

# Participação do sistema dopaminérgico nas propriedades reforçadoras de psicostimulantes

Cleopatra da Silva Planeta<sup>1</sup>  
Roberto DeLucia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Princípios Ativos e Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP. (14901-902) Araraquara-SP

<sup>2</sup> Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. (05508-900) São Paulo-SP

Aceito para publicação em 23/06/98

## Resumo

O presente artigo comenta alguns aspectos sobre a participação do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico nas propriedades reforçadoras das drogas psicostimulantes. Além disso, enfatiza o envolvimento dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 no efeito reforçador destas drogas e suas interações com os receptores opiodérgicos e glutamatérgicos. O grau de ativação desses sistemas pode estar relacionado, até certo ponto, ao potencial de dependência de psicostimulantes e de outras drogas de abuso.

**Unitermos:** efeito reforçador, sistema dopaminérgico, psicostimulantes, receptores opiodérgicos e glutamatérgicos.

## Summary

This article comments on some aspects of participation of dopaminergic mesocorticolimbic system in the rewarding properties of psychostimulant drugs. It also emphasizes the involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the reinforcing effect, and their interactions with several types of receptors, which include opioid receptors and glutamate receptors. The level of activation of these systems may be related to the potential abuse of psychostimulants and other addictive substances.

**Key words:** reinforcing effect, dopamine system, psychostimulants, opioid receptors, glutamate receptors

## Introdução

As teorias atuais de dependência a drogas enfatizam atuação dessas substâncias como reforçadores positivos que atuam no sistema central de recompensa (Wise e Bozarth, 1987; Wise e Rompre, 1989; Kuhar et al., 1991). As propriedades reforçadoras das drogas são mediadas pelo sistema dopaminérgico mesocorticolímbico e foram confirmadas pelo estudo dos substratos neurais relacionados aos modelos de auto-administração e preferência condicionada de lugar (PCL) (Castanho et al., 1992).

Assim, a injeção intra-acumbens de anfetamina produz PCL, enquanto injeções em outras áreas dopaminérgicas, como o núcleo caudado, não induz o condicionamento (Carr e White, 1983; Hiroi e White, 1991). Por outro lado, a infusão de cocaína no núcleo acumbens não mostrou o efeito reforçador da droga quando este foi avaliado pelo modelo da auto-administração ou PCL, sugerindo substratos neurais distintos para os efeitos reforçadores desses psicostimulantes (Goeders e Smith, 1986; Hembey et al., 1992).

Spyraki et al. (1982a; 1982b) demonstraram correlação significativa entre a depleção de dopamina no núcleo acumbens, causada pela lesão com 6-hidroxi-dopamina, e atenuação da PCL resultante da administração de 1,5 mg/kg de anfetamina. O mesmo não foi observado quando se avaliou o efeito reforçador da cocaína.

O pré-tratamento com haloperidol bloqueia a PCL induzida por anfetamina (Spyraki et al., 1982a; Mithani et al., 1986), enquanto nenhuma alteração foi observada na PCL produzida por nomifensina ou metilfenidato (Martin-Iverson et al., 1985; Mithani et al., 1986). O bloqueio da aquisição de PCL por cocaína pelo pré-tratamento com haloperidol ou pimozida parece depender da via de administração da cocaína, visto o antagonismo sobre o efeito reforçador ocorrer após injeção intravenosa ou intra-cerebroventricular (Morency e Beninger, 1986).

Segundo Kuhar et al. (1991), as propriedades reforçadoras dos psicostimulantes estariam relacionadas às ações indiretas nos terminais dopaminérgicos pré-sinápticos, produzindo aumento da concentração de dopamina na fenda sináptica. A interação da dopamina com seus receptores potencia a transmissão na via mesocorticolímbica resultando no efeito reforçador. Dessa forma, o estudo da participação dos receptores dopaminérgicos é passo essencial para a compreensão das propriedades reforçadoras das drogas psicostimulantes.

### **Receptores dopaminérgicos**

Os receptores dopaminérgicos foram originalmente classificados em dois subtipos, denominados D1 e D2 com base no fato de que a interação da dopamina, ou de agonistas seletivos com o receptor D1, aumenta a atividade da adenilil-ciclase, enquanto a interação com o subtipo D2 resulta em inibição da

enzima (Kebabian e Calne, 1979). Ambos os receptores estão presentes no sistema mesocorticolímbico (Stoof e Kebabian, 1984).

