

Wojciech Kostowski

Rola serotoniny w patomechanizmie chorób psychicznych oraz w działaniu leków psychotropowych

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Serotonina czyli 5-hydrokсыtryptamina (5-HT) jest neuroprzekaznikiem o bardzo wszechstronnych działaniach fizjologicznych, szczególną rolę pełni w regulacji funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczasowa wiedza o jej działaniach jest fragmentaryczna, wystarczająca jednak na tyle, aby ukazać perspektywę, jakie stwarzają dalsze badania laboratoryjne i kliniczne nad tą monoaminą.

Układ serotonergiczny i receptory 5-HT

Ciała komórkowe neuronów 5-HT znajdują się w tzw. jądrach szwu (raphe) zlokalizowanych w linii pośrodkowej na poziomach śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego (Anden i wsp. 1966; patrz praca przeglądowa – Kostowski, 1996). Obecnie wyróżnia się 14 typów i podtypów receptorów 5-HT (Hoyer i wsp. 1994; Humphrey i wsp. 1993). Większość to receptory metabotropowe, czyli działające za pośrednictwem białek regulacyjnych G i wtórnych przekazników komórkowych (tabela 1). Receptory grupy 5-HT₁ hamują (poprzez interakcje z białkiem G_i) cyklazę adenylową w komórkach, podczas gdy receptory 5-HT₄, 5-HT₆ oraz 5-HT₇ wpływają na nią aktywująco. Receptory z grupy 5-HT₂ aktywują fosfolipazę C, co prowadzi do powstania z fosfatydyloinozytolu czynnych przekazników komórkowych – diacylglicerolu i trifosforanu inozytolu. Receptory 5-HT₃ są receptorami jonotropowymi (czyli bezpośrednio związanymi z kanałami jonowymi) aktywującymi kanały dla kationów Na⁺, K⁺ i Ca²⁺ (patrz Kilpatrick i wsp. 1990). Znaczenie receptorów 5-HT₅ nie zostało dotychczas bliżej poznane.

Rola receptorów 5-HT₁

Receptory 5-HT_{1A} są zarówno autoreceptorami znajdującymi się na ciałach komórkowych i dendrytach komórek 5-HT jąder szwu, jak również postsynaptycznymi heteroreceptorami polaryzującymi niektóre grupy neuronów, np. w hipokampie (Aghajanian 1995).

Tabela 1. Receptory serotonergiczne

Podtyp	Wtórny przekaźnik	Lokalizacja	Agonista	Antagonista
5-HT _{1A}	- cAMP	oun	8-OHDPAT RU 24969	NAN-190 Pindolol
5-HT _{1B}	- cAMP	oun	Anpirtolina RU 24969	Izamoltan Pindolol
5-HT _{1D}	- cAMP	oun	GR 46611	Sumatriptan
5-HT _{2A}	+ IP ₃ /DAG	obwód, oun	α -Me-5-HT	MDL 100907 Ritanseryna
5-HT _{2B}	+ IP ₃ /DAG	obwód, oun	α -Me-5-HT	Rauwolscyna
5-HT _{2C}	+ IP ₃ /DAG	oun	α -Me-5-HT	SB 206553
5-HT ₃	Kanał jonowy	neurony oun neurony obw.	2-Me-5-HT m-CPBG	Tropisetron Ondansetron
5-HT ₄	+ cAMP	obwód, oun	Renzapryd RS 67333	SB 203186 GR 113808
5-HT _{1A, B}	- cAMP?	oun, glej	5-CT	?
5-HT ₆	+ cAMP	oun	5-CT	Kłozapina Olanzapina

+ pobudzenie - hamowanie IP₃/DAG - ukł. fosfatydyloinozytolu

Aktywacja receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} związana jest w znacznym stopniu z efektem leków przeciwdepresyjnych (patrz dalej), podczas gdy receptory presynaptyczne tego typu odpowiadają za działanie anksjolityczne (Fletcher i wsp. 1996). Receptory 5-HT_{1A} syntetyzowane są przy udziale genu na chromosomie człowieka 5cen-q11 i szczególnie silnie występują w strukturach limbicznych (hipokamp, jądra migdałowe, przegroda).

Receptor 5-HT_{1B} występuje szczególnie w jądrach podstawy i korze czołowej, i związany z nim gen znaleziono na chromosomie ludzkim 6q13. Homologiem tego receptora jest występujący u człowieka receptor 5-HT_{1D} (obecnie określany jako h5-HT_B, podczas gdy „klasyczny” receptor występujący, np. u szczura określa się jako receptor r5-HT_B). Receptor ten jest najczęściej autoreceptorem presynaptycznym, chociaż może być też autoreceptorem somato-dendrytycznym i heteroreceptorem wpływającym hamująco na uwalnianie acetylocholin, kwasu glutaminowego i dopaminy (patrz Kennett 1997).

Pobudzenie receptora 5-HT_{1B} powoduje hypofagię i hyperlokomocję u myszy. Zwierzęta pozbawione w wyniku mutacji tych receptorów są nadmiernie agresywne i wykazują wzmożoną preferencję do alkoholu (patrz Kennett 1997). Agonista tych receptorów (a szczególnie formy 5-HT_{1D}) jest lekiem przeciwmigrenowym kurczącym naczynia mózgowe oraz działającym przeciwbólowo w obszarze unerwienia n. trójdzielnego.

Farmakologia nie dysponuje selektywnymi agonistami i antagonistami tych receptorów, częściowym agonistą jest poza wspomnianym sumatriptanem także TFMPP (trifluorometylofenylopiiperazyna), a pełnymi agonistami (choć nieselektywnymi) preparat RU 24969 oraz L-694 247.

Receptor 5-HT_{1D} zlokalizowany jest w genie 1p36.3-P34.3.

Receptor 5-HT_{1E} wykryto w jądrach migdałowatych, korze czołowej i gałce bladej, gen związany z jego syntezą mieści się w chromosomie 6q14-q15. Zbliżony do poprzedniego (70% homologii) jest receptor 5-HT_{1F}, który wykryto w jądrach szwu, prążkowie, podwzgórzu i wzgórzu. Wspomniany lek przeciwmigrenowy, sumatriptan wykazuje także duże powinowactwo do tego receptora. Selektywnym agonistą jest LY 334370.

Receptory z grupy 5-HT₂

Receptory z tej grupy związane są z mechanizmami lęku, zaburzeń afektywnych i schizofrenii. Wyróżnia się trzy podtypy tego receptora: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} oraz 5-HT_{2C} (zwany dawniej 5-HT_{1C}). Powiązane są, jak wspomniano, z układem fosfatydyloinozytolu, chociaż w wypadku receptora 5-HT_{1B} nie zostało to w pełni udowodnione (pobudzenie tego receptora zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowe wapnia w innym mechanizmie).

