Uloga sustava nagrade u razvoju ovisnosti

Hajnić, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:716679

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

ULOGA SUSTAVA NAGRADE U RAZVOJU OVISNOSTI

(The role of reward system in development of addction)

SEMINARSKI RAD

Matea Hajnić
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: doc.dr. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2009.

SADRŽAJ

1 UVOD 3
2 SUSTAV NAGRADE 4
2.1 SUSTAV NAGRADE - ANATOMSKI OPIS 4
2.2 SUSTAV NAGRADE – FIZIOLOŠKI OPIS I ULOGA DOPAMINA KAO GLAVNOG NEUROTRANSMITERA 5
2.3 SUSTAV NAGRADE – MOLEKULARNI OPIS 6
3 MOTIVACIJA 9
4 TEORIJA KONDICIONIRANJA PREMA OPERANDU 9
5 POJAM OVISNOSTI I POVEZANOST S UŽITKOM 11
5.1 TEORIJA O OVISNOSTI 13
6 ZAKLJUČAK 14
7 LITERATURA 15
8 SAŽETAK 16
9 SUMMARY 16

1 UVOD

Sustav nagrade je biološki mehanizam koji upravlja ponašanjem jedinke. Uz njega se kod ljudi veže i užitak kao subjektivan doživljaj. Ovaj sustav je važan za opstanak jedinke. Pomoću istovjetnog mehanizma droge preuzimaju kontrolu nad organizmom. Mnogo je podjela ovisnosti, a ovo je jedna od njih koja se temelji na vrsti podražaja koji je razvija:

1. OVISNOST O DROGAMA – prva asocijacija na ovisnost je ona o drogama. Ovisnost se može razviti o ilegalnim, ali također i medicinskim drogama. Manifestira se u obliku fizičke i psihičke ovisnosti, no o samoj drogi ovisi do kojeg će oblika doći.
2. OVISNOST O ALKOHOLU – odnosi se na konzumiranje prekomjerne količine alkohola koje je društveno prihvaćeno. Popraćena je osjećajem želje i ustezanja.
3. OVISNOST O HRANI – ne tako tipična ovisnost, no izaziva jednake učinke kao prije navedene ovisnosti. Također dolazi do promjene na neurološkoj razini u mozgu. Najčešće se razvija ovisnost o namirnicama bogatim šećerom i masnoćama.
4. DRUGE OVISNOSTI – uz ovisnosti o drogi, alkoholu i hrani, moguće su i one o kockanju, seksu, video igricama, internetu i dr. Sve navedene radnje ne smatraju se ovisnošću sve dok ne počinju ometati radnje u svakodnevnom životu (zadovoljavanje osnovnih ljudskih potreba i socijalnih kontakata).

2 SUSTAV NAGRADE

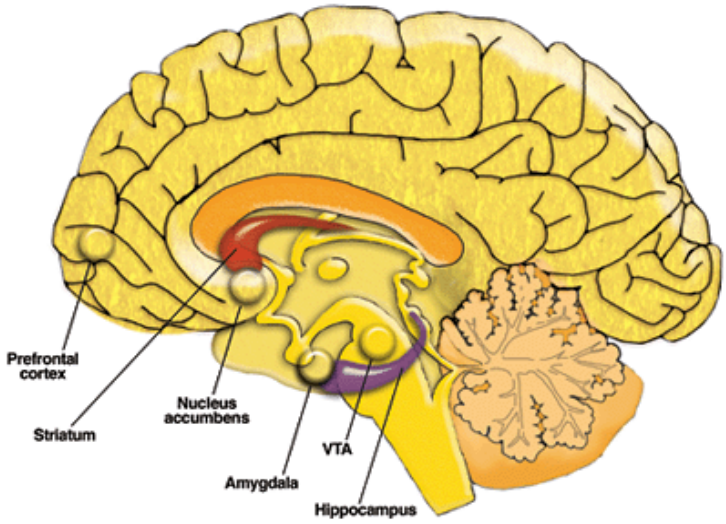
Biološki mehanizam koji kontrolira ponašanje motivirano događajima koji se kod ljudi povezuju s užitkom naziva se sustav nagrade. Evolucijski se razvio da jedinci osigura opstanak i produljenje vrste. Svojim mehanizmom usmjerava ponašanje jedinke prema radnjama koje su povezene s konzumiranjem hrane i pića te reprodukcijom. Sustav nagrade je aktivan prilikom normalnog života i usmjeravanja svakidašnjeg ponašanja kroz događaje povezane sa zadovoljstvom (užitkom). Užitak je subjektivan fenomen (doživljaj) sustava nagrade. Znanstvenici ga definiraju kao ″stanje osjećaja sreće i zadovoljstva koje nastaje kao posljedica iskustava/ doživljaja u kojem pojedinac uživa″ (Esch, Stefano, 2004). Neki užitku pridaju esencijalni utjecaj na ponašanje, dok drugi efekt užitka smatraju irelevantnim (http://wings.buffalo.edu/aru/ARUreport01.htm). No motivacijski efekt sustava nagrade na ponašanje prihvaćen je od obiju strana.

