

Mezolimbički put dopamina

Bajšanski, Vedran

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:095292>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Vedran Bajšanski

Mezolimbički put dopamina

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Vedran Bajšanski

Mesolimbic dopamine pathway

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa preddiplomski sveučilišni studij biologija na zavodu za animalnu fiziologiju biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom Dr. Sc Julije Erhardt.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Mezolimbički put dopamina

Vedran Bajšanski

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Mezolimbički put dopamina jedan je od četiri najvažnija puta dopamina u mozgu. Povezuje ventralno tegmentalno područje, gdje dopamin prvotno nastaje, i nucleus accumbens u striatumu. Nakon što je dopamin izlučen, veže se za receptori vezane s G-proteinom. Ovo ne dovodi izravno do stvaranja akcijskog potencijala otvaranjem ionskih kanala, nego se aktivira signalni put unutar neurona, čime se mijenja stanična aktivnost, kroz koje može doći do promjene ionskih receptora. Dopamin se konstantno izlučuje iz dopaminergičnih neurona, a izlučivanje se izmjenjuje u slučaju nagrade, čime se uči o nagrađujućim podražajima. U slučaju nagrade veće od očekivane luči se više dopamina, a u slučaju manje nagrade inhibira se lučenje dopamina. Nadalje, lučenjem dopamina u mezolimbičkom putu nastaje želja za nagradom, a sporijim lučenjem nastaje motivacija. Ovisnost je jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice, a mezolimbički put dopamina je ključan za nastanak ovisnosti. Sve droge koje mogu izazvati ovisnost utječu na lučenje dopamina unutar mezolimbičkog puta dopamina zato jer se u njemu određuje kolika želja za nagradom nastaje. Najvažnija promjena u mezolimbičkim neuronima koja nastaje tijekom ovisnosti je promjena omjera različitih tipova dopaminskih receptora. Mezolimbički put dopamina ima kliničku ulogu u nastanku depresije, ADHD-a i shizofrenije.

Ključne riječi: ovisnost, nagrada, motivacija, učenje, dopaminski receptori, shizofrenija.
(35 stranica, 2 slike, 0 tablica, 154 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: Dr. Sc. Julija Erhardt, V. Pred.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Mesolimbic dopamine pathway

Vedran Bajšanski

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Mesolimbic dopamine pathway is one of the four main dopamine pathways. It connects ventral tegmental area, where dopamine is created, and nucleus accumbens in striatum. After dopamine secretion, it binds to G protein-coupled receptor. This does not directly lead to the creation of an action potential by opening ion channels, rather it activates a signaling pathway inside the neuron, which changes cellular activity, through which a change in ion receptors occurs. Dopamine is constantly secreted from dopaminergic neurons, when reward occurs, the release changes, thus learning about rewarding stimuli. In the case of a higher-than-expected reward, more dopamine is secreted, and when the reward is smaller, dopamine secretion is inhibited. Furthermore, dopamine secretion in the mesolimbic pathway generates wanting for reward, and slower secretion generates motivation. Addiction is one of the biggest health problems nowadays, and mesolimbic dopamine pathway is essential for its emergence. Each drug that causes addiction affects secretion of dopamine within the mesolimbic dopamine pathway because it determines how much wanting for reward is generated. During addiction, the most important change within mesolimbic neurons is the change in the dopamine receptors ratio. Mesolimbic dopamine plays a role in the creation of depression, ADHD and, schizophrenia.

Keywords: addiction, reward, motivation, learning, dopamine receptors, schizophrenia.

(35 pages, 2 figures, 0 tables, 154 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: Dr. Sc. Julija Erhardt, V. Pred.

SADRŽAJ

1. Uvod u dopaminski sustav – 1 str.
 1. 1. Pregled dopamina kao neurotransmitera – 1 str.
 1. 2. Uloga dopamina u sustavu nagrađivanja mozga – 3 str.
 - 1.3. Različiti putevi dopamina: mezolimbicki, mezokortikalni, nigrostrijatni i tuberoinfundibularni – 5 str.
 2. Anatomija mezolimbickog puta dopamina – 6 str.
 2. 1. Porijeklo: Ventralno tegmentalno područje (VTA) u srednjem mozgu – 6 str.
 2. 2. Glavna projekcija prema nucleus accumbens – 7 str.
 2. 3. Ostale projekcije VTA, na amigdalnu i hipokampus, prefrontalni korteks – 9 str.
 3. Fiziološke funkcije mezolimbickog dopamina – 10 str.
 3. 1. (Nepostojeća) uloga mezolimbickog dopamina u zadovoljstvu – 10 str.
 3. 2. Uloga u nagrađivanju – 11 str.
 3. 3. Promjene mezolimbickog puta dopamina tijekom ovisnosti – 14 str.
 4. Ponašanje i mezolimbicki put dopamina – 15 str.
 4. 1. Uloga mezolimbickog puta dopamina u ovisnosti – 15 str.
 4. 2. Primjeri ponašanja uzrokovanog mezolimbickim putem dopamina – 17 str.
 5. Klinička važnost mezolimbickog puta dopamina – 18 str.
 5. 1. Shizofrenija, depresija i ADHD – 18 str.
 5. 2. Budućnost istraživanja bolesti povezanih s mezolimbickim putem dopamina – 20 str.
- Zaključak – 21 str.
- Literatura – 22 str.
- Životopis – 35 str.

Skraćenice

ADHD - poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

AMPA - α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

L-DOPA - levodopa

NMDA - *N*-metil-D-aspartat

VMAT2 - vezikularni transporter monoamina

VTA - ventralno tegmentalno područje

1. Uvod u dopaminski sustav

1.1. Pregled dopamina kao neurotransmitera

Dopamin je neurotransmitter, monoamin po svom kemijskom sastavu te s ostalim monoaminima dijeli mnoga biokemijska svojstva: oni su male nabijene molekule (Kortekaas i sur. 2005), nastaju iz aminokiselina tijekom kratkih metaboličkih puteva i brzina sinteze im je regulirana enzimom tijekom jedne reakcije (Stahl 1985). Unutar grupe monoamina, dopamin pripada skupini kateholamina zajedno s norepinefrinom i epinefrinom. Tirozin je prekursor u sintezi većine dopamina, a djelomično dopamin nastaje indirektno iz fenilalanina koji se pomoću fenilalanin hidroksilaze može pretvoriti u tirozin (Fernstorm i Fernstrom 2007). Sinteza se odvija u dva koraka u citosolu. Prvi korak je nastanak levodope (L-DOPA) iz tirozina djelovanjem enzima tirozin hidroksilaze, koji određuje brzinu reakcije, uz kofaktore tetrahidrobiopterin, kisik i željezov (II) ion. Ovaj korak određuje stopu nastanka dopamina u stanici. U drugom koraku enzim DOPA dekarboksilaza pretvara L-DOPA-u u dopamin uz piridoksalni fosfat kao kofaktor. Izvan mezolimbickog puta dopamina drugi korak se može razlikovati. (Christenson i sur. 1970) Nakon što je sintetiziran unutar dopaminergičnih neurona, dopamin se prenosi pomoću vezikularnog transportera monoamina (VMAT2) unutar lumena sinaptičkih vezikula, gdje ostaje do sekrecije u sinaptičku pukotinu (Eiden i Weihe 2011).

Vezikule koje sadrže dopamin pohranjene su u presinaptičkim terminalima do njihovog lučenja u sinaptičku pukotinu (Miller i sur. 1999). Uobičajeno dopamin se luči egzocitozom uzrokovanom promjenama u membranskom potencijalu (Liu i sur. 2018). Uspoređeno s brzim sinapsama, sekrecijska biologija dopaminskih neurona prikazuje jedinstvena svojstva. Umjesto klasičnih sinapsi, vezikule napunjene dopaminom nalaze se u en-passant terminalima, koji se nazivaju varikozitetima, koji često nisu povezani s postsinaptičkim gustoćama (Descarries i sur. 1996). Receptori dopamina, odnosno receptori vezani s G-proteinom (Missale i sur. 1998), se najčešće nalaze izvan sinaptičkih područja (Yung i sur. 1995). Osim što se dopamin luči na aksonu, može se lučiti somatodendritičkim izlučivanjem, odnosno dopaminergični neuroni ga mogu lučiti tijelom stanice i dendritima (Beckstead i sur. 2004).

Na neuronima koji luče dopamin mogu se uočiti dva glavna uzorka lučenja dopamina, tonično i fazično lučenje (Floresco 2003). Tonično oslobađanje dopamina odvija se sporo i nepravilno bez prethodnog presinaptičkog potencijala. Frekvencija pikova akcijskih potencijala je 0.2-10 Hz i može biti sinkronizirana između bliskih neurona. Toničnim lučenjem postiže se konstantna

koncentracija izvanstaničnog dopamina jer je vremenska razlika između dva akcijska potencijala veća od 200 ms (Grace i Bunney 1984). Fazično lučenje dopamina odvija se uz prethodne akcijske potencijale te dovodi do brzog i prolaznog rasta izvanstanične koncentracije dopamina. (Brimblecombe i sur. 2015). Također, maksimalna koncentracija dopamina dobivena fazičnim lučenjem iznosi 1.6 mM, a djelovanjem transportera dopamina tijekom vremena mjenjenog u milisekundama koncentracija dopamina se vraća na normalnu razinu. Dok maksimalna koncentracija dobivena toničnim lučenjem dopamina nije veća od nanomolarnih koncentracija te je promjenjiva na vremenskoj skali u sekundama ili minutama (Grace i sur. 2007).

Razina dopamina u mozgu je izuzetno raznolika i promjenjiva i može se povećavati ili smanjivati od svoje bazične razine tijekom perioda od nekoliko sekundi, pa do vremena od nekoliko sati (Howe i Dombeck 2016). Osim što razina se razine dopamina mijenja vremenski, ona se također mijenja i u prostoru (Liu i sur. 2018). Dopaminergični neuroni ne proizvode samo dopamin, nego vrlo često, zajedno s njim, izlučuju glutamat kao eksitacijski neurotransmiter i GABA-u kao inhibitorni transmiter.

Nakon što je izlučen dopamin se treba vezati na svoje receptore, koji se nalaze na staničnoj membrani te pripadaju receptorima vezanih s G-proteinom, da bi vršili svoje djelovanje na stanice (Burt i sur. 1975). Do sada su opisani različiti podtipovi receptora dopamina: D1, D2, D3, D4, i D5. Svi receptori dopamina su metabotropni i vode do formiranja drugih glasnika koji mogu blokirati ili aktivirati različite stanične puteve (Baik 2013). Dopamin se može vezati na postsinaptičke receptore koji se nalaze na dendritima i somi postsinaptičkog neurona ili na presinaptičke autoreceptore (Gardner i sur. 1997). Nakon izazivanja akcijskog potencijala, dopamin se brzo odvaja od receptora (Floresco i sur. 2003). Potom, transporter dopamina i transporteri monoamina povrate dopamin natrag u presinaptičku stanicu (Harrington i sur. 1996, Miller i sur. 1999).

D1 je najčešći receptor dopamina u mozgu, a D2 je drugi najčešći te se rijetko i jedan i drugi nalaze u istoj stanici (Baik 2013). Receptori dopamina dijele se u dvije skupine, oni koji su slični D1 receptorima, odnosno D1 i D5 receptor te oni koji su slični D2 receptorima, odnosno D2, D3 i D4 receptori (Baik 2013). Unutar mezolimbickog puta dopamina receptori slični D1 receptorima se nalaze u nucleus accumbens (Savasta i sur. 1986), a receptori slični D2 receptorima su češći u ventralnom tegmentalnom području (VTA) i kori nucleus accumbensa (Wamsley i sur. 1989). D2 i D3 receptori mogu biti i na postsinaptičkim i presinaptičkim stanicama, a D1 i D5 receptori su

isključivo na postsinaptičkim stanicama (Baik 2013). Presinaptički autoreceptori služe u mehanizmu povratne sprege koji određuje okidanje neurona, sintezu i fazično lučenje dopamina kao odgovor na izvanstanične razine dopamina (Missale i sur. 1998). Receptori slični D1 receptorima dovode do povećane produkcije cikličkog adenozinmonofosfata, a D2, D3 i D4 receptori inhibiraju nastajanje unutarstaničnog cikličkog adenozinmonofosfata (Kebabian 1978). Dvije skupine receptora dopamina također se razlikuju po svojem afinitetu vezanja dopamina. Receptori slični D2 receptorima imaju od 10 do 100 puta veći afinitet prema dopaminu, a afinitet D1 receptora prema dopaminu je najmanji od svih pet receptora (Missale i sur. 1998). Različitog afinitet proizlazi iz toga da različiti dopaminski receptori imaju drugačiju ulogu u primanju dopamina izlučenog fazičnim i toničnim lučenjem (Baik 2013). Stoga, receptori slični D1 receptorima, kojih aktiviraju visoke koncentracije dopamina služe za detektiranje fazično izlučenog dopamina, a receptori slični D2 receptorima služe za detekciju niskih koncentracija tonično izlučenog dopamina (Goto i sur. 2007, Baik 2013).