Recentemente, os receptores D1 e D2 e outros três subtipos denominados D3, D4 e D5 foram isolados e sequenciados por técnicas de biologia molecular. O receptor D5 estimula a adenilil-ciclase, tem alta homologia e propriedades farmacológicas semelhantes às do subtipo D1. A ativação de D1 estimula uma cascata de eventos que finalmente acarreta fosforilação na unidade AMPc-proteína ligante (CREB) e subsequente alterações na expressão gênica (Hyman e Nestler, 1996). O sistema de transdução dos receptores D3 e D4 não foi identificado, mas sabe-se que estes são homólogos e apresentam perfil farmacológico semelhante ao do receptor D2 (Bunzow et al., 1988; Dearry et al., 1990; Sokoloff et al., 1990). Como a identificação bioquímica dos receptores D3, D4 e D5 é muito recente, os estudos farmacológicos ainda são baseados na classificação tradicional (D1 e D2).

Até o início da década de 80, as funções da dopamina no sistema nervoso central eram explicadas pela sua interação com receptores D2, sendo que o papel funcional do subtipo D1 permanecia desconhecido (Laduron, 1983). Contudo, a função do receptor D1 vem sendo elucidada a partir do surgimento de agonistas e antagonistas seletivos (Iorio et al., 1983). A partir daí, demonstrou-se não apenas a participação do receptor D1 nas ações da dopamina, mas também sua interação com o subtipo D2 na expressão de comportamentos mediados por esse neurotransmissor (Miller et al., 1990).

Neste sentido, alguns estudos foram realizados com o objetivo de avaliar o envolvimento dos subtipos de receptores dopaminérgicos na mediação do efeito reforçador de psicostimulantes. Por exemplo, agonistas seletivos dos receptores D2 como bromocriptina, quimpirol e N-0437 induzem PCL

(Gilbert et al., 1989). A aquisição do condicionamento é bloqueada tanto por antagonistas seletivos D1 como D2, observação esta que sugere interação entre os subtipos de receptores dopaminérgicos na mediação do efeito reforçador (Hoffman e Beninger, 1989).

A injeção sistêmica de SKF38393, agonista D1, produz aversão condicionada, sugerindo que a estimulação do subtipo de receptor D1 produza efeito de natureza aversiva (Hoffman e Beninger, 1988). Por outro lado, a injeção intra-acumbens do mesmo agonista D1 induz PCL (White et al., 1991). Esta observação contradiz os resultados descritos acima, mas é provável que a aversão observada após a administração sistêmica seja decorrente de ações periféricas da droga (White et al., 1991).

Quanto ao efeito decorrente do bloqueio dos receptores dopaminérgicos, de modo geral os antagonistas não seletivos ou seletivos para o subtipo D2 podem ser considerados "reforçadores neutros" pelo fato desses antagonistas não alterar a PCL quando administrados isoladamente (Mackey et al., 1985; Martin-Iverson et al., 1985; Planeta et al., 1995; Planeta e DeLucia, 1998).

O bloqueio dos receptores D1 com o antagonista seletivo SCH23390 pode induzir aversão condicionada, segundo Shippenberg e Herz (1988), ao passo que outros autores demonstraram que este antagonista isoladamente não modifica a PCL de modo semelhante aos antagonistas D2 (Leone e Di Chiara, 1987; Acquas et al., 1989, Planeta et al., 1995; Planeta e DeLucia, 1998).

A literatura é restrita e pouco conclusiva quanto à participação dos subtipos de receptores dopaminérgicos na PCL induzida por psicostimulantes. Demonstrou-se que a aquisição de PCL por anfetamina é bloqueada pelo pré-tratamento com SCH23390 ou de antagonista D2 como metoclopramida, sulpirida ou a-flupentixol (Leone e Di Chiara, 1987; Hoffman

e Beninger, 1989; Acquas et al., 1989). Estas observações sugerem a participação de ambos os subtipos de receptores na mediação do efeito reforçador da anfetamina.

