



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Dopamins roll i aptitreglering – vad vet vi om djurslaget hund?

Kajsa Celanders



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 26

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Dopamins roll i aptitreglering – vad vet vi om djurslaget hund?

The role of dopamine in the regulation of appetite – what do we know about the domestic dog?

Kajsa Celanders

Handledare:

Kristina Dahlborn, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi (AFB)
Katja Höglund, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi (AFB)

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Michelle Alexius

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 26
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: dopamin, belöningssystem, förstärkning, hund, aptitreglering, födoreglering, födoinslag, hedonisk

Key words: dopamine, reward system, reinforcement, dog, appetite regulation, feeding regulation, feeding, hedonic

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Översikt över aptitreglering.....	3
Hedonisk och homeostatisk reglering samverkar.....	4
Hedonisk aptitreglering och dopamins roll i samspelet	5
Allmänt.....	5
Dopamin och den mesolimbiska nervbanan, med fokus på Nucleus Accumbens	7
Dopamin och nigrostriatala nervbanan	10
Dopamin och mesocorticala nervbanan, kopplingen till frontala cortex	10
Vad vet vi specifikt om hund och dopamin?	11
Diskussion	12
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Syftet med denna studie är att titta på det vi vet om dopamins roll i aptitreglering idag, både generellt och med ett veterinärmedicinskt intresse specifikt på hund. Dopamin är transmittorsubstans i flera nervbanor i hjärnan och dess frisättning har traditionellt kopplats starkt till att positivt förstärka nyttosamma upplevelser eller handlingar i det som kallas kroppens ”belöningsystem”. I relation till föda och födorelaterade beteenden har man dock på senare tid sett att dopamin har en bredare betydelse än att enbart förstärka själva födointaget. I litteraturen syns därför ett fokusskifte mot ett vidare perspektiv med hänsyn till dopamins alla, nu kända roller – något som väckt insikten om det dopaminerga systemets komplexitet och frågan om det ens är möjligt att få en helhetsbild över alla dess funktioner.

Denna litteraturstudie har undersökt delar av ett stort litteraturmaterial fram tills idag och konkluderar att trots mycket forskning är dopamins exakta funktioner i aptitregleringen fortfarande inte klarlagda utan det verkar fortfarande råda ovisshet och oenigheter. Den generella bilden är att dopamin inte anses viktigt för att ett djur ska kunna konsumera föda, utan dopamins essentiella roll ligger i att skapa förutsättningar som ser till att ett djur faktiskt *när* sin föda; att kunna lära sig vilka olika stimuli som indikerar föda, att associera en viss handling till att nå sitt mål, att motivation finns för att söka efter eller jobba för att nå föda, att omvandla en tanke till motorisk handling eller för den delen delta i kommunikationen mellan olika, relevanta hjärnområden. Dopamin verkar dessutom viktigt för att värdera olika typer av föda, att skapa en drivkraft att jobba för det ”bättre” alternativet i en situation där det finns flera möjliga alternativ och att göra djuret berett att välja den godare eller näringsrikare men mer svårtillgängliga födan.

Specifikt på hund är forskningen knapphändig och få slutsatser kan dras därifrån utöver den generella tesen. Det verkar finnas både likheter och olikheter mellan människans och hundens dopaminerga system och utifrån det skulle man behöva titta närmare på vart eller vad det är som skiljer sig. Det vore viktigt att veta vad som skiljer sig ur ett kliniskt perspektiv eftersom hunden delar människans vardag och patologiska tillstånd som ses hos människa återspeglas i allt större grad hos våra husdjur. Dopamin har exempelvis sammankopplats med det överintag av föda i samband med en fett- eller sockerrik diet som tros ligga till grund för fetma - ett ökande problem hos sällskapsdjur som hund. Det är den kliniska potentialen inom både human- och djurhälsovården som driver forskningen om dopaminsystemet framåt, även om en förståelse för hela systemet verkar svårt att nå med dagens metoder.

SUMMARY

The purpose of this study is to examine the current knowledge of what role dopamine plays in appetite control; both generally and from a veterinary perspective regarding the domestic dog. Dopamine is a neurotransmitter in several different neural circuits and its synaptic release is traditionally associated with the positive reinforcement of beneficial experiences or actions in the brains so called “reward” system. However, up to date research reveals that when it comes to food and food related behavior dopamine seems to have a broader significance than being a plain reward of feeding – forcing a shift of focus in the recent literature towards widening the perspective and taking all the possible roles of dopamine into consideration. As an effect this has led to the realization of how complex the dopaminergic system is and raised the question of whether it is possible to ever fully understand it.

This study reviews parts of an immense research material and concludes that in spite of the amount of research made the exact functions of dopamine in appetite control remains unclear. Anyhow, the general opinion according to the studied material is to exclude the idea of dopamine being important for an animal to consume food. Instead dopamine is important in creating conditions for an animal’s ability to actually *reach* the food; the capacity of learning which stimuli that indicates food, associating a certain action with reaching the aimed goal, creating motivation to seek or work for food, translating a thought to motor action or participating in the communication between relevant regions of the brain. In addition, dopamine seems to make it possible for animals to differentiate between foods when there is more than one alternative by adding a value to each food. In this way dopamine creates a drive that makes the animal prepared to work for the more valuable (e.g. tastier or more nutritional) alternative even if it is harder to reach.

When it comes to specific studies regarding dogs the research is parsimonious and few conclusions can be made beyond the general hypothesis. Both similarities and differences have been observed between the human and dog dopaminergic systems. Therefore more research is needed to understand in a more exact way where, or in what sense, the two species differ. From a clinical perspective it is important to understand the differences since the domestic dog increasingly shares the human everyday life, and pathological conditions seen in humans are mirrored in our pets. One example is obesity, where dopamine has recently been connected with the over intake of food occurring in alliance with a poor diet containing too much sugar or fat. Obesity is a growing health issue in humans, but also in pets such as dogs. The clinical potential of dopamine in both human- and animal healthcare motivates further research, even though understanding the complete picture seems difficult with the methods existing today.

