



## Περιεχόμενα

<b><u>Περίληψη</u></b> .....	4
<b><u>Εισαγωγή</u></b> .....	5
1. Οπιοειδή - Ενδογενή Οπιοειδή.....	5
2. Στρες.....	9
<b><u>Κύριο Μέρος</u></b> .....	14
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Σύστημα ενδογενών οπιοειδών</b> .....	14
1.1. Έρευνα και ευρήματα.....	14
1.2. Υποδοχείς οπιοειδών.....	17
1.3. Μηχανισμός δράσης.....	24
1.4. Βασικές κατηγορίες ενδογενών οπιοειδών.....	25
1.5. Βασικές επισημάνσεις.....	29
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Απόκριση στο στρες</b> .....	31
2.1. Γενικά στοιχεία.....	31
2.2. Συστήματα στρες.....	32
2.3. Ρόλος ιπποκάμπου, αμυγδαλής και προμετωπιαίου.....	35
2.4. Διαφορές στο φύλο.....	41
2.5. Βασικές επισημάνσεις.....	48
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Ρόλος των ενδογενών οπιοειδών στη ρύθμιση του στρες</b> .....	50
3.1. Γενικά στοιχεία.....	50
3.2. Εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στα ενδογενή οπιοειδή και το στρες.....	52
3.3. Ο ρόλος των λευκοκυττάρων στην απόκριση στο στρες.....	54
3.4. Απόκριση οπιοειδών στα σωματικά και ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα.....	60
3.5. Αρνητικές επιδράσεις της παρατεταμένης ενεργοποίησης του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών.....	63
3.6. Εθισμός και υποτροπή.....	65

3.7. Ο ρόλος των πεπτιδίων στις αγχώδεις συμπεριφορές.....	70
3.8. Διαφορές στο φύλο.....	77
3.9. Βασικές επισημάνσεις.....	81
<b><u>Συμπεράσματα</u></b> .....	85
<b><u>Βιβλιογραφία</u></b> .....	90

## Περίληψη

Η παρούσα εργασία εξετάζει τη σχέση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών σε συνθήκες στρες. Αρχικά, αναφέρονται κάποια βασικά στοιχεία για τους όρους που αναλύονται στο κύριο μέρος, δηλαδή για τα οπιοειδή, το ενδογενές σύστημά τους και για το στρες. Εν συνεχεία, στο πρώτο κεφάλαιο διερευνάται το θέμα του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών. Αρχικ, παρατίθενται τα βασικά σημεία της έρευνας που αποτέλεσαν σταθμό στη διερεύνηση του συγκεκριμένου τομέα. Έπειτα, αναλύονται τα βασικά στοιχεία για τους υποδοχείς τους, τον τρόπο δράσης τους και για τα ενδογενή πεπτίδια που προσδένονται σε αυτούς. Συμπληρωματικά, αναλύεται η μεταβλητή του στρες καθώς και οι αποκρίσεις που πυροδοτούνται από αυτό. Τα συστήματα που ενεργοποιούνται ως απόκριση στο στρες καθώς και ο ρόλος διάφορων περιοχών του εγκεφάλου, όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αντίληψη του ανθρώπου για αυτό. Επίσης, αναφέρονται και κάποιες βασικές διαφορές που σχετίζονται με το φύλο όσον αφορά στην απόκριση στο στρες. Στο τρίτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας αναλύεται η αλληλεπίδραση μεταξύ του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών και του στρες. Αρχικά, παρατίθενται κάποια βασικά στοιχεία σχετικά με την ενεργοποίηση συστημάτων με αντισταθμιστικές δράσεις, όπως αυτό των ενδογενών οπιοειδών, ως απόκριση σε στρεσογόνες συνθήκες. Συμπληρωματικά, διατυπώνεται ότι διάφορες εγκεφαλικές περιοχές παράγουν μεγαλύτερη ποσότητα ενδογενών οπιοειδών ως απόκριση στο στρες. Σημαντικό είναι, επίσης, να αναφερθεί ο ρόλος των λευκοκυττάρων και της φλεγμονής σε συνθήκες στρες. Επιπρόσθετα, εξηγείται ο τρόπος απόκρισης των ενδογενών οπιοειδών στα σωματικά και ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα. Τονίζεται ότι εκτός των θετικών αποτελεσμάτων που έχει η ενεργοποίηση των ενδογενών οπιοειδών, ενδέχεται να προκύψουν ορισμένες αρνητικές επιδράσεις στον άνθρωπο από την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος. Αυτές οι αρνητικές επιδράσεις πιθανολογείται ότι οδηγούν στον εθισμό και την υποτροπή σε οπιοειδή ή μη οπιοειδή. Τέλος, αναλύεται ο ρόλος των ενδογενών πεπτιδίων στις αγχώδεις συμπεριφορές, όπως η διαταραχή μετα-τραυματικού στρες και η κατάθλιψη και αναφέρονται κάποιες βασικές διαφορές σχετικά με το φύλο και τη λειτουργία του συστήματος σε στρεσογόνες συνθήκες.

## **Εισαγωγή**

Το άτομο στην καθημερινότητα του έρχεται αντιμέτωπο με διάφορα ερεθίσματα και καλείται να επεξεργαστεί τη φύση και τη χρησιμότητα τους. Πολλές φορές οι εμπειρίες που βιώνει δύναται να αποτελέσουν συναισθηματική και φυσιολογική πρόκληση (McEwen, 2007). Με την περιγραφή αυτή αναφερόμαστε σε εμπειρίες που προκαλούν στρες. Μπορεί να γίνει διάκριση στις εμπειρίες που είναι χρήσιμες για την επιβίωση του ατόμου και είναι περιορισμένης διάρκειας και σε εκείνες που χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη διάρκεια ή είναι επαναλαμβανόμενες και μπορούν να χαρακτηριστούν ως επικίνδυνες (McEwen, 2007). Η δεύτερη περίπτωση αποτελεί ιδιαίτερα επιζήμια για τον οργανισμό του ατόμου καθώς σηματοδοτεί την αυξημένη δραστηριότητα και κατ' επέκταση δυσλειτουργία των συστημάτων που σχετίζονται με το στρες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Για να μπορέσουν να αποφευχθούν να αρνητικά αποτελέσματα που προκαλεί η παρατεταμένη επαφή με στρεσογόνα ερεθίσματα ο οργανισμός κινητοποιεί συστήματα που λειτουργούν αντισταθμιστικά (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ένα ιδιαίτερα σημαντικό σύστημα είναι αυτό των ενδογενών οπιοειδών (Valentino & van Bockstaele, 2015). Γενικότερα, το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών έχει χαρακτηριστεί ως ιδιαίτερα σημαντικό και με προεκτάσεις σε διάφορες μορφές συμπεριφοράς και ψυχοπαθολογίας. Η παρούσα εργασία, όμως θα επικεντρωθεί στο ρόλο του στη ρύθμιση του στρες.

### **1. Οπιοειδή - Ενδογενή Οπιοειδή**

Το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών έχει συσχετιστεί με πληθώρα λειτουργιών που αφορούν την ανθρώπινη συμπεριφορά. Υπάρχουν αναφορές για τον ρόλο του σε λειτουργίες όπως η αντίληψη και η διαμόρφωση του πόνου, η αναλγησία, η αναπαραγωγική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ, η μάθηση, οι ψυχικές ασθένειες, η διάθεση καθώς και άλλες (Chen, Cheng, Sun & Shyu, 2008). Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως στις αρχές του 1970 προτάθηκε ότι η μορφίνη μιμείται τη δράση άλλων ουσιών που βρίσκονται στον εγκέφαλο (βλ. Herz, 1996). Η μορφίνη αποτελεί μία εξωγενώς χορηγούμενη ουσία, η οποία ανήκει στην κατηγορία των οπιούχων (Julien, 2003). Τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιούχα/οπιοειδή

είναι ουσιαστικά χημικές ουσίες που προσδένονται στους υποδοχείς οπιοειδών που υπάρχουν στον εγκέφαλο, το κεντρικό νευρικό σύστημα εν γένει και το γαστρεντερικό σωλήνα (Mandal, 2013). Επομένως, χρήζει ιδιαίτερα σημαντικό να παρατεθούν κάποια στοιχεία που αφορούν αυτή τη κατηγορία.

Ο όρος «οπιοειδές» έχει ευρύτερη σημασία και χρησιμοποιείται για την αναφορά σε οποιαδήποτε ουσία, φυσική ή συνθετική, που συνδέεται προς ειδικούς υποδοχείς οπιοειδών του εγκεφάλου και έχει δράση αγωνιστή τύπου μορφίνης (Julien, 2003). Αντίθετα, οι ουσίες που προσδένονται στους υποδοχείς των οπιοειδών και έχουν αντίθετες δράσεις από αυτές της μορφίνης ονομάζονται ανταγωνιστές (Julien, 2003). Μερικά είδη ουσιών ταξινομούνται ως μεικτοί αγωνιστές - ανταγωνιστές καθώς παρουσιάζουν ασθενέστερη συγγένεια με τους υποδοχείς των οπιοειδών με αναλγητική δράση, ενώ προκαλούν στερητικά συμπτώματα σε άτομα εξαρτημένα από τα οπιοειδή (Julien, 2003). Τα οπιούχα - οπιοειδή απαντώνται στη φύση στο χυμό της παπαρούνας, παραδείγματος χάρη όπως η κωδεΐνη και η μορφίνη ή παράγονται από τον εγκέφαλο όπως οι ενδορφίνες και οι δυνορφίνες (Julien, 2003). Τα υπόλοιπα προκύπτουν είτε από την μορφίνη και είναι ημι-συνθετικά όπως η ηρωίνη είτε συντίθεται στο εργαστήριο από άλλα πρόδρομα μόρια (Julien, 2003).

Η χρήση των εξωγενώς χορηγούμενων οπιοειδών είναι ιδιαίτερα σημαντική σε αρκετές πτυχές της ζωής, ειδικά όσον αφορά στην κλινική πρακτική (Stein & Lang, 2009). Παραδείγματος χάρη, έχει διατυπωθεί ότι τα αναλγητικά συνταγογραφούμενα οπιοειδή χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό και παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος (Wolfert, Gilson, Dahl & Cleary, 2009. Frenk, Porter & Paulozzi, 2015). Συμπληρωματικά, η χρήση των οπιοειδών έχει και σημαντικές αρνητικές επιδράσεις στον οργανισμό. Τέτοιους είδους παρενέργειες είναι η πρόκληση ναυτίας ή εμέτου, η αναπνευστική καταστολή και η δυσκοιλιότητα (Julien, 2003. Stein & Lang, 2009. Wolfert, Gilson, Dahl & Cleary, 2009. Niesters, Dahan, Zacny, Stijnen, Aarts, & Sarton, 2010. Frenk, Porter & Paulozzi, 2015). Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση εξωγενών οπιοειδών με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε προσαρμογές του εγκεφάλου που σχετίζεται με αυξημένη ανοχή και ενδεχόμενη εξάρτηση στα οπιοειδή (Julien, 2003. Veilleux, Anderson, York & Heinz, 2010. Frenk, Porter & Paulozzi, 2015).

Παρόλες τις αρνητικές τους επιδράσεις δεν μειώνεται η σημαντική αξία που κατέχουν στην κλινική πράξη. Οι δράσεις των εξωγενώς χορηγούμενων οπιοειδών προκύπτουν από την ενεργοποίηση ενός ενδογενούς συστήματος οπιοειδών του εγκεφάλου. Οι υποδοχείς των οπιοειδών ελκύουν το ενδιαφέρον καθώς ενεργοποιούνται τόσο από ενδογενείς παράγοντες όπως τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια όσο και με εξωγενώς χορηγούμενα οπιούχα, όπως η μορφίνη, η ηρωίνη και άλλες εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες (Julien, 2003. Ninković & Roy, 2013). Κατ' επέκταση, διαφαίνεται η υψηλή συγγένεια μεταξύ των ενδογενών παραγόντων με τις ουσίες που χορηγούνται εξωγενώς καθώς δρουν στους ίδιους υποδοχείς (Veilleux, Anderson, York & Heinz, 2010. Ninković & Roy, 2013). Δηλαδή, σ' αυτούς τους υποδοχείς προσδένονται συγκεκριμένα πεπτίδια που έχουν παρόμοια φυσικοχημική δομή με αυτήν των εξωγενώς χορηγούμενων οπιοειδών (Mandal, 2013). Αυτό το γεγονός εξηγεί γιατί οι δράσεις τόσο των ενδογενών οπιοειδών, όσο και των εξωγενώς χορηγούμενων είναι παρόμοιες.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, χρονική αφετηρία της επιστημονικής έρευνας στο συγκεκριμένο τομέα ήταν οι αρχές του 1970 όπου ξεκίνησε συστηματικά (Akil, Watson, Young, Lewis, Khachaturian & Walker, 1984. Preter & Klein, 2008). Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η συμβολή των ερευνητών Pert και Snyder όπου απέδειξαν ότι υπάρχουν συγκεκριμένες θέσεις δέσμευσης των οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Pert & Snyder, 1973. Brownstein, 1993). Ανάλογα αποτέλεσμα διατύπωσαν με τις μελέτες τους επίσης και οι ερευνητές Simon, Hiller και Edelman (1973) την ίδια χρονολογία. Αμέσως μετά, ανακαλύφθηκε η ετερογενής κατανομή των υποδοχέων τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Kuhar, Pert, & Snyder, 1973). Μετά από αρκετές μελέτες προέκυψε ότι ο εγκέφαλος συνθέτει κάποιες ουσίες των οποίων τη δράση μιμούνται ουσίες που χορηγούνται εξωγενώς, όπως η μορφίνη (βλ. Herz, 1996). Συγκεκριμένα ανακαλύφθηκε ότι ο εγκέφαλος συνθέτει πεπτίδια που φέρουν την ονομασία ενδογενή οπιοειδή (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Χρειάστηκαν αρκετές δεκαετίες για να μπορέσει η επιστημονική κοινότητα να διαμορφώσει μια σαφέστερη εικόνα για το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών. Βέβαια παρόλο ότι η έρευνα έχει προχωρήσει αρκετά στο συγκεκριμένο τομέα, ακόμα δεν έχουν διερευνηθεί όλα τα στοιχεία που αφορούν στο σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, γεγονός που αποτελεί έναυσμα για μελλοντικές μελέτες (Preter & Klein, 2008).

Τα πεπτίδια των ενδογενών οπιοειδών έχει διαπιστωθεί ότι λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο μέσω των ειδικών υποδοχέων των οπιοειδών (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Τα συγκεκριμένα πεπτίδια καθώς και οι υποδοχείς τους βρίσκονται σε όλο το κεντρικό, περιφερικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα, καθώς και σε διάφορους ενδοκρινείς ιστούς και σε όργανα-στόχους παρουσιάζοντας διαφορετική κατανομή ανάλογα με τις δράσεις τους (Drolet, Dumont, Gosselin, Kinkead, Lafores & Trottier, 2001. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Benarroch, 2012). Κατ' επέκταση, χάρη σ' αυτήν την ευρεία κατανομή το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών έχει τη δυνατότητα να συμμετάσχει σε μια πληθώρα λειτουργιών και συμπεριφορών, σημαντικών για τη ζωή του ατόμου (Drolet et al., 2001. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Benarroch, 2012). Δηλαδή, η εκάστοτε περιοχή που διαθέτει υποδοχείς οπιοειδών ή εκκρίνει ενδογενή πεπτίδια εμπλέκεται σε συγκεκριμένες συμπεριφορές.

Όπως διατυπώθηκε το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών αποτελείται από ειδικά πεπτίδια που λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές μέσω ειδικών υποδοχέων (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Όλες οι κατηγορίες των υποδοχέων ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζευγνύονται με G πρωτεΐνη (GPCRs) (Drolet et al., 2001). Οι πιο γνωστοί και σημαντικοί υποδοχείς είναι ο υποδοχέας μ ή MOP, ο υποδοχέας δ ή DOP και ο υποδοχέας κ ή KOP (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. Herz, 1996. McDonald & Lambert, 2005. Ninković & Roy, 2013.). Παλαιότερα στοιχεία κατέτασσαν και τους σ υποδοχείς εντός αυτής της κατηγορίας, όμως έχουν υπάρξει αλλαγές στο σύστημα ταξινόμησης των υποδοχέων και πρόσφατα προστέθηκε και η κατηγορία των NOP στην οποία όμως δε θα γίνουν περαιτέρω αναφορές (McDonald & Lambert, 2005). Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι ο καθένας από τους υποδοχείς των οπιοειδών απαντάται σε αρκετούς υποτύπους (Preter & Klein, 2008). Ο καθένας από τους υποδοχείς πήρε την ονομασία του ανάλογα με τον τρόπο που απομονώθηκε ή από τις ουσίες που λειτουργούν σ' αυτούς ως αγωνιστές.

Όπως προαναφέρθηκε στους υποδοχείς των οπιοειδών προσδένονται κάποια πεπτίδια (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Υπάρχει πληθώρα ενδογενών πεπτιδίων που έχουν ανακαλυφθεί. Όμως, οι βασικότερες κατηγορίες είναι τρεις: οι εγκεφαλίνες, οι ενδορφίνες, και οι δυνορφίνες (Benarroch, 2012. Ninković & Roy, 2013). Κάθε οικογένεια προέρχεται από ένα διακριτό πρόδρομο πεπτίδιο (Drolet et



al., 2001. Preter & Klein, 2008. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Συγκεκριμένα, οι πρόδρομες ενώσεις, προ-προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC), προ-προεγκεφαλίνη και προ-προδυσνορφίνη κωδικοούνται από τα αντίστοιχα γονίδια για την εγκεφαλίνες, ενδορφίνες και δυσνορφίνες αντίστοιχα (Drolet et al., 2001. Preter & Klein, 2008. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Benarroch, 2012). Επιπρόσθετα, η προ-εγκεφαλίνη εμπεριέχει την λευκίνο-εγκεφαλίνη και μεθειονίνο-εγκεφαλίνη (Met- και Leu-Enk), η προ-δυσνορφίνη εμπεριέχει τη δυσνορφίνη A, τη δυσνορφίνη B, και τη νεο-ενδορφίνη (Preter & Klein, 2008). Η β-ενδορφίνη, η σημαντικότερη ενδορφίνη, διασπάται από την προ-ορμόνη προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) και συν-απελευθερώνεται με την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (Preter & Klein, 2008). Από το γεγονός αυτό διαφαίνεται ότι αποτελεί τον κύριο αγωνιστή ενδογενών οπιοειδών που κυκλοφορεί στον οργανισμό (Preter & Klein, 2008).

Όσον αφορά στις δράσεις των ενδογενών οπιοειδών, πληθώρα μελετών έχει αποδείξει την εμπλοκή τους ιδιαίτερα σε κυκλώματα που σχετίζονται με τη ρύθμιση του πόνου, την ανταμοιβή, την απόκριση στο άγχος και τον αυτόματο έλεγχο (Benarroch, 2012). Σημαντικό παράδειγμα που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι έχει παρατηρηθεί έκκριση ενδορφινών σε καταστάσεις έντονου πόνου (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Από αυτό το στοιχείο προκύπτει ότι τα ενδογενή οπιοειδή μοιάζουν με τα οπιούχα στην ικανότητά τους να παράγουν αναλγησία καθώς και την αίσθηση της ευεξίας (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι αυτά τα πεπτίδια προσδέονται επιλεκτικά στους υποδοχείς των οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Κατά προτίμηση οι εγκεφαλίνες αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα δ, οι δυσνορφίνες αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα κ και οι ενδορφίνες προσδέονται τόσο σε μ και δ υποδοχείς με συγκρίσιμη συγγένεια (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009).

## **2. Στρες**

Εφόσον διατυπώθηκαν κάποια βασικά στοιχεία για το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, επόμενο στάδιο είναι να διερευνηθεί η μεταβλητή του στρες. Με τον όρο στρες περιγράφονται καταστάσεις και εμπειρίες, που δύναται να αποτελέσουν

σημαντική συναισθηματική και φυσιολογική πρόκληση (McEwen, 2007). Αυτές οι εμπειρίες αφενός μπορεί να είναι χρήσιμες για την επιβίωση του ατόμου και να έχουν περιορισμένη διάρκεια και αφετέρου δύναται να χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη διάρκεια και γίνουν επικίνδυνες (McEwen, 2007). Επομένως, ως στρεσογόνο παράγοντα ορίζουμε κάθε ερέθισμα, τόσο εσωτερικό όσο και εξωτερικό σε ένα άτομο, που αποτελεί μια πραγματική ή αντιληπτή απειλή για την ομοιόσταση του ατόμου (Drolet et al., 2001). Ο άνθρωπος είναι περισσότερο επιρρεπής σε παρατεταμένες περιόδους αυξημένης δραστηριότητας των συστημάτων που σχετίζονται με το στρες (McEwen, 2007).

Η επακόλουθη αλληλεπίδραση μεταξύ ενός ατόμου και του στρεσογόνου παράγοντα φέρει ως αποτέλεσμα μια πλειάδα αποκρίσεων στη φυσιολογία και συμπεριφορά του ατόμου, στις οποίες γίνεται λειτουργική αναφορά ως απόκριση στο στρες (Drolet et al., 2001). Σε αρχικό επίπεδο τα αισθητήρια όργανα αποστέλλουν πληροφορίες στην αμυγδαλή, μια περιοχή του εγκεφάλου που συμβάλλει στη συναισθηματική επεξεργασία των ερεθισμάτων (Harvard Health Publication, 2011). Η αμυγδαλή ερμηνεύει τα οπτικά και ηχητικά ερεθίσματα που έχει “συλλάβει” ο εγκέφαλος μέσω των αισθήσεων και όταν αντιληφθεί ενδεχόμενη απειλή, στέλνει σήμα στον υποθάλαμο (Harvard Health Publication, 2011). Χαρακτηριστικό στην απόκριση στο στρες είναι η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (HPA) (Shields, Bonner & Moons, 2015). Πρέπει να αναφερθεί ότι ενεργοποίηση των συστημάτων απόκρισης στο στρες θεωρείται ένας προσαρμοστικός μηχανισμός με σκοπό την αποφυγή των δυσπροσαρμοστικών ερεθισμάτων και κατ’ επέκταση την αύξηση των πιθανοτήτων για επιβίωση (Shields, Bonner & Moons, 2015). Όμως σε περιπτώσεις υψηλού ή χρόνιου στρες μπορεί να οδηγήσει σε παρεκκλίνουσα δραστηριότητα του άξονα HPA (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Στην περίπτωση που το άτομο έρθει αντιμέτωπο με ένα στρεσογόνο παράγοντα ενεργοποιούνται ορισμένες αλυσιδωτές διαδικασίες. Ο υποθάλαμος απελευθερώνει την ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH ή CRF), η οποία μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας στην υπόφυση, και διεγείρει την απελευθέρωση της ACTH (Harvard Health Publication, 2011. Pechtel & Pizzagalli, 2011). Εν συνεχεία η ACTH μεταφέρεται και πάλι μέσω της κυκλοφορίας στο φλοιό των επινεφριδίων και αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς της προκαλώντας την

απελευθέρωση της κορτιζόλης (Harvard Health Publication, 2011. Pechtel & Pizzagalli, 2011). Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι υπάρχουν δύο υποδοχείς που δεσμεύουν την κορτιζόλη, η οποία αποτελεί γλυκοκορτικοειδές που παράγεται στον φλοιό των επινεφριδίων. Ο ένας υποδοχέας αναφέρεται και ως υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR) ή υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών τύπου II (Kubzansky & Adler, 2010) και ο άλλος υποδοχέας είναι αυτός για την αλδοστερόνη, η οποία αποτελεί αλατοκορτικοειδές που επίσης παράγεται στα επινεφρίδια (Kubzansky & Adler, 2010). Οι τελευταίοι υποδοχείς αναφέρονται ως τύπος I υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και συμβολίζονται ως MR (Kubzansky & Adler, 2010). Ο υποδοχέας MR έχει υψηλή συγγένεια τόσο για κορτιζόλη όσο και για αλδοστερόνη, ενώ ο GR δεσμεύει εκλεκτικά κορτιζόλη (Kubzansky & Adler, 2010). Έχει βρεθεί ότι η συνεργατική δράση αυτών των υποδοχέων εμπλέκονται τόσο σε συμπεριφορές στρες όσο και σε αποκατάσταση της απόκρισης στρες (Kubzansky & Adler, 2010). Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς GR και MR έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν υψηλή συγκέντρωση σε δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο φόβο και το άγχος όπως είναι ο ιπόκαμπος και αμυγδαλή (Kubzansky & Adler, 2010). Όμως, πρέπει να αναφερθεί ότι οι υποδοχείς MR έχουν ευρύτερη κατανομή στον εγκέφαλο έναντι των GR (Kubzansky & Adler, 2010). Επιπρόσθετα, η ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ MR και GR αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την υγιή προσαρμογή και τη μείωση των επιπτώσεων του στρες (Kubzansky & Adler, 2010). Όμως, η έκθεση σε χρόνια στρες μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία μεταξύ των δύο υποδοχέων MR / GR και αυξήσει τα επίπεδα της κορτιζόλης και της αλδοστερόνης στον οργανισμό (Kubzansky & Adler, 2010). Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι ο ρόλος του υποδοχέα MR σε ψυχολογικό στρες ή άλλες συμπεριφορές έχει διερευνηθεί σε σχέση με τα γλυκοκορτικοειδή ενώ λιγότερη προσοχή έχει δοθεί σε σχέση με τον ρόλο της αλδοστερόνης (Kubzansky & Adler, 2010).

Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν αποδώσει σημαντικές ενδείξεις ότι η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η ευαισθησία σε λοιμώξεις συνδέεται με διάφορους συμπεριφορικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (Moynihan, Karp, Cohen & Ader, 2001). Παράγοντες επικινδυνότητας αφορούν στρεσογόνα ερεθίσματα ή γεγονότα που μπορεί να προκληθούν από ποικίλους παράγοντες όπως η συνεχής έκθεση σε δυσμενή περιβάλλοντα, σε αλλαγές στον τρόπο

ζωής και άλλα (McEwen, 2007). Σε μια προσπάθεια να ανταποκριθεί ο οργανισμός καλύτερα σε στρεσογόνες συνθήκες, να διατηρηθεί η ομοιόσταση του και να αποφευχθεί η επακόλουθη δυσλειτουργία, έχει διαπιστωθεί ότι κάποια συστήματα αντίδρασης στο στρες συν-ρυθμίζονται από νευροτροποποιητικές αντισταθμιστικές δράσεις (Drolet et al., 2001. Valentino & van Bockstaele, 2015). Αυτά τα συστήματα χρησιμεύουν για τον περιορισμό ορισμένων συστημάτων απόκρισης στο στρες και την προώθηση της αποκατάστασης της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ως παραδείγματα τέτοιων παραγόντων που έχουν εντοπιστεί να κατέχουν αντισταθμιστικές δράσεις είναι το νευροπεπτίδιο Υ, τα ενδοκανναβινοειδή και ενδογενή οπιοειδή καθώς και άλλοι νευροτροποποιητές (Valentino & van Bockstaele, 2015). Στην παρούσα εργασία, όμως το ενδιαφέρον θα επικεντρωθεί στις αντισταθμιστικές δράσεις που προκαλούνται από το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών. Έχει διαπιστωθεί ότι τα οπιοειδή αποτελούν σημαντικούς χημικούς αγγελιοφόρους που συνδέουν το ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα (Moynihan, Karp, Cohen & Ader, 2001). Τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιούχα όπως η μορφίνη, καθώς και τα ενδογενή οπιοειδή όπως οι β-ενδορφίνες, έχουν ένα ευρύ φάσμα ανοσορρυθμιστικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την άμεση ή / και έμμεση δράση τους σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Moynihan, Karp, Cohen & Ader, 2001). Συγκεκριμένα συστήματα νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο οδηγούν σε διάφορες αλλαγές σε επίπεδο ανοσοποιητικού και ενδοκρινικού συστήματος, αλλά και σε μεταβολισμού, φυσιολογίας και συμπεριφοράς στην απόκριση στο στρες (Drolet et al., 2001). Στην περίπτωση που ο οργανισμός έρθει σε επαφή με μια αγχογόνο κατάσταση, μια σειρά από νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με το στρες, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών (κυρίως τα πεπτίδια της εγκεφαλίνης και της ενδορφίνης), οδηγούν στην απελευθέρωση της κορτικοτροπίνης και των κατεχολαμινών (ενεργοποιώντας το ΑΝΣ), τα οποία δρουν σε πολλαπλά επίπεδα στον εγκέφαλο και την περιφέρεια (Drolet et al., 2001). Επομένως, τα ενδογενή οπιοειδή θα μπορούσαν να συμβάλλουν με ρυθμιστικό τρόπο στην προσαρμογή του οργανισμού στο χρόνιο στρες και στις επιπτώσεις που μπορεί να προκαλέσει η παρατεταμένη έκθεση στο στρες (Drolet et al., 2001).

Συμπερασματικά, το άτομο στην καθημερινή του ζωή έρχεται αντιμέτωπο με διάφορες προκλήσεις. Ανάλογα με τη φύση και τη διάρκεια αυτών των προκλήσεων μπορεί να γίνει διάκριση σε εκείνες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση του και σε εκείνες που μπορούν να χαρακτηριστούν ως επικίνδυνες (McEwen, 2007). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του ατόμου και του στρεσογόνου παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα αλυσιδωτές φυσιολογικές αποκρίσεις (Drolet et al., 2001). Όμως σε περιπτώσεις που αυτές οι εμπειρίες χαρακτηρίζονται από υψηλή ένταση και από μεγάλη διάρκεια μπορεί να οδηγήσουν σε παρεκκλίνουσα δραστηριότητα των συστημάτων στρες και σε αποσταθεροποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας του (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Ο οργανισμός για να μπορέσει να επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα σημαντικός είναι ο ρόλος συστημάτων με αντισταθμιστικές δράσεις (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι αυτό του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών. Έχει διαπιστωθεί ότι διαθέτουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού στο χρόνιο στρες και τις επιπτώσεις που μπορεί να προκαλέσει η παρατεταμένη έκθεση στο στρες (Drolet et al., 2001). Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διερευνηθεί ο ρόλος του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών στη ρύθμιση του στρες.

## Κύριο Μέρος

### **Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Σύστημα ενδογενών οπιοειδών**

#### **1.1. Έρευνα και ευρήματα**

Η ανακάλυψη του συστήματος οπιοειδών πηγάζει από τη χρήση του οπίου ήδη από την αρχαία ιστορία (LeMerrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Το όπιο, ένα παράγωγο (αποξηραμένο γαλακτώδες υγρό με μορφή χυμού) που εξάγεται από την παπαρούνα (*μήκων η υπνοφόρος*), έχει ισχυρές ιδιότητες για την ανακούφιση του πόνου και την πρόκληση ευφορίας (Julien, 2003. LeMerrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Η πρώτη αναφορά σε αυτό τον χυμό ήταν από το Θεόφραστο (300 π.Χ.) που έκανε αναφορά στον “οπό” της μήκωνος (μηκόνιο) (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Η παπαρούνα του οπίου καλλιεργήθηκε στην Περσία στο τέλος της τρίτης π.Χ. χιλιετίας και εξαγόταν από άραβες επιχειρηματίες από τη Μέση Ανατολή προς την Ινδία και την Κίνα και αργότερα την Ευρώπη (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Επίσης οι αρχαίοι Έλληνες και οι Ρωμαίοι γνώριζαν τις ισχυρές ιδιότητες του οπίου και το χρησιμοποιούσαν για την ανακούφιση του πόνου και τη δυσεντερία (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Στο τέλος του Μεσαίωνα, ο διάσημος ιατρός Παράκελσος εισήγαγε το βάμμα οπίου (ή λάβδανο) για όλα τα είδη των ιατρικών προβλημάτων (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Στις αρχές του 19ου αιώνα, ο φαρμακοποιός Sertürner απομόνωσε μια σημαντική δραστική ουσία του οπίου, το αλκαλοειδές μορφίνη, η οποία πήρε το όνομα της από τον Έλληνα θεό των ονείρων Μορφέα (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Για πολλά χρόνια επικράτησε η χρήση της μορφίνης σε ενέσιμη μορφή για χειρουργικές επεμβάσεις και για την ανακούφιση του πόνου. Στην πορεία όμως ανέκυψε σημαντικό πρόβλημα και αφορούσε τις εθιστικές δράσεις της (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Διεξάχθηκαν για πολλά χρόνια έρευνες στην προσπάθεια να διαχωριστεί η ιδιότητα για ανακούφιση του πόνου από τις εθιστικές της ιδιότητες, χωρίς οι αυτές οι προσπάθειες να είναι ιδιαίτερα επιτυχείς (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Στις αρχές και κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα, συντέθηκαν ένας αριθμός φαρμάκων, όπως η ηρωίνη, η μεπεριδίνη και η μεθαδόνη (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Περαιτέρω έρευνα οδήγησε στην ανακάλυψη του μερικού αγωνιστή οπιούχων (βλ. βουπρενορφίνη) και του καθαρού ανταγωνιστή οπιούχων, όπως είναι η ναλοξόνη (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003).

