

Praca oryginalna
Original paper

MAŁGORZATA FRANKOWSKA, MAŁGORZATA FILIP, EDMUND PRZEGALIŃSKI

**Poszukiwanie skutecznej terapii uzależnienia od kokainy
– zmiany behawioralnych efektów kokainy przez modulację
transmisji dopaminergicznej i GABA-ergicznej**

*In the search of effective therapy of cocaine dependance
– modulation of dopaminergic and GABAergic neurotransmission influences
behavioral effects of cocaine*

Zakład Farmakologii Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

STRESZCZENIE

Uzależnienie od kokainy jest dużym problemem społecznym i medycznym. Właściwości euforyzujące tego środka psychostymulującego, którego mechanizm działania związany jest z aktywacją układu dopaminergicznego, prowadzą do uzależnienia psychicznego, czyli do przymusu jego przyjmowania. Aktualnie wiele badań koncentruje się na poszukiwaniu neurobiologicznych podstaw uzależnienia kokainowego i poszukiwaniu farmakologicznych metod jego leczenia.

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach stosowane są różne modele i metody badania tego uzależnienia: aktywność lokomotoryczna, sensytyzacja (nasilenie efektów kokainy po jej wielokrotnym przerywanym podawaniu; model wykorzystywany w badaniach głodu narkotykowego), samopodawanie kokainy (model pozwalający na ocenę poszczególnych elementów uzależnienia – inicjacja, podtrzymywanie, nawrót), warunkowa preferencja miejsca (model służący do oceny właściwości nagradzających kokainy) i model dyskryminacji (pozwalający na ocenę interoceptywnego bodźca indukowanego kokainą).

W badaniach własnych, w których posługiwano się powyższymi modelami i w których badano rolę układu dopaminergicznego i GABA-ergicznego w uzależnieniu kokainowym, stwierdzono, że występująca endogennie 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina (1-MeTIQ; związek o właściwościach przeciwdopaminowych) osłabia działanie nagradzające kokainy, zapobiega nawrotom i hamuje jej efekty rozróżniające. Wykazano również, że leki aktywujące układ GABA-ergiczny (gabapentyna – związek uwalniający GABA; wigabatryna – inhibitor transaminazy GABA) osłabiają nabywanie lub ekspresję sensytyzacji kokainowej oraz właściwości nagradzające kokainy.

Powyższe wyniki wskazują na celowość zastosowania 1-MeTIQ oraz leków nasilających transmisję GABA-ergiczną w leczeniu uzależnienia kokainowego.

SUMMARY

Cocaine dependence makes a big social and medical problem. Cocaine possesses euphoriant properties connected mostly with dopaminergic activation which lead to psychic addiction and to compulsive administration of the drug. Currently, many research focus on the neurobiological basis of cocaine dependence and on pharmacological methods of its treatment.

In experimental animal studies of cocaine dependence, various models and methods are used – locomotor activity, sensitization, self-administration of cocaine, place preference, and discrimination model.

In own studies we have found that the endogenous 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (1-MeTIQ, a compound having antidopaminergic properties) reduces rewarding action of cocaine and also prevents relapses of its use. We also demonstrated that drugs activating GABA-ergic system reduce expression of cocaine sensitization and rewarding properties of cocaine.

The results obtained point to a purposefulness of using 1-MeTIQ and drugs activating the GABA-ergic system in the treatment of cocaine dependence.

Słowa kluczowe: kokaina, uzależnienie, układ dopaminergiczny, układ gaba-ergiczny, 1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina

Key words: cocaine, dependence, dopaminergic system, GABA-ergic system, 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

WPROWADZENIE

Nadużywanie kokainy staje się ostatnio poważnym problemem medycznym i społecznym także i w Polsce (Sierowski i wsp., 2003). Powodem, dla którego ludzie sięgają po kokainę, są jej właściwości euforyzujące, które prowadzą do uzależnienia psychicznego, czyli do przymusu jej przyjmowania (Vetulani, 2001). Duży potencjał uzależniająco kokainy skłania do poszukiwania skutecznych i szybkich metod leczenia uzależnienia; wiele badań naukowych koncentruje się także na wyjaśnianiu neurobiologicznych podstaw jego powstawania (Klein, 1998; Meyer, 1992; Vetulani, 2001).

