

## DOPAMINA A MECHANIZMY NAGRODY I ROZWÓJ UZALEŻNIEŃ: FAKTY I HIPOTEZY

**Wojciech Kostowski**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **THE ROLE OF DOPAMINE IN REWARD MECHANISMS AND DEPENDENCE DEVELOPMENT: FACTS AND HYPOTHESES**

**ABSTRACT** – Dopamine neurons, particularly those belonging to the mesolimbic and mesocortical system, have long been implicated in reward and motivational processes. Hypotheses concerning the role of dopamine neurons in reward are based mostly on pharmacological data showing, on the one hand, that potent drugs of abuse such as psychostimulants and opiates stimulate dopaminergic neurotransmission, and on the other hand, that blockade of dopamine receptors reduces responding to positive reinforcers.

Recent findings have shed a new light on the role of dopamine in motivation and reward. It has been shown that it is rather appetitive than aversive events that can activate the dopamine mesolimbic system. Dopamine neurons turned out not to be reward pathways per se, but they can serve to predict changes in the magnitude of reward and may be involved in the incentive motivation processes underlying behavior guided by rewards. Overall, dopamine seems to play an important role in initiating drug use and relapsing to drug use during protracted abstinence.

**Key words:** dopamine, motivation, incentive, dependence, sensitization, mesolimbic system, psychostimulants, opiates, ethanol.

### **WSTĘP**

Pozytywnie wzmacniające (nagradzające) działanie leków jest najbardziej prawdopodobnym mechanizmem indukującym proces uzależnienia, istnieją jednak wątpliwości, czy to zjawisko odgrywa również decydującą rolę w takich procesach, jak trwałe utrzymywanie się uzależnienia oraz nawrót reakcji poszukiwania środka uzależniającego (drug seeking behavior). Jest prawdopodobne, że w tym wypadku w grę wchodzić mogą inne wzmocnienia i procesy motywacyjne. Znaczenie może mieć np. tłumienie przez lek stanów dysforycznych związanych z okresem abstynencyjnym (wzmocnienia negatywne, czyli redukcja doznań awersyjnych). Podtrzymywanie i długotrwałość procesu wiązać się więc może z chroniczną zmianą „punktu odniesienia” (set point) stanu hedonistycznego (34). Na tle obniżenia nastroju i anhedonii wszelkie wzmocnienia pozytywne przeciwdziałające odczuciom awersyjnym i od-

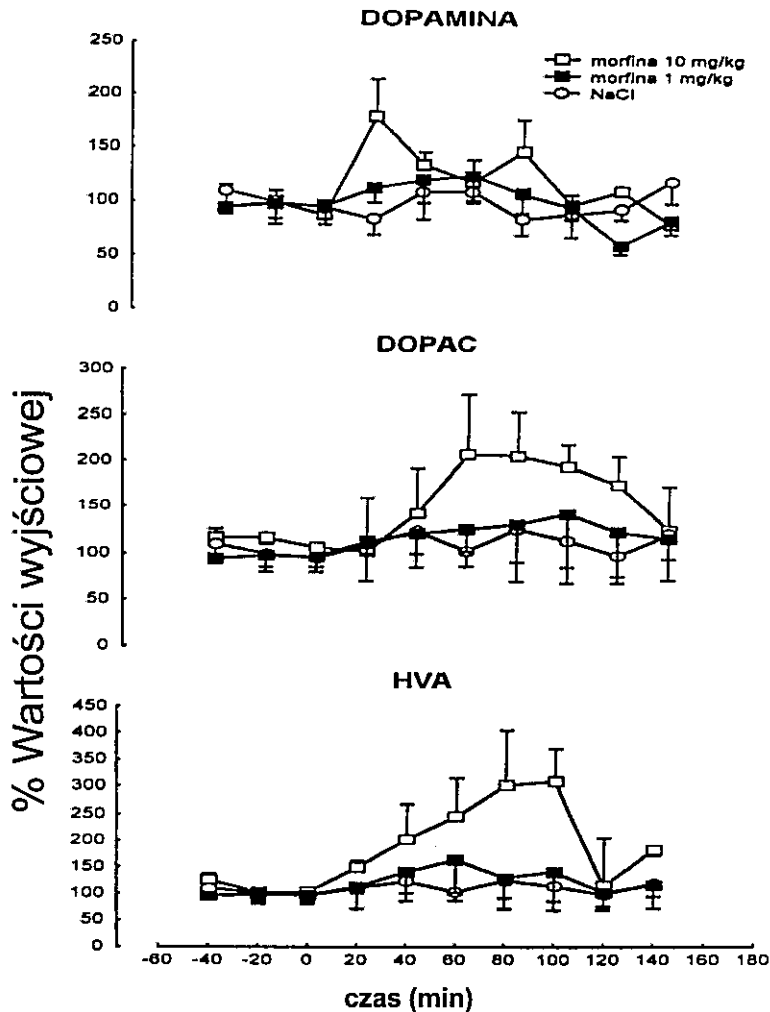
wracające ten stan, mogą być szczególnie silnie skontrastowane i pożądanę. Należy jednak zauważyć, że wzmocnienie wywołane lekiem wywołuje z kolei dalsze reakcje kompensacyjne, skierowane w stronę przeciwną, a więc uruchamiające znowu negatywne stany afektywne. Powstaje złożony mechanizm, a właściwie cykl „samona-pędzający”, w którym środek nagradzający indukuje procesy kompensacyjne, wymagające z kolei zrównoważenia tym samym środkiem (opponent process theory, 35).

Od wielu lat poszukuje się neuronalnych i komórkowych mechanizmów leżących u podstaw uzależnienia. Jednym z neuroprzekazników wiązanych od dawna z uzależnieniami i z działaniem nagradzającym leków jest dopamina, amina katecholowa syntetyzowana w wielu neuronach zlokalizowanych głównie w śródmózgowiu i występująca w strukturach mózgu regulujących nie tylko funkcje ruchowe (prążkowie) lecz także czynności motywacyjne i emocje (układ limbiczny).

### **Dopamina a wzmocnienie pozytywne i działanie bodźców nagradzających**

Od czasu pierwszych doświadczeń Oldsa i Milnera (53) wskazujących na istnienie w mózgu ściśle określonych ośrodków i szlaków neuronalnych, których drażnienie wywołuje reakcje wskazujące na pozytywne, subiektywnie przyjemne odczuwanie tej stymulacji (a więc dążenie do ponowienia bodźca), nastąpił rozwój badań nad układem nagrody (reward system). Zaczęto poznawać neuroanatomie tego układu a w miarę rozwoju neurochemii i neurofarmakologii, także rolę systemów neuroprzekaznikowych w jego funkcjonowaniu (77-79). Zlokalizowano najważniejszą część układu, którym okazał się pęczek środkowy przodomózgowia (medial forebrain bundle, MFB), struktura bardzo heterogenna złożona z włókien wstępujących i zstępujących, wśród których znajduje się wiele aksonów neuronów katecholaminergicznych – dopaminergicznych i noradrenergicznych. Kolejne badania farmakologiczne zwróciły uwagę na udział neuronów dopaminergicznych w reakcjach związanych z nagrodą. Bardziej dokładne poznanie poszczególnych szlaków i systemów dopaminergicznych pozwoliły na bliższe powiązanie układu nagrody z neuronami dopaminergicznymi systemu mezo limbicznego i mezo kortykalnego (79). Badania elektrofizjologiczne nasuwały jednak od samego początku wiele wątpliwości co do wyłącznej bądź dominującej roli neuronów dopaminergicznych. Włókna dopaminergiczne mają długi okres refrakcji i małą szybkość przewodzenia, wyklucza to możliwość ich szybkiego pobudzenia podczas drażnienia elektrycznego bodźcami o standardowych parametrach, wystarczających wszakże do szybkiego indukowania reakcji behawioralnych (77). Istotną rolę w szybkim przewodzeniu impulsów pełnić mogą inne typy neuronów takie, jak cholinergiczne i glutaminergiczne pochodzące z jąder nakrywki – korowo-mostowego (ponto-peduncular nucleus) i grzbietowo-bocznego (dorso-lateral nucleus). Poprzez te neurony pobudzenie dociera do ciał komórkowych dopaminergicznego układu mezo limbicznego (77).

Nie podlega wątpliwości, że wiele sygnałów i różnych bodźców aktywuje neurony dopaminergiczne. Są to bodźce apetytywne tak pierwotne (np. atrakcyjny pokarm) jak warunkowe (np. sygnał wzrokowy lub dźwiękowy uprzednio skojarzony z bodź-



Ryc. 1. Wpływ morfiny podawanej podskórnie (zwierzęta kontrolne otrzymywały NaCl w identycznej objętości) na zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy i jej metabolitów – HVA (kwas homowanilinowy) i DOPAC (kwas dihydroksyfenylooctowy) w jądrze pólęczącym (nucleus accumbens, NAC) szczura. Badania wykonano u zwierząt wolno poruszających się z zaimplantowanymi do NAC kaniulami umożliwiającymi wprowadzenie sondy mikrodializacyjnej. Płyn perfuzyjny tłoczono ze stałą szybkością 1,1  $\mu\text{l}/\text{min}$  przy pomocy pompy mikrodializacyjnej (Carnegie Medizín, Szwecja). Dializat zbierano co 20 minut i bezpośrednio poddawano analizie chemicznej. Oznaczenia wykonywano przy użyciu metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją elektrochemiczną (Shimadzu, Japonia). Wartości średnie + SEM z 4-5 zwierząt. Morfina wywołuje krótkotrwały wzrost uwalniania dopaminy, wzrost stężenia metabolitów jest bardziej długotrwały (Kostowski W. i Nazar M. 1997, badania niepublikowane).

cem bezwarunkowym). Bodźce typu awersyjnego zarówno bezwarunkowe, jak warunkowe silnego działania na ogół nie wywierają (48). Aktywacja dopaminergicznego układu mezo limbicznego występuje nie tylko w wyniku działania sygnałów na-

gradzających naturalnych, lecz także środków psychoaktywnych wywołujących uzależnienie, szczególnie z grupy psychostymulantów (kokaina, amfetamina) i grupy opiatów (46, 47, 63, 64) (Ryc. 1). Wykazano także, że etanol nasila aktywność neuronów dopaminergicznego układu mezolimbicznego umiejscowionych w tzw. nakrywce śródmózgowia (ventral tegmental area, VTA) i nasila uwalnianie dopaminy z zakończeń włókien osiowych (6, 22, 29, 81). Uwalnianie dopaminy występuje zarówno podczas spontanicznego picia alkoholu, jak też po wstrzyknięciu odpowiedniej dawki dootrzewnowo (29), co sugeruje aktywację układu dopaminergicznego tak podczas zachowań apetytywnych, jak w wyniku bezpośredniego, farmakologicznego działania leków.