2.1 SUSTAV NAGRADE - ANATOMSKI OPIS

Anatomsku pozadinu sustav nagrade dijeli s limbičkim sustavom. Strukture koje su im zajedničke u središnjem živčanom sustavu su: prefrontalni i orbitofrontalni korteks, cingulatni girus, amigdala, hipokampus i *nucleus accumbens*. Ventralno tagmentalno područje (VTA) se ističe svojom ulogom u motivacijskom sustavu i sustavu nagrade. Živčane stanice iz područja VTA povezane su s dijelom mozga *basal forebrain* (sa strukturom *nucleus accumbens*) preko dopaminergične veze (Ecsh, Stefano, 2004). Glavni neurotransmiter ove veze je dopamin. Uz dopamin, ne smije se zanemariti i utjecaj ostalih neurotransmitera: opioidnih peptida, GABA, glutamata, serotonina i hormona stresa (Esch, Stefano, 2004; Koob, Nestler, 1997).

Amigdala je posebno važna jer pomaže u procjeni je li neki događaj ugodan ili nepovoljan (neugodan) za organizam. Također je zaslužna za osjećaj ugode koji se često povezuje s opuštanjem. Opuštanje nastaje zahvaljujući mnogobrojnim receptorima za GABA (eng. *gamma-aminobutyric acid*) koji su se smjestili na membrani amigdale. GABA djeluje inhibitorno na gore spomenute receptore i dolazi do opuštanja. Ovo se svojstvo koristi u alternativnoj medicini (akupunktura). Hipokampus je zadužen za pamćenje događaja – sjećanje. Važno je da se zapamti kad, gdje i s kim je došlo do nekog događaja. Frontalni korteks obrađuje podatke koje dobiva od ostalih struktura limbičkog sustava i određuje kakav

će biti konačan rezultat – ponašanje. Veza VTA-*nucleus accumbens* (mezolimbičko – dopaminski sustav, Slika 1.) na kraju cijelog mehanizma djeluje kao ″mjereći aparat″ užitka te prenosi poruku ostalim strukturama u mozgu o jačini primljene nagrade (Esch, Stefano, 2004).

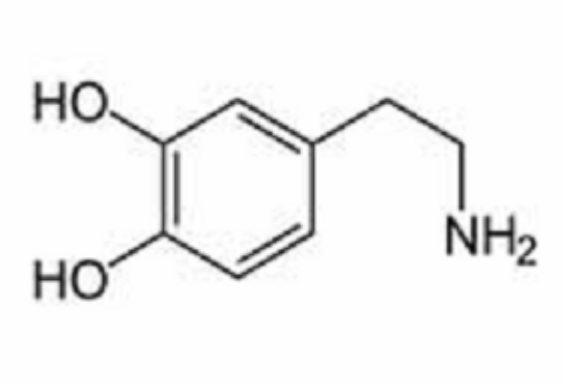


Slika 1. Mezolimbičko-dopaminski sustav u mozgu – prefrontalni korteks, *nucleus accumbens*, VTA, amigdala i hipokampus. (http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh314/310-339.htm)

2.2 SUSTAV NAGRADE – FIZIOLOŠKI OPIS I ULOGA DOPAMINA KAO GLAVNOG NEUROTRANSMITERA

Dopamin, jedan od najistraženijih neurotransmitera, po kemijskom sastavu je fenetilamin (Slika 2.). Kao neurotransmiter aktivira 5 tipova receptora: D1, D2, D3, D4 i D5. Prema dopaminskoj hipotezi zaslužan je za neurobiološke mehanizme povezane s ovisnošću, užitkom i sustavom nagrade te također utječe i na regulaciju motivacije. No, još nisu otkriveni točni putevi u središnjem živčanom sustavu koji uzrokuju užitak. Za regulaciju motivacije važan je mezolimbički put dopamina. Mezolimbički put se temelji na sljedećem mehanizmu: pobuđena živčana stanica u VTA području prenosi električni signal na stanice u *nucleus accumbensu*. Putujući električni signal u sinapsi između aksona stanica VTA i *nucleus accumbensa* uzrokuje otpuštanje dopamina. Iz sinaptičke pukotine dopamin ″putuje″ prema receptorima u *nucleus accumbensu* i prenosi signal. Nakon što je signal prenesen, aksoni VTA stanica sakupljaju dopamin i ″recikliraju″ ga za ponovnu upotrebu. To je ujedno jedan od puteva dopamina u mozgu na kojima je najizraženiji utjecaj droga. Uzimanjem droge povećava se naglo koncentracija dopamina u području *nucleus accumbensa*. Do oslobađanja

