

Wojciech Kostowski

Neurofizjologiczne mechanizmy uzależnień: znaczenie zachowań impulsywnych¹

*Neurophysiological mechanisms of addiction:
the role of impulsive behavior*

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Zachowania impulsywne odgrywają ważną rolę w patomechanizmie wielu zaburzeń i schorzeń psychicznych. Wykazano, że osoby nadużywające substancji uzależniających, a także osoby ze wzmoczoną agresywnością oraz skłonnościami do samobójstwa charakteryzują się zwiększoną impulsywnością. Z punktu widzenia zaburzeń procesów neurochemicznych, istotne znaczenie w tych patologiach ma przede wszystkim upośledzona neurotransmisja serotonergiczna.

Summary

Increasing evidence suggests that impulsivity may play an important role in the mechanism of the central nervous system disorders including drug abuse. Clinical studies suggest that patients with increased aggressivity and persons who commit suicide as well as drug abusers show increased impulsivity. Likewise, animal laboratory studies show correlation between drug-seeking and impulsive behavior. Based on animal and clinical studies suggesting that brain serotonergic system plays a critical role in the regulation of impulse-control mechanism, it seems possible that dysfunction of serotonergic neurotransmission contributes to the drug addiction.

Słowa kluczowe: impulsywność, uzależnienia, serotonina

Key words: impulse control, addiction, serotonine

Uzależnienie można określić jako przewlekłe i nawracające zaburzenie obejmujące procesy psychiczne, ale również często wegetatywne i somatyczne. Zasadniczą jego cechą jest utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi, co prowadzi do kompulsyjnego poszukiwania kontaktu z substancją uzależniającą (*drug seeking*) i jej używania (*drug taking*). Analizując zaburzenia behawioralne charakterystyczne dla uzależnienia należy uwzględnić znaczenie zachowań impulsywnych, będących wyrazem defektu procesów hamowania i kontroli reakcji.

¹ Praca wygłoszona podczas konferencji *Wszystko o agresji. Patomechanizmy i leczenie*, Warszawa 8–9 04. 2005.

Istotę uzależnienia trafnie i dowcipnie określił kiedyś Mark Twain stwierdzając, że rzucenie palenia jest bardzo łatwe: on sam robił to już setki razy. Prawdziwość tego sformułowania wynika z tego, że problemem uzależnienia (*ang. dependence, addiction*) bez względu na jego charakter (uzależnienie od morfiny, alkoholu, amfetaminy, papierosów a także od gier, wyścigów czy natrętnych zakupów) nie jest to jak rzucić, lecz jak wytrwać w abstynencji. Dla wielu uzależnionych proces chorobowy staje się chroniczny, z nawrotami (*relapses*) pojawiającymi się nawet po bardzo długich okresach braku kontaktu z narkotykiem.

Zasadniczy problem stanowi pytanie – dlaczego i w jaki sposób kontrolowane używanie czy nadużywanie leku (*drug use, drug abuse*) przechodzi w trwały i nawracający stan uzależnienia, wymykający się spod kontroli i całkowicie dominujący nad zachowaniem? Obecnie wiadomo, że zjawisko uzależnienia związane jest niewątpliwie z zaburzeniem funkcjonowania układu nagrody, dotyka ono jednak także inne ważne układy funkcjonalne mózgu – układ emocjonalny i układ poznawczy. Zaproponowano wiele teorii i hipotez tłumaczących istotę uzależnienia i mechanizm jego powstawania. Koncentrują się one głównie wokół funkcji układu nagrody, motywacji i popędów oraz procesów poznawczych. Celowe jest zatem przypomnienie w tym miejscu kilku podstawowych pojęć dotyczących mechanizmów zachowania oraz ich zaburzeń występujących w procesie uzależnienia.