Receptor 5-HT_{2A} zlokalizowano w chromosomie 13q14-q21, związany jest z kurczącym wpływem 5-HT na układ naczyniowy, mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg moczowych, macicy i agregację płytek krwi (patrz Hoyer i wsp. 1993). Występuje też w o.u.n., szczególnie w jądrach podstawy i korze mózgowej. U zwierząt związany jest (obok receptora 5-HT_{1A}) z tzw. zespołem serotonergicznym (wstrząsania głową). Ma znaczenie w działaniu leków psychodysleptycznych (np. LSD 25), uwalnia kwas glutaminowy i beta endorfinę z neuronów. Najlepiej poznane jest jego znaczenie w działaniu atypowych neuroleptyków (klozapina, olanzapina, risperidon i in., patrz dalej).

Receptor 5-HT_{2B} zlokalizowano w chromosomie 2q36.3-2q37.1., jego pobudzenie wywołuje skurcz m. gładkich żołądka, szczególnie szczura. Występuje w wielu odcinkach przewodu pokarmowego, lecz także w o.u.n., np. w jądrach migdałowatych, przegrodzie i mózdzku (patrz Kennett 1997). Pobudzenie tego receptora jest w dużej mierze związane z efektem anksjolitycznym i hiperfagią, indukować może też napad migreny (antagoniści nieselektywni tego receptora, np. pizotifen i cyproheptadyna oraz mianseryna wykazują pewną skuteczność w migrenie). W zasadzie brakuje selektywnych agonistów (do pewnego stopnia – alfa-metylo-5-HT) i antagonistów (nieselektywni – np. ritanseryna, SB 200646A).

Receptor 5-HT₃

Jest to receptor jonotropowy, jego pobudzenie wywołuje szybką depolaryzację komórek w wyniku wejścia jonów sodu i wapnia (patrz Hoyer i wsp. 1994). Receptor ten występuje zarówno na obwodzie, jak w o.u.n. i zlokalizowany jest zawsze na neuronach – czuciowych, trzewnych oraz w mózgu, np. w jądrach n. trójdzielnego, n. błędnego, jądrze pasma samotnego, korze, hipokampie, ciele

migdałowatym (Hoyer i wsp. 1994; Kilpatrick i Tyers 1992). Funkcjonalnie związany jest z perystaltyką przewodu pokarmowego, przekazywaniem bodźców z trzewi (antagoniści 5-HT₃ tłumią w związku z tym wymioty związane z podaniem cytostatyków uszkadzających błonę śluzową przewodu pokarmowego, co prowadzi do uwalniania 5-HT i stymulacji receptorów 5-HT₃). Agoniści 5-HT₃ (np. 2-metylo-5-HT i m-chlorofenylobiguanid) aktywują odruch Bezolda-Jarisch. W ośrodkowym układzie nerwowym powodują uwalnianie dopaminy i serotoniny w niektórych (głównie limbicznych) obszarach mózgu. Antagoniści, np. tropisetron i ondansetron wywierają działania anksjolityczne, poprawiają procesy pamięciowe oraz osłabiają symptomy zespołów abstynencyjnych i nieznacznie redukują picie alkoholu (patrz Kostowski 1996; Hoyer i wsp. 1994). Generalnie, zmniejszają wiele efektów pobudzających wywołanych agonistami dopaminy (patrz Kostowski 1996). Ostatnio stwierdzono ich skuteczne działanie w psychozach u chorych leczonych na chorobę Parkinsona za pomocą L-DOPA.

Receptor 5-HT₄

Pobudzenie tego receptora aktywuje cyklazę adenylową. Obwodowo ich pobudzenie powoduje wzrost perystaltyki przewodu pokarmowego (agoniści, np. cizapryd i renzapryd stosowani są jako środki tzw. propulsyjne i również wykazują skuteczność w refluksowym zapaleniu przełyku). Pobudzają też czynność serca i nasilają wydzielanie kortyzolu (patrz Eglen i wsp. 1995; Hoyer i wsp. 1994). Ośrodkowo, receptory 5-HT₄ zlokalizowano w prądkowiu i niektórych strukturach limbicznych, np. jądrze półleżącym przegrody (nucl. accumbens), gdzie występują, np. na neuronach cholinergicznym i GABA-ergicznym. Pobudzenie receptora 5-HT₄ prowadzi do wzrostu uwalniania dopaminy w prądkowiu oraz uwalniania acetylocholin w korze mózgowej czołowej (patrz Hoyer 1997).

Inne receptory 5-HT

Receptory 5-HT₅ są słabo scharakteryzowane pod względem farmakologicznym. Występują głównie w komórkach glejowych i ich pobudzenie hamuje aktywność cyklazy adenylowej, sugeruje się także, że mogą odgrywać rolę autoreceptorów. Duże powinowactwo do tych receptorów wykazuje 5-karboksyamdotryptamina (5-CT) (patrz Hoyer i wsp. 1997; Boes i Martin 1994).

Do receptorów 5-HT₆ największe powinowactwo wykazuje metiotepina, selektywni antagoniści nie są znani, jednak wiele neuroleptyków, np. klozapina, olanzapina, serokwel, fluperlapina wykazują do nich stosunkowo znaczne powinowactwo (Kennett 1997).

Pobudzenie receptora 5-HT₇ wywołuje spadek ciśnienia krwi i zwiotczenie m. gładkich przewodu pokarmowego i naczyń krwionośnych. Receptor ten wydaje się być m.in. powiązany z centralną regulacją rytmu serca.

Serotonina a procesy hamowania

Serotonina wpływa hamująco na różne procesy behawioralne i funkcje mózgu. Nie jest to jednak reguła, bowiem układ 5-HT jest, jak wspomniano, złożony i heterogenny. Uszkodzenie neuronów 5-HT, np. jądra grzbietowego i środkowego szwu, prowadzi u zwierząt laboratoryjnych do zwiększenia ogólnej aktywności ruchowej i emocjonalnej, i do zaburzeń snu. Zwiększa się agresywność i pobudzenie ruchowe, nasilają się oddziaływania pobudzające, szczególnie związane z układem dopaminergicznym (patrz Kostowski 1975; 1997; Kostowski i wsp. 1972).

