

Wojciech Kostowski

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

# Uzależnienia: podstawowe pojęcia i teorie

## *Drug addiction: theories and hypotheses*

### **Abstract**

*Drug addiction 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 relapse, even after a long period of abstinence. This disease may have its source in a disturbed function of brain reward system, disturbed associative learning and a disturbed balance of drive-related behaviors, which control appetitive reactions aimed at seeking contact with an addictive substance. Here we review concepts and theories of drug addiction and postulate that dysfunction of drive satisfaction leads to the sustained activation related to the current drug-related drive thus leading to the drug craving and relapses of addictive behavior.*

**key words:** *addictions, addiction mechanisms, addiction theories, antidrive dysfunction theory*

Istotę uzależnienia dowcipnie, ale i bardzo trafnie ujął kiedyś Mark Twain, mówiąc, że rzucenie palenia jest bardzo łatwe: on sam robił to już setki razy. Wynika z tego, że problemem uzależnienia (*dependence, addiction*) bez względu na jego charakter (uzależnienie od morfiny, amfetaminy, tytoniu, a także od gier, wyścigów czy natrętnych zakupów) nie jest to, jak rzucić, tylko jak wytrwać w abstinencji.

Uzależnienie można określić jako nawracające zaburzenie obejmujące procesy psychiczne, ale często również wegetatywne i somatyczne. Zasadniczą cechą uzależnień od leków jest utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi, co prowadzi do kompulsyjnego poszukiwania kontaktu z substancją uzależniającą (*drug seeking*) i jej używania (*drug taking*). Dla wielu uzależnionych proces chorobowy staje się chroniczny, towarzyszą mu nawroty (*relapses*) pojawiające się nawet po bardzo długich okresach abstinencji. Zasadniczym problemem nurtującym badaczy i terapeutów jest pytanie, dlaczego i w jaki sposób kontrolowane używanie czy nadużywanie leku (*drug use, drug abuse*) przechodzi w trwały i nawracający stan uzależnienia, wymykający się spod kontroli i całkowicie dominujący nad zachowaniem? Obecnie wiadomo, że

zjawisko uzależnienia związane jest niewątpliwie z zaburzeniem funkcjonowania układu nagrody, dotyczy ono jednak także inne ważne układy funkcjonalne mózgu — układ emocjonalny i układ poznawczy. Istnieje wiele teorii i hipotez starających się wyjaśnić naturę uzależnienia, często z różnych punktów widzenia. Przedstawienie tych koncepcji wymaga jednak krótkiego omówienia niektórych zjawisk oraz pojęć, którymi te teorie się posługują. Należy zatem się zastanowić nad takimi pojęciami, jak: popędy, motywacja, nagroda, wzmocnienie, a także nad niektórymi problemami związanymi z sensytyzacją i tolerancją.

### **Popędy i procesy motywacji**

Aktywność organizmu ukierunkowana na określony cel i prowadząca do zaspokojenia potrzeb biologicznych jest realizowana przez zwierzęta i ludzi za pomocą odruchów wrodzonych (instynktów) oraz zachowań popędowych. Znajdują się one pod wpływem popędów (*drives*), wewnętrznych źródeł działania uruchomionych w wyniku pobudzenia pewnych struktur mózgu. Dalbir Bindra, wykładowca psychologii na Uniwersytecie McGilla w Montrealu, określa aktywność nakierowaną na cel jako „zachowanie motywowane” [1]. Bindra wyjaśnia powstawanie tego zachowania działaniem wzmocnienia (patrz dalej), a także „siły nawyku” (*habit strenght*), interesującego pojęcia, które w mniej lub bardziej zmodyfikowanej formie przejawia się w wielu koncepcjach dotyczących

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Wojciech Kostowski  
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa  
tel./faks: (022) 842 76 44, e-mail: kostowsk@ipin.edu.pl

uzależnienia, na przykład w koncepcji Everitta i wsp. [2], którzy z utratą kontroli nad zachowaniem apetytywnym wiąże trwały nawyk sygnał–reakcja (S–R, *stimulus-response*), wytworzony przy udziale układów neuronalnych grzbietowego prążkowie (teoria ta zostanie omówiona w dalszej części artykułu).

Reakcje organizmu wyzwalane przez określone stany wewnętrzne lub przez bodźce (sygnały) płynące z zewnątrz i ukierunkowane na osiągnięcie danego celu określa się jako zachowania motywacyjne lub popędowe. Sygnały te mogą wyzwalać popędy apetytywne, prowadzące do kontaktu z bodźcami o pozytywnej, atrakcyjnej walencji (np. pokarm, partner seksualny), bądź popędy awersyjne kierujące organizm do wyzwolenia się spod wpływu bodźca negatywnego, awersyjnego. Popędy apetytywne wywołują zachowania apetytywne (poszukiwawcze), nakierowane na kontakt z sygnałem, jak na przykład poszukiwanie źródła pokarmu (ale także biologicznie aktywnych substancji, zwłaszcza tych o właściwościach uzależniających). Następną fazą jest zachowanie konsumacyjne, czyli spełniające (o czym mowa będzie w dalszej części tekstu). Zachowania związane z rozwojem uzależnienia mają ścisły związek ze wspomnianymi zjawiskami, z tym że bodźcem wyzwalającym staje się substancja uzależniająca.

W rozwoju teorii uzależnień szczególną rolę odegrała, zaproponowana przez Bindę [1], koncepcja motywacji związanej z podnieciem (*incentive motivation theory*), zgodnie z którą „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 [1].

Szczególnie twórczą i ciekawą teorię uczenia się i motywacji opublikowano już w 1943 roku przez Clarka L. Hulla [3]. Zgodnie z tą teorią popęd oznacza ogólny stan aktywujący (jest funkcją czysto dynamiczną) w odróżnieniu od nawyku (*habit*), który jest mechanizmem asocjacyjnym o charakterze silnie ukierunkowanym. Popędy są determinowane potrzebami, które są wzbudzone w stanach braku lub zakłócenia równowagi organizmu (rozumianej ogólnie jako homeostaza) [3, 4].

### Pojęcie wzmocnienia i nagrody

Zasadniczym procesem leżącym u podstaw uczenia i powiązanych z nim procesów behawioralnych jest wzmocnienie i utrwalenie reakcji zmierzających do osiągnięcia czynników i sytuacji korzystnych dla organizmu. W kategoriach behawioralnych, a ściślej instru-

mentalnych, wzmocnienie (*reinforcement*) jest mechanizmem, który nasila i utrwala zachowania zmierzające do osiągnięcia końcowego ogniwa w tym łańcuchu, jakim jest, wspomniane wcześniej, zachowanie apetytywne oraz działanie spełniające (konsumacyjne) [5]. Zachowanie konsumacyjne polega, ogólnie mówiąc, na użyciu czy wykorzystaniu zdobytej nagrody. Pojęcie to pochodzi od łacińskiego *consummare* — spełnić, czego nie należy mylić ze słowem *consumere* — spożywać. W istocie spełnianie nie musi polegać tylko na spożywaniu „nagrody”. Może być nim na przykład akt seksualny, ale też (w wypadku działania wyzwolonego popędem awersyjnym) uzyskanie lepszej sytuacji w efekcie uniknięcia jakiegoś zagrożenia. Wzmocnienie może być pozytywne, wzmacniające reakcje apetytywne, a więc może działać jako czynnik nagradzający, który organizm pragnie pozyskać (można je określić jako sygnał zwiększający prawdopodobieństwo reakcji). Może być też wzmocnieniem negatywnym, a więc bodźcem, którego organizm stara się unikać lub mu zapobiegać. W tym wypadku wzmacniane jest zachowanie (reakcja) powodujące uniknięcie przykrego bodźca, sytuacji lub stanu organizmu. Najbardziej spektakularnym przykładem wzmocnienia pozytywnego jest reakcja instrumentalnego samodrażnienia mózgu (o czym dalej), a wzmocnienia negatywnego — przyjęcie kolejnej dawki leku w celu zahamowania objawów zespołu abstynencyjnego.

Wzmocnienie zatem nie zawsze musi być, w sensie odczucia subiektywnego, nagrodą, natomiast można stwierdzić, że nagroda zawsze jest wzmocnieniem.

**Wzmocnienie nie zawsze jest jednoznaczne z nagrodą, natomiast nagroda zawsze ma właściwości wzmocnienia.**

Substancje uzależniające mogą działać na zasadzie wzmocnienia pozytywnego, wywołując na przykład stan dobrego samopoczucia (euforii), ale także zmniejszając doznania awersyjne (np. lęk, dysfориę), a więc działając na zasadzie wzmocnienia negatywnego. Istnieją dowody przemawiające za tym, że oba typy wzmocnienia występują równocześnie lub w pewnej sekwencji w procesie prowadzącym do uzależnienia. Podczas używania środka uzależniającego, który w początkowej fazie działa jako wzmocnienie pozytywne, rozwijają się procesy przeciwstawne (patrz dalej). Ujawniają się one szczególnie w okresach odstawienia (*withdrawal*), którego negatywne skutki organizm musi tłumić i kompensować dalszym przyjmowaniem leku.

Pojęcie wzmocnienia odnosi się w zasadzie do zachowań związanych z czynnościami odruchowymi (pawłowowskimi lub instrumentalnymi), podczas gdy po-

jęcie nagrody odnosi się do natury apetytywnej (a w kategoriach subiektywnych — hedonistycznej) danego bodźca [6]. Badacze analizujący te zjawiska w laboratoriach neurofizjologicznych zakładają, choć chyba z nadmiernym uproszczeniem, że samopodawanie instrumentalne (a więc uzyskiwanie przez zwierzęta laboratoryjne nagrody w wyniku wykonania określonej czynności, np. naciskania na dźwignię) odnosi się bezpośrednio do działania wzmacniającego, podczas gdy działanie nagradzające w sensie subiektywnego odczucia przejawia się raczej na przykład w teście warunkowej preferencji miejsca, w którym zwierzę wybiera miejsce, gdzie doznaje działania substancji wywołującej pozytywne działanie, takiej jak na przykład atrakcyjny pokarm, ale też narkotyk [7].

