

FYZIOLOGICKÉ MECHANISMY MOTIVACE A ODMĚNY

souborný článek

Jaroslav Pokorný

Fyziologický ústav 1. LF UK v Praze

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK
Albertov 5
128 00 Praha 2
e-mail: pokorny@lf1.cuni.cz

Podporováno grantem
MSM 00216 208 16

SOUHRN

Pokorný J. Fyziologické mechanismy motivace a odměny

Neuronální systém odměny navazuje na struktury odpovědné za řízení motivace. Patří k nim systém receptorů monitorujících vnitřní prostředí organismu (chemoreceptory a mechanoreceptory v jednotlivých orgánech těla, chemoreceptory hypotalamu), integrační okruhy a dráhy retikulární formace, hypotalamus, amygdala, septum a další oddíly limbického systému. Výstup z tohoto systému do mozkové kůry řídí specifickou modulaci chování – motivaci, motivační úsilí a pohnutku k činnosti naplňující určité základní biologické potřeby.

Nejsilnější odezvu má aktivita ventrálního tegmenta, které je zdrojem dopaminergních vláken inervujících ostatní oddíly limbického systému a mozkové kůry. U člověka má velký význam interakce systému odměny s oblastmi prefrontální kůry. Charakteristické funkce této oblasti – výběr optimální strategie chování – jsou aktivitou systému odměny silně ovlivňovány.

Klíčová slova: neuronální systém odměny, motivace, mezolimbický dopaminergní systém.

SUMMARY

Pokorný J. Physiological mechanisms of motivation and reward

Brain reward system links to structures responsible for the control of motivation. Beside the receptor system monitoring the composition of the internal environment (chemoreceptors and mechanoreceptors in body organs, hypothalamic chemoreceptors) brain reward system includes connecting pathways and integration circuits in the hypothalamus, amygdala, septum, reticular formation, and orbitofrontal cortex. Output of this system into the cerebral cortex controls the specific modulation of the behaviour – motivation and drive to accomplish basic biological needs of the organism.

The strongest effect results from the activity of ventral tegmentum, which is the source of dopaminergic fibres innervating other regions of the limbic system and cerebral cortex. In humans, interaction of the reward system with regions of the prefrontal cortex becomes specifically significant. Characteristic function of the prefrontal cortex – the selection of optimal behavioural strategy – is strongly modulated by the reward system.

Key words: neuronal reward system, motivation, mesolimbic dopaminergic system.

ÚVOD

Epikúros: „Chléb a voda nám poskytují největší požitek, máme-li hlad.“

Některé fyziologické funkce byly v řecké mytologii personifikovány podobou boha (spánek – Hypnos, láska a erotika – Afrodite, Eros, mateřství – Hera, bolest – Algea, paměť – Mnemé). Tuto roli má i jedna z Grácií – Hédoné (lat. Voluptas), která nám smrtelníkům přináší radost. Antičtí filosofové však chápali radost (slast) také jako ústřední motivaci lidského konání, jako protipól snahy o vyhýbání se strasti. Hédoné jako filosofický ideál je považována za vyrovnaný stav lidského nitra, za nepřítomnosti bolesti těla i duševního neklidu (viz výše Epikúros).

Pojem „odměna“, který nahradil radost či slast, se usídlil v odborném písemnictví teprve nedávno. Pro svůj neutrální a široký význam je užíván i v experimentálních studiích na laboratorních zvířatech.

FYZIOLOGICKÉ MECHANISMY MOTIVACE A ODMĚNY

Uspokojení biologických potřeb (příjem tekutin, jídla, tepelný komfort, pocit bezpečí, spánek) je vyvoláno komplexem specifických informací o změnách vnitřního prostředí organismu, spouštějícím pocit nelibosti (diskomfortu), který aktivuje příslušné motivační úsilí vyúsťující v adekvátní program chování. Takto navozené chování je zpravidla ukončeno obnovením stability (složení) vnitřního prostředí organismu. Účinek jednoduché zpětné vazby však nemusí být vždy dostatečný, a proto se vyvinul další mechanismus, který pocitem „libosti“ organismus „odměňuje“ při splnění cíle určitého biologicky významného chování a posiluje tak motivaci k jeho případnému opakování.