W laboratoriach badawczych wykorzystywane są różne zwierzęce modele doświadczalne, służące do badań uzależnienia od kokainy. I tak, kokaina podawana w stosunkowo niskich dawkach wywołuje wzrost aktywności lokomotorycznej u gryzoni (McCreary i Mardsen, 1993). Co więcej, efekt lokomotoryczny kokainy ulega *tolerancji* (osłabieniu) w wyniku ciągłej (nieprzerwanej) ekspozycji na tę substancję (King i wsp., 1992) lub *sensytyzacji* (nasileniu) pod wpływem jej wielokrotnych, przerywanych podań (Kalivas i wsp., 1993; King i wsp., 1992). U ludzi sensytyzacja ujawnia się w postaci psychoz paranoidalnych podczas nawrotu nadużywania kokainy, podobnych do tych, jakie towarzyszą schizofrenii (Kalivas i wsp., 1993). Sensytyzacja jest też często wykorzystywana w badaniach nad mechanizmem głodu narkotykowego (*craving*), ponieważ przyjmuje się, że w wyniku wielokrotnych, przerywanych podań kokainy dochodzi do zmian neuroadaptacyjnych będących podłożem „stanu” poszukiwawczego kokainy i nawrotów do nałogu (Johanson i Fishman, 1989; Kalivas i wsp., 1993; Robinson i Berridge, 1993).

Kokaina wywołuje też tzw. dodatnie wzmocnienie w modelach zachowań instrumentalnych, np. może być samopodawana (Loh i Roberts, 1990; Roberts i wsp., 1994). Samopodawanie (*self-administration*) umożliwia badanie zasadniczych elementów uzależnienia, tj. spontanicznej inicjacji, podtrzymywania oraz nawrotu do nadużywania substancji uzależniających (de Wit i Stewart, 1981; Drummond i wsp., 1995; Fuchs i wsp., 1998; Markou i wsp., 1993); jest zatem najlepszą symulacją zjawiska nadużywania związków przez ludzi. W modelu tym, który opiera się na reakcjach instrumentalnych, ulegających pozytywnemu wzmocnieniu, nagradzana jest reakcja zwierzęcia (np. naciskanie na dźwignię) prowadząca do uzyskania porcji narkotyku (drogą dożylną). Intensywność uzależnienia jest łatwo kwantyfikowana przez pomiar liczby otrzymanych iniekcji kokainy i często-

ściwości wykonywania reakcji potrzebnej do uzyskania kokainy. Model samopodawania jest też użyteczną procedurą badawczą do oceny głodu narkotykowego u zwierząt (de Wit i Stewart, 1981; Fuchs i wsp., 1998; Markou i wsp., 1993). Po fazie nabywania reakcji samopobierania kokainy, zwierzęta poddaje się procedurze wygaszania reakcji (w wyniku zamiany kokainy na sól fizjologiczną następuje redukcja częstotliwości naciskania dźwigni kojarzonej z dożylnymi iniekcjami kokainy). Jednak po długim okresie abstynencji wyuczona reakcja (naciskanie na dźwignię) może zostać przywrócona przez bodziec bezwarunkowy, czyli dawkę kokainy powodującą nawrót zachowania poszukiwawczego („*cocaine priming*”) lub przez bodziec warunkowy (np. światło i dźwięk) kojarzony z dożylnymi iniekcjami kokainy w czasie fazy nabywania.

Nagradzające właściwości kokainy (ale także i głód narkotykowy wywołany bodźcem warunkowym) można badać również w modelu warunkowej preferencji miejsca (*conditioned place preference*) (Dewey i wsp., 1998; Kushner i wsp., 1997). W takim modelu kojarzy się iniekcję kokainy lub jej rozpuszczalnika z umieszczeniem zwierzęcia w dwóch klatkach różniących się np. wyglądem, zapachem lub/i fakturą powierzchni. Po kilku sesjach warunkowania, czas przebywania zwierząt w klatce kojarzonej z iniekcją kokainy wydłuża się w porównaniu z czasem ich przebywania w klatce kojarzonej z iniekcją rozpuszczalnika.