Mechanizm wzmocnienia, stwierdzanego na przykład w procesie warunkowania instrumentalnego, nie został dotychczas dostatecznie poznany. Jedną z najstarszych teorii, proponowaną przez Edwarda L. Thorndike'a [5] postuluje, że w wyniku tak zwanego prawa efektu zastosowanie nagrody po wykonaniu przez zwierzę reakcji instrumentalnej zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia w przyszłości tej samej reakcji w podobnych okolicznościach. Jest to właściwie klasyczna, przyjęta także obecnie, definicja wzmocnienia, nie wyjaśnia jednak jego fizjologicznej natury. Dokładniej sprawę stara się wyjaśnić teoria zaproponowana przez Clarka L. Hulla [3], zgodnie z którą wzmocnienie wynika z osłabienia (redukcji) popędu w momencie reakcji konsumacyjnej (co zostało najlepiej prześledzone na modelu odruchów eksperymentalnych wzmacnianych pokarmem). Teoria redukcji popędu była modyfikowana na różne sposoby i pod wieloma względami jest interesująca jako przydatna w analizowaniu i wyjaśnianiu zjawiska uzależnienia. Można bowiem na przykład założyć, że upośledzenie mechanizmu redukcji popędu (w wyniku jego zaspokojenia) zaburza proces kontroli zachowania apetytywnego. Problem ten zostanie omówiony w dalszej części artykułu.

Wspomniana teoria redukcji popędu ma także słabe punkty, nie wyjaśnia na przykład, że w pewnych sytuacjach popęd nie zmniejsza się, lecz przeciwnie, nasila, jak to ma miejsce w wypadku instrumentalnych odruchów opartych na popędzie ciekawości [5]. Wiele faktów wyjaśnia lepiej (choć także w niezupełnie zadowalający sposób) teoria hedonistyczna przyjmująca, że mechanizm wzmocnienia polega na dostarczaniu, w wyniku reakcji instrumentalnej, bodźców o przyjemnym, pozytywnym w sensie emocjonalnym zabarwieniu. Przykładem może być szybkie opanowanie przez szczury reakcji instrumentalnych wzmacnia-

nych substancją o atrakcyjnych walorach smakowych, nawet takich, które są pozbawione wartości odżywczych, na przykład roztworem sacharyny [5].

### Zjawisko sensytyzacji

Sensytyzacja jest fascynującym i pod wieloma względami zagadkowym fenomenem, który zdaniem wielu badaczy może mieć bardzo istotny związek z procesem uzależnienia. Stwierdza się ją szczególnie w behawioralnych zwierzęcych modelach laboratoryjnych, jednak pewne jej cechy mogą się także pojawiać u ludzi (patrz dalej). Nie jest zwykłym zjawiskiem farmakologicznym, ponieważ podlega silnej modulacji przez inne czynniki, zwłaszcza sygnały kontekstowe kojarzone z lekiem. Na podstawie tego zjawiska niektórzy badacze starają się wyjaśnić naturę uzależnień. Dotyczy to zwłaszcza omówionej w dalszej części artykułu teorii „sensytyzacji zachęt” Robinsona i Berridge'a [8–12]. W przeciwieństwie do tolerancji, sensytyzacja polega na stopniowym narastaniu niektórych działań leków. Pojawia się w wyniku wielokrotnego, lecz przerywanego podawania leku (tolerancja polegająca na stopniowym osłabieniu działań leku rozwija się podczas podawania ciągłego) i dotyczy zwłaszcza aktywacji ruchowej wywoływanej przez środki psychostymulujące, takie jak amfetamina, kokaina, metylfenidat, a także przez fencyklidynę, nikotynę, morfinę i alkohol [8, 11, 13]. Związek sensytyzacji z uzależnieniami wynika między innymi z przekonania, że przynajmniej do pewnego stopnia aktywacja motoryczna ma związek ze wzmacniającym i nagradzającym działaniem leków i że za obydwa zjawiska mogą być odpowiedzialne te same układy neuronalne [14]. Drugą cechą sensytyzacji, która przemawia za jej związkiem z uzależnieniami, jest niezwykła trwałość; raz wykształcona, może się utrzymywać przez wiele miesięcy lub nawet lat, podobnie jak kompulsyjne zachowania powstałe w procesie uzależnienia [11].

**Sensytyzację, podobnie jak zjawisko uzależnienia, cechują niezwykła trwałość i indywidualne wahania.**

Znaczenie sensytyzacji w działaniu wzmacniającym ilustruje doświadczenie, w którym wykazano nasilenie tego działania kokainy u zwierząt, którym wcześniej podawano ten narkotyk w sposób (przerywany, nie ciągły), który wywołuje sensytyzację [15].

Należy podkreślić, że sensytyzację można wywołać u zwierząt nie tylko w wyniku podawania leku przez eksperymentatora, lecz także w procesie czynnego, motywowanego „samopodawania” (*drug self-administration*) [16]. Warto dodać, że podobnie jak rozwój uzależnienia, sensytyzacja podlega silnym wahaniom indywidual-

nym. U niektórych zwierząt wytwarza się bardzo łatwo, inne są na nią mniej lub bardziej odporne [8].

Jak wspomniano, sensytyzacja nie jest wyłącznie zjawiskiem farmakologicznym, lecz w dużej mierze zależy od działania sygnałów płynących z otoczenia oraz od mechanizmu uczenia. Przykładem może być sensytyzacja specyficznie związana z kontekstem. Jeśli na przykład testowanie zachowania zwierzęcia ma miejsce w innym otoczeniu, niż to, w którym otrzymywało ono wcześniej wielokrotnie lek w celu wytworzenia sensytyzacji, to często jej skutek się nie ujawnia, mimo że jej rozwój niewątpliwie musiał mieć miejsce [17, 18]. Sensytyzacja ujawnia się zatem zwłaszcza w tym otoczeniu i przy udziale tych sygnałów z niego docierających, które towarzyszyły wcześniejszemu podawaniu leków i zostały z nim skojarzone [19]. Wyjątek może stanowić uzyskanie sensytyzacji przy zastosowaniu bardzo dużych dawek amfetaminy czy kokainy [19]. Interesujące jest, że sensytyzację można wywołać nawet u zwierząt znajdujących się w narkozie (uśpieniu ogólnym). Jest zatem prawdopodobne, że jakkolwiek kontekst i wynikające z niego asocjacje (warunkowanie pawłowowskie) nie są absolutnie niezbędne do wytworzenia sensytyzacji, to jej ekspresja staje się szczególnie wyraźna przy udziale kontekstu i sygnałów warunkowych [19], które najwyraźniej sprzyjają sensytyzacji. Można też podejrzewać, że ta cecha sensytyzacji (o ile przyjąć jej znaczenie w mechanizmie uzależnień) odgrywa ważną rolę w głodzie narkotykowym (*craving*) i nawrotach [9–11].

#### **Sensytyzacja jest silnie związana z kontekstem i sygnałami warunkowymi.**

Liczne dowody doświadczalne wskazują, że sensytyzacja procesów behawioralnych wiąże się z procesami neuroadaptacyjnymi zachodzącymi w układzie dopaminergicznym mezolimbicznym i mezikorowym (określanym częściej wspólnym pojęciem układu mezikorowo-limbicznego, *mesocorticolimbic system*) [11, 20]. Faktowi temu większość badaczy przypisuje wielkie znaczenie, utożsamiając tego typu neuroadaptacje ze zmianami w układzie nagrody. Znaczenie uczenia asocjacyjnego, zwłaszcza powiązanego z neurotransmisją dopaminergiczną (i sensytyzacją uwalniania dopaminy w tym układzie), w procesie rozwoju uzależnień podkreśla Di Chiara [21, 22]. Fenomen sensytyzacji w mechanizmie uzależnienia na pierwszy plan wysuwają także Robinson i Berridge [9] w teorii „sensytyzacji zachęt” (patrz dalej). Znaczenie układu mezikorowo-limbicznego w tym zjawisku pozostaje w centrum zainteresowań badaczy, szczególnie w aspekcie badań nad rolą tak zwanego brzuszno-prążkowia

(*ventral striatum*) oraz powiązanych z nim struktur korowych oraz podkorowych w rozwoju zaburzeń behawioralnych charakteryzujących uzależnienie.

U podstaw sensytyzacji leżą niewątpliwie zmiany neuroadaptacyjne, dotychczas jednak nie udało się w zadowalającym stopniu zidentyfikować neuronalnych i molekularnych korelatów długotrwałych zmian behawioralnych. Przykład stanowić mogą: redukcja wrażliwości autoreceptorów, obniżenie stężenia białek regulacyjnych G<sub>i</sub>, a zwłaszcza wzrost ekspresji receptorów glutaminianergicznych AMPA na neuronach dopaminergicznych w obrębie brzusznej nakrywki śródmózgowia (*VTA, ventral tegmental area*) i wzrost ekspresji podjednostek GLUR1 (AMPA) i NMDAR1, co powoduje zwiększenie podstawowej aktywności neuronów [13, 23].

#### **Układ nagrody a dopamina**

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

Badania nad układem nagrody zostały zapoczątkowane w 1954 roku odkryciem zjawiska elektrycznego samodrażnienia mózgu (*ICSS, intracranial self-stimulation*) przez Oldsa i Milnera [24]. Konsekwencją poznania tej metody badawczej było wprowadzenie innych technik, takich jak instrumentalne dożylnie samopodawanie leków (*intravenous self-administration*) [25] i instrumentalne różnicowanie sygnału leku (*drug discrimination stimulus*) [26]. 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 [27]. Znaczenie dopaminy i endogennych opioidów w mechanizmie nagradzającym ujawniły badania wskazujące, że antagoniści dopaminy (np. pimozyd, haloperidol, chlorpromazyne) podwyższają próg samodrażnienia oraz blokują wspomniane działanie morfiny lub kokainy. Z kolei antagoniści opioidowi (nalokson) hamują wpływ amfetaminy i kokainy, co dowodzi znaczenia układu opioidowego w odczuwaniu nagród [27]. Należy dodać, że w okresie odstawienia nikotyny, po długim czasie jej stosowania występuje wyraźny wzrost progu ICSS [28]. Dowodzi to osłabienia funkcji układu nagrody, co tłumaczy dysfориę i anhedonię pojawiające się w zespole odstawienia [29].