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία διαφαίνεται ότι για πολλούς αιώνες ήταν ευρέως γνωστή η δράση των αλκαλοειδών των οπιοειδών. Σταθμό όμως αποτέλεσε η ανακάλυψη της μορφίνης, μια εξωγενώς χορηγούμενης ουσίας που ανήκει στην κατηγορία των οπιούχων/οπιοειδών και έχει δράση παρόμοια με ουσίες που βρίσκονται στον εγκέφαλο (βλ. Herz, 1996). Ο ρόλος των οπιοειδών έχει συσχετιστεί με πολλές λειτουργίες που αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Oswald & Wand, 2004. Chen, Cheng, Sun & Shyu, 2008). Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι τα οπιοειδή πεπτιδία λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές ή νευροτροποποιητές ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες, στις οποίες περιλαμβάνονται η ψυχοκινητική διέγερση, η θετική ενίσχυση, οι προσαρμοστικές διαδικασίες, η λήψη ποτού ή φαγητού, η σεξουαλική συμπεριφορά, η λειτουργία της υπόφυσης, η θερμορύθμιση, η αίσθηση του πόνου και της διάθεσης (Gianoulakis, 2001. Oswald & Wand, 2004. Chen, Cheng, Sun & Shyu, 2008).

Η έρευνα σχετικά με το ενδογενές σύστημα και τους υποδοχείς των οπιοειδών άρχισε συστηματικά από τα μέσα του 1970 (Akil, Watson, Young, Lewis, Khachaturian & Walker, 1984. Herz, 1996). Βέβαια, παρατηρούνται και πριν από τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο έρευνες. Η ύπαρξη των υποδοχέων των οπιοειδών αναγνωρίζεται, σε πρώτο επίπεδο, στη δεκαετία του 1960 κατά τη διάρκεια φαρμακολογικών μελετών που επικεντρώθηκαν στην ύπαρξη ειδικών θέσεων ή υποδοχέων στις οποίες τα οπιοειδή ασκούν τις δράσεις τους (Martin, 1967). Σημαντική, ήταν η έρευνα του Martin το 1967 που παρείχε τις πρώτες *in vivo* ενδείξεις για τους υποδοχείς των οπιοειδών. Από τις μελέτες του προέκυψαν αρκετά ευρήματα που αφορούν τόσο τους αγωνιστές των οπιοειδών όσο και τους ανταγωνιστές τους. Παραδείγματος χάρη, έχει διατυπωθεί ότι η ναλορφίνη και η μορφίνη παράγουν διαφορετικές υποκειμενικές επιδράσεις (Martin, 1967). Το γεγονός αυτό οδήγησε στην διαπίστωση ότι πιθανό να δρουν σε διαφορετικές θέσεις δέσμευσης (Martin, 1967). Αυτή η υπόθεση υποστηρίχθηκε από το γεγονός ότι τα άτομα που εξαρτώνται από τις ανταγωνιστικές ναρκωτικές ουσίες όπως η ναλορφίνη και η κυκλοζοκίνη εμφανίζουν σύνδρομο στέρησης που είναι ποιοτικά διαφορετικό από το σύνδρομο στέρησης που προκαλεί η αποχή από την μορφίνη (Martin, 1967). Συμπληρωματικά, σύμφωνα με τη διαπίστωση ότι η ναλοξόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τις αγωνιστικές δράσεις τόσο των ναρκωτικών ανταγωνιστών, όπως η ναλορφίνη και η κυκλοζοκίνη, και των ναρκωτικών αναλγητικών, όπως η μορφίνη, προέκυψε πως είναι πιθανό να υπάρχουν διαφορετικοί υποδοχείς (Martin, 1967). Από αυτή την άποψη

διατυπώθηκε η πιθανή ύπαρξη πολλών διαφορετικών τύπων υποδοχέων (Martin, 1967). Μελέτες με ανταγωνιστές οπιοειδών δείχνουν σαφώς ότι η μορφίνη και άλλα ναρκωτικά αναλγητικά δρουν σε όλα τα επίπεδα του κεντρικού νευρικού συστήματος και στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

Ιδιαίτερα σημαντικό ήταν το έργο των Pert και Snyder όπου με τις μελέτες τους το 1973 ήταν οι πρώτοι που εντόπισαν την ειδική πρόσδεση ραδιενεργά σημασμένων οπιοειδών σε υποδοχείς στον εγκέφαλο τρωκτικών (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Στις αμέσως επόμενες μελέτες που ακολούθησαν ανακαλύφθηκε η ανομοιόμορφη κατανομή των υποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Kuhar, Pert, & Snyder, 1973). Όπως διαφαίνεται ιστορικά, η ανακάλυψη των υποδοχέων των οπιοειδών προηγήθηκε της απομόνωσης και χαρακτηρισμού των οπιοειδών πεπτιδίων (Mansour, Khachaturian, Lewis, Akil & Watson, 1988). Συγκεκριμένα, όπως αναφέρεται στο άρθρο του Herz (1996) το 1973 αποδείχθηκαν ότι υπάρχουν θέσεις πρόσδεσης για τα οπιοειδή στον εγκέφαλο, γεγονός που αποτέλεσε σημαντικό βήμα για περαιτέρω έρευνα όσον αφορά τις θέσεις πρόσδεσης.

Οι ερευνητές Hughes και Kosterlitz, σε μελέτες τους κατάφεραν να απομονώσουν και να αναλύσουν με επιτυχία υλικό το οποίο είχε παρόμοια δομή με αυτή των εξωγενώς χορηγούμενων οπιοειδών (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Οι συγκεκριμένοι ερευνητές ήταν οι πρώτοι που κατάφεραν στις έρευνες τους να ταυτοποιήσουν τα υλικά ως πενταπεπτίδια (Pasternak, 2014). Επομένως, το 1975 ταυτοποιήθηκε ένα μίγμα δύο μικρών πεπτιδίων όπου το καθένα από αυτά περιείχε μόνο πέντε αμινοξέα από τα οποία τα τέσσερα αμινοξέα ήταν ακριβώς ίδια και στα δύο (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Οι δύο ερευνητές τους προσέδωσαν τον όρο «εγκεφαλίνες», που προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις en (εντός) και cefalè (κεφάλι) (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Ωστόσο, η ανατομική κατανομή τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα ήταν αρκετά ασαφής (Aki et al., 1985). Έπειτα, ακολούθησε η ταυτοποίηση του εκλεκτικού υποδοχέα για τις εγκεφαλίνες, ο οποίος ονομάστηκε δέλτα (βλ. Pasternak, 2014). Εν συνεχεία ακολούθησαν και άλλες έρευνες με αποτέλεσμα την απομόνωση της δυνορφίνης Α και της β-ενδορφίνης (βλ. Pasternak, 2014). Επομένως, από τα μέσα του 1970 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980, περισσότερα από 20 διαφορετικά πεπτίδια ενδογενών οπιοειδών ταυτοποιήθηκαν και



έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν συγγένεια με διαφορετικούς τύπους υποδοχέων των οπιοειδών (Ninković & Roy, 2013).

Επιπρόσθετα, σημαντική χρόνια για την έρευνα του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών ήταν το 1982 καθώς όπως αναφέρεται στη μελέτη *Endogenous Opioids: Biology and Function* (1985) μπόρεσαν να ταξινομηθούν όλα τα ενδογενή οπιοειδή και η έρευνα στον τομέα των ενδορφινών έφτασε σε σημαντικό σημείο καμπής. Την συγκεκριμένη χρονολογία με τη βοήθεια κυρίως τεχνικών ανασυνδυασμού του DNA, αποδείχθηκε ότι όλα αυτά τα πεπτίδια ανήκουν σε τρεις οικογένειες γενετικά διακριτών πεπτιδίων γεγονός που συνέβαλε στο να διευκρινιστούν επιπλέον στοιχεία που σχετίζονται με την βιοσύνθεση τους (Akil et al., 1984). Επίσης, είχε διατυπωθεί ότι μέχρι εκείνο το χρονικό διάστημα υπήρχε σχετική ασάφια σχετικά με ζήτημα των πολλαπλών υποδοχέων των οπιοειδών (Akil et al., 1984). Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι το 1990, οι υποδοχείς των οπιοειδών δεν είχαν απομονωθεί, κλωνοποιηθεί ούτε καθοριστεί ως προς την αμινοξική αλληλουχία τους και δεν είχε δημιουργηθεί μοντέλο τρισδιάστατης δομής (Julien, 2003). Στην πορεία της έρευνας αποδείχθηκε ότι οι υποδοχείς ανήκουν στην μεγάλη κατηγορία υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνες G (Julien, 2003).

Επομένως, με βάση τα παραπάνω στοιχεία διαφαίνεται ότι οι δεκαετίες του 1970 και 1980 αποτέλεσαν το στυλοβάτη της έρευνας στον τομέα των ενδογενών οπιοειδών. Παρόλο που αυτές τις δύο δεκαετίες ήταν πιο έντονη η ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας η έρευνα συνεχίζεται και προκύπτουν νέα ευρήματα που εμπλουτίζουν τις γνώσεις της διαρκώς.

## **1.2. Υποδοχείς οπιοειδών**

Τα οπιοειδή ήταν από τα πρώτα νευροπεπτίδια που προσδιορίστηκαν στο νευρικό σύστημα (Sharma, Dutt, Kumar, Sharma, Javed & Guleria, 2015). Έχει διαπιστωθεί ότι ο εγκέφαλος παράγει διαφορετικά πεπτίδια ενδογενών οπιοειδών, τα οποία λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές μέσω ειδικών υποδοχέων οπιοειδών (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Οι κλασικοί υποδοχείς οπιοειδών ανήκουν στην κατηγορία A (Rhodopsin) και χαρακτηρίζονται από επτά διαμεμβρανικές περιοχές με παρόμοια τυπολογία, συζευγμένες με πρωτεΐνη - G (GPCRs) (Julien, 2003).

MacDonald & Lambert, 2005. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ninković & Roy, 2013. Sharma et al., 2015). Κάθε υποδοχέας αποτελείται από περίπου 400 αμινοξέα και οι αλληλουχίες τους είναι όμοιες κατά 60 % περίπου και διαφέρουν κατά 40% (Julien, 2003. Ninković & Roy, 2013). Οι πιο γνωστοί και σημαντικοί υποδοχείς είναι οι εξής: μ, δ και κ (Herz, 1996. Ninković & Roy, 2013). Παλαιότερα στοιχεία κατέτασσαν και τους σ υποδοχείς εντός αυτής της κατηγορίας, όμως αυτή η κατάταξη δεν ισχύει σήμερα λόγω της έλλειψης ευαισθησίας των υποδοχέων με τη ναλοξόνη (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. McDonald & Lambert, 2005. Sharma et al., 2015). Πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν κάποια στοιχεία που αναφέρουν την ύπαρξη υπότυπων αυτών των υποδοχέων (Herz, 1996). Οι τύποι των προαναφερθέντων υποδοχέων αντιπροσωπεύουν στόχους για διαφορετικά πεπτίδια οπιοειδών που προέρχονται από τρία ξεχωριστά πρόδρομα μόρια (Herz, 1996. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι υποδοχείς των οπιοειδών ελκύουν το ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ενεργοποιούνται τόσο από ενδογενείς παράγοντες όπως οπιοειδή πεπτίδια όσο και με εξωγενώς χορηγούμενα οπιούχα, όπως η μορφίνη (Ninković & Roy, 2013). Από το γεγονός αυτό διαφαίνεται η υψηλή συγγένεια μεταξύ των ενδογενών παραγόντων με τα συνθετικά που χορηγούνται εξωγενώς καθώς δρουν στους ίδιους υποδοχείς.

Οι υποδοχείς των οπιοειδών παρουσιάζουν μεγαλύτερη πυκνότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αλλά έχουν επίσης εντοπιστεί σε πολλούς περιφερειακούς ιστούς των οργανισμών των θηλαστικών (Sharma et al., 2015). Σε ορισμένες περιοχές, όπως στο νωτιαίο μυελό υπάρχουν και οι τρεις υποτύποι υποδοχέων των οπιοειδών, ενώ σε άλλες περιοχές υπάρχει κυρίως ένας υποτύπος (Julien, 2003). Παραδείγματος χάρη οι μ υποδοχείς βρίσκονται κυρίως στην περιοχή του θαλάμου (Julien, 2003). Σημαντικές περιοχές που εκφράζονται οι υποδοχείς των οπιοειδών είναι ο φλοιός, το μεταιχμιακό σύστημα, και το εγκεφαλικό στέλεχος (LeMerrer, Becker, Befort, & Kieffer, 2009). Οι θέσεις πρόσδεσης για τους τρεις υποδοχείς οπιοειδών επικαλύπτονται στις περισσότερες εγκεφαλικές δομές, αλλά μερικές από αυτές εμφανίζουν μεγαλύτερη έκφραση του ενός υποδοχέα έναντι των άλλων (LeMerrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Όσον αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα υψηλή πυκνότητα των οπιοειδών υποδοχέων εντοπίζεται σε όλες τις περιοχές που είναι γνωστό ότι στέλνουν πληροφορίες σχετικές με τον πόνο (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Η σηματοδότηση που ενεργοποιείται από

τον πόνο μεταδίδεται στο νωτιαίο μυελό μέσω αισθητήριων νεύρων που επικοινωνούν με νευρώνες του νωτιαίου μυελού (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Άλλη μία περιοχή με υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων των οπιοειδών είναι το μεσαίο τμήμα του θαλάμου που φιλτράρει τις εισερχόμενες αισθητηριακές πληροφορίες που σχετίζονται με έντονο και βαθύ πόνο, στέλνοντας μηνύματα προς τον εγκεφαλικό φλοιό (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Επιπρόσθετα, οι υποδοχείς των οπιοειδών κατανέμονται ευρέως και σε διάφορες περιοχές που σχετίζονται με τον άξονα HPA (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι το μεταιχμιακό σύστημα, ένα σύνολο διαφορετικών δομών που βρίσκονται αμέσως κάτω από το φλοιό του εγκεφάλου και συνδέονται ανατομικά και λειτουργικά μεταξύ τους, περιέχει την υψηλότερη συγκέντρωση υποδοχέων για οπιοειδή από άλλα μέρη του εγκεφάλου (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Το μεταιχμιακό σύστημα έχει νευρικές συνδέσεις με πολλά άλλα μέρη του εγκεφάλου, όπως ο υποθάλαμος, που με τη σειρά του συνδέεται στενά με την υπόφυση και ως εκ τούτου είναι σε θέση να επηρεάσει την ορμονική έκκριση (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Επιπρόσθετα, έχει διατυπωθεί ότι πυρήνες του εγκεφάλου όπως ο υπομέλας τόπος, ο οποίος περιέχει μία εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων των οπιοειδών, έχει νευρικές συνδέσεις με το μεταιχμιακό σύστημα (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Στον άνθρωπο, επίσης, εντοπίζονται και σε άλλες περιοχές όπως στον υπόκαμπο και την περιυδραγωγό φαιά ουσία, όπου επικρατούν κυρίως οι μ υποδοχείς (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Επίσης οι δ υποδοχείς συναντώνται κυρίως στο φλοιό, σε περιοχές της αμυγδαλής, στους πυρήνες της γέφυρας και τον επικλινή πυρήνα (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015). Ενώ, οι κ υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε περιοχές όπως τα βασικά γάγγλια, ο υποθάλαμος, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ο επικλινής πυρήνας καθώς και σε άλλες (Julien, 2003).

Οι μ υποδοχείς των οπιοειδών ή MOR, έλαβαν την ονομασία τους από μία εξωγενώς χορηγούμενη ουσία, τη μορφίνη, καθώς αποδείχθηκε ότι αλληλεπιδρούν ειδικά με αυτήν (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. European College of Neuropsychopharmacology, 2007). Η παρουσία του συγκεκριμένου υποδοχέα είναι περισσότερο έντονη στην περιοχή της αμυγδαλής, το θάλαμο και το μεσεγκέφαλο (LeMerrer, Becker, Befort, Kieffer, 2009). Επίσης, βρίσκονται σε μερικούς πυρήνες

του εγκεφαλικού στελέχους που εμπλέκονται στον έλεγχο της αναπνοής και την αναπνευστική καταστολή που προκαλεί η μορφίνη, και σε δομές του εγκεφαλικού στελέχους που εμπλέκονται στη ναυτία και τον έμετο (Julien, 2003). Άλλες περιοχές που χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση των υποδοχέων είναι η περιυδραγωγός φαιά ουσία, ο νωτιαίος πυρήνας του τρίδμου, ο κεκροφόρος πυρήνας και οι πυρήνες του γονατώδους σώματος (Julien, 2003). Αξίζει να αναφερθεί ότι οι υποδοχείς  $\mu$  και  $\kappa$  συνυπάρχουν στις περισσότερες δομές, ενώ η κατανομή των  $\delta$  υποδοχέων είναι περισσότερο περιορισμένη (LeMerrer, Becker, Befort, Kieffer, 2009). Συγκεκριμένα, παρουσιάζουν χαμηλή έκφραση στον υποθάλαμο, το θάλαμο, το μεσεγκέφαλο και το στέλεχος του εγκεφάλου (LeMerrer, Becker, Befort, Kieffer, 2009). Έχει βρεθεί ότι οι ενδογενείς ουσίες που προσδένονται στον  $\mu$  υποδοχέα είναι η ενδομορφίνη 1 και η ενδομορφίνη 2 που βρίσκονται στον εγκέφαλο θηλαστικών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Επίσης, σχετικά υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με τον  $\mu$  υποδοχέα των οπιοειδών έχουν και οι  $\beta$ -ενδορφίνες (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Επιπρόσθετα, άλλες ουσίες παρόμοιας δομής που προσδένονται στον  $\mu$  υποδοχέα είναι οι εγκεφαλίνες και οι δυνορφίνες, οι οποίες όμως έχουν χαμηλότερη συγγένεια μ' αυτόν (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009).

Ο  $\mu$  υποδοχέας έχει τους  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  και  $\mu_3$  υπότυπους, οι οποίοι αλληλεπιδρούν αγωνιστικά ή ανταγωνιστικά με διαφορές ουσίες (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. Sharma et al., 2015). Παραδείγματος χάρη για τον  $\mu_1$  υποδοχέα έχει αποδειχθεί ότι εκλεκτικός αγωνιστής είναι η μεπταζινόλη (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Αξίζει να αναφερθεί ότι ο  $\mu_1$  υποδοχέας έχει υψηλότερη συγγένεια για τη μορφίνη, μεσολαβεί για την υπερνωτιαία αναλγησία και επιλεκτικά μπλοκάρεται από ναλοξόνη (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Ο  $\mu_2$  έχει χαμηλότερη συγγένεια για την μορφίνη αλλά εμπλέκεται στη νωτιαία αναλγησία, την αναπνευστική καταστολή και τη δυσκοιλιότητα (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Για τους  $\mu_3$  δεν είναι γνωστά πολλά πράγματα (Sharma et al. 2015). Επιπρόσθετα, οι  $\mu$  υποδοχείς σχετίζονται, γενικά, με αισθητηριακή και κινητική λειτουργία, επομένως παρατηρείται συσχέτιση με περιοχές σχετικές με την ενσωμάτωση και την αντίληψη των αισθήσεων, όπως οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, της αμυγδαλής (στο μεταιχμιακό σύστημα) καθώς και άλλες (MacDonald & Lamert, 2005). Σημαντικές παρενέργειες, όπως αναφέρθηκαν και πιο πάνω, οι οποίες σχετίζονται με αγωνιστές των υποδοχέων  $\mu$  περιλαμβάνουν την

αναπνευστική καταστολή μέσω της μείωσης της ευαισθησίας των κεντρικών και περιφερειακών χημειούποδοχέων στην υπερκαπνία (MacDonald & Lamert, 2005. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Επίσης, οι αγωνιστές τους αναστέλλουν περαιτέρω τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, προκαλώντας συχνά δυσκοιλιότητα (MacDonald & Lamert, 2005. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Συμπληρωματικά, αναφέρεται ότι τα οπιοειδή που αλληλεπιδρούν με τους  $\mu$  υποδοχείς έχουν επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, τη θερμορύθμιση, την έκκριση ορμονών και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού (MacDonald & Lamert, 2005). Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι τα ενδογενή οπιοειδή που δεσμεύονται στους  $\mu$  υποδοχείς μεσολαβούν στις φυσικές ανταμοιβές και αποτελούν τη βάση της συμπεριφοράς προσκόλλησης του νεογνού προς τη μητέρα του (European College of Neuropsychopharmacology, 2007). Ευρήματα ερευνών σε ποντίκια που στερούνται γονίδια (knock-out mice) που σχετίζονται με τον  $\mu$  υποδοχέα εμφανίζεται απώλεια επαγόμενης από μορφίνη αναλγησία, ανταμοιβής και εξάρτησης (European College of Neuropsychopharmacology, 2007). Επίσης, παρουσιάζεται αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα, μειωμένη ανταμοιβή σε μη οπιοειδή φάρμακα κατάχρησης και μεταβάλλονται οι συναισθηματικές αντιδράσεις (European College of Neuropsychopharmacology, 2007).

Άλλη μία σημαντική κατηγορία υποδοχέων των οπιοειδών είναι οι  $\delta$  ή DOR, οι οποίοι προσδιορίστηκαν *in vivo* σε σπερματικό πόρο ποντικίου (Ninković & Roy, 2013). Εμπλέκονται στην αναλγησία τόσο σε νωτιαίο όσο και σε εγκεφαλικό επίπεδο (Julien, 2003). Έχει αναφερθεί ότι η κατανομή των  $\delta$  υποδοχέων είναι μικρότερη σε σχέση με τους άλλους υποδοχείς οπιοειδών (MacDonald & Lambert, 2005). Ευρήματα μελετών υποδηλώνουν ότι υψηλότερες πυκνότητες έχουν βρεθεί στο οσφρητικό σύστημα και συγκεκριμένα στον οσφρητικό βολβό, τον πρόσθιο οσφρητικό πυρήνα, το οσφρητικό φύμα και την έσω αμυγδαλή (MacDonald & Lambert, 2005). Συμπληρωματικά, έχουν βρεθεί στον εγκεφαλικό φλοιό και το ραβδωτό σώμα που περιλαμβάνει τον επικλινή πυρήνα, τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος (MacDonald & Lambert, 2005).

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι οι  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς μπορεί να εμφανίζονται συνδεδεμένοι μεταξύ (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Συγκεκριμένα, ο λειτουργικά συνδεδεμένος  $\mu$ - $\delta$  υποδοχέας είναι ευαίσθητος στην  $\beta$ -φουναλτρεξαμίνη, αλλά όχι στην ναλοξαζίνη, η οποία είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής για του  $\mu$  υποδοχείς (Ανισόγλου-

Αναστασιάδου, 1994). Επίσης, δεν εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή με την μορφίνη, επομένως οι ανταγωνιστές των δ υποδοχέων δεν ανταγωνίζονται την αναλγησία της μορφίνης (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Οι αγωνιστές των μ υποδοχέων έχουν επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και προκαλούν αναπνευστική καταστολή (MacDonald & Lambert, 2005). Επίσης, σημαντική είναι η παρουσία του δ υποδοχέα στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος και το μεταιχμιακό σύστημα, γεγονός που εξηγεί την πιθανή εμπλοκή των δομών αυτών στη συναισθηματική απόκριση στα οπιοειδή (Julien, 2003). Ευρήματα ερευνών σε επίμυες έχουν δείξει ότι ο δ υποδοχέας παίζει ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης (MacDonald & Lambert, 2005). Μελέτες σε ποντίκια, πειραματικού μοντέλου «knockout» έδειξαν μια απρόσμενη μεταβολή σε πτυχές που άπτονται του συναισθήματος (European College of Neuropsychopharmacology, 2007). Επομένως, τα μεταλλαγμένα ποντίκια έδειξαν αυξημένα επίπεδα άγχους και μια καταθλιπτική συμπεριφορά (European College of Neuropsychopharmacology, 2007). Αυτά τα ευρήματα έχουν σημαντικές συνέπειες στον τομέα της έρευνας των οπιοειδών καθώς προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την εμπλοκή των δ-υποδοχέων και των αγωνιστών τους για τη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης (European College of Neuropsychopharmacology, 2007).

Άλλη μία κατηγορία υποδοχέων είναι οι κ υποδοχείς ή KOR. Η ονομασία τους προέκυψε από το μη-πεπτιδίο βενζομορφάνη κετακυκλαζοκίνη, που αποτελεί και βασικό αγωνιστή των κ υποδοχέων (Julien, 2003. MacDonald & Lambert, 2005). Υπάρχουν τρεις υπότυποι των κ υποδοχέων (Sharma et al., 2015). Οι υποδοχείς κ εντοπίζονται στο μεταιχμιακό, σε διεγκεφαλικές περιοχές, σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού και είναι υπεύθυνοι για τη νωτιαία αναλγησία, την καταστολή, τη δύσπνοια, την εξάρτηση, τη δυσφορία και την αναπνευστική καταστολή (Sharma et al., 2015). Συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί στο ραβδωτό σώμα και συγκεκριμένα στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος καθώς και τον επικλινή πυρήνα. Επίσης έχουν εντοπιστεί στην προοπτική περιοχή υποθαλάμου και την υπόφυση (LeMerrer, Becker, Befort, Kieffer, 2009) καθώς και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, τις εν τω βάθει στοιβάδες του εγκεφαλικού φλοιού καθώς και σε άλλες περιοχές (Julien, 2003). Έχει δειχθεί ότι οι ενέργειες που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα είναι διαφορετικές από εκείνες που προκαλούνται από διέγερση του μ υποδοχέα, όπως

καταστολή χωρίς τις ισχυρές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό (MacDonald & Lambert, 2005).

Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι εκτός από την κετακυκλαζοκίνη, τον κύριο αγωνιστή των κ υποδοχέα, έχουν βρεθεί και άλλοι βασικοί αγωνιστές όπως η βουτορφανόλη (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. Julien, 2003). Επιπρόσθετα, αναφέρεται ως εκλεκτικός ανταγωνιστής των κ υποδοχέων η δυνορφίνη A νορβιναλτορφιμίνη (Sharma et al., 2015). Η ναλορφίνη, το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για να ανταγωνισθεί την αναπνευστική καταστολή της μορφίνης, είναι εκλεκτικός αναστολέας για τους κ<sub>3</sub> υποδοχείς (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Από αυτό διαφαίνεται ένα σημαντικό πλεονέκτημα των κ υποδοχέων σε σχέση με τους υπόλοιπους, δηλαδή δεν προκαλούν αναπνευστική καταστολή (MacDonald & Lambert, 2005). Βέβαια πρέπει να αναφερθεί ότι διάφοροι αγωνιστές των κ υποδοχέων έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την αναλγητική τους δράση, όμως αρκετοί από αυτούς παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργειες (MacDonald & Lambert, 2005). Παραδείγματος χάρη, η spiradoline (U-62,066E), αγωνιστής των κ υποδοχέων των οπιοειδών, προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις, όπως διούρηση, νάρκωση και δυσφορία σε δόσεις χαμηλότερες από τις δόσεις που απαιτούνται για αναλγητικά αποτελέσματα (MacDonald & Lambert, 2005).

Τέλος πρέπει να αναφερθούν κάποια στοιχεία για τους σ υποδοχείς (σ = σίγμα για SKF10047) (Ninković & Roy, 2013). Έχει διατυπωθεί ότι υπάρχουν 2 υπότυποι αυτών των υποδοχέων, οι σ<sub>1</sub> και σ<sub>2</sub> (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Σημαντικές ουσίες με αγωνιστική δράση για τους σ υποδοχείς όπως είναι η (±) πενταζοκίνη, η δεξτρομεθορφάνη και το SKF 10.097, έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τον σ<sub>1</sub>, παρά για τον σ<sub>2</sub> υποδοχέα (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994). Η πενταζοκίνη και πολλά αντιψυχωτικά φάρμακα δεν είναι εκλεκτικές ουσίες για τους σ υποδοχείς και όπως έχει ήδη αναφερθεί παρουσιάζεται έλλειψη ευαισθησίας στη ναλοξόνη. (MacDonald & Lambert, 2005). Αναφέρεται ότι οι σ υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για ψυχομιμητικά αποτελέσματα, δυσφορία και το άγχος που προκαλείται από την κατάθλιψη (Ninković & Roy, 2013). Από αυτά τα στοιχεία διαφαίνεται ότι πλέον ο σ υποδοχέας δεν ανήκει στην κατηγορία των οπιοειδών υποδοχέων (Ninković & Roy, 2013. Sharma et al., 2015). Μάλιστα, από την στιγμή που κλωνοποιήθηκε το 1996 έχει καταστεί προφανές ότι ο υποδοχέας σίγμα είναι μια ενιαία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελεί θέση –

στόχο για ουσίες κατάχρησης όπως είναι η φαινκυκλιδίνη και τα ανάλογά της (Ninković & Roy, 2013. Sharma et al., 2015). Επομένως, από όλα αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι ο εγκέφαλος παράγει διαφορετικά πεπτίδια ενδογενών οπιοειδών τα οποία λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές και αλληλεπιδρούν με τους ειδικούς υποδοχείς των οπιοειδών (Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015).

### 1.3. Μηχανισμός δράσης

Σημαντικό είναι, επίσης, να αναφερθούν κάποια στοιχεία που αφορούν τον μηχανισμό δράσης των υποδοχέων των οπιοειδών. Όπως έχει ήδη αναφερθεί και οι τρεις τύποι υποδοχέων οπιοειδών ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνη και βρίσκονται ως επί το πλείστον σε προσυναπτικούς νευρώνες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Μπορούν γενικά να ασκήσουν ανασταλτική επίδραση με τη μείωση απελευθέρωσης ή αναστολής του νευροδιαβιβαστή (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Julien, 2003). Σημαντικοί νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται σε δράσεις ενεργοποίησης των υποδοχέων των οπιοειδών είναι διάφοροι μονοαμινεργικοί όπως η νοραδρεναλίνη ή νορεπινεφρίνη (NE), η ντοπαμίνη (DA), η σεροτονίνη (5-HT), το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), το γλουταμινικό οξύ (NMDA / AMPA) (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Η εμπλοκή αυτών των νευροδιαβιβαστών εξηγεί και τις διαφορετικές δράσεις των οπιοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό.

Όταν κάποιος συνδέτης προσδένεται στον υποδοχέα των οπιοειδών παρατηρούνται αλλαγές στη διαμόρφωση του ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στους διαμεμβρανικούς υποδοχείς που συζεύγνυνται με G πρωτεΐνες (Sharma et al., 2015). Η ενεργοποιημένη  $G_{\alpha}$  υπομονάδα αποσυνδέεται από τη τριμερή G-πρωτεΐνη ( $\alpha\beta\gamma$ ) και προκύπτει το διμερές  $\beta\gamma$  που αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (Sharma et al., 2015). Ως επακόλουθο αναστέλλεται ο σχηματισμός της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), και ενεργοποιούνται τα κανάλια ιόντων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Ένα τμήμα αυτής της ανασταλτικής δράσης στους νευρώνες συνδέεται με τις μεταβολές της μεμβρανικής αγωγιμότητας σε ιόντα (Julien, 2003). Δηλαδή, η αύξηση της αγωγιμότητας των ιόντων καλίου ( $K^+$ ) οδηγεί σε υπερπόλωση και η αδρανοποίηση δίαυλων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ) οδηγεί σε περαιτέρω εξασθένιση της διεγερσιμότητας των



νευρώνων ή/και ελάττωση απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών όπως η ουσία P και το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίο (CGRP) (προ-αλγαισθητικά και προ-φλεγμονώδη νευροπεπτιδία) (Julien, 2003. Sharma et al., 2015). Όσον αφορά στην καταστολή των διαύλων του ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ), πρέπει να σημειωθεί ότι η διεργασία αυτή γίνεται κυρίως μέσω των κ υποδοχέων (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Βέβαια, νεότερα δεδομένα αναφέρουν και την εμπλοκή των μ υποδοχέων (Ninković & Roy, 2013). Δηλαδή, η δράση των υποδοχέων των οπιοειδών που οδηγεί σε διάνοιξη των διαύλων ( $K^+$ ) επιτελείται κυρίως μέσω της δράσης του μ και του δ υποδοχέα (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Συμπληρωματικά, η ενεργοποίηση των μ υποδοχέων σε μετασυναπτικούς νευρώνες προωθεί την εκροή καλίου ( $K^+$ ) μέσω των διαύλων ( $K^+$ ) (Ninković & Roy, 2013).

Πρέπει να αναφερθεί ότι οι συγκεκριμένες δράσεις δεν μπορούν να εξηγήσουν ορισμένες από τις διεγερτικές δράσεις που προκαλούν τα οπιοειδή, όπως είναι η αντοχή, ο εθισμός, η μυϊκή δυσκαμψία (Julien, 2003). Όμως έρευνες έχουν καταδείξει ότι τα οπιοειδή ενεργοποιούν σημαντικές ενδοκυτταρικές λειτουργίες οι οποίες αποτελούν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για τις μεταβολές σε ενδοκυτταρικές λειτουργίες σε επίπεδο πυρήνα και πρωτεϊνών (Julien, 2003). Οι μεταβολές αυτές είναι διαφορετικές για κάθε τύπο υποδοχέα και καταδεικνύουν τον τρόπο δράσης των υποδοχέων. Παραδείγματος χάρη η ενεργοποίηση του μ υποδοχέα προκαλεί στο άτομο ευφορία και συνδέεται με θετική ενίσχυση ενώ η ενεργοποίηση του κ υποδοχέα συνδέεται με αντίθετα αποτελέσματα (Julien, 2003).

#### **1.4. Βασικές κατηγορίες ενδογενών οπιοειδών**

Τα ενδογενή οπιοειδή προέρχονται από τρία είδη πρόδρομων πεπτιδίων οπιοειδών μέσω επιλεκτικής πρωτεολυτικής διάσπασης με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων (Chen, Cheng, Sun & Shyu, 2008. Ninković & Roy, 2013). Αν και υπάρχει μια ευρεία ποικιλία των ενδογενών πεπτιδίων, οι βασικές κατηγορίες είναι τρεις: οι εγκεφαλίνες, οι ενδορφίνες, και οι δυνορφίνες (Ganoulakis, 2001. Ninković & Roy, 2013). Όλα τα ενδογενή οπιοειδή έχουν μια N-τελική αλληλουχία εγκεφαλίνης (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met / Leu), με πολλά πεπτιδία που περιέχουν μία C-τελική προέκταση, η οποία διαμορφώνει την εκλεκτικότητα του υποδοχέα και την ευαισθησία σε αποικοδόμηση από

εξωκυτταρικές πρωτεάσες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ninković & Roy, 2013).