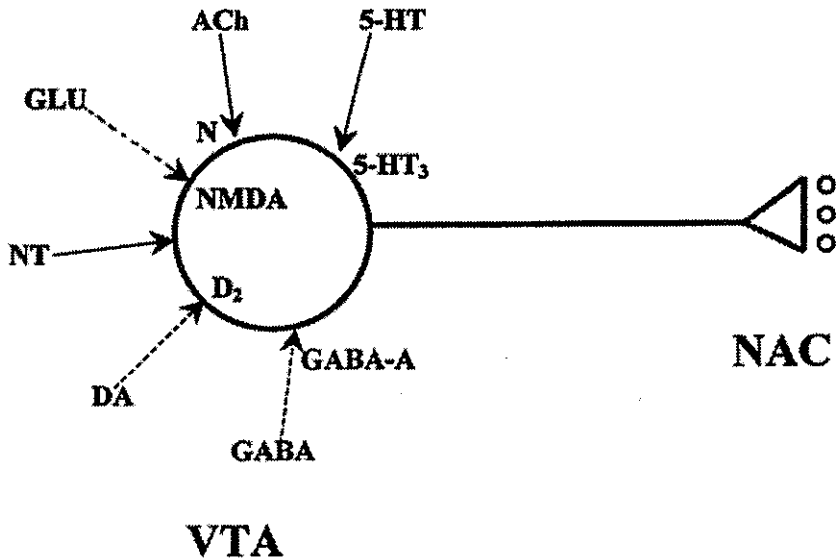
Wpływ na układ dopaminergiczny nie jest jednak wyłączną cechą bodźców apetytywnych i środków o potencjale uzależniającym. Bodźce o charakterze stresowym także aktywują pewną część neuronów dopaminergicznych, np. projekcję ze śródmózgowia do kory czołowej (48), aktywacja taka pojawia się też w obecności bodźców nowych, powodujących skupienie (koncentrację) uwagi, przynajmniej dopóki nie wytworzy się na nie habituacja (70).

Odnosząc się do działania nagród pierwotnych (czyli bodźców bezwarunkowych pozytywnie wzmacniających) podkreślić trzeba, że zdaniem wielu badaczy, wywołują one aktywację neuronów dopaminergicznych tylko wówczas, gdy nie dają się przewidzieć, są nowe, niespodziewane w określonej sytuacji (47). Jeśli natomiast podlegały uprzedniemu warunkowaniu, a więc jeśli mogą być przewidziane wskutek pojawienia się powiązanych z nimi (zapowiadających) sygnałów warunkowych, pobudzenie neuronów dopaminergicznych może się nie pojawić. Kiedy z kolei przewidywany bodziec apetytywny się nie pojawi – dochodzi do reakcji przeciwstawnej, czyli spadku aktywności tych neuronów (65, 66). To interesujące zjawisko nawiązuje do anhedonii i dysforii mogących wystąpić w takiej lub zbliżonej sytuacji (zespół odstawienia).

Obecnie wielu badaczy przychyliło się do koncepcji, zgodnie z którą dopamina odgrywa bardziej ogólną rolę w uczeniu, szczególnie w procesie asocjacji bodźców pierwotnie obojętnych z bodźcami wzmacniającymi (niekoniecznie nagradzającymi) (68). W wyniku tego procesu bodźce pierwotnie obojętne nabierają pod pewnymi względami znaczenia motywacyjnego podobnego do nagród „pierwotnych”. W tym znaczeniu rola dopaminy odnosi się bezpośrednio do mechanizmów motywacyjnych związanych z reakcjami behawioralnymi nakierowanymi na zdobycie nagrody.

### **Układ dopaminergiczny mezolimbiczny a wzmocnienie pozytywne i działanie środków uzależniających**

Od wielu lat badacze starają się określić rolę dopaminy w zjawiskach motywacyjnych i zachowaniach związanych z nagrodą. Wynika to ze znanych silnych działań silnych środków uzależniających (kokaina, amfetamina) na układ dopaminergiczny oraz z wiedzy na temat roli neuronów dopaminergicznych w regulacji zachowania. Silnie uzależniające związki takie, jak amfetamina i kokaina bezpośrednio aktywują układ dopaminergiczny hamując wychwytywanie dopaminy w wyniku blokady transportera tej aminy (np. kokaina i metylfenidat) bądź nasilając jej uwalnianie z



Ryc. 2. Neuron dopaminergiczny układu mezolimbicznego łączący obszar nakrywki brzusznej śródmózgowia (VTA) z jądrem półleżącym przegrody (NAC) znajduje się pod wpływem pobudzającym (strzałki ciągłe) i hamującym (strzałki przerywane) innych układów neuronalnych. W znacznym uproszczeniu: działania pobudzające realizowane są poprzez neurony cholinergiczne (ACh) i receptory nikotynowe (N), neurony serotonergiczne (5-HT) i receptor 5-HT<sub>3</sub>, jak też poprzez neurony wydzielające neurotensynę (NT). Wpływ hamujący wywierają neurony gabaergiczne (GABA) poprzez receptor typu GABA-A, neurony dopaminergiczne (DA) poprzez receptor D<sub>2</sub>, neurony glutaminergiczne (GLU), nie bezpośrednio lecz aktywując wspomniany hamujący układ GABA. Opiaty (morfina, heroina) działają pośrednio poprzez układ GABA-ergiczny.

neuronów (amfetamina i jej pochodne). Szczególne znaczenie przypisuje się układowi mezolimbicznemu, którego ciała komórkowe znajdują się we wspomnianej nakrywce brzusznej śródmózgowia, czyli VTA, a aksony docierają do struktur limbicznych głównie do jądra półleżącego przegrody (nucleus accumbens, NAC) i do ciała migdałowatego (amygdala) oraz do pół korowych (12, 31, 32, 33). Neurony dopaminergiczne tego układu znajdują się pod wpływem innych szlaków neuronalnych pobudzających lub hamujących komórki dopaminergiczne (Ryc. 2).

Reakcje behawioralne powiązane z działaniem bodźców nagradzających (czyli, określając w kategoriach fizjologii behawioralnej, pozytywnie wzmacniających) można badać przy użyciu kilku testów i modeli behawioralnych, takich jak samodrażnienie mózgu (brain self-stimulation, intracranial self-stimulation, ICSS), samopodawanie leków (czyli podawanie instrumentalne, np. wstrzykiwanie dożylnie kokainy i amfetaminy, drug self-administration) czy reakcje warunkowe wyboru miejsca (conditioned place preference, CPP, wybór sytuacji czy otoczenia związanego z otrzymaniem nagrody). Wszystkie te modele oparte są na obserwacji określonych reakcji behawioralnych, nie jest zatem do końca wiadomo, co one oznaczają. U ludzi o odczuciu przyjemności i nagrody możemy dowiedzieć się bezpośrednio z relacji

ustnych, natomiast badając zwierzęta wnioskować możemy pośrednio, interpretując mniej lub bardziej trafnie ich reakcje.

Wiadomo, że reakcja samodrażnienia mózgu, będąca dobrym wskaźnikiem zachowania powiązanego z nagrodą, nasilana jest w sytuacji, gdy wzmagają się neuroprzeżywalność dopaminergiczne, np. po podaniu kokainy (która wywiera takie działanie w wyniku blokady wychwytu neuronalnego tej aminy) a także podania amfetaminy (zarówno ogólnie jak do struktury NAC) a więc związku również aktywującego silnie (choć nie wyłącznie) neuroprzeżywalność dopaminergiczne (11, 27). Reakcja samodrażnienia u szczurów, wywołwana z pęczka środkowego przodomózgowia hamowana jest przez antagonistów receptora  $D_2$  (np. haloperidol, raklopryd) lecz nie przez związki blokujące inne typy receptorów dopaminergicznych. Dowodzi to roli receptorów  $D_2$  w reakcji samodrażnienia (49). Wykazano też, że małe dawki alkoholu wzmagają potęgający wpływ kokainy na reakcję samodrażnienia mózgu (38). Przeciwnie działanie wywiera natomiast podanie do struktury NAC antagonistów dopaminy.

Podczas reakcji instrumentalnych wzmacnianych pozytywnie różnymi bodźcami, obserwowano (choć znane są negatywne wyniki) uwalnianie dopaminy i aktywację układu mezolimbicznego. Dotyczy to np. reakcji instrumentalnej samopodawania kokainy, amfetaminy i alkoholu (44). Wykazano, że kokaina wywołuje silniejszy wzrost uwalniania dopaminy w NAC u zwierząt, które naciskały na dźwignię w celu jej uzyskania niż u zwierząt, które biernie otrzymały taką samą dawkę leku, ważne znaczenie ma więc aspekt motywacyjny (68). Problem ten będzie omówiony dalej.

Zarówno dopamina, amfetamina, kokaina jak i nomifenzyna (selektywny inhibitor wychwytu neuronalnego DA) są przez zwierzęta laboratoryjne chętnie „samopodawane” do struktur dopaminergicznych związanych z układem nagrody – takich jak VTA i NAC (8). Podanie amfetaminy do struktury NAC wyzwała też zachowanie typu wyżej wspomnianej reakcji warunkowej preferencji miejsca (CPP) (28). Warto dodać, że wprowadzając elektrody do tej struktury można uzyskać reakcję samodrażnienia, stanowi ona więc ogniwo układu nagrody (77). Rola tej struktury limbicznej w reakcjach indukowanych motywacjami związanymi ze środkami uzależniającymi nie jest jednak jednoznaczna, przynajmniej wobec różnych typów wzmocnień. Na przykład, uszkodzenie neuronów dopaminergicznych w obrębie NAC przy pomocy 6-hydroksydopaminy wyraźnie osłabia samopodawanie kokainy (62), nie wpływa jednak na reakcję instrumentalną nagradzaną alkoholem, nie hamuje też samopodawania opiatów, które zresztą są też samopodawane do struktury NAC (61, 77). Samopodawanie alkoholu hamować mogą natomiast antagoniści receptorów dopaminergicznych (13).

