

Sistema serotonergikoaren eta gongoil basalen arteko elkarrekintza: inplikazio funtzionala eta terapiaren alderdia Parkinsonen gaixotasunean

Cristina Miguelez*, Teresa Morera-Herrerias, Ainhoa Sagarduy, Cristina Bruzos-Cidon, Asier Aristieta, José Ángel Ruiz-Ortega, María Torrecilla, Irrintzi Fernandez-Aedo

Farmakologia Saila. Medikuntza eta Odontologia Fakultatea.
(UPV/EHU)

* cristina.miguelez@ehu.es

Jasoa: 2014-05-28

Onartua: 2014-07-22

Laburpena: Serotonina neurotransmisoreak funtzio ezberdinak betetzen ditu informazio-prozesaketaren modulazioan hainbat familiatako hartzaileen aktibazioaren bidez. Hauen artean, erreten ionikoa den hartzaile bat (5-HT₃) eta G proteinei lotutako (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{4,7}) hartzaileak daude. Neurona serotonergiko gehienak mesentzefaloan kokatuta daude, rafe nukleoetan bereziki. Gongoil basaletara (GB) iristen diren proiektzioak, batez ere *dorsal raphe nucleusetik* (DRN) heltzen dira. GBak oso ondo antolatuta dauden nukleo subkortikalez eratutako sarea da, GB-etako nukleoak *striatum*, *subthalamic nucleusa* (STN), *globus pallidusa* (barrukoa, GPi eta kanpokoa, GPe) eta *substantia nigra (pars compacta, SNc, eta pars reticulata, SNr)* direlarik. GBek kontrol motorrean, emozioan eta funtzio kognitiboan parte hartzen dute, eta oso garrantzitsuak dira Parkinsonen Gaixotasunean (PG). Berrikuspen honek serotoninaren GBen modulazioan duen funtzioa laburbiltzen du. Bestalde, elkarrekintza honek PGaren tratamenduan eta L-DOPAren tratamendu kronikoak eragindako asaldura motoretan duen garrantzia eztabaidatzen da.

Hitz gakoak: serotonina, gongoil basalak, elektrofisiologia, Parkinsonen gaixotasuna, L-DOPAren eragindako diskinesiak

Abstract: The neurotransmitter serotonin has a multifaceted function in the modulation of information processing through the activation of multiple receptor families, including G-protein-coupled receptor subtypes (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{4,7}) and ligand-gated ion channels (5-HT₃). The largest population of serotonergic neurons is located in the midbrain, specifically in the raphe nuclei. In the basal ganglia (BG) nuclei serotonergic innervations come mainly from the DRN. The BG are a highly organized network of

subcortical nuclei composed of the *striatum*, *subthalamic nucleus* (STN), internal and external *globus pallidus* (GPI and GPe) and *substantia nigra (pars compacta, SNc, and pars reticulata, SNr)*. The BG play a role in many functions like motor control, emotion, and cognition and are critically involved in diseases such as Parkinson's disease (PD). This review provides an overview of serotonergic modulation of the BG at the functional level and a discussion of how this interaction may be relevant to treating PD and the motor complications induced by chronic treatment with L-DOPA.

Keywords: serotonin, basal ganglia, electrophysiology, Parkinson's disease, L-DOPA induced dyskinesia

Garunaren inerbazio serotonergikoa rafe nukleoetatik dator. Hala ere, gongoil basalek (GBek) jasotzen dituzten zuntz serotonergikoek *dorsal raphe nucleusean* (DRNan) dute oinarria. GBetan, besteak beste badaude serotoninina, honen metabolitoa [1-3], garraiatzailea (SERT) eta hartzaileak (5-HT₁-etik 5-HT₇-ra). Hartzaile serotonergiko hauen banaketa GBetan zehar irregularra da, espezieen artean ere ezberdina izanik. Lan honek aztertzen du egoera fisiologikoan zein egoera patologikoan sistema serotonergikoak GBei nola eragiten dien, bai oinarritzko ikuspuntu batetik, bai eta ikuspuntu klinikotik ere.

1. GONGOIL BASALETAKO MODULAZIO SEROTONERGIKO FISIOLGIKOA

Serotoninak, hartzaile serotonergikoen aktibazioaren bidez, GBetako nukleoaren aktibitate fisiologikoa modulatu du, bere kokapen neuroanatomikoari esker (1. taulan).

