

Úloha stresu v drogové závislosti. Integrativní přehled.

Pablo Ruisoto, Israel Contador

Vydáno v: *Physiology & Behavior* (2019, Apr 1;202:62-68)

Doi: 10.1016/j.physbeh.2019.01.022.

Abstrakt

Je nesporné, že zneužívání drog a drogová závislost jsou velmi rozšířené jevy zatěžující společnost. Jejich pojetí jako onemocnění mozku je však kontroverzní a dostupné intervence jsou nedostatečné. Výzkum role stresu v drogové závislosti může překonat postoje a vyvinout efektivnější intervence.

Cíl: Cílem tohoto článku je integrovat nejvýznamnější dosavadní literaturu o úloze stresu v drogové závislosti.

Metody: Byla provedena rešerše literatury v základních sbírkách Web of Science a Semantic Scholar na téma stres a závislost z neurobiologického hlediska u lidí. Nejčastěji citované články a související odkazy publikované v posledním desetiletí byly přepracovány do narativního přehledu na základě 130 plně-textových článků.

Výsledky a diskuse: Nejprve je uveden stručný přehled neurobiologie stresu a drogové závislosti. Poté je popsána úloha stresu v drogové závislosti. Stres je pojímán jako hlavní zdroj alostatické zátěže, která vede k postupným dlouhodobým změnám v mozku, jež vedou ke stavu náchylnosti k drogám charakterizovanému touhou po drogách a zvýšeným rizikem relapsu. Vliv stresu na drogovou závislost je zprostředkován především působením faktoru uvolňujícího kortikotropin a dalších stresových hormonů, které oslabují hipokampus a prefrontální kůru a posilují amygdalu. To vede k negativnímu emočnímu stavu, cravingu a nedostatku exekutivní kontroly, což zvyšuje riziko relapsu. Jak drogy, tak stres vedou k alostatickému přetížení, které je zodpovědné za neuro-adaptace podílející se na většině klíčových rysů závislosti: očekávání odměny/craving, negativní vliv a zhoršené exekutivní funkce, které se podílejí na třech fázích závislosti a relapsu.

Závěr: Tento článek objasňuje klíčovou roli stresu v drogové závislosti a zdůrazňuje potřebu začlenit do současného modelu závislosti sociální kontext, v němž se odvíjejí vztah mezi mozkem a chováním.

1. Úvod

V posledních dvou desetiletích je drogová závislost považována za chronické a recidivující onemocnění mozku charakterizované nutkavým vyhledáváním a užíváním drog. Tento názor se opírá o existenci dysfunkcí ve specifických mozkových systémech, jak navrhl Leshner ve své přelomové studii. V té uvádí, že "to, že závislost je vázána na změny ve struktuře a funkci mozku, z ní v zásadě dělá onemocnění mozku" [89], a dále jej rozpracovali Volkow a další [140,141]. Alternativní názor se domnívá, že závislost je způsobena a udržována psychosociálními faktory a procesy učení, které je převádějí do závislosti, a proto se nejedná o onemocnění mozku [1,58,88,90,91,123]. V současné době stále probíhá otevřená debata o tom, zda je pro pochopení závislosti důležitější mozek, nebo kontext. Bez ohledu na konceptualizaci drogové závislosti je prevalence a zátěž, kterou pro společnost představuje užívání drog a drogová závislost, uznávána. Pouze škodlivé užívání alkoholu způsobuje více než 3 miliony úmrtí ročně, tedy úmrtí každou 6 minutu [149].

Drogová závislost přitahuje velkou pozornost výzkumu v oblasti neurovědy. Ve srovnání s jinými chronickými onemocněními je však rozpočet poměrně skromný. Výzkum v oblasti drogové závislosti se do značné míry soustředil na odhalování neurobiologického základu drogové závislosti jako onemocnění mozku na zvířatech. Ty ovšem nemohou plně napodobit lidský stav, včetně neurovizuálních studií u lidí. V dubnu 2018 byla například zahájena iniciativa HEAL (Helping to End Addiction Long-term) v rámci programu Brain Research Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN), který navýšil svůj rozpočet o 50 % na rok 2017. Vede výzkum mozku s cílem předcházet mozkovým poruchám a léčit je. Tento přístup bohužel přehlíží omezený přínos genetického a psychofarmakologického výzkumu, který dosud přispěl k pochopení a léčbě drogové závislosti, zejména v oblasti prevence relapsu [18,59,67,70,79].

Zajímavé je, že se psychologický stres (dále jen stres) ukázal být vynikajícím modelem pro zohlednění toho, jak se na zdraví podílejí komplexní sociální faktory. Mohl by přispět k vývoji efektivnějších vysvětlení, intervencí a veřejné politiky v oblasti drogových závislostí [1,28,29,113,123]. Neurobiologické mechanismy podílející se na úloze stresu v drogové závislosti však zůstávají nejasné.

Cílem tohoto článku je podat ucelený přehled nejvýznamnější dosavadní literatury o úloze stresu v drogové závislosti z neurobiologického hlediska u lidí.

2. Přehled literatury

Byla provedena rešerše literatury v základních sbírkách Web of Science na téma "stres a závislost". Vyhledávání bylo omezeno na články publikované v angličtině v posledním desetiletí (2008-2018) v kategorii "Neuroscience and Drug Abuse". Celkem bylo nalezeno 1 710 záznamů, včetně výběru 100 nejvýznamnějších článků v oboru (podle Semantic Scholar) a dalších 40 doplňujících článků umístěných v referencích identifikovaných článků nebo ručním vyhledáváním nejvýznamnějších autorů v tématu „stres a závislost“: George F. Koob, ředitel National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Eric J. Nestler, výzkumný pracovník National Institute on Drug Abuse (NIDA) a National Institute of Mental Health (NIMH), Nora D. Volkow, ředitelka National Institute on Drug Abuse (NIDA), průkopnice ve studiu drogové závislosti pomocí neurozobrazování, a Rajita Sinha, ředitelka Yale Interdisciplinary Stress Center, průkopnice ve studiu neurobiologie chronického stresu a drogové závislosti. V zájmu snížení rizika publikačního zkresení byly konzultovány také webové stránky National Institute on Drug Abuse (NIDA). Většina článků byla vyřazena, protože v názvu nebo klíčových slovech chyběly výrazy "stres" a "závislost". Nebo články byly duplicitní, zaměřovaly se na zvířecí modely drogové závislosti nebo se zabývaly nedrogovými/behaviorálními závislostmi, které byly považovány mimo rozsah tohoto přehledu. Nakonec bylo pro narativní syntézu techniky vybráno celkem 130 textových článků zaměřených na neurofarmakologii a neurozobrazování.

