

Rola układu serotonergicznego w działaniu nagradzającym i uzależniającym kokainy

The role of the serotonergic system in the reinforcing and addictive action of cocaine

Paulina Rok-Bujko

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Abstract – Cocaine is a frequently abused psychostimulant with strongly addictive properties. It blocks neuronal reuptake of dopamine, serotonin, and noradrenaline by binding to transporters of the above-mentioned monoamines. The serotonergic system seems to play an important role in the rewarding potential of cocaine. This review summarized current knowledge about the role of serotonergic neurotransmission in the processes underlying cocaine addiction, especially drug seeking and relapses. The 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, and 5-HT₃ receptors have been attributed to a particular role in these processes. Their activation enhances the behavioural effects of cocaine. The 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptors have opposite roles, whereas the 5-HT_{2B} receptor's influence on the reinforcing action of cocaine is limited. The complexity and widespread distribution of serotonin receptors makes the precise explanation of their role in cocaine addiction very difficult. Further studies are still required.

Key words: addiction, cocaine, serotonin, instrumental self-administration, drug seeking, relapse

Streszczenie – Kokaina jest często nadużywanym psychostymulantem o silnie uzależniających właściwościach. Hamuje ona doneuronalny zwrotny wychwyty dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w wyniku wiązania się do transporterów wyżej wymienionych monoamin. Układ serotonergiczny wydaje się odgrywać istotną rolę w nagradzającym działaniu kokainy. Praca ta jest próbą podsumowania obecnej wiedzy na temat wpływu układu serotonergicznego na procesy związane z uzależnieniem od kokainy, a w szczególności na zachowania poszukiwawcze i nawrót do nałogu. Istotne znaczenie mają receptory 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} i 5-HT₃, których pobudzenie nasila efekty behawioralne kokainy. Przeciwną rolę odgrywają receptory 5-HT_{1A} i 5-HT_{2C}. Rola receptorów 5-HT_{2B} nie wydaje się być szczególnie znacząca w procesach związanych z nagradzającym działaniem kokainy. Mnogość podtypów receptorów serotonergicznnych oraz obecność w wielu regionach mózgu powoduje, że dokładne wyjaśnienie ich roli w uzależnieniu od kokainy jest bardzo trudne. Potrzebne są wciąż nowe badania.

Słowa kluczowe: uzależnienie, kokaina, serotonina, instrumentalne samopodawanie, zachowania poszukiwawcze, nawrót

Kokaina – informacje ogólne, rys historyczny

Kokaina jest alkaloidem wyizolowanym z liści krasnodrzewu peruwiańskiego, zwanego popularnie „koką” (*Erythroxylon coca*). Jeden kilogram czystej kokainy otrzymuje się z około 200 kilogramów liści koki. Znana i używana była już w czasach przedkolumbijskich przez Indian zamieszkujących Andy, na terenach obecnego Peru, Boliwii i Ekwadoru. Tamtejsza ludność żuła liście koki głównie w celu wzmocnienia swojej kondycji fizycznej i wydolności organizmu. Kokaina, łagodząc objawy zmęczenia i głodu oraz zwiększając koncentrację, ułatwiała pokonywanie trudności związanych z pracą i bytowaniem w trudnych warunkach wysokogórskich. Liści koki używano również w obrzędach i rytuałach religijnych (1).

W Europie kokaina była nieznana aż do drugiej połowy XIX wieku, wówczas bowiem (w 1860 r.) została wyizolowana z liści *Erythroxylon coca* przez Alberta Niemanna (2). Od tego momentu jej zastosowanie było coraz bardziej popularne, szczególnie dzięki wprowadzeniu na rynek przez firmy farmaceutyczne kokainy jako leku na gorączkę sienną oraz środka miejscowo znieczulającego. Kokaina, jako lokalny anestetyk, została użyta po raz pierwszy w 1884 roku przez amerykańskiego lekarza, Carla Kollera, podczas operacji oka.

Obok zastosowania w medycynie, kokaina stała się także popularnym środkiem rekreacyjnym. Nadużywana była głównie wśród przedstawicieli wyższych warstw społecznych. Na przykład, już w 1885 roku Zygmunt Freud polecał swoim pacjentkom kokainę jako środek pobudzający oraz lek łagodzący objawy zespołu odstawienia od morfiny. Kokaina stanowiła również składnik kilku produktów, tzw. „cudownych eliksirów”, które pojawiły się w sprzedaży w owym czasie. Korsykański farmaceuta Angelo Mariani opracował recepturę sporządzania nalewki winnej na liściach koki. Trunek ten, noszący nazwę *Vin Mariani*, był cenionym środkiem podnoszącym nastrój oraz poprawiającym samopoczucie. Zdobył on uznanie nie tylko w Europie, ale także w Stanach Zjednoczonych, gdzie John Pemberton, będący protestantem, opracował bezalkoholową wersję wina Mariani (protestantom nie wolno było spożywać alkoholu). Była to *Coca-cola*, w której alkohol zastąpiono ekstraktem z orzechów *Cola*. Nieświadomi konsumenci spożywali olbrzymie ilości tego napoju, co prowadziło do wystąpienia ogromnej liczby uzależnień. Na początku XX wieku, w 1903 roku, kiedy rozpoznano niebezpieczeństwo związane z nadużywaniem kokainy, zastąpiono ją w napoju *Coca-cola* dużą ilością kofeiny, która jest także środkiem psychostymulującym, jednak o wiele mniejszym potencjale uzależniającym (1). W 1914 r. kokaina została uznana oficjalnie za narkotyk – ustawa antynarkotykowa Harrisona (Harrison Anti-Narcotic Act).

Kokaina działa na wiele układów i narządów organizmu. Jest silnym środkiem psychostymulującym, który spożywany w małych dawkach powoduje uczucie wzmożonej energii i poprawę samopoczucia, zaś w większych – wzbudza stan euforii i silnego pobudzenia ruchowego, określanej potocznie jako *high*. Kokaina nasila czujność i koncentrację, wywiera efekt pobudzający na procesy metaboliczne, układ oddechowy i układ krążenia. Wpływa także na funkcje seksualne – potę-

guje orgazm oraz zwiększa prawdopodobieństwo zachowań perwersyjnych. Stosowanie wysokich dawek prowadzi do wystąpienia zachowań stereotypowych, niekontrolowanych odruchów oraz agresji. W przypadku chronicznego spożywania dużych dawek obserwuje się zaburzenia procesów myślenia i pamięci oraz zaburzenia psychotyczne o charakterze paranoidalnym, z wystąpieniem omamów wzrokowych i słuchowych (3, 4).

Głównym powikłaniem przy nadużywaniu kokainy jest uzależnienie psychiczne. Ponadto, wśród osób uzależnionych od kokainy często rozpoznaje się zaburzenia psychiczne, w tym paranoję (5). Inne działania niepożądane kokainy, wynikające z jej sympatykomimetycznych właściwości, dotyczą głównie układu krążenia, są to: zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie, niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego, a także rozwarstwienie aorty oraz udar niedokrwienny (4). Zgon może nastąpić zarówno w wyniku działania bezpośredniego kokainy, jak i w wyniku agresji i niekontrolowanych zachowań indukowanych jej nadużywaniem (6).

Do objawów odstawienia od kokainy zaliczamy natomiast: dysfориę, depresję, nużliwość, zaburzenia snu, podniecenie oraz uczucie bardzo silnego głodu (*craving*), któremu towarzyszą zaburzenia koncentracji oraz pamięci (6).

Kokainizm stanowi obecnie istotny problem społeczny. Według ostatnich danych na terenie Unii Europejskiej 0,5–6% osób dorosłych przyznaje się, że przynajmniej raz w życiu próbowali zażywać kokainę. W grupie wiekowej 15–34 lat wskaźnik ten jest wyższy i wynosi 5–13%. W Polsce zaś, od 1,5 do 2% osób w wieku 15–34 miało przynajmniej jednorazowy kontakt z kokainą (7).

Wpływ kokainy na neurotransmisję i system przekaźników wtórnych w ośrodkowym układzie nerwowym

Kokaina silnie wpływa na procesy neuroprzekaźnikowe w obrębie OUN. Jest silnym antagonistą zwrotnego (doneuronalnego) wychwytu monoamin. Wykazuje szczególnie wysokie powinowactwo do transportera dopaminowego (DAT, $K_i = 277$ nM), serotoninowego (SERT, $K_i = 217$ nM) oraz noradrenergicznego (NET, $K_i = 144$ nM) (6). W dużych stężeniach kokaina wiąże się z receptorami sigma (8), receptorami serotoninowymi typu 3 (5-HT₃) (9), z muskarynowymi receptorami układu cholinergicznego (typu M) (10). Wykazuje także powinowactwo do potencjałozależnych kanałów sodowych, z czym wiąże się jej działanie miejscowo znieczulające (11).

W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono w wielu laboratoriach badania mające na celu określenie roli i znaczenia poszczególnych układów neuroprzekaźnikowych w nagradzającym działaniu kokainy. Stwierdzono że, podczas długotrwałego instrumentalnego samopodawania dożylnego narkotyku przez szczury występuje podwyższony poziom dopaminy (DA) i serotoniny (5-HT) w strukturach unerwianych przez aksony dopaminergiczne, takich jak jądro półleżące przegrody (12) oraz część brzuszna gałki bladej (13). Projekcje dopaminergiczne (DA), biegnące

z okolicy brzusznej nakrywki do jądra półleżącego przegrody i kory czołowej, tworzą układ mezolimbiczno-korowy. Na obecnym etapie wiedzy wiadomo, że neurony dopaminergiczne układu mezolimbiczno-korowego odgrywają istotną rolę w subiektywnym odczuwaniu przyjemności i aktywacji motorycznej, stanowiąc istotny element układu nagrody (14). Środki uzależniające, w tym kokaina, nasilają uwalnianie DA w docelowych strukturach dla neuronów układu mezolimbiczno-korowego, zwłaszcza w jądrze półleżącym przegrody (15).

Okres biologicznego półtrwania kokainy wynosi ok. 5 minut. Kokaina metabolizowana jest w wyniku hydrolizy do dwóch estrów. Metabolitem wykrywanym w moczu jest benzoilokognina, powstająca w wyniku demetylacji kokainy. Metabolit ten można wykryć do pięciu dni od zażycia ostatniej dawki narkotyku, a u osób silnie uzależnionych benzoilokognina jest wydalana nawet do 10 dni po spożyciu kokainy.

