

Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień

Basic mechanisms and theories of addictions

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Abstract – Substance dependence is a complex disorder of the central nervous system, characterized by the loss of control over drug seeking and drug taking and by the risk of relapses even after long period of abstinence. The most important features of addictive drugs are: tolerance, sensitization and the ability to induce reinforcing and rewarding effects. There have been many theories and hypotheses regarding the mechanism of drug dependence. According to the *incentive sensitization* concepts by Robinson and Berridge (1993) the addiction may have its source in a sensitization of neuronal circuits of the reward system mediating the drug *liking*, i.e. appetitive reactions aimed at contact with an addictive substance. Repeated drug use acquires greater and greater incentive value and become more and more attractive, and finally, controls appetitive behavior. According to the *allostasis* theory of addiction (Koob and LeMoal, 2001), the disorder involves an allostatic mechanism defined as a process maintaining the function of the reward system beyond the physiological frames. According to Di Chiara (2001) excessive dopamine-dependent associative learning may result in undue control over behavior by addictive substances. We postulate that drug addiction may involve a change in the mechanism of drive satisfaction (Kostowski, 2002). Dysfunction of drive satisfaction leads to the sustained activation related to the current drug-related drive, which blocks the operation of other drives. In effect, uncontrolled compulsive appetitive behavior (*drug seeking*) is released and dominates over behavior.

Key words: addiction, theories of substance dependence, dopamine, drives, motivation

Praca powstała w wyniku grantu zamawianego KBN – PBZ/033/P05/2000

Streszczenie – Mechanizm prowadzący do zmiany kontrolowanego używania i nadużywania środków uzależniających w stan niekontrolowanego uzależnienia jest przedmiotem wielu badań. Powstało wiele teorii i hipotez starających się wyjaśnić naturę uzależnienia. Zgodnie z koncepcją Robinsona i Berridge’a (1993) rozwój uzależnienia zależy od sensytyzacji neuronów układu nagrody, związanych z subiektywnym odczuciem dążenia do zdobycia substancji (*liking*). Pożądanie nagrody staje się w miarę używania substancji coraz silniejsze i dominuje nad zachowaniami apetytywnymi. Zgodnie z koncepcją Kooba i LeMoal (2001) uzależnienie związane jest ze stanem allostazy, czyli utrzymywania równowagi układu nagrody poza ramami fizjologicznymi. Z kolei Di Chiara (1999) uważa, że uzależnienie wynika z nadmiernego i nieprawidłowego procesu uczenia asocjacyjnego, w wyniku czego wzmocnienia wtórne (warunkowe) nadają kształt zachowaniom apetytywnym. Nasza własna koncepcja (Kostowski 2002) wiąże uzależnienie z dysfunkcją procesu zaspokojenia popędu. Utrzymuje się wówczas przetrwałe kompulsyjne zachowanie, związane z aktualnym popędem wywołanym substancją, zablokowane jest działanie innych popędów.

Słowa kluczowe: uzależnienia, teorie uzależnień, dopamina, popędy, motywacja

WPROWADZENIE

Uzależnienie (*ang. dependence, addiction*), rozumiane w szerokim pojęciu, obejmuje zarówno zależności od różnych substancji psychoaktywnych, jak też uzależnienia behawioralne (od gier, wyścigów, natrętnych zakupów, internetu itd.). Uzależnienie można określić jako nawracające zaburzenie obejmujące procesy psychiczne, ale również często wegetatywne i somatyczne. Zasadniczą cechą uzależnień od substancji psychoaktywnych jest utrata kontroli nad procesami zachowania popędowego, a więc nad dążeniem do kontaktu z substancją, kompulsywne jej poszukiwanie (*drug seeking*) i pobieranie (*drug taking*). Dla wielu uzależnionych osób proces chorobowy przebiega przewlekłe z nawrotami (*relapses*), pojawiającymi się nawet po bardzo długich okresach abstynencji.

Zasadniczy problem nurtujący badaczy i terapeutów stanowi pytanie: dlaczego (i w jaki sposób) kontrolowane używanie substancji przechodzi w trwały i nawracający stan uzależnienia, wymykający się spod kontroli i mogący całkowicie zdominować zachowania popędowe? Obecnie wiadomo, że zjawisko uzależnienia jest niewątpliwie związane z zaburzeniem układu nagrody, dotyczy ono jednak także innych ważnych układów funkcjonalnych mózgu – szczególnie emocjonalnego i funkcji poznawczych.

Liczne koncepcje i hipotezy starają się wyjaśnić naturę uzależnień i ich mechanizmy z różnych punktów widzenia, często wzajemnie się uzupełniających i zachodzących na siebie.

Aby przejść do ich omówienia należy krótko zastanowić się nad takimi pojęciami, jak nagroda, wzmocnienie, motywacje i popędy, a także nad problemami związanymi z sensytyzacją i tolerancją.

GLÓWNE POJĘCIA

Popędy, emocje i motywacja

Działania ukierunkowane na określony cel, realizowane są przez zwierzęta i ludzi za pomocą odruchów wrodzonych (instynktów) oraz zachowań popędowych. Znajdują się one pod wpływem popędów (*drives*), wewnętrznych źródeł działania, do którego dochodzi w wyniku pobudzenia pewnych struktur i układów w mózgu. Popędy uruchamiają różne formy aktywności organizmu, ukierunkowane na zaspokojenie określonej potrzeby biologicznej. Bindra określa aktywność nakierowaną na cel jako „zachowanie motywowane” (1). Powstawanie tego zachowania wyjaśnia działaniem wzmocnienia, a także „siły nawyku” (*habit strenght*), ciekawego pojęcia, które w mniej lub bardziej zmodyfikowanej formie, pojawia się w wielu koncepcjach dotyczących uzależnienia, np. w koncepcji Everitta i wsp. (2). Autorzy ci z utratą kontroli nad zachowaniem popędowym wiążą powstanie trwałego nawyku S–R (*stimulus–response*), wytworzonego przy udziale układów neuronalnych grzbietowego prądkowia (teoria ta będzie omówiona dalej).

Znaczenie szczególne dla rozwoju koncepcji uzależnień miała wysunięta przez Bindrę (3) teoria motywacji związanej z podniecią (*incentive motivation theory*). Według tego badacza „ośrodkowy stan motywacji” (*central motive state*) ma selektywny wpływ, zarówno aktywujący, jak i hamujący, na reakcje konsumacyjne (spełniające) i odruchy instrumentalne. Sygnały stanowiące podniecie mają szczególne znaczenie dla wzmocnienia zachowania.

Teoria uczenia się i motywacji – jedna z najciekawszych w historii psychologii – została opracowana przez Hulla (4). Zgodnie z tą teorią, popęd oznacza ogólny stan aktywujący (jest funkcją czysto dynamiczną) w odróżnieniu od nawyku (*habit*), który jest mechanizmem asocjacyjnym o silnie ukierunkowanym charakterze. Popędy determinowane są potrzebami, które wzbudzone są w stanach braku lub zakłócenia równowagi organizmu (rozumianej ogólnie jako homeostaza) (1).

Popęd to ogólny stan aktywujący, natomiast nawyk jest mechanizmem asocjacyjnym o silnie ukierunkowanym charakterze.

Wzmocnienie i nagroda

Zasadniczym procesem leżącym u podstaw uczenia się i powiązanych z nim zjawisk behawioralnych jest wzmocnienie i utrwalenie reakcji, zmierzających do osiągnięcia korzystnych dla organizmu czynników i sytuacji. Rozumiane w kategoriach behawioralnych, a ściślej instrumentalnych, wzmocnienie (*reinforcement*) jest mechanizmem, który nasila i utrwala zachowania apetytywne (poszukiwawcze), zmierzające do osiągnięcia kluczowego w tym łańcuchu, jakim jest działanie spełniające, czyli konsumacyjne (5). Zachowanie konsumacyjne polega na użyciu (wykorzystaniu)

zdobytej nagrody. (Pojęcie to pochodzi od łac. *consummare* – spełnić, czego nie należy mylić ze słowem *consumere* – spożywać.) W istocie spełnianie nie musi polegać tylko na spożywaniu „nagrody”. Może nim być, np. akt seksualny, ale też uzyskanie lepszej sytuacji w wyniku uniknięcia jakiegoś zagrożenia. Wzmocnienie może być pozytywne (wzmacniające zachowania apetytywne jako czynnik nagradzający, który organizm pragnie pozyskać) lub negatywne, polegające na działaniu bodźca awersyjnego, którego organizm uczy się unikać lub mu zapobiegać. Wzmacniane jest w tym przypadku zachowanie (reakcja) powodujące uniknięcie przykrego bodźca, sytuacji lub stanu organizmu. Najbardziej spektakularnym przykładem wzmocnienia pozytywnego jest reakcja instrumentalnego samodrażnienia mózgu, a wzmocnienia negatywnego – pobranie kolejnej dawki leku w celu zahamowania objawów zespołu abstynencyjnego.

Wzmocnienie zatem nie zawsze musi być nagrodą, natomiast nagroda jest zawsze wzmocnieniem.

Wzmocnienie nie zawsze musi być nagrodą, natomiast nagroda zawsze ma cechę wzmocnienia.

Substancje uzależniające mogą działać na zasadzie wzmocnienia pozytywnego, wywołując, np. stan dobrego samopoczucia (euforii), ale także redukując doznania awersyjne, np. lęk, dysfориę. Działają więc na zasadzie wzmocnienia negatywnego. Istnieją dowody przemawiające za tym, że oba typy wzmocnienia występują równocześnie lub w pewnej sekwencji w procesie prowadzącym do uzależnienia. W trakcie używania środka uzależniającego, który w fazie początkowej działa jako wzmocnienie pozytywne, powstają i narastają procesy przeciwstawne (są omówione dalej), ujawniające się szczególnie w okresach odstawienia (*withdrawal*), które organizm musi tłumić i kompensować dalszym pobieraniem substancji.

W okresie początkowym uzależnienie często indukowane jest przez pozytywnie wzmacniające działania leku, następnie zaczyna wiązać się ze wzmocnieniem negatywnym.

Ogólnie biorąc, wzmocnienie odnosi się do zachowań związanych z czynnościami odruchowymi (pawłowowskimi lub instrumentalnymi), podczas gdy pojęcie nagrody odnosi się do natury apetytywnej (a w kategoriach subiektywnych – hedonistycznej) danego bodźca (6). Badacze zajmujący się laboratoryjnymi modelami uzależnień przyjęli powszechnie (ale chyba z nadmiernym uproszczeniem), że samopodawanie instrumentalne (uzyskiwanie nagrody w wyniku wykonania określonej czynności, np. naciskania dźwigni) odnosi się do działania wzmacniającego, podczas gdy działanie nagradzające przejawia się np. w teście warunkowej preferencji miejsca (wybieranie przez zwierzęta tej części pomieszczenia, w której otrzymują substancję uzależniającą) (7).