3. Neurobiologie stresové reakce

Stres vzniká, "když jedinec vnímá, že požadavky prostředí zatěžují nebo překračují jeho adaptační schopnosti" [29], takže mozek hraje ústřední roli při vnímání ohrožení a spouštění stresové reakce. Stresová reakce je zprostředkována třemi hlavními stresovými hormony: kortikotropin uvolňujícím faktorem (CRF) a kortizolem (u hlodavců kortikos-teronem) uvolňovanými osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a kůrou nadledvin; a katecholaminy a noradrenalinem uvolňovanými dření nadledvin a sympatickými nervy [99,100]. Stresové hormony také poskytují zpětnou vazbu mozku a regulují aktivitu osy HPA. Tato negativní zpětnovazební smyčka závisí na aktivaci dvou typů glukokortikoidních receptorů v mozku: vysokoaffinitních mineralokortikoidních receptorů, které se aktivují nižšími

dávkami kortizolu a brání dalšímu uvolňování CRF, a nízkooaffinitních glukokortikoidních receptorů, které se aktivují vyššími dávkami kortizolu a mají za následek opačný efekt, tedy zvýšení uvolňování CRF [99,100]. Klasické výzkumy popisují škodlivé efekty stresových hormonů na hipokampus a amygdalu limbického systému: Akutní stres posiluje v hypokampu zapisování paměti, zatímco chronický a/nebo silný stres narušuje tvorbu paměti, což vede k fragmentaci deklarativních vzpomínek nebo chybějícím kontextovým detailům [38,61,120]. Naproti tomu akutní, a dokonce i mírné stresory posilují funkci amygdaly, která vzpomínkám přikládá emoční význam, což může aktivovat locus coeruleus a iniciovat klasickou strachovou/úzkostnou reakci [45,116,120]. Podle očekávání vede snížení stresu ke strukturálním změnám v amygdale [63]. Nové výzkumy naznačují, že emoční vzpomínky, které se podílejí na dlouhodobých averzivních reakcích na stres, mohou být uloženy v terminálech lůžka stria (BNST), které se nachází v centrální části amygdaly [27,116,126].

V posledních letech se výzkum stále více zaměřuje na vliv stresu na prefrontální kůru (PFC). Stresové hormony významně narušují exekutivní funkce v PFC, které by měly hrát klíčovou roli při odvracení stresové reakce po skončení ohrožení [4,20,62,99,100]. Mezi exekutivní funkce patří inhibice řízení (sebekontrola, odolávání impulzivnímu jednání), kontrola interference (selektivní pozornost a kognitivní inhibice), pracovní paměť a kognitivní flexibilita [35].

Souhrnně lze říci, že vliv stresu na limbický systém nápadně reflektuje rozdíly mezi hipokampem a amygdalou, a zdůrazňuje dominanci amygdaly nad hipokampem při posilování implicitního emočního učení a paměti. Zejména posiluje podmiňování strachu, zatímco narušuje explicitní učení a paměť; vlivy na PFC situaci dále zhoršují, protože narušují exekutivní funkce potřebné pro pomalé racionální rozhodování založené na dobré inhibiční kontrole, pracovní paměti a kognitivní flexibilitě, což vede naopak k rychlému emočnímu chování.

4. Neurobiologie drogové závislosti

Drogová závislost je definována jako onemocnění mozku, které je charakterizováno nutkáním vyhledávat a užívat drogu, ztrátou kontroly při omezování příjmu navzdory škodlivým následkům a vznikem negativního emočního stavu, když je přístup k droze znemožněn [41,51,80,82]. U většiny lidí se jedná o chronickou, recidivující poruchu, podobně jako u jiných chronických onemocnění, např. diabetu nebo hypertenze, takže standardem úspěšnosti léčby by bylo zvládnutí užívání drog po dlouhá období abstinence s občasnými recidivami. Otázkou však

zůstává, zda je chronicita rysem drogové závislosti, nebo reflexí nedostatku efektivní léčby [17].

Pro vysvětlení přechodu od zneužívání drog k závislosti byl navržen třístupňový model (kompletní přehled viz [82]).

4.1. Fáze opojení/intoxikace

Počáteční pozitivní posilující efekt drog (obliba) je již dlouho spojován s dopaminovým systémem odměny. Většina psychostimulačních drog užíváním aktivuje D1 receptory dopaminu v mezolimbické dráze v nucleus accumbens, a inhibuje D2 receptory striatokortikální dráhy v PFC [36,107,108,141]. V důsledku toho se drogám, touze po nich (chtíči) nebo cravingu přisuzuje vyšší hodnota incentive (odměny) a významnost, což zvyšuje riziko flámování a intoxikace [115,119]. D2-agonisté, stejně jako psychostimulanty, vyvolávají pozitivní posilující efekty [141].

Tato motivačně-salienční teorie závislosti však plně nevysvětluje, proč se zdá, že některé pozitivní odměňující vlivy drog jsou závislé na dopaminu [119,142]. Zaprvé, pozitivní posilující efekty opioidů, jako je heroin, morfin a endogenní endorfiny (β -endorfin), jsou přímo zprostředkovány jejich působením na μ receptory. [31,145,152]. Antagonisté μ opioidů, jako je naloxon a naltrexon zabraňují odměňujícím vlivům opioidních drog [31,145]. Za druhé, pozitivní posilující efekty konopí jsou zprostředkovány endokanabinoidním systémem, který se rovněž podílí na posilujících efektech přirozených odměn [94,102,110,125].

4.2. Stažení/negativní afektivní fáze

Zneužívání drog vede k neuroadaptacím, dlouhodobým změnám v mozku, které mají za následek vznik negativního emočního stavu nebo abstinčních příznaků. Podle alostatické teorie závislosti tyto neuroadaptace zahrnují dynamické přenastavení směrem k novému bodu nastavení. Dosažení stability prostřednictvím změny, místo pouhého návratu do homeostázy [14]. Dlouhodobá kumulace vede ke zvýšenému riziku vzniku závislosti a relapsu [43,81,82,100].

Časná neuroadaptace zahrnuje snížení regulace systému odměny dopaminu (označovaného také jako systém odměny mozku neuroadaptace), což snižuje dostupnost a reaktivitu D2 receptorů

v nucleus accumbens a mění práh odměny [39,139]. To vede k neschopnosti experimentovat s potěšením přirozenými posilovači (anhedonie) a zvyšuje riziko užití drog [81,82]. Kromě toho změny v kortiko-striatální glutamátové dráze snižují citlivost na odměny, které nejsou spojené s drogami, a zvyšují reaktivitu na podněty související s drogami a negativní emoční stavy [66,121,141].