1. Rola transporterów dla monoamin

Wykazano silną zależność między wysyceniem DAT przez kokainę a jej efektami euforycznymi u ludzi (16) oraz efektem nagradzającym u zwierząt (17, 18). U myszy całkowicie lub częściowo pozbawionych transportera dla dopaminy, a więc homozygotycznych DAT^{-/-} lub heterozygotycznych DAT^{+/-}, działanie nagradzające kokainy było wciąż zachowane w podstawowych modelach behawioralnych takich jak: instrumentalne samopodawanie oraz warunkowa preferencja miejsca, przy jednoczesnym stłumieniu działania kokainy na aktywność ruchową. Dalsze badania wykazały brak zmian w nagradzającym działaniu kokainy po eliminacji białek transporterów SERT lub NET. Stwierdzono nawet niespodziewany wzrost właściwości nagradzających kokainy (19–21). Za brakiem znaczenia blokady transporterów dla serotoniny i noradrenaliny w działaniu nagradzającym kokainy przemawiają też badania farmakologiczne. Stwierdzono bowiem, że inhibitory wychwytu zwrotnego 5-HT lub noradrenaliny (NA) nie wykazują potencjału uzależniającego i nie są aktywnie samopodawane przez zwierzęta, co dowodzi braku ich właściwości nagradzających i wzmacniających zachowanie (22, 23). Cechy nagradzające kokainy mogą być jednak wyeliminowane po jednoczesnym usunięciu obu transporterów: u myszy homozygotycznych (DAT^{-/-}, SERT^{-/-}) lub heterozygotycznych (DAT^{-/-}, SERT^{+/-}) (24). Podobnego efektu nie obserwowano u zwierząt pozbawionych białka DAT (homozygotycznych DAT^{-/-}), u których jednocześnie wyeliminowano transporter dla noradrenaliny – całkowicie (u homozygotycznych NET^{-/-}) lub częściowo (u heterozygotycznych NET^{+/-}) (22, 24).

Powyższe dane są niezwykle ciekawe, sugerują bowiem, że transporter dla serotoniny odgrywa szczególnie ważną i modulującą rolę w mechanizmie nagradzającego działania kokainy. Jeżeli pozostaje nienaruszony, działanie kokainy jest niezaburzone. Ponadto stwierdzono, że antagonistą transportera 5-HT, fluoksetyna, u myszy pozbawionych (w wyniku genetycznych modyfikacji) transportera dla dopaminy, wywołuje warunkową preferencję miejsca, podczas gdy u osobników szczepu „dzikiego” (a więc posiadających ten transporter) nie wykazuje właści-

wości nagradzających. Podobna sytuacja ma miejsce u zwierząt pozbawionych białka NET (22). Na podstawie tych doświadczeń przyjmuje się, że transportery dla DA i 5-HT biorą udział w działaniu nagradzającym (a więc uzależniającym) kokainy (*rewarding transporters*), natomiast transporter dla noradrenaliny związany jest z doznaniem awersyjnymi po podaniu kokainy (*aversive transporter*), takimi jak: lęk i wzmożone napięcie oraz niepokój (25).

2. Molekularne aspekty działania kokainy

Kokaina oddziałuje także na system wtórnych przekaźników komórkowych. Przewlekłe podawanie tego narkotyku zwiększa ilość cyklicznego adenozyminofosforanu (cAMP) w neuronach znajdujących się w jądrze półleżącym przegrody. Przypuszcza się także, że kokaina aktywuje układ czynnika transkrypcyjnego CREB (*cAMP response element-binding protein*) w tym regionie. Przekazanie sygnału wewnątrz komórki reguluje ekspresję genów w jądrze półleżącym przegrody, co prawdopodobnie prowadzi do trwałych, charakterystycznych dla uzależnienia, zmian w zachowaniu. Na przykład, w trakcie przewlekłego nadużywania kokainy obserwuje się jednoczesne obniżenie wrażliwości na własności nagradzające tego narkotyku oraz osłabienie aktywności układu nagrody (26). U podłoża powyższych zmian leży zwiększenie produkcji peptydu opioidowego – dynorfiny. Prowadzi do niej łańcuch reakcji zachodzący w komórce. Zwiększenie ilości cAMP, w wyniku długotrwałego nadużywania narkotyku, powoduje aktywację zależnej od cAMP kinazy białkowej A (PKA, *protein kinase A*), która bierze udział w powstawianiu czynnika transkrypcyjnego CREB. Następnie, czynnik transkrypcyjny CREB przyłącza się do regionu CRE (CREB, *response element*) w genie dla preprodynorfiny, regulując w ten sposób jego ekspresję. Powstała z preprodynorfiny dynorfina, wiążąc się z receptorami *kappa* dla peptydów opioidowych, powoduje zahamowanie uwalniania DA w okolicy brzusznej nakrywki i osłabienie aktywności układu nagrody. Szlak wtórnych przekaźników zależnych od cAMP jest tylko jednym z wielu wewnątrzkomórkowych dróg transdukcji sygnału, ulegających zmianie pod wpływem kokainy i innych substancji uzależniających (26).

Dowiedziano również, że jednorazowe podanie kokainy indukuje ekspresję c-Fos i innych białek z rodziny Fos w jądrze półleżącym przegrody i grzbietowym prążkowie (26). c-Fos jest białkiem wczesnej odpowiedzi komórkowej. Przewlekłe podawanie kokainy znacząco hamuje ekspresję białek z rodziny Fos, w tym białka c-Fos. Kolejne dawki narkotyku prowadzą natomiast do silnej akumulacji białek kompleksu czynnika transkrypcyjnego AP-1 (*activator protein*), które biorą aktywny udział w procesach transkrypcji. Białka AP-1 są dimerami, składającymi się z jednej cząsteczki białka z rodziny Fos oraz jednej cząsteczki białka z rodziny Jun (27). Dalsze badania wykazały, że białkiem odpowiedzialnym za długotrwałość kompleksu AP-1 jest zmodyfikowana izoforma białka DFosB, cechująca się niezwykle długim okresem półtrwania (28). W ostatnich latach udowodniono, że przewlekłe stosowanie większości środków uzależniających indukuje ekspresję białka DFosB w jądrze półleżącym przegrody (29, 30). Wykazano

również, że w odpowiedzi na zażywane narkotyki białko to bierze udział, za pośrednictwem zależnej od cyklin kinazy 5, w powstawaniu trwałych zmian morfologicznych neuronów w jądrze półleżącym przegrody (31).

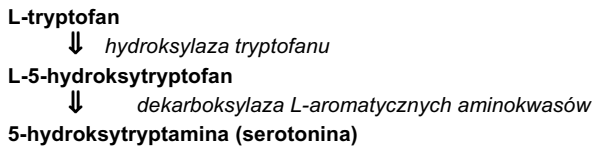
Neurotransmisja serotonergiczna w ośrodkowym układzie nerwowym

Serotonina jest jedną z najstarszych, w sensie ewolucyjnym, amin biogennych, a układ serotonergiczny u kręgowców charakteryzuje się dużym podobieństwem w zakresie budowy i funkcjonowania. Neurony serotonergiczne są jednymi z pierwszych neuroblastów, które różnicują się podczas rozwoju ontogenetycznego. Ich obecność wykazano, przy użyciu technik immunocytochemicznych, już w 12 dniu ciąży u szczura (32, 33).

Serotonina jest obecna w wielu komórkach oraz narządach organizmu. Jej zawartość w mózgu wynosi około 1–2% całej puli tej monoaminy w organizmie. Obecnie wiadomo, że nie istnieje taki region w mózgu, który nie otrzymywałby unerwienia serotonergicznego. Poza ośrodkowym układem nerwowym, 5-HT obecna jest w układzie pokarmowym oraz w płytkach krwi (6).

W ośrodkowym układzie nerwowym pełni ona rolę neuroprzekaźnika oraz czynnika neurotroficznego. Jest odpowiedzialna za przebieg wielu istotnych funkcji życiowych, m.in. za regulację nastroju, procesów emocjonalnych, poznawczych, cykl dobowy i sen. Bierze udział w wielu procesach odpowiedzialnych za zachowanie homeostazy organizmu takich jak: termoregulacja, metabolizm, procesy oddychania i krążenia oraz zachowania reprodukcyjne (34).

Synteza serotoniny zachodzi w ciałach neuronów serotonergicznych z prekursora L-tryptofanu w serii reakcji enzymatycznych, przy udziale hydroksylazy tryptofanu i dekarboksylazy L-aromatycznych aminokwasów (rys. 1). Uwolniona do szczeliny synaptycznej serotonina jest wychwytywana zwrótnie do neuronów przy udziale transportera 5-HT (SERT), występującego w błonie komórkowej aksonów, ciał komórkowych lub dendrytów neuronów serotonergicznych. Jest rozkładana do aldehydu, a następnie do kwasu 5-hydroksyindolooctowego przy udziale mitochondrialnego enzymu monoaminooksydazy typu A (34).



Rys. 1. Etapy syntezy 5-hydroksytryptaminy (serotoniny)

1. Anatomia układu serotonergicznego

Największe skupiska ciał komórek syntetyzujących 5-HT znajdują się w pniu mózgu. Tworzą one 9 jąder (B_1 – B_9) w obrębie środkowego obszaru istoty szarej śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego (część dogłowowa) (35, 36). Obec-

nie opisuje się najczęściej te grupy neuronów jako jądra szwu pośrodkowe (*median raphe nucleus, MRN*) i grzbietowe (*dorsal raphe nucleus, DRN*). Część neuronów 5-HT (grupa grzbietowa) znajduje się poza okolicą środkową (*raphe nuclei*) mózgu i zgrupowana jest w bocznych okolicach tworzących siatkowego, szczególnie w okolicy od grzbietowej do środkowej części wstęgi (37) oraz grzbietowo od jąder szwu mostu (33). Anatomicznie wyróżniają się następujące zgrupowania:

1. Ogonowe jądro linijne (*CLN – caudal linear nucleus*) to najbardziej grzbietowo usytuowana grupa neuronów serotonergicznym w okolicy środkowej śródmózgowia (*mesencephalic midline*). Neurony CLN unerwiają te same regiony oraz cechują się wspólnym pochodzeniem rozwojowym z neuronami z DRN.
2. Grzbietowe jądro szwu (*dorsal raphe nucleus*) jest największym skupiskiem neuronów 5-HT w pniu mózgu i zawiera ok. 50% neuronów serotonergicznym OUN u szczura i około 50–60% neuronów 5-HT u człowieka.
3. Pośrodkowe jądro szwu (*median raphe nucleus*) to drugie, co wielkości skupisko neuronów serotonergicznym w mózgu ssaków.
4. Region nadwstęgowy (*supralemniscal region*) – u szczurów komórki tej struktury należą do śródmózgowia, u ludzi zaś całkowicie położone są w obrębie mostu (38).