Impulsywność charakteryzuje się niezdolnością panowania nad reakcjami, szczególnie w sytuacji oczekiwania na bodziec sygnalizujący wzmocnienie (pozytywne lub negatywne) jest wyrazem uszkodzenia mechanizmów hamujących (Eysenck i Eysenck 1977; Bizot i Thiebot 1996). Związane to jest z takimi zaburzeniami jak kleptomania, bulimia, nadmierna agresywność, akty przemocy (Coccaro 1989).

Leki nasilające neuroprzeżywalność 5-HT, np. inhibitory wychwytu 5-HT, wywierają korzystne działanie w sytuacjach, w których występuje nadmierna impulsywność, jak np. wspomnianej bulimii, a także zespołów obsesyjno-kompulsywnych, poprawiają bowiem kontrolę nad reakcjami (Lopez-Ibor 1982).

W modelach zwierzęcych zaburzeń impulsywności bada się np. zdolność wyczekiwania na spodziewany bodziec, np. nagradzający (Herrnstein 1981). Jedną z wersji polega na prezentacji zwierzęciu (np. szczurom) w labiryncie-T nagrody „małej”, lecz dostępnej natychmiast oraz, do wyboru, w drugim ramieniu labiryntu, nagrody „dużej” (duża porcja atrakcyjnego pokarmu), lecz dostępnej po określonym czasie wyczekiwania (Thiebot i wsp. 1991). Miarą nadmiernej pobudliwości jest niezdolność wyczekiwania do momentu prezentacji nagrody większej i korzystanie z nagrody natychmiastowej, mniejszej. Leki nasilające czynność układu 5-HT, np. fenfluramina (uwalniająca ten neuroprzeżywalnik z neuronów), a także leki o działaniu bardziej selektywnym, np. agoniści receptorów 5-HT₂ (ritanseryna) hamują impulsywność, natomiast zablokowanie syntezy 5-HT za pomocą p-chlorofenyloalaniny nasila impulsywność (Carli i Samanin 1992).

Serotonina a agresywność

Serotonina odgrywa ważną rolę w zachowaniu agresywnym (patrz Eichelman 1990). Zwierzęta wykazujące silną agresywność wskutek długotrwałej izolacji (np. szczury) mają obniżone obroty 5-HT w mózgu (Valzelli i Garattini 1972). Uszkodzenie układu 5-HT za pomocą neurotoksyn (np. 5,7-DHT), podanych dokomorowo lub bezpośrednio do jąder szwu, prowadzi także do wzrostu impulsywności i agresywności (Vergnes i wsp. 1977). Wiele związków wpływających na neuroprzeżywalność 5-HT, np. niektóre inhibitory wychwytu 5-HT

oraz szczególnie agoniści receptora 5-HT_{1A} (np. pochodna aminotetraliny, 8-OHDPAT) hamują agresywność, np. drapieżczą u izolowanych szczurów.

Wiele informacji wskazuje ponadto, że odpowiedzialne za efekt przeciw-agresywny są postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A} (Sanchez i Hyttel 1994).

Serotonina a procesy wzmacniające reakcje behawioralne i mechanizmy uzależnień

Serotonina odgrywa ważną rolę w działaniu wzmacniającym sygnałów (bodźców) mających charakter pozytywny (nagradzający) bądź awersyjny. Wiele dowodów wskazuje na jej związek z układem „wzmocnienia negatywnego” (kary) (Wise 1980). 5-HT ma także znaczenie w działaniu środków psychostymulujących takich, jak kokaina i amfetamina, nasilających w pierwszym rzędzie przekaznictwo dopaminergiczne (Koob i Bloom 1988). Środki te bowiem zwiększają także zewnątrzkomórkowe stężenie 5-HT, co sugeruje udział tego neuroprzekaźnika w ich działaniu (Parsons i wsp. 1996).

Neurony 5-HT są w kontakcie synaptycznym z neuronami DA układu mezolimbicznego w obszarze nakrywki brzusznej (ventral tegmental area, VTA). Obszar ten związany jest ściśle z układem nagrody (Koob 1992; Koob i Bloom 1988). Wzrost stężenia 5-HT w obrębie VTA prowadzi do zwiększenia uwalniania DA w strukturach limbicznych. W zjawisku tym biorą udział serotoninerгіczne receptory 5-HT_{1B}, które hamują układ GABA-ergiczny w obszarze VTA, co w wyniku powoduje „odhamowanie” układu DA. Wspomniane receptory są, jak uprzednio wspomniano, także autoreceptorami hamującymi neurony 5-HT, w grę wchodzić może zatem obniżenie następcze funkcji tego układu (Parsons i wsp., 1992; Cameron i Williams 1994).

Nagradzające działanie kokainy wyrażane „samopodawaniem” (self-administration) wzmacnia się po uszkodzeniu układu 5-HT, co można wiązać ze wzrostem funkcji układu DA (a więc układu nagrody) oraz ze zwiększeniem impulsywności (Loh i Roberts 1990).

Kokaina nasila funkcję receptora 5-HT_{1B} zwiększając liczbę tych miejsc wiązania 5-HT. Z działaniem tym niektórzy wiążą znane zjawisko sensytyzacji na kokainę, zgodnie z wyżej przedstawionym mechanizmem (odhamowanie układu DA, osłabienie uwalniania 5-HT) (Parsons i wsp. 1992).

Układ 5-HT a działanie alkoholu etylowego

Zgodnie z wieloma rezultatami badań przedklinicznych i niektórymi sugestiami klinicznymi istnieje odwrotna korelacja między funkcją układu 5-HT a preferencją i piciem alkoholu (patrz Kostowski 1996). Problem ten jest obszernie omawiany w wielu publikacjach (Wong i wsp. 1990, McBride i wsp. 1997; Kostowski, 1996) i w tym miejscu wspomniany będzie tylko w formie skrótowej. Wiadomo, że niektóre linie szczurów uzyskanych w wyniku selekcji w kierunku

wzmózonej preferencji i picia alkoholu mają obniżony poziom 5-HT i 5-HIAA w mózgu oraz zmniejszoną liczbę neuronów 5-HT (McBride i wsp. 1997). Liczba receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT₂ ulega u nich zmniejszeniu, natomiast rośnie liczba receptorów 5-HT_{1A}, co przynajmniej w części może odzwierciedlać procesy kompensacyjne związane z ubytkiem neuronów lub osłabieniem ich funkcji. Leki nasilające neuroprzekaznictwo 5-HT, takie jak inhibitory wychwytu 5-HT (fluoksetyna i in), osłabiają picie alkoholu u zwierząt (u ludzi ich skuteczność jest wątpliwa, patrz Soyka 1997). Uszkodzenie neuronów 5-HT u zwierząt normalnie nie preferujących alkoholu nasila jego picie (patrz np. Le Marquand i wsp. 1994; Jankowska i wsp. 1994). Niektóre badania kliniczne potwierdzają zależność wspomnianą na wstępie: np. osoby uzależnione mają często niski poziom 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (Le Marquand i wsp. 1994). Wysłunięto w związku z tym hipotezę, że alkohol normalizuje (poprzez uwalnianie 5-HT) dysfunkcję układu serotonergicznego (Soyka 1997).

