



## Czy uzależnienia są wynikiem upośledzenia mechanizmu zaspokojenia popędu („antynapędu”)?

*Does substance dependence result from an impairment of the mechanism of drive satisfaction (“antidrive”)?*

WOJCIECH KOSTOWSKI

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz Katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Mechanizm, który prowadzi do zmiany początkowego, kontrolowanego używania i nadużywania leków w stan uzależnienia (dependence), pozostaje niewyjaśniony. Spośród wielu postulowanych koncepcji na uwagę zasługuje, postępująca w miarę rozwoju uzależnienia, zaburzenie funkcji układu nagrody (koncepcja allostaty [Koob i LeMoal 2001]). Zgodnie z proponowaną przez nas hipotezą, uzależnienie może być związane z zaburzeniem mechanizmu zaspokojenia popędu (drive satisfaction). O ile stan, w którym działa określony popęd (w tym przypadku przejawiający się dążeniem do kontaktu ze środkiem uzależniającym) charakteryzuje się ogólną aktywacją psychoruchową i mobilizacją organizmu, to stan nasycenia popędu przejawia się uspokojeniem i demobilizacją. Zgodnie z koncepcją J. Konorskiego [1967], stan ten jest wyrazem działania mechanizmu „antynapędu” (antidrive). Uruchomienie tego mechanizmu umożliwia spokojny przebieg reakcji konsumpcyjnej i zaspokajanie innych popędów. Nasza propozycja zakłada, że upośledzenie wspomnianego mechanizmu „antynapędu” może prowadzić do rozwoju uzależnienia. W tej sytuacji utrzymuje się przetrwałe, kompulsywne zachowanie apetycyjne (poszukiwanie narkotyku, dążenie do jego zdobycia) i zablokowane jest oddziaływanie innych popędów. Pojawia się charakterystyczny dla uzależnienia stan upośledzenia kontroli nad zachowaniem. Koncepcja ta wymaga dalszych badań i weryfikacji, podano kilka przykładów doświadczalnych mogących przemawiać na jej korzyść.

**SUMMARY.** Substance dependence is a complex brain disorder, characterised by the loss of control over drug seeking and drug taking behavior and by the risk of relapse, even after a prolonged period of abstinence. This disorder may have its source in a disturbed balance of drive-related behaviors that control appetitive reactions aimed at seeking contact with an addictive substance. The act of consumption becomes more and more attractive, and the behavior takes on compulsive character. According to the theory proposed by Koob and LeMoal [2001], addiction is a disorder involving an allostatic mechanism defined as the process maintaining reward function mechanism with a permanent deviation of the reward set point. We suppose that drug addiction may involve a change in the mechanism of drive satisfaction and in the state of satiety as well. To understand how the motivational processes are changed with the development of dependence one must consider the mechanism of drive satisfaction and satiation states that occur in relation with the consumatory reflex. When a given drive is satisfied the state of fulfilment ensues. This state may be a result of the so-called „antidrive” mechanism [Konorski 1967]. While the drive activity is characterised by general activation and tension, the state of drive satisfaction („antidrive”) is characterised by relaxation and relief. When a particular drive is satisfied the operation of other drives becomes possible. Therefore, we postulate that dysfunction of drive satisfaction leads to the sustained activation related to the current drug-related drive, which blocks the operation of other drives. In effect, uncontrolled compulsive appetitive behavior (drug seeking) is released, and the operation of other drives is restrained thus forcing the

*organism to focus on drug-related drive. The reason for the „antidrive” dysfunction may be related to adaptive changes that develop during a prolonged contact with an addictive substance.*

---

**Słowa kluczowe:** uzależnienia lekowe / popędy / zaspokojenie popędu / „antynapęd” / nagroda / motywacja  
**Key words:** substance dependence / drives /drive satisfaction / „antidrive” / reward / motivation

---

Uzależnienia od substancji psychoaktywnych są ciężkim zaburzeniem funkcji ośrodkowego układu nerwowego, a często także całego organizmu, wywołanym długotrwałym przyjmowaniem środków uzależniających. Należy traktować je jako przewlekłe, nawracające schorzenie charakteryzujące się utratą kontroli nad zachowaniem i uniemożliwiające normalne funkcjonowanie. Objawami osiowymi są: natrętne, kompulsywne poszukiwanie i dążenie do zdobycia za wszelką cenę leku (głód narkotyku, *craving*) mimo jednoznacznych i świadomych dla pacjenta poważnych zaburzeń zdrowotnych i społecznych. Podstawowym problemem w uzależnieniach jest niemożność utrzymania abstynencji i nawrót patologicznych zachowań nakierowanych na ponowienie kontaktu z narkotykiem. Te cechy zaburzenia, obok rozwoju tolerancji i objawów odstawienia (abstynencji, które mogą lecz nie muszą występować obligatoryjnie), są szczególnie akcentowane w obecnych systemach klasyfikacyjnych [2].

Neuronalne i molekularne podłoże głębokich i trwałych zaburzeń w zachowaniu, jakie charakteryzują uzależnienia, pozostają wciąż słabo poznane. Nie podlega raczej wątpliwości powszechnie akceptowany pogląd, że środki uzależniające, takie jak opiaty, substancje psychostymulujące lub alkohol etylowy działają na neurony mieszczące się w obrębie szlaków należących do tzw. układu nagrody [19, 37]. Spośród różnych substancji neuroprzekaznikowych ważną rolę w funkcjonowaniu tego układu odgrywają dopamina i peptydy opioidowe.

Nie ulega wątpliwości, że poznanie neurobiologicznych procesów związanych z uzależnieniami jest warunkiem lepszego zrozumienia natury tych zaburzeń i ewentualnie rozwoju farmakoterapii. Tego typu podejście na ogół ma charakter redukcjonistyczny, co niekiedy może być nawet użyteczne poznawczo. Taką cechą mają np. teorie wiążące dopaminę oraz jej główny receptor D-2 z funkcją układu nagrody [11, 12, 19, 38]. Konieczne jest jednak także podejście bardziej kompleksowe obejmujące integracyjne punkty widzenia i poglądy mogące lepiej wyjaśnić ciąg procesów przekształcających kontrolowane używanie leku w proces niekontrolowany [1, 8, 18, 25, 29].