#### **Podczas odstawienia (*withdrawal*) środka uzależniającego dochodzi do osłabienia funkcji układu nagrody.**

Większość substancji uzależniających nasila uwalnianie dopaminy z neuronów, zwłaszcza układu mezo- limbiczno-korowego, a także układu nigrostriatalnego. Uwalnianie dopaminy następuje jednak także podczas działania bodźców o charakterze negatywnym (choć wg niektórych badaczy w mniejszym stopniu niż bodźców apetytywnych, nagradzających) [30]. Ma także związek z oddziaływaniem bodźców nowych, niespodziewanych oraz z wpływem sygnałów warunkowych zwiastujących nagrodę [21, 22, 31, 32]. Jeżeli zapowiadane sygnałem warunkowym wzmocnienie nie następuje, uwalnianie dopaminy maleje, co może przyczynowo wiązać się z odczuciem negatywnym i anhedonią, charakterystyczną dla okresu odstawienia [32]. O ile na przykład neurony obszaru VTA (lecz także istoty czarnej części zbitej) reagują aktywacją na niesygnalizowane (nieprzewidziane) bodźce nagradzające, to następnie, w miarę rozwoju asocjacji sygnał-nagroda, reakcja ta „przenosi się” na bodźce warunkowe. Dopamina może zatem pełnić funkcję swojego rodzaju sygnału uczenia i sygnału ewentualnego błędu, odgrywając istotną rolę w rozpoznawaniu i uczeniu się wartości motywacyjnej różnych bodźców.

**Neurony dopaminergiczne układu mezo- limbiczno- korowego reagują aktywacją na nagrody wcześniej niezapowiadane, następnie reakcja ta przenosi się na sygnały warunkowe.**

Należy jednak dodać, że wiele badań podaje w wątpliwość bezpośrednią rolę dopaminy w subiektywnym odczuwaniu bodźców o zabarwieniu pozytywnym, choć problem ten jest wciąż badany i pozostaje nadal otwarty. Na przykład środki hamujące neurotransmisję dopaminergiczną, a także uszkodzenie za pomocą neurotoksyny (6-hydroksydopaminy) neuronów dopaminergicznych w mózgu, nie wpływają na subiektywne odczuwanie atrakcyjnych słodkich pokarmów. Podobnie, podanie antagonistów receptorów dopaminergicznych (zarówno D-1, jak i D-2) nie wpływa na wielkość spożycia pokarmów, jednak osłabia reakcje związane ze stanem motywacyjnym głodu [33]. Jednak z drugiej strony, środki hamujące układ dopaminergiczny podwyższają próg elektrycznego samodrażnienia mózgu, co może świadczyć o zmniejszeniu wrażliwości układu nagrody (o czym była mowa wcześniej).

Coraz powszechniej akceptuje się także, wspomnianą poprzednio, koncepcję, zgodnie z którą dopamina odgrywa szczególną rolę w procesie asocjacji bodźców pierwotnie obojętnych z bodźcami wzmacniającymi (niekoniecznie nagradzającymi) [34]. 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 [35]. Na podstawie tego założenia skonstruowano niektóre koncepcje uzależnień, zwłaszcza omówioną w dalszej części artykułu teorię Di Chiary [21, 22]. Rola dopaminy w mechanizmie uzależnienia stale pozostaje w centrum zainteresowania badaczy. Neurony dopaminergiczne układu mezo- limbiczno-korowego, w świetle obecnego stanu wiedzy, odgrywają istotną rolę nie tylko w aktywacji motorycznej i, być może, w subiektywnym odczuwaniu przyjemności, lecz także w czynnościach wyższego rzędu, włączając procesy poznawcze [36].

Pytanie: „dopamina: nagroda czy motywacja” jest obecnie przedmiotem zainteresowania i dyskusji, chociaż w okresie ostatnich kilkunastu lat badania zaczynają się koncentrować na motywacyjnej roli dopaminy. Warto przypomnieć, że rozważania o jej roli w uzależnieniach początkowo skupiały się na procesie aktywacji motorycznej. Wise i Bozarth [14] podkreślali, że wspólną cechą środków uzależniających jest ich zdolność wywoływania aktywności psychomotorycznej i że ta właściwość ma ścisły związek z działaniem pozytywnie wzmacniającym tych substancji. Autorem pierwszych sugestii na temat wyjątkowej roli dopaminy w działaniu bodźców nagradzających był Wise [37, 38], który wykazał hamujący wpływ neuroleptyków na odruchy instrumentalne wzmacniane naturalnymi nagrodami (a także wspomniany wcześniej wpływ neuroleptyków na próg elektrycznego samodrażnienia mózgu). Wkrótce jednak zrewidował swój pogląd, gdy okazało się, że neuroleptyki hamują działanie wzmocnień warunkowych (wtórnych) [39]. Skierowało to z kolei zainteresowanie badaczy na rolę dopaminy w procesach motywacyjnych oraz uczenia asocjacyjnego [35], co znalazło później odbicie zarówno w teorii „sensytyzacji zachęt” [9], jak i w teorii „zaburzenia uczenia asocjacyjnego” [21, 22], omówionych w dalszej części artykułu.

#### **Dopamina: nagroda czy motywacja?**

Istnieje wiele dowodów, że środki uzależniające nasilają uwalnianie dopaminy w pewnych strukturach mózgu, w tym w docelowych strukturach neuronów układu mezo- limbiczno-korowego (zwłaszcza w jądrze półleżącym) [31]. Zagadnienia te będą poruszone dalej, w świetle obecnej wiedzy wiadomo jednak, że problem jest bardziej złożony i nie można go ograniczać tylko do zjawiska aktywacji i uwalniania dopaminy. Mechanizm aktywujący pozostaje jednak ważny choć-

by ze względu na połączenia i interakcje między strukturami limbicznymi a strukturami ruchowymi układu pozapiramidowego. Na przykład projekcja zstępująca jądra półleżącego przegrody dociera do gałki błodej i istoty szarej pnia. Impulsy płynące z układu limbicznego, a więc 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 dopaminergicznego obszaru, jakim jest jądro ogoniaste (*nucleus caudatus*), związane wyraźnie ze sferą ruchową [40].

### Neuroanatomia układu nagrody

Rozważając neuroanatomiczne podłoże układu nagrody, należy wymienić przede wszystkim wspomniany już system neuronów mezolimbiczno-korowych z obszarem brzuszyną nakrywki (VTA) i jądrem półleżącym przegrody (*nucleus accumbens*), a także ciało migdałowate oraz korę czołową i limbiczną [41, 42]. Można wyodrębnić dwie grupy struktur. Pierwsza, reprezentowana głównie przez układ mezolimbiczny i ciało migdałowate oraz struktury tak zwanego rozszerzonego jądra migdałowatego (*extended amygdala*), reguluje procesy wzmocnienia i procesy motywacyjne związane z fazą odstawienia. Druga integruje korę czołową z korą zakrętu obręczy (*cingulate cortex*) i ma związek funkcjonalny z kręgiem prążkowie-gałka błada-wzgórze i odpowiada za rozwój zachowań kompulsyjnych [41, 43–45]. 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 [46, 47].

W obrębie jądra półleżącego wyróżnia się dwa obszary — rdzeń (*core*) oraz powłokę (*shell*). Obszar pierwszy ma liczne połączenia z jądrami podstawy, przez co jest związany ze sferą ruchową, podczas gdy drugi, wchodzący w skład wspomnianego rozszerzonego ciała migdałowatego — ze sferą motywacyjną i reakcjami autonomicznymi [43, 44].

### Teoria „sensytyzacji zachęty” Robinsona i Berridge’a

Ta powszechnie obecnie cytowana w piśmiennictwie teoria w interesujący sposób wyjaśnia mechanizm kompulsyjnego dążenia do kontaktu ze środkiem uzależniającym, jego poszukiwania i używa-

nia. Założenia teorii można syntetycznie ująć następująco [9, 11]:

- 1) Środki uzależniające wywołują długotrwałe zmiany neuroadaptacyjne w organizacji funkcji mózgu. Zmiany te prowadzą do nadmiernej sensytyzacji układu nagrody.
- 2) Szczególnej sensytyzacji podlegają elementy układu nagrody związane nie z bezpośrednim subiektywnie przyjemnym odczuciem nagrody („lubienie”, *liking*), lecz z uczuciem pożądania nagrody („chcenie”, *wanting*).

Wynika z tego, że zasadniczym zjawiskiem charakteryzującym uzależnienie jest sensytyzacja tych układów neuronalnych, które są odpowiedzialne za zachowania motywacyjno-popędowe. Ich nadmierna aktywacja prowadzi do kompulsyjnych, przymusowych zachowań apetytywnych nakierowanych na kontakt z narkotykiem. Jest też odpowiedzialna za zjawisko nawrotów. W pewnym stopniu uzupełnieniem tej teorii jest omówiona dalej, a odnosząca się już ściśle do mechanizmów warunkowania, koncepcja Everitta i Robbinsa [2], zgodnie z którą uzależnienie powstaje wówczas, gdy w miejsce poddającej się kontroli asocjacji reakcja–nagroda (R–O, *response–outcome*) tworzy się sztywna reakcja nawykowa związana z asocjacją sygnał–reakcja (S–R, *stimulus–response*).

Wiele wyników doświadczeń wykonywanych na zwierzętach przemawia za rolą sensytyzacji w rozwoju uzależnienia. Na przykład wcześniejsze podawanie szczurom amfetaminy lub nikotyny predysponuje je do instrumentalnego samopodawania (*self-administration*) [48], nasila również nagradzające działanie kokainy określane za pomocą testu warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*) [49]. Należy dodać, że wcześniejszy kontakt ze środkiem uzależniającym nasila reakcje poszukiwania leku (*drug seeking*) i gotowość do nawrotów tych reakcji [50]. Sugeruje to związek sensytyzacji z zachowaniami popędowymi, charakterystycznymi dla procesu uzależnienia [11].

Neuronalnym substratem zmian w zachowaniu, które postuluje teoria „sensytyzacji zachęty”, jest, według jej autorów, dopaminergiczny układ mezolimbiczno-korowy. Wiele dowodów doświadczalnych przemawia za jego udziałem w rozwoju sensytyzacji behawioralnej [9, 12, 13, 20]. Układ ten ma również znaczenie we wzmacniających, a także, przynajmniej do pewnego stopnia, nagradzających działaniach leków i „zachęty” naturalnych [14, 51]. Poznano wiele zmian neuroadaptacyjnych rozwijających się w tym układzie, zarówno na poziomie pre-, jak i postsynaptycznym. Przykładem zmian pierwszego typu może być długo-

trwałe nasilenie uwalniania dopaminy w prążkowie (*striatum*) i jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) u zwierząt, u których stwierdzono rozwój sensytyzacji na działanie amfetaminy [9, 52]. Przykładem adaptacji postsynaptycznych jest wzrost wrażliwości receptora D<sub>1</sub> oraz spadek wrażliwości receptorów glutaminianergicznych 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 wzrostu długości dendrytów komórek piramidowych kory czołowej oraz niektórych grup komórek w jądrze półleżącym, gdzie stwierdzono także zwiększenie liczby kolców dendrytycznych. W trakcie sensytyzacji dochodzi zatem do zmian w organizacji morfologicznej połączeń synaptycznych w układzie nagradzającym. Można sądzić, że ta forma plastyczności, wywołana doświadczaniem określonych bodźców, ma znaczenie w rozwoju sensytyzacji [12].