Pozdější neuroadaptace zahrnuje zapojení mozkových anti-regulačních systémů (označovaná také jako mezisystémová neuroadaptace), které je v podstatě vyvoláno CRF, dynorfinem a hypokretinem (orexinem). CRF by měl být nejprve zodpovědný za časnou dysregulaci osy HPA a později za dysregulaci extrahypotalamického systému v rozšířené amygdale, které vyvolávají averzivní negativní emoční stav [55,72,73,75,76]. Antagonisté CRF komplementárně blokují negativní emoční stavy vyvolané nepřítomností léků [43,73]. Na druhé straně aktivace dynorfin- κ receptorů averzivního opioidního systému je také zodpovědná za vyvolání negativního emočního stavu v rozšířené amygdale snížením dopaminové aktivity v systému odměny a zhoršením exekutivních funkcí v PFC [26,133,144]. Za druhé, antagonisté receptorů dynorfinu- κ , jakým je naltrexon, se používají jako léky proti cravingu [6]. Za třetí, hypokretin (orexin), který se podílí na regulaci vzrušení a chuti k jídlu, se může také podílet na vyvolání negativního emočního stavu a vyhledávání odměny, a to prostřednictvím modulace aktivity osy HPA a rozšířené amygdaly [11,16]. Tento negativní emoční stav spojený se slastí však může být modulován (buffered) působením přinejmenším čtyř složek: μ -agonistické opioidy [31,144], endokanabinoidy [94,102,110,125], neuropeptid Y [47] a finálně oxitocin, který se podílí na odměně, sociální afilizaci a vazbách [151].

4.3. Fáze zaujetí/očekávání

Jedním z klíčových finančních zjištění neurovizuálních studií posledních let je dysregulace PFC vyvolaná zneužíváním drog. Zajímavé je, že PFC se významně podílí na rozhodování a seberegulaci, které jsou nezbytné pro prevenci ztráty kontroly, nutkavého užívání drog a pro prevenci relapsu [9,64,140]. Kromě toho se zdá, že narušení dorsolaterálního PFC se podílí na rozhodování, nadhodnocování odměn souvisejících s drogami a podhodnocování averzivních důsledků souvisejících s drogami [97], zatímco změny ve ventromediální kůře PFC se zřejmě více podílejí na inhibiční kontrole nebo emoční regulaci touhy vyvolané drogami/náznaky souvisejícími s drogami nebo negativními emočními stavy [62,111,115,146]. Zajímavé je, že

nedávný výzkum naznačuje, že kůra insule, která je zodpovědná za uvědomování si všech subjektivních pocitů, se může podílet i na cravingu a rozhodování [106,115].

Souhrnně řečeno, drogy "kradou" mozkové odměny, antiodměny a prefrontální systémy vedou k neuroadaptacím podílejícím se na všudy přítomném přechodu od zneužívání drog k závislosti, která se v průběhu času zhoršuje.

5. Úloha stresu při vzniku závislosti

Stále více důkazů zdůrazňuje ústřední roli stresu při přechodu z užívání drog na závislost [2,37,57,60,768,7, 80,82,127,143]. Přechod k drogové závislosti je v současnosti nejlépe popisován jako výsledek kumulace alostatických změn, podobně jako u jiných chronických stavů, jako je hypertenze, diabetes nebo obezita. To stojí za zmínku, protože alostatické změny zahrnují získání stability prostřednictvím změny, nad rámec prostého návratu k původnímu homeostatickému stavu [100]. Stres (chronický stres) je jedním z hlavních zdrojů alostatické (nad)zátěže, což vede ke změnám v mozku, které vede k postupnému narušení rovnováhy mezi stavy opačné hedonické valence (pozitivní a negativní). To zvyšuje riziko vzniku závislosti [14,78,80,100].

Je zajímavé, že změny v mozku vyvolané chronickým stresem zprostředkovávají, a překrývají změny v mozku vyvolané zneužíváním drog a umožňují lépe pochopit tři fáze přechodu od užívání drog k závislosti.

Za prvé, chronické vystavení stresu a zneužívání drog vede ke snížení regulace nebo deficitu systému odměňování mozku. V případě zneužívání drog jako přímý důsledek nadměrné aktivace systému odměňování mozku, poháněné pozitivním posilováním, které je charakteristické pro fázi opojení/intoxikace. Toto snížení regulace se podílí na zkušenosti bažení po odměně v důsledku expozice drogy nebo podnětům souvisejícím s drogami během fáze flámu/intoxikace [57,80,86,147]. Nejdůležitější však je, že expozice stresu a užívání drog vede k progresivnímu nárůstu citlivosti buněk nebo nadměrné činnosti mozkového stresového systému (doposud označovaného jako mozkový systém "proti odměně"). Ten je klíčem k pochopení stavu podobného stresu ve fázi negativní emoce/odvykání, který pohání hledání a užívání drog prostřednictvím negativního posilování. Tato zvýšená regulace je důsledkem zvýšení reaktivity osy HPA a amygdaly, což rovněž zvyšuje přecitlivělost na stres [10,74,75,77,78,87,143]. Podílí se tedy na úlevě od cravingu [115,127,143]. Kromě toho lze opakované vystavení drogám a odtahování od nich považovat samo o sobě za stresory, které

indukují stejné změny v mozku a zvyšují riziko relapsu, což je typická známka závislosti [44,78].

Za druhé, jak stres, tak zneužívání drog vedou na jedné straně k snížené citlivosti hipokampu, což narušuje učení a regulaci emocí, včetně schopnosti mozku inhibovat reaktivitu osy HPA [10,84]; na druhé straně narušení PFC, což narušuje exekutivní funkce potřebné nejen pro seberegulaci negativních emočních stavů, ale i rozhodování související s úsilím, které je nutné k potlačení aktivace amygdaly ve fázi preokupace/anticipace [20,100,126,129]. Stres zaplavuje PFC dopaminem a noradrenalinem, což vede k postupnému snižování funkčních spojů v rámci PFC. Narušuje schopnost potlačovat recidivu při cravingu a usnadňuje přechod ke kompulzivnímu užívání drog, což je charakteristický rys drogové závislosti [25,97]. Stres je totiž považován za jediný silný a spolehlivý spouštěč cravingu a relapsu [10,71-76,84,115,127,143], přičemž je spojen s vyšší závažností drogové závislosti a horšími výsledky léčby [65].

Studie zobrazování mozku, většinou pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) a pozitronové emisní tomografie (PET), naznačují, že klasický stav náchylnosti k drogové závislosti by měl být zprostředkován působením pro-stresových hormonů v hypotalamu, extrahypotalamických oblastech a PFC, které se podílejí na vyhodnocování nebo regulaci stresové reakce a závislosti. CRF zprostředkovává aktivitu osy HPA a amygdaly, a je zodpovědný za navození negativního emočního stavu podobného stresu [34,55,72,73,93,127,130,153]. Dynorfin- κ , averzivní opioidní systém je zodpovědný nejen za navození negativního emočního stavu podobného stresu, a to zvýšením citlivosti na stres, ale také za narušení dopaminového systému odměny a exekutivních funkcí, což usnadňuje přechod k závislosti [26,44,147]. Konečně by se na modulaci dráhy stresu a odměny podílely i hypokretinové látky (orexin) [46]. Naproti tomu některé jiné hormony fungují jako stres zmírňující nebo antistresové hormony, například neuropeptid Y [47,5302], 1. Podle očekávání jsou κ -antagonisté (naltrexon) považováni za léky proti cravingu, které snižují stres vyvolaný bažením a předcházejí relapsu [77,115].