Układ 5-HT a mechanizmy snu

Układ 5-HT odgrywa, obok układu noradrenergicznego i cholinergicznego oraz niektórych peptydów endogennych (np. delta sleep-inducing peptide), istotną rolę w regulacji procesów snu. Zgodnie z dawną koncepcją „dualistyczną” Jouveta (Jouvet 1973), obecnie poważnie skorygowaną, serotonina jest odpowiedzialna za indukowanie snu wolnofalowego, podczas gdy za mechanizm snu paradoksalnego u zwierząt odpowiedzialna miałyby być głównie noradrenalina. Uszkodzenie jąder szwu lub zahamowanie syntezy 5-HT za pomocą p-chlorofenyloalaniny prowadzi do insomnii, natomiast tryptofan i 5-hydroksytryptofan nasilają sen. U ludzi rola 5-HT w powstawaniu snu REM jest jednak odmienna niż u zwierząt (patrz Morgane i Stern 1973), jednak rola 5-HT wydaje się być wciąż istotna. W depresji występuje dobrze znane skrócenie latencji REM, normalizowane podaniem leków nasilających neurotransmisję 5-HT, np. inhibitorów wychwytu 5-HT (patrz Meltzer i Lowy 1987).

Antagoniści receptorów 5-HT₂, np. ritanseryna, powodują wzrost snu wolnofalowego, przy czym pacjenci z depresją reagują słabiej, co wskazuje na nadczynność tych receptorów w depresji (patrz Stefanski i Goldberg 1997).

Układ 5-HT a lęk i działanie leków anksjolitycznych

Wielu badaczy wiąże układ 5-HT z mechanizmami lęku i nerwic lękowych. Wiadomo, że pobudzenie tego układu u zwierząt laboratoryjnych prowadzi do reakcji behawioralnych wskazujących na obecność silnego niepokoju i lęku (Geller i Blum 1970). Wyraźne działanie lękotwórcze mają agoniści 5-HT, np. m-chlorofenylopiiperazyna (mCPP) działająca nioselektywnie na receptory

5-HT_{1B} i 5-HT₂ (patrz De Boer i wsp. 1990). Środek ten wywołuje napady lęku u zwierząt i u ludzi, przy czym szczególnie wrażliwe na nią są osoby chorujące na lęk napadowy (panic disorder) i inne choroby lękowe, jak lęk uogólniony (generalized anxiety disorder) i zespoły obsesyjno-kompulsywne (obsessive-compulsive disorder). Z drugiej strony wykazywano wielokrotnie, że hamowanie syntezy 5-HT za pomocą p-chlorofeniloalaniny (pCPA) wpływa przeciwlękowo, co wykazać można w testach i modelach laboratoryjnych, np. w reakcjach konfliktowych (Geller i Blum 1970). Zahamowanie syntezy 5-HT lub uszkodzenie neuronów 5-HT za pomocą neurotoksyny 5,7-DHT nasila działanie anksjolityczne benzodiazepin (Płaźnik i Kostowski 1994). Mechanizm „przeciwlękowy” związany z farmakologiczną dysfunkcją układu 5-HT polegać może na zwiększonym oddziaływaniu kompleksu receptorowego GA-BA-A/benzodiazepinowego. Wykazały to badania na modelach zwierzęcych, np. w teście konfliktowym (Sodepalm i Engel 1991). Powiązany jest także z ogólnym odhamowaniem rzutującym na zachowanie w sytuacjach lękotwórczych i konfliktowych (Soubrie 1986).

Odpowiedzialny za działanie przeciwlękowe wydaje się być przynajmniej w pewnym stopniu (a zdaniem niektórych autorów – głównie, patrz np. Schreiber i De Vry 1993) autoreceptor 5-HT_{1A} znajdujący się, jak wspomniano, głównie na ciałach komórkowych i dendrytach jąder szwu. Efekt przeciwlękowy występuje bowiem po podaniu szczurom buspironu do jąder szwu (Carli i wsp. 1989). Wykazano jednak także przeciwlękowe działanie buspironu po podaniu do hipokampa (Kostowski i wsp. 1989), co przemawia z kolei raczej za udziałem receptorów postsynaptycznych.

Podana poprzednio odwrotna zależność pomiędzy funkcją układu 5-HT a nasileniem lęku nie może jednak zadowalająco wyjaśnić roli układu 5-HT w mechanizmie tego zjawiska. Wiadomo bowiem, że leki przeciwdepresyjne, szczególnie selektywne inhibitory neuronalnego wychwytu 5-HT, np. fluoksetyna, hamują lęk napadowy. Co więcej, ich efektywność skorelowana jest z nasileniem stężenia zewnątrzkomórkowego 5-HT (De Boer i wsp. 1990). Aby pogodzić te rozbieżności niektórzy badacze próbują wiązać przeciwlękowe działanie wspomnianych leków z pojawieniem się „downregulacji” (spadku liczby) receptorów 5-HT₂, zagadnienie to pozostaje jednak otwarte (De Boer i wsp. 1990).

Wreszcie, antagoniści receptora 5-HT₂, np. ritanseryna nie wykazują w sposób jednoznaczny działania anksjolitycznego u ludzi, a w doświadczeniach na zwierzętach wywoływać mogą nawet efekty anksjogenne (patrz Stefanski i Goldberg 1997).

Najbardziej związany z mechanizmem lęku i z działaniem nowych leków anksjolitycznych jest zatem wspomniany receptor 5-HT_{1A} (Chopin i Broley 1987). Receptory tego typu, jak wspomniano, są zarówno autoreceptorami somato-dendrytycznymi, jak i receptorami postsynaptycznymi hamującymi czynność neuronów (Aghajanian i wsp. 1987, patrz też Martin i Humphrey 1994; Kennett 1997). Agoniści 5-HT_{1A} (buspiron, gepiron, ipsapiron) działają przeciwlękowo w licznych modelach zwierzęcych (choć różnią się w tym

względnie od pochodnych benzodiazepiny wykazując, np. wąską rozpiętość dawek efektywnych). Buspiron, skuteczny głównie w lęku uogólnionym (patrz Rzewuska i Sobucka 1991; Stefański i Płaźnik, 1991), jest jednak lekiem nieselektywnym, wykazującym powinowactwo także do receptorów dopaminergicznych i noradrenergicznych, ponadto w stosunku do receptorów 5-HT_{1A} ma cechy ago-antagonistyczne.

