

*WERONIKA TROJNIAK*

Katedra Fizjologii Zwierząt, UG  
Gdańsk

## FIZJOLOGICZNY MECHANIZM NAGRODY

### WSTĘP

Jednym z podstawowych warunków utrzymania życia osobnika i podtrzymania egzystencji gatunku jest aktywna działalność organizmu w jego środowisku. Aktywność ta z jednej strony jest skierowana na zdobycie źródeł materialnego podtrzymania procesów życiowych (pokarm, płyny) oraz możliwości kontaktu z osobnikami przeciwnej płci lub na utrzymanie odpowiedniego stanu funkcjonalnego ośrodkowego układu nerwowego (działalność typu poznawczego), z drugiej zaś na unikanie sytuacji niosących zagrożenie. Obecnie, głównie w wyniku badań na zwierzętach, pozostało już niewiele wątpliwości, że w swojej działalności organizm kieruje się bezpośrednio nie koniecznością zaspokojenia hipotetycznych „potrzeb biologicznych” lecz oceną emocjonalną bodźców, których źródłem jest środowisko. Wybierane są nie te bodźce, które są biologicznie najbardziej korzystne, lecz te, które niosą z sobą najwięcej pozytywnych wrażeń emocjonalnych. Niemniej jednak szereg bodźców cechujących się silną wrodzoną komponentą emocjonalną ma jednocześnie istotne znaczenie dla przetrwania. Na przykład proste cukry, których słodki smak wywołuje u niemowląt ludzkich już w kilka chwil po urodzeniu ekspresję ruchową (np. mimikę) charakterystyczną dla stanów przyjemności (Steiner 1977, 1979), stanowią najłatwiej przyswajalne źródło energii. Gorzki smak, wywołujący w podobnych warunkach reakcję awersji, cechuje wiele trucizn roślinnych. Również pierwotnie pozytywne zabarwienie emocjonalne mają bodźce termiczne zbliżone do optymalnych z punktu widzenia homeostazy czy bodźce seksualne. W naszych poprzednich pracach (Cytawa i Trojniak 1978, 1979) postulowaliśmy istnienie w ośrodkowym układzie nerwowym specyficznego procesu nerwowego, który byłby odpowiedzialny za ocenę emocjonalną bodźców. Ten hipotetyczny proces nazwaliśmy „hedonestezją”. W wyniku jego działania niektóre bodźce spośród całej gamy oddziałujących w każdej chwili na organizm byłyby oceniane jako przyjemne, inne jako przykre, a zdecydowana większość pozostawałaby neutralna. Jak to po raz pierwszy sformułował Cabanac (1971), te same bodźce w różnych okresach życia mogą być oceniane jako bardziej przyjemne, mniej przyjemne, obojętne lub wręcz awersyjne i ocena ta zależy od stanu wewnętrznego organizmu. Dla przykładu,

atrakcyjność tego samego bodźca smakowego jest inna w okresie głodu niż w stanie nasycenia pokarmem. Proces hedonestezji byłby odpowiedzialny również za to zjawisko.

Aktywność organizmu, która w naturalnym środowisku służy zdobywaniu jednych i unikaniu innych bodźców, w pracowniach doświadczalnych jest badana na modelu odruchów warunkowych, a zwłaszcza odruchów instrumentalnych, do poznania których w znacznym stopniu przyczyniły się badania polskich uczonych Jerzego Konorskiego i Stefana Millera (Konorski i Miller 1933, Konorski 1969), a na kontynencie amerykańskim — Burrhusa F. Skinnera (Skinner 1938). W apetytywnych odruchach instrumentalnych, do których ograniczymy się w tym artykule, zwierzę uczy się wykonywania określonej reakcji, zwykle ruchowej (nazywanej reakcją instrumentalną) i po jej wykonaniu otrzymuje bodziec (np. pokarm) nazywany wzmocnieniem. W przypadku nie wykonania żądanej reakcji zwierzę nie otrzymuje bodźca wzmacniającego. Wzmocnienie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się reakcji instrumentalnej, która bezpośrednio prowadzi do jego uzyskania. W przypadku odruchów apetytywnych mówimy o wzmocnieniu dodatnim, który to termin część badaczy woli zastąpić określeniem „nagroda”. Termin „nagroda” bardziej podkreśla emocjonalny aspekt wzmocnienia, jego subiektywną atrakcyjność dla zwierzęcia. Większość badaczy traktuje terminy „wzmocnienie dodatnie” i „nagroda” zamiennie, chociaż niektórzy (Whit e 1989) wzmocnienie wiążą bardziej z procesem zapamiętywania związku między reakcją a następującym po niej bodźcem, natomiast termin nagroda rezerwują dla podkreślenia emocjonalnego charakteru bodźców wzmacniających w odruchach już dobrze utrwalonych.

Bliższa analiza procesów nerwowych będących podstawą tworzenia się odruchów instrumentalnych, a następnie ich wykorzystywania w codziennym życiu osobnika może uzasadniać rozróżnienie między „wzmocnieniem” a „nagrodą”. Warunkiem wykształcenia nowego odruchu jest powstanie trwałej asocjacji między ośrodkową reprezentacją bodźca i ośrodkową reprezentacją reakcji instrumentalnej (lub reprezentacją dwóch bodźców — warunkowego i bezwarunkowego). Powstanie takiej asocjacji odbywa się z udziałem procesów pamięciowych. Niektóre bodźce miałyby szczególną zdolność do utrwalania (wzmacniania) śladów pamięciowych i dla tych bodźców w okresie tworzenia się nowych odruchów byłby zarezerwowany termin „wzmocnienie”. Zdolność do utrwalania śladów pamięciowych może być niezależna od subiektywnej atrakcyjności bodźca. Pozytywne zabarwienie emocjonalne bodźców, które zwierzę zdobywa w wyniku wykonania reakcji instrumentalnej, byłoby natomiast niezbędne dla wywołania motywacji do powtarzania wyuczony już reakcji w skojarzonych z nią warunkach środowiska. Termin „nagroda” ujmowałby więc motywacyjny charakter pewnych kategorii bodźców. Niektóre bodźce (np. glukoza w określonych stężeniach) łączą w sobie zarówno cechy wzmocnienia jak i nagrody, to znaczy wpływają zarówno na procesy pamięciowe, jak i motywują zwierzę do działania w celu ich zdobycia;



inne — mogą wykazywać tylko cechy wzmocnienia lub tylko cechy nagrody. Według koncepcji przedstawionej przez White'a (1989) „wzmacniające” cechy bodźców byłyby związane z aktywacją innych okolic mózgu niż ich właściwości „nagradzające”. Konsolidacja pamięci, a więc „wzmocnienie”, wiązałaby się z pobudzeniem grzbietowej części prążkownia i unerwiającej tę strukturę drogi czarnoprążkowiowej (łączy ona leżącą w śródmózgowiu istotę czarną z prążkowniem). Za motywacyjne właściwości bodźców, a więc „nagrodę”, odpowiedzialne byłoby pobudzenie struktur należących do układu mezolimbicznego (jądro półleżące wraz z unerwiającym je szlakiem nerwowym pochodzącym z brzuszno-pola nakrywkiowego śródmózgowia). W obu wymienionych szlakach nerwowych (czarno-prążkowiowym i mezolimbicznym) mediatorem synaptycznym jest dopamina.

Jak już wspomniano, zaproponowane przez White'a rozróżnienie między „wzmocnieniem dodatnim” a „nagrodą”, aczkolwiek nie spotkało się z większym sprzeciwem wśród specjalistów, nie zostało jednak na szerszą skalę wprowadzone do powszechnego użycia i oba terminy stosowane są na ogół zamiennie. W dalszej części tego tekstu również pozostaniemy przy tym konserwatywnym podejściu, chociaż treścią artykułu jest mechanizm ośrodkowy odpowiadający bardziej pojęciu „nagrody”.

#### POMIAR NAGRADZAJĄCYCH WŁAŚCIWOŚCI BODŹCÓW — MODELE DOŚWIADCZALNE

Pojęcia takie jak „przyjemność”, „nagroda”, „motywacja”, pochodzą bądź z języka potocznego bądź z terminologii psychologicznej i powstały dla określenia stanów psychicznych i subiektywnych doznań emocjonalnych. Jako takie sprawiają pewne trudności w przełożeniu na grunt badań eksperymentalnych, których istotą jest obserwacja i obiektywny opis zjawiska przyrodniczego oraz pomiar jego możliwych do wyróżnienia parametrów. Trudność ta dotyczy zwłaszcza badań na zwierzętach. Zdołano jednak opracować szereg modeli doświadczalnych pozwalających na obiektywną, w tym również ilościową, analizę procesów nerwowych opisywanych przez te subiektywne pojęcia.