Mechanizm wzmocnienia, obserwowanego np. w procesie warunkowania instrumentalnego, nie został dotychczas dostatecznie poznany. Jedną z najstarszych teorii,

proponowana przez Thorndike'a (5) postuluje, że w wyniku tzw. „prawa efektu”, zastosowanie nagrody po wykonaniu przez zwierzę reakcji instrumentalnej, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia w przyszłości tej samej reakcji w podobnych okolicznościach. Jest to właściwie klasyczne, przyjęte także obecnie, określenie wzmocnienia, nie wyjaśnia jednak jego fizjologicznej natury. Dokładniej sprawę stara się wyjaśnić teoria zaproponowana przez Hulla (4, 5). Zgodnie z tą teorią wzmocnienie wynika z osłabienia popędu w momencie reakcji konsumpcyjnej (co zostało najlepiej prześledzone na modelu odruchów eksperymentalnych wzmocnianych pokarmem). Teoria redukcji popędu doczekała się różnych modyfikacji i pod wieloma względami jest interesująca jako koncepcja mogąca pomóc w analizowaniu i próbach wyjaśnienia zjawiska uzależnienia. Można bowiem założyć, że upośledzenie mechanizmu redukcji popędu (w wyniku jego zaspokojenia) zaburza proces kontroli zachowania apetytywnego. Problem ten omówiony będzie dalej.

Teoria redukcji popędu ma także słabe punkty, nie wyjaśnia np. niektórych faktów doświadczalnych, wskazujących na to, że w pewnych sytuacjach popęd może nie ulegać zmniejszeniu, lecz przeciwnie – zwiększać się, np. w instrumentalnych odruchach opartych na popędzie ciekawości (5). Wiele faktów lepiej wyjaśnia (ale także w sposób niezupełnie zadowalający) teoria hedonistyczna przyjmująca, że mechanizm wzmocnienia polega na dostarczaniu, w wyniku wykonania reakcji instrumentalnej, bodźców o przyjemnym, pozytywnym emocjonalnym zabarwieniu. Przykładem może być szybkie opanowanie przez szczury reakcji instrumentalnych wzmocnianych substancją o atrakcyjnych walorach smakowych, nawet takich, które pozbawione są wartości odżywczych, np. roztworem sacharyny (5).

W mechanizmie wzmocnienia ważną rolę odgrywają – aktywacja ruchowa, redukcja popędu oraz subiektywne odczucie przyjemności.

Sensytyzacja

Sensytyzacja jest niezwykle ciekawym i pod wieloma względami zagadkowym zjawiskiem, mającym, zdaniem wielu badaczy, związek z procesem uzależnienia. Choć bywa obserwowana głównie w behawioralnych zwierzęcych modelach laboratoryjnych, to jednak pewne jej cechy mogą się pojawiać także u ludzi (patrz dalej). Nie jest zwykłym zjawiskiem farmakologicznym, ponieważ podlega silnej modulacji przez inne czynniki, szczególnie sygnały kontekstowe kojarzone z substancją psychoaktywną; tym mechanizmem niektórzy badacze starają się wyjaśnić naturę uzależnień. Dotyczy to w szczególności teorii „sensytyzacji zachęty” Robinsona i Berridge'a (8, 9–12), która będzie omówiona dalej.

Sensytyzacja, w przeciwieństwie do tolerancji, polega na stopniowym narastaniu działania niektórych substancji. Pojawia się w wyniku wielokrotnego, lecz przerywanego, podawania (z kolei tolerancja polegająca na stopniowym słabnięciu działania leku, rozwija się podczas podawania ciągłego). Sensytyzacja dotyczy w szcze-

gólności aktywacji ruchowej wywoływanej przez środki psychostymulujące, jak amfetamina, kokaina, metylfenidat, fencyklidyna, nikotyna, a także przez inne środki psychoaktywne, jak morfina i alkohol (9, 12,13). Związek sensytyzacji z uzależnieniami wynika z przekonania, że przynajmniej do pewnego stopnia, aktywacja motoryczna jest powiązana ze wzmacniającym i nagradzającym działaniem substancji i że za oba zjawiska mogą być odpowiedzialne te same układy neuronalne (14). Sensytyzację cechuje też niezwykła trwałość: raz wytworzona może utrzymywać się przez miesiące, a nawet lata, podobnie jak kompulsyjne zachowania powstałe w procesie uzależnienia (12).

Znaczenie sensytyzacji w działaniu wzmacniającym ilustruje doświadczenie, w którym wykazano nasilenie wzmacniającego działania kokainy u zwierząt, którym uprzednio biernie podawano ten narkotyk, lecz w sposób (przerywany, nie ciągły), wywołujący sensytyzację (15). Należy dodać, że można wywołać sensytyzację u zwierząt nie tylko w wyniku podawania leku przez eksperymentatora, lecz także w procesie czynnego, motywowanego „samopodawania” (*drug self-administration*), podczas którego zwierzę wykonuje reakcje, np. naciska na dźwignię, aby otrzymać dawkę narkotyku (16). Warto podkreślić, że podobnie jak rozwój uzależnienia, sensytyzacja jest zróżnicowana osobniczo. U niektórych zwierząt wytwarza się bardzo łatwo, inne są mniej lub bardziej odporne (9).

Zarówno uzależnienie, jak i sensytyzację charakteryzuje duża trwałość i wyraźne wahania indywidualne.

Sensytyzacja, jak wspomniano, nie jest wyłącznie zjawiskiem farmakologicznym, lecz w dużej mierze zależy od działania sygnałów płynących z otoczenia oraz od mechanizmu uczenia się. Przykładem może być sensytyzacja specyficznie związana z kontekstem. Jeśli testowanie zachowania zwierzęcia ma miejsce w innym otoczeniu, niż to, w którym otrzymywało uprzednio wielokrotnie substancję w celu wytworzenia sensytyzacji, to często jej skutek się nie ujawnia, mimo że niewątpliwie musiała się rozwinąć (17, 18). Sensytyzacja ujawnia się zatem szczególnie w tym otoczeniu i przy udziale tych sygnałów, z niego docierających, które towarzyszyły uprzedniemu podawaniu leków i zostały z nim skojarzone (19). Wyjątek może stanowić uzyskanie sensytyzacji przy zastosowaniu bardzo dużych dawek amfetaminy czy kokainy (10, 11). Ciekawe, że sensytyzację wywołać można nawet u zwierząt znajdujących się w narkozie (uśpieniu ogólnym). Jest zatem prawdopodobne, że jakkolwiek kontekst i wynikające z niego asocjacje (warunkowanie klasyczne, pawłowowskie) nie są absolutnie niezbędne do wytworzenia sensytyzacji, to jej ekspresja staje się szczególnie wyraźna przy udziale kontekstu i sygnałów warunkowych (19). Można też podejrzewać, że ta cecha sensytyzacji (jeśli przyjąć jej znaczenie w mechanizmie uzależnień) odgrywa ważną rolę w głodzie narkotykowym (*craving*).

Sensytyzacja jest silnie związana z kontekstem i sygnałami warunkowymi.

Znaczenie dopaminy w mechanizmie sensytyzacji

Wiele dowodów doświadczalnych wskazuje, że sensytyzacja procesów behawioralnych związana jest z procesami neuroadaptacyjnymi zachodzącymi w układzie dopaminergicznym mezolimbicznym i meзокorowym (określanym częściej wspólnym pojęciem układu mezolimbiczno-korowego, *mesocorticolimbic system*) (10–12, 20). Do tego faktu większość badaczy przywiązuje wielkie znaczenie, utożsamiając tego typu neuroadaptacje ze zmianami w układzie nagrody, leżącymi u podstaw zjawiska uzależnienia. Znaczenie uczenia asocjacyjnego, w szczególności powiązanego z neuroprzekaznictwem dopaminergicznym (i sensytyzacją procesu uwalniania dopaminy w tym układzie), w rozwoju uzależnień podkreśla Di Chiara (21–23). Zjawisko sensytyzacji w mechanizmie uzależnienia na pierwszy plan wysuwają także Robinson i Berridge (10–12) w swojej teorii „sensytyzacji zachęt”. Choć rozumowanie takie może wydawać się uproszczone, zbyt sprowadzające problem do zmian w mezolimbiczno-korowej neurotransmisji dopaminergicznej, znaczenie tego układu pozostaje wciąż w centrum zainteresowań badaczy. Szczególnie w aspekcie badań nad rolą tzw. „brzusznego prążkowie” (*ventral striatum*) i powiązanych z nim struktur w rozwoju różnych zaburzeń behawioralnych.

U podstaw sensytyzacji leżą niewątpliwie zmiany neuroadaptacyjne, dotychczas jednak nie udało się w zadowalającym stopniu zidentyfikować neuronalnych i molekularnych korelatów długotrwałych zmian behawioralnych. Na uwagę zasługują – zmniejszenie wrażliwości autoreceptorów dopaminergicznych, zmniejszenie stężenia białek regulacyjnych G_i , a w szczególności – zwiększenie ekspresji receptorów glutaminianergicznych AMPA na neuronach dopaminergicznych w obrębie brzusznej nakrywki śródmózgowia (VTA, *ventral tegmental area*) i zwiększenie ekspresji podjednostek GLUR1 (AMPA) i NMDAR1, co powoduje zwiększenie podstawowej aktywności neuronów (13, 24).

Układ nagrody a dopamina

Szczegółowe omówienie tego rozległego zagadnienia wykracza poza ramy niniejszego opracowania. W tym miejscu zostaną podane tylko niektóre najważniejsze, dotychczas poznane fakty, pomocne w omawianiu poszczególnych koncepcji dotyczących uzależnień.

Badania nad układem nagrody zapoczątkowane zostały odkryciem przez Oldsa i Milnera zjawiska samodrażnienia mózgu (*intracranial self-stimulation*, ICSS) (25). Konsekwencją poznania tego zjawiska, które stało się ważną metodą badawczą, było wprowadzenie innych technik, takich jak instrumentalne dożylnie samopodawanie leków (*intravenous self-administration*) (26) i instrumentalne różnicowanie sygnału substancji (*drug discrimination*) (27). Okazało się, że większość środków uzależniających (morfina, opioidy, amfetamina, kokaina, etanol, nikotyna) obniża próg ICSS. Należy podkreślić, że na to działanie narkotyków nie rozwija się tolerancja (28).

Znaczenie dopaminy i endogennych opioidów w mechanizmie nagradzającym ujawniły badania wskazujące, że antagoniści dopaminy (np. pimozyd, haloperidol, chlorpromazyna) podwyższają próg samodrażnienia oraz blokują wspomniane działanie morfiny lub kokainy. Wykazano też, że antagoniści opioidowi (nalokson) hamują wpływ amfetaminy i kokainy, co dowodzi znaczenia układu opioidowego w odczuwaniu nagród (28). Należy dodać, że po odstawieniu nikotyny, po długim okresie jej używania, występuje wyraźny wzrost progu ICSS (29), co może wskazywać na osłabienie funkcji układu nagrody. Ze zjawiskiem tym łączy się upośledzenie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego (30). Mechanizm ten może być przyczyną subiektywnego negatywnego odczucia (dysforii), pojawiającego się po odstawieniu substancji i przyczyną wystąpienia głodu oraz nawrotu.

W okresie odstawienia (withdrawal) środka uzależniającego dochodzi do osłabienia funkcji układu nagrody.