Antagoniści receptora 5-HT₃ wykazują również działanie przeciwłękowe w niektórych testach laboratoryjnych (jednak nie w testach konfliktowych) (np. Costall i wsp. 1990) oraz w badaniach klinicznych. Warto wspomnieć, że pobudzenie receptora 5-HT₃ prowadzi do nasilenia uwalniania dopaminy i serotoniny z neuronów, a także cholecystokininy. Wszystkie wspomniane neuroprzekazniki mogą, przynajmniej w niektórych warunkach doświadczalnych, indukować reakcje lękowe (Vaccharino, 1995).

Układ 5-HT, schizofrenia i działanie leków neuroleptycznych

Rola układu 5-HT w patomechanizmie schizofrenii postulowana jest od dawna, jednak koncepcja dopaminergiczna, dominująca przez ostatnie kilkanaście lat, odsunęła problem układu 5-HT na dalszy plan. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie rolą tego układu w związku z pracami nad nowymi tzw. atypowymi lekami neuroleptycznymi. Nie bez znaczenia było też lepsze poznanie wielu podtypów receptorów 5-HT, szczególnie z grupy 5-HT₂.

W korze czołowej zmarłych schizofreników obserwuje się często (choć donoszono też o wynikach negatywnych) zmniejszenie liczby receptorów 5-HT₂. Agonista tych receptorów, mCPP nasila objawy wytwórcze choroby, efekt ten znosi natomiast antagonist 5-HT₂, ritanseryna. Te i inne, nie wymieniane tutaj fakty wydają się przemawiać za ważną rolę receptorów 5-HT₂ w schizofrenii (patrz Stefański i Goldberg, 1997). Ostatnio wykryto obecność polimorfizmu alleli genu dla receptora 5-HT_{2A} w tej chorobie (Williams i wsp. 1996), co poważnie wzmacnia koncepcję powiązania patogenezy schizofrenii z grupą receptorów 5-HT₂. Znaczenie receptorów 5-HT₂ jest tak istotne ze względu na interakcje z układem dopaminergicznym. Interakcja między układami 5-HT/DA badana jest od dawna, zwróciły na nią uwagę m.in. nasze dawniejsze badania nad efektami uszkodzenia serotonergicznego jądra szwu u szczurów (Kostowski i wsp. 1972) oraz pierwsze prace nad efektami antagonistów 5-HT (Maj i wsp. 1976). Generalnie, uszkodzenie układu 5-HT, a także nieselektywni antagoniści receptorów 5-HT osłabiają katalepsję wywołaną neuroleptykami i nasilają psychomotoryczne pobudzenie po agonistach dopaminergicznym. Dalsze badania wykazały, że istotną rolę w tych interakcjach odgrywa receptor 5-HT_{2A}: hamowanie układu DA przez neurony serotonergiczne odbywa się bowiem za pośrednictwem tych receptorów na poziomie istoty czarnej (obszar A9 dający początek szlakowi nigrostriatalnemu), nakrywki brzusznej śródmózgowia (ventral tegmental area, obszar A-10 dający początek szlakowi mezo-kortykalno-limbicznemu), a także na

poziomie struktur „docelowych” obu wspomnianych układów (patrz Kapur i wsp. 1996; Stefanski i Goldberg, 1997).

Hamujące działanie układu 5-HT na neurony DA w obrębie VTA znoszone jest przez antagonistów receptorów 5-HT₂, np. przez nieselektywnego antagonistę, ritanserynę (Ugedo i wsp. 1989). Związek ten, podobnie jak i inni antagoniści, nasila nieznacznie aktywność neuronów VTA i uwalnianie DA w obrębie struktur „docelowych” – jądrze półleżącym (nucleus accumbens) i (o czym dalej) – w korze przedczołowej (Svensson i wsp. 1996). Główną rolę w tym procesie odgrywają receptory podtypu 5-HT_{2A}. Ritanseryna, nieselektywny antagonist 5-HT₂ hamuje katalepsję u szczurów po podaniu haloperidolu, jednak działanie to nie jest zbyt silne, ponieważ okazuje się nieskuteczne wobec większych dawek neuroleptyku (patrz Kapur 1996). Ponadto antagoniści tego receptora, np. dość selektywny preparat MDL 100907, nasilają aktywność neuronów DA w korze przedczołowej, określaną uwalnianiem dopaminy przy zastosowaniu metody mikrodializy (Schmidt i Fadayel 1995). Co ważniejsze, podobne działanie wywierają także atypowe neuroleptyki, np. klozapina, a więc leki wykazujące szczególne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} (patrz Stefanski i Goldberg 1997).

Negatywne symptomy schizofrenii związane są, zdaniem wielu badaczy, z dysfunkcją kory czołowej (ang. hypofrontality), natomiast objawy wytwórcze zależą od nadczynności neurotransmisji dopaminergicznej w układzie limbicznym. Istnieją dowody wskazujące na to, że defekt funkcji układu dopaminergicznego w korze przedczołowej prowadzi do fazowych silnych wzrostów aktywności dopaminergicznej w strukturach mezolimbicznych. Koncepcja ta może wyjaśniać skuteczność atypowych neuroleptyków, zarówno w tłumieniu objawów negatywnych, jak i hamowaniu objawów wytwórczych oraz niepożądaných objawów pozapiramidowych (patrz dalej).

Interakcje z układem dopaminergicznym nie dotyczą oczywiście tylko receptora 5-HT_{2A}, wiadomo, że pobudzenie receptora jonotropowego 5-HT₃ prowadzi do wzmożonego uwalniania DA, zwłaszcza w strukturach mezolimbicznych (Jiang i wsp. 1990). Ma to pewne znaczenie w działaniu antagonistów 5-HT₃, nie wykazują one jednak wyraźnego działania neuroleptycznego, chociaż mogą tłumić objawy psychotyczne po środkach dopaminergicznych takich, jak np. L-DOPA. Z tego względu zalecane są (ondansetron, tropisetron) do zwalczania zaburzeń psychotycznych u pacjentów leczonych za pomocą L-DOPA na chorobę Parkinsona.