Κάθε οικογένεια προέρχεται από μια διακριτή πρόδρομο πρωτεΐνη και έχει μια χαρακτηριστική ανατομική δομή (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι πρόδρομες ενώσεις, προ-προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC), προ-προεγκεφαλίνη και προ-προδουνορφίνη κωδικοούνται από τα αντίστοιχα γονίδια για τις εγκεφαλίνες, τις ενδορφίνες και τις δουνορφίνες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Το σημαντικότερο πεπτίδιο που κωδικοείται από την προ-προοπιομελανοκορτίνη (POMC) είναι η β-ενδορφίνη (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009), η οποία συντίθεται στον εγκέφαλο στην περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα και μια μικρή ομάδα νευρώνων συντίθεται στη μονήρη δεσμίδα (Ganoulakis, 2001) Σ' αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι η πρόδρομος προ-οπιομελανοκορτίνη κωδικοποιεί και μη οπιοειδή πεπτίδια όπως η ορμόνη ACTH (Oswald & Wand, 2004. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009), αλλά και άλλες ουσίες όπως η ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων και η λιποτροπίνη, μία ορμόνη της υπόφυσης (LPH) (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Η πρόδρομος ουσία της προ-προεγκεφαλίνης (ppENK) κωδικοεύει πολλαπλά αντίγραφα της μεθειονινο-εγκεφαλίνης (Met-ENK), συμπεριλαμβανομένων δύο μορφών της μεθειονινο-εγκεφαλίνης (ένα επταπεπτίδιο και ένα οκταπεπτίδιο) και ένα απλό αντίγραφο της λευκινο-εγκεφαλίνης (Leu-ENK) (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Πρέπει να αναφερθεί ότι από την προ-προδουνορφίνη προκύπτουν τρία οπιοειδή πεπτίδια με διάφορα μήκη που όλα αρχίζουν με την αλληλουχία της λευκινο-εγκεφαλίνης (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Συγκεκριμένα, τα οπιοειδή πεπτίδια που προκύπτουν είναι η δουνορφίνη Α, η δουνορφίνη Β και η νεοενδορφίνη (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009).

Όσον αφορά στις εγκεφαλίνες είναι μικρά πεπτίδια που αποτελούνται από πέντε αμινοξέα, όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως, και απαντώνται σε δύο μορφές, λευκινο-εγκεφαλίνη και μεθειονινο-εγκεφαλίνη (Met- και Leu-ENK), οι οποίες παράγονται από την προ-εγκεφαλίνη (pENK) (Herz, 1996. Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ninković & Roy, 2013). Η προ-εγκεφαλίνη (pENK) περιέχει πολλαπλές επαναλήψεις της αλληλουχίας της εγκεφαλίνης. Όσον αφορά την μεθειονινο-εγκεφαλίνη (Met-ENK) είναι ενδογενές οπιοειδές πεπτίδιο με ρόλο νευροδιαβιβαστή που βρίσκεται στον εγκέφαλο πολλών ειδών, συμπεριλαμβανομένων του ανθρώπου (Koneru, Satyanarayana

& Rizwan, 2009). Η άλλη κατηγορία, όπως έχει αναφερθεί είναι η λευκινο-εγκεφαλίνη (Leu-ENK) παράγει φαρμακολογικές επιδράσεις σε  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Συμπληρωματικά έχει πολύ υψηλότερη εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς  $\delta$  από ότι για τους  $\mu$  υποδοχείς, ενώ έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στους  $\kappa$  υποδοχείς των οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Η εγκεφαλίνη διανέμεται σε όλο το μεταξιακικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων περιοχών όπως η αμυγδαλή, ο φλοιός του προσαγωγίου, ο ενδορινικός φλοιός, το διάφραγμα, ο ιππόκαμπος και ο υποθάλαμος (Drolet et al., 2001. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έχει βρεθεί ότι η εγκεφαλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της προσαρμογής στο στρες του οργανισμού (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η μειωμένη λειτουργία του συστήματος εγκεφαλίνης προκαλεί συμπτώματα κατάθλιψης και κατά συνέπεια, η αυξημένη ενεργοποίηση της εγκεφαλίνης έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην περίπτωση της κατάθλιψης (Lutz & Kieffer, 2013).

Οι ενδορφίνες παράγονται από την υπόφυση και τον υποθάλαμο στα σπονδυλωτά (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Μπορούν να βρεθούν σε περισσότερα από είκοσι διαφορετικά μέρη του σώματος, όπως ο αδένας της υπόφυσης, καθώς και σε πολλά μέρη του νευρικού συστήματος (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Οι συνθήκες που παρατηρείται έκκριση τους είναι η έντονη άσκηση, ο ενθουσιασμός, ο πόνος και ο οργασμός (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Επίσης, μοιάζουν με τα οπιούχα στην ικανότητά τους να παράγουν αναλγησία και την αίσθηση της ευεξίας (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ότι μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη της παχυσαρκίας, του διαβήτη καθώς και σε ψυχιατρικές ασθένειες όπως η κατάθλιψη, η PTSD και ο εξαρτημένος φόβος (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Οι ενδορφίνες χωρίζονται σε τέσσερις υποκατηγορίες δηλαδή την άλφα ( $\alpha$ ), βήτα ( $\beta$ ), γάμμα ( $\gamma$ ) και σίγμα ( $\sigma$ ) ενδορφίνες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Οι ενδορφίνες εκκρίνονται σε περιόδους έντονου πόνου ή στρες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015). Όπως αναφέρθηκε ήδη η άσκηση αυξάνει την απελευθέρωση ενδορφινών, για τον ίδιο λόγο το άτομο μετά από έντονη άσκηση έχει

καλύτερη διάθεση (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Το γεγονός αυτό έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες με αθλητές (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009).

Η πιο σημαντική κατηγορία που έχει απασχολήσει τους ερευνητές είναι οι β-ενδορφίνες. Βρίσκονται σε νευρώνες τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι νευρώνες που παράγουν β-ενδορφίνες βρίσκονται κυρίως στον κοιλιακό-έσω τοξοειδή πυρήνα, ο οποίος προβάλλει σε εκτεταμένες δομές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένων πολλών περιοχών του υποθαλάμου και του μεταχιαμακού συστήματος (Oswald & Wand, 2004). Από την σύνδεση των β-ενδορφινών με τις προαναφερθείσες περιοχές διαφαίνεται ότι απελευθερώνονται σε συνθήκες πόνου ή στρες (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Κατά τη διάρκεια έντονου πόνου οι ενδορφίνες στο σώμα μας προκαλούν αναλγητικές δράσεις προκειμένου να μειωθεί ο πόνος (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Ενώ κατά τη διάρκεια του στρες, οι β-ενδορφίνες λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Εκκρίνονται, επίσης σε δομές του μεταχιαμακού συστήματος, γεγονός που υποδηλώνει την εμπλοκή τους στην ελάττωση του αισθήματος του άγχους που βιώνει το σώμα (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Όσον αφορά στις θέσεις δέσμησης, όπως έχει ήδη αναφερθεί αλληλεπιδρούν με του υποδοχείς των οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι β-ενδορφίνες έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον  $\mu_1$  υποδοχέα οπιοειδών, ελαφρώς χαμηλότερη συγγένεια για τον  $\mu_2$  και τους  $\delta$  υποδοχείς οπιοειδών και χαμηλή συγγένεια για τους  $\kappa_1$  υποδοχείς των οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ghelardini, Mannelli & Bianchi, 2015. Ninković & Roy, 2013. Sharma et al, 2015).

Η προδυνορφίνη (pDYN) χρησιμεύει ως πρόδρομος ουσία για δυνορφίνη και για άλλα πεπτίδια (Herz, 1996). Η προδυνορφίνη διασπάται κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας από προ-πρωτεΐνη κονβερτάση 2 (pC2) και εν συνεχεία απελευθερώνονται τα πεπτίδια δυνορφίνη Α και δυνορφίνη Β (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι δύο τύποι των δυνορφινών περιέχουν υψηλή αναλογία των αμινοξέων λυσίνης και αργινίνης (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι δυνορφίνες παράγονται σε πολλά διαφορετικά μέρη του εγκεφάλου όπως στον υποθάλαμο, τον υπόκαμπο, τον μεσεγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό, τη γέφυρα και το νωτιαίο μυελό (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sharma et al., 2015).

Επομένως, ανάλογα με την περιοχή παραγωγής τους ποικίλλουν οι δράσεις τους (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Επίσης, παράγονται στον τοξοειδή πυρήνα και σε νευρώνες του έξω υποθαλάμου με αποτέλεσμα να επηρεάζει τον έλεγχο της όρεξης (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Οι δυνορφίνες αποθηκεύονται σε μεγάλα κυστίδια τα οποία διαφέρουν σημαντικά στο μέγεθος σε σχέση με τα κυστίδια που αποθηκεύονται οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές, και απαιτείται έντονη και παρατεταμένη διέγερση για να απελευθερώσουν το περιεχόμενό τους στη συναπτική σχισμή (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009).

Επιπλέον οι δυνορφίνες ασκούν κατά κύριο λόγο τα αποτελέσματά τους μέσω του κ υποδοχέα οπιοειδών (Gianoulakis, 2001. Sharma et al., 2015). Έχει βρεθεί ότι δρουν ως ρυθμιστές της απόκρισης του πόνου, της ομοιόστασης μέσω του ελέγχου της όρεξης και του κικκάδιου ρυθμού, του ελέγχου του βάρους και της ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος (Sharma et al., 2015). Επίσης, έχει μελετηθεί ο ρόλος τους στην κατάχρηση φαρμάκων καθώς παρουσιάζει μεγάλη πυκνότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανταμοιβή, τη λαχτάρα και την απόσυρση, που σχετίζονται με ναρκωτικές ουσίες (Shirayama, Ishida, Iwata, Hazama, Kawahara & Duman, 2004). Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των δυνορφίνων και της δυσφορίας (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επομένως, καταδεικνύεται ο ρόλος της για την ανάπτυξη διαταραχών άγχους και της κατάθλιψης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015).

## **1.5 Βασικές Επισημάνσεις**

Η ανακάλυψη το 1970 ότι η μορφίνη μιμείται τη δράση ουσιών που βρίσκονται στον εγκέφαλο αποτέλεσε σταθμό για την μετατόπιση του ενδιαφέροντος στη διερεύνηση του ενδογενούς συστήματος που σχετίζεται με τα οπιοειδή (Herz, 1996). Η έρευνα συστηματικά τοποθετείται χρονικά από τα μέσα του 1970 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980, όπου προέκυψαν τα περισσότερα ευρήματα (Ninković & Roy, 2013). Βέβαια, στην βιβλιογραφία αναφέρονται και νωρίτερα από εκείνη την χρονολογία ανακάλυψη ευρημάτων στο συγκεκριμένο τομέα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι έρευνες του Martin το 1967 σχετικά με τους υποδοχείς των οπιοειδών. Η έρευνα, πλέον, έχει προχωρήσει αρκετά δίνοντας μας σημαντικές γνώσεις

σχετικά με τους υποδοχείς που διεγείρονται τόσο από ενδογενείς ουσίες, όσο και από εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες όπως η μορφίνη (Ninković & Roy, 2013). Οι σημαντικότεροι υποδοχείς των οπιοειδών είναι οι  $\mu$ ,  $\kappa$ , και  $\delta$ . Υπάρχουν αρχικά δεδομένα που κατατάσσουν και τους υποδοχείς  $\sigma$  στη συγκεκριμένη κατηγορία, όμως πλέον υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια κατάταξης και αυτοί οι υποδοχείς δεν υπάγονται στη συγκεκριμένη κατηγορία (Ανισόγλου-Αναστασιάδου, 1994. Ninković & Roy, 2013. Sharma et al., 2015). Όπως, αναφέρθηκε, έχουν προσδιοριστεί αρκετά στοιχεία για τη σύνθεση των υποδοχέων των οπιοειδών, για τη δράση τους καθώς και για την παρουσία τους σε συγκεκριμένες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και στο περιφερικό. Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν ανακαλυφθεί οι ενδογενείς ουσίες που συνθέτει ο εγκέφαλος, οι οποίες έχουν παρόμοια δομή με αυτήν των αλκαλοειδών των οπιοειδών, όπως η μορφίνη και λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές ή νευροτροποποιητές (Julien, 2003). Οι σημαντικότερες κατηγορίες είναι τα πεπτίδια εγκεφαλίνες, δυνορφίνες και ενδορφίνες, οι οποίες εμπλέκονται σε διάφορες διεργασίες και στην εκδήλωση συμπεριφορών (Oswald & Wand, 2004). Με βάση τα σημερινά δεδομένα, γνωρίζουμε ότι τα οπιοειδή πεπτίδια ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου, στα οποία περιλαμβάνονται η ψυχοκινητική διέγερση, η θετική ενίσχυση, οι προσαρμοστικές διαδικασίες, η λήψη ποτού ή φαγητού, η σεξουαλική συμπεριφορά, η λειτουργία της υπόφυσης, η θερμορύθμιση, η αίσθηση του πόνου και της διάθεσης (Oswald & Wand, 2004. Chen, Cheng, Sun, & Shyu, 2008).

Από όλα αυτά, λοιπόν, μπορεί κάποιος να έχει μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα για το ρόλο και για τη δράση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών, τόσο για τους υποδοχείς όσο και για τα πεπτίδια που απαρτίζουν τις βασικές κατηγορίες. Επομένως, διαφαίνεται ο σημαντικός τους ρόλος σε φυσιολογικές λειτουργίες και συμπεριφορές και πως αυτές μπορούν εκτελεστούν, ακόμα και να μεταβληθούν.

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Στρες

### 2.1. Γενικά στοιχεία

Ο όρος στρες αναφέρεται σε καταστάσεις και εμπειρίες που αποτελούν σημαντική συναισθηματική και φυσιολογική πρόκληση (McEwen, 2007). Μπορεί να γίνει σημαντική διάκριση ανάλογα με τη φύση των εμπειριών (McEwen, 2007). Δηλαδή, αυτές οι εμπειρίες αφενός μπορεί να είναι χρήσιμες για την επιβίωση του ατόμου και να έχουν περιορισμένη διάρκεια (McEwen, 2007). Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως, το άτομο μπορεί να έρθει αντιμέτωπο με εμπειρίες που απουσιάζει η αίσθηση του ελέγχου και της κυριαρχίας (McEwen, 2007). Αυτές οι καταστάσεις χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη διάρκεια και πιθανό να γίνουν σωματικά εξαντλητικές ή επικίνδυνες (McEwen, 2007). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δυσφορία που δημιουργείται είναι έντονη και τελικά δύναται να οδηγήσει σε συναισθηματική ή σωματική νόσο (McEwen & Gianaros, 2010). Έχει βρεθεί ότι οι γενετικοί, συμπεριφορικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά κατά πόσο το άτομο θα είναι περισσότερο ή λιγότερο ευάλωτο στο στρες (McEwen & Gianaros, 2010). Επομένως, ως στρεσογόνο παράγοντα ορίζουμε κάθε ερέθισμα, τόσο εσωτερικό όσο εξωτερικό για το άτομο, που αποτελεί απειλή για την ομοιόσταση του (Drolet et al., 2001). Έχει βρεθεί ότι η ευπάθεια στο στρες εξαρτάται από την διάρκεια και την ένταση του (McEwen, 2007). Δηλαδή, το άτομο ενδέχεται να είναι περισσότερο επιρρεπές σε περιπτώσεις παρατεταμένου στρες που κατ' επέκταση οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των συστημάτων που σχετίζονται με το στρες (McEwen, 2007). Κατά τη διάρκεια του στρες, ενισχύεται η προσοχή και τα συστήματα του εγκεφάλου εστιάζουν στην αντιληπτή απειλή (Tsigos & Chrousos, 2002). Επίσης, εμφανίζονται αυτόνομες αντιδράσεις όπως επιτάχυνση της καρδιακής παροχής και αναπνοής, αύξηση καταβολισμού και επαναπροσανατολισμό της ροής του αίματος για αύξηση της αιμάτωσης στον εγκεφαλο, την καρδιά και τους μυς (Tsigos & Chrousos, 2002). Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της απόκρισης στο στρες είναι η ενεργοποίηση του άξονα του αυτόνομου νευρικού συστήματος υποθάλαμου – υπόφυσης – επινεφριδίων καθώς και σημαντικών εγκεφαλικών περιοχών που δρουν συνεργατικά (McEwen, 2007). Στο παρόν κεφάλαιο θα μελετηθεί οι αντιδράσεις απόκρισης στο στρες στον οργανισμό.

Έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα στις συμπεριφορικές και φυσιολογικές αποκρίσεις στους στρεσογόνους παράγοντες (Ebner & Singewald, 2017). Η σημασία της αναγνώρισης τόσο των προστατευτικών όσο και των δυνητικά επιβλαβών επιπτώσεων των μεσολαβητών του στρες και της προσαρμογής έχει οδηγήσει στην εισαγωγή δύο όρων (McEwen, 2007). Η «αλλοστάση» αποτελεί τη διαδικασία διατήρησης της σταθερότητας (ομοιόσταση) από μια ενεργή διαδικασία προσαρμογής κατά την έκθεση σε φυσικούς και συμπεριφορικούς στρεσογόνους παράγοντες (McEwen, 2007. McEwen & Gianaros, 2010). Έχει βρεθεί ότι διαμεσολαβούνται μέσω της παραγωγής ορμονών μέσω του άξονα υποθάλαμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (HPA), του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANS) και της αλληλεπίδρασης με τους μεσολαβητές του ανοσοποιητικού και μεταβολικού συστήματος (Ebner & Singewald, 2017). Ένας άλλος σημαντικός όρος αποτελεί το "αλλοστατικό φορτίο ή υπερφόρτωση", που δηλώνει τη φθορά του σώματος και του εγκεφάλου που προκαλείται λόγω αλλοστάσης (McEwen, 2007. McEwen & Gianaros, 2010). Αυτό επιτυγχάνεται ιδιαίτερα όταν οι διαμεσολαβητές δεν ρυθμίζονται, δηλαδή δεν τερματίζονται όταν το άγχος σταματάει ή δεν έχουν ενεργοποιηθεί επαρκώς όταν χρειάζεται (McEwen, 2007).

## 2.2. Συστήματα στρες

Ο εγκέφαλος ερμηνεύει τις εμπειρίες ανάλογα με τη φύση τους και καθορίζει τις συμπεριφορικές και τις φυσιολογικές αντιδράσεις σε κάθε κατάσταση (McEwen, 2007). Αυτές οι περιοχές του εγκεφάλου είναι στόχοι του στρες και των ορμονών του και ως αποτέλεσμα οι οξείες και χρόνιες επιδράσεις των αγχωτικών εμπειριών επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο ανταποκρίνονται (McEwen, 2007). Ο κεντρικός σταθμός ελέγχου του συστήματος βρίσκεται στον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος και περιλαμβάνουν τους νευρώνες της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και της αργινινο-αγγειοπρεσίνης (AVP), των παρακοιλιακών πυρήνων (PVN) του υποθάλαμου και το σύστημα υπομέλας τόπος (LC) - νορεπινεφρίνη (Tsigos & Chrousos, 2002). Ο άξονας υποθάλαμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (HPA), μαζί με το συμπαθητικό / μυελό των επινεφριδίων σύστημα, αντιπροσωπεύουν τους επιμέρους τελεστές, μέσω των οποίων ο εγκέφαλος επηρεάζει όλα τα όργανα του σώματος μετά



την έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Tsigos & Chrousos, 2002). Ο εγκέφαλος, επίσης, ενεργοποιεί ένα υποσύνολο παρασυμπαθητικών παραγόντων που προκαλούν τις αντιδράσεις του εντέρου στο στρες (Tsigos & Chrousos, 2002). Εκτός από τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, που είναι απαραίτητα για τις αυτόνομες και νευροενδοκρινικές αντιδράσεις στους στρεσογόνους παράγοντες, οι υψηλότερες γνωστικές περιοχές του εγκεφάλου παίζουν βασικό ρόλο στη μνήμη, το άγχος και τη λήψη αποφάσεων (McEwen, 2007). Συγκεκριμένα, επηρεάζεται η έναρξη, η μετάδοση και ο τερματισμός της δραστηριότητας του συστήματος στρες από το σύμπλεγμα πυρήνων της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου και η ρύθμιση της αίσθησης του πόνου από τον τοξοειδή πυρήνα (Tsigos & Chrousos, 2002). Ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή είναι δομές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται τις εμπειρίες με τη διασύνδεση με χαμηλότερες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος, και υψηλότερες περιοχές του φλοιού, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό. (McEwen & Gianaros, 2010). Επίσης, συμβάλουν στην ερμηνεία των ερεθισμάτων, με βάση τις τρέχουσες και τις προηγούμενες εμπειρίες και εάν χαρακτηριστούν ως απειλή επηρεάζουν τις αλλοστατικές αντιδράσεις (McEwen & Gianaros, 2010).

Ο άξονας HPA ελέγχεται από νευρώνες εντός του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN) του υποθαλάμου (Herman, 2012). Αυτοί οι νευρώνες εκκρίνουν τη CRH και της αργινο-αγγειοπρεσίνης (AVP), οι οποίες στη συνέχεια ενεργοποιούν την ορμόνη απελευθέρωσης της επινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από τον αδένα της πρόσθιας υπόφυσης (Herman, 2012). Έχει διατυπωθεί ότι ο υποθάλαμος ελέγχει την έκκριση της ACTH από την πρόσθια υπόφυση, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την έκκριση των επινεφριδιακών φλοιών των γλυκοκορτικοειδών ορμονών, κυρίως της κορτιζόλης στους ανθρώπους (Tsigos & Chrousos, 2002. Herman, 2012). Το κύριο υποθαλαμικό ερέθισμα στον άξονα HPA είναι η ορμόνη CRH (Tsigos & Chrousos, 2002). Η AVP είναι ένας ισχυρός συνεργιστικός παράγοντας με την CRH στην διέγερση έκκρισης ACTH (Tsigos & Chrousos, 2002). Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει αμοιβαία θετική αλληλεπίδραση μεταξύ CRH και AVP στο επίπεδο του υποθαλάμου, με κάθε νευροπεπτίδιο να διεγείρει την έκκριση του άλλου (Tsigos & Chrousos, 2002). Σε μη κατασταλτικές καταστάσεις, τόσο η CRH όσο και η AVP εκκρίνονται στο πυλαίο σύστημα με έναν κερκαδικό, παλμικό τρόπο και υπό συνθήκες ηρεμίας, το εύρος των παλμών τους αυξάνεται στις πρώτες πρωινές ώρες, καταλήγοντας τελικά σε εκρήξεις

ACTH και κορτιζόλης στη γενική κυκλοφορία (Tsigos & Chrousos, 2002). Έχει διατυπωθεί ότι αυτοί οι παλμοί μπορεί να διαταραχθούν από συνθήκες όπως οι αλλαγές στο φωτισμό, τη διατροφή, τη δραστηριότητα και το άγχος (Tsigos & Chrousos, 2002). Κατά τη διάρκεια ενός αγχογόνου παράγοντα το εύρος και ο συγχρονισμός των παλμών CRH και AVP στο πυλαίο σύστημα υποφύσεως αυξάνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα την αύξηση των εκκριτικών επεισοδίων ACTH και κορτιζόλης (Tsigos & Chrousos, 2002). Ανάλογα με τον τύπο του στρες, εκκρίνουν και δρουν στα συστατικά του άξονα HPA, ενισχύοντας άλλους παράγοντες όπως η αγγειοτενσίνη II και διάφορες κυτοκίνες και μεσολαβητές της φλεγμονής των λιπιδίων (Tsigos & Chrousos, 2002).

Η κυκλοφορούσα ACTH, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί βασικό ρυθμιστή της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων (Tsigos & Chrousos, 2002). Άλλες ορμόνες ή κυτοκίνες, είτε προέρχονται από το μυελό των επινεφριδίων είτε προέρχονται από τη συστηματική κυκλοφορία, καθώς και πληροφορίες νευρώνων από την αυτόνομη εννεύρωση του επινεφριδιακού φλοιού μπορούν επίσης να συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης κορτιζόλης (Tsigos & Chrousos, 2002). Τα γλυκοκορτικοειδή είναι οι τελικοί τελεστές του άξονα HPA και συμμετέχουν στον έλεγχο της ομοιοστασίας του σώματος και την απόκριση του οργανισμού στο στρες (Tsigos & Chrousos, 2002). Επιπρόσθετα, παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στη βασική δραστηριότητα του άξονα HPA και τον τερματισμό της απόκρισης του στρες ενεργώντας στον υποθάλαμο και την υπόφυση (Tsigos & Chrousos, 2002). Η ανασταλτική ανατροφοδότηση γλυκοκορτικοειδών στην απόκριση έκκρισης της ACTH δρα περιορίζοντας τη διάρκεια της συνολικής έκθεσης του ιστού σε γλυκοκορτικοειδή, ελαχιστοποιώντας έτσι τα καταβολικά, αντιπαραγωγικά και ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα αυτών των ορμονών (Tsigos & Chrousos, 2002).

Σύμφωνα με τους Nguyen, Streicher, Berman, Caldwell, Ghisays, Estrada και συν. (2017) η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (HPA) λόγω παρατεταμένης αυξημένης έκκρισης γλυκοκορτικοειδών συνδέεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, το άγχος και η κατάθλιψη. Έχει διαπιστωθεί ότι το συνηθέστερο γλυκοκορτικοειδές είναι κορτιζόλη σε ανθρώπους ενώ η κορτικοστερόνη σε τρωκτικά όπως αρουραίους κ.λπ. (Herman, 2012. Nguyen et al., 2017). Βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι παρά τα δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα, τα γλυκοκορτικοειδή είναι απαραίτητα για την επιβίωση και διαδραματίζουν έναν

αναπόσπαστο ρόλο στον περιορισμό της υπερβολικής ενεργοποίησης αυτού του νευροενδοκρινικού συστήματος μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης (Nguyen et al., 2017). Υπολογίζεται πως η έκκριση των γλυκοκορτικοειδών συμβάλλει στη προσαρμογή του άγχους προκαλώντας μακροπρόθεσμες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων μέσω συγγενικών υποδοχέων των κορτικοστεροειδών (Herman, 2012). Αυτοί οι υποδοχείς αναφέρονται ως τύπος I του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (MR) και ως υποδοχέας τύπου II των γλυκοκορτικοειδών (γενικά αναφέρεται ως υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR) (Kubzansky & Adler, 2010). Όπως έχει αναφερθεί στην εισαγωγή ο υποδοχέας MR έχει υψηλή συγγένεια τόσο για την κορτιζόλη και την αλδοστερόνη, ενώ ο GR δεσμεύει εκλεκτικά την κορτιζόλη (Kubzansky & Adler, 2010). Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν στις περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του έσω προμετωπιαίου φλοιού, του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (PVN), του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής για τη ρύθμιση του τόνου του άξονα HPA και του συναισθήματος σε πειραματόζωα (Nguyen et al., 2017). Πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα γενετικά τροποποιημένων ποντικών έχουν δείξει το σημαντικό ρόλο τόσο των GR όσο και των MR υποδοχέων στη λειτουργία του άξονα HPA και του συναισθήματος (Nguyen et al., 2017). Συμπληρωματικά, η διαμόρφωση των υποδοχέων GR και MR μέσω φαρμακολογικών χειρισμών επηρεάζει επίσης και την απόκριση του ενδοκρινικού στρες, καθώς και τις συμπεριφορές που σχετίζονται με την κατάθλιψη σε τρωκτικά (Nguyen et al., 2017).

### **2.3. Ρόλος ιπποκάμπου, αμυγδαλής και προμετωπιαίου**

Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω σημαντικός είναι και ο ρόλος εγκεφαλικών περιοχών όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή καθώς και ο προμετωπιαίος φλοιός. Ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, όπως αναφέρθηκε, αποτελούν δομές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται τις εμπειρίες με τη διασύνδεση τους με κατώτερες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος με υψηλότερες περιοχές φλοιικές περιοχές, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός (McEwen & Gianaros, 2010). Η αμυγδαλή είναι ένα βασικό νευρικό συστατικό του συστήματος για τις φοβικές μνήμες και τα συναισθηματικά φορτισμένα γεγονότα, ενώ ο ιππόκαμπος επεξεργάζεται πληροφορίες που σχετίζονται με το πλαίσιο μέσα στο οποίο συμβαίνουν

τέτοια γεγονότα, καθώς και άλλες πτυχές της επεισοδιακής και δηλωτικής μνήμης (McEwen & Gianaros, 2010). Για παράδειγμα, οι αλλοιώσεις στην κεντρική ή την πλευρική αμυγδαλή καταργούν τη ρύθμιση της απόκρισης παγώματος ενός ζώου σε έναν τόνο που συνδυάζεται με ηλεκτρικό σοκ, ενώ οι υποκάμπειες βλάβες δεν εμφανίζουν τέτοια αποτελέσματα (McEwen & Gianaros, 2010). Από την άλλη πλευρά, οι βλάβες του υποκάμπου καταργούν την προσαρμογή της απόκρισης παγώματος σε ένα συγκεκριμένο "πλαίσιο" (McEwen & Gianaros, 2010). Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι η αμυγδαλή και ο υποκάμπος συνδέονται μεταξύ τους ανατομικά και λειτουργικά. (McEwen & Gianaros, 2010. de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Με την τεχνική BOLD-fMRI σε ανθρώπους, έχει αποδειχθεί ότι η αμυγδαλή και ο υποκάμπος συνδέονται λειτουργικά κατά την αφύπνιση (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Επιπρόσθετα, μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας σε τρωκτικά έδειξαν ότι η συσχέτιση των κυμάτων θήτα στην αμυγδαλή και στον υποκάμπο αυξάνονται κατά τη διάρκεια της έκφρασης του εξαρτημένου φόβου (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Ο υποκάμπος και η αμυγδαλή ρυθμίζουν επίσης τον άξονα HPA, και η κάθεμία από αυτές τις περιοχές έχει συγκεκριμένο ρόλο (McEwen & Gianaros, 2010). Δηλαδή, ο υποκάμπος γενικά λειτουργεί με ανασταλτικό τρόπο ενώ η αμυγδαλή διεγερτικά (McEwen & Gianaros, 2010). Ωστόσο, αυτή η θέση απλουστεύει περίπλοκες διεργασίες, για παράδειγμα, εντός του υποκάμπου, ορισμένες θέσεις ανταποκρίνονται στην ηλεκτρική διέγερση αυξάνοντας τη δραστηριότητα του HPA, δηλαδή λειτουργούν διεγερτικά (McEwen & Gianaros, 2010).

Οι αλληλεπιδράσεις αμυγδαλής-υποκάμπου έχουν επίσης αποδειχθεί ότι είναι σχετικές με την μεταγενέστερη μνήμη σε ζώα και ανθρώπους (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Σε τρωκτικά, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της συνοχής μεταξύ της αμυγδαλής και του υποκάμπου κατά τη διάρκεια του ύπνου μετά από τη μάθηση του φόβου ήταν προγνωστική για τη μετέπειτα διατήρηση του φόβου (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Πράγματι, η αμυγδαλή εμπλέκεται στην παγίωση των μακροχρόνιων αναμνήσεων ρυθμίζοντας τις διαδικασίες μνήμης σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο υποκάμπος (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ότι η διέγερση της αμυγδαλής μετά την εκμάθηση έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της διατήρησης στη μνήμη της

εκπαίδευσης αποφυγής (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Επίσης, οι εγχύσεις της d-αμφεταμίνης στην ίδια περιοχή ενισχύουν την εξαρτώμενη από τον υπόκαμπο μνήμη στη χωρική δοκιμασία υδάτινου λαβυρίνθου (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017). Η αμυγδαλή, επίσης, μπορεί να επηρεάσει την νευρική πλαστικότητα του υποκάμπου, υποδεικνύοντας ότι εμπλέκεται στο σχηματισμό μνήμης μετά την έκδηλη μάθηση με την ενίσχυση της συναπτικής ενοποίησης στον υπόκαμπο (de Voogd, Klumpers, Fernández & Hermans, 2017).