Ostatnio przeważać zaczynają koncepcje, w myśl których uzależnienia należy rozpatrywać w kategoriach zaburzeń procesów motywacyjnych, a nie jedynie lub głównie – jako zaburzenia funkcji układu nagrody. Ciężar zainteresowania przenosi się zatem na procesy prowadzące do nawiązywania i wzmacniania kontaktu z nagrodą, na jej pożądanie i „chcenie” bardziej niż na subiektywne „lubienie”, zgodnie z koncepcją „sensytyzacji zachęty” wg Robinsona i Berridge [25]. Za taką interpretacją przemawia często podkreślany przez badaczy fakt, że w miarę trwania uzależnienia dążenie do zdobycia nagrody (substancji uzależniającej) staje się coraz silniejsze, podczas gdy rzeczywiste działanie nagradzające słabnie. Narasta zatem bardziej podświadomy mechanizm „chcenia” (*wanting*), a aspekt motywacyjny zaczyna dominować nad bezpośrednim oddziaływaniem nagrody jako takiej [18, 25].

Mówiąc inaczej, akt konsumacyjny staje się coraz bardziej atrakcyjny, a zachowanie z nim związane nabiera coraz bardziej cech natrętnych. Dużą rolę w utrwalaniu tych zaburzeń odgrywa uczenie asocjacyjne nadające (w wyniku kojarzenia z nagrodą pierwotną, a więc środkiem uzależniającym) bodźcom pierwotnie obojętnym, cech nagradzających [11].

## NATURA WZMOCNIENIA. NAGRODA

Prawdopodobnie wydaje się przypuszczenie, że nagrody naturalne, takie jak pokarm lub bodźce seksualne oraz nagrody „farmakologiczne” (a więc substancje uzależniające) wywierają działania wzmacniające na zachowania apetycyjne (złożone zachowania instynktowe służące do zaspokajania potrzeb organizmu, zachowania poszukiwawcze, nakierowane na kontakt z bodźcem [patrz 27] poprzez te same układy neuronalne, czyli elementy układu nagrody). Jest oczywiste, że środki farmakologiczne o właściwościach uzależniających wiążą się i oddziałują na wiele układów przekaźnikowych i wiele typów receptorów (np. opioidy na specyficzne receptory, kokaina na transporter dopaminowy, alkohol na niektóre kanały i receptory jonotropowe), przy czym wspólną cechą wielu z nich jest uwalnianie dopaminy [patrz 19, 37].

Istnieje wiele teorii starających się wyjaśnić naturę wzmocnienia. Wzmocnienie o charakterze pozytywnym, indukujące apetycyjne zachowania nakierowane na kontakt z bodźcem, ma szczególne właściwości polegające na wzmaganiu „siły nawyku” [6], dokładniej można jednak próbować wyjaśnić je prawami zdefiniowanymi bardziej fizjologicznie. Zgodnie z teorią redukcji popędu C.L. Hulla [15, 27], wzmacniające działanie nagrody związane jest z krótkotrwałym zaspokojeniem popędu, jakie towarzyszy reakcji spełniającej, czyli konsumacyjnej. Z kolei N.E. Miller [22], zgodnie

z „prawem efektu”, nadaje bodźcom pozytywnie wzmacniającym właściwości mechanizmu „uruchamiania” (*GO mechanism*), ukierunkowującego zachowanie poprzez intensyfikowanie aktualnie występujących reakcji. Koncepcja ta nawiązuje do wspomnianego „prawa efektu”, zgodnie z którym „zadawający stan rzeczy” utrwała zwrótnie te zachowania, które poprzedzały otrzymanie nagrody. Taki punkt widzenia jest zgodny z popularną hedonistyczną koncepcją nagrody, w myśl której wzmocnienie pozytywne dostarcza bodźców sensorycznych o wywołujących przyjemne emocje, czyli pozytywne subiektywne doznania [1, 18, 28, 32]. Pojęcia „nagrody” i działania „nagradzającego” nie są jednoznaczne, a w warunkach laboratoryjnych – trudne do zmierzenia, stąd chętniej używana jest nazwa wzmocnienie pozytywne (*positive reinforcement*). Można je stosunkowo precyzyjnie zmierzyć określając wzrost prawdopodobieństwa reakcji behawioralnej prowadzącej do kontaktu z bodźcem, np. w metodzie samopodawania leku (*self administration*) lub w modelu tzw. warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*) [patrz 1]. Należy w tym miejscu wspomnieć także pojęcie uczenia motywowanego zachętami (*incentive learning*) [patrz 5-7] indukowanego przez bodźce powiązane z takimi nagrodami, jak pokarm lub woda, szczególnie w sytuacji zwiększonej motywacji (głód, pragnienie).

Jak wspomniano poprzednio, środki farmakologiczne o dużym potencjale uzależniającym wywołują szczególne działanie na organizm. Wynika to z tego, że mają cechę nie tylko zwykłych sygnałów, lecz także bodźców o dużym ładunku apetytywnym. Stanowią zatem zachętę skłaniającą do ponawiania z nimi kontaktu [13]. Zarówno badania laboratoryjne, jak kliniczne wykazują, że podstawowe cechy uzależnienia, takie jak długotrwałość procesu oraz nawroty są prawdopodobnie związane z mechanizmami warunkowania. Bodźce warunkowe kojarzone

z lekiem odgrywają rolę wzmacniającą nie tylko w wyniku ich cech apetytywnych, lecz, jak to niektórzy badacze postrzegają [18, 29, 30], indukują także wtórne odczucia awersyjne zbliżone do negatywnych objawów abstynencyjnych (patrz dalej). Na uzależnienie składa się zatem kilka procesów, takich jak wielokrotne warunkowanie prowadzące do powstawania wtórnych wzmocnień [5, 23], procesy adaptacyjne wytwarzające zmiany przeciwstawne do działań leku [29, 30] oraz procesy sensytyzacji dotyczące w szczególności sfery motywacyjnej, określane jako „sensytyzacja zachęt” [25, 37].

## MOTYWACJE I POPEĘDY

Większość bodźców działających na ośrodkowy układ nerwowy obdarzona jest określonym znaczeniem biologicznym i w związku z tym ma duże znaczenie w interakcji organizmu ze środowiskiem. Bodźce te są postrzegane i rozpoznawane, czemu służą zachowania o charakterze konsumacyjnym, zwane także odruchami celowniczymi. Organizm może także poszukiwać bodźców o szczególnym znaczeniu biologicznym oraz walorach motywacyjnych. Zachowania z tym związane to odruchy (reakcje) poszukiwawcze. Pod pojęciem wspomnianych poprzednio zachowań apetycyjnych, czyli poszukiwawczych, rozumiemy fazy zachowania prowadzące do znalezienia bodźca, pierwszy etap tej fazy uruchamiany jest zwykle przez sam apetytywny popęd „endogeny”. Kolejne zachowania inicjowane przez napotkany bodziec, wywołują w efekcie końcowym redukcję popędu i wyzwalają działania spełniające, czyli konsumacyjne [27].