Popędy i motywacja

Aktywność organizmu ukierunkowana na określony cel i prowadząca do zaspokojenia potrzeb biologicznych realizowana jest przez zwierzęta i ludzi za pomocą odruchów wrodzonych (instyktów) oraz zachowań popędowych. Znajdują się one pod wpływem popędów (*drives*), wewnętrznych źródeł działania uruchomionych w wyniku pobudzenia pewnych struktur mózgu. Dalbir Bindra, wykładowca psychologii na Uniwersytecie McGilla w Montrealu określa aktywność nakierowaną na cel jako „zachowanie motywowane” (wg. 23). Powstawanie tego zachowania wyjaśnia Bindra działaniem wzmocnienia (patrz dalej) a także „siły nawyku” (*habit strength*), ciekawego pojęcia, które w mniej lub bardziej zmodyfikowanej formie przejawia się w wielu koncepcjach dotyczących uzależnienia, np. w koncepcji Everitta i wsp. (16), którzy z utratą kontroli nad zachowaniem apetytywnym wiążą trwały nawyk „sygnał–reakcja” (S-R, *stimulus-response*), wytworzony przy udziale układów neuronalnych grzbietowego prądkowia.

Reakcje organizmu wyzwalane przez określone stany wewnętrzne lub przez bodźce (sygnały) płynące z zewnątrz i ukierunkowane na osiągnięcie danego celu, określa się jako zachowania motywacyjne lub popędowe. Sygnały te mogą wyzwalać popędy apetytywne, prowadzące do kontaktu z bodźcami o pozytywnej, atrakcyjnej walencji (np. pokarm, partner seksualny), bądź popędy awersyjne kierujące organizm do wyzwolenia się spod wpływu bodźca negatywnego, awersyjnego. Popędy apetytywne indukują zachowania apetytywne, czyli poszukiwawcze, (nakierowane na kontakt z danym bodźcem, np. poszukiwanie źródła pokarmu,

ale także biologicznie aktywnych substancji, szczególnie tych o właściwościach uzależniających). Następną fazą jest zachowanie konsumacyjne, czyli spełniające (o czym dalej). Zachowania związane z rozwojem uzależnienia mają ścisły związek z wspomnianymi wyżej zjawiskami, z tym że bodźcem wyzwalamym staje się substancja uzależniająca.

W rozwoju teorii uzależnień szczególną rolę odegrała, zaproponowana przez Bindrę (8), koncepcja motywacji związanej z podniecią (*incentive motivation theory*). Zgodnie z nią, „ośrodkowy stan motywacji” (*central motive state*) ma selektywny wpływ (zarówno aktywujący, jak i hamujący) na reakcje konsumacyjne (spełniające) i odruchy instrumentalne. Sygnały stanowiące podniecie mają szczególne znaczenie dla wzmocnienia zachowania (8).

Szczególnie twórcza i ciekawa teoria uczenia się i motywacji zaproponowana została przez Clarka L. Hulla (19). Zgodnie z tą teorią popęd oznacza ogólny stan aktywujący (jest funkcją czysto dynamiczną) w odróżnieniu od nawyku (*habit*), który jest mechanizmem asocjacyjnym o charakterze silnie ukierunkowanym. Popędy determinowane są potrzebami, które wzbudzone są w stanach braku lub zakłóceniu równowagi organizmu (rozumianej generalnie jako homeostaza) (19, 23).