Não existem relatos da participação dos subtipos de receptores dopaminérgicos na PCL induzida por cocaína. Contudo, o envolvimento dos receptores D1 e D2 no efeito reforçador da cocaína foi avaliado utilizando-se como modelo a auto-administração. Em ratos, o pré-tratamento com SCH23390 provoca aumento compensatório na auto-administração de cocaína, exceto na maior dose utilizada, provavelmente devido ao fato de que doses elevadas do antagonista diminuem a atividade motora (Koob et al., 1987; Corrigal e Coen, 1991a). Também foi observado aumento dose-dependente da auto-administração de cocaína após pré-tratamento com antagonistas seletivos de receptor D2 (sulpirida, metoclopramida e espiperona) (Phillips et al., 1983; Corrigal e Coen, 1991a).

Do exposto acima parece evidente o envolvimento dos dois subtipos de receptores dopaminérgicos na mediação do efeito reforçador, sendo o subtipo D1 comum para os psicostimulantes. Contudo, trabalhos recentes de revisão propõem duas hipóteses contrárias para explicar a participação dos receptores D1 e D2 no efeito reforçador positivo dos psicostimulantes.

Assim, Miller et al. (1990) propuseram que as ações comportamentais da dopamina podem ser divididas em duas categorias gerais: este neurotransmissor poderia ativar o desempenho psicomotor e atuaria também como um sinal interno de recompensa, isto é, poderia aumentar seletivamente a capacidade de um estímulo eliciar respostas no futuro, desde que efeitos motivacionais favoráveis estejam associados a esta resposta. Ainda segundo estes autores, ambos os subtipos de receptores dopaminérgicos podem ativar o mecanismo de recompensa o receptor D1 diretamente e o D2 de forma indireta, via ativação do desempenho psicomotor.

Mais recentemente, Self e Stein (1992), sugeriram que o efeito reforçador dos psicostimulantes seria mediado pelo receptor D2, com o receptor D1 exercendo papel modulatório.

## Receptores opioidérgicos

Os receptores opioidérgicos  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  estão presentes no sistema mesocorticolímbico e participam diretamente da mediação do efeito reforçador das drogas. No núcleo acumbens, os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  são encontrados em altos níveis, enquanto que na área tegmental ventral (ATV) somente os receptores  $\mu$  e  $\kappa$  são encontrados, respectivamente, em níveis moderado e baixo (Mansour et al., 1987).

A morfina e os péptides opióides endógenos exercem seus efeitos por atuarem em distintos receptores geralmente classificados como  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  (Gillan e Kosterlitz, 1982; Goldstein e Naidu, 1989). Os receptores  $\mu$  apresentam alta afinidade pela morfina, dihidromorfina e levorfanol e seus efeitos são antagonizados pela naltrexona. Naloxona e naloxonazina são antagonistas que se ligam ao receptor  $\mu_1$  e exibem alta afinidade por péptides opióides e opiáceos enquanto que o subtipo  $\mu_2$  tem mais baixa afinidade por opiáceos que os receptores  $\mu_1$  (Pasternak e Hahn, 1980, Pasternak, 1988). Os receptores  $\delta$  exibem maior afinidade por met- e leu-encefalinas que a morfina e seus efeitos podem ser antagonizados por ICI-154129 (Itzhak, 1988). Os receptores  $\kappa$  são altamente seletivos por dinorfinas e seus efeitos podem ser antagonizados por Nor-BNI (Negus et al., 1993). Mais recentemente, os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  foram clonados e possibilitando estudos de regulação e distribuição desses receptores (Evans et al., 1992; Wang et al., 1993; Yasuda et al., 1993).

Os receptores opioidérgicos diretamente responsáveis pela produção do efeito reforçador têm em comum o sistema de

transdução, ou seja, são ligados à adenilil-ciclase pela proteína G inibitória e/ou alteram a condutância do canal iônico (Childers, 1991; Self e Stein, 1992). A ativação desses receptores opioidérgicos resulta em hiperpolarização da membrana que ocorre tanto pelo aumento da condutância de  $K^+$  ( $\mu$  e  $\delta$ ) ou pela inibição do canal de  $Ca^{2+}$  ( $\kappa$ ). Deste modo, o resultado final é a inibição da liberação do neurotransmissor (Mulder et al., 1984; Heijna et al., 1990).

A mediação do efeito reforçador dos psicostimulantes pelo sistema opioidérgico deve ocorrer também no sistema mesocorticolímbico, face a existência de modulação da atividade dopaminérgica pelos opióides nesse sistema. Assim, a infusão bilateral de agonistas  $\mu$  na ATV induz aumento da locomoção em ratos, efeito semelhante ao observado após a injeção sistêmica de morfina. Este efeito da morfina é mediado por receptores  $\mu$  e está associado a aumento da liberação de dopamina no núcleo acumbens (Latimer et al., 1987; Kalivas e Duffy, 1990).