Specializovaný systém mozku dokáže vyhodnotit a specificky odměnit efektivitu chování směřujícího k zachování jedince (příjem potravy, tekutin, nalezení bezpečí či pozitivních sociálních interakcí) nebo zachování rodu (vyhledávání partnera, sexuální chování, péče o potomstvo). Chování, které je pro organismus prospěšné, je aktivováno *apetitivní* motivací a přináší příjemné pocity (pohodlí, bezpečí, rozkoš; *beneception*). Chování zaměřené na zdoání nepříjemných podnětů (nepohodlí, bolest; *nociception*) je spuštěno *averzivní* motivací.^{1,2,3} Odměna má pozitivní subjektivní kvalitu (radost, slast, rozkoš) a představuje obvykle dostatečnou cenu pro překonávání mnohých životních strážní. Vysoká subjektivní hodnota odměny se však může stát samostatným cílem motivačního úsilí a vést k různým formám chování, které ztrácejí svůj biologický význam. Podobná ztráta biologického smyslu činnosti neuronálního systému odměny nastává přímou stimulací (elektrickou, chemickou) příslušných neuronálních struktur.

Při nedosažení cíle může mít „odměna“ opačný charakter a přinášet pocit zmaru, nespokojenosti, zoufalství a stává se tak trestem opět posilujícím motivaci a výběr chování v podobné budoucí situaci. Opakovaný stres se

tak může stát chronickým zdrojem strachu a jeho vztah ke klinickým příznakům anhedonie je zcela zřetelný.⁴

Behaviorální výstup motivačního působení neuronálního systému odměny má několik forem. Některé prvky chování jsou součástí behaviorální regulace homeostázy (příjem potravy, tekutin, spánek atd.), další formy chování jsou zaměřeny na zachování rodu. Fylogeneticky staré jsou rovněž reakce boje nebo útěku, různé formy vyhýbání se nepříjemným podnětům či pasivní poddání se (inhibice chování). Vývojově recentnější jsou prvky chování bez přímého homeostatického významu, jako jsou různé formy sociální interakce či přímo jen chování směřující k vyvolání libých pocitů. U člověka mohou mít charakter odměny i podněty kognitivního charakteru (poznávání, hudba).

Vysoký stupeň uspokojení (pozitivní odměnu) mohou přinášet i různé formy komplexní sociální interakce ve smyslu pomoci bližnímu, altruistické práce pro společnost či sebeobětování.

MOŽNOSTI STUDIA NEURONÁLNÍCH OKRUHŮ ODMĚNY

Studium mozkových struktur centrálního systému je založeno na dvou metodických přístupech. Elektrickou stimulací některých struktur mozku lze v experimentu vyvolat natolik silný pozitivní pocit, že motivační úsilí po jeho opakování je silnější než motivace např. pro příjem potravy nebo vody.^{5,6} Na rozdíl od jiných pohnutek nevede dosažení cíle (naplnění) ke snížení dalšího motivačního úsilí tedy k pocitu „nasyčení“. Motivační úsilí pro dosažení dalších elektrických stimulací lze experimentálně spojit s instrumentálním podmiňováním. Takto byl vytvořen model autostimulace, který umožnil nejen vyhledávat vnímavé oblasti mozku, ale umožnil i porovnávat „váhu“ jednotlivých pohnutek (např. hlad vs. autostimulace).⁷

Druhým metodickým přístupem je identifikace mediátorů neuronálních okruhů systému odměny a popis struktur, které jsou s určitým mediátorem spojeny a experimentální modelování hypo- či hyperfunkce těchto mediátorových systémů.⁸

První práce s elektrickou stimulací mozku ukázaly, že efekt odměny lze vyvolat z řady podkorových oblastí. Později se ukázalo, že to platí převážně pro struktury spojené prostřednictvím tractus telencephalicus medialis (fasciculus medialis telencephali, *the medial forebrain bundle*).⁷ Pokusy s autostimulací ukázaly, že nejsilnější účinek má stimulace ventrálního tegmentu a i při použití různých způsobů stimulace v různých místech hypotalamu je účinek spojen s uvolňováním dopaminu ve strukturách napojených na *medial forebrain bundle*.^{9,10} Elektrická stimulace tak aktivuje sestupná vlákna v *medial forebrain bundle*, která jsou ve ventrálním tegmentu synapticky spojena se vzestupným mezolimbickým dopaminovým systémem.^{11,12}

Odměna navozená psychostimulancii a opiáty spočívá v aktivaci stejných oblastí, jako bylo popsáno u elektrické stimulace. Je také zvýšené uvolňování dopamin prostřednictvím aktivace ventrálního tegmentu. Při abstinenci těchto látek se výdej dopaminu snižuje, což je spojeno s intenzivním pocitem diskomfortu (bažením – craving).¹³

Jiné drogy (např. alkohol, barbituráty, kofein, nikotin, kabinoidy) aktivují neurony ventrálního tegmenta prostřednictvím dalších mediátorových systémů.^{14,15,16}

VZTAHY STRUKTURY A FUNKCE

Neuronální systém odměny navazuje na struktury odpovědné za řízení motivace. Patří k nim systém receptorů monitorujících vnitřní prostředí organismu (chemoreceptory a mechanoreceptory v trávicím systému a dalších orgánech těla, chemoreceptory hypotalamu), integrační okruhy a dráhy retikulární formace, včetně šedé hmoty kolem Sylviova akvaduktu, hypotalamus, amygdala, septum a další oddíly limbického systému. Výstup z tohoto systému do mozkové kůry řídí specifickou modulaci chování – motivaci, motivační úsilí, pohnutku k činnosti naplňující určité základní biologické potřeby.

Amygdala, septum a spoje z mozkové kůry představují výstup systému řídicího motivaci do systému odměny. Tyto oddíly mozku jsou spojené několika krátkými drahami a také prostřednictvím Fasciculus prosencephalicus medialis (*medial forebrain bundle*). Většina vláken jsou krátké axony spojující jádra, která jsou těsně u sebe (např. jádra septa), dále jádra bazální části předního mozku, různá hypotalamická jádra a periakveduktální šedou hmotu (PAG) v mesencephalu.

Ventrální tegmentum je součástí struktur středního mozku s bohatou vstupní i výstupní inervací. Významnou součástí integračních a výstupních neuronálních okruhů jsou dopaminergní neurony (**mezolimbický dopaminergní systém**). Část projekčních axonů tohoto systému prochází prostřednictvím Fasciculus prosencephalicus medialis do oblasti limbického systému (septum, hipokampální formace, nucleus accumbens). Tato část projekce je označována jako **mezolimbická dráha**. Další vlákna pokračují do prefrontální kůry a asociačních korových oblastí – **mezokortikální dráha**. Tyto spoje představují důležitý integrační prvek asociačních oblastí mozkové kůry a jsou zodpovědné za optimální úroveň kognitivních procesů.^{17,18} Charakteristické funkce prefrontální kůry – výběr optimální strategie chování (dlouhodobé plánování, zvolení pořadí jednotlivých činností, souběžná činnost, nečinnost, odložená činnost, soulad činnosti s morálními a etickými principy, učení ze zkušenosti a chyb, úsudek, sebeuvědomění, tlumení emočního doprovodu činnosti) – jsou aktivitou dopaminergního systému odměny hluboce ovlivňovány.

Pro systém odměny jsou pravděpodobně nejdůležitější dopaminergní spoje mezolimbické dráhy. Dokazuje to již zmíněná experimentální elektrická stimulace ventrálního tegmenta (autostimulace), která zde má nejsilnější odezvu. Je prokázáno, že dopamin je ve strukturách limbického systému fyziologicky uvolňován při neočekávaném souběhu podnětů. Zvýšený výdej dopaminu tak představuje podmíněnou složku vznikajícího nervového spojení (paměťové stopy, podmíněného reflexu). Nedostaví-li se očekávané spojení podnětů, aktivita dopaminergních neuronů se naopak snižuje. Dopaminergní mezolimbický systém tak generuje signál pro predikci chybného nebo prospěšného chování a umožňuje vytvářet nové prvky optimálního chování.^{19,20} V obecné rovině je dopaminergní inervace limbického systému aktivována při uspokojování tělesných potřeb (consumatory pleasures).^{21,22}

Pro úplnost je třeba doplnit, že dopaminergní systém se účastní i řízení motorických funkcí (spoje ze substantia nigra do neostriata) a výdeje hormonů z adenohipofýzy, např. prolaktinu, (tuberoinfundibulární dráha z hypotalamu).²³

ZÁVĚR

Mechanismy odměny navazují na řízení chování prostřednictvím motivace a rozšiřují je o osobní zkušenost s výsledkem předchozího chování.

Motivace navozená předchozí zkušeností s pozitivní odměnou může být velmi intenzivní a urgentní (bažení – craving).

Obnovení stability (složení) vnitřního prostředí organismu, které je výsledkem motivačního chování, přináší „období nasycení“, kdy je nová aktivace stejného druhu motivace méně pravděpodobná.

Významnou součástí neuronálních okruhů odměny jsou dopaminergní okruhy limbického systému a prefrontální mozkové kůry. Jsou aktivovány v souvislosti s uspokojováním tělesných potřeb.

Systém odměn může být aktivován také prostřednictvím exogenních ligandů, působících na receptory zúčastněných neurotransmiterových systémů (chemicky), nebo přímou elektrickou stimulací (v experimentu).

U člověka může být systém odměny aktivován i podněty kognitivního charakteru (poznávání, intenzivní mentální činnost, hudba, sociální interakce, altruistické chování) – „kognitivní radosti“.

LITERATURA

1. Troland LT. The Fundamentals of Human Motivation. New York: Van Nostrand Reinhold; 1928.
2. Bindra D. A unified interpretation of emotion and motivation. Ann N Y Acad Sci 1969; 159: 1071–1083.
3. Satoh T. Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. J Neurosci 2003; 23 (30): 9913–9923.
4. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. Neurosci Biobehav Revs 2011; 35 (3): 537–555.
5. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954; 47: 419–427.
6. Routtenberg A, Lindy J. Effects of the availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation. J Comp Physiol Psychol 1965; 60: 158–161.
7. Olds J. Drives and reinforcements: Behavioral Studies of Hypothalamic

- Functions. New York: Raven Press; 1977.
8. Bozarth MA. Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs. New York: Springer-Verlag; 1987b.
 9. Fibiger HC, Phillips AG. Dopamine and the neural mechanisms of reinforcement. In: Horn AS, Westerink BHC, Korf J (eds). The Neurobiology of Dopamine. New York: Academic Press; 1979: 597–615.
 9. Wise RA. Catecholamine theories of reward: A critical review. Brain Res 1978; 152: 215–247.
 11. Bozarth MA. Ventral tegmental reward system. In: Orelund L, Engel J (eds). Brain Reward Systems and Abuse New York: Raven Press; 1987a: 1–17.
 12. Wise RA, Bozarth MA. Brain reward circuitry: Four circuit elements “wired” in apparent series. Brain Res Bull 1984; 297: 265–273.
 13. Bozarth MA. New perspectives on cocaine addiction: Recent findings from animal research. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67: 1158–1167.
 14. Parmentier R, Anaclet C, Guhenec C et al. The brain H-3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders Biochem. Pharmacol 2007; 73 (8): 1157–1171.
 15. Bailey CP, Andrews N, McKnight AT, Hughes J, Little HJ. Pharmacol Biochem Behav 2000; 66 (1): 153–161.
 16. French ED, Dillon K, Wu XF, Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. Neuroreport 1997; 8 (3): 649–652.
 17. de Lima MNM, Presti-Torres J, Dornelles A et al. Modulatory influence of dopamine receptors on consolidation of object recognition memory. Neurobiol Learn Mem 2011; 95 (3): 305–310.
 18. Croyley VL, Fujita M, Innis RB, Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. Biol Psychiat 2006; 59 (10): 898–907.
 19. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. J Neurophysiol 1998; 80: 1–27.
 20. Morris G, Nevet A, Arkadir D, Vaadia E, Bergman H. Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. Nat Neurosci 2006; 9: 1057–1063.
 21. Giuliano F, Allard J. Dopamine and sexual function. Int J Impotence Res 2001; 13 (Suppl. 3): S18–S28.
 22. Sharot T, Shiner T, Brown AC et al.: Dopamine Enhances Expectation of Pleasure in Humans. Curr Biol 2009; 19 (24): 2077–2080.
 23. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a Prolactin Inhibitor. Endocr Rev 2001; 22 (6): 724–763.