Jak wspomniano, zjawisko sensytyzacji stosunkowo dobrze zostało zbadane w doświadczeniach na zwierzętach, natomiast wykazanie tego zjawiska u ludzi, zwłaszcza w aspekcie procesu uzależnienia, jest wciąż dość problematyczne. Jest to słaby punkt teorii „sensytyzacji zachęt”, wykazanie podobnych zmian w mózgu osób uzależnionych ma bowiem decydujące znaczenie dla wzmocnienia jej wiarygodności. Kilka spostrzeżeń zasługuje jednak na baczną uwagę; są one przytaczane jako dowód przemawiający za udziałem sensytyzacji w procesie uzależnienia u ludzi. Wskazuje się na przykład na progresywny i długotrwały wzrost działań psychostymulujących i psychomimetycznych amfetaminy i kokainy [53–55]. Wykazano także sensytyzację ogólnej aktywności motorycznej (mierzonej np. prędkością i dynamiką mowy czy częstością mrugania) w trakcie podawania amfetaminy w grupie ochotników [56, 57]. Udało się również wykazać, że częstość i łatwość nawrotów są większe u tych kokainistów, u których rozwinęła się sensytyzacja [11].

Zasadniczą tezę omawianej teorii jest stwierdzenie, że wskutek sensytyzacji określonych układów neuronalnych związanych z motywacyjno-popędowym działaniem nagród addykcyjnych, a także naturalnych, leki w miarę podawania stają się coraz bardziej atrakcyjnym obiektem poszukiwania. Samo subiektywne odczuwanie nagrody nie wzrasta i nawet staje się względnie słabsze. Następuje rozdźwięk między subiektywnym odczuwaniem nagrody (*liking*) a chęcią jej poszukiwania i zdobywania (*wanting*).

W wyniku narastającej sensytyzacji elementu układu nagrody związanego z „zachętami” uruchamianie związanych z nim zachowań może się pojawiać nawet w nieobecności sygnałów nagradzających i różnorodnych wzmocnień warunkowych, jako proces niezależny od świadomości.

**W miarę rozwoju uzależnienia narasta rozdźwięk między subiektywnym odczuwaniem nagród (*liking*) a chęcią ich zdobywania (*wanting*).**

Teoria „sensytyzacji zachęt” w atrakcyjny sposób tłumaczy naturę uzależnienia, przede wszystkim jego kluczowy objaw — utratę kontroli nad zachowaniami apetytywnymi, które koncentrują się na poszukiwaniu i konsumowaniu substancji uzależniającej. Jak wspomniano wcześniej, istnieje stosunkowo niewiele dowodów pochodzących z badań klinicznych wśród ludzi przemawiających za rozwojem sensytyzacji na działania „zachęcające” leków. Z krytyką teorii Robinsona i Berridge’a wystąpił ostatnio Kornetsky [58], odwołując się do wyników badań prognozy samodrażnienia elektrycznego mózgu. Większość środków uzależniających obniża próg samodrażnienia, co może dowodzić wzrostu wrażliwości układu nagrody, a więc wzrostu przyjemnego (*liking*) odczuwania bodźca (jeśli przyjąć, że zwierzę może go odczuwać w kategoriach subiektywnych). Zgodnie z teorią „sensytyzacji zachęt”, w miarę podawania narkotyku odczuwanie to nie powinno się nasilać, sensytyzacja bowiem dotyczyć ma, jak wcześniej wspomniano, innego elementu układu nagrody, związanego z pożądaniem (*wanting*). Okazało się jednak, że w miarę podawania szczerom morfiny narasta raczej jej działanie nagradzające, co wyraża się postępującym spadkiem prognozy elektrycznego samodrażnienia [58].

#### **Rola wzmocnienia negatywnego w mechanizmie uzależnienia [59]**

Spośród licznych teorii i hipotez dotyczących uzależnienia teoria zaproponowana przez Bakera i współpracowników [59] jest chyba najbardziej przeciwstawna w stosunku do omówionej wcześniej teorii Robinsona i Berridge’a. Nawiązuje ona do dawniejszych koncepcji Wiklera podkreślających rolę wzmocnienia negatywnego i do propozycji, że uzależnienie jest wynikiem dążenia do przeciwdziałania awersyjnym symptomom zespołu abstynencyjnego [60–63]. O ile jednak autorzy wcześniejszych koncepcji utożsamiali doznania negatywne przede wszystkim z dolegliwościami somatycznymi związanymi z uzależnieniem fizycznym, to nowsze interpretacje kładą nacisk na negatywne stany emocjonalne. Chyba najbardziej repre-

zentywnym przykładem jest omówiona dalej teoria „procesów przeciwstawnych” Solomona [64–67]. Podobnie jak Wikler, Solomon uważa, że zasadniczym mechanizmem motywacyjnym wywołującym nawrót (ponowne użycie leku), jest wzmocnienie negatywne. Wytworzony przez procesy przeciwstawne negatywny stan emocjonalny (dysforia, lęk) wymaga ponownego zastosowania leku w celu jego złagodzenia. Koob [43] widzi rolę wzmocnienia negatywnego raczej nie w początkowej fazie uzależnienia, lecz w fazie rozwiniętej i utrwalonej (patrz dalej).

**Zasadniczym mechanizmem motywacyjnym związanym z nawrotem jest wzmocnienie negatywne.**

Teorie przypisujące wzmocnieniu negatywnemu decydującą rolę w powstawaniu uzależnienia spotkały się jednak w ciągu ubiegłych kilkunastu lat również z poważną krytyką [10, 11, 69]. Krytycy podkreślają na przykład, że nawrót może być najłatwiej wywołany podaniem małej dawki leku lub prezentacją sygnałów warunkowych kojarzonych wcześniej z lekiem. Trzeba jednak zauważyć, że sygnały te mogą się kojarzyć także z negatywnymi procesami przeciwstawnymi powstającymi w związku z działaniem leków (np. warunkowy zespół odstawienia), dowód ten nie jest zatem zbyt silny.

Zasadniczym postulatem teorii Bakera i współpracowników [59] jest uznanie, że motywem używania substancji uzależniających jest uniknięcie doznań negatywnych. W czasie kolejnych cykli stosowania leku i następujących okresów abstynencji organizm zaczyna podświadomie reagować na sygnały zwiastujące doznania negatywne, w wyniku czego wytwarza się głód narkotykowy (*craving*) prowadzący do nawrotu. Jakkolwiek autorzy teorii są zgodni, że bezpośrednie działanie leku ma silny wpływ motywacyjny, niezależny od wzmocnienia negatywnego, podkreślają z naciskiem, że większość współczesnych koncepcji nie docenia znaczenia wzmocnienia negatywnego. Zwracają uwagę, że wspólną cechą zespołów abstynencyjnych wywoływanych przez różne substancje uzależniające

jest negatywny, awersyjny stan emocjonalny i że właśnie ten stan jest mechanizmem oddziałującym na zjawisko nawrotu. Na poparcie tego stwierdzenia dodają, że zgodnie z wieloma doniesieniami, osoby uzależnione jako przyczynę nawrotu podają najczęściej uczucie silnego dyskomfortu [62, 70].

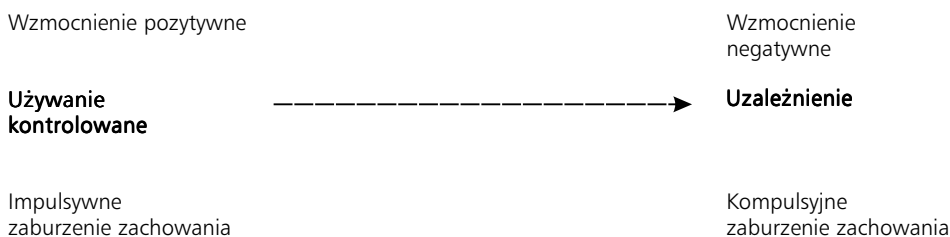
Podobnie jak autorzy innych teorii, Baker i współpracownicy próbują określić podłoże neuroanatomiczne negatywnych stanów emocjonalnych związanych przyczynowo z uzależnieniami. Uwagę przyciąga struktura ciała migdałowatego, którego rola w powstawaniu negatywnych emocji, takich jak lęk i dysforia, była wielokrotnie opisywana [71, 72]. Objawy wzmożonej czynności ciała migdałowatego (głównie jądra podstawno-bocznego, *basolateral amygdala*) stwierdzano u chorych na depresję, a także u osób uzależnionych w fazie zespołu abstynencyjnego [73]. Można też sądzić, że procesy negatywne wpływają na motywacje związane ze wzmocnieniami pozytywnymi i zachętami, jądro migdałowate ma bowiem połączenia z jądrem półleżącym [59].

Odpowiadając na pytanie: wzmocnienie pozytywne czy negatywne, najsluszniej jest chyba, przynajmniej wobec obecnego stanu wiedzy, uznać, że oba wzmocnienia mają istotne znaczenie i nadawanie jednemu z nich wyłączności jest nieuzasadnione. Można się przy tym zgodzić, że proces wzmocnienia pozytywnego może mieć (przynajmniej w wielu wypadkach) decydujące znaczenie w początkowym okresie uzależnienia, natomiast do jego utrwalenia i nawrotów w znacznej mierze przyczyniają się procesy wzmocnienia negatywnego [68].

**W początkowym okresie rozwoju uzależnienia decydujące znaczenie ma wzmocnienie pozytywne. Do jego utrwalenia i nawrotów w decydującym stopniu przyczynia się natomiast wzmocnienie negatywne (ryc. 1).**

**Teoria procesów przeciwstawnych [67]**

Od dawna wiadomo, że w układzie nerwowym w wyniku oddziaływania substancji psychotropowych rozwijają się reakcje i procesy przeciwstawne [74].