Sugere-se que os opióides estimulem os neurônios dopaminérgicos de forma indireta. Assim, a ligação de agonistas opióides aos receptores  $\mu$  localizados nos interneurônios GABAérgicos na ATV, hiperpolariza estas células, aumentando a condutância ao potássio. Como resultado, a liberação de GABA diminui, resultando aumento na frequência de disparos dos neurônios dopaminérgicos (Nicoll et al., 1980; Johnson e North, 1992). Além disso, estudos neuroquímicos demonstraram que a injeção direta de agonistas opióides na ATV aumenta o metabolismo e a concentração extracelular de dopamina no núcleo acumbens (Leone et al., 1991; Devine et al., 1993). Por outro lado, os receptores  $\kappa$  parece ter efeito oposto ou seja de diminuir a liberação de dopamina no núcleo acumbens (Di Chiara e Imperato, 1989; Spanagel et al., 1990). Esses fatos sugerem que o sistema dopaminérgico mesolímbico pode estar sob in-



fluência tônica excitatória da ATV e da influência tônica inibitória do núcleo acumbens (Spanagel et al., 1992).

Estudos comportamentais demonstraram que, no núcleo acumbens, a ativação de receptores  $\mu$  provoca inibição motora, ao passo que a estimulação de receptores  $\delta$ , acarreta aumento da locomoção. Este efeito é dependente da dopamina, uma vez que é acompanhado de aumento da liberação do neurotransmissor e que pode ser bloqueado pelo antagonista D1 SCH23390, mas não por antagonistas D2 (Longoni, 1991).

Uma outra idéia convergente é a avaliação da participação dos antagonistas receptores opioidérgicos em modelos de auto-administração e da PCL induzidas por psicostimulantes. Existem vários relatos de auto-administração de cocaína mostrando que ela é pode ser modificada pelos antagonistas opióides de modo bastante variável. Assim, a resposta mantida por altas doses de cocaína pode ser diminuída (Corrigal e Coen, 1991b), aumentada (Carrol et al., 1986) e não alterada pelos antagonistas opióides (Ettenberg et al., 1982). Outros experimentos mostraram que o pré-tratamento com a naloxona bloqueia a PCL induzida pela anfetamina e fencanfamina (Trujillo et al., 1991; Planeta et al., 1995). Estes resultados tomados em conjunto sugerem que o bloqueio dos receptores opióides pode atenuar o efeito reforçador dos psicostimulantes. Neste sentido, a naloxona podem prevenir o efeito reforçador de psicostimulantes por bloquear receptores opioidérgicos em neurônios dopaminérgicos da ATV.

### **Receptores glutamatérgicos**

Mais recentemente, o glutamato tem ganho significativa atenção por causa de sua importante interação com a função do sistema dopaminérgico central e seu papel na sensibilização comportamental (Carlsson e Carlsson, 1990; Kalivas, 1993; Fitzgerald et al., 1996).

Os receptores do glutamato no SNC podem ser classificados em receptores ionotrópicos e metabotrópicos quando ligados a canais iônicos ou à proteína G, respectivamente (Sugiyama et al., 1987; Récasens et al., 1987). A ativação dos receptores ionotrópicos pelo N-metil aspartato pode resultar em dois tipos de receptores: NMDA e não-NMDA. Os antagonistas seletivos para o receptor NMDA incluem os antagonistas competitivos que se ligam ao sítio de glutamato como 2-amino-7-fosfonoheptanoato (AP-7), 2-amino-5-fosfono-valerato (AP-5) e o ácido 3-(2-carboxipiperazina-4-il) (CPP) e os antagonistas não-competitivos que se ligam no sítio interno do canal iônico, como a fenciclidina (PCP) e o MK-801 (dizolcipina) (Lodge e Johnson, 1990).

Os receptores não-NMDA podem ser ativados pelo ácido 3-hidroxi-5-metil-isoxazole-4-propionato (receptores AMPA) ou pelo cainato (receptores do cainato), além de outros agonistas como por exemplo, quisqualato e domoato, respectivamente. Os antagonistas dos receptores AMPA e cianato são o CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona) e a DNQX (6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona) (Cooper et al., 1996).

