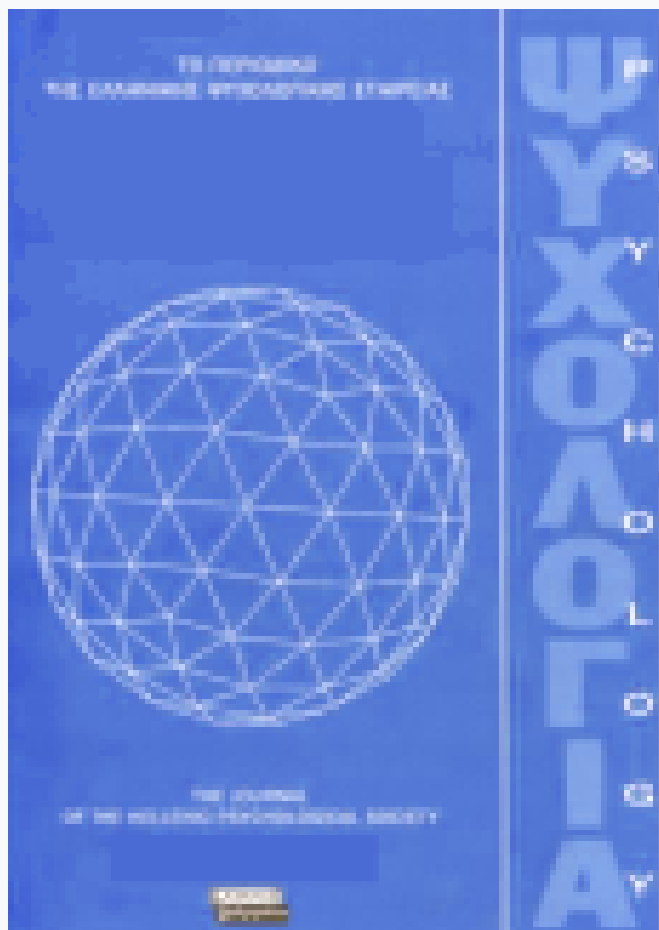


## Psychology: the Journal of the Hellenic Psychological Society

Vol 9, No 1 (2002)



### Biopsychology of reinforcement: Intracranial self-stimulation studies and the role of dopamine

Γεώργιος Θ. Παναγής

doi: [10.12681/psy\\_hps.24051](https://doi.org/10.12681/psy_hps.24051)

Copyright © 2020, Γεώργιος Θ. Παναγής



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

#### To cite this article:

Θ. Παναγής Γ. (2020). Biopsychology of reinforcement: Intracranial self-stimulation studies and the role of dopamine. *Psychology: The Journal of the Hellenic Psychological Society*, 9(1), 92–115. [https://doi.org/10.12681/psy\\_hps.24051](https://doi.org/10.12681/psy_hps.24051)

## **Βιοψυχολογία της ενίσχυσης: Μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού και ο ρόλος της ντοπαμίνης**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Θ. ΠΑΝΑΓΗΣ**  
*Πανεπιστήμιο Κρήτης*

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι γνώσεις μας αναφορικά με τους συμπεριφορικούς και νευρωνικούς μηχανισμούς της ενίσχυσης έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο μετά την ανακάλυψη ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός περιοχών του εγκεφάλου μπορεί να είναι ενισχυτικός. Αρκετές ενδείξεις που προέρχονται από ανατομικές μελέτες υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας (ΕΤΔ), καθώς και περιοχών με τις οποίες συνδέεται, στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Ψυχοφυσικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι νευρώνες που διεγείρονται άμεσα είναι εμμέλοιοι με κύρια χαρακτηριστικά τη μικρή ανερέθιστη περίοδο και γρήγορη ταχύτητα αγωγής. Αυτό το νευρωνικό σύστημα προβάλλει με προσθιοπίσθια κατεύθυνση καταλήγοντας, εν μέρει, σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου. Τα δεδομένα αυτά αποκλείουν το ενδεχόμενο οι νευρώνες που διεγείρονται άμεσα ή νευρώνες 'πρώτου επιπέδου', όπως λέγονται, να είναι ντοπαμινεργικοί. Από την άλλη πλευρά, φαρμακολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ντοπαμίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στις ενισχυτικές ιδιότητες του ερεθισμού. Παρ' όλα αυτά, σήμερα πιστεύουμε ότι ο ρόλος της ντοπαμίνης στην ενίσχυση δεν είναι άμεσος αλλά μάλλον ρυθμιστικός-τροποποιητικός. Η μελλοντική έρευνα ίσως πρέπει να λάβει υπόψη της και το γεγονός ότι οι ενισχυτές (και επομένως και ο ενισχυτικός εγκεφαλικός ερεθισμός) επηρεάζουν τη συμπεριφορά με τη δράση τους όχι μόνο σε μηχανισμούς που σχετίζονται με τη ηδονή αλλά και σ' αυτούς που σχετίζονται με διεργασίες μάθησης-μνήμης. Αυτό ίσως βοηθήσει προς μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της φυσιολογικής βάσης της ενίσχυσης και γενικότερα των κινήτρων.

**Λέξεις κλειδιά:** Ανταμοιβή, Ενισχυτικός εγκεφαλικός ερεθισμός, Έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα.

Ένας από τους βασικούς στόχους της έρευνας στον τομέα της βιοψυχολογίας είναι η κατανόηση του φυσιολογικού υποστρώματος ορισμένων υποκειμενικών καταστάσεων που βιώνει ο άνθρωπος, όπως η ευχαρίστηση ή η ηδονή. Η ιδέα ότι η συμπεριφορά μας κατευθύνεται από την αναζήτηση-μεγιστοποίηση της ηδονής και την ελαχιστοποίηση-αποφυγή κάθε πόνου περιγράφεται ήδη στα έργα των αρχαίων Ελλήνων φιλοσόφων, και ιδιαίτερα από τον Επίκουρο, ο οποίος συγκεκριμενοποίησε αυτή την ιδέα δημι-

ουργώντας μια ψυχολογική θεωρία. Η ιδέα αυτή δεν άλλαξε σημαντικά από την εποχή του Επίκουρου, μέχρι και την ανάπτυξη της σύγχρονης ψυχολογικής σκέψης. Μέχρι σήμερα οι περισσότερες πειραματικές προσεγγίσεις που αναπτύχθηκαν προς αυτή την κατεύθυνση περιορίστηκαν στη μελέτη της συμπεριφοράς πειραματοζώων. Στην πραγματικότητα, αποδεικνύεται δύσκολο να συσχετίσει κάποιος μηχανισμούς με τους οποίους κλασικά εξαρτημένα ή ανεξάρτητα ερεθίσματα που λειτουργούν ως κίνητρα

προκαλούν συμπεριφορές προσέγγισης ή καταπόνησης (ολοκλήρωσης) σε πειραματόζωα με τα υποκειμενικά συναισθήματα του θυμικού που συνοδεύουν αυτές τις συμπεριφορές. Ακόμη και ο Skinner, όταν προσδιόρισε λειτουργικά τον όρο "ενισχυτής", δεν έκανε καμιά αναφορά σε υποκειμενική κατάσταση του οργανισμού ή σε κάποιο συναισθημα.

Το φαινόμενο της ενίσχυσης είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη ζωή και την επιβίωση των ανώτερων οργανισμών (για μια ανασκόπηση της βιοψυχολογίας της ενίσχυσης βλ. Παναγής, 1998). Πρόκειται για μηχανισμό με τον οποίο η συμπεριφορά ενός οργανισμού προσαρμόζεται στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος και διαμορφώνεται ανάλογα μ' αυτές. Μολονότι ένας οργανισμός μπορεί να συμπεριφερθεί με διάφορους τρόπους, μαθαίνει με ποιο τρόπο πρέπει να συμπεριφερθεί σε κάθε περίπτωση ή ποιες συμπεριφορές θα πρέπει να αποφύγει. Αυτή η διαδικασία της επιλογής, ως ένα βαθμό, ελέγχεται από τις συνέπειες που θα έχει η εκάστοτε συμπεριφορά του οργανισμού. Έτσι, ορισμένες συνέπειες ενισχύουν τη συμπεριφορά, αυξάνοντας την πιθανότητα επανάληψής της, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, ενώ κάποιες άλλες συνέπειες αναστέλλουν τη συμπεριφορά (τιμωρούν), ελαττώνοντας την πιθανότητα επανεμφάνισής της. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα ερεθίσματα που ενισχύουν τη συμπεριφορά λειτουργούν ως κίνητρα.

Οι γνώσεις και το επίπεδο κατανόησης που έχουμε σήμερα για το εγκεφαλικό κύκλωμα μέσω του οποίου διάφορα ενισχυτικά ερεθίσματα ασκούν καθοριστικό έλεγχο στις σκέψεις και στη συμπεριφορά μας προήλθαν σε σημαντικό βαθμό από μελέτες ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού. Οι Olds και Milner (1954) ήταν αυτοί που ανακάλυψαν πρώτοι ότι ο άμεσος ηλεκτρικός ερεθισμός του εγκεφάλου μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενισχυτικός. Από μια τυχαία παρατήρηση διαπίστωσαν ότι οι επίμυες θα επέστρεφαν στη γωνία ενός κλωβού όπου προηγουμένως είχαν δεχτεί ηλεκτρική εκκένωση στην περιοχή του διαφράγματος. Αυτό σήμαινε ότι ο ηλεκτρικός

ερεθισμός είχε ενισχυτικές ιδιότητες, αφού άφανε την πιθανότητα εμφάνισης μιας αντίδρασης που είχε προηγηθεί της εμφάνισής του. Στη συνέχεια οι Olds και Milner (1954) έδειξαν ότι επίμυες στους οποίους είχε εμφυτευτεί ένα ηλεκτρόδιο στην περιοχή του διαφράγματος, μάθαιναν να πιέζουν ένα μοχλό για να αυτοερεθίζον με ηλεκτρικό ρεύμα τη συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό ακριβώς είναι και το πειραματικό πρότυπο που χρησιμοποιείται σήμερα στις μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Μελέτες που ακολούθησαν την αρχική παρατήρηση των Olds και Milner έδειξαν ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός πολλών περιοχών του εγκεφάλου είναι ενισχυτικός. Ο Olds αποκάλυψε αυτές τις περιοχές "κέντρα ηδονής" (Olds, 1956).

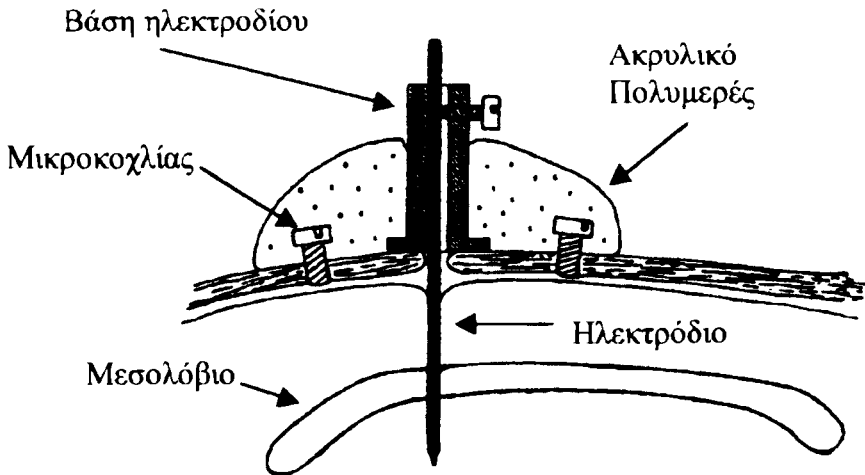
Το εύρημα των Olds και Milner αποδείχθηκε τεράστιου θεωρητικού ενδιαφέροντος για διάφορους λόγους. Πρώτον, ο εγκεφαλικός ερεθισμός φαίνεται να δρα με τον ίδιο τρόπο όπως και άλλοι θετικοί ενισχυτές, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ενισχύσει οποιαδήποτε συμπεριφορά συνδεθεί χωρο-χρονικά μ' αυτόν (Olds & Milner, 1954). Δεύτερον, το εύρημα ότι μόνο ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου αποτελούν υπόστρωμα έκλυσης συμπεριφοράς αυτοερεθισμού, υποδεικνύει ότι υπάρχουν στον εγκέφαλο ανατομικώς εξειδικευμένα κυκλώματα που συμμετέχουν για τη νευρωνική διαμεσολάβηση της ανταμοιβής ή της ηδονής (Olds, 1956, 1962). Τρίτον, το γεγονός ότι η ηλεκτρική διέγερση περιοχών ανταμοιβής στον εγκέφαλο μπορεί επίσης να προκαλέσει φυσικές συμπεριφορές καταπόνησης, όπως λήψη τροφής και νερού (Hoebel & Teitelbaum, 1962. Margules & Olds, 1962) υποδεικνύει ότι ο ενισχυτικός εγκεφαλικός ερεθισμός ενεργοποιεί νευρωνικά συστήματα που συμμετέχουν στην ανταμοιβή και κινήτοποίηση που προκαλούν φυσικοί ενισχυτές. Τέλος, έχει επίσης υποστηριχθεί ότι οι ψυχотρόπες ουσίες που προκαλούν εθισμό επηρεάζουν τη συμπεριφορά μας δρώντας πάνω στο νευρωνικό υπόστρωμα του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού (Wise, 1980, 1996, 1998). Συνεπώς, αν ευσταθούν οι παραπάνω ισχυρισμοί, μελετώ-

ντας και εξιχνιάζοντας τα νευρωνικά συστήματα και τους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, θα εμβαθύνουμε στην κατανόηση τόσο των τυπικών του είδους συμπεριφορών που είναι σημαντικές για την επιβίωσή μας, όσο και παθολογικών επίκτητων συμπεριφορών, όπως ο εθισμός (βλ. Παναγής & Καστελλάκης, 1999).