1.1. *Striatuma*

Striatumak GBetara iristen den informazioa bidaltzen du, eta beraz nukleo hau ezinbestekoa da funtzio motorrean. Badira serotoninak *striatumeko* funtzioari eragiten diola iradokitzen duten ikerketak; hain zuzen ere kontrako eragina ikusi izan da *striatumean* DRNaren estimulazio eta serotoninaren administrazio lokalaren ondorioz [33-36].

Gainera, 5-HT_{1A} eta 5-HT_{1B} sinapsi aurreko hartzaileen estimulazioak serotoninaren askapena inhibitzen du *striatumean* [37,38]. Hartzaile hauek beste neurotransmisore batzuen askapena ere kontrolatzen dute. Izan ere, 5-HT_{1A} hartzailearen aktibazioak, bukaera kortikoestriataletan gertatzen den glutamatoaren askapena murrizten du [39-41]. Bestalde, 5-HT_{1B} hartzailearen aktibazioak, zeharkako mekanismo baten bitartez, *striatumeko* dopamina neurotransmisorearen mailak areagotzen ditu [37] eta 5-HT₂ har-

Sistema serotonergikoaren eta gongoil basalen arteko elkarrekintza: inplikazio funtzionala eta terapiaren alderdia Parkinsonen gaixotasunean

1. taula. Gongoil basaletako hartzaile serotonergikoen kokapena eta adierazpenaren dentsitatea: karraskari, primate eta gizaki osasuntsuen garunean.

	GPe/GPi	Striatuma	STN	SNc/SNr	Erreferenziak
5-HT _{1A}	+ ^k	+ ^k	+ ^k	+ ^k	^k [4]
	+ ^p	+++ ^p	+ ^p	+ ^p	^p [5,6]
	+ ^g	+ ^g			^g [7]
5-HT _{1B}	+++ ^k	++ ^k	+++ ^k	+++ ^k	^k [8]
	+++ ^g	+++ ^g		+++ ^g	^g [9]
5-HT _{2A}	++ ^k	++ ^k	+ ^g	+ ^k	^k [10]
	+ ^p	+ ^p		+ ^p	^p [11]
	++/+ ^g	+++ ^g		++/+ ^g	^g [9,12-14]
5-HT _{2C}	++ ^k	++ ^k	+++ ^k	+++ ^k	^k [15-18]
	+++ ^g	+++ ^g		+++ ^g	^g [14,19]
5-HT ₃		+ ^k		+ ^k	^k [20,21]
		+++ ^g		+++ ^g	^g [22]
5-HT ₄	+++ ^k	+++ ^k		+++ ^k	^{k,p} [23]
	+++ ^p	+++ ^p		+++ ^p	^k [24]
	+++ ^g	+++ ^g		+++ ^g	^g [9,25,26]
5-HT _{5A}	+ ^k	+ ^k	++ ^k	+++ ^k	^k [27]
5-HT ₆		+++ ^k		++ ^k	^k [28]
		+++ ^g		+++ ^g	^g [29]
5-HT ₇	+ ^k	+ ^k	+ ^g	+ ^k	^k [30]
		+ ^g		+ ^g	^{k,g} [31]
					^g [32]

+++ , handia; ++ , tartekoa; + , txikia / k:karraskariak; p:primateak; g:gizakiak. GPe, kanpoko *globus pallidus*; GPi, barneko *globus pallidus*; STN, *subthalamic nucleusa*; SNc, *substantia nigra pars compacta*; SNr, *substantia nigra pars reticulata*.

tzailearen familiak *striatum*ean ekintza inhibitzailea du [42,43]. Horrela, Rueterren taldeak 5-HT_{2C} hartzaileen aktibazioak *striatum*eko neuronen mintzaren kitzikakortasuna tonikoki inhibitzen duela ikusi du egindako ikerketa batean [44]. Hala ere, farmako serotonergikoen efektuak ezberdinak dira *striatum*eko gunearen arabera.

1.2. *Subthalamic nucleusa*

Subthalamic nucleusean (STNan) serotoninaren eragina korapilatsua da. DRNaren lesioak zein serotonina ezak, neuronen maiztasun elektrikoa areagotzen dute *in vivo* egindako ikerketetan [45,46]. Hala eta guztiz ere, aktibatutako hartzaile serotonergikoen arabeko neuronen kitzikakortasunaren areagotzea edo gutxitzea deskribatu izan da nukleo honetan [46-50].