Niewielka liczba komórek zawierających 5-HT poprzez liczne zakończenia zstępujące i wstępujące unerwia rozległe obszary mózgu. Włókna wstępujące, wywodzące się głównie z jądra grzbietowego i pośrodkowego szwu (38), unerwiają praktycznie wszystkie regiony mózgu. W szczególności bogato unerwiony jest układ limbiczny (39, 40). Aksony biegnące z grzbietowego jądra szwu unerwiają prążkowie, jądra półleżące przegrody, ciała migdałowe, ciała kolankowate boczne i korę, z wyjątkiem okolicy węchowej, czołowej i zakrętu obręczy (39). Ponadto, część włókien z grzbietowego jądra szwu biegnie poza pęczkiem pośrodkowym przodomózgowia, tworząc szlak korowy, okołokomorowy i łukowaty w zależności od struktury docelowej: kory mózgu, substancji czarnej, substancji szarej okołokomorowej i ciał kolankowatych bocznych (39). Większość ośrodków przodomózgowia otrzymuje podwójne unerwienie – zarówno z pośrodkowego, jak i z grzbietowego jądra szwu, z wyjątkiem hipokampów (głównie unerwianych przez aksony z MRN) oraz kory nowej i prążkowie (unerwianej przez projekcje z DRN) (39, 41). Ponadto, do przodomózgowia dociera więcej włókien serotonergicznym z grzbietowego niż z pośrodkowego jądra szwu.

2. Receptory i transporter 5-HT

Serotonina wywiera działanie biologiczne za pośrednictwem swoich receptorów, których bogata różnorodność pod względem struktury, właściwości biochemicznych i farmakologicznych, odpowiada za różnorodność i szerokie spektrum działania tej monoaminy. Wyróżniamy siedem klas receptorów: od 5-HT₁ do 5-HT₇, spośród których opisano 16 podtypów. Większość receptorów układu serotonergicznym należy do rodziny receptorów metabotropowych, przekazujących informacje

za pośrednictwem białek regulacyjnych G. Jedynymi receptorami jonotropowymi jest klasa receptorów 5-HT₃ (5-HT_{3A} 5-HT_{3B} 5-HT_{3C}).

Układ serotonergiczny podlega samoregulacji za pośrednictwem autoreceptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}. Autoreceptory 5-HT_{1A} znajdują się na ciałach i dendrytach neuronów 5-HT, a obecność autoreceptorów 5-HT_{1B} wykazano na zakończeniach neuronów 5-HT. Potwierdzono także znaczenie receptorów 5-HT_{1D}, zlokalizowanych na ciałach, dendrytach i zakończeniach neuronów 5-HT, w regulacji uwalniania 5-HT w jądrach szwu. Prawdopodobnie funkcję autoreceptorów pełni również podtyp 5-HT_{1F}. Aktywność elektryczna neuronów 5-HT jest hamowana na skutek zjawiska hiperpolaryzacji błony komórkowej, występującego w wyniku działania serotoniny na autoreceptory znajdujące się na ciele i dendrytach neuronów 5-HT (42). W szczególności, hiperpolaryzacja błony komórkowej w wyniku pobudzenia presynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} jest wynikiem wejścia do komórki jonów K⁺ (43) oraz zmniejszenia wysokonapięciowego prądu wapniowego (44).

Innym sposobem samoregulacji aktywności przekąźnictwa serotonergicznego jest wychwyt zwrotny serotoniny. Serotonina w aktywny sposób jest wychwytywana ze szczeliny synaptycznej przez swoiste transportery serotoninowe, zlokalizowane w błonie presynaptycznej zakończenia nerwowego. Transport serotoniny związany jest z kotransportem jonów sodu i chloru do wnętrza komórki, natomiast transport jonu potasu na zewnątrz komórki towarzyszy powrotowi transportera do formy aktywnej. Cząsteczka serotoniny zostaje następnie wychwycona przez transportery pęcherzykowe i zmagazynowana w pęcherzykach synaptycznych wewnątrz neuronu (45, 46).

Rola serotoniny w nagradzających efektach działania kokainy

1. Modele laboratoryjne badające właściwości wzmacniające i nagradzające substancji uzależniających

Większość związków psychoaktywnych nadużywanych przez ludzi jest samopodawana przez zwierzęta. Instrumentalne samopodawanie dożylnie lub doustnie jest najczęściej stosowaną metodą badania pozytywnie wzmacniającego działania substancji uzależniających. Metoda ta, oparta na warunkowaniu instrumentalnym, polega na utrwaleniu odpowiedniej formy zachowania (np. jednorazowego bądź wielokrotnego zaglądnienia do otworu, naciskania dźwigni), prowadzącego do otrzymania wzmocnienia, w tym przypadku jest to narkotyk o silnych właściwościach nagradzających.

W modelu instrumentalnego dożylnego samopodawania narkotyku określona liczba zajrzeń do otworu „aktywnego” prowadzi do uruchomienia pompy infuzyjnej i dożylniej iniekcji porcji narkotyku. Liczba reakcji instrumentalnych potrzebnych do uzyskania nagrody to tzw. „współczynnik wzmocnienia”, który może być stały podczas trwania sesji (*fixed ratio*), np. 2, 4 lub 5, może się też zmieniać,

np. wzrastać o tę samą wartość (najczęściej o 1) po każdej kolejnej reakcji wzmocnienia (*progressive ratio*): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 itp. W schemacie tym zwierzę zmuszone jest wykonywać coraz większą pracę w celu otrzymania kolejnego wzmocnienia. Zazwyczaj zwierzęta osiągają pewien pułap odpowiedzi instrumentalnych (*breaking point*), którego nie mogą już przekroczyć – jego wartość jest pośrednim wskaźnikiem siły procesów motywacyjnych i poszukiwawczych. Ponadto, zastosowanie różnych schematów wzmocnienia pozwala lepiej zbadać „właściwości motywacyjne” narkotyku, w tym przypadku kokainy.

Do innych zwierzęcych modeli behawioralnych, wykorzystywanych w badaniach przedklinicznych właściwości wzmacniających i nagradzających substancji uzależniających, zaliczamy procedurę różnicowania bodźca (*drug discrimination*). Substancje uzależniające wywołują charakterystyczny dla siebie „subiektywny” stan psychofizyczny, który zwierzęta potrafią odróżnić od stanu wywołanego przez inny związek, naciskając na odpowiednią dźwignię. Zwierzęta z ograniczonym dobowym dostępem do pokarmu, w wyniku długotrwałego treningu są uczone naciskania jednej dźwigni po podaniu narkotyku oraz drugiej po podaniu soli fizjologicznej. Następnie zwierzę otrzymuje różne leki lub substancje farmakologiczne i ocenia ich sygnał, naciskając na odpowiednią dźwignię. Procedura ta umożliwia badanie neurobiologicznego podłoża „subiektywnych” stanów psychofizycznych, wywołanych przez substancje uzależniające.

Innym powszechnie używanym modelem jest procedura warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*), służąca do badania działania nagradzającego substancji uzależniających (badanie „lubienia”). Polega ona na kilkudniowym treningu, podczas którego jedna część pomieszczenia (np. zielona) jest kojarzona z narkotykiem, druga zaś (np. niebieska) z solą fizjologiczną. Następnie w dniu badania zwierzę, nie otrzymując żadnych substancji ani narkotyku, uzyskuje wolny dostęp do obu pomieszczeń. Czas spędzony w pomieszczeniu uprzednio skojarzonym z narkotykiem jest wskaźnikiem siły działania nagradzającego substancji uzależniającej u ludzi.

2. Rola układu 5-HT w mechanizmie wzmacniającym i nagradzającym kokainy: badania behawioralne

Jednym z przekąźników ośrodkowego układu nerwowego – który obok dopaminy pełni ważną rolę w efektach nagradzających kokainy – jest serotonina. Zaangażowana jest w wiele zjawisk fizjologicznych i procesów emocjonalnych, w tym w procesy związane z uzależnieniami. Znaczenie układu serotonergicznego dla procesów motywacyjnych i zachowań, związanych z działaniem wzmacniającym kokainy, nie zostało jednoznacznie wyjaśnione. Istniejące rozbieżności wynikają ze złożonego oddziaływania serotoniny poprzez liczne receptory. Związek układu serotonergicznego z nagradzającym działaniem kokainy jest więc bardzo złożony. Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały podwyższony poziom DA i 5-HT w jądrze półleżącym przegrody podczas samopodawania instrumentalnego kokainy, co sugeruje że efektem nagradzającym kokainy może towarzyszyć

równoczesny wzrost stężenia tych neuroprzebieżników w synapsie. Dane te nie są jednak wystarczające, aby stwierdzić, że DA i 5-HT są niezbędne dla ekspresji efektu kokainy (12).

Przeciwny kierunek zależności wskazują doświadczenia, w których wykazano, że osłabienie neurotransmisji serotonergicznej – w wyniku podania zwierzętom toksyny uszkadzającej neurony serotonergiczne: 5,7-dihydroksytryptaminy do przyśrodkowego pęczka przodomózgowia lub do ciała migdałowatego – zwiększa ich motywację do zdobycia narkotyku w modelu instrumentalnego samopodawania kokainy. Obserwuje się zwiększenie osiąganego przez zwierzę poziomu pułapu reakcji instrumentalnych (*breaking point*), wykonanych w celu otrzymania dawki narkotyku, kiedy współczynnik wzmocnienia stopniowo wzrasta (*progressive ratio*) (47). Ponadto, zahamowanie przebieżnictwa 5-HT w wyniku podania para-chlorofenylalaniny (pCPA – inhibitora hydroksylazy tryptofanowej), zwiększa motywację do zdobycia kokainy (47, 48). Z drugiej strony, nasilenie przebieżnictwa serotonergicznego, w wyniku zastosowania prekursora 5-HT L-tryptofanu w pokarmie lub podania inhibitora wychwytu zwrotnego 5-HT – fluoksetyny, osłabia samopodawanie kokainy (49, 50) oraz zmniejsza poziom osiąganego pułapu odpowiedzi instrumentalnych (*breaking point*) w modelu dożylnego samopodawania, w którym współczynnik wzmocnienia stopniowo wzrasta (procedura *progressive ratio*) (51).