dopamina dolazi iz neurona u VTA području. Neke od droga djeluju (kokain) tako da onesposobljavaju primarno transportere dopamina koji vraćaju dopamin u aksonske završetke VTA stanica. Na taj način dopamin se zadržava u pukotini i duže vrijeme stimulira stanice *nucleus accumbensa*. Za razliku od kokaina, heroin i opijati djeluju tako da se vežu na neurone u VTA području i inhibiraju njihovu funkciju. Neki od opijata mogu također i izravno djelovati na stanice *nucleus accumbensa* (http://mysite.verizon.net/res0im1v/donettesteelepsychology/id40.html).



Slika 2. Kemijska struktura dopmaina
(http://wikipremed.com/image_science_archive_th/040703_th/367550_230px-Dopamin_-_Dopamine.svg_68.jpg)

2.3 SUSTAV NAGRADE – MOLEKULARNI OPIS

Mnogobrojne su pretpostavke bile postavljene o načinu djelovanja droge na mezolimbičko-dopaminski sustav. Većina je pretpostavljala da dolazi do povećanja broja receptora na membrani neurona *nucleus accumbensa* ili do povećane proizvodnje neurotransmitera dopamina. Daljnim istraživanjima sustava nagrade ove su pretpostavke opovrgnute i dokazano je da dolazi do promjene u postreceptorskom putu (sekundarni glasnici unutar stanice te ekspresija gena).

Sustav nagrade istražuje se na životinjskim modelima jer oni vjerno prikazuju stanje u ljudskom tijelu. Jedini siguran način njegove aktivacije u životinja je stimulacija mezolimbičko-dopaminskog sustava putem droge (kemijski podražaj je nužan). U sljedećem slučaju sustav je aktiviran kokainom te su i promjene u sustavu nagrade pod njegovim utjecajem.

Kako djeluje kokain na molekularnoj razini na mezolimbičko-dopaminski sustav?

Mezolimbičko-dopaminski sustav aktivira se preko sekundarnog staničnog prenositelja – G proteina. G protein posjeduje više podjedinica. Ovisnost o kokainu (kronična) smanjuje broj $G_{i\alpha}$ i $G_{o\alpha}$ podjedinica te povećava broj enzima adenilat ciklaze i cAMP-protein ovisne kinaze u stanici. Do ovoga dolazi jer D1 - dopaminergični receptori (jedna od skupine receptora za dopamin) pokazuju svojstvo supersenzitivnosti (ispitivano agonistima za dopamin). Uslijed supersenzitivnosti ne dolazi do promjene broja receptora već sekundarnog staničnog puta. Poznato je da D1 receptori djeluju preko G proteina (sekundarnog staničnog prenositelja) te cAMP. Sljedeći korak puta je fosforilacija MCRPP (eng. *morphine- and cocaine-regulated phosphoproteins*) proteina cAMP ovisnom kinazom. TH (eng. *tyrosine hydroxylase*) je jedan od MCRPP proteina. U području VTA fosforilacija TH proteina je povećana, ali zbog povećanog broja aktivnih kinaza, dok je u drugim područjima dopaminergičnog sustava broj TH fosforiliranih proteina smanjen bez promjene broja aktivnih kinaza. Smanjenom fosorilacijom proteina TH dolazi do smanjene sinteze dopamina (kod kronične ovisnosti) u dopaminergičnom području.

Uz TH protein u MCRPP obitelji važni su i neurofilamenti: NF-H (eng. *high* M_r), NF-M (eng. *medium* M_r), NF-L (eng. *low* M_r) i α-interneksin (NF-66) koji su mnogo zastupljeniji u području VTA u odnosu na druge dijelove mozelimbičko-dopaminskog sustava. Kokain izaziva smanjenje njihova broja, ali povećava stupanj fosforilacije u VTA području. Djelovanje kokaina na MCRPP proteine i cAMP te G protein je prostorno i vremenski ograničeno. Sve gore navedene stanične promjene dovode do učestalije aktivnosti živčanih stanica, odnosno do njihova češćih ″okidanja″ (Nestler, 1992).