Wzmocnienie i nagroda a działanie środków uzależniających

Zasadniczym procesem leżącym u podstaw uczenia i powiązanych z nim procesów behawioralnych jest wzmocnienie i utrwalenie reakcji zmierzających do osiągnięcia korzystnych dla organizmu czynników i sytuacji. W kategoriach instrumentalnych, wzmocnienie (*reinforcement*) jest mechanizmem, który nasila i utrwala zachowania zmierzające do osiągnięcia końcowego ogniw w tym łańcuchu, jakim jest, wspomniane wyżej, zachowanie apetytywne i spełniające (konsumacyjne) (37). Zachowanie konsumacyjne generalnie polega na użyciu czy wykorzystaniu zdobytej nagrody. Pojęcie to pochodzi od łac. *consummare* – spełnić, czego nie należy mylić ze słowem *consumere* – spożywać. W istocie spełnianie nie musi polegać tylko na spożywaniu „nagrody” (np. pokarmu). Może być nim np. akt seksualny, ale też uzyskanie lepszej sytuacji w wyniku uniknięcia jakiegoś zagrożenia. Wzmocnienie może być pozytywne, wzmacniające reakcje apetytywne, a więc działające jako czynnik nagradzający, który organizm pragnie pozyskać. Można je także określić jako sygnał zwiększający prawdopodobieństwo reakcji. Może być też wzmocnieniem negatywnym, a więc bodźcem, którego organizm stara się unikać lub mu zapobiegać. Wzmacniane jest w tym przypadku zachowaniem (reakcja) powodującym uniknięcie przykrego bodźca, sytuacji lub stanu organizmu. Najbardziej spektakularnym przykładem wzmocnienia pozytywnego jest elektryczne samodrażnienie mózgu (*intracranial self-stimulation*) lub wybieranie przez zwierzęta laboratoryjne tej części klatki lub aparatu, w której otrzymują nagrodę np. atrakcyjny pokarm lub narkotyk (warunkowa preferencja miejsca, *conditioned place preference*) (7), a wzmocnienia negatywnego – pobranie kolejnej dawki leku w celu zahamowania objawów zespołu abstynencyjnego.

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

Zjawisko sensytyzacji a uzależnienia

Sensytyzacja jest fascynującym i pod wieloma względami zagadkowym fenomenem, który zdaniem wielu badaczy, może mieć bardzo istotny związek z procesem uzależnienia. Obserwowana jest szczególnie w behawioralnych zwierzęcych modelach laboratoryjnych, jednak pewne jej cechy pojawiać się mogą także u ludzi. Nie jest zwykłym zjawiskiem farmakologicznym, ponieważ podlega silnej modulacji przez inne czynniki, szczególnie sygnały kontekstowe kojarzone z lekiem. W oparciu o to zjawisko niektórzy badacze starają się wyjaśnić naturę uzależnień. Dotyczy to w szczególności akceptowanej przez wielu badaczy teorii „sensytyzacji zachęt” Robinsona i Berridge’a (32–36).

W przeciwieństwie do tolerancji, sensytyzacja polega na stopniowym narastaniu efektów wywołanych lekiem. Pojawia się w wyniku wielokrotnego, lecz przerywanego podawania leku (tolerancja polegająca na stopniowym osłabieniu działań leku rozwija się podczas podawania ciągłego) i dotyczy w szczególności aktywacji ruchowej wywoływanej przez środki psychostymulujące, takie jak amfetamina, kokaina, metylfenidat, a także przez fencyklidynę, nikotyne, morfinę i alkohol (20, 32). Związek sensytyzacji z uzależnieniami wynika między innymi z przekonania, że, przynajmniej do pewnego stopnia, aktywacja motoryczna odzwierciedla wzmocniające i nagradzające działania leków i że za oba zjawiska odpowiedzialne mogą być te same układy neuronalne (44). Drugą cechą sensytyzacji, przemawiającą za jej związkiem z uzależnieniami jest niezwykła trwałość: raz wytworzona może utrzymywać się, podobnie jak kompulsywne zachowania powstałe w procesie uzależnienia, przez miesiące lub nawet lata (35).

Znaczenie sensytyzacji w działaniu wzmocniającym ilustruje doświadczenie, wykazujące nasilenie instrumentalnego „samopodawania” (drug self-administration) kokainy u zwierząt, którym uprzednio biernie podawano ten narkotyk w sposób (przerywany, nie ciągły) wywołujący sensytyzację (38).