1.3. *Globus pallidusa*

Globus pallidusak (GP) bi segmentu ditu, barnekoa (GPi) eta kanpo-koa (GPe). GPe-an serotonina ezak aldaketa nabariak eragiten ditu neuro- nen maiztasun elektrikoan [51]. Serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboa (SSRI) den fluoxetinak, GPe-ko neurona gehienak kitzikatzen ditu [52-54]. Are gehiago, *patch-clamp* izeneko teknikaren erabileraren bidez, aipatutako serotoninaren eraginak baieztatu dira nukleo honetan [55]. Bestalde, serotoninak sinapsi aurreko neuronetan gertatzen den GABA eta glutamatoaren askapena murrizten ditu karraskarien GPe-an [52]. Halaber, Kita eta bere lankideen arabera [56], serotoninak primateen GP-eko aktibitate elektrikoan aldatzeko gaitasuna du. Nahiz eta GPi-an serotoninak eduki dezakeen eraginari buruzko informazioa urria izan, berriki argitaratu da nukleo honetan hartzaile serotonergikoen agonisten administrazioak aho-mugimenduak sortarazten dituela [57].

1.4. *Substantia nigra*

Substantia nigra pars reticulata (SNr), GPi-rekin batera, funtsezkoa da mugimenduari hasiera emateko. Nukleo honetan, *in vivo* egindako ikerketetan, serotoninak gehienetan eragin inhibitzailea eta [58,59], serotonina ezak ere, SNr-ren neuronen maiztasun elektrikoan murrizten du [60]. *In vitro* egindako ikerketek jakitera eman dutenez, serotoninak eragindako efektu lokala 5-HT_{2C} eta 5-HT_{1B} hartzaileen aktibazioaren ondorioz gertatzen da, efektu hau SNr-eko neuronen kitzikapena delarik [48,60-62].

Oraindik ez dago ondo finkatuta *substantia nigra pars compacta* (SNc) nukleoa osatzen duten neurona dopaminergikoen modulazio serotonergikoa. Serotoninaren eragina inhibitzailea den bitartean [63,64], DRNaren lesioak ez du SNc-aren aktibitatea eraldatzen, eta gainera DRNaren kitzikapen elektrikoak neurona gutxi batzuen inhibizioa baino ez dakar [65]. Bestetik, SSRIn administrazioak ez du SNc-aren aktibitatea aldatzen [66], eta serotonina ezak ere ez dio eragiten kitzikakortasunari [38,40]. 5-HT₂ hartzaileen antagonista ez-selektiboek, SNc-aren neuronak kitzikatzen dituzten bitartean [67], 5-HT₄ hartzaileen aktibazioak haloperidolak eragindako kitzikakortasuna sahisten du garuneko gune horretan [68].

2. SISTEMA SEROTONERGIKOAREN FUNTZIOA PARKINSONEN GAIXOTASUNEAN

Jakina da Parkinsonen Gaixotasunean (PG) neurotransmisio dopaminergikoak behera egiten duela SNc-eko neuronen endekapenaren ondorioz. Sistema dopaminergikoarekin batera, PG pairatzen duten gaixoek, beste sistema batzuetan ere asaldurak nozitzen dituzte, sistema serotonergikoan, esate baterako [69,70]. *Postmortem* egindako ikerketek, erakutsi