Stručně řečeno, stres přispívá ke vzniku a prohlubování závislosti na drogách, respektive tím, že podporuje motivační význam drog a podnětů souvisejících s drogami, vyvolává negativní emoční stav a zhoršuje výkonné funkce. Není překvapivé, že drogová závislost byla konceptualizována jako porucha učení, porucha nedostatku odměny nebo porucha nadměrné antiodměny, porucha výkonných funkcí a nověji jako alostatická porucha.

5.1. Důsledky stresu v raném věku a drogové závislosti u lidí

Navzdory silným důkazům o genetickém podílu na citlivost k závislosti (přibližně 50% dědičnosti) nebyly dosud identifikovány specifické geny [124]. Stres poskytuje koncepční rámec pro pochopení toho, jak negenetické faktory, jako je sociální prostředí a životní zkušenosti v průběhu života, vyvolávají epigenetické změny, které regulují projev genetické informace, a to buď inhibicí genového projevu metylací, nebo usnadněním genového projevu acetylací [83,92,95,98,154]. Předpokládá se například, že genetické polymorfismy genů pro serotoninový transportér a receptory spojené s nepříznivými životními událostmi zvyšují náchylnost k drogové závislosti, i když výzkum v této oblasti stále pokračuje [32,59].

Stres se podílí na dysregulaci syntézy Nur transkripčních faktorů [24], které jsou zodpovědné za zvýšení reaktivity HPA v reakci na expozici hormonům souvisejícím se stresem v průběhu života. To činí jedince zranitelnějšími vůči závislosti a náchylnější k jejich všudypřítomným vlivům [21,101,109,155,156]. Stres se také podílí na narušení syntézy neurotrofického faktoru odvozeného od mozku (BDNF), který je zodpovědný za podporu růstu nových neuronů a prevenci odumírání těch stávajících, zejména v hipokampu. Zprostředkovává tak konsolidaci paměti [5,69,118].

Zejména vystavení stresu v raném věku je dobře známým rizikovým faktorem pro vznik závislosti a náchylnost k relapsu [14,37,96,105,127]. Vyvíjející se mozek je zranitelnější vůči toxickým efektům expozice stresovým hormonům spojeným s prakticky každou formou zneužívání (psychického nebo fyzického), zanedbávání, chudobě nebo hlavním zdrojům "alostatické zátěže", která vede k dlouhodobým změnám mozku prostřednictvím dlouhodobé potenciace nebo deprese, posilování synapsí v amygdale a jejich oslabování v hipokampu, HPA ose a PFC (synaptická plasticita)[13,22,56,93,105,128].

5.2. Důsledky pro přenos výzkumu drogové závislosti na zvířatech na člověka

Většina studií v oblasti drogové závislosti využívá zvířecí modely hlodavců. Přestože však systémy mozku stresu a odměny jsou do značné míry společné pro lidi a zvířata, doposud se tyto konečné poznatky na člověka příliš nepromítly [137]. Jedním z důvodů může být to, že studie na zvířatech mají tendenci podceňovat, omezovat nebo jednoduše nezařazovat psychosociální stresory, které hrají rozhodující roli v lidské drogové závislosti [59]. Yoshimasu [150] upozorňuje na tři psychosociální stresory: právní regulace a společenské normy, které

mohou vyvolávat pocit viny nebo stigmatizaci; nižší socioekonomický status, nezaměstnanost nebo pracovní stres charakterizovaný nízkou kontrolou práce a vysokými nároky na práci, které vedou ke ztrátě nebo nedostatku přístupu k finančním zdrojům; a osamělost nebo konfliktní osobní vztahy s opačnými efekty než podpůrné sociální interakce. V této oblasti jedna velmi nedávná studie využívající hlodavce, kteří mají oficiální možnost volby mezi drogami a sociálními interakcemi, zjistila, že sociální odměna zabraňuje samoaplikaci drog a touze po nich bez ohledu na pohlaví, typ drog, dávku léku, podmínky tréninku, délku abstinence a dokonce i skóre závislosti [135].

Na základě úlohy stresu v lidské drogové závislosti je třeba v budoucím výzkumu v této oblasti zkoumat nejprve psychosociální faktory, aby byla zaručena ekologická validita [131]; Zadruhé zkoumat individuální rozlišnosti v citlivosti versus odolnosti vůči stresu (Al'Absi, 2018; [21,23,130]), včetně pohlavních rozdílů v mozkové reakci nebo neuroadaptacích na vystavení stresu a drogám, které by mohly ovlivnit riziko závislosti [7,8,103]. Jeví se například, že ženy častěji užívají drogy, aby regulovaly stres a negativní emoční stavy, než muži [136]. Zatřetí, budoucí výzkum by měl také zkoumat podobnosti mezi úlohou stresu u drogových závislostí a u nedrogových/behaviorálních závislostí, které se podobají některým neurobiologickým mechanismům popsaným u drogových závislostí [52,85].

5.3. Implikace pro intervence v oblasti drogové závislosti u lidí

Lepší pochopení klíčové role stresu v drogové závislosti poskytuje příležitost k efektivnějším intervencím a sociálním politikám, které zahrnují komplexní psychosociální hodnocení a přístup ke snižování stresu v širším sociálním kontextu [2,23,137,148].

Model závislosti jako onemocnění mozku ovládl směřování výzkumu, ale vedl ke špatné politice zaměřené na odstranění drog ze společnosti (válka proti drogám) nebo farmakologické léčbě "závislého" mozku, která má omezený úspěch a přispívá k nadměrné medikaci [124,134]. Většina těchto léků byla navíc vyvinuta před zavedením modelu onemocnění mozku a sestává ze substitučních léků (např. metadon), léků na zmírnění abstinčních příznaků nebo cravingu (např. klonidin u závislosti na opioidech) nebo léků antagonistů k prevenci relapsu (např. naltrexon; [54,77,137]). Celkově lze říci, že většina dostupných farmakologických léčebných postupů se zaměřuje na dopaminergní systém odměny namísto stresových mozkových systémů, které zůstávají u drogových závislostí velkou výzvou [79]. Léky k léčbě

závislosti na psychostimulancích, jako je kokain nebo amfetaminy, nebo k prevenci relapsu zůstávají výzvou.

Je zajímavé, že stres může vyvolat podobné dlouhodobé změny v mozku jako drogy. Klíčovými prvky úspěšné individuální léčby drogové závislosti u lidí proto může být kontrola stresu nebo redukce negativních emocí, práce se sociální podporou, fyzickým cvičením, řízením nepředvídaných událostí a alternativními posilovači pro hledání potěšení nebo zmírnění stresu, snížení rizika recidivy [112] a nejnověji léčbu pomocí mindfulness [104,138]. Kromě toho přibývá důkazů z kontrolovaných studií ve prospěch intervencí založených na snižování stresu a mindfulness [42,63,122]. Podle Web of Science je nejcitovanějším článkem v oboru "stres a závislost" přehled intervencí mindfulness od Creswella [30]. Neschopnost tolerovat nebo zvládat stres navíc předpovídá špatný vztah k léčbě u jedinců závislých na drogách [33,49]. V nedávné studii provedené Kayem, Bradfordem, Magruderem a Curtinem [68] hrál ústřední roli při přechodu od užívání drog k závislosti na nich nepředvídatelný stres, a je zdůrazněn význam stresu v léčbě závislostí. Intervence založené na stresu navíc mohou fungovat rozlišně při léčbě, a to tak, že místo zaměření na funkci amygdaly benefitují funkci PFC [3].