A ativação dos receptores NMDA é dependente da presença de glicina como co-agonista e da remoção do bloqueio de  $Mg^{2+}$  nos canais iônicos acoplados a este receptor, resultando em apreciável influxo de  $Ca^{2+}$  para interior da célula. Existem evidências de que os receptores não-NMDA participam dos mesmos processos fisiológicos dos receptores NMDA (Cotman et al., 1995).

Os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) foram clonados e numerados de um a oito. Os oito mGluR foram divididos em três grupos ( I, II e III) de acordo com a sequência de aminoácidos (Nakanishi, 1992).

Os receptores do grupo I (mGluR1 e mGluR5) estimulam a fosfolipase C, resultando no aumento da reciclagem de

fosfoinositol e liberação de  $Ca^{2+}$  dos estoques celulares (Pickering et al., 1993). Os receptores dos grupos II (mGluR2 e mGluR3) e III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8) produzem a inibição da adenilil-ciclase (Pin e Duvoisin, 1995). Os receptores dos grupos II e III apresentam afinidades diferentes por agonistas, entretanto faltam antagonistas seletivos para cada receptor desses grupos (Cooper et al., 1996).

Existem evidências de que os vários tipos de receptores glutamatérgicos como NMDA, AMPA e subtipos de receptores do cainato podem regular o sistema dopaminérgico mesolímbico (Kalivas, 1993) e podem estar envolvidos no mecanismo de recompensa de psicostimulantes.

Neste sentido, alguns estudos preliminares foram realizados para avaliar as interações glutamato-dopamina no sistema mesolímbico. Assim, a injeção intra-craniana de antagonista de receptor NMDA alterou a auto-administração de cocaína, porém a relação dose-efeito e o sítio específico de ação permanecem para serem determinados (Pulvirenti et al., 1992). Em outro modelo de estudo, a potenciação de responder com reforço condicionado da anfetamina após injeção intra-acumbens foi bloqueada tanto por antagonistas de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (CNPX) e AMPA (AP5) (Burns et al., 1994).

Em resumo, a discussão acima evidencia os avanços obtidos na participação do sistema dopaminérgico no efeito reforçador de psicostimulantes. Além disso, prioriza o envolvimento dos receptores dopaminérgicos e suas interações com os receptores opioidérgicos e glutamatérgicos nas propriedades reforçadoras destas drogas que são a causa primária do desenvolvimento da dependência de psicostimulantes e de outras drogas de abuso.

## **Agradecimentos**

Financiamento: auxílio parcial do CNPq

## **Referências Bibliográficas**

- Acquas, E.; Carboni, E.; Leone, P.; Di Chiara, G. 1989. SCH23390 blocks drug-conditioned place-preference and place aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade? *Psychopharmacology*, **99**: 151-155.
- Bunzow, J.R.; Van Tol, H.H.M.; Grandy, D.K.; Albert, P.; Salon, J.; Christie, M.; Machida, C.A.; Neve, K.A.; Civelli, O. 1988. Cloning and expression of a rat D2 dopamine-receptor cDNA. *Nature*, **336**: 783-787.
- Burns, L.H.; Everitt, B.J.; Kelley, A.E.; Robbins, T.W. 1994. Glutamate-dopamine interactions in the ventral striatum: role in locomotor activity and responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology*, **115**: 516-528.
- Carlsson, M.A.; Carlsson, A. 1990. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems in the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, **13**: 272-276.
- Carr, G.D.; White, N.M. 1983. Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci.*, **33**: 2551-2557.
- Carrol, M.E.; Lac, S.T.; Walker, M.J.; Kragh, R.; Newman, T. 1986. Effects of naltrexone on intravenous cocaine self-administration in rats during food satiation and deprivation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**: 1-7.
- Castanho, A.R.S.P.; Planeta, C.S.; DeLucia, R. 1992. Modelos experimentais que avaliam os mecanismos de recompensa e dependência de drogas. *Biotemas*, **5**: 65-78.