Ο υπόκαμπος είναι γνωστό ότι εμπλέκεται σε διεργασίες όπως η μάθηση και η μνήμη, ωστόσο, έχει βρεθεί επίσης ότι κατέχει σημαντικό ρόλο και στη ρύθμιση της διάθεσης (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Πληθώρα μελετών έχουν καταδείξει την εμπλοκή αυτής της περιοχής του εγκεφάλου σε διαταραχές άγχους (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Έχει βρεθεί ότι ο εγκέφαλος μπορεί να αναδιαμόρφωσε τη νευρωνική αρχιτεκτονική μετά από συνθήκες όπως το άγχος (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Σε αυτό σημαντικό ρόλο είναι ο ρόλος του υποκάμπου καθώς διάφορες περιοχές του, παραδείγματος χάρι η CA3 παρουσιάζουν δενδριτική αναδιοργάνωση μετά από χρόνια στρες (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Επιπρόσθετα, σημαντική συμβολή έχει και η περιοχή της οδοντωτής έλικας στον υπόκαμπο, η οποία εμφανίζει νευρογένεση και ρυθμίζεται από τα επίπεδα στεροειδών ορμονών των επινεφριδίων (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Ευρήματα μελετών έχουν δείξει ότι τα αντικαταθλιπτικά αυξάνουν την νευρογένεση, γεγονός που κατέδειξε την ύπαρξη ενός νέου μηχανισμού για τη δράση των αντικαταθλιπτικών και υπέδειξε τον υπόκαμπο ως δομή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στις διαταραχές διάθεσης (Duman, Nakagawa & Malberg, 2001. Law, Ibarguen-Vargas, Belzung & Surget, 2016. McEwen, Nasca & Gray, 2016). Πράγματι, έχει βρεθεί ότι η οδοντωτή έλικα υφίσταται μείωση του αριθμού των κυττάρων σε περιπτώσεις χρόνιου στρες και σε απόκριση των επιπέδων κορτικοστερόνης, ενώ σε αντίθετη περίπτωση η φυσική δραστηριότητα και ένα εμπλουτισμένο με ερεθίσματα περιβάλλον αυξάνουν τον όγκο της οδοντωτής έλικας και τον αριθμό των νευρώνων (McEwen, Nasca & Gray, 2016).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συμβολή του υποκάμπου στην απόκριση στο στρες δεν περιλαμβάνει μόνο την ρύθμιση του άξονα HPA, αλλά περιλαμβάνει επίσης συμπεριφορικά και γνωστικά στοιχεία στα οποία συμμετέχει και η οδοντωτή έλικα (Law, Ibarguen-Vargas, Belzung & Surget, 2016). Συμπληρωματικά, πρέπει να

αναφερθεί ότι ο υπόκαμπος επηρεάζεται σημαντικά από τις πρώιμες εμπειρίες. Οι ερευνητές Meaney, Aitken, Berkel, Bhatnagar και Sapolsky (1988) έδειξαν ότι οι συνέπειες του «νεογνικού χειρισμού» στη συναισθηματικότητα οφείλονταν στη φροντίδα των μητέρων μετά την επιστροφή των νεογνών στη φωλιά μετά από ένα σύντομο διαχωρισμό. Έχει αποδειχθεί ότι οι αρουραίοι που δεν έλαβαν καλή φροντίδα από τη μητέρα εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στην περιοχή του υπόκαμπου (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Τα γλυκοκορτικοειδή και η αντιδραστικότητα του HPA είναι επίσης δείκτες της ποιότητας της φροντίδας της μητέρας και της απόκρισης των απογόνων στη φροντίδα αυτή (McEwen, Nasca & Gray, 2016).

Η αμυγδαλή έχει εκτεταμένες συνδέσεις με πολλές εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες συμβάλλουν προκειμένου να ξεκινήσει μια συντονισμένη και ασυνείδητη αντίδραση στρες σε όλο τον εγκέφαλο και το σώμα (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Μπορεί να ενεργοποιήσει τον άξονα HPA (υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων) μέσω προβολών στον υποθάλαμο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω προβολών στον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Οι προβολές της αμυγδαλής στο ραβδωτό σώμα ενισχύουν τις αποκρίσεις (Elliott & Packard, 2008), ενώ αυτές στον υπόκαμπο μπορούν να ενισχύσουν την παγίωση των συναισθηματικά φορτισμένων αναμνήσεων (Roosendaal & McGaugh, 2011). Βέβαια, πρέπει να αναφερθεί ότι σε περιπτώσεις έντονου στρες ο υπόκαμπος μπορεί επίσης να αποδυναμωθεί και να προκληθεί αμνησία (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015).

Σημαντική είναι επίσης η συμβολή συγκεκριμένων πυρήνων της αμυγδαλής. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής ρυθμίζει πολλές πτυχές της απόκρισης φόβου, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της απελευθέρωσης κορτιζόλης μέσω του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου, της αύξησης της απόκρισης του τρόμου μέσω του μεσεγκεφάλου και της διαμόρφωσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος μέσω του πλευρικού υποθαλάμου (Ressler, 2010). Οι βλάβες στο κεντρικό πυρήνα εξαλείφουν τον εξαρτημένο φόβο, όπως η συμπεριφορά του παγώματος σε τρωκτικά (Ressler, 2010). Αξίζει να σημειωθεί ότι η αμυγδαλή διαμεσολαβεί στη ρύθμιση του φόβου, όπου ένα προηγούμενος ουδέτερο ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει μια απόκριση φόβου αφού συνδυάζεται με ένα τραυματικό

συμβάν (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Οι βασικοί και πλευρικοί πυρήνες της αμυγδαλής συμβάλλουν σε αυτές τις διεργασίες που προκαλούν εξαρτημένο φόβο (Ressler, 2010). Επομένως, η αμυγδαλή μπορεί να διαιωνίσει μια αντίδραση στρες για μεγάλο διάστημα καιρό μετά το τέλος ενός τραυματικού γεγονότος (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015).

Συμπληρωματικά, μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η αμυγδαλή διαμορφώνει την απόκριση φόβου στους ανθρώπους (Ressler, 2010). Σε αρκετές μελέτες απεικόνισης εγκεφάλου χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) έχει βρεθεί ότι οι συμμετέχοντες φοβούνται ερεθίσματα όπως φοβισμένες εικόνες, πρόσωπα και άλλα παρόμοια (Ressler, 2010). Η διαταραχή του μετατραυματικού στρες (PTSD) φαίνεται να συνδυάζει πτυχές τόσο της απόκρισης σε έντονο στρες όσο και του αυξημένου προσβεβλημένου φόβου ή της ανικανότητας να σβήσουν ή να εμποδίσουν τον εξαρτημένο φόβο (Ressler, 2010). Συγκεκριμένα, πολλές μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με PTSD έχουν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της αμυγδαλής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Ressler, 2010). Η υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής σχετίζεται επίσης με διαταραχές της διάθεσης και η διεύρυνση της αμυγδαλής αναφέρεται σε παιδιά χρόνιων καταθλιπτικών μητέρων (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Η υπεραντιδραστικότητα της αμυγδαλής στη PTSD έχει αναφερθεί σε συνθήκες όπως κατά τη διάρκεια της παρουσίας εξατομικευμένων τραυματικών αφηγήσεων και συνθηκών, ήχων μάχης, φωτογραφιών μάχης και λέξεων σχετικών με τραύματα (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Στη PTSD, η αμυγδαλή εμφανίζεται επίσης να δείχνει υπερβολικές αντιδράσεις σε συναισθηματικό υλικό που δεν σχετίζεται με τραύματα (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως φοβισμένες εκφράσεις του προσώπου, αλλά και κατά τη διάρκεια ουδέτερων ακουστικών δοκιμασιών (Shin, Rauch & Pitman, 2006).

Επιπλέον, εμπλέκονται και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Παραδείγματος χάρη, μια μελέτη εγκεφαλικής βλάβης και εμφύτευσης στεροειδών - καθώς και τα αναδυόμενα στοιχεία νευροαπεικόνισης που εξετάζονται παρακάτω - δείχνουν ότι ο έσω προμετωπικός φλοιός (mPFC) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του άξονα HPA υπό συνθήκες που σχετίζονται με το άγχος (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Επιπλέον, τα εμφυτεύματα γλυκοκορτικοειδών στον mPFC μειώνουν το

μέγεθος της απόκρισης του HPA στο στρες και μειώνουν τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα στα τρωκτικά (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Αντίθετα, οι βλάβες των ραχιαίων και κοιλιακών περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού διαφορικά διαταράσσουν τη ρύθμιση της απόκρισης στρες μέσω του άξονα HPA (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Με άλλα λόγια, αυτά τα ευρήματα δείχνουν το σημαντικό ρόλο της ανατροφοδότησης των στεροειδών στον εγκέφαλο για τον έλεγχο της δραστηριότητας του άξονα HPA (McEwen, Nasca & Gray, 2016). Επιπρόσθετα, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η έκθεση σε ακόμη και σε ήπιο ανεξέλεγκτο στρες, μπορεί να εξασθενήσει γρήγορα τις λειτουργίες μνήμης εργασίας του προμετωπιαίου φλοιού σε πιθήκους και τρωκτικά (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Μια βασική πτυχή αυτής της επίδρασης του στρες είναι ότι το άτομο αισθάνεται ότι δεν έχει τον έλεγχο του στρες (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Συμπληρωματικά, ο προμετωπιαίος φλοιός μπορεί να απενεργοποιήσει την απόκριση στο στρες αν κριθεί ότι το υποκείμενο έχει τον έλεγχο της κατάστασης (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Η απώλεια της λειτουργίας μνήμης εργασίας στο ραχιαίο - έσω προμετωπιαίο κατά τη διάρκεια συνθηκών ανεξέλεγκτου στρες μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ανθρώπους (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Έχουν παρατηρηθεί βλάβες στη μνήμη εργασίας στις περιπτώσεις στρατιωτών ειδικών δυνάμεων υπό συνθήκες έκθεσης στο στρες (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Η οξεία ανεξέλεγκτη έκθεση σε στρες εξασθενεί επίσης τον αυτοέλεγχο του μετωπιαίου φλοιού και συμβάλλει στην κατάχρηση ουσιών (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015).

Επιπρόσθετα, ευρήματα μελετών έχουν καταδείξει σημαντική δυσλειτουργία σε επίπεδο προμετωπιαίου φλοιού στη διαταραχή μετα-τραυματικού στρες (PTSD) (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Αρκετές μορφομετρικές μελέτες μαγνητικής τομογραφίας έχουν αναφέρει μειωμένους όγκους μετωπικού φλοιού στη PTSD (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης των ατόμων PTSD έναντι των υγιών μαρτύρων έχουν δείξει μειωμένη απόκριση BOLD στο ραχιαίο έσω προμετωπιαίο κατά την ανάκτηση μνήμης και οι ασθενείς εμφάνισαν ελλείμματα κατά την εκτέλεση καθηκόντων που εξαρτώνται από τον προμετωπιαίο (Arnsten, Raskind, Taylor & Connor, 2015). Συμπληρωματικά, έχουν παρατηρηθεί μειωμένοι εγκεφαλικοί όγκοι στην περιοχή του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου στη PTSD σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που εκτέθηκαν σε τραύμα (Shin, Rauch & Pitman,



2006). Οι λειτουργικές μελέτες νευροαπεικόνισης έδωσαν επίσης ευρήματα συμβατά με μειωμένη ενεργοποίηση και / ή αποτυχία ενεργοποίησης του έσω προμετωπιαίου φλοιού, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και της μέσης μετωπιαίας έλικας στη PTSD (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της παρουσίασης τραυματικών αφηγήσεων (Lindauer, Booij, Habraken, Uylings, Olff, Carlier et al., 2004), εικόνων ή / και ήχων μάχης (Yang, Wu, Hsu & Ker, 2003), εκφράσεων του προσώπου που εκφράζουν φόβο (Shin, Wright, Cannistraro, Wedig, McMullin, Martis et al., 2005) καθώς και σε περιπτώσεις άλλων δοκιμασιών. Η απόσβεση μετά το στρες έχει συσχετιστεί με μειωμένη ενεργοποίηση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου στη PTSD (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Συνοπτικά, υπάρχουν στοιχεία για δομικές, νευροχημικές και λειτουργικές ανωμαλίες στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και της μεσαίας μετωπιαίας έλικας στη PTSD (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Βέβαια, το πιο διαδεδομένο εύρημα που προκύπτει από λειτουργική νευροαπεικόνιση σχετίζεται με τη μειωμένη απόκριση στο μέσο προμετωπιαίο φλοιό (Shin, Rauch & Pitman, 2006).

#### **2.4. Διαφορές στο φύλο**

Το φύλο είναι ένας σημαντικός παράγοντας και έχουν βρεθεί ότι εμφανίζονται σημαντικές διαφορές όσον αφορά στις ψυχικές και σωματικές διαταραχές (Verma, Balhara, & Gupta, 2011. Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Παραδείγματος χάρη, η ευαισθησία σε μολυσματικές ασθένειες, την υπέρταση, την επιθετική συμπεριφορά και την κατάχρηση ναρκωτικών εμφανίζονται υψηλότερες στους άνδρες (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Από την άλλη πλευρά συνθήκες όπως οι αυτοάνοσες ασθένειες, ο χρόνιος πόνος είναι σχετικά πιο διαδεδομένες στις γυναίκες (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Έχει διαπιστωθεί, επίσης, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες σε όλες τις διαταραχές που σχετίζονται με το άγχος και το φόβο, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής του κοινωνικού άγχους, της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, της διαταραχής πανικού, της συγκεκριμένης φοβίας και της μετατραυματικής διαταραχής άγχους (Maeng & Milad, 2015). Αυτές οι ατομικές διαφορές έχουν αποδοθεί εν μέρει στις επιδράσεις των ορμονών του φύλου καθώς

ορισμένες από αυτές τις διαφορές εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών και βαθμιαία μειώνονται μετά την εμμηνόπαυση (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Οι ατομικές διαφορές στην αντιδραστικότητα του στρες έχουν προταθεί ως ένας δυνητικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για προβλήματα υγείας που σχετίζονται με το φύλο σε άνδρες και γυναίκες (Verma, Balhara, & Gupta, 2011).

Έχει αποδειχθεί ότι οι άνδρες και οι γυναίκες πιθανό να χρησιμοποιήσουν διαφορετικούς νευρικούς πόρους ως απόκριση στο στρες (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες τείνουν να αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα άγχους και εκφράζουν τα συναισθήματά τους λεκτικά, γεγονός που πιθανό να συμβάλει στην αυξημένη ευαισθησία τους σε συναισθηματικές δυσκολίες καθώς και σε διαταραχές άγχους (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Δηλαδή, έχει βρεθεί ότι οι άνδρες έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναφέρουν λεκτικά αν βιώνουν αγωνία ή άγχος και μπορεί να τείνουν να το βιώνουν σε ένα πιο φυσιολογικό επίπεδο και να δραστηριοποιούνται περισσότερο για την αντιμετώπιση του (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Μερικές μελέτες δείχνουν ότι και τα δύο φύλα μπορεί να έχουν ισοδύναμη ευαισθησία που σχετίζεται με το στρες, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί σε διαφορετικές ψυχιατρικές διαταραχές (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Παραδείγματος χάρη οι γυναίκες έχουν την τάση να εμφανίζουν μακροχρόνια ψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με το στρες, όπως η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Από την άλλη πλευρά, οι άνδρες τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό παραβατικών συμπεριφορών όπως επιθετικότητα, κατάχρηση ουσιών καθώς και άλλες (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Ωστόσο, μέχρι στιγμής, οι νευρωνικοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζονται οι αποκρίσεις του άγχους που σχετίζονται με το φύλο παραμένουν ασαφείς (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017).

Η εκτίμηση των διαφορών φύλου στην αντιδραστικότητα του στρες βασίζεται κυρίως στη μέτρηση των φυσιολογικών αντιδράσεων σε οξείες καταστάσεις άγχους (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η δραστηριότητα του άξονα HPA όπως της κορτιζόλης αλλά και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Πάνω από 50 χρόνια, ο ερευνητής Kitay (1961) ανέφερε διαφορές φύλου στα επίπεδα της κορτικοστερόνης σε αρουραίους (Kitay, 1961). Από τότε, πολλοί ερευνητές

επιβεβαίωσαν ότι οι θηλυκοί αρουραίοι έχουν υψηλότερα επίπεδα κορτικοστερόνης από στρες σε σύγκριση με αρσενικούς αρουραίους (Bangasser & Valentino, 2014). Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η έκθεση σε στρεσογόνο παράγοντα προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της ACTH και της κορτικοστερόνης σε θηλυκούς αρουραίους σε σύγκριση με αρσενικούς αρουραίους (Weathington Arnold, & Cooke, 2012. Bangasser & Valentino, 2014). Τα θηλυκά στη φάση του οιστρικού κύκλου που τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι αυξημένα έχουν υψηλότερα επίπεδα κορτικοστερόνης από τα θηλυκά που βρίσκονται στην φάση του οιστρικού κύκλου που τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι χαμηλά ή σε σύγκριση με τα αρσενικά (Bangasser & Valentino, 2014). Αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν ότι υπάρχουν αξιόπιστες διαφορές φύλου στη δραστηριότητα του άξονα HPA σε τρωκτικά (Bangasser & Valentino, 2014). Όμως στην περίπτωση του ανθρώπου αναφέρονται διαφορούμενα ευρήματα από τις έρευνες (Bangasser & Valentino, 2014). Έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ανθρώπους και τα τρωκτικά σε σχέση με τις ορμόνες του στρες, όπως τα βασικά επίπεδα της επινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτικοστερόνης (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Πρέπει να αναφερθεί ότι είναι ασαφής ο λόγος που οδηγεί στην ασυμφωνία μεταξύ των ευρημάτων (Bangasser & Valentino, 2014). Βέβαια, εάν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν με παρόμοιο τρόπο μεταβλητές όπως διαίτα, συνθήκες στέγασης κλπ στον άνθρωπο όπως γίνεται στην περίπτωση των τρωκτικών, πιθανό θα παρατηρούσαν σταθερά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Bangasser & Valentino, 2014). Εναλλακτικά, η νευροενδοκρινική απόκριση στα θηλυκά τρωκτικά μπορεί απλώς να είναι διαφορετική από ό,τι στις γυναίκες (Bangasser & Valentino, 2014). Ακόμη και αν αυτό συμβαίνει, τα υψηλά ποσοστά των γλυκοκορτικοειδών που έχουν βρεθεί σε θηλυκούς σε σχέση με τους αρσενικούς αρουραίους εμφανίζουν αναλογία με τις ορμονικές καταστάσεις που βρίσκονται σε καταθλιπτικές γυναίκες (Bangasser & Valentino, 2014).

Δεδομένου ότι ο άξονας HPA ρυθμίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση νευρικών και περιφερικών ιστών, υπάρχουν πολλές περιοχές στις οποίες μπορεί να εμφανιστούν διαφορές φύλου (Bangasser & Valentino, 2014). Παραδείγματος χάρη, η απόκριση της υπόφυσης στο CRH είναι μεγαλύτερη στους θηλυκούς από τους αρσενικούς αρουραίους, όπως και στον άνθρωπο (Bangasser & Valentino, 2014). Σε

επίπεδο επινεφριδίων, η οιστραδιόλη, το κύριο θηλυκό οιστρογόνο, μπορεί να ενισχύσει την ευαισθησία της ACTH (Bangasser & Valentino, 2014). Πράγματι, οι διακυμάνσεις των ορμονών φύλου κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου φαίνεται να ρυθμίζουν την απόκριση του άξονα HPA στις γυναίκες (Bangasser & Valentino, 2014). Αυτή η επίδραση θα μπορούσε να συμβάλει σε μεγαλύτερη απελευθέρωση της κορτικοστερόνης σε θηλυκά σε σύγκριση με τα αρσενικά τρωκτικά (Bangasser & Valentino, 2014). Οι διαφορές φύλου μπορούν, επίσης, να μεταβάλουν τη νευροενδοκρινική απόκριση στο άγχος (Bangasser & Valentino, 2014). Όπως έχει αναφερθεί τόσο η CRH όσο και η αγγειοπιεσίνη διεγείρουν την απελευθέρωση της ACTH (Bangasser & Valentino, 2014). Η έκφραση του CRH στον PVN έχει διαπιστωθεί ότι είναι υψηλότερη στα θηλυκά απ' ότι στα αρσενικά τρωκτικά (Bangasser & Valentino, 2014). Αυτή η επίδραση ρυθμίζεται από τις ορμόνες των γονάδων, επειδή τα επίπεδα προ-οίστρου των ωοθηκικών ορμονών αυξάνουν την έκφραση του CRH, ενώ τα ανδρογόνα καταστέλλουν την έκφραση του CRH (Bangasser & Valentino, 2014). Η έκφραση της αγγειοπιεσίνης στον PVN επηρεάζεται επίσης από τις ορμόνες των γονάδων (Bangasser & Valentino, 2014). Μετά το στρες, η έκφραση της αγγειοπιεσίνης αυξάνεται με χορήγηση οιστραδιόλης, αλλά μειώνεται με χορήγηση τεστοστερόνης (Lunga & Herbert, 2004). Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα οιστρογόνα μπορούν να ενισχύσουν τη λειτουργία του άξονα HPA, ενώ η τεστοστερόνη την αναστέλλει (Merz & Wolf, 2016). Όταν λαμβάνονται μαζί, αυτές οι μελέτες αποκαλύπτουν διαφορές φύλου σε όλον τον άξονα HPA (Bangasser & Valentino, 2014). Αυτές οι διαφορές φύλου καθιερώνονται, τουλάχιστον εν μέρει, από τις ορμόνες των γονάδων (Bangasser & Valentino, 2014. Merz & Wolf, 2016). Πράγματι, οι διακυμάνσεις των ορμονών φύλου κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου φαίνεται να ρυθμίζουν την απόκριση του άξονα HPA στις γυναίκες (Merz & Wolf, 2016).

Οι διαφορές φύλου στον εγκέφαλο τυπικά καθιερώνονται από τις δράσεις ενεργοποίησης των γοναδικών στεροειδών ορμονών, τις οργανωτικές επιδράσεις των γοναδικών στεροειδών ή των σεξουαλικών χρωμοσωμικών επιδράσεων (Arnold, 2009. Bangasser & Valentino, 2014). Οι επιδράσεις των ορμονών εμφανίζονται όταν οι κυκλοφορούντες ορμόνες των γεννητικών οργάνων δρουν στις δομές του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την αλλαγή της συμπεριφοράς (Bangasser & Valentino, 2014). Αυτά τα

αποτελέσματα ενεργοποίησης εξαφανίζονται όταν αφαιρούνται οι κυκλοφορούσες ορμόνες (Bangasser & Valentino, 2014). Εκτός από τις ορμονικές επιδράσεις, οι διαφορές φύλου στον εγκέφαλο μπορούν επίσης να καθοριστούν από το διαφορετικό "συμπλήρωμα γονιδίων" σεξουαλικών χρωμοσωμάτων που υπάρχουν στα ζεύγη χρωμοσωμάτων XX (γενετικά θηλυκά) έναντι XY (γενετικά αρσενικά) (Bangasser & Valentino, 2014). Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι οι πλειονότητα των μελετών δεν έχει διευκρινήσει πλήρως τον τρόπο με τον οποίο προκύπτουν οι διαφορές μεταξύ των φύλων (Bangasser & Valentino, 2014). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις που μπορούν να εξηγήσουν την διαφορά στο φύλο σχετικά με ψυχιατρικές διαταραχές (Bangasser & Valentino, 2014).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο των ορμονών των ωοθηκών στην κατάθλιψη (Bangasser & Valentino, 2014). Τα αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες εμφανίζονται μετά την εφηβεία, όταν αυξάνεται η κυκλοφορία των ορμονών των ωοθηκών και παραμένουν υψηλά μέχρι την εμμηνόπαυση, δηλαδή όταν πέφτουν τα επίπεδα των ωοθηκικών ορμονών (Maeng & Milad, 2015). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά σκευάσματα παρουσιάζουν διαφορετικές συναισθηματικές αποκρίσεις σε σύγκριση με εκείνες που κυκλοφορούν φυσιολογικά οι ορμόνες (Maeng & Milad, 2015). Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι οι ενεργοποιητικές επιδράσεις των ορμονών των ωοθηκών μπορεί να είναι κρίσιμες (Kessler, 2003). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις μερικών γυναικών που εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα όταν παρουσιάζουν πτώση των οιστρογόνων, όπως συμβαίνει κατά την περίοδο μετά τον τοκετό ή την εμμηνόπαυση (Bangasser & Valentino, 2014). Επομένως, έχει προταθεί ότι ξαφνικές μεταβολές στα οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν κατάθλιψη (Solomon & Herman, 2009. Bangasser & Valentino, 2014). Υπάρχει ένδειξη ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα που προκαλούνται από τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση μπορούν να βελτιωθούν με τη θεραπεία με οιστρογόνα, υποδεικνύοντας και πάλι ότι αυτή η δράση είναι ενεργοποιητικής φύσης (Bangasser & Valentino, 2014). Εκτός από το ρόλο της στην κατάθλιψη, τα οιστρογόνα συνδέονται επίσης με τη PTSD (Bangasser & Valentino, 2014). Συγκεκριμένα, τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων πιστεύεται ότι αυξάνουν την ευαισθησία στη PTSD σε γυναίκες με τραυματικό ιστορικό (Bangasser & Valentino, 2014). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει τη πιθανότητα

ότι η θεραπεία αντικατάστασης οιστρογόνων θα μπορούσε να βελτιώσει τα συμπτώματα της PTSD σε αυτές τις περιπτώσεις (Bangasser & Valentino, 2014). Εφόσον ισχύει αυτή η υπόθεση αυτό θα μπορούσε να υποδηλώσει έναν ενεργό ρόλο των οιστρογόνων στη PTSD (Bangasser & Valentino, 2014). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης των οιστρογόνων μπορούν να μεταβάλουν τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων που σχετίζονται με το στρες και της μορφολογίας των νευρώνων μέσα στα κυκλώματα στρες σε προκλινικές μελέτες (Bangasser & Valentino, 2014).

Τα οιστρογόνα της κυκλοφορίας του αίματος δεν είναι ο μόνος ορμονικός παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στο σεξουαλικό διμορφισμό (Bangasser & Valentino, 2014). Έχει βρεθεί ότι και η τεστοστερόνη μπορεί να ρυθμίζει την έκφραση του CRH, επομένως πρέπει επίσης να εξεταστεί ο ρόλος των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στην αρρενοποίηση της απόκρισης στο στρες (Bangasser & Valentino, 2014). Επιπλέον, η περιγεννητική αύξηση της τεστοστερόνης που οδηγεί στην αρρενοποίηση του εγκεφάλου στα αρσενικά είναι κρίσιμη (Bangasser & Valentino, 2014). Επιπρόσθετα, η έξαρση των ορμονών των γεννητικών οργάνων στην εφηβεία σε αρσενικά και σε θηλυκά μπορεί να οργανώσει διαφορετικές συμπεριφορές σχετικά με το φύλο (Bangasser & Valentino, 2014). Έτσι, είναι πιθανό ότι ορισμένες διαφορές φύλου στα συστήματα στρες να συμβαίνουν ως αποτέλεσμα εισόδου στην εφηβεία (Bangasser & Valentino, 2014). Επειδή οι διαφορές φύλου στη λειτουργία του υποδοχέα CRH<sub>1</sub> δεν επηρεάζονται από τις κυκλοφορούσες ορμόνες, είναι πιθανό ότι αυτός ο συγκεκριμένος μηχανισμός καθορίζεται από τις οργανωτικές δράσεις των ορμονών των γονάδων (Bangasser & Valentino, 2014). Πρέπει να σημειωθεί ότι γονίδια στα φυλετικά χρωμοσώματα επηρεάζουν διαφορετικά τις αποκρίσεις του στρες στους άνδρες και στις γυναίκες (Bangasser & Valentino, 2014). Αν και αυτή η υπόθεση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, έχει υποδειχθεί ότι το sry γονίδιο αλλά και άλλα γονίδια που συνδέονται με το φύλο, συμβάλλουν στις διαφυλικές διαφορές σε ορισμένες συμπεριφορές που σχετίζονται με το άγχος σε ποντίκια (Kopsida, Lynn, Humby, Wilkinson & Davies, 2013). Είναι ακόμα ασαφές με ποιον τρόπο τα γονίδια σε αυτά τα χρωμοσώματα επιφέρουν μεταβολές στο άγχος, αλλά στη μελέτη των Kopsida και συν. (2013) υπογραμμίζεται ότι πέρα του sry γονιδίου και άλλα γονίδια

που συνδέονται με το φύλο θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη όταν προσπαθούμε να διαλευκάνουμε αλληλεπιδράσεις φύλου και στρες.

Συμπληρωματικά, έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές φύλου σε επίπεδο εγκεφαλικών περιοχών σε συνθήκες στρες. Ευρήματα μελετών σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι επίδραση του στρες στα αρσενικά βασίζεται στη δραστηριότητα του βασικού πυρήνα της τελικής ταινίας (BNST), ενώ η επίδραση του στρες στα θηλυκά εξαρτάται από τη δραστηριότητα του έσω προμετωπιαίου φλοιού (mPFC) (Maeng & Milad, 2015). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα νευρικά κυκλώματα που μεσολαβούν στις αποκρίσεις του στρες διαφέρουν μεταξύ των αρσενικών και των θηλυκών (Maeng & Milad, 2015). Διαφορές φύλου παρατηρούνται επίσης στις μεταβολές της δομής του εγκεφάλου που προκαλούνται από το στρες (Maeng & Milad, 2015). Το χρόνιο στρες περιορισμού μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές μορφολογικές μεταβολές στον προμετωπιαίο φλοιό και τον υπόκαμπο σε αρσενικούς έναντι θηλυκών αρουραίους (Luine, 2002. McEwen & Morrison, 2013). Μελέτες έχουν δείξει ότι σε αρσενικούς αρουραίους, οι νευρώνες του mPFC που προβάλλουν στον βασικό-έξω πυρήνα της αμυγδαλής (BLA) είναι ανθεκτικοί στην αναδιάταξη των δενδριτών που προκαλείται από το στρες (McEwen & Morrison, 2013). Σε θηλυκούς αρουραίους, η επαγόμενη από στρες αναδιάταξη των δενδριτών σε νευρώνες mPFC που προβάλλουν στην αμυγδαλή έδειξε αυξημένο μήκος δενδριτικών διακλαδώσεων εφόσον τα θηλυκά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οιστρογόνα αλλά όχι σε ωοθηκεκτομημένα ζώα χωρίς θεραπεία με οιστρογόνα (McEwen & Morrison, 2013). Οι νευρώνες του mPFC που προβάλλονται αλλού απέτυχαν να επιδείξουν κάποια δενδριτική αλλαγή μετά από χρόνιο στρες με ή χωρίς θεραπεία οιστραδιόλης στις γυναίκες (McEwen & Morrison, 2013)

Επιπρόσθετα, τα νευρωνικά κυκλώματα που ενεργοποιούνται στην απόκριση του στρες στους ανθρώπους, όπως ο υποθάλαμος, ο υπόκαμπος, η αμυγδαλή, το εγκεφαλικό στέλεχος, ο κογχομετωπιαίος φλοιός, ο έσω προμετωπιαίος φλοιός και η πρόσθια έλικα του φλοιού του προσαγωγίου εμπλέκονται επίσης στο φυλετικό διμορφισμό (Maeng & Milad, 2015). Σε μια μελέτη νευροαπεικόνισης, σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, στην οποία εξετάστηκε η πιθανότητα της ύπαρξης διαφορών φύλου στις αποκρίσεις στον εγκέφαλο, τα δεδομένα έδειξαν ότι τα ποσοστά ενεργοποίησης ήταν παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες στη φάση χαμηλών

επιπέδων οιστρογόνων (Goldstein, Jerram, Abbs, Whitfield-Gabrieli & Makris, 2010). Επίσης, καταδείχθηκε ότι οι άνδρες είχαν σημαντικά υψηλότερη ενεργοποίηση εντός του υπόκαμπτου και της πρόσθιας έλικας του φλοιού του προσαγωγίου, με τα μεγαλύτερα μεγέθη επιδράσεων στον έσω προμετωπιαίο και κογχομετωπιαίο φλοιό, σε σχέση με τις γυναίκες με υψηλά ποσοστά οιστρογόνων (Goldstein, Jerram, Abbs, Whitfield-Gabrieli & Makris, 2010). Επιπλέον, σε μια ψυχοκοινωνική δοκιμασία ακραίων καταστάσεων, οι γυναίκες ανέφεραν ότι αισθάνονται περισσότερο άγχος από τους άνδρες (Maeng & Milad, 2015). Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε με υψηλότερη ενεργοποίηση σε δομές εγκεφάλου που σχετίζονται με το μεταιχμιακό σύστημα και με δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την προσοχή (Maeng & Milad, 2015). Επομένως, τα δεδομένα τόσο στους ανθρώπους όσο και στους αρουραίους δείχνουν διαφορές φύλου όχι μόνο στις επιδράσεις του στρες στη συμπεριφορά αλλά και τη δομή και τη λειτουργία των συστημάτων του εγκεφάλου που τις διαμεσολαβεί (Maeng & Milad, 2015).

## **2.5 Βασικές Επισημάνσεις**

Το στρες αναφέρεται σε καταστάσεις και εμπειρίες που αποτελούν σημαντική συναισθηματική και φυσιολογική πρόκληση και δύναται ανάλογα με τη φύση των εμπειριών να προκαλέσει παθοφυσιολογικές καταστάσεις (McEwen, 2007). Οι συνθήκες που προκαλούν το στρες οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των συστημάτων του (McEwen, 2007). Έχει βρεθεί ότι κινητοποιείται ο οργανισμός του ατόμου προκαλώντας αυτόνομες αντιδράσεις όπως η επιτάχυνση της καρδιακής παροχής και της αναπνοή, η αύξηση του καταβολισμού και ο επαναπροσανατολισμός της ροής του αίματος για αύξηση της αιμάτωσης στον εγκέφαλο, την καρδιά και τους μύς (Tsigos & Chrousos, 2002). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η επακόλουθη ενεργοποίηση του άξονα του αυτόνομου νευρικού συστήματος υποθάλαμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (McEwen, 2007). Στη ενεργοποίησή του έχουν καθοριστικό ρόλο οι ορμόνες του στρες καθώς η λειτουργία διάφορων εγκεφαλικών περιοχών. Συγκεκριμένα, ο κεντρικός σταθμός ελέγχου του συστήματος βρίσκεται στον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος και περιλαμβάνει τους νευρώνες της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και της αργινινο-αγγειοπιεσίνης (AVP), των



παρακοιλιακών πυρήνων (PVN) του υποθάλαμου και το σύστημα υπομέλας τόπος (LC) - νορεπινεφρίνη (Tsigos & Chrousos, 2002). Η δυσλειτουργία του άξονα έχει συσχετιστεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων διαταραχών άγχους και κατάθλιψης (Nguyen et al., 2017). Επιπρόσθετα, σημαντική είναι η συμβολή εγκεφαλικών περιοχών όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, οι οποίες επεξεργάζονται τις εμπειρίες με τη διασύνδεση με χαμηλότερες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος, με εξελικτικά νεότερες περιοχές του φλοιού, όπως τον προμετωπιαίο φλοιό (McEwen & Gianaros, 2010). Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι εμφανίζονται σημαντικές διαφορές όσον αφορά στο φύλο για την απόκριση στο στρες. Σημαντικός είναι ο ρόλος των ορμονών του φύλου, καθώς καθορίζουν αυτή τη διαφορετική ευπάθεια (Bangasser & Valentino, 2014). Επίσης, παρουσιάζονται διαφορές και σε νευρωνικό επίπεδο σχετικά με τις επιδράσεις του στρες στη δομή και τη λειτουργία των συστημάτων του εγκεφάλου (Maeng & Milad, 2015)

Συνοψίζοντας, το στρες αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ατόμου. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του μπορεί να αποσταθεροποιήσει τον οργανισμό και να προκαλέσει αυξημένη ενεργοποίηση των νευρωνικών συστημάτων που σχετίζονται με το στρες. Επομένως, πρέπει να διερευνηθεί ο τρόπος που θα μπορούσαν να μειωθούν οι επιβλαβείς επιδράσεις του.