Kokain osim što utječe na promjenu sekundarnih prenositelja te na njihovu fosforilaciju, zaslužan je i za dugotrajniju promjenu u ekspresiji gena. Pri akutnoj ovisnosti dokazano je da kokain inducira ekspresiju gena c-*fos* i c-*jun* i mnoge druge rane gene u mezolimbičko-dopaminskom sustavu. Proteini Fos i Jun stvaraju dimere te se vežu na specifična vezna mjesta AP-1 na molekuli DNA pri akutnoj ovisnosti. Pri kroničnoj ovisnosti smanjuje se ekspresija transkripcijskih faktora Fos i Jun, ali se povećava afinitet veznog mjesta AP-1 za druge transkripcijske faktore. Kao posljedica stvaranja novog kompleksa - transkripcijski faktor i AP-1, dolazi do promjene u ekspresiji gena, što naposljetku dovodi i do promjene u broju cAMP i G proteina (Nestler, 1992).

Dosadašnja istraživanja nisu utvrdila kako točno sustav nagrade djeluje u razvoju ovisnosti, pa tako ni sam mehanizam sustava nagrade nije do kraja razjašnjen. Neke od pretpostavki upućuju da dopamin utječe na efikasnost sustava nagrade u mezolimbičko-

dopaminskom sustavu preko moduliranja precesa u sinapsi. Za moduliranje su zaslužni gore navedeni D1 receptori koji utječu na sekundarne prenositelje (cAMP i G protein) unutar stanice. Ta promjena smatra se jednom od ključnih u razlici između sustava nagrade pod utjecajem droge i normalnog fiziološkog stanja (Nestler, 1992).

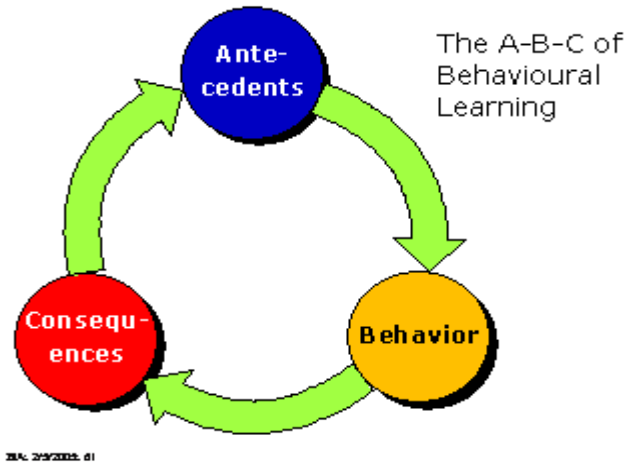
3 MOTIVACIJA

Motivacija se može podijeliti u dvije osnovne kategorije: apetitivnu i averzivnu. Apetitivna motivacija usmjerava ponašanje jedinke prema ciljevima koji su za nju hedonistički povoljni (uzimanje hrane, utaživanje žeđi, seks, ali i rekreativno uzimanje droge). Sustav nagrade povezuje se s apetitivnom motivacijom. Tako nakon obroka ili seksualnog čina bilježimo stanje euforije jer dolazi do aktivacije sustava nagrade, a kod ljudi se javlja i subjektivan utisak–užitak. Za razliku od apetitivne, averzivna motivacija usmjerava jedinku od stanja koja su za nju hedonistički nepovoljna (sve vrste boli, hladnoća i dr.).

4 TEORIJA KONDICIONIRANJA PREMA OPERANDU

Biheviorist ili predstavnici teorije kondicioniranja prema operandu (eng. *operant conditioning theory*) odbacuju ideju da subjektivan doživljaj ima ikakvu kritičnu ulogu u određivanju ponašanja. Prema njima tri su fundamentalna mehanizma koja upravljaju ponašanjem:

- Pozitivan poticaj (pojačavanje)
- Negativan poticaj (pojačavanje)
- Kazna



Slika 3. Grafički prikaz mehanizma pozitivnog poticaja. Slika prikazuje utjecaj podražja na ponašanje koje mu je prethodilo (antecedent = prijašnje stanje; behavior = ponašanje; consequences = novonastalo stanje potaknuto podražajem).
(http://www.learningandteaching.info/learning/behaviour.htm)