Modele stosowane obecnie w badaniach mechanizmu nagrody opierają się najczęściej na metodach odruchowo-warunkowych, a zwłaszcza metodach warunkowania instrumentalnego. Zgodnie z preferencją prezentowaną przez poszczególne badacze, różnią się one rodzajem stosowanego wzmocnienia, którym mogą być bodźce naturalne, takie jak pokarm, płyny lub bodźce seksualne, elektryczna stymulacja niektórych struktur mózgowych oraz środki farmakologiczne, głównie z grupy substancji wywołujących uzależnienie.

#### SAMOSTYMULACJA MÓZGU

Najszerzej stosowany model opiera się na odkrytym w 1954 r. przez Olds'a i Milner'a zjawisku samostymulacji mózgu. Zwierzętom z elektrodami chro-

nicznie implantowanymi w niektórych punktach mózgu umożliwia się stymulację tych punktów słabym prądem elektrycznym poprzez wykonanie określonej reakcji, na przykład naciskania na dźwignię umieszczoną w klatce. Zwierzęta wykonują tę reakcję z dużą intensywnością, często aż do całkowitego wyczerpania fizycznego lub wywołania ataku padaczkowego, ignorując inne, normalnie atrakcyjne bodźce, takie jak pokarm. Intensywność samostymulacji, mierzona liczbą reakcji w jednostce czasu, zależy od lokalizacji elektrod, a przy danej lokalizacji — od natężenia prądu i częstotliwości stymulacji (liczby impulsów w jednostce czasu). Tempo reagowania jest uważane za miarę atrakcyjności (lub wzmacniającego działania) stymulacji. Stosowanie prądu silniejszego lub o wyższej częstotliwości ma większe właściwości nagradzające. Metoda samostymulacji pozwala więc na ilościowy pomiar wzmocnienia. Dla uzyskania tego samego tempa reakcji w jednych strukturach mózgowych wystarczy prąd o niskich parametrach, a w innych parametry prądu muszą być wyższe. Innymi słowy, stymulacja jednych struktur jest w większym stopniu wzmacniająca niż innych i możemy te różnice wyrazić ilościowo. Zasadniczym założeniem w badaniach przy użyciu metody samostymulacji jest przyjęcie, że struktury mózgowie, których stymulacja ma charakter nagrody, są identyczne z substratem nerwowym odpowiedzialnym za nagradzające właściwości bodźców naturalnych. Tak więc tworzenie mapy wszystkich możliwych punktów, z których uzyskać można samostymulację, jest traktowane jako poszukiwanie substratu anatomicznego dla mechanizmu nagrody.

#### SUBSTANCJE WYWOŁUJĄCE UZALEŻNIENIE

W ostatnim okresie znaczna część badań nad mechanizmem nagrody jest poświęcona poznaniu ośrodkowego działania substancji chemicznych o znanych właściwościach uzależniających. Większość z nich należy do dwóch dużych grup: środków psychostymulujących takich jak, amfetamina i kokaina, oraz środków narkotycznych, których najpopularniejszymi przedstawicielami są morfina i heroina. Wywołują one u zwierząt i ludzi trudne do opanowania reakcje zmierzające do ich zdobycia i są bodźcami o najsilniejszym ze znanych działaniu nagradzającym, znacznie przekraczającym atrakcyjność jakichkolwiek bodźców naturalnych. Badania te są prowadzone w przekonaniu, że poznanie mechanizmu, poprzez który wspomniane substancje wpływają na zachowanie się, może przyczynić się do zrozumienia, a w konsekwencji — do opracowania metod leczenia narkomanii, alkoholizmu, nikotynizmu i innych podobnych anomalii behawioralnych.

Często stosowane modele badania substancji uzależniających — to metoda bezpośredniego, dożylnego ich samopodawania przez zwierzęta doświadczalne oraz metoda wyboru miejsca skojarzonego ze wzmocnieniem farmakologicznym (B o z a r t h 1987). W metodzie samopodawania zwierzętom implantuje się chroniczny, dożylny kateter, zwykle w okolicy prawego przedsionka serca, którego wyjście zewnętrzne jest połączone poprzez pompę infuzyjną ze zbiornikiem zawierającym roztwór badanej substancji. Gdy zwierzę naciska na dźwignię uru-



chamiana jest pompa, co powoduje wstrzyknięcie niewielkiej objętości płynu bezpośrednio do krwioobiegu. W modelu tym zwierzę samo decyduje o dostarczeniu sobie badanego środka, reguluje jego dawkę i rozkład wzmocnień w czasie. Odmianą tej metody, rzadziej stosowaną ze względu na znaczne trudności techniczne, jest samopodawanie domózgowe. W metodzie tej mikroobjętości płynu mogą być wstrzykiwane bezpośrednio do określonych struktur mózgowych przez implantowane tam kaniule.

Druga metoda — warunkowanie wyboru miejsca (conditioned place preference) jest oparta na klasycznym warunkowaniu pawłowskim. Zasadnicza różnica między tym typem warunkowania a odruchami instrumentalnymi (których przykładem jest zarówno samostymulacja jak i samopodawanie leków) jest brak związku przyczynowego między zachowaniem się zwierzęcia a pojawieniem się wzmocnienia.

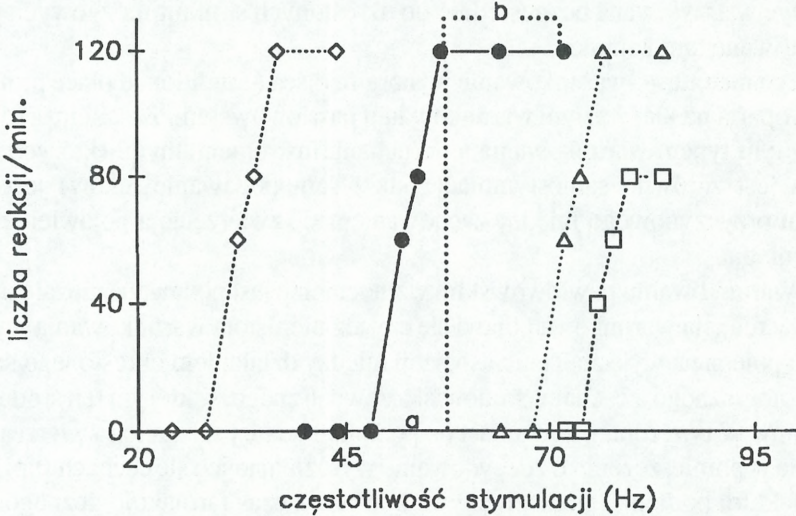
W warunkowaniu pawłowskim wzmocnienie jest podawane niezależnie od tego, czy reakcja warunkowa pojawi się czy też nie. Istota warunkowania wyboru miejsca polega na wykształceniu asocjacji między działaniem określonego środka farmakologicznego a cechami środowiska zewnętrznego, w którym ten środek jest podawany. W tym celu, natychmiast po podaniu badanej substancji zwierzę umieszcza się w pomieszczeniu o zdecydowanie wyróżniających się cechach (np. kolor ścian, faktura podłogi), gdzie przebywa ono przez czas farmakologicznego działania tej substancji. Innego dnia, po podaniu placebo zwierzę umieszcza się w pomieszczeniu o odmiennych cechach. Po kilku powtórzeniach takiej procedury zwierzęciu nie będącemu pod działaniem żadnej substancji umożliwia się swobodny dostęp do obu pomieszczeń i mierzy czas, który zwierzę spędza w każdym z nich. Jeśli czas spędzony w pomieszczeniu skojarzonym z działaniem leku jest dłuższy — mówimy o warunkowej preferencji miejsca. Udowodniono, że wszystkie substancje silnie uzależniające (amfetamina, kokaina, morfina, heroina) są skutecznym wzmocnieniem w tym warunkowaniu.