Większość substancji uzależniających zwiększa uwalnianie dopaminy z neuronów, szczególnie w układzie mezolimbiczno-korowym, ale także w układzie nigrostriatalnym. Uwalnianie dopaminy następuje jednak także podczas działania bodźców o charakterze negatywnym (choć wg niektórych badaczy w mniejszym stopniu niż bodźców apetytywnych, nagradzających – patrz 31), ma także związek z oddziaływaniem bodźców nowych, niespodziewanych oraz pod wpływem bodźców warunkowych zwiastujących nagrodę (22, 32). Jeżeli zapowiadane sygnałem warunkowym wzmocnienie nie następuje, uwalnianie dopaminy zmniejsza się co, jak wspomniano wyżej, może wiązać się z odczuciem negatywnym i anhedonią, charakterystyczną dla okresu odstawienia (32). O ile np. neurony obszaru VTA (lecz także istoty czarnej części zbitej) reagują aktywacją na nie sygnalizowane (nie przewidywane) bodźce nagradzające, o tyle w miarę rozwoju asocjacji sygnał–nagroda, reakcja ta przenosi się na bodźce warunkowe. Dopamina może zatem pełnić rolę swojego rodzaju sygnału uczenia i sygnału ewentualnego błędu, odgrywając istotną rolę w uczeniu się wartości motywacyjnej różnych bodźców.

Neurony dopaminergiczne układu mezolimbiczno-korowego reagują aktywacją na nagrody uprzednio nie przewidziane, następnie reakcja ta przenosi się na sygnały warunkowe.

Należy dodać, że wiele faktów podaje w wątpliwość bezpośrednią rolę dopaminy w subiektywnym odczuwaniu bodźców o zabarwieniu pozytywnym. Na przykład środki hamujące neuroprzekaznictwo dopaminergiczne, a także uszkodzenie za pomocą neurotoksyny (6-hydroksydopaminy) neuronów dopaminergicznych w mózgu – nie wpływają na odczuwanie atrakcyjnych słodkich pokarmów. Podobnie, podanie antagonistów receptorów dopaminergicznych (zarówno D-1, jak i D-2) nie wpływa na odczuwanie atrakcyjnego słodkiego smaku (33) oraz na wielkość spożycia pokarmów, natomiast osłabia reakcje związane ze stanem motywacyjnym głodu (34). Z

drugiej jednak strony, środki hamujące układ dopaminergiczny podwyższają próg elektrycznego samodrażnienia mózgu, co może świadczyć o zmniejszeniu wrażliwości układu nagrody.

Coraz bardziej popularna staje się także koncepcja, zgodnie z którą dopamina pełni szczególną rolę w procesie asocjacji bodźców pierwotnie obojętnych z bodźcami wzmacniającymi (niekoniecznie nagradzającymi) (35). W wyniku tego procesu bodźce obojętne nabierają znaczenia motywacyjnego, stając się wzmocnieniami wtórnymi, warunkowymi. W tym znaczeniu działanie dopaminy odnosi się bezpośrednio do zjawisk motywacyjnych, które mogą być nakierowane na zdobycie nagrody. Na podstawie takich właściwości dopaminy zostały skonstruowane niektóre koncepcje uzależnień, szczególnie teoria zaproponowana przez Di Chiare (21).

Problem roli dopaminy w mechanizmie uzależnienia znajduje się ciągle w centrum zainteresowania badaczy. Na obecnym etapie wiedzy, neurony dopaminergiczne układu mezolimbiczno-korowego odgrywają istotną rolę – nie tylko w aktywacji motorycznej i w subiektywnym odczuwaniu przyjemności (co do tego badacze są coraz bardziej sceptyczni), lecz także w czynnościach wyższego rzędu, włączając w to procesy poznawcze i pamięć (36, 37). Silne powiązanie układów uczenia się i pamięci z mechanizmem uzależnienia jest obecnie coraz bardziej wysuwane na pierwszy plan.

Dopamina: nagroda, motywacja i aktywacja ruchowa

Obecnie przedmiotem zainteresowania i dyskusji jest pytanie – dopamina: nagroda czy motywacja i uczenie się? W ostatnich kilkunastu latach badania koncentrują się na motywacyjnej roli dopaminy, a także na jej znaczeniu w procesie uczenia asocjacyjnego. Warto przypomnieć, że rozważania o jej roli w uzależnieniach początkowo skupiały się na zagadnieniu aktywacji motorycznej. Wise i Bozarth (14) podkreślali, że cechą wspólną środków uzależniających jest ich zdolność indukowania aktywności psychomotorycznej i że ta właściwość ma ścisły związek z pozytywnie wzmacniającym działaniem tych substancji. Pierwsze sugestie na temat wyjątkowej roli dopaminy w działaniu bodźców nagradzających wysunął Wise (38), wykazując hamujący wpływ neuroleptyków na odruchy instrumentalne, wzmacniane naturalnymi nagrodami (a także wpływ neuroleptyków na próg elektrycznego samodrażnienia mózgu). Wkrótce jednak zrewidował swój pogląd, gdy okazało się, że neuroleptyki hamują działanie wzmocnień warunkowych (wzmocnień wtórnych) (34, 39, 40). Skierowało to zainteresowanie badaczy na rolę dopaminy w procesach motywacyjnych oraz uczenia asocjacyjnego. Znalazło to odbicie, w omówionej w dalszej części artykułu, zarówno teorii „sensytyzacji zachęty”, jak i teorii „zaburzenia uczenia asocjacyjnego”.

Środki uzależniające nasilają uwalnianie dopaminy w pewnych strukturach mózgu, w tym w docelowych strukturach neuronów układu mezolimbiczno-korowego (zwłaszcza w jądrze półleżącym) (23). Zagadnienia te będą poruszone dalej. W świetle obecnej wiedzy wiemy jednak, że problem jest bardziej złożony i nie można go

ograniczać tylko do zjawiska aktywacji i uwalniania dopaminy. Mechanizm aktywujący pozostaje jednak ważny, choćby ze względu na poznane połączenia między strukturami limbicznymi a strukturami ruchowymi układu pozapiramidowego. Na przykład projekcja zstępująca jądra półleżącego przegrody dociera do gałki bladej i istoty szarej pnia. Impulsy płynące z układu limbicznego, a więc impulsy rozumiane w kategoriach motywacyjnych, docierają do jądra półleżącego, które poprzez połączenia ze strukturami ruchowymi uruchamiają mechanizmy motoryczne.

Należy dodać, że zarówno dopamina, jak i różne środki dopaminergiczne mogą być „samopodawane” przez zwierzęta do jądra półleżącego przegrody, lecz nie do innego równie bogato unerwionego dopaminergicznie obszaru, jakim jest jądro ogołniste (*nucleus caudatus*), związane wyraźnie ze sferą ruchową (41).

Jak obecnie wiadomo, zarówno sfera emocjonalno-motywacyjna, jak i ruchowa zaangażowane są w mechanizmy wzmocnienia i nagrody. Nie ulega wątpliwości, że wytworzenie się zachowań kompulsyjnych i powstanie nawrotów wymaga udziału odpowiednio aktywowanego komponentu ruchowego.

W tym więc sensie między motywacją i aktywacją istnieje nierozłączne współdziałanie.

Neuroanatomia układu nagrody

Rozważając neuroanatomiczne podłoże układu nagrody, należy wymienić przede wszystkim, wspomniany już, system neuronów mezolimbiczno-korowych z obszarem brzuszyną nakrywką (VTA) i jądrem półleżącym przegrody (*nucleus accumbens*), a także ciało migdałowe oraz korę czołową i limbiczną (42, 43, 44). Można wyodrębnić dwie grupy struktur związanych bezpośrednio i pośrednio z układem nagrody. Pierwsza, reprezentowana głównie przez układ mezolimbiczny i ciało migdałowe oraz struktury tzw. „rozszerzonego jądra migdałowego” (*extended amygdala*), reguluje procesy wzmocnienia i procesy motywacyjne, związane z fazą odstąpienia. Druga – integruje korę czołową z korą zakrętu obręczy i ma związek funkcjonalny z kręgiem prążkowie–gałka blade–wzgórze i odpowiada za rozwój zachowań kompulsyjnych (43, 45, 46, 47). Warto zwrócić uwagę na badania kliniczne, w których metodami neuroobrazowania wykazano aktywację obszaru korowo-prążkowiowo-wzgórzowego u osób uzależnionych w okresie intensywnego głodu, a także w zespołach obsesyjno-kompulsyjnych (37, 48).

W obrębie jądra półleżącego wyróżnia się dwa obszary – rdzeń (*core*) oraz powłokę (*shell*). Obszar pierwszy ma liczne połączenia z jądrami podstawy, przez co związany jest ze sferą ruchową, podczas gdy drugi, wchodzący w skład wspomnianego rozszerzonego ciała migdałowego – ze sferą motywacyjną i reakcjami autonomicznymi.

PRZEGLĄD KONCEPCJI I HIPOTEZ WYJAŚNIAJĄCYCH NATURĘ UZALEŻNIEŃ

Teoria „sensytyzacji zachęć” Robinsona i Berridge’a

Ta szeroko obecnie cytowana w literaturze teoria tłumaczy podłoże kompulsyjnego dążenia osoby uzależnionej do ponawiania kontaktu ze środkiem uzależniającym i do jego zażywania. Można ją syntetycznie ująć w sposób następujący (10–12):

a) Środki uzależniające wywołują długotrwałe zmiany w organizacji funkcji mózgu.

b) Zmiany te są związane z sensytyzacją układu nagrody.

c) Szczegółnej sensytyzacji podlegają nie te elementy układu nagrody, które są związane z bezpośrednim subiektywnie przyjemnym, pozytywnym odczuciem nagrody („lubienie”, *liking*), lecz te związane z pożądaniem nagrody („chcenie”, *wanting*).

A zatem zasadniczy mechanizm charakteryzujący uzależnienie to sensytyzacja tych układów neuronalnych, które są odpowiedzialne za zachowania motywacyjno-popędowe. Ich nadmierna aktywacja prowadzi do przymusowych zachowań apetytywnych, nakierowanych na kontakt z narkotykiem, może też być odpowiedzialna za zjawisko nawrotów. W pewnym stopniu uzupełnieniem tej teorii jest, omówiona dalej, a odnosząca się już bezpośrednio do mechanizmów warunkowania, koncepcja Everitta i wsp. (2). Zgodnie z tą koncepcją uzależnienie rozwija się wówczas, gdy w miejsce poddającej się kontroli asocjacji reakcja–nagroda (R–O, *response–outcome*), tworzy się stabilna reakcja nawykowa związana z asocjacją sygnał–reakcja (S–R, *stimulus–response*).

Dowody doświadczalne, popierające koncepcję „sensytyzacji zachęć”, wciąż nie są do końca przekonujące. Wiadomo bowiem, że zjawisko sensytyzacji, rozwijające się np. w wyniku podawania amfetaminy, dotyczy szczególnie procesów motorycznych, takich jak pobudzenie aktywności ruchowej i stereotypie. Są jednak pewne dowody wskazujące na powstanie sensytyzacji, dotyczącej nie tylko aktywności ruchowej, lecz także działań wzmacniających i nagradzających. Na przykład wcześniejsze podawanie szczurom amfetaminy lub nikotyny, predysponuje je do instrumentalnego samopodawania kokainy (49), nasila również nagradzające działanie kokainy, określane za pomocą testu warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*) (50). Podobnie, poprzednie podawanie alkoholu ułatwia wytworzenie warunkowej preferencji miejsca przy użyciu niewielkich dawek alkoholu (niepublikowane wyniki pracy autora – przyp. red.). Należy dodać, że uprzedni kontakt ze środkiem uzależniającym nasila reakcje poszukiwania tej substancji i gotowość do powtarzania tych reakcji (51). Sugeruje to związek rozwoju sensytyzacji z zachowaniami popędowymi, charakterystycznymi dla procesu uzależnienia (12).