Wyraźne powiązania z układem DA wykazuje, jak wspomniano, także receptor 5-HT₄. Agoniści tego receptora (np. renzapryd, RS 67333 lub 5-metoksytryptamina) zwiększają uwalnianie DA w prążkowie, a także (w mniejszym stopniu) w układzie limbicznym szczurów (Steward i wsp. 1996), nie wykazano jednak dotychczas ich efektu neuroleptycznego. Problem jest zresztą bardziej złożony ze względu na jednoczesne nasilenie aktywności neuronów cholinergiczných i uwalniania acetylocholino, a także innych substancji (Martin i Humphrey 1994; Kennett 1997).

Receptor 5-HT_{2A} a atypowość leków neuroleptycznych

Wracając do działania atypowych leków neuroleptycznych podkreślić należy rolę blokady receptorów 5-HT_{2A} w profilu ich „atypowego” działania. Wiele „klasycznych” neuroleptyków, w tym haloperidol, także blokuje wspomniany receptor, jednak silne właściwości blokujące receptor D₂ determinują ich spektrum działania, włącznie z efektami niepożądanymi: parkinsonizmem polekowym i dyskinezami. Atypowość neuroleptyków związana jest więc w dużej mierze ze stosunkiem blokady D₂/5-HT_{2A}. Nasilenie aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej, wynikające z blokady 5-HT_{2A}, jest główną przyczyną wpływu tych leków na objawy negatywne schizofrenii. Z kolei blokada 5-HT_{2A} „podtrzymująca” aktywność dopaminergiczną przeciwdziała rozwojowi późnych dyskinez polekowych. Działanie na objawy wytwórcze – omamy i urojenia, wynika oczywiście i w wypadku leków atypowych, głównie z blokady receptorów D₂, chociaż donoszono o działaniu na te objawy także selektywnych antagonistów 5-HT₂ takich, jak ritanseryna (Wiesel i wsp. 1994).

Różnice między klasycznymi i atypowymi neuroleptykami dotyczą też odmiennej siły działania na dopaminergiczne układy nigrostriatalny i mezolimbiczny. Haloperidol w dawce jednorazowej nasila (w wyniku blokady autoreceptorów dopaminergicznych) aktywność neuronów obu wymienionych szlaków, natomiast klozapina i inne leki atypowe – głównie w układzie mezolimbicznym. Ponadto ekspresja genu c-fos występuje po lekach atypowych właśnie najsilniej w strukturach mezolimbicznych, a nie w prążkowiu.

Inne atypowe leki neuroleptyczne jak risperidon, olanzapina, serokwel, sertindol wykazują także duże powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}. Risperidon silnie i zależnie od dawki blokuje receptory D₂ przewyższając pod tym względem większość innych leków atypowych. Mała zdolność wywoływania objawów pozapiramidowych tego leku wynika więc wyraźnie z blokady receptora 5-HT_{2A} (Stefanski i Goldberg 1997).

Serotonina a działanie środków psychodysleptycznych

Jak wspomniano, układ 5-HT odgrywa ważną rolę w patomechanizmie schizofrenii i działaniu neuroleptyków. Istnieją także dowody wskazujące na jego znaczenie w działaniu środków psychodysleptycznych (halucynogennych). Silny halucynogen, LSD-25 jest agonistą nieselektywnym pobudzającym receptory 5-HT₂ oraz 5-HT_{1A}. Wykazano wyraźną korelację pomiędzy powinowactwem (i działaniem agonistycznym) do receptorów 5-HT₂ a siłą efektu psychodysleptycznego (Glenon i wsp. 1984).

Hamowanie aktywności lokomotorycznej przez LSD-25 zależy w dużej mierze od receptorów 5-HT_{1A}, ponieważ jest znoszone antagonistami tego receptora, np. preparatem WAY 100635 (Krebs i wsp. 1996).

Układ 5-HT, depresja i działanie leków przeciwdepresyjnych

Powiązanie układu 5-HT z patomechanizmem depresji i działaniem leków przeciwdepresyjnych jest szczególnie wyraziste. Ze względu na obszerność tego problemu podane zostaną tu tylko fakty najważniejsze (patrz przegląd – Kostowski 1996). U wielu chorych na depresję endogenną wykazano objawy dysfunkcji tego układu (np. spadek stężenia 5-HT i 5-HIAA w płynie m. rdzeniowym). Wykazywano także wzrost liczby receptorów 5-HT_{2A} w korze mózgowej chorych, którzy popełnili samobójstwo (patrz Blier i de Montigny 1994, Kostowski 1996), a także w płytkach krwi. Niektórzy badacze widzą w tym zmiany kompensacyjne wynikające z dysfunkcji układu 5-HT, chociaż interpretacja nie jest jednoznaczna (patrz Kostowski 1996). Niemal wszystkie znane i stosowane leki przeciwdepresyjne wpływają na układ 5-HT, zarówno podane jednorazowo (np. nasilają neuroprzebieżność 5-HT bądź skutek hamowania MAO, bądź w wyniku blokowania wychwytu neuronalnego), jak i stosowane wielokrotnie (desensytyzacja autoreceptorów 5-HT, „upregulacja” postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A}). Istnieją jednak pewne wyjątki, np. znana „downregulacja” receptorów 5-HT₂ przez wiele leków (np. trójpierścieniowych i inhibitorów MAO). Jednak stosowanie elektrowstrząsów, w depresji także bardzo skutecznych, wywołuje efekt przeciwny („upregulację” 5-HT₂), co nie świadczy o poważniejszej roli tych receptorów w działaniu przeciwdepresyjnym. Zmiany w receptorach 5-HT i neuroprzebieżności 5-HT pod wpływem leków przeciwdepresyjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Leki przeciwdepresyjne a przebieżność 5-HT

Leki	Dawki jednorazowe	Dawkowanie chroniczne
TLPD	Hamowanie wychwytu 5-HT	+ 5-HT _{1A} POST – 5-HT ₄ – 5-HT ₂
MAO-I	Hamowanie rozkładu 5-HT	– 5-HT _{1A} AUTO – 5-HT ₂
SSRI	Hamowanie wychwytu 5-HT	– 5-HT _{1A} AUTO – 5-HT _{1B} AUTO – 5-HT ₂ – 5-HT ₄
Mirtazapina	Blokada receptora alfa ₂ na neuronach 5-HT	
ECS		+ 5-HT _{1A} POST

ECS = elektrowstrząsy,

MAO-I = inhibitory MAO,

SSRI = selektywne inhibitory wychwytu 5-HT,

+ upregulacja, – downregulacja

TLPD = leki trójpierścieniowe.