**Rycina 1.** Rozwój uzależnienia: rola zaburzeń zachowania i typów wzmocnienia (szczegóły w tekście)

**Figure 1.** Development of addiction: the role of behavioral abnormalities and types of reinforcement (see text)



Odzwierciedleniem tych procesów, nakierowanych przeciwstawnie do działania leku i dążących do utrzymania homeostazy, są objawy zespołu abstynencyjnego. Procesy przeciwstawne rozwijają się nie tylko wobec działań substancji psychoaktywnych o typie środków uzależniających, ale wobec wszelkich bodźców, zarówno nagradzających, jak i awersyjnych. Obecnie zagadnienie to jest dokładniej poznane. Na podstawie znajomości cyklu złożonych zaburzeń, które wywołują substancje uzależniające, zaproponowano kilka teorii uzależnień, z których najbardziej znane są „teoria procesów przeciwstawnych” Solomona [64–67], a także teoria allostazy [41, 43, 44, 68].

Zwraca się uwagę, że już ostre i podostre działania substancji uzależniających, takich jak heroina czy kokaina, wywołują zmiany przeciwstawne w tych samych strukturach mózgu, które są związane z pierwotnym, „wyjściowym” działaniem leku [66, 67]. Teoria procesów przeciwstawnych dotyczy ogólnie procesu motywacji i zakłada, jak wcześniej wspomniano, że wszelkie stany afektywne związane z działaniem substancji uzależniających, a także innych bodźców wzmacniających, zarówno pozytywnych, jak awersyjnych, wywołują określone kontreakcje, a więc działania nakierowane przeciwstawnie, zmniejszające intensywność działającego bodźca. Powstaje cykl „samonapędzający”, w którym środek nagradzający wywołuje procesy wymagające zrównoważenia podaniem kolejnej dawki. Ta nieco manichejska koncepcja, zakładająca istnienie, na wzór sił dobra i zła, przeciwstawnych, zmagających się ze sobą reakcji układu nerwowego (a szerzej — organizmu), jest mocno osadzona w realiach fizjologii. 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 jest wciąż niewielka. Niektóre procesy można zaobserwować po odstawieniu leków podawanych długotrwale — zarówno biernie, przez eksperymentatora, jak i w procesie czynnego samopodawania (*self-administration*) przez zwierzęta (choć obecnie wiadomo, że czynne, motywowane samopodawanie i podawanie bierne, bez istnienia relacji między zachowaniem a sygnałem (*contingency*), mogą często wywoływać odmienne, nawet przeciwstawne zmiany neuroadaptacyjne [75]. To oczywiście komplikuje, a nawet podaje w wątpliwość interpretację rezultatów wielu eksperymentów i skłania do wniosku, że miarodajne wyniki badań nad neurobiologią uzależnień muszą wynikać z zastosowania właściwych modeli behawioralnych. Zmiany w procesach neuroprzeżywania, mogące mieć związek z omawianymi „procesami przeciwstaw-

nyymi”, zaobserwowano na przykład w wyniku przewlekłego podawania kokainy. Dotyczą one struktur mózgu, którym przypisuje się znaczącą, jeśli nie decydującą rolę w działaniu bodźców wzmacniających (m.in. nagradzających), a także w subiektywnym ich odczuwaniu — zwłaszcza obszaru „rozszerzonego” jądra migdałowego (*extended amygdala*) obejmującego część jądra półleżącego (powłokę, *shell of the nucleus accumbens*), centralne jądro migdałowe (*central nucleus of the amygdala*) i jądro w obrębie prążka krańcowego (*bed nucleus of the stria terminalis*). Zmiany, które budzą szczególne zainteresowanie, polegają na spadku zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy i serotoniny w jądrze półleżącym i zarazem podwyższeniu stężenia kortykoliberyny (CRH, *corticotropin releasing hormone*) w centralnym jądrze migdałowatym.

### Teoria allostazy [41]

Ta szeroko rozbudowana teoria [27, 41, 43–45] przeciwstawia się różnym koncepcjom redukcjonistycznym i stara się analizować oraz określić mechanizm uzależnienia w integracyjny i kompleksowy sposób. Łączy wiele koncepcji i założeń zawartych w innych teoriach, nadając szczególnie duże znaczenie wspomnianym wcześniej procesom przeciwstawnym oraz mechanizmom stresowym.

Zgodnie z teorią allostazy, uzależnienie rozwija się w spiralnym cyklu zmian prowadzących do rozregulowania układu nagrody, w wyniku oddziaływania wielu czynników, w tym wzmocnień wtórnych i czynników 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, w miejsce stanu homeostazy powstaje tak zwany stan allostazy, który można zdefiniować jako proces utrzymujący stabilność układu nagrody w zmienionej formie, gdzie punkt „nastawienia” (*set point*) ulega przesunięciu. Wynika to z niemożności [41, 43–45] powrotu negatywnych stanów przeciwstawnych do poziomu homeostatycznego [43, 45]. Allostaza jest więc pozornym stanem równowagi ustalającym się poza ramami fizjologicznymi.

**Uzależnienie rozwija się w wyniku złożonego cyklu procesów prowadzących do rozregulowania układu nagrody. W miejsce homeostazy pojawia się stan allostazy utrzymujący stabilność układu nagrody poza granicami równowagi fizjologicznej.**

Punktem wyjścia rozważań autorów koncepcji allostazy jest stwierdzenie, że uzależnienie można traktować jako zaburzenie, które w miarę rozwoju procesu przekształca się z impulsywnego używania (nadużywania) leku w kompulsyjne, niekontrolowane nadużywanie. Przejście to oznacza zmianę typu wzmocnienia korygującego zaburzenie. Impulsywne zaburzenie zachowania charakteryzuje się pobudzeniem i napięciem, użyta substancja uzależniająca usuwa ten stan dzięki wzmocnieniu typu pozytywnego. W trakcie rozwoju uzależnienia pojawia się stan kompulsyjnego zaburzenia zachowania. Stosowanie substancji uzależniającej wyzwala procesy przeciwstawne o negatywnym zabarwieniu emocjonalnym, których usunięcie wymaga dodatkowego źródła wzmocnienia, a więc dodatkowego przyjęcia leku, który łagodzi stany dysforii i lęku pojawiające się przy próbach jego odstawienia. Fizyczne objawy abstynencji, takie jak drżenie, pocenie, biegunki, nie mają prawdopodobnie takiego znaczenia motywacyjnego jak zaburzenia stanu psychicznego. Jedną z prawdopodobnych przyczyn powstawania negatywnych stanów emocjonalnych jest osłabienie funkcji układu nagrody, przejawiające się na przykład podniesieniem progu elektrycznego samodrażnienia mózgu po odstawieniu substancji uzależniających [43].

Proponowany spiralny cykl zaburzeń prowadzących do uzależnienia składa się z trzech faz: antycypacyjnej, intoksykacyjnej i fazy negatywnych stanów emocjonalnych [41, 43–45]. Na ten cykl procesów nakłada się wpływ licznych wzmocnień pozytywnych i negatywnych, także wtórnych, rozwijających się w procesie warunkowania. Znaczenie ma też stałe pobudzenie układów neuronalnych związanych ze stresem, zwłaszcza neuronów uwalniających CRH i neuropeptyd Y (NPY) oraz osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. W wyniku tych działań i nakładania się procesów negatywnych następuje rozregulowanie układu nagrody.

Teorię tę można podsumować następująco: głównym źródłem zmian „allostatycznych” są zmiany w neuroprzeźnaczności w układzie nagrody, wywoływane stanami i zespołami abstynencyjnymi. Są to procesy przeciwstawne w stosunku do tych, które powodują doznania pozytywne wywołane lekiem. Nakłada się na to narastająca mobilizacja układu neuronalnego związanego ze stresem. Z punktu widzenia neuroprzeźnaczności zmiany w systemie nagrody, szczególnie w obrębie struktur „rozszerzonego ciała migdałowatego”, mogą obejmować między innymi dysfunkcję transmisji dopaminergicznej, serotoninergetycznej i opioidowej przy jednoczesnym pobudzeniu układów neuronalnych o znaczeniu awersyjno-lękowym [45].

### Uzależnienie jako kompulsyjny nawyk S–R [2]

Zgodnie z tą koncepcją, uzależnienie należy rozumieć w kategoriach zaburzenia udziału procesów uczenia zarówno typu pawłowskiego polegającego na asocjacji sygnał–rezultat (S–O, *stimulus-output*) i uczenia instrumentalnego, czyli asocjacji reakcja–rezultat (R–O, *response-output*). 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 utrwaleniu zachowań nawykowych. Twórcy koncepcji podkreślają, że w trakcie długotrwałego samopodawania substancji uzależniających przez zwierzęta wykazywano nasilenie procesów neurotransmisji zarówno w jądrze półleżącym, jak i w grzbietowym prądkowiu. Duże znaczenie w działaniu sygnałów warunkowych o charakterze wtórnych nagród ma również struktura ciała migdałowatego, w tym jądra podstawno-bocznego (*basolateral amygdala*), a także kory zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*). Uszkodzenie tych struktur niewątpliwie wywoła reakcje wywołane tymi sygnałami (sprzężonymi wcześniej z działaniem kokainy). Uszkodzenie jądra podstawno-bocznego migdałowatego znosi też nabywanie odruchów wzmacnianych według schematu wzmocnienia drugiego rzędu (*second order*), a więc wtórnymi sygnałami [2].

### Uzależnienie jest związane z wytworzeniem silnego, sztywnego nawyku sterowanego asocjacją bodziec–reakcja (S–R, *stimulus-response*).

Streszczenie omawianej koncepcji, którą można określić hasłem „od działania do nawyku” (*from action to habit*), przedstawia się następująco: zachowania apetytywne w fazie przygotowawczej (*drug seeking*) są sterowane procesem pawłowskim S–O oraz instrumentalnym R–O, jednak w miarę rozwoju uzależnienia decydującą rolę zaczyna odgrywać kompulsyjny, sztywny (pod względem możliwości jego modulacji) nawyk kontrolowany mechanizmem S–R, czyli asocjacją bodziec–reakcja (*stimulus-response*). Jest to reakcja polegająca na wyzwoleniu automatycznego odruchu wywołanego przez bodźce kontekstowe i warunkowe. W procesie tym uczestniczy neurotransmisja w obwodzie kora limbiczna–brzusne prądkowie–grzbietowe prądkowie. Szczególne znaczenie ma mechanizm dopaminergiczny w tej ostatniej strukturze. Everitt i wsp. [2] dowodzą, że przyczyna nadmiernego pobudzenia struktur tego obwodu tkwi w zmianach funkcji kory przedczołowej.