Prema odgovoru neurona na vezanje dopamina, on se ne može klasificirati kao ekscitacijski ili inhibicijski neurotransmiter, zato jer se može vezati za različite receptore vezane za G-protein i različito modulirati adenilil ciklazu, ovisno o tipu dopaminskog receptora za kojeg se veže. Također, dopamin može djelovati i kao inhibicijski i kao ekscitaciji neurotransmiter i u presinaptičkim neuronima koji izražavaju receptore sličnima D1 receptorima, ovisno o tome hoće li se kao odgovor na dopamin otvarati kalijevi ili natrijevi kanali. Stoga učinci dopamina ovise o receptorima u ciljnim stanicama, odgovorima uzrokovanih drugim glasnicima te aktivaciji ionskih kanala u postsinaptičkoj membrani. (Beaulieu i Gainetdinov 2011).

1.2. Uloga dopamina u sustavu nagrađivanja mozga

Čak i prije nego li je dopamin smatran neurotransmiterom, prepoznata je njegova uloga u sustavu nagrađivanja mozga. Olds i Milner (1954) otkrili su da dolazi do nagrađivanja ako se stimuliraju određene regije mozga. Time je pokazano da postoje određeni *sklopovi u mozgu* u kojima je dopamin važan za *potkrepljenje* (Olds i Milner 1954). Nakon otkrića dopamina kao neurotransmitera, brojnim eksperimentima potvrđena je uključenost dopamina u procese dobivanja nagrade u mozgu (Ungerstedt 1971).

Potom se pokazalo da administracija pimozida, antagonistom dopamina, dovodi do nedostatka

osjećaja nagrade nakon konzumacije hrane. Posljedice uzrokovane pimozidom sličile su posljedicama u kojima se štakorima uklanja potkrepljenje hranom. Što služi kao dokaz da pimozid sprečava nastanak nagrade. Tim eksperimentom pokazano je da je dopamin važan i tijekom nagrađivanja uzrokovanog hranom, odnosno fiziološkim važnim podražajem (Wise i sur. 1978). Nadalje, u regijama koje su potrebne za samo-stimulaciju i koje održavaju samo-stimulaciju, prisutna je velika koncentracija dopaminergičnih neurona (Fouriezos i sur. 1978). Također i kod ljudi, dopamin je odgovaran za nagrađivanje uslijed konzumacije hrane, a nagrada je veća kod pretilih ljudi ili ljudi s poremećajima u prehrani (Volkow i sur. 2017).

Dopamin nije potreban samo tijekom nagrađivanja hranom. On igra glavnu ulogu i za ostala nagrađivanja kao što je konzumacija droge ili seksualna nagrada (Damsma i sur. 1992), a kod ljudi i za dobitak nagrade uzrokovan apstraktnim pojavama kao što je nagrađivanje novcem (Zald i sur. 2004). Konzumacija različitih droga, na primjer morfija, kokaina i amfetamina te alkohola dovodi do povećanog lučenja dopamina u mozgu (Di Chiara i Imperato 1988).

Za daljnju raspravu o nagrađivanju važno je razumjeti što je nagrađivanje i od kojih se procesa sastoji. Nagrada se sastoji od tri dijela: želje, sviđanja i učenja. Prvo za vrijeme apetitivne faze dolazi do želje, odnosno procesa imena poticajna salijentnost (*incentive salience*). Potom slijedi konzumatorna faza, tijekom nje se zbivaju procesi koji uključuju sviđanje (*liking*). Sviđanje je hedonistički odgovor na podražaji koji uzrokuje zadovoljstvo. Učenje o dobivenoj nagradi odvija se tijekom cijelog procesa nagrađivanja (Berridge i Robinson, 2003).

Oba moguća načina lučenja dopamina igraju drugačiju ulogu unutar srednjeg mozga tijekom procesiranja nagrade i stvaranje motivacije. Za učenje o nagrađujućim podražajima zaslužno je brzo, fazično lučenje dopamina. Osim za učenje o nagradi, fazično lučenje također određuje salijentnost podražaja, odnosno koliko je podražaj *primjetljiv* (Schultz 1997, Schultz 2016).

Tonično lučenje dopamina zaslužno je za motivaciju i ponašanje koja je povezano s motivacijom. (Schultz 2007).

Može se primijetiti da sviđanje i zadovoljstvo u tekstu iznad nisu spomenuti. To je zato što suprotno uvriježenom mišljenju dopamin u srednjem mozgu zapravo nije odgovoran za sviđanje i nastajanje zadovoljstva te uopće nije povezan s tim procesima (Berridge i Kringelbach 2015).

1.3. Različiti putevi dopamina: mezolimbčki, mezokortikalni, nigrostrijatni i tuberoinfundibularni

U mozgu postoje četiri glavna puta dopamina: mezolimbčki, mezokortikalni, nigrostrijatni i tuberoinfundibularni. Ventralno tegmentalno područje je jedno od mjesta nastanka dopamina u srednjem mozgu. Iz njega se pruža više dopaminskih poveznica s ostalim dijelovima mozga. Takva veza VTA s nucleus accumbens, odnosno ventralnim striatumom čini mezolimbčki put dopamina (Ikemoto 2007). Mezolimbčki put dopamina upleten je u nagrađivanje mozga i motivaciji. Njime je određeno koliko će truda organizam dati kako bi došao do nagrade. Dopamin se također luči u mezolimbčkom putu dopamina, tijekom novih nepoznatih podražaja i kao posljedica određenih averzivnih stimulusa, tako da je pogrešno zvati neurone mezolimbčkog puta dopamina „neuronima nagrade“ (Salamone 2015). Druga projekcija iz VTA pruža se prema prefrontalnom korteksu i izlučuje dopamin u različita područja prefrontalnog korteksa, i naziva se mezokortikalni put dopamina. Zadužen je za motivaciju i emocionalni odgovor te je povezan s regulacijom egzekutivnih funkcija kao što su obraćanje pozornosti, donošenje odluka i radnom memorijom (Fuster 2001). Dopamin u prefrontalnom korteksu utječe na radnu memoriju tako da određuje koje su informacije koje dolaze u prefrontalni korteks važne, a koje se mogu ignorirati, što čini tako da pojačava signal neurona koji prenose važnu informaciju (D'Esposito i Postle 2015). Mezolimbčki i mezokortikalni put dopamina su povezani i anatomski i funkcionalno pa ih se ponekad zajedno naziva mezokortikolimbčkim putem dopamina.

Tuberoinfundibularni put dopamina potječe iz dva različita izvora; lučnog nucleusa i periventrikularnog nukleusa hipotalamusa koji su povezani s pituitarnom žlijezdom. U usporedbi s ostala 3 puta dopamina srednjeg mozga, tuberoinfundibularni put dopamina ima jednostavnu funkciju-regulaciju sekrecije prolaktina iz anteriorne pituitarne žlijezde (Demarest i sur. 1983). Tako proizvedeni dopamin vrši inhibitornu kontrolu sekrecije prolaktina, pa se za vrijeme laktacije mora smanjiti razina dopamina da bi došlo do lučenja mlijeka tijekom sisanja (Ben-Jonathan i Hnasko 2001).

Nigrostriatalni put dopamina tvore dopaminski neuroni koji potječu iz substantije nigre i završavaju u dorzalnom striatumu. Kontrola motornih funkcija, učenje i modulacija boli su najvažnije funkcije nigrostriatalnog puta dopamina. Bol se inhibira nigrostriatalnim putem dopamina djelovanjem dopaminskih receptora tipa D2 (Michael-Titus i sur. 1990, Magnusson i Fisher 2000). Nadalje, zato što je povezan s dorzalnim bazalnim ganglijima, koji su zaslužni za

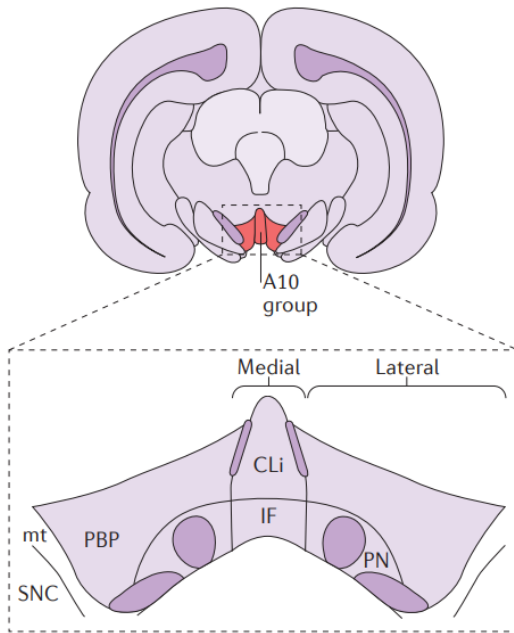
učenje i pohranu navika, nigrostriatalni put dopamina je zadužen za proceduralne dijelove motornih funkcija, točnije za pokretanje i motivirano ponašanje (Graybiel 1997, Haber 2003). Nigrostriatalni put dopamina je uključen direktnim i indirektnim putem u kontrolu pokretanja (Graybiel 1997). Njima se vrši fina motorna kontrola dopaminom. Direktni put uključuje neurone u striatumu koji eksprimiraju D1 receptore dopamina. Njihovom aktivacijom inhibira se globus pallidus, zbog čega dolazi do talamokortikalne signalizacije (Gerfen i Surmeier 2011). Da bi se vršila modulacija indirektnim putem, potrebni su neuroni s D2 receptorima u striatumu, koji inhibiraju takve neurone nakon što se dopamin veže za njih. Zbog njihove inhibicije nestaje inhibicija eksternog globus pallidusa te zatim također dolazi do talamokortikalne signalizacije (Kravitz i sur. 2010, Cacho i Cheer 2014).

2. Anatomija mezolimbičkog puta dopamina

2.1. Porijeklo ventralno tegmentalno područje (VTA) u srednjem mozgu

Područje nastanka dopamina u mezolimbičkom putu dopamina, VTA, sastoji se od 60-65% dopaminergičnih neurona koji su pozitivni na tirozin hidroksilazu, 35% neurona koji luče neurotransmiter GABA i mali broj, 2-3%, neurona koji luče glutamat (Morales i Margolis 2017, Nair-Roberts i sur. 2008). Dopaminergični neuroni unutar VTA mogu se podijeliti prema njihovom relativnom položaju na dvije osi rostralno-kaudalnoj i medijalno-lateralnoj (Slika 1). Unutar VTA postoje dvije jasno razlučive regije koje su bogatne dopaminergičnim neurona, parabrahijalna pigmentirana regija koja se nalazi duž rostralnog dijela substantije nigre i paranigralne jezgre koja je smještena u kaudalni dio VTA te se pruža do ventralnomedijalnog dijela VTA. Navedena područja razlikuju se po ekspresiji receptora, transportera i neurotransmitera (Morales i Margolis 2017). Neke od tvari kod kojih dolazi do drugačije ekspresije u neuronima su VMAT2, DAT i D2 receptor dopamina. U lateralnom dijelu VTA dolazi do ekspresije VMAT2, DAT i D2 receptora, dok u medijalnom dijelu VTA u neuronima ne dolazi do ekspresije VMAT2, DAT i D2 receptora (Morales i Margolis 2017, Li i sur. 2013). Dopaminergične neurone srednjeg mozga može se podijeliti u dvije glavne kategorije: „konvencionalne“ dopaminergične neurone, koji su opisani u prethodnom poglavlju te „brze“ dopaminergične neurone koji imaju sposobnost odašiljanja akcijskih potencijala pri većim frekvencijama od

„konvencionalnih“ (Lammel i sur. 2008). Svojstvo po kojem se mogu razlikovati



Slika 1 Položaj A10 skupine dopamergičnih neurona, kojoj pripadaju substantia nigra i VTA. Parabranhijalna pigmentirana regija (PBP) i paranigralna jezgra (PN) tvore VTA. Još su prikazane kaudalna linearna jezgra (CLi) i interfascikularna jezgra (IF). O čijoj pripadnosti ne postoji konsenzus. Preuzeto iz Morales i Margolis (2017).

put, spadaju u A10 skupinu stanica, dok A9 neuroni potječu iz substantie nigre i tvore nigrostrijatalni put. A9 i A10 neuroni čine oko 95% neurona koji proizvode dopamin (German i Manaye 1993, Björklund i Dunnett 2007).