AUTO = autoreceptor,

POST = receptor postsynaptyczny

Charakterystyczną cechą leków trójpierścieniowych (TLPD) jest nasilenie funkcji receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} w wyniku ich „upregulacji,” podobne działanie mają elektrowstrząsy. Receptory te uznawane są za szczególnie ważne w działaniu przeciwdepresyjnym wielu leków. Wynikać to może

z powiązań tych receptorów z innymi układami neuroprzekaznikowymi, np. układem dopaminergicznym (Schreiber i De Vry 1992). Ostatnio wykazano także, że leki przeciwdepresyjne (TLPD i selektywne inhibitory wychwytu 5-HT SSRI) wywołują „downregulację” receptorów 5-HT₄ w hipokampie, co łącznie ze wspomnianą „upregulacją” receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} odpowiedzialne jest za tłumienie aktywności bioelektrycznej komórek CA-1 hipokampa (Bijak i wsp. 1997).

Niektóre nowsze leki, np. mirtazapina, nasilają uwalnianie 5-HT w wyniku blokady presynaptycznych heteroreceptorów znajdujących się na neuronach 5-HT. Pewien wyjątek stanowi tianeptyna nasilająca neuronalny wychwyt 5-HT, mechanizm jej działania związany jest jednak z innymi procesami, m.in. ochronnym wpływem na komórki hipokampa w warunkach stresu.

Piśmiennictwo

- Aghajanian G.K.: Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. W: Psychopharmacology, fourth Generation of Progress (red. F. Bloom i D. Kupfer), Raven Press, New York 1995, 451–460.
- Anden N-E., Dahlstrom A., Fuxe K. i wsp.: Ascending monoamine neurons in the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.* 1966, 67: 313–327.
- Bijak M., Tokarski K., Maj J.: Repeated treatment with antidepressant drugs induces subsensitivity to the excitatory effect of 5-HT₄ receptor activation in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 355: 14–19.
- Bizot J.C., Thiebot M-H.: Impulsivity as a confounding factor in certain tests of cognitive function. *Cognitive Brain Res.* 1996, 3: 243–250.
- Blier P., DeMontigny C.: Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacol. Sci.* 1994, 15: 220–224.
- Boess F., Martin I.L.: Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 1994, 33: 275–317.
- Cameron D., Willims J.T.: Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *J. Neurosci.* 1994, 14: 6763–6767.
- Carli M., Prontera C., Samanin R.: Evidence that central 5-hydroxytryptamine neurons are involved in the anxiolytic activity of buspirone. *Brit. J. Pharmacol.* 1989, 96: 829–836.
- Carli M., Samanin R.: Serotonin 5-HT₂ receptor antagonists and serotonergic anorectic drugs affect rats' performance differently in a five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology* 1992, 106: 228–234.
- Chopin P., Briley M.: Animal models of anxiety. The effects of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1987, 8: 383–388.
- Costall B., Domeney A., Naylor R.J.: 5-HT-3 receptor antagonists attenuate dopamine-induced hyperactivity in the rat. *Neuroreport* 1990, 1: 77–80.
- Coccaro E.F.: Central serotonin and impulsive aggression. *Brit. J. Pharmacol.* 1989, 155 (Suppl.8): 52–62.
- Den Boer J., Westenberg H. G.: Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology* 1990, 102: 85–92.
- Devaud L., Hollingsworth E.B.: Effects of the 5-HT-2 receptor antagonist ritanserin on biogenic amines in the rat nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 192: 427–429.
- Eichelman B.S.: Neurochemical and psychopharmacological aspects of aggressive behavior. *Annu. Rev. Med.* 1990, 41: 149–155.

- Eglen R., Wong E., Dumuis A., Bockaert J.: Central 5-HT₄ receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995, 16: 391–395.
- Eysenck S.B., Eysenck H.J.: The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1977, 16: 57–68.
- Fletcher A., Cliffe J., Dourish C.: Silent 5-HT_{1A} receptor antagonists: utility as research tools and therapeutic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14: 441–448.
- Geller I., Blum K.: The effects of 5-HTP on parachlorophenylalanine (pCPA) attenuation of conflict behavior. *Eur. J. Pharmacol.* 1970, 3: 319–324.
- Glennon R., Titeler M., Mc Kenney J.D.: Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences* 1984, 35: 2505–2511.
- Hermstein R.J.: Self-control as response strength. W: *Quantification of Steady-State Operant Behavior.* Elsevier, Amsterdam, The Netherlands 1981, 3–30.
- Hjorth S., Suchowski K., Galloway M.: Evidence for 5-HT autoreceptor-mediated nerve impulse-independent, control of 5-HT synthesis in the rat brain. *Synapse* 1995, 19: 170–176.
- Hoyer H. i wsp.: International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacol. Rev.* 1993, 46: 157–167.
- Humphrey P., Hartig P., Hoyer D.: A proposed nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol. Sciences.* 1993, 14: 233–237.
- Jankowska E., Bidzinski A., Kostowski W.: Alcohol drinking in rats treated with 5,7-DHT: effect of 8-OHDPAT and tropisetron. *Alcohol* 1994, 11: 283–298.
- Jiang L.H. i wsp.: The effect of intraventricular administration of the 5-HT₃ receptor agonist 2-methylserotonin on the nucleus accumbens. *Brain Res.* 1990, 513: 156–160.
- Jouvet M. Monoaminergic regulation of sleep-waking cycle. W: *Pharmacology in the Future of Man*, Karger, Basel 1973, 103–107.
- Kennett G.A.: Serotonin receptors and their function. *TOCRIS Reviews*, 1997, Bristol and Ballwin, 1–6.
- Kapur S.: 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? *Psychopharmacology* 1996, 124: 35–39.
- Kilpatrick G., Tyers M.B.: The pharmacological properties and functional role of central 5-HT₃ receptors. W: *Central and Peripheral 5-HT₃ receptors* (red. M. Hamon) Academic Press, London, 1992, 33–57.
- Koob G.F.: Dopamine, addiction and reward. *Semin. Neurol.* 1992, 4: 139–148.
- Koob G.F., Bloom F.: Molecular and cellular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988, 242: 715–723.
- Kostowski W.: Brain serotonergic and catecholaminergic systems: Facts and hypothesis. W: *Current Developments in Psychopharmacology*, vol 1 (red. W. Essman i L. Valzelli) Spectrum Publ. New York 1975, 37–64.
- Kostowski W.: 5-Hydrokсыtryptamina (Serotonina). W: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna* (red. W. Kostowski, S. Pużyński), PZWL Warszawa 1996, 90–96.
- Kostowski W.: Leki przeciwdepresyjne: współczesne poglądy na mechanizm działania. *Lęk i Depresja*, 1996 1 (Suppl) 15–29.
- Kostowski W.: 5-HT₃ receptors and central effects of ethanol. *Pol. J. Pharmacol.* 1996, 48: 243–254.
- Kostowski W., Gumułka S., Członkowski A.: Reduced cataleptogenic effects of some neuroleptics in rats with lesioned midbrain raphe and treated with p-chlorophenylalanine. *Brain Res.* 1972, 48: 443–446.
- Kostowski W., Plaznik A., Stefanski R.: Intra-hippocampal buspirone in animal models of anxiety. *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 168: 393–396.
- Krebs-Thomson K., Geyer M.A.: The role of 5-HT_{1A} receptors in the locomotor suppressant effects of LSD. *Behavioural Pharmacology* 1996, 6: 551–556.
- LeMarquand D., Pihl R., Benkelfat C.: Serotonin and alcohol intake and dependence: clinical evidence. *Biol. Psychiat.* 1994, 36: 326–337.