INLEDNING

Ett djurs förmåga att kunna anpassa sitt födointag efter den energiåtgång som krävs av det i omgivningen är avgörande för individens överlevnad (Rui, 2013). Kroppen strävar efter att nå en stabilitet i hur mycket energi som lagras respektive går åt och anpassar födointaget över tid för att främja detta (Morton et al., 2006). För att få denna anpassning att fungera krävs ett komplext system av mekanismer som ryms under paraplybegreppet aptitreglering. Det finns medfödda mekanismer som får ett djur att börja eller sluta äta, som till exempel hormonell signalering om hunger eller mättnad (Wise, 2006). Men för att ett djur ska nå till punkten att faktiskt kunna konsumera föda krävs många andra förutsättningar; att kunna lära sig vilka olika stimuli som indikerar föda, att associera en viss handling till att nå sitt mål, att motivation finns för att söka efter eller jobba för att nå föda, att omvandla en tanke till motorisk handling och så vidare. Olika hjärnområden som styr till exempel minne, inläring, motorik, motivation och bearbetning av perifera signaler måste därför kunna kommunicera med varandra för att kunna nå ett mål som föda. Dopamin som neurotransmittor och dopaminerga nervbanor i hjärnan har länge associerats med olika aspekter av födorelaterade beteenden och födointag. Mest känt är kanske kopplingen till kroppens så kallade ”belöningssystem” och dopamins kapacitet att förstärka en upplevelse eller ett beteende. Men i enighet med senare års forskning verkar dopamin ha en mycket bredare betydelse än så. Denna litteraturstudie beskriver översiktligt, utifrån den kunskap som finns idag, dopamins olika roller i aptitreglering och undersöker ur ett veterinärmedicinskt perspektiv vad vi vet inom området specifikt hos hund.

MATERIAL OCH METODER

Fakta har sökts fram via olika databaser för vetenskapliga artiklar; Web of science, Scopus, PubMed, Primo, samt Sciencedirect. Sökord som använts innefattar; dopamine, appetite/food/feeding, reward, reinforcement, regulation, nucleus accumbens/striatum/frontal cortex eller mesolimbic/nigrostriatal/mesocortical circuit, energy balance, canine/dog och har kombinerats på olika sätt för att generera relevant information. Även referenserna i relevanta artiklar har hjälpt till att hitta fler artiklar inom området. För att kunna få en rimlig översikt över ett stort område har översiktsartiklar accepterats i generella delen om dopamin, medan den veterinärmedicinskt specifika delen om hund grundar sig på experimentella studier.

LITTERATURÖVERSIKT

Översikt över aptitreglering

Som en grund kan aptitreglering delas upp i två huvudpelare, *homeostatisk* och *hedonisk* reglering.

Den homeostatiska driver primära, medfödda födomotivationer som hunger- eller mättnadskänsla (Wise, 2006) och regleras av kroppens energiförråd (Morton et al., 2006; Rui, 2013). Homeostatiska regleringen får ett djur att bli hungrigt när energinivåerna är låga och tvärtom att känna sig mätt när energinivåerna är höga (Berthoud, 2011). Utifrån Ruis, (2013) omfattande översiktsartikel kan man lite förenklat beskriva den homeostatiska

aptitregleringen som följer. Hunger- och mättnadssignalering samverkar för att upprätthålla en jämn energibalans i kroppen. Beroende av en individs energistatus vid ett visst tillfälle frisätts olika hormoner (Rui, 2013). Vid fasta frisätts till exempel det aptitstimulerande hormonet ghrelin från magsäcken (Palmiter, 2007). Om det i stället är så att djuret precis ätit finns näringsmetaboliter i blodet som till exempel får fettceller att frisätta leptin och β -celler i pancreas att frisätta insulin, vilka båda verkar mättnadsfrämjande. Via cirkulationen tar sig det frisatta hormonet till hypotalamus där det, genom inbindningen till sin specifika receptor, signalerar till olika neuron att utföra en aptit- eller mättnadsfrämjande effekt. Förutom hormoner påverkar även andra substanser neuronerna, exempelvis neuropeptider så som orexin eller neuropeptid Y. Neuronens aktivitet är inte en klar uppdelning som svart eller vitt utan ett neuron kan påverkas av flera olika hormoner eller peptider. Beroende av vilka hormoner eller peptider som är i omlopp fås alltså olika effekter. Olika neuron innerverar och påverkar dessutom varandras aktivitet. För att få en struktur i detta nätverk delar man in hypotalamus neuron i olika subpopulationer, till exempel beroende av vilka hormoner de påverkas av. De olika subpopulationerna av neuron bygger i sin tur upp flera olika kärnområden i hypotalamus som därmed associeras med olika delar av homeostatiska aptitregleringen. För djupare förståelse av den homeostatiska regleringen hänvisas exempelvis till (Berthoud, 2011; Morton et al., 2006; Rui, 2013) då syftet med denna litteraturstudie främst berör den hedoniska regleringen.

Den hedoniska regleringen innebär det födointag som sker utöver den homeostatiska. I stället för att drivas metaboliskt i förhållande till kroppens energireservoar drivs hedoniska regleringen av andra faktorer relaterade till belöning, kognition och känslor (Berthoud, 2011). Med litteraturen som refereras i denna studie som utgångspunkt kan sägas att hedonisk reglering inte är klarlagd utan fortfarande ett vetenskapligt pussel. Inläring, motivation, vana, beslutsfattande, miljö, tidigare erfarenheter, smak, nyttovärdering och så vidare, verkar alla vara aspekter som vägs in i den hedoniska regleringen. Hedonisk reglering kan ställa sig över den homeostatiska och på så sätt få en individ att äta trots att den har tillräckliga energireserver och egentligen inte är hungrig (Berthoud, 2011). Som sagt associeras belöning till hedonisk reglering. Dopamin är transmittorsubstans i hjärnans ”belöningssystem” och processer som regleras- eller påverkas av dopamin tillhör därför den hedoniska regleringen (Rui, 2013).

Hedonisk och homeostatisk reglering samverkar

Trots den vedertagna uppdelningen är hedonisk och homeostatisk reglering inte helt separerade från varandra utan de kommunicerar och påverkar varandra (Alsiö et al., 2012; Berthoud, 2011; Rui, 2013). Kommunikation mellan de två systemen sker exempelvis genom laterala hypotalamus, ett av hypotalamus olika kärnområden. Laterala hypotalamus är det traditionellt ansedda födocentrat och dess subpopulationer av neuron är aptitstimulerande. Laterala hypotalamus neuron innerverar nyckelområden av det dopaminerga systemet, som exempelvis nucleus accumbens och ventral tegmental area, och blir på så vis en viktig brygga mellan den homeostatiska och hedoniska aptitregleringen (Rui, 2013).

Ett annat exempel på hur systemen interagerar med varandra är att de homeostatiska hormonerna leptin, insulin och ghrelin har visats direkt påverka dopaminneuron. Leptin i

cirkulationen indikerar ett överflöd av fett i kroppen och insulin indikerar ett överflöd av kolhydrater. Som beskrivits under föregående rubrik påverkar de normalt homeostatiska neuronala banor för att minska födointag och öka energiförbränning. Men på senare tid har leptin och insulin även visats ha en inhibitorisk effekt på hedoniska, dopaminerga neuron och hämmar neuronens frisättning av dopamin. På liknande sätt har ghrelin i stället visats ha en excitatorisk effekt och aktiverar dopamin neuron (Alsiö et al., 2012; Palmiter, 2007; Rui, 2013). Effekten av interaktionen är dock inte helt klarlagd.