„konvencionalni“ dopaminergični neuroni je struja kationa iz stanice i struja aniona u stanicu, koja je aktivirana hiperpolarizacijom, dok kod „ne konvencionalnih“ neurona takva struja uopće ne postoji (Holly i Miczek 2016, Lammel i sur. 2014). Također, takvi „konvencionalni“ neuroni su smješteni u dorzalnolateralnom dijelu VTA, posebno u anteriornom dijelu parabranhijalne pigmentirane regije, dok su „brzi“ neuroni smješteni u medijalnim područjima VTA, odnosno u medioventralnom dijelu parabranhijalne pigmentirane regije i u paranigralnoj jezgri (Lammel i sur 2014, Ungless i Grace 2012).

Sve stanice koje proizvode kateholamine pripadaju grupi stanica A, koja je potom dodatno podijeljena tako da dopaminske stanice pripadaju podskupinama stanice od podskupine A8 do podskupine A16. Grupa stanica koje se projiciraju od VTA do nucleus accumbens i prefrontalnog korteksa, odnosno mezokortikalni i mezolimbički

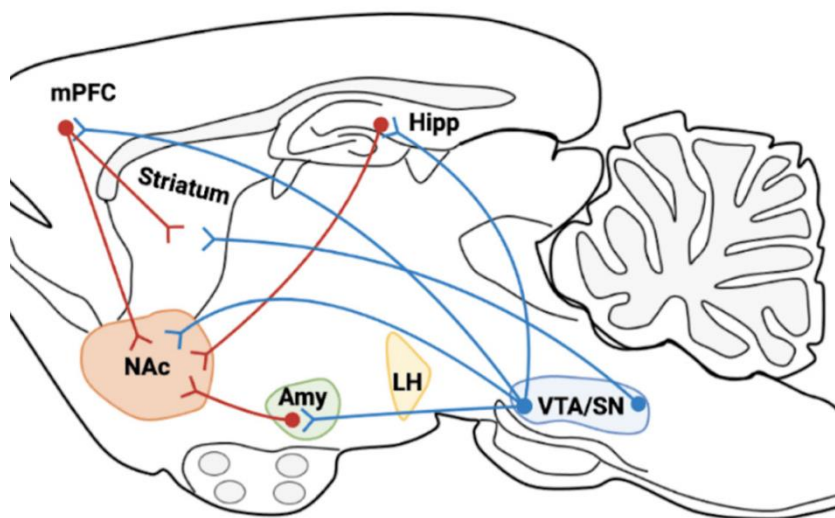
2.2. Glavna projekcija prema nucleus accumbensu

Iz VTA pružaju se dvije projekcije u nucleus accumbens. Prva potječe iz dorzolateralne regije VTA, odnosno iz lateralne parabranhijalne pigmentirane regije i pruža se do lateralne ljuske nucleus accumbensa, a druga potječe iz ventralnomedijalnog VTA, odnosno medijalne parabranhijalne pigmentirane regije i paranigralne jezgre, te završava u medijalnoj ljuski i kori

nucleus accumbens i u medijalnom prefrontalnoj kori čineći mezokortikalni put dopamina (Ikemoto 2007).

Nucleus accumbens je središte za procesiranje signala vezanih za nagradu, motivaciju i učenje vezano za nagradu. Sastoji se od dvije podregije, središnje kore, koja se nalazi medijalno i ventralno tako da okružuje anteriornu komisuru i vanjske ljuske, koja se nalazi lateralno tako da okružuje koru. Vanjska ljuska se još može podijeliti na lateralnu i medijalnu regiju. Međutim, ovakva podjela na koru i ljusku, je točna samo za kaudalni dio nucleus accumbens, a na rostralnom dijelu nucleus accumbens ovakva podjela ne postoji. Svojstva po kojima se razlikuju kora i ljuska su elektrofiziološka, histokemijska i stanična. (Zahm i Brog 1992, Salgado i Kaplitt 2015) Također, posjeduju drugačije eferentne i aferentne konekcije, stoga imaju i drugačiju funkciju (Salgado i Kaplitt 2015, Di Chiara 2002). Kalcij-vezujući protein kalbindin-D_{28K} je molekularni marker pomoću kojeg se dokazuju kora i ljuska. Kora pokazuje jaku reaktivnost na kalbindin-D_{28K}, dok ljuska pokazuje slabu ili uopće nije imunoreaktivna na kalbindin-D_{28K}. (Jongen-Relo i sur. 1994, Basar i sur. 2010).

Nucleus accumbens također prima glutaminske aferentne poveznice iz hipokampusa, substantije nigre, prefrontalnog korteksa, talamusa i amigdale, dodatno od prethodno navedenih poveznica iz



VTA (Slika 2). Aferentne poveznice u ljusku potječu iz ventralnog dijela prefrontalnog korteksa, a u koru dolaze iz dorzalnog prefrontalnog korteksa (Basar i sur. 2010). Glavne eferentne projekcije iz nucleus accumbens završavaju u substantiji nigri, ventralnom

Slika 2 Shematski prikaz dopaminskih poveznica(plava boja) iz ventralnog tegmentalnog područja(VTA) i substantije nigre(SN). Koje se pružaju iz VTA do prefrontalnog korteksa(mPFC), nucleus accumbens(NAc), amigdale(Amy) i hipokampusa(Hipp). Nucleus accumbens prima glutaminičnu poveznice(crvena boja) iz hipokampusa, amigdale i prefrontalnog korteksa. Označen je položaj hipotalamusa(LH). Preuzeto iz Speranza i sur. (2021).

pallidumu, hipotalamusu i globusu pallidusu. Ljuska i kora nucleus accumbensa, također, projiciraju drugačije eferentne poveznice (Basar i sur. 2010, Heimer i sur. 1991).

Osim što je nucleus accumbens podijeljen na ljusku i koru, neuroni koji stvaraju nucleus accumbens podijeljeni su u dvije grupe. Oko 95% neurona, koju su dio nucleus accumbensa, su srednje trnasti neuroni koji luče neurotransmitter GABA. Jedna populacija tih neurona pokazuje ekspresiju D1 receptora, a druga D2 receptore dopamina (Humphries i Prescott 2010, Kupchik i sur. 2015). Srednje trnasti neuroni s D1 receptorima su jednako raspodijeljeni između kore i ljuske, dok su srednje trnasti neuroni s D2 receptorima većinom rasprostranjeni u kaudomedijalnim i ventralnim dijelovima ljuske nucleus accumbensa (Gangarossa i sur. 2013). Međutim, postoje i srednje trnasti neuroni koji ekspimiraju oba tipa receptora, ali još nije poznato kako ovi neuroni odgovaraju na signale koji nastaju djelovanjem staničnih signala uzrokovanih D1 receptorima i D2 receptorima (Bertran-Gonzalez i sur. 2008).

2.3. Ostale projekcije VTA, na amigdalu i hipokampus, prefrontali korteks

Osim što je VTA zaslužan za nastanak dopamina u mezolimbickog putu dopamina, i što tvori mezokortikalni put dopamina poveznicom s prefrontalnim korteksom, VTA je zaslužan za dopaminsku inervaciju i drugih područja mozga. Najznačajniji od njih su amigdala i hipokampus. Sva nabrojana područja koja su povezana s VTA, odnosno nucleus accumbens, prefrontalni korteks, amigdala i hipokampus i sam VTA prozvani su „*nagrada područja mozga*“. Ta područja međusobno su povezana raznim tipovima neurona koji mogu lučiti različite neurotransmitere te čine kompleksni sustav. Osim što je nucleus accumbens povezana glutaminičnim vezama s prefrontalnim korteksom, amigdalom i hipokampusom, oni su i međusobno povezani glutaminičnim vezama. Brojni procesi koji su povezani s nagradom kontrolirani su tim glutaminičnim vezama. Funkcija navedenih moždanih regija također je modulirana interneuronima koji luče neurotransmitter GABA-u i dopaminičnim neurona koji potječu iz VTA koji također luče GABA-u ili glutamat (Hnasko i sur. 2012, Tritsch i sur. 2012). Pojedinačno amigdala služi za stvaranje pamćenja povezanih nagradom i strahom. Hipokampus je zadužen za deklarativno pamćenje, a funkcije mezolimbickog i mezokortikalnog puta dopamina objašnjenje su u uvodu. Zajedno služe za davanje odgovora na nagrađujuće događaje te određuju budući odgovor na njih. No, ta područja međusobno utječu jedni na druge zbog svoje

kompleksne povezanosti, pa tako i daju kompleksne kognitivne i bihevioralne odgovore na nagrađujuće događaje (Gershman i Ushida 2019, Sulzer i sur. 2016). Na primjer motivacija koja nastaje interakcijom nucleus accumbensa i VTA zbog svoje povezanosti s hipokampusom pomaže u stvaranju dugotrajnog pamćenja (Khan i Shohamy 2012).

3. Fiziološke funkcije mezolimbickog dopamina

3. 1. (Nepostojeća) uloga mezolimbickog dopamina u zadovoljstvu

Hipoteza koja tvrdi da dopaminska aktivnost uzrokuje zadovoljstvo naziva se hipoteza „dopaminske hedonije“. Potječe iz osamdesetih godina dvadesetog stoljeća te prema toj hipotezi na dopaminskim sinapsama dolazi do prelaska ulaznih osjeta u zadovoljstvo i „euforiju“ (Wise 1980). Hipoteza „dopaminske anhedonije“ bliska je prijašnjoj hipotezi i tvrdi da nedostatak dopamina dovodi do anhedonije, odnosno nedostatka zadovoljstva (Wise i sur. 1978)

Međutim, zbog mnogih novih saznanja tijekom devedesetih godina zaključeno je da nema korelacije između razine dopamina u mozgu i osjećanja zadovoljstva (Wise 2008).

Iz njih su proizašla tri najvažnija problema zbog kojih su navedene dvije hipoteze odbačene. Prvi se odnosi na reagiranje ljudi, kojima je izazvan poremećaj dopaminskog sustava, prilikom unosa droga koje uzrokuju zadovoljstvo. Osjet zadovoljstva prouzročen konzumiranjem takve droge neće se smanjiti zbog poremećaja u dopaminskom sustavu, ali će doći do smanjenja želje za unošenje droge (Brauer i De Wit 1997, Leyton i sur. 2007). Drugi problem odnosi se na nedostatak zadovoljstva uzrokovan nedostatkom dopamina. Tako će štakorima s kemijskim uzrokovanim lezijama u mezolimbickom putu dopamina reakcija na zadovoljstvo prouzročeno slatkim stimulusom ostati nepromijenjena u odnosu na štakore s nepromijenjenim putom dopamina (Berridge i Robinson 1998). Posljednji problem odnosi se na ljude s Parkinsonovom bolešću. Zbog bolesti oni imaju vrlo niske razine dopamina, ali im osjet zadovoljstva na sladak okus ostaje nepromijenjen (Sienkiewicz-Jarosz i sur. 2013).