Procesy nerwowe kierujące zachowaniami organizmu i czynnościami bezwarunkowymi oraz warunkowymi określane są mianem popędów, dawniej także niekiedy nazwą „napędów” (ang. *drives*) [17]. Popędy zaliczane są do tzw. motywów (które od-

nieść można raczej do życzeń i potrzeb psychicznych człowieka).

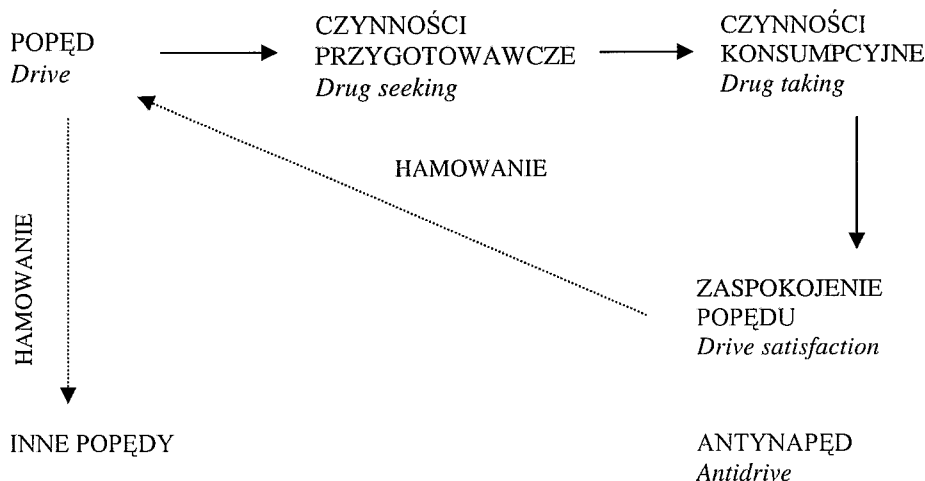
Popędy są zatem wewnętrznym źródłem działań i zachowań ludzi i zwierząt. Są one wynikiem aktywacji pewnych struktur mózgu, które uruchamiają czynności ukierunkowane na zaspokojenie określonej potrzeby biologicznej. Wyróżnia się popędy apetytywne (np. głód, popęd seksualny) i awersyjne (np. strach). Ośrodki popędowe kierują etapami zachowań związanych z różnymi instynktami, np. pokarmowym, seksualnym, terytorialnym lub agresji. Całość mechanizmów kierujących zachowaniami popędowymi określa się jako motywację [27]. Towarzyszące popędowi stany psychologiczne związane zarówno z pobudzeniem popędów, jak i ich zaspokajaniem, określa się jako emocje. Należy przy tym zauważyć, że emocje same mogą być źródłem wtórnego popędu [17, 27].

## ZASPOKOJENIE I NASYCENIE POPEĘDU. ANTYPAPĘDY

Ogólnie uważa się, że każdy system przygotowawczy zawiera mechanizm (i odpowiedni stan) nakierowany przeciwstawnie (np. głód i stan nasycenia). Popędowi odpowiadają więc procesy przeciwstawne i stany zaspokojenia (*drive satisfaction*) oraz toniczne stany nasycenia (stan sytości, *drive satiation*). Stany te określone zostały przez J. Konorskiego [17] jako „antynapędy” (*antidrive*), dla których współcześnie może bardziej prawidłowa byłaby nazwa „przeciwnapędy”. Odpowiadają one w pewnej mierze dawnemu określeniu „satisfakcjonujący stan rzeczy” wg N. Thorndike’a [34]. Gdy popęd zostaje zaspokojony przez odpowiednią czynność konsumacyjną pojawia się stan zadowolenia i zaspokojenia. Jego podłożem może być wspomniany „antynapęd”. W przeciwieństwie do popędu, który charakteryzuje mobilizacja i aktywacja organizmu, „antynapęd” cechują odprężenie

i „demobilizacja” organizmu [17]. Stan zaspokojenia popędu, a więc „antynapęd”, ma jeszcze jedną ważną cechę: następuje wówczas torowanie drogi innym popędom uprzednio zahamowanym w trakcie reakcji

związanych z funkcjonującym popędem. Generalnie można stwierdzić, że popędy i „antynapędy” to dwie strony ogólnego mechanizmu uruchamiającego i kierującego zachowaniami organizmu (rys. 1).



Rysunek 1. Schematyczny obraz wzajemnych relacji między popędem, zachowaniem apetycyjnym i konsumacyjnym oraz procesem zaspokojenia popędu związanym z uruchomieniem mechanizmu „antynapędu”. Aktualnie wzbudzony popęd może tłumić działanie wielu innych popędów, jego zaspokojenie i zahamowanie umożliwia uruchomienie innych popędów.

Gdy popęd nie zostaje zaspokojony w sposób oczekiwany pojawia się stan negatywny – frustracja (zaliczany też do popędów awersyjnych). Jeżeli zachowania przygotowawcze, apetycyjne doprowadzą do kontaktu z nagrodą (np. nagrodą naturalną taką jak pokarm, woda lub partner seksualny pojawia się przejściowe zahamowanie popędu, po zakończeniu reakcji konsumacyjnej wystąpić może jednak zjawisko „odrzuć” czyli okresowe nasilenie popędu [27]. Przejawia się to np. krótkotrwałym wzmożeniem reakcji instrumentalnej (np. zwiększenie liczby naciśnięć na dźwignię) i następczym zahamowaniem behawioralnym. Nasilenie ogólnej aktywności i podobny wzrost reakcji obserwuje się też w procedurze wzmocnie-

nia według stałego stosunku (*fixed ratio*, FR), gdzie nagradzane jest nie pierwsze naciśnięcie na dźwignię lecz kolejne, np. piąte (FR5) lub dziesiąte (FR10). Opisane reakcje mogą odzwierciedlać stan braku zaspokojenia popędu i braku zadziałania mechanizmów „antynapędu”.

Poszczególne popędy mogą pozostawać ze sobą w stosunkach antagonistycznych, a popęd aktualnie istniejący ma tendencję do hamowania innych popędów, chyba że tamte okażą się silniejsze [17]. Niektóre popędy mogą jednak wzajemnie się wzmacniać [27]. Środek o silnym działaniu psychotropowym wykazujący właściwości uzależniające wpływa, co jest oczywiste, na stan motywacyjny. Musi on więc indukować endogenne popędy

uruchamiający odpowiednie działania popędowe o charakterze apetycyjnym. Można więc sądzić, że środki uzależniające przedstawiają dla organizmu pewne sygnały o dużym ładunku motywacyjnym.