Neuronalnym substratem zmian w zachowaniu, które postuluje teoria „sensytyzacji zachęć” jest, według jej autorów, dopaminergiczny układ mezolimbiczno-korowy. Wiele dowodów doświadczalnych przemawia za jego udziałem w rozwoju sensytyzacji behawioralnej (10, 13, 20). Układ ten ma również znaczenie we wzmacniających, a także przynajmniej do pewnego stopnia, nagradzających działaniach

leków i „zachęt” naturalnych (14, 47, 52). Poznano wiele zmian neuroadaptacyjnych rozwijających się w tym układzie na poziomie zarówno pre- jak i postsynaptycznym. Przykładem zmian pierwszego typu może być długotrwałe nasilenie uwalniania dopaminy w prążkowie i jądrze półleżącym u zwierząt, u których stwierdzono rozwój sensytyzacji na działanie amfetaminy (10, 53). Przykładem adaptacji postsynaptycznych jest zwiększenie wrażliwości receptora D_1 oraz zmniejszenie wrażliwości receptorów glutaminianergicznym w jądrze półleżącym (20).

Sensytyzacja, wywołana podawaniem amfetaminy i kokainy, wiąże się również z adaptacyjnymi zmianami morfologicznymi w niektórych obszarach mózgu. Wykazano, że długotrwałe, przerywane podawanie tych narkotyków prowadzi do wydłużenia dendrytów komórek piramidowych kory czołowej oraz niektórych grup komórek w jądrze półleżącym, gdzie stwierdzono także zwiększenie liczby kolców dendrytycznych. W trakcie sensytyzacji może więc dochodzić do zmian w organizacji morfologicznej połączeń synaptycznych w układzie nagradzającym. Można sądzić, że ta forma plastyczności, wywołana doświadczeniem określonych bodźców, ma znaczenie w rozwoju sensytyzacji (54).

Zjawisko sensytyzacji stosunkowo dobrze zostało zbadane w doświadczeniach na zwierzętach; wykazanie tego zjawiska u ludzi, szczególnie w aspekcie procesu uzależnienia, jest wciąż problematyczne. Jest to słaby punkt teorii „sensytyzacji zachęt”, wykazanie podobnych zmian w mózgu osób uzależnionych ma bowiem decydujące znaczenie dla jej wiarygodności. Kilka spostrzeżeń zasługuje jednak na uwagę, są one przytaczane jako dowód, przemawiający za udziałem sensytyzacji w procesie uzależnienia u ludzi. Wskazuje się, na przykład, na progresywne i długotrwałe zwiększenie działań psychostymulujących i psychomimetycznych amfetaminy i kokainy (55, 56, 57). Wykazano sensytyzację ogólnej aktywności motorycznej (mierzoną np. prędkością i dynamiką mowy czy częstością mrugania) w trakcie podawania amfetaminy grupie ochotników (58, 59). Udało się także wykazać, że u tych kokainistów, u których rozwinęła się sensytyzacja, częściej i łatwiej występują nawroty.

Podsumowaniem omawianej teorii jest stwierdzenie, że – wskutek sensytyzacji określonych układów neuronalnych, związanych z motywacyjno-popędowym aspektem oddziaływania substancji uzależniających, a także nagród naturalnych – substancje te w miarę podawania stają się coraz bardziej atrakcyjnym obiektem poszukiwania. Nie chodzi zatem, co podkreślano uprzednio, o sensytyzację mechanizmu działań nagradzających, od którego zależy subiektywne odczuwanie przyjemności, lecz tego, związanego z dążeniem do poszukiwania i kontaktu z nagrodą. Narasta jej walor „zachęcający” (*drug wanting*) i gotowość do nawrotów kompulsyjnych zachowań nakierowanych na kontakt z nagrodą. Samo subiektywne odczuwanie nagrody nie wzrasta i nawet staje się względnie słabsze. Następuje rozdzwiek między subiektywnym odczuwaniem nagrody a chęcią jej poszukiwania i zdobywania.

W wyniku narastającej sensytyzacji komponentu układu nagrody, związanego z „zachętami”, mogą pojawiać się odpowiednie reakcje behawioralne, nawet w nieobecności sygnałów nagradzających i różnorodnych wzmocnień warunkowych, jako proces niezależny od świadomości.

Podczas rozwoju uzależnienia narasta rozdziwien między subiektywnym odczuwaniem nagród (liking) a pożądaniem ich zdobywania (wanting).

Omówiona teoria w atrakcyjny sposób stara się wyjaśnić podstawowy problem uzależnień, jakim jest utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi. Ma jednak i słabe punkty, w szczególności uwypukla rolę sensytyzacji, a więc zjawiska, którego związek z mechanizmem uzależnień u ludzi wciąż nie został przekonująco wykazany. Zakłada także, że sensytyzacja dotyczy dość nieokreślonego „sub-komponentu” układu nagrody, związanego nie tyle z subiektywnym odczuwaniem przyjemności, ile z pożądaniem – dążeniem do poszukiwania i zdobywania nagrody.

Trzeba podkreślić, że komórkowe i molekularne podłoże proponowanych zmian o charakterze sensytyzacji, rozumianych w kategoriach neuroadaptacji, jest wciąż bardzo słabo poznane.

Z krytyką teorii Robinsona i Berridge’a wystąpił ostatnio Kornetsky (28) na podstawie wyników badań prognozy samodrażnienia elektrycznego mózgu. Jak wiadomo, większość środków uzależniających obniża próg samodrażnienia, co może dowodzić zwiększenia wrażliwości układu nagrody, a więc zwiększenia subiektywnie pozytywnego (*liking*) odczuwania bodźca (jeśli przyjąć, że zwierzę odczuwa go w kategoriach subiektywnych). Zgodnie z teorią „sensytyzacji zachęty”, w miarę podawania substancji psychoaktywnej, odczuwanie to nie powinno rosnać, sensytyzacja ma bowiem dotyczyć innego elementu układu nagrody, związanego z pożądaniem (*wanting*). Okazało się jednak, że w miarę podawania szczurom morfiny zwiększa się raczej jej działanie nagradzające, co wyraża się postępującym obniżaniem prognozy elektrycznego samodrażnienia.

Wzmocnienie negatywne jako mechanizm uzależnienia (Baker i wsp. 2004)

Wśród wielu teorii i hipotez dotyczących uzależnienia, ta zaproponowana przez Bakera i wsp. (60) jest chyba najbardziej przeciwstawna w stosunku do teorii Robinsona i Berridge’a. Powraca ona do dawniejszych koncepcji podkreślających rolę wzmocnienia negatywnego i do propozycji, że uzależnienie jest wynikiem dążenia do przeciwdziałania awersyjnym symptomom zespołu abstynencyjnego (61–64). O ile jednak autorzy dawniejszych koncepcji doznania negatywne utożsamiali przede wszystkim z dolegliwościami somatycznymi, związanymi z uzależnieniem fizycznym, o tyle nowsze interpretacje kładą większy nacisk na negatywne stany emocjonalne. Przykładem szczególnie miarodajnym i reprezentatywnym jest (omówiona w dalszej części artykułu) teoria procesów przeciwstawnych Solomona (65–68). Podobnie do Wiklera, Solomon uważa, że zasadniczym mechanizmem motywacyjnym indukującym nawrót, a więc ponowne użycie substancji – jest wzmocnienie negatywne.

Ważnym mechanizmem motywacyjnym indukującym nawrót jest wzmocnienie negatywne.

Zasadniczy postulat teorii Bakera i wsp. (60) to uznanie, że motywem używania substancji uzależniających jest uniknięcie doznań negatywnych. W ciągu kolejnych cykli używania substancji i następujących okresów abstynencji, organizm zaczyna podświadomie reagować na sygnały zwiastujące doznania negatywne, w wyniku czego powstaje głód narkotykowy prowadzący do nawrotu. Jakkolwiek autorzy teorii zgadzają się, że bezpośrednie działanie substancji ma silny wpływ motywacyjny, niezależny od wzmocnienia negatywnego, podkreślają z naciskiem, że większość współczesnych koncepcji nie docenia rangi wzmocnienia negatywnego. Zwracają uwagę, że wspólną cechą zespołów abstynencyjnych, wywoływanych przez różne substancje uzależniające, jest negatywny, awersyjny stan emocjonalny i że ten stan jest motorem zjawiska nawrotu. Na poparcie tego stwierdzenia dodają, że zgodnie z wieloma doniesieniami, osoby uzależnione najczęściej jako przyczynę nawrotu podają uczucie silnego dyskomfortu (63, 69).

Podobnie jak autorzy innych teorii, Baker i wsp. (60) próbują określić podłoże neuroanatomiczne negatywnych stanów emocjonalnych, związanych przyczynowo z uzależnieniami. Uwagę przyciąga struktura ciała migdałowatego, którego rola w powstawaniu negatywnych emocji, takich jak lęk i dysforia, była wielokrotnie opisywana (70, 71). Objawy wzmoczonej czynności ciała migdałowatego, głównie jądra podstawno-bocznego (*basolateral amygdala*), wykrywano u chorych na depresję, a także u osób uzależnionych w fazie zespołu abstynencyjnego (72). Można też sądzić, że procesy negatywne mają wpływ na motywacje, związane ze wzmocnieniami pozytywnymi i zachętami, ciało migdałowe posiada bowiem połączenia z jądrem półleżącym (61).

Teorie przypisujące decydującą rolę wzmocnieniom negatywnym w powstawaniu uzależnienia, spotkały się w ciągu ubiegłych kilkunastu lat z poważną krytyką (11, 12, 73, 74). Jej podstawą stały się znane fakty, takie jak wywoływanie nawrotu podaniem małej dawki substancji lub prezentacją warunkowych sygnałów (wzmocnień warunkowych), czyli sygnałów uprzednio kojarzonych z substancją (74). Trzeba jednak zauważyć, że sygnały te mogą kojarzyć się także z negatywnymi procesami przeciwstawnymi, powstającymi w związku z działaniem substancji, dowód ten nie jest więc zbyt przekonujący.

Wzmocnienia, zachowania impulsywne i kompulsyjne a uzależnienia

Odpowiadając na dylemat: wzmocnienie pozytywne czy negatywne, najśluszniej chyba jest uznać, przynajmniej przy obecnym stanie wiedzy, że oba typy wzmocnień mają istotne znaczenie i nadawanie jednemu z nich wyłączności nie jest uzasadnione. Można się przy tym zgodzić, że proces wzmocnienia pozytywnego może mieć (przynajmniej w wielu wypadkach) decydujące znaczenie w okresie początkowym uzależnienia, natomiast do jego utrwalenia i nawrotów w znacznej mierze przyczyniają się procesy wzmocnienia negatywnego.

W początkowym okresie rozwoju uzależnienia decydujące znaczenie ma wzmocnienie pozytywne. Do utrwalenia uzależnienia i nawrotów w decydującym stopniu przyczynia się natomiast wzmocnienie negatywne.