#### WPLYW SUBSTANCJI UZALEŻNIAJĄCYCH NA REAKCJE SAMOSTYMULACJI

Uważa się, że zarówno stymulacja elektryczna mózgu, jak i środki o działaniu uzależniającym zawdzięczają swoje właściwości aktywacji tego samego systemu neuronalnego, który umownie został nazwany „mózgowym systemem nagrody”. Okazało się, że wiele substancji silnie uzależniających nie tylko wywołuje u ludzi i zwierząt reakcje dożylnego samopodawania, ale również nasila (toruje) u zwierząt eksperymentalnych samostymulację mózgu. Ponieważ doświadczenia nad dożylnym samopodawaniem substancji chemicznych są trudne technicznie, natomiast badania samostymulacji nie następują większych trudności, dlatego też w wielu pracowniach torowanie samostymulacji jest stosowane jako prosty model analizy wpływu środków farmakologicznych na mechanizm nagrody. Procedura doświadczalna polega zwykle na wstępnym uzyskaniu stabilnej reakcji samosty-

mulacji, a następnie badaniu zmian tej reakcji pod wpływem środka farmakologicznego.

W nowszych pracach reakcję samostymulacji charakteryzuje się w postaci funkcji określającej zależność między liczbą wykonanych reakcji w jednostce czasu a częstotliwością uzyskanych impulsów. Rysunek 1 przedstawia typowy



Rys. 1. Zależność między liczbą reakcji a częstotliwością stymulacji mózgu.

Objaśnienia: a — dynamiczny zakres częstotliwości; b — statyczny zakres częstotliwości; punkty wypełnione — funkcja wyjściowa; puste romby — przesunięcie funkcji w lewo czyli torowanie samostymulacji (taki efekt wywierają między innymi morfina, amfetamina, kokaina i inne substancje uzależniające); puste trójkąty — przesunięcie funkcji w prawo czyli upośledzenie samostymulacji (taki efekt wywierają środki blokujące transmisję dopaminergiczną, np. neuroleptyki); puste kwadraty — przesunięcie funkcji w dół (taki efekt wywierają czynniki upośledzające funkcje ruchowe).

przebieg takiej zależności. Wynika z niej, że liczba reakcji zmienia się gwałtownie w „dynamicznym zakresie” częstotliwości, a następnie osiąga plateau w „statycznym zakresie” wartości częstotliwości (asymptota). W modelu tym opracowanym oryginalnie przez Edmonda i Gallista (1974) zakłada się, że parametry reakcji w „zakresie dynamicznym” są kontrolowane przez inne czynniki aniżeli w „zakresie statycznym”. Liczba reakcji przyjmuje wartości asymptotyczne wtedy, gdy osiągnięte zostają, w danych warunkach, granice wydolności układu wykonawczego (ruchowego) i dalsze zwiększanie częstotliwości stymulacji nie wpływa na liczbę reakcji. Wszystkie czynniki upośledzające funkcje ruchowe, jak zmęczenie, odpowiednie środki farmakologiczne, będą wpływać na reakcję samostymulacji w statycznym zakresie funkcji (przesunięcie w dół), natomiast czynniki wpływające na element motywujący samostymulacji, na przykład środki farmakologiczne podnoszące lub obniżające nastrój, będą wpływać na dynamiczny zakres funkcji powodując jej przesunięcie odpowiednio w lewo (w stronę niższych częstotliwości) lub w prawo (w stronę wyższych częstotliwości). Takie boczne przesunięcie funkcji jest spowodowane zmianą liczby impulsów potrzeb-



nej do utrzymania reagowania na określonym poziomie. Można z tego wnioskować o zmianie ilościowej w nagradzającym działaniu stymulacji. I tak, jeśli po podaniu środka farmakologicznego potrzebna jest podwójna liczba impulsów (częstotliwość stymulacji) by utrzymać liczbę reakcji na określonym poziomie, to możemy powiedzieć, że „nagradzający” efekt stymulacji zmniejszył się o połowę. Analogicznie, zmniejszenie się o połowę częstotliwości prądu potrzebnej dla uzyskania tego samego tempa reagowania wskazuje, że nagradzający efekt stymulacji uległ podwojeniu.

Wykazano, że zdecydowana większość środków o działaniu uzależniającym toruje samostymulację powodując przesunięcie omawianej funkcji w lewo. Torowanie to interpretuje się w ten sposób, że emocjonalnie pozytywne (euforyzujące) działanie stymulacji elektrycznej i środka farmakologicznego „sumuje się” i sumowanie to odbywa się poprzez oddziaływanie na ten sam system neuronalny. Jak się okazało, torowanie samostymulacji jest dobrym wskaźnikiem pozwalającym przewidywać ewentualne właściwości uzależniające nowych leków psychotropowych.

#### BODŹCE NATURALNE

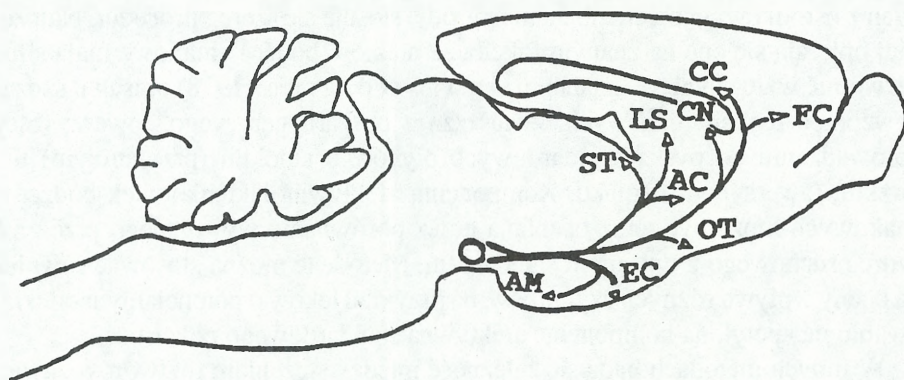
Spośród bodźców naturalnych najczęściej stosowanym w badaniach mechanizmu nagrody jest pokarm. Pokarm wywiera wieloraki wpływ na organizm zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym. Celem możliwie maksymalnego wyizolowania komponenty motywacyjnej pokarmu, co pozwoliłoby na relatywnie niezależne od innych efektów badanie interakcji bodźców pokarmowych z ośrodkowym mechanizmem nagrody, stosuje się szereg procedur. Najczęściej opierają się one na znanym fakcie, że niektóre bodźce smakowe mają silne pierwotnie wzmacniające działanie. *Grilli* i *Norgren* (1978) opisali u szczura wzorzec reakcji ruchowych, zwłaszcza z obszaru gębowego, towarzyszący wprowadzaniu do pyska standardowych płynów o słodkim (przyjemnym) lub gorzkim (awersyjnym) smaku. Komponenta afektywna jakichkolwiek bodźców smakowych może być teraz oceniana przez porównanie wywołanego przez nie wzorca ruchowego z opisanym standardem. Metodę tę można stosować również dla oceny wpływu różnych czynników, na przykład leków o potencjalnym oddziaływaniu na apetyt, na komponentę afektywną standardowego pokarmu.

W innych metodach bada się zależność między stężeniem roztworów zawierających standardowe substancje czynne smakowo (cukier, sacharyna, chinina i inne) a wielkością pobierania tych roztworów w testach wyboru. Na tej podstawie wykreśla się krzywe preferencji-awersji w stosunku do badanej substancji (*Xenakis* i *Sclafani* 1981, 1982, *Bailey* i in. 1986). Można analizować przesunięcie takich krzywych na skali stężenia pod wpływem różnych czynników doświadczalnych analogicznie do procedury stosowanej w badaniach nad samostymulacją.

Często stosowanym modelem jest jedzenie wywołane elektryczną stymulacją mózgu (H o e b e l 1969). Jedzenie takie można wywołać z szeregu struktur, z których najbardziej efektywne są boczne podwzgórze i brzuszne pole nakrywkowe śródmózgowia. Reakcję jedzenia scharakteryzowaną bądź jako tempo jedzenia (ilość pokarmu zjedzona w jednostce czasu), bądź jako latencja reakcji (opóźnienie między początkiem stymulacji a początkiem jedzenia), można odnieść do częstotliwości prądu, podobnie jak w przypadku samostymulacji. Czynniki (np. środki farmakologiczne) wzmagające apetyt powodują, że prąd o niższej niż normalnie częstotliwości jest w stanie wywołać jedzenie z określoną latencją, natomiast czynniki osłabiające apetyt powodują, że do wywołania reakcji jedzenia z daną latencją potrzebny jest prąd o wyższej niż w normie częstotliwości.