Reakcja samopodawania leków do różnych struktur i obszarów mózgu jest cennym, aczkolwiek nie zawsze precyzyjnym instrumentem pozwalającym na badanie farmakologicznych bodźców nagradzających oraz mechanizmu nagrody w sensie bardziej ogólnym. Pierwsi Bozarth i Wise (5) stwierdzili, że szczury można sprowokować do samopodawania morfiny do obszaru VTA, a więc struktury zawierającej wiele ciał komórkowych neuronów dopaminergicznych. Wynik ten potwierdzono

wielokrotnie w innych laboratoriach, wykazano też możliwość samopodawania selektywnych agonisty receptora mu, preparatu DAMGO a także agonisty receptora delta – preparatu DPDPE. Wykazano też, że podanie do VTA morfiny oraz DAMGO może wyzwać reakcję preferencji miejsca, co również wskazuje na efekt nagradzający uzyskany z tej struktury śródmózgowia (43).

Reakcję samopodawania do VTA wywołać może nikotyna, uwalniająca dopaminę poprzez działanie na specyficzny receptor N-cholinergiczny oraz neurotensyna, nasilająca aktywność neuronów dopaminergicznych tej struktury (43). O ile VTA jest silniej związane z nagradzającym działaniem opioidów, to podobny wpływ psychostymulantów uzyskuje się bardziej wyraźnie z obszaru NAC. Amfetamina może być stosunkowo łatwo samopodawana przez szczury, ze struktury tej wywołuje także reakcję CPP. Podobne właściwości wykazuje agonista receptora  $D_2$ , kwinirol (43, 55, 56). Szczury zdolne są też do samopodawania do NAC kokainy w odpowiednio dużych dawkach, z obszaru tego kokaina nie wywołuje jednak reakcji CPP, czym wyraźnie różni się od amfetaminy (24, 25, 43). Do obszaru NAC zwierzęta mogą też samopodawać nomifenzynę, antagonistę wychwytu neuronalnego dopaminy a także, łącznie (lecz nie osobno) antagonistów receptora  $D_1$  i  $D_2$  co dowodzi, że dla uzyskania efektu nagradzającego niezbędna jest aktywacja obu głównych receptorów dopaminergicznych (patrz dalej) (43).

Kokaina, środek silnie aktywujący neurotransmisję dopaminergiczną, może być także samopodawana do środkowego obszaru kory przedczołowej (medial prefrontal cortex). Reakcja ta powiązana jest z jednoczesnym nasileniem uwalniania i obrotów (turnover) dopaminy w jądrze półleżącym, co dowodzi powiązania tych struktur w działaniach nagradzających (77).

Szczury należące do wyselekcjonowanej genetycznie linii pijącej duże ilości alkoholu (lina P) zdolne są do samopodawania alkoholu do obszaru VTA, okazało się, że podobnie mogą zachowywać się także zwierzęta nieselekcjonowane szczepu Wistar (43). Samopodawaniu alkoholu do VTA towarzyszy uwalnianie dopaminy z dendrytów, działanie to jest z kolei blokowane przez antagonistów receptora serotoninergicznego  $5-HT_3$ , co przemawia za rolę tego receptora w uwalnianiu dopaminy (43).

Środki psychostymulujące, takie jak amfetamina, kokaina czy metylfenidat (Ritalin) wywołują subiektywne uczucie określane jako „high” czyli błogostan (euforia). U osób nadużywających kokainy, metylfenidat wywołuje „high” w sposób zbliżony do samej kokainy. Stosując metodę obrazowania PET (positron emission tomography, tomografia emisyjna pozytronowa), wykazano, że odczucie to jest pod względem siły wyraźnie skorelowane ze stopniem blokady transportera dopaminowego w mózgu. Blokada transportera przez wspomniany metylfenidat (który działa słabiej na wychwyt dopaminy niż kokaina) okazuje się jednak niewystarczająca do wywołania efektu euforyzującego lub jest zredukowana u osób nadużywających kokainę, co może wskazywać, że sama blokada transportera dopaminowego może być niewystarczająca dla powstania reakcji „high” (68, 73). Stawia to też pod znakiem zapytania rolę sensytyzacji w działaniu uzależniającym środków psychostymulujących. Koresponduje to z wynikami badań na myszach, u których kokaina pozbawiona została możli-

wości wpływu na wychwyty dopaminy z powodu braku genu kodującego syntezę białka transportującego ten neuroprzekaźnik (patrz dalej).

### Rola receptorów dopaminergicznych

Określenie udziału poszczególnych receptorów dopaminergicznych w procesach behawioralnych związanych z działaniem różnego typu nagród, w tym środków uzależniających, mogłoby teoretycznie stworzyć podstawy do rozwoju farmakoterapii uzależnień. Problem jest jednak bardziej złożony i niejednoznaczny tak w aspekcie roli poszczególnych receptorów, jak roli dopaminy w działaniu pozytywnych wzmocnień (nagród) w szerszym znaczeniu.

Rola poszczególnych receptorów dopaminergicznych w zachowaniach związanych z nagrodą jest wciąż poznana fragmentarycznie (67). Opublikowano wiele, często sprzecznych wyników, których interpretacja nastęrcza dużo trudności. Na przykład ogólne podawanie antagonistów receptorów dopaminergicznych może zmniejszać dobrowolne picie alkoholu (39) znane są jednak prace, które przynoszą odmienny wynik (np. 7). Również bezpośrednie podanie antagonistów tego receptora do nucleus accumbens nie wpływa na picie alkoholu (37). Antagoniści receptora  $D_2$  hamują jednak odruch warunkowy wzmacniany alkoholem (54). Niedawno wykazano, że myszy pozbawione receptora  $D_1$  (czyli myszy ze „znokautowanym” genem receptora, knock-out mice) piją mniej alkoholu tak w warunkach wolnego wyboru z wodą, jak i w sytuacji gdy roztwór alkoholu był jedynym źródłem napoju (15).

Badając rolę poszczególnych receptorów dla dopaminy, wykazano, że o ile agonisci tylko jednego receptora, np. agonista receptora  $D_2$  kwinirol i agonista receptora  $D_1$ , preparat SKF 38393 podawane pojedynczo, nie wywoływały reakcji samopodawania u szczurów, o tyle łączne ich zastosowanie podlegało samopodawaniu bezpośrednio do struktury NAC. Miało zatem silniejsze zabarwienie motywacyjne o charakterze nagradzającym. Mieszanka antagonistów obu tych receptorów skutecznie blokowała samopodawanie kombinacji agonistów, hamowała też skutecznie samopodawanie amfetaminy do NAC (27, 55). Warto dodać, że kombinacja agonistów obu wymienionych receptorów dopaminergicznych silniej zwiększa aktywność motoryczną zwierząt po podaniu do tej struktury (57). W przeciwieństwie do reakcji samopodawania, zjawisko CPP wywołać można wstrzykując do NAC pojedynczo agonistę receptora  $D_1$  lub receptora  $D_2$ , co wskazuje na nieco odmienny mechanizm neuronalny obu zjawisk związanych z działaniem bodźca nagradzającego (43). Wykazano także, że łączne podanie, zarówno ogólne, jak bezpośrednio do struktury NAC, antagonistów  $D_2$  (raklopryd) i  $D_1$  (preparat SCH23390) silniej redukuje samopodawanie alkoholu niż pojedynczo podani antagoniści poszczególnego receptora (7, 26, 39). Warto też dodać, że antagonistę receptora  $D_1$  podany bezpośrednio do NAC nie wpływa także na samopodawanie heroiny (21).

Na podstawie badań nad reakcją samodrażnienia mózgu wielu badaczy sugeruje szczególną rolę receptora  $D_1$  w mechanizmie nagrody, szczególnie w funkcjonowa-



niu nagród warunkowych (59, 71). Receptor  $D_1$  miałby znaczenie tak w samym działaniu nagradzającym, jak i w nabywaniu przez sygnały obojętne właściwości wtórnie nagradzających, jego rola dotyczyłaby więc udziału dopaminy w procesie warunkowania, co jest zgodne z dość szeroko obecnie uznawanymi poglądami sprowadzającymi rolę dopaminy z bezpośredniej „nagrody” do czynnika ważnego w procesach asocjacji sygnałów. Obecnie R. Beninger i jego współpracownicy należą chyba do najbardziej konsekwentnych zwolenników roli dopaminy w działaniu nagród warunkowych dowodząc, że zdolność tych nagród wywoływania reakcji apetytywnych zależy od aktywacji receptora  $D_1$  (71).

Trzeba także zauważyć, że dopamina i związane z nią receptory błonowe odgrywają ważną rolę w funkcjach kognitywnych, przy czym znaczenie szczególnie może mieć obszar kory przedczołowej. Zagadnienie to w aspekcie mechanizmu uzależnień pozostaje jednak niezbadane.

### **Dopamina: nagroda „pierwotna” czy modulator procesów motywacyjnych?**

Bezpośrednie powiązanie dopaminy z działaniem nagradzającym, przynajmniej w odniesieniu do wszystkich typów nagród wydaje się wątpliwe, a w każdym razie dalekie od udowodnienia. Panuje jednak bardziej powszechny consensus co do roli dopaminy w zjawiskach motywacyjnych związanych z różnymi wzmocnieniami, także z sygnałami o typie nagradzającym (niektóre związane z tym zagadnienia omówiono na początku tej części artykułu). Jak już wspomniano, spontanicznemu, dobrowolnemu picciu alkoholu przez szczury preferujące alkohol towarzyszy uwalnianie dopaminy w NAC (75). Wykazano też, że alkohol może być samopodawany do NAC i że tej reakcji towarzyszy lokalne uwalnianie dopaminy z aksonów (wg 17) i z dendrytów ciał komórek w obrębie VTA (81). Ten drugi efekt nasuwa inne możliwości – aktywację autoreceptorów  $D_2$  na ciałach komórek, co może wywoływać zahamowanie aktywności neuronów układu mezolimbicznego. Konsekwencje takiego działania, szczególnie w kategoriach awersyjnych i dysforycznych trudno obecnie określić.