Zachowania popędowe są obok odruchów wrodzonych (dziedzicznych) podstawowymi celowymi działaniami organizmu. Zachowania nabyte są korzystne z punktu widzenia interakcji organizmu ze środowiskiem, wygasają bowiem w sytuacji, gdy są nieskuteczne i nie mają obciążenia stereotypowością. Elementy wrodzone uwidaczniają się głównie w działaniach spełniających, konsumacyjnych, jest ich natomiast mniej w etapach (zachowaniach) apetycyjnych, które modyfikowane mogą być indywidualnie w procesie uczenia [27].

Odziedziczoną właściwością funkcjonalną organizmu, kształtującą się jednak również pod wpływem okoliczności życiowych, są instynkty. Kierują nimi kompleksowe mechanizmy uruchamiane przez odpowiednie popędy (np. instynkt pokarmowy, opieki nad potomstwem, terytorialny i in.) [27]. Zachowania instynktowne stanowią zespoły ogniów w złożonych łańcuchach zachowań apetycyjnych i działań spełniających [27]. Klasyfikacja instynktów nie jest jednorodna i jednoznacznie ustalona, np. Tinbergen [35] traktuje instynkt bardziej ogólnie, dostrzegając np. w instynkcie pokarmowym wiele etapów wspomnianych poprzednio „instynktów”, etapów uruchamiających i realizujących zachowania przygotowawcze szerzej pojmowanego zachowania instynktownego.

Wg Tinbergena ośrodki kierujące zachowaniami instynktowymi są zhierarchizowane, zlokalizowane piętrowo. Pobudzenie z ośrodka wyższego (nadrzędnego) „spływa” na niższe ośrodki i uruchamia je (model „psychohydrauliczny”) [27]. Zachowania instynktowne są odziedziczone (nie są wyuczone) i umożliwiają przystosowanie organizmu do otoczenia (np. zachowania łowcze, pokarmowe). Występują w złożonych ogni-

wach zachowań przygotowawczych, apetycyjnych oraz spełniających, uwidaczniają się w nich różne popędy.

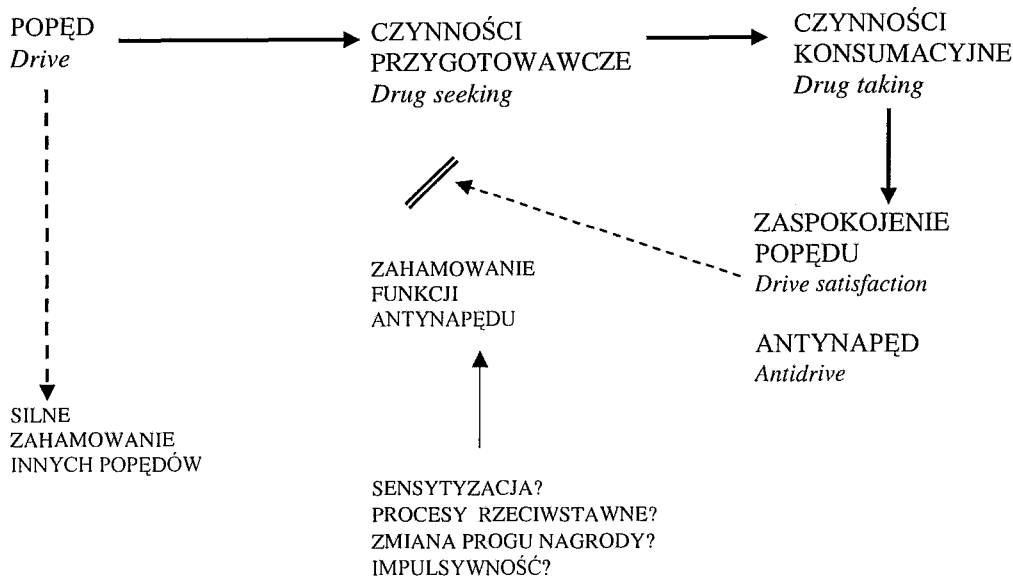
## **UPOŚLEDZENIE ZASPOKOJENIA POPĘDU („ANTYNAPĘDU”?) JAKO MECHANIZM UZALEŻNIENIA**

Biorąc pod uwagę charakterystyczne motywacyjne i behawioralne cechy uzależnień wysunęliśmy hipotezę, że dysfunkcja mechanizmu nasycenia popędów, czyli hipotetycznego „antynapędu” jest ważnym podłożem procesu uzależnienia [20]. Upośledzenie tego mechanizmu może wynikać ze zmian w układach neuronalnych powstających i narastających w wyniku z kontaktem ze środkiem uzależniającym, może także być defektem ułatwiającym rozwój uzależnienia. Upośledzenie zaspokojenia popędu prowadzi, jak to wcześniej opisano, do utrzymywania się, a właściwie, dominowania tego popędu i niemożności włączenia się innych popędów. Czynności apetycyjne (a więc poszukiwanie i konsumowanie substancji uzależniającej) przybierają charakter kompulsywny (rys. 2). Niektóre dowody przemawiające na korzyść tej hipotezy będą próbował przytoczyć 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 przypadku jednak drugorzędna, dwa przeciwstawne stany – aktywacji związanej z napędem oraz uspokojenia i odprężenia towarzyszących zaspokojeniu popędu niezaprzeczalnie istnieją, występują też określone związki między nimi. Zachowanie równowagi w procesach zachowania możliwe jest dzięki istnieniu różnych sprzężeń zwrotnych i procesów kompensacyjnych. W rozważaniach nad mechanizmami uzależnień w kon-

tekście działania nagród i funkcjonowania układu nagrody zwraca się uwagę na mechanizmy przeciwstawne, opozycyjne w stosunku do hedonistycznego oddziaływania

nagrody zgodnie z koncepcją „stanów przeciwstawnych” (*opponent-process theory*) [29, 30].



Rysunek 2. Upośledzenie „antynapędu”, a więc niemożność zaspokojenia popędu związanego z substancją uzależniającą, prowadzi do nasilenia utrzymywania się tego napędu i stłumienia innych popędów. Zachowanie apetyncyjne staje się kompulsywne i niekontrolowane (porównaj rys. 1).

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.