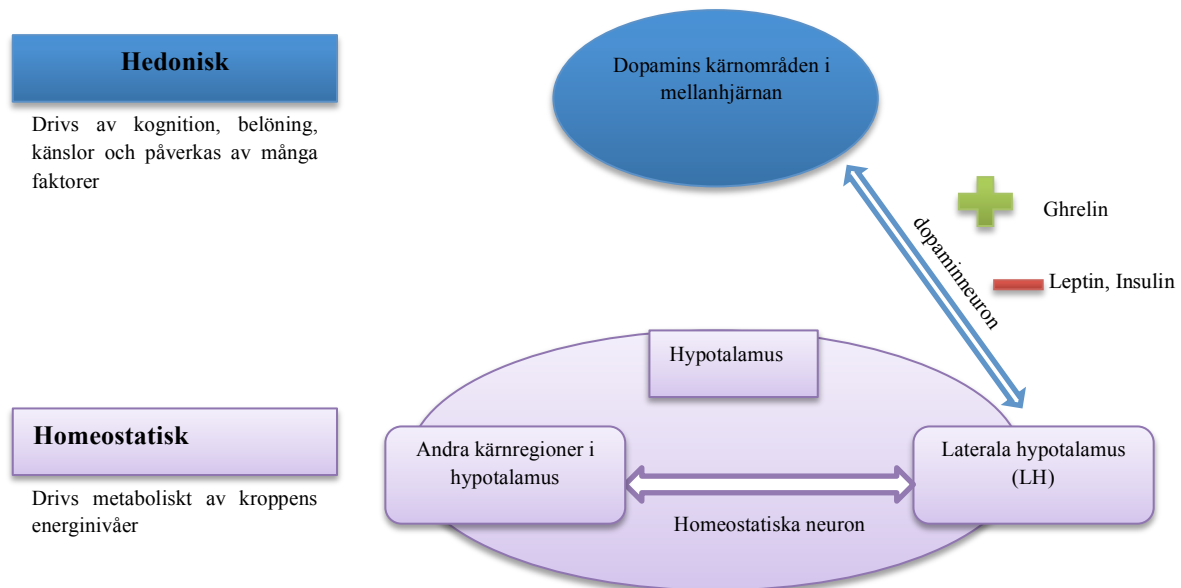


Bild 1. Samverkan mellan hedonisk och homeostatisk reglering.
Källor (Alsiö et al., 2012; Berthoud, 2011; Palmiter, 2007; Rui, 2013)

Hedonisk aptitreglering och dopamins roll i samspelet

Allmänt

Hedonisk reglering sammankopplas alltså med hjärnans ”belönings”-system (Lutter and Nestler, 2009). Man har sett att specifika nervbanor i detta belöningsssystem krävs för normala födobeteenden och normalt födointag (Rui, 2013; Sotak et al., 2005). Genom att vara transmittorsubstans i detta omtalade nät av nervbanor som kallas för ”belönings”-system har dopamin en essentiell roll i aptitregleringen (Sotak et al., 2005).

I hjärnan är dopamin med och signalerar i fyra olika axonala nervbanor; nigrostriatala, mesolimbiska, mesocorticala samt tuberoinfundibulära (Vallone et al., 2000). Det är de första tre nervbanorna (se bild 2) som i litteraturen verkar associeras med dopamins roll i aptitregleringen (Land et al., 2014; Rui, 2013; Salamone and Correa, 2012). Nigro-striatala nervbanan associeras klassiskt med motorisk rörelse och sträcker sig från mellanhjärnans kärna, substansia nigra, vidare till dorsala striatum. Mesolimbiska nervbanan kopplas idag

främst till begreppet motivation, och går från mellanhjärnans ventral tegmental area och innerverar ventrala striatum (Nucleus Accumbens), tuberculum olfactorius samt delar av det limbiska systemet. Mesocorticala nervbanan börjar även den från ventral tegmental area men innerverar olika delar av hjärnans frontala cortex – ett område inblandat i exempelvis inlärning och minne (Vallone et al., 2000).

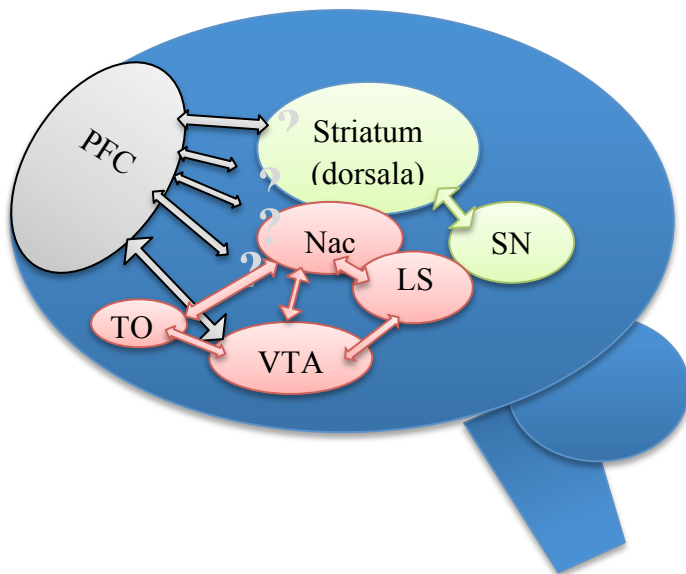


Bild 2. Nervbanor relevanta för aptitreglering där dopamin är transmittorsubstans

Rött i figuren; tillhör mesolimbiska nervbanan. Sträcker sig mellan ventral tegmental area (VTA), delar av limbiska systemet (LS), Nucleus accumbens (Nac) i ventrala striatum samt tuberculum olfactorius (TO)

Grönt i figuren: tillhör nigrostriatala nervbanan som sträcker sig mellan Substantia nigra (SN) och dorsala striatum.

Grått i figuren: Kopplingar mellan mellanhjärnans dopaminstrukturer till prefrontala cortex (PFC), som inte är klarlagda.

