

Prace poglądowe i monografie

DYSFUNKCJA MECHANIZMU „ANTYNAPĘDU”: MECHANIZM POWSTAWANIA UZALEŻNIEŃ?

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie,
Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej w Warszawie.

WSTĘP

Bodźce o charakterze nagradzającym, takie jak nagrody naturalne (pokarmy, bodźce seksualne) oraz nagrody sztuczne, farmakologiczne, takie jak środki psychotropowe o właściwościach uzależniających (alkohol, nikotyna, opiaty, środki psychostymulujące) mają szczególne właściwości biologiczne. W ich działaniu szczególne znaczenie ma wzmocnienie pozytywne wywołujące subiektywne odczucia hedonistyczne, natomiast wzmocnienie negatywne wiąże się z usunięciem bądź złagodzeniem oddziaływań o charakterze awersyjnym, negatywnym (np. strach, ból). Ze wzmocnieniem negatywnym spotykamy się również w sytuacji działania środków uzależniających, gdy ich przyjmowanie tłumi stany dysforyczne i inne nieprzyjemne doznania w zespole abstynencyjnym.

Nagrody, zachowanie apetycyjne a uzależnienia

Bodźce pozytywnie wzmacniające wywołują zespół reakcji tworzących zachowania przygotowawcze, apetycyjne (apetytywne), czyli nakierowane na kontakt z ich źródłem i na ponawianie reakcji spełniającej (konsumacyjnej). Funkcjonowanie zarówno zwierząt jak i ludzi związane jest ściśle z dwoma rodzajami zachowań – zachowawczych i obronnych, ta pierwsza grupa polega na zdobywaniu niezbędnych bądź korzystnych dla życia czynników (pokarmy, optymalne warunki środowiskowe, możliwość rozmnażania), druga – na unikaniu lub zwalczaniu czynników niekorzystnych dla organizmu. Jeśli rozpatrujemy reakcje związane z kontaktem ze środkiem uzależniającym to fazą zachowań apetycyjnych jest oczywiście poszukiwanie i zdobywanie narkotyku (drug seeking) a fazą konsumacyjną – jego pobieranie (drug taking).

Reakcjami nakierowanymi na pewien cel zawiadują popędy (drives) zwane też przez Konorskiego „napędami” (13), ich subiektywnymi odpowiednikami czy raczej towarzyszącymi stanami – są emocje. Bodźce o charakterze silnych nagród mają zdecydowane zabarwienie motywacyjne, wzmocnienie „pozytywne” wywiera silny wpływ na zachowanie wzmagając podstawowy czynnik determinujący reakcje, czyli tzw. „siłę nawyku” (6). Zgodnie z teorią Hull’a (11) istotą wzmocnienia jest redukcja popędu (np. zaspokojenie popędu głodu, popędu seksualnego) Z kolei Miller (17) nadaje bodźcom nagradzającym właściwości „mechanizmu uruchamiania” (GO mechanism). Nawiązuje to do „prawa efektu” Thorndike’a, zgodnie z którym „zadowolający stan rzeczy” powstający w wyniku wzmocnienia pozytywnego utrwała zwrótnie te zachowania, które doprowadziły do kontaktu z bodźcem (21). Biorąc pod uwagę znaczenie odczuć subiektywnych, bodźce wzmocniające pozytywnie, czyli nagrody wytwarzają doznania o charakterze hedonistycznym. Staje się to niewątpliwie ważnym motorem utrwalania zachowań i ma zasadnicze znaczenie w rozwoju uzależnienia (1, 14, 15, 16, 22, 23). Podtrzymanie procesu i jego utrwalenie w dużym stopniu może wiązać się ze zmianą „punktu odniesienia” (set point) stanu hedonistycznego. Na tle obniżonego nastroju wzmocnienia pozytywne mogą wykazywać zwiększoną siłę motywacyjną. Zjawisko to należy rozpatrywać zarówno w związku z negatywnym charakterem zespołu abstynencyjnego, jak i na tle procesów kompensacyjnych przeciwnych do nagradzających działań kolejnych dawek leków i uruchamiających kolejne stany negatywne o zabarwieniu dysforycznym. Powstaje złożony cykl „samonapędzający”, w którym środek uzależniający indukuje stany kompensacyjne wymagające z kolei zrównoważenia tym samym środkiem (opponent process theory) (22).