Jeśli natura uzależnienia istotnie wiąże się z upośledzeniem procesu zaspokojenia popędu, a więc z dysfunkcją hipotetycznych mechanizmów „antynapędu”, to łagodzenie tej dysfunkcji powinno korzystnie wpływać na zaburzenia motywacyjne i behawioralne. Bezpośrednich dowodów potwierdzających taką hipotezę jest niewiele, warto jednak

przytoczyć badania wskazujące na znaczenie zaspokojenia jednego popędu w sytuacji równoczesnego działania innego, równoległego popędu. Jak wspomniano, zaspokojenie aktualnie działającego popędu otwiera drogę dla innego popędu. Spragg [31] badając zachowanie uzależnionych od morfiny szympansov w modelu warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*) zauważył, że zwierzęta pozbawione dostępu do narkotyku, a więc znajdujące się w stanie głodu, wybierają bardzo chętnie to pomieszczenie aparatu, w którym otrzymywały morfinę. Jeśli jednak ich pożądanie narkotyku zostało poprzednio zaspokojone, to wybierały mające zawsze do wyboru pomieszczenie,

w którym znajdowały kawałek banana (którym w stanie głodu narkotykowego się nie interesowały).

Zjawisko oddziaływania zaspokojenia popędu seksualnego na inne popędy, ujawnia się naszym zdaniem także w oryginalnym układzie eksperymentalnym „goal compartment-runway” opisanym przez J. Becka [3]. W modelu tym samiec szczura Wistar może przedostać się do pomieszczenia zawierającego samicę (*goal compartment*) przechodząc przez labirynt (bieżnię, *runway*) połączoną z tym pomieszczeniem uchylnymi jednostronnymi drzwiczkami. W takiej sytuacji, natychmiast po akcie kopulacji, samiec opuszcza pomieszczenie z samicą przechodząc do bieżni i tracąc 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 typu D-1, SKF 38393 w znacznym stopniu zaburza i hamuje wspomnianą reakcję „odejścia”. Mechanizm tego zjawiska jest prawdopodobnie złożony, stwierdzone zaburzenie może jednak, naszym zdaniem, przemawiać na rzecz hipotezy „deficytu antynapędu”. Trzeba bowiem 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, 33]. W świetle wielu badań dopamina może być związana bardziej z ekspresją „zachęt” (*wanting*) niż z samym odczuwaniem subiektywnej przyjemności (*liking*) [25], 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 zmianie może ulec próg nagrody (kontakt z samicą) i zaspokojenie popędu ulega opóźnieniu. Utrzymuje się pobudzenie wywołane utrzymującym się popędem seksualnym, co utrudnia możliwość uruchomienia innego popędu, jakim jest eksploracja labiryntu.

## TEORIA SENSYTYZACJI ZACHĘT A KONCEPCJA DYSFUNKCJI „ANTYNAPEDU”

Dzięki zdolnościom wpływania na układ nagrody i wywoływaniu subiektywnego uczucia przyjemności, wiele bodźców nagradzających ma nie tylko cechy sygnału, lecz także walory motywacyjne. Dotyczy to zarówno nagród naturalnych, pewnych typów zachowań (np. gry hazardowe), jak i substancji farmakologicznych. Stopień, w jakim bodźce stają się atrakcyjne i pożądane stanowią zachętę do ponawiania z nimi kontaktu (czyli ponawiania zachowania konsumacyjnego), jest niewątpliwie miarą ich potencjału uzależniającego. Pojęcie uzależnienia odnosi się zarówno do różnych form nagród naturalnych, jak i substancji farmakologicznych, przy czym te ostatnie przeważnie wywierają własne działania toksyczne prowadzące, poza rozwojem uzależnienia, do poważnych szkód zdrowotnych.

Jak wspomniano, naturą uzależnienia jest natrętnie dążenie do ponawiania kontaktu z bodźcem, podstawowa sprawa dotyczy więc sfery motywacyjno-popędowej. Zgodnie z koncepcją „sensytyzacji zachęt” ponawiany kontakt z lekiem prowadzi do powstawania progresywnych zmian adaptacyjnych, które mają cechy sensytyzacji i prowadzących do nasilenia właściwości „zachęcających” leku [16, 25]. Możliwość kontaktu z lekiem staje się coraz bardziej atrakcyjna, wytwarza się silne pożądanie, czyli głód narkotyku.



Biologiczne i psychologiczne aspekty głodu narkotykowego nie zostały wciąż dostatecznie wyjaśnione. Zgodnie z powyższą wspomnianą teorią, powstanie i rozwój głodu narkotykowego wiąże się ściśle z procesem sensytyzacji zachęty. Opisana teoria opisuje też interesująco kierunek rozwoju procesu patologicznego podkreślając ewolucję odrębnych procesów – subiektywnego odczuwania przyjemności, „lubienia” czegoś, od bardziej podświadomego procesu „chcenia” czy „pożądania zachęty”. Proces „chcenia” wzmagany jest w wyniku uczenia asocjacyjnego, w którym bodźce pierwotnie obojętne nabierają wartości nagradzających w wyniku skojarzenia z bodźcem bezwarunkowym nagradzającym, czyli narkotykiem. W miarę utrzymywania się kontaktu z narkotykiem narasta wciąż proces „chcenia” pomimo słabnącego działania nagradzającego, czyli „lubienia” narkotyku.

Teoria sensytyzacji zachęty jest atrakcyjna i przekonująco przedstawia mechanizm uzależnień koncentrując naszą uwagę na zjawisku motywacji. Trzeba jednak zauważyć, że nie wyjaśnia wyczerpująco natury głodu, która według wielu badaczy wynika także z negatywnych procesów przeciwnych, uwarunkowanego zespołu abstynencyjnego i innych mechanizmów [14]. Na uwagę zasługuje fakt, że przebycie nawet wielu epizodów awersyjnych związanych z zespołem odstawienia i innymi efektami kontaktu z narkotykiem ani nie wyzwala od uzależnienia, ani go nie łagodzi.