Pozitivan poticaj se odnosi na efekt koji određeni podražaj ima na ponašanje koje mu prethodi (Slika 3.). Povezuje se sa sustavom nagrade te ih se čak i izjednačuje. Ako je podražaj koji slijedi apetitivan (pogodan organizmu), tada će i ponašanje koje mu je prethodilo postati frekventnije. Podražaj je najučinkovitiji ako do njega dođe odmah nakon određene radnje u ponašanju (zato ovisnici preferiraju heroin pred morfijem, ne zato što su dva navedena spoja različita, već je heroin bolje topiv u lipidima pa lakše prelazi krvno-moždanu barijeru te brže izaziva željeni efekt). Gore navedena tvrdnja je potvrđena sljedećim eksperimentom. Pred gladne štakore postavljena su dva moguća puta. Jedan od puteva koji vodi prema trenutnom dobivanju hrane, ali u manjoj količini. A drugi prema obilnijoj količini, ali s naglaskom na odgodi dobivanja. Rezultat je da štakori daju prednost prvoj mogućnosti iako bi druga bila povoljnija, odnosno vrijeme dobivanja hrane je kritičnije od same količine. Jednako tako postupaju i ovisnici, dajući prednost drogi s kraćim vremenskim periodom potrebnim za njeno djelovanje (Carlson, 2001). Ovo se javlja zbog načina na koji ljudi usvajaju nova znanja. Instrumentalno kondicioniranje temelji se na principu akcije i reakcije, potrebno je izvesti neku radnju da bi se dobio povratni odgovor. Ishod reakcije nas uči trebamo li ponoviti određeno ponašanje ili ne. Pokus sa gladnim štakorima potvrđuje pravilo instrumentalnog kondicioniranja. Štakori su stavljeni u kavez sa posebnom hranilicom. Da bi štakor primio hranu, prethodno mora pritisnuti polugu na hranilici. Pritiskanjem poluge, štakor prima hranu. U ovom primjeru hrana je apetitivan podražaj za gladnog štakora, a pritiskanje poluge ponašanje (radnja) koje je prethodilo podražaju. Ono što se u ovom slučaju događa je da apetitivan podražaj aktivira mehanizam pojačavanja u mozgu koji onda povećava vjerojatnost ponavljanja zadnje reakcije/ ponašanja (Carlson, 2001). Na neurološkoj razini dolazi do otpuštanja dopamina u području *nucleus accumbensa*. Otpuštanje dopamina za poticaj (bio on negativan ili pozitivan) je nužno, ali ne i dovoljno. U zadnje vrijeme se napominje i uloga endogenih opioida za postizanje efekta pojačavanja (Carlson, 2001).

Uz pozitivni poticaj, tu je i negativni. Negativni poticaj definira ponašanje koje smanjuje ili u potpunosti spriječava utjecaj averzivnog (neugodnog) podražaja. To ponašanje će jednako kao i kod pozitivnog poticaja biti ponavljano. Razlika je što kod pozitivnog poticaja ponašanje prethodi podražaju, a kod negativnog ono se javlja nakon podražaja. Negativni poticaj se razlikuje od kazne prema načinu konačnog utjecaja na ponašanje. U oba slučaja je prisutan averzivni podražaj, ali kod kazne ponašanje koje prethodi se pokušava suprimirati, a kod negativnog poticaja pojačati/ ponoviti. Primjer negativnog poticaja je neugodan podražaj (ustezanje) koji se javlja kod ovisnika. Uzimanjem droge (ponašanje koje je uslijedilo nakon

podražaja), ovisnik smanjuje neugodan podražaj i procesom negativnog poticaja pojačava ovisnost.

5 POJAM OVISNOSTI I POVEZANOST S UŽITKOM

Ovisnost je impluzivno ponašanje kod kojeg je smanjena kontrola nad unošenjem droge. Mnogi simptomi karakteriziraju ovisnost, neki od njih su: tolerancija, ustezanje, stalna želja ili nemogućnost smanjivanja unosa droge, korištenje droge u prekomjerenim količinama, smanjen socijalan kontakt radi uzimanja droge, i dr. Da bi se osoba smatrala ovisnikom, bar tri od gore navedena simptoma moraju biti zadovoljena (Koob, Nestler, 1997).

Ovisost se također definira i kao sindrom u kojem je droga preuzela kontrolu nad ponašanjem. U stanju ovisnosti sustav nagrade je aktivan, ali uobičajena (normalna) ″nagrada″ ga više ne može aktivirati. Za ovo stanje uvodi se pojam motivacijske toksičnosti (eng. *motivational toxicity*). Motivacijska toksičnost je stanje pri kojem normalna ″nagrada″ više ne može motivirati organizam. To je izraženo kod ovisnika i očituje se kroz nezainteresiranost za karijeru, seks, imovinsko stanje, a s povećanom angažiranošću za uzimanjem droge. Kako dolazi do stanja motivacijske toksičnosti? Odmah nakon konzumiranja droge dolazi do stanja euforije i pojačanog užitka (za to su zaslužni produžena amigdala i VTA). Zatim dolazi do pojačane aktivnosti *nucleus accumbensa* što dovodi do stanja žudnje (eng. *craving*). Kako osjećaj euforije opada, tako proporcionalno osjećaj žudnje raste. Izlaganjem tijela drogi, dolazi postupno do stanja tolerancije, koje je odgovor tijela na izbacivanje iz homeostaze te predstavlja mehanizam utišavanja sustava nagrade od samog tijela. Tolerancija izaziva još jači osjećaj žudnje koji jedino dodatno konzumiranje droge može utišati, jer je stanje sustava nagrade poremećeno i ne zadovoljava potrebe tijela. Nakon stanja ustezanja, ne znači da će se tijelo vratiti na početno stanje, jer kao posljedica ostaje senzitizacija. Do senzitizacije dolazi zbog prisutnosti transkripcijskog faktora CREB (eng. *cAMP reponse element-binding protein*). Prilikom uzimanja droge dolazi do povećane koncentracije dopamina u području *nucleus accumbensa*, s kojima se proporcionalno povećava rad dopamin-odgovarajućih stanica koje povećavaju koncentraciju cAMP (aktivira se CREB). Aktivirani CREB aktivira ekspresiju gena za proteine koji suprimiraju sustav nagrade (inducira se tolerancija). Dinorfin je jedan od CREB ovisnih proteina, s efektom opijuma, koji se sintetizira u *nucleus accumbensu* i aktivira negativnu povratnu spregu tako što djeluje inhibitorno na VTA. Kako se povećava koncentracija dinorfina, dolazi do povećanog stanja ovisnosti jer događaji koji su