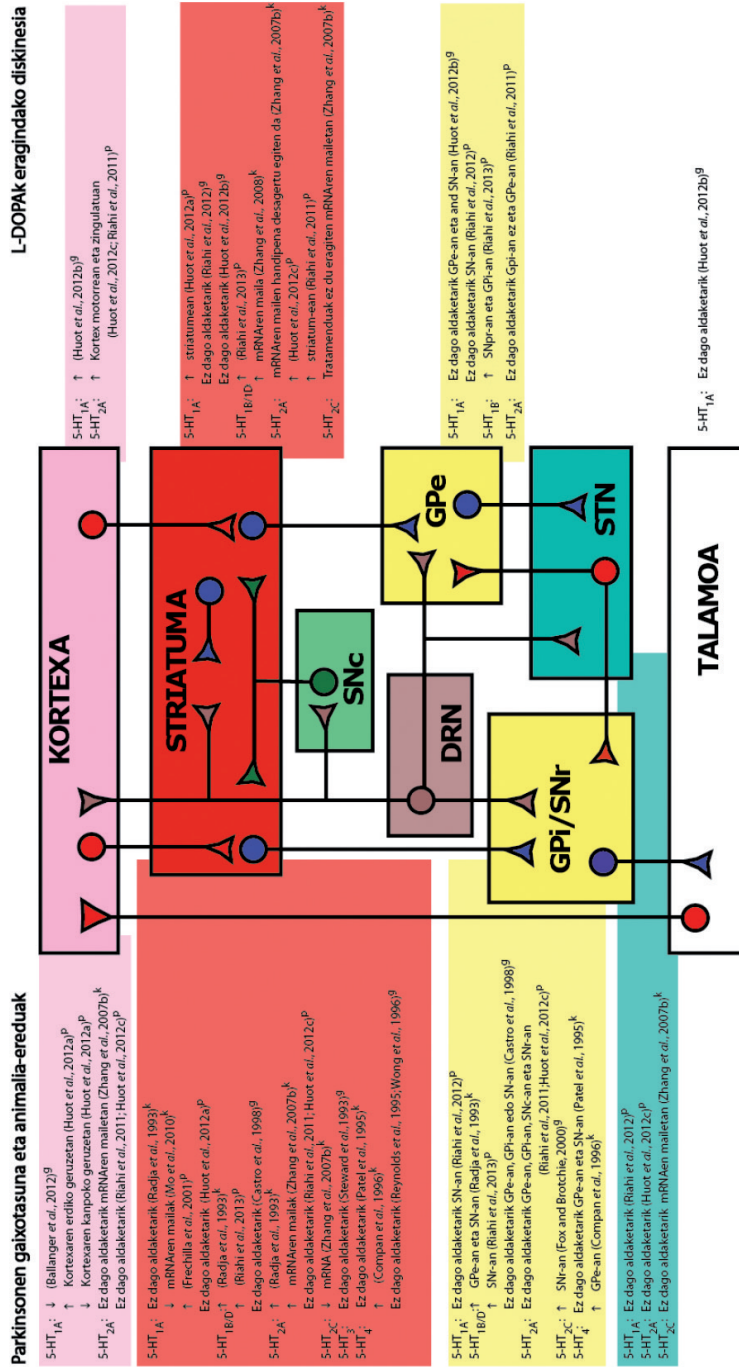
Sistema serotonergikoaren eta gongoil basalen arteko elkarrekintza: inplikazio funtzionala eta terapiaren alderdia Parkinsonen gaixotasunean

dute DRNko neurona serotonergikoen galera gertatzen dela gaixotasunak aurrera egin ahala. Horrez gain, GBek kontrol serotonergikoa ere galtzen dute. Hau da, serotonina eta bere metabolitoaren kontzentrazioak murriztu egiten dira eta SERTaren adierazpena ahuldu egiten da [70-77] garuneko nukleo hauetan. PGan hartzaile serotonergikoen adierazpena aldakorra da, hartzailearen kokapenaren eta motaren arabera (1. Taula). Neurotrasmisio serotonergikoaren eraldaketa hau depresioarekin harremanetan dago. Izan ere, PG duten gaixoen erdiak sintoma motorrak izateaz gain depresioa ere pairatzen du [78].

MPTP toxinarekin lesionatutako primateak edo 6-hidroxidopamina (6-OHDA) toxinarekin lesionatutako karraskariak dira PG ikertzeko animalia eredurik erabilienak. Toxina hauek SNc-eko neuronen galera eragiten dute eta ondorioz parkinsonen sintomak azaltzen dira animalietan. Ikertzaileek, animalia eredu hauek erabili dituzte eta emaitza kontraesan-korrak argitaratu dituzte sistema serotonergikoan gertatzen diren aldaketen inguruan. Desadostasun hau desberdintasun metodologikoetan datza, besteak beste administratutako toxinen kontzentrazioan, injekzioaren kokapenean edota animalien adinean. Ikerketa batzuetan, aurkitu da *striatum*ean zuntz serotonergikoak areagotuta daudela [79-82], baina beste ikerketa batzuetan, aitzitik, zuntzen murrizketa [75,83] edo aldaketa eza [84] egiaztatu da. Gainera, serotoninaren mailak handituta [80,81,85,86], murriztuta [6,87,88] eta aldaketarik gabe mantentzen direla ere esan da [89,90]. 1. Irudian ikus dezakegun bezala, GBen hartzaile serotonergikoe-tan ere aldaketak gertatzen dira laborategiko PGaren animalia eredu ezberdinetan (1. Irudia).