- Childers, S.R. 1991. Opioid receptors-coupled second messenger systems. *Life Sci.*, **48**: 1991-2003.
- Cooper, J.R.; Bloom, F.E.; Roth, R.H. 1996. **The biochemical basis of neuropharmacology**. Oxford University Press, New York, p. 178-193.
- Corrigal, W.A.; Coen, K.M. 1991a. Cocaine self-administration is increased by both D1 and D2 dopamine antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**: 799-802.
- Corrigal, W.A.; Coen, K.M. 1991b. Opiate antagonists reduce cocaine but not nicotine self-administration. *Psychopharmacology*, **104**: 171-176.
- Cotman, C.W.; Kahle, J.S.; Miller, S.E.; Ulas, J.; Bridges, R. 1995. Excitatory amino acid neurotransmission. *In*: Bloom, F.E.; Kupfe, D.J. (eds). **Psychopharmacology: the fourth generation of progress**. Raven Press, New York, p. 75-85.
- Dearry, A.; Gingrich, J. A.; Falardeau, P.; Fremeau, R.T.; Bates, M.D.; Caron, M.G. 1990. Molecular cloning and expression of the gene for human D1 dopamine receptor. *Nature*, **347**: 72-75.
- Devine, D.P.; Leone, P.; Pocock, D.; Wise, R.A. 1993. Differential involvement on ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **26**: 1236-1246.
- Di Chiara, G.; Imperato, A. 1988. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in dorsal caudate of freely moving rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **24**: 1067-1080.
- Evans, C.J.; Keith, D.E.J.; Morrison, H.; Magendzo, K.; Edwards, R.H. 1992. Cloning of a delta receptor by functional expression. *Science*, **258**: 1952-1955.
- Ettenberg, A.; Petit, H.O.; Bloom, F.E.; Koob, G.F. 1982. Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats:

- mediation by separate neural systems. **Psychopharmacology**, **78**: 204-209.
- Fitzgerald, L.W.; Ortiz, J.; Hamedani, A.G.; Nestler, E.J. 1996. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. **J. Neurosci.**, **16**: 274-282.
- Gilbert, D.B.; Dembski, J.E.; Stein, L.; Belluzi, J.D. 1989. Dopamine and reward: conditioning place preference induced by dopamine D2 receptor agonist. **Soc. Neurosci. Abstr.**, **12**: 938.
- Gillan, M.G.C.; Kosterlitz, H.W. 1982. Spectrum of m-, d-, and k-binding sites in homogenates of rat brain. **Br. J. Pharmacol.**, **77**: 461-469.
- Goeders, N.E.; Smith, J.E. 1986. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **25**: 191-199.
- Goldstein, A.; Naidu, A. 1989. Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding sites signatures. **Mol. Pharmacol.**, **32**: 265-272.
- Heijna, M.H.; Padt, M.; Hogenboom, E.; Portoghese, P.S.; Mulder, A.; Schofflmeer, A.N.M. 1990. Opioid receptor mediated inhibition of dopamine and acetylcholine release from slices of rat nucleus accumbens, olfactory tubercle and frontal cortex. **Eur. J. Pharmacol.**, **18**: 267-278.
- Hembey, S.E.; Jones, G.H.; Justice, J.B.; Neill, D.B. 1992. Conditioned locomotor activity but not conditioned place preference following intra-accumbens infusions of cocaine. **Psychopharmacology**, **106**: 330-336.
- Hiroi, N.; White, N.M. 1991. The amphetamine conditioned place preference: differential involvement of dopamine

- receptor subtypes and two dopaminergic terminal areas. **Brain. Res.**, **552**: 141-152.
- Hoffman, D.C.; Beninger, R.J. 1988. Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **31**: 1-8.
- Hoffman, D.C.; Beninger, R.J. 1989. The effects of selective dopamine D1 or D2 receptor antagonists on the establishment of agonist-induced place conditioning in rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **33**: 273-279.
- Hyman, S.E.; Nestler, E.J. 1996. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. **Am. J. Psychiatry**, **153**: 151-162.
- Iorio, L.C.; Barnett, L.; Leitz, F.H.; Houser, V.P.; Korduba, C.A. 1983. SCH23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopamine systems. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **226**: 462-468.
- Itzhak, Y. 1988. Multiple opioid binding sites. *In*: Pasternak, G.W. (ed.). **The opiate receptors**. Human Press, Clifton, NJ, p 95-142.
- Johnson, S.W.; North, R.A. 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local neurons. **J. Neurosci.**, **23**: 483-488.
- Kalivas, P.W. 1993. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. **Brain. Res. Rev.**, **18**: 75-113.
- Kalivas, P.W.; Duffy, P.J. 1990. Effects of acute and daily neurotensin and enkephalin on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. **J. Neurosci.**, **10**: 2940-2949.
- Kebabian, J.W.; Calne, D.B. 1979. Multiple receptors for dopamine. **Nature**, **277**: 93-96.