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Αλληλεπίδραση ενδογενών οπιοειδών και στρες

### 3.1. Γενικά στοιχεία

Η ζωή του ατόμου χαρακτηρίζεται από εμπειρίες και προκλήσεις, οι οποίες δυνητικά μπορεί να του προκαλέσουν άγχος. Συγκεκριμένα, όταν το άτομο έρθει αντιμέτωπο με αυτές τις προκλήσεις ξεκινούν αλυσιδωτές αντιδράσεις σε ενδοκρινικό, φυσιολογικό και συμπεριφορικό επίπεδο με συντονισμένο τρόπο για να αντιμετωπιστεί η πρόκληση επιτυχώς (Drolet et al., 2001). Σύμφωνα με τους Chaijale, Curtis, Wood, Zhang, Bhatnagar, Reyes και συν. (2013) αυτή η «αντίδραση στο στρες» θεωρείται προσαρμοστικός μηχανισμός καθώς συμβάλει στην επιβίωση των οργανισμών, όμως μπορεί να λειτουργήσει αρνητικά και ως αποτέλεσμα να αποσταθεροποιηθεί ο οργανισμός. Σε αυτό καθοριστικό ρόλο έχει η ένταση και η διάρκεια αυτών των εμπειριών και προκλήσεων (Pechtel & Pizzagalli, 2011. Chaijale et al., 2013). Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια και η ένταση τους τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες υπάρχουν να διαταραχθεί η ισορροπία του οργανισμού. Μία τέτοια κατάσταση είναι σύμφωνη με την ευρύτερη έννοια του «άγχους» που διατυπώθηκε ο Selye (1936), η οποία αντιπαραβάλλεται στη φυσιολογική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει μια απρόσμενη περιβαλλοντική απειλή (Ribeiro, Kennedy, Smith, Stohler & Zubieta, 2005). Η ικανότητα του ατόμου να αντιμετωπίσει μια στρεσογόνο κατάσταση είναι ιδιαίτερα σημαντική και σ' αυτό οι χημικοί μεσολαβητές, οι ορμόνες του στρες, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι οι στρεσογόνοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με απόσπαση και απόσυρση του οργανισμού από το περιβάλλον του (Ribeiro et al., 2005). Έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες με τη χρήση ευρέως διαδεδομένων μοντέλων σε ζώα όπως της εξαναγκασμένης κολύμβησης, τις δοκιμές αιώρησης / ανασήκωσης της ουράς, την ανικανότητα αποφυγής ηλεκτρικού σοκ, την έκθεση σε χρόνιες ήπιες ανεξέλεγκτες καταστάσεις, τη κοινωνική ήττα και άλλα παραδείγματα (Ribeiro et al., 2005). Με βάση αυτές τις μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι τα τρωκτικά και τα πρωτεύοντα θηλαστικά εμφανίζουν συμπεριφορές που μοιάζουν με θλίψη και κατάθλιψη (Ribeiro et al., 2005). Αυτές οι συμπεριφορές, σύμφωνα με τους Nestler, Gould, Manji, Buncan, Duman, Greshenfeld και συν. (2002) περιλαμβάνουν την "ανηδονία" (μειωμένο ενδιαφέρον σε σακχαρόζη), την ταχεία μεταβολή στον ύπνο REM, το μειωμένο

σωματικό βάρος, τη μειωμένη σεξουαλική συμπεριφορά και την αυξημένη απελευθέρωση κορτικοτροπίνης και κορτικοστερόνης. Συμπληρωματικά, εμφανίζονται δευτερεύουσες επιδράσεις που σχετίζονται με τη νευροπλαστικότητα και συνδεσιμότητα μεταξύ των νευρώνων (Sapolsky et al., 1985. Ribeiro et al., 2005). Το στρες αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαταραχών άγχους καθώς και της κατάθλιψης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015), διαταραχή μετα-τραυματικού στρες και κατάχρηση ουσιών (Chaijale et al., 2013). Σημαντικό ρόλο σ αυτή τη μειωμένη προσαρμογή έχει η παρεκκλίνουσα δραστηριότητα του άξονα HPA (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Για να μπορέσουν να αντισταθμιστούν αυτά τα αποτελέσματα σημαντικός είναι ο ρόλος συστημάτων με αντισταθμιστικές δράσεις (Valentino & van Bockstaele, 2015). Έχουν αναπτυχθεί μηχανισμοί που περιορίζουν τη δραστηριότητα των συστημάτων του στρες και προωθούν τη ταχεία αποκατάσταση σε επίπεδα πριν την εκδήλωση του στρες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Κάποια παραδείγματα τέτοιων παραγόντων που έχουν εντοπιστεί να κατέχουν αντισταθμιστικές δράσεις είναι το νευροπεπτίδιο Υ, τα ενδοκανναβινοειδή και τα ενδογενή οπιοειδή καθώς και άλλοι νευροτροποποιητές (Valentino & van Bockstaele, 2015). Στην παρούσα εργασία, όμως το ενδιαφέρον θα επικεντρωθεί στις αντισταθμιστικές δράσεις που προκαλούνται από το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών.

Στα προηγούμενα κεφάλαια διατυπώθηκε ότι το θέμα του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών κίνησε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας την δεκαετία του 1970, όπου οδήγησε στην ανακάλυψη και ταυτοποίησή τους (Akil et al., 1984. Valentino & van Bockstaele, 2015). Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα πιο συχνά πεπτίδια που συναντώνται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι οι εγκεφαλίνες, οι δυναρφίνες και οι ενδορφίνες, τα οποία προσδέονται εκλεκτικά στους μ, κ και δ υποδοχείς των οπιοειδών (Valentino & van Bockstaele, 2015). Τόσο τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή όσο και τα ενδογενή πεπτίδια είναι ευρέως γνωστά κυρίως για τις αναλγητικές τους δράσεις (Valentino & van Bockstaele, 2015). Η αναλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή περιλαμβάνει μια άμβλυνση της αρνητικά συναισθηματικής συνιστώσας του πόνου (Valentino & van Bockstaele, 2015). Δηλαδή, μειώνει το αρνητικό αίσθημα που δημιουργεί η ύπαρξη ενός επώδυνου ερεθίσματος στο άτομο. Ο πόνος μαζί με άλλους στρεσογόνους παράγοντες που σηματοδοτούν μια φυσική απειλή οδηγούν σε μια σειρά από αλυσιδωτές

συμπεριφορικές αντιδράσεις. Δηλαδή, συμβάλουν στη μεταβολή της αυτόνομης λειτουργίας του οργανισμού, την αύξηση της διέγερσης, σε ανακατευθύνσεις της προσοχής και προκαλούν συμπεριφορές αποφυγής (Valentino & van Bockstaele, 2015). Η ικανότητα των ενδογενών οπιοειδών στην αντιμετώπιση γνωστικών και συναισθηματικών πτυχών του πόνου δύναται να συμβάλει στην αντιμετώπιση της απόκρισης σε στρεσογόνους παράγοντες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Βέβαια, εκτός από την αναλγησία, διαφορετικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές των οπιοειδών εμφανίζουν επίσης και θεραπευτικές δράσεις (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Στο κλινικό επίπεδο, η χρήση τους είναι ιδιαίτερα σημαντική σε διάφορες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους, της επιληψίας, γαστρεντερικών ασθενειών όπως έλκος, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διάρροια, μετεγχειρητικό ειλεό, ασθενειών του ανοσοποιητικού συστήματος (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα στην περίπτωση φλεγμονωδών διαταραχών όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και άλλων καταστάσεων όπως ο αλκοολισμός, η παχυσαρκία και άλλες (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Όπως διαφαίνεται, οι αγωνιστές και ανταγωνιστές των ενδογενών οπιοειδών συμβάλλουν σε μια μεγάλη γκάμα παθοφυσιολογικών καταστάσεων, γεγονός που καταδεικνύει τις διαφορετικές δράσεις των ενδογενών οπιοειδών στη φυσιολογία του οργανισμού. Επομένως, τα παραπάνω στοιχεία διαφαίνεται ότι το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην απόκριση και αντιστάθμιση των επιδράσεων του στρες όσο και στο κλινικό επίπεδο συμβάλλοντας θετικά στο θεραπευτικό κομμάτι.

### **3.2. Εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στα ενδογενή οπιοειδή και το στρες**

Σ' αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθούν μερικές από τις περιοχές που σχετίζονται με το στρες και έχουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων των οπιοειδών. Όπως έχει αναφερθεί τα ενδογενή οπιοειδή και οι υποδοχείς τους παρουσιάζουν έντονη πυκνότητα σε διάφορες περιοχές του κεντρικού, περιφερικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και σε διάφορους ενδοκρινείς ιστούς και όργανα-στόχους (Drolet

et al., 2001). Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς των οπιοειδών κατανέμονται ευρέως σε διάφορες περιοχές που σχετίζονται με τον άξονα HPA, όπως ο υποθάλαμος, η υπόφυση και τα επινεφρίδια (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έχει τεκμηριωθεί ότι οι ίνες της POMC που προέρχονται από τον τοξοειδή πυρήνα νευρώνουν ορισμένους πυρήνες του υποθαλάμου που αποκρίνονται στο στρες καθώς και άλλες μεταχιακές δομές, συμπεριλαμβανομένου του διαφράγματος, του βασικού πυρήνα της τελικής ταινίας (BNST) και της αμυγδαλής (Sauriyal, Jaggi & Singh, 2011. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες έχει τεκμηριωθεί ότι υπάρχουν ενδείξεις για το ρόλο του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών στη ρύθμιση και διαμόρφωση του άξονα HPA, του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των συμπεριφορών που εκδηλώνει το άτομο κατά τη διάρκεια του στρες (Valentino & Bockstaele, 2008). Επιπρόσθετα, τα ενδογενή πεπτιδία, β-ενδορφίνη, εγκεφαλίνη και δυνορφίνη έχει διατυπωθεί ότι εκφράζονται σε ρυθμιστικούς πεπτιδενεργικούς ενδονευρώνες και εμφανίζουν μεγάλη πυκνότητα στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN) και τις μεταχιακές περιοχές που ρυθμίζουν δραστηριότητα του (Bilkei-Gorzo, Racz, Michel, Mauer, Zimmer, Klingmüller & Zimmer, 2008). Η έκφραση των ενδογενών οπιοειδών στον συγκεκριμένο πυρήνα αυξάνεται μετά την έκθεση σε στρες που δεν είναι σχετικό με τη φύση του στρεσογόνου παράγοντα, υποδηλώνοντας έτσι ότι τα ενδογενή οπιοειδή συμμετέχουν στη ρύθμιση της αντιδραστικότητας του στρες (Bilkei-Gorzo et al., 2008). Επίσης, σημαντική είναι και η εμπλοκή του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRH) και των οπιοειδών πεπτιδίων, συγκεκριμένα της εγκεφαλίνης στο σύστημα του υπομέλα τύπου - νορεπινεφρίνης (LC-NE), το οποίο εμπλέκεται ενεργά στο στρες (Chaijale et al., 2013. Valentino & van Bockstaele, 2015). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στην αυξημένη διέγερση και τις γνωστικές πτυχές της απόκρισης του στρες (Chaijale et al., 2013). Η υπερβολική ενεργοποίηση αυτού του συστήματος έχει συνδεθεί με συμπτώματα όπως διαταραχές ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης, αυξημένη επαγρύπνηση, που σχετίζονται με το στρες και διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές (Chaijale et al., 2013). Η δράση της CRH οδηγεί σε αυξημένη διέγερση, σε συμπεριφορές ευελιξίας και γενικότερα σε επιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως προσαρμοστικές αντιδράσεις αντιμετώπισης σε περίπτωση απειλής (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ταυτόχρονα, εμφανίζονται προσαρμογές στο επίπεδο των ενδογενών οπιοειδών, τα οποία εμφανίζουν αντισταθμιστικές δράσεις

(Valentino & van Bockstaele, 2015). Συγκεκριμένα, η λειτουργία τους βασίζεται στην αναστολή της CRH και την προώθηση της αποκατάστασης μετά από στρεσογόνο παράγοντα και την επιστροφή στην αρχική δραστηριότητα της CRH (Chaijale et al., 2013. Valentino & van Bockstaele, 2015). Έχει βρεθεί ότι οι αλληλεπιδράσεις της CRH με τα οπιοειδή πεπτιδία ρυθμίζουν τη δραστηριότητα και την αντιδραστικότητα των νευρώνων στον υπομέλανα τόπο έτσι ώστε να υπάρξει βελτίωση στο επίπεδο της διέγερσης και στην επεξεργασία των αισθητηριακών ερεθισμάτων προκειμένου να διευκολυνθούν συμπεριφορικές προσαρμοστικές αποκρίσεις σε στρεσογόνους παράγοντες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι σε περίπτωση ανισορροπίας προς μία από τις δύο οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις (Valentino & van Bockstaele, 2015). Συγκεκριμένα, μια ανισορροπία υπέρ της CRH θα οδηγήσει σε αυξημένη ευπάθεια για διαταραχές άγχους που χαρακτηρίζονται από υπερδιέγερση (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ενώ, η ύπαρξη ανισορροπίας υπέρ των ενδογενών οπιοειδών θα αυξήσει την ευαλωτότητα για κατάχρηση ουσιών (Valentino & van Bockstaele, 2015).

### **3.3. Ο ρόλος των λευκοκυττάρων στην απόκριση στο στρες**

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ο ρόλος κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα λευκοκύτταρα και των ενδογενών πεπτιδίων στη ρύθμιση του στρες. Έρευνες έχουν καταδείξει ότι ορισμένοι ισχυροί ενδογενείς μηχανισμοί συμβάλλουν στην εξουδετέρωση του πόνου τόσο στην περιφέρεια και όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Stein, 2013). Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των οπιοειδών πεπτιδίων και των υποδοχέων τους, οι οποίοι εκφράζονται σε όλο το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, σε νευροενδοκρινείς ιστούς και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Οι οπιοειδείς μεσολαβητές ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τις λειτουργίες τους όπως η χημειοταξία, παραγωγή υπεροξειδίου και κυτοκινών και η αποκοκκίωση των ιστοκυττάρων (Machelska & Stein, 2006). Αυτές οι ανοσοτροποποιητικές δράσεις μπορεί να είναι διεγερτικές και ανασταλτικές και η δράση τους έχουν αποδοθεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών (Machelska & Stein, 2006). Πρέπει να αναφερθεί ότι ο βαθμός της ενδογενούς αναστολής του πόνου είναι ανάλογος με τον

αριθμός των κυττάρων που παράγουν τα ενδογενή πεπτιδία (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011).

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των ενδογενών πεπτιδίων στις διεργασίες της φλεγμονής. Έχει διαπιστωθεί ότι οι περιφερειακοί υποδοχείς των οπιοειδών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πόνου και της φλεγμονής (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα έχει βρεθεί ότι μετά από περιφερειακή χορήγηση οπιούχων προκαλείται ισχυρή αναλγησία (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Επιπρόσθετα, έχει διατυπωθεί ότι η περιφερική αναλγητική επίδραση των οπιοειδών προκαλείται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών στο περιφερικό νευρικό σύστημα και σε άλλα κύτταρα, ειδικά σε συνθήκες φλεγμονής (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Παραδείγματος χάρη οπιοειδή πεπτιδία όπως η β ενδορφίνη και η μεθειονινο-εγκεφαλίνη έχουν βρεθεί σε κύτταρα όπως τα κερατινοκύτταρα, τα ανοσοκύτταρα και άλλα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα ανοσοκύτταρα που περιέχουν οπιοειδή πεπτιδία μεταναστεύουν σε θέσεις φλεγμονής και τα απελευθερώνουν σε διάφορες συνθήκες όπως αυτές του στρες (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011).

Η φλεγμονή αυξάνει την έκφραση, τη μεταφορά και τη συσσώρευση των περιφερικών υποδοχέων των οπιοειδών (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Έχει βρεθεί ότι οι υποδοχείς των οπιοειδών είναι παρόντες επί των περιφερικών απολήξεων των αισθητήριων νευρώνων και ρυθμίζονται προς τα πάνω (up regulation) κατά τη φλεγμονή (Machelska & Stein, 2006). Τα οπιοειδή πεπτιδία, συντίθενται σε κυκλοφορούντα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία μεταναστεύουν προς τραυματισμένους ιστούς και κατευθύνονται από χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης (Machelska & Stein, 2006). Πρέπει να αναφερθεί ότι και τα δύο εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα περιφερικά νεύρα και τα λευκοκύτταρα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Επομένως, η πρόληψη της εξωκυτταρικής αποδόμησης των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων από αναστολείς της εγκεφαλινάσης, τόσο στα κεντρικά και περιφερικά τμήματα, έχει δειχθεί ότι παράγει ισχυρά αναλγητικά αποτελέσματα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Τα λευκοκύτταρα που εμπεριέχουν οπιοειδή πεπτιδία είναι τα T και B λεμφοκύτταρα, τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα / μακροφάγα (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010. Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Τα T λεμφοκύτταρα έχει υποτεθεί ότι

διαμεσολαβούν στην αναλγησία μέσω της έκφρασης της β-ενδορφίνης στο σπλαχνικό σύστημα και η β-ενδορφίνη που προέρχεται από τα κύτταρα της κερατινής έχει ως στόχο να συμβάλει στην περιφερική αναλγησία σε μη φλεγμαίνον δέρμα (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010).

Αυτά τα λευκοκύτταρα συμβάλλουν στην ενδογενή αναστολή πόνου σε διαφορετικά στάδια της φλεγμονής (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Στις αρχές της φλεγμονής, τα κοκκιοκύτταρα διεγείρονται και παράγουν οπιοειδή πεπτίδια, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια της φλεγμονής τα οπιοειδή πεπτίδια εκφράζονται κυρίως από μονοκύτταρα ή μακροφάγα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι οπιοειδών πεπτιδίων που απελευθερώνονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού και σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται η β-ενδορφίνη, η μεθειονινο-εγκεφαλίνη, και η δυνορφίνη-A (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Όπως έχει ήδη αναφερθεί αυτά τα πεπτίδια προέρχονται από διαφορετικά γονίδια καθώς και αντίστοιχα προδρόμα μόρια, δηλαδή, την POMC, την προ-εγκεφαλίνη και την προ-δυνορφίνη (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Τα λευκοκύτταρα περιέχουν και τα ένζυμα για την επεξεργασία των πρόδρομων ουσιών σε λειτουργικά ενεργά οπιοειδή πεπτίδια (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Μελέτες έχουν δείξει ότι η β ενδορφίνη και το mRNA που κωδικεύει την πρόδρομο ουσία POMC είναι παρόντα σε ανοσοκύτταρα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη έκφραση του mRNA του POMC και της β ενδορφίνης σε διεγερμένα λεμφοκύτταρα και λεμφοκύτταρα των ζώων με φλεγμονή (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Συμπληρωματικά, έχει βρεθεί ότι το 30% έως 40% των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που είναι συσσωρευμένα σε τραυματισμένα νεύρα εκφράζουν οπιοειδή πεπτίδια όπως β-ενδορφίνη, μεθειονινο-εγκεφαλίνη και δυνορφίνη A (Labuz, Schmidt, Schreiter, Rittner, Mousa & Machelska, 2009). Η επιλεκτική διέγερση αυτών των κυττάρων με τοπική εφαρμογή της CRH έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε διαμεσολαβούμενη ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων σε κατεστραμμένα νεύρα από οπιοειδές πεπτίδιο (Labuz et al., 2009).

Έχει βρεθεί ότι τα λευκοκύτταρα μεταναστεύουν σε θέσεις φλεγμονής σε τραυματισμένους ιστούς και απελευθερώνουν οπιοειδή πεπτίδια σε απόκριση στο στρες ή σε παράγοντες απελευθέρωσης όπως η CRH, σε χημειοκίνες, σε κυτοκίνες, και στη



νορεπινεφρίνη (Machelska & Stein, 2006. Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Μετά την απελευθέρωση τους, τα οπιοειδή πεπτίδια προσδέονται σε περιφερικούς υποδοχείς οπιοειδών και εκφράζονται επί τελικών απολήξεων αισθητήριων νευρικών ινών (Stein, 2013). Επίσης προκαλούν αναλγησία μέσω της αναστολής της διεγερσιμότητας των αισθητήριων νευρών, ή / και αναστολής της απελευθέρωσης των προ-φλεγμονωδών νευροπεπτιδίων όπως η ουσία P (Machelska & Stein, 2006. Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Δηλαδή, σύμφωνα με τους Machelska, Mousa, Brack, Schopohl, Rittner, Schafer και συν (2002) κατά τη διάρκεια ενός στρεσογόνου γεγονότος όπως είναι το μετεγχειρητικό στρες, τα ανοσοκύτταρα εκκρίνουν τοπικά οπιοειδή πεπτίδια, προκαλώντας αναλγησία χωρίς παρενέργειες. Συμπληρωματικά, πρέπει να αναφερθεί ότι η κλινική σημασία των παραπάνω μηχανισμών έχειδειχθεί σε μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με φλεγμονή στη άρθρωση του γονάτου εκφράζουν οπιοειδή πεπτίδια σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και των υποδοχέων των οπιοειδών σε τελικές απολήξεις αισθητήριων νευρών εντός του αρθρικού ιστού (Stein, 2013). Μετά τη χειρουργική επέμβαση στο γόνατο ο πόνος και αναλγητική κατανάλωση ενισχύθηκαν αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδογενών οπιοειδών και υποδοχέων τους με έγχυση ενδοαρθρικής ναλοξόνης ή αδρενεργικών ανταγωνιστών (Stein, 2013).

Έχει βρεθεί ότι στις αρχές της φλεγμονής, τα λευκοκύτταρα που περιέχουν β-ενδορφίνη, μεθειονινο-εγκεφαλίνη και δυνορφίνη A, ενεργοποιούν περιφερικά τους υποδοχείς  $\mu$ ,  $\delta$  και  $\kappa$ , με σκοπό να ανασταλεί η αίσθηση του πόνου (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Επιπλέον, κεντρικοί μηχανισμοί οπιοειδών φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά προς αυτήν την κατεύθυνση (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Σε μεταγενέστερα στάδια, η αλγαισθησία δημιουργείται από τα λευκοκύτταρα που συνθέτουν β-ενδορφίνη, μέσω περιφερικής δράσης στους  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Η ορμόνη CRH είναι ένας ενδογενής παράγοντας ενεργοποίησης αυτών των επιπτώσεων στα δύο στάδια (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή της για το άγχος που προκαλείται από αναλγησία, η οποία παράγεται τοπικά σε φλεγμονώδη κύτταρα (Machelska et al., 2002). Έχει βρεθεί ότι η CRH ενεργοποιεί τους υποδοχείς της στα λευκοκύτταρα και οδηγεί στην απελευθέρωση των οπιοειδών πεπτιδίων, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούν τους περιφερικούς υποδοχείς των οπιοειδών με σκοπό την

ανακούφιση του πόνου (Machelska et al., 2002). Η ανοσοκαταστολή οδηγεί σε μείωση του άγχους και της CRH που προκαλείται από αναλγησία, αποδεικνύοντας τη λειτουργική συνάφεια των ανοσοκυττάρων (Machelska et al., 2002). Παραδείγματος χάρη, σε ένα μοντέλο νευροπάθειας που εξετάστηκε σε ποντίκια, η επιλεκτική διέγερση των κύτταρων του ανοσοποιητικού συστήματος με τοπική εφαρμογή της CRH οδήγησε στην ενεργοποίηση των υποδοχέων οπιοειδών με τη διαμεσολάβηση των οπιοειδών πεπτιδίων σε περίπτωση βλάβης στα νεύρα και σε κατάργηση της απτικής αλλοδυνίας (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η επιλεκτική στόχευση των οπιοειδών που περιέχουν ανοσοκύτταρα προωθεί ενδογενή έλεγχο του πόνου και προσφέρει νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία επώδυνης νευροπάθειας (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011).

Η κλινική σημασία των μηχανισμών αυτών έχει δειχθεί σε διάφορες μελέτες και μπορεί να οδηγήσει σε νέες προσεγγίσεις για την εξέλιξη της περιφερικής δράσης των αναλγητικών (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013). Η πειραματική και κλινική έρευνα έχει αποδείξει ότι τα οπιοειδή μπορεί να παράγουν ισχυρά αναλγητικά αποτελέσματα εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Η περιφερική αναλγησία που προκαλείται μέσω των υποδοχέων των οπιοειδών έχει καταδειχθεί σε μία ποικιλία κλινικών ρυθμίσεων (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Πειραματική και κλινική έρευνα έχει δείξει ότι κάτω από συνθήκες φλεγμονής, η έναρξη της περιφερικής αναλγησίας που προκαλείται από οπιοειδή καθυστερεί, αλλά στη συνέχεια καθώς η διαδικασία έχει ξεκινήσει, η αναλγησία είναι μεγάλης διάρκειας (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Σε ένα ζωικό μοντέλο φλεγμονής στην άρθρωση του γόνατου, η ενδο-αρθρική ένεση αγωνιστών των  $\mu$  και  $\kappa$  αλλά όχι  $\delta$ -υποδοχέων των οπιοειδών, παρήγαγε έναν εξαρτώμενο από τη δόση αποκλεισμό της αυτονόμης απόκρισης σε ένα επιβλαβές ερέθισμα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Γενικά, έχει αποδειχθεί ότι οι οπιοειδείς αγωνιστές έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και ασκούν τη δράση τους στην περιφέρεια μέσω των υποδοχέων των οπιοειδών που βρίσκονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και στα νευρικά κύτταρα (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Η στενή χωρική και λειτουργική συσχέτιση μεταξύ των νεύρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος υποδηλώνει ότι η διαμόρφωση των νευροανοσοποιητικών αλληλεπιδράσεων ή των νευρωνικών προ-φλεγμονωδών οδών μπορεί να συμβάλει στην

αντι-φλεγμονώδη δράση αυτών των φάρμακων (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Συμπληρωματικά, έχει αποδειχθεί ο σημαντικός ρόλος την αναλγησίας προκαλούμενης από οπιοειδή σε περιπτώσεις όπως ο νευροπαθητικός πόνος, σε επώδυνες καταστάσεις του δέρματος, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και στη φλεγμονώδη αρθροπάθεια (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Έχουν βρεθεί υποδοχείς οπιοειδών σε περιφερικές τελικές απολήξεις των αισθητικών νεύρων στο ανθρώπινο αρθρικό υγρό, δερματικών και επιδερμικών νευρικών ινών και τον οδοντικό πολφό (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010). Αυτό, όπως και οι υποδοχείς που διαμεσολαβούν στην αναλγησία έχουν καταδειχθεί επαρκώς σε ασθενείς με διάφορους τύπους πόνου όπως αυτούς που εμφανίζονται στη χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα, τη στοματική βλεννογονίτιδα, σε πόνο στα οστά, τη μετα-οδοντιατρική, τη λαπαροσκοπική επέμβαση, την επέμβαση ουροδόχου κύστης και τη χειρουργική επέμβαση στο γόνατο (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010). Μια από τις πιο εκτεταμένες πρακτικές που έχει μελετηθεί και χρησιμοποιείται με επιτυχή εφαρμογή είναι η ενδοαρθρική ένεση μορφίνης σε φλεγμονή των αρθρώσεων του γόνατου, η οποία έχει πλέον καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010). Επίσης, οι περιφερικά περιορισμένοι αγωνιστές των κ υποδοχέων των οπιοειδών έχουν διερευνηθεί σε ανθρώπους με χρόνια επώδυνη παγκρεατίτιδα και νευροπαθητικό πόνο (Busch-Dienstfertig & Stein, 2010).

Ο αποτελεσματικός έλεγχος του φλεγμονώδους πόνου μπορεί να προκύψει από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ οπιοειδών πεπτιδίων που προέρχονται από λευκοκύτταρα και των υποδοχέων τους επί των περιφερικών αισθητηρίων νευρώνων (Machelska & Stein, 2006). Αυτά τα ευρήματα παρέχουν νέες γνώσεις σχετικά με τους εγγενείς μηχανισμούς ελέγχου του πόνου καθώς και στρατηγικές για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και εναλλακτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του πόνου (Machelska & Stein, 2006). Ασθενείς με ανοσοκαταστολή όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης, και το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) συχνά υποφέρουν από επώδυνες νευροπάθειες (Machelska & Stein, 2006. Busch-Dienstfertig & Stein, 2010. Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Αυτά μπορούν να συνδέονται με ενδο- και περινευρικές φλεγμονές, με μειωμένη ενδοεπιδερμική πυκνότητα των νευρικών ινών, και / ή με χαμηλά επίπεδα CD4 + λεμφοκυττάρων (Machelska & Stein, 2006. (Labuz et al., 2009. Busch-Dienstfertig & Stein, 2010). Τέλος, σημαντικό σημείο που πρέπει να αναφερθεί

είναι ότι η οπιοειδής αναλγησία που προκύπτει από νευροανοσοποιητικές αλληλεπιδράσεις παρουσιάζεται σε περιφερικούς ιστούς και επομένως στερείται παρενεργειών όπως αναπνευστική καταστολή, ναυτία, δυσφορία, εθισμό (Machelska et al., 2002. Machelska & Stein, 2006). Συμπληρωματικά, παρουσιάζει υψηλό ποσοστό της αναλγητικής ανοχής και των τυπικών παρενεργειών που προκαλούνται από μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα όπως γαστρικές αλλοιώσεις, έλκη, αιμορραγία, διάρροια, και νεφρική τοξικότητα (Machelska & Stein, 2006).

Επομένως, με βάση τα παραπάνω στοιχεία διαφαίνεται ότι δυνατά να προκληθούν σημαντικές αναλγητικές δράσεις με τη συμβολή ανοσοποιητικών κυττάρων και ενδογενών παραγόντων, όπως είναι τα οπιοειδή πεπτίδια. Αυτές οι δράσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην κλινική πράξη τόσο για την ανακούφιση παθήσεων που επιφέρουν πόνο όσο και διαταραχών που συνοδεύονται πολλές φορές από το αίσθημα του πόνου.

#### **3.4. Απόκριση οπιοειδών στα σωματικά και ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα**

Το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, όπως διαφαίνεται έχει καθοριστικό ρόλο τόσο στη ρύθμιση των σωματικών όσο και των ψυχολογικών στρεσογόνων παραγόντων. Πολλαπλές μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει τον ρόλο που διαδραματίζει το ενδογενές σύστημα των οπιοειδών στη διαμόρφωση του πόνου και του άγχους. Σε νευροενδοκρικό επίπεδο, σύμφωνα με τους Guillemin, Vargo, Rossier, Minick, Ling, Rivier και συν. (1977) η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) και το οπιοειδές πεπτίδιο της β-ενδορφίνης έχουν κοινό πρόδρομο μόριο την POMC, αποκρίνονται στους ίδιους ρυθμιστικούς μηχανισμούς και ταυτόχρονα και οι δύο εκκρίνονται από την αδενόυπόφυση σε απόκριση σε οξύ στρες ή τον πόνο, όπως η περίπτωση ενός σοβαρού κατάγματος. Στο περιφερικό νευρικό σύστημα, ο πόνος προκαλεί την παραγωγή οπιοειδών πεπτιδίων από τους νευρώνες γαγγλίων της ραχιαίας ρίζας και από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία δρουν με αναστολή των καναλιών των ιόντων ασβεστίου και νατρίου, μπλοκάροντας την πυροδότηση των αλγοϋποδοχέων (Stein, Schäfer & Machelska, 2003. Ribeiro et al., 2005). Επιπλέον, ερεθίσματα, όπως η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου, το αίσθημα του πόνου και η μορφίνη υπάρχουν ενδείξεις ότι λειτουργούν μέσω ενός κοινού συστήματος, από το οποίο τα σήματα προερχόμενα από το κεντρικό

νευρικό σύστημα κατεβαίνουν μέσω της πλαγιοπίσθιας δέσμης του νωτιαίου μυελού και τελικά αναστέλλουν τους αλγαισθητικούς νευρώνες που βρίσκονται είτε στο ραχιαίο κέρασ ή τον ουραίο πυρήνα του τριδύμου (Ribeiro et al., 2005). Επιπρόσθετα, σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι τα οπιοειδή έχουν προταθεί ότι δρουν στο συναισθηματικό τμήμα του πόνου (Ribeiro et al., 2005). Ο ισχυρισμός αυτός βασίζεται στις παρατηρήσεις ότι στους ασθενείς που τους χορηγούνται εξωγενή οπιοειδή αναφέρουν ότι ο πόνος εξακολουθεί να υπάρχει, αλλά ότι αισθάνονται πιο άνετα (Ribeiro et al., 2005). Συμπληρωματικά, έχει βρεθεί ότι σε περιπτώσεις που ο πόνος είναι επαναλαμβανόμενος και αμβλύς ανακουφίζεται αποτελεσματικότερα από περιπτώσεις που είναι αιχμηρός και συνεχόμενος (Ribeiro et al., 2005). Αυτή η επίδραση συγκλείνει με τα αποτελέσματα μελετών όπως αυτή των Foltz και White (1962) που παρουσίασαν ότι η εκτομή σε περιοχές των μετωπιαίων λοβών όπως της πρόσθιας έλικας του φλοιού του προσαγωγίου μείωσε τη δυσφορία που συνδέεται με τον πόνο, αλλά όχι την αντίληψη του ίδιου του πόνου. Αυτή η προοπτική έχει αμφισβητηθεί από μελέτες που αποδεικνύουν ότι τόσο οι αισθητικές όσο και οι συναισθηματικές ιδιότητες του πόνου καταστέλλονται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών στον άνθρωπο (Ribeiro et al., 2005). Από την άλλη πλευρά, ευρήματα σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η ηλεκτρική διέγερση της φαιάς ουσίας και δομών του μεσεγκεφάλου προκαλούν πλήρη αναισθησία σε ερεθίσματα όπως είναι η πίεση του ποδιού, ηλεκτρικό σοκ στην ουρά, κάψιμο, παγωμένο νερό ή χειρουργική επέμβαση κοιλίας και άλλα (Rhudy & Meagher, 2000. Ribeiro et al., 2005). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι παρόμοιες επιδράσεις έχουν, επίσης, ληφθεί και σε υψηλότερα επίπεδα του τηλεγκεφάλου, όπως στην περιοχή του θαλάμου και τον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναλγησία λαμβάνει χώρα σε πολλαπλά επίπεδα το νευράξονα μέσω παρόμοιων μηχανισμών (Ribeiro et al., 2005).

Από την άλλη πλευρά, έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα που δείχνουν ότι η αντιδραστικότητα του πόνου μειώνεται από το φόβο (Rhudy & Meagher, 2000). Δηλαδή, αντιδράσεις όπως το στρες προκαλούν αύξηση στο κατώφλι του πόνου (Ribeiro et al., 2005). Για παράδειγμα, οι αρουραίοι που εκτίθενται σε μερικά σύντομα σοκ εμφανίζουν μετ'έπειτα αναλγησία σε τυποποιημένες δοκιμές αντιδραστικότητας του πόνου όπως είναι η αναστολή της αποχώρησης της ουράς από την ακτινοβολούμενη θερμότητα (Rhudy & Meagher, 2000). Αυτό το φαινόμενο, είναι

γνωστό ως «στρες που προκαλεί αναλγησία» και έχει συνδεθεί με την απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών (Miczek, Thompson & Shuster, 1986. Rhudy & Meagher, 2000). Επίσης, το στρες που προκαλεί αναλγησία εξασθενεί από ανταγωνιστές των οπιοειδών όπως η ναλοξόνη ή η ναλτρεξόνη και εμφανίζει διασταυρούμενη ανοχή με τους αγωνιστές των μ υποδοχέων όπως η μορφίνη (Miczek, Thompson & Shuster, 1986. Rhudy & Meagher, 2000. Ribeiro et al., 2005). Αν και αυτή η δράση πιστεύεται ότι μπορεί να γενικευθεί σε όλα τα είδη, υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα που προέκυψαν από μελέτες σε ανθρώπους (Rhudy & Meagher, 2000). Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε μείωση του πόνου ενώ σε άλλες αναφέρθηκε αυξημένος πόνος ή υπεραλγησία (Rhudy & Meagher, 2000). Έχει διατυπωθεί ότι σε αυτό παίζει σημαντικό ρόλο το επίπεδο της ενεργοποίησης του οργανισμού (Rhudy & Meagher, 2000). Δηλαδή η έντονη ενεργοποίηση μπορεί να προκληθεί φόβος και αναλγησία, ενώ σε περιπτώσεις μέτριας ενεργοποίησης μπορεί να προκληθεί άγχος και υπεραλγησία (Rhudy & Meagher, 2000). Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που στηρίζουν την υπόθεση ότι τα οπιοειδή μπορεί να ενεργήσουν με την άμβλυνση της οδυνηρά συναισθηματικής συνιστώσας του πόνου (Drolet et al., 2001). Δηλαδή, η δράση των οπιοειδών διαμορφώνει το άγχος που οφείλεται στην εξασθένηση ή τον τερματισμό στις αντιδράσεις του στρες (Drolet et al., 2001). Αν πραγματοποιηθεί για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, το στρες θα μπορούσε να είναι επιζήμιο για την λειτουργία του οργανισμού (Drolet et al., 2001). Πειράματα σε ζώα έχουν καταδείξει ότι όταν υποβλήθηκαν τα πειραματικά υποκείμενα σε παρατεταμένο και διακοπτόμενο ηλεκτρικό σοκ στα πόδια παρουσίασαν μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησίας που έχει αποκλειστεί από τη ναλοξόνη, ενώ τα ζώα υποβάλλονται σε σύντομο και συνεχές σοκ στο πόδι εμφάνισαν αναλγησία που δεν εμποδίζεται από τη ναλοξόνη (Lewis, Sherman & Liebeskind, 1980). Όπως περιγράφεται παραπάνω, μόνο η πρώτη πειραματική δοκιμασία εμφάνισε κατάθλιψη και αναλγησία που αναστρέφεται από τη ναλοξόνη (Lewis, Sherman & Liebeskind, 1980). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών σχετίζεται με τη ρύθμιση των συναισθημάτων και συνδέεται με την απόσπαση ως αντίδραση στα παρατεταμένα, επαναλαμβανόμενα και διακοπτόμενα ερεθίσματα, δηλαδή απρόβλεπτα ή πιο ενοχλητικά στρεσογόνα ερεθίσματα (Ribeiro et al., 2005). Σε αντίθεση, τα ερεθίσματα

που εμφανίστηκαν κατόπιν ενημέρωσης και ήταν τακτικά τα οποία ήταν προβλέψιμα δεν εμφάνισαν τέτοιες αντιδράσεις (Ribeiro et al., 2005).

### **3.5. Αρνητικές επιδράσεις της παρατεταμένης ενεργοποίησης του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών**

Η απελευθέρωση οπιοειδών πεπτιδίων έχει σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της ισορροπίας του οργανισμού. Βέβαια, εκτός από αυτές τις θετικές επιδράσεις τους στη ρύθμιση του στρες, ενδέχεται να λειτουργήσει σε ορισμένες περιπτώσεις αρνητικά (Valentino & van Bockstaele, 2015). Συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις επανειλημμένου ή χρόνιου στρες υπάρχει το ενδεχόμενο το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών να τροποποιήσει ορισμένα νευρωνικά κυκλώματα με αποτέλεσμα την πρόκληση ανοχής ακόμα και εξάρτησης στα οπιοειδή (Valentino & van Bockstaele, 2015). Αυτό το δεδομένο μπορεί να καταδεικνύει την πιθανή σύνδεση μεταξύ του άγχους και της κατάχρησης ουσιών (Miczek, Thompson & Shuster, 1986. Chaijale et al., 2013). Για παράδειγμα, σε έρευνες σε ποντίκια και σε αρουραίους που εκτέθηκαν επαναλαμβανόμενα σε κοινωνικό στρες εμφάνισαν ήπια στερητικά συμπτώματα όταν τους χορηγήθηκε ανταγωνιστής των οπιοειδών, η ναλοξόνη, ακόμα κι αν δεν είχαν δεχτεί χορήγηση κάποιου οπιοειδούς (Miczek, Thompson & Shuster, 1986. Chaijale et al., 2013). Αυτό το φαινόμενο είναι εμφανές σε κυτταρικό επίπεδο και μπορεί να αποδοθεί σε έλλειψη ισορροπίας μεταξύ των ενδογενών οπιοειδών και της CRH (Chaijale et al., 2013). Σε αντίθεση με την ενεργοποίηση των νευρώνων του υπομέλανα τόπου (LC) ως αποτέλεσμα σε οξύ στρες, η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε κοινωνικό στρες αναστέλλει την νευρωνική δραστηριότητα στον υπομέλανα τόπο (LC) (Chaijale et al., 2013). Η χορήγηση ναλοξόνης έως 10 ημέρες μετά την τελευταία έκθεση σε κοινωνικό στρες παράγει μια ισχυρή ενεργοποίηση των νευρώνων του υπομέλανα τόπου (LC) που μοιάζει με εκείνη που εμφανίζεται σε ζώα που είναι εξαρτώμενα από τα οπιοειδή και αυτό συνδέεται με ήπια σημάδια σωματικής στέρησης (Valentino & van Bockstaele, 2015).

Υπάρχουν, βέβαια, ευρήματα μελετών που καταδεικνύουν πως η παρατεταμένη απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών πιθανόν να εμπλέκεται και σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το στρες. Στην έρευνα τους οι ερευνητές Bracha, Garcia-Rill, Mrak

και Skinner (2005) προσπάθησαν να καταδείξουν ότι η διαταραχή μετατραυματικού στρες που σχετίζεται με τον πόλεμο (WR-PTSD) συνδέεται με μεταβολή στον αριθμό των νευρώνων στο υπομέλα τόπο (LC). Η συγκεκριμένη έρευνα αποτέλεσε μια μελέτη που είχε σκοπό να μετρήσει τον αριθμό των νευρώνων στο δεξί υπομέλανα τόπο σε δείγμα επτά νεκρών ηλικιωμένων βετεράνων (Bracha, Garcia-Rill, Mrak & Skinner, 2005). Με βάση αυτό το δείγμα σε τρεις βετεράνους που ενδέχεται να είχαν WR-PTSD βρέθηκε μια σημαντική μείωση κατά 30% σε νευρώνες του υπομέλανα τόπου (LC) σε σύγκριση με τέσσερεις βετεράνους από την ομάδα ελέγχου (Bracha, Garcia-Rill, Mrak & Skinner, 2005). Βέβαια, παρόλο που η διαμεσολάβηση των οπιοειδών μπορεί να προστατεύσει από τις αρνητικές συνέπειες της αυξημένης λειτουργίας των νευρώνων του υπομέλα τόπου (LC), η ανισορροπία της ενεργοποίησης των οπιοειδών μπορεί να αυξήσει την ευπάθεια στην κατάχρηση οπιοειδών σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν οι αρνητικές επιπτώσεις της ήπιας στέρησης οπιοειδών (Valentino & van Bockstaele, 2015). Σύμφωνα με αυτό το δεδομένο, έρευνες παρουσιάζουν ότι τα άτομα με διαταραχή μετα-τραυματικού στρες (PTSD) που κάνουν μεγάλη χρήση αναλγητικών, παρουσιάζουν ανοχή σε αναλγησία από οπιοειδή και έχουν υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας στην εξάρτηση από οπιοειδή (Jacobsen, Southwick & Kosten, 2001. Fareed, Eilender, Haber, Bremner, Whitfield & Drexler, 2013. Valentino & van Bockstaele, 2015). Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι στην διαταραχή μετα-τραυματικού στρες PTSD η απελευθέρωση της ορμόνης CRH και τα νοραδρενεργικά συστήματα μπορούν να αλληλεπιδράσουν ώστε η απόκριση στο στρες προοδευτικά να αυξάνεται (Jacobsen, Southwick & Kosten, 2001). Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιήσουν ουσίες όπως ηρεμιστικά, υπνωτικά, ή αλκοόλ προκειμένου να αναστείλουν αυτή την αύξηση (Jacobsen, Southwick & Kosten, 2001). Επιπρόσθετα, τα θεραπευτικά αποτελέσματα της μορφίνης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της PTSD πιστεύεται ότι μεσολαβείται από τη δράση της στον υποδοχέα μ των οπιοειδών (Fareed et al., 2013). Ωστόσο, η κατάχρηση της μορφίνης και ο ενδεχόμενος κίνδυνος υπερδοσολογίας την καθιστούν μια μη βέλτιστη θεραπεία για την PTSD (Fareed et al., 2013). Αυτός είναι ένας σημαντικός λόγος που αρκετές φορές γίνεται χρήση παρεμφερών ουσιών για την αποκατάσταση.

Σε νευροβιολογικό επίπεδο, επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι τόσο ο υπομέλας τόπος όσο και άλλες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταμοιβή και το



συναίσθημα μπορεί να ευθύνονται για συννοσηρότητα μεταξύ PTSD και εθισμού στα οπιοειδή (Valentino & van Bockstaele, 2015). Επίσης, έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα της CRH στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα την αμυγδαλή, μπορεί να είναι κοινή τόσο στην PTSD και την κατάχρηση ουσιών (Jacobsen, Southwick & Kosten, 2001). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή, επί το πλείστον με την χρήση μεθαδόνης ή βουπρενορφίνης ως υποκατάστατο, καθώς και συμπεριφορικής θεραπείας μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς με συννοσηρότητα σε PTSD και εξάρτηση από οπιοειδή (Fareed et al., 2013). Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, η ύπαρξη συννοσηρότητας PTSD με την εξάρτηση στα οπιοειδή αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο που καταδεικνύει πώς ένα σύστημα σχεδιασμένο να αντισταθμίσει τις επιδράσεις του στρες, όπως αυτό των ενδογενών οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση παθολογίας που σχετίζονται με το άγχος (Valentino & van Bockstaele, 2015).

### **3.6. Εθισμός και υποτροπή**

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω η συνεχής απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών ενδέχεται να προκαλέσει ανοχή ακόμα και εξάρτηση στα οπιοειδή (Valentino & van Bockstaele, 2015). Επομένως, αξίζει να διερευνηθεί ο ρόλος του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών στην εξάρτηση και την υποτροπή. Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως για την διαχείριση του πόνου, και κάποια από αυτά, όπως για παράδειγμα η οξυκωδόνη, συνταγογραφούνται με μεγάλη συχνότητα (Christie, 2008). Πληθώρα μελετών έχει καταδείξει ότι η επαναλαμβανόμενη θεραπεία με οπιοειδή έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ανοχής σε ορισμένες δράσεις των οπιοειδών όπως στην αναλγητική τους δράση (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Κατ' έπεκταση η χρόνια χρήση τους οδηγεί στην ανάπτυξη κάποιου είδους διαταραχής εθισμού, η οποία συνήθως κυμαίνεται σύμφωνα με έρευνες από 2 έως 6% στον πληθυσμό (Fields, 2007), αν και ορισμένες μελέτες αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά (βλ Ballantyne & LaForge, 2007). Όσον αφορά στα δεδομένα σχετικά με τους παράνομους χρήστες αν και είναι πιο δύσκολο να αποκτηθούν, η αναλογία τους πιθανολογείται ότι είναι πολύ υψηλότερη από ό, τι σε ένα κλινικό περιβάλλον και θα μπορούσε να είναι στο 30% (Christie, 2008). Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης του εθισμού στα οπιοειδή δικαιολογείται από το

γεγονός τα οπιοειδή προκαλούν ισχυρές προσαρμογές που σχετίζονται με όλα τα βασικά χαρακτηριστικά του εθισμού, όπως την ανοχή, την απόσυρση και διαδικασίες που συμβάλλουν στην καταναγκαστική χρήση και την υποτροπή (Christie, 2008).

Οι υποδοχείς των οπιοειδών αποτελούν σημαντικές θέσεις δέσμευσης όπου αγωνιστές των οπιοειδών επάγουν μεταξύ άλλων δράσεων, την ενίσχυση και τον εθισμό από τα οπιοειδή (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Αν και η σημασία τους δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί πλήρως, υπάρχουν ενδείξεις για το διαμορφωτικό τους ρόλο στην ενίσχυση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της φάσης έναρξης της τοξικομανίας (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Υπάρχουν ευρήματα ερευνών που καταδεικνύουν ότι τα ενδογενή οπιοειδή αυτο-χορηγούνται σε πειραματόζωα και ότι τα φάρμακα της κατάχρησης επηρεάζουν έντονα τη δραστηριότητα του ενδογενούς συστήματος των οπιοειδών (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει στην πρόταση ότι το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών εμπλέκεται στις ενισχυτικές ιδιότητες και την πρόκληση εξάρτησης από τα οπιοειδή αλλά και από μη οπιοειδή φάρμακα κατάχρησης όπως το αλκοολ, η νικοτίνη καθώς και άλλες ουσίες (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Ο ρυθμιστικός ρόλος των ενδογενών οπιοειδών μπορεί να είναι σημαντικός στη μετάβαση από την τακτική χρήση του φαρμάκου σε ψυχαναγκαστική χρήση της (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Τόσο μ και κ υποδοχείς των οπιοειδών είναι πιθανόν να εμπλέκονται σε αυτό το ρυθμιστικό ρόλο καθώς και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Επιπρόσθετα, τα ενδογενή οπιοειδή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου έχουν ενοχοποιηθεί πως έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ενίσχυση των δράσεων του εκάστοτε φαρμάκου που γίνεται αντικείμενο κατάχρησης (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Αυτή η περιοχή υποτίθεται ότι ανήκει στο σύστημα ανταμοιβής το οποίο ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εξάρτηση από τα ναρκωτικά (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, διάφοροι παραγόντες πίεσης στο περιβάλλον όπως η απομόνωση και το ψυχικό στρες επηρεάζουν τη συμπεριφορά λήψης του φαρμάκου, υποδηλώνοντας ενεργοποίηση του συστήματος εγκεφάλου που σχετίζονται με το στρες (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Το ενδογενές σύστημα των οπιοειδών μπορεί, εν μέρει, να συμμετέχει σε αυτήν τη διαδικασία (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Επιπρόσθετα, τα ενδογενή οπιοειδή αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην αναζήτηση της ναρκωτικής ουσίας και τη συμπεριφορά χρήσης

ναρκωτικών μετά από παρατεταμένη αποχή (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Τέλος, μπορεί να υποτεθεί ότι οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν την ευπάθεια, όπως και η γενετική σύσταση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. επαφή με φάρμακα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και το στρες) (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Τέτοιου είδους ερεθίσματα μπορεί να ασκούν τις επιδράσεις τους, τουλάχιστον εν μέρει μέσω του ενδογενούς συστήματος των οπιοειδών (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003).

Σημαντικό ρόλο στην απόκτηση εθισμού έχουν πολλές εγκεφαλικές δομές που δρουν συνεργατικά. Το σύστημα ανταμοιβής αποτελείται από ένα κύκλωμα που συμμετέχουν οι περιοχές του μεσεγκεφάλου, του προσθίου εγκεφάλου και του εξωπυραμιδικού συστήματος, με επίκεντρο τον επικλινή πυρήνα (Gianoulakis, 2001). Οι κύριες περιοχές που συνδέονται με το σύστημα ανταμοιβής είναι το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ο επικλινή πυρήνας, η διαφραγματική περιοχή, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος φλοιός (Gianoulakis, 2001). Επίσης, σημαντικές πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι οι ενισχυτικές επιδράσεις πολλών φαρμάκων κατάχρησης διαμεσολαβούνται από το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (Gianoulakis, 2001). Το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα έχει ενοχοποιηθεί στις ενισχυτικές ιδιότητες των περισσότερων φαρμάκων κατάχρησης (Trigo, Martin-Garcia, Berrendero, Robledo & Maldonado, 2010). Μεσολαβεί, επίσης, στην ηδονική αξιολόγηση των φυσικών ανταμοιβών και αντιπροσωπεύει ένα υπόστρωμα για τα επιβλαβή αποτελέσματα των φαρμάκων κατάχρησης (Le Merrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Έχει αποδειχθεί, πράγματι, ότι οι ενισχυτικές ιδιότητες των πολλών ουσιών κατάχρησης εξαρτώνται από την ενεργοποίηση των μ υποδοχέων των οπιοειδών (Le Merrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Αυτό το γεγονός στηρίζει την υπόθεση ότι οι μ υποδοχείς των οπιοειδών αποτελούν μια πιθανή μοριακή πύλη προς τον εθισμό στα ναρκωτικά (Le Merrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Επιπρόσθετα, έχουν βρεθεί σημαντικές ενδείξεις για δυσλειτουργική δραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος μετά την επαναλαμβανόμενη λήψη του φαρμάκου, και οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν εμφανίζονται έντονα κατά τη διάρκεια των πρώιμων φάσεων της αποχής (Trigo et al., 2010). Συμπληρωματικά, οι μελέτες νευροαπεικόνισης σε ανθρώπους με τη χρήση τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων έχουν καταδείξει μια μείωση της διαθεσιμότητας των υποδοχέων D<sub>2</sub> σε

συμμετέχοντες με εθισμό σε διαφορετικά φάρμακα κατάχρησης συμπεριλαμβανομένης της κοκαΐνης, του αλκοόλ, της μεθαμφεταμίνης, της ηρωΐνης και της νικοτίνης (Trigo et al., 2010). Το μεταιχμιακό σύστημα έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται περισσότερο κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Ιδίαιτα σημαντικό αποτελεί το δεδομένο ότι τόσο η κοκαΐνη, η ηρωΐνη και το αλκοόλ έχει την ίδια επίδραση στο μεταιχμιακό ενδογενές σύστημα οπιοειδών κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι αυτή η επίδραση συνδέεται με τον εθισμό και όχι με ένα συγκεκριμένο φάρμακο κατάχρησης (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003)

Η κατανόηση των νευρωνικών συστημάτων που εμπλέκονται στην υποτροπή βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο (De Vries & Shippenberg, 2002). Οι πρόσφατες εξελίξεις σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι συνθήκες που εντείνουν την ανάγκη για την χορήγηση του φαρμάκου ή προκαλούν υποτροπή σε ανθρώπους, σχετίζονται με το άγχος, την εκ νέου επαφή με το φάρμακο κατάχρησης ή περιβαλλοντικά ερεθίσματα που έχουν σηματοδοτήσει τη διαθεσιμότητα του (De Vries & Shippenberg, 2002). Αυτά τα ερεθίσματα πιθανολογείται ότι επαναφέρουν την χρήση ναρκωτικών ουσιών ακόμη και μετά από παρατεταμένη αποχή (De Vries & Shippenberg, 2002) Έχει βρεθεί ότι οι ενισχυτικές ιδιότητες των φαρμάκων, όπως η λαχτάρα και η έννοια της ψυχικής εξάρτησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την υποτροπή (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ότι η εξάρτηση από τα οπιοειδή πιθανό να ωφείλεται σε ανεπάρκεια στο ενδογενές σύστημα οπιοειδών, έτσι ώστε το άτομο να καταφεύγει στη χρήση τους προκειμένου να διώξει το δυσφορικό αίσθημα (O'Brien, 2005). Βέβαια, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αυτή η υπόθεση, αν και υπάρχουν κλινικά ευρήματα που την υποστηρίζουν (O'Brien, 2005).

Αν και ο ρόλος του ντοπαμινεργικού συστήματος στη διαμεσολάβηση των αποτελεσμάτων ανταμοιβής των οπιούχων παραμένει αμφιλεγόμενη, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για το ρόλο του μεσομειχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος στην αναζήτηση της ηρωΐνης (De Vries & Shippenberg, 2002). Έχει βρεθεί ότι η έγχυση ηρωΐνης στον επικληνή πηρύνα διεγείρει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης μ' αποτέλεσμα το άτομο να αναζητά περισσότερο την ουσία (De Vries & Shippenberg, 2002). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν εξαχθεί μετά από έγχυση στο κοιλιακό

καλυπτρικό πεδίο (De Vries & Shippenberg, 2002). Αντίθετα, ανταγωνιστές των D<sub>2</sub> υποδοχέων της ντοπαμίνης αναστέλλουν αυτή τη συμπεριφορά (De Vries & Shippenberg, 2002). Βέβαια, πρέπει να αναφερθεί ότι δεδομένα σχετικά με το ρόλο των άλλων συστημάτων νευροδιαβιβαστών στην υποτροπή από οπιούχα είναι περιορισμένα (De Vries & Shippenberg, 2002). Η συμμετοχή των γλουταμινεργικών νευρώνων στην υποτροπή και την αναζήτηση κοκαΐνης έχει παρουσιαστεί (De Vries & Shippenberg, 2002).

Συμπληρωματικά, έχει προταθεί ο ρόλος του στρες στην υποτροπή με ψυχαναγκαστική αναζήτηση φαρμάκου και έχει μελετηθεί εκταταμένα σε ανθρώπους καθώς και σε εργαστηριακά ζώα (De Vries & Shippenberg, 2002). Έχει βρεθεί ότι σε περιπτώσεις ήπιου άγχους με δοκιμάσιες όπως η χορήγηση ηλεκτρικό σοκ στο πόδι οδηγεί σε αναζήτηση ηρωίνης σε αρουραίους (De Vries & Shippenberg, 2002). Αυτό το μοντέλο αποτελεί μια επίδραση που μιμείται στρεσογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων στέρησης τροφής (De Vries & Shippenberg, 2002). Συμπληρωματικά, υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για την εμπλοκή της CRH στην απόκριση στο στρες, που προέρχεται από μελέτες που δείχνουν ότι οι ανταγωνιστές της CRH εξασθενούν το σοκ στο πόδι (De Vries & Shippenberg, 2002). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιδράσεις του στρες στην υποτροπής δεν εξαρτώνται από την απελευθέρωση της κορτικοστερόνης και είναι ανθεκτικές στους ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών και παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία σε ανταγωνιστές του υποδοχέα (De Vries & Shippenberg, 2002).

Συμπληρωματικά, πρέπει να αναφερθεί ότι δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό τα συμπτώματα στέρησης από οπιοειδή αποτελούν κίνητρο και αιτιολογούν την υποτροπή σε εθισμό κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης αποχής (De Vries & Shippenberg, 2002). Έχει βρεθεί ότι η επαναλαμβανόμενη χρήση τους προκαλεί έντονη σωματική εξάρτηση, η οποία χαρακτηρίζεται από συμπτώματα στέρησης μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι αυτά τα συμπτώματα καταστέλλονται με τη χορήγηση του φαρμάκου (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Έτσι, η παρουσία ή η προσδοκία των συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να αποτελέσει σημαντικό κίνητρο την επανεκκίνηση ή συνέχιση της χρήσης των συγκεκριμένων ουσιών (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Τα

συμπτώματα στέρησης έχουν θεωρηθεί ως το βασικό ζήτημα, που εξηγεί την εξάρτηση για μεγάλο χρονικό διάστημα (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Από την άλλη πλευρά, έρευνες τόσο σε ανθρώπους όσο και παρατηρήσεις σε ζώα δεν επιβεβαιώνουν αυτό το γεγονός (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003). Έχουν διεξαχθεί μελέτες προκειμένου να διερευνηθούν την πιθανότητα σχέσης μεταξύ των στερητικών συμπτωμάτων και της υποτροπής αλλά έχει καταδειχθεί ότι η ευπάθεια σε υποτροπή δεν έχει σχέση με τη σοβαρότητα των στερητικών συμπτωμάτων (De Vries & Shippenberg, 2002). Επίσης, το ποσοστό υποτροπής σε εθισμό σε οπιοειδή είναι υψηλό, ακόμα και σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα στέρησης έχουν ήδη εξαφανιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα (Gerrits, Lesscher & van Ree, 2003).

### **3.7. Ο ρόλος των πεπτιδίων στις αγχώδεις συμπεριφορές**

Η δράση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών βασίζεται στους υποδοχείς και τα ενδογενή πεπτιδία που δεσμεύονται σε αυτούς. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω ο ρόλος τους είναι καθοριστικός στην αντιστάθμιση των αρνητικών αποτελεσμάτων των στρεσογόνων παραγόντων. Σε αυτό το σημείο, λοιπόν, θα αναλυθούν οι επιδράσεις των ενδογενών πεπτιδίων, συγκεκριμένα των ενδορφινών, των δυνορφινών και των εγκεφαλινών με συμπεριφορές που σχετίζονται με το στρες.

Οι ενδορφίνες αποτελούν μία σημαντική κατηγορία ενδογενών πεπτιδίων και δρουν επί το πλείστον ως νευροδιαβιβαστές των μ υποδοχέων των οπιοειδών (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Στοιχεία ερευνών αναφέρουν την πιθανή συμμετοχή της β-ενδορφίνης στο στρες που σχετίζεται με ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, η PTSD και τον εξαρτημένο φόβο (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα αυξάνει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των ενδορφινών σε πληθώρα περιοχών (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Συγκεκριμένα, οι κεντρικοί ενδορφινεργικοί νευρώνες προέρχονται από δύο πυρήνες, τον τοξοειδή πυρήνα στο οπίσθιο υποθάλαμο και τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας στο εγκεφαλικό στέλεχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Οι ενδορφινεργικοί νευρώνες έχουν εκτενείς προεξοχές και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως τον υπόκαμπο, το μεσεγκέφαλο και την αμυγδαλή (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έτσι, παρέχουν ένα πλούσιο

δίκτυο POMC ινών σε όλο τον εγκέφαλο, ιδιαίτερα σε περιοχές που σχετίζονται με το άγχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η β-ενδορφίνη έχει καθοριστικό ρόλο στη συμπεριφορά αντιμετώπισης του άγχους (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Συγκεκριμένα, η β-ενδορφίνη εμπλέκεται άμεσα στην ομοιοστατική ρύθμιση της απόκρισης της ACTH (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008). Η επαγόμενη από το στρες απελευθέρωση της β-ενδορφίνης μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση της έκκριση της CRH που με τη σειρά του αυξάνει την έκφραση του γονιδίου POMC στην πρόσθια υπόφυση για να παραχθεί ACTH και β-ενδορφίνη (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Με τη σειρά της, η β-ενδορφίνη εξασθενεί την απόκριση στρες, αναστέλλοντας την έκκριση της CRH μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Από την άλλη πλευρά έχει βρεθεί ότι τα χαμηλά ποσοστά ενδογενών οπιοειδών έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη της κατάθλιψης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Συμπληρωματικά, σ' αυτές τις περιπτώσεις τα χαμηλά επίπεδα β-ενδορφίνης έχει βρεθεί ότι οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα HPA (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών ρυθμίζουν την επικοινωνία μεταξύ του βασοπλευρικού και του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής και ως αποτέλεσμα αναστέλλουν την επαγόμενη από στρες απόκριση φόβου (Poulin, Chevalier, Laforest & Drolet, 2006). Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος των γονιδίων δηλαδή της κληρονομικότητας σχετικά με τον ρόλο των ενδορφινών στην απόκριση του στρες (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σε μελέτες με διαγονιδιακά ποντίκια με χαμηλά επίπεδα β-ενδορφινών παρουσιάστηκαν αυξημένα επίπεδα συμπεριφοράς άγχους καθώς και εμφάνισαν ελλείμματα στην ικανότητα αντιμετώπισης του (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Τα δεδομένα αυτά απέδειξαν ότι οι ενδορφίνες έχουν σημαντικές αγχολυτικές δράσεις (Grisel, Bartels, Allen & Turgeon, 2008. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σε άλλες μελέτες έχουν περιγραφεί ότι οι γενετικές διαφορές επηρεάζουν την αντιμετώπιση της απόκρισης του στρες που σχετίζεται με το ενδογενές σύστημα της β-ενδορφίνης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ότι η κατηγορία των β-ενδορφινών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά αντιμετώπισης του άγχους (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η

γονοτυπική μεταβλητότητα στο σύστημα της β-ενδορφίνης ενδέχεται να συμβάλλει στις κληρονομικές διαφορές στην αντιδραστικότητα στρες και την ευπάθεια (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επομένως, με βάση αυτά τα στοιχεία διαφαίνεται ότι η απόκριση του συστήματος β-ενδορφίνης σε καταστάσεις οξέος στρες είναι κληρονομική και οι γενετικές παραλλαγές στους μ υποδοχείς των οπιοειδών κυρίως συμβάλλουν στη διαφορετική απόκριση στο στρες (Schwandt, Lindell, Higley, Suomi, Heilig & Barr, 2011).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν πολλά στοιχεία που καταδεικνύουν τη σχέση των ενδορφινών με τη διαταραχή μετα-τραυματικού στρες (PTSD). Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, διαφαίνεται ότι πληθώρα μελετών ασχολείται με τη σημαντική σχέση μεταξύ της μορφίνης και της διαταραχής μετα-τραυματικού στρες (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έχει βρεθεί ότι η εκ νέου έκθεση σε ένα ερέθισμα που μοιάζει με το πρωτότυπο τραύμα, έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς με PTSD να αναπτύξουν μια οπιοειδική απόκριση έμμεσα μετρήσιμη ως αναλγησία η οποία αναστρέφεται από τη χορήγηση της ναλοξόνης, που ισοδυναμεί με 8 mg μορφίνης (Turnbull, 2006). Οι ενδορφινές συμβάλλουν ώστε οι μετωπιαίοι λοβοί να μειώσουν την προσοχή και την ευαισθητοποίηση στον τομέα της αντίληψης (Turnbull, 2006). Επιπρόσθετα, είναι υπεύθυνες για το «συναισθηματικό μούδιασμα» και το άγχος που προκαλείται από αναλγησία μετά από τραυματισμό (Turnbull, 2006). Δηλαδή, η αυξημένη απελευθέρωση των ενδορφινών στην περίπτωση ατόμων με PTSD φαίνεται να προκαλεί ένα είδος αναλγησίας. Εκτός αυτού, η δράση των ενδορφινών είναι ιδιαίτερα σημαντική σε επίπεδο πρόληψης (Bryant, Creamer, O'Donnell, Silove & McFarlane, 2009. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Πολλές μελέτες καταδεικνύουν τις προστατευτικές επιδράσεις των οπιοειδών και τεκμηριώνουν ότι η χορήγηση μορφίνης λίγο μετά από ένα τραυματικό γεγονός μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων PTSD (Holbrook, Galarneau, Dye, Quinn & Dougherty, 2010. Valentino & van Bockstaele, 2015). Έχει τεκμηριωθεί, επίσης, ότι η χορήγηση μορφίνης μετά από ένα τραυματικό γεγονός μπορεί να εμποδίσει την παγίωση της μνήμης και της μάθησης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επομένως, εμποδίζεται η ανάκτηση των φοβικών μνήμων που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη της PTSD. Στην έρευνα των Bryant και συν. (2009) περιγράφηκε ότι η οξεία χορήγηση μορφίνης αναστέλλει την ανάπτυξη εξαρτημένου φόβου μετά από τραυματική βλάβη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η



μορφίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια προληπτική στρατηγική για τη μείωση της ανάπτυξης της PTSD. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν και στην έρευνα των Holbrook και συν. (2010). Στην συγκεκριμένη έρευνα η οποία διεξάχθηκε σε στρατιωτικό προσωπικό που επέζησε από τραυματισμό, προέκυψε ότι η χρήση της μορφίνης κατά τη διάρκεια της φροντίδας του τραύματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της μετέπειτα ανάπτυξης της PTSD μετά από σοβαρό τραυματισμός (Holbrook et al., 2010). Σε άλλη μελέτη προέκυψε ότι η μορφίνη μειώνει την ανάπτυξη PTSD στα παιδιά που βιώνουν ένα τραυματικό γεγονός και αναλόγως η μείωση των συμπτωμάτων PTSD συσχετίζεται θετικά με δόση μορφίνης (Nixon, Nehmy, Ellis, Ball, Menne & McKinnon, 2010). Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι η χορήγηση της μορφίνης για να οδηγήσει στην αναστολή της φοβικής μάθησης που σχετίζεται με η PTSD, πρέπει να είναι επαναλαμβανόμενη καθώς η μία δόση δεν οδηγεί στα επιθυμητά αποτελέσματα (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι τα χαμηλά ποσοστά ενδογενών οπιοειδών εμπλέκονται όχι μόνο στην παθογένεια της PTSD, αλλά και στην ανάπτυξη της συννοσηρότητας της PTSD με τον αλκοολισμό και άλλες εξαρτήσεις (Turnbull, 2006). Αυτό το γεγονός καταδεικνύει τη σημαντική σχέση των ενδογενών οπιοειδών με τον εθισμό και τις εξαρτήσεις.