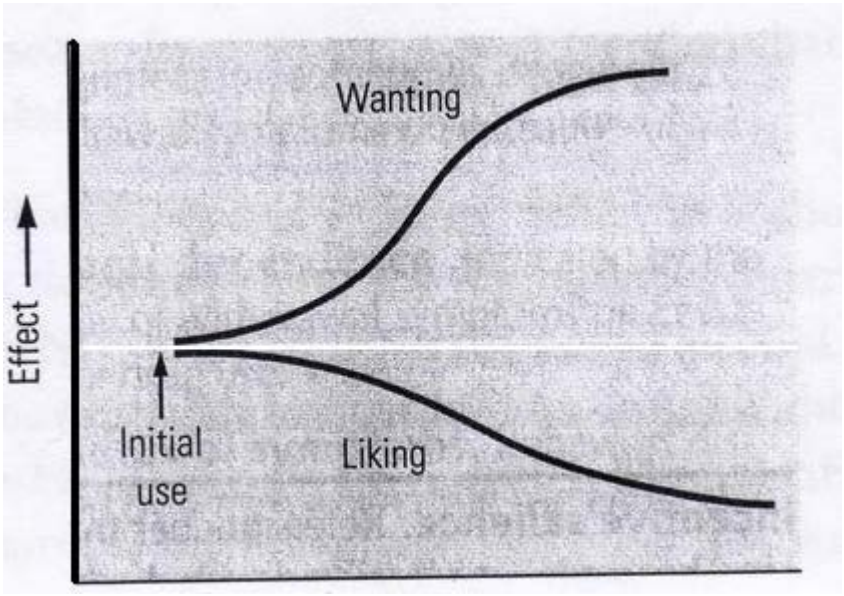
prije izazivali stanje ugode sad više nisu dovoljno jaki da izazovu željeni efekt. Nakon prestanka uzimanja droge, CREB vrlo brzo nestaje, ali osim dinorfina u području *nucleus accumbensa* se oslobađa dodatni transkripcijski faktor – Delta FosB koji je zaslužan za stvaranje ovisnosti.

Utjecaj droge na ponašanje organizma ovisi o količini, trajanju, učestalosti uzimanja te o vrsti droge. Različit efekt postižu psihomotorne droge (npr.:amfetamin, kokain) od opijata (npr.: heroin, morfij). Osim o vrsti i načinu uzimanja droge, utjecaj droge također ovisi i o osobnosti, socijalnom statusu te genetičkoj podlozi. Ovisnost ne izazivaju samo kemijski stimulansi, npr. moguća je ovisnost i o kockanju koja se nimalo ne razlikuje na neurološkoj razini od navedene ovisnosti o kemijskim stimulansima. Također ovisnosti se razlikuju na osnovi razine na koju djeluju, fizičkoj i psihičkoj. Primjer fizičke ovisnosti je ovisnost o heroinu. Dugo se držalo da je ovo jedini tip ovisnosti. Karakteristike ovog tipa su stvaranje tolerancije i stanja ustezanja. Pojam tolerancije je uveo znanstvenik Himmelsbach 1943. godine te ju je definirao kao pokušaj mozga da kompenzira poremećaj homeostaze uzrokovano kemijskim stimulansom. Istraživanja su dokazala da postoje dva tipa kompezatornih sustava. Prvi se zasniva na mehanizmu smanjivanja utjecaja droge desenzitizacijom. Drugi tip kompezatornog sustava se temelji na klasičnom kondicioniranju-učenju (najpoznatiji primjer ovog tipa učenja je Pavlovljev eksperiment s psom i povezivanje zvuka s hranom). Tako kod ovisnika o heroinu prilikom uzimanja droge dolazi do povezivanja samog postupka uzimanja droge s priborom i prostorom. Nakon nekog vremena sam pribor ili prostor (placebo učinak) mogu izazvati u pojedincu aktivaciju kompezatornog sustava koji se očituje kroz stanje ustezanja – simptomi suprotni od početne euforije. Proveden je zanimljiv pokus kako bi se pokazao utjecaj placebo učinka. Štakori s razvijenom ovisnošću podijeljeni su u dvije skupine. Jedna skupina je zadržana u poznatim uvjetima, dok je druga stavljena u potpuno nov životni prostor. Dvjema skupinama se davala jednaka količina droge, ali u povećanoj dozi u odnosu na onu koju su prethodno primali. Skupina koja se nalazila u poznatim uvjetima je preživjela zbog aktivacije kompezatornog sustava koji su jedinke razvile klasičnim kondicioniranjem. Jedinke u novoj okolini nisu preživjele jer nije došlo do aktivacije kompezatornog sustava (Carlson, 2001).

Stanje ustezanja se opisuje kao stanje suprotno euforiji te se javlja nakon konzumiranja droge. Do stanja ustezanja ne dolazi uvijek, klasičan primjer za to je u ovisnika o kokainu. Kokain stvara ovisnost na psihičkoj razini, a ne na fizičkoj. Do stanja ustezanja dolazi kad se naruši homeostaza sustava nagrade, odnosno dolazi do funkcionalne neurotoksičnosti *(*eng. *functional neurotoxicity).*

5.1 TEORIJA O OVISNOSTI

Jedna od danas prihvaćenih teorija o ovisnosti je i ¨Wanting and liking teorija (eng. *Incentive- sensitization teory*) (Kolb B, Whishaw IQ, 2001). Prema njoj javljaju se dva osnovna osjećaja, želja (wanting) i sviđanje (liking). Prema spomenutoj teoriji postoji jedno inicijalno stanje, u kojem su osjećaji želje i sviđanja na osnovnoj/ bazalnoj razini. Postupno dolazi do ovisnosti. Na početku sviđanje je izraženije (javlja se ugoda/užitak kao posljedica sustava nagrade), no postupno s kontinuiranim uzimanjem opijata postaje izraženija želja (Slika 4.). Na neurološkoj razini ova teorija još nije do kraja razjašnjena. Pretpostavlja se da su za sviđanje zaduženi opioidni neuroni, a za želju dopaminski sustav. Teorija ˝Wanting and liking˝ može se proširiti i na objašnjenje o prekomjernim potrebama za seksualnom aktivnošću, hranom i sportom, gdje do izražaja dolazi želja, a često izostaje sviđanje.



Slika 4. Grafički prikaz *wanting and liking therory,* (wanting = želja; liking = sviđanje).
(Kolb B, Whishaw IQ, 2001)

6 ZAKLJUČAK

Ovisnosti predstavljaju svaki dan sve veću boljku današnjem društvu i jedino stvarno rješenje su istraživanja sustava nagrade i načina na koji droge djeluju na njega. Istraživanja su pokazala nemogućnost razvoja ovisnosti u životinjskih modela, ako je struktura VTA-*nucleus accumbens* oštećena. Rezultati gore navedenog istraživanja ne mogu se međutim primjeniti na ljude jer je nemoguće pretpostaviti utjecaj navedenog oštećenja na svakidašnji život.

Najzastupljeniji načini u borbi protiv ovisnosti temelje se na psihološkoj pomoći i/ili na fizičkom odvikavanju. Kod fizičkog odvikavanja koriste se sljedeće metode: averzivno kondicioniranje, manipulacija neurotransmiterima i farmakolaška supstitucija. Averzivno kondicioniranje potiče stvaranje što jačeg i bržeg averzivnog efekta nakon konzumiranja droge. Ovaj tip odvikavanja najzastupljeniji je kod ovisnika o alkoholu. Ovisniku se daju medicinski preparati koji u kombinaciji s alkoholom ne izazivaju ugodu, već dolazi do stanja bolova u trbuhu i jake mučnine. Manipulacija neurotransmiterima se provodi tako što se prilikom stanja ustezanja daju antagonisti dopamina ili lijekovi koji sprječavaju stvaranje ovisnosti putem sustava nagrade. Ovaj tip odvikavanja ostvario je zavidne rezultate na životinjskim modelima, ali kod ljudi nije baš naišao na pozitivne rezultate. Farmakološka supstitucija se temelji na zamjeni droge sa suptancom koja izaziva manju ovisnost. Dobar su primjer za ovaj tip terapije heroin i metadon. Metadon za razliku od heroina ne izaziva stanje euforije, ali jednako tako stimulira sustav nagrade u mozgu (http://ibgwww.colorado.edu/cadd1/a_drug/essays/essay4.htm).