Oprócz powyższych efektów behawioralnych, kokaina indukuje bodziec interoceptywny pozwalający zwierzętom (np. szczurom) na rozróżnianie tego środka psychostymulującego od soli fizjologicznej w modelu *drug discrimination* (Callahan i Cunningham, 1997; 1999; Filip i Przegaliński, 1997; Walsh i Cunningham, 1997). W takim modelu doświadczalnym zwierzę trenowane jest do wykonywania pewnych reakcji instrumentalnych (np. naciskania dźwigni) prowadzących do prezentacji wzmocnienia (np. woda dla zwierząt z ograniczonym wcześniej do niej dostępem) jako odpowiedzi na sygnał warunkujący dostępność wzmocnienia. Po długotrwałym treningu zwierzę jest w stanie bezbłędnie rozróżnić w tym modelu kokainę od soli fizjologicznej. Efekty subiektywne kokainy (euforia, lepszy nastrój) odczuwane jako przyjemne, decydują o rozpoczęciu zachowania rozróżniającego i je podtrzymują. Efekty rozróżniające u zwierząt i tzw. efekty „*self-reported*” u człowieka wydają się być ściśle powiązane (Drummond i wsp., 1995; Johanson i Fishman, 1989; Schuster i Johanson, 1988). W modelu rozróżniania badania związków polegają na określeniu, czy substancje te wywołują u zwierząt

podobną reakcją jak kokaina (w testach substytucji – gdy zastosowane zamiast kokainy „naśladują” jej efekty) lub czy zmieniają jej efekty różniące podczas łącznego (z kokainą) stosowania w testach potęgowania czy antagonizmu.

Mechanizm farmakologicznego działania kokainy związany jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w mózgu (Ritz i wsp., 1990), przy czym behawioralne efekty kokainy (pobudzenie lokomotoryczne, sensytyzacja, efekty nagradzające czy różniące) związane są głównie z neurotransmisją dopaminową, zwłaszcza z dopaminowym szlakiem mezokortykolimbicznym (Woolverton i Johnson, 1992). Szlak ten rozpoczyna się w dopaminowych ciałach komórkowych pola brzuszno nakrywkowego, a kończy się w jądrze półleżącym przegrody (szlak mezolimbiczny) lub w korze przedczołowej (szlak mezokortykałny).

BADANIA WŁASNE

W naszych badaniach nad rolą układu dopaminowego w behawioralnych efektach kokainy zastosowano 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę (1-MeTIQ). Związek ten, występujący także endogennie, posiada właściwości przeciwdopaminowe w stosunku do receptorów dopaminowych D_1 i D_2 oraz odznacza się zdolnością hamowania monoaminooksydazy A i B (enzymów biorących udział w katabolizmie monoamin) (Patsenka i Antkiewicz-Michaluk, 2004; Vetulani i wsp., 2003). Wykazaliśmy (tabela 1.), że 1-MeTIQ (25-50 mg/kg) nie zmieniał podstawowej aktywności lokomotorycznej zwierząt i pobudzającego działania kokainy (10 mg/kg). Podawany przed kokainą w czasie nabywania sensytyzacji (przez 5 dni), jak też i stosowany jednorazowo (ekspresja sensytyzacji kokainowej), hamował lokomotoryczny efekt tzw. „wyzwalającej” dawki kokainy w 10. dniu eksperymentu. U zwierząt wytrenowanych do samopodawania kokainy (0.5 mg/kg/iniekcję) stwierdzono, że 1-MeTIQ (25-50 mg/kg) podawany przed kokainą hamował jej efekty nagradzające, istotnie zmniejszając liczbę nacisnięć na dźwignię aktywną i liczbę dożylnych iniekcji kokainy. Po 10-cio dniowym okresie odstawienia kokainy, 1-MeTIQ (50 mg/kg) nie wywoływał nawrotu zachowania poszukiwawczego, ale hamował nawrót wywołany przez kokainę (10 mg/kg), ale nie przez bodziec warunkowy (światło i dźwięk), uprzednio kojarzony z dożylnymi iniekcjami kokainy. W innym modelu doświadczalnym, u szczurów wytrenowanych do odróżniania kokainy (10 mg/kg) od soli fizjologicznej, 1-MeTIQ (25-50 mg/kg) nie naśladował kokainy, wywołując 29-47% prawidłowych odpowiedzi zwierząt.