Morrow i Roth (52) wykazali, że obniżenie poziomu serotoniny za pomocą 5,7-dihydroksytryptaminy w okolicy przyśrodkowej kory czołowej (o 75%) oraz w jądrze półleżącym przegrody (o 50%) prowadzi do zwiększonej odpowiedzi układu dopaminergicznego na stres w wyżej wymienionych obszarach mózgu. Czynnikiem stresowym było jednorazowe podanie kokainy. Wyniki te sugerują zmniejszenie wrażliwości receptorów dopaminergicznych u zwierząt z dysfunkcją przebieżnictwa 5-HT i wskazują na regulującą rolę 5-HT w wydzielaniu dopaminy. Biorąc pod uwagę znaczenie dopaminy w procesach motywacyjnych i zachowaniach poszukiwawczych narkotyku (53–55), można przypuszczać, że istnieje związek między uszkodzeniem układu serotonergicznego a osłabieniem motywacji i zachowań apetytywnych (poszukiwawczych).

3. Rola poszczególnych receptorów 5-HT we wzmacniającym i nagradzającym działaniu kokainy

W wielu badaniach przedklinicznych wykazano złożoną i niejednoznaczną rolę receptorów układu 5-HT w nagradzającym działaniu kokainy oraz w procesach związanych z głodem narkotykowym i nawrotem. I tak, receptorem zaangażowanym w procesy uzależnienia od kokainy jest receptor typu 1 (5-HT₁). Agoniści receptora podtypu 1A (5-HT_{1A}), np. buspiron i 8-OH DPAT, osłabiają samopodawanie kokainy (50). Z kolei antagonistą receptora 5-HT_{1A} – WAY 100635, blokuje wystąpienie pobudzenia lokomotorycznego po podaniu kokainy (56). Z drugiej strony, badania Nakamuro i wsp. wykazały osłabienie działania stymulującego kokainy w wyniku podania agonisty 5-HT_{1A} – osetotazonu, natomiast nasilenie tego efektu – po zastosowaniu antagonisty WAY 100635. Wzrost stężenia DA w korze

przedczołowej, w odpowiedzi na podanie kokainy, ulegał nasileniu po podaniu osetotazonu, nie zmieniał się natomiast po zastosowaniu antagonisty (57).

Rola receptora 5-HT_{1B} wydaje się być przeciwstawna. Uważa się, że receptory te odgrywają znaczącą rolę w przekazywaniu subiektywnych i nagradzających efektów działania psychostymulantów. Stwierdzono, że chroniczne podawanie kokainy prowadzi do 80% wzrostu ilości mRNA dla receptora w okolicy skorupy jądra półleżącego oraz w regionie grzbietowego prążkowie (58). Podanie agonistów 5-HT_{1B}, takich jak CP 94253 oraz RU 24969, zwiększa nagradzające efekty kokainy, co przejawia się zwiększeniem pułapu reakcji instrumentalnych samopodawania kokainy w procedurze wzrastającego współczynnika wzmocnienia (*progressive ratio*). W sytuacji podstawienia tych związków za narkotyki nie obserwuje się jednak utrzymywania reakcji instrumentalnej. Wskazuje to na brak istotnych właściwości nagradzających agonistów 5-HT_{1B} (59). Ponadto stwierdzono, że agonisci 5-HT_{1B} nasilają sygnał różnicujący kokainy i w pewnym stopniu naśladują jej sygnał „subiektywny”, podstawiając się częściowo za kokainę (60). Stymulacja tych receptorów ułatwia wystąpienie nagradzającego działania kokainy, nie ma natomiast wpływu na działanie wzmocniające nagrody naturalnej, jaką jest pokarm (59, 61). Badania funkcjonalne wykazały, że receptory te zlokalizowane są na zakończeniach aksonalnych neuronów GABAergicznym, biegnących z jądra półleżącego do okolicy brzusznej nakrywki. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1B}, w wyniku przyłączenia się 5-HT lub agonisty, powoduje zmniejszenie uwalnianie GABA, co odhamowuje aktywność neuronów dopaminergicznym w VTA i nasila efekty działania kokainy (62, 63). Receptory te uczestniczą również w indukcji c-fos w prążkowie po podaniu kokainy (64). Antagonista (częściowy agonista) 5-HT_{1B/1D}: GR 127935 nie wywiera wyraźnego wpływu na nagradzające właściwości kokainy, jedynie nieznacznie osłabia odpowiedź lokomotoryczną i ekspresję c-fos w prążkowie po podaniu tego narkotyku. Z drugiej strony, myszy pozbawione receptora 5-HT_{1B} wykazują podwyższoną odpowiedź ruchową po podaniu kokainy oraz zwiększoną motywację do samopodawania tego narkotyku (65). Ponadto, szybciej nabywają odruch instrumentalny samopodawania kokainy, są bardziej agresywne i spożywają większe ilości alkoholu w porównaniu ze szczepem „dzikim” (66). Warunkowa preferencja miejsca po podaniu kokainy jest jednak u tych zwierząt osłabiona (67). Niektórzy badacze (68) uważają, że receptory 5-HT_{1B} odgrywają znaczącą rolę w procesach związanych z podatnością na nabywanie odruchu samopodawania kokainy, inne mechanizmy natomiast są zaangażowane w utrzymanie samopodawania tego narkotyku. Rola tych receptorów w procesach związanych z uzależnieniem od kokainy nie jest jednak ostatecznie wyjaśniona. Dotychczas uzyskane dane nie przedstawiają jednolitego obrazu: pobudzenie receptorów 5-HT_{1B} prowadzi do podobnych efektów behawioralnych, jakie obserwuje się u zwierząt całkowicie pozbawionych tych receptorów, osłabia natomiast zachowania poszukiwawcze kokainy (patrz dalej).

Spośród innych receptorów serotonergicznym na szczególną uwagę zasługują receptory 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, które pełnią ważną rolę regulatorową w odniesieniu do

neurotransmisji dopaminergicznej (69) oraz biorą udział w behawioralnych skutkach działania kokainy (70, 71). Uważa się, że receptory te wywierają przeciwny wpływ na neurotransmisję DA i reakcje behawioralne po podaniu kokainy.

Receptory 5-HT_{2A} zlokalizowane są na zakończeniach postsynaptycznych i występują w dużej liczbie w korze, prążkowie i hipokampach. Na podstawie badań wydaje się, że są one głównie zaangażowane w regulację aktywności lokomotorycznej. Selektywna stymulacja receptorów 5-HT_{2A} w regionie VTA nasila pobudzenie ruchowe po podaniu kokainy. Podanie natomiast selektywnego agonisty tego receptora do skorupy jądra półleżącego przegrody (*NAcc shell*) nie wywiera takiego działania (72). Badania z użyciem techniki mikrodializy wykazały, że antagoniści receptorów 5-HT_{2A} zmniejszają wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody podczas elektrycznej stymulacji grzbietowego jądra szwu (69). Ponadto, antagoniści receptorów 5-HT_{2A} hamują pobudzenie ruchowe po podaniu kokainy [nieselektywny – ketanseryna (70); selektywny – M100907 (73)], osłabiają sygnał różnicujący (czyli zdolność subiektywnego odczuwania działania leku, określanego też jako sygnał interoceptywny) (73). Wybiórczy antagoniści receptora 5-HT_{2A} nie wpływają natomiast na samopodawanie kokainy (74, 75) czy pokokainowe obniżenie progu odczuwania bodźców nagradzających w modelu elektrycznego samodrażnienia określonych obszarów mózgu (*intracranial self-stimulation, ICSS*) (76).

Receptory 5-HT_{2C} wydają się odgrywać hamującą rolę w stosunku do mezolimbicznych szlaków dopaminergicznych (69, 77), co w szczególności wpływa na ekspresję aktywności lokomotorycznej po podaniu stymulantów. Selektywny antagonist receptoru 5-HT_{2C} – SB 242084 zwiększa pobudzające działanie kokainy, wyrażające się nasileniem odpowiedzi ruchowej na małe dawki tego narkotyku, zwiększeniem samopodawania tego narkotyku oraz podnosi poziom odpowiedzi instrumentalnych wzmocnianych kokainą (74). Antagonista SDZ SER-082 przesuwają w lewo krzywą dawkozależności w procedurze rozróżniania leku (78). Z kolei agoniści receptora 5-HT_{2C} (np. mCPP, meta-chlorofenylpiperazyna i RO 60-0175) (79, 80) zmniejszają samopodawanie instrumentalne kokainy. Ponadto, RO 60-0175 osłabia nagradzające działanie kokainy oraz hamuje nawrót wywołany kokainą (80). Podanie selektywnego agonisty 5-HT_{2C} do obszaru brzusznej nakrywki zmniejsza aktywność lokomotoryczną po kokainie oraz hamuje reakcję instrumentalną w modelu samopodawania kokainy (81). Związek ten hamuje również zachowanie wzmocniane nagrodą naturalną (pokarmem). Fakt ten może sugerować, że stymulacja receptorów 5-HT_{2C} może powodować niespecyficzne osłabienie zachowań motywacyjnych, związanych z różnego rodzaju wzmocnieniami.