### Το πρότυπο του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού

Για να μελετηθεί η ενίσχυση που προκαλεί ο ηλεκτρικός εγκεφαλικός ερεθισμός σε πειραματόζωα εμφυτεύονται διεγερτικά ηλεκτρόδια, που είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο χάλυβα και έχουν μονωθεί με ειδικό βερνίκι σε όλο το μήκος τους εκτός από την κωνική αιχμή τους. Τα ηλεκτρόδια εμφυτεύονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου με τη βοήθεια στερεοταξικού οργάνου και σταθεροποιούνται με ακρυλικό πολυμερές και μικροκοχλίες που έχουν τοποθετηθεί πάνω στο κρανίο (βλ. Σχήματα 1 και

2). Τα πειραματόζωα, αφού ανανήψουν από τη χειρουργική επέμβαση, εκπαιδεύονται με βάση τις αρχές της θεωρίας της συντελεστικής μάθησης να αυτοχορηγούν ηλεκτρικούς παλμούς πιέζοντας ένα μοχλό σ' έναν κλωβό Skinner. Έτσι, καθώς το πειραματόζωο προσεγγίζει το μοχλό δέχεται από τον πειραματιστή μια σειρά ηλεκτρικών παλμών. Αυτό επαναλαμβάνεται μέχρι το πειραματόζωο να έρθει σε επαφή με το μοχλό και να τον πιέσει. Η μάθηση της συμπεριφοράς αυτοερεθισμού είναι πολύ γρήγορη και τα ποσοστά ενεργητικών αντιδράσεων των πειραματόζωων υψηλά (ορισμένες φορές ξεπερνούν τις 100 αντιδράσεις το λεπτό). Η ανταμοιβή που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός είναι πολύ ισχυρή. Αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι προτιμάται από άλλες συμπεριφορές, όπως η πίεση ενός μοχλού για λήψη τροφής. Αξιοσημείωτο είναι ότι πεινασμένα ή διψασμένα ζώα αδιαφορούν για την τροφή ή το νερό που τους προσφέρεται προτιμώντας τον ηλεκτρικό εγκεφαλικό ερεθισμό μέχρι φυσικής εξάντλησής τους (Routtenberg, 1964).



Σχήμα 1

Σχηματική αναπαράσταση μιας κλασικής εμφύτευσης μονοπολικού κινητού ηλεκτροδίου για ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό σε επίμυ.



Σχήμα 2

Αντιπροσωπευτική μετωπιαία τομή εγκεφάλου επίμυος σε μικροφωτογραφία, στην οποία εικονίζεται η θέση εμφύτευσης ηλεκτροδίου ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στην περιοχή της κοιλιακής ωχράς σφαίρας. (Αδημοσίευτη φωτογραφία από προσωπικές μελέτες).

**Βασικά χαρακτηριστικά του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού: Παράμετροι ερεθισμού, ανεξάρτητες και εξαρτημένες μεταβλητές**

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού είναι ότι μπορεί να ελεγχθεί πειραματικά με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι συμβαίνει στην περίπτωση της μελέτης των φυσικών ενισχυτών. Οι παράμετροι του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού, καθώς και η χρονική στιγμή χορήγησης του ερεθίσματος μπορούν να ελεγχθούν με ακρίβεια, να τροποποιηθούν ανάλογα με τις ανάγκες του πειράματος και να μετρηθούν. Οι συμπεριφορικές μετρήσεις του ουδού ερεθισμού, όπως θα δούμε αναλυτικά παρακάτω, είναι ποσοτικές και δίνουν τη μοναδική δυνατότητα στους ερευνητές να υπολογίσουν ποσοτικά το μέγεθος της υποκείμενης φυσιολογικής επίδρασης ενός πειραματι-

κού χειρισμού. Επιπλέον, αυτές οι μετρήσεις επιπέτοντας σε κλίμακα ίσων διαστημάτων επιτρέπουν τη χρήση παραμετρικών στατιστικών κριτηρίων και επομένως συγκρίσεων της επίδρασης διάφορων πειραματικών χειρισμών (π.χ., χορήγησης φαρμάκων, καταστροφών εγκεφαλικών περιοχών κ.τ.λ.).

Οι παράμετροι του εγκεφαλικού ερεθισμού που χρησιμοποιούνται από τους ερευνητές διαφέρουν σε κάποιο βαθμό. Οι πιο σημαντικοί παράμετροι είναι η ένταση, η συχνότητα, η διάρκεια των παλμών ερεθισμού και ο αριθμός των παλμών κάθε παλμοσειράς. Οι πρώτες μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού έγιναν χρησιμοποιώντας ηλεκτρικό ερέθισμα με μορφή ημιτονοειδών (Σχήμα 3Α) ή ορθογώνιων (Σχήμα 3Β) κυμάτων. Το ηλεκτρικό ερέθισμα μπορεί να είναι καθοδικό (Σχήμα 3Γ), ανοδικό ή εναλλασσόμενης πολικότητας (Σχήμα 3Α και 3Β). Γενικά, το

καθοδικό ερέθισμα αποδεικνύεται πιο αποτελεσματικό στη διέγερση νευρώνων (Yeomans, 1990). Μια σειρά από ηλεκτρικούς παλμούς έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) Ορισμένη ένταση του ρεύματος, η οποία προσδιορίζεται από το ύψος κάθε παλμού και μετριέται σε  $\mu\text{A}$  (γραμμή α στο Σχήμα 3Γ).

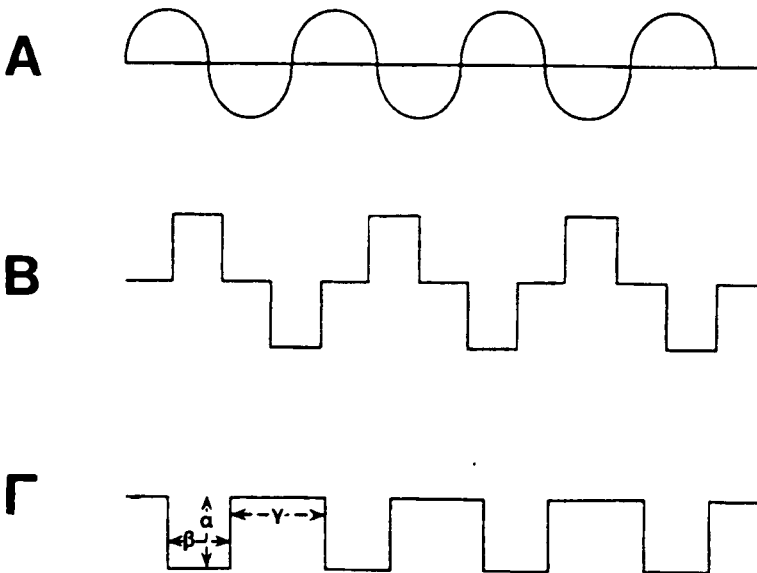
β) Ορισμένη διάρκεια για κάθε μεμονωμένο παλμό, η οποία προσδιορίζεται από το πλάτος του παλμού και μετριέται σε ms (γραμμή β στο Σχήμα 3Γ).

γ) Ορισμένη συχνότητα, η οποία προσδιορίζεται από το πλάτος κάθε παλμού και το διάστημα ανάμεσα σε δύο παλμούς (γραμμή γ στο Σχήμα 3Γ) και μετριέται σε Hz (παλμοί/s).

δ) Ορισμένη διάρκεια, η οποία μετριέται σε

ms και είναι ανάλογη του αριθμού παλμών που περιλαμβάνει (π.χ., στο Σχήμα 3Γ η παλμοσειρά αποτελείται από 4 παλμούς).

Ο ερευνητής μπορεί να μεταβάλλει οποιαδήποτε από τις παραπάνω μεταβλητές επιθυμεί, διατηρώντας σταθερές τις υπόλοιπες. Μ' αυτό τον τρόπο μπορεί να προσδιοριστεί η τιμή του ουδού ερεθισμού, που αποτελεί και το δείκτη της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του ερεθισμού. Στην περίπτωση μας, ο λειτουργικός προσδιορισμός του ουδού είναι η ένταση του ρεύματος (ή η συχνότητα, ή η διάρκεια, ανάλογα με το είδος της ανεξάρτητης μεταβλητής που μεταβάλλει ο ερευνητής) με την οποία εκλύεται ένα συγκεκριμένο ποσοστό αντιδράσεων που έχει προκαθοριστεί (π.χ., το 50% του μέγιστου



**Σχήμα 3**  
**Διάφοροι τύποι ηλεκτρικών ερεθισμάτων.**

**Σημείωση:** Α. Ημιτονοειδή ηλεκτρικά κύματα εναλλασόμενης πολικότητας. Β. Ορθογώνια κύματα εναλλασόμενης πολικότητας. Γ. Μονοφασικά, καθοδικά ορθογώνια κύματα: το α αντιστοιχεί στην ένταση του ηλεκτρικού ερεθίσματος, το β στη διάρκεια του παλμού και το γ στο διάστημα ανάμεσα σε δύο παλμούς. Προσδιορίζοντας τη διάρκεια κάθε παλμού, το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δύο παλμούς και το συνολικό αριθμό των παλμών της παλμοσειράς υπολογίζουμε τη διάρκεια της παλμοσειράς και τη συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος.

ποσοστού αντιδράσεων). Ελάττωση του ουδού ερεθισμού ερμηνεύεται ως αύξηση της ενίσχυσης που προκαλεί ο εγκεφαλικός ερεθισμός, εφόσον απαιτείται μικρότερο ηλεκτρικό φορτίο ώστε το πειραματόζωο να βιώσει τον ηλεκτρικό ερεθισμό ως ενισχυτικό. Το αντίθετο ισχύει για τις περιπτώσεις αύξησης του ουδού ερεθισμού.

Ο πειραματικός χειρισμός, δηλ. η μεταβολή, της έντασης του ηλεκτρικού ερεθίσματος αποδείχτηκε χρήσιμος κυρίως σε ανατομικές μελέτες χαρτογράφησης των περιοχών από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά αυτοερεθισμού. Η αύξηση της έντασης του ρεύματος είναι ανάλογη της έκτασης του νευρικού ιστού τον οποίο διεγείρει το ερέθισμα. Με άλλα λόγια, μεταβάλλοντας την ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος προκαλούμε ένα σταθερό αριθμό δυναμικών ενέργειας σ' ένα μεταβαλλόμενο πληθυσμό νευρώνων. Μελέτες στις οποίες ανεξάρτητη μεταβλητή αποτελεί η συχνότητα, χρησιμοποιούν συνήθως παλμοσειρές που αποτελούνται από ορθογώνιους καθοδικούς παλμούς. Ο πειραματικός χειρισμός της συχνότητας αρχικά προτιμήθηκε σε φαρμακολογικές μελέτες, στις οποίες η ακτίνα εξάπλωσης του ηλεκτρικού ρεύματος (και επομένως η ένταση) πρέπει να παραμένει σταθερή. Τα τελευταία χρόνια προτιμώνται παρόμοιοι χειρισμοί και σε ανατομικές μελέτες χαρτογράφησης με παράλληλη χρήση κινητών ηλεκτροδίων αντί των σταθερών που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα (Miliaressis, Rompre, & Durivage, 1982). Μεταβάλλοντας τη συχνότητα του ηλεκτρικού ρεύματος προκαλούμε ένα διαφορετικό κάθε φορά αριθμό δυναμικών ενέργειας σ' ένα σταθερό πληθυσμό νευρώνων. Ανάλογοι πειραματικοί χειρισμοί μπορούν να γίνουν και στις άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές που αναφέρθηκαν, όπως, π.χ., στη διάρκειά του (Frank, Markou, & Wiggins, 1987. Gallistel, Shizgal, & Yeomans, 1981).

Από την εποχή της ανακάλυψης του ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού το ποσοστό αντιδράσεων των πειραματοζώων αποτέλεσε την εξαρτημένη μεταβλητή στις διάφορου τύπου μελέτες που έγιναν. Οι λόγοι είναι προφανείς: πρώτον, οι

τυχαίες πιέσεις στο μοχλό που βρίσκεται στον κλωβό συντελεστικής μάθησης σπανίζουν και, δεύτερον, πρόκειται για μια αντίδραση που υπολογίζεται με ευκολία.

### **Εκτίμηση της ανταμοιβής με το πρότυπο του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού**

Στις πρώτες μελέτες ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού η ενίσχυση που προκαλούσε ο ηλεκτρικός ερεθισμός προσδιοριζόταν με μεθόδους που βασιζόνταν αποκλειστικά σε μετρήσεις του ποσοστού αντίδρασης των πειραματοζώων. Επίσης, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούσαν ως ανεξάρτητη μεταβλητή ένα ηλεκτρικό ερέθισμα. Κατέγραφαν, δηλαδή, πόσες φορές οι επίμυες πίεζαν το μοχλό (αντίδραση) για να λάβουν ένα σταθερό κάθε φορά, ηλεκτρικό ερέθισμα. Έτσι, ο αριθμός αντιδράσεων του πειραματοζώου αποτελούσε δείκτη αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης.

Μελέτες που έγιναν από τους Hodos και Valenstein (1962) έδειξαν ότι το ποσοστό του αυτοερεθισμού, δηλαδή ο αριθμός αντιδράσεων του πειραματοζώου, δεν αποτελεί αξιόπιστη και ακριβή μέτρηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Εμπειρικές μελέτες που ακολούθησαν υπέδειξαν διάφορους παράγοντες (π.χ., κινητικές αντιδράσεις, ακινησία) που μολονότι δεν έχουν σχέση με την ανταμοιβή μπορούσαν να επηρεάζουν τον αριθμό αντιδράσεων του πειραματοζώου (Miliaressis, Rompre, Laviolette, Philippe, & Coulombe, 1986). Αυτό έκανε επιτακτική την ανάγκη εύρεσης άλλων μεθόδων εκτίμησης της ενίσχυσης που να μην εξαρτώνται από το ποσοστό αντίδρασης των πειραματοζώων (για ανασκόπηση βλ. Liebman, 1983). Στόχος αυτών των μεθόδων είναι η διαφοροποίηση ανταμοιβής και κινητικής ικανότητας (επίδοση) του πειραματοζώου. Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται η "αυτοτιτλοδότηση του ουδού", που επίσης είναι γνωστή και ως "μέθοδος μηδενισμού των δύο μοχλών" (Stein & Ray, 1960), η "απόσβεση" (Fouriezos & Wise,

1976) και η “μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης” (Edmonds & Gallistel, 1974. Miliaressis et al., 1986). Στην παρούσα εργασία θα αναλύσουμε τη μέθοδο μετατόπισης της καμπύλης, από τη μια, γιατί έχει αποδειχτεί έγκυρη πειραματικά και, από την άλλη, γιατί πρόκειται για τη μέθοδο που χρησιμοποιείται περισσότερο τα τελευταία χρόνια (βλ. Marku & Koob, 1992).

Η μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης αποτλεί ψυχοφυσική μέθοδο, με την οποία καταγράφεται η συμπεριφορά ενός οργανισμού στις μεταβολές μιας παραμέτρου του ερεθίσματος: συχνότητα ερεθίσματος, ένταση ερεθίσματος, διάρκεια παλμού κ.τ.λ. Η σιγμοειδής καμπύλη που προκύπτει (βλ. Σχήμα 4A) μοιάζει με τις κλασικές λογαριθμικές δοσοεξαρτώμενες καμπύλες της φαρμακολογίας. Η μόνη διαφορά είναι ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση μελετάται η «δόση» (αποτελεσματικότητα) του ηλεκτρικού ερεθίσματος και όχι η δόση ενός φαρμάκου. Συγκρίνοντας δυο καμπύλες (βλ. Σχήμα 4B), η μια από τις οποίες είναι αποτέλεσμα κάποιου πειραματικού χειρισμού (π.χ., χορήγηση φαρμάκου ή καταστροφή μιας εγκεφαλικής περιοχής) ενώ η άλλη έχει ληφθεί κάτω από συνθήκες ελέγχου, μπορούμε να συνάγουμε συμπεράσματα για την επίδραση που είχε ο συγκεκριμένος πειραματικός χειρισμός στη συμπεριφορά ανταμοιβής και συγχρόνως στην κινητική ικανότητα του πειραματοζώου. Παρατηρείται αν ο πειραματικός χειρισμός μετατοπίζει την καμπύλη κάθετα ή οριζόντια, και πόσο. Σημαντική μετατόπιση προς τα δεξιά (δηλαδή προς υψηλότερες τιμές ερεθισμάτων) ή προς τα αριστερά (δηλαδή προς χαμηλότερες τιμές ερεθισμάτων) ερμηνεύεται ως αλλαγή στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Επομένως, αν απαιτείται διπλάσιος αριθμός παλμών ερεθισμού, απ' ό,τι συνήθως, για να επιτευχθεί ένα δεδομένο επίπεδο απόκρισης, τότε μπορούμε να πούμε ότι η αποτελεσματικότητα του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού έχει πέσει στο μισό. Μετατοπίσεις προς τα πάνω ή προς τα κάτω (δηλαδή προς υψηλότερα ή χαμηλότερα ποσοστά αντίδρασης του πειραματοζώου) ερμηνεύο-

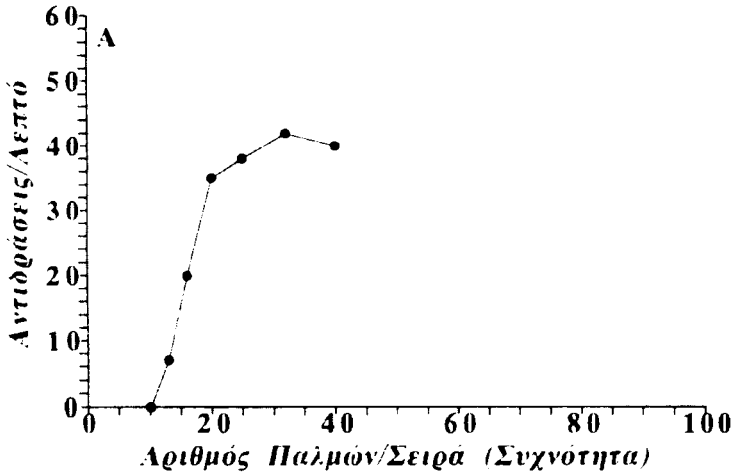
νται ως αλλαγές στην κινητική ικανότητα-απόδοση του πειραματοζώου. Το βασικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δίνει τη δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης πειραματικών χειρισμών που επηρεάζουν την ανταμοιβή. Γι' αυτό και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη μελέτη της δράσεως ψυχοτρόπων φαρμάκων πάνω στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού.

### Ανατομικές μελέτες

Η σημασία του προσδιορισμού των εγκεφαλικών περιοχών που αποτελούν υπόστρωμα συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού αναγνωρίστηκε από την στιγμή της ανακάλυψης του φαινομένου, γι' αυτό και οδήγησε στην πραγματοποίηση πολυάριθμων ανατομικών μελετών. Στις μελέτες αυτές περιλαμβάνονται οι μελέτες χαρτογράφησης, οι μελέτες καταστροφών, οι μελέτες αυτοραδιογραφίας, οι ιστοχημικές μελέτες και, τέλος, οι νευροχημικές μελέτες.

**Μελέτες χαρτογράφησης.** Οι μελέτες χαρτογράφησης συγκαταλέγονται στις πρώτες ανατομικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν. Αποσκοπούν στον εντοπισμό των περιοχών που αποτελούν υπόστρωμα συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Τα τελευταία χρόνια τέτοιες μελέτες γίνονται με κινητά ηλεκτρόδια, τα οποία δίνουν τη δυνατότητα στον ερευνητή να χαρτογραφήσει μια περιοχή σε διάφορα σημεία της ραχιαίας-κοιλιακής συντεταγμένης του ίδιου πειραματοζώου (βλ., π.χ., Panagis, Miliaressis, Anagnostakis, & Spyraiki, 1995). Οι μελέτες αυτές έχουν προφανή οικονομικά και πρακτικά οφέλη. Πρώτον, οι ελεγχόμενες, πολύ μικρές αλλαγές στη θέση του ηλεκτροδίου σε συνδυασμό με τη χαμηλή ένταση του ηλεκτρικού ερεθίσματος παρέχουν ένα επίπεδο ανατομικής ανάλυσης που δεν ήταν εφικτό με τα σταθερά ηλεκτρόδια του παρελθόντος. Δεύτερον, επιτρέπουν τη συναγωγή συμπερασμάτων για την ομοιογένεια μιας εγκεφαλικής περιοχής αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης

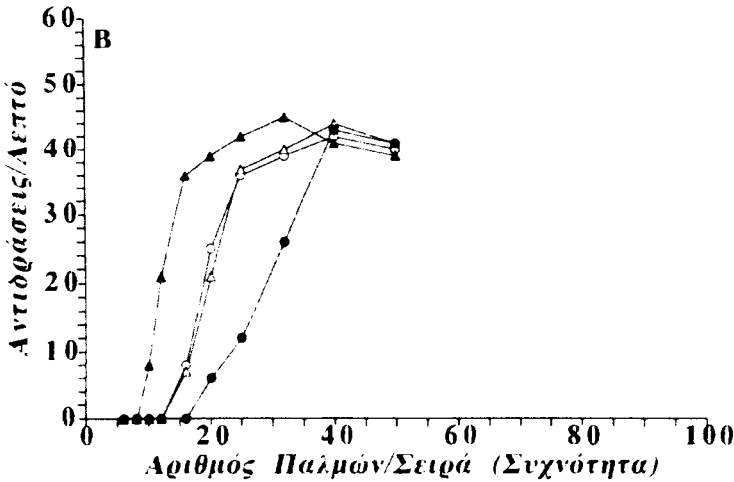




Σχήμα 4Α

Καμπύλη αντιδράσεων-συχνότητας ερεθισμού η οποία ελήφθη μετά από ηλεκτρικό αυτοερεθισμό της κοιλιακής ωχράς σφαίρας.

Σημείωση: Η ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος και η διάρκεια κάθε παλμού έχουν διατηρηθεί σταθερές, ενώ η συχνότητα μεταβαλλόταν (Αδημοσίευτα προσωπικά αποτελέσματα).



Σχήμα 4Β

Καμπύλες αντιδράσεων-συχνότητας ερεθισμού πριν και μετά από ειδικούς φαρμακολογικούς χειρισμούς που επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση.

Σημείωση: Οι καμπύλες με τους λευκούς κύκλους και τα λευκά τρίγωνα απεικονίζουν τα δεδομένα πριν τη χορήγηση κοκαΐνης (5 mg/kg, ip) και αλοπεριδόλης (0.04 mg/kg, ip), αντίστοιχα. Η καμπύλη με τα μαύρα τρίγωνα έχει ληφθεί μετά τη χορήγηση κοκαΐνης, ενώ αυτή με τους μαύρους κύκλους μετά τη χορήγηση αλοπεριδόλης. Τα δεδομένα προέρχονται από ένα πειραματόζωο που εκδήλωνε συμπεριφορά αυτοερεθισμού με εμφυτευμένο ηλεκτρόδιο στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα (Αδημοσίευτα προσωπικά αποτελέσματα).

του εγκεφαλικού ερεθισμού. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε και το γεγονός ότι εξοικονομούνται τόσο πειραματόζωα όσο και εργατώρες.

Οι μελέτες χαρτογράφησης που ακολούθησαν την αρχική παρατήρηση των Olds και Milner έδειξαν ότι ο ερεθισμός διάφορων περιοχών που στην ουσία δεν είχαν κάποια σχέση μεταξύ τους ήταν ενισχυτικός (βλ. Πίνακα 1). Ανάμεσά τους συμπεριλαμβάνονται περιοχές με προεξάρχουσα την αισθητική λειτουργία, όπως οι οσφρητικοί βολβοί (Phillips, 1970), περιοχές που παραδοσιακά θεωρούνται τμήμα του κινητικού συστήματος, όπως ο κινητικός πυρήνας του τρίδμου κρνιακού νεύρου (Van Der Kooy & Phillips, 1977), περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος με σαφή συμμετοχή στην έκφραση συναισθημάτων-συγκινήσεων, όπως το αμυγδαλοειδές σώμα (αμυγδαλή) (Kane, Coulombe, & Miliaris, 1991), και συνειρμικές περιοχές, όπως ο μετωπιαίος φλοιός (Routtenberg & Sloan, 1972). Μολονότι, από τις μελέτες αυτές δε φαινόταν να προσδιορίζεται το νευρωνικό υπόστρωμα της συμπεριφοράς ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού, τουλάχιστον όσον αφορά στην περιοχή από την οποία ξεκινά η μεταβίβαση του μηνύματος της ανταμοιβής, στην περιοχή που καταλήγει καθώς και στη νευρωνική οδό που ακολουθεί, άρχισαν να δημιουργούνται οι πρώτες πειραματικές υποθέσεις και θεωρίες. Ήδη οι πρώτοι ερευνητές (Olds & Olds, 1963) είχαν παρατηρήσει ότι οι περισσότερες θέσεις που αποτελούσαν υπόστρωμα ενισχυτικού εγκεφαλικού αυτοερεθισμού βρίσκονταν στις προσαγωγές και απαγωγές δεσμίδες ινών που σχηματίζουν την έσω τηλεγκεφαλική δεσμίδα (ΕΤΔ, Σχήμα 5), της οποίας προβολές και πυρήνες εκτείνονται από το εγκεφαλικό στέλεχος μέχρι το φλοιό (Millhouse, 1969. Nieuwenhuys, Geeraedts, & Veening, 1982). Έτσι, διατυπώθηκε και η πρώτη υπόθεση, σύμφωνα με την οποία η περιοχή του έξω υποθαλάμου στο πρόσθιο τμήμα της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας (ΕΤΔ) ήταν το σημείο της νευρωνικής ολοκλήρωσης όλων των μηνυμάτων ανταμοιβής που προέρχονταν από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Olds, 1962. Olds & Olds, 1963).

Οι δυνατότητες συσχέτισης που παρείχαν οι μελέτες χαρτογράφησης μεταξύ τους, παράλληλα με τα σημαντικά πορίσματα από μελέτες καταστροφών συνέβαλαν ουσιαστικά στην ανάλυση του νευροανατομικού υποστρώματος του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού. Στα πλαίσια αυτών των μελετών έχει παρατηρηθεί ότι συμπεριφορά ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού εκλύεται από περιοχές όπου βρίσκονται ντοπαμινεργικά κυτταρικά σώματα, ίνες ή απολήξεις. Βασικό κρίκο στο νευρωνικό αυτό κύκλωμα του ενισχυτικού εγκεφαλικού ερεθισμού φαίνεται να αποτελεί η ΕΤΔ, η οποία όπως προαναφέρθηκε, έχει ως αφετηρία το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και προβάλλει σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως ο επικληνής πυρήνας, και στον προμετωπιαίο φλοιό. Τα παραπάνω συνετέλεσαν στην ανάπτυξη της ντοπαμινεργικής θεωρίας της ενίσχυσης, σύμφωνα με την οποία για τις ενισχυτικές ιδιότητες του ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού διαμεσολαβούν κατεχολαμινεργικοί νευράξονες μέσα στην ΕΤΔ (Fibiger, 1978. German & Bowden, 1974. Wise, 1978). Σημαντική ώθηση στην ανάπτυξη αυτής της θεωρίας έδωσε φυσικά η χαρτογράφηση των μονοαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου, που πραγματοποιήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1960 (Anden, Dahlstrom, Fuxe, Larsson, Olson, & Ungerstedt, 1966. Dahlstrom & Fuxe, 1964. Fuxe, 1965), με την οποία έγινε σαφής η αντιστοιχία περιοχών από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά αυτοερεθισμού με τα κατεχολαμινεργικά (και ιδιαίτερα τα ντοπαμινεργικά) συστήματα.

**Μελέτες καταστροφών (βλαβών).** Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται πειραματόζωα που έχουν υποστεί καταστροφή σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου τους ή σε κάποιο νευρωνικό σύστημα. Στόχος τους είναι η αναζήτηση του ανατομικού ή/και νευροχημικού υποστρώματος μέσω του οποίου μεταβιβάζεται το ενισχυτικό ερέθισμα. Είναι γνωστό ότι τις αδρές εκτομές και ηλεκτρολυτικές καταστροφές αντικατέστησε τα τελευταία χρόνια η χρήση νευροτοξινών όπως το καϊνικό (ή το ιβοτενικό) οξύ με τα οποία κατα-

στρέφονται τα κυτταρικά σώματα νευρώνων (Coyle, Molliver, & Kuhar, 1978) ή η 6-υδροξυ-ντοπαμίνη (6-OHDA) με την οποία καταστρέφονται κατεχολαμινεργικοί νευρώνες (Ungerstedt, 1968).

Οι μελέτες νευροτοξικών καταστροφών με χημικές ουσίες, όπως η 6-OHDA βοήθησαν στη μελέτη της συμμετοχής ντοπαμινεργικών περιοχών και του ρόλου της ντοπαμίνης στην εκδήλωση της συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Μια σειρά μελετών έδειξε ότι οι ενδοκοιλιακές εγχύσεις 6-OHDA ελάττωναν τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού από τμήματα του υποθαλάμου (Breese, Howard, & Leahy, 1971. Cooper, Cott, & Breese, 1974. Fibiger, Carter, & Phillips, 1976. Lippa, Antelman, Fisher, & Canfield, 1973). Δυστυχώς, και σ' αυτές τις μελέτες δε χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλες συμπεριφορικές μέθοδοι για την εκτίμηση ειδικά της ενίσχυσης, γεγονός που καθιστά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους προβληματική. Επιπλέον, οι καταστροφές που προκλήθηκαν δεν ήταν αρκετά εκλεκτικές, αφού με την απλή χορήγηση 6-OHDA εκφυλίζονται μαζί με τα ντοπαμινεργικά κύτταρα και νοραδρενεργικά. Μεταγενέστερες μελέτες έλαβαν υπόψη τους αυτά τα προβλήματα και προσπάθησαν να τα αντιμετωπίσουν. Ως πιο ολοκληρωμένη μελέτη θεωρείται αυτή της ερευνητικής ομάδας του Fibiger (Fibiger, Jakubovic, & Phillips, 1987), η οποία παρείχε στήριξη στην ντοπαμινεργική θεωρία της ενίσχυσης. Οι παραπάνω ερευνητές χρησιμοποίησαν τη μέθοδο μετατόπισης της καμπύλης και έκαναν χωριστά ομόπλευρες και ετερόπλευρες με το ηλεκτρόδιο (που είχε εμφυτευτεί στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο) καταστροφές. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, μόνο οι ομόπλευρες με το ηλεκτρόδιο καταστροφές ελάττωναν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του ερεθισμού.

Συνολικά, από τις μελέτες καταστροφών με 6-OHDA διαπιστώθηκε ότι η ντοπαμίνη και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο συμμετέχουν στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Δεν μπορεί όμως

να αποκλειστεί η πιθανή συμμετοχή και άλλων συστημάτων, μη ντοπαμινεργικών, ιδιαίτερα στις περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου όπου προβάλλουν αυτά τα συστήματα. Έτσι μπορεί να εξηγηθεί το εύρημα ότι η συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού που εκδηλώνεται από ορισμένες περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου (επικλινής πυρήνας, προμετωπιαίος φλοιός) δε διαταράσσεται όταν έχουν υποστεί βλάβη οι ντοπαμινεργικές περιοχές που τις νευρώνουν (Phillips & Fibiger, 1978).

**Μελέτες αυτοραδιογραφίας.** Η χρήση αυτοραδιογραφικών τεχνικών σε συνδυασμό με ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό στοχεύει να εξετάσει τις περιοχές που ενεργοποιούνται από τον ερεθισμό. Τα κύτταρα του εγκεφάλου χρησιμοποιούν γλυκόζη για να εξασφαλίσουν την ενέργεια που χρειάζονται και απορροφούν μεγαλύτερες ποσότητες γλυκόζης σε καταστάσεις αυξημένης δραστηριότητάς τους. Ο Sokoloff έχει αναπτύξει μια μέθοδο προσδιορισμού των εγκεφαλικών περιοχών που εμφανίζουν αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα (Sokoloff, Reivich, Kennedy, & DesRosiers, 1977). Η μέθοδος βασίζεται στη χρήση [14C]-2-δεοξυ-D-γλυκόζης, που σε αντίθεση με τη γλυκόζη δε μεταβολίζεται στους νευρώνες. Η ραδιοσημασμένη ουσία προσλαμβάνεται από τους ενεργούς νευρώνες στους οποίους και συγκεντρώνεται σε αυξημένα ποσά. Έτσι, ανιχνεύεται με αυτοραδιογραφία.

Ο Yadin και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την παραπάνω μεθοδολογία διαπίστωσαν ότι μετά από αυτοερεθισμό του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος της ΕΤΔ ενεργοποιούνται οι ίδιες εγκεφαλικές περιοχές στο ομόπλευρο με το εμφυτευμένο ηλεκτρόδιο ημισφαίριο. Αντίθετα, η εικόνα της ενεργοποίησης μετά από αυτοερεθισμό του έσω προμετωπιαίου φλοιού και του υπομέλανα τόπου είναι εντελώς διαφορετική (Yadin, Guarini, & Gallistel, 1983). Αυτό πιθανότατα υποδεικνύει ότι υπάρχουν διαφορετικά νευρωνικά συστήματα που διαμεσολαβούν για την ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Η ομάδα της Porrino (Esposito, Porrino, Seeger, Crane, Everist, & Pert, 1984. Porrino, Esposito,

Seeger, Crane, Pert, & Sokoloff, 1984) έδειξε ότι ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα κατανάλωσης γλυκόζης στον επικλινή πυρήνα, τα οσφρητικά φύματα, το αμυγδαλοειδές σώμα και τον ιππόκαμπο. Σε μεταγενέστερη μελέτη τους (Porrino, Huston-Lyons, Bain, Sokoloff, & Kornetsky, 1990) έχοντας εμφυτεύσει τα ηλεκτρόδια στην ΕΤΔ επιβεβαίωσαν τα πρώτα τους ευρήματα παρατηρώντας επίσης αυξημένη δραστηριότητα και σε πιο οπίσθιες περιοχές, όπως το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, ο Gallistel και οι συνεργάτες του χρησιμοποιώντας επίμυες που εκδήλωναν συμπεριφορά αυτοερεθισμού στην ΕΤΔ, δεν παρατήρησαν σημαντικές αλλαγές στην κατανάλωση γλυκόζης στις απολήξεις των ντοπαμινεργικών συστημάτων, ενώ παρατήρησαν αυξημένη δραστηριότητα στις σωματοδενδριτικές περιοχές A9 και A10 απ' όπου ξεκινούν αυτά τα συστήματα (Gallistel, Gomita, Yadin, & Campbell, 1985). Οι διαφορές στα αποτελέσματα της μελέτης του Gallistel και των συνεργατών του με τις προηγούμενες ίσως οφείλονται στις διαφορετικές παραμέτρους του ηλεκτρικού ρεύματος που χρησιμοποιήθηκαν. Γενικά, όπως έχει αποδειχτεί πειραματικά, για να προκληθεί αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στις περιοχές που νευρώνει η ΕΤΔ με ηλεκτρικό ερεθισμό πρέπει να χρησιμοποιηθούν παλμοί μεγαλύτερης διάρκειας απ' αυτούς που χρησιμοποίησε η ερευνητική ομάδα του Gallistel (Millar, Stamford, Kruk, & Wightman, 1985). Ίσως σ' αυτό να οφείλεται και το ότι οι ερευνητές αυτοί δεν παρατήρησαν ενεργοποίηση στις απολήξεις των ντοπαμινεργικών συστημάτων.

Συμπερασματικά, οι μελέτες αυτοραδιογραφίας υποδεικνύουν ότι ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός της ΕΤΔ ή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου αυξάνει τη μεταβολική δραστηριότητα στις περιοχές που προβάλλει ή με τις οποίες συνδέεται η ΕΤΔ.