Istotną rolę w nawrotach zachowań związanych z uzależnieniem odgrywa głód narkotyku (craving) czyli stan subiektywny związany z zapamiętaniem pozytywnie wzmocniającego działania leku oraz/lub z oddziaływaniem odczucia negatywnego (dysforycznego) wynikającego z braku środka uzależniającego. Mechanizm „głodu” nie został ostatecznie wyjaśniony i nie ma zgody wśród badaczy, która grupa wymienionych wyżej oddziaływań odgrywa rolę zasadniczą.

Powtarzana i długo trwająca ekspozycja na środek uzależniający wywołuje sensytyzację procesów behawioralnych, prowadzącą do wzrostu cech „zachęcających” leku, przy czym same bezpośrednio nagradzające właściwości leku nie muszą rosnąć (a nawet mogą się zmniejszać) (12, 20).

Uzależnienie można zatem określić jako złożoną, nawracającą chorobę ośrodkowego układu nerwowego, głębokim i utwalonym zaburzeniem funkcji procesów motywacyjnych i popędowych. Nasuwa się przypuszczenie, że istotnym źródłem schorzenia jest uszkodzenie równowagi w funkcjonowaniu wzmocnień kierujących zachowaniami a procesami wytłumiającymi wzbudzone i utrzymujące się zachowania apetycyjne nakierowane na kontakt z nagrodą, którą jest środek uzależniający. Akt konsumacyjny staje się coraz bardziej atrakcyjny a zachowanie nabiera coraz bardziej cech natrętnych i kompulsywnych. Dużą rolę w utrwaleniu tych zaburzeń odgrywa uczenie asocjacyjne nadające bodźcom obojętnym, kojarzonym z lekiem – cech wtórnie nagradzających (8).

Znaczną sensytyzację mechanizmów uzależnienia wywołują bodźce stresujące (stresory). Stres związany jest ponadto z dysforią, co zwiększa motywację do kompensowania tego stanu wzmocnionym pobieraniem środka nagradzającego.

Popędy, ich zaspokojenie a „antynapędy”

Większość bodźców działających na różnego typu receptory nie jest obdarzona silnym znaczeniem biologicznym, ma jednak istotne znaczenie w procesach adaptacji organizmu do otaczających warunków środowiskowych (13). Bodźce są oczywiście postrzegane i rozpoznawane wywołując określone reakcje przejawiające się odruchami (czynnościami) celowniczymi. Organizm także sam poszukuje bodźców mających ważne znaczenie i zabarwienie motywacyjne. Zachowania poszukiwawcze stanowią złożony cykl procesów prowadzących do znalezienia kolejnych bodźców prowadzących „do celu”, generalnie określa się je, jak wspomniano poprzednio, zachowaniami apetycyjnymi. Pierwszy etap uruchamiany jest przez popęd „endogeny” (np. głód), kolejne zachowania inicjowane mogą być przez napotkany bodziec (bodźce) doprowadzając do znalezienia „nagrody” i rozpoczęcia reakcji spełniającej czyli konsumpcyjnej.