Znaczenie uwalniania dopaminy i aktywacji mezolimbicznego układu dopaminergicznego w działaniu nagradzającym i związanymi z tym zmianami w zachowaniu pozostaje niejednoznaczne. Warto zauważyć, że linie szczurów wyselekcjonowanych genetycznie w kierunku fenotypu wzmoczonego picia alkoholu, takie jak np. HAD (High Ethanol Drinking) nie różnią się pod względem wielkości uwalniania DA w jądrze półleżącym od linii nie pijących alkoholu, np. LAD, Low Ethanol Drinking (82). Trzeba też dodać, że nagradzające działania wielu środków farmakologicznych mogą być niezależne od aktywacji układu dopaminergicznego, także w sytuacji samopodawania do struktury jądra półleżącego. Dotyczy to np. antagonisty receptorów glutaminergicznych, fencyklidyny (9).

Wiele informacji wskazuje na to, że dopamina może być powiązana nie tyle z działaniem nagród „pierwotnych” ile z ekspresją „zachęt” indukujących formy zachowania apetytywnego, a więc z ekspresją sygnałów warunkowych o wtórnych właściwościach wzmacniających (13). Jej rola jest też chętniej wiązana z nabywaniem

reakcji, lecz nie z utrzymywaniem reakcji już wytworzonej. Wskazują na to np. wyniki badań Ikemoto i wsp. (28), zgodnie z którymi uszkodzenie neuronów dopaminergicznych w obrębie NAC (przy pomocy neurotoksyny, 6-hydroksydopaminy) nie wpływało na picie 10% roztworu alkoholu przez szczury, które uprzednio taką reakcję nabyły, osłabiało natomiast nabywanie reakcji picia przez szczury, które uprzednio kontaktu z alkoholem nie miały. Jest to zgodne z wcześniej poznany udziałem dopaminy w procesie nabywania reakcji warunkowych (2).

Motywacyjna rola dopaminy obserwowana może być w doświadczeniach nad wpływem spożywania pokarmu przez zwierzęta „nasycone” i pozbawione uprzednio pokarmu. Wzrost uwalniania tego neuroprzekaźnika w NAC występuje znacznie wyraźniej u tej drugiej grupy, mającej niewątpliwie silniej zaznaczoną motywację i wynikający z niej popęd pokarmowy. Także pojawienie się nowego atrakcyjnego pokarmu powoduje wzrost uwalniania dopaminy, który może być maskowany wcześniejszym podaniem „zwykłego” pożywienia (68). Czynniki decydującymi o aktywacji przekazywania dopaminergicznego są więc – siła motywacyjna, „zachęty” i nowość sytuacji.

Ciekawe informacje zawiera raport z badań Rinaldiego i wsp. (60), w których określano precyzyjnie fluktuacje w poziomie dopaminy uwalnianej w NAC podczas samopodawania dożylnego D-amfetaminy. Stwierdzono, że poziom tego neuroprzekaźnika narasta na początku reakcji samopodawania uzyskując plateau, czemu towarzyszy utrzymanie reakcji na stałym poziomie, spada natomiast w czasie wygaszania lub gdy szczur nie mógł reakcji instrumentalnej wykonać (nieдоступna dźwignia). Jeśli poziom dopaminy był dostatecznie wysoki, dodatkowa porcja amfetaminy nie stanowiła dodatkowego wzmocnienia dla reakcji instrumentalnej (co sugeruje „nasylenie” układu nagradzającego). Zaskakujący był jednak podobny profil zmian w uwalnianiu dopaminy u szczurów określonych jako „yoked”, czyli otrzymujących biernie (nie w wyniku wykonanej przez nich dobrowolnie reakcji instrumentalnej) identyczne dawki amfetaminy, które w tym samym czasie wprowadzały sobie dożylnie szczury „czynne”. Wzrosty poziomu uwalnianej dopaminy u zwierząt „yoked” były nawet wyższe niż u tych, które wykonywały reakcję instrumentalną. Podważa to, w wypadku amfetaminy, znaczenie uwalniania dopaminy w fazie oczekiwania (antycypacji) na lek i znaczenie samego procesu instrumentalnego przenosząc ciężar zmian na własne farmakologiczne działanie psychostymulanta (60). Znane są jednak wyniki przeciwstawne – w wypadku samopodawania kokainy wzrost poziomu dopaminy był znacznie większy niż u zwierząt biernie ją otrzymujących (25). Ważne jest też wykazanie, że kolejna reakcja instrumentalna (naciskanie na dźwignię) pojawiała się, gdy poziom dopaminy spadał do wartości wyjściowych, przed podaniem leku (68). Dopamina miałaby więc znaczenie w inicjowaniu reakcji, jako czynnik związany z „zachętą”, bardziej niż samą bezpośrednią „nagrodą”.

### Sensytyzacja a układ dopaminergiczny

Podanie, najczęściej kilkakrotnie, amfetaminy lub morfiny wywołuje u gryzoni laboratoryjnych zwiększenie pobudzającego działania lokomotorycznego podanej następnie amfetaminy lub kokainy, pojawia się więc zjawisko sensytyzacji. Jest ona charaktery-

styczna szczególnie dla środków psychostymulujących takich, jak kokaina i amfetamina i dotyczy efektów aktywujących, zwłaszcza aktywności ruchowej, chociaż opisywano także sensytyzację na działania nagradzające w różnych modelach i sytuacjach doświadczalnych (30,58,80). Sensytyzacji przypisuje się też udział w mechanizmie nawrotów reakcji poszukiwania leku (drug seeking behavior). Z tego względu wielu badaczy przypisuje jej istotną rolę w mechanizmie rozwoju uzależnienia (30, 34), z drugiej strony jednak obserwacje kliniczne przynoszą konkluzje bardziej ostrożne.

Wykazano, że wielokrotne podawanie alkoholu prowadzi do stopniowego nasilania jego pobudzającego wpływu na aktywność ruchową u myszy, powoduje także wyraźną sensytyzację na aktywujące działanie morfiny. Na uwagę zasługuje długotrwałość tego zjawiska, które utrzymuje się przez wiele tygodni po zakończeniu podawania alkoholu (50).

W procesie sensytyzacji istotną rolę wydaje się odgrywać dopamina (31,78,80). Jeśli więc proces ten miałby znaczenie w rozwoju uzależnienia (co jednak nie jest takie pewne w odniesieniu do ludzi), dopaminę można by powiązać z uzależnieniami właśnie w tym kontekście. Badania laboratoryjne wskazują na udział neurotransmisji dopaminergicznej, szczególnie w układzie mezolimbicznym, w procesie sensytyzacji. Wyraża się on nasileniem aktywności bioelektrycznej neuronów dopaminergicznych w obrębie obszaru VTA i wzrostem uwalniania DA z zakończeń tych neuronów docierających do jądra połączonego (30, 32).

Wykazano także, że podanie amfetaminy do obszaru VTA u szczurów, prowadzi do rozwoju sensytyzacji na lokomotoryczne działania morfiny i amfetaminy podanych ogólnie. Stwierdzono też, że do sensytyzacji dochodzi również w obrębie prążkowiec (striatum), gdzie pod wpływem etanolu i innych środków uzależniających nasila się wrażliwość cholinergicznym neuronów na hamujące działania dopaminy, zachodzące prawdopodobnie za pośrednictwem receptora  $D_1$  (50). Nie udało się jednak wykazać jednoznacznie udziału zmian adaptacyjnych w receptorach dopaminergicznych w procesie sensytyzacji. Pewne znaczenie przypisuje się receptorom  $D_1$ , szczególnie w obszarze VTA w rozwoju sensytyzacji na środki psychostymulujące (30). Na uwagę zasługuje stwierdzenie stosunkowo długotrwałego wzrostu wrażliwości receptorów  $D_1$  w wyniku przewlekłego podawania opioidów, co może mieć wpływ na zachowanie motywowane np. nagrodami warunkowymi (71). Wykazano także, że antagoniści receptora  $D_1$ , np. SCH 23390 osłabiają ekspresję uprzednio wytworzonej sensytyzacji na kokainę, nie są jednak w stanie zapobiec jej rozwojowi. Skutecznie jednak zapobiegają powstaniu sensytyzacji na amfetaminę (76). Z kolei pimozyd i haloperidol (w przeważającej mierze blokujące receptor  $D_2$  w porównaniu do receptora  $D_1$ ), hamują rozwój sensytyzacji na kokainę, nie wpływają jednak na ekspresję sensytyzacji już wytworzonej.

Duży jest także udział warunkowych bodźców środowiskowych w mechanizmie habituacji, np. habituacja powstająca już po jednorazowym podaniu kokainy (tzw. „one-shot” sensitization) zależna jest silnie od kontekstu. Wytwarzanie tej sensytyzacji blokują antagoniści receptora  $D_1$  i  $D_2$ , indukcja innego typu sensytyzacji, rozwijającej się długotrwale i mniej zależnej od kontekstu, jest jednak bardziej oporna na antagonistów  $D_1$  (18, 36). Przemawia to za udziałem dopaminy nie tyle w mechani-

zmie samej sensytyzacji, ile w procesie asocjacji sygnałów środowiskowych z działaniem leku (czy reakcją na lek).

Niedawno poznano niektóre aspekty komórkowe nasilonego uwalniania dopaminy w procesie sensytyzacji, która jak się okazuje, zachodzi wskutek aktywowania i wciągnięcia do tego procesu mechanizmów związanych z jonami wapnia. Stwierdzono, że nasilone uwalnianie DA wynika z aktywacji kinazy II aktywowanej przez kalmodulinę (calmodulin kinase II), co prowadzi do fosforylacji białka synapsyny I, związanego z egzocytozą i uwolnieniem neuroprzekaźnika (50).

Innym zjawiskiem mogącym uczestniczyć w nasilonym uwalnianiu dopaminy jest spadek wrażliwości autoreceptorów hamujących  $D_2$  na zakończeniach neuronów dopaminergicznych.

Niektórzy badacze są skłonni uznać zjawisko sensytyzacji polegające na nasileniu oddziaływań dopaminergicznych na inne typy neuronów, szczególnie wspomnianych neuronów cholinergicznych, za pewien wspólny mechanizm neuroadaptacyjny, charakterystyczny i wspólny dla różnych środków uzależniających (50).