referáty o literatuře

Liu P-Y, Wu P-Ch, Chen Ch-Y et al. Potentiating effect of fluphenazine decanoate and risperidone on development of neuroleptic malignant syndrome

(Flufenazin dekanoát a risperidon mají potenciační účinek na vývoj neuroleptického maligního syndromu). Gen Hosp Psychiatry 2011; 33 (1): 84e5–7

Tchajwanští autoři (různá specializovaná nemocniční pracoviště v Taipei) vůbec poprvé uvádějí případ 36leté ženy s paranoidní schizofrenií, která užívala risperidon 4 mg p. o./den. Rozvinul se u ní neuroleptický maligní syndrom (NMS) 2 měsíce poté, co byl k medikaci přidán depotní flufenazin 25 mg i. m. každé 2 týdny po dobu 6 týdnů pro farmakorezistentní bludy. NMS vymizel a psychotické příznaky byly zvládnuty po vysazení obou antipsychotik. Místo nich byla pacientka dále bez komplikací léčena olanzapinem 10 mg/den.

Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D et al. Paliperidone-induced obsessive symptoms

(Obsedantní příznaky způsobené paliperidonem) J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011; 23 (2): E46

Léčebný účinek atypického antipsychotika paliperidonu je přisuzován kombinaci antagonismu D2 receptoru a postsynaptického 5-HT_{2A} receptoru. Tím se využívá inhibiční účinek na mezolimbický dopaminergní systém. Paliperidon také antagonizuje alfa₁ a alfa₂ adrenergní a H₁ histaminové receptory. Je indikován pro léčbu schizofrenie a manických nebo smíšených epizod bipolární poruchy typu I.

Řeční autoři (pracoviště Athens University Medical School) referují vůbec poprvé o 32letém pacientovi s paranoidní schizofrenií, který byl 8 let úspěšně léčen risperidonem, ovšem za cenu nadměrného zvýšení tělesné váhy. Byl proto převeden na paliperidon, aktivní metabolit risperidonu, který mu byl prospěšný při redukcí psychotických příznaků. Po 2 měsících léčby se objevily závažné obsedantní myšlenky provázené nadměrnou nezvladatelnou úzkostí. Tyto myšlenky se během původní léčby risperidonem nikdy neobjevily. Převedení pacienta zpět na risperidon vedlo za 2 týdny k úplnému vymizení obsedantních myšlenek.

Seifi A, Griffith H, Avestimehr S et al. Atomoxetine-induced myocardial infarction

(Infarkt myokardu po atomoxetinu) South Med J 2011; 104 (2): 153–154

Atomoxetin jen první nestimulující lék v USA schválený pro léčbu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder). V minulosti se lékaři zajímali o bezpečnost různých druhů léků pro ADHD. Výsledkem byl vývoj nestimulujících léků s nároky na menší výskyt vedlejších účinků a omezený potenciál zneužívání. Údaje s ohledem na tuto novou skupinu léků a jejich účinek na kardiovaskulární systém jsou omezené. Z tohoto důvodu američtí autoři (pracoviště Atlantic City, NJ) referují o případu infarktu myokardu u mladé ženy způsobeného atomoxetinem.

MUDr. Jaroslav Veselý