Η επίδραση των δυνορφινών είναι επίσης αρκετά σημαντική σε συμπεριφορές άγχους και κατάθλιψης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι δυνορφίνες απαντώνται σε διάφορες μορφές όπως δυνορφίνη Α, δυνορφίνη Β, και  $\alpha$  /  $\beta$ -νεο-ενδορφίνη οι οποίες παράγονται από το πρόδρομο μόριο της προδυνορφίνης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η δυνορφίνη Α και η Β βρίσκονται σε μεγαλύτερες πυκνότητες σε περιοχές όπως ο υποθάλαμος, η γέφυρα, ο μεσεγκέφαλος, η μέλαινα ουσία, ο νωτιαίος μυελός, ο επικλινής πυρήνας και ο ιππόκαμπος ασκούν δράση κυρίως μέσω των  $\kappa$  υποδοχέων των οπιοειδών, δηλαδή μέσω των  $\kappa_1$  και  $\kappa_2$  (Shirayama, Ishida, Iwata, Hazama, Kawahara & Duman, 2004. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Αν και αυτά τα πεπτίδια παράγουν κυρίως τις δράσεις τους με αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς  $\kappa$ , έχουν επίσης κάποια συγγένεια για  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς των οπιοειδών (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015).

Πρέπει να αναφερθεί ότι οι δυνορφίνες έχουν μελετηθεί κυρίως για το ρόλο τους στην κατάχρηση φαρμάκων καθώς παρουσιάζει μεγάλη πυκνότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανταμοιβή, τη λαχτάρα και την απόσυρση, που

σχετίζονται με εθιστικές ουσίες (Shirayama et al., 2004). Επιπρόσθετα, στοιχεία δείχνουν ότι η δυνορφίνη (DYN) και οι υπόλοιποι αγωνιστές των κ υποδοχέων των οπιοειδών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του στρες, τα κίνητρα και το συναίσθημα (Donahue, Landino, Golden, Carroll, Russo & Carlezon, 2015). Ωστόσο, έχει καταδειχθεί ότι η έγχυση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα κ-οπιοειδών, παράγει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα σε δύο κυρίως συμπεριφορικά μοντέλα της κατάθλιψης, της δοκιμασίας εξαναγκασμένης κολύμβησης και της μαθημένης αβοηθησίας (Shirayama et al., 2004. Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014.). Βέβαια έχουν αναπτυχθεί και πιο εξελιγμένα μοντέλα της κατάθλιψης που δείχνουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ άγχους και του υποδοχέα KOR των οπιοειδών, όπως της κοινωνικής ήττας (Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014). Μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η έκθεση σε οξύ στρες αυξάνει τα επίπεδα των δυνορφινών εντός του ραβδωτού σώματος, υποδηλώνοντας ότι οι μοριακές προσαρμογές σε περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη συμπεριφορών κατάθλιψης (Donahue et al., 2015). Οι περιοχές του εγκεφάλου και οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τις επιδράσεις της δυνορφίνης σε μοντέλα στρες και κατάθλιψης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (Shirayama et al., 2004. Donahue et al., 2015). Όμως μελέτες έχουν δείξει ότι η έγχυση ενός ανταγωνιστή της δυνορφίνης, όπως η νορβιναλτορφιμίνη (norBNI), στις πλάγιες κοιλίες είχε ως αποτελέσματα αντικαταθλιπτικές επιδράσεις μετά από εξαναγκασμένη κολύμβηση (Shirayama et al., 2004). Τα αποτελέσματα αυτά ερμηνεύονται στο πλαίσιο των πιθανών ενεργειών δυσφορίας που παράγονται από δυνορφίνη στο μεσομεταιχμιακό σύστημα ντοπαμίνης (Shirayama et al., 2004. Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014). Για την παράδειγμα, η έγχυση του αγωνιστών των κ υποδοχέων απευθείας μέσα στον επικλινή πυρήνα μειώνει εξωκυττάρια τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης και επάγει καταθλιπτικές συμπεριφορές (Donahue et al., 2015). Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν επίσης ότι η KOR-εξαρτώμενη ρύθμιση της ντοπαμίνης εμπλέκεται τόσο σε συμπεριφορές που σχετίζονται με τη διάθεση όσο και τον εθισμό (Lutz & Kieffer, 2013. Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014. Donahue et al., 2015).

Σε αυτό το σημείο σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι ενώ οι αγωνιστές του υποδοχέα KOR έχουν αναλγητικές δράσεις, σημαντική παρενέργεια είναι το ισχυρό αίσθημα δυσφορίας (Knoll & Carlezon, 2010. Bali, Randhawa & Jaggi,

2015. Donahue et al., 2015) και οι ψυχοσεομιμητικές δράσεις (Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014). Έχει βρεθεί, επίσης, ότι σε τρωκτικά παράγει συμπεριφορές όμοιες με την κατάθλιψη συμπεριλαμβανομένων συμπεριφορών εκείνων που πιστεύεται ότι μοιάζουν με καταστάσεις όπως η ανηδονία, η δυσφορία και το άγχος (Knoll & Carlezon, 2010. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Κατά τη διάρκεια ενός ερεθίσματος που προκαλεί οξύ άγχος, η σηματοδότηση του υποδοχέα KOR μπορεί να αυξήσει τη σωματική ικανότητα (από την παραγωγή αναλγησία) και κινητοποιήσει το άτομο να ξεφύγει από την απειλή, γεγονός που μπορεί να λειτουργήσει με προσαρμοστικό τρόπο (Knoll & Carlezon, 2010). Ωστόσο, η παρατεταμένη σηματοδότηση του υποδοχέα KOR ως αποτέλεσμα απόκρισης σε χρόνια ή ανεξέλεγκτο στρες μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες αλλαγές στη συμπεριφορά που έχουν χαρακτηριστεί ως καταθλιπτικές διαταραχές σε ανθρώπους (Knoll & Carlezon, 2010). Επίσης, αυτή η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα σχετίζεται με μειωμένη κινητοποίηση σε ζώα και με αλλαγές στο σύστημα δυνορφίνης / υποδοχέα κ των οπιοειδών σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Γενικότερα, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των δυνορφίνων και της δυσφορία και ως εκ τούτου, έχει υπογραμμιστεί ο ρόλος της για την ανάπτυξη της κατάθλιψης (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015. Donahue et al., 2015). Σύμφωνα με την έρευνα των Shirayama και συν. (2004) τεκμηριώνεται τη σημασία τόσο της δυνορφίνης A και B στο στρες που προκαλείται από την κατάθλιψη και ανέφεραν ότι κατά τη διάρκεια του μοντέλου της μαθημένης αβοηθησίας, τα επίπεδα της δυνορφίνης A και B αυξήθηκαν στις περιοχές του ιπόκαμπου και του επικλινούς πυρήνα. Επιπλέον, η χορήγηση του *norBNI* που όπως αναφέρθηκε είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα KOR δείχθηκε να προωθεί την ανάκαμψη από τη μαθημένη αβοηθησία (Shirayama et al., 2004). Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι η ενεργοποίηση των κ υποδοχέων και η απελευθέρωση της δυνορφίνης είναι υπεύθυνη για το στρες που προκαλείται από την κατάθλιψη (Shirayama et al., 2004. Lutz & Kieffer, 2013). Επομένως, η δράση ανταγωνιστών των κ υποδοχέων μπορεί να έχει αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα και πιθανολογείται ότι μπορεί να δράσει θεραπευτικά (Lutz & Kieffer, 2013. Donahue et al., 2015).

Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος της εγκεφαλίνης στις συμπεριφορές που σχετίζονται με το στρες. Η εγκεφαλίνη διανέμεται σε όλο το μεταϊχμιακό σύστημα,

συμπεριλαμβανομένων περιοχών όπως η αμυγδαλή, ο φλοιός του προσαγωγίου, ο ενδορινικός φλοιός, το διάφραγμα, ο ιππόκαμπος και ο υποθάλαμος (Drolet et al., 2001. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η εγκεφαλίνη απαντάται σε δύο μορφές, την λευκινο-εγκεφαλίνη και μεθειονινο-εγκεφαλίνη (Leu- και Met-ENK), οι οποίες παράγονται από την προ-εγκεφαλίνη (pENK) (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009. Ninković & Roy, 2013). Συμπληρωματικά έχει βρεθεί ότι οι εγκεφαλίνες έχουν υψηλότερη εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς δ από ότι για τους μ υποδοχείς, ενώ έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στους κ υποδοχείς των οπιοειδών (Koneru, Satyanarayana & Rizwan, 2009). Βέβαια, υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τους Winters, Gregoriou, Kissiwaa, Wells, Medagoda, Hermes και συν. (2017) που καταδεικνύουν ότι η εγκεφαλίνη λειτουργεί ως αγωνιστής στο μ υποδοχέα των οπιοειδών και στο δ υποδοχέα και κατά συνέπεια η ενεργοποίηση καθένα από τους δύο υποδοχείς έχει αντίθετα αποτελέσματα συμπεριφοράς. Δηλαδή, η ενεργοποίηση του δ υποδοχέα έχει αγχολυτικά αποτελέσματα ενώ η ενεργοποίηση του μ υποδοχέα συμβάλει στην δημιουργία άγχους (Winters et al., 2017).

Έχει βρεθεί ότι το σύστημα της εγκεφαλίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της προσαρμογής του στρες στον οργανισμό (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Το στρες επάγει αυξημένη απελευθέρωση εγκεφαλίνης στην αμυγδαλή, τον επικλινή πυρήνα και τον ιππόκαμπο και ενεργοποιεί τον δ υποδοχέα των οπιοειδών (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η μειωμένη λειτουργία του συστήματος εγκεφαλίνης προκαλεί συμπτώματα κατάθλιψης (Lutz & Kieffer, 2013. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επομένως, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη σηματοδότηση της εγκεφαλίνης έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην περίπτωση της κατάθλιψης (Lutz & Kieffer, 2013. Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σύμφωνα με τους ερευνητές Chen, Li, Zhao, Yang, Xu, Wang και συν. (2004) μελέτες έχουν δείξει ότι το χρόνιο στρες ακινητοποίησης (21 ημέρες) αυξάνει την έκφραση της εγκεφαλίνης και των δέλτα υποδοχέων των οπιοειδών στην περιοχή του ιπποκάμπου σε αρουραίους. Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιώντας μοντέλο knock-out σε ποντίκια που στερούνταν το γονίδιο της προ-προεγκεφαλίνης (ppENK), έδειξαν ότι τα ζώα αυτά παρουσιάζουν ανώμαλη απόκριση στρες και αυξημένη συμπεριφορά άγχους σε οξείες καταστάσεις στρες (Melo, Drews, Zimmer, Bilkei-Gorzo, 2014). Σε άτομα ευάλωτα στο στρες έχει βρεθεί μειωμένη έκφραση του mRNA της εγκεφαλίνης στον οπίσθιο πυρήνα της βασεοπλευρικής αμυγδαλής (Bérubé,

Poulin, Laforest & Drolet, 2014). Επιπλέον, η έλλειψη ή απουσία των γονιδίων εγκεφαλίνης στην περιοχή αυτή αυξάνει συμπεριφορές που σχετίζονται με το άγχος (Bérubé, Poulin, Laforest & Drolet, 2014). Κατά συνέπεια, διαφαίνεται ότι η παρουσία της εγκεφαλίνης στο βασεοπλευρικό πυρήνα της αμυγδαλής εμπλέκεται στην νευροπροσαρμογή και την ανθεκτικότητα στο στρες (Bérubé, Poulin, Laforest & Drolet, 2014). Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η μείωση της mRNA εκφράσης της εγκεφαλίνης στο βασεοπλευρικό πυρήνα της αμυγδαλής και αύξηση των επιπέδων mRNA της δυνορφίνης στο ραχιαίο και μέσο κέλυφος του επικλινή πυρήνα σε ευπαθείς σε στρες αρουραίους (Bérubé, Poulin, Laforest & Drolet, 2013). Το στρες επάγει αυξημένη απελευθέρωση εγκεφαλίνης σε εγκεφαλικές δομές όπως στην αμυγδαλή, τον επικλινή πυρήνα και τον ιππόκαμπο και ενεργοποιούν τον δ υποδοχέα των οπιοειδών (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Ως αποτέλεσμα μειώνουν τα επίπεδα δυνορφίνης στο επικλινή πυρήνα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την προσαρμοστικά και αγχολυτικά αποτελέσματα (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επομένως, διαφαίνεται ότι οι εγκεφαλίνες θα μπορούσαν να διευκολύνει την προσαρμογή των αντιδράσεων συμπεριφοράς από την αντίθεση προς τις δυνορφίνες που φαίνεται να προωθούν δυσπροσαρμοστικές συμπεριφοράς ως απάντηση στο χρόνιο κοινωνικό άγχος (Bérubé, Poulin, Laforest & Drolet, 2013).

### **3.8. Διαφορές στο φύλο**

Τα ενδογενή πεπτίδια, όπως αναλύθηκε παραπάνω απελευθερώνονται σε καταστάσεις έντονου στρες για να αποκαταστήσουν την διαταραγμένη ομοιόσταση του οργανισμού. Βέβαια, ενδέχεται να υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις στον κάθε οργανισμό με βάση κάποιους ατομικούς παράγοντες. Σε αυτό το επίπεδο θα διερευνηθούν οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά τη λειτουργία του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών στην απόκριση στο στρες. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι το φύλο και οι διακυμάνσεις των επιπέδων των οιστρογόνων ρυθμίζουν τα αποτελέσματα των οπιοειδών για τις συμπεριφορές που συνδέονται με το άγχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σύμφωνα με τους Torres-Reveron, Khalid, Williams, Waters, Drake, McEwen και συν. (2008) στοιχεία ερευνών δείχνουν ότι η άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των ωοθηκικών στεροειδών και εγκεφαλικών συμβαίνουν σε

διάφορες εγκεφαλικές περιοχές με ίσως πιο εμφανή αποτελέσματα στον υποθάλαμο και το σχηματισμό του ιππόκαμπου. Έχει βρεθεί ότι οι ορμόνες των ωοθηκών μεταβάλλουν τα επίπεδα των εγκεφαλικών σε περιοχές του ιππόκαμπου στα θηλυκά άτομα καθώς και την ανοσοδραστικότητα της δυνορφίνης στον ιππόκαμπο (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επιπλέον, οι ορμόνες των ωοθηκών, ιδιαίτερα τα οιστρογόνα, μεταβάλλουν την πυκνότητα των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών στον ιππόκαμπο (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έχει αποδειχθεί ότι η προγεννητική έκθεση σε μορφίνη μεταβάλλει επιλεκτικά την πυκνότητα των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών στον ιππόκαμπο σε ενήλικα θηλυκά, ενώ στα αρσενικά δεν παρατηρούνται αντίστοιχα αποτελέσματα (Slamberová, Rimanóczy, Bar, Schindler & Vathy, 2003). Από την άλλη πλευρά, στο μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, η χορήγηση οιστραδιόλης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της mRNA προεγκεφαλίνης σε θηλυκούς αρουραίους (Torres-Reveron et al., 2008). Σε αρσενικούς αρουραίους, η χορήγηση οιστραδιόλης εμποδίζει προκαλούμενη μείωση της mRNA προεγκεφαλίνης που προκύπτει από γοναδεκτομή στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο (Torres-Reveron et al., 2008). Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι τα οιστρογόνα διατηρούν τα επίπεδα του mRNA προεγκεφαλίνης (Torres-Reveron et al., 2008). Τα οιστρογόνα, εξάλλου, μπορούν να ρυθμίσουν τον αριθμό των  $\mu$  και  $\delta$  υποδοχείς οπιοειδών στο υποθάλαμο, τα οποία κατά προτίμηση δεσμεύουν εγκεφαλίνη (Torres-Reveron et al., 2008). Έχει αποδειχθεί ότι η προγεννητική έκθεση σε μορφίνη μεταβάλλει επιλεκτικά την πυκνότητα των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών στον υποθάλαμο σε ενήλικα αρσενικά (Slamberová, Rimanóczy, Bar, Schindler & Vathy, 2003).

Τα παραπάνω ευρήματα εξηγούνται από το γεγονός ότι το χρόνια στρες μεταβάλλει με διαφορετικό τρόπο την γνωστική διαδικασία στα δύο φύλα (Williams, Akama, Knudsen, McEwen & Milner, 2011). Γενικότερα έχει παρατηρηθεί ότι τα αρσενικά εμφανίζουν εξασθένιση γνωστικών διεργασιών σε σύγκριση με τα θηλυκά (Williams et al., 2011). Στα αρσενικά, το χρόνια στρες εξασθενεί τη μάθηση, μειώνει την LTP και προκαλεί ατροφία στην περιοχή του ιππόκαμπου (McEwen & Milner, 2007). Αντίθετα, το χρόνια άγχος δεν μειώνει την απόδοση χωρικής μάθησης, ιδιαίτερα κατά το στάδιο του προ-οίστρου, και δεν παράγει επιβλαβείς μορφολογικές αλλαγές στον ιππόκαμπο των θηλυκών (McEwen & Milner, 2007). Ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι σύμφωνα με τους Milner,

Burstein, Marrone, Khalid, Gonzalez, Williams και συν. (2013) έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση των διαφορικών επιπτώσεων του χρόνιου στρες στη μνήμη των θηλυκών και αρσενικών με την πυκνότητα των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών στην παρβαλβουμίνη του ιπποκάμπου (PARV) που περιέχει GABAεργικούς νευρώνες στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου. Το χρόνιο στρες μειώνει διαφορικά τα PARV-σημασμένα κύτταρα στα αρσενικά, χωρίς καμία σημαντική επίδραση στα θηλυκά (Milner et al., 2013). Άλλες μελέτες έχουν περιγράψει ότι η ενεργοποίηση των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών στην περιοχή του ιπποκάμπου αναστέλλει τη GABAεργική διαβίβαση και διευκολύνει το σχηματισμό LTP και της μνήμης (Drake, Chavkin & Milne, 2007). Επομένως, η διατάραξη της πυκνότητας των PARV νευρώνων, μιας περιοχής με μεγάλη πυκνότητα  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών, μετά το χρόνιο στρες μπορεί να είναι υπεύθυνη για την υποβάθμιση της μνήμης στα αρσενικά (Milner et al., 2013). Αντίθετα, η διατήρηση των PARV νευρώνων στα θηλυκά κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε χρόνιο στρες μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη συντήρηση των LTP και τη διατήρηση της μνήμης (Milner et al., 2013). Σε αντίθεση με το χρόνιο στρες, σύμφωνα με τους Gonzales, Chapleau, Pierce, Kelter, Williams, Torres-Reveron και συν. (2011) το οξύ στρες συνδέεται με υψηλότερη ανοσοαντιδραστικότητα των υποδοχέων  $\mu$  των οπιοειδών στην οδοντωτή περιοχή έλικα του ιπποκάμπου στα αρσενικά σε σύγκριση με τα θηλυκά στο στάδιο του προ-οίστρου και στο στάδιο του οίστρου, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά οιστρογόνων.

Σε πολυάριθμες έρευνες έχει αναγνωριστεί η θετική συσχέτιση μεταξύ του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών και των ορμονών του φύλου στην απόκριση στο στρες (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014). Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η έρευνα των Allen, McCubbin, Loveless και Helfer (2014), οι οποίοι απέδειξαν ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την πίεση του αίματος μέσω ενδογενών οπιοειδών σε στρεσογόνες συνθήκες. Σύμφωνα με τη μελέτη τους αποδείχθηκε ότι το στρες αυξάνει την πίεση του αίματος σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, εφόσον το σύστημα του υποδοχέα των οπιοειδών δεν υπόκειται σε μεταβολές (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014). Επίσης, η χορήγηση του ανταγωνιστή των οπιοειδών της ναλτρεξόνης οδηγεί σε αποκλεισμό των οπιοειδών υποδοχέων, η οποία ως συνέπεια μειώνει την πίεση του αίματος (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι τα οιστρογόνα διαμεσολαβούν στα αποτελέσματά

σχετικά με την πίεση του αίματος και με την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014). Σε σύμφωνα με μελέτες που διεξάχθηκαν σε πληθυσμό γυναικών πριν την εμμηνόπαυση αποδείχθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των οιστρογόνων και των οπιοειδών (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014). Η αλληλεπίδραση μεταξύ οιστρογόνων και ενδογενών οπιοειδών μπορεί να ευθύνονται για τις διαφορές φύλου στις επιδράσεις των οπιοειδών στην αντίδραση στρες σε νεότερες προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (Allen, McCubbin, Loveless & Helfer, 2014).

Η σημασία των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των οπιοειδών και των οιστρογόνων καταδεικνύεται, επίσης, από τη διακύμανση της αναλγησίας που προκαλείται από στρες σε συνάρτηση με τις διακυμάνσεις των ορμονών του φύλου (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Όπως αναφέρεται στην μελέτη των al'Absi, Wittmers, Ellestad, Nordehn, Kim, Kirschbaum και συν. (2003) τα οιστρογόνα που κυκλοφορούν στον οργανισμό επηρεάζουν σημαντικά την ευαισθησία στον πόνο κατά τη διάρκεια στρεσογόνων συνθηκών. Σε περιπτώσεις γυναικών πριν την εμμηνόπαυση, στις οποίες κυκλοφορούν στον οργανισμό τους υψηλότερες ποσότητες οιστρογόνων, εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στον πόνο μετά τη χορήγηση του ανταγωνιστή των οπιοειδών, της ναλτρεξόνης σε σύγκριση με τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες έχουν συγκριτικά χαμηλότερα ποσοστά οιστρογόνων (al'Absi et al., 2004). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι τα οιστρογόνα που κυκλοφορούν στον οργανισμό επηρεάζουν τις δράσεις των οπιοειδών στη διαμόρφωση της προκαλούμενης από στρες αναλγησίας, ανάλογα με το αν τα επίπεδα τους είναι αυξημένα ή μειωμένα (al'Absi et al., 2004). Επίσης, εμφανίζονται διαφορετικά αποτελέσματα του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών στην αντίληψη του πόνου και της αρτηριακής πίεσης σε άνδρες, γεγονός που υποδηλώνει το σημαντικό ρόλο των οιστρογόνων στην ευαισθησία στον πόνο (al'Absi et al., 2004). Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει την επίδραση του φύλου και των οιστρογόνων στις αλλαγές που σχετίζονται με τον πόνο κατά τη διάρκεια της έκθεσης το άγχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Σε μία άλλη έρευνα καταδεικνύεται επίσης, ότι η αναλγησία που προκαλείται από τους υποδοχείς κ των οπιοειδών και η γονιδιακή έκφραση τους είναι ενισχυμένη από εξωγενή ή ενδογενή οιστρογόνα στο θηλυκό (Lawson, Nag, Thompson & Mokha, 2010). Ενώ, η έλλειψη της αναλγησίας που ευθύνεται ο υποδοχέας κ και γονιδιακή έκφραση του ίδιου υποδοχέα δεν μεταβάλλεται



από την ορμονική κατάσταση, δηλαδή την παρουσία τεστοστερόνης ή οιστρογόνων σε αρσενικά (Lawson, Nag, Thompson & Mokha, 2010). Η ένταση και η διάρκεια του πόνου που προκαλείται μετά από μια ψυχολογική πίεση φάνηκε να αυξηθεί σημαντικά σε ναλτρεξόνη χορηγείται γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Frew & Drummond, 2007). Σε αντίθεση με το προκαλούμενο από αναλγησία οξύ στρες, οι χρόνιες καταπονήσεις μπορεί να συμβάλουν στην υπερευαισθησία στον πόνο γνωστό ως προκαλούμενη από στρες υπεραλγησία (Dai & Ma, 2014). Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι η άρση αναστολών σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών πιθανολογείται ως για την υπεραλγησία (Dai & Ma, 2014). Υπάρχει, επίσης, μια σημαντική επίδραση του φύλου στην περίπτωση της υπεραλγησίας (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Έχουν διεξαχθεί σχετικές μελέτες, οι οποίες κατέδειξαν ότι οι αρσενικοί αρουραίοι εμφανίζουν μείωση της αντίδρασης του τινάγματος της ουράς σε λανθάνουσα κατάσταση, ενώ τα θηλυκά δείχνουν αύξηση σε αυτήν την παράμετρο (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Τέλος, έχουν αποδειχθεί περιπτώσεις υποαναλγησίας, με σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα το στρες και σημαντικές διαφορές σχετικά με το φύλο (Quiton & Greenspan, 2007). Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι εμφανίζεται μεγαλύτερη υποαλγησία στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Quiton & Greenspan, 2007). Επομένως, το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο φύλο όσον αφορά στους μηχανισμούς που διέπουν τον πόνο που προκαλείται από υποαλγησία (Quiton & Greenspan, 2007).

Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω στοιχεία διαφαίνεται ο σημαντικός ρόλος ορμονών του φύλου, όπως είναι τα οιστογόνα σε αλληλεπίδραση με τα ενδογενή οπιοειδή. Αυτό το γεγονός αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα που καθορίζει την ανθεκτικότητα των γυναικών σε ορισμένες καταστάσεις στρες σε σύγκριση με τους άνδρες.

### **3.9 Βασικές Επισημάνσεις**

Όπως αναλύθηκε στο παρόν κεφάλαιο το άτομο έρχεται αντιμέτωπο με εμπειρίες και προκλήσεις, οι οποίες μπορεί να του προκαλέσουν άγχος και ως αποτέλεσμα ξεκινούν αλυσιδωτές αντιδράσεις στον οργανισμό του (Drolet et al., 2001). Αυτή η «αντίδραση στο στρες» θεωρείται προσαρμοστικός μηχανισμός, όμως μπορεί να λειτουργήσει

αρνητικά και να αποσταθεροποιηθεί ο οργανισμός κάτω από ορισμένες συνθήκες (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Για να μπορέσουν να αντισταθμιστούν αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα σημαντικός είναι ο ρόλος συστημάτων με αντισταθμιστικές δράσεις, ένα από αυτά είναι και το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών (Valentino & van Bockstaele, 2015).

Όπως έχει αναλυθεί σε προηγούμενα κεφάλαια τα ενδογενή πεπτίδια που συναντώνται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι οι εγκεφαλίνες, οι δυνορφίνες και οι ενδορφίνες και οι υποδοχείς τους είναι ο  $\mu$ , ο  $\kappa$  και ο  $\delta$  (Valentino & van Bockstaele, 2015). Έχει βρεθεί ότι το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών συμβάλλει στην αντιμετώπιση γνωστικών και συναισθηματικών πτυχών του πόνου και ως λογικό επακόλουθο δύναται να συμβάλει στην αντιμετώπιση των αποκρίσεων σε στρεσογόνους παράγοντες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος τους στην αναλγησία καθώς και το κλινικό κομμάτι δρώντας θεραπευτικά σε πολλές παθήσεις (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011). Επιπρόσθετα, έχουν βρεθεί αρκετές περιοχές που ενεργοποιούνται ως απόκριση στους στρεσογόνους παράγοντες και έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα ενδογενών οπιοειδών.

Οι υποδοχείς των οπιοειδών διανέμονται ευρέως και σε διάφορες περιοχές που σχετίζονται με τον άξονα HPA (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Επίσης, απαντώνται σε περιοχές που σχετίζονται με το συναίσθημα και την ανταμοιβή όπως ο υποθάλαμος, η αμυγδαλή (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011), ο υπομέλας τόπος και άλλες (Chaijale et al., 2013). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα λευκοκύτταρα και των ενδογενών πεπτιδίων στη ρύθμιση του στρες και την αναστολή του πόνου. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος τους στις διεργασίες της φλεγμονής, καθώς αυτή αυξάνει την έκφραση, τη μεταφορά και τη συσσώρευση των περιφερικών υποδοχέων οπιοειδών (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Έχει βρεθεί, επίσης, ότι τα λευκοκύτταρα μεταναστεύουν στις θέσεις φλεγμονής σε τραυματισμένους ιστούς και απελευθερώνουν οπιοειδή πεπτίδια σε απόκριση στο στρες ή σε παράγοντες απελευθέρωσης, όπως η CRH, οι χημειοκίνες, οι κυτοκίνες, και στη νορεπινεφρίνη (Machelska & Stein, 2006). Η σημασία τους αναδεικνύεται στην κλινική πράξη καθώς έχουν βρεθεί σημαντικά αναλγητικά αποτελέσματα σε διάφορες παθήσεις (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011. Stein, 2013).

Συμπληρωματικά, το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών έχει καθοριστικό ρόλο τόσο στη ρύθμιση των σωματικών όσο και των ψυχολογικών στρεσογόνων παραγόντων. Πληθώρα ευρημάτων από μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση των ενδογενών οπιοειδών οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές τόσο στην απόκριση σε επίπονα ερεθίσματα όσο και σε ψυχολογικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι η απελευθέρωση οπιοειδών πεπτιδίων πέρα από τις θετικές επιδράσεις τους στη ρύθμιση του στρες, ενδέχεται να λειτουργήσει σε ορισμένες περιπτώσεις αρνητικά (Valentino & van Bockstaele, 2015). Συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις επανειλημμένου ή χρόνιου στρες μπορεί το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών να οδηγήσει σε πρόκληση ανοχής ακόμα και εξάρτηση στα οπιοειδή (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ως αιτιολογικός παράγοντας ορίζεται η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση και απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών στον οργανισμό (Valentino & van Bockstaele, 2015). Γενικότερα έχει βρεθεί ότι τα ενδογενή οπιοειδή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάρτηση και την υποτροπή από οπιοειδή και μη οπιοειδή. Οι κύριες περιοχές που συνδέονται με το σύστημα ανταμοιβής είναι περιοχές όπως το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ο επικλινής πυρήνας, η διαφραγματική περιοχή, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος φλοιός (Gianoulakis, 2001). Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος (Gianoulakis, 2001). Οι περιοχές έχουν μεγάλη πυκνότητα ενδογενών οπιοειδών, γεγονός που εξηγεί τον ρόλο τους σε αυτές τις διαδικασίες.

Συμπληρωματικά, διατυπώνεται η δράση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών συγκεκριμένα των ενδορφινών, των δυνορφινών και των εγκεφαλινών με συμπεριφορές που σχετίζονται με το στρες, όπως είναι οι αγχώδεις διαταραχές, η διαταραχή μετα-τραυματικού στρες και η κατάθλιψη. Το καθένα από αυτά τα ενδογενή πεπτιδία έχει σημαντικό ρόλο στην αντιστάθμιση των αποτελεσμάτων του στρες. Έχει βρεθεί ότι η ενεργοποίηση και αυξημένη απελευθέρωση των εγκεφαλινών και των ενδορφινών εξασθενούν την απόκριση στο στρες (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η αναστολή της απελευθέρωσης των δυνορφινών έχει, επίσης αγχολυτικά αποτελέσματα ενώ η αυξημένη ενεργοποίησή τους προκαλεί δυσφορία (Lutz & Kieffer, 2013).