Interesująco – w aspekcie zachowań impulsywnych i kompulsyjnych – rolę wzmocnienia przedstawia Koob (42). Z punktu widzenia psychiatrycznego w zjawisku uzależnienia widoczne są zasadniczo dwa typy zaburzeń kontroli zachowania – zachowania impulsywne (*impulse control disorders*) oraz zachowania kompulsyjne (*compulsive disorders*). W pierwszym zaburzeniu narasta pobudzenie (*arousal*) i napięcie, które jest łagodzone samym aktem impulsywnym. W drugim – pojawiają się nawracające, nękające myśli obsesyjne wywołujące lęk i stres, który może być zmniejszony zachowaniem kompulsyjnym. W procesie uzależnienia zaburzenia o typie zachowań impulsywnych mogą być związane przede wszystkim z oddziaływaniami wzmocnień pozytywnych (euforia, uczucie zadowolenia), podczas gdy wzmocnienia negatywne łączą się raczej z oddziaływaniami zachowań kompulsyjnych (42, 47).

Teoria procesów przeciwstawnych (Solomon i Corbitt, 1974)

Już dawno dysponowano dowodami, że w układzie nerwowym, w wyniku oddziaływania substancji psychotropowych, rozwijają się reakcje i procesy przeciwstawne (75). Odzwierciedleniem tych procesów, nakierowanych przeciwstawnie do działania substancji i dążących do utrzymania homeostazy, są np. objawy zespołu abstynencyjnego. Powstanie procesów przeciwstawnych może dotyczyć nie tylko działania substancji psychoaktywnych, ale wszelkich bodźców, zarówno o charakterze nagradzającym, jak i awersyjnym. Obecnie to zagadnienie jest poznane dokładniej. Na podstawie znajomości cyklu złożonych zaburzeń, które wywołują substancje uzależniające, zaproponowano kilka teorii i koncepcji uzależnień, takich jak teoria procesów przeciwstawnych (*opponent process theory*, 65–68) czy teoria allostazy (42, 43).

Zwraca się uwagę, że już pojedyncze dawki substancji psychoaktywnych (np. heroiny czy kokainy) wywołują zmiany przeciwstawne – w tych samych strukturach mózgu, które związane są z pierwotnym, „wyjściowym” działaniem substancji (68). Teoria procesów przeciwstawnych, dotycząca ogólnie procesu motywacji (*opponent process theory of acquired motivation*, 5), doskonale pomaga w interpretacji działania substancji psychoaktywnych. Zakłada, że wszelkie stany afektywne, związane z działaniem substancji uzależniających, a także innych bodźców wzmocniających – zarówno pozytywnych, jak i awersyjnych – indukują określone kontrreakcje, a więc działania przeciwstawnie nakierowane i redukujące intensywność działającego bodźca. W wyniku tego procesu wytwarza się cykl „samonapędzający”, w którym środek nagradzający wywołuje procesy, wymagające zrównoważenia podaniem kolejnej dawki. Dążenie do zachowania homeostazy jest przecież zasadniczym działaniem procesów fizjologicznych.

Neuronalne podłoże procesów przeciwstawnych jest intensywnie analizowane w wielu laboratoriach, lecz wiedza na ten temat wciąż niewielka. Niektóre procesy można zaobserwować po odstawieniu substancji podawanych długotrwale – zarówno biernie przez eksperymentatora, jak i w procesie czynnego, dobrowolnego samopodawania przez zwierzęta. Obecnie wiemy jednak, że czynne, motywowane samo-

podawanie i podawanie bierne, bez istnienia relacji między sygnałem i zachowaniem (*contingency*), mogą często wywoływać odmienne, nawet przeciwstawne zmiany neuroadaptacyjne. To oczywiście komplikuje, a nawet podaje w wątpliwość interpretację rezultatów wielu eksperymentów i skłania do wniosku, że miarodajne wyniki badań nad neurobiologią uzależnień muszą wpływać z zastosowania właściwych modeli behawioralnych.

Zmiany w procesach neuroprzebieżności, mogące mieć związek z omawianymi „procesami przeciwstawnymi”, zaobserwowano np. w wyniku przewlekłego podawania kokainy. Dotyczą one struktur mózgu, którym przypisuje się znaczącą, jeśli nie decydującą, rolę w działaniu bodźców wzmacniających, a także w subiektywnym, m.in. nagradzającym ich odczuwaniu. Chodzi tu głównie o obszar „rozszerzonego” jądra migdałowego (*extended amygdala*), obejmujący część jądra pożącego (powłokę), centralne jądro migdałowe (*central nucleus of the amygdala*) i jądro prążka krańcowego (*bed nucleus of the stria terminalis*). Zmiany, które budzą szczególne zainteresowanie polegają na spadku zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy i serotoniny w jądrze pożąłym, a także na zwiększeniu stężenia kortykoliberyny (CRH, *corticotropin releasing hormone*) w centralnym jądrze migdałowatym. Kortykoliberyna, poza znanymi właściwościami hormonalnymi, polegającymi na stymulacji wydzielania hormonów przedniego płata przysadki, ma silne działania psychotropowe, m.in. nasila lęk i reakcje depresyjne.

Interesująca i twórcza koncepcja „procesów przeciwstawnych” wymaga więc dalszych badań, szczególnie nad neuronalnym i molekularnym podłożem tych procesów.

Teoria allostazy (Koob i LeMoal, 1997)

Ta szeroko nakreślona teoria (42, 43, 45–47), przeciwstawia się koncepcjom redukcjonistycznym, starając się określić mechanizm uzależnienia w sposób kompleksowy i integracyjny. Łączy wiele postulatów zawartych w innych teoriach, a w szczególności nadaje duże znaczenie procesom przeciwstawnym.

Zgodnie z teorią allostazy uzależnienie rozwija się w spiralnym cyklu zmian, prowadzących do rozregulowania układu nagrody i ustalenia równowagi poza granicami homeostazy. Dochodzi do tego w wyniku działania wielu czynników, w tym wzmocnień wtórnych i mechanizmów stresowych, prowadzących do zmian neuroadaptacyjnych. Szczególne znaczenie mają procesy przeciwstawne, których naturalną rolą jest przeciwdziałanie nadmiernemu, długotrwałemu stymulowaniu tego układu. W wyniku narastających zaburzeń, wspomniane procesy zmieniają stan równowagi układu nagrody i w miejsce stanu homeostazy – powstaje stan allostazy. Można ten stan zdefiniować jako proces utrzymujący stabilność układu nagrody, gdzie punkt nastawienia (*set point*) ulega przesunięciu. Wynika to z niemożności powrotu negatywnie zabarwionych stanów przeciwstawnych do poziomu homeostatycznego. Allostaza jest więc pozornym stanem równowagi, ustalającym się poza ramami fizjologicznymi.

Uzależnienie rozwija się w wyniku złożonego cyklu procesów, prowadzących do rozregulowania układu nagrody. Równowaga utrzymywana jest przez stan allostaty, utrzymujący stabilność układu nagrody poza granicami równowagi fizjologicznej.

Proponowany spiralny cykl zaburzeń, prowadzących do uzależnienia ma się składać z trzech faz: antycypacyjnej, intoksykacyjnej oraz fazy negatywnych stanów emocjonalnych (43). Na ten cykl procesów nakłada się wpływ licznych wzmocnień pozytywnych i negatywnych, także wtórnych, rozwijających się w wyniku procesu warunkowania. Znaczenie ma też stałe pobudzenie układów neuronalnych, związanych ze stresem, w szczególności neuronów uwalniających CRH i neuropeptyd Y (NPY) oraz osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. W wyniku tych działań i nakładania się procesów negatywnych dochodzi do rozregulowania funkcji układu nagrody.

Teorię można podsumować następująco: głównym źródłem zmian „allostatycznych” mogą być zmiany w neuroprzebieżności w układzie nagrody, wywoływane stanami i zespołami abstynencyjnymi, a więc procesy przeciwstawne w stosunku do tych, które powodują doznania pozytywne, wywołane substancją. Nakłada się na to narastająca mobilizacja układu neuronalnego związanego ze stresem. Z punktu widzenia neuroprzebieżności zmiany w systemie nagrody, szczególnie w obrębie struktur „rozszerzonego ciała migdałowatego”, mogą m.in. obejmować dysfunkcję transmisji dopaminergicznej, serotonergicznej i opioidowej, przy jednoczesnym pobudzeniu układów neuronalnych o znaczeniu awersyjno-lękowym, jak np. CRH (47).

Teoria zręcznie wykorzystuje znane koncepcje, dotyczące roli dopaminy i układu mezolimbiczno-korowego, zarówno aktywacji układu (nagroda), jak i jego dysfunkcji (anhedonia). Łączy wiele procesów, w szczególności uwypukla rolę stresu, nadając mu wyraziste znaczenie w rozwoju uzależnienia.

Uzależnienie jako proces prowadzący do wytworzenia nawyku S–R (Everitt i wsp., 2001)

Zgodnie z tą koncepcją uzależnienie należy rozumieć w kategoriach zaburzenia udziału procesów uczenia – zarówno typu pawłowskiego, czyli asocjacji sygnał–efekt, np. nagroda (S–O, *stimulus–outcome*), jak i uczenia instrumentalnego, a więc asocjacji reakcja–nagroda (R–O, *response–outcome*). Analizując udział poszczególnych struktur mózgu w tym procesie Everitt i wsp. (2) zwracają uwagę, zgodnie z wcześniejszymi badaniami Mishkina i wsp. (76), na udział struktur grzbietowego prądkowia w powstawaniu i utrwalaniu zachowań nawykowych.

Podkreślają, że w trakcie długotrwałego samopodawania substancji uzależniających przez zwierzęta, wykazywano nasilenie procesów neurotransmisji, tak w jądrze półleżącym, jak i w grzbietowym prądkowiu. Duże znaczenie ma również struktura ciała migdałowatego – w tym jądra podstawno-bocznego (*basolateral amygdala*), a także kory zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*) – w działaniu sygnałów

warunkowych o charakterze wtórnych (warunkowych) nagród. Uszkodzenie wspomnianych struktur niweczy bowiem reakcje wywołane tymi sygnałami (sprzężonymi uprzednio z działaniem narkotyku). Uszkodzenie jądra podstawno-bocznego migdałowatego znosi też nabywanie odruchów wzmacnianych według schematu wzmocnienia drugiego rzędu (*second order*), a więc sygnałami wtórnymi (2).

W mechanizmie uzależnienia dużą rolę odgrywa wytworzenie silnego i sztywnego nawyku S–R (bodziec–reakcja, stimulus–response).

Streszczenie koncepcji, której hasłem jest „od działania do nawyku” (*from action to habit*), można przedstawić następująco: zachowania apetytywne w fazie przygotowawczej (*drug seeking*) są sterowane procesem pawłowskim S–O oraz instrumentalnym R–O, jednak w miarę rozwoju uzależnienia proces ten zmienia się w kompulsyjny, sztywny (w sensie możliwości jego modulacji) nawyk kontrolowany mechanizmem S–R, czyli asocjacją bodziec–reakcja. Jest to reakcja polegająca na wyzwoleniu automatycznego odruchu indukowanego przez bodźce kontekstowe i warunkowe. Uczestniczą w tym procesy neurotransmisji w obwodzie kora limbiczna–brzuszne prążkowie–grzbietowe prążkowie, przy czym szczególne znaczenie ma mechanizm dopaminergiczny w tej ostatniej strukturze. Everitt i wsp. (2) dowodzą, że przyczyna nadmiernej pobudzenia struktur tego obwodu tkwi w upośledzeniu funkcji kory przedczołowej.