Trzeba podkreślić, że sensytyzację wywołać można u zwierząt nie tylko w wyniku podawania leku przez eksperymentatora, lecz także w procesie czynnego, motywowanego „samopodawania” (24). Warto dodać, że podobnie jak rozwój uzależnienia, sensytyzacja podlega silnym wahaniom indywidualnym. U niektórych zwierząt wytwarza się bardzo łatwo, inne są mniej lub bardziej odporne (32).

Jak wspomniano, sensytyzacja nie jest wyłącznie zjawiskiem farmakologicznym lecz w dużej mierze zależy od działania sygnałów płynących z otoczenia oraz od mechanizmu uczenia. Przykładem może być sensytyzacja specyficznie związana z kontekstem. Jeśli np. testowanie zachowania zwierzęcia ma miejsce w innym otoczeniu, niż to, w którym otrzymywało uprzednio wielokrotnie lek w celu wytworzenia sensytyzacji, to często jej skutek się nie ujawnia, pomimo że jej rozwój niewątpliwie musiał mieć miejsce (27, 42). Sensytyzacja ujawnia się zatem szczególnie w tym otoczeniu i przy udziale tych sygnałów z niego docierających, które towarzyszyły uprzedniemu podawaniu leków i zostały z nim skojarzone (5).

Liczne dowody doświadczalne wskazują, że sensytyzacja procesów behawioralnych związana jest z procesami neuroadaptacyjnymi zachodzącymi w układzie dopaminergicznym mezolimbicznym i meзокorowym (określanym częściej wspólnym pojęciem układu meзокorowo-limbicznego, *mesocorticolimbic system*) (35, 43). Układ ten stanowi główny element tzw. układu nagrody (*reward system*). Znaczenie uczenia asocjacyjnego, w szczególności powiązanego ze stopniowym narastaniem (a więc sensytyzacją) procesu uwalniania dopaminy z neuronów wspomnianego układu, w procesie rozwoju uzależnienia podkreśla Di Chiara (12, 13). Fenomen sensytyzacji w mechanizmie uzależnienia na plan pierwszy wysuwają, jak już wspomniano, Robinson i Berridge (35) w teorii „sensytyzacji zachęt”.

Głód narkotykowy

Szczególną rolę w zjawisku nawrotów odgrywa głód narkotykowy (*craving*). Jest to stan subiektywny indukowany wieloma czynnikami, w szczególności stanami negatywnymi powstającymi w wyniku zażywania środka uzależniającego (anhedonia, dysforia). Mogą one, podobnie jak działania wzmacniające i nagradzające, prowadzić drogą asocjacji do tworzenia się silnych sygnałów warunkowych (3, 10). Sygnały te wyzwalają uczucie głodu i kompulsyjne reakcje poszukiwania leku. Ważnym procesem „napędzającym” te zachowania apetytywne jest sensytyzacja układów neuronalnych, które zgodnie z koncepcją „sensytyzacji zachęt” (*incentive sensitization*) Robinsona i Berridge’a (35) odpowiedzialne są za „pożądanie” (*wanting*) nagrody. Narasta zatem, w trakcie rozwoju uzależnienia, mechanizm motywacyjny wyzwalający reakcje popędowe nakierowane na kontakt z nagrodą, której poszukiwanie (*drug seeking*) staje się coraz bardziej pożądane i kompulsyjne.

Uzależnienia a impulsywność

Opisane wyżej zjawiska, jakkolwiek niezwykle istotne dla powstania najbardziej charakterystycznej cechy uzależnienia, jakim jest utrata kontroli nad zachowaniami popędowymi, nie wyjaśniają jednak w pełni natury procesu. Ważnym ogniwem, którego pomijać nie można, jest zaburzenie sfery emocjonalno-ruchowej, jakim

jest kontrola zachowań agresywnych i impulsywnych. Nadużywanie i uzależnienie od substancji uzależniających określa się, zgodnie z przyjętymi powszechnie klasyfikacjami (DSM-IV, *Diagnostics and Statistical Manual of mental Disorders*) (4) w kategoriach upośledzenia kontroli zachowań impulsywnych.