### Uzależnienie jako zaburzenie uczenia asocjacyjnego związanego z dopaminą [22]

Pozytywnie wzmacniające i nagradzające działanie leków może być wyjaśnieniem chęci ich używania, nie stanowi jednak dostatecznego wyjaśnienia, dlaczego dochodzi do ich nadużywania w stopniu doprowadzającym do uzależnienia. Koob w omówionej wcześniej teorii zakłada konieczność dołączenia się dodatkowych wzmocnień o charakterze negatywnym. Robinson i Berridge widzą istotę problemu w sensytyzacji zachowań popędowych (sensytyzacji „zachęt”). Nieco inne podejście do problemu reprezentuje G. Di Chiara, który postuluje, że uzależnienie należy traktować, ze względu na charakterystyczne cechy, takie jak kompulsyjna koncentracja zachowania na zdobywaniu leku oraz trwałość i nawrotowość, jako schorzenie procesu uczenia asocjacyjnego. Analizując te cechy uzależnienia, Di Chiara [21, 22, 31] dochodzi do wniosku, że przyczyną może być nadmierna dominacja 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 [9, 61, 77], Di Chiara przypisuje jednak szczególną rolę dopaminie w mechanizmie prowadzącym do uzależnienia. Jego teoria kładzie szczególny nacisk na rolę dopaminy jako przekaźnika procesów motywacyjnych i uczenia asocjacyjnego prowadzącego do powstawania wzmocnień wtórnych. Pod tym względem Di Chiara zbliża się do koncepcji „sensytyzacji zachęt” Robinsona i Berridge’a, chociaż rozłożenie akcentów jest niewątpliwie odmienne. Analizując koncepcję Di Chiary, należy przyznać, że autor należy do wytrwałych obrońców zasadniczej roli dopaminy w procesie uzależnienia, podczas gdy w innych teoriach (np. teorii allostazy Kooba) można zauważyć duży nacisk na udział wielu innych biologicznie czynnych substancji, szczególnie opioidów i neuropeptydów nieopiodowych, takich jak kortykoliberyna (CRH).

Wielu autorów, w tym również Di Chiara, przyjmuje, że stymulacja neuroprzebieżnictwa dopaminergicznego w układzie mezolimbicznym, zwłaszcza w przyśrodkowej części jądra półleżącego (powłoka, *shell*) ma ścisły związek z działaniem substancji uzależniających. Stanowi to jedną z głównych neuroanatomicznych podstaw omawianej teorii. Drugim podstawowym stwierdzeniem jest postulat, że zarówno substancje uzależniające, jak nagrody naturalne nasilają przebieżnictwo dopaminergiczne, z tą jednak różnicą, że wobec tego działania nagród naturalnych rozwija się habituacja, a wobec substancji uzależniających — nie. Działanie tych ostatnich prowadzi zatem do nasi-

lenia procesów asocjacyjnych i wytwarzania się silnych wzmocnień warunkowych przejmujących stopniowo kontrolę nad zachowaniami apetytywnymi (patrz dalej).

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

W istocie, jak już wspomniano, większość (choć nie wszystkie) znanych substancji uzależniających nasila aktywność dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym, szczególnie w jądrze półleżącym (*shell*) oraz korze przedczołowej (*prefrontal cortex*). Należą do nich oczywiście środki psychostymulujące, morfina, nikotyna, alkohol etylowy [31]. Działanie środków psychostymulujących, zwłaszcza kokainy, na korę przedczołową jest szczególnie silne w porównaniu na przykład z morfiną 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, dezypramina [33, 78]. Warto także zauważyć, że kofeina, środek chętnie używany, lecz niewywołujący uzależnienia rozumianego w kategoriach tu omawianych, nie powoduje wyraźnego wpływu na przebieżnictwo dopaminergiczne w jądrze półleżącym [22]. Ma to wspierać przeświadczenie o szczególnej roli tego jądra, w tym jego struktury określanej jako powłoka, stanowiącego, zgodnie z teorią Mogensona [79], swojego rodzaju „przebieżnik” między limbiką a układem motorycznym, transformujący sygnały i procesy motywacyjne na reakcje behawioralne (*from motivation to action*).

Di Chiara konstruując swoją teorię, opiera się na przeświadczeniu o szczególnej roli dopaminy w procesach motywacyjnych i uczenia asocjacyjnego związanego z działaniem bodźców o walorach „zachęcających” (*incentives*). Jest na to wiele dowodów — 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 wpływy na motywację i nagrodę są odmienne i że odnoszą się, tak jak wspomniano, szczególnie do mechanizmu uczenia asocjacyjnego. W wyniku tego sygnały pierwotnie obojętne nabywają silnych walorów motywacyjnych. Wzmocnienia wtórne, również z udziałem mechanizmów dopaminergicznych, oddziałują na zacho-

wania apetycyjne, prowadząc do powstania reakcji nawykowych. Uzależnienie rozwija się zatem w procesie zaburzenia uczenia asocjacyjnego związanego ściśle z dopaminą.

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

#### **Upośledzenie zaspokojenia popędu**

##### **(„antynapędu”) jako mechanizm uzależnienia**

Jest oczywiste, że bardzo wiele bodźców działających na ośrodkowy układ nerwowy charakteryzuje się określonym znaczeniem biologicznym. Pełni to decydującą funkcję 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, 68]. Zachowania prowadzące do znalezienia poszukiwanego bodźca, na przykład pokarmu, są złożone i wieloetapowe. Pierwszy etap uruchamiany jest zwykle przez popęd endogenny (w tym wypadku popęd głodu), kolejne zachowania prowadzą do działania spełniającego, czyli konsumacyjnego, i w efekcie wywołują redukcję popędu poprzez jego zaspokojenie. Jak wspomniano wcześniej, procesy nerwowe kierujące zachowaniami organizmu i czynnościami bezwarunkowymi oraz warunkowymi określa się jako popędy, dawniej też nazywano je niekiedy napędami (*drives*) [68], i zalicza się do tak zwanych motywów (które w ramach psychologii człowieka można odnieść 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 [68].

Powszechnie przyjmuje się, że każdy system przygotowawczy zawiera mechanizm (który wywołuje odpowiedni stan) nakierowany przeciwstawnie do wywołanego popędu (np. głód i stan sytości). Popędom towarzyszą więc stany i procesy przeciwstawne — fazowe stany zaspokojenia (*drive satisfaction*) oraz toniczne stany nasycenia (sytości, *drive satiation*). Kohnerski określił mechanizmy związane z tymi stanami [68] jako „antynapędy” (*antidrives*). Mogą one odpowiadać w pewnej mierze dawniejszemu określeniu Thorndike’a „zadowalający stan rzeczy” [68]. Gdy popęd zostaje zaspokojony przez odpowiednią czyn-

ność 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” [68]. Stan zaspokojenia popędu (a więc hipotetyczny „antynapęd”) ma jeszcze jedną bardzo ważną cechę: toruje drogę innym popędom wcześniej zahamowanym zachowaniami apetytywnymi i konsumacyjnymi związanymi z funkcjonującym popędem. Popędy i „antynapędy” stanowią zatem dwie strony ogólnego mechanizmu uruchamiającego i kierującego zachowaniami organizmu. Podejście takie wydaje się, niezależnie od możliwych kontrowersji związanych z samą nazwą „antynapęd”, zasadniczo zgodne z powszechną obecnie teorią „procesów przeciwstawnych” związanych z motywacją [64].

Biorąc pod uwagę charakterystyczne motywacyjno-popędowe cechy uzależnienia, autor niniejszej pracy zaproponował hipotezę, zgodnie z którą ważnym podłożem tego zaburzenia jest dysfunkcja mechanizmu nasycenia popędów [33]. Defekt ten może wynikać z upośledzenia hipotetycznego „antynapędu”. Zaburzenie może dotyczyć zwłaszcza 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 hazard). Należy zauważyć, że substancje farmakologiczne o dużym potencjale uzależniającym mają cechę nie tylko bodźca oddziałującego na organizm, lecz także sygnału o dużym ładunku motywacyjnym [33]. Upośledzenie zaspokojenia popędu prowadzi do jego dominacji nad innymi popędami i niemożności ich włączenia się w repertuar zachowań. W konsekwencji zachowanie apetycyjne (poszukiwanie i pobieranie substancji psychoaktywnej) przybiera charakter kompulsyjny i zachowanie zawęża się, koncentrując na pożądanym i zdobywaniu substancji uzależniającej. Koncepcja ta zakłada, że upośledzenie mechanizmów i obwodów neuronalnych związanych z zaspokojeniem popędu może mieć charakter pierwotny, jednak może też powstać wtórnie, w wyniku dłuższego kontaktu z substancją czy innym bodźcem uzależniającym.

Oddziaływanie zaspokojenia popędu na zachowanie, zwłaszcza na zjawisko tak zwanego odejścia pokopulacyjnego [83], obserwowano podczas badań nad instrumentalnym odruchem seksualnym w powiązaniu z zachowaniem wywoływanym popędem eksploracyjnym [84]. Należy dodać, że u szczurów przed ostatecznym aktem kopulacyjnym (ejakulacja) występuje wiele aktów poprzedzających, po których samiec