Rola receptorów 5-HT_{2C} nie jest jednak jednoznaczna. Sugeruje się, że receptory te w jądrze półleżącym i korze przedczołowej (okolicach docelowych dopaminergicznych szlaków mezolimbicznych) mogą wywierać przeciwny wpływ na aktywność ruchową wywołaną kokainą (82, 83). Jest to prawdopodobnie związane z istnieniem w obszarze nakrywki brzusznej śródmózgowia – będącej miejscem wyjścia projekcji tworzących dopaminergiczny szlak mezolimbiczno-korowy – dwóch odrębnych populacji receptorów 5-HT_{2C}, które zlokalizowane są zarówno

na neuronach DA, jak i na neuronach GABAergicznym. Te ostatnie wywierają wpływ hamujący na aktywność neuronów dopaminergicznych, co prowadzi do osłabienia przekazywania DA w układzie mezolimbiczno-korowym (71). Za hamującą rolę tych receptorów w stosunku do przekazywania DA i za związanymi z tym zmianami behawioralnymi przemawiają zmiany w zachowaniu myszy pozbawionych receptora 5-HT_{2C}. Zwierzęta te wykazują zwiększoną eksplorację nowego środowiska i nasiloną odpowiedź lokomotoryczną po podaniu kokainy. W modelu instrumentalnego samopodawania narkotyku, w którym współczynnik wzmocnienia stale wzrasta (*progressive ratio*), myszy pozbawione receptora 5-HT_{2C} osiągają wyższy pułap odpowiedzi instrumentalnych oraz wykazują podwyższone stężenie DA w jądrze połączeniowym przegrody w odpowiedzi na kokainę (84). Poza modulacją przekazywania dopaminergicznego, blokada hamującego działania receptorów 5-HT_{2C} prowadzi do wystąpienia przewagi „stymulujących” receptorów 5-HT_{1B/2A}, które mogą być pobudzone przez krążącą serotoninę (85).

Rola innego podtypu receptorów 5-HT₂, receptora 5-HT_{2B}, nie wydaje się znacząca w procesach związanych z nagradzającym działaniem kokainy, m.in. wykazano, że jego selektywny antagonist (SB 215505) nie wpływa na aktywność lokomotoryczną po podaniu kokainy (74), ani na odróżnianie sygnału interoceptywnego kokainy (SB 204741) (78).

Jedyny jonotropowy receptor sertonergiczny – 5-HT₃ wydaje się odgrywać ograniczoną rolę w procesach leżących u podłoża uzależnienia od kokainy. Zastosowanie jego antagonisty, ondansetronu, hamuje samopodawanie instrumentalne tego narkotyku (86). Wskazywać to może na istotną rolę jonotropowych receptorów 5-HT w mechanizmie działania kokainy. Niestety, badania nad innym antagonistą – bermesetronem (MDL 72222) – nie potwierdziły zadowalająco wyników uzyskanych z użyciem ondansetronu. Związek ten w doświadczeniach przedklinicznych pozostawał bez wpływu na samopodawanie kokainy w procedurze *progressive ratio* (75). Receptor 5-HT₃ wydaje się odgrywać istotną rolę w procesach neuroadaptacji, zachodzących w odpowiedzi na spożycie narkotyku. Stwierdzono bowiem, wzrost ekspresji receptorów 5-HT₃ w mózdku, w wyniku jednorazowego lub przewlekłego podawania kokainy (87).

Serotonina a głód i nawrót nałogu

W przebiegu uzależnienia od substancji psychoaktywnych istotną rolę odgrywają procesy zachodzące w wyniku odstawienia narkotyku. Leżą one u podłoża dwóch podstawowych procesów: głodu narkotykowego oraz nawrotu. Istnieją modele behawioralne, modelujące powyższe procesy. Są to: wygaszanie i nawrót odruchu instrumentalnego w procedurze doustnego lub dożylnego samopodawania narkotyku. Procedura wygaszania (*extinction*) wcześniej wyuczonych odruchów odzwierciedla procesy motywacyjne związane z poszukiwaniem narkotyku oraz głód narkotyku. (Oprócz tego podczas sesji wygaszania mają miejsce procesy uczenia

się związane z nową sytuacją, jaką jest brak wzmacniania odruchu instrumentalnego.) Procedura nawrotu reakcji instrumentalnej (*reinstatement*) pod wpływem prezentacji bodźców warunkowych i bezwarunkowych modeluje zjawisko nawrotu (*relapse*) spożywania narkotyku, związane z ekspozycją na bodźce kontekstowe (warunkowe) lub sam narkotyk u osoby uzależnionej. Proces nawrotu związany jest również ściśle z głodem narkotykowym.

Po zaprzestaniu spożywania kokainy obserwuje się charakterystyczne objawy zespołu abstynencyjnego, takie jak: dysforia, depresja, zaburzenia snu, zmęczenie, którym towarzyszy silne pragnienie kontaktu z narkotykiem, czyli głód narkotykowy (*craving*). Powyższe zaburzenia, a w szczególności objawy depresji, wskazują na obecność dysfunkcji neurotransmisji serotoninerdycznej (6). Dane wynikające z doświadczeń na zwierzętach, a dotyczące roli układu serotoninerdycznego w procesach poszukiwania narkotyku i nawrotu zachowań konsumpcyjnych nie są jednoznaczne. U zwierząt podczas okresu abstynencji wykazano, przy użyciu techniki mikrodializy, obniżenie stężenia 5-HT w jądrze półleżącym, któremu towarzyszyło także zmniejszenie poziomu DA w tej strukturze. Miejscowe podanie 5-HT do jądra półleżącego normalizowało natomiast stężenie DA (88). Badania przedkliniczne wykazały proporcjonalną zależność między długością okresu instrumentalnego samopodawania kokainy a obniżeniem stężenia 5-HT w jądrze półleżącym przegrody w okresie odstawienia (89). Ogólnie rzecz biorąc uważa się, że obserwowane zmiany zachowania podczas okresu abstynencji, wśród których dominuje uczucie głodu narkotycznego, są wynikiem narastającego deficytu serotoniny i dopaminy (90). Wyzwolenie przez ponowny kontakt z narkotykiem zachowań poszukiwawczych (*drug seeking*) jest równoczesne ze zwiększeniem uwalniania DA i 5-HT w korze przedczołowej oraz w strukturach podkorowych, takich jak brzuszna i grzbietowa część prążkowiec (91).

Zarówno nasilenie, jak i osłabienie przebiegu 5-HT może hamować zachowania poszukiwawcze narkotyku. Liczne prace przedkliniczne wskazują na zmniejszenie zachowań poszukiwawczych w wyniku nasilenia przebiegu 5-HT po podaniu leków z grupy SSRI (np. fluoksetyny) lub fenfluraminy, powodującej uwalnianie 5-HT do szczeliny synaptycznej (92). Ponadto wykazano, że poszukiwanie narkotyku wywołane bodźcem bezwarunkowym jest hamowane w wyniku osłabienia neurotransmisji 5-HT po podaniu neurotoksyny, 5,7-dihydroksytryptaminy (5,7-DHT) (93). Zahamowanie zaś przebiegu 5-HT w wyniku podania parachlorofenylalaniny (pCPA), inhibitora hydroksylazy tryptofanowej, nasila nawrót zachowań poszukiwawczych pod wpływem prezentacji bodźców bezwarunkowych (podanie małej dawki kokainy) w instrumentalnym modelu samopodawania kokainy, osłabia natomiast zachowania poszukiwawcze w czasie nawrotu wywołanego bodźcami warunkowymi (kiedy kokaina nie jest prezentowana) (93, 94).

Innym ciekawym eksperymentem jest wykazanie zmniejszenia głodu kokainy, w odpowiedzi na bodźce kontekstowe, u osób uzależnionych po spożyciu diety beztryptofanowej. Dieta ta składająca się ze specjalnie dobranej mieszaniny aminokwasów, nie zawierających tryptofanu, prowadzi do obniżenia poziomu prekursora

5-HT we krwi i do spadku stężenia 5-HT w mózgu (95). Wyniki te dobitnie potwierdzają modulującą rolę układu serotonergicznego w mechanizmie głodu kokainy.

Rola receptorów 5-HT

Rola poszczególnych receptorów 5-HT w nawrocie zachowań poszukiwawczych pod wpływem prezentacji bodźców warunkowych i bezwarunkowych jest także bardzo złożona. Pośród wielu receptorów dla serotoniny na uwagę zasługują receptory grupy pierwszej, czyli podtypy 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} . Podanie antagonisty receptorów 5-HT_{1A} , związku o symbolu WAY 100635, hamuje zachowania poszukiwawcze wywołane bodźcem bezwarunkowym, nie wpływa natomiast na nawrót indukowany bodźcami warunkowymi (96). Z drugiej strony, nieselektywny agonista grupy 1 (receptorów $5\text{-HT}_{1B/1A}$), RU 24969, osłabia nawrót reakcji samopodawania kokainy w wyniku ekspozycji na bodźce warunkowe i bezwarunkowe. Działanie to jest eliminowane przez jednoczesne podanie antagonisty receptora $5\text{-HT}_{1B/1D}$, związku o symbolu GR 127935, co sugeruje, że pobudzenie receptora 5-HT_{1B} wywiera hamujący wpływ na procesy motywacyjne (97). Wykazano ponadto dwufazowe zmiany we wrażliwości receptorów 5-HT_{1B} w czasie trwania abstynencji. I tak, po 6 godzinach od ostatniego kontaktu z kokainą obserwowano osłabienie wrażliwości receptorów, wyrażające się zmniejszeniem pobudzenia ruchowego po podaniu agonisty RU 24969. Po 14 dniach trwania abstynencji wykazano, natomiast nasiloną aktywność ruchową w odpowiedzi na związek RU 24969, co wskazuje na wystąpienie stanu zwiększonej wrażliwości receptorów 5-HT_{1B} . Ponadto, podanie w 14 dniu abstynencji do jądra półleżącego przegrody agonisty 5-HT_{1B} – CP 93,129 powodowało wzrost stężenia DA w tym obszarze mózgu u zwierząt samopodających kokainę (98).

Receptory 5-HT_{2A} pełnią także istotną rolę w powstawaniu zachowań nakierowanych na kontakt z narkotykiem. Wykazano wzrost liczby receptorów 5-HT_{2A} w korze czołowej na skutek odstawienia kokainy, nawet po jednorazowym podaniu (99). Obserwuje się osłabienie nawrotu pod wpływem bodźca bezwarunkowego na skutek podania antagonistów receptora 5-HT_{2A} (74, 96, 100, 101). Na przykład selektywny antagonist receptoru 5-HT_{2A} – M100907 hamuje nawrót samopodawania narkotyku po ekspozycji na kokainę (74). Badania Filip (100), przy użyciu selektywnego antagonisty tego receptora, również potwierdziły jego znaczenie w mechanizmie nawrotów. Mechanizm, poprzez który receptory te regulują zachowania poszukiwawcze jest prawdopodobnie związany z modulacją transmisji dopaminergicznej. Uważa się, że uwalnianie DA w szlaku mezolimbicznym odgrywa istotną rolę w nawrocie zachowań poszukiwawczych w wyniku prezentacji bodźca bezwarunkowego, w tym wypadku kokainy (102). Wyniki badań z użyciem techniki mikrodializ wykazały, że receptory 5-HT_{2A} zaangażowane są w kontrolę transmisji DA w warunkach pobudzenia tego neuroprzekaźnictwa, na przykład na skutek stymulacji elektrycznej grzbietowego jądra szwu lub podania metamfetaminy (69, 72).