Međutim, ako dopamin ne uzrokuje zadovoljstvo potrebno je objasniti dva problema – elektrode zadovoljstva te nastanak zadovoljstva uzrokovanih drogom. Olds (1956) je prvi proučavao elektrode postavljene u mezolimbickom putu dopamina ili s njim povezanim dijelovima mozga štakora koje dovode do lučenja dopamina u nucleus accumbensu. Dopamin se u njima lučio samo-stimulacijom ili nakon obavljenog zadatka. Imale su toliki utjecaj na ponašanje štakora da

su čak i gladni štakori preferirali samo-stimulaciju nad hranom. Pošto se isprva smatralo da dovode do nastanka zadovoljstva u štakorima pa su nazvane elektrode zadovoljstva (Olds 1956, Berridge i Kringelbach 2015).

Međutim postavilo se pitanje je li ponašanje, koje nastaje kao posljedica elektroda zadovoljstva, uzrokovano zadovoljstvom ili je posljedica nečeg drugog što dovodi do pozitivnog potkrepljenja. Te je konačno uspostavljeno da nemaju utjecaj na zadovoljstvo, odnosno ne pojačavaju sviđanje (*liking*) nagrade izazvane njihovim djelovanjem, nego samo povećavaju želju (*wanting*) te nagrade i povećavaju motivaciju za njom. Tako štakori, kojima je stimuliran mozak elektrodama zadovoljstva, pokazuju averzivne odgovore prilikom hranjenja na okus hrane, ali nastavljaju s hranjenjem (Berridge i Valenstein, 1991).

Drugi problem koji je potrebno objasniti je nastanak zadovoljstva koje nastaje kao posljedica konzumacije droga, poput amfetamina, koje pojačavaju djelovanje dopamina ili povećavaju njegovu razinu. Različite supstance mogu uzrokovati višestruki odgovor u mozgu te se upravo tako objašnjava nastanak užitka kao posljedica konzumacije droga. Na primjer, konzumacijom amfetamina nastaje pravi osjećaj zadovoljstva mehanizmom koji ne uključuje dopamin. Taj mehanizam uključuje povećavanje razine endogenih opioida čime nastaje pravi osjećaj užitka i „sviđanja“ (Colasanti i sur. 2012). Također, moguće je da ljudi krivo zamjene povišenu žudnja za drogom sa osjetom zadovoljstva (Berridge i Kringelbach 2015). Zbog prethodno navedenih razloga danas malo tko smatra dopamin odgovornim za nastanak užitka.

3. 2. Uloga u nagrađivanju

Stvarna funkcija mezolimbickog puta dopamina je učenje koristeći *greške o predviđanju o* nagradi te stvaranje žudnje kada se luči fazičnim putem. U slučaju novih, organizmu nepoznatih nagrada, doći će do malog povećanja koncentracije dopamina ako je i nagrada malena, a nakon veće nagrade doći do većeg povećanja koncentracije dopamina. Međutim, lučenje dopamina nije toliko jednostavno i prethodna izjava neće uvijek biti točna te se naziva *greške o predviđanju nagrade*. Nakon dugotrajnog učenja i višestruke asocijacije između nagrade i podražaja koji predviđa nagradu, dopamin se neće više lučiti kao odgovor na nagradu nego, kao odgovor na podražaj, koji je iznenađan i nije predviđen, a koji prethodi nagradu određene jačine. Količina izlučenog dopamina odgovarati će očekivanoj nagradi koju predviđa određeni podražaj (Schultz

2016, Schultz i sur. 1997).

Proučavanjem mezolimbčkog puta dopamina fMRI tehnikom potvrđeno je ovakvo lučenje dopamina. U slučaju kada je primljena novčana nagrada koja je veća od predviđene nagrade povećava se aktivnost unutar VTA i nucleus accumbensa. Slično povećanje aktivnosti uočeno je u slučaju u kojemu je novčana nagrada manja od one predviđene. A aktivnost se ne povećava ako je nagrada točno predviđena (D'Ardenne i sur. 2008). Nadalje, uloga dopamina u učenju o nagradi potvrđena je uspoređivanjem dvije skupine ljudi. Prvoj od tih skupina administrirana je L-DOPA, a drugoj antagonist dopamina te im je izmjerena *greška o predviđanju nagrade* unutar nucleus accumbensa. Prva skupina je pokazala veću izmjerenu magnitudu *greške o predviđanju nagrade* i brže je učila od druge skupine zbog čega su bili uspješniji u zadatku kojemu je novac nagrada za uspjeh u obavljanju (Pessiglione i sur. 2006).

Stoga u slučaju kada je nagrada veća od predviđene, doći će do povećanja u aktivnosti dopaminergičnih neurona. Što će služiti kao znak da se znanje o nagradi i podražaju, koji je predviđa, treba promijeniti i povećava se vjerojatnost da će organizam ponoviti radnju zbog koje je došlo do nagrade. Suprotno će biti točno ako je nagrade manja ili u potpunosti izostaje. Doći će do inhibicije dopaminergičnih neurona i smanjiti će se razine dopamina. Smanjenje razine dopamina je signal za učenje zbog čega će se smanjiti vjerojatnost ponavljanja te radnje, a povećati će se vjerojatnost da će organizam vršiti neku drugu radnju, koja će dovesti do veće nagrade. Ako nema razlike između predviđene i očekivane nagrade neće doći do promjene bazične razine dopamina i neće doći do učenja (Schultz 2016, Schultz i sur. 1997).

Da bi učenje s *greškom o predviđanju nagrade* funkcioniralo, svaka nagrada mora imati određenu vrijednost, kojom se diferencira između nagrade i svih ostalih podražaja (Schultz 2016).

Vremenska bliskost, tip, magnituda i vjerojatnost dobivanja su četiri aspekta nagrade čijom je integracijom njena vrijednost određena (Lak i sur. 2014). U principu što se vjerojatnost dobivanja nagrade, magnituda, vremenska bliskost dobivanja nagrade povećavaju, povećava se i vrijednost nagrade. Okruženje i osobnost također utječu na preferenciju različitih osoba između nagrada. Stoga će vrijednost nagrade izazvana jedenjem bljutave hrane biti relativno velika kod povećane gladi (Padoa-Schioppa 2011).

3. 3. Nastajanje salijentnosti i motivacije.

Mezolimbički put dopamina je vjerojatno zaslužan za određivanje salijentnosti podražaja, što čini njegovu funkciju širom od samog učenja *greškom o predviđanju nagrade*. Salijentnost je mjera koliko je određeni podražaj primjetljiv i služi da organizam obraća pažnju na one podražaje koji su važniji. Fizičkom salijentnosti nastaje prvotno primjećivanje podražaja te ovisi o karakteristikama kao što su boje, oblik i veličina (Schultz 2016). Dopamin se fizički luči kao odgovor na osjetilne podražaje koji nisu nužno nagrađujući, kao što su svjetlosni podražaji, čime nastaje fizička salijentnost (Dommett i sur. 2005).

Ako su neuroni mezolimbičkog puta dopamina aktivni tijekom novih, nepoznatih podražaja nastaje salijentnost o novim podražajima (Bassareo i sur. 2002). Međutim dopamin se prestaje lučiti u slučaju kada takav podražaj, koji je nov, postane poznat i ne predviđa nagrađujućim podražajem (Schultz 1998). Moguće je da je razlog lučenja mezolimbičkog dopamina u prethodnim primjerima to što su takvi podražaji nagrađujući sami po sebi. Razlog tomu je što je moguće da je bilo kakva nova informacija nagrađujuća jer postoji potencijal da stvarno i dovodi do nagrade (Reed i sur. 1996). Nadalje, lučenjem dopamina se još kodira koliko je određeni podražaj iznenađujući i neočekivan što dovodi do iznenađujuće salijentnosti (Ungless 2004). To se postiže na kognitivnoj razini tako što veličina greške o predviđanju ovisi o tome koliko je podražaj neočekivan i ne ovisi o tome je li podražaj negativan ili pozitivan (Pearce i Hall 1980). Posljednji i posebni slučaj nastanka salijentnosti se zbiva ako dobiveni podražaj posjeduje jednaku vrijednost predviđenome, ali je sam tip podražaja drugačiji. U ovom slučaju isto dolazi do učenja greške o predviđanju (Sharpe i sur. 2017).

Nakon što je obrađena *greška o predviđanju nagrade* povezana s podražajem, svi gore navedeni podaci koji određuju prirodu podražaja i nakon određivanja vrijednosti nagrade, nastaje motivacijska salijentnost. Ona se može podijeliti na poticajnu i averzivnu te se zbiva između primjećivanja nagrade i pokretanja prema toj nagradi (Robinson i Berridge 2008, Schultz 2016). Generalno motivacijska salijentnost kontrolira koliko će truda organizam uložiti za postizanje cilja i kakav će biti intenzitet ponašanja radi postizanja cilja. Poticajna salijentnost je vrijednost koja određuje približavajuće ponašanje prema nagradi, odnosno žudnju za takvom nagradom, a averzivna salijentnost uzrokuje izbjegavanje averzivnih podražaja i njihovih uzroka (Robinson i Berridge 2008).

Većina autora se slaže da mezolimbički put stvara poticajnu salijentnost, a vjerojatno dopamin

nema ulogu u stvaranju averzivne salijentnosti (Fiorillo 2013). Što ne znači da ne sudjeluje u nastajanju salijentnosti prema iznenađujućim i osjetljivim podražajima koji su averzivni, a ne motivacijski. (Schultz 2016). Za nedostatak uloge u stvaranju averzivne salijentnosti postoje mnogi dokazi. Unutar srednjeg mozga postoje neuroni koji reagiraju na averzivne podražaje, ali oni ne izlučuju dopamin te se čak smanjuje aktivnost dopaminergičnih neurona tijekom averzivnih podražaja (Ungless i sur. 2004). U slučaju izostanka averzivnog podražaja koji je prethodno predviđen, dopamin se fazično izlučuje što označuje da je takav događaj nagrađujući (Daw i sur. 2002). Također, prema Fiorillo (2013) jedino neuroni koji odgovaraju na predviđanje podražaja s pozitivnom vrijednosti, to jest nagradi su posredovani dopaminom (Fiorillo 2013). Ipak, postavlja se pitanje kako je uopće moguće da se fazičnim lučenjem dopamina u mezolimbickom putu istovremeno kodira *grešku o predviđanju nagrade* i nastaje salijentnost. Prvo objašnjenje je da mezolimbicki dopamin zapravo nije zaslužan za *grešku o predviđanju nagrade*, nego samo za poticajne salijentnosti prema nagrađujućim podražajima. Zbog toga što se prema autorima blokiranjem dopamina ne utječe na *grešku o predviđanju nagrade*, a nestaje traženje nagrada što je posljedica poticajne salijentnosti (Robinson i Berridge 2008). To se kosi s brojnim istraživanjima te je dvojaka uloga dopamina u *grešci o predviđanju namjere* i salijentnosti prihvaćena od većine autora. Takva dvojaka uloga objašnjena je njihovom integracijom. Prvi, brži dio dopaminske signalizacije je zaslužan za nastanak salijentnosti, a drugi, sporiji dio signala kodira *grešku o predviđanju nagrade* (Schultz 2016).

