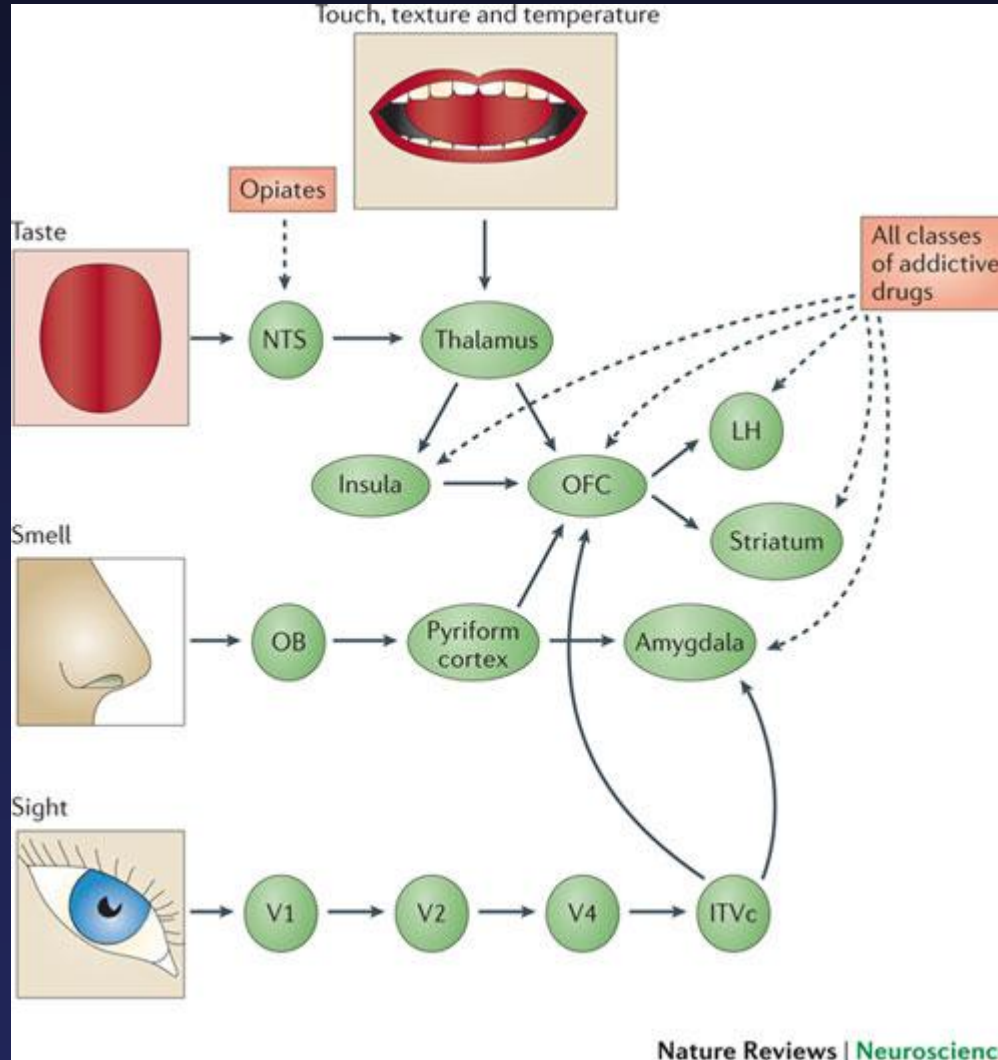
- Κοινοί κυτταρικοί & μοριακοί μηχανισμοί μεταξύ παχυσαρκίας & ουσιοεξάρτησης (Kenny 2011)
 - GIT → NTS →
 1. Υποθάλαμος *CART & POMC (anorexigenic) ή AgRP & NPY (orexigenic) → MC4R → **ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ** τη λήψη τροφής
 2. **Μεσεγκέφαλος, θάλαμος, αμυγδαλή, BNST, PFC** → γευστικότητα, ηδονία, επιδράσεις του στρες στη λήψη τροφής & ουσιών



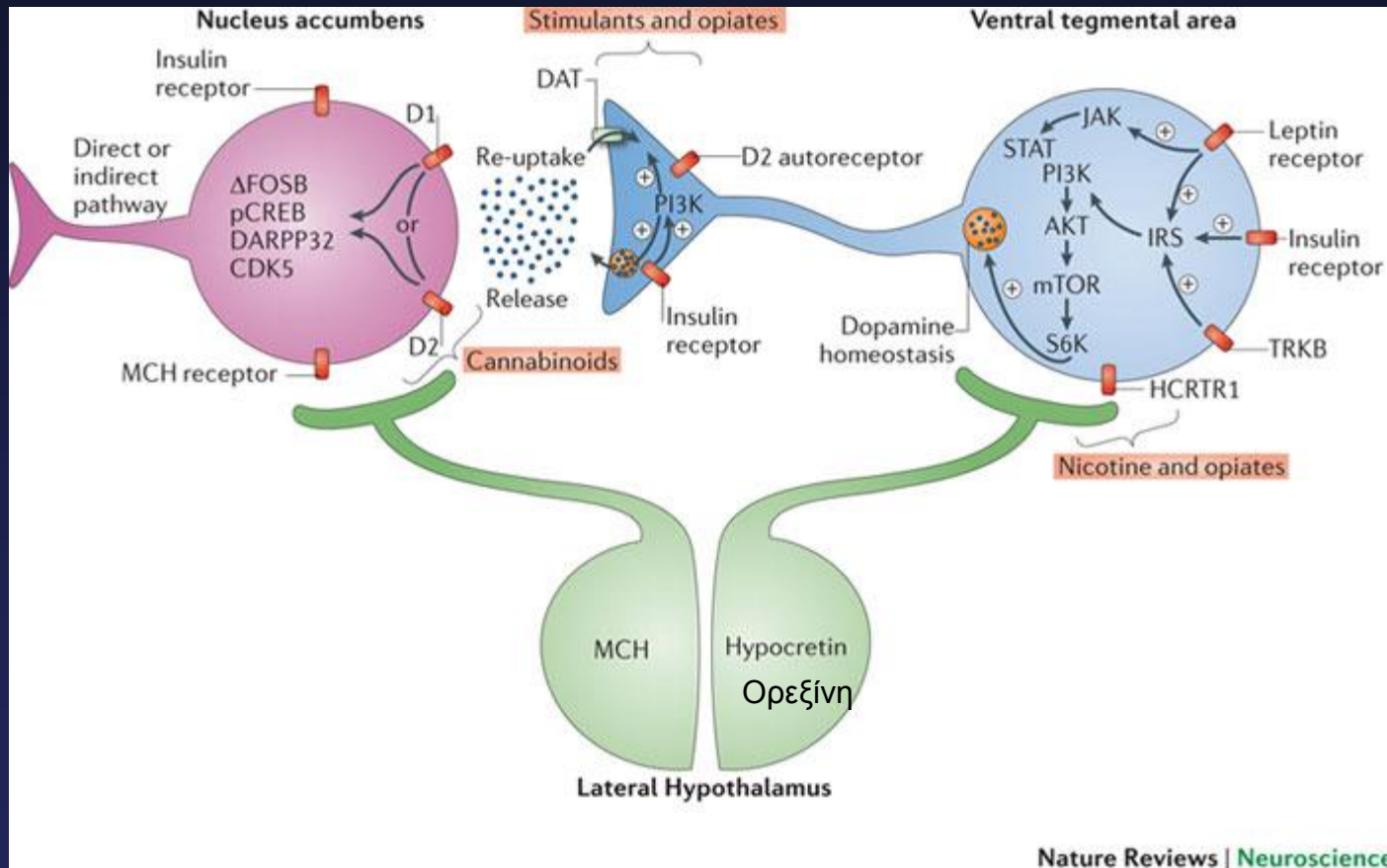
Nature Reviews | Neuroscience

Ομοιοστατικά κυκλώματα λήψης τροφής

Νευρωνικά κυκλώματα που ελέγχουν την χρήση εθιστικών ουσιών & εύγευστων τροφών

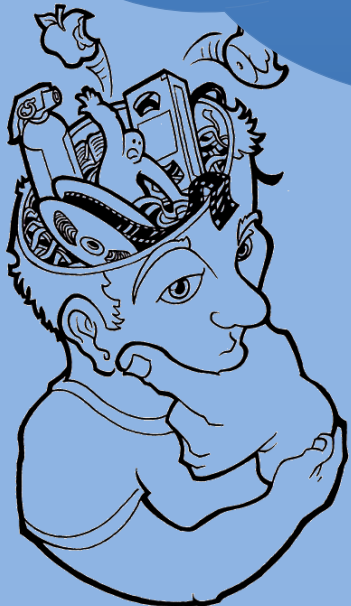


Έλεγχος της λήψης τροφής & χρήσης ουσιών μέσω της μεσοεπικλινούς ντοπαμινεργικής οδού



QUIZ

Πιο σύστημα που εμπλέκεται στην ομοιόσταση θα μπορούσαμε να στοχεύσουμε φαρμακολογικά για την αντιμετώπιση της υπερφαγίας?



Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται στη λήψη τροφής & ανταμοιβή



Στόχος του είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης

Στοχεύοντας το ενδοκανναβινοειδές σύστημα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας



- **Ριμοναμπάντη (Rimonabant)**
 - Ανταγωνιστής στους CB1 υποδοχείς
 - Εγκρίθηκε στην Ευρώπη για την παχυσαρκία το 2004
 - Αποσύρθηκε το 2008 λόγω σοβαρών παρενεργειών

Συμπεράσματα

1. Η **ντοπαμίνη** είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στην ανταμοιβή & κίνητρο αλλά παίζουν ρόλο και άλλοι- σεροτονίνη, GABA, ακετυλοχολίνη, οπιοειδή, κανναβινοειδή, κτλ.
2. Το σύστημα ανταμοιβής αλληλεπιδρά με το σύστημα του **στρες** (κυρίως μέσω CRF) και παίζει κυρίαρχο ρόλο στις αρνητικές επιπτώσεις (στέρση & αρνητική συναισθηματική κατάσταση) του εθισμού.

Συμπεράσματα

3. Η ουσιοεξάρτηση & η υπερφαγία έχουν κοινούς παθολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκουν τα συστήματα ανταμοιβής & στρες.
4. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει την ομοιόσταση και είναι πιθανός θεραπευτικός στόχος για τον εθισμό.



**KEEP
CALM
AND
REWARD
YOURSELF**