Procesy nerwowe kierujące zachowaniami organizmu i czynnościami bezwarunkowymi i warunkowymi określane są mianem popędów (drives), dawniej także mianem (zwłaszcza przez J. Konorskiego) napędów (13). Doznania subiektywne towarzyszące popędom to emocje. Popędy wzbudzają behawioralny system ruchowy, przejawiający się wzmoczoną działalnością i wydolnością ruchową, wzbudzeniem układów aferentnych i aktywacją układu autonomicznego, zwłaszcza współczulnego. Istnieje wiele danych sugerujących, że każdy system przygotowawczy zawiera element i stan nakierowany przeciwstawnie (np. głód vs. stan sytowania). Popędom odpowiadają zatem procesy recyprokalne i stany powstające, gdy określony popęd zostaje zahamowany w wyniku powstałej reakcji konsumpcyjnej np. spożywania pokarmu (fazowe zaspokojenie popędu, satisfaction) czy nasycenie (stan sytowania), będące stanem tonicznego, trwałego zaspokojenia popędu (satiating). Stany te określone były przez J. Konorskiego (13) jako „antynapędy” (antidrives) i można przyjąć, że odpowiadają np. „satisfakcjonującemu stanowi rzeczy” wg Thorndike (satisfying state of affairs). Gdy napęd zostaje zaspokojony przez odpowiednią czynność konsumpcyjną (bądź przez uniknięcie bodźca awersyjnego, szkodliwego) powstaje stan zadowolenia, zaspokojenia, którego podłożem czy istotą może być właśnie „antynapęd”. Uruchamiany on jest zatem przez akt konsumpcyjny. Cechą napędów jest aktywacja i mobilizacja organizmu a stanu przeciwnego – odprężenie i „demobilizacja” organizmu (13). Stan przeciwny do popędu ma jeszcze jedno ważne znaczenie: gdy popęd zostaje zaspokojony, następuje torowanie drogi innym popędom uprzednio zahamowanym. Poszczególne popędy mogą bowiem pozostawać ze sobą w stosunkach antagonistycznych i napęd aktualnie funkcjonujący ma tendencję do hamowania innych popędów, chyba że inny okaże się silniejszy. Antagonizm między popędami jest często spotykany, niektóre popędy mogą jednak wzajemnie się indukować i nasilać (21). Generalnie można stwierdzić, że napędy i antynapędy to dwie strony ogólnego mechanizmu uru-

chamającego i kierującego zachowaniami, są istotne dla tworzenia się adaptacyjnych zachowań organizmów.