(w odpowiednim układzie doświadczenia) chętnie opuszcza pomieszczenie, w jakim znajduje się samica (wspomniane „odejście pokopulacyjne”). Autorzy postanowili w swoim modelu wzmocnić to zachowanie, włączając popęd eksploracyjny przez połączenie pomieszczenia z samicą z labiryntem (bieżnią) jednokierunkowymi drzwiczkami. Aby ponownie dostać się do samicy, samiec musiał przebiec przez labirynt i wejść do pomieszczenia, w którym znajdowała się samica (*goal compartment*), przez uchylne jednokierunkowe drzwiczki. W takiej sytuacji samiec po akcie kopulacyjnym łatwo opuszczał pomieszczenie z samicą, przedostając się do labiryntu, jak przypuszczano w wyniku krótkotrwałego zaspokojenia popędu, i po jego przejściu ponownie wchodził do pomieszczenia z samicą drugimi uchylnymi drzwiczkami. Taki układ oscylacyjny powtarzał się wielokrotnie przed ejakulacją. Jedną z możliwych interpretacji tego zjawiska jest przypuszczenie, że zaspokojenie popędu seksualnego umożliwiało realizację popędu eksploracyjnego i przejście przez labirynt. Wykazano, że podanie samcom częściowego agonisty receptora dopaminergicznego  $D_1$  (związek SKF 39393) hamowało wspomniane „odejście pokopulacyjne” [84]. Może to świadczyć, że podanie agonisty dopaminy w wyniku stymulacji układu nagrody wzmagało i przedłużało stan nasycenia popędu, co utrudniło pojawienie się innego, konkurencyjnego popędu. W najnowszym doświadczeniu zachowanie samców zostało zinstrumentalizowane (naciśnięcie na dźwignię warunkowało otwarcie bramek). W tym układzie eksperymentalnym u samców udało się uzyskać „instrumentalne odejście pokopulacyjne”, nawet w schemacie stałego stosunku wzmocnienia FR 10 (czyli otwarciem bramki umożliwiającej odejście od samicy nagradzano co dziesiąte naciśnięcie na dźwignię). Szczury wykonywały zatem określoną pracę, aby zrealizować popęd eksploracyjny pojawiający się po zaspokojeniu popędu seksualnego [85]. Choć nie jest to jedyna możliwość interpretacji opisanego zjawiska, autorzy uważają, że model ten może służyć do analizy funkcjonowania hipotetycznego „antynapędu”. Neuralne i molekularne mechanizmy leżące u podłoża dysfunkcji zaspokojenia popędu („antynapędu”) pozostają nieznanne. Istotne znaczenie mogą mieć procesy przeciwstawne opisane przez Solomona [65] i wspomniane wcześniej przy opisywaniu jego teorii. Niewątpliwie dysfunkcja przekazywania dopaminergicznego pojawiająca się w wyniku braku spodziewanej nagrody czy skutek odstawienia leku utrudnia uzyskanie stanu satysfakcji i zaspokojenia popędu. Znaczenie ma również rozwój zjawiska sensytyzacji, w tym postulowanej przez Robinsona i Berridge’a

opisanej wcześniej teorii „sensytyzacji zachęty”, która może prowadzić do zaburzenia równowagi między popędem a jego zaspokojeniem (redukcją) i zmiany w funkcji układu nagrody. Neuralne 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 funkcje neuronów mogą być realizowane przez określone neuroprzekazniki o działaniu hamującym (choć to nie musi oczywiście się przenosić na hamowanie poszczególnych systemów i obwodów neuronalnych), na przykład kwas gamma-aminomasłowy (GABA) czy glicynę. Pod uwagę należy też wziąć funkcję autoreceptorów o znaczeniu hamującym oraz czynników komórkowych, na przykład białek regulacyjnych  $G_i$ . Dysfunkcja „antynapędu” może się przejawiać przewagą procesów pobudzających na poziomie synaptycznym i/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 [86]. Rozważając zaburzenia neuroprzekazywania związane z działaniem substancji uzależniających, warto wspomnieć ciekawe zjawiska związane z długotrwałą ekspozycją na środki psychostymulujące. Polegają one między innymi na zwiększeniu aktywności układu prodynorfinowego. Peptydy opioidowe pochodzące z prodynorfiny, na przykład dynorfina i  $\alpha$ -neoendorfina, osłabiają uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbiczno-korowym. Prowadzi 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 wywołanego substancjami uzależniającymi.**

#### Uwagi końcowe

W badaniach laboratoryjnych, dzięki którym w znacznej mierze poznaje się istotę uzależnienia i opracowuje teorie wyjaśniające jego naturę biologiczną, niezwykle ważne znaczenie mają zwierzęce modele behawioralne. Dzięki nim można nie tylko analizować zmiany w zachowaniu związane z uzależnieniem, lecz także próbować powiązać te zmiany ze zjawiskami neuronalnymi pojawiającymi się na poziomie komórkowym i molekularnym. Oczywiście modele zwierzęce

są dalekie od złożonej natury uzależnień stwierdzanych w klinicznym obrazie uzależnień u człowieka. Modelują raczej pewne, często fragmentaryczne, zmiany behawioralne, niejednokrotnie jednak bardzo istotne dla badanego procesu. Z tego względu ich doskonalenie w kierunku możliwie największego przybliżenia do „oryginału” ma wielkie znaczenie.

W pewnym stopniu postulaty te spełniają modele samopodawania, w których do pewnego stopnia można oddzielnie analizować rolę motywowanego, czynnego pobierania narkotyku przez zwierzęta i wpływ narkotyku podawanego biernie. Problem zaburzenia procesów motywacyjno-popędowych staje się bowiem obecnie jednym z kluczowych tematów w analizowaniu zjawiska uzależnienia. O niezwykle znaczeniu mechanizmów motywacji świadczą na przykład wyniki doświadczeń wskazujące, że kokaina, pobierana przez zwierzęta dobrowolnie i chętnie w procesie instrumentalnego samopodawania, jest znacznie mniej toksyczna niż kokaina w identycznych dawkach podawana przez eksperymentatora zwierzętom, które nie są motywowane do tego narkotyku [75]. Może to wynikać z działania procesów przeciwstawnych uruchamianych w fazie oczekiwania na działanie leku. Jednak roli kontekstu i sygnałów nabierających określonego znaczenia w procesie uczenia pawłowskiego nie można pominąć także w wypadku reakcji zwierząt otrzymujących biernie lek, na przykład w systemie sprzężonym (*yoked*). Wiele innych interesujących faktów opisano, porównując zmiany neuronalne i molekularne u zwierząt „samopodających” leki instrumentalnie i otrzymujących je biernie w systemie sprzężonym [75]. Autorzy niniejszej pracy wykazali ostatnio we współpracy z zespołem Zakładu Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Warszawie (P. Szulczyk i wsp. 2004 praca w przygotowaniu), że biernie, niemotywowane dożylnie podawanie kokainy wywołuje silną aktywację napięciowo-zależnych kanałów potasowych w korze przedczołowej szczurów, podczas gdy czynne samopodawanie takich samych dawek kokainy nie powoduje tego działania. Może to mieć związek ze wspomnianą wcześniej większą toksycznością biernie podawanej kokainy i dowodzi, jak niezwykle ważną rolę odgrywają procesy motywacyjne.

Proces motywacji może więc wpływać, często w drastyczny sposób, na efekt farmakologiczny leku. Trudno jest obecnie w zadowalający sposób wyjaśnić to zjawisko. W grę wchodzi prawdopodobnie wielokierunkowe procesy neuroadaptacyjne, w tym o charakterze przeciwstawnym i wynikające z mechanizmów warunkowania. Z warunkowaniem typu pawłowskiego mamy jednak do czynienia także w sytuacji podawania biernego. Możemy zaryzykować hipotezę, że wytworzenie się związku między procesami motywacyjno-popędowymi a właściwościami farmakologicznymi substancji uzależniającej („nagrody addykcyjnej”) wprowadza ją w pewnym sensie w orbitę mechanizmów zbliżonych do tych, którym podlegają naturalne nagrody i wzmocnienia. Na tę transformację mogą się nakładać szczególne właściwości „nagród uzależniających”, prowadzące do kompulsywnych i utrwalonych nawracających zachowań apetytywnych. Wysuwane przez różnych badaczy teorie i hipotezy tłumaczące powstanie uzależnienia 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-popędowych. Należą do nich wspomniane systemy kontroli sprzężonych pozwalające na oddzielenie farmakologicznego działania leku od wpływu procesów poznawczych. Udoskonalane są metody instrumentalnego samopodawania, tak aby wyraziście występował kompulsywny wzrost dawki pobieranego leku (wydłużanie czasu sesji, krótkie przerywane sesje). Wszystkie zwierzęce metody laboratoryjne z oczywistych przyczyn są jednak ograniczone pod względem możliwości modelowania uzależnienia.

Zadowalające wyjaśnienie neurobiologicznych podstaw uzależnień możliwe będzie dopiero po poznaniu tych zmian neuroadaptacyjnych — komórkowych i molekularnych, także na poziomie genomu, które mają ścisły związek przyczynowy z podstawowymi symptomami kształtującymi uzależnienie, zwłaszcza z takimi zjawiskami, jak: utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi, głód narkotykowy i nawroty uzależnienia. Niezwykle ważne jest ustalenie podłoża trwałości procesu, a także poznanie, dlaczego organizmy nie są w równym stopniu podatne na uzależnienie, a więc uwarunkowań indywidualnych.

### Streszczenie

*Uzależnienie jest złożonym zaburzeniem funkcjonowania centralnego układu nerwowego, charakteryzującym się utratą kontroli nad poszukiwaniem i przyjmowaniem narkotyku oraz ryzykiem nawrotu, nawet po długim okresie abstynencji. Choroba ta może mieć swoje źródło w zaburzeniach działania układu nagrody w mózgu, zaburzoną*

uczeniu asocjacyjnym i zaburzonej równowadze zachowań popędowych, które kontrolują reakcje apetytywne ukierunkowane na szukanie kontaktu z substancją uzależniającą. W niniejszej pracy omawia się pojęcia i teorie uzależnienia i postuluje się, że upośledzenie zaspokajania popędu prowadzi do trwałej aktywacji związanej z aktualnym popędem związanym z narkotykiem, co prowadzi do głodu narkotykowego i nawrotów zachowań nałogowych.