Na základě vlivu stresu na závislost se zdá, že se náš mozek vyvinul tak, aby byl náchylný k závislosti, pokud je vystaven intenzivnímu nebo chronickému stresu [40,48]. Proto je načase vnést do problematiky lidské drogové závislosti sociální kontext, a to jak pro účely prevence, tak intervence, a navrhnout sociální politiku založenou na snižování stresu, která by podporovala zdroje a příležitosti ke zvládnání životních nároků a zaručovala pečující prostředí [53,58,131]. Přístup k menšímu počtu takových zdrojů je spojen se zvýšenou náchylností ke škodlivému vlivu stresových životních událostí a nepříznivým důsledkům užívání drog [114]. Budoucí výzkum se musí opírat nejen o mozek, ale i o významnou roli psychosociálních faktorů a stresu v tom, jak se v sociálním kontextu vyvíjejí vztahy mezi mozkem a chováním.

Většina sociálních politik bohužel doposud neřeší stresové nebo nepříznivé sociální podmínky, v nichž drogová závislost vzniká, udržuje se nebo se prohlubuje [19], a zaměřuje se téměř výhradně na individuální farmakologickou léčbu po vzniku drogové závislosti [18].

Zdroje

[1] S.H. Ahmed, M. Lenoir, K. Guillem, Neurobiology of addiction versus drug use driven by lack of choice, *Curr. Opin. Neurobiol.* 23 (2013) 581–587.

[2] M. Al'Absi, Stress and addiction: when a robust stress response indicates resilience, *Psychosom. Med.* 80 (2018) 2–16.

- [3] E. Anthe, A change of mind, *Nature* 515 (2014) 185.
- [4] A.F. Arnsten, Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function, *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (2009) 410–422.
- [5] J.M. Barker, J.R. Taylor, T.J. De Vries, J. Peters, Brain-derived neurotrophic factor and addiction: pathological versus therapeutic effects on drug seeking, *Brain Res.* 1628 (2015) 68–81.
- [6] I. Bazov, O. Kononenko, H. Watanabe, V. Kuntić, D. Sarkisyan, M.M. Taqi, ... G. Bakalkin, The endogenous opioid system in human alcoholics: molecular adaptations in brain areas involved in cognitive control of addiction, *Addict. Biol.* 18 (2013) 161–169.
- [7] J.B. Becker, M.L. McClellan, B.G. Reed, Sex differences, gender and addiction, *J. Neurosci. Res.* 95 (2017) 136–147.
- [8] J.B. Becker, E.H. Chartoff, Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction, *Neuropsychopharmacology* 1 (2018) 1–18.
- [9] D. Belin, A. Belin-Rauscent, J.E. Murray, B.J. Everitt, Addiction: failure of control over maladaptive incentive habits, *Curr. Opin. Neurobiol.* 23 (2013) 564–572.
- [10] P. Belujon, A.A. Grace, Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216 (2011) 114–121.
- [11] C.W. Berridge, R.A. España, N.M. Vittoz, Hypocretin/orexin in arousal and stress, *Brain Res.* 1314 (2010) 91–102.
- [13] W.T. Boyce, M.B. Sokolowski, G.E. Robinson, Toward a new biology of social adversity, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2012) 17143–17148.
- [14] K. Bourzac, Rewiring the brain, *Nature* 522 (2015) 50–52.
- [16] B. Boutrel, L. de Lecea, Addiction and arousal: the hypocretin connection, *Physiol. Behav.* 93 (2008) 947–951.
- [17] S. Bowen, K. Witkiewitz, S.L. Clifasefi, J. Grow, N. Chawla, S.H. Hsu, ... M.E. Larimer, Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders: a randomized clinical trial, *J. Am. Med. Assoc. Psychiatry* 71 (2014) 547–556.
- [18] E.H. Bradley, H. Sipsma, L.A. Taylor, American health care paradox—High spending on health care and poor health, *QJM* 110 (2016) 61–65.
- [19] P. Braveman, S. Egerter, D.R. Williams, The social determinants of health: coming of age, *Annu. Rev. Public Health* 32 (2011) 381–398.
- [20] C.A. Bryce, S.B. Floresco, Perturbations in effort-related decision-making driven by acute stress and corticotropin-releasing factor, *Neuropsychopharmacology* 41 (2016) 2147.
- [21] T.W. Buchanan, W.R. Lovallo, The role of genetics in stress effects on health and addiction, *Curr. Opin. Psychol.* 27 (2018) 72–76.
- [22] J.T. Cacioppo, S. Cacioppo, J.P. Capitanio, S.W. Cole, The neuroendocrinology of social isolation, *Annu. Rev. Psychol.* 66 (2015) 733–767.
- [23] J.L. Cadet, Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications, *Mol. Neurobiol.* 53 (2016) 545–560.

- [24] D. Campos-Melo, D. Galleguillos, N.A. Sánchez, K. Gysling, M.E. Andrés, Nur transcription factors in stress and addiction, *Front. Mol. Neurosci.* 6 (2013) 44.
- [25] L.J. Chandler, J.T. Gass, The plasticity of extinction: contribution of the prefrontal cortex in treating addiction through inhibitory learning, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 46.
- [26] C. Chavkin, G.F. Koob, Dynorphin, dysphoria, and dependence: the stress of addiction, *Neuropsychopharmacology* 41 (2016) 373.
- [27] S.S. Ch'Ng, J. Fu, R.M. Brown, S.J. McDougall, A.J. Lawrence, The intersection of stress and reward: BNST modulation of aversive and appetitive states, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 87 (2018) 108–125.
- [28] S. Cohen, P.J. Gianaros, S.B. Manuck, A stage model of stress and disease, *Perspect. Psychol. Sci.* 11 (2016) 456–463.
- [29] S. Cohen, D. Janicki-Deverts, G.E. Miller, Psychological stress and disease, *J. Am. Med. Assoc.* 298 (2007) 1685–1687.
- [30] J.D. Creswell, Mindfulness interventions, *Annu. Rev. Psychol.* 68 (2017) 491–516.
- [31] E. Darcq, B.L. Kieffer, Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat. Rev. Neurosci.* 19 (2018) 499–514.
- [32] A. Danese, A.L. van Harmelen, The hidden wounds of childhood trauma, *Eur. J. Psychotraumatol.* 8 (1) (2017).
- [33] S.B. Daughters, J.M. Richards, S.M. Gorka, R. Sinha, HPA axis response to psychological stress and treatment retention in residential substance abuse treatment: a prospective study, *Drug Alcohol Depend.* 105 (2009) 202–208.
- [34] N. Dedic, A. Chen, J.M. Deussing, The CRF family of neuropeptides and their receptors - Mediators of the central stress response, *Curr. Mol. Pharmacol.* 11 (2018) 4–31.
- [35] A. Diamond, Executive functions, *Annu. Rev. Psychol.* 64 (2012) 135–168.
- [36] M. Diana, The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value, *Front. Psychiatry* 2 (2011) 64.
- [37] T.M. Duffing, S.G. Greiner, C.W. Mathias, D.M. Dougherty, Stress, substance abuse, and addiction, *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 18 (2014) 237–246.
- [38] J.B. Echouffo-Tcheugui, S.C. Conner, J.J. Himali, P. Maillard, C.S. Decarli, A. Beiser, R.S. Vasan, S. Seshadri, Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: the Framingham Heart Study, *Neurology* 91 (1) (2018).
- [39] S. Edwards, G.F. Koob, Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction, *Future Neurol.* 5 (2010) 393–410.
- [40] B.J. Everitt, T.W. Robbins, From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (2013) 1946–1954.
- [41] M.W. Feltenstein, R.E. See, The neurocircuitry of addiction: an overview, *Br. J. Pharmacol.* 154 (2008) 261–274.
- [42] E.L. Garland, M.O. Howard, Mindfulness-based treatment of addiction: current state of the field and envisioning the next wave of research, *Addict. Sci. Clin. Pract.* 13 (2018) 14.