Sedan några år tillbaka verkar det ske en omtolkning i forskningsmaterialet kring dopamin. Salamone and Correa (2012) diskuterar i sin översiktsartikel att det länge varit ett ensidigt fokus på dopamins roll i samband med *positiv* förstärkning; belöning, njutning, beroendeframkallning och så vidare. De delarna är fortfarande av stort intresse, men i ett större perspektiv där dopamins roll inom andra områden också vägs in. Salamone and Correa, 2012 beskriver till exempel att dopamin spelar en viktig roll i att förstärka beteenden *bort* från ett negativt stimulus (aversiv förstärkning) och inte bara att förstärka beteenden som närmar sig ett positivt stimulus. Från detta tidigare förvrängda fokus härrör uttrycket dopamins ”belönings”-system; ett uttryck som rymmer både begreppsförvirring (här är belöning en direkt översättning av det engelska uttrycket ”reward” som använts i många betydelser) och en alltför förenklande bild av dopaminsystemet. Även om begreppet belöningsystem fortfarande används, ges idag en mer komplex bild av dopamins roll i regleringen. Hjärnan särskiljer inte specifika nervbanor för en viss fysiologisk process, utan olika nervbanor är sammanvävda i ett stort nät – och processer som dopamin är med och reglerar har även en relation till exempelvis inlärning, känslor och motorik (Salamone and Correa, 2012).

Föda är ett av djurens mest basala behov och att äta när djuret känner hunger ger en positiv förstärkning. Det har konstaterats att föda eller stimuli som förutspår föda gör att dopaminneuron snabbt aktiveras och frisätter dopamin, vilket underlättar olika beteenden för att förvärva föda (Palmiter, 2007). Enligt Palmiter är en hypotes att det dopaminerga belöningsystemet utvecklats i betingelser när föda och energi hela tiden funnits tillgängligt. Eftersom bristen på föda och energi driver den homeostatiska regleringen har djuret då behövt ett annat system som får djuret att välja det bästa alternativet. Ett system som har förmågan att urskilja smakligare (Palmiter, 2007), eller mer näringsrik (Wise, 2006) föda och motivera

djuret att jobba för att nå den. Utifrån denna hypotes kan man tänka sig att det även behövs ett system som förstärker handlingen att välja bort ett negativt stimulus. Dopamin har i decennier satts i samband med aversiva beteenden. Aversiva beteenden kan till exempel innebära att undvika en föda man tidigare upplevt osmaklig, eller att trycka på en knapp för att en elektrisk chock ska utebli (Salamone and Correa, 2012).

Dopaminneuron kan aktiveras och frisätta dopamin på olika sätt; antingen ”toniskt” (långsamt) eller ”fasiskt” (snabbt) (Salamone and Correa, 2012; Wise, 2013). Eventuellt kan de olika frisättningarna ha olika funktioner och effekten ett visst stimulus får kan bero på vilken frisättning den genererar (Salamone and Correa, 2012). En hypotes är att snabb, fasisk frisättning är förstärkningen som sker när ett djur når en ny belöning eller uppfattar ett stimulus som förutspår en förväntad belöning (Wise, 2013). Snabb, fasisk frisättning hjälper också ett djur att uppfatta detaljer i miljön så det lättare kan hitta olika stimuli att associera till föda (Palmiter, 2007). Förändringar i den långsamma toniska frisättningen korrelerar i stället med motivationen att påbörja redan inlärd svar för att nå föda. I samråd med det föreslås att den toniska frisättningen genererar det tillstånd av långvarig motivation som kopplas till mat- eller drogbegär (Wise, 2013). Man tänker sig alltså att ett djur tycker om upplevelsen av dopaminfrisättning, oavsett typ, och strävar efter att utföra beteenden som ger en sådan frisättning. Utifrån denna tes tror man att dopamin är viktigt i betingad inläring; både för att förstärka associationen mellan stimulus och förväntad effekt (Wise, 2006) och för att därefter motivera djuret att i framtiden utföra beteenden för att återigen erhålla den eftersträvade effekten (Salamone and Correa, 2012; Wise, 2006). En apa som ser en banan är beredd att jobba för bananen först *efter* den upplevt en förstärkning vid associationen mellan det gula bananskalet och den söta smaken. Drivkraften att på olika sätt komma åt en viss föda bygger alltså på den tidigare förstärkningshistoriken av den födan, och dopamin spelar en viktig roll i att förstärka båda delar; inläringen av en belöningsassociation och den påföljande motivationen att åter erhålla belöningen (Wise, 2006).

Dopamin och den mesolimbiska nervbanan, med fokus på Nucleus Accumbens

Dopamins mesolimbiska nervbana, och i synnerhet kopplingen mellan ventral tegmental area och nucleus accumbens, är den mest studerade på grund av dess koppling till beroendeframkallning och droger (Palmiter, 2007). Tidigare har man trott att dopaminfrisättningen i nucleus accumbens varit nödvändig för att överhuvudtaget kunna inta föda. Men olika studier (på djur med dopaminbrist i nucleus accumbens, skadade dopaminneuron i nucleus accumbens eller där man låtit antagonisterna verka) indikerar att dopamin i nucleus accumbens *inte* utövar någon starkare influens över varken njutning i samband med föda, mängden intagen föda eller primära födomotivationer som hunger (Salamone and Correa, 2012). Nucleus accumbens är heller inte ursprung för all typ av dopamin-beroende förstärkning, och skador eller förändringar där bör inte förväntas påverka all typ av förstärkningsrelaterade beteenden (Wise, 2006). I stället verkar dopamin i nucleus accumbens viktigt för olika aspekter av begreppet motivation. För att få struktur över dopamins främsta roller i mesolimbiska nervbanan krävs en karaktärisering av begreppet motivations olika delar. Man har nämligen visat att om man avlägsnar dopamin i nucleus

accumbens eller låter antagonisterna verka påverkas vissa delar av motivation medan andra delar lämnas helt intakta (Salamone and Correa, 2012).

Motivation har definierats som ”de processer genom vilka en organism reglerar sannolikheten för, närheten till, och tillgängligheten av ett stimulus” (Salamone, 1992). Motivationsbeteenden delas in i tidsmässiga faser och/eller kvalitativa aspekter (se tabell 1). Ur tidssynpunkt ser man det som att djuret först är avskilt från ett stimulus (som förväntas ge dopaminerg förstärkning) genom fysiska eller fysiologiska hinder och därför måste inleda beteenden för att försöka närma sig det (”appetitiv”, ”instrumental/målinriktad”, ”förberedande”, ”sökande” fas). Slutligen kommer djuret i direktkontakt och interagerar med stimulus (”konsumerande”/”tagande” fas).