Deficyt nasycenia popędu: hipotetyczny mechanizm uzależnienia

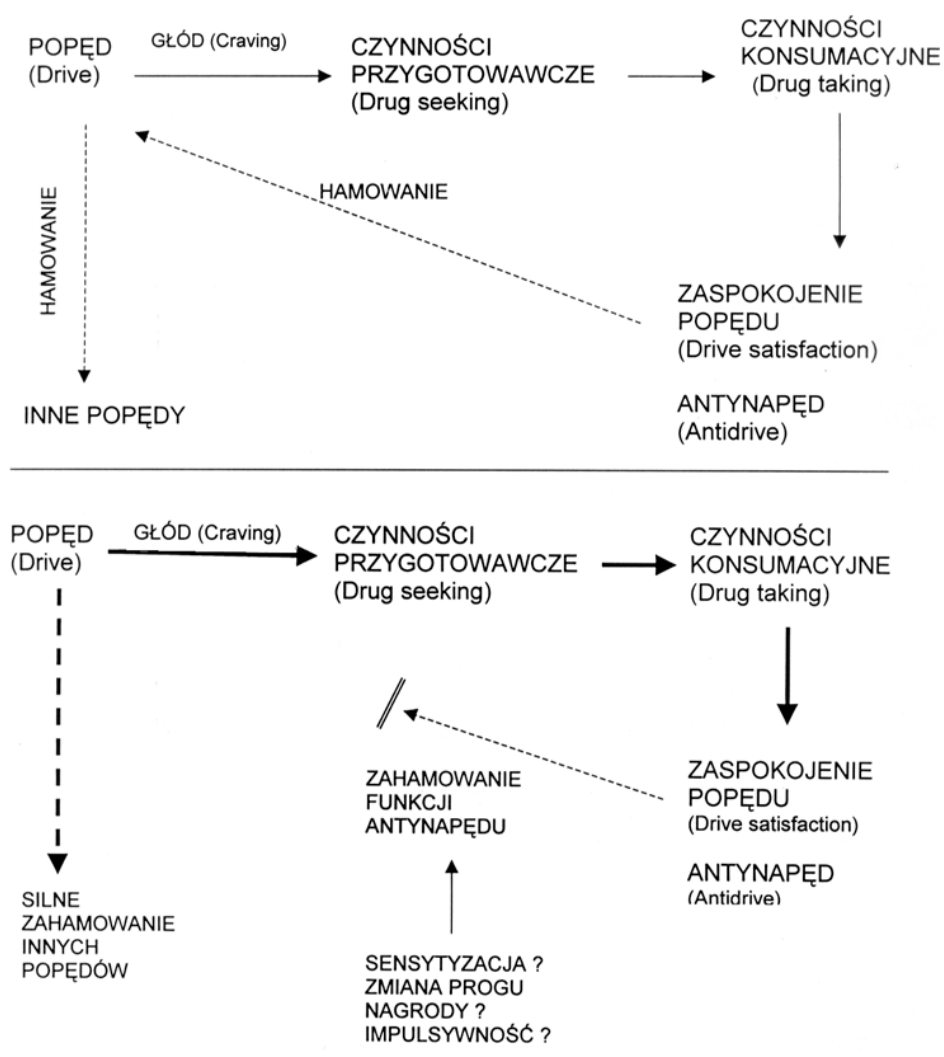
Analizując charakterystyczne motywacyjne i behawioralne cechy uzależnień doszedłem do przekonania, że uszkodzenie mechanizmu nasycenia popędów, czyli hipotetycznego „antynapędu” może być ważnym, jeśli nie kluczowym podłożem procesu uzależnienia (Rys. 1). Hipotezę tę pragnę uzasadnić w dalszej części artykułu. Funkcjonowanie „antynapędu” jako odrębnego procesu mającego określone podłoże neurobiologiczne jest dyskusyjne i przez większość badaczy stan odpowiadający „antynapędowi” określany jest jako zaspokojenie popędu w wyniku czynności konsumacyjnej. Sprawa nazewnictwa jest w tym wypadku jednak drugorzędna, dwa przeciwstawne stany – aktywacji związanej z napędem i uspokojenia, odprężenia towarzyszącym z zaspokojeniem popędu – niezaprzeczalnie istnieją, między nimi występują też określone związki (13). Zachowanie równowagi w procesach zachowania możliwe jest dzięki istnieniu różnych sprzężeń zwrotnych i procesów kompensacyjnych. W rozważaniach nad mechanizmami uzależnień w kontekście działania nagród i funkcjonowania układu nagrody, zwraca się uwagę na mechanizmy przeciwstawne, opozycyjne w stosunku do hedonistycznego oddziaływania nagrody (opponent-process theory, 22).