Opisany mechanizm uzależnienia związany z procesem sensytyzacji zachęty wydaje się mieć wiele cech zbliżonych z proponowaną przez nas koncepcją niewydolności zaspokojenia popędu (dysfunkcji „antynapędu”). Jest chyba jej najbliższy spośród wszystkich wysuwanych dotychczas ogólnych teorii uzależnień. Malejące wartości nagradzające „nagrody pierwotnej” (narkotyku) przy jednoczesnym wzroście pożądania nagrody (a więc apetycyjnej reakcji

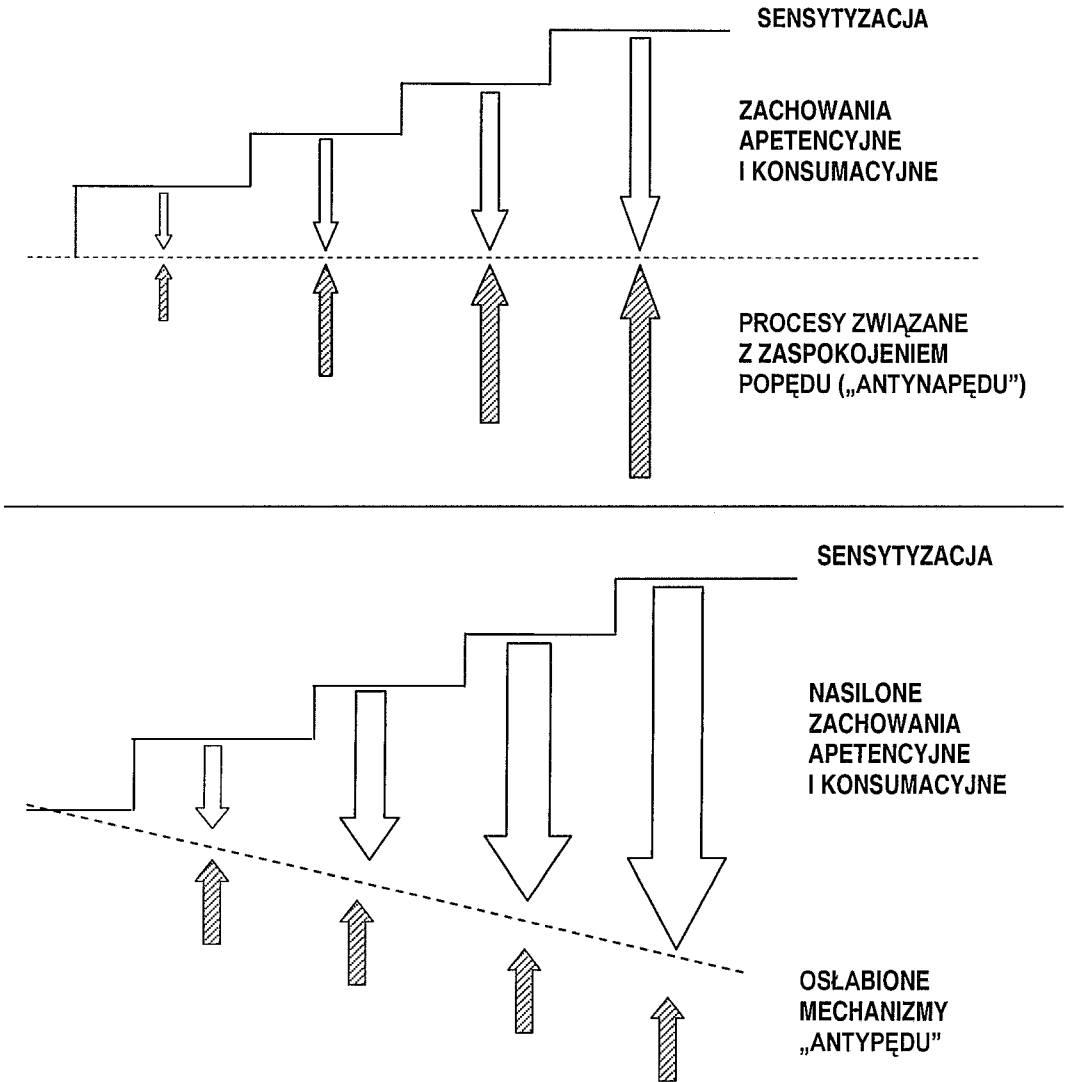
poszukiwania narkotyku) mogą utrudniać osiągnięcie równowagi w zaspokojeniu powstałego popędu. Barwnie opisuje to Orford [24], wg którego uzależnienie winno być rozpatrywane w kategoriach nadmiernego „apetytu”, który „wymyka się z rąk osoby nim dotkniętej”. Z drugiej strony można jednak przenieść punkt ciężkości na proces zaspokojenia popędu i przypuszczać, że to właśnie niemożność jego zaspokojenia (być może wskutek niewydolności przeciwnego mechanizmu określanego jako „antynapęd”) utrzymuje i „napędza” pożądanie nagrody.

Trzeba jednak podkreślić, że uzależnienie wiąże się nie tylko z sensytyzacją stanów „pozytywnych” za jakie uznać można zwiększoną motywację („zachęty”) zdobycia nagrody. Niektórzy badacze podkreślają rolę procesów przeciwnych, a największy rozgłos zyskała wspomniana poprzednio koncepcja „stanów przeciwnych” Solomona i wsp. [29, 30]. Zgodnie z tą propozycją, bodźce bezwarunkowe, nagradzające wzmacniają nie tylko pozytywne stany emocjonalne związane z zachowaniami apetycyjnymi, lecz także wtórne stany przeciwnie, których funkcją jest tłumienie pierwotnej reakcji i przywrócenie homeostazy emocjonalnej i behawioralnej. Te przeciwnie procesy mogą w odniesieniu do powtarzalnej ekspozycji na wiele nagród, szczególnie typu substancji uzależniających, prowadzić do osłabienia pozytywnych stanów emocjonalnych i nasilenia odczuwania stanów negatywnych. Reakcje negatywne stają się z czasem coraz silniejsze, co może tłumaczyć, zgodnie z pierwotną koncepcją Solomona [30], nasilone odczuwanie objawów abstynencyjnych. Problem wydaje się jednak szerszy i konsekwencje stanów przeciwnych rzutować mogą na sam proces zaspokojenia popędu (rys. 3).

Powracając do zagadnienia sensytyzacji „zachęty” i jej skutków, trzeba zauważyć, że włączenie się mechanizmu zaspokojenia

popędu może być zaburzone wskutek utrzymania się poprzedniego zachowania poszukiwawczego i wzmożonej siły motywacyjnej „nagrody uzależniającej”. Dominują

zatem mechanizmy kierujące dążeniem do zdobycia nagrody i zachowania zmierzające do jej uzyskania, co utrudnia zaspokojenie popędu (rys. 3).