Jak wspomniano, proces sensytyzacji, jakkolwiek jednoznacznie dostrzegany w badaniach laboratoryjnych, trudno dostrzec w sytuacjach klinicznych, w każdym razie w kontekście takich zjawisk, jak działanie euforyzujące i nagradzające oraz nawroty zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyku (drug seeking). To ciekawe zjawisko adaptacyjne w układach neuronalnych nie zostało zatem dostatecznie rozpoznane w kategoriach uzależnienia, szczególnie wzmocnienia pozytywnego (nagrody) i pomimo wielu sugestii i dyskusji na ten temat (50) nie udało się udowodnić przekonująco związku przyczynowego sensytyzacji z uzależnieniem (10). Nie wykazywano, poza nielicznymi wyjątkami, sensytyzacji w odniesieniu do subiektywnych działań kokainy czy d-amfetaminy (74). Niektóre wyniki przeczą roli sensytyzacji w indukowaniu reakcji poszukiwania nagrody, wykazano na przykład, że u osób uzależnionych od kokainy działanie metylfenidatu wywoływało słabsze uczucie euforii („high”) niż u nieuzależnionych (68). Nie można jednak wykluczyć, że zjawisko sensytyzacji może być maskowane, przynajmniej w niektórych badaniach, uprzednim rozwojem tego procesu, większość badanych może mieć bowiem uprzedni kontakt z licznymi środkami psychoaktywnymi, problem w pewnym sensie pozostaje zatem otwarty (74). Trzeba też dodać, że w klinice człowieka sensytyzacja dotyczyć może nie tyle bezpośrednio działań nagradzających (nagród pierwotnych), ile różnych procesów motywacyjnych powiązanych z reakcjami apetytywnymi. Taka możliwość byłaby w zasadzie zgodna z atrakcyjną koncepcją „sensytyzacji zachęty”. Sensytyzacja wiązać może się też z zachowaniami kompulsyjnymi.

### **Badania genetyczne nad udziałem receptorów dopaminergicznych w powstawaniu uzależnień i powiązanych z nimi zaburzeń motywacyjnych**

Od początku lat 90. trwają próby powiązania zaburzeń w częstości występowania alleli genu receptora dopaminergicznego  $D_2$  ( $DRD_2$ ) zlokalizowanego na

chromosomie 11, z ryzykiem alkoholizmu (4). W szeregu prac udało się wykazać „pozytywną” korelację polimorfizmu niektórych alleli tego genu z alkoholizmem, przy czym najczęściej badano polimorfizm Taq I „A” i „B”, opisano też polimorfizm w regionie promotora genu DRD<sub>2</sub> (52). Korelację pozytywną wykazano np. u 69% alkoholików a tylko u 20% osób nieuzależnionych (52). Zaburzenia te miałyby wiązać się ze spadkiem liczby receptorów D<sub>2</sub> a więc z niedoczynnością układu dopaminergicznego i z anhedonią, co w myśl hipotezy „nie-doboru nagrody” tłumaczyłoby skłonność do kompensacyjnego preferowania i spożywania alkoholu. Waga tych wyników jest jednak kwestionowana, ponieważ Gelernter i wsp. (20) oraz inni badacze takich korelacji nie wykazali. Ostatnio Gelernter i Kranzler (19) badali częstość występowania alleli DRD<sub>2</sub> u 160 alkoholików i nie stwierdzili zmian w tym zakresie w porównaniu z grupą 136 osób kontrolnych. Autorzy wyników pozytywnych bronią się, twierdząc, że korelacja taka występuje tylko w przypadkach silnych uzależnień, skorelowana jest zatem ciężkość fenotypu (52). Istotnie, gdy Gelernter i wsp. (20) wyodrębnili grupę ciężiej uzależnionych (powyżej 300 standardowych „drinków” przez okres 2 miesięcy) to pewien wzrost częstości allelu A1 pojawił się (52% vs 35% w grupie kontrolnej). Pewne związki wspomnianego genu znaleziono też w wypadku innych uzależnień (opiaty, kokaina, amfetamina). Dość szeroka metaanaliza różnych badań wskazuje na udział genów w uzależnieniach (różnych) następujący: 27% – gen DRD<sub>2</sub>, 33% inne geny i 40% – czynniki środowiskowe (19).

Uważa się, że układ dopaminergiczny może odgrywać pewną rolę w zjawiskach motywacyjnych polegających na dążeniu do poszukiwania silnych doznań, sensacji (sensation seeking) jak też nowych, nieznanych bodźców (novelty seeking) (10, 83). Osoby z taką cechą motywacyjną mają zdaniem niektórych badaczy (51, 83) podwyższoną czynność układu dopaminergicznego przy dysfunkcji układu 5-HT, badania genetyczne wskazują jednak na możliwość istnienia polimorfizmu allelu DRD<sub>4</sub> 7R genu receptora D<sub>4</sub> oraz zwiększenie ekspresji transportera dopaminowego (białka nasilającego doneuronalny wychwyty tej aminy) (14). Taki mechanizm prowadziłby do dysfunkcji układu dopaminergicznego przy jednoczesnej możliwości pojawienia się wzrostu wrażliwości receptorów postsynaptycznych.

Interesujące są badania przeprowadzone na liniach zwierząt pozbawionych genu związanego z transporterem dla dopaminy. Jak wiadomo, głównym działaniem kokainy i niektórych innych środków psychostymulujących jest zwiększanie stężenia dopaminy w strukturach mózgu wskutek blokady tego transportera (bloku wychwyty neuronalnego). Okazało się, że myszy ze „znokautowanym” genem, pozbawione transportera dopaminy, są zdolne do samopodawania kokainy, co dowodzi, że środek ten nie utracił swoich nagradzających właściwości nawet przy wyłączeniu mechanizmu dopaminergicznego. Dalsze badania wykazały też, że roli tej nie przejmuje (jak sądzono początkowo) układ serotoniner-giczny, co wydaje się stawiać pod znakiem zapytania znaczenie tych układów w mechanizmie nagrody (68).

## Dopamina a zespoły abstynencji: aspekt motywacyjny

Wiele związków psychoaktywnych o dużym potencjale uzależniającym, np. alkohol i opiaty, indukują rozwój zmian neuroadaptacyjnych przejawiających się rozwojem tolerancji oraz, w sytuacji wycofania leku, zespołem abstynencji (odstawienia, withdrawal). Z zespołami tymi związane są liczne procesy adaptacyjne w układzie nerwowym, które mogą być silnie powiązane z procesem indukującym czy „napędzającym” uzależnienie (33). Najwięcej zainteresowania, z punktu widzenia roli zespołów abstynencyjnych w motywacyjnych procesach uzależnienia budzi spadek poziomu dopaminy i redukcja aktywności przekaźnictwa dopaminergicznego w wielu obszarach mózgu (12, 40, 68). Na uwagę zasługuje silna redukcja aktywności neuronów układu mezolimbicznego (ciał komórkowych zlokalizowanych w obszarze VTA), co wiąże się z wystąpieniem anhedonii i dysforii (42), które z kolei mogą indukować popęd głodu narkotyku (craving). W zespole abstynencyjnym kokainowym obserwowano wzrost poziomu prolaktyny we krwi, co wskazuje również na dysfunkcję układu dopaminergicznego (dopamina wpływa hamująco na wydzielanie tego hormonu) (68). W dalszym ciągu sprawą otwartą jest pytanie: czy i w jakim stopniu redukcja funkcji dopaminergicznej jest związana z pojawieniem się głodu narkotyku? Za rolą takiego mechanizmu przemawia wiele faktów, np. to, że objawy abstynencji opioidowej można osłabić lub znieść podaniem agonistów receptora D<sub>2</sub> do NAC (ściślej, do części „shell”). Występujące w tej strukturze zmiany adaptacyjne w receptorach dopaminergicznych mogą zatem odgrywać ważną rolę w mechanizmie głodu (23). Zmiany adaptacyjne, przeciwstawne w swoich zasadniczych cechach do „ostrych” działań leków mogą zatem stanowić ważny mechanizm prowadzący do uzależnienia. Istnieją poważne koncepcje podkreślające znaczenie tych zaburzeń w homeostazie – np. teoria „procesów przeciwstawnych” (opponent process theory of dependence) i „model adaptacji homeostatycznej” (homeostatic adaptation model, 34). Na uwagę zasługują najnowsze wyniki badań za pomocą funkcjonalnego jądrowego rezonansu magnetycznego (fMRI) wskazujące, że u narkomanów uzależnionych od kokainy w okresie głodu narkotykowego występują cechy aktywizacji takich struktur mózgu, jak NAC oraz kompleks ciała migdałowatego (wg 68).

Sprawa nie jest jednak jednoznaczna: wysuwa się sugestie, że np. w sytuacji wycofania kokainy (cocaine crash) anhedonia może raczej wywoływać osłabienie a nie nasilenie głodu (12). Podkreśla się też, że w zespole abstynencyjnym np. nikotynowym wzrasta próg samodrażnienia, co dowodzi redukcji mechanizmów nagradzających (16) i przemawia raczej na korzyść drugiej opcji.

Jedno wydaje się pewne: w zespole abstynencyjnym występuje dysfunkcja układu dopaminergicznego mezolimbicznego przejawiająca się spadkiem aktywności bioelektrycznej neuronów obszaru VTA i spadkiem uwalniania dopaminy w docelowych strukturach tego systemu. Dyskusyjna może być natomiast interpretacja skutków tego zjawiska. Powstaje pytanie: czy nasila ono głód narkotyku i wyzwala reakcje poszukiwania (drug seeking) czy też, jakby to wynikało z niektórych prac wskazujących na zahamowanie reakcji samodrażnienia mózgu –

może osłabiać zdolność odczuwania nagrody i redukować reakcje nakierowane na jej poszukiwanie (42).