Rozważając problem zaspokojenia popędu trzeba wziąć pod uwagę także znaczenie procesów hamujących, wyciszających proces aktywacji towarzyszącej popędowi, pozwalających na właściwy przebieg czynności konsumacyjnej i w następstwie zaspokojenia popędu – stwarzających możliwość uruchomienia innych popędów istotnych dla funkcjonowania organizmu. Są one wyhamowane w trakcie oddziaływania aktualnego popędu kierującego odpowiednim zachowaniem apetycyjnym. Zaspokojenie popędu przywraca niejako stan równowagi w procesach zachowania. Zjawisko oddziaływania zaspokojenia popędu seksualnego na inne popędy zaobserwować można w oryginalnym układzie eksperymentalnym „goal compartment-runway” opisanym przez J. Becka (2,3). W modelu tym samiec szczura Wistar może przedostać się do pomieszczenia zawierającego samicę przechodząc przez labirynt (bieżnię, runway) połączoną z pomieszczeniem zawierającym samicę (goal compartment) uchylnymi jednostronnymi drzwiczkami. W układzie tym, natychmiast po akcie kopulacji samiec opuszcza pomieszczenie z samicą przechodząc do bieżni (zjawisko to nazwane zostało odejściem pokopulacyjnym, postcopulatory departure, (2) tracąc wyraźnie zainteresowanie partnerką na rzecz eksploracji labiryntu. Taki układ „oscylacyjny” powtarza się wielokrotnie. Można więc sądzić, że faza satysfakcji związana z aktem kopulacyjnym (konsumacyjnym) umożliwia pojawienie się drugiego popędu związanego z przechodzeniem przez bieżnię. Ostatnio wykazaliśmy (4), że podanie samcom agonisty receptora dopaminergicznego D-1, SKF 38393 wyraźnie opóźnia lub hamuje wspomnianą reakcję „odejścia”. Stwierdzenie tego faktu może mieć naszym zdaniem istotne znaczenie na rzecz hipotezy „deficytu antynapędu”. Trzeba zauważyć, że receptor D-1 jest związany z funkcjonowaniem układu nagrody i ma znaczenie tak w działaniu samych nagród „pierwotnych”, jak i w nabywaniu przez bodźce obojętne właściwości wtórnie nagradzających, a więc nagród warunkowych (5). W świetle

nowszych badań dopamina może być związana bardziej z ekspresją „zachęty” (wanting) niż z samym odczuwaniem subiektywnej przyjemności (liking) (20), związana jest więc raczej z „zachętami” indukującymi zachowania apetycyjne. Wpływ agonisty D-1 na wspomniane poprzednio zjawisko „odejścia” interpretować można oczywiście w różny sposób, najbardziej prawdopodobna wydaje się rola własnego nagradzającego działania tego związku. W tej sytuacji zmiana może ulec próg nagrody emitowanej przez samice i zaspokojenie popędu ulega opóźnieniu. Utrzymuje się pobudzenie wywołane utrzymującym się popędem seksualnym, co utrudnia możliwość uruchomienia innego popędu.

Od wielu lat w różnych laboratoriach prowadzone są badania nad rolą dopaminy w zjawiskach motywacyjnych i zachowaniach związanych z nagrodą i mechanizmem uzależnień (16, 26). Obecnie przyjmuje się dość powszechnie, że działanie nagradzające wiąże się z pobudzeniem neuronów dopaminergicznych w pewnych obszarach układu limbicznego, szczególnie w tzw. osłonie (shell) jądra półleżącego przegrody (nucleus accumbens). Dopaminergiczny układ mezolimbiczny i mezolimbiczno-korowy łączący obszar nakrywki brzusznej (ventral tegmental area) ze strukturami układu limbicznego i korą przedczołową jest obecnie uznawany za ważny neuroanatomiczny i neurochemiczny substrat układu nagrody (27). Zarówno nagrody naturalne jak większość substancji psychotropowych o charakterze uzależniającym aktywują neuroprzebieżność dopaminergiczną w tych szlakach oraz wywołują w nich zmiany adaptacyjne przyczyniające się do uzależnienia (9, 15, 16, 20, 26). Dopamina w szczególności uwalniana jest podczas pierwszych, niesygnalizowanych kontaktów z nagrodą, efekt ten maleje przy powtarzaniu kolejnych bodźców i zanika wskutek rozwoju tolerancji. Dopamina uczestniczy też w uczeniu kodującym przewidywany błąd w oczekiwaniu na nagrodę i ma znaczenie w różnych formach uczenia asocjacyjnego, niekoniecznie związanego z działaniem bodźca nagradzającego (19). Na uwagę zasługuje koncepcja DiChiary (8) w myśl której aktywacja dopaminergiczna w osłonie jądra półleżącego przegrody ulega habituacji w miarę powtarzania nagrody, w sytuacjach gdy mamy do czynienia z nagrodami naturalnymi (np. pokarm). Utrzymuje się jednak niezmienną, jeśli mamy do czynienia z działaniem nagród farmakologicznych czyli środków uzależniających. Zjawisko to może być związane z nasilaniem i utrwalaniem zachowań poszukiwawczych (drug seeking).