Uzależnienie a mechanizmy uczenia i pamięci (Di Chiara, 1999)

Pozytywnie wzmacniające i nagradzające działanie substancji może wyjaśniać ich chętnie używanie, nie stanowi jednak dostatecznego wyjaśnienia, dlaczego dochodzi do ich nadużywania w stopniu doprowadzającym do uzależnienia. Uzależnienie należy traktować – ze względu na charakterystyczne cechy, takie jak kompulsyjna koncentracja zachowania na zdobywaniu substancji oraz trwałość i nawrotowość – jako zaburzenie procesów poznawczych i uczenia się. Analizując te cechy uzależnienia Di Chiara (21–23) dochodzi do wniosku, że przyczyną mogą być zaburzenia procesu uczenia asocjacyjnego i dominacji wtórnych wzmocnień warunkowych, czyli sygnałów pierwotnie obojętnych, które kojarzone z bodźcem bezwarunkowym (nagrodą) nabrały cech wzmacniających. Podobne przypuszczenia wysuwane były zresztą wcześniej przez innych badaczy (10, 62, 77). Di Chiara przypisuje jednak dopaminie szczególną rolę w mechanizmie prowadzącym do uzależnienia. Jego teoria kładzie inny, niż niektóre wcześniejsze koncepcje, nacisk na rolę tego neuroprzekaźnika (np. 39) i spostrzega go nie tylko jako przekaźnik związany z subiektywnym, hedonistycznym odczuwaniem nagród, lecz jako przekaźnik procesów motywacyjnych i uczenia asocjacyjnego prowadzącego do powstawania wzmocnień wtórnych. Pod tym względem Di Chiara zbliża się do koncepcji „sensytyzacji zachęty” Robinsona i Berridge’a, chociaż rozłożenie akcentów jest niewątpliwie odmienne.

Di Chiara przyjmuje, że stymulacja neuroprzekaźnictwa dopaminergicznego w układzie mezolimbicznym, szczególnie w przyśrodkowej części jądra połączonego

(w powłoce), ma ścisły związek z działaniem substancji uzależniających. Stanowi to jedno z głównych założeń omawianej teorii. Drugim jest postulat, że zarówno substancje uzależniające, jak i nagrody naturalne nasilają przekąźnictwo dopaminergiczne, z tą jednak różnicą, że na działanie nagród naturalnych rozwija się habituacja, a na substancje uzależniające – nie. Działanie tych ostatnich prowadzi zatem do nasilenia procesów asocjacyjnych i wytwarzania się silnych wzmocnień warunkowych, przejmujących stopniowo kontrolę nad zachowaniami apetytywnymi.

W przeciwieństwie do nagród naturalnych, zjawisko uwalniania dopaminy przez substancje uzależniające nie podlega habituacji.

Jak już wspomniano, większość znanych substancji uzależniających nasila aktywność dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym, szczególnie w jądrze półleżącym oraz w korze przedczołowej (*prefrontal cortex*). Należą do nich środki psychostymulujące, morfina, nikotyna, alkohol etylowy (23). Działanie środków psychostymulujących, zwłaszcza kokainy, na korę przedczołową jest szczególnie silne w porównaniu, np. z morfina czy etanolem. Może to wynikać z wpływu kokainy na transporter noradrenergiczny, uwalnianie dopaminy przez kokainę znosi bowiem w tym obszarze (szczególnie bogato unerwionym noradrenergicznie) inhibitor transportera noradrenergicznego, dezmetylimipramina (21, 78). Warto także zauważyć, że kofeina – środek chętnie używany i nadużywany, lecz nie wywołujący uzależnienia, rozumianego w kategoriach tu omówionych – nie powoduje wyraźnego wpływu na przekąźnictwo dopaminergiczne w jądrze półleżącym (21). Ma to wspierać przeświadczenie o szczególnej roli tego jądra, w tym jego struktury określanej jako powłoka, stanowiącego swojego rodzaju „przekąźnik” między układem limbicznym a układem motorycznym i zgodnie z koncepcją Mogensona (79) przetwarzający sygnały i procesy motywacyjne na odpowiednie reakcje behawioralne (*from motivation to action*).

Di Chiara konstruując swoją teorię oparł się na przeświadczeniu o szczególnej roli dopaminy w procesach motywacyjnych i uczenia się asocjacyjnego, związanego z działaniem bodźców o walorach „zachęcających” (*incentives*). Dowodów na to, trzeba przyznać, jest wiele – wiadomo na przykład, że neuroleptyki osłabiają lub niwelują wzmocnienia warunkowe i to nawet wówczas, gdy podane są przed prezentacją bodźca bezwarunkowego (nagrody) (80), a także, że amfetamina i inne środki psychostymulujące potęgują wpływ wzmocnień wtórnych (tzw. „*efekt Hilla*”, 81, 82). Analizując właściwości dopaminy, Di Chiara dochodzi do wniosku, że jej działania na motywacje i nagrodę są odmienne i że odnoszą się szczególnie do mechanizmu uczenia asocjacyjnego, w wyniku którego sygnały pierwotnie obojętne nabywają walorów motywacyjnych. Wzmocnienia wtórne, także z udziałem mechanizmów dopaminergicznych, oddziałują na zachowania apetytywne, prowadząc do powstania reakcji nawykowych, zasadniczo zgodnie z (omówioną poprzednio) koncepcją Everitta, postulującą wytworzenie nawyku S–R.

Omawianą teorię można podsumować krótko: uzależnienie rozwija się w procesie zaburzenia uczenia asocjacyjnego zależnego od dopaminy.

Uzależnienie rozwija się w wyniku przejęcia kontroli nad zachowaniem przez wzmocnienia wtórne indukowane nadmiernie przez pobudzone mechanizmy dopaminergiczne.

Procesy neuroadaptacyjne, mechanizmy uczenia i pamięci a uzależnienia

W koncepcji wiążącej uzależnienie z procesem uczenia asocjacyjnego zwrócono uwagę na rolę uczenia i pamięci w rozwoju tej patologii. Obecnie rola zmian w układach pamięciowych jest postulowana coraz silniej i wysuwana na plan pierwszy w rozważaniach na temat neurobiologii uzależnień. Coraz więcej danych doświadczalnych przemawia bowiem za podobieństwem mechanizmów molekularnych związanych z powstawaniem uzależnień a procesami pamięci i uczenia się (6, 37). Takim wspólnym procesem może być zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation*, LTP), a także zjawisko długotrwałego osłabienia synaptycznego (*long-term depression*, LTD). Procesy te, wykryte po raz pierwszy w hipokampie, polegają na tym, że impulsy o odpowiedniej sile zmieniają funkcjonowanie synaps w kierunku silniejszej (LTP) lub słabszej (LTD) odpowiedzi na kolejne pobudzenie. Procesy te leżą u podstaw formowania się szlaków pamięciowych. Zjawisko LTP polega na długotrwałym nasileniu odpowiedzi bioelektrycznej po stymulacji bodźcem o dużej częstotliwości (bodziec tężcowy). Występuje np. w komórkach piramidowych pola CA1 hipokampa i wymaga aktywacji postsynaptycznych receptorów dla kwasu glutaminowego (receptorów typu NMDA), co prowadzi z kolei do wzmoczonego napływu jonów wapnia i sodu do wnętrza neuronu. Wzrost stężenia wapnia powoduje m.in. aktywację kinazy białkowej typu drugiego (CaMKII), zależnej od wapnia i kalmoduliny. Kinaza CaMKII jest głównym ogniwem odpowiedzialnym za rozwój LTP.

Kinazy białkowe powodują fosforylację białek, dotyczy to np. receptorów dla kwasu glutaminowego oraz niektórych czynników transkrypcyjnych. Zjawisko LTD polega natomiast na osłabieniu kolejnej odpowiedzi bioelektrycznej po drażnieniu bodźcem o niskiej częstotliwości. W procesie tym aktywowane są fosfatazy (kalcyneuryna, fosfataza białkowa pierwsza), które powodują defosforylację białek, w tym receptorów dla kwasu glutaminowego.

Plastyczność synaptyczna, polegająca na zmianie funkcji i ilości synaps, leży u podstaw tworzenia się pamięci, ale również, jak się przypuszcza – procesu uzależnienia. Zmiany o tym charakterze zachodzą bowiem na neuronach glutaminianergicznych, związanych z rozwojem uzależnień. Na przykład, pojedyncza dawka kokainy nasila przekąźnictwo glutaminianergiczne w neuronach, docierających do komórek dopaminergicznych obszaru nakrywki brzusznej śródmózgowia (VTA), a więc do neuronów ściśle związanych z układem nagrody i motywacją. W ten sposób może dojść do powstania „pamięci uzależnienia”.

Badania mózgu osób zdrowych i uzależnionych metodami obrazowania wydają się potwierdzać udział układów pamięciowych, w tym hipokampa i kory czołowej,

w powstawaniu uzależnienia. Stwierdzano np. nadmierną aktywność kory czołowej w okresie głodu narkotycznego, proporcjonalną do natężenia głodu i ryzyka nawrotu (37).

Uzależnienie jako wynik upośledzenia zaspokojenia popędu (deficytu „antynapędu”)

Bardzo wiele bodźców działających na ośrodkowy układ nerwowy obdarzonych jest określonym znaczeniem biologicznym. Ma to decydujące znaczenie w interakcji organizmu ze środowiskiem. Organizm poszukuje też bodźców o szczególnym znaczeniu biologicznym i walorach motywacyjnych. Są one postrzegane i rozpoznawane, czemu służą odruchy celownicze, czyli zachowania konsumacyjne (5, 83). Zachowania prowadzące do znalezienia poszukiwanego bodźca, np. pokarmu, są złożone i wieloetapowe. Pierwszy etap uruchamiany jest zwykle przez popęd endogeny (w tym wypadku popęd głodu), kolejne zachowania prowadzą do działania spełniającego, czyli konsumacyjnego i w końcowym efekcie wywołują redukcję popędu poprzez jego zaspokojenie.

Procesy nerwowe kierujące zachowaniami organizmu i czynnościami bezwarunkowymi i warunkowymi określane są nazwą popędów, dawniej też niekiedy – napędów (*drives*) (83) i zaliczane do tzw. motywów (które w ramach psychologii człowieka odnieść można raczej do życzeń i potrzeb psychicznych). Popędy są więc wewnętrznym źródłem działań i zachowań ludzi i zwierząt. Znane są popędy apetytywne (np. głód, pragnienie, popęd seksualny, popęd ciekawości) ukierunkowane na zaspokojenie określonej potrzeby oraz popędy awersyjne (np. strach). Całość mechanizmów kierujących zachowaniami popędowymi określa się jako motywację (83).