#### POSZUKIWANIA PODŁOŻA NEUROANATOMICZNEGO MECHANIZMU NAGRODY

Jednym z głównych celów omawianych tu badań jest odpowiedź na pytanie o lokalizację hipotetycznego „mózgowego systemu nagrody”. Tworzenie mapy punktów, z których uzyskać można samostymulację, jest uważane za dobre podejście metodyczne do tego zagadnienia. Pierwsze takie doświadczenia zostały wykonane przez O l d s' a i współpracowników (1960), którzy przebadali całe międzymózgowie od przedniego podwzgórza do śródmózgowia i wyróżnili dwa układy punktów samostymulacji, z których pierwszy odpowiada anatomicznie grzbietowemu pęczkowi międzymózgowemu, a drugi pęczkowi przyśrodkowemu przodomózgowia. Pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, będący dużym syste-



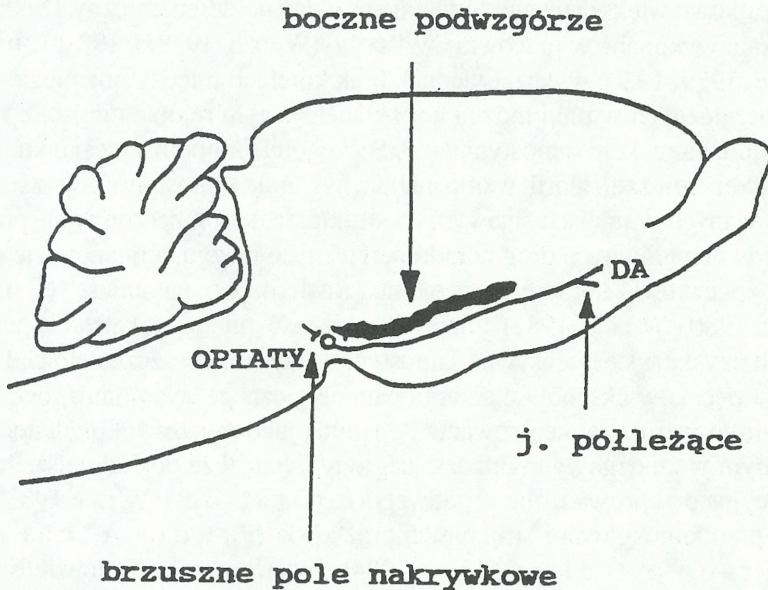
Rys. 2. Schemat układu mezolimbicznego.

Objaśnienia: O — ciała komórek dopaminergicznych w brzusznej polu nakrywkowym śródmózgowia; AC — jądro półleżące; AM — ciało migdałowe; CC — kora obręczy; CN — jądro ogoniaste; EC — kora śródwęchowa; FC — kora przedczołowa; LS — boczne septum; OT — guzek węchowy; ST — prążek krańcowy.

mem włókien wstępujących i zstępujących łączących przednio-brzuszną okolice śródmózgowia i różne struktury między- i przodomózgowia (przebieg tego pęczka w przybliżeniu odpowiada lokalizacji bocznego podwzgórza na rys. 3) jest miej-



scem, skąd najłatwiej uzyskać można samostymulację. Reakcje wywołane z tego pęczka w miejscu jego przejścia przez boczne podwzgórze traktowane są jako standard, wobec którego tradycyjnie ocenia się właściwości wzmacniające stymulacji innych okolic mózgu.



Rys. 3. Transmisja impulsów w „mózgowym układzie nagrody” wg koncepcji Wise’a i Booth’a (1984). Ciała komórek układu mezolimbicznego znajdujące się w brzusznej polu nakrywkowym śródmożgowia są aktywowane przez niezidentyfikowane jeszcze, zmielinizowane włókna zstępujące do śródmożgowia przez boczne podwzgórze. Komórki te mogą być również pobudzane przez endo- i egzogenne opiaty (patrz rys. 4). Ramię wstępujące tego obwodu neuronalnego stanowią aksony mezolimbiczne kończące się synapsami uwalniającymi dopaminę m.in. w jądrze półleżącym.

Do tej pory zidentyfikowano dziesiątki miejsc rozsianych w całym mózgu, których stymulacja ma charakter nagrody. Znajdują się one w przodomózgowiu (opuszki węchowe, hipokamp, ciało migdałowate, prążkowie, kora mózgowa), międzymózgowiu (wzgórze, podwzgórze), śródmożgowiu (struktury brzusznej nakrywki śródmożgowia), a nawet jądrach mózdzku i niektórych strukturach mostu i rdzenia przedłużonego (np. jądra szwu, jądro pasma samotnego, jądro ruchowe nerwu trójdzielnego). Prawie od początku badań nad samostymulacją próbowano znaleźć wspólny mianownik, który pozwoliłby połączyć wszystkie te miejsca w jakiś możliwy do zrozumienia system funkcjonalny. Według wczesnej hipotezy Olds’a (1962) powiązane ze sobą czynnościowo i anatomicznie obwody neuronalne podwzgórza i układu limbicznego miałyby stanowić właściwy poziom integracyjny dla sygnałów motywacyjnych pochodzących z różnych struktur. Później pojawiły się różne wersje hipotezy wiążącej samostymulację z układami, w których mediatorami synaptycznymi są aminy katecholowe, a zwłaszcza noradrenalina i dopamina (Stein 1971, Crow 1973, German

i B o w d e n 1974). Konceptcje te były o tyle atrakcyjne, że dyfuzyjny charakter przebiegu dróg katecholaminergicznych (są one rozproszone w wielu strukturach mózgowych) znacznie zwiększał szansę na połączenie w jeden system niekiedy znacznie odległych od siebie miejsc wywołujących samostymulację.

Początkowo większą uwagę zwrócono na układ noradrenergiczny. Dokładniejsze badania wykonane w pracowni W i s e'a (W i s e 1978 b, 1981, C o r b e t i W i s e 1979, 1980) wykazały jednak brak korelacji między przebiegiem dróg noradrenergicznych w pniu mózgu a rozkładem w tym rejonie miejsc, z których uzyskać można reakcje samostymulacji. Szczególnie kłopotliwy z punktu widzenia noradrenergicznej teorii wzmocnienia był brak samostymulacji z elektrod implantowanych w miejscu sinawym — strukturze, której neurony dają początek jednej z dwóch głównych dróg noradrenergicznych mózgu, a mianowicie grzbieutowemu pęczkowi noradrenergicznemu. Stwierdzono natomiast (C o r b e t i W i s e 1980, W i s e 1981) znaczną zależność między lokalizacją punktów, z których uzyskuje się intensywną samostymulację a rozmieszczeniem ciał neuronalnych i pęczków aksonów układu dopaminergicznego w śródmózgowiu. Spowodowało to wzrost zainteresowania dopaminą jako możliwym mediatorem synaptycznym w „mózgowym układzie nagrody”. Jednakże dokładniejsze badania lokalizacyjne przeprowadzone w podwzgórzu (G r a t t o n i W i s e 1983), przegrodzie przodomózgowia i strukturach prążkowiec (P r a d o - A l c a l a i in. 1984, P r a d o - A l c a l a i W i s e 1984) wykazały, że w przeciwieństwie do śródmózgowia rozmieszczenie punktów, z których uzyskuje się reakcje samostymulacji w przodo- i międzymózgowiu nie pokrywa się zbyt dokładnie z przebiegiem dróg dopaminergicznych. Punkty te są znacznie bardziej rozproszone niż pęczki włókien układów dopaminowych w tych częściach mózgu. Ta z kolei rozbieżność stanowiła pewną trudność dla dopaminergicznej teorii nagrody. Ponadto w badaniach elektrofizjologicznych (Y e o m a n s 1979, S h i z g a l i in. 1980, B i e l a j e w i S h i z g a l 1982, 1986) wykazano, że włókna bezpośrednio pobudzane przez elektrodę stymulującą mają inną charakterystykę niż neurony dopaminergiczne. Mają one niższy próg pobudliwości, krótszy okres refrakcji, większą szybkość przewodzenia, a kierunek przenoszenia się pobudzenia w tych neuronach jest zstępujący, czyli przeciwny do przebiegu włókien dopaminergicznych, które wstępują ze śród- do przodomózgowia. Niektóre z tych neuronów zdołano poznać bliżej. Ich ciała komórkowe znajdują się w przedniej części bocznego podwzgórza, a cienkie zmielinizowane włókna zstępują do brzusznej części nakrywkowego śródmózgowia i nie wychodzą poza obręb tej struktury (G a l l i s t e l i in. 1981, S h i z g a l i in. 1982, M u r r a y i S h i z g a l 1991). Mediator synaptyczny tych neuronów nie jest znany.