Rysunek 3. Sensytyzacja „zachęt” (*incentive sensitisation*) przejawiająca się nasilonym zachowaniem apetycyjnym może prowadzić do zaburzenia równowagi między popędem i jego zaspokojeniem (redukcją) i do zmiany progu nagrody (przyjmując, że redukcja popędu ma aspekt nagradzający, patrz tekst). Część górna rysunku – nieuszkodzony mechanizm „antynapędu” równoważy narastającą sensytyzację. Stan ten może odpowiadać „kontrolowanemu nadużywaniu substancji uzależniającej”. Jeśli mechanizm „antynapędowy” nie równoważy nasilonego popędu (co utrudnia uzyskanie stanu jego zaspokojenia) pojawia się stan utraty kontroli nad zachowaniami apetycyjnymi charakterystyczny dla uzależnienia (dolna część rysunku).

Podkreślenie narastania rozbieżności między siłą nagradzającą substancji uzależniającej (lub generalnie – nagrody) a motywacją i pożądaniem kontaktu z nagrodą nie charakteryzuje wyłącznie teorii „sensytyzacji zachęty” i pojawia się w wielu innych rozważaniach. Podkreśla się często, o czym wspomniałem poprzednio, że osoby uzależnione utrzymują preferencję substancji uzależniających, takich jak alkohol lub kokaina, nawet wówczas, gdy ich bezpośrednia wartość nagradzająca maleje. Sugeruje się także, że długotrwały kontakt ze środkami uzależniającymi prowadzi do deprecjacji wszelkich sygnałów nagradzających, przy czym względna siła nagradzająca narkotyku pozostaje większa. Na tym tle zachowuje on swój przeważający potencjał wzmacniający [24].

Interesujące sugestie wysuwa Brown [8] rozważając psychologię nawrotów w uzależnieniach od niektórych zachowań, takich jak gry hazardowe. Uważa on, że pożądanym przez uzależnionego celem nie jest zdobycie dużej nagrody, lecz utrzymanie subiektywnego stanu pobudzenia.

Utrzymanie stanu „pobudzenia” odnosić się może do dysfunkcji zaspokojenia popędu, zakładając (o czym wspomniano w początkowej części artykułu), że zaspokojenie popędu wygasza odpowiednie zachowanie apetycyjne i umożliwia pojawienie się innych popędów.

Teorie i modele wyjaśniające naturę uzależnienia, mechanizmy przymusu i utraty kontroli nad zachowaniem są wciąż niekompletne, koncentrują się na ogół na istotnych, lecz na ogół cząstkowych elementach zaburzenia. Niewątpliwie i nasz model „dysfunkcji antynapędu” nie wyjaśnia zadowalająco wszystkich elementów uzależnienia, wydaje się jednak, że łączy w logiczną całość wiele z nich poprzez włączenie do rozważań zjawiska zaspokojenia i nasycenia popędu.

## **PRZYPUSZCZALNE NEUROPRZEKAŹNIKOWE MECHANIZMY ZWIĄZANE Z DYSFUNKCJĄ „ANTYNAPĘDU”**

Upośledzeniu funkcji układu dopaminergicznego przypisuje się obecnie duże znaczenie w indukowaniu głodu narkotykowego i stanów dysforycznych związanych z brakiem przewidywanego bodźca nagradzającego. Odnosząc się do roli nagród „pierwotnych”, czyli bodźców bezwarunkowych wzmacniających pozytywnie, zauważyć należy, że wywołują one najsilniej aktywację neuronów dopaminergicznych wówczas, gdy pojawiają się niespodziewanie i są nowe w określonej sytuacji. Jeśli są przewidywane, czyli podlegają uprzedniemu uwarunkowaniu i są zapowiadane przez sygnały warunkowe, pobudzenie neuronów dopaminergicznych może się nie pojawić. W sytuacji, gdy przewidywana nagroda się nie pojawi dochodzi do zmniejszenia aktywności układu dopaminergicznego [28]. Zjawisko to może wiązać się z anhedonią i dysforią występującą w tej sytuacji i nawiązuje do mechanizmu powstawania głodu narkotyku. Zgodnie z koncepcją deficytu dopaminowego, opartej na badaniach nad środkami psychostymulującymi [10], zaprzestanie przyjmowania tych środków skutkuje spadkiem stężenia dopaminy, co z kolei indukuje dysfориę i głód narkotyku. Zjawisko to wydaje się mieć jednak charakter bardziej uniwersalny. Stosując metodę mikrodializy stwierdzono, że u zwierząt uzależnionych od morfiny, kokainy lub alkoholu obserwowano spadek uwalniania dopaminy w układzie mezolimbicznym w okresie abstynencji [26]. Odnosząc to zjawisko do proponowanej przeze mnie hipotezy dysfunkcji „antynapędu” można sądzić, że zmniejszenie aktywności dopaminergicznej utrudnia uzyskanie stanu satysfakcji, która z założenia jest oczywistym przeciwieństwem dysforyi i anhedonii.

Warto również przytoczyć wyniki badań wskazujące, że w zespole abstynencyjnym osłabieniu ulega reakcja samodrażnienia mózgu (*intracranial self-stimulation*), co tłumaczy się stanem dysfunkcji układu nagrody [21]. Wynik ten może wskazywać na osłabienie reakcji apetycyjnej, a więc poszukiwania nagrody (przejawiającego się naciskaniem na dźwignię włączającą bodźce elektryczne). Można do jednak tłumaczyć różnymi czynnikami, łącznie z upośledzeniem możliwości wykonywania reakcji instrumentalnej.

Neuronalne, a szczególnie neuroprzekaznikowe podłoże postulowanego zjawiska dysfunkcji „antynapędu” stanowić może interesujący przedmiot poszukiwań i rozważań. Biorąc pod uwagę naturę „antynapędu” jako procesu przeciwstawnego w stosunku do zachowań popędowych, spodziewać się można, że w nasyceniu popędu (stan „antynapędu”) przeważają mechanizmy hamujące. Są one na poziomie neurotransmisji realizowane przez neuroprzekazniki związane z hamowaniem funkcji neuronów (np. GABA, glicyna i opioidy). Dysfunkcja „antynapędu” wiązałaby się zatem z upośledzeniem oddziaływań tych substancji przekazywanych i z przewagą przekazywania pobudzającego (aminokwasy pobudzające, katecholaminy). Taka konstelacja zaburzeń wydaje się charakteryzować stany zwiększonej impulsywności i emocjonalności oraz upośledzenia procesu habituacji. Warto zauważyć, że zaburzenia te często wymienia się w kontekście mechanizmów prowadzących do rozwoju uzależnienia [1, 9].