**Ιστοχημικές μελέτες.** Οι μελέτες ποσοτικού προσδιορισμού της ενεργοποίησης περιοχών με βάση τις αλλαγές στην κατανάλωση γλυκόζης

αποδείχτηκαν χρήσιμες ως πρώτη προσέγγιση συναγωγής συμπερασμάτων για την ανατομία της συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Με την ανάπτυξη ανοσοϊστοχημικών μεθόδων τα τελευταία χρόνια κατέστη πλέον δυνατή η εκτίμηση της νευρωνικής δραστηριότητας περιοχών του εγκεφάλου βάσει του αριθμού των νευρικών κυττάρων που ενεργοποιούνται σε κάθε περιοχή. Ένδειξη για την ενεργοποίηση των εν λόγω νευρικών κυττάρων αποτελεί η έκφραση διάφορων νευρωνικών δεικτών σ' αυτά, όπως, π.χ., του πρώιμου άμεσου γονιδίου *c-fos* (Dragunow & Faull, 1989. Herrera & Robertson, 1996. Sagar, Sharp, & Curran, 1988). Το *c-fos*, όπως και άλλα πρώιμα άμεσα γονίδια, εκφράζονται άμεσα σε νευρώνες μετά από την εκδήλωση διάφορων φυσιολογικών συμπεριφορών ή μετά από διάφορους πειραματικούς χειρισμούς (όπως μετά την εκδήλωση γενετήσιας συμπεριφοράς, επιληπτικών σπασμών ή την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων, την πρόκληση στρες, τη διέγερση συγκεκριμένων συστημάτων νευροϋποδοχέων, την ηλεκτρική διέγερση περιοχών του εγκεφάλου και τη χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων). Η τεχνική της ανοσοϊστοχημίας για την πρωτεΐνη Fos αποδεικνύεται πιο ευαίσθητη από άλλες μεθόδους μέτρησης της νευρωνικής δραστηριότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν. Αυτό σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στο ότι με τη συγκεκριμένη τεχνική γίνεται χρώση του πυρήνα του κυττάρου, γεγονός που καθιστά δυνατή την οπτικοποίηση των κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων που έχουν ενεργοποιηθεί. Αυτό το επίπεδο κυτταρικής ανάλυσης δεν είχε επιτευχθεί με τεχνικές του παρελθόντος, όπως αυτή της ραδιενεργούς δεοξυγλυκόζης, οι οποίες δεν καθιστούν σαφές αν η παρατηρούμενη ενεργοποίηση αντανάκλα δραστηριότητα κυτταροσωμάτων ή προσαγωγών νευρικών απολήξεων.

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι το *c-fos* εκφράζεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου πειραματοζώων (όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο επικλινής πυρήνας, τα οσφρητικά φύματα, το διάφραγμα, η κοιλιακή

ωχρά σφαίρα, η ανώνυμη ουσία, η προοπτική περιοχή του υποθαλάμου, ο βασικός πυρήνας τελικής ταινίας, το αμυγδαλοειδές σώμα, η γνία, ο έξω υποθάλαμος, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, η κεντρική φαϊά ουσία, ο ραχιαίος πυρήνας της ραφής, ο παραβραχιόνιος πυρήνας και ο υπομέλανας τόπος) όταν αυτά εκδηλώνουν συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού σε τμήματα της ΕΤΔ, στον έξω υποθάλαμο, στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο ή στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα (Arvanitogiannis, Flores, Pfaus, & Shizgal, 1996. Arvanitogiannis, Flores, & Shizgal, 1997. Flores, Arvanitogiannis, & Shizgal, 1997. Hunt & McGregor, 1998. Nakahara, Ishida, Nakamura, Kuwahara, Todaka, & Nishimori, 1999. Panagis, Nomikos, Miliareassis, Chergui, Kastellakis, Svensson, & Spyraiki, 1997). Ενδιαφέρον είναι ότι οι περιοχές στις οποίες παρατηρείται αύξηση στην έκφραση του c-fos, α) θεωρούνται ότι συμμετέχουν στη συμπεριφορά ανταμοιβής και οι περισσότερες αποτελούν υπόστρωμα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, και β) συνδέονται ανατομικά άμεσα ή έμμεσα με την ΕΤΔ. Πα' όλα αυτά οι Hunt και McGregor (1998) χρησιμοποιώντας μια τεχνική διπλής κυτταρικής σήμανσης προσδιόρισαν τόσο την πρωτεΐνη Fos όσο και την υδροξυλάση της τυροσίνης (ένζυμο που χαρακτηρίζει τους κατεχολαμινεργικούς νευρώνες). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης τους μόνο ένα μικρό ποσοστό (< 5%) από τα ντοπαμινεργικά κυτταροσώματα του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου εξέφρασαν την πρωτεΐνη Fos μετά από ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό.

Συμπερασματικά, οι ιστοχημικές μελέτες υποδεικνύουν ότι με τον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό ενεργοποιούνται αρκετές περιοχές κατά μήκος της ΕΤΔ, αλλά αμφισβητούν την παλαιότερη υπόθεση που είχε διατυπωθεί ότι τα ντοπαμινεργικά κύτταρα της ΕΤΔ είναι απαραίτητα για την εκδήλωση της συμπεριφοράς. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγουν και οι περισσότερες ψυχοφυσικές μελέτες.

**Νευροχημικές μελέτες.** Με τις νευροχημικές μελέτες προσδιορίζονται τα επίπεδα συγκε-

κριμένων νευροδιαβιβαστών σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές όταν τα πειραματόζωα εκδηλώνουν συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Τέτοιες μελέτες μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες και δεδομένα σχετικά με τη συμμετοχή τόσο της υπό μελέτη δομής όσο και νευροδιαβιβαστών στην ενίσχυση που προκαλεί ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός. Παλαιότερα, ο προσδιορισμός των νευροδιαβιβαστών γινόταν σε ιστούς *post-mortem*, γεγονός που είχε σαφή μειονεκτήματα. Σήμερα, οι μέθοδοι της *in vivo* εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης και της βολταμετρίας δίνουν τη δυνατότητα συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών και τη συμπεριφορά που εκδηλώνεται στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα (για ανασκόπηση βλ. Καστελλάκης, 1998).

Οι περισσότερες από τις *in vitro* νευροχημικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της ντοπαμίνης και των ντοπαμινεργικών περιοχών στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού που εκδηλώνεται από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (βλ., π.χ., Fibiger et al., 1987. Garrigues & Gazala, 1983). Σε μια προσπάθεια να αντιμετωπιστούν τα μεθοδολογικά προβλήματα των *in vitro* μελετών και να εξεταστεί πιο άμεσα το ντοπαμινεργικό υπόστρωμα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού διάφορες μελέτες υιοθέτησαν *in vivo* μεθοδολογίες προκειμένου να παρακολουθήσουν ενδεχόμενες αλλαγές στα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης σε περιοχές όπου απολήγουν νευρικές ίνες της ΕΤΔ, όπως ο επικλινής πυρήνας. Οι περισσότερες απ' αυτές τις μελέτες (Blaha & Phillips, 1990. Fiorino, Coury, Fibiger, & Phillips, 1993. Gratton, Hoffer, & Gerhardt, 1988. Nakahara, Ozaki, Miura, Miura, & Nagatsu, 1989. Phillips, Coury, Fiorino, LePiane, Brown, & Fibiger, 1992) συμφωνούν με τη θεωρία περί ντοπαμινεργικού υποστρώματος, υποδεικνύοντας ότι τα επίπεδα ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και στον προμετωπιαίο φλοιό αυξάνονται μετά από ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό της ΕΤΔ ή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου.

Διαφορετικά ήταν τα ευρήματα της μελέτης

του Μηλιαρέση και των συνεργατών του (Miliaressis, Emond, & Merali, 1991). Οι παραπάνω ερευνητές υιοθετώντας μια ψυχοφυσική μέθοδο διατήρησαν σταθερό το επίπεδο της ανταμοιβής που βίωνε το πειραματόζωο καθώς αυτοερεθίζονταν ηλεκτρικά, ενώ μετέβαλαν την ένταση και τη διάρκεια των παλμών. Έτσι, παρατήρησαν ότι παλμοί μικρής διάρκειας/μεγάλης έντασης σχετιζόνταν με μεγαλύτερη αύξηση επιπέδων ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα απ' ό,τι παλμοί μεγάλης διάρκειας/μικρής έντασης. Η μελέτη της ερευνητικής ομάδας του Μηλιαρέση προβλημάτισε σοβαρά τους υποστηρικτές της ντοπαμινεργικής θεωρίας του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, αμφισβητώντας την άποψη ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες αποτελούν τους νευρώνες πρώτου επιπέδου. Στο ίδιο μήκος κύματος κινούνται και τα ευρήματα της πολύ πρόσφατης και άκρως ενδιαφέρουσας μελέτης του Garris και των συνεργατών του (Garris, Kilpatrick, Bunin, Michael, Walker, & Mark Wightman, 1999). Αυτοί χρησιμοποιώντας την τεχνική της βολταμετρίας υπολόγισαν τα επίπεδα της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα πειραματοζώων που εκδήλωναν συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού από την περιοχή του κολιακού καλυπτρικού πεδίου/μέλαινας ουσίας. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης τους, η απελευθέρωση της ντοπαμίνης που παρατήρησαν δε σχετιζόταν με την ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού (δηλ. με την ηδονή ή την ευχαρίστηση που προκαλεί η ενίσχυση), αλλά με άλλες παραμέτρους της ανταμοιβής, όπως την εκμάθηση της συμπεριφοράς, ή την εμφάνιση μιας νέας συμπεριφοράς. Τα δεδομένα των δύο τελευταίων μελετών ήρθαν να συμπληρώσουν τα ευρήματα ψυχοφυσικών μελετών που αναλύονται παρακάτω προς την ίδια κατεύθυνση, μεταβάλλοντας σημαντικά τις απόψεις, τον τρόπο σκέψης και τον πειραματικό προσανατολισμό των ερευνητών της συμπεριφοράς ανταμοιβής (για ανασκόπηση βλ. Schultz, 1997).

## Ψυχοφυσικές μελέτες

Με τις ψυχοφυσικές μελέτες εξετάζεται το είδος των νευρώνων που μεταβιβάζουν το ενισχυτικό ερέθισμα, καθώς και οι δομές με τις οποίες αυτοί συνδέονται. Ο όρος «ψυχοφυσικός» χρησιμοποιείται εδώ για να περιγράψει τον τρόπο με τον οποίο ένα σύστημα μεταφράζει ένα φυσικό ερέθισμα, στην προκειμένη περίπτωση το ηλεκτρικό ρεύμα, σ' ένα ψυχολογικό αποτέλεσμα, την ανταμοιβή.

**Μελέτες υπολογισμού της ανερέθιστης περιόδου.** Όπως είναι γνωστό από τη νευροφυσιολογία, η ανερέθιστη περίοδος ενός νευρώνα είναι αυτή κατά την οποία ο νευρώνας δεν μπορεί να διεγερθεί και αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα που αρχίζει με την εκπόλωση του νευρώνα που προκαλεί μια νευρική ώση και τελειώνει με την επαναπόλωσή του. Οι διαφορετικές ανερέθιστες περίοδοι σχετίζονται με διαφορές στο μέγεθος της διαμέτρου του νευράξονα και στην παρουσία ή μη μυελώδους ελύτρου. Ερεθίζοντας ένα μεμονωμένο νευρώνα με ζεύγη παλμών ποικίλων μεταξύ τους διαστημάτων προσδιορίζεται το μικρότερο διάστημα παλμών όπου καταγράφονται δύο δυναμικά ενέργειας. Αυτό το διάστημα καθορίζει την ανερέθιστη περίοδο του συγκεκριμένου νευρώνα. Ο Deutsch (1964) ήταν ο πρώτος που πρότεινε ότι μπορεί επίσης να προσδιοριστεί η ανερέθιστη περίοδος ενός πληθυσμού νευρώνων που μεταβιβάζουν το μήνυμα της ανταμοιβής. Η μέθοδος αυτή έχει βελτιωθεί από τον Yeomans (1975) και βασίζεται στον αυτοερεθισμό με σειρές από ζεύγη παλμών όπου το χρονικό διάστημα ανάμεσα στους παλμούς κάθε ζεύγους μεταβάλλεται από τον πειραματιστή. Αυτό είναι λογικό, αφού η συμπεριφορική απόκριση του ζώου είναι αποτέλεσμα ερεθισμού πληθυσμού νευρώνων και όχι ενός μεμονωμένου νευρώνα. Έτσι, όταν το διάστημα ανάμεσα στους δυο παλμούς είναι πολύ μικρό, τότε κάθε ζεύγος παλμών έχει την αποτελεσματικότητα ενός απλού παλμού. Μ' αυτό τον τρόπο προσδιορίζεται η κατανομή των ανερέθιστων περιόδων των νευρώνων που διεγείρονται άμεσα από

το ηλεκτρόδιο και μεταφέρουν το μήνυμα της ανταμοιβής.

Ο Yeomans (1975) ήταν από τους πρώτους που μελέτησαν την ανερέθιστη περίοδο των νευρώνων που αποτελούν υπόστρωμα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στην ΕΤΔ. Οι περισσότεροι απ' αυτούς έχουν μικρή ανερέθιστη περίοδο (1.0-1.2 msec), η οποία ως γνωστόν χαρακτηρίζει μεγάλες εμμύελες νευρικές ίνες. Τα ευρήματα της αρχικής μελέτης του Yeomans έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες (Bielaiew, Jordan, Ferme-Enright, & Shizgal, 1981. Bielaiew, Lapointe, Kiss, & Shizgal, 1982. Gratton & Wise, 1988a. Miliaressis & Rompré, 1980. Rompré & Miliaressis, 1980). Εφόσον από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες είναι γνωστό ότι η ανερέθιστη περίοδος των κατεχολαμινεργικών νευρώνων είναι μεγαλύτερη από 2msec (Yeomans, Maidment, & Bunney, 1988. Yim & Mogenson, 1980) μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι ο ενισχυτικός ερεθισμός της ΕΤΔ δεν οφείλεται στην άμεση διέγερση ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Παρ' όλα αυτά ορισμένες μελέτες έχουν δείξει (για ανασκόπηση βλ. Yeomans, 1989) ότι ντοπαμινεργικοί νευράξονες της ΕΤΔ μπορεί να συμμετέχουν σε κάποιο βαθμό στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Στις μελέτες αυτές που χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρόδια με μικρότερη διάμετρο αιχμής και υψηλότερο ρεύμα ή παλμοί με μεγάλη διάρκεια (βλ., π.χ., Yeomans, Mercouris, & Ellard, 1985) διαπιστώθηκε ότι η ανερέθιστη περίοδος των νευρώνων στην ΕΤΔ μεγαλώνει σημαντικά εμπίπτοντας στα όρια των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Στην περιοχή του έσω προμετωπιαίου φλοιού, όπου ως γνωστόν προβάλλει η ΕΤΔ, τα χαρακτηριστικά των νευρώνων που αποτελούν το άμεσο διεγερόμενο υπόστρωμα είναι διαφορετικά από αυτά της ΕΤΔ. Έτσι, οι τιμές της ανερέθιστης περιόδου για τον προμετωπιαίο φλοιό κυμαίνονται από 1.11-2.58 msec, γεγονός που δεν μπορεί να αποκλείσει πιθανή συμμετοχή ντοπαμινεργικών νευρικών ινών (Schenk & Shizgal, 1982. Trzcinska & Bielaiew, 1992). Μεγαλύτερες ανερέθιστες περίοδοι έχουν βρεθεί και σ' άλλες περιοχές, όπως

στον επικλινή πυρήνα και στη μέλαινα ουσία (Fouriez, Walker, Rick, & Bielaiew, 1987. MacMillan, Simantirakis, & Shizgal, 1985. Vachon & Miliaressis, 1994).

Συμπερασματικά, λοιπόν, από τις πειραματικές μελέτες υπολογισμού της ανερέθιστης περιόδου συνάγεται ότι υπάρχουν διάφορες ομάδες νευρώνων που μεταβιβάζουν την ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Αν και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες δε φαίνεται να είναι απαραίτητοι για την εκδήλωση συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στην ΕΤΔ, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιο ποσοστό συμμετοχής τους, πολύ περισσότερο μάλιστα σε περιοχές στις οποίες οι νευρώνες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ανερέθιστη περίοδο (π.χ., προμετωπιαίος φλοιός, επικλινή πυρήνας, μέλαινα ουσία).

**Μελέτες σύγκρουσης.** Αν χορηγήσουμε ένα διεγερτικό παλμό σ' ένα νευράξονα, θα προκληθούν δυο δυναμικά ενέργειας: ένα ορθόδρομο (κατευθύνεται προς τις απολήξεις) κι ένα αντίδρομο (κατευθύνεται προς το σώμα). Αν συναντηθούν δύο τέτοια δυναμικά ενέργειας, τότε τα ίσα και αντίθετα διαμήκη ρεύματα που ευθύνονται για τη διάδοσή τους μηδενίζονται και έτσι σταματά η αγωγή. Αυτή η αλληλοεξουδετέρωση των ζευγών των δυναμικών ενέργειας ονομάζεται σύγκρουση και είναι η βάση μιας ψυχοφυσικής τεχνικής που δίνει ανατομικές και φυσιολογικές πληροφορίες σχετικά με τους νευρώνες πρώτου επιπέδου που αποτελούν το άμεσο υπόστρωμα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στόχος των μελετών σύγκρουσης είναι να διαπιστωθεί αν κάποιες νευρικές ίνες που σχετίζονται με την ανταμοιβή συνδέουν άμεσα δύο περιοχές από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, και αν όντως συμβαίνει αυτό, με ποια ταχύτητα διαδίδονται τα δυναμικά ενέργειας κατά μήκος αυτών των νευραξόνων. Η ταχύτητα αγωγής σχετίζεται στενά με τη διάμετρο των νευραξόνων και την παρουσία μυελώδους ελύτρου σ' αυτούς, και έτσι μας δίνει πληροφορίες για το είδος των ινών που συνδέουν τις δύο περιοχές. Επίσης, με

αυτές τις μελέτες μπορούμε να προσδιορίσουμε και την κατεύθυνση προβολής των ινών μέσω των οποίων μεταδίδεται το μήνυμα της ανταμοιβής.

Στην τεχνική σύγκρουσης χρησιμοποιούμε επίσης σειρές με ζεύγη παλμών. Οι παλμοί κάθε ζεύγους διεγείρουν δύο διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μέσω δύο αντίστοιχα εμφυτευμένων ηλεκτροδίων. Στις περιπτώσεις όπου τα δύο πεδία ερεθισμού συνδέονται με κοινές νευρικές ίνες, η αποτελεσματικότητα (και κατ'επέκταση η εκδήλωση συμπεριφοράς αυτοερεθισμού) των ζευγών των παλμών εξαρτάται από το μεταξύ τους διάστημα. Όταν το διάστημα μεταξύ των παλμών είναι μεγάλο, τότε και οι δύο παλμοί είναι αποτελεσματικοί και η επίδοση του ζώου είναι υψηλή. Αυτό συμβαίνει διότι από τη μια η πρώτη ώση διαπερνά τη θέση του δεύτερου ηλεκτροδίου πριν εφαρμοστεί ο δεύτερος παλμός, από την άλλη ο τελευταίος εφαρμόζεται όταν η μεμβράνη του νευρώνα έχει επαναπολωθεί από την πρώτη ώση. Ο κρίσιμος χρόνος σ'αυτή την περίπτωση είναι ίσος με το άθροισμα του χρόνου που χρειάζεται να διανύσει η πρώτη ώση την απόσταση των δύο ηλεκτροδίων και του χρόνου που απαιτείται για την επαναπόλωση της μεμβράνης. Όταν ο δεύτερος παλμός είναι αναποτελεσματικός, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα ηλεκτρόδια βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις κατά μήκος των ίδιων νευρικών ινών, δηλαδή ότι οι ίδιες ίνες ερεθίζονται και από τα δύο ηλεκτρόδια.

Μελέτες που υιοθέτησαν την ψυχοφυσική τεχνική της σύγκρουσης έχουν δείξει ότι αρκετές περιοχές κατά μήκος της ΕΤΔ συνδέονται με κοινές ίνες ανταμοιβής, όπως, π.χ., η έξω προοπτική περιοχή με τον έξω υποθάλαμο και ο έξω υποθάλαμος με το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (για ανασκόπηση βλ. Shizgal, 1989). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ταχύτητα αγωγής με την οποία μεταδίδεται η ενίσχυση στις ίνες της ΕΤΔ που συνδέουν τον έξω υποθάλαμο με το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο είναι γρήγορη, γεγονός που υποδεικνύει ότι πρόκειται για νευρικές ίνες εμμέλες και όχι κατεχολαμινεργικές (Bielajew &

Shizgal, 1982. Gratton & Wise, 1988b. Shizgal, Bielajew, Corbett, Skelton, & Yeomans, 1980). Μεταγενέστερες μελέτες από τους Bielajew και Shizgal (1986) έδειξαν ότι η κατεύθυνση της αγωγής σ' αυτές τις νευρικές ίνες είναι προσθιοπίσθια. Αυτό σημαίνει ότι οι εν λόγω ίνες είναι προσαγωγές στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και δεν ξεκινούν από αυτό (όπως συμβαίνει με τις ντοπαμινεργικές). Αυτές οι ίνες υποστηρίζεται ότι συνάπτονται με δενδρίτες ντοπαμινεργικών κυττάρων στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Wise, 1980). Ορισμένες απ' αυτές τις ίνες συνάπτονται μάλιστα σ' ένα πιο οπίσθιο επίπεδο απ' αυτό στο οποίο βρίσκονται τα ντοπαμινεργικά κυτταροσώματα, με πυρήνες χολινεργικών νευρώνων (Shizgal, 1989. Yeomans, Mathur, & Tamprakeras, 1993). Σε ότι αφορά στο νευρωνικό υπόστρωμα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στον έσω προμετωπιαίο φλοιό φαίνεται να είναι διαφορετικό από αυτό της ΕΤΔ, αφού δεν παρατηρείται σύγκρουση ανάμεσα σ' αυτή την περιοχή και στον έξω υποθάλαμο (Schenk & Shizgal, 1982). Το εύρημα αυτό θέτει ευθέως το ερώτημα για το αν στον εγκέφαλο υπάρχουν διαφορετικά συστήματα ανταμοιβής.

### Φαρμακολογικές μελέτες

Ενώ τα αποτελέσματα των νευροφυσιολογικών μελετών που προαναφέρθηκαν υποδεικνύουν ότι οι άμεσα διεγειρόμενες ίνες στην ΕΤΔ και σ' άλλες περιοχές-υποστρώματα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού δεν είναι μονοαμινεργικές, οι φαρμακολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ντοπαμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Οι πρώτες απ' αυτές τις μελέτες, που βασίστηκαν σε μετρήσεις απλών ποσοστών αντίδρασης (για ανασκόπηση βλ. Stellar & Rice, 1989), έδειξαν ότι διάφορα φάρμακα που αναστέλλουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (νευροληπτικά) ελαττώνουν τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Γρήγορα όμως προέκυψε το γνωστό ερώτημα αν η ελάττωση στη συμπεριφορά ενδο-



κρνιακού αυτοερεθισμού που είχε παρατηρηθεί αντικατόπτριζε ελάττωση στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του ερεθισμού. Το ερώτημα στην προκειμένη περίπτωση είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού ως γνωστόν τα ντοπαμινεργικά συστήματα παίζουν καθοριστικό ρόλο στις κινητικές λειτουργίες (πρβλ. νόσο του Parkinson, εξωπυραμιδικές παρενέργειες των νευροληπτικών φαρμάκων), οι οποίες εμπλέκονται στην ενεργητική συμπεριφορά που εκτελούν τα πειραματόζωα (πίεση μοχλού).

Μεταγενέστερες μελέτες που βασίστηκαν σε προσεγγίσεις ανεξάρτητες των ποσοστών αντίδρασης (όπως η μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης) επιβεβαίωσαν ότι οι ανταγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του ερεθισμού από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. (Gallistel & Davis, 1983. Gallistel & Freyd, 1987. Gallistel & Karras, 1984. Fouriez & Wise, 1976. Franklin, 1978. Miliareisis, Malette, & Coulombe, 1986. Panagis & Spyraiki, 1996). Μάλιστα, οι Gallistel και Karras (1984) έδειξαν ότι αυτή η ελάττωση της ενίσχυσης που προκαλούν τα νευροληπτικά μπορεί να αναστραφεί με χορήγηση αμφεταμίνης, μιας συμπαθητικομμητικής αμίνης με ψυχοτρόπους (διεγερτικές) ενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που σχετίζονται με απελευθέρωση κατεχολαμινών.

Σε αντίθεση με τους ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές, φάρμακα που διεγείρουν τη ντοπαμινεργική μεταβίβαση (όπως η κοκαΐνη, η αμφεταμίνη, η απομορφίνη, η βρωμοκρυπτίνη και το GBR-12909) αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Τα περισσότερα μάλιστα απ' αυτά τα φάρμακα προκαλούν εθισμό (για ανασκόπηση βλ. Wise, 1996).

Η διαπίστωση ότι υπάρχουν διαφορετικοί υπότυποι ντοπαμινεργικών υποδοχέων δημιούργησε ενδιαφέρον για τη σχέση κάποιων υποτύπων με την ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Έτσι, σχεδιάστηκαν πειράματα ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού στα οποία χρησιμοποιήθηκαν φάρμακα που δρουν εκλεκτικά σε κάποι-

ον από τους υπότυπους των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Οι Gallistel και Davis (1983) μελέτησαν εννέα διαφορετικά νευροληπτικά και βρήκαν ότι η επίδρασή τους στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του ερεθισμού σχετίζεται με τη συγγένεια τους προς τον  $D_2$  υποδοχέα της ντοπαμίνης. Αντίθετα, οι Nakajima και McKenzie (1986) παρατήρησαν ότι ο εκλεκτικός αποκλεισμός του  $D_1$  υποδοχέα της ντοπαμίνης μειώνει τις ενισχυτικές ιδιότητες του ερεθισμού της ΕΤΔ. Τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι αντιφατικά, αφού νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση των  $D_1$  υποδοχέων είναι απαραίτητη για να έχει αποτέλεσμα στην ενίσχυση η ενεργοποίηση των  $D_2$  υποδοχέων (Nakajima, Liu, & Lau, 1993. Nakajima & O'Regan, 1991).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζεται τα τελευταία χρόνια για τον  $D_3$  υποδοχέα –ένα νέο υπότυπο της οικογένειας των  $D_2$  υποδοχέων– και την πιθανή συμμετοχή του σε διεργασίες σχετικές με την ανταμοιβή. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την εκλεκτική κατανομή αυτού του υπότυπου σε περιοχές του μαιχμιακού συστήματος (Sokoloff, Giros, Martes, Bouthenet, & Schwartz, 1990), εύρημα που ενισχύει τις υποψίες για πιθανή σχέση του με την ενίσχυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων πειραματικών μελετών, ο αγωνιστής των  $D_3$  υποδοχέων 7-υδροξυ-2-διπροπυλαμινοτετραλίνη (7-OH-DPAT) προκαλεί σημαντική πτώση στον ουδό ενδοκρνιακού αυτοερεθισμού της ΕΤΔ (Kling-Petersen, Ljung, Wolter, & Svensson, 1995) και της κοιλιακής ωχράς σφαίρας (Panagis & Spyraiki, 1996).

Πιο σύνθετες φαρμακολογικές μελέτες που υιοθέτησαν τεχνικές μικροεγχύσεων στον εγκεφαλο με σκοπό τη διαλεύκανση της συμμετοχής διάφορων ντοπαμινεργικών περιοχών στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού έδειξαν ότι χορήγηση ανταγωνιστών των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον επικλινη πυρήνα ελαττώνουν την ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού της ΕΤΔ (Stellar & Corbett, 1989. Stellar, Kelly, & Corbett, 1983. Ranaldi & Beninger, 1994a). Αντίθετα, μικροεγχύσεις αμφεταμίνης στον επικλινη πυρήνα προκαλούν αύξηση στην ενίσχυση του

εγκεφαλικού ερεθισμού του έξω υποθαλάμου ή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Colle & Wise, 1988. Ranaldi & Beninger, 1994β).

Συμπερασματικά, τα φαρμακολογικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η ντοπαμίνη και ιδιαίτερα το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα συμμετέχουν στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. Το κατά πόσον τα ντοπαμινεργικά φάρμακα επηρεάζουν την ενίσχυση δρώντας στις ντοπαμινεργικές συνάψεις, ή σε νευρώνες στους οποίους η ντοπαμίνη έχει ρυθμιστική-τροποποιητική δράση, αποτελεί ακόμη αναπάντητο ερώτημα. Πάντως, ο τροποποιητικός και όχι άμεσος ρόλος της ντοπαμίνης έχει παρατηρηθεί και σε άλλες συμπεριφορές (βλ., π.χ., Churchill, Austin, & Kalivas, 1992).

### Σύνοψη και συμπεράσματα

Πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν την άποψη ότι στον εγκέφαλο υπάρχει ένα λειτουργικό σύστημα που διαμεσολαβεί για τις παρωθητικές-ενισχυτικές ιδιότητες της συμπεριφοράς. Πολλές απ' αυτές τις πειραματικές ενδείξεις βασίζονται σε δεδομένα μελετών ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Η μελέτη του ανατομικού υποστρώματος της ενίσχυσης που προκαλεί ο εγκεφαλικός ερεθισμός έδειξε ότι πρόκειται για μια ιδιαίτερα πολύπλοκη συμπεριφορά που υποστηρίζεται από πολλές και διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, οι περισσότερες από τις οποίες βρίσκονται κατά μήκος της ΕΤΔ ή συνδέονται μ' αυτήν. Ψυχοφυσικές μελέτες υπολογισμού ανερέθιστης περιόδου, ταχύτητας και κατεύθυνσης αγωγής των νευρικών ιών που διεγείρονται άμεσα κατά την εκδήλωση συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στην ΕΤΔ μαρτυρούν ότι με συνηθισμένες παραμέτρους ηλεκτρικού ρεύματος δε διεγείρονται άμεσα ντοπαμινεργικές ίνες (μολονότι μπορούν να ενεργοποιηθούν με υψηλότερο ηλεκτρικό ρεύμα) αλλά μάλλον εμμέλες ίνες με χαρακτηριστικά τη γρήγορη ταχύτητα αγωγής και προσθιοπίσθια κατεύθυνση προς το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Από την

άλλη μεριά, φαρμακολογικές μελέτες υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στην ενίσχυση που προκαλεί ο εγκεφαλικός ερεθισμός. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ντοπαμίνη δεν είναι ο νευροδιαβιβαστής της ανταμοιβής, ή τουλάχιστον δεν είναι ο μόνος, και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες δεν είναι οι νευρώνες πρώτου επιπέδου στο νευρωνικό κύκλωμα της ανταμοιβής. Το κύκλωμα αυτό φαίνεται να είναι πολυσυναπτικό και να επηρεάζεται από τη ντοπαμίνη. Η επίδραση της ντοπαμίνης μπορεί να είναι διασυναπτική. Συνολικά, οι μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού υποδεικνύουν ότι οι περιοχές από τις οποίες εκδηλώνεται συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού αποτελούν τμήμα ενός κυκλώματος χωρίς όμως να υποδεικνύουν ποιο είναι αυτό. Σ' αυτό ακριβώς το σημείο οι ερευνητικές προσπάθειες των επιστημόνων της συμπεριφοράς δεν τελεσφόρησαν. Φαίνεται πάντως απίθανο τα μηνύματα της ανταμοιβής από όλες τις περιοχές αυτού του συστήματος να κατευθύνονται σ' ένα κοινό "κύκλωμα ανταμοιβής" ή "κέντρο ευχαρίστησης". Από την άλλη, πλευρά δεν μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι όλες οι περιοχές στις οποίες ο ερεθισμός είναι ενισχυτικός είναι ανεξάρτητες η μια από την άλλη. Ήδη υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις (βλ. πιο πάνω στο υποκεφάλαιο όπου αναλύονται οι μελέτες σύγκρουσης) που υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον τρεις απ' αυτές ενώνονται με τις ίδιες νευρικές ίνες.

Η πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία 15 χρόνια στην εξιχνίαση του νευρωνικού υποστρώματος της ενίσχυσης, παρά τους περιορισμούς και τα προβλήματα που ανέκυψαν, είναι αναμφίβολα σημαντική. Αν μη τι άλλο, έχουν προκύψει διάφορες υποθέσεις εργασίας με τις οποίες ασχολούνται αρκετά ερευνητικά εργαστήρια βιοψυχολογίας και νευροεπιστημών ανά τον κόσμο. Τα ευρήματα όμως θέτουν ολοένα περισσότερους προβληματισμούς και νέα ερωτήματα που ζητούν απάντηση. Αναμφίβολα χρειάζεται περισσότερη δουλειά προκειμένου να ολοκληρωθεί το παζλ του νευρωνικού υποστρώματος της ενίσχυσης. Προς αυτό το σκοπό σί-

γούρα θα βοηθήσουν νέες μοριακές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια (πρβλ. ιστοχημικές μεθόδους), οι οποίες θα βοηθήσουν τα μέγιστα αν συνδυαστούν κατάλληλα με έγκυρες και αξιόπιστες μεθόδους μελέτης της συμπεριφοράς.

### Βιβλιογραφία

- Andén, N.-E., Dahlström A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L., & Ungerstedt, U. (1966). Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiologica Scandinavica*, 67, 313-326.
- Arvanitogiannis, A., Flores, C., Pfaus, J. G., & Shizgal, P. (1996). Increased ipsilateral expression of Fos following lateral hypothalamic self-stimulation. *Brain Research*, 720, 148-154.
- Arvanitogiannis, A., Flores, C., & Shizgal, P. (1997). Fos-like immunoreactivity in the caudal diencephalon and brainstem following lateral hypothalamic self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 88, 275-279.
- Bielajew, C., Jordan, C., Ferme-Enright, J., & Shizgal, P. (1981). Refractory periods and anatomical linkage of the substrates for lateral hypothalamic and periaqueductal gray self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 27, 95-104.
- Bielajew, C., Lapointe, M., Kiss, I., & Shizgal, P. (1982). Absolute and relative refractory periods of the substrates for lateral hypothalamic and ventral midbrain self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 28, 125-132.
- Bielajew, C., & Shizgal, P. (1982). Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Research*, 237, 107-119.
- Bielajew, C., & Shizgal, P. (1986). Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *Journal of Neuroscience*, 6, 919-929.
- Blaha, C. D., & Phillips, A. G. (1990). Applications of in vivo electrochemistry to the measurement of changes in dopamine release during intracranial self-stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 34, 125-133.
- Breese, G. R., Howard, J. L., & Leahy, J. P. (1971). Effect of 6-hydroxydopamine on electrical self-stimulation of the brain. *British Journal of Pharmacology*, 43, 255-257.
- Churchill, L., Austin, M. C., & Kalivas, P. W. (1992). Dopamine and endogenous opioid regulation of picrotoxin-induced locomotion in the ventral pallidum after dopamine depletion in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 108, 141-146.
- Colle, L. M., & Wise, R. A. (1988). Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research*, 459, 361-368.
- Cooper, B. R., Cott, J. M., & Breese, G. R. (1974). Effects of catecholamine-depleting drugs and amphetamine on self-stimulation of brain following various 6-hydroxydopamine treatments. *Psychopharmacologia*, 37, 235-248.
- Coyle, J. J., Molliver, M. E., & Kuhar, M. J. (1978). In situ injection of kainic acid: A new method for selectively lesioning neuronal cell bodies while sparing axons of passage. *Journal of Comparative Neurology*, 180, 301-313.
- Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system: I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, 232, 1-55.
- Deutsch, J. A. (1964). Behavioral measurement of the neural refractory period and its application to intracranial self-stimulation. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 58, 1-9.
- Dragunow, M., & Faull, R. (1989). The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. *Journal of Neuroscience Methods*, 29, 261-265.
- Edmonds, D. E., & Gallistel, C. R. (1974). Para-

- metric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, *87*, 876-884.
- Esposito, R. U., Porrino, L. J., Seeger, T. F., Crane, A. M., Everist, H. D., & Pert, A. (1984). Changes in local cerebral glucose utilization during rewarding brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, *81*, 635-639.
- Fibiger, H. C. (1978). Drugs and reinforcement mechanisms: A critical review of the catecholamine theory. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *18*, 37-56.
- Fibiger, H. C., Carter, D. A., & Phillips, A. G. (1976). Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxydopamine: Evidence for mediation by motor deficits rather than by reduced reward. *Psychopharmacology*, *47*, 21-27.
- Fibiger, H. C., Jakubovic, A., & Phillips, A. G. (1987). The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, *7*, 3888-3896.
- Fiorino, D. F., Cough, A., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1993). Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behavioural Brain Research*, *55*, 131-141.
- Flores, C., Arvanitogiannis, A., & Shizgal, P. (1997). Fos-like immunoreactivity in forebrain regions following self-stimulation of the lateral hypothalamus and the ventral tegmental area. *Behavioural Brain Research*, *87*, 239-251.
- Fouriez, G., Walker, S., Rick, J., & Bielajew, C. (1987). Refractoriness of neurons mediating intracranial self-stimulation in the anterior basal forebrain. *Behavioural Brain Research*, *24*, 73-80.
- Fouriez, G., & Wise, R. A. (1976). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: Response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Research*, *103*, 377-380.
- Frank, R. A., Markou, A., & Wiggins, L. L. (1987). A systematic evaluation of the properties of self-stimulation train-duration response functions. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 546-559.
- Franklin, K. B. K. (1978). Catecholamines and self-stimulation: Reward and performance effects dissociates. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *9*, 813-820.
- Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system: IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavica*, *64*(suppl. 247), 37-85.
- Gallistel, C. R., & Davis, A. J. (1983). Affinity for the D<sub>2</sub> receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of MFB stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *19*, 867-872.
- Gallistel, C. R., & Freyd, G. (1987). Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *26*, 731-741.
- Gallistel, C. R., Gomita, Y., Yadin, E., & Campbell, K. A. (1985). Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide. *Journal of Neuroscience*, *5*, 1246-1261.
- Gallistel, C. R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *20*, 73-77.
- Gallistel, C. R., Shizgal, P., & Yeomans, J. (1981). A portrait for the substrate of self-stimulation. *Psychological Review*, *88*, 228-273.
- Garrigues, A.-M., & Gazala, P. (1983). Central catecholamine metabolism and hypothalamic self-stimulation behavior in two inbred strains of mice. *Brain Research*, *265*, 265-271.