- Koob, G.F.; Le, H.T.; Creese, I. 1987. The dopamine receptor antagonist SCH23390 increases cocaine self-administration in the rat. **Neurosci. Lett.**, **79**: 315-320.
- Kuhar, M.J.; Ritz, M.C.; Boja, W.C. 1991. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. **Trends Neurosci.**, **14**: 299-302.
- Laduron, P. 1983. Dopamine sensitive adenylate cyclase as a receptor site. *In*: Kaiser, C.; Keabian, J.W.(eds). **Dopamine receptors**. American Chemical Society, Washington, p. 22-31.
- Latimer, L.S.; Duffy, P.; Kalivas, P.W. 1987. Mu opioid receptor involvement in enkephalin activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. **J. Pharmac. Exp. Ther.**, **241**: 328-337.
- Leone, P.; Di Chiara, G. 1987. Blockade of D-1 receptors by SCH23390 antagonizes morphine-induced place preference conditioning. **Eur. J. Pharmacol.**, **135**: 251-254.
- Leone, P.; Pocock, D.; Wise, R. A. 1991. Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **39**: 469-472.
- Lodge, D.; Johnson, K.M. 1990. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. **Trends Pharmacol. Sci.**, **11**: 81-86.
- Longoni, R. 1991. D-(Ala<sup>2</sup>) Delthorpin II: D1-dependent stereotypies and stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens. **J. Neurosci.**, **11**: 1565-1567.
- Mackey, W.B.; Van Der Kooy, D. 1985. Neuroleptics block the positive reinforcement effects of amphetamine but not of morphine as measured by place conditioning. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **22**: 101-105.
- Mansour, A.; Kachaturian, H.; Lewis, M.E.; Akil, H.; Watson, S.J. 1987. Autoradiographic differentiation of  $\mu$ ,  $\delta$ , and  $\kappa$



- opioid receptors in the rat forebrain c and midbrain. **J. Neurosci.**, 7: 2445-2464.
- Martin-Iverson, M.T.; Ortmann, R.; Fibiger, H.C. 1985. Place preference conditioning with methylphenidate and nomifensine. **Brain Res.**, 332: 59-67.
- Miller, R.; Wickens, J. R.; Benninger, R.J. 1990. Dopamine D1 and D2 receptor in relation to reward and performance: a case for the D1 receptor as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. **Prog. Neurobiol.**, 34: 143-148.
- Mithani, S.; Martin-Iverson, M.T.; Phillips, A.G.; Fibiger, H.C. 1986. The effects of haloperidol on amphetamine- and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. **Psychopharmacology**, 90: 247-252.
- Morelli, M.; Fenu, S.; Di Chiara, G. 1989. Substantia nigra as a site of origin of dopamine-dependent motor syndromes induced by stimulation mu and delta opioid receptors. **Brain Res.**, 487: 120-130.
- Morency, M.A.; Beninger, R.J. 1986. Dopaminergic substrates of cocaine-induced place preference. **Brain Res.**, 399: 33-41.
- Mulder, A.; Warden, G.; Hogenboom, F.; Frankhuyzen, A.L. 1984. Kappa and delta-receptors agonists differentially inhibit striatal dopamine and acetylcholine release. **Nature**, 308: 278-280.
- Nakanishi, S. 1992. Molecular diversity of glutamate receptors and applications for brain function. **Science**, 258: 597-603.
- Negus, S.S.; Henriksen, S.J.; Mattox, A.; Pasternak, G.W.; Portoghese, P.S.; Takemori, A.E.; Weinger, M.B.; Koob, G.F. 1993. Effects of antagonists selective of mu, delta and kappa opioid receptors on the reinforcing effects of heroin in rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 265: 1245-1252.
- Nicoll, R.A.; Alger, B.E.; Jahr, C.E. 1980. Enkephalin blocks inhibitory pathways in vertebrate CNS. **Nature**, 287: 22-25.