Važno je za razumjeti da motivacija nije jednaka motivacijskoj salijentnosti, iako i sama motivacija nastaje lučenjem dopamina. Motivacija nastaje uvećanom razinom mezolimbickog dopamina u nucleus accumbensu približavanjem očekivanoj nagradi i ono je tonično, pa se mjeri u minutama. Takvo povećanje razine dopamina se očituje pokazateljima motivacije, kao što su upornost, odabir težih zadataka i uvećana motorička aktivnost (Salamone i Correa 2012). Stoga se antagonistima dopamina smanjuje motivacija životinja pa one ulažu manje truda u zadacima da bi došle do nagrade (Salamone i sur. 2007). Povećanje razine dopamina ima suprotan učinak, što se može postići malom razinom amfetamina (Wyvell i Berridge 2000). Toničko lučenje dopamina također je zaslužno za nastanak averzije i izbjegavanja znakova i mjesta, što se postiže vezivanjem dopamina na D2 receptore dopamina u nucleus accumbens (Liu i sur. 2008). Ovim se inhibira lučenje dopamina u striatumu, što dovodi do nastanka averzije. (Menegas i sur. 2018). Međutim prema Berke (2018) tonički dopamin u mezolimbickom sustavu nije zaslužan za

nastanak motivacije, nego i ona nastaje fazičnim lučenjem dopamina što se postiže kolinergičnim interneuronima koji mijenjaju funkcija dopaminergičnih neurona. Ako se tonička promjena dopamina mjeri voltometrijom koja ima veću vremensku rezolucije od mikro dijalize, onda se razina dopamina povećava fazično za vrijeme nastanka motivacije, te ne postoji promjena u razini lučenja toničkog dopamina (Berke 2018).

4. Ponašanje i mezolimbčki put dopamina

4. 1. Uloga mezolimbčkog puta dopamina u ovisnosti

Kao što je prethodno u tekstu navedeno, dopamin leži u centru nastanka želje, učenja o nagradi i motivaciji, stoga svaka droga koja ima mogućnost izazvati ovisnost mora moći povećati izlučivanje dopamin unutar VTA koje dovodi do povećanja razine dopamina u nucleus accumbensu. Konzumacija droga može povećati izlučivanje dopamina iz neurona VTA djelujući indirektno ili direktno (Wise 2008). Nakon učestalog korištenja droga regulacijom opioidnog sustava smanjuje se hedonistički odgovor koji konzumacija izaziva, ali se želja za drogom povećava zbog senzitivacije mezolimbčkog dopaminskog sustava (Leyton i Vezina, 2013). Ovisno o farmakološkim svojstvima, različite droge povećavaju razine dopamina utjecanjem na određene spojeve koji su izravno povezani s dopaminom, ali mogu dovesti do neizravnog povećanja dopamina djelovanjem na druge neurotransmitere, kao što su endogeni opiodi i kanabinoidi (Mitchell i sur. 2018). Kolika je važnost ostalih neurotransmitera za procesiranje nagrade pri konzumaciji droga nije poznata, ali zasigurno nije nevažna. Na primjer, miševi s manjkom dopamina mogu pokazati ovisnost prema kokainu, djelovanjem serotonina koji izmjenjuje izlučivanje neuropeptida i glutamata dopaminskih neurona (Hnasko i sur. 2007). Učestalo korištenje droge dovodi do neuroplastičnih izmjena dopaminergičnih neurona unutar cijelog srednjeg mozga, pa i mezolimbčkog puta dopamina, koje dovode do pojačanog traganja za drogom i znakovima koji su uvjetovani na nju (Golden i Russo 2012, Pignatelli i Bonci 2015). Kada nastane uvjetovanje konzumacije droge na znakove koji prethode konzumaciji, dopamin se luči za vrijeme tih znakova te motivira pronalaženje droge i predviđa da će doći do njene konzumacije. Znakovi povezani s konzumacijom droge su vrlo raznoliki, te uključuju: ljude, mjesta na kojim je droga bila uzeta i mentalno stanje za vrijeme prijašnje konzumacije (Schultz

1998, Volkow i sur. 2006).

Promjene nastale učestalom konzumacijom droge, vrlo su slične onima pri učenju dugotrajnom potencijacijom i depresijom, te uključuju glutaminični neurone koji tvore sinapse s dopaminskim neuronima nucleus accumbens i VTA. Te promjene dovode do promjena u ponašanju, koje se odnose na habituaciju na drogu i osjetljivosti na nagradu zbog moduliranja neuroplastičnosti (Kauer i Malenka 2007, Scofield i sur. 2016). Na primjer, učestalo korištenje heroina ili kokaina rezultira povećanjem NMDA receptora s GluN2B podjedinicom (Shen i sur. 2011, Wang i sur. 2018) te da bi nastala žudnja za kokainom potrebna je ugradnja AMPA receptora koji su jako permeabilni za kalcij (Ferrario i sur. 2011). Osim u glutamatergičnom sustavu, učestalo lučenje dopamina izaziva promjene u endokanabinoidnom (Wenzel i Cheer 2018), serotoninском (Macoveanu i sur. 2014) i kolinergičnom (Fitzgerald 2013) sustavu koji određuju afektivnost i averzivnost te GABA-ergičnom sustavu koji utječe na izbjegavanje averzivnih stanja i održavanje ojačanog ponašanja (Pignatelli i Bonci 2015).

Uvjetovanje je glavni proces koji dovodi do nastanka ovisnosti i nemogućnosti njena nestanka.

Nakon što se ovisnost formira, znakovi koji su povezani s konzumacijom droge dovode do lučenja dopamina u nucleus accumbens što odvraća pažnju prema drogi i daje motivaciju za traženje droge te potom za njenu konzumaciju (Peciña i Berridge 2013). Nakon konzumacije droge ona pospješuje stimulaciju izazvanu dopaminom što dalje dovodi do jačanja uvjetovanja.

Poremećaj omjera D1 i D2 receptora dopamina u nucleus accumbens je najznačajnija promjena tijekom ovisnosti koja pojačava reakciju na znakove koji ukazuju na konzumaciju droge.

Povećavanjem broja D1 receptora u nucleus accumbens dovodi do veće nagrade kao odgovor na konzumaciju kokaina, dok povećavanjem broja D2 receptora smanjuje nagradu. Stimulacijom D1 receptora zbog znakova koji predviđaju drogu dolazi do motivacije za uzimanjem droge, a stimulacija D2 receptora ima suprotan učinak zbog svoje uloge u nastanku izbjegavanja. Stoga zbog povećanja D1 receptora i smanjenja D2 receptora povećava se motivacija za uzimanje droge (Calipari i sur. 2016, Lobo i sur. 2010).

Povećanjem broja D1 receptora u odnosu na D2 receptora povećava se utjecaj fazičnog lučenja dopamina koje dovodi do signaliziranja D1 receptorima što povećava traženje droge. D1 receptori imaju manji afinitet prema dopaminu stoga favoriziraju signaliziranje fazično izlučenim dopaminom, dok D2 receptori imaju visoki afinitet prema dopaminu te su zbog toga osjetljiviji na tonično izlučeni dopamin. Signalizacijom D2 receptora smanjuje se količina tonički izlučenog

dopamina zbog autoregulacije što objašnjava kako D2 receptori inhibiraju uzimanje droge (Thanos i sur. 2008). Stoga se promjenom odnosa D1 i D2 receptora smanjuje mogućnost kontrole ponašanja i pojačava se vrijednost nagrade dobivene drogom i pojačavaju se znakovi koji predviđaju konzumaciju droge, što dovodi do kompulzivnog uzimanja droge (Luo i sur. 2011).

Osim što se povećava dopaminska osjetljivost na očekivanje nagrade dobivene konzumacijom droge nastale zbog uvjetovanja, a smanjuje se osjetljivost na nagradu izazvanu samom konzumacijom droge zbog lučenja dopamina, što je uočeno kod ovisnika o drogama i kod pretilih ljudi ovisnih o hrani (Tomasi i Volkov 2013). Smanjenje osjetljivosti odnosi se i na nagrade koje nisu izazvane konzumacijom droge, što smanjuje njihovu motivacijsku vrijednost te se time smanjuje zainteresiranost za radnje koje nisu povezane s uzimanjem droge. Uzrok tome je smanjenje lučenja dopamina i ekspresije D2 receptora u čitavom striatumu (Volkov i Morales 2015).

4.2. Primjeri ponašanja uzrokovanog mezolimbickim putem dopamina

Povijesno prva pretpostavka je bila da će se dovođenjem antagonista dopamina ili izuzimanjem dopamina iz mezolimbickog puta dovesti do smanjenog hranjenja. Međutim brojnim istraživanjima pokazano je da je takva pretpostavka pogrešna i mezolimbicki dopamin nema utjecaj na uzimanje hrane. (Salamone i Correa 2009, Baldo i Kelley 2007). Na primjer, ako se štakorima unese antagonist dopamina u nucleus accumbens nema promjena u razini hranjenja i u tome kako štakori rukuju hranom (Salamone i sur. 1993). Ne postoji razlika u hranjenju ni u slučaju injektiranja antagonista u koru i ljusku nucleus accumbensa (Baldo i sur. 2002).

Miševima koji su zbog manjkavosti dopamina izgubili sposobnost hranjenja, takva sposobnost se neće vratiti dovođenjem dopamina u nucleus accumbens, nego u druge dijelove strijatuma (Szczyepka i sur. 2001).

Iako mezolimbicki dopamin nema utjecaj na samo hranjenje, njime se definira koliko će truda biti uloženo da bi organizam došao do same hrane. Štakorima su ponuđene dvije opcije. Prva je nagrada visoke vrijednosti, to jest njima preferirana hrana, do koje mogu doći pritiskanjem poluge, a druga nagrada, koji ima nižu vrijednost, je hrana koju ne preferiraju te do nje mogu doći bez obavljanja bilo kakvog zadatka (Salamone i sur. 1991). Ukoliko su štakori prethodno

hranjeni, neće pritiskati polugu niti će se hraniti manje preferiranom hranom. U slučaju kada su gladni, štakori će generalno obavljati zadatak pritiskanja poluge, zbog čega će većina konzumiranje hrane biti njima preferiranija. Do suprotnog ishoda dolazi, djelovanjem antagonista dopamina ili njegovom niskom razinom, odnosno štakori će se većinom hraniti hranom koja im je dostupna bez pritiskanja poluge. Ali sama količina konzumirane hrane između štakora s normalnom količinom dopamina i štakora s manjkom dopamina se ne razlikuje (Salamone i sur. 1991, Farrar i sur. 2010).

Još jedan primjer kojim se demonstrira uloga mezolimbickog dopamina u ponašanju je labirint T oblika. U labirintu glodavci biraju između dva puta. Prvi put vodi do manje količine hrane ili do potpunog izostanka hrane. Drugi put vodi do veće količine hrane od prvog ispred koje se ponekad nalazi barijera koju glodavac mora preći da bi došao do hrane (Salamone i sur. 1994). U slučaju kada barijera ne sprečava niti jedan put, antagonisti ni dopaminskih receptora ni smanjena razina dopamina u nucleus accumbensu nemaju utjecaj na ponašanje štakora koji su preferirali put sa većom količinom hrane (Salamone i sur. 1994). Isto vrijedi i za slučaj kada su oba puta zabarikadirana (Pardo i sur. 2012). Štakori preferiraju izbor koji vodi do više hrane čak i u slučaju kada je taj dio labirinta ispriječen barijerom. Administracijom antagonista dopaminskih receptora ili smanjenjem razine dopamina u nucleus accumbensu taj izbor se izmjenjuje kod većine štakora i oni će u većini slučajeva izabrati put do manje hrane. Međutim, ako na putu bez barijere hrana u potpunosti izostaje neće doći do promjene u ponašanju glodavaca te će oni izabrati teži put. (Pardo i sur. 2012, Mai i sur. 2012). Učinak antagonista se spriječi istovremenim unosom amfetamina (Bardgett i sur. 2009). Zaključno, uloga mezolimbickog puta u ponašanju je nastanak motivacije, ulaganje truda, učenje o nagradi, ali ne i nastanak primarnog odgovora na hranu.