Sustav nagrade dugo je vremena bio zanemarivan u znanosti i više se pažnje pridavalo poremećajima živčanog sustava. Danas su istraživanja o sustavu nagrade i užitku kao subjektivnom doživljaju sve popularnija. Užitak se povezuje s učenjem, zdravljem, ali sve više i s ovisnošću.

Odabrala sam ovu temu jer me oduvijek zanimalo koji to sustav upravlja našim ponašanjem putem užitka i zašto su neki ljudi motiviraniji od drugih. Također smatram jednom od današnjih, aktualnijih tema i problem ovisnosti. Mladež, ali općenito i starija populacija nije dovoljno educirana o drogama, o njihovoj zloupotrebi i krajnjem završetku do kojeg one dovode. Ovim radom stekla sam osnovno znanje o samoj ovisnosti na neurološkoj i molekularnoj razini te se upoznala s mehanizmima na koji način pojedina droga djeluje.

7 LITERATURA

Carlson NR (2001) Physiology of Behavior, 7th edition. Allyn and Bacon, Boston

Esch T., Stefano G. B. (2004): The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications, Neuroendocrinol Lett **25**, 235-251

Kolb B, Whishaw IQ (2001) An Introduction to Brain and Behavior. Worth Publishers, New York.

Koob G. F., Nestler E. J. (1997): The neurobiology of drug addiction, The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience **9**, 482-497

Nestler E. J. (1992): Molecular mechanisms of drug addiction, The Journal of Neuroscience **12**, 2439-2450

http://brainz.org/types-addiction/

http://drugrefs.org/content.php?code=definitiondsa

http://ibgwww.colorado.edu/cadd1/a_drug/essays/essay4.htm

http://www.learningandteaching.info/learning/behaviour.htm

http://mysite.verizon.net/res0im1v/donettesteelepsychology/id40.html

http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh314/310-339.htm

http://wings.buffalo.edu/aru/ARUreport01.htm

8 SAŽETAK

Sustav nagrade je mehanizam koji upravlja ponašanjem i razvio se evolucijski kako bi jedinkama omogućio opstanak. Pod utjecajem je motivacije, a prema nekima i užitka kao subjektivnog doživljaja.

Za bihevioriste osnovni mehanizmi koji upravljaju ponašanjem su pozitivan i negativan poticaj te kazna. Anatomski, sustav se nagrade povezuje s mezolimbičko-dopaminskim sustavom. Najvažnije strukture su ventralno-tagmentalno područje (VTA) koje je preko dopaminergične veze povezano s *nucleus accumbensom.* Najzastupljeniji neurotransmiter u prijenosu signala je dopamin.

Sustav nagrade aktivira se i u razvoju ovisnosti. Prilikom ovisnosti dolazi do promjena u sekundarnim prenositeljima unutar živčanih stanica, ali i do promjene u ekspresiji gena. Tolerancija i ustezanje nastaju kao posljedica kompezatornog sustava pri pokušajima vraćanja organizma u stanje homeostaze. Stanje narušavanja homeostaze naziva se funkcionalna neurotoksičnost. Mnogobrojne teorije opisuju stanja ovisnosti, a jedna od danas aktulanih je i *"Wanting and liking theory"*. Ovisnost danas stvara veliku prijetnju društvu i mnogobrojni su pokušaji u njenom suzbijanju i liječenju. Istraživanja na mehanizmima sustava nagrade i djelovanja droge na staničnoj razini su dobrodošla u riješavanju tog problema.

9 SUMMARY

Reward system, from biological perspective, was developed as biological mechanism that controls behaviour and directs it towards events that facilitate survival of organism. Motivation has a big influence on it and some scientists believe that pleasure, as subjective quality, also takes part in it.

Behaviorism comprises three fundamental principles of behaviour: positive reinforcement, negative reinforcement and punishment. Anatomically speaking, reward system is associated with mesolimbic-dopamine system. Most important structures of this system are ventral-tagmental area (VTA) and nucleus accumbens which are connected via dopaminergic pathway. Most common neurotransmitter included in reward system is dopamine.

Reward system is also active in state of addiction, but in this case some other changes in secondary messenger system and gene expression in the cells will also occur. Withdrawal and tolerance are responses of compensatory system of the body to new conditions due to addiction. State of disturbed homeostasis, as a result of addiction, is called funcional neurotoxicity. There are many theories that try to describe state of addiction and one of the most popular is wanting-and-liking-theory. Today addiction imposes a great threat to society and many attempts have been made in order to reduce it and prevent it. Research of reward system and of drug effects on cellular level are welcome and may represent a way to solve the problem of addiction.