Τέλος, ο ρόλος των οιστογόνων σε αλληλεπίδραση με τα ενδογενή οπιοειδή είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην απόκριση στο στρες. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι το

φύλο και τα επίπεδα των οιστρογόνων ρυθμίζουν τα αποτελέσματα των οπιοειδών για τις συμπεριφορές που συνδέονται με το άγχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Συγκεκριμένα, υπάρχουν ευρήματα μελετών που καταδεικνύουν σημαντικές διαφορές σχετικά με το φύλο, όπου αποδίδουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα των γυναικών σε ορισμένες καταστάσεις στρες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Συνοψίζοντας, ο ρόλος του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την αντιμετώπιση της απόκρισης του στρες. Οι αντισταθμιστικές δράσεις που προκαλεί η ενεργοποίηση του συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την επαναφορά της λειτουργίας του οργανισμού σε φυσιολογικά επίπεδα.

## Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία εξέτασε το θέμα των ενδογενών οπιοειδών και πως επιδρούν αντισταθμιστικά για να μειώσουν τις αρνητικές επιδράσεις του στρες. Αρχικά, στο πρώτο κεφάλαιο αναπτύχθηκε το θέμα των ενδογενών οπιοειδών. Αναφέρθηκε ότι οι ευεργετικές δράσεις του όπιου ήταν γνωστές από την αρχαιότητα για την ανακούφιση του πόνου και την πρόκληση ευφορίας (Julien, 2003. LeMerrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009). Η έρευνα σε επιστημονικό επίπεδο όμως για το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών ξεκίνησε χρονικά από τα μέσα του 1970 και μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980 προέκυψαν τα πολλά σημαντικά ευρήματα (Ninković & Roy, 2013). Μετά από χρόνια μελετών προέκυψε ότι οι σημαντικότεροι υποδοχείς των οπιοειδών είναι οι  $\mu$ ,  $\kappa$ , και  $\delta$  και οι ενδογενείς ουσίες που συνθέτει ο εγκέφαλος λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές ή νευροτροποποιητές σ' αυτούς τους υποδοχείς (Julien, 2003). Οι σημαντικότερες κατηγορίες είναι οι εγκεφαλίνες, οι δυνορφίνες και οι ενδορφίνες, οι οποίες αποτελούν ουσίες πεπτιδικής φύσεως και εμπλέκονται σε διάφορες συμπεριφορές (Oswald & Wand, 2004). Συγκεκριμένα, ρυθμίζουν λειτουργίες όπως η ψυχοκινητική διέγερση, η θετική ενίσχυση, οι προσαρμοστικές διαδικασίες, η λήψη ποτού ή φαγητού, η σεξουαλική συμπεριφορά, η λειτουργία της υπόφυσης, η θερμορύθμιση, η αίσθηση του πόνου και της διάθεσης (Oswald & Wand, 2004. Chen, Cheng, Sun, & Shyu, 2008). Επομένως, με βάση αυτά τα στοιχεία διαφαίνεται ότι τα ενδογενή πεπτίδια σχετίζονται με εγκεφαλικές περιοχές που αφορούν ως επί το πλείστον το συναίσθημα και την ανταμοιβή. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή τους στην προσαρμογή του οργανισμού στο χρόνιο στρες καθώς στις αγχώδεις διαταραχές, η διαταραχή μετα-τραυματικού στρες και η κατάθλιψη.

Στη συνέχεια, παρατέθηκαν κάποια βασικά στοιχεία που σχετίζονται με την απόκριση του στρες. Ο συγκεκριμένος όρος αναφέρεται σε καταστάσεις που αποτελούν σημαντική πρόκληση και ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια τους μπορούν είτε να κινητοποιήσουν τον οργανισμό είτε να δράσουν βλαπτικά (McEwen, 2007). Χαρακτηριστικό στην απόκριση στο στρες είναι η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) (Shields, Bonner & Moons, 2015). Πρέπει να αναφερθεί ότι ενεργοποίηση των

συστημάτων απόκρισης στο στρες θεωρείται ότι αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό με σκοπό την επιβίωση του ατόμου (Shields, Bonner & Moons, 2015). Στην περίπτωση που το άτομο έρθει αντιμέτωπο με ένα στρεσογόνο παράγοντα ενεργοποιούνται ορισμένες αλυσιδωτές διαδικασίες. Τονίστηκε, ο σημαντικός ρόλος των ορμονών του στρες, όπως η CRH και η ACTH καθώς και των γλυκοκορτικοειδών όπως η κορτιζόλη που απελευθερώνεται από τον φλοιό των επινεφρίδιων. Όμως σε ορισμένες περιπτώσεις το στρες μπορεί να οδηγήσει σε παρεκκλίνουσα δραστηριότητα των συστημάτων στρες, όπως ο άξονας HPA (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε ο ρόλος εγκεφαλικών περιοχών στην απόκριση του στρες συμπεριλαμβανομένων του υπόκαμπου, της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιού. Η αμυγδαλή επεξεργάζεται πληροφορίες που σχετίζονται με το συναίσθημα ενώ ο υπόκαμπος με χωρικές συσχετίσεις και τη μάθηση (McEwen & Gianaros, 2010). Επομένως, με βάση αυτό το στοιχείο δικαιολογείται η εμπλοκή αυτών των περιοχών σε διαταραχές όπως η PTSD, που συνδυάζει πτυχές τόσο της απόκρισης σε έντονο στρες όσο και του αυξημένου εξαρτημένου φόβου ή της αδυναμίας απόσβεσης ή αναστολής του εξαρτημένου φόβου (Ressler, 2010). Συμπληρωματικά, σημαντικές αλλαγές διακρίνονται και σε επίπεδο προμετωπιαίου φλοιού. Το γεγονός αυτό δικαιολογείται καθώς αποτελεί ανώτερη φλοιϊκή περιοχή που σχετίζεται με γνωστικές διεργασίες, οι οποίες δυσλειτουργούν σε περιπτώσεις διαταραχών άγχους. Παραδείγματος χάρη, στη PTSD υπάρχουν στοιχεία για δομικές, νευροχημικές και λειτουργικές ανωμαλίες στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και της μεσαίας μετωπιαίας έλικας (Shin, Rauch & Pitman, 2006). Τέλος, έχει βρεθεί ότι ανάλογα με το φύλο τα άτομα παρουσιάζουν διαφορετική απόκριση στο στρες (Seo, Ahluwalia, Potenza & Sinha, 2017). Από τα ευρήματα μελετών που παρατέθηκαν διαφαίνεται ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευπάθεια στις επιδράσεις του στρες. Το γεγονός αυτό δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως όμως διαφαίνεται ότι υπάρχουν ορισμένοι παραγόντες έχουν καθοριστικό ρόλο. Όπως τονίζεται στο συγκεκριμένο κεφάλαιο καθοριστικός παράγοντας είναι οι ορμόνες του φύλου, καθώς ορισμένες από αυτές τις διαφορές εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών και βαθμιαία μειώνονται μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες επεξηγούν την ευαισθησία των γυναικών στο στρες. (Verma, Balhara, & Gupta, 2011). Έχει δειχθεί ότι τα υψηλά επίπεδα ορμονών των ωοθηκών έχει βρεθεί ότι

συσχετίζονται με υψηλά ποσοστά άγχους στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Maeng & Milad, 2015). Επομένως, στις περιόδους που είναι πιο υψηλά όπως η εφηβεία, πιθανό να είναι πιο ευάλωτες στις επιδράσεις του στρες. Αυτές οι ορμόνες με τη σειρά τους καθορίζουν τη διαφορετική δραστηριότητα του άξονα HPA καθώς και τις ανατομικές διαφορές του εγκεφάλου. Συνοψίζοντας, το στρες αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ατόμου, όμως η παρατεταμένη ενεργοποίηση του μπορεί να διαταράξει τον οργανισμό και να προκαλέσει αυξημένη ενεργοποίηση των νευρωνικών συστημάτων που σχετίζονται με το στρες. Επομένως, πρέπει να διερευνηθεί ο τρόπος που θα μπορέσουν να μειωθούν οι επιβλαβείς επιδράσεις του.

Στο τρίτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας αναλύθηκε η αλληλεπίδραση των δύο παραπάνω μεταβλητών, δηλαδή των ενδογενών οπιοειδών και του στρες. Όπως αναφέρθηκε και πριν το άτομο όταν έρθει αντιμέτωπο με εμπειρίες, οι οποίες μπορεί να του προκαλέσουν άγχος, ως αποτέλεσμα κινητοποιούνται αλυσιδωτές αντιδράσεις στον οργανισμό του, ως απόκριση στο στρες (Drolet et al., 2001). Όμως η παρατεταμένη ενεργοποίηση τους δύναται να είναι βλαπτική για τον οργανισμό του ατόμου. Προκειμένου να αντισταθμιστούν τα αρνητικά αποτελέσματα κινητοποιείται το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, το οποίο έχει βρεθεί ότι κατέχει αντισταθμιστικές δράσεις (Valentino & van Bockstaele, 2015). Συμβάλλει στην αντιμετώπιση του πόνου και ως λογικό επακόλουθο δύναται να συμβάλει στην αντιμετώπιση των αποκρίσεων σε στρεσογόνους παράγοντες (Valentino & van Bockstaele, 2015). Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος τους στην θεραπεία διάφορων παθοφυσιολογικών καταστάσεων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και άλλων καταστάσεων όπως ο αλκοολισμός, η παχυσαρκία και άλλες (Sauriyal, Jaggi, & Singh, 2011). Επιπρόσθετα, έχουν βρεθεί αρκετές περιοχές όπως η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, ο υπομέλας τόπος και άλλες που ενεργοποιούνται ως απόκριση στους στρεσογόνους παράγοντες και έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα ενδογενών οπιοειδών. Συμπληρωματικά, αναφέρθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ανοσοποιητικών κυττάρων, όπως τα λευκοκύτταρα και των ενδογενών πεπτιδίων στη ρύθμιση του στρες και την αναστολή του πόνου (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αναλύθηκε ότι τα λευκοκύτταρα που εκκρίνουν ενδογενή οπιοειδή έχουν σημαντικό ρόλο στις διεργασίες της φλεγμονής (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011). Τα λευκοκύτταρα

μεταναστεύουν σε θέσεις φλεγμονής σε τραυματισμένους ιστούς και απελευθερώνουν οπιοειδή πεπτιδία σε απόκριση στο στρες ή σε παράγοντες απελευθέρωσης όπως η CRH, σε χημειοκίνες, σε κυτοκίνες, και στη νορεπινεφρίνη (Machelska & Stein, 2006). Η σημασία αυτού του δεδομένου αξιοποιείται στην κλινική πράξη καθώς τα αναλγητικά αποτελέσματα των οπιούχων μπορούν να αξιοποιηθούν σε διάφορες παθήσεις (Sehgal, Smith & Manchikanti, 2011).

Επίσης, διατυπώθηκε ότι το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών ρυθμίζει τους σωματικούς και τους ψυχολογικούς στρεσογόνους παραγόντες. Πληθώρα ερευνών έχουν δείξει ότι η δράση των ενδογενών οπιοειδών οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές τόσο στην απόκριση σε επίπονα σωματικά ερεθίσματα όσο και σε ψυχολογικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, σημειώθηκε ότι η απελευθέρωση οπιοειδών πεπτιδίων εκτός από αυτές τις θετικές επιδράσεις στο στρες, ενδέχεται να λειτουργήσει σε ορισμένες περιπτώσεις αρνητικά, δηλαδή σε επανειλημμένο ή χρόνιο στρες μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση ανοχής και εξάρτησης στα οπιοειδή (Valentino & van Bockstaele, 2015). Κατ' επέκταση διαφαίνεται ότι τα ενδογενή οπιοειδή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάρτηση και την υποτροπή από οπιοειδή και μη οπιοειδή (Gianoulakis, 2001). Οι περιοχές που έχουν μεγάλη πυκνότητα ενδογενών οπιοειδών συνδέονται με το μεταιχμιακό σύστημα και τα συστήματα ανταμοιβής, γεγονός που επεξηγεί τον ρόλο τους σε αυτές τις διαδικασίες (Gianoulakis, 2001).

Συμπληρωματικά, διατυπώθηκε η δράση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών συγκεκριμένα των ενδορφινών, των δυνορφινών και των εγκεφαλινών με συμπεριφορές που σχετίζονται με το στρες, όπως είναι οι αγχώδεις διαταραχές, η διαταραχή μετα-τραυματικού στρες και η κατάθλιψη (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Η ενεργοποίηση και η αυξημένη απελευθέρωση των εγκεφαλινών και των ενδορφινών εξασθενούν την απόκριση στο στρες ενώ η μειωμένη ενεργοποίηση των δυνορφινών προκαλεί παρόμοια αποτελέσματα (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Στην περίπτωση των δυνορφινών η αυξημένη ενεργοποίηση προκαλεί έντονα συμπτώματα δυσφορίας (Donahue et al., 2015) και ψυχωσεομιμητικές δράσεις (Lalanne, Ayranci, Kieffer & Lutz, 2014). Κατ' επέκταση, οι ανταγωνιστές αυτών των πεπτιδίων έχουν αντίθετα αποτελέσματα. Επομένως, το καθένα πεπτιδίο έχει σημαντικό ρόλο στην αντιστάθμιση των αποτελεσμάτων του στρες και την θεραπεία των διαταραχών άγχους όπως η κατάθλιψη και η PTSD. Τέλος, αναλύθηκε πως ο ρόλος των οιστογόνων σε



αλληλεπίδραση με τα ενδογενή οπιοειδή είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην απόκριση στο στρες. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι το φύλο και τα επίπεδα των οιστρογόνων ρυθμίζουν τα αποτελέσματα των οπιοειδών για τις συμπεριφορές που συνδέονται με το άγχος (Bali, Randhawa & Jaggi, 2015). Μελέτες παρουσιάζουν διαφορές σχετικά με το φύλο σε σχέση με τα ενδογενή οπιοειδή και αποδίδουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στις γυναικές σε ορισμένες καταστάσεις στρες σε σύγκριση με τους άνδρες. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα που εξετάζουν την επίδραση του στρες στο φύλο και δείχνουν ότι οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες (Maeng & Milad, 2015).

Συνοψίζοντας, στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε ο τρόπος που λειτουργεί το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών στην αντιστάθμιση των αρνητικών αποτελεσμάτων του στρες. Μελετήθηκε ο τρόπος που οι αγωνιστές των υποδοχέων των ενδογενών οπιοειδών πεπτίδια λειτουργούν θεραπευτικά σε αγχώδεις διαταραχές. Επομένως, θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό να διερευνηθεί περαιτέρω αυτό το δεδομένο, όμως με ιδιαίτερη προσοχή στις αρνητικές επιδράσεις που δύναται να εμφανίσουν.

## Βιβλιογραφία

- Akil, H., Watson, S. J., Young, E., Lewis, M. E., Khachaturian, H., & Walker, J. M. (1984). Endogenous opioids: Biology and function. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 223-255.
- al'Absi, M., Wittmers, L. E., Ellestad, D., Nordehn, G., Kim, S. W., Kirschbaum, C., Grant, J. E. (2004). Sex differences in pain and hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to opioid blockade. *Psychosomatic Medicine*, 66(2), 198-206.
- Allen, A. J., McCubbin, J. A., Loveless, J. P., & Helfer, S. G. (2014). Effects of estrogen and opioid blockade on blood pressure reactivity to stress in postmenopausal women. *Journal of Behavioral Medicine*, 37(1), 94-101.
- Ανισόγλου-Αναστασίου, Γ. (1994). Οι υποδοχείς των οπιοειδών. *Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής*, 4(8), 25-38.
- Arnold, A. P. (2009). The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Hormones and Behavior*, 55(5), 570-578.
- Bali, A., Randhawa, P. K., & Jaggi, A. S. (2015). Stress and opioids: Role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 138–150.
- Ballantyne, J. C., & LaForge, K. S. (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*, 129(3), 235–255.
- Bangasser, D. A., & Valentino, R. J. (2014). Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 303–319.
- Benarroch, E. E. (2012). Endogenous opioid systems. *Neurology*, 79(8), 807-814.
- Bérubé, P., Poulin, S., Laforest, S., & Drolet, G. (2013). Enkephalin and dynorphin mRNA expression are associated with resilience or vulnerability to chronic social defeat stress. *Physiology & Behavior*, 122, 237–245.

- Bérubé, P., Poulin, S., Laforest, S., & Drolet, G. (2014). Enkephalin knockdown in the basolateral amygdala reproduces vulnerable anxiety-like responses to chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1159-1168.
- Bilkei-Gorzo, A., Racz, I., Michel, K., Mauer, D., Zimmer, A., Klingmüller, D., et al. (2008). Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(4), 425–436.
- Bracha, H. S., Garcia-Rill, E., Mrak, R. E., & Skinner, R. (2005). Post-mortem locus coeruleus neuron count in three American veterans with probable or possible war-related PTSD. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *17*(4), 503–509.
- Brownstein, M. J. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*, 5391-5393.
- Bryant, R. A., Creamer, M., O'Donnell, M., Silove, D., & McFarlane, A. C. (2009). A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *65*(5), 438-440.
- Busch-Dienstfertig, M., & Stein, C. (2010). Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain – Basic and therapeutic aspects. *Brain, Behavior, and Immunity*, *24*(5), 683–694.
- Chaijale, N. N., Curtis, A. L., Wood, S. K., Zhang, X. Y., Bhatnagar, S., et al. (2013). Social stress engages opioid regulation of locus coeruleus norepinephrine neurons and induces a state of cellular and physical opiate dependence. *Neuropsychopharmacology*, *38*(10), 1833–1843.
- Chen, J.-X., Li, W., Zhao, X., Yang, J.-X., Xu, H.-Y., Wang, Z.-F., et al. (2004). Changes of mRNA expression of enkephalin and prodynorphin in hippocampus of rats with chronic immobilization stress. *World Journal of Gastroenterology*, *10*(17), 2547–2549.
- Christie, M. J. (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British Journal of Pharmacology*, *154*(2), 384–396.

- Dai, S., & Ma, Z. (2014). BDNF-trkB-KCC2-GABA pathway may be related to chronic stress-induced hyperalgesia at both the spinal and supraspinal level. *Medical Hypotheses*, 83(6), 772–774.
- de Voogd, L. D., Klumpers, F., Fernández, G., & Hermans, E. J. (2017). Intrinsic functional connectivity between amygdala and hippocampus during rest predicts enhanced memory under stress. *Psychoneuroendocrinology*, 75, 192–202.
- de Vries, T. J., & Shippenberg, T. S. (2002). Neural systems underlying opiate addiction. *Journal of Neuroscience*, 22(9), 3321-3325.
- Donahue, R. J., Landino, S. M., Golden, S. A., Carroll, F. I., Russo, S. J., & Carlezon, W. A. Jr. (2015). Effects of acute and chronic social defeat stress are differentially mediated by the dynorphin/kappa-opioid receptor system. *Behavioral Pharmacology*, 26(7 0 0), 654–663.
- Drake, C. T., Chavkin, C., & Milner, T. A. (2007). Opioid systems in the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, 163, 245-263, 813-814.
- Drolet, G., Dumont, E. C., Gosselin, I., Kinkead, R., Laforest, S., & Trottier, J. F. (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(4), 729–741.
- Duman, R. S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 836–844.
- Ebner, K., & Singewald, N. (2017). Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 54–64.
- Elliott, A. E., & Packard, M. G. (2008). Intra-amygdala anxiogenic drug infusion prior to retrieval biases rats towards the use of habit memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(4), 616–623.
- European College of Neuropsychopharmacology. (2007). How does the opioid system control pain, reward and addictive behavior? *American Association for the Advancement of Science*. Ανακτήθηκε στις 30 Απριλίου. 2016 από [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2007-10/econ-hdt101207.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2007-10/econ-hdt101207.php).

- Fareed, A., Eilender, P., Haber, M., Bremner, J., Whitfield, N., & Drexler, K. (2013). Comorbid posttraumatic stress disorder and opiate addiction: a literature review. *Journal of Addictive Disease, 32*(2), 168-179.
- Fields, H. L. (2007). Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic non-malignant pain? *Pain, 129*(3), 233–234.
- Foltz, E. L., & White, L. E. J. (1962). Pain “relief” by frontal cingulumotomy. *Journal of Neurosurgery, 19*(2), 89–100.
- Frenk, M. S., Porter, S. K., & Paulozzi, J. L. (2015). Prescription Opioid Analgesic Use Among Adults: United States, 1999–2012, *National Center For Health Statistics Data Brief, 189*.
- Frew, A. K., & Drummond, P. D. (2007). Negative affect, pain and sex: the role of endogenous opioids. *Pain, 132*(1), 77–85.
- Gerrits, M. A. F. M., Lesscher, H. B. M., & van Ree, J. M. (2003). Drug dependence and the endogenous opioid system. *European Psychopharmacology, 13*(6), 424–434.
- Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., & Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, 12*(3), 219–221.
- Gianoulakis, C. (2001). Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of Psychiatry Neuroscience, 26*(4), 304-318.
- Goldstein, J. M., Jerram, M., Abbs, B., Whitfield-Gabrieli, S., & Makris, N. (2010). Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience, 25*(40), 9309-9316.
- Gonzales, K. L., Chapleau, J. D., Pierce, J. P., Kelter, D. T., Williams, T. J., Torres-Reveron, A., et al. (2011). The influences of reproductive status and acute stress on the levels of phosphorylated mu opioid receptor immunoreactivity in rat hippocampus. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2*(18). doi:10.3389/fendo.2011.00018.

- Grisel, J. E., Bartels, J. L., Allen, S. A., & Turgeon, V. L. (2008). Influence of  $\beta$ -endorphin on anxious behavior in mice: Interaction with EtOH. *Psychopharmacology*, *200*(1), 105-115.
- Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W., & Bloom, F. (1997). beta-endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science*. *197*(4311), 1367-1369.
- Harvard Health Publication. (2011). Understanding the stress response. Ανακτήθηκε στις 2 Οκτωβρίου 2016 από <http://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-the-stress-response>.
- Herman, J. P. (2012). Neural pathways of stress integration: Relevance to alcohol abuse. *Alcohol Research : Current Reviews*, *34*(4), 441-447.
- Herz, A. (1996). Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, *129*(2), 99-111.
- Holbrook, T. L., Galameau, M. R., Dye, J. L., Quinn, K., & Dougherty, A. L. (2010). Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*, *362*, 110-117.
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. L., Morgan, B. A., & Morris, H. R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, *258*, 577-579.
- Jacobsen, L. K., Southwick, S. M., & Kosten, T. R. (2001). Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(8), 1184-1190.
- Julien, R. M. (2003). Βασικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας (Γ. Παναγής, επιμ., Βελέντζα, Φουντουλάκης, Καλαϊτζή, Νικολακακάκη, Μπίμπα, μτφρ., σελ. 283-305). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, *74*(1), 5-13.
- Kitay, J. L. (1961). Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology*, *68*, 818-824.

- Knoll, A. T., & Carlezon, W. A. (2010). Dynorphin, stress, and depression. *Brain Research, 1314*, 56-73.
- Koneru, A., Satyanarayana, S., & Rizwan, S. (2009). Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors. *Global Journal of Pharmacology, 3*(3), 149-153.
- Kopsida, E., Lynn, P. M., Humby, T., Wilkinson, L. S., & Davies, W. (2013). Dissociable effects of sry and sex chromosome complement on activity, feeding and anxiety-related behaviours in mice. *PLOS One, 8*(8), e73699. doi:10.1371/journal.pone.0073699.
- Kubzansky, L. D., & Adler, G. K. (2010). Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 34*(1), 80-86.
- Kuhar, M. J., Pert, C. B. & Snyder, S. H. (1973). Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature (London), 245*, 447-451.
- Labuz, D., Schmidt, Y., Schreiter, A., Rittner, H. L., Mousa, S. A., & Machelska, H. (2009). Immune cell-derived opioids protect against neuropathic pain in mice. *Journal of Clinical Investigation, 119*(2), 278-286.
- Lalanne, L., Ayranci, G., Kieffer, B. L., & Lutz, P.-E. (2014). The kappa opioid receptor: From addiction to depression, and back. *Frontiers in Psychiatry, 5*(170). doi: 10.3389/fpsyt.2014.00170.
- Law, J., Ibarguen-Vargas, Y., Belzung, C., & Surget, A. (2016). Decline of hippocampal stress reactivity and neuronal ensemble coherence in a mouse model of depression. *Psychoneuroendocrinology, 67*, 113–123.
- Lawson, K. P., Nag, S., Thompson, A. D., & Mokha, S. S. (2010). Sex-specificity and estrogen-dependence of kappa opioid receptor-mediated antinociception and antihyperalgesia. *Pain, 151*, 806–815.
- Le Merrer, J., Becker, J. A. J., Befort, K., & Kieffer, B. L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews, 89*(4), 1379-1412.

- Lewis, J. W., Cannon, T., & Liebeskind, J. C. (1980). Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science*, *208*(4444), 623–625.
- Lindauer, R. J. J., Booij, J. B., Habraken, J. B. A., Uylings, H. B. M., Olf, M., Carlier, I. V. E., et al. (2004). Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *56*(11), 853–861.
- Luine, V. (2002). Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. *Stress*, *5*(3), 205–216.
- Lunga, P., & Herbert, J. (2004). 17Beta-oestradiol modulates glucocorticoid, neural and behavioural adaptations to repeated restraint stress in female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, *16*(9), 776-785
- Lutz, P.-E., & Kieffer, B. L. (2013). Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends in Neurosciences*, *36*(3), 195–206.
- MacDonald, J., & Lambert, D. G. (2005). Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, *5*(1), 22-25.
- Machelska, H., Mousa, S. A., Brack, A., Schopohl, J. K., Rittner, H. L., Schäfer et al., (2002). Opioid Control of Inflammatory Pain Regulated by Intercellular Adhesion Molecule-1. *Journal of Neuroscience*, *22*(13), 5588-5596.
- Machelska, H., & Stein, C. (2006). Leukocyte-Derived Opioid Peptides and Inhibition of Pain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *1*(1), 90–97.
- Mandal, A. (2013). Opioid side effects. *News Medical Life Sciences & Medicine*, Ανακτήθηκε 8 Αυγούστου 2016 από την σελίδα <http://www.news-medical.net/health/Opioid-Side-Effects.aspx>.
- Maeng, L. Y., & Milad, M. R. (2015). Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Hormones & Behavior*, *76*, 106-117.
- Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E., Akil, H., & Watson, S. J. (1988). Anatomy of CNS opioid receptor. *Trends in Neuroscience*, *11*(7), 308–309.



- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190–222.
- McEwen, B. S., & Milner, T. A. (2007). Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Research Review*, 55, 343–355.
- McEwen, B.S., & Morrison, J. H. (2013). The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. *Neuron*, 79(1), 16-29.
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3–23.
- Meaney, M., Aitken, D., Berkel, H., Bhatnagar, S., & Sapolsky, R. (1988). Effect of neonatal handling of age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*, 239(4841), 766–768.
- Melo, I., Drews, E., Zimmer, A., & Bilkei-Gorzo, A. (2014). Enkephalin knockout male mice are resistant to chronic mild stress. *Genes, Brain and Behavior*, 13(6), 550–558.
- Merz, C. J., & Wolf, O. T. (2016). Sex differences in stress effects on emotional learning. *The Journal of Neuroscience Research*, 95, 93-105.
- Miczek, K. A., Thompson, M. L., & Shuster, L. (1986). Analgesia following defeat in an aggressive encounter: Development of tolerance and changes in opioid receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 14–29.
- Moynihan, J. A., Karp, J. D., Cohen, N., & Ader, R. (2000). Immune deviation following stress odor exposure: role of endogenous opioids. *Journal of Neuroimmunology*, 102(2), 145–153.
- Nestler, E. J., Gould, E., Manji, H., Buncan, M., Duman, R. S., Greshenfeld, H. K., et al. (2002). Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*, 52(6), 503-528.
- Nguyen, E. T., Streicher, J., Berman, S., Caldwell, J. L., Ghisays, V., Estrada, C. M. et al., (2017). A mixed glucocorticoid/mineralocorticoid receptor modulator

- dampens endocrine and hippocampal stress responsivity in male rats. *Physiology & Behavior*, In Press. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.01.020.
- Ninković, J., & Roy, S. (2013). Role of the mu opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*, 45(1), 9–24.
- Nixon, R. D., Nehmy, T. J., Ellis, A. A., Ball, S. A., Menne, A., & McKinnon, A. C. (2010). Predictors of posttraumatic stress in children following injury: the influence of appraisals, heart rate, and morphine use. *Behaviour Research and Therapy*, 48(8), 810–815.
- O' Brien, C. P. (2005). Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *The American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1423-1431.
- Oswald, L. M., & Wand, G. S. (2004). Opioids and alcoholism. *Physiology & Behavior*, 81(2), 339–358.
- Pasternak, G. W. (2014). Opioids and their receptors: Are we there yet?. *Neuropharmacology*, 76(Part B), 198–203.
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D.A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214(1), 55-70.
- Pert, C. B., & Snyder, S. H. (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179, 1011-1014.
- Poulin, J. F., Chevalier, B., Laforest, S., & Drolet, G. (2006). Enkephalinergic afferents of the centromedial amygdala in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 496(6), 859–876.
- Preter, M., & Klein, D. F. (2008). Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(3), 603–612.
- Ressler, K. J. (2010). Amygdala activity, fear, and anxiety: Modulation by stress. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1117–1119.

- Ribeiro, S. C., Kennedy, S. E., Smith, Y. R., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and mu-opioid receptors. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1264-1280.
- Roosendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 797–824.
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84(1), 65–75.
- Quiton, R. L., & Greenspan, J. D. (2007). Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*, 132(1), 134–149.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *The Journal of Neuroscience*, 5(5), 1222–1227.
- Sauriyal, D. S., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2011). Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides*, 45(3), 175-188.
- Schwandt, M. L., Lindell, S. G., Higley, J. D., Suomi, S. J., Heilig, M., & Barr, C. S. (2011). OPRM1 gene variation influences hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in response to a variety of stressors in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1303–1311.
- Sehgal, N., Howard Smith, H., & Manchikanti, L. (2011). Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician*, 14, 249-258.
- Seo, D., Ahluwalia, A., Potenza, M. N., & Sinha, R. (2016). Gender differences in neural correlates of stress-induced anxiety. *National Journal of Neuroscience*, 95, 115-125.
- Sharma, V., Dutt, S., Kumar, R., Sharma, P., Javed, A., Guleria, R. (2015). Opioid pharmacology: A Review. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*, 1(5), 1-11.

- Shields, G. S., Bonner, J. C., & Moons, W. G. (2015). Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. *Psychoneuroendocrinology*, *58*, 91–103.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*, 67–79.
- Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., et al., (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*(3), 273–281.
- Shirayama, Y., Ishida, H., Iwata, M., Hazama, G. I., Kawahara, R., & Duman, R. S. (2004). Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects. *Journal of Neurochemistry*, *90*(5), 1258–1268.
- Simon, E. J., Hiller, J. M., & Edelman, I. (1973). Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *70*, 1947-1949.
- Slamberová, S., Rimanóczy, A., Bar, N., Schindler, C. J., & Vathy, I. (2003). Density of opioid receptors in the hippocampus of adult male and female rats is altered by prenatal morphine exposure and gonadal hormone treatment. *Hippocampus*, *13*(4), 461–471.
- Solomon, M. B., & Herman, J. P. (2009). Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiology & Behavior*, *97*, 250–258.
- Stein, C., & Lang, L. J. (2009). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, *9*(1), 3–8.
- Stein, C. (2013). Opioids, sensory systems and chronic pain. *European Journal of Pharmacology*, *716*(1–3), 179–187.

- Torres-Reveron, A., Khalid, S., Williams, T. J., Waters, E. M., Drake, C. T., McEwen, B. S., et al. (2008). Ovarian steroids modulate leu-enkephalin levels and target leu-enkephalinergic profiles in the female hippocampal mossy fiber pathway. *Brain Research, 1232*, 70–84.
- Trigo, J. M., Martin-Garcia, E., Berrendero, F., Robledo, P., & Maldonado, R. (2010). The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence, 108*(3), 183-194.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(4), 865–871.
- Turnbull, G. J. (2006). The biology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatry, 5*(7), 221–224.
- Valentino, R. J., & van Bockstaele, E. (2015). Endogenous opioids: opposing stress with a cost. *F1000Prime Reports, 7*(58).
- Verma, R., Balhara, Y. P. S., & Gupta, C. S. (2011). Gender differences in stress response: Role of developmental and biological determinants. *Industrial Psychiatry Journal, 20*(1), 4–10.
- Weathington, J. M., Arnold, A. R., & Cooke, B. M. (2012). Juvenile social subjugation induces a sex-specific pattern of anxiety and depression-like behaviors in adult rats. *Hormones & Behavior, 61*, 91-99.
- Williams, T. J., Akama, K. T., Knudsen, M. G., McEwen, B. S., & Milner, T. A. (2011). Ovarian hormones influence corticotropin releasing factor receptor colocalization with delta opioid receptors in CA1 pyramidal cell dendrites. *Experimental Neurology, 230*(2), 186–196.
- Winters, B. L., Gregoriou, G. C., Kissiwaa, S. A., Wells, O. A., Medagoda, D. I., Hermes, S. M., et al. (2017). Endogenous opioids regulate moment-to-moment neuronal communication and excitability. *Nature Communications, 8*(14611). doi:10.1038/ncomms14611.

- Wolfert, M. Z., Gilson, A. M., Dahl, J. L., & Cleary, J. F. (2009). Opioid Analgesics for Pain Control: Wisconsin Physicians' Knowledge, Beliefs, Attitudes, and Prescribing Practices. *Pain Medicine, 11*(3), 425-434.
- Yang, P., Wu, M. T., Hsu, C. C., & Ker, J. H. (2004). Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Neuroscience Letters, 370*(1), 13–18.