5. Klinička važnost mezolimbickog puta dopamina

5. 1. Shizofrenija, depresija i ADHD

Osim ovisnosti, shizofrenija, depresija i poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) su najčešće bolesti mezolimbickog puta dopamina. Shizofrenija je mentalna bolest koju karakteriziraju halucinacije, deluzije, nedostatak motivacije i psihoza što dovodi do pogrešnog razumijevanja stvarnosti (Owen i sur. 2016). U hipokampusu leži uzrok nastanka shizofrenije,

koji je često manji kod osoba s tom bolesti (Suddath i sur. 1990). Epizode psihoze kod pacijenata oboljelih od shizofrenijom javljaju se istovremeno s povećanom aktivnosti hipokampusa (Heckers 2001) i broj inhibitornih interneurona koji izlučuju GABA-u i eksprimiraju parvalbumin se smanjuje (Silbersweig i sur. 1995). Za funkcionalnost dopaminskog sustava, najvažnija promjena u hipokampusu je pojačana aktivnost glutamata što dovodi do povećanog unosa fluorodope u dopaminergične neurone striatuma (Stone i sur. 2010) što dovodi do povećanog izlučivanja dopamina u strijatumu (Egerton i sur. 2013). Osim što dolazi do povećane aktivnosti u striatumu, i unutar VTA se značajno povećava broj neurona kojih spontano izlučuju dopamin za vrijeme epizoda psihoze (Lodge i Grace 2009). Takav, hiperaktivni mezolimbčki put dopamina dovodi do stanja u kojem osoba zadaje previše salijentnosti nevažnim podražajima jer svi podražaji izazivaju najveće lučenje dopamina bez obzira o njihovoj važnosti, što dovodi do psihoze. Međutim u dopaminskom sustavu ne leži uzrok nastanka shizofrenije, nego je uzrok gubitak interneurona s parvalbuminom u hipokampusu (Grace 2016). Stoga svi lijekovi koji se koriste za tretiranje shizofrenije djeluju na dopaminsko signaliziranje, tako da blokiraju D2 receptore dopamina (Kapur i Remington 2001). Simptomi shizofrenije pojačani su u slučaju uzimanja droga poput amfetamina, koji povećavaju djelovanje dopamina, zbog učinka suprotnog lijekovima. Čak se mogu javiti simptomi slični shizofreniji kod ovisnika o amfetaminima (Angrist i sur. 1974).

Amotivacija i anhedonija su ključni simptomi depresije čije je nastajanje povezano s abnormalnom funkcijom dopaminskog sustava (Eschel i sur. 2016), iako se u prošlosti smatralo da je nedostatak serotonina uzrok nastanka depresije (Carlsson 1976). Nedostatak dopamina neizravno dovodi do nastanka anhedonije, a izravno do amotivacije (Gorwood 2008). Depresija nije izravno uzrokovana izmjenom u dopaminskom sustavu. Tijekom depresije hiperaktivnost u prefrontalnom korteksu potiče aktivnost amigdale. Pojačana aktivnost amigdale djelujući preko ventralnog paliduma smanjuje aktivnost dopaminergičnih neurona u VTA. Zbog čega je količina dopamina fazično izlučena smanjena te nastaje znatno manji odgovor na podražaje koji bi inače trebali biti nagrađujući (Chang i Grace 2014, Patton i sur. 2013). Takav nedostatak aktivnosti je pokazan na štakorima, koji su u depresivnom stanju uzrokovanom neočekivanim stresorima nad kojima štakori nemaju utjecaj ili kroničnom hladnoćom (Chang i Grace 2014). Depresivno stanje se postiže kada su štakori izloženi stresorima duže vrijeme te se očituje smanjenjem aktivnosti dopaminergičnih neurona u VTA na pedeset posto normalne aktivnosti. Takvo stanje se zadržava

duže vrijeme i nakon što su uklonjeni stresori, a normalno stanje se može povratiti povećanjem lučenja dopamina u VTA (Chang i Grace 2014, Valenti i sur. 2012). Ovo se testira testom prisiljenog plivanja, tijekom kojeg depresiju karakterizira smanjeno kretanje (Porsolt i sur. 1978). Depresija se liječi ketaminom, nakon čije administracije se aktivnost dopaminergičnih neurona unutar VTA vrati u normalu (Belujon i sur. 2015).

ADHD je jedan od najučestalijih psiholoških poremećaja sa simptomima koji uključuju hiperaktivnost, nedostatak pažnje i povećanu motoričku aktivnost. Etiologija i patofiziologija ADHD-a je kompleksna i velikom dijelom nepoznata (Castellanos i Tannock 2002, Faraone i sur. 2005, Matthews i sur. 2014). Osobe s ADHD-om imaju poremećenu signalizaciju dopamina (Castellanos i Tannock 2002), točnije DAT, D4 i D5 receptori dopamina su abnormalni Faraone i sur. (2005). Kod djece sa simptomima ADHD-a su prisutni drugačiji polimorfizmi gena za nastanak dopaminskih receptora tipa D4 i D5 (Faraone i sur. 2005, Gizer i sur. 2009). Druga karakteristika u signalizaciji dopamina oboljelih o ADHD-u je povećana razina DAT-a u mozgu uključujući i striatum. Amfetamin se često koristi kao lijek za ADHD ciljajući na DAT (Madras i sur. 2005, Aster i sur. 2022). Hiperaktivnost uzrokovana s ADHD-om je tijekom istraživanja na životinjama povezana s abnormalnom funkcijom dopaminskog sustava i DAT-om, te nestaje nakon tretmana stimulansima (Castellanos i Tannock, Viggiano i sur. 2002).

5. 2. Budućnost istraživanja bolesti povezanih s mezolimbickim putem dopamina

Iako dolazi do promjena u mezolimbickom putu dopamina, njegovo istraživanje nije najvažnije za daljnje istraživanje shizofrenije. Iz razloga što uzrok shizofrenije ne leži u mezolimbickom putu dopamina, nego u dijelovima mozga koji utječu i vrše kontrolu nad mezolimbickim, kao što je hipokampus i prefrontalni korteks. Proučavanje interneurona je najvažnije područja istraživanja shizofrenije (Grace 2016). Međutim, to ne znači da je utjecaj shizofrenije na dopaminski sustav u potpunosti poznat i da nema razloga istraživanja dopamina u kontekstu shizofrenije. Pa na primjer postavlja se pitanja kako je moguće da psihoza dovodi do nastanka pozitivnih simptoma, kao što su halucinacije, i do negativnih simptoma, poput nemogućnosti ponašanja prema cilju (Deserno i sur. 2013).

Neurokognitivna istraživanja značajno su unapredila shvaćanje ADHD-a. Fokus prebacio s objašnjenja ADHD-a s jednim uzrokom, prema modelima u kojima postoji više uzroka nastanka

ADHD-a u brojnim moždanim sustavima, koji uključuju i dopaminske sustave. Takvim modelima pokazuje se inherentnu heterogenost poremećaja (Sonuga-Bark i Coghill 2014), čijom bi se integracijom moglo pomoći pacijentima (Orri i sur. 2012). Kao i kod shizofrenije, najvažniji dio daljnjeg istraživanja neće se odnositi na dopaminski sustav. Iz jednakog razloga kao i prije, jer uzrok depresije nije uzrokovan promjenama u mezolimbickom putu dopamina, nego u amigdalama (Grace 2016).

Liječenje ovisnosti može se tretirati prevencijom ili tretmanom. Razumijevanje odnosa receptora dopamina i shvaćanje koliko su drugi neurotransmiteri važni za razvitak ovisnosti neophodno je u stvaranju novih terapija. Nadalje, shvaćanje kako mezolimbicki put dopamina i povezane strukture reagiraju na različite terapije dovesti će do poboljšanog liječenja ovisnosti. Jedan primjer potencijalnog novog lijeka, koji djeluju na dopaminski sustav, je ketamin. Na posljetku, pokazano je da se na mezolimbicki put dopamina može utjecati tehnikama povećanja pomnosti, što može služiti i kao tretman i preventivno (Volkow i sur. 2019).

ZAKLJUČAK

Jedan od najvažnijih neurotransmitera u centralnom živčanom sustavu je dopamin. Ovisno o tome kako se izlučuje može vršiti različite funkcije, pa je mezolimbicki put dopamina vrlo važan za procese nagrade, motivacije te je uključen u procesu stvaranja ovisnosti. Svi monoaminski neurotransmiteri, pa i dopamin se vežu na metabotropne receptore koji neizravno dovode do stvaranja ili inhibicije akcijskog potencijala. Ovisno na koji se receptor vežu drugačiji signalni putevi aktivirani su u stanici.

Da se u potpunosti shvati kako dopaminski putevi funkcioniraju bit će potrebno razumjeti i kako točno koji neurotransmiteri utječu na lučenje dopamina u različitim dijelovima mozga. Nagrada može nastati i zbog drugih neurotransmitera, ali kojim točno mehanizmom i u kakvoj su interakciji s mezolimbickim putom dopamina, još nije sasvim poznato. Osim što mezolimbicki dopaminski neuroni fazično izlučuju dopamin koji dovodi do učenja o nagrađujućim podražajima, dopamin je također zaslužan za primjećivanje i stvaranje želje za primijećenom nagradom. Neki autori smatraju da je toničko lučenje dopamina zaslužno za nastanak motivacije, dok drugi to dovode u pitanje. Smanjenjem razine dopamina u mezolimbickom putu dopamina organizmi biraju zadatke koji zahtijevaju manje truda.

Mezolimbički put dopamina uključen je u nastanak ovisnosti i promjene unutar njega su važne karakteristike ovisnosti. Najvažnija promjena koja nastaje tijekom ovisnosti je izmijenjen odnos različitih receptora dopamina u mezolimbičkom putu dopamina. Bolje razumijevanje odnosa receptora dopamina ima i kliničku važnost da bi se razvio bolji tretman za ovisnost. Također, i drugi neurotransmiteri su važni za razvitak ovisnosti, ali važnost njihovog utjecaja i mehanizam kojim sudjeluju u nastanku ovisnosti je nepoznat. Promjene u dopaminskom sustavu nastaju i kod oboljelih o shizofreniji i depresije, ali nije uzrok nastajanju tih bolesti. Na posljetku, dopaminski sustav je upleten u nastanak ADHD kroz kompliciranu interakciju s ostalim dijelovima mozga.

LITERATURA

- Angrist B., Sathananthan G., Wilk S., Gershon S. (1974): Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J. Psychiatry Res.* 11: 13–23.
- Aster H. C., Romanos M., Walitza S., Gerlach M., Mühlberger A., Rizzo A., Andreatta M., Hasenauer N., Hartrampf P. E., Nerlich K., Reiners C., Lorenz R., Buck A. K., & Deserno L. (2022): Responsivity of the Striatal Dopamine System to Methylphenidate-A Within-Subject I-123- β -CIT-SPECT Study in Male Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front. Psychiatry* 13: 804730.
- Baldo B. A., Sadeghian K., Basso A. M., Kelley A. E. (2002): Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behav. Brain Res.* 137: 165–177.
- Baldo B. A., Kelley A. E. (2007): Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding. *Psychopharmacology*, 191(3): 439–459.
- Baik J. H. (2013): Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front. Neural Circuits* 7: 1–16.
- Bardgett M. E., Depenbrock M., Downs M., Points M., Green L. (2009): Dopamine modulates effort-based decision making in rats. *Behav. Neurosci.* 123: 242–251.
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H. W., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y. (2010): Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog. Neurobiol.* 92: 533–557.
- Bassareo V., De Luca M. A., Di Chiara G. (2002): Differential expression of motivational

stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 22(11): 4709–19.

Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. (2011): The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 63: 182–217.

Beckstead M. J., Grandy D. K., Wickman K., Williams J. T. (2004): Vesicular Dopamine Release Elicits an Inhibitory Postsynaptic Current in Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron* 42: 939–946.

Belujon P, Jakobowski NL, Dollish HK, Grace AA. (2015): Withdrawal from Acute Amphetamine Induces an Amygdala-Driven Attenuation of Dopamine Neuron Activity: Reversal by Ketamine. *Neuropsychopharmacology* 41(2): 619–627.

Ben-Jonathan N., Hnasko R. (2001): Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr. Rev.* 22(6): 724–763.

Berke J. D. (2018): What does dopamine mean?. *Nat. Neurosci.* 21(6): 787–793.

Björklund A., Dunnett S., B. (2007): Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30: 194–202.

Berridge K. C., Kringelbach M. L. (2015): Pleasure systems in the brain. *Neuron* 86(3): 646–664.

Berridge K. C., & Robinson T. E. (1998): What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain research. Brain Res. Rev.* 28(3): 309–369.

Berridge K. C., Robinson T. E. (2003): Parsing reward. *Trends Neurosci.* 26: 507–513.