Rola innego receptora – 5-HT_{2C} w zachowaniach poszukiwawczych kokainy jest mniej jednoznaczna. Wykazano, że agoniści receptora 5-HT_{2C} (np. mCPP,

meta-chlorofenylpiperazyna i RO 60-0175) (79, 80), osłabiają objawy głodu narkotykowego. Agonista receptorów 5-HT_{2C} (RO 60-0175) hamuje nawrót wywołany kokainą (80). Część badań natomiast nie potwierdza udziału tych receptorów w procesach związanych z nawrotem. Selektywni antagoniści receptora 5-HT_{2C} nie mają bowiem wpływu na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy, wywołany prezentacją bodźców bezwarunkowych oraz warunkowych (96, 100). Fletcher opisuje przeciwstawny wpływ selektywnych antagonistów receptorów 5-HT_{2A} (M100907) i 5-HT_{2C} (SB242084) na nawrót odruchu instrumentalnego samopodawania kokainy po otrzymaniu przypominającej dawki narkotyku. I tak preparat M100907 osłabiał nawrót zachowań poszukiwawczych, natomiast SB 242084 nasilał przypominające działanie kokainy (74).

Ondansetron, antagonistą receptora 5-HT₃, jest także skuteczny w zapobieganiu nawrotom samopodawania kokainy przez szczury (103).

Serotonina a zjawisko sensytyzacji na działanie kokainy

Istotnym mechanizmem, mogącym mieć znaczenie w powstawaniu uzależnienia jest proces sensytyzacji, polegający na stopniowym narastaniu efektów wywołanych lekiem. Sensytyzacja pojawia się w wyniku wielokrotnego, przerywanego podawania leku. W modelach zwierzęcych wielokrotne podawanie kokainy powoduje narastanie w czasie odpowiedzi lokomotorycznej lub zachowań stereotypowych na tę samą dawkę narkotyku. Wyróżnia się dwie fazy sensytyzacji: nabywanie i ekspresję, które odzwierciedlają coraz silniejszy głód wywołany różnymi bodźcami warunkowymi i bezwarunkowymi, co prowadzi do eskalacji zachowań nakierowanych na zdobycie narkotyku. U ludzi sensytyzacja ma prawdopodobnie udział w nasilaniu zaburzeń psychicznych (np. psychoz paranoidalnych), które rozwijają się w trakcie długotrwałego nadużywania kokainy. Jedną z teorii tłumaczących zjawisko uzależnienia mówi o rozwijającej się „sensytyzacji zachęty”, polegającej na coraz silniejszym reagowaniu na bodźce pośrednio związane z narkotykiem. Proces „chcenia” (dostrzegania zachęty) prowadzi do nasilającego się przymusu zażywania substancji uzależniającej, pomimo jej słabnącego działania nagradzającego. Zachowanie to miałyby leżeć u podłoża rosnącej potrzeby kontaktu z narkotykiem i rozwoju uzależnienia (53).

Rola układu serotonergicznego w procesach odpowiedzialnych za rozwój sensytyzacji jest złożona. Badania przedkliniczne wykazały, że antagonistą receptora 5-HT_{1A}, – NAN 190, osłabia rozwój sensytyzacji na pobudzające aktywność lokomotoryczną działanie kokainy (104), zaś agonista receptora 5-HT_{1B} – CP 94253 nasila jej rozwój (105). Ponadto, jednorazowe podanie agonisty 5-HT_{1A} – osetozotanu, antagonisty 5-HT₂ – ritanseryny oraz azasetronu hamuje ekspresję już wytworzonej sensytyzacji behawioralnej (106). Bez wyraźnego wpływu na zjawisko sensytyzacji pozostaje antagonistą 5-HT_{1B/1D} (107). Z kolei antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, np. SR 46439B i ketanseryna (59, 60), jak też agonista receptora 5-HT_{2C}

(MK 212) (71) hamują jej rozwój. Antagonista receptora 5-HT₃ – ondansetron – blokuje rozwój oraz ekspresję już wytworzonej sensytyzacji pokokainowej (101). Obecnie jest on badany klinicznie jako potencjalny lek w terapii uzależnień (86). Podsumowując, można stwierdzić, że ośrodkowy układ 5-HT odgrywa istotną rolę w powstawaniu i ekspresji sensytyzacji, natomiast nie w jej podtrzymywaniu.

Kokaina a układ serotonergiczny – inne aspekty interakcji

Kokaina wpływa pobudzająco na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA), co powoduje uwolnienie kortykotropiny (kortykoliberyny, CRH) z podwzgórza oraz wzrost stężenia ACTH i kortykosteronu w surowicy krwi (108). Odpowiedni poziom kortykosteronu jest niezbędny podczas procesu nabywania odruchu instrumentalnego, a reakcja samopodawania kokainy nie pojawia się dopóki hormony osi HPA nie przekraczają poziomu krytycznego, niezbędnego dla działania nagradzającego narkotyku (109). Neurony serotonergiczne, wysyłając projekcje do jądra okołokomorowego podwzgórza, unerwiają komórki wydzielające hormon uwalniający kortykotropinę (110). Układ serotonergiczny pośredniczy w wydzielaniu pod wpływem kokainy hormonu adrenokortykotropowego (adrenokortykotropiny, ACTH) oraz kortykosteronu. Dysfunkcja układu 5-HT zaburza powyższe zależności, co może mieć znaczenie dla procesu nabywania i podtrzymywania odruchu samopodawania kokainy. Szczególną rolę odgrywają w tym procesie receptory 5-HT₂ i 5-HT_{2C}. Wykazano, że wzrost stężenia kortykosteronu i ACTH w surowicy krwi po podaniu kokainy (w dawce 2–15 mg/kg, *i.p.*) był zahamowany u szczurów z uszkodzonym układem serotonergicznym, w wyniku podania 5,7-dihydroksytryptaminy lub p-chlorofenyloalaniny (111). W ostatnim czasie wykazano także istotną rolę układu serotonergicznego w regulacji czynności jąder podstawy (prążkowie). Osłabienie przekąźnictwa 5-HT, indukowane podaniem p-chloroamfetaminy, hamowało ekspresję preprodynorfiny w macierzy prążkowie grzbietowego po podaniu kokainy. Obniżenie poziomu serotoniny u tych zwierząt prawdopodobnie prowadziło także do braku pobudzenia neuronów dopaminergicznych i zmniejszenia poziomu dopaminy pozakomórkowej w prążkowie (112).

Układ serotonergiczny pośredniczy ponadto w ekspresji kilku genów dla białek wczesnej odpowiedzi, takich jak białka z rodziny Fos oraz rodziny MKP (*MAP-kinase protein*). Zwiększona ekspresja genów tych białek ma miejsce po podaniu kokainy. Jednym z tych genów jest hVH-5 (*homologue of vaccinia virus H1 phosphatase gene, clone 5*). Długotrwałe zwiększanie ekspresji tego genu, szczególnie w okolicy jądra półleżącego przegrody, obserwowane po podaniu środków psychostymulujących, związane jest prawdopodobnie z działaniem nagradzającym substancji uzależniających (113). Thiriet (113) wykazała w swoich badaniach, że uszkodzenie układu serotonergicznego, spowodowane podaniem 5,7-dihydroksytryptaminy do jąder szwu, powodowało osłabienie ekspresji genu hVH-5 w jądrze półleżącym po podaniu kokainy. Z drugiej strony, podanie fluoksetyny

wywierało identyczny efekt jak podanie kokainy – zwiększało ekspresję genu hVH-5 w jądrze połączonej przegrody. Wyniki te wskazują na istotną rolę układu serotonergicznego w regulacji syntezy białek wczesnej odpowiedzi tkankowej w reakcji na środki psychostymulujące, co może mieć szczególne znaczenie w działaniu wzmacniającym substancji uzależniających (113).

Podsumowanie

Obecna wiedza na temat roli układu serotonergicznego w procesach związanych z uzależnieniem od kokainy pozwala przypuszczać, że zastosowanie leków wpływających na neuroprzebieżność 5-HT może rozszerzyć dotychczasową, wciąż mało skuteczną, strategię farmakoterapii uzależnienia od kokainy. A w szczególności może przynieść zadowalające efekty w leczeniu skutków odstawienia kokainy i zapobiegać nawrotom uzależnienia. Twierdzenie to stanowi jednocześnie przesłanie dla dalszych badań w tym kierunku.

Dotychczasowe dane wykazują, że antagoniści receptorów 5-HT_{2A} i/lub agoniści 5-HT_{2C} skutecznie osłabiają głód narkotykowy i związane z nim nawroty, wydłużając czas trwania abstynencji. Jak wynika z badań klinicznych agoniści 5-HT_{2C} mogą zmniejszyć ilość spożywanej kokainy u osób uzależnionych (114).

Z kolei badania przedkliniczne wykazały bardzo dużą skuteczność równoczesnego stosowania selektywnego inhibitora transportera dopaminy (RTI-336) oraz fluoksetyny lub citalopramu w hamowaniu samopodawania kokainy u małp typu Rhesus (115). Ponadto, prace badawcze z udziałem związku o nazwie PAL-287 (alfa-metylnaftyletylaminy), jednocześnie nasilającego przebieżność dopaminergiczną i serotonergiczną, potwierdziły powyższe obserwacje. Stwierdzono także zahamowanie samopodawania kokainy u małp Rhesus.

Dane te świadczą o bardzo istotnej roli układu 5-HT w modulowaniu właściwości wzmacniających tego narkotyku (116, 117).

Podziękowania

Autorka serdecznie dziękuje Profesorowi Wojciechowi Kostowskiemu za pomoc merytoryczną i cenne uwagi w opracowaniu tego artykułu.