- [43] O. George, M. Le Moal, G.F. Koob, Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems, *Physiol. Behav.* 106 (2011) 58–64.
- [44] O. George, G.F. Koob, L.F. Vendruscolo, Negative reinforcement via motivational withdrawal is the driving force behind the transition to addiction, *Psychopharmacology* 231 (2014) 3911–3917.
- [45] S. Ghosh, T.R. Laxmi, S. Chattarji, Functional connectivity from the amygdala to the hippocampus grows stronger after stress, *J. Neurosci.* 33 (2013) 7234–7244.
- [46] W.J. Giardino, L. de Lecea, Hypocretin (orexin) neuromodulation of stress and reward pathways, *Curr. Opin. Neurobiol.* 29 (2014) 103–108.
- [47] N.W. Gilpin, K. Misra, M.A. Herman, M.T. Cruz, G.F. Koob, M. Roberto, Neuropeptide Y opposes alcohol effects on gamma-aminobutyric acid release in amygdala and blocks the transition to alcohol dependence, *Biol. Psychiatry* 69 (2011) 1091–1099.
- [48] N.W. Gilpin, Brain reward and stress systems in addiction, *Front. Psychiatry. Addict. Disord.* 5 (2014) 79.
- [49] R.Z. Goldstein, N.D. Volkow, Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications, *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (2011) 652.
- [50] J. Goncalves, J. Martins, S. Baptista, A.F. Ambrosio, A.P. Silva, Effects of drugs of abuse on the central neuropeptide Y system, *Addict. Biol.* 21 (2015) 755–765.
- [51] A. Goodman, Neurobiology of addiction: an integrative review, *Biochem. Pharmacol.* 75 (2008) 266–322.
- [52] J.E. Grant, M.N. Potenza, A. Weinstein, D.A. Gorelick, Introduction to behavioral addictions, *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 36 (2010) 233–241.
- [53] J.A. Greene, J. Loscalzo, Putting the patient back together — social medicine, network medicine, and the limits of reductionism, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) 2493–2499.
- [54] M.K. Greenwald, Anti-stress neuropharmacological mechanisms and targets for addiction treatment: a translational framework, *Neurobiol. Stress* 9 (2018) 84–104.
- [55] C.L. Haass-Koffler, S.E. Bartlett, Stress and addiction: contribution of the corticotropin releasing factor (CRF) system in neuroplasticity, *Front. Mol. Neurosci.* 5 (2012) 91.
- [56] J.L. Hanson, B.M. Nacewicz, M.J. Sutterer, A.A. Cayo, S.M. Schaefer, K.D. Rudolph, ... R.J. Davidson, Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala, *Biol. Psychiatry* 77 (2015) 314–323.
- [57] A. Hassanbeigi, J. Askari, D. Hassanbeigi, Z. Pourmovahed, The relationship between stress and addiction, *Procedia Soc. Behav. Sci.* 84 (2013) 1333–1340.
- [58] M. Heilig, D.H. Epstein, M.A. Nader, Y. Shaham, Time to connect: bringing social context into addiction neuroscience, *Nat. Rev. Neurosci.* 17 (2016) 592.
- [59] A.I. Herman, K.N. Balogh, Polymorphisms of the serotonin transporter and receptor genes: susceptibility to substance abuse, *Subst. Abus. Rehabil.* 3 (2012)

49–57.

[60] T. Hildebrandt, R. Greif, Stress and addiction, *Psychoneuroendocrinology* 38 (2013) 1923–1937.

[61] M.J. Henckens, E.J. Hermans, Z. Pu, M. Joëls, G. Fernández, Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans, *J. Neurosci.* 29 (2009) 10111–10119.

[62] J. Hiser, M. Koenigs, The multifaceted role of ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision-making, social cognition, and psychopathology, *Biol. Psychiatry* 83 (2017) 638–647.

[63] B.K. Hölzel, J. Carmody, K.C. Evans, E.A. Hoge, J.A. Dusek, L. Morgan, R.K. Pitman, ... S.W. Lazar, Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala, *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 5 (2009) 11–17.

[64] B. Johnson, Addiction and will, *Front. Hum. Neurosci.* 7 (2013) 545.

[65] A.J. Jasinska, E.A. Stein, J. Kaiser, M.J. Naumer, Y. Yalachkov, Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38 (2014) 1–16.

[66] P. Kalivas, R. LaLumiere, L. Knackstedt, H. Shen, Glutamate transmission in addiction, *Neuropharmacology* 56 (2008) 169–173.

[67] H.C. Karoly, N. Harlaar, K.E. Hutchison, Substance use disorders: a theory-driven approach to the integration of genetics and neuroimaging, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1282 (2013) 71–91.

[68] J.T. Kaye, D.E. Bradford, K.P. Magruder, J.J. Curtin, Probing or neuroadaptations

to unpredictable stressors in addiction: translational methods and emerging evidence, *J. Stud. Alcohol Drugs* 78 (2017) 353–371.

[69] D.A. Kertes, S.S. Bhatt, H.S. Kamin, D.A. Hughes, N.C. Rodney, C.J. Mulligan, BDNF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma, *Clin. Epigenetics* 9 (2017) 68.

[70] H.S. Kim, D.C. Hodgins, Component model of addiction treatment: a pragmatic transdiagnostic treatment model of behavioral and substance addictions, *Front. Psychiatry* 9 (1) (2018).

[71] G.F. Koob, A role for brain stress systems in addiction, *Neuron* 59 (2008) 11–34.