Uppdelning av olika delar av motivationsbeteende	
DOPAMINBEROENDE	DOPAMINOBEROENDE
Tidsmässig uppdelning av olika faser	
Appetitiv Förberedande Förväntansbaserat Instrumentalt (målinriktat)	vs. Konsumerande)
Sökande	vs. Tagande
Uppdelning efter kvalitativa aspekter	
Aktiverande	vs. riktningbaserat*
Vilja ha	vs. tycka om

Tabell 1. Strukturell uppdelning av begreppet motivation. Skuggade rutor påverkas av dopamin i nucleus accumbens.

**Riktningbaserad motivation ställs i tabellen mot aktiverande motivation då dessa jämförs ur kvalitativa aspekter, men både närmandet till ett positivt och undvikandet av ett negativt stimulus förstärks av dopamin. Källa (Salamone and Correa, 2012).*

Beteenden benämns efter vilken fas de tillhör; appetitiva beteenden är till exempel beteenden som tillhör den appetitiva fasen att närma sig ett stimulus. Man särskiljer också ur vilket hänseende motivationsbeteendet påverkas. ”Aktiverande” (ex ansträngning/uthållighet) aspekter ställs exempelvis mot om beteendets riktning påverkas (till eller från ett visst stimulus) (Salamone and Correa, 2012). Det objektiva drivet att ”vilja ha” ställs mot den subjektiva hedoniska upplevelsen av att ”tycka om” (Berridge, 1996).

Salamone och Correa berättar i sin omfattande översiktsartikel att dopamin i nucleus accumbens sammankopplas med följande aspekter av motivation (utan inbördes ordning);

Övergång från pavlovsk till instrumentalt beteende samt aktiverande aspekter – Det är inte fastslaget att dopamin i nucleus accumbens måste finnas för att överhuvudtaget kunna associera ett svar på ett visst stimulus till en förstärkning. Däremot finns betydande bevis för att dopamin är viktigt för omvandlingen från en inlärd ”pavlovsk” betingning (mellan stimulus och association till förväntad förstärkning) till ett målinriktat beteende – med andra ord omvandla tanke till handling. På ett liknande sätt påverkar villkor som triggar den aktiverande motivationen utförandet av motoriska rörelser. Sådana villkor kan till exempel vara att ett stimulus är nytt eller att djuret fastas – situationer då man sett en ökad

dopaminfrisättning. En mus som fastats, och på så sätt triggat den *aktiverande* motivationen, springer fortare mot en födobelöning än en mus som inte fastats. Man tror att detta beror på just dopamin eftersom avsaknad av dopamin har visats minska spontan-, nyhetsinducerad- och stimulusinducerad motorisk aktivitet (Salamone and Correa, 2012).

Omfattning av ansträngning – Dopamin i nucleus accumbens påverkar *fördelningen* av beteenden när ett djur ska svara på en uppgift som kräver en värdering av ansträngningen som krävs för att få förstärkning. Exempelvis har man i flera studier sett att råttor som väljer mellan en god föda som kräver ansträngning eller mindre smaklig föda som de har fri tillgång till, i normalt tillstånd väljer den godare födan. Men under antagonist-inverkan väljer djuren i stället den mindre smakliga men lättillgängliga maten. Dopaminbristen påverkar däremot inte hur mycket djuren äter, eller hur de värderar födan när båda finns tillgängliga. Dopamin i nucleus accumbens påverkar alltså fördelningen av vilket/vilka svar djuret väljer när olika födokällor kan nås genom olika typer av svar. Eventuellt är dopamin även viktigt för uthålligheten för att nå respons eftersom man i vissa studier sett att dopaminmanipulationer gör djuren mer känsliga vid fördröjd belöning (Salamone and Correa, 2012).

Flexibelt ansatsbeteende – Ett djur som svarat på ett stimulus och påbörjat ett bestämt mönster av målinriktade handlingar verkar inte påverkas av dopaminstörningar i nucleus accumbens. Däremot har det påvisats, genom antagonistverkan under olika typer av uppgifter, att om det blir någon slags paus och djuret sedan ska återgå till uppgiften verkar dopamin spela en essentiell roll. Dopamin verkar framför allt viktigt i situationer som kräver att djuret vid återgången måste ändra sitt beteende för att nå målet – visa en flexibel ansats (Nicola, 2010).

Reglering av energiåtgång – Neuron i nucleus accumbens har rapporterats integrera information om värdet av en förväntad förstärkning med egenskaper för motorik (ex springhastighet i en jakt) som kommer behövas. Denna process sker under beslutsfattande. Dopaminfrisättning har i flera studier visats ha ett tröskelvärde för den energikostnad som är värd den förväntade förstärkningen. Alltså tror man att dopamin är med i beslut som bygger på en cost-benefit-värdering (Salamone and Correa, 2012).

Utnyttjandet av reward-inlärning – Under naturliga förhållanden måste djur ständigt kunna värdera om de ska använda inlärd, tidigare lyckade, sätt att nå ett mål eller om förhållanden ändrats och det är bättre att testa ett annat sätt – kanske ett som tidigare varit ineffektivt men under de nya förhållandena kanske är bättre. Tonisk dopaminfrisättning är med och reglerar denna balans mellan att upptäcka nya metoder eller använda redan inlärd. Det verkar som att förhöjda toniska nivåer av dopamin underlättar utforskandet mellan olika, men redan etablerade sätt att nå målet eller utföra uppgiften. Låga nivåer verkar i stället minska utnyttjandet av redan inlärd beteenden vilket resulterar i ett generellt utforskande av nya sätt. Endast en medelnivå toniskt dopamin får djuret att utnyttja det beteende som tidigare gett belöning eller gjort att djuret nått sitt mål (Beeler et al., 2010).

Aversivt beteende – Dopaminnivåer i nucleus accumbens ökar inte bara som en belöning vid positiva stimulus utan även vid aversiva beteenden – exempelvis att röra sig bort från en elektrisk chock eller ett nyp i svansen (Salamone and Correa, 2012).

Kort sagt är dopamin i nucleus accumbens viktigt för processer som underlättar djurs förmåga att nå sitt mål trots psykologiska eller fysiologiska avstånd eller hinder på vägen dit.

Dopamin och nigrostriatala nervbanan

Forskningen om striatums roll i födoreglering är relativt ny, medan den länge haft en central roll i forskningen om motorik. Motoriksjukdomen Parkinson beror exempelvis på degeneration av dopaminneuron i nigrostriatala nervbanan (Vallone et al., 2000). Till skillnad från skador i nucleus accumbens har man visat att skador i dorsala striatum faktiskt orsakar ätstörningar (Wise, 2006) och påverkar födointaget (Salamone and Correa, 2012). Dessutom verkar dopamins neuron i striatum viktigare än de i nucleus accumbens för att kunna bearbeta en association till ett stimulus (Salamone and Correa, 2012). I en studie på möss som helt saknar dopamin har man visat att det räcker att återinföra förekomsten av dopamin i dorsala striatum för att återfå normalt födointag. Man har även sett att både för höga och för låga dopaminnivåer i striatum inhiberar födointag (Sotak et al., 2005). Man vet dock inte exakta mekanismerna för regleringen av födointag i striatum.