### **Rola dopaminy w mechanizmie głodu i nawrotu zaburzeń motywacyjnych powiązanych z uzależnieniem**

Jaka jest więc rola układu dopaminergicznego w mechanizmie samonapędzającym uzależnienia? W świetle wielu nowszych badań, działania nagradzające można tylko do pewnego (jeśli w ogóle) stopnia powiązać z aktywacją układu mezolimbicznego, i to może najbardziej jednoznacznie w odniesieniu do psychostymulantów. Układ ten może być głębiej zaangażowany w innych procesach motywacyjnych, związanych z reakcjami behawioralnymi typowymi dla uzależnienia, np. z powstawaniem wzmacniających sygnałów warunkowych (wtórnych wzmocnień, second reinforcers) i wzmacnianiem „zachęt”. Wydaje się, że może być w istotnym stopniu odpowiedzialny także za zjawisko reprezentujące drugi „biegun” procesu, mianowicie za powstawanie dysforii i anhedonii w stanie abstynencyjnym. Warto zauważyć, że w sytuacjach tych pojawia się wyraźna dysfunkcja układu mezolimbicznego i osłabienie oddziaływań dopaminergicznych. Niedawno wykazano, przy użyciu metody tomografii emisyjnej pozytronowej (PET) zmniejszenie liczby receptorów  $D_1$  i  $D_2$  w niektórych obszarach mózgu w zespole abstynencyjnym kokainowym u szczurów. Efekt ten utrzymywał się także w dość odległym czasie (14 dni) po odstawieniu kokainy (40). Obserwowano także dysfunkcję białka powodującego wychwytywanie dopaminy czyli transportera, w pewnym czasie po odstawieniu (10 dni) kokainy (69).

Badania wykonane w naszym laboratorium (3) wykazały, korelację między nasileniem preferencji i spożycia alkoholu a funkcjonalną reaktywnością autoreceptorów dopaminergicznych. Szczury silnie reagujące na niewielkie „presynaptyczne” dawki apomorfiny (powodujące zahamowanie ruchowe w wyniku pobudzenia autoreceptorów) piły większe ilości alkoholu niż zwierzęta niereagujące na te dawki apomorfiny zahamowaniem ruchowym. Popiera to koncepcję wiążącą wzmożone (kompensacyjne?) picie alkoholu z dysfunkcją transmisji dopaminergicznej.

Czy jednak dysfunkcja neurotransmisji dopaminergicznej jest główną przyczyną wystąpienia „głodu” i nawrotu reakcji poszukiwania narkotyku? Istnieją informacje, że obniżenie poziomu dopaminy w NAC nie jest powiązane z nawrotami. Zjawisko takie ma miejsce także po odstawieniu neuroleptyku, haloperidolu (!), który wywołuje przeciwstawne reakcje kompensacyjne, a także wskutek działań wielu bodźców negatywnych, takich jak stres, trudny lub niemożliwy do uniknięcia (17). Niektóre badania kliniczne sugerują wręcz, że uczucie dyskomfortu w abstynencyjnym zespole alkoholowym odstręcza od ponownego kontaktu z alkoholem (45)

Rolę dopaminy w mechanizmie uzależnienia przedstawiano dotychczas, i często się omawia i obecnie, przede wszystkim w aspekcie jej udziału w mechanizmie nagrody. Ostatnio jednak wyraźnie się od tej koncepcji odchodzi w kierunku powiązania dopaminy z procesem kojarzenia bodźców i warunkowaniem oraz ze zjawiskami motywacyjnymi prowadzącymi do reakcji apetytywnych. Ta ewolucja poglądów za-

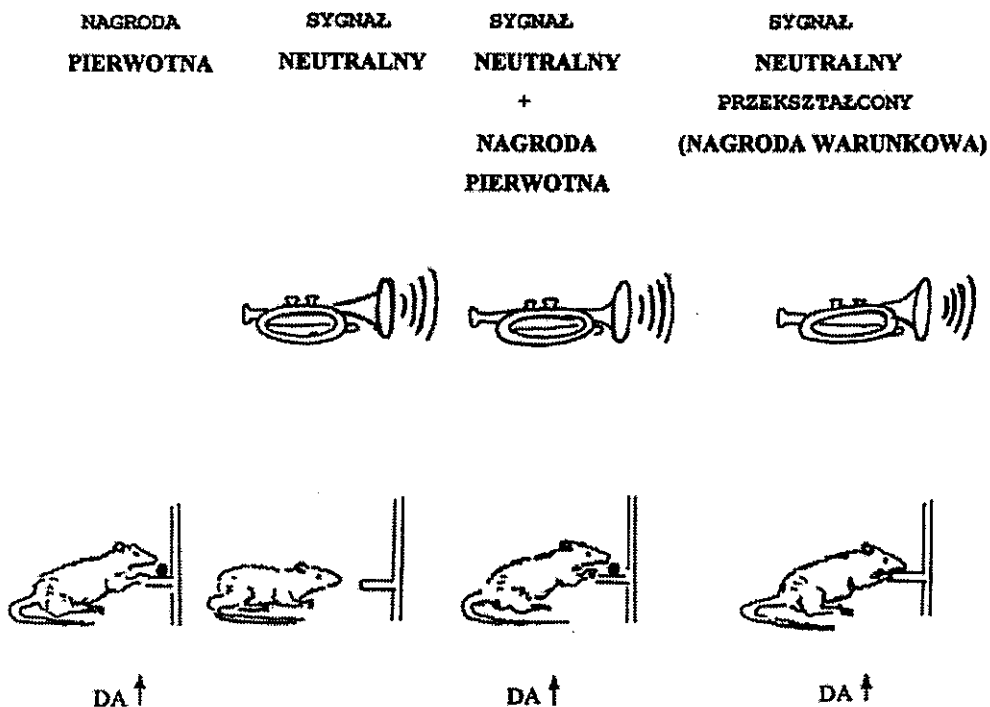
chodzi na tle coraz silniej zarysowujących się informacji, że działanie wzmacniające pozytywnie (nagradzające) i proces uzależnienia (działanie uzależniającego), to dwa odrębne mechanizmy, regulowane przez różne systemy neuronalne (12, 13). W tym kontekście, aktywacja neurotransmisji dopaminergicznej jest tylko jednym z elementów determinujących uzależnienie. Wysłunięto atrakcyjną, chociaż nieprzekonywająco utwierdzoną w doświadczeniach, koncepcję, w myśl której nasilenie uwalniania dopaminy w obrębie NAC stanowi pierwszą reakcję związaną z reakcją apetytywną związaną z nagrodami naturalnymi (np. pokarm), jak też lekiem uzależniającym. W miarę powtarzania bodźca naturalnego rozwija się szybko habituacja, która jednak ma nie występować (czyli uwalnianie dopaminy pojawia się w dalszym ciągu) w wypadku środków uzależniających np. alkoholu.

Za przeważającą rolę dopaminy w reakcjach apetytywnych (czyli sekwencjach zachowań nakierowanych na sygnał wzmacniający), lecz nie konsumpcyjnych (bezpośredni kontakt i spożycie słodkiego pokarmu czy środka uzależniającego) przemawia wiele rezultatów doświadczalnych. Uszkodzenie neuronów układu mezolimbicznego nie wpływa decydująco na sam proces spożywania atrakcyjnych, słodkich pokarmów, nie zmienia też awersyjnego działania pokarmów czy napojów o smaku gorzkim. Upośledzeniu ulegają jednak reakcje apetytywne, poszukiwawcze, nakierowane na uzyskanie nagrody (41). Nie dochodzi jednak generalnie do upośledzenia procesów uczenia (32). Znaczenie dopaminy obrazuje też to, że uwalnianie jej pojawia się tuż przed reakcją instrumentalną (naciśnięciem na dźwignię), ma więc niejako znaczenie reakcji „zapowiadającej” czy oczekiwania. Na jej rolę w uruchamianiu „popędu” motywacyjnego prowadzącego do poszukiwania sygnału wzmacniającego, wskazują też badania metodą samopodawania w układzie tzw. „progressive ratio” (41).

### **Uwagi końcowe i podsumowanie: wahania i ewolucja poglądów w sprawie dopaminy**

Czy zatem dopaminie można przypisywać właściwości nagradzające w bezpośrednim kontekście, czy też należy ją traktować jako ważny neuroprzekaźnik uruchamiający zachowania apetytywne mogące doprowadzić do kontaktu z bodźcem stanowiącym wzmocnienie pozytywne (nagrodę)? Na tak postawione pytanie wciąż trudno odpowiedzieć jednoznacznie w odniesieniu do różnych znanych nagród. Ogólna opinia badaczy uległa jednak w ostatnich kilku latach wyraźnej ewolucji w kierunku nadania dopaminie bardziej znaczenia „motivacyjnego” niż „nagradzającego”. Podtrzymywany jest pogląd, że dopamina może być bezpośrednio związana z tymi nagrodami pierwotnymi, które stanowią środki psychostymulujące (31, 32). Taką możliwość przyjąć należy jednak z dystansem, wzięwszy pod uwagę, że kokaina może być samopodawana nawet po usunięciu w drodze manipulacji genetycznej transportera dla dopaminy (68). Definitywnie roli dopaminy jako nagrody *per se* wykluczyć jednak całkowicie nie można, przynajmniej w odniesieniu do niektórych struktur mózgu i niektórych (choć niesprecyzowanych bliżej) grup neuronów dopaminergicznych.





Ryc. 3. Rola dopaminy w warunkowaniu. Sygnał neutralny (dźwiękowy) nabiera właściwości podobnych do sygnału bezwarunkowego (nagroda pierwotna) i zaczyna sam indukować reakcję instrumentalną (naciskanie dźwigni w celu zdobycia nagrody) oraz uwalnianie dopaminy w nucleus accumbens (patrz tekst).

Uwalnianie dopaminy i wzrost jej stężenia w obrębie NAC i innych struktur mezo- limbicznych nie jest więc jednoznaczne z nagrodą tak, jak to bywa wciąż często sugerowane. Niemniej jednak, poszukuje się grup neuronów dopaminergicznych bezpośrednio powiązanych z nagrodą, podkreśla się np. znaczenie uwalniania dopaminy w określonej części (shell) struktury NAC (72). Czy jednak uda się znaleźć jakieś grupy neuronów dopaminergicznych bezpośrednio i jednoznacznie powiązanych z nagrodą, obecnie trudno przesądzić.

Na uwagę zasługuje zjawisko sensytyzacji, ściśle związane z przekąźnictwem dopaminergicznym. Prowadzi bowiem do nasilenia reakcji na agonistów receptorowych w tym układzie i do uwrażliwienia grup neuronów na niektóre typy bodźców. Jakkolwiek rola tego procesu w uzależnieniu pozostaje niejasna, neuronalne i komórkowe procesy sensytyzacji mogą, teoretycznie, mieć pewien związek z behawioralnymi objawami sensytyzacji poruszonymi w znanej koncepcji „sensytyzacji zachęł”.