[72] G.F. Koob, Brain stress systems in the amygdala and addiction, *Brain Res.* 1293 (2009) 61–75.

[73] G.F. Koob, The role of CRF and CRF-related peptides in the dark side of addiction, *Brain Res.* 1314 (2010) 3–14.

[74] G.F. Koob, Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 72.

[75] G.F. Koob, The dark side of emotion: the addiction perspective, *Eur. J. Pharmacol.* P. Ruisoto, I. Contador *Physiology & Behavior* 753 (2015) 73–87.

[76] G.F. Koob, Anti-reward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction, *Psychopharmacology* 234 (2017) 1315–1332.

[77] G.F. Koob, C.L. Buck, A. Cohen, S. Edwards, P.E. Park, J.E. Schlosburg, ... O. George, Addiction as a stress surfeit disorder, *Neuropharmacology* 76 (2014) 370–382.

- [78] G.F. Koob, M. Le Moal, Addiction and the brain anti-reward system, *Annu. Rev. Psychol.* 59 (2008) 29–53.
- [79] G.F. Koob, G.K. Lloyd, B.J. Mason, Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta Stone approach, *Nat. Rev. Drug Discov.* 8 (2009) 500–515.
- [80] G.F. Koob, J. Schulkin, Addiction and stress: an allostatic view, *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2018 Sep 15), <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.008> pii: S0149-7634(18)30218-5, [Epub ahead of print].
- [81] G.F. Koob, N.D. Volkow, Neurocircuitry of addiction, *Neuropsychopharmacology* 35 (2010) 217–238.
- [82] G.F. Koob, N.D. Volkow, Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis, *Lancet Psychiatry* 3 (2016) 760–773.
- [83] H. Krishnan, A.J. Sakharkar, T.L. Teppen, T.D. Berkel, S.C. Pandey, The epigenetic landscape of alcoholism, *Int. Rev. Neurobiol.* 115 (2014) 75–116.
- [84] O. Kruse, I.T. León, T. Stalder, R. Stark, T. Klucken, Altered reward learning and hippocampal connectivity following psychosocial stress, *NeuroImage* 171 (2018) 15–25.
- [85] D.J. Kuss, M.D. Griffiths, Social networking sites and addiction: ten lessons learned, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14 (2017) 13.
- [86] L.E. Kwako, G.F. Koob, Neuroclinical framework for the role of stress in addiction, *Chronic Stress* 1 (2017).
- [87] S. Lammel, B.K. Lim, R.C. Malenka, Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system, *Neuropharmacology* 76 (2014) 351–359.
- [88] K.E. Leonard, Perspective: beyond the neural circuits, *Nature* 522 (2015) 56.
- [89] A.I. Leshner, Addiction is a brain disease, and it matters, *Science* 278 (1997) 45–47.
- [90] N. Levy, Addiction is not a brain disease (and it matters), *Front. Psychiatry* 4 (2013) 24.
- [91] M. Lewis, Addiction and the brain: development, not disease, *Neuroethics* 10 (2018) 7–18.
- [92] M.D. Li, M. Burmeister, New insights into the genetics of addiction, *Nat. Rev. Genet.* 10 (2009) 225–231.
- [93] I. Rácz, Neuroplastic changes in addiction, *Front. Mol. Neurosci.* 6 (2014) 56.
- [94] J. Manzanares, D. Cabañero, N. Puente, M.S. García-Gutiérrez, P. Grandes, R. Maldonado, Role of the endocannabinoid system in drug addiction, *Biochem. Pharmacol.* 157 (2018) 108–121.
- [95] I. Maze, E.J. Nestler, The epigenetic landscape of addiction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216 (2011) 99–113.
- [96] G. Maté, Addiction: childhood trauma, stress and the biology of addiction, *J. Restor. Med.* 1 (2012) 56–63.
- [97] M. Mather, N.R. Lighthall, Risk and reward are processed differently in decisions made under stress, *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 21 (2012) 36–41.
- [98] I. Maze, E.J. Nestler, The epigenetic landscape of addiction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216 (2011) 99–113.
- [99] B.S. McEwen, The brain on stress: toward an integrative approach to brain, body,

- and behavior, *Perspect. Psychol. Sci.* 8 (2013) 673–675.
- [100] B.S. McEwen, P.J. Gianaros, Stress-and allostasis-induced brain plasticity, *Annu. Rev. Med.* 62 (2011) 431–445.
- [101] P. McGowan, A. Sasaki, A. D'Alessio, S. Dymov, B. Labonté, M. Szyf, G. Turecki, M. Meaney, Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associated with childhood abuse, *Nat. Neurosci.* 12 (2009) 342–348.
- [102] R. Mechoulam, L.A. Parker, The endocannabinoid system and the brain, *Annu. Rev. Psychol.* 64 (2013) 21–47.
- [103] M.R. Mitchell, M.N. Potenza, Importance of sex differences in impulse control and addictions, *Front. Psychiatry* 6 (2015) 24.
- [104] L.J. Moraes, M.B. Miranda, L.F. Loures, A.G. Mainieri, C.H.C. Mármora, A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions, *Psychol. Health Med.* 23 (2017) 1–18.
- [105] B. Myers, K.A. McLaughlin, S. Wang, C. Blanco, D.J. Stein, Associations between childhood adversity, adult stressful life events, and past-year drug use disorders in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC), *Psychol. Addict. Behav.* 28 (2014) 1117.
- [106] N.H. Naqvi, A. Bechara, The hidden island of addiction: the insula, *Trends Neurosci.* 32 (2009) 56–67.
- [107] J.L. Niehaus, N.D. Cruz-Bermúdez, J.A. Kauer, Plasticity of addiction: a mesolimbic dopamine short-circuit? *Am. J. Addict.* 18 (2009) 259–271.
- [108] D.J. Nutt, A. Lingford-Hughes, D. Erritzoe, P.R. Stokes, The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows, *Nat. Rev. Neurosci.* 16 (2015) 305.
- [109] S.C. Pandey, E.J. Kyzar, H. Zhang, Epigenetic basis of the dark side of alcohol addiction, *Neuropharmacology* 122 (2017) 74–84.
- [110] L.H. Parsons, Y.L. Hurd, Endocannabinoid signalling in reward and addiction, *Nat. Rev. Neurosci.* 16 (2015) 579.
- [111] J. Peters, P.W. Kalivas, G.J. Quirk, Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex, *Learn. Mem.* 16 (2009) 279–288.
- [112] N.M. Petry, Contingency management: what it is and why psychiatrists should want to use it, *Psychiatrist* 35 (2011) 161–163.
- [113] D. Porter, How did social medicine evolve, and where is it heading? *PLoS Med.* 3 (2006) e399.
- [114] C. Probst, M. Roerecke, S. Behrendt, J. Rehm, Socioeconomic differences in alcohol-attributable mortality compared with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Epidemiol.* 43 (2014) 1314–1327.
- [115] K.L. Preston, W.J. Kowalczyk, K.A. Phillips, M. Jobes, M. Vahabzadeh, J. Lin, M. Mezghanni, D.H. Epstein, Exacerbated craving in the presence of stress and drug cues in drug-dependent patients, *Neuropsychopharmacology* 43 (2018) 859–867.
- [116] C.W. Quaedflieg, L. Schwabe, Memory dynamics under stress, *Memory* 26 (2018) 364–376.
- [118] W. Renthal, E.J. Nestler, Epigenetic mechanisms in drug addiction, *Trends Mol. Med.* 14 (2008) 341–350.