Impulsywność określić można jako predyspozycję do gwałtownych, nieplanowanych reakcji na bodźce (wewnętrzne lub zewnętrzne), niezależnie od negatywnych konsekwencji, jakie reakcje te powodują (14, 15, 25). Wyrażać się może upośledzeniem zdolności oczekiwania na spodziewany bodziec, np. o charakterze atrakcyjnym, nagradzającym.

Zachowania impulsywne występują w wielu schorzeniach i zaburzeniach psychicznych, jednak rolę szczególną tych zachowań podkreślają badacze w koncepcjach dotyczących takich zjawisk jak samobójstwa oraz uzależnienia. Impulsywność może być cechą stałą, ujawnia się w zasadzie we wszelkich sytuacjach, w jakich osoba nią dotknięta się znajduje, na ogół jednak pojawia się w warunkach szczególnych, indukowana przez silne bodźce. Może zatem wiązać się z upośledzoną zdolnością adaptacyjną, np. w sytuacjach stresowych prowadząc do reakcji niekontrolowanych kończących się próbą samobójczą (15).

Jest wiele informacji wskazujących, że nadużywanie substancji uzależniających i rozwój uzależnienia wykazuje dość wyraźny związek z nasiloną agresywnością, impulsywnością oraz z zachowaniami samobójczymi (9, 28, 29). Uzależnienie zwiększa ryzyko samobójstw, co wynikać może zarówno z samego charakteru działania narkotyku (np. wspomnianej uprzednio sensytyzacji, obejmującej sferę emocjonalną oraz ruchową) jak i ze stanów związanych z abstynencją i szeroko rozumianych „procesów przeciwstawnych” o negatywnym, awersyjnym zabarwieniu (również omówionych w pierwszej części artykułu).

Badania kliniczne w pełni potwierdzają związek między impulsywnością i nadużywaniem substancji uzależniających (10, 25). I tak osoby nadużywające tych substancji wykazują zwiększoną impulsywność mierzoną różnymi testami wymagającymi podejmowania decyzji (np. wybór mniejszej, lecz natychmiast oferowanej nagrody, w porównaniu z większą, lecz dostępną z pewnym opóźnieniem). Stwierdzono także, że skuteczne leczenie impulsywności wpływa z kolei korzystnie na intensywność uzależnienia i perspektywę jego terapii (15, 25).

Wielu autorów uważa, że wzmożona impulsywność stanowić może wskaźnik ryzyka uzależnienia. Trzeba jednak podkreślić, że przyczynowy związek obu tych stanów patologicznych pozostaje jednak wciąż nie do końca rozstrzygnięty. Dyskutuje się, czy zmiany w impulsywności są wynikiem długotrwałego nadużywania substancji uzależniających, czy są raczej zaburzeniem pierwotnym predysponującym do nadużywania i uzależnienia (26). Badania kliniczne wskazują na wyraźną korelację między czasem nadużywania narkotyków takich jak kokaína czy amfetamina, a nasiloną impulsywnością badaną przy pomocy specjalnych testów (o których dalej) (17). Przyczyną mogą być procesy neuroadaptacyjne rozwijające się w trakcie długotrwałego kontaktu z narkotykiem. Omawianie ich wykracza poza ramy tego artykułu, generalnie chodzić może o zmiany w neuroprzebiegu serotonergicznym i dopaminergicznym (6, 10, 26).