DYSFUNKCJA „ANTYNAPĘDÓW” A MECHANIZM UZALEŻNIENIA



Ryc. 1. Schematyczny obraz wzajemnych relacji między popędem, zachowaniami apetycyjnymi i konsumacyjnymi i zaspokojeniem popędu. Upośledzenie zaspokojenia popędu (antynapędu) wywołuje zaburzenie równowagi w tych relacjach prowadząc do utrzymywania się aktualnego popędu i stłumienia innych popędów (dolna część rysunku). Wyjaśnienia w tekście.

Czy zatem istotnym bądź nawet kluczowym ogniwem procesu uzależnienia jest dysfunkcja „antynapędu”, lub inaczej, omijając to kontrowersyjne pojęcie, procesu

zaspokojenia (satysfakcji) popędu? Hipoteza ta wydaje się atrakcyjna, ponieważ może ułatwić zrozumienie wielu charakterystycznych cech uzależnienia, w tym utrzymywanie się zachowań poszukiwawczych (drug seeking) i natrętnej koncentracji na tym typie zachowań. Niepełne i opóźnione zaspokojenie popędu przedłuża okres aktywacji i może mieć znaczenie stresogenne (jeśli zachowanie to jest szczególnie silne i długotrwałe). Uniemożliwia uruchomienie i funkcjonowanie innych popędów prowadząc w efekcie do utraty kontroli nad zachowaniem.

Neurobiologiczne podłoże uszkodzenia mechanizmów „antynapędowych” wymaga dalszych badań i obecnie można je rozpatrywać wyłącznie w kategoriach hipotezy. Wiazać się może na przykład z wielorakimi wtórnymi mechanizmami indukowanymi przez narkotyki, takimi jak procesy adaptacyjne i procesy sensytyzacji w sieciach neuronalnych, szczególnie dopaminergicznych (co jest charakterystyczne np. dla środków psychostymulujących). Wiadomo np., że długotrwała ekspozycja na alkohol prowadzi do nasilenia funkcji i liczby („up-regulacja”) aktywujących receptorów glutamatergicznych NMDA oraz kanałów wapniowych a także do poważnych zaburzeń funkcji hamujących receptorów GABA-ergicznych (10). Nasze nowsze badania wskazują na silną indukcję białka c-fos przez sygnały warunkowe u szczurów długotrwanie samopodających alkohol w procedurze reakcji warunkowej wzmacnianej alkoholem. Białko to jest produktem genu natychmiastowej odpowiedzi c-fos i jest przejawem aktywacji określonych komórek neuronalnych. Po kilkutygodniowym okresie treningu i doprowadzeniu do stabilnego odruchu samopodawania zwierzęta te poddawano dłuższej abstynencji i następnie umieszczano w klatce, w której uprzednio uzyskiwały alkohol, jednak już bez możliwości uzyskania alkoholu. Okazało się, że samo oddziaływanie środowiska, w którym zwierzę uprzednio uzyskiwało nagrodę (alkohol), z którą związane były sygnały warunkowe (dźwignia, podajnik) wywoływało indukcję białka c-fos w korze czołowej. Efekt ten, co wydaje się szczególnie ciekawe, pojawiał się jednak tylko u zwierząt po dłuższym (20 dni) okresie abstynencji a nie natychmiast po okresie treningu, co sugeruje rozwój sensytyzacji procesu indukcji c-fos (Wędzony, Bienkowski, Kostowski i wsp., praca przygotowywana do druku). Nawrót zachowania apetycyjnego wydaje się zatem mieć wyraźne molekularne podłoże biologiczne. W wyniku sensytyzacji „włączenie się” mechanizmu zaspokojenia popędu może być utrudnione wskutek utrzymywania się poprzedniego zachowania poszukiwawczego i konsumacyjnego i wzmożonej siły motywacyjnej „nagrody uzależniającej”. Warto dodać, że procesy adaptacyjne nasilające stany awersyjne także mogą wpływać na uzyskanie stanu równowagi. Na uwagę zasługuje niedawno odkryty mechanizm związany z długotrwałym działaniem niektórych środków uzależniających (np. psychostymulantów), polegający na wzroście aktywności układu prodynorfinowego (25). Peptydy pochodzące z prodynorfiny (np. dynorfina i alfa-neodynorfina) hamują uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbicznym, mają zatem silne właściwości awersyjne. Można sądzić, że mechanizm ten również może wpływać na upośledzenie zaspokojenia popędu wskutek utrzymywania się stanu anhedonii. Do jakiego stopnia zjawiska adaptacyjne w różnych układach przekąźnikowych mogą zaburzyć funkcjonowanie „antynapędu” trudno jednoznacznie określić, możliwości takie wydają się jednak bardzo prawdopodobne .