Berridge K. C., Valenstein E. S. (1991): What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behav. Neurosci.* 105: 3–14.

Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamales, M., Hervé, D., Valjent, E., Girault, J. A. (2008): Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *J. Neurosci.* 28: 5671–5685.

Brimblecombe K. R., Gracie C. J., Platt N. J., Cragg S. J. (2015): Gating of dopamine transmission by calcium and axonal N-, Q-, T- and L-type voltage-gated calcium channels differs between striatal domains. *J. Physiol.* 593: 929–946.

Brauer L. H., De Wit H. (1997): High dose pimozide does not block amphetamine-induced euphoria in normal volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56: 265–272.

Burt D. R., Enna S. J., Creese I., Snyder S. H. (1975): Dopamine receptor binding in the corpus striatum of mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 4655–4659.

Cachope R., Cheer J. F. (2014): Local control of striatal dopamine release. *Front. Behav.*

Neurosci. 8: 188.

Calipari E. S., Bagot R. C., Purushothaman I., Davidson T. J., Yorgason J. T., Peña C. J., Walker D. M., Pirpinias S. T., Guise K. G., Ramakrishnan C., Deisseroth K., Nestler E. J. (2016): In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 113: 2726–2731.

Carlsson A. (1976): The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 9: 2–10.

Castellanos F. X., Tannock R. (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neuroscience* 3(8): 617–628.

Chang C. H., Grace A. A. (2014): Amygdala-ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats. *Biol. Psychiatry* 76: 223–30.

Christenson J. G., Dairman W., Udenfriend S. (1970): Preparation and properties of a homogeneous aromatic l-amino acid decarboxylase from hog kidney. *Arch. Biochem. Biophys.* 141: 356–367.

Colasanti A., Searle G. E., Long C. J., Hill S. P., Reiley R. R., Quelch D., Erritzoe D., Tziortzi A. C., Reed L. J., Lingford-Hughes A. R. (2012): Endogenous opioid release in the human brain reward system induced by acute amphetamine administration. *Biol. Psychiatry.* 72: 371–377.

D'Ardenne K., McClure S. M., Nystrom L. E., Cohen J. D. (2008): BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319(5867): 1264–7.

D'Esposito M., Postle B. R. (2015): The cognitive neuroscience of working memory. *Annu. Rev. Psychol.* 66: 115-142.

Damsma G., Pfaus. J. G., Wenkstern D., Phillips A. G., Fibiger, H. C. (1992): Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: Comparison with novelty and locomotion. *Behav. Neurosci.* 106(1): 181–191.

Daw N. D., Kakade S., Dayan P. (2002): Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural. Netw.* 15(4): 603–16.

Demarest K. T., Lawson-Wendling K. L., Moore K. E. (1983): d-amphetamine and γ -butyrolactone alteration of dopamine synthesis in the terminals of nigrostriatal and mesolimbic neurons. *Biochem. Pharmacol.* 32(4): 691–697.

Descarries L., Watkins K. C., Garcia S., Bosler O., Doucet G. (1996): Dual character, asynaptic and synaptic, of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: A quantitative

autoradiographic and immunocytochemical analysis. *J. Comp. Neurol.* 375: 167–186.

Deserno L., Boehme R., Heinz A., Schlagenhauf F. (2013): Reinforcement learning and dopamine in schizophrenia: dimensions of symptoms or specific features of a disease group? *Front. Psychiatry* 4: 172.

Dommett E., Coizet V., Blaha C. D., Martindale J., Lefebvre V., Walton N. (2005): How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science* 307(5714): 1476–9

Di Chiara G. (2002): Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain Res.* 137(1-2): 75–114.

Di Chiara G., Imperato A. (1988): Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 85(14): 5274–5278.

Egerton A., Chaddock C. A., Winton-Brown T. T., Bloomfield M. A., Bhattacharyya S., Allen P., McGuire P. K., Howes O. D. (2013): Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biolog. Psychiatry* 74(2): 106–112.

Eiden L. E., Weihe E. (2011): VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216: 86–98.

Eshel N, Tian J, Bukwich M, Uchida N. (2016): Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. *Nat. Neurosci.* 19(3): 479-486.

Faraone S. V., Perlis R. H., Doyle A. E., Smoller J. W., Goralnick J. J., Holmgren M. A., Sklar P. (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry.* 57(11): 1313–1323.

Farrar A. M., Segovia K. N., Randall P. A., Nunes E. J., Collins L. E., Stopper C. M., Por, R. G., Hockemeyer J., Müller C. E., Correa M., Salamone J. D. (2010): Nucleus accumbens and effort-related functions: behavioral and neural markers of the interactions between adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Neuroscience* 166(4): 1056–1067.

Fernstrom J. D., Fernstrom M. H. (2007): Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J. Nutr.* 137: 1539S–1547S.

Ferrario C. R., Loweth J. A., Milovanovic M., Ford K. A., Galiñanes G. L., Heng L. J., Tseng K. Y., Wolf M. E. (2011): Alterations in AMPA receptor subunits and TARPs in the rat nucleus accumbens related to the formation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors during the incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology* 61: 1141–1151.

Fiorillo C. D. (2013): Two dimensions of value: dopamine neurons represent reward but not aversiveness. *Science* 341(6145): 546–549.

Fitzgerald P. J. (2013): Elevated Norepinephrine May be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine. *Subst Abuse* 7: 171–183.

Floresco S. B., West A. R., Ash B., Moore H., Grace A. A. (2003): Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat. Neurosci.* 6: 968.

Fouriez G. (1985): Sedation-induced jumping? *Behav. Brain Sci.* 8: 174–175.

Fuster, J. M. (2001): The prefrontal cortex—an update: time is of the essence. *Neuron* 30(2): 319–333.

Gangarossa, G., Espallergues, J., de Kerchove d'Exaerde, A., El Mestikawy, S., Gerfen, C. R., Hervé, D., Girault, J. A., Valjent, E. (2013): Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Front. Neural Circuits* 7: 22.

Gardner B. R., Hall D. A., Strange P. G. (1997): Agonist action at D2 (short) dopamine receptors determined in ligand binding and functional assays. *J. Neurochem.* 69: 2589–2598.

Gerfen C. R., Surmeier D. J. (2011): Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34: 441–466.

German D. C., Manaye K. F. (1993): Midbrain dopaminergic neurons (nuclei A8, A9, and A10): three-dimensional reconstruction in the rat. *J. Comp. Neurol.* 331: 297–309.

Gershman S. J., Uchida N. (2019): Believing in dopamine. *Nat. Rev. Neurosci.* 20: 703–714.

Gizer I. R., Ficks C., Waldman I. D. (2009): Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genet.* 126(1): 51–90.

Grace A. A., Bunney B. S. (1984): The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J. Neurosci.* 4:2877–2890.

Grace A. A., Floresco S. B., Goto Y., Lodge D. J. (2007): Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 30: 220–227.

Grace A. A. (2016): Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 17(8): 524–532.

Graybiel A. M. (1997): The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr. Bull.* 23:

459.

Golden S. A., Russo S. J. (2012): Mechanisms of psychostimulant-induced structural plasticity. *Cold Spring Har. Perspect. Med.* 2: a011957.

Gorwood P. (2008): Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 10(3): 291–299.

Goto Y., Otani S., Grace A. A. (2007): The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 53: 583–587.

Haber S. N. (2003): The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat.* 26(4): 317–330.

Harrington, K. A., Augood, S. J., Kingsbury, A. E., Foster, O. J., Emson, P. C. (1996): Dopamine transporter (Dat) and synaptic vesicle amine transporter (VMAT2) gene expression in the substantia nigra of control and Parkinson's disease. *Mol. Brain Res.* 36: 157–162.

Heimer L., Zahm D. S., Churchill L., Kalivas P. W., Wohltmann C (1991): Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41: 89–125.

Heckers S. (2001): Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus.* 11: 520–8.

Hnasko T. S., Sotak B. N., Palmiter R. D. (2007): Cocaine-conditioned place preference by dopamine-deficient mice is mediated by serotonin. *J. Neurosci.* 27: 12484–12488.

Hnasko T. S., Hjelmstad G. O., Fields H. L., Edwards R. H. (2012): Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. *J. Neurosci.* 32: 15076–85.

Holly E. N., Miczek K. A. (2016): Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology* 233: 163–186.

Howe M. W., Dombeck D. A. (2016): Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature* 535: 505–510.

Humphries M. D., Prescott T. J. (2010): The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Prog. Neurobiol.* 90: 385–417.

Ikemoto S. (2007): Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Res. Rev.* 56: 27–78.

Jongen-Relo A. L., Voorn P., Groenewegen H. J. (1994): Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 6: 1255–1264.

Kapur S, Remington G. (2001): Dopamine D (2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biolog. Psychiatry* 50: 873–83.

Kauer J. A., Malenka R. C. (2007): Synaptic plasticity and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 8: 844–858.

Kebabian J. W. (1978): Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopaminesensitive adenylyl cyclase. *Life Sci.* 23: 479–483.

Kahn, I., & Shohamy, D. (2013). Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*, 23(3), 187–192.

Kravitz A. V., Freeze B. S., Parker P. R., Kay K., Thwin M. T., Deisseroth K., Kreitzer A. C. (2010): Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466(7306): 622–626.

Kortekaas, R., Leenders, K. L., van Oostrom, J. C., Vaalburg, W., Bart, J., Willemsen, A. T., Hendrikse, N. H. (2005): Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann. Neurol.* 57: 176–179.

Kupchik, Y. M., Brown, R. M., Heinsbroek, J. A., Lobo, M. K., Schwartz, D. J., Kalivas, P. W. (2015): Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nat. Neurosci.* 18: 1230–1232.

Lak A., Stauffer W. R., Schultz W. (2014): Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A* 111(6): 2343–8.

Lammel S., Hetzel A., Häckel O., Jones I., Liss B., Roeper J. (2008). Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57: 760–773.

Lammel S., Lim B. K., Malenka R. C. (2014): Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology* 76: 351–359.

Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A. (2002): Amphetamine-Induced Increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C] raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 27: 1027–1035.

Leyton M, Vezina P. (2013): Striatal ups and downs: their roles in vulnerability to addictions in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37:1999–2014.

Li X., Qi J., Yamaguchi T., Wang H. L., Morales M. (2013): Heterogeneous composition of dopamine neurons of the rat A10 region: molecular evidence for diverse signaling properties. *Brain Struct. Funct.* 218: 1159–1176.

Liu Z. H., Shin R, Ikemoto S. (2008): Dual role of medial A10 dopamine neurons in affective encoding. *Neuropsychopharmacology* 33: 3010–20

Liu C., Kershberg L., Wang J., Schneeberger S., Kaeser P. S. (2018): Dopamine secretion is mediated by sparse active zone-like release sites. *Cell* 172: 706–718.

Lobo M. K., Covington H. E. III, Chaudhury D., Friedman A. K., Sun H., Damez-Werno D., Dietz D. M., Zaman S., Koo J. W., Kennedy P. J., Mouzon E., Mogri M., Neve R. L., Deisseroth K., Han M. H., Nestler E. J. (2010): Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science* 330: 385–390.

Lodge D. J., Grace A. A. (2007): Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J. Neurosci.* 27: 11424–30.

Luo Z., Volkow N. D., Heintz N., Pan Y., Du C. (2011): Acute cocaine induces fast activation of D1 receptor and progressive deactivation of D2 receptor striatal neurons: in vivo optical microprobe [Ca²⁺] imaging. *J. Neurosci.* 31: 13180–13190.

Macoveanu J. (2014): Serotonergic modulation of reward and punishment: evidence from pharmacological fMRI studies. *Brain Res.* 1556: 19–27.

Madras B. K., Miller G. M., Fischman A. J. (2005): The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 57(11): 1397–1409.

Magnusson J. E., Fisher K. (2000): The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Res.* 855(2): 260–266.

Mai B., Sommer S., Hauber W. (2012): Motivational states influence effort-based decision making in rats: the role of dopamine in the nucleus accumbens. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 12: 74-84

Matthews M., Nigg J. T., Fair, D. A. (2014): Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 16: 235–266.