Podawany łącznie z różnymi dawkami kokainy (2.5-10 mg/kg), osłabiał efekty różniące wyższych dawek kokainy (5-10 mg/kg).

Powyższe wyniki wskazują, że profil działania 1-MeTIQ może wskazywać na celowość zastosowania tego związku w terapii uzależnienia od kokainy. Warto tutaj dodać, że dotychczasowe próby zastosowania innych ligandów układu dopaminowego w leczeniu uzależnienia od kokainy okazały się jak dotychczas mało przydatne, związki te obok małej skuteczności klinicznej posiadają też niekorzystne i ograniczające ich stosowanie efekty uboczne (Kranzler i wsp., 1999). Choć ostatnie badania przedkliniczne wskazują na korzystne przeciwuzależnieniowe działanie nowych i selektywnych agonistów receptorów dopaminowych D_1 oraz częściowych agonistów receptorów D_3 , dopiero szeroko prowadzone badania kliniczne wykażą, czy powyższe związki znajdą zastosowanie w farmakoterapii uzależnienia od kokainy. Warto wspomnieć, że dane literaturowe ostatnich lat wskazują na udział wielu – innych niż dopamina – neuroprzekazników ośrodkowego układu nerwowego w regulacji neurochemicznych i behawioralnych efektów kokainy. Jednym z takich regulatorów, obok kwasu glutaminowego i serotoniny, wydaje się być kwas γ -aminomasłowy (GABA) (Koob, 1998; Pierce i Kalivas, 1997; Vetulani, 2001).

W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych *in vivo* wykazano, że układy dopaminowy i GABA-ergiczny ściśle ze sobą współdziałają, przy czym aktywność komórek dopaminowych w polu brzuszno nakrywkowym jest hamowana przez endogennie uwalniany GABA lub przez egzogennie stosowanych agonistów receptorów GABA (Celada i wsp., 1999; Kalivas i wsp., 1990; Paladini i wsp., 1999). W ostatnich latach przedstawiono także szereg dowodów potwierdzających udział neurotransmisji GABA-ergicznej w działaniu różnych środków psychostymulujących. Min. wykazano, że wielokrotnie podawana kokaina wywoływała zmiany w metabolizmie GABA i w obrębie jego receptorów. Np. wytworzenie sensytyzacji na kokainę prowadziło do zahamowania uwalniania GABA (Jung i wsp., 1999; Peris, 1996), wywoływało „down”-regulację receptorów $GABA_A$ w prążkowie szczura (Peris, 1996) oraz zmniejszało poziom mRNA receptorów $GABA_B$ (Yamaguchi i wsp., 2002), choć przeciwne wyniki dotyczące mRNA receptorów $GABA_B$ przedstawili Li i wsp. (2002). Z drugiej strony, pozbawienie myszy genu pojedynczej β_3 receptora $GABA_A$ istotnie osłabiało sensytyzację na kokainę (Resnick i wsp., 1999).

Istnieją liczne dane literaturowe wskazujące na to, że wzrost poziomu GABA w mózgu wywołany

selektywnymi inhibitorami transaminazy GABA (enzym rozkładający neuroprzekaźnik) lub inhibitorami wychwytu zwrotnego GABA hamuje biochemiczne (związane z układem dopaminowym) i behawioralne efekty kokainy oraz wielu innych substancji uzależniających. I tak, γ -winył-GABA (GVG, Vigabatrin; inhibitor transaminazy GABA) oraz NNC-71 (inhibitor wychwytu zwrotnego GABA) hamują stymulowane przez kokainę (Ashby i wsp., 1999; Dewey i wsp., 1998; Gerasimov i Dewey, 1999; Kushner i wsp., 1997; Morgan i Dewey, 1998), metamfetaminę (Gerasimov i Dewey, 1999), morfinę (Buckett, 1981), heroinę oraz etanol (Gerasimov i wsp., 1999) uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody. GVG hamuje ponadto samopodawanie kokainy (Kushner i wsp., 1999; Stromberg i wsp., 2001), heroiny (Xi i wsp., 2000), nikotyny (Paterson i Markau, 2002) oraz etanolu (Stromberg i wsp., 2001) u szczurów. W innym modelu doświadczalnym wykazano, że GVG znosi nabywanie i ekspresję warunkowej preferencji miejsca wywołanej przez kokainę u szczurów (Dewey i wsp., 1998; Kushner i wsp., 1997). Co ciekawe,

ten ostatni efekt GVG wydaje się być wysoce specyficzny, gdyż inhibitor ten nie zmieniał aktywności lokomotorycznej zwierząt ani pobierania pokarmu, jak też stężenia narkotyku w mózgu (Dewey i wsp., 1997).