Obecnie możliwość połączenia wszystkich miejsc dających samostymulację w jeden system anatomiczny wydaje się mało prawdopodobna. Jest już całkiem jasne, że drogi katecholaminergiczne nie są bezpośrednio aktywowane przez elektrodę podczas samostymulacji. Z drugiej strony zgromadzono jednak wiele



faktów, głównie w oparciu o doświadczenia z zastosowaniem środków farmakologicznych, wskazujących na krytyczny udział synaptycznego przekazywania dopaminergicznego w mechanizmie nagrody.

Możliwe rozrzygnięcie rozbieżności między danymi anatomicznymi i farmakologicznymi zaproponowane zostało przez *W i s e' a i B o z a r t h' a* (1984). Według tych badaczy „mózgowy system nagrody” stanowią neurony dopaminergiczne, których ciała komórkowe znajdują się w brzusznej połaci nakrywki śródmózgowia, a ich cienkie, bezmielinowe aksony biegną do wielu struktur nerwowych wchodzących w skład układu limbicznego. Najliczniejsze zakończenia tych neuronów znajdują się w jądrze połączonej (*nucleus accumbens*), ciele migdałowatym, bocznej okolicy septalnej, guzkach węchowych i korze przedczołowej. Noszą one wspólną nazwę układu mezolimbicznego (rys. 2). Z wszystkich struktur układu mezolimbicznego otrzymuje się samostymulację. Według koncepcji *W i s e' a i B o z a r t h' a* (1984) układ mezolimbiczny pobudzany jest podczas samostymulacji nie bezpośrednio, lecz za pośrednictwem dochodzących do niego włókien innych neuronów leżących w zasięgu elektrody stymulującej (rys. 3). Koncepcja ta przyjęta została z dużym zainteresowaniem. Nadal otwarte pozostaje jednak zagadnienie, czy dopaminowy układ mezolimbiczny można traktować jako uniwersalny „mózgowy system nagrody”, który jest pobudzany transsynaptycznie z dziesiątków okolic mózgu zidentyfikowanych w badaniach nad samostymulacją, czy też mamy do czynienia z wieloma niezależnymi systemami nagrody, z których każdy odpowiedzialny byłby za jakieś elementy złożonego procesu, który obejmujemy terminem „nagroda”. Problem ten jest obecnie źródłem znacznych kontrowersji wśród specjalistów.

Jak wykazały badania wykonane głównie w pracowni *H o e b l' a* (1969), z okolic, z których uzyskuje się samostymulację, zwłaszcza w obrębie bocznego podwzgórza, wywołać można również specyficzne formy zachowania motywacyjnego, jak pobieranie pokarmu. Ta zbieżność anatomiczna między całkowicie różnymi efektorycznie reakcjami interpretowana jest w ten sposób, że stymulacja podwzgórza pobudza elementy „układu nagrody” związane zarówno ze wzmacniającym aspektem bodźców specyficznych, na przykład pokarmowych, jak i samej stymulacji. Charakterystyka elektrofizjologiczna włókien zstępujących z bocznego podwzgórza do brzusznej połaci nakrywki śródmózgowia pobudzanych podczas indukowanego elektrycznie jedzenia i podczas samostymulacji jest tak zbliżona (*G r a t t o n i W i s e* 1988a, b), że prawdopodobnie, są to te same włókna.

## NEUROTRANSMISJA W „MÓZGOWYM UKŁADZIE NAGRODY”

### DOPAMINA

Jak wynika z omówionych w poprzednim rozdziale badań anatomicznych, w niektórych częściach mózgu (np. w śródmózgowiu) istnieje duża zbieżność

między rozmieszczeniem punktów, z których otrzymuje się samostymulację a lokalizacją neuronów dopaminergicznych, natomiast w innych (np. w przodoku międzymózgowiu) korelacja taka nie występuje. Ponadto nie udało się dotychczas wykazać, że uszkodzenie dróg dopaminergicznych w krytyczny sposób upośledza reakcje samostymulacji, nawet gdy zniszczeniu ulegnie znaczna część włókien układu mezolimbicznego (Wise i Rompre 1989).

Większość dowodów, na których opiera się pogląd o istotnej roli wstępujących układów dopaminergicznych w mechanizmie nagrody, oparta jest o wyniki badań z zastosowaniem środków farmakologicznych. W wielu doświadczeniach wykonanych na zwierzętach wykazano, że neuroleptyki — leki psychotropowe blokujące transmisję dopaminergiczną — zmniejszają zdolność większości bodźców o znanych, silnych właściwościach nagradzających do wzmacniania odruchów instrumentalnych. Dotyczy to zarówno bodźców naturalnych, takich jak pokarm i woda (Wise i in. 1978a, b, Gerber i in. 1981, Wise i Colle 1984), elektrycznej stymulacji podwzgórza (Fouriezosi Wise 1976, Fouriezosi in. 1978, Wise 1978a), jak i środków uzależniających na przykład amfetaminy i kokainy (Yokeli Wise 1975, 1976, De Wit i Wise 1977). W oparciu o te dane Wise (Wise i in. 1978b, Wise 1982, 1985, 1991) sformułował hipotezę, według której blokada postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych w mózgu powoduje u ludzi i zwierząt utratę zdolności do odczuwania przyjemności związanej normalnie z niektórymi kategoriami bodźców.

Hipoteza ta, zwana teorią „anhedonii neuroleptycznej” (indukowanej neuroleptykami), zyskała sobie duży rozgłos zarówno wśród jej zwolenników, jak i przeciwników. Punktem uchwytu, poprzez który środki blokujące przekazywanie dopaminergiczne oddziałują na mechanizm nagrody, miałyby być układ mezolimbiczny. Pogląd ten znajduje znaczne poparcie w danych eksperymentalnych.

Samostymulację uzyskuje się ze wszystkich struktur należących do tego układu i w rejonie unerwienia mezolimbicznego jest ona najintensywniejsza. Obwodowe podanie neuroleptyków (haloperidol, pimozyd) upośledza samostymulację w tych okolicach, natomiast podanie substancji, które zwiększają ilość dopaminy w przestrzeni synaptycznej (np. amfetaminy lub kokainy), powoduje torowanie samostymulacji (rys. 1) (Gallistel i Karras 1984, Gallistel i Freyd 1987). Taki sam efekt uzyskuje się po wstrzyknięciu tych środków bezpośrednio do mózgu, do jądra półleżącego — jednej z głównych struktur układu mezolimbicznego (Wise i Rompre 1989). Zwierzęta bardzo łatwo uczą się podawać sobie amfetaminę i kokainę domógowo, jeśli kaniule zlokalizowane są, odpowiednio, w jądrze półleżącym i korze przedczołowej (Philipsi in. 1981, Goeders i Smith 1983, Hoebeli in. 1983). Natomiast zniszczenie jądra półleżącego (lecz nie innych struktur mózgowych) powoduje zanik reakcji dożylnego samopodawania tych substancji (Roberts i Zito 1987). Stwierdzono, że również morfina wykazuje powinowactwo do struktur układu mezolimbiczne-



go. Uzyskano reakcje samopodawania morfiny i innych opiatów do brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia (B o z a r t h i W i s e 1981) i jądra półleżącego (G o e d e r s i in. 1984). Morfina podana bezpośrednio do brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia nasila reakcje samostymulacji oraz niweluje hamujący wpływ neuroleptyków na te reakcje (W i s e i R o m p r e 1989). Badania z zastosowaniem warunkowania wyboru miejsca generalnie potwierdzają wyniki uzyskane metodą samopodawania leków (np. C a r r i W h i t e 1983, P h i l i p s i L e P i a n e 1980).

Cytowane tu dane na temat możliwości powiązania nagradzającego działania amfetaminy, kokainy i morfiny z określonymi strukturami mózgowymi są nadzwyczaj obiecujące z punktu widzenia ich potencjalnego znaczenia dla zrozumienia podłoża narkomanii i innych typów uzależnień. Mógłby to być pierwszy krok w kierunku znalezienia skutecznych metod leczenia tych zaburzeń.