Powszechnie przyjmuje się, że każdy system przygotowawczy zawiera mechanizm (który indukuje odpowiedni stan), nakierowany przeciwnie do wywołanego popędu (np. głód i stan sytości). Popędowi mogą więc towarzyszyć stany i procesy przeciwstawne – fazowe stany zaspokojenia (*drive satisfaction*) oraz toniczne stany nasycenia (sytości, *drive satiation*). Mechanizmy związane z tymi stanami określone zostały przez Konorskiego (83) jako „antynapędy” (*antidrives*). W pewnej mierze mogą odpowiadać dawniejszemu określeniu Thorndike’a – „zadowalający stan rzeczy” (83). Gdy popęd zostaje zaspokojony przez odpowiednią czynność konsumacyjną, pojawia się stan zadowolenia, odprężenia i zaspokojenia. Jego podłożem może być „antynapęd”, który w przeciwieństwie do popędu (a więc stanu mobilizacji i aktywacji organizmu), cechuje odprężenie i pewnego rodzaju „demobilizacja”. Stan zaspokojenia popędu (a więc „antynapęd”) ma jeszcze jedną bardzo ważną cechę: toruje drogę innym popędom, uprzednio zahamowanym reakcjami konsumacyjnymi, związanymi z funkcjonującym popędem. Popędy i „antynapędy” to dwie strony ogólnego mechanizmu uruchamiającego i kierującego zachowaniami organizmu (83). Podejście takie wydaje się, niezależnie od możliwych kontrowersji związanych z samą nazwą „antynapęd”, zgodne z powszechnie dziś przyjmowaną teorią procesów przeciwstawnych związanych z motywacją (66).

Biorąc pod uwagę charakterystyczne motywacyjno-popędowe cechy uzależnienia, zaproponowałem hipotezę, zgodnie z którą ważnym podłożem tego zaburzenia jest dysfunkcja mechanizmu nasycenia popędów (84). Zaburzenie to może wynikać z upośledzenia, wspomnianego wyżej, hipotetycznego „antynapędu”. Dotyczyć może w szczególności nasycenia popędu związanego z działaniem środka uzależniającego (czy innego bodźca, który w wyniku długotrwałej ekspozycji prowadzi do uzależnienia, np. nagrody naturalnej czy zachowań takich, jak gry hazardowe). Należy zauważyć, że substancje farmakologiczne o znacznym potencjale uzależniającym mają cechę nie tylko bodźca działającego na organizm, lecz także sygnału o dużym ładunku motywacyjnym. Upośledzenie zaspokojenia popędu prowadzi do jego dominacji nad innymi popędami i niemożności włączenia się ich w repertuar zachowań. W konsekwencji zachowanie apetytywne (w omawianym wypadku – poszukiwanie i pobieranie substancji psychoaktywnej) przybiera charakter kompulsyjny i zawęża się, koncentrując się na pożądaniu substancji uzależniającej. Koncepcja ta zakłada, że upośledzenie mechanizmów i obwodów neuronalnych, związanych z zaspokojeniem popędu, może mieć charakter pierwotny, może też ujawnić się wtórnie w wyniku przedłużającego się kontaktu z substancją (czy też z innym czynnikiem uzależniającym).

Przypuszczalne oddziaływanie zaspokojenia popędu na zachowanie, w szczególności na zjawisko tzw. „odejścia pokopulacyjnego” (85, 86), obserwowaliśmy prowadząc badania nad instrumentalnym odruchem seksualnym w powiązaniu z zachowaniem indukowanym popędem eksploracyjnym (86, 87). Należy dodać, że u szczurów przed ostatecznym aktem kopulacyjnym, powiązanim z ejakulacją, występuje szereg aktów poprzedzających, po których samiec chętnie opuszcza pomieszczenie z samicą (wspomniane „odejście pokopulacyjne”). W naszym modelu postanowiliśmy wzmocnić to zachowanie, włączając popęd eksploracyjny przez połączenie pomieszczenia, w którym przebywa samica z labiryntem (bieżnią) z jednokierunkowymi drzwiczkami. Aby ponownie dostać się do samicy, samiec musiał przebiec przez labirynt i wejść do pomieszczenia samicy (*goal compartment*) przez uchylne jednokierunkowe drzwiczki. W takiej sytuacji samiec po akcie kopulacyjnym opuszczał pomieszczenie samicy, przedostając się do labiryntu, jak przypuszczamy w wyniku krótkotrwałego zaspokojenia popędu, a po jego przejściu ponownie wchodził, drugimi uchylnymi drzwiczkami, do pomieszczenia, w którym przebywała samica. Taki układ „oscylacyjny” powtarzał się wielokrotnie przed ejakulacją. Jedną z możliwych interpretacji tego zjawiska jest przypuszczenie, że zaspokojenie popędu seksualnego umożliwiło realizację popędu eksploracyjnego i przejście przez labirynt. Wykazaliśmy także, że podanie samcom częściowego agonisty receptora dopaminergicznego D_1 hamowało wspomniane „odejście pokopulacyjne”. Może to świadczyć, że podanie agonisty dopaminy, w wyniku stymulacji układu nagrody wzmacniało i przedłużało stan nasycenia popędu, co mogło utrudnić pojawienie się innego, konkurencyjnego popędu. W najnowszym doświadczeniu zachowanie samców zostało „zinstrumentalizowane” w ten sposób, że naciśnięcie na dźwignię warunkowało otwarcie bramek. W tym układzie eksperymentalnym udało się uzyskać u samców

„instrumentalne odejście pokopulacyjne”, nawet w schemacie wzmocnienia częściowego FR 5 (*fixed ratio 5*, czyli „nagradzane” otwarciem bramki, umożliwiającej odejście od samicy, było co piąte naciśnięcie dźwigni). Szczury wykonywały zatem określoną pracę, aby zrealizować popęd eksploracyjny, pojawiający się po zaspokojeniu popędu seksualnego (87). Jakkolwiek możliwości interpretacji tego zjawiska jest wiele (np. narastanie stanu pobudzenia w wyniku kolejnych aktów serii kopulacyjnej), uważamy, że model ten może służyć do analizy funkcjonowania hipotetycznego „antynapędu”.

Neuronalne i molekularne mechanizmy, leżące u podłoża dysfunkcji zaspokojenia popędu („antynapędu”) pozostają nieznanne. Istotne znaczenie mogą mieć procesy przeciwstawne opisane przez Solomona (66, 67) i wspomniane poprzednio przy opisywaniu jego teorii. Niewątpliwie, dysfunkcja przekąźnictwa dopaminergicznego, pojawiająca się w wyniku braku spodziewanej nagrody czy wskutek odstawienia substancji, utrudnia uzyskanie stanu satysfakcji i zaspokojenia popędu. Znaczenie ma również zjawisko sensytyzacji, w tym postulowanej przez Robinsona i Berridge’a, opisanej poprzednio, teorii „sensytyzacji zachęt”, która może prowadzić do zaburzenia równowagi między popędem a jego zaspokojeniem (redukcją) i do zmiany w funkcji układu nagrody. Neuronalne i molekularne podłoże postulowanego procesu dysfunkcji „antynapędu” może stanowić interesujący przedmiot poszukiwań i rozważań. Uwzględniając, że hipotetyczny „antynapęd” jest procesem przeciwstawnym do „napędu” można się spodziewać, że w nasyceniu popędu przeważają mechanizmy hamowania. Na poziomie neurotransmisji mogą być realizowane przez określone neuroprzekąźniki o działaniu hamującym funkcje neuronów (nie musi to, oczywiście, przenosić się na hamowanie poszczególnych systemów i obwodów neuronalnych), np. przez kwas gamma-aminomasłowy (GABA) czy glicynę. Należy też wziąć pod uwagę funkcję autoreceptorów o znaczeniu hamującym oraz czynników komórkowych, np. białek regulacyjnych G_i . Dysfunkcja „antynapędu” może się więc przejawiać przewagą procesów pobudzających na poziomie synaptycznym oraz/lub wewnątrzkomórkowym. Taka konstelacja zaburzeń wydaje się charakteryzować stany zwiększonej impulsywności i emocjonalności oraz upośledzenia habituacji. Zaburzenia te często wymienia się w kontekście mechanizmów prowadzących do rozwoju uzależnienia (88). Rozważając zaburzenia neuroprzekąźnictwa, związane z działaniem substancji uzależniających, warto wspomnieć o ciekawym zjawisku, związanym z długotrwałą ekspozycją na środki psychostymulujące. Ich działanie polega m.in. na zwiększeniu aktywności układu prodynorfinoowego. Peptydy opioidowe, pochodzące z prodynorfiny (np. dynorfina i alfa-neoendorfina), osłabiają uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbiczno-korowym. Prowadzi to do efektów awersyjnych i anhedonii oraz do osłabienia zaspokojenia popędu w wyniku utrzymującego się emocjonalnego stanu negatywnego.

Uzależnienia mogą być związane z upośledzeniem zaspokajania popędu, szczególnie indukowanego substancjami uzależniającymi.

PODSUMOWANIE I UWAGI KOŃCOWE

Problem zaburzenia procesów motywacyjno-popędowych staje się obecnie tematem kluczowym w analizowaniu zjawiska uzależnienia. O szczególnym znaczeniu mechanizmów motywacji świadczą np. wyniki doświadczeń wskazujące, że kokaina pobierana przez zwierzęta dobrowolnie i chętnie w procesie instrumentalnego samopodawania jest znacznie mniej toksyczna niż identyczne jej dawki podawane zwierzętom przez eksperymentatora (89). Może to wynikać z działania procesów przeciwstawnych, uruchamianych w fazie oczekiwania na działanie substancji. Nie można jednak pominąć roli kontekstu i sygnałów warunkowych, nabierających określonego znaczenia w procesie warunkowania pawłowskiego, w wypadku reakcji zwierząt biernie otrzymujących substancję, np. w systemie sprzężonym. Opisano wiele innych interesujących faktów, porównując zmiany neuronalne i molekularne u zwierząt „samopodających” leki instrumentalnie i otrzymujących je biernie w systemie sprzężonym (89).

Zadowolające wyjaśnienie opisanych wyżej zjawisk jest obecnie trudne. W grę wchodzi prawdopodobnie wielokierunkowe, złożone procesy neuroadaptacyjne, w tym procesy o charakterze przeciwstawnym i zmiany wynikające z mechanizmów warunkowania. Z warunkowaniem typu pawłowskiego mamy jednak do czynienia także w sytuacji podawania biernego, szczególne znaczenie może mieć więc wytwarzanie asocjacji reakcja–rezultat (wzmocnienie, R–O) i sygnał–reakcja (S–O).

Możemy zaryzykować hipotezę, że wytworzenie się związku między procesami motywacyjno-popędowymi a właściwościami farmakologicznymi substancji uzależniającej („nagrody addykcyjnej”), wprowadza ją (a ściślej jej działanie na organizm) w pewnym sensie w orbitę mechanizmów zbliżonych do tych, którym podlegają naturalne nagrody i wzmocnienia. Na tę transformację mogą się nakładać szczególne właściwości i stany, takie jak sensytyzacja, oddziaływanie silnych wzmocnień wtórnych, wpływ procesów przeciwstawnych czy wreszcie defekt nasyceń popędu.

Wyjaśnienie takich zjawisk, jak trwałość procesu uzależnienia, kompulsyjność zachowania i nawroty zależy, oczywiście, od postępu badań podstawowych nad ich komórkowym i molekularnym podłożem. Niektóre procesy zostały już poznane, wciąż jednak znajdujemy się na początku trudnej drogi.

Postęp w wyjaśnieniu natury uzależnienia zależy od integracji wysiłków badaczy, analizujących zjawiska behawioralne oraz neuroadaptacje na poziomie komórkowym i molekularnym.