Ważnym zjawiskiem powiązanim z rozwojem uzależnienia, mogącym także rzutować na proces zaspokojenia popędu, jest nasiloną impulsywność, zjawisko silnie powiązane tak z uzależnieniami, jak również wieloma innymi zaburzeniami zachowania, np. bulimią (7).

Koncepcja „deficytu antynapędów” którą proponujemy, nawiązuje do zapomnianej koncepcji „antynapędów”, przy czym, jak sądzę, nie problem nazwy jest najważniejszy. Uszkodzenie procesu zaspokojenia popędu i związane z tym konsekwencje motywacyjne i behawioralne wyjaśniać mogą, jak wspomniałem, wiele charakterystycznych zjawisk cechujących uzależnienie.

Słowa kluczowe: uzależnienia, popędy, „antynapędy”.

STRESZCZENIE

Uzależnienia są złożonym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującym się utratą kontroli nad procesami zachowania i nawrotami zaburzeń nawet po długim okresie abstynencji. Źródłem zaburzeń może być uszkodzenie równowagi w funkcjonowaniu zachowań popędowych kierujących zachowaniami apetycyjnymi nakierowanymi na kontakt z nagrodą (środkiem uzależniającym). Akt konsumacyjny staje się coraz bardziej atrakcyjny i zachowanie nabiera coraz bardziej cech kompulsywnych. Gdy popęd zostaje zaspokojony, powstaje stan zadowolenia (zaspokojenia), którego podłożem może być tzw. „antynapęd”. O ile napęd cechuje aktywacja i mobilizacja organizmu, stan „antynapędu” charakteryzuje demobilizacja i uspokojenie. Zgodnie z naszą hipotezą, uzależnienie związane jest z dysfunkcją stanu nasycenia popędu czyli „antynapędu”. Upośledzenie tego stanu prowadzi do utrzymywania się aktywacji związanej z aktualnym popędem i utrzymywania się zablokowania innych popędów. W efekcie powstaje niekontrolowane zachowanie kompulsywne. Przyczyną uszkodzenia „antynapędu” mogą być zmiany adaptacyjne powstające podczas dłuższego kontaktu ze środkiem uzależniającym.