W ostatnich latach bliższy wgląd w procesy synaptyczne związane z mechanizmem nagrody umożliwiła technika mikrodializy mózgowej u czuwających zwierząt połączona z chromatograficznym oznaczaniem stężenia transmitterów i ich metabolitów podczas różnych form zachowania motywacyjnego. Metoda ta opiera się na zasadach zbliżonych do dializy nerkowej. W przypadku mikrodializy do mózgu wprowadza się dwie rurki (kaniule) włożone jedna w drugą, zakończone błoną półprzepuszczalną. Przez kaniulę wewnętrzną tłoczony jest płyn o składzie zbliżonym do płynu mózgowo-rdzeniowego, który wypływa na powierzchnię rurki zewnętrznej. Przez błonę przepuszczalną do płynu tego mogą przenikać różne substancje, których stężenie jest wyższe w mózgu niż w kaniuli. Tymi substancjami są na przykład mediatory synaptyczne i ich metabolity. Ich stężenie jest oznaczane następnie za pomocą specjalistycznych metod chromatograficznych. Kaniulę dializacyjną można implantować do wybranych struktur mózgowych, a metoda pozwala na monitorowanie zmian aktywności układów transmitterowych jednocześnie z obserwacją zachowania się zwierzęcia. Wykazano (H o e b e l i in. 1992), że wiele substancji wywołujących uzależnienie (jak amfetamina, kokaina, nikotyna) podanych biernie lub w modelu samopodawania przez samo zwierzę bezpośrednio do jądra półleżącego, zwiększa poziom i metabolizm dopaminy w strukturach mezolimbicznych. Podobny wzrost transmisji dopaminergicznej stwierdzono w jądrze półleżącym podczas stymulacji podwzgórze wywołującej jedzenie i podczas samostymulacji. Również naturalne pobieranie pokarmu wiąże się ze wzrostem poziomu dopaminy w jądrze półleżącym.

Udział dopaminergicznego układu mezolimbicznego w zachowaniu motywacyjnym został już udowodniony ponad wszelką wątpliwość. Nie ma jednak zgodności na czym ten udział polega. Według teorii „anhedonii” W i s e’a (W i s e i in. 1978b, W i s e 1982, 1985, 1991) pobudzenie układu mezolimbicznego jest odpowiedzialne za przyjemnościowy charakter bodźców. G a l l i s t e l (1986) jak również wielu innych autorów uważają, że systemy dopaminowe, jakkolwiek ważne, wywierają jedynie niespecyficzny wpływ modulujący na właściwe „obwo-

dy wzmocnienia dodatniego” zlokalizowane gdzie indziej w układzie nerwowym. Z kolei Salamone (1987) wiąże dopaminę ze wzbudzeniem ruchowym nieodłącznie towarzyszącym reakcjom motywacyjnym.

#### OPIATY

Inne kontrowersje dotyczą zagadnienia, czy układ mezolimbiczny jest jedynym, wspólnym dla różnych kategorii bodźców, czy też tylko jednym z wielu systemów stanowiących fizjologiczne podłoże nagrody. Spór koncentruje się głównie wokół substratu neuronalnego, poprzez który środki narkotyczne z grupy opiatów wywierają swoje działanie euforyzujące.

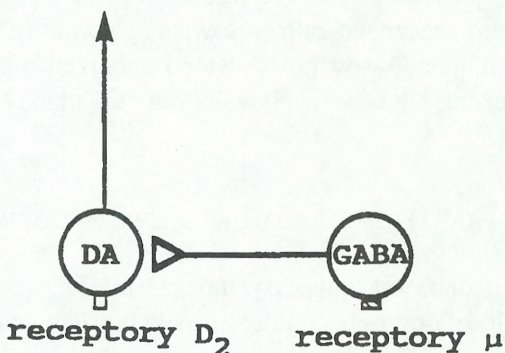
Jak wiadomo, w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono obecność endogennych substancji o działaniu morfinopodobnym, a więc przypominającym opiaty. Posiadają one specyficzny system receptorowy, poprzez który zarówno opiaty endogenne, jak i narkotyki egzogenne wpływają na komórki nerwowe. W ostatnich kilku latach przedmiotem szczególnego zainteresowania jest zagadnienie ewentualnej interakcji między układem mezolimbicznym a opiatami (Kobin 1989, Wise 1989, Di Chiara i North 1992). Poszukuje się odpowiedzi na pytanie, czy dopamina jest niezbędna dla ujawnienia się nagradzającego działania opiatów, czy też system opiatowy działa w tym względzie niezależnie. Jak już wspomniano, opiaty (np. morfina i heroina) są dobrym wzmocnieniem w reakcjach samopodawania do struktur mezolimbicznych. W badaniach z zastosowaniem mikrodiatalizy mózgowej (Di Chiara i Imperato 1988) wykazano ponadto, że morfina zwiększa poziom dopaminy uwolnionej do przestrzeni synaptycznej. Dane te sugerowały dopaminergiczne podłoże wzmocnienia opiatowego.

Z drugiej jednak strony wpływ uszkodzenia układu mezolimbicznego lub okresowego zablokowania transmisji dopaminergicznej na wzmocnienie opiatowe nie jest jednoznaczny. I tak, zniszczenie unerwienia dopaminergicznego jądra półleżącego lub blokada postsynaptycznych receptorów dopaminowych za pomocą neuroleptyków nie upośledzają w większym stopniu dożylnego samopodawania morfiny i heroiny, chociaż całkowicie eliminują reakcje nagradzane kokainą i amfetaminą (Kobin 1989). Te dane wskazywałyby na częściową przynajmniej niezależność wzmacniającego działania opiatów od unerwienia dopaminergicznego, a więc podważałyby hipotezę jednego „mózgowego systemu nagrody”. Według poglądu jaki zaprezentowali ostatnio Di Chiara i North (1992), istotna część wzmacniającego działania opiatów zależy od interakcji między neuronami dopaminergicznymi, GABA-ergicznymi (w których mediatorem synaptycznym jest kwas gamma-aminomasłowy) i receptorami opiatowymi na poziomie brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia (rys. 4). Zgodnie z tą koncepcją komórki dopaminergiczne brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia znajdują się pod trwałym (tonicznym) wpływem hamującym innych neuronów tej struktury, a mianowicie GABA-ergicznych interneuronów hamujących.



Neurony GABA-ergiczne mają na swojej powierzchni receptor opiatowy (receptory  $\mu$ ), który pozwala na przyłączenie się do komórki endogennych substancji opiatowych, a także morfiny. Związanie receptora  $\mu$  powoduje hiperpolaryzację komórek GABA-ergicznych, co jest równoznaczne z ich zahamowaniem. To z kolei wyzwała neurony dopaminergiczne spod wpływu hamującego (hamowanie hamowania) i umożliwia uwolnienie większej ilości dopaminy w synapsach jądra

### j. połączenie



Rys. 4. Przypuszczalny mechanizm pobudzającego działania opiatów na komórki dopaminergiczne brzusznego pola nakrywkowego śródmózgowia (zmodyfikowane, wg Di Chiara i North 1992).

Neurony dopaminergiczne (DA) brzusznego pola nakrywkowego śródmózgowia znajdują się pod tonicznym wpływem hamujących interneuronów GABA-ergicznych tej okolicy. Opiaty, działając poprzez receptory  $\mu$  w błonie komórek GABA-ergicznych, powodują ich hiperpolaryzację (hamowanie) co w rezultacie prowadzi do odhamowania neuronów DA. W błonie komórek DA znajdują się receptory dopaminergiczne D<sub>2</sub>, poprzez które dopamina hamuje komórki, które ją wytwarzają.

półośzącego i innych struktur mezolimbicznych.

W wielu doświadczeniach wykazano, że można zmniejszyć nagradzający efekt różnych bodźców (np. pokarmu i stymulacji elektrycznej) manipulując jedynie układami opiatowymi mózgu, (np. przez podanie substancji blokujących receptory opiatowe). Wskazywałoby to, że układy te mogą część swego działania na mechanizm nagrody wywierać niezależnie od innych systemów transmitterowych. Wydaje się, że stan afektywny organizmu może być w pewnym stopniu zdeterminowany przez toniczną aktywność układów opiatowych nie związanych z pobudzeniem dopaminergicznym.