PIŚMIENNICTWO

1. Vetulani J (2001) Drug addiction. Part I. Psychoactive substances in the past and presence. *Polish Journal of Pharmacology*, 53, 201–214.
2. Biscop J, Bachmann-Mennenga MB (2000) Local anesthetics from ester to isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 35 (5), 285–292.
3. Prahash A, Das G (1993) Cocaine and the nervous system. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy, and Toxicology*, 31, 575–581.
4. Fischman MW, Schuster CR, Resnekov L, Shick FE, Krasnegor NA, Fennell DX (1976) Cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine administration in humans. *Archives of General Psychiatry*, 33, 983–989.

5. McLellan AT, Woody GE, O'Brien C (1979) Development of psychiatric illness in drug abusers. Possible role of drug preference. *New England Journal of Medicine*, 301, 1310–1314.
6. Kaplan HI, Sadock BJ (1995) *Psychiatria kliniczna*, 1 wyd. Urban & Partner.
7. Sierosławski J, Bukowska B, Jabłoński P, Malczewski A, Marchel A, Palczak K (2003) *National Report 2003. Poland*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
8. Sharkey J, Glen KA, Wolfe S, Kuhar MJ (1988) Cocaine binding at sigma receptors. *European Journal of Pharmacology*, 149, 171–174.
9. Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB (1987) Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*, 330, 746–748.
10. Sharkey J, Ritz MC, Schenden J, Hanson RC, Kuhar MJ (1988) Cocaine inhibits muscarinic cholinergic receptors in the heart and brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246, 1048–1052.
11. Matthews JC, Collins A (1983) Interactions of cocaine and cocaine congeners with sodium channels. *Biochemistry and Pharmacology*, 32, 455–460.
12. Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1995) Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274, 1182–1191.
13. Sizemore GM, Co C, Smith JE (2000) Ventral pallidal extracellular fluid levels of dopamine, serotonin, gamma amino butyric acid, and glutamate during cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 150, 390–398.
14. Le Moal M, Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, 71, 155–234.
15. Di Chiara G, Imperato A (1988) Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 85, 5274–5278.
16. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE (1997) Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386, 827–830.
17. Speelman RD, Madras BK, Bergman J (1989) Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. II. Stimulant effects on schedule-controlled behavior. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 251, 142–149.
18. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ (1988) Cocaine self-administration appears to be mediated by dopamine uptake inhibition. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 12, 233–239.
19. Sora I, Wichems C, Takahashi N, Li XF, Zeng Z, Revay R, Lesch KP, Uhl GR (1998) Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine – and in serotonin-transporter knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 7699–7704.
20. Uhl GR, Hall FS, Sora I. (2002) Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Molecular Psychiatry*, 7 (1), 21–26.
21. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW, Wang YM, Caron MG (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neuroscience*, 3, 465–471.
22. Hall FS, Li XF, Sora I, Xu F, Caron M, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR (2002) Cocaine mechanisms: enhanced cocaine, fluoxetine and nisoxetine place preferences following monoamine transporter deletions. *Neuroscience*, 115, 153–161.
23. Tella SR (1995) Effects of monoamine reuptake inhibitors on cocaine self-administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 51, 687–692.
24. Sora I, Hall FS, Andrews AM, Itokawa M, Li XF, Wei HB, Wichems C, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knock-outs eliminate cocaine place preference. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 5300–5305.

25. Filip M, Frankowska M, Zaniewska M, Gołda A, Przegaliński E (2005) The serotonergic system and its role in cocaine addiction. *Pharmacological Reports*, 57, 685–700.
26. Nestler EJ (2004) Historical reviews: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25 (4), 210–220.
27. Nye HE, Hope BT, Kelz MB, Iadarola M, Nestler EJ (1995) Pharmacological studies of the regulation of chronic Fos-related antigen induction by cocaine in the striatum and nucleus accumbens. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Dec, 275 (3), 1671–1680.
28. Hope BT, Nye HE, Kelz MB, Self DW, Iadarola MJ, Nakabeppu Y, Duman RS, Nestler EJ (1994) Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron*, 13, 1235–1244.
29. Nye HE, Nestler EJ (1996) Induction of chronic Fos-related antigens in rat brain by chronic morphine administration. *Molecular Pharmacology*, 49, 636–645.
30. Pich EM, Pagliusi SR, Tessari M, Talabot-Ayer D, Hooft van Huijsduijn R, Chiamulera C (1997) Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 275, 83–86.
31. Norrholm SD, Bibb JA, Nestler EJ, Ouimet CC, Taylor JR, Greengard P (2003) Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. *Neuroscience*, 116, 19–22.
32. Lidov HG, Molliver ME (1982) An immunohistochemical study of serotonin neuron development in the rat: ascending pathways and terminal fields. *Brain Research Bulletin*, 8 (4), 389–430.
33. Lidov HG, Molliver ME (1982) Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Research Bulletin*, 9 (1–6), 559–604.
34. Whitaker-Azmitia PM (1999) The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology*, 21 (2 Suppl), 2S–8S.
35. Decarries L, Beaudet A, Watkins KC (1975) Serotonin nerve terminals in adult rat neocortex. *Brain Research*, 100, 563–588.
36. Abrams JK, Johnson PL, Hollis JH, Lowry CA (2004) Anatomic and functional topography of the dorsal raphe nucleus. *Annals of the New York Academy of Science*, 1018, 46–57.
37. Baker KG, Halliday GM, Halasz P, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG, Törk I (1991) Cytoarchitecture of serotonin-synthesizing neurons in the pontine tegmentum of the human brain. *Synapse*, 7 (4), 301–320.
38. Smythies J (2005) Section V. Serotonin system. *International Review of Neurobiology*, 64, 217–268.
39. Azmitia EC, Segal M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 179 (3), 641–67.
40. Steinbusch HW (1981) Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*, 6 (4), 557–618.
41. Steinbusch HW, Nieuwenhuys R (1981) Localization of serotonin-like immunoreactivity in the central nervous system and pituitary of the rat, with special references to the innervation of the hypothalamus. *Advances in Experimental Medicine, and Biology*, 133, 7–35.
42. Blier P, de Montigny C (1987) Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse*, 1 (5), 470–480.
43. Yoshimura M, Higashi H (1985) 5-Hydroxytryptamine mediates inhibitory postsynaptic potentials in rat dorsal raphe neurons. *Neuroscience Letters*, 53 (1), 69–74.
44. Penington NJ, Fox AP (1994) Effects of LSD on Ca⁺⁺ currents in central 5-HT-containing neurons: 5-HT_{1A} receptors may play a role in hallucinogenesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 269 (3), 1160–1165.
45. Keyes SR, Rudnick G (1982) Coupling of transmembrane proton gradients to platelet serotonin transport. *Journal of Biological Chemistry*, 257 (3), 1172–1176.
46. Humphreys CJ, Beidler D, Rudnick G (1991) Substrate and inhibitor binding and translocation by the platelet plasma membrane serotonin transporter. *Biochemical Society Transactions*, 19 (1), 95–98.

47. Loh EA, Roberts DCS (1990) Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology*, 101, 262–266.
48. Roberts DC, Loh EA, Baker GB, Vickers G (1994) Lesion of central serotonin systems affect responding on a progressive ratio schedule reinforced either by intravenous cocaine or by food. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 49, 177–182.
49. Carroll ME, Lac ST, Ascencia M, Kragh R (1990) Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 35, 237–244.
50. Peltier R, Schenk S (1993) Effects of serotonergic manipulations on cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 110, 390–394.
51. Richardson NR, Roberts DCS (1991) Fluoxetine pretreatment reduces breaking points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine self-administration in the rat. *Life Sciences*, 49, 833–840.
52. Morrow BA, Roth RH (1996) Serotonergic lesions alter cocaine-induced locomotor behavior and stress-activation of the mesocorticolimbic dopamine system. *Synapse*, 23 (3), 174–181.
53. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive sensitisation theory of addiction. *Brain Research Review*, 18, 274–291.
54. Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research*, 137 (1–2), 75–114.
55. Koob GF, LeMoal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97–129.
56. Carey RJ, DePalma G, Damianopoulos E, Shanahan A, Muller CP, Huston JP (2005) Evidence that the 5-HT_{1A} autoreceptor is an important pharmacological target for the modulation of cocaine behavioral stimulant effects. *Brain Research*, 1034, 162–171.
57. Nakamura S, Ago Y, Hayashi A, Itoh S, Kakuda M, Hashimoto H, Baba A, Matsuda T (2006) Modification of cocaine-induced behavioral and neurochemical effects by serotonin 1A receptor agonist/antagonist in mice. *Synapse*, 60 (7), 479–484.
58. Hoplight BJ, Vincow ES, Neumaier JF (2007) Cocaine increases 5-HT1B mRNA in rat nucleus accumbens shell neurons. *Neuropharmacology*, 52, 444–449.
59. Parsons LH, Weiss F, Koob GF (1998) Serotonin 1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *Journal of Neuroscience*, 18 (23), 10078–10089.
60. Callahan PM, Cunningham KA (1995) Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT1B and 5-HT2C receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274 (3), 1414–1424.
61. Przegalinski E, Golda A, Frankowska M, Zaniewska M, Filip M (2007) Effects of serotonin 5-HT(1B) receptor ligands on the cocaine and food-maintained self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 559 (2–3), 165–172.
62. O'Dell LE, Parsons LH (2004) Serotonin 1B receptors in the ventral tegmental area modulate cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, 711–719.
63. Cameron DL, Williams JT (1994) Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *Journal of Neuroscience*, 14 (11 Pt 1), 6763–6767.
64. Lucas JJ, Segu L, Hen R (1997) 5-Hydroxytryptamine1B receptors modulate the effect of cocaine on c-fos expression: converging evidence using 5-hydroxytryptamine1B knockout mice and the 5-hydroxytryptamine1B/1D antagonist GR127935. *Molecular Pharmacology*, 51 (5), 755–763.
65. Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nestler EJ, Hen R (1998) Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature*, 393 (6681), 175–178.
66. Brenner D, Hen R (1997) Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of New York Academy of Science*, 836, 81–105.
67. Belzung C, Scearce-Levie K, Barreau S, Hen R (2000) Absence of cocaine-induced place conditioning in serotonin 1B knock-out mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour*, 66, 221–225.