Ważnym mechanizmem podtrzymującym uzależnienie i uczestniczącym w powstawaniu głodu i nawrotów są reakcje związane z dysfunkcją układu dopaminergicznego, szczególnie dysforia i anhedonia towarzyszące abstynencji i będące psychologicznymi symptomami zespołów abstynencyjnych.

Wydaje się jednak dobrze uzasadniona koncepcja, zgodnie z którą dopamina uczestniczy w nabywaniu przez sygnały neutralne właściwości „zachęcających”, w drodze bodźcami bezwarunkowymi (nagrodami pierwotnymi). Sygnały pierwotnie neutralne zaczynają w wyniku tego procesu nabierać właściwości nagradzających, stając się nagrodami warunkowymi (conditioned rewards), czyli wtórnymi nagrodami (secondary rewards) (Ryc.3).

Obecnie częściej podkreślana jest rola dopaminy w uruchamianiu reakcji związanych z działaniami motywacyjnymi nagród i w procesach, w których dochodzi do konfrontacji sytuacji bieżącej ze spodziewaną. Aktywacja układu dopaminergicznego i nasilenie uwalniania dopaminy wyzwala być może, sygnał, że sytuacja bieżąca jest „lepsz” niż spodziewana. Jeśli jest odwrotnie – wiąże się to ze zmniejszeniem uwalniania tego neuroprzekaźnika (32). Dopamina może więc, ze względu na wspomniane powiązania z procesami motywacyjnymi, odgrywać istotną rolę w inicjowaniu używania środków o właściwościach nagradzających i w powstawaniu nawrotów (relapse).

Jak słabo poznane jest wciąż neurobiologiczne podłoże nagrody, świadczy doświadczenie Marinello i wsp. (41), w którym wykazano, że działanie nagradzające, określone reakcją samopodawania (self-administration) mają nie tylko opioidy działające poprzez receptor mu (morfina, heroina), lecz też agonista receptora kappa, preparat RU 515999, który w przeciwieństwie do poprzednio wymienionych nie tylko nie nasila uwalniania dopaminy w układzie mezo limbicznym, lecz powoduje hamowanie jej uwalniania. Środek ten ma, jak stwierdzono, mały potencjał addykcyjny i ogólnie motywacyjny, być może właśnie w związku z brakiem aktywacji układu dopaminergicznego.

Przypisywanie dopaminie wyłącznej lub wiodącej bezpośredniej roli w nagradzającym działaniu bodźców apetytywnych jest znacznym uproszczeniem. Uproszczone traktowanie jednego neuroprzekaźnika jako głównego, nadrzędnego czynnika sprawczego, wynika z dość chyba utopijnego dążenia do uzyskania prostej i skutecznej farmakoterapii, tak jak to miało w przeszłości niejednokrotnie miejsce np. w odniesieniu do psychoz (koncepcja dopaminergiczna schizofrenii) czy zaburzeń lękowych (koncepcja dysfunkcji układu GABA-ergicznego).

Trzeba też zdecydowanie podkreślić, że badania na modelach zwierzęcych stanowią daleko idące uproszczenie i dotyczą tylko pewnej części procesu, jakim są zaburzenia motywacyjne i behawioralne rozwijające się w trakcie uzależnienia i decydujące o ukształtowaniu się trwałego i nawracającego procesu patologicznego. Mając na względzie nagradzający aspekt środków uzależniających, trzeba sobie także uświadomić, że nagroda określana w kategorii odczucia subiektywnego jest dla człowieka niewątpliwie czymś bardziej złożonym i często odmiennym niż nagroda i „zachęta” analizowane w modelach zwierzęcych. Mogą nią być nagrody „pierwotne” w postaci np. atrakcyjnego smakowo pokarmu, nagradzające cechy może mieć także (zgodnie z pojęciem wzmocnienia negatywnego) uwolnienie od doznań nieprzyjemnych. Nagrodę stanowić może jednak u człowieka też wyobrażenie abstrakcyjne, nie wiążące się z żadnym konkretnym ma-

terialnym substratem, poczucie sukcesu związane z określonym pomysłem czy rozwiązaniem problemu, stworzeniem dzieła sztuki itd.

Rozwój badań nad układem nagrody i procesami motywacyjnymi związanymi z uzależnieniami wydaje się rozwiewać jeszcze jeden kanon w naukach neurobiologicznych, dzieje się to chyba jednak z korzyścią dla zrozumienia istoty tych groźnych zaburzeń i dla postępu w ich leczeniu.

## STRESZCZENIE

Neurony dopaminergiczne, szczególnie należące do układu mezolimbicznego i mezkortykalnego wiąże się od dawna z regulacją procesów motywacyjnych i mechanizmu nagrody. Hipotezy dotyczące udziału dopaminy w nagrodzie opierają się głównie na wynikach badań farmakologicznych wskazujących, że silne środki uzależniające, takie jak psychostymulanty i opiaty mogą aktywować neurotransmisję dopaminergiczną, jak też na badaniach wykazujących hamujący wpływ antagonistów receptorowych dopaminy na reakcje apetytywne związane z wzmocnieniem pozytywnym. Ostatnie badania rzucają nowe światło na rolę dopaminy w motywacji i mechanizmie nagrody. Stwierdzono, że aktywacja dopaminergicznego układu mezolimbicznego związana jest raczej ze zdarzeniami apetytywnymi niż awersyjnymi. Neurony dopaminergiczne nie są nagrodą same w sobie, lecz są związane z przewidywaniem zmian w sytuacji w sensie zmian w natężeniu sygnału nagradzającego oraz są odpowiedzialne za zjawiska motywacyjne (zachęty) kierowane nagrodami. Dopamina odgrywa ważną rolę w zapoczątkowywaniu reakcji prowadzących do konsumowania leku oraz ze zjawiskami nawrotów podczas dłuższej abstinencji.

**Słowa kluczowe:** dopamina, motywacje, zachęty, zależność, sensytyzacja, układ mezolimbiczny, psychostymulanty, opiaty, alkohol.

## PIŚMIENNICTWO

1. Altman J., Everitt B.J., Glautier S. i wsp.: *The biological, social and clinical bases of drug addiction*. Psychopharmacology 1996, 125: 285-345.
2. Beninger R. J.: *The role of dopamine in locomotor activity and learning*. Brain Res. Rev. 1983, 6: 173-196.
3. Bisaga A., Kostowski W.: *Individual behavioral differences and ethanol consumption in Wistar rats*. Physiology and Behavior 1993, 54: 1125-1129
4. Bloom K., Noble E.P., Sheridan P.J. i wsp.: *Allelic association of human dopamine D-2 receptor gene in alcoholism*. J. Amer. Med. Assoc. 1990, 263: 2055-2060.
5. Bozarth M.A., Wise R.A.: *Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats*. Life Sci. 1981, 28: 551-555.
6. Brodie M.S., Schefner S.A., Dunwiddie T.: *Ethanol increases the firing rate of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area in vitro*. Brain Res. 1990, 508: 65-69.

7. Brown Z., Gill K., Abitbol H., Amit Z.: *Lack of effect of dopamine receptor blockade on voluntary ethanol consumption*. Behav. Neural Biol. 1982, 36: 291-294.
8. Carlezon Jr W.A., Devine D.P., Wise R.A.: *Habit-forming actions of nomifenzine in nucleus accumbens*. Psychopharmacology (Berl.) 1995, 122: 194-197.
9. Carlezon Jr.W.A., Wise R.A.: *Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex*. J. Neurosci 1996, 16: 3112-3122.
10. Cloninger C.R., Svarkic D.M., Przybeck T.R.: *A psychobiological model of temperament and character*. Arch. Gen. Psychiatry 1993, 50: 975-990.
11. Colle L., Wise R.A.: *Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward*. Brain Res. 1988, 459: 361-368
12. Di Chiara G.: *The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role of motivation*. Drug Alc. Depend. 1995, 38: 95-137.
13. Di Chiara G., Acquas E., Tanda G.: *Ethanol as neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link*. Alcohol 1996, 13: 13-17.
14. Ebstein R.P., Novick O., Umansky R.: *Dopamine D-4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking*. Nat Genet. 1996, 12: 78-80.
15. El-Ghundi M., George S., Drago J. i wsp.: *Disruption of dopamine D-1 receptor gene expression attenuates alcohol-seeking behavior*. Eur. J. Pharmacol. 1998, 313: 149-158.
16. Epping-Jordan M., Watkins Sh., Koob G.F., Markou A.: *Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal*. Nature 1998, 393: 76-79.
17. Fadda F., Rosetti Z. L.: *Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration*. Progress in Neurobiol. Elsevier Sc. Ltd 1998, 56: 385-431
18. Fontana D., Post R.M., Weiss S.R., Pert A.: *The role of D-1 and D-2 dopaminergic receptors in acquisition and expression of cocaine-induced conditioned increases in locomotor behavior*. Behav. Pharmacol. 1993, 4: 375-387.
19. Gellernter J., Kranzler H.: *D-2 dopamine receptor gene DRD<sub>2</sub> allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects. No association with phenotype and severity of phenotype*. Life Sci. 1999, 20: 640-649.
20. Gellernter J., O'Malley S., Risch N. i wsp.: *No association between allele at D-2 dopamine receptor gene and alcoholism*. J. Am. Med. Ass. 1991, 266: 1801-1807.
21. Gerttis M., Ramsey N.F., Wolterink G., Van Ree J.M.: *Lack of evidence for an involvement of nucleus accumbens dopamine D-1 receptors in the initiation of heroin self-administration in the rat*. Psychopharmacology 1994, 114: 486-494.
22. Gessa G.L., Muntoni F., Collu M., Vargiu L., Mereu G.: *Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area*. Brain research, 1985, 348: 201-203
23. Harris G., Aston-Jones G.: *Involvement of D-2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome*. Nature 1994, 371: 155-157.
24. Hemby S.E., Jones G.H., Justice J.B. Jr., Neil D.: *Conditioned locomotor activity but not conditioned place preference following intra-accumbens infusion of cocaine*. Psychopharmacology 1992, 106: 330-336.
25. Hemby S.E., Co C., Koves T.R., Smith J., Dworkin S.: *Differences in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during response-dependent and response independent cocaine administration in the rat*. Psychopharmacology (Berlin) 1997, 133: 1-16.