### SEROTONINA

Spośród innych układów mediatorowych mózgu na uwagę zasługuje możliwy udział przekaznictwa serotonergicznego w mechanizmie nagrody. W badaniach z zastosowaniem mikrodializy mózgowej stwierdzono, że środki z grupy psychostymulantów (amfetamina, kokaina) zwiększają poziom serotoniny w jądrze półłośzącym (H o e b e l i in. 1992). Stymulacja receptorów serotoninowych, głównie

z grupy 5-HT<sub>3</sub>, zwiększa aktywność dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym (Costall i in. 1988). Wzmocnienie opiatowe jest eliminowane przez zniszczenie unerwienia serotonergicznego w jądrze połączącym (Dworkin i in. 1988) lub też przez obwodowe podanie blokerów receptorów 5-HT<sub>3</sub> (Dichiarai i in. 1988). Środki farmakologiczne wpływające na przekaźnictwo w tym systemie transmitterowym (fenfluramina) są stosowane również w zaburzeniach pobierania pokarmu (Hernandez i in. 1992). Rola układów serotonergicznym w reakcjach motywacyjnych nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona i jest obecnie przedmiotem znacznego zainteresowania głównie ze względu na możliwość udziału tych układów w powstawaniu zaburzeń afektywnych u ludzi i potencjalne znaczenie leków wpływających na układy serotonergiczne w leczeniu otyłości.

#### IMPLIKACJE PRAKTYCZNE BADAŃ NAD MECHANIZMEM NAGRODY

Przedstawione tu dane wskazują, że w mózgu istnieje może specyficzny obwód neuronalny odpowiedzialny za hedoniczny aspekt bodźców naturalnych. Jednym z istotnych ogniw tego obwodu jest dopaminergiczny układ mezolimbiczny. Z biologicznego punktu widzenia taki mechanizm ośrodkowy może mieć podstawowe znaczenie dla przeżycia osobnika i utrzymania gatunku, gdyż za jego pośrednictwem organizm byłby zdolny do wyboru niektórych bodźców, unikania innych i ignorowania większości z nich. Kryterium wyboru bodźca byłaby jego zdolność do indukowania pozytywnych stanów emocjonalnych. Pobudzenie emocjonalne byłoby ponadto silnym czynnikiem motywującym osobnika do aktywnego zachowania się w środowisku. Biorąc pod uwagę, że wiele bodźców istotnych dla przeżycia i rozmnażania ma pierwotnie przyjemnościowy charakter, byłby to więc behawioralny mechanizm utrzymania homeostazy osobnika i podtrzymania egzystencji populacji.

Można się spodziewać, że zaburzenia w funkcjonowaniu tego mechanizmu będą miały poważne konsekwencje. Tak jest istotnie. Obniżenie aktywności dopaminergicznej mózgu, bądź to jako skutek uboczny leczenia środkami dopaminolitycznymi, bądź jako wynik degeneracji komórek brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia prowadzi do apatii, braku zainteresowania otoczeniem, w tym również pokarmem, często do depresji. Znacznie częściej są spotykane jednak patologiczne formy zachowania się związane ze wzmożoną czynnością „mózgowego układu nagrody”. Należy tu między innymi bulimia, czyli trudna do opanowania żarłoczność prowadząca do znacznej niekiedy otyłości. Jednakże najdrażniejsze z nich to narkomania, alkoholizm, nikotynizm i inne formy zależności od substancji chemicznych. Jak się okazuje, większość znanych środków uzależniających ma bezpośrednie lub pośrednie działanie stymulujące transmisję dopaminergiczną w mózgu będąc jednocześnie bodźcami o najsilniejszym ze znanych działaniu wzmacniającym. Według jednej z prezentowanych tu hipotez (Wis



i in. 1978b, Wise 1982, 1985, 1991) działanie wzmacniające, efekt przyjemnościowy bodźca i aktywacja dopaminergiczna są procesami homologicznymi. Czy tak jest istotnie wykazać mogą tylko dalsze badania. Problem społeczny i dramaty osobiste związane z uzależnieniem i innymi formami zachowań kompulsywnych uzasadniają konieczność takich badań. Zrozumienie mechanizmu, który w tej pracy staraliśmy się przedstawić, może w perspektywie przynieść realną pomoc osobom nie będącym w stanie w pełni kontrolować swego zachowania.

## THE PHYSIOLOGICAL MECHANISM OF REWARD

### Summary

A basic condition of sustaining life of an individual and existence of a species is an active approach of an organism to its environment, which would give it a chance to gain biologically significant stimuli. However, the direct motive for the activity is not fulfilment of hypothetical biological needs but positive emotional states which these stimuli may induce. The experimental data reviewed here point to the presence, within the central nervous system, of a specific neuronal circuitry which would be responsible for the hedonic aspect of natural stimuli and also for the euphoric action of drugs of abuse. The "brain reward system" is experimentally studied using conditioned reflex methods in such paradigms as electrical self-stimulation, intravenous or intracerebral drug self-administration and conditioned place preference. Hedonic reactions toward natural stimuli (e.g. food) are investigated in the choice tests of sapid substances, analysis of mimic expression evoked by taste stimuli or on the model of brain stimulation-induced feeding. Anatomy of the "brain reward system" is not well known yet but experimental data indicate that the mesolimbic dopaminergic system constitutes its important component. This system may be activated transsynaptically by input fibers deriving from other areas of the brain. Reinforcing properties of various classes of stimuli (natural, electrical, chemical) are highly correlated with an enhancement of the brain dopaminergic transmission, and its blockade leads to "anhedonia" and loss of interest in normally attractive stimuli. Better understanding of the central mechanism which we call the "brain reward system" may significantly contribute to elaboration of a therapy for certain behavioral abnormalities such as bulimia, drug abuse etc.

### LITERATURA

- Bailey C. S., Hsiao S., King J. E., 1986. *Hedonic reactivity to sucrose in rats: modification by pimozone*. *Physiol. Behav.*, 18, 342-346.
- Bielajew C., Shizgal P., 1982. *Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation*. *Brain Res.*, 237, 107-119.
- Bielajew C., Shizgal P., 1986. *Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle*. *J. Neurosci.*, 6, 919-929.
- Bozarth M. A., 1987. *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*, Springer-Verlag, New York.
- Bozarth M. A., Wise R. A., 1981. *Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats*. *Life Sci.*, 28, 551-555.
- Cabanac M., 1971. *Physiological role of pleasure*. *Science*, 173, 1103-1107.
- Carr G. D., White N. M., 1983. *Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections*. *Life Sci.*, 33, 2551-2557.

- Corbett D., Wise R. A., 1979. *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: A moveable electrode mapping study.* Brain Res., 177, 423-436.
- Corbett D., Wise R. A., 1980. *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: A moveable electrode mapping study.* Brain Res., 185, 1-15.
- Costall B., Naylor J., Tyers M. B., 1988. *Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT<sub>3</sub> agonists and antagonists.* Rev. Neurosci., 2, 41-65.
- Crow T. J., 1973. *Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation: 2. Theoretical interpretation and some psychiatric interpretations.* Psychol. Med., 3, 66-73.
- Cytawa J., Trojnar W., 1978. *Hedonesthesia: the nervous process determining motivated ingestive behavior.* Acta Neurobiol. Exp., 38, 139-151.
- Cytawa J., Trojnar W., 1979. *Hedonestezja — koncepcja i znaczenie biologiczne.* Kosmos, 637-651.
- De Wit H., Wise R. A., 1977. *Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine.* Can. J. Psychol., 31, 195-203.
- Di Chiara G., Acquas E., Leone P., Carboni E., 1988. *5HT<sub>3</sub> antagonist specifically block morphine and nicotine-reward.* Soc. Neurosci. Abstr., 765.
- Di Chiara G., Imperato A., 1988. *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 5274-5278.
- Di Chiara G., North R. A., 1992. *Neurobiology of opiate abuse.* Trends Pharmacol. Sci., 13, 185-193.
- Dworkin S. I., Guerin G., Co C., Smith J. M., Goeders N. E., 1988. *Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the nucleus accumbens in rats responding on a concurrent schedule of food, water and intravenous morphine self-administration.* National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 81, 149-155.
- Edmonds D. E., Gallistel C. R., 1974. *Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function.* J. Comp. Physiol. Psychol., 87, 876-883.
- Fouriez G., Hansson P., Wise R. A., 1978. *Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats.* J. Comp. Physiol. Psychol., 92, 661-671.
- Fouriez G., Wise R. A., 1976. *Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits.* Brain Res., 103, 377-380.
- Gallistel C. R., 1986. *The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation.* Behav. Brain Res., 20, 313-321.
- Gallistel C. R., Shizgal P., Yeomans J., 1981. *A portrait of the substrate for self-stimulation.* Psychol. Rev., 88, 228-273.
- Gallistel C. R., Freyd G., 1987. *Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation.* Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 731-742.
- Gallistel C. R., Karras D., 1984. *Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function.* Pharmacol. Biochem. Behav., 20, 73-77.
- Gerber G. J., Sing J., Wise R. A., 1981. *Pimozide attenuates lever pressing for water reinforcement in rats.* Pharmacol. Biochem. Behav., 14, 201-205.
- German D. C., Bowden D. M., 1974. *Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis.* Brain Res., 73, 381-419.
- Goeders N. E., Lane J. D., Smith J. E., 1984. *Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens.* Pharmacol. Biochem. Behav., 20, 451-455.
- Goeders N. E., Smith J. E., 1983. *Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement.* Science, 221, 773-775.