68. Rocha BA, Ator R, Emmett-Oglesby MW, Hen R (1997) Intravenous cocaine self-administration in mice lacking 5-HT_{1B} receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 57 (3), 407–412.
69. De Deurwaerdere P, Spampinato U (1999) Role of serotonin 2A and serotonin 2C receptor subtypes in the control of accumbal and striatal dopamine release elicited in vivo by dorsal raphe nucleus electrical stimulation. *Journal of Neurochemistry*, 73, 1033–1042.
70. Filip M, Nowak E, Papla I (2001) On the role of serotonin _{2A/2C} receptors in the sensitization to cocaine. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 52, 471–481.
71. Filip M, Bubar MJ, Cunningham KA (2004) Contribution of serotonin 5-HT₂ receptor subtypes to the hyperlocomotor effects of cocaine: acute and chronic pharmacological analyses. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306, 734–743.
72. McMahon LR, Filip M, Cunningham KA (2001) Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Journal of Neuroscience*, 21, 7781–7787.
73. McMahon LR, Cunningham KA (2001) Antagonism of 5-hydroxytryptamine _{2A} receptors attenuates the behavioral effects of cocaine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 357–363.
74. Fletcher PJ, Grottick AJ, Higgins GA (2002) Differential effects of the 5-HT(2A) receptor antagonist M100907 and the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on cocaine-induced locomotor activity, cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement of responding. *Neuropsychopharmacology*, 27 (4), 576–586.
75. Lacosta S, Roberts DC (1993) MDL 72222, ketanserin and methysergide pretreatments fail to alter breaking points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 44, 161–165.
76. Frank RA, Tsibulsky V, Grocki S, Dashevsky B, Kehne JH, Schmidt CJ, Sorensen SM (1995) Mixed D₂/5-HT_{2A} antagonism of amphetamine-induced facilitation of brain stimulation reward. *Pharmacology Biochemistry, and Behavior*, 52 (4), 799–804.
77. Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, Newman-Tancredi A, Adhumeau-Auclair A, Nicolas JP, Cistarelli L, Melon C, Millan MJ (2000) Serotonin (2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse*, 36 (3), 205–221.
78. Filip M, Bubar MJ, Cunningham KA (2006) Contribution of serotonin (5-HT) 5-HT₂ receptor subtypes to the discriminative stimulus effects of cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 183 (4), 482–489.
79. Buydens-Branchey L, Branchey M, Fergeson P, Hudson J, McKernin C (1997) The meta-chlorophenylpiperazine challenge test in cocaine addicts: hormonal and psychological responses. *Biological Psychiatry*, 41, 1071–1108.
80. Grottick AJ, Fletcher PJ, Higgins GA (2000) Studies to investigate the role of 5-HT_{2C} receptors on cocaine- and food-maintained behavior. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 295, 1183–1191.
81. Fletcher PJ, Chintoh AF, Sinyard J, Higgins GA (2004) Injection of the 5-HT_{2C} receptor agonist RO60-0175 into the central tegmental area reduces cocaine-induced locomotor activity and cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 29, 308–318.
82. Filip M, Cunningham KA (2002) Serotonin 5-HT_{2C} receptors in nucleus accumbens regulate expression of the hyperlocomotive and discriminative stimulus effects of cocaine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour*, 71, 745–756.
83. Filip M, Cunningham KA (2003) Hyperlocomotive and discriminative stimulus effects of cocaine are under the control of serotonin (2C) (5-HT(2C)) receptors in rat prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306 (2), 734–743.
84. Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE i wsp. (2002) Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *Journal of Neuroscience*, 22, 10039–10045.

85. Fletcher PJ, Sinyard J, Higgins GA (2006) The effects of the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on locomotor activity induced by selective, or mixed, indirect serotonergic and dopaminergic agonists. *Psychopharmacology*, 187 (4), 515–525.
86. Davidson C, Lazarus C, Lee TH, Ellinwood EH (2004) Ondansetron, given during the acute cocaine withdrawal, attenuates oral cocaine self-administration. *European Journal of Pharmacology*, 503 (1–3), 99–102.
87. Arpin-Bott MP, Dietrich JB, Dirrig-Grosch S, Aunis D, Zwiller J (2006) Induction by cocaine of the serotonergic 5-HT₃ receptor in rat cerebellum. *Annals of New York Academy of Science*, 1074, 382–389.
88. Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1999) RU 24969, a 5-HT_{1B/1A} receptor agonist, potentiates cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse*, 32 (2), 132–135.
89. Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1995) Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274 (3), 1182–1191.
90. Dworkin SI, Co C, Smith JE (1995) Rat brain neurotransmitter turnover rates altered during withdrawal from chronic cocaine administration. *Brain Research*, 682, 116–126.
91. Bradberry CW, Rubino SR (2004) Phasic alterations in dopamine and serotonin release in striatum and prefrontal cortex in response to cocaine predictive cues in behaving rhesus macaques. *Neuropsychopharmacology*, 29, 676–685.
92. Burmeister JJ, Lungren EM, Neisewander JL (2003) Effects of fluoxetine and d-fenfluramine on cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 168, 146–154.
93. Tran-Nguyen LT, Bellow JG, Grote KA, Neisewander JL (2001) Serotonin depletion attenuates cocaine seeking but enhances sucrose seeking and the effects of cocaine priming on reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 157, 340–348.
94. Tran-Nguyen LT, Baker DA, Grote KA, Solano J, Neisewander JL (1999) Serotonin depletion attenuates cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 146, 60–66.
95. Satel SL, Krystal JH, Delgado PL, Kosten TR, Charney DS (1995) Tryptophan depletion and attenuation of cue-induced craving for cocaine. *American Journal of Psychiatry*, 152, 778–783.
96. Burmeister JJ, Lungren EM, Kirschner KF, Neisewander JL (2004) Differential role of 5-HT receptor subtypes in cue and cocaine reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 4, 660–668.
97. Acosta JI, Boynton FA, Kirschner KF, Neisewander JL (2005) Stimulation of 5-HT_{1B} receptors decreases cocaine- and sucrose-seeking behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 80, 297–307.
98. O'Dell LE, Manzardo AM, Polis I, Stouffer DG, Parsons LH (2006) Biphasic alterations in serotonin-1B (5-HT_{1B}) receptor function during abstinence from extended cocaine self-administration. *Journal of Neurochemistry*, 99 (5), 1363–1376.
99. Carrasco GA, Battaglia G (2007) Withdrawal from a single exposure to cocaine increases 5-HT_{2A} receptor and G protein function. *Neuroreport*, 18 (1), 51–55.
100. Filip M (2005) Role of serotonin (5-HT)₂ receptors in cocaine self-administration and seeking behavior in rats. *Pharmacological Reports*, 57, 35–46.
101. Schenk S (2000) Effects of the serotonin 5-HT(2) antagonist, ritanserin, and the serotonin 5-HT(1A) antagonist, WAY 100635, on cocaine-seeking. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 54, 1–42.
102. Weissenborn R, Deroche V, Koob GF, Weiss F (1996) Effects of dopamine agonists and antagonists on cocaine-induced operant responding for a cocaine-associated stimulus. *Psychopharmacology*, 126, 311–322.
103. Davidson C, Lee TH, Xiong Z, Ellinwood EH (2002) Ondansetron given in the acute withdrawal from a repeated cocaine sensitization dosing regimen reverses the expression of sensitization and inhibits self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 27 (4), 542–553.

104. King GR, Joyner C, Lee TH, Ellinwood EH Jr (1993) Withdrawal from continuous or intermittent cocaine effects of NAN-190 on cocaine-induced locomotion. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour*, 44, 253–262.
105. Przegaliński E, Filip M, Papla I, Siwanowicz J (2001) Effects of serotonin (5-HT) 1B receptor ligands on cocaine sensitization in rats. *Behavioural Pharmacology*, 12, 109–116.
106. Ago Y, Nakamura S, Hayashi A, Itoh S, Baba A, Matsuda T (2006) Effects of osetozotan, ritanserin and azasetron on cocaine-induced behavioral sensitization in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 85, 198–205.
107. Przegaliński E, Filip M, Papla I, Siwanowicz J (2001) Effect of serotonin (5-HT)1B receptor ligands on cocaine sensitization in rats. *Behavioural Pharmacology*, 12 (2), 109–116.
108. Moldow RL, Fischman AJ (1987) Cocaine induced secretion of ACTH, b-endorphin, and corticosterone. *Peptides*, 456, 819–822.
109. Goeders NE (2002) The HPA axis and cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (1–2), 13–33.
110. Liposits Z, Phelix C, Paull WK (1987) Synaptic interaction of serotonergic anons and corticotropin releasing factor (CRF) synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Histochemistry*, 86, 541–549.
111. Levy AD, Li Q, Kerr JE, Rittenhouse PA, Milonas G, Cabrera TM, Battaglia G, Alvarez Sanz MC, Van de Kar LD (1991) Cocaine-induced elevation of plasma adrenocorticotropin hormone and corticosterone is mediated by serotonergic neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259 (2), 495–500.
112. Horner KA, Adams DH, Hanson GR, Keefe KA (2005) Blockade of stymulant-induced preprodynorphin mRNA expression in the striatal matrix by serotonin depletion. *Neuroscience*, 131, 67–77.
113. Thiriet N, Humblot N, Burgun C, Aunis D, Zwiller J (1998) Cocaine and fluoxetine induce the expresion of the hVH-5 gene encoding a MAP kinase phosphatase. *Molecular Brain Research*, 62, 150–157.
114. Bubar MJ, Cunningham KA (2006) Serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors as potential targets for modulation of psychostimulant use and dependence. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6 (18), 1971–1985.
115. Howell LL, Carroll FI, Votaw JR, Goodman MM, Kimmel HL (2007) Effects of combined dopamine and serotonin transporter inhibitors on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320 (2), 757–765.
116. Rothman RB, Baumann MH (2006) Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6 (17), 1845–1859.
117. Rothman RB, Blough BE, Baumann MH (2006) Dual dopamine-5-HT releasers: potential treatment agents for cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27 (12), 612–618.

Adres do korespondencji

Paulina Rok-Bujko

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. (022) 4582 624

e-mail: paulinarok@yahoo.com

otrzymano 4.02.07

przyjęto do druku 18.04.07