- Pasternak, G.W. 1988. Multiple morphine and enkephalin receptors and relief of pain. **J. A. A. A.**, **259**: 1362-1367.
- Pasternak, G.W.; Hahn, E.F. 1980. Long activite opiate agonists and antagonists: 14-hydroxydiphydromorphinone hydrazone. **J. Med. Chem.**, **23**: 674-676.
- Phillips, A.G.; Broekkamp, C.L.; Fibiger, H.C. 1983. Strategies for studing the neurochemical substrates of drugs reinforcement in rodents. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, **7**: 585-590.
- Planeta, C.S.; Aizenstein, M.L.; DeLucia, R. 1995. Reinforcing properties of fencamfamine: involvement of dopamine and opioid receptors. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **50**: 35-40.
- Planeta, C.S.; DeLucia, R. 1998. Involvement of dopamine receptors in diethylpropion-induced conditioning place preference. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, **31**:561-564.
- Pickering, D.S.; Thomsen, C.; Suzdak, P.D.; Fletcher, E.J.; Robitaille, R.; Salter, M.W.; Macdonald, J.F.; Huang, X.; Hampson, D.R. 1993. A comparison of two alternatively spliced forms of a metabotropic glutamate receptor coupled to phosphoinositides turnover. **J. Neurochem.**, **61**: 85-92.
- Pin, J.; Duvoisin, R. 1995. Review: neurotransmitter receptors I. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. **Neuropharmacology**, **34**: 1-26.
- Pollock, J.; Kornetski, C. 1989. Evidence for the role dopamine receptors in morphine stereotypic behavior. **Neurosci. Lett.**, **102**: 291-296.
- Pulvirenti, L.; Maldonado-Lopez, R.; Koob, G.F. 1992. NMDA receptors in the nucleus accumbens intravenous cocaine but not heroin self-administration in the rat. **Brain Res.**, **594**: 327-33.
- Récasens, M.; Sasseti, I.; Nourigat, A.; Sladeczek, F.; Bockaert, J. 1987. Characterization of subtypes of excitatory aminoacid

- receptors involved in the stimulation of inositol phosphate synthesis in rat brain synaptoneuroosomes. **Eur. J. Pharmacol.**, **141**: 87-93.
- Self, D.W.; Stein, L. 1992. Receptor subtypes in opioid and stimulant reward. **Pharmacol. Toxicol.**, **70**: 87-94.
- Shippenberg, T.S.; Herz, A. 1988. Motivational effects of opioids: influence of D1 versus D2 receptor antagonists. **Eur. J. Pharmacol.**, **151**: 233-242.
- Sokoloff, P.; Giros, B.; Martres, M.P.; Bouthenet, M.L.; Schwartz, J.C. 1990. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. **Nature**, **347**: 146-151.
- Spanagel, R.; Herz, A.; Shippenberg, T.S. 1990. Identification of the opioid receptor types mediating  $\beta$ -endorphin-induced alterations in dopamine release in the nucleus accumbens. **Eur. J. Pharmacol.**, **190**: 177-184.
- Spanagel, R.; Herz, A.; Shippenberg, T.S. 1992. Opposite tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **89**: 2046-2050.
- Spyraki, C.; Fibiger, H.C.; Phillips, A.G. 1982a. Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. **Brain. Res.**, **253**: 185-193.
- Spyraki, C.; Fibiger, H.C.; Phillips, A.G. 1982b. Cocaine-induced place preference conditioning: lack of effects of neuroleptics and 6-hydroxydopamine lesions. **Brain Res.**, **253**: 195-203.
- Stoof, J.O.; Keabian, J.W. 1984. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. **Life Sci.**, **35**: 2281-2296.
- Sugiyama, H.; Ito, I.; Hirono, C. 1987. A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. **Nature**, **325**: 531-533.

- Trujillo, K.A.; Belluzi, J.D.; Stein, L. 1991. Naloxone blockade of amphetamine place preference conditioning. *Psychopharmacology*, **104**: 265-274
- Wang, J.B.; Imai, Y.; Eppler, C.M.; Gregor, P.; Spivak, C.E.; Uhl, G.R. 1993.  $\mu$  opiate receptor: cDNA cloning and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 10230-10234.
- White, N.M.; Packard, M.G.; Hiroi, N. 1991. Place conditioning with dopamine D1 and D2 agonists injected peripherally or into nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, **103**: 271-276.
- Wise, R.A.; Bozarth, M.A. 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.*, **94**: 469-492.
- Wise, R.A.; Rompre, P.P. 1989. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.*, **40**: 195-225.
- Yasuda, K.; Raynor, K.; Kong, H.; Breder, C.; Takeda, J.; Reisine, T; Bell, G.I. 1993. Cloning and functional comparison of  $\kappa$  and  $\delta$  opioid receptors from mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 6736-6740.