Man har dessutom kopplat samman dopamin i striatum med en vanas försämrande effekt av en förstärkning, samt den minskade beredskapen för en oförutsedd händelse som sker vid upprepning av ett förstärkningsförlopp. Man tror att neostriatum har en anknytning till de laterala delarna av striatum, som normalt sammankopplas med motoriken, och att den anknytningen reglerar vanebildning. Kopplingen till vanebildning kan vara viktigt för en bredare förståelse för effekterna av naturliga förstärkningar som exempelvis föda. Däremot bevisar inte kopplingarna till vanebildning att dopamin i neostriatum medierar någon primär födomotivation eller aptit. Skador i ventrolaterala striatum minskar i och för sig födointag men det beror på att skador där orsakar motoriska problem som gör att djuret får svårt att inta föda (Salamone and Correa, 2012).

Dopamin och mesocorticala nervbanan, kopplingen till frontala cortex

Dopaminerga nervbanor går både från delar av mesolimbiska- (Vallone et al., 2000) och nigrostriatala (Fallon, 1981) banorna till olika delar av frontala cortex – vilket gemensamt benämns mesocorticala nervbanan. I hjärnans frontala cortex sker en neuronal ”top-down”-kontroll som är överordnad den automatiska regleringen av olika fysiologiska processer i andra delar av hjärnan (Miller et al., 2002). Den främre delen av frontala cortex kallas prefrontala cortex (PFC) och är nödvändig för kognitiv kontroll (styra handlingar mot framtida, osynliga mål), abstrakt tänkande (Miller et al., 2002), beslutsfattande och reglering av beteenden (Land et al., 2014). Delen av främre hjärnan som utgörs av prefrontala cortex är störst på människa och olika stor på olika djurslag och man tror att det är avgörande för djurs olika kognitiva förmåga (Miller et al., 2002). Dopaminneuron i prefrontala cortex och deras relativt utforskade kopplingar med mellanhjärnans dopaminerga system är nu ett attraktivt mål gällande forskning på den överordnade kontrollen av födoreglering. Man vet att dopaminneuron i prefrontala cortex är med och styr födoreglering, men man känner inte till alla kopplingar som finns till mellanhjärnan, mekanismerna bakom regleringen eller hur dopamin interagerar med neuronerna (Land et al., 2014). I en nyligen publicerad artikel har man visat att en viss typ av dopamin neuron (D1) som sträcker sig från prefrontala cortex till

basolaterala amygdala (tillhör limbiska systemet), är med och reglerar födointag. Detta är ett exempel på en ny bana för den överordnade ”top-down”-kontrollen av födointag (Land et al., 2014).

Vad vet vi specifikt om hund och dopamin?

Utefter den sökning som ligger till grund för denna artikel har inga studier hittats som specifikt behandlar dopamins roll i *aptitregleringen* på hund. Däremot finns det några studier som behandlar dopamin och hund med viss koppling till föda och födointag.

Den mest relevanta studien på hund är en kartläggning av nervbanorna mellan några olika hjärnstrukturer som är viktiga i det dopaminerga systemet. Fokus ligger på varifrån de nerver som ansluter till striatums olika delar kommer. I inledningen av studien påpekas att det är väldigt knapphändig forskning gjord på hund inom området. Tidigare har endast konstaterats att striatum har en funktionell roll i organisationen av beteenden även på hund. Resultaten som presenterades i studien innefattar att striatum på hund förenklat kan delas upp i två zoner, dorsala och ventrala, vilka verkar få signaler från funktionellt olika nervbanor. Enligt författaren skulle kartläggningen av nervanslutningarna till striatum kunna tolkas som att dorsala delen av striatum sammankopplas starkast med motoriska signaler (liknande nigrostriatala banan) och ventrala delen starkast med signaler från områden tillhörande det limbiska systemet (liknande mesolimbiska banan). En sådan anatomisk uppdelning användes även i andra samtida studier där man helt skilde mellan olika dopaminerga nervbanors funktion beroende på var de anatomiskt anslöt till striatum. Gorbachevskaya (1996) menar dock att man inte helt kan dela upp nervbanorna på detta anatomiskt kategoriska vis eftersom de olika nervbanorna i så fall inte borde interagera alls med varandra. Man ville till exempel gärna säga att nucleus accumbens, som associeras med ventrala striatum, tillhörde den strikt ”mesolimbiska” banan, men det hävdar Gorbachevskaya (1996) kan uteslutas eftersom accumbens i studien inte bara får signaler från det limbiskt tillhörande ventral tegmental area utan även från det ”icke-limbiska” substansia nigra. Utöver detta fann studien vissa skillnader mellan hund och andra djur, exempelvis katt. På hund såg man färre neuron mellan substansia nigra och striatum, samt att de terminala axonen på hund var koncentrerat placerade i ena delen av striatum, medan de på katt var mer utspridda. Denna skillnad resonerar Gorbachevskaya (1996) kring – kan det bero på olika metodik i studierna? Eller att hunden har tätare områden av nerver i vissa segment av striatum medan katten har sina utspridda? Eller kanske att mindre djur rent anatomiskt har svårare att särskilja olika banor på grund av att avstånden mellan nervbanorna blir mindre? Man kan heller inte utesluta att detta kan ha berott på individuella skillnader på de undersökta djuren (Gorbachevskaya, 1996).

En annan, relativt ny studie har tittat på möjligheten att använda hund som modelldjur för människa i kartläggnings- och avbildningsstudier av dopamintransportörer. Dopamintransmission kontrolleras på molekylnivå av enzymer, pre- och postsynaptiska receptorer och *transportörer*. Dopamintransportören (DAT), finns i cellkroppen och i cellmembranet i presynaptiska nervterminaler och reglerar dopaminkoncentrationen i synapsen. En studie har studerat användbarheten av att utföra avbildningsstudier av dessa transportörer på en hundmodell i stället för människa. Genom att injicera en spårbar molekylnivå med affinitet för en viss dopaminreceptor såg de, som förväntat, högst

bindningskoncentrationer i striatum och mellanhjärnan – och kom på så sätt fram till att hundmodellen fungerar bra för att representera den här typen av studier på människa (Peremans et al., 2006).