Wspomniane procesy przeciwstawne adaptacyjne nasilające stany awersyjne także mogą wpływać negatywnie na uzyskanie stanu równowagi między popędem i „antynapędem”. Niektóre nowsze badania przybliżyły nieco wiedzę o przypuszczalnym neuronalnym podłożu takich oddziaływań awersyjnych. Na uwagę zasługuje zjawisko związane z długotrwałą ekspozycją na środki psychostymulujące, polegające na wzroście

aktywności układu prodynorfinowego [36]. Peptydy opioidowe pochodzące z prodynorfiny (np. dynorfina i alfa-neoendorfina) mogą osłabiać uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbicznym, co prowadzi do efektu awersyjnego. Mechanizm ten może zatem przyczyniać się do upośledzenia zaspokojenia popędu wskutek utrzymującego się odczucia negatywnego.

## PODSUMOWANIE

Proponowana przez nas hipoteza „deficytu antynapędu” nawiązuje do dawnej koncepcji „antynapędów” jako stanów przeciwstawnych w stosunku do popędów (napędów) [17]. Pomijając sprawę kontrowersyjnej nazwy, można przypuszczać, że uszkodzenie mechanizmu zaspokojenia popędu i związane z tym konsekwencje w sferze motywacyjnej, mogą ułatwić zrozumienie wielu charakterystycznych zjawisk cechujących uzależnienia. Procesy i mechanizmy prowadzące do uszkodzenia „antynapędu” są w chwili obecnej trudne do jednoznacznego określenia. Mogą być związane np. z takimi zaburzeniami i reakcjami jak nadmierna impulsywność, zaburzenia lękowe, jak też wywołaną psychoaktywnym środkiem uzależniającym sensytyzacją „zachęt” bądź rozwijaniem się awersyjnych procesów „przeciwstawnych”. Hipoteza nasza tłumaczy, przynajmniej w pewnej mierze, podstawową cechę uzależnień, jaką jest utrata kontroli nad dążeniem do kontaktu z substancją uzależniającą. Upośledzenie „antynapędu” tłumaczy zatem takie zjawiska, jak: natrętne utrzymywanie się czynności apetycyjnych i utrudnione włączenie się innych (niż powiązanych z substancją uzależniającą) popędów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Altman J, Everitt BJ, 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* 1966; 125: 285-345.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> Edition. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
  3. Beck J. Measuring of the postcopulatory departure in male rats. *Acta Neurobiol Exp* 1997; 57: 255-8.
  4. Beck J, Bialy M, Kostowski W. Effects of D-1 receptor agonist SKF 38393 on postcopulatory departure in male rats. *Physiol Behav* 2001 (w druku).
  5. Benninger R, Rolfe NG. Dopamine D-1-like receptor agonists impairs responding for conditioned reward in rats. *Behav Pharmacol* 1995; 6: 9.
  6. Bindra D. The interrelated mechanisms of reinforcement and motivation and the nature of their influence on behaviour. W: Levine D, red. *Nebraska Symposium on Motivation*. Nebraska: Nebraska Univ. Press; 1969.
  7. Bindra D. A motivational view of learning performance, and behaviour modification. *Psychol Rev* 1974; 81: 199-213.
  8. Brown RIF. Problem nawrotów z perspektywy uzależnień od gier hazardowych. W: Gossop M, red. *Nawroty w uzależnieniach*. Tłum. polskie. Warszawa: PARPA; 1997: 94-5.
  9. Ciccocioppo R. The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34: 244-53.
  10. Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 469-77.
  11. DiChiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacology* 1999; 375: 13-30.
  12. 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; 375: 13-30.
  13. Geier A, Mucha RF, Pauli P. Appetitive nature of drug cues confirmed with physiological measures in a model using pictures of smoking. *Psychopharmacology* 2000; 150: 283-91.
  14. Gossop M, red. *Nawroty w uzależnieniach*. Tłum. polskie. Warszawa: PARPA; 1997.
  15. Hull CL. *Principles of Behavior*. New York: Appleton Ltd; 1963.
  16. Kalivas PW. Interaction between dopamine and excitatory aminoacids in behavioural sensitisation to psychostimulants. *Drug Alc Dependence* 1995; 37: 95-100.
  17. Konorski J. *Integracyjna działalność mózgu*. Warszawa: PWN; 1969: 46-60.
  18. Koob GF, LeMoal M. Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97-129.
  19. Kostowski W. Dopamina a mechanizmy nagrody i rozwój uzależnień: Fakty i hipotezy. *Alkoholizm i Narkomania* 2000; 13: 189-212.
  20. Kostowski W. Dysfunkcja mechanizmu „antynapędu”: mechanizm powstawania uzależnień? *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 14: 175-83.
  21. Leith NJ, Barret RJ. Amphetamine and reward system: Evidence for tolerance and post-drug depression. *Psychopharmacology* 1976; 46: 19-25.
  22. Miller NE. Some reflections of the law on effect produce an new alternative to drive reduction. W: Jones MR, red. *Nebraska Symposium on Motivation*. Nebraska: Nebraska University Press; 1963: 60-5.
  23. Nesse R, Berridge KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-6.
  24. Orford J. *Excessive Appetites: A Psychological View of Addictions*. Chicester: Wiley; 1985.
  25. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive sensitisation theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 274-91.
  26. Rosetti ZL, Hm Maiden Y, Gessa GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release. A common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 221: 227-34.

27. Sadowski B, Chmurzyński J. Biologiczne mechanizmy zachowania. Warszawa: PWN; 1989; 358-60.
28. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 191-7.
29. Solomon RL. The opponent-process theory of acquired motivation: the cost of pleasure and the benefits of pain. *Am Psychologist* 1980; 35: 691-712.
30. Solomon R, Corbit JD. An opponent process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 1974; 81: 119-45.
31. Spragg SD. Morphine addiction in chimpanzees. *Comp Psychol Monogr* 1940; 15: 1-132.
32. Stolerman I, Mirza N, Shoaib M. Nicotine psychopharmacology: addiction, cognition and neuroadaptation. *Med Res Rev* 1995; 15: 47-51.
33. Sutton M, Beninger R. Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D-1-like dopamine receptor. *Psychopharmacology* 1999; 144: 95-110.
34. Thorndike EL. *Animal Intelligence*. New York: The Macmillan Co; 1911.
35. Tinbergen N. *The Study of Instinct*. Oxford: Clarendon Press; 1955.
36. 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. *Neurosci* 1998; 85: 1051-9.
37. Vetulani J. Uzależnienia lekowe: Mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii. *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 14: 13-58.
38. Wise RA, Rompre PR. Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychol* 1989; 40: 191-225.

*Adres: Prof. Wojciech Kostowski,  
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii,  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*