26. Hodge C.W., Samson H., Chappelle A.M.: *Alcohol self-administration: further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1997, 21: 1084-1091.
27. Ikemoto S., Glazier B.S., Murphy J.M., McBride W.J.: *Role of dopamine D-1 and D-2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward*. J. Neurosci 1997, 17: 8580-8587.
28. Ikemoto S., McBride W. J., Murphy J.M., Lumeng L., Ting-Kai Li.: *6-OHDA lesions in the nucleus accumbens disrupt the acquisition but not the maintenance of ethanol consumption in the alcohol-preferring P line of rats*. Alcoholism. Clin. Exp. Res. 1997, 21: 1042-1046.
29. Imperato A., Di Chiara G.: *Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986, 238: 219-228.
30. Kalivas P.W.: *Neural basis of behavioral sensitization to cocaine*. W: The Neurobiology of cocaine: Cellular and Molecular mechanisms (red. R.P. Hammer Jr), Boca Raton CRC Press 1995, str 81-98.
31. Koob G.F.: *Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways*. Trends Pharmacol. Sci. 1992, 13: 177-184.
32. Koob G.F.: *Hedonic valency, dopamine and motivation*. Molecular Psychiat. 1996, 1: 186-189.
31. Koob G. F., Bloom F. E.: *Cellular and molecular mechanisms of drug dependence*. Science 1988, 242: 715-723.
32. Koob G. F., Le Moal M.: *Drug abuse: Hedonic, homeostatic dysregulation*. Science 1997, 278: 52-58.
33. Kreek M.J., Koob G.F.: *Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways*. Drug and Alcohol Depend. 1998, 51: 23-47.
34. Kuribara H.: *Inhibition of methamphetamine sensitization by post-mortem treatment with SCH 23390 or haloperidol*. Psychopharmacology (Berlin) 1995, 119: 34-38.
35. Levy A.D., Murphy J.M., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K.: *Microinjection of sulpiride into nucleus accumbens increases ethanol drinking in alcohol-preferring (P) rats*. Alcohol and Alcoholism. 1991, 1: 917-920.
36. Lewis M.J.: *Alcohol reinforcement and neuropharmacological therapeutics*. Alcohol and Alcoholism 1996, 31: 17-25.
37. Linesman M.A.: *Effect of dopamine agents on alcohol consumption by rats in a limited access paradigm*. Psychopharmacology 1990, 100: 195-200.
38. Maggos C.E., Tsukada H., Kakiuchi T. i wsp.: *Sustained withdrawal allows normalization of in vivo [<sup>11</sup>C] methylspiperone dopamine D-2 receptor binding after chronic binge cocaine*. Neuropsychopharmacology 1999, 19 (w druku).
39. Marinelli M., Barrot M., Simon H. i wsp.: *Pharmacological stimuli decreasing nucleus accumbens dopamine can act as a positive reinforcers but have low addictive potential*. Eur. J. Neurosci. 1998, 10: 3269-3275.
42. Markou A., Koob G.F.: *Post-cocaine anhedonia*. Neuropsychopharmacology 1991, 4: 17-26.
43. McBride W., Murphy J.M., Ikemoto S.: *Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies*. Behavioural Brain res. 1999, 101: 129-152.
42. McBride W., Murphy J., Gatto G.J. i wsp.: *CNS mechanism of alcohol self-administration*. Alcohol and Alcoholism 1993, 2 (suppl): 463-467.

43. Mello N.K., Mendelson J.H.: *Experimentally induced intoxication in alcoholics: a comparison between programmed and spontaneous drinking*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 173: 101-116.
44. Miller J.D., Sanghera M., German D.C.: *Mesencephalic dopaminergic unit activity in the behaviorally conditioned rats*. Life Sci. 1981, 29: 1255-1263.
45. Mirenowicz J., Schultz W.: *Importance of unpredictness for reward responses in primate dopamine neurons*. J. Neurophysiol. 1994, 72: 1024-1027
46. Mirenowicz J., Schultz W.: *Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli*. Nature 1996, 379: 449-451.
47. Nakajima S., Patterson R.: *The involvement of dopamine D-2 receptors, but not D-3 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat*. Brain Research 1997, 760: 74-79.
48. Nestby P., Vanderschuren L.J.M., DeVries T.Y. i wsp.: *Ethanol, like psychostimulants and morphine causes long-lasting hyperactivity of dopamine and acetylcholine neurons of rat nucleus accumbens: possible role of behavioral sensitization*. Psychopharmacology 1997, 133: 69-76.
49. Netter P., Henning J., Road I.S.: *Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior*. Neuropsychobiology 1996, 34: 136-146.
50. Noble E.P. *Alcoholism and the dopaminergic system: a review*. Addiction Bulletin 1996, 1: 333-348.
51. Olds J., Milner P.M.: *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. J. Comp. Physiol. Psychol. 1954, 47: 419-427.
52. Pfeffer A.D., Samson H.H.: *Haloperidol and apomorphine – effects on ethanol reinforcement in free-feeding rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 29: 343-350
53. Phillips G.D., Howes S., Whitelaw R.B., Robbins T.W., Everitt B.J.: *Isolation rearing impairs the reinforcing efficacy of intravenous cocaine or intra-accumbens d-amphetamine: impaired response to intra-accumbens D1 and D2 dopamine receptor antagonists*. Psychopharmacology 1994, 115: 419-429.
54. Phillips G.D., Robbins T.W., Everitt B.J.: *Bilateral intra accumbens self-administration of D-amphetamine with intra-accumbens SCH 23390 and sulpiride*. Psychopharmacol. (Berl) 1994, 114: 477-485.
55. Płaznik A., Stefanski R., Kostowski W.: *Interaction between accumbens D-1 and D-2 receptors regulating rat locomotor activity*. Psychopharmacology (Berl.) 1989, 99: 558-562.
56. Post R.M.: *Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization and tolerance*. Life Sci. 1980, 26: 1275-1282.
59. Ranaldi R., Benninger R.J.: *The effects of systemic and intracerebral injection of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> agonists on brain stimulation reward*. Brain Research 1994, 651: 283-292.
60. Ranaldi R., Pycock D., Zerek R., Wise R.: *Dopamine fluctuations in the noradrenaline during maintenance, extinction and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration*. J. Neurosci 1999, 19: 4102-4109.
61. Rassnick S., Stinus L., Koob G.F.: *The effect of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and the mesolimbic dopamine system on oral self-administration of ethanol in the rat*. Brain Res. 1993, 623: 16-24.

62. Roberts D.C., Koob G.F., Klonoff H.C., Fibiger H.C.: *Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1980, 12: 781-787.
63. Schultz W.: *Dopamine neurons and their role in reward mechanisms*. Current Opinion in Neurobiology. 1997, 7: 191-197.
64. Schultz W., Romo R.: *Dopamine neurons in the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions*. J. Neurophysiol. 1990, 63: 607-624.
65. Schultz W., Apicella P., Ljungberg T.: *Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task*. J. Neurosci 1993, 13: 900-913.
66. Schultz W., Apicella P., Ljungberg T., Mirenowicz J., Holesman J.R., Dickinson A.: *Reward-related signals carried by dopamine neurons*. W: Models of Information and Processing in the Basal Ganglia (red. J.C Houk i wsp.), MIT Press, Cambridge MA, 1995, 233-248
67. Self D.W., Barchart W.J., Lehman D.A., Nestler E.J.: *Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D-1 and D-2-like dopamine receptor antagonists*. Science 1996, 271: 1586-1589.
68. Spanagel R., Weiss F.: *The dopamine hypothesis of reward: past and current status*. Trends in Neurosciences 1999, 22: 521-527.
69. Spangler R., Zhou Y., Maggos C., Zlobin A., Ho A., Kreek M.J.: *Dopamine antagonists and „binge” cocaine effects on rat opioid and dopamine transporter mRNA*. Neuroreport 1996, 7: 1996-2000.
70. Steinfels G.F., Heym J., Strecker R., Jacobs B.L.: *Behavioral correlates of dopaminergic unit activity in freely moving cats*. Brain Res. 1983, 258: 217-228.
71. Sutton M., Beninger R.J.: *Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for rewarding signal at D-1 dopamine receptor*. Psychopharmacology 1999, 194: 95-110
72. Tanda G., Pontieri F., Di Chiara G.: *Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism*. Science 1997, 276: 2048-2050.
73. Volkow N., Wang G.J., Fowler J i wsp.: *Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of „high”*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288: 14-20.
74. Wachtel S.R., de Wit H.: *Subjective and behavioral effects of repeated d-amphetamine in humans*. Behavioral Pharmacology 1999, 10: 271-281.
75. Weiss F., Lorang H., Bloom F., Koob G.F.: *Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 267: 250-258
76. White F., Joshi A., Koeltzow T.B.A., Xiu-Ti Hu: *Dopamine receptor antagonists fail to prevent induction of cocaine sensitization*. Neuropsychopharmacology 1998, 18: 26-32.
77. Wise R.A.: *Drug-activation of brain reward pathways*. Drug and Alcohol Dependence 1998, 51: 13-22.
78. Wise R.A., Bozarth M.A.: *A psychomotor stimulant theory of addiction*. Psychol. Rev. 1987, 49: 469-472.
79. Wise R.A., Rompre P.: *Brain dopamine and reward*. Annu Rev. Psychol. 1989, 40: 191-225.

80. Wolf M.E., White F., Hu X-T.: *MK 801 prevents alterations in the mesoaccumbens dopamine system associated with behavioral sensitization to amphetamine*. J. Neurosci. 1994, 14: 1735-1745.
81. Yang Q., Reith N.E., Jobe P., Dailey J.W.: *Focal ethanol elevates extracellular dopamine and serotonin concentrations in the rat ventral temental area*. Eur. J. Pharmacol. 1996, 301: 49-57.
82. Yoshimoto K., McBride W., Lumeng L., Li T-K.: *Alcohol stimulates the release of dopamine in the nucleus accumbens*. Alcohol 1991, 9: 17-22.
83. Zuckerman M. *Behavioral Expression and Biosocial Bases of Sensation Seeking*. Cambridge, England 1994. Str 34-56.