Rola serotoniny

Neurobiologiczne podłoże uzależnień, podobnie jak zachowań impulsywnych, pozostaje wciąż słabo rozpoznane. Wydaje się jednak, że wspólnym, w pewnym przynajmniej stopniu, ogniwem łączącym te dwa zaburzenia a także rzutującym poważnie na zachowania samobójcze jest serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT). Dysfunkcja układu 5-HT jest w literaturze fachowej najczęściej opisywanym zaburzeniem, szczególnie powiązaniem z impulsywnością, ale również z zachowaniami samobójczymi i uzależnieniami (14, 15, 41). Powiązanie dysfunkcji wspomnianego systemu z nadmierną impulsywnością potwierdzają liczne badania kliniczne. Często stosowanymi metodami są testy sortowania kart (np. *Wisconsin Card Sorting Test* (18) lub gry polegające np. na odsłanianiu kart z kilku odrębnych talii w celu zdobycia największej liczby punktów (40). Inne, wspomniane poprzednio metody, stosowane często zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i w badaniach klinicznych, polegają na możliwości zdobycia większej nagrody po upływie pewnego czasu od jej zasygnalizowania, alternatywą jest natomiast możliwość uzyskania nagrody mniejszej, lecz w czasie krótszym lub natychmiast (*two-choice procedure*). Przy użyciu tej procedury wykazano np., że osoby nadużywające alkoholu lub innych substancji uzależniających, podobnie jak osoby oskarżone o stosowanie przemocy, a także osoby z zaburzeniami osobowości typu *borderline personality disorders* – preferują szybki, impulsywny wybór nagrody o mniejszym walorze (2, 9, 14).

Badania laboratoryjne na zwierzętach, w szczególności przy użyciu instrumentalnego samopodawania leków (*operant drug self-administration*), w której zwierzęta (np. szczury) muszą wykonać określoną reakcję (np. naciśnięcie dźwigni), aby otrzymać dawkę narkotyku, wskazują na istotną rolę 5-HT w procesach motywacyjnych prowadzących do wytworzenia się kompulsyjnego poszukiwania leku. I tak, środki nasilające przekazywanie serotonergiczne (np. inhibitory wychwytu 5-HT) lub prekursorzy 5-HT (tryptofan, 5-hydroksytryptofan) zmniejszają samopodawanie substancji uzależniających (morfiny, kokainy, alkoholu). Z kolei środki obniżające poziom 5-HT w mózgu, takie jak inhibitor syntezy 5-HT, p-chlorofenylo-alanina lub neurotoksyna uszkadzająca neurony syntetyzujące ten neuroprzekaznik, 5,7-dihydroksy-tryptamina (5,7-DHT), mogą nasilać samopodawanie różnych substancji uzależniających (10, 21, 22, 30, 31). Wiele informacji przemawia również za tym, że nadużywanie i uzależnienie od alkoholu może mieć związek z upośledzeniem funkcji układu 5-HT (11, 39). Generalnie, wzrost motywacji do przyjmowania środków uzależniających i ryzyko powstania uzależnienia wzrastają w sytuacji, gdy neurotransmisja w układzie 5-HT ulega osłabieniu. Wydaje się, że jednym z mechanizmów tego zjawiska jest zmiana w regulacji procesów emocjonalnych i zachowań impulsywnych.

Badania biochemiczne płynów ustrojowych pacjentów chorych na depresję, jak również długotrwale nadużywających alkoholu, wskazują, że impulsywne zachowania brutalne oraz samobójcze związane są z deficytem serotoniny, a często również amin katecholowych (dopaminy i noradrenaliny). Należy podkreślić,

że wymienione układy neuroprzebieżnikowe są ze sobą powiązane tak, że zmiany w jednym pociągają za sobą zmiany w innych systemach (1).

Znaczenie szczególne wydaje się mieć przebieżnictwo serotonergiczne w korze przedczołowej. Badania laboratoryjne na zwierzętach wskazują, że upośledzenie tego procesu może być związane ze wzmożoną impulsywnością (w testach wyboru nagrody) i objawami ogólnego odhamowania (26). Szczególne znaczenie mają nowsze badania, w których stosowane są specjalne techniki obrazowania, pozwalające na ocenę funkcjonowania i metabolizmu neuroprzebieżników *in vivo*. Na uwagę zasługuje wykrycie przy pomocy tomografii emisyjnej fotonowej (SPECT) spadku liczby receptorów serotonergiczných 5-HT_{2A} w korze czołowej u pacjentów, którzy targnęli się na życie (6).