- Garris, P. A., Kilpatrick, M., Bunin, M. A., Michael, D., David Walker, Q., & Mark Wightman, R. (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature*, *398*, 67-69.
- German, D. C., & Bowden, D. M. (1974). Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. *Brain Research*, *73*, 381-419.
- Gratton, A., Hoffer, B. J., & Gerhardt, G. A. (1988). Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: In vivo electrochemical study. *Brain Research Bulletin*, *21*, 319-324.
- Gratton, A., & Wise, R. A. (1988a). Comparisons of refractory periods for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward: A psychophysical study. *Brain Research*, *438*, 256-263.
- Gratton, A., & Wise, R. A. (1988b). Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward. *Brain Research*, *438*, 264-270.
- Herrera, D. G., & Robertson, H. A. (1996). Activation of *c-fos* in the brain. *Progress in Neurobiology*, *50*, 83-107.
- Hodos, W., & Valenstein, E. S. (1962). An evaluation of response rate as a measure of rewarding brain stimulation. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, *55*, 80-84.
- Hoebel, B. G., & Teitelbaum, P. (1962). Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science*, *135*, 375-377.
- Hunt, G. E., & McGregor, I. S. (1998). Rewarding brain stimulation induces only sparse Fos-like immunoreactivity in dopaminergic neurons. *Neuroscience*, *83*, 501-515.
- Kane, F., Coulombe, D., & Miliareisis, E. (1991a). Amygdaloid self-stimulation: A movable electrode mapping study. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 926-932.
- Καστελλάκης, Α. (1998). Νευροχημικές μέθοδοι προσέγγισης του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς: Η μέθοδος της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης στη μελέτη της συμπεριφοράς. *Ψυχολογία: Το Περιοδικό της Ελληνικής Ψυχολογικής Εταιρείας*, *5*, 144-150.
- Kling-Petersen, T., Ljung, E., Wollter, L., & Svensson, K. (1995). Effects of dopamine D<sub>3</sub> preferring compounds on conditioned place preference and intracranial self-stimulation in the rat. *Journal of Neural Transmission*, *101*, 27-39.
- Liebman, J. M. (1983). Discriminating between reward and performance: A critical review of intracranial self-stimulation methodology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *7*, 45-72.
- Lippa, A. S., Antelman, S. M., Fisher, A. E., & Canfield, D. R. (1973). Neurochemical mediation of reward: A significant role for dopamine? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *1*, 23-38.
- MacMillan, C. J., Simantirakis, P., & Shizgal, P. (1985). Self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventrolateral tegmentum: Excitability characteristics of the directly stimulated substrates. *Physiology & Behavior*, *35*, 711-723.
- Margules, D. L., & Olds, J. (1962). Identical "feeding" and "rewarding" systems in the lateral hypothalamus of rats. *Science*, *135*, 374-375.
- Marku, A., & Koob, G. F. (1992). Construct validity of a self-stimulation threshold paradigm: Effects of reward and performance manipulations. *Physiology & Behavior*, *51*, 111-119.
- Miliaressis, E., Emond, C., & Merali, Z. (1991). Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis. *Behavioural Brain Research*, *46*, 43-48.
- Miliaressis, E., Malette, J., & Coulombe, D. (1986). The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat. *Behavioural Brain Research*, *21*, 95-100.
- Miliaressis, E., & Rompré, P.-P. (1980). Self-stimulation and circling: Differentiation of the

- neural substrates by behavioral measurement with the use of the double pulse technique. *Physiology & Behavior*, 25, 939-943.
- Miliaressis, E., Rompré, P.-P., & Durivage, A. (1982). Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode. *Brain Research Bulletin*, 8, 693-701.
- Miliaressis, E., Rompré, P.-P., Laviolette, P., Philippe, L., & Coulombe, D. (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 37, 85-91.
- Millar, J., Stamford, J. A., Kruk, Z. L., Wightman, R. M. (1985). Electrochemical, pharmacological, and electrophysiological evidence of rapid dopamine release and removal in the rat caudate nucleus following electrical stimulation of the medial forebrain bundle. *European Journal of Pharmacology*, 109, 341-348.
- Millhouse, C. E. (1969). A Golgi study of the descending medial forebrain bundle. *Brain Research*, 15, 341-363.
- Nakahara, D., Ishida, Y., Nakamura, M., Kuwahara, I., Todaka, K., & Nishimori, T. (1999). Regional differences in desensitization of c-Fos expression following repeated self-stimulation of the medial forebrain bundle in the rat. *Neuroscience*, 90, 1013-1020.
- Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., Miura, H., & Nagatsu, T. (1989). Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Research*, 495, 178-181.
- Nakajima, S., Liu, X., & Lau, C. L. (1993). Synergistic interaction of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation. *Behavioral Neuroscience*, 107, 161-165.
- Nakajima, S., & McKenzie, G. M. (1986). Reduction of the rewarding effect of brain stimulation by blockade of dopamine D<sub>1</sub> receptor with SCH 23390. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 919-923.
- Nakajima, S., & O'Regan, N. B. (1991). The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39, 465-468.
- Nieuwenhuys, R., Geeraedts, L. M. G., & Veening, J. G. (1982). The medial forebrain bundle of the rat: I. General introduction. *Journal of Comparative Neurology*, 206, 49-81.
- Olds, J. (1956). Pleasure centers in the brain. *Scientific American*, 195, 105-116.
- Olds, J. (1962). Hypothalamic substrates of reward. *Physiological Reviews*, 42, 554-604.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Olds, M. E., & Olds, J. (1963). Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, 120, 259-295.
- Παναγής, Γ. Θ. (1998). Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού. *Ψυχολογία: Το Περιοδικό της Ελληνικής Ψυχολογικής Εταιρείας*, 5, 71-83.
- Παναγής, Γ. Θ., & Καστελλάκης, Α. (1999). Ο εθισμός υπό το πρίσμα της βιοψυχολογίας και της ψυχοφαρμακολογίας: Νευρωνικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στη θεραπεία. *Ψυχολογία: Το Περιοδικό της Ελληνικής Ψυχολογικής Εταιρείας*, 6, 55-71.
- Panagis, G., Miliaressis, E., Anagnostakis, Y., & Spyraiki, C. (1995). Ventral pallidum self-stimulation: A moveable electrode mapping study. *Behavioural Brain Research*, 168, 165-172.
- Panagis, G., Nomikos, G. G., Miliaressis, E., Chergui, K., Kastellakis, A., Svensson, T. H., & Spyraiki, C. (1997). Ventral pallidum self-stimulation induces stimulus dependent increase in c-fos expression in reward related brain regions. *Neuroscience*, 77, 175-186.
- Panagis, G., & Spyraiki, C. (1996). Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in

- ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology*, 123, 208-288.
- Phillips, A. G. (1970). Enhancement and inhibition of olfactory bulb self-stimulation by odours. *Physiology & Behavior*, 5, 1127-1131.
- Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E., & Fibiger, H. C. (1992). Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654, 199-206.
- Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1978). The role of dopamine in maintaining intracranial self-stimulation in the ventral tegmentum, nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Canadian Journal of Psychology*, 32, 58-66.
- Porrino, L. J., Esposito, R. U., Seeger, T. F., Crane, A. M., Pert, A., & Sokoloff, L. (1984). Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation. *Science*, 224, 306-309.
- Porrino, L. J., Huston-Lyons, D., Bain, G., Sokoloff, L., & Kornetsky, C. (1990). The distribution of changes in local cerebral energy metabolism associated with brain stimulation reward to the medial forebrain bundle of the rat. *Brain Research*, 511, 1-6.
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1994a). Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Research*, 642, 251-258.
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1994b). The effects of systemic and intracerebral injections of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> agonists on brain stimulation reward. *Brain Research*, 651, 283-292.
- Rompé, P.-P., & Miliaressis, E. (1980). A comparison of the excitability cycles of the hypothalamic fibers involved in self-stimulation and exploration. *Physiology & Behavior*, 24, 995-998.
- Routtenberg, A. (1964). Self-starvation caused by "feeding-center" stimulation. *American Psychologist*, 19, 502-507.
- Routtenberg, A., & Sloan, M. (1972). Self-stimulation in the frontal cortex of *rattus norvegicus*. *Behavioral Biology*, 7, 567-572.
- Sagar, S. M., Sharp, F. R., & Curran, T. (1988). Expression of *c-fos* protein in the brain: Metabolic mapping at the cellular level. *Science*, 240, 1328-1331.
- Schenk, S., & Shizgal, P. (1982). The substrates for lateral hypothalamic and medial prefrontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor spatial summation. *Physiology & Behavior*, 28, 133-138.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Shizgal, P. (1989). Toward a cellular analysis of intracranial self-stimulation: Contributions of collision studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 81-90.
- Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R., & Yeomans, J. (1980). Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 94, 227-237.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martes, M. P., Bouthenet, M. L., & Schwartz, J.-C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D<sub>3</sub>) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347, 146-151.
- Sokoloff, L. D., Reivich, M., Kennedy, C., & DesRosiers, M. (1977). The 14C-deoxyglucose method for measurement of local cerebral glucose utilization. Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry*, 28, 897-916.
- Stein, L., & Ray, O. S. (1960). Brain stimulation reward "thresholds" self-determined in rat. *Psychopharmacologia*, 1, 251-256.
- Stellar, J. R., & Corbett, D. (1989). Effects of regional neuroleptic infusion suggest a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Research*, 477, 126-143.
- Stellar, J. R., Kelly, A., & Corbett, D. (1983). Effects of peripheral and central dopamine blo-

- ckade on lateral hypothalamic stimulation reward: Evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18, 433-442.
- Stellar, J. R., & Rice, M. B. (1989). Pharmacological basis of intracranial self-stimulation reward. In J. M. Liebman & S. J. Cooper (Eds.), *The neuropharmacological basis of reward* (pp. 14-65). Oxford, UK: Oxford Science Publications.
- Trzcinska, M., & Bielajew, C. (1992). Behaviourally derived estimates of excitability in striatal and medial prefrontal cortical self-stimulation sites. *Behavioural Brain Research*, 48, 1-8.
- Ungerstedt, U. (1968). 6-hydroxydopamine-induced degeneration of central monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology*, 5, 107-110.
- Vachon, M.-P., & Miliareisis, E. (1994). Post-stimulation excitability of diencephalic self-stimulation neurons. *Behavioural Brain Research*, 60, 177-182.
- Van der Kooy, D., & Phillips, A. G. (1977). Trigeminal substrates of intracranial self-stimulation. *Science*, 196, 447-449.
- Wise, R. A. (1978). Catecholamine theories of reward: A critical review. *Brain Research*, 152, 215-247.
- Wise, R. A. (1980). Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 13, 213-223.
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-340.
- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 13-22.
- Yadin, E., Guarini, V., & Gallistel, C. R. (1983). Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex, or locus coeruleus. *Brain Research*, 266, 39-50.
- Yeomans, J. S. (1975). Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods. *Physiology & Behavior*, 15, 593-602.
- Yeomans, J. S. (1989). Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 91-98.
- Yeomans, J. S. (1990). *Principles of brain stimulation*. New York: Oxford University Press.
- Yeomans, J. S., Maidment, N. T., & Bunney, B. S. (1988). Excitability properties of medial forebrain bundle axons of A9 and A10 dopamine cells. *Brain Research*, 450, 86-93.
- Yeomans, J. S., Mathur, A., & Tampakeras, M. (1993). Rewarding brain stimulation: Role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1077-1087.
- Yeomans, J. S., Mercouris, N., & Ellard, C. (1985). Refractory period estimates are lengthened by reducing electrode tip exposure or increasing current. *Behavioral Neuroscience*, 99, 913-928.
- Yim, C. Y., & Mogenson, G. J. (1980). Electrophysiological studies of neurons in the ventral tegmental area of Tsai. *Brain Research*, 181, 301-313.



# **Biopsychology of reinforcement: Intracranial self-stimulation studies and the role of dopamine**

**GEORGE T. PANAGIS**  
University of Crete, Greece

## **ABSTRACT**

Our knowledge of the behavioral and neural mechanisms of reinforcement and motivation has made significant progress after the discovery that electrical stimulation of parts of the brain can be rewarding. Multiple line of anatomical research have implicated the medial forebrain bundle (MFB), together with other efferent or afferent structures, in the reinforcing effects of brain stimulation. Psychophysical studies indicate that the directly activated fibers are myelinated, fast conducting and with short refractory periods. This neural system projects caudally and terminates partly on dopaminergic cells of the ventral tegmental area. These data raise out the possibility that the directly activated or "first stage" system is composed from dopaminergic neurons. On the other hand, pharmacological studies suggest that dopamine plays a fundamental role in the reinforcing properties of brain stimulation. However, today we believe that the role of dopamine in reinforcement is not direct but rather modulatory. Future research should take into account the fact that reinforcers (including reinforcing brain stimulation) affect behavior not only by their action on mechanisms related to pleasure but also on mechanisms related to learning-memory. This might help to a better understanding of the physiological basis of reinforcement and motivation in general.

*Key words:* Brain stimulation reward, Medial forebrain bundle, Reward.

*Address:* George T. Panagis, Laboratory of Neurosciences and Behavior, Department of Psychology, School of Social Sciences, University of Crete, Panepistimioupoli Gallou, 74100, Rethymnon, Crete, Greece.