Menegas W., Akiti K., Amo R., Uchida N., Watabe-Uchida M. (2018): Dopamine neurons projecting to the posterior striatum reinforce avoidance of threatening stimuli. *Nat. Neurosci.* 21: 1421–30

Michael-Titus A., Boussemame R., Costentin J. (1990): Stimulation of dopamine D2 receptors induces an analgesia involving an opiodergic but non enkephalinergic link. *Eur. J. Pharmacol.* 187(2): 201–207.

Miller G. W., Gainetdinov R. R., Levey A. I., Caron M. G. (1999): Dopamine transporters and

neuronal injury. *Trends Pharmacol. Sci.* 20: 424–429.

Missale C., Nash S. R. S., Robinson S. W., Jaber M., Caron M. G. (1998): Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 1998, 78: 189–225.

Morales M., Margolis, E. B. (2017): Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 18(2): 73–85.

Mitchell M. R., Berridge K. C., Mahler S. V. (2018): Endocannabinoid-Enhanced “Liking” in Nucleus Accumbens Shell Hedonic Hotspot Requires Endogenous Opioid Signals. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3: 166–170.

Nair-Roberts R. G., Chatelain-Badie S. D., Benson E., Bolam J. P., Ungless, M. A. (2008): Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience* 152: 1024–1031.

Olds J. (1956): Pleasure centers in the brain. *Sci. Am.* 195: 105–16.

Olds J., Milner P. (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47:4 19–27.

Orrù G., Pettersson-Yeo W., Marquand A. F., Sartori G., Mechelli A. (2012): Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: A critical review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36(4): 1140–1152.

Owen M. J., Sawa A., Mortensen P. B. (2016): Schizophrenia *Lancet* 388(10039): 86–97.

Padoa-Schioppa C. (2011): Neurobiology of economic choice: a good-based model. *Annu. Rev. Neurosci.* 34: 333–59.

Pardo M., Lopez-Cruz L., Valverde O., Ledent C., Baqi Y., Müller C. E., Salamone J. D, Correa M. (2012): Adenosine A_{2A} receptor antagonism and genetic deletion attenuate the effects of dopamine D2 antagonism on effort-based decision making in mice. *Neuropharmacology* 62: 2068–2077.

Patton M. H., Bizup B. T., Grace A. A. (2013): The infralimbic cortex bidirectionally modulates mesolimbic dopamine neuron activity via distinct neural pathways. *J. Neurosci.* 33: 16865–73.

Peciña S., Berridge K. C. (2013): Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered ‘wanting’ for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *Eur. J. Neurosci.* 37: 1529–1540.

Pearce J. M., Hall G. (1980): A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychol. Rev.* 87(6): 532–52.

Pessiglione M., Seymour B., Flandin G., Dolan R. J., Frith C. D. (2006): Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442(7106): 1042–1045.

Pignatelli M., Bonci A. (2015): Role of Dopamine Neurons in Reward and Aversion: A Synaptic Plasticity Perspective. *Neuron* 86: 1145–1157.

Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. (1978): Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 47(4): 379–391.

Reed P., Mitchell C., Nokes T. (1996): Intrinsic reinforcing properties of putatively neutral stimuli in an instrumental two-lever discrimination task. *Anim. Learn. Behav.* 24(1): 38–45.

Robinson T. E., Berridge K. C. (2008): The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363(1507): 3137–46.

Salamone J. D., Koychev I., Correa M., McGuire P. (2015): Neurobiological basis of motivational deficits in psychopathology. *European Neuropsychopharmacol.* 25(8): 1225–1238.

Salamone J. D., Correa M. (2009): Dopamine/adenosine interactions involved in effort-related aspects of food motivation. *Appetite* 53(3) 422–425.

Salamone J., Correa M. (2012): The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 76: 470–485.

Salamone J. D., Correa M., Farrar A., Mingote S. M. (2007): Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology* 191: 461–82.

Salamone J. D., Cousins M. S., McCullough L. D., Carriero D. L., Berkowitz R. J. (1994): Nucleus accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. *Pharmacol. Biochem. Behavior.* 49(1): 25–31.

Salamone J. D., Kurth P. A., McCullough L. D., Sokolowski J. D., Cousins M. S. (1993): The role of brain dopamine in response initiation: effects of haloperidol and regionally specific dopamine depletions on the local rate of instrumental responding. *Brain Res.* 628(1-2): 218–226.

Salamone J. D., Steinpreis R. E., McCullough L. D., Smith P., Grebel D., Mahan K. (1991): Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology* 104(4): 515–521.

Salgado S., Kaplitt M. G. (2015): The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 93(2): 75–93.

Savasta, M., Dubois, A., & Scatton, B. (1986): Autoradiographic localization of D1 dopamine

receptors in the rat brain with [3H]SCH 23390. *Brain Res.* 375(2): 291–301.

Scofield, M. D., Heinsbroek, J. A., Gipson, C. D., Kupchik, Y. M., Spencer, S., Smith, A. C., Roberts-Wolfe, D., & Kalivas, P. W. (2016): The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacol. Rev.* 68(3): 816–871.

Schultz W. (1998): Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* 80: 1–27.

Schultz W. (2007): Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci.* 30(5): 203–210.

Schultz W., Dayan P., Montague P. R. (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275(5306) 1593–1599.

Schultz W. (2016): Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat. Rev. Neurosci.* 17(3): 183.

Sharpe M. J., Chang C. Y., Liu M. A., Batchelor H. M., Mueller L. E., Jones J. L., Niv Y., Schoenbaum G. (2017): Dopamine transients are sufficient and necessary for acquisition of model-based associations. *Nat. Neurosci.* 20(5): 735–742.

Shen H., Moussawi K., Zhou W., Toda S., Kalivas P. W. (2011): Heroin relapse requires long-term potentiation-like plasticity mediated by NMDA2b-containing receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 108: 19407–19412.

Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Swiecicki L, Lipczynska-Lojkowska W, Kuran W, Ryglewicz D, Kolaczkowski M, Samochowiec J, Bienkowski P. (2013): Sweet liking in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 329: 17–22.

Silbersweig D. A., Stern E., Frith C., Cahill C., Holmes A., Grootenck S., Seaward J., McKenna P., Chua S. E., Schnorr L. (1995): A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378(6553): 176–179.

Sonuga-Barke E. J., Brandeis D., Cortese, S. Daley D., Ferrin M., Holtmann M., Stevenson J., Danckaerts M., van der Oord S., Döpfner M., Dittmann R. W., Simonoff E., Zuddas A., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Hollis C., Konofal E., Lecendreux M., Wong I. C. (2013): Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am. J. Psychiatry* 170(3): 275–289.

Speranza L., Di Porzio U., Viggiano D., De Donato A., Volpicelli, F. (2021): Dopamine: the neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, reward and movement control. *Cells* 10(4):

735.

Stone J. M., Howes O. D., Egerton A., Kambeitz J., Allen P., Lythgoe D. J., O'Gorman R. L., McLean M. A., Barker G. J., McGuire P. (2010): Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry* 68(7): 599–602.

Stahl S. M. (1985): Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. In: *The platelets: physiology and pharmacology*. Academic Press, New York, pp 307–335.

Suddath R. L., Christison G. W., Torrey E. F., Casanova M. F., Weinberger D. R. (1990): Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 322: 789–794.

Sulzer D., Cragg S. J., Rice M. E. (2016): Striatal dopamine neurotransmission: regulation of release and uptake. *Basal Ganglia* 6: 123–148.

Szycypka M. S., Kwok K., Brot M. D., Marck B. T., Matsumoto A. M., Donahue B. A., Palmiter, R. D. (2001): Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 30(3): 819–828.

Thanos P. K., Michaelides M., Umegaki H., Volkow N. D. (2008): D2R DNA transfer into the nucleus accumbens attenuates cocaine self-administration in rats. *Synapse* 62: 481–486.

Tomasi D., Volkow N. D. (2013): Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 48: 1–19.

Tritsch N. X., Ding J. B., Sabatini B. L. (2012): Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 490: 262–6.

Ungerstedt U. (1971): Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 367: 49–68.

Ungless M. A. (2004): Dopamine: the salient issue. *Trends Neurosci.* 27(12): 702–6.

Ungless M. A., Magill P. J., Bolam J. P. (2004): Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science* 303(5666): 2040–2042.

Ungless M. A., Grace A. A. (2012): Are you or aren't you? Challenges associated with physiologically identifying dopamine neurons. *Trends Neurosci.* 35: 422–430.

Valenti O., Gill K. M., Grace A. A. (2012): Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity: response alteration by stress pre-exposure. *Eur. J.*

Neurosci. 35: 1312–21.

Viggiano D., Grammatikopoulos G., Sadile A. G. (2002): A morphometric evidence for a hyperfunctioning mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav. Brain Res.* 130(1–2): 181–189.

Volkow N. D., Wang G., Telang F., Fowler J. S., Logan J., Childress A., Jayne M., Ma Y., Wong C. (2006): Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in Cocaine addiction. *J. Neurosci.* 26(24): 6583–6588.

Volkow N. D., Wise R. A., Baler R. (2017): The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 18(12): 741–752.

Volkow N. D., Michaelides M., Baler, R. (2019): The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol. Rev.* 99(4): 2115–2140.

Volkow N. D., Morales M. (2015): The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162: 712–725.

Wamsley J. K., Gehlert D. R., Filloux F. M., Dawson T. M. (1989): Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2: 119–137.

Wang J, Ishikawa M, Yang Y, Otaka M, Kim JY, Gardner GR, Stefanik MT, Milovanovic M, Huang YH, Hell JW, Wolf ME, Schlüter OM, Dong Y (2018): Cascades of Homeostatic Dysregulation Promote Incubation of Cocaine Craving. *J. Neurosci.* 38:4316–4328.

Wenzel J. M., Cheer J. F. (2018): Endocannabinoid Regulation of Reward and Reinforcement through Interaction with Dopamine and Endogenous Opioid Signaling. *Neuropsychopharmacology* 43: 103–115.

Wise R. A., Spindler J., deWit H., Gerberg G. J. (1978): Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science* 201(4352): 262–264.

Wise, R. A. (1980): The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends Neurosci.* 3(4): 91–95.

Wise R. A. (2008): Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox. Res.* 14:169–183

Wyvell C. L., Berridge K. C. (2000): Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward "wanting" without enhanced "liking" or response reinforcement. *J. Neurosci.* 20: 8122–30.

Yung K. K., Bolam J. P., Smith A. D., Hersch S. M., Ciliax B. J., Levey A. I. (1995):

Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* 65: 709–30.

Zahm D. S., Brog J. S. (1992): On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50: 751–767.

Zald D. H., Boileau I., El-Dearedy W., Gunn R., McGlone F., Dichter G. S., Dagher A. (2004): Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J. Neurosci.* 24(17), 4105–4112.

ŽIVOTOPIS

Zovem se Vedran Bajšanski i rođen sam 18. 6. 2001. u Rijeci. Trenutno pohađam treću godinu preddiplomskog studija biologije. Neurobiologija je područje biologije za kojim sam posebno zainteresiran.

Prije upisa na fakultet pohađao sam Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka. Smjer u srednjoj školi je bio prirodoslovno matematički s više sati iz matematike i infomatike. Prosječna ocjena koju sam postigao tijekom srednjoškolskog obrazovanja je bila 4.6/5. U srednjoj školi naučio sam osnove prirodnih znanosti, matematike i programiranja. Na maturi sam položio ispit iz matematike s vrlo dobrim uspjehom, hrvatskog jezika s vrlo dobrim uspjehom, kemije s vrlo dobrim uspjehom, engleskog jezika s odličnim uspjehom te biologije s vrlo dobrim uspjehom. Fakultet pohađam od 10. mjeseca 2020. godine. Program u koji sam upisan preddiplomski studij biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu. Ocjena koju sam postigao na fakultetu je odličan. Tema završnog rada glasi mezolimbicni put dopamina. Moje znanje engleskog jezika je na C1 razini.

Moj cilj je razumjeti i otkriti biološke procese koji se odvijaju u mozgu, kako u zdravom stanju tako i kada je pod utjecajem bolesti.