Piśmiennictwo

1. Agren H., Mefford I.N., Rudorfer M.V., Linnoila M., Potter W.Z.: *Interacting neurotransmitter systems*, Psychiatry Res 1986; 20: 175–193 .
2. Allen T., Moeller F.G., Rhoades H.M., Cherek D.R.: *Impulsivity and history of drug Dependency*, Drug Alcohol Depend 1998; 50: 13–145.
3. Altman J., Everitt B.J., Glautier S., Markou A., Nutt D., Oretti R., Phillips G., Robbins T.: *The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate*, Psychopharmacology 1996; 125: 285–345.
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-IV)* 1994; Prometheus Books, Amherst, NY.
5. Anagnostaras S.G., Robinson T.E.: *Sensitization to the psychomotor stimulant effect of amphetamine: modulation by associative learning*, Behavioral Neurosci.1996; 110: 1397–1414.
6. Audenart K., Van Laere K., Dumont F., Slegers G., Mertens J., van Heeringen C., Dierck R.A.: *Decreased frontal serotonin 5-HT_{2A} receptor binding index in deliberate self-harm patients*, Eur. J. Nucl. Med. 2001; 228:175–182 .
7. Bardo M.T., Bevins R.A.: *Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?* Psychopharmacology 2000; 153: 31–43.
8. Bindra D.: *The interrelated mechanisms of reinforcement and motivation and the nature of their influence on response*, w: Nebraska Symposium on Motivation (David Levine ed.), Nebraska University Press 1967, str 27–30.
9. Cherek D., Moeller F.G., Dougherty D.M., Rhoades H.: *Studies on violent and nonviolent male parolees II. Laboratory and psychometric measurements of impulsivity*, Biol. Psychiatry 1997; 41: 523–529.
10. Ciccocioppo R.: *The role of serotonin in craving: from basic research to human studies*, Alcohol & Alcoholism 1999; 34: 244–253.
11. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*, Science 1987; 236: 410–416.
12. Di Chiara G.: *A motivational learning hypothesis of the role of dopamine in compulsive drug use*, J. Psychopharmacol.1998; 12: 54–67.
13. Di Chiara G.: *Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder*, Eur. J. Pharmacol.1999; 375: 13–30.
14. Dougherty D.M., Bjork J.M., Huckabe H., Moeller F.G., Swann A.C.: *Laboratory measures of aggression and impulsivity in women with borderline personality disorder*, Psychiat. Res. 1999; 85: 315–326.