Przedmiotem naszych badań było określenie, czy nasilenie neurotransmisji GABA-ergicznej zmienia różne behawioralne efekty kokainy u szczurów. W badaniach tych zastosowano gabapentynę (związek nasilający uwalnianie GABA), tiagabinę (inhibitor wychwytu zwrotnego GABA) oraz wigabatrynę (inhibitor transaminazy GABA) (tabela 2). Wykazano, że gabapentyna (1-30 mg/kg), tiagabina (2.5-10 mg/kg) i wigabatryna (75-250 mg/kg) nie zmieniały znacząco aktywności lokomotorycznej szczurów. Gabapentyna (3-10 mg/kg), ale nie tiagabina (2.5-10 mg/kg) lub wigabatryna (75-250 mg/kg), hamowała pobudzenie lokomotoryczne zwiększone przez kokainę (10 mg/kg). W modelu sensytyzacji, podawane przed kokainą w czasie jej nabywania (przez 5 dni) gabapentyna (1-10 mg/kg) lub tiagabina (2.5-7.5 mg/kg) nie zmieniały lokomotorycznego efektu kokainy w 10. dniu eksperymentu, natomiast wigabatryna (75-250 mg/kg)

Tabela 1. Wpływ 1-MeTIQ na podstawową aktywność lokomotoryczną i na behawioralne efekty kokainy u szczurów

MODEL DOŚWIADCZALNY		1-MeTIQ (25 - 50 mg/kg)	
Aktywność lokomotoryczna	PODSTAWOWA	∅	
	WYWOŁANA KOKAINĄ	∅	
SENSYTYZACJA KOKAINOWA	NABYWANIE	↓	
	EKSPRESJA	↓	
SAMOPODAWANIE KOKAINY	PODTRZYMYWANIE	↓	
	NAWRÓT	bodziec bezwarunkowy	↓
		bodziec warunkowy	∅
ROZRÓŻNIANIE KOKAINY	SUBSTYTUCJA	∅	
	KOMBINACJA	↓	

∅ osłabienie, ↓ brak efektu

Tabela 2. Wpływ związków GABA-ergicznych na podstawową aktywność lokomotoryczną i na behawioralne efekty kokainy u szczurów

MODEL DOŚWIADCZALNY		Gabapentyna (1 - 30 mg/kg)	Tiagabina (2.5 - 10 mg/kg)	Wigabatryna (75 - 250 mg/kg)
Aktywność lokomotoryczna	PODSTAWOWA	∅	∅	∅
	WYWOŁANA KOKAINĄ	↓	∅	∅
SENSYTYZACJA KOKAINOWA	NABYWANIE	∅	∅	↓
	EKSPRESJA	∅	∅	∅
SAMOPODAWANIE KOKAINY	PODTRZYMYWANIE	∅	↓	↓
	NAWRÓT bodziec bezwarunkowy	∅	↓	↓
ROZRÓŻNIANIE KOKAINY	SUBSTYTUCJA	∅	∅	∅
	KOMBINACJA	∅	∅	∅

∅ osłabienie, ↓ brak efektu

stosowana w podobnym układzie doświadczalnym znosila pobudzające działanie kokainy (hamowanie nabywania sensytyzacji kokainowej). U zwierząt z wywołaną już sensytyzacją kokainową wszystkie powyższe związki podawane jednorazowo (w 10. dniu eksperymentu) przed kokainą w sposób zależny od dawki hamowały ekspresję sensytyzacji.