En tredje, äldre studie har tittat på effekten av central och perifer administrering av dopamin på tarmmotoriken på hund. I den studien kom man fram till att centralt dopamin verkar normaliserande för den retning som alltid sker på tarmmotoriken i samband med födointag. (Fioramonti et al., 1984)

En sista studie visar att hormonet corticoliberin (corticotropin-releasing factor) också, förutom dopamin, är med i regleringen av situationsanpassat beteende. Detta genom att använda sig av dopaminerga strukturer i hjärnan (striatum), vilket påvisar en interaktion mellan hedoniska och homeostatiska systemen på hund (Voilokova et al., 1999).

DISKUSSION

Dopamins många roller i födoreglering är trots en stor mängd forskning under många decennier inte helt klarlagda. Vi vet att dopamin är nödvändigt för normalt födobeteende och därmed födointag, men inte exakt hur (Palmiter, 2007; Rui, 2013; Salamone and Correa, 2012; Sotak, 2005; Wise, 2006). Dopamin har som beskrivits i tidigare avsnitt visat sig viktigt för bland annat förstärkning (Rui, 2013; Salamone and Correa, 2012; Wise, 2006), betingad inlärning (Wise, 2006) och olika delar av motivation (Salamone and Correa, 2012) – men vilka dopaminbanor som reglerar vad, och hur den regleringen sker verkar forskarna inte helt eniga om och ofta är slutsatserna hypotetiska. Forskningen fram till idag har lett oss till många slutsatser, men väckt nästan ännu fler frågor. För att få mer kliniskt applicerbara användningsområden krävs mer forskning och kanske mer avancerade metoder (Land et al., 2014) än vad som finns utvecklat idag.

Från forskningen gjord på hund kan få slutsatser dras vad gäller dopamins roll i aptitreglering. Det man kan säga är att dopamintransportörerna verkar likna varandra i utspridning och förekomst hos människa och hund (Peremans et al., 2006), något som möjligtvis kan tala för att dopaminsystemet i allmänhet också är liknande hos de båda arterna. Där kan man väga in att studier som ligger till grund för det vi vet om dopaminsystemet på människa idag ofta gjorts på andra djurarter först och sedan jämförts med människa. På så sätt kan man kanske anta att det basala systemet är snarlikt hos olika djurarter och även hund. Dock visar kartläggningen av hundens dopaminerga banor till striatum att artskillnader i neuronal utbredning finns mellan hund och katt (Gorbachevskaya, 1996), och PFC som i ny forskning visats delta i födoreglering (Land et al., 2014) upptar olika stor andel av hjärnan på olika djurarter (Miller et al., 2002). Därför känns det som man bör iaktta försiktighet i generaliseringar mellan arter. De två äldre studierna (Fioramonti et al., 1984; Voilokova et al., 1999) från föregående avsnitt tillför egentligen inte någonting mer än att påvisa att det finns en central dopaminreglering på hund (Fioramonti et al., 1984) och att hedoniska och homeostatiska system samverkar (Voilokova et al., 1999) (i alla fall i den givna situationen) även på hund. Precis som för dopamin i allmänhet krävs alltså mer specifik forskning om dopaminsystemet på just hund för att kunna dra fler slutsatser och kanske få en bättre förståelse för dopamins roll i aptitreglering på hund. Vad gäller forskningsmetoder på hund

borde de metoder som används på levande individer och inte ger bestående skador, både på människa och andra djurslag, vara aktuella. I egen mening borde magnetkameraundersökningar eller motsvarande studier av vilka hjärnområden eller neuron som är aktiva i en given situation vara applicerbart. Även studier med hjälp av farmakologisk reversibel påverkan som exempelvis antagonistverkan vore användbart. Beteendestudier borde också vara möjliga.

Det finns en problematik i forskningen om dopaminsystemet på grund av dopaminets många roller och systemets komplexitet. Eftersom människan söker en överblickbar struktur vill man gärna lägga ihop ett plus ett och i) generalisera (så som "eftersom födointaget minskar när dopaminsignalering i detta specifika neuron inhiberas innebär det att detta neuron reglerar födointag") ii) strukturera (exempelvis "denna nerv reglerar en viss specifik och isolerad funktion, och stimuleras den så händer detta och inhiberas den händer detta") och iii) kategorisera ("denna grupp neuron verkar stimulerande på aptit medan denna grupp verkar hämmande"). Behovet att dela upp saker gör att det uppkommer en förvirring på grund av en oenighet i hur man bör kategorisera och en oklarhet vad vissa begrepp egentligen betyder. Exempelvis kanske olika forskare benämner beteendesvaret av en viss situation på olika sätt och lämnar läsaren undrandes om det är olika saker eller synonymer med avseendet att mena samma sak. Behovet att dela upp saker kan också skapa en förenklad eller till och med felaktig bild av dopamins roll i olika sammanhang. I samråd med Salamone and Correa 2012 vill jag hävda att denna problematik lett till ett försök att skifta fokus och bli mer mottaglig för alla delar dopamin verkar vara med och påverka. Men om man inte strukturerar upp så man kan få en överblick, förstår man inte heller. Slitningen mellan att å ena sidan vilja förstå och få ett gripbart sammanhang och å andra sidan få en korrekt bild av verkligheten verkar skapa dopaminvärldens stora moment 22.

Trots svårigheterna att skilja mellan dopamins faktiska funktioner och även om vi inte kan, eller kanske någonsin kommer kunna, se hela helheten, så verkar den kliniska potentialen så viktig att det fortsätter ske stora forskningsinsatser på området. Med fokus på veterinärmedicin och dopamins roll i aptitreglering på hund, vore det i min mening intressant att ta upp de senare årens forskning på dopamins roll inom fetma och icke-drogrelaterade beroenden. Mat med högt fett- och sockernehåll har visats väcka ett beroende-liknande begär snarlikt det man ser vid droger, och att det är samma delar av dopaminerga systemet som är involverat i utvecklingen av drogberoende som vid överkonsumtion av smaklig föda (Alsiö et al., 2012; Olsen, 2011; Wise, 2013). Föda med högt fett- och sockernehåll ger exempelvis förändrade transmittornivåer vid synapsen, ändrad neurotransmission i neuronerna eller olika beteendeanpassningar typiska för beroende (ökande konsumtion, hetsätande, tvångsmässigt födosökande, ångest, begär osv) – både i dopaminerga belöningssystemet och i andra hedoniska och homeostatiska nervbanor (Alsiö et al., 2012; Olsen, 2011). Dopaminaktiviteten minskar hos djur som fått fett- och sockerrik diet, vilket har föreslagits orsaka en kompensatorisk överkonsumtion av sådan smaklig föda och motivation att återigen nå förstärkningen som kommer därtill (Alsiö et al., 2012). Som motsats till detta har man sett att både fysisk aktivitet och miljöberikning minskar dessa beroendelika förändringar och därför är möjliga behandlingsalternativ (Olsen, 2011). Detta fenomen är intressant då fetma hos våra husdjur ökande problem, och kliniska framsteg inom området skulle kunna vara till hjälp även

för djurhälsovård. Djur som delar människans vardag, exempelvis hund, delar även vardagens rutiner på människans vis och villkor. Vad gäller födointag delges djuren i många fall vår diet. På så sätt kan man tänka sig att patogena tillstånd orsakade av miljön som ses humant återspeglas i våra husdjur och kommer behöva liknande behandlingsalternativ. Även om hunden kanske inte självständigt kan öka sin konsumtion av fett- och sockerrik föda, ökar konsumtionen med människans hjälp, och de effekter som ses hos människa och andra djurarter som sammankopplas med övervikt och fetma händer troligen även hos hund. Utöver kliniska kopplingen till exempelvis fetma vore dopamins roll i aptitreglering på hund intressant att studera närmre i samband med födoförstärkning och betingad inlärning. Dopamin och hur det reglerar motivation, och dopamins eminenta roll inom den förstärkning som ger betingning vore onekligen intressant att studera specifikt på hund med betydelse för all typ av hundträning.

Slutligen kan sammanfattas att frågor kvarstår om dopamin och dess roller inom aptitreglering. Potentiell klinisk användbarhet lockar till vidare undersökning för att försöka förstå det dopaminerga systemet - och kombinationen av fortsatt forskning utan att glömma systemets komplexitet kan vara vägen dit.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alsö, J., Levine, A. S., Olszewski, P. K., & Schiöth, H. B. (2012). Feed-Forward Mechanisms: Addiction-like Behavioral and Molecular Adaptations in Overeating. *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 33, no. 2 ss. 127–139.
- Beeler, J. A., Daw, N., Frazier, C. R. M., & Zhuang, X. (2010). Tonic Dopamine Modulates Exploitation of Reward Learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* vol. 4, ss. 170
- Berthoud, H. (2011) Metabolic and Hedonic Drives in the Neural Control of Appetite: Who's the Boss? *Current Opinion in Neurobiology*, vol 21, no. 6 ss. 888–896.
- Berridge, K. C. (1996) Food Reward: Brain Substrates of Wanting and Liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol 20, no. 1, ss. 1–25.
- Fioramonti, J., Fargeas, M., Honde, C & Bueno, L. (1984). Effects of Central and Peripheral Administration of Dopamine on Pattern of Intestinal Motility in Dogs. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 29, no. 11 ss. 1023–1027.
- Fallon, J. H. (1981) Collateralization of Monoamine Neurons: Mesotelencephalic Dopamine Projections to Caudate, Septum, and Frontal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 1, no. 12, ss 1361–1368.
- Gorbachevskaya, A. I. (1996) Projections of the Ventral Tegmentum Area, Formations of the Substantia Nigra and Nuclei of the Amygdaloid Body on Different Segments of the Caudate Nucleus and the Accumbens Nucleus in Dogs. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 26, no. 3 ss. 213–219
- Land, B. B., Narayanan, N. S., Liu, R., Gianessi, C. A., Brayton, C. E., Grimaldi, D. M., Sarhan, M., Guarnieri, D. J., Deisseroth, K., Aghajanian, G. K., & DiLeone, R. J. (2014) Medial Prefrontal D1 Dopamine Neurons Control Food Intake. *Nature Neuroscience* vol. 17, no 2, ss. 248–253
- Lutter, M., & Nestler, E. J. (2009) Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *The Journal of Nutrition* vol. 139, no. 3, ss. 629–632.

- Miller, E K., Freedman, D J., & Wallis, J D. (2002) The Prefrontal Cortex: Categories, Concepts and Cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* vol 357, no. 1424 ss. 1123–1136
- Morton, G. J., Cummings, D E., Baskin, D G., Barsh, G S., & Schwartz, M W. (2006) Central Nervous System Control of Food Intake and Body Weight. *Nature* vol. 443, no. 7109, ss. 289–295.
- Nicola, S M. (2010) The Flexible Approach Hypothesis: Unification of Effort and Cue Responding Hypotheses for the Role of Nucleus Accumbens Dopamine in the Activation of Reward-Seeking Behavior. *The Journal of Neuroscience* vol. 30, no. 49, ss. 16585–16600.
- Olsen, C M. (2011) Natural Rewards, Neuroplasticity, and Non-Drug Addictions. *Neuropharmacology* vol. 61, no. 7, ss. 1109–1122.
- Palmiter, R D., (2007) Is Dopamine a Physiologically Relevant Mediator of Feeding Behavior? *Trends in Neurosciences* vol. 30, no. 8, ss. 375–381.
- Peremans, K., Goethals, I., De Vos, F., Dobbeleir, A., Ham, H., Van Bree, H., Heeringen, C V., & Audenaert K. (2006) Serotonin Transporter and Dopamine Transporter Imaging in the Canine Brain. *Nuclear Medicine and Biology* vol. 33, no. 7, ss. 907–913.
- Rui, L. (2013) Brain Regulation of Energy Balance and Body Weight. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* vol. 14, no. 4, ss. 387–407.
- Salamone, J D. (1992) Complex Motor and Sensorimotor Functions of Striatal and Accumbens Dopamine: Involvement in Instrumental Behavior Processes. *Psychopharmacology* vol. 107, no. 2–3, ss. 160–174.
- Salamone, J D., & Correa, M. (2012) The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* vol. 76, no. 3, ss. 470–485.
- Sotak, B. N., Hnasko, T S., Robinson, S., Kremer, E J., & Palmiter, R D. (2005) Dysregulation of Dopamine Signaling in the Dorsal Striatum Inhibits Feeding. *Brain Research* vol 1061, no. 2, ss. 88–96.
- Voilokova, N. L., Suvorov, N F., Rakitskaya, V V., & Shalyapina, V G. (1999) Striatal Mechanism of Action of Corticoliberin on Behavior in Dogs in Conditions of Dopamine Deficiency. *Neuroscience and Behavioral Physiology* vol. 29, no. 6, ss. 665-669
- Wise, R A. (2006) Role of Brain Dopamine in Food Reward and Reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* vol 361, no. 1471, ss. 1149–1158.
- Wise, R A. (2013) Dual Roles of Dopamine in Food and Drug Seeking: The Drive-Reward Paradox. *Biological Psychiatry* vol 73, no. 9, ss. 819–826.