**słowa kluczowe:** uzależnienia, mechanizmy uzależnień, teorie uzależnień, teoria upośledzenia antynapędu

## Piśmiennictwo

1. Bindra D. The interrelated mechanisms of reinforcement and motivation and the nature of their influence on response. W: D. Levine (red.). Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska University Press 1967; 27–30.
2. Everitt B.J., Dickinson A., Robbins T.W. The neuropsychological basis of addictive behaviour. Brain Res. Rev. 2001; 36: 129–138.
3. Hull C.L. Principles of Behavior. Appleton Publ., New York 1943.
4. Madsen K.B. Współczesne teorie motywacji. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1980; 139–150.
5. Sadowski B. Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001; 482–490.
6. Mackintosh N.J. The Psychology of Animal Learning. Acad. Press, London 1974.
7. Bardo M.T., Bevins R.A. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? Psychopharmacology 2000; 153: 31–43.
8. Robinson T.E. Stimulant drugs and stress: factors influencing individual differences in the susceptibility to sensitization. W: P.W. Kalivas, C. Barnes (red.). Sensitization in the Nervous System Telford Press, Caldwell, N.J. 1988; 145–173.
9. Robinson T.E., Berridge K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Research Rev. 1993; 18: 247–291.
10. Robinson T.E., Berridge K.C. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. Addiction 2000; 95 (supl. 2): 91–118.
11. Robinson T.E., Berridge K.C. Incentive-sensitization and addiction. Addiction 2001; 96: 103–114.
12. Robinson T.E., Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. Europ. J. Neurosci. 1999; 11: 1598–1604.
13. Kalivas P.W., Duffy P. Time course of extracellular dopamine and behavioural sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals. J. Neurosci. 1993; 13: 266–275.
14. Wise M.E., Bozarth M.A. A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol. Rev. 1987; 94: 469–492.
15. Schenk S., Partridge B. Sensitization to cocaine's reinforcing effects produced by various cocaine pretreatment regimens in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 2000; 66: 765–770.
16. Marinelli M., Le Moal M., Piazza P.V. Sensitization to the motor effects of contingent infusion of heroin but not kappa agonist RU 51599. Psychopharmacology 1998; 139: 281–295.
17. Pert A., Post R., Weiss S.R. Conditioning as a critical determinant of sensitization induced by psychomotor stimulants. NIDA Research Monograph 1990; 97: 208–241.
18. Terelli E., Terry P. Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: the role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes. Behavioural Pharmacology 1999; 9: 409–419.
19. Anagnostaras S.G., Robinson T.E. Sensitization to the psychomotor stimulant effect of amphetamine: modulation by associative learning. Behavioral Neurosci. 1996; 110: 1397–1414.
20. White F.J., Kalivas P.W. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. Drug Alcohol Depend. 1998; 51: 141–153.
21. Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of dopamine in compulsive drug use. J. Psychopharmacol. 1998; 12: 54–67.
22. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. Eur. J. Pharmacol. 1999; 375: 13–30.
23. Nestler E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat. Rev. Neurosci. 2001; 2: 119–128.
24. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. Physiol. Psychol. 1954; 47: 419–427.
25. Weeks J. Self maintained morphine „addiction”: a method for chronic programme intravenous injection in unrestrained rats. Science 1962; 138: 320–397.
26. Overton D.A. State-dependent or “dissociated” learning produced with phenobarbital. J. Comp. Physiol. Psychol. 1964; 57: 3–12.
27. Koob G.F., Ahmed S.H., Bouterl B. i wsp. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. Neurosci. and Biobehav. Rev. 2004; 27: 739–749.
28. Epping-Jordan M.P., Watkins S., Koob G.F. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. Nature 1998; 393: 76–79.
29. Markou A., Koob G.F. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. Neuropsychopharmacology 1991; 4: 17–26.
30. Mirenowicz J., Schultz W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. Nature 1996; 72: 1024–1027.
31. Di Chiara G., Imperato A. Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988; 85: 5274–5278.
32. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. Curr. Opin. Neurobiol. 1997; 7: 191–197.
33. Kostowski W. Drug addiction as drive satisfaction („antidrive”) dysfunction. Acta Neurobiol. Exp. 2002; 62: 111–117.
34. Spanagel R., Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends in Neurosci. 1999; 22: 521–527.
35. McFarland K., Ettenberg A. Haloperidol differentially affects reinforcement and motivational processes in rats running an alley for intravenous heroin. Psychopharmacology 1995; 22: 346–350.
36. Grant S., London E.D., Newlin D.B. i wsp. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 93: 12040–12045.
37. Wise R.A. Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. Behav. Brain Sci. 1982; 5: 39–87.
38. Wise R.A., Rompre P.R. Brain dopamine and reward. Ann. Rev. Psychol. 1989; 40: 191–225.
39. Wise R.A. The anhedonia hypothesis: Mark III Behav. Brain Sci. 1985; 8: 178–186.
40. Carr G.D., Kim G.Y. Anatomical dissociation of rewarding and aversive effects: An intracranial injection study. Psychopharmacology 1986; 89: 340–346.
41. Koob G.F. Alcoholism: allostasis and beyond. Alcohol Clin. Exp. Res. 2003; 27: 232–243.
42. Le Moal M., Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. Physiol. Rev. 1991; 71: 155–234. 3808.
43. Koob G.F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdala. European Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 442–452.

44. Koob G.F. The role of striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 877: 445–460.
45. Koob G.F., Le Moal M. Drug addiction; dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97–129.
46. Schwartz J.M. Obsessive-compulsive disorder. *Sci. Med.* 1997; 4: 14–23.
47. Volkov N.D., Fowler J.S. Addiction: a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 318–325.
48. Horger B.A., Giles M.K., Schenk S. Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology* 1992; 107: 271–276.
49. Shippenberg T.S., Heidbreder C., Lefevour A. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *Europ. J. Pharmacol.* 1996; 299: 33–39.
50. De Vries T., Schoffelmeer A.N.M., Binnekade R., Vanderschuren L.J. Dopaminergic mechanism mediating the incentive to seek cocaine and heroin following long-term withdrawal of iv drug self-administration. *Psychopharmacology* 1999; 143: 254–260.
51. Smith G.P. Dopamine and food reward. W: A. Morrison, S.J. Fluharty (red.). *Progress in psychobiology and physiological psychology*. Academic Press, New York, 1995; 83–145.
52. Kantor L., Hewlett G., Gnegy M.E. Enhanced amphetamine and K<sup>+</sup>-mediated dopamine release in rat striatum after repeated amphetamine: differential requirements for Ca<sup>2+</sup> and calmodulin-dependent phosphorylation and synaptic vesicles. *J. Neurosci.* 1999; 19: 3801–3808.
53. Angrist B. Amphetamine psychosis: clinical variations of the syndrome. W: A.K. Cho, D.S. (red.) Segal Amphetamine and its Analogs: *Psychopharmacology, Toxicology and Abuse* (red.). Academic Press, New York 1994; 387–414.
54. Sato M. Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity — a clinical survey. *Psychopharmacol. Bull.* 1986; 22: 751–756.
55. Sato M., Chen C.C., Akiyama K., Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol. Psychiatry* 1983; 18: 429–440.
56. Strakowski S.M., Sax K. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 1171–1177.
57. Strakowski S.M., Sax K., Setters M.J., Keck P.E.Jr. Enhanced response to repeated d-amphetamine challenge: evidence for behavioral sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 872–880.
58. Kornetsky C. Brain-stimulation reward, morphine-induced oral stereotypy and sensitization: implication for abuse. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004; 27: 777–786.
59. Baker T., Piper M., McCarthy D.E., Majeskie R., Fiore M.C. Addiction motivation reformulated: An affective processing model of negative reinforcement. *Psychol. Rev.* 2004; 111: 33–51.
60. Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *Amer. J. Psychiatry* 1948; 105: 329–338.
61. Wikler A. Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1973; 28: 611–616.
62. Wikler A. The search for the psyche in drug dependence. *J. Nervous and Mental Disease* 1977; 165: 29–40.
63. Wikler A. Opioid dependence. *Mechanisms and treatment*. Plenum Press, New York 1980.
64. Solomon R.L. Recent experiments testing an opponent-process theory of acquired motivation. *Acta Neurobiol. Exp.* 1980; 40: 271–289.
65. Solomon R.L. The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain. *Am. Psychol.* 1980; 35: 691–712.
66. Solomon R.L. An opponent-process theory of acquired motivation. The affective dynamics of addiction. W: J.D. Maser, M.E.P. Seligman (red.). *Psychopathology: Experimental Models*. Wyd. W.H. Freeman, San Francisco 1977; 66–103.
67. Solomon R.L., Corbit J.D. An opponent-process theory of motivation. L. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.* 1974; 81: 119–145.
68. Konorski J. *Integrative activity of the brain*. Univ. Chicago Press, Chicago, London 1967.
69. Sterwart J., Wise R.A. Reinstatement of heroin self-administration habits: morphine prompts and naltrexone discourages renewed responding after extinction. *Psychopharmacology* 1992; 108: 79–84.
70. Marlatt G.A., Gordon J.R. Determinants of relapse: implications for the maintenance of behavioral change. W: *Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyles*. Wyd. Brunner/Mazel, New York, 1980; 410–452.
71. LeDoux J.E. *The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life*. Wyd. Simon and Schuster, New York 1996.
72. McGaugh J.L., Introini-Collison I.B., Cahill J.F. i wsp. Neuroregulatory systems and memory storage: role of amygdala. *Behav. Brain Res.* 1993; 58: 81–90.
73. Pratt J.A., Brett R.R., Laurie D.J. Benzodiazepine dependence: from neural circuits to gene expression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 59: 925–934.
74. Himmelsbach C.K. Morphine with reference to physical dependence. *Fed. Proc.* 1943; 2: 201–203.
75. Jacobs E., Smit A.B., de Vries T.J., Schoffelmeer A.M.M. Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 566–573.
76. Mischkin M., Malamut B., Bachevalier J. Memories and habits: two neuronal systems. W: J.L. Mc Gaugh, N.M. Weinberger (red.). *Neurobiology of Human Learning and Memory*. The Guilford Press, New York 1984; 65–87.
77. Goldberg S.R. Stimuli associated with drug injection as events that control behavior. *Pharmacol. Rev.* 1975; 27: 325–340.
78. Tanda G., Pontieri F., Frau R., Di Chiara G. Contribution of blockade of the noradrenaline carrier to the increase of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex by amphetamine and cocaine. *Eur. J. Neurosci.* 1997; 9: 2077–2085.
79. Menson G.J., Jones D.L., Yim C.Y. From motivation to action: functional interface between limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 1980; 14: 69–97.
80. Gray T., Wise R.A. Effects of pimozone on lever-pressing behavior maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980; 12: 931–935.
81. Hill R.T. Facilitation of conditioned reinforcement as a mechanism of psychomotor stimulation. W: E. Costa, S. Garattini (red.). *Amphetamine and Related Compounds*. Raven Press, New York 1970.
82. Robbins T.W. The potentiation of conditioned reinforcement by psychomotor stimulant drugs: a test of Hill hypothesis. *Psychopharmacology* 1975; 45: 103–114.
83. Beck J. Measuring of postcopulatory departure in male rats. *Acta Neurobiol. Exp.* 1997; 57: 255–288.
84. Beck J., Biały M., Kostowski W. Effects of D<sub>1</sub> dopamine receptor agonist SKF 38393 on postcopulatory departure in male rats. *Physiol. Behav.* 2002; 76: 91–97.
85. Beck J., Kostowski W. Interaction between sexual and exploratory drives in animal models of sexual instrumental response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7 (supl. 10): S284.
86. Altman J., Everitt B.J., Glautier S. i wsp. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996; 125: 285–345.