Teorie i hipotezy tłumaczące powstanie uzależnienia, wysuwane przez różnych badaczy, obejmują niewątpliwie istotne i ważne mechanizmy, pozostawiają jednak wiele pytań bez odpowiedzi. Zwierzęce modele laboratoryjne są wciąż udoskonalane w kierunku bardziej precyzyjnego obrazowania zaburzeń motywacyjno-popędo-

wych. Należą do nich wspomniane systemy kontroli sprzężonych, pozwalające na oddzielenie farmakologicznego działania substancji od wpływu procesów poznawczych. Doskonalone są metody instrumentalnego samopodawania tak, aby ujawnił się postępujący wzrost dawki pobieranej substancji (wydłużanie czasu sesji, krótkie przerywane sesje). Wszystkie zwierzęce metody laboratoryjne mają jednak, z oczywistych względów, ograniczone możliwości modelowania uzależnienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Madsen KB (1980) *Współczesne teorie motywacji*. Warszawa: PWN, 139-150.
2. Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW (2001) The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Review*, 36, 129-138.
3. Bindra D (1967) The interrelated mechanisms of reinforcement and motivation and the nature of their influence on response. W: Levine D (red.) *Nebraska Symposium on Motivation*. Nebraska University Press, 27-30.
4. Hull CL (1943) *Principles of Behavior*. New York: Appleton Publ.
5. Sadowski B (2001) *Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 482-490.
6. Mackintosh NJ (1974) *The Psychology of Animal Learning*. London: Academic Press.
7. Bardo MT, Bevins RA (2000) Conditioned place preference: what does it add to our pre-clinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*, 153, 31-43.
8. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Research Review*, 28, 309-369.
9. Robinson TE (1988) Stimulant drugs and stress: factors influencing individual differences in the susceptibility to sensitization. W: Kalivas PW, Barnes C (red.) *Sensitization in the Nervous System*. Caldwell, NJ: Telford Press, 145-173.
10. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Review*, 18, 247-291.
11. Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95 (supl. 2) S91-S118.
12. Robinson TE, Berridge KC (2001) Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-114.
13. Kalivas PW, Duffy P (1993) Time course of extracellular dopamine and behavioural sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals. *Journal of Neuroscience*, 13, 266-275.
14. Wise ME, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94, 469-492.
15. Schenk S, Partridge B (2000) Sensitization to cocaine's reinforcing effects produced by various cocaine pretreatment regimens in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 66, 765-770.
16. Marinelli M, Le Moal M, Piazza PV (1998) Sensitization to the motor effects of contingent infusion of heroin but not kappa agonist RU 51599. *Psychopharmacology*, 139, 281-295.
17. Pert A, Post R, Weiss SR (1990) *Conditioning as a critical determinant of sensitization induced by psychomotor stimulants*. NIDA Research Monograph, 97, 208-241.

18. Terelli E, Terry P (1999) Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: the role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes. *Behavioural Pharmacology*, 9, 409-419.
19. Anagnostaras SG, Robinson TE (1996) Sensitization to the psychomotor stimulant effect of amphetamine: modulation by associative learning. *Behavioral Neuroscience*, 110, 1397-1414.
20. White FJ, Kalivas PW (1998) Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 141-153.
21. Di Chiara G (1998) A motivational learning hypothesis of the role of dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 54-67.
22. Di Chiara G (1999) Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*, 375, 13-30.
23. Di Chiara G, Imperato A (1988) Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 85, 5274-5278.
24. Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews, Neuroscience*, 2, 119-128.
25. Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-427.
26. Weeks J (1962) Self-maintained morphine "addiction": a method for chronic programmed intravenous injection in unrestrained rats. *Science*, 138, 320-397.
27. Overton DA (1964) State-dependent or "dissociated" learning produced with phenobarbital. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 57, 3-12.
28. Kornetsky C (2004) Brain-stimulation reward, morphine-induced oral stereotypy and sensitization: implication for abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 777-786.
29. Epping-Jordan MP, Watkins S, Koob GF (1998) Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature*, 393, 76-79.
30. Markou A, Koob GF (1991) Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 4, 17-26.
31. Mirenowicz J, Schultz W (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 72, 1024-1027.
32. Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
33. Peciña S, Berridge KC, Parker LA (1997) Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor effects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 58, 801-811.
34. McFarland K, Ettenberg A (1995) Haloperidol differentially affects reinforcement and motivational processes in rats running an alley for intravenous heroin. *Psychopharmacology*, 22, 346-350.
35. Spanagel R, Weiss F (1999) The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in Neurosciences*, 22, 521-527.
36. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Philips RL, Klimes AS, Margolin A (1996) Activation of memory circuits during cue-elicited co-

- caine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 12040-12045.
37. Volkow N, Fowler JS, Wanh G-J, Goldstein R (2002) Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 610-624.
 38. Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87.
 39. Wise RA (1985) The anhedonia hypothesis: Mark III. *The Behavioral and Brain Sciences*, 8, 178-186.
 40. Wise RA, Rompre PR (1989) Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
 41. Carr GD, Kim GY (1986) Anatomical dissociation of rewarding and aversive effects: An intracranial injection study. *Psychopharmacology*, 89, 340-346.
 42. Koob GF (2003) Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 232-243.
 43. Koob GF, Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129.
 44. Le Moal M, Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, 71, 155-234.
 45. Koob GF (2003) Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 442-452.
 46. Koob GF (1999) The role of striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 445-460.
 47. Koob GF, Ahmed SH, Boutler B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, O'Dell LE, Parsons LH, Sanna PP (2004) Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 27, 739-749.
 48. Schwartz JM (1997) Obsessive-compulsive disorder. *Science & Medicine*, 4, 14-23.
 49. Horger BA, Giles MK, Schenk S (1992) Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology*, 107, 271-276.
 50. Shippenberg TS, Heidbreder C, Lefevour A (1996) Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *European Journal of Pharmacology*, 299, 33-39.
 51. De Vries T, Schoffelmeer ANM, Binnekade R, Vanderschuren LJ (1999) Dopaminergic mechanism mediating the incentive to seek cocaine and heroin following long-term withdrawal of iv drug self-administration. *Psychopharmacology*, 143, 254-260.
 52. Smith GP (1995) Dopamine and food reward. W: Morrison A, Fluharty SJ (red.) *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. New York: Academic Press, 83-145.
 53. Kantor L, Hewlett G, Gnegy ME (1999) Enhanced amphetamine and K⁺-mediated dopamine release in rat striatum after repeated amphetamine: differential requirements for Ca²⁺ and calmodulin-dependent phosphorylation and synaptic vesicles. *Journal of Neuroscience*, 19, 3801-3808

54. Robinson TE, Kolb B (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, 11, 1598-1604.
55. Angrist B (1994) Amphetamine psychosis: clinical variations of the syndrome. W: Cho AK, Segal DS (red.) *Amphetamine and its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology and Abuse*. New York: Academic Press, 387-414.
56. Sato M (1986) Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity – a clinical survey. *Psychopharmacology Bulletin*, 22, 751-756.
57. Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S (1983) Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biological Psychiatry*, 18, 429-440.
58. Strakowski SM, Sax K (1998) Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biological Psychiatry*, 44, 1171 - 1177.
59. Strakowski SM, Sax K, Setters MJ, Keck PE Jr. (1996) Enhanced response to repeated d-amphetamine challenge: evidence for behavioral sensitization in humans. *Biological Psychiatry*, 40, 872-880.
60. Baker T, Piper M, McCarthy DE, Majeskie R, Fiore MC (2004) Addiction motivation reformulated: An affective processing model of negative reinforcement. *Psychological Review*, 111, 33-51.
61. Wikler A (1948) Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *American Journal of Psychiatry*, 105, 329-338.
62. Wikler A (1973) Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 28, 611-616.
63. Wikler A (1977) The search for the psyche in drug dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 165, 29-40.
64. Wikler A (1980) *Opioid dependence. Mechanisms and Treatment*. New York: Plenum Press.
65. Solomon RL (1980) Recent experiments testing an opponent-process theory of acquired motivation. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 1980, 40, 271-289.
66. Solomon RL The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain. *American Psychology*, 35, 691-712.
67. Solomon RL (1977) An opponent-process theory of acquired motivation. The affective dynamics of addiction. W: Maser JD, Seligman MEP (red.) *Psychopathology: Experimental Models*. San Francisco: W.H. Freeman Ed., 66-103.
68. Solomon RL, Corbit JD (1974) An opponent-process theory of motivation. L. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81, 119-145.
69. Marlatt GA, Gordon JR (1980) Determinants of relapse: Implications for the maintenance of behavioral change. W: Davidson PD, Davidson SM (red.) *Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyles*. New York: Brunner/Mazel Ed., 410-452.
70. LeDoux JE (1996) *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster Ed.
71. McGaugh JL, Introini-Collison IB, Cahill JF, Castellano C, Dalmaz C, Parent MB, Williams CL (1993) Neuroregulatory systems and memory storage: role of amygdala. *Behavioral Brain Research*, 58, 81-90.

72. Pratt JA, Brett RR, Laurie DJ (1998) Benzodiazepine dependence: From neural circuits to gene expression. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 59, 925-934.
73. Stewart J, Badiani A (1993) Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behavioural Pharmacology*, 4, 289-312.
74. Stewart J, Wise RA (1992) Reinstatement of heroin self-administration habits: Morphine prompts and naltrexone discourages renewed responding after extinction. *Psychopharmacology*, 108, 79-84.
75. Himmelsbach CK (1943) Morphine with reference to physical dependence. *Fed. Proceedings*, 2: 201- 203.
76. Mischkin M, Malamut B, Bachevalier J (1984) Memories and habits: two neuronal systems. W: Mc Gaugh JL, Weinberger NM (red) *Neurobiology of Human Learning and Memory*. New York: The Guilford Press, 65-87.
77. Goldberg SR (1975) Stimuli associated with drug injection as events that control behavior. *Pharmacological Reviews*, 27, 325-340.
78. Tanda G, Pontieri F, Frau R, Di Chiara G (1997) Contribution of blockade of the noradrenaline carrier to the increase of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex by amphetamine and cocaine. *European Journal of Neuroscience*, 9, 2077-2085.
79. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97.
80. Gray T, Wise RA (1980) Effects of pimozide on lever-pressing behavior maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 12, 931-935.
81. Hill RT (1970) Facilitation of conditioned reinforcement as a mechanism of psychomotor stimulation. W: Costa E, Garattini S. (red.) *Amphetamine and Related Compounds*. New York: Raven Press.
82. Robbins TW (1975) The potentiation of conditioned reinforcement by psychomotor stimulant drugs: a test of Hill hypothesis. *Psychopharmacology*, 45, 103-114.
83. Konorski J (1967) *Integrative activity of the brain*. Chicago, London: Univ. Chicago Press.
84. Kostowski W (2002) Drug addiction as drive satisfaction („antidrive”) dysfunction. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 62, 111-117.
85. Beck J (1997) Measuring of postcopulatory departure in male rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 7, 255-288
86. Beck J, Biały M, Kostowski W (2002) Effects of D₁ dopamine receptor agonist SKF 38393 on postcopulatory departure in male rats. *Physiology & Behavior*, 76, 91-97.
87. Beck J, Kostowski W (2004) Interaction between sexual and exploratory drives in animal models of sexual instrumental response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7 (supl.10), S284.
88. Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips G, Robbins T (1996) The biological, social and clinical bases of drug addiction: Commentary and debate. *Psychopharmacology*, 125, 285-345.
89. Jacobs E, Smit AB, de Vries TJ, Schoffelmeer AMM (2003) Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, 566-573.

Adres do korespondencji
Wojciech Kostowski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
tel. (22) 45 82 624