- Gratton A., Wise R. A., 1983. *Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity*. Brain Res., 274, 25–30.
- Gratton A., Wise R. A., 1988 a. *Comparisons of refractory periods for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward: a psychophysical study*. Brain Res., 438, 256–263.
- Gratton A., Wise R. A., 1988 b. *Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward*. Brain Res., 438, 264–270.
- Grill H. J., Norgren R., 1978. *The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats*. Brain Res., 143, 263–279.
- Hernandez L., Murzi E., Schwartz D. H., Hoebel B. G., 1992. *Electrophysiological and neurochemical approach to a hierarchical feeding organization*. [W:] P. Bjorn torp, B. N. Broff (red.), Obesity, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 171–183.
- Hoebel B. G., 1969. *Feeding and self-stimulation*. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 157, 758–778.
- Hoebel B. G., Hernandez L., Mark G. P., Pothos E., 1992. *Microdialysis in the study of psychostimulants and the neural substrate for reinforcement: focus on dopamine and serotonin*. [W:] J. Frascella, R. M. Brown (red.), Neurobiological Approaches to Brain-Behavior Interaction, National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 124, 1–34.
- Hoebel B. G., Monaco A. P., Hernandez L., Aulisi E. F., Stanley B. G., Leonard L., 1983. *Self-injection of amphetamine directly into the brain*. Psychopharmacology, 81, 158–163.
- Konorski J., 1969. *Integracyjna działalność mózgu*. PWN, Warszawa.
- Konorski J., Miller S., 1933. *Podstawy fizjologicznej teorii ruchów nabytych. Ruchowe odruchy warunkowe*. Warszawa-Lwów, Książnica Atlas TNSW.
- Koob G. F., Stinus L., LeMoal M., Bloom F. E., 1989. *Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence*. Neurosci. Biobehav. Rev., 13, 135–140.
- Murray B., Shizgal P., 1991. *Anterolateral lesions of the medial forebrain bundle increase the frequency threshold for self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area in the rat*. Psychobiology, 19, 135–146.
- Olds J., 1962. *Hypothalamic substrates of reward*. Physiol. Rev., 42, 554–604.
- Olds J., Milner P., 1954. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the brain*. J. Comp. Physiol. Psychol., 47, 419–427.
- Olds J., Travis R. P., Schwing R. C., 1960. *Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions*. J. Comp. Physiol. Psychol., 53, 23–32.
- Philips A. G., LePiane F. G., 1980. *Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area*. Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 965–968.
- Philips A. G., Mora F., Rolls E. T., 1981. *Intracerebral self-administration of amphetamine by rhesus monkeys*. Neurosci. Lett., 24, 81–86.
- Prado-Alcala R., Wise R. A., 1984. *Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala*. Brain Res., 297, 265–273.
- Prado-Alcala R., Streather A., Wise R. A., 1984. *Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections*. Brain Res., 301, 209–219.
- Roberts D. C. S., Zito K. A., 1987. *Interpretation of lesion effects on stimulant self-administration*. [W:] M. A. Bozarth (red.), Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs, Springer-Verlag, New York, 658.
- Salamone J. D., 1987. *The actions of neuroleptic drugs on appetitive instrumental behaviors*. [W:] L. L. Iversen, S. D. Iversen, S. H. Snyder (red.), Handbook of Psychopharmacology, Plenum Publ. Co., 19, 575–608.
- Shizgal P., Bielajew C., Corbett D., Skelton R., Yeomans J., 1980. *Behavioral methods for inferring conduction velocity and anatomical linkage: I. Pathways connecting rewarding brain stimulation sites*. J. Comp. Physiol. Psychol., 94, 227–237.

- Shizgal P., Kiss I., Bielajew C., 1982. *Psychophysical and electrophysical studies of the substrate for brain stimulation reward*. [W:] B. G. Hoebel, D. Novin (red.), *The Neural Basis of Feeding and Reward*, Brunswick, ME: Hear Institute, 419–429.
- Skinner B. F., 1938. *The behavior of organisms*. Appleton-Century-Crofts, New York.
- Stein L., 1971. *Neurochemistry of reward and punishment: some implications for the etiology of schizophrenia*. *J. Psychiat. Res.*, 8, 345–361.
- Steiner J. E., 1977. *Facial expressions of the neonate infant indicating the hedonics of food-related chemical stimuli*. [W:] J. M. Weiffenbach (red.), *Taste and Development: The Genesis of Sweet Preference*, Bethesda, Md.: NIH-DHEW, 173–188.
- Steiner J. E., 1979. *Human facial expressions in response to taste and smell stimulation*. *Adv. Child Develop. Behav.*, 13, 257–295.
- White N. M., 1989. *Reward or reinforcement: What's the difference?* *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13, 181–186.
- Wise R. A., 1978a. *Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits?* *Life Sci.*, 22, 535–542.
- Wise R. A., 1978b. *Catecholamine theories of reward: A critical review*. *Brain Res.*, 152, 215–247.
- Wise R. A., 1981. *Intracranial self-stimulation: Mapping against the lateral boundaries of the dopaminergic cells of the substantia nigra*. *Brain Res.*, 213, 190–194.
- Wise R. A., 1982. *Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis*. *Behav. Brain Sci.*, 5, 39–87.
- Wise R. A., 1985. *The anhedonia hypothesis: mark III*. *Behav. Brain Sci.*, 8, 178–186.
- Wise R. A., 1989. *Opiate reward: sites and substrates*. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13, 129–133.
- Wise R. A., 1991. *Neuroleptic-induced anhedonia. Recent studies*. [W:] C. A. Tamminga, S. C. Schulz (red.), *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, vol. 1: *Schizophrenia Research*, Raven Press, Ltd, New York, 323–331.
- Wise R. A., Bozarth M. A., 1984. *Brain reward circuitry: four circuit elements "wired" in apparent series*. *Brain Res. Bull.*, 12, 203–208.
- Wise R. A., Collie L., 1984. *Pimozide attenuates free feeding: Best scores analysis reveals a motivational deficit*. *Psychopharmacology*, 84, 446–451.
- Wise R. A., Rompre P. P., 1989. *Brain dopamine and reward*. *Ann. Rev. Psychol.*, 40, 191–225.
- Wise R. A., Spindler J., Legault L., 1978a. *Major attenuation of food reward with performance sparing doses of pimozide in the rat*. *Can. J. Psychol.*, 32, 77–85.
- Wise R. A., Spindler J., de Wit H., Gerber G. J., 1978b. *Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks the reward quality of food*. *Science*, 201, 262–264.
- Xenakis S., Sclafani A., 1981. *The effects of pimozide on the consumption of a palatable saccharin-glucose solution in the rat*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15, 435–442.
- Xenakis S., Sclafani A., 1982. *The dopaminergic mediation of a sweet reward in normal and VMH hyperphagic rats*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16, 293–302.
- Yeomans J. S., 1979. *Absolute refractory periods of self-stimulation neurons*. *Physiol. Behav.*, 22, 911–919.
- Yokel R. A., Wise R. A., 1975. *Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward*. *Science*, 187, 547–549.
- Yokel R. A., Wise R. A., 1976. *Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats*. *Psychopharmacology*, 48, 311–318.