- Lopez-Ibor J.J. Jr.: The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Brit. J. Psychiat.* 1988, 153: 26–39.
- Loh E., Roberts D.C.: Break points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology* 1990 101: 262–266.
- Maj J., Sarnek J., Klimek V., Rawłow A.: On the anticataleptic action of cyproheptadine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1976, 5: 201–205.
- Maes M., Melzer H.Y.: The serotonin hypothesis of major depression. W: *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress* (red. Bloom P. i Kupfer D.), Raven Press, New York 1995, 933–944.
- Malcolm R., Anton R.F., Randall C. i wsp.: A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp. Res.* 1992, 16: 1007–1013.
- McBride W.J., Chernet E., Russel R. i wsp.: Regional CNS densities of monoamine receptors in alcohol-naive alcohol-preferring P and non-preferring NP rats. *Alcohol* 1997, 14: 141–148.
- Meltzer H., Lowy M. T.: The serotonin hypothesis of depression. W: *Pharmacology, the third Generation of Progress* (red. H.Y. Meltzer), Raven Press, New York 1987, 513–525.
- Morgane P., Stern W.C.: Monoaminergic systems in the brain and their role in the sleep states. W: *Serotonin and Behavior* (red. J. Barchas i E. Usdin), Academic Press, New York, 427–442.
- Parsons L., Weiss F., Koob G.: Serotonin_{1B} receptor stimulation enhances dopamine-mediated reinforcement. *Psychopharmacology* 1996, 128: 150–160.
- Płaźnik A., Kostowski W.: Limbic mechanisms of anxiolytics acting on 5-HT receptors. *Pol. J. Pharmacol.* 1994, 46: 83–90.
- Rzewuska M., Sobucka K.: Buspiron w stanach lęku uogólnionego. *Leki Psychotropowe, Inst. Psychiat. Neurol., Warszawa* 1991, 25–34.
- Sanchez C., Hyttel J.: Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Eur. J. Pharmacol.*
- Schmidt C., Fayadel G.M.: The selective 5-HT-2A receptor antagonist MDL 100907, increases dopamine efflux in the prefrontal cortex of the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1995, 273: 274–279.
- Schreiber R., De Vry J.: 5-HT_{1A} receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1993, 17: 87–104.
- Sellers E.M., Toneato T., Romach M.K. i wsp.: Clinical efficacy of the 5-HT-3 antagonist, ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994, 18: 874–886.
- Soderpalm B., Engel J.A.: Involvement of the GABA-A/benzodiazepine chloride ionophore receptor complex in the 5,7-DHT induced anticonflict effect. *Life Sci.* 1991, 49: 139–144.
- Soubrie P.: Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behav. Brain. Sci.* 1986, 9: 319–327.
- Soyka M.: Relapse prevention in alcoholism. *CNS Drugs* 1997, 7: 313–327.
- Stefański R., Płaźnik A.: Farmakoterapia lęku. *Leki Psychotropowe, Inst. Psych, Neurol., Warszawa* 1991, 15–20.
- Stefanski R., Pałejko W., Bidzinski A., Kostowski W., Płaznik A.: Serotonergic innervation of the hippocampus and nucleus accumbens septi and the anxiolytic-like action of midazolam and 5-HT-1A receptor agonists. *Neuropharmacol.* 1993, 32: 977–984.
- Stefanski R., Goldberg S.: Serotonin 5-HT₂ receptor antagonists. Potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1997, 7: 388–409.
- Steward L., Ge J., Stowe R. i wsp.: Ability of 5-HT₄ receptor ligands to modulate rat striatal dopamine release in vitro and in vivo. *Brit. J. Pharmacol.* 1996, 117: 55–62.
- Svensson T., Nomikos G., Anderson J.: Modulation of dopaminergic neurotransmission by 5-HT₂ antagonism. W: *Serotonin: from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics* (red. R. Paoletti i wsp.), Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Acad. Press 1996, 76–90.
- Thiebot M., Le Bihan C., Soubrie P., Simon P.: Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. *Psychopharmacology* 1985, 86: 147–152.

- Tokarski K.: Adaptacyjne zmiany reaktywności neuronów hipokampa na serotoninę i jej antagonistów wywołane przez chroniczne podanie leków przeciwdepresyjnych. Rozprawa doktorska, Inst. Farmakologii PAN, Kraków 1997.
- Ugedo L., Grenhof J., Svensson T.H.: Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist activates midbrain dopaminergic neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology* 1989, 98: 45–50.
- Vaccarino F.: Nucleus accumbens dopamine-CCK interactions in psychostimulant reward and related mechanisms. *Neurosci. Biobeh. Res.* 1994, 18: 207–214.
- Valzelli L., Garattinin S.: Biochemical and behavioural changes induced by isolation in rats. *Neuropharmacology* 1972, 11: 17–22.
- Vergnes M., Penot C., Kempf E., Mack G.: Lesion selective des neurones serotoninergiques du raphe par la 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Res.* 1977, 133: 167–171.
- Wiesel F.A., Nordström A.L., Farde L. i wsp.: An open clinical and biochemical study of ritanserin in acute patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1994, 114: 31–38.
- Williams J., Spurlock G., McGuffin P. i wsp.: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2 a receptor gene. *Lancet* 1996, 347: 329–332.
- Wise R.A.: Action of drugs of abuse on brain reward system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980, 13: 213–273.
- Wong D., Threlkeld P.G., Lumeng L., Li T-K.: Higher density of serotonin 1A receptors in the hippocampus and cerebral cortex of alcohol-preferring P rats. *Life Sci.* 1990, 46: 231–235.