PIŚMIENNICTWO

1. Altman J., Everitt B.J., Glautier S., Markou A., Nutt D., Oretti R., Phillips G., Robbins T.: *The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate*. Psychopharmacology 1996, 125: 285-345.
2. Beck J. *Measuring of the postcopulatory departure in male rats*. Acta Neurobiol. Experimentalis 1997, 57: 255-258.
3. Beck J., Biały M.: *The role of sexual reward in the temporal patterning of copulatory behaviour in male rats*. Acta neurobiol. Experimentalis 1993, 53: 451-456.
4. Beck J., Biały M., Kostowski W.: *Effects of D-1 receptor agonist SKF 38393 on postcopulatory departure in male rats*. Physiol. Behav. 2001 w druku.
5. Beninger R., Rolfe N.G.: *Dopamine D-1 like receptor agonists impairs responding for conditioned reward in rats*. Behav. Pharmacol. 1995, 6: 1-9.

6. Bindra D.: *The interrelated mechanisms of reinforcement and motivation and the nature of their influence on behavior*. W: Nebraska Symposium on Motivation (Levine D., red), Nebraska Univ. Press, 1969.
7. Ciccocioppo R.: *The role of serotonin in craving: from basic research to human studies*. Alcohol and Alcoholism 1999, 341: 244-253.
8. DiChiara G.: *Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder*. Eur. J. Pharmacol. 1998, 375: 13-30.
9. DiChiara 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.
10. Grant K.A.: *Emerging neurochemical concepts in the action of ethanol at ligand-gated ion channels*. Behav. Pharmacol. 1994, 5: 383-404.
11. Hull C.L.: *Principles of Behavior*. Appleton Ltd., New York 1963.
12. Kalivas P.W.: *Interaction between dopamine and excitatory aminoacids in behavioral sensitization to psychostimulants*. Drug Alcohol Dep. 1995, 37: 95-100.
13. Konorski J.: *Integracyjna działalność mózgu*. 1969 PZWL Warszawa.
14. Koob G.F.: *Drug addiction: Dysregulation of reward and allostasis*. Neuropsychopharmacology 2001, 24: 97-128.
15. Koob G.F., LeMoal M.: *Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation*. Science 1997, 278: 52-58.
16. Kostowski W.: *Dopamina a mechanizmy nagrody i rozwój uzależnień: fakty i hipotezy*. Alkoholizm i Narkomania 2000, 13 (2): 189-212.
17. Miller N.E.: *Some reflections of the law on effect produce an new alternative to drive reduction*. W: Nebraska Symp. on Motivation, Jones MR (red.) Nebraska Univ. Press 1963.
18. Nestler E.J., Hope B.T., Widnell K.L.: *Drug addiction; a model for the molecular basis of neural plasticity*. Neuron 1993, 11: 995-1006.
19. Redgrave P., Prescott T.J., Gurney K.: *Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error?* Trends Neurosci. 1999, 22: 146-159.
20. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The neural basis of drug craving on incentive-sensitization theory of addiction*. Brain Res. 1993, 18: 247-291.
21. Sadowski B., Chmurzyński J.: *Biologiczne mechanizmy zachowania*. PWN Warszawa 1989.
22. Salamone P.: *The involvement of nucleus accumbens in appetitive and aversive motivation*. Behav. Brain res. 1994, 61: 117-123.
23. Stolerman I.P., Mirza N.R., Shoaib M.: *Nicotine psychopharmacology: addiction, cognition and neuroadaptation*. Med. res. Rev. 1995, 15: 47-51.
24. Thorndike E.L.: *Animal intelligence*. The Macmillan Co., New York 1911.
25. Turchan J., Przewłocka B., Lasoń W., Przewłocki R.: *Effects of repeated psychostimulant administration on the prodynorphin system activity and kappa opioid receptor density in the brain*. Neuroscience 1998, 85: 1051-1059.

26. Vetulani J. *Uzależnienia lekowe na przełomie wieków*. W: *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro* (red. M.Bijak, W.Lasoń) Inst. Farmakologii PAN, Kraków 2000, str. 263-332.
27. Wise R.A., Rompre P.P.: *Brain dopamine and reward*. *Annu Rev. Psychol.* 1989, 40: 191-225.