U szczurów wytrenowanych do samopodawania kokainy (0.5 mg/kg/iniekcję) stwierdzono, że tiagabina (5-10 mg/kg) oraz wigabatryna (150-250 mg/kg), ale nie gabapentyna (3-10 mg/kg), zmniejszały liczbę naciśnień szczurów na dźwignię aktywną i liczbę dożylnych iniekcji kokainy, co wskazuje na hamowanie nagradzających efektów kokainy. Po 10-cio dniowym okresie odstawienia tiagabina (10 mg/kg) i wigabatryna (250 mg/kg), ale nie gabapentyna (10-30 mg/kg), istotnie zmniejszały nawrót wywoływany przez kokainę (10 mg/kg).

W teście rozróżniania u szczurów gabapentyna (3-10 mg/kg), tiagabina (5-7.5 mg/kg) i wigabatryna (150-250 mg/kg) nie naśladowały kokainy, ani też podawane łącznie z różnymi dawkami kokainy (2.5-10 mg/kg) nie zmieniały jej efektów rozróżniających. Powyższe wyniki wskazują na znaczenie GABA w efektach sensytyzujących i nagradzających kokainy i nawrocie jej samopodawania, sugerują także celowość zastosowania związków nasilających neurotransmisję GABA-ergiczną w terapii zwalczania nałogu kokainowego.

PIŚMIENNICTWO

- Ashby CR Jr, Rohatgi R, Ngosuwana J, Borda T, Gerasimov MR, Morgan AE, Kushner S, Brodie JD, Dewey SL. Implication of the GABA(B) receptor in gamma vinyl-GABA's inhibition of cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse* 1999; 31: 151-153.
- Buckett WR. The role of GABA in analgesia and drug dependence. *Rev Pure Appl Pharmacol Sci* 1981; 2: 115-141.
- Callahan PM, Cunningham KA. Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT_{1B} and 5-HT_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1414-1424.
- Callahan PM, Cunningham KA. Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine: comparison of the effects of fluoxetine with 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists. *Neuropharmacology* 1997; 36: 373-381.
- Celada P, Paladini CA, Tepper JM. GABAergic control of rat substantia nigra dopaminergic neurons: role of globus pallidus and substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 1999; 89: 813-825.
- De Wit H, Stewart J. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology* 1981; 75: 134-143.
- Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR Jr, Horan B, Kushner SA, Logan J, Volkow ND, Fowler JS, Gardner EL, Brodie JD. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998; 30: 119-129.
- Drummond DC, Tiffany ST, Glautier S, Remington B. Addictive behaviour: cue exposure theory and practice. West Sussex, England, Wiley, 1995.
- Filip M, Przegaliński E. The role of subtypes of dopamine receptors in the discriminative stimulus effects of amphetamine and cocaine in rats. *Pol J Pharmacol* 1997; 49: 21-30.
- Fuchs RA, Tran-Nguyen LTL, Specio SE, Groff RS, Neisewander JL. Predictive validity of the extinction/reinstatement model of drug craving. *Psychopharmacology* 1998; 135: 151-160.
- Gerasimov MR, Ashby CR Jr, Gardner EL, Mills MJ, Brodie JD, Dewey SL. Gamma-vinyl GABA inhibits methamphetamine, heroin, or ethanol-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse* 1999; 34: 11-19.
- Gerasimov MR, Dewey SL. Gamma-vinyl gamma-aminobutyric acid attenuates the synergistic elevations of nucleus accumbens dopamine produced by a cocaine/heroin (speedball) challenge. *Eur J Pharmacol* 1999; 380: 1-4.
- Johanson CE, Fishman MW. Pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989; 41: 3-52.
- Jung BJ, Dawson R Jr, Sealey SA, Peris J. Endogenous GABA release is reduced in the striatum of cocaine-sensitized rats. *Synapse* 1999; 34: 103-110.
- Kalivas PW, Duffy P, Eberhardt H. Modulation of A10 dopamine neurons by gamma-aminobutyric acid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 858-866.
- Kalivas PW, Sorg BA, Hooks MS. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmacol* 1993; 4: 315-334.
- King GR, Joyner C, Lee T, Kuhn C, Ellinwood EH Jr. Intermittent and continuous cocaine administration: residual behavioral states during withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 243-248.
- Klein M. Research issues related to development of medications for treatment of cocaine addiction. *Ann NY Acad Sci* 1998; 844: 75-91.
- Koob GF. Circuits, drugs, and drug addiction. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 978-982.
- Kranzler HR, Amin H, Modesto-Lowe V, Oncken C. Pharmacologic treatments for drug and alcohol dependence. *Psychiatr Clin North* 1999; 22: 401-423.
- Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. Gamma-vinyl GABA attenuates cocaine-induced lowering of brain stimulation reward thresholds. *Psychopharmacology* 1997; 133: 383-388.
- Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 797-802.
- Li J, Olinger AB, Dassow MS, Abel MS. GABA(B) receptor gene expression is not altered in cocaine-sensitized rats. *J Neurosci Res* 2002; 68: 241-247.
- Loh EA, Roberts DCS. Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology* 1990; 101: 262-266.
- Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF. Animal models of drug craving. *Psychopharmacology* 1993; 112: 163-182.
- McCreary AC, Marsden CA. Cocaine-induced behavior: dopamine D₁ receptor antagonism by SCH 23390 prevents expression of conditioned sensitization following repeated administration of cocaine. *Neuropharmacology* 1993; 32: 387-391.
- Meyer RE. New pharmacotherapies for cocaine dependence ... revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 900-904.
- Morgan AE, Dewey SL. Effects of pharmacologic increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in the extracellular dopamine. *Synapse* 1998; 28: 60-65.
- Paladini CA, Iribe Y, Tepper JM. GABA_A receptor stimulation blocks NMDA-induced bursting of dopaminergic neurons in vitro by decreasing input resistance. *Brain Res* 1999; 832: 145-151.