- [119] T.E. Robinson, K.C. Berridge, The incentive sensitization theory of addiction: some current issues, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* 363 (2008) 3137–3146.
- [120] B. Roozendaal, B.S. McEwen, S. Chattarji, Stress, memory and the amygdala, *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (2009) 423–433.
- [121] S.J. Russo, D.M. Dietz, D. Dumitriu, J.H. Morrison, R.C. Malenka, E.J. Nestler, The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens, *Trends Neurosci.* 33 (2010) 267–276.
- [122] M. Sancho, M.D. Gracia, R.C. Rodríguez, N. Mallorquí-Bagué, J. Sánchez-González, J. Trujols, ... J.M. Menchón, Mindfulness-based interventions for the treatment of substance and behavioral addictions: a systematic review, *Front. Psychiatry* 29 (1) (2018).
- [123] S. Satel, S.O. Lilienfeld, Addiction and the brain disease fallacy, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 141.
- [124] G. Schumann, E. Loth, T. Banaschewski, A. Barbot, G. Barker, C. Büchel, ... H. Garavan, The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology, *Mol. Psychiatry* 15 (2010) 1128.
- [125] A. Serrano, L.H. Parsons, Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors, *Pharmacol. Ther.* 132 (2011) 215–241.
- [126] Y. Silberman, D.G. Winder, Emerging role for corticotropin releasing factor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis at the intersection of stress and reward, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 42.
- [127] R. Sinha, Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1141 (2008) 105–130.
- [128] G.M. Slavich, S.W. Cole, The emerging field of human social genomics, *Clin. Psychol. Sci.* 1 (2013) 331–348.
- [129] R.J. Smith, L.S. Laiks, Behavioral and neural mechanisms underlying habitual and compulsive drug seeking, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 87 (Pt A) (2018) 11–21.
- [130] S. Srinivasan, M. Shariff, S. Bartlett, The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 68.
- [131] S.D. Stonington, S.M. Holmes, H. Hansen, J.A. Greene, K.A. Wailoo, D. Malina, ... M.G. Marmot, Case studies in social medicine—Attending to structural forces in clinical practice, *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) (1958-196).
- [132] A. Thorsell, A.A. Mathé, Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders, *Front. Endocrinol.* 8 (2017) 178.
- [133] P. Trifilieff, D. Martinez, Kappa-opioid receptor signaling in the striatum as a potential modulator of dopamine transmission in cocaine dependence, *Front. Psychiatry* 4 (2013) 44.
- [134] W. van Dijk, M.J. Faber, M.A. Tanke, P.P. Jeurissen, G.P. Westert, Medicalisation and overdiagnosis: what society does to medicine, *Int. J. Health Policy Manag.* 5 (2016) 619–622.
- [135] M. Venniro, M. Zhang, D. Caprioli, J.K. Hoots, S.A. Golden, C. Heins, ... Y. Shaham, Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models, *Nat. Neurosci.*

- 21 (2018) 1520–1529.
- [136] T.L. Verplaetse, A.H. Weinberger, P.H. Smith, K.P. Cosgrove, Y.S. Mineur, M.R. Picciotto, ... S.A. McKee, Targeting the noradrenergic system for gendersensitive medication development for tobacco dependence, *Nicotine Tob. Res.* 17 (2015) 486–495.
- [137] T.L. Verplaetse, S.A. McKee, Targeting stress neuroadaptations for addiction treatment: a commentary on Kaye et al. (2017), *J. Stud. Alcohol Drugs* 78 (2017) 372–374.
- [138] N.D. Volkow, *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide*, DIANE Publishing, 2011.
- [139] N.D. Volkow, J.S. Fowler, G.J. Wang, R. Baler, F. Telang, Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction, *Neuropharmacology* 56 (2009) 3–8.
- [140] N.D. Volkow, G.F. Koob, A.T. McLellan, Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction, *N. Engl. J. Med.* 374 (2016) 363–371.
- [141] N.D. Volkow, M. Morales, The brain on drugs: from reward to addiction, *Cell* 162 (2015) 712–725.
- [142] N.D. Volkow, G.J. Wang, J.S. Fowler, D. Tomasi, F. Telang, Addiction: beyond dopamine reward circuitry, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108 (2011) 15037–15042.
- [143] G. Wand, The influence of stress on the transition from drug use to addiction, *Alcohol Res. Health* 31 (2008) 119.
- [144] S. Wee, G.F. Koob, The role of the dynorphin- κ opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse, *Psychopharmacology* 210 (2010) 121–135.
- [145] J.M. Wenzel, J.F. Cheer, Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling, *Neuropsychopharmacology* 43 (2018) 103–115.
- [146] C.E. Wilcox, J.M. Pommy, B. Adinoff, Neural circuitry of impaired emotion regulation in substance use disorders, *Am. J. Psychiatry* 173 (2016) 344–361.
- [147] R.A. Wise, G.F. Koob, The development and maintenance of drug addiction, *Neuropsychopharmacology* 39 (2014) 254.
- [148] A.F. Wolf, G. Felsen, How Public Health Policy Can Be Informed by Neuroscience, *Behavioural Public Policy*, 2017 (1-0).
- [149] World Health Organization, *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2018.
- [150] K. Yoshimasu, Psychosocial factors associated with substance-related disorders: three stratified dimensions, *J. Addict. Res. Theory* 6 (2013) 6–13.
- [151] P. Zanos, P. Georgiou, C. Weber, F. Robinson, C. Kouimtsidis, R. Niforooshan, A. Bailey, Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications, *Br. J. Pharmacol.* 175 (2018) 2809–2824.
- [152] Y. Zhou, F. Leri, Neuroscience of opiates for addiction medicine: from stress-responsive systems to behavior, *Prog. Brain Res.* 223 (2016) 237–251.
- [153] E.P. Zorrilla, M.L. Logrip, G.F. Koob, Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction, *Front. Neuroendocrinol.* 35 (2014) 234–244.
- [154] T.E. Robinson, B. Kolb, Structural plasticity associated with exposure to drugs of

abuse, *Neuropharmacology* 47 (2004) 33–46.

[155] A. Danese, S. Lewis, Psychoneuroimmunology of early life stress: The hidden wounds of childhood trauma? *42* (1) (2017) 99–114, <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>.

[156] A.J. Robison, E.J. Nestler, Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction, *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (11) (2011) 623–637, <https://doi.org/10.1038/nrn3111>.