15. Dougherty D.M., Mathias Ch. W., Marsh D.M., Moeller F.G., Swann A.C.: *Suicidal behaviors and drug abuse: impulsivity and its assessment*, Drug Alcohol Depend 2004; 76S: S93–S105.
16. Everitt B.J., Dickinson A., Robbins T.W.: *The neuropsychological basis of addictive Behavior*, Brain Res. Rev. 2001; 36: 129–138 .
17. Grant S., Contoreggi C., London E.D.: *Drug abusers show impaired performance in laboratory test of decision making*, Neuropsychologia 2000; 38: 180–187.
18. Heaton R.K.: *Wisconsin Card Sorting Test [Manual]*, Psychological Assessment Resources, Odessa, FL 1981, str. 201–203 .
19. Hull C.L.: *Principles of Behavior*, Appleton Publ., New York 1943.
20. Kalivas P.W., Duffy P.: *Time course of extracellular dopamine and behavioural sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals*. J. Neurosci. 1993; 13: 266–275.
21. Lécresse A.P., Lyness W.H.: *The effects of putative 5-HT receptor active agents on d-amphetamine self-administration in controls and rats with 5,7-dihydroxytryptamine median forebrain bundle lesions*, 1984; 303: 153–162.
22. Lyness W.H., Smith F.L.: *Influence of dopaminergic and serotonergic neurons on intravenous ethanol self-administration in the rat*, Pharmacol. Biochem. Behav. 1980; 42: 187–192.
23. Madsen K.B.: *Współczesne teorie motywacji*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1980, str. 139–150.
24. Marinelli M., Le Moal M., Piazza P.V.: *Sensitization to the motor effects of contingent infusion of heroin but not kappa agonist RU 51599*, Psychopharmacology 1998; 139: 281–295.
25. Moeller F.G., Barrat E.S., Dougherty D.M., Schmitz J.M., Swann A.C.: *Psychiatric aspects of impulsivity*, Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1783–1793.
26. Paine T.A., Dringenberg H.C., Olmstead M.C.: *Effects of chronic cocaine on impulsivity: relation to cortical serotonin mechanisms*, Behavioural Brain Research 2003; 147: 135–147.
27. Pert A., Post R., Weiss S.R.: *Conditioning as a critical determinant of sensitization induced by psychomotor stimulants*, NIDA Research Monograph 1990; 97: 208–241.
28. Putnins A.L.: *Recent drug use and suicidal behaviour among young offenders*, Drug Alcohol Rev. 1995; 14: 151–158.
29. Putnins A.L.: *Recent drug use and suicidal behaviour among young offenders*, Drug Alcohol Rev. 1995, 14: 151–158.
30. Richardson N., Roberts D.C.: *Fluoxetine pretreatment reduces breaking points on a progressive ratio schedule reinforcement by intravenous cocaine self-administration in the rat*, Life Sciences 1991; 49: 833–840.
31. Robbins T.W.: *The potentiation of conditioned reinforcement by psychomotor stimulant drugs: a test of Hill hypothesis*, Psychopharmacology 1975; 45: 103–114.
32. Robinson T.E.: *Stimulant drugs and stress: factors influencing individual differences in the susceptibility to sensitization*, w: *Sensitization in the Nervous System* (red. Kalivas P.W., Barnes C.) Telford Press, Caldwell, N.J. 1988, str. 145–173.
33. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*, Brain Research Rev. 1993; 18: 247–291.
34. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view*, Addiction 2000; 95 (suppl. 2): S91–S118.
35. Robinson T.E., Berridge K.C.: *Incentive-sensitization and addiction*, Addiction 2001; 96: 103–114.
36. Robinson T. E., Kolb B.: *Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine*. Europ. J. Neurosci. 1999; 11: 1598–1604.
37. Sadowski B.: *Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001, str. 482–490.
38. Schenk S., Partridge B.: *Sensitization to cocaine's reinforcing effects produced by various cocaine pretreatment regimens in rats*, Pharmacol. Biochem. Behav. 2000; 66: 765–770.

39. Sellers E., Higginsobel M.B.: 5-HT and alcohol abuse, *Trends in Pharmacol. Sciences* 1992; 13: 69–75.
40. Siegel R.A.: *Probability of punishment and suppression of behavior in psychopathic and non-psychopathic offenders*, *J. Abnorm. Psychol.* 1978; 87: 514–522.
41. Soloff P.H., Lynch K., Moss H.B.: *Serotonin, impulsivity and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study*, *Alc. Clin. Exp. Res.* 2000; 24: 1609–1619.
42. Terelli E., Terry P.: *Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: the role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes*, *Behavioural Pharmacology* 1999, 9, 409–419
43. White F.J., Kalivas P.W.: *Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction* *Drug Alcohol Depend.* 1998; 51: 141–153.
44. Wise M.E., Bozarth M.A.: *A psychomotor stimulant theory of addiction*, *Psychological Review* 1987; 94: 469–492 .