30. Paterson NE, Markou A. Increased GABA neurotransmission via administration of gamma-vinyl GABA decreased nicotine self-administration in the rat. *Synapse* 2002; 44: 252-253.
31. Patsenka A, Antkiewicz-Michaluk L. Inhibition of rodent brain monoamine oxidase and tyrosine hydroxylase by endogenous compounds - 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloids. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 727-734.
32. Peris J. Repeated cocaine injections decrease the function of striatal gamma-aminobutyric acid (A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 1002-1008.
33. Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
34. Resnick A, Homanics GE, Jung BJ, Peris J. Increased acute cocaine sensitivity and decreased cocaine sensitization in GABA(A) receptor beta3 subunit knockout mice. *J Neurochem* 1999; 73: 1539-1548.
35. Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci* 1990; 46: 635-645.
36. Roberts DCS, Loh EA, Baker GB, Vickers G. Lesions of central serotonin systems affect responding on a progressive ratio schedule reinforced either by intravenous cocaine or by food. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 177-182.
37. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-291.
38. Schuster CR, Johanson CE. Relationship between the discriminative stimulus properties and subjective effects of drugs. *Psychopharmacology* 1988; 4: 161-175.
39. Sierosławski J, Bukowska B, Jabłoński P, Malczewski A, Marchel A, Palczak K. National Report 2003, Poland. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2003.
40. Stromberg MF, Mackler SA, Volpicelli JR, O'Brien CP, Dewey SL. The effect of gamma-vinyl-GABA on the consumption of concurrently available oral cocaine and ethanol in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 291-299.
41. Vetulani J, Nalepa I, Antkiewicz-Michaluk L, Sansone M. A possible physiological role for cerebral tetrahydroisoquinolines. *Neurotox Res* 2003; 5: 147-155.
42. Vetulani J. Drug addiction. Part I. Psychoactive substances in the past and present. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 201-214.
43. Vetulani J. Drug addiction. Part III. Pharmacotherapy of addiction. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 415-434.
44. Walsh SL, Cunningham KA. Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing and subjective effects of cocaine. *Psychopharmacology* 1997; 130: 41-58.
45. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 193-200.
46. Xi ZX, Stein EA. Increased mesolimbic GABA concentration blocks heroin self-administration in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 613-619.
47. Yamaguchi M, Suzuki T, Abe S, Baba A, Hori T, Okado N. Repeated cocaine administration increases GABA(B1) subunit mRNA in rat brain. *Synapse* 2002; 43: 175-180.

Adres korespondencyjny:
Małgorzata Frankowska
Zakład Farmakologii PAN
ul. Smętna 12
31-343 Kraków
tel. 012 637 40 22
