

STRESZCZENIE

MDMA i metamfetamina – najpopularniejsze stymulanty z grupy pochodnych amfetaminy wchodzące w skład tabletek ekstazy, są stosowane rekreacyjnie. Przyjmowane są przez użytkowników w charakterystyczny sposób tzw. „binge”, wielokrotnie w krótkich odstępach czasu w celu uzyskania maksymalnego efektu psychostymulującego. Na uwagę zasługuje fakt, że użytkownicy MDMA i metamfetaminy bardzo często przyjmują je łącznie z kofeiną w celu nasilenia i przedłużenia efektu pobudzającego. To „pozytywne” działanie kofeiny udowodniono również w badaniach na zwierzętach, w których nasilała ona działanie nie tylko amfetamin, ale także nikotyny, kokainy czy mefedronu. Kofeina jest także stosowana w celu zniesienia niekorzystnych efektów pojawiających się po wielokrotnym przyjęciu amfetamin tj. obniżenia nastroju, depresji, nasilenia niepokoju. Na tej podstawie w Rozprawie Doktorskiej postanowiono zbadać możliwe neurotoksyczne działanie MDMA i metamfetaminy zastosowane łącznie z kofeiną w modelu podań wielokrotnych „binge”. Badane substancje były podawane osobno lub łącznie z kofeiną przez dwa dni, kolejno po pięciu dniach przerwy zwierzęta otrzymywały je ponownie. Wykonano trzy cykle podań wielokrotnych w modelu „binge”. W przerwie pomiędzy kolejnymi okresami „binge” myszy, którym podawano MDMA lub metamfetaminę otrzymywały kofeinę. Po zakończeniu podań wielokrotnych w modelu „binge” postanowiono określić wpływ tych substancji na pozakomórkowy poziom DA i 5-HT w prążkowiu metodą mikrodializy *in vivo* u swobodnie poruszających się myszy, zawartość tkankową DA i 5-HT oraz ich metabolitów, a także gęstość białek transporterowych DAT i SERT w prążkowiu i korze czołowej w celu zbadania stopnia uszkodzenia zakończeń neuronów dopaminowych i serotoninowych w tych strukturach. Badano także wpływ psychostymulantów na pamięć roboczą i aktywność lokomotoryczną w teście Rozpoznania Nowego Obiektu (RNO) i Wolnego Pola (WP). Wykazano, że podania jednorazowe i wielokrotne (w modelu jednodniowego i wielokrotnego „binge”) MDMA i metamfetaminy wywołały zwiększone uwalnianie DA w odpowiedzi na dawkę przypominającą, a ich efekt był nasilany przez kofeinę. W odróżnieniu od dawek jednorazowych, w których kofeina nasilała uwalnianie 5-HT, u zwierząt po podaniach wielokrotnych kofeina hamowała to uwalnianie w odpowiedzi na dawkę przypominającą MDMA i metamfetaminy. Obrót DA mierzony na podstawie pomiaru zawartości DA, DOPAC i HVA w prążkowiu i korze czołowej myszy był zahamowany po wielokrotnym podaniu MDMA. Kofeina odwracała efekt MDMA w prążkowiu, a nasilała go w korze czołowej. Obrót 5-HT był zahamowany w obu strukturach przez MDMA i ten efekt był

odwracany przez kofeinę tylko w prążkowie. Metamfetamina, podobnie do MDMA, hamowała obrót DA w prążkowie i korze czołowej, ale kofeina nie miała wpływu na ten efekt. Obrót 5-HT nie uległ zmianie po wielokrotnym podaniu metamfetaminy, ale metamfetamina podana łącznie z kofeiną zwiększała obrót 5-HT w tej grupie badawczej. Gęstość transporterów DAT i SERT była zmniejszona po wielokrotnym podaniu MDMA i metamfetaminy w prążkowie i korze czołowej. Efekt MDMA na SERT był nasilany przez kofeinę w korze czołowej i odwracany na DAT w prążkowie. Kofeina odwracała efekt metamfetaminy na SERT w obu strukturach. Kofeina hamowała korzystny efekt MDMA na pamięć roboczą myszy. MDMA i metamfetamina hamowały aktywność lokomotoryczną myszy, a kofeina ten efekt nasilała.

MDMA i metamfetamina powodowały istotne zaburzenia w neuroprzekaznictwie dopaminowym i serotoninowym w prążkowie myszy. Podane wielokrotnie zmniejszały ilość zakończeń neuronów dopaminowych i serotoninowych w prążkowie i korze czołowej myszy, czyli działały neurotoksycznie. Istotnie wpływały na motorykę, ale nie wpływały znacząco na procesy poznawcze. Kofeina nasilała efekt pochodnych amfetaminy w układzie dopaminowym, a osłabiała ich efekt w układzie serotoninowym, wykazując przy tym częściowe działanie ochronne lub neurotoksyczne w zależności od struktury.