Bestalde, DRNan eraldaketak gertatzen dira neuroendekapen dopaminergikoaren ondorioz; esate baterako, MPTP primatetan 5-HT_{1A} hartzailearen adierazpena areagotuta dago [6], edota arratoietan 5-HT_{1A} hartzailearen agonistek neuronan aktibitatean duten eragin inhibitzailea murriztuta dago [91]. Ikerketa elektrofisiologikoen, 6-OHDA lesio eredu ezberdinak erabilia, deskribatu dute neurona serotonergikoen aktibitate basala areagotuta dagoela parkinsonismo egoeran [84,91-93]; hala ere, beste ikerlan batzuek alderantzikoa adierazi dute [94] edo aldaketarik ez dagoela proposatu dute [95].

Denetarik emaitzak daude, baina argi dago sistema serotonergikoa parkinsonismo egoeran kaltetuta dagoela. Ikerlan kliniko eta prekliniko gehiago egin beharko dira, animalia eredu eta lagin kopuru handiagoetan, sistema serotonergikoak PGaren estadio desberdinetan duen funtzioa argitzeko.



1. irudia. Gongoil basaletako hartzaile serotonergikoek banaketa adierazten duen diagrama erraztua.

Sistema serotonergikoaren eta gongoil basalen arteko elkarrekintza: inplikazio funtzionala eta terapiaren alderdia Parkinsonen gaixotasunean

Serotoninaren hartzaile bakoitza kolore ezberdinez adierazita dago (ikus bedi irudia): Urdin ilunez bide inhibitzailea eta gorritz bide kitzi-katzailea. Dopaminaren lotailu modulatzaileak urdin lazulitaz adierazita daude, eta berdez serotoninaren bide modulatzaileak. DRN, *dorsal raphe nucleusa*; GP, *globus pallidusa*; STN, *subthalamic nucleusa*; SNc, *substantia nigra pars compacta*; SNr, *substantia nigra pars reticulata*.

3. SISTEMA SEROTONERGIKOAREN ZEREGINA L-DOPAK ERAGINDAKO DISKINESIETAN

Dopaminaren aintzindaria den L-DOPA, PG tratatzeko aukera farmakologikorik eraginkorra da; hala ere, ez du gaixotasunaren progresioa geldiarazten. Gainera, L-DOPAREN administrazio kronikoak asaldura motorrak eragiten ditu, L-DOPAK eragindako diskinesiak (LED), hain zuzen ere. Eragin kaltegarri hauek, besteak beste, sistema serotonergikoan gertatzen diren aldaketekin harremanak dituzte. Esate baterako, lan batek elkarrekin erkatu ditu diskinesiak garatu dituzten gaixoak eta garatu ez dituztenak, eta ezagutzera eman du gaixo diskinetikoengan GPan eta *striatum*ean inerbazio serotonergikoa areagotuta dagoela [75]. Gehiegizko inerbazio serotonergiko hau asaldura motorren larritasunarekin lotuta dago. Aitzitik, beste ikerlan batzuek aditzera eman dute agian ez dagoela gaixo diskinetiko eta ez diskinetikoen *postmortem striatum*eko serotonina eta SERT mailen arteko desberdintasunik [73,111], eta L-DOPAREKIN tratamendu kronikoak ez diola eragiten SERTen adierazpenari [112].

L-DOPAREKIN tratatutako PG duten gaixoengan egindako beste ikerketa batek, agerian utzi du kortexeko zenbait gunetan 5-HT_{1A} hartzailearen adierazpena areagotuta dagoela; hala ere *striatum*, GP, SN edo talamoan ez da aldaketarik ikusi [7]. Gainera, gaixo hauen SNr-an 5-HT_{2C} hartzailearen adierazpena ere areagotuta dagoela ikusi da [109].

Animalia ereduaren erabilera, LEDren mekanismo fisiopatologikoak hobeto ulertzeko baliagarriak gerta daitezkeen datuak ekarri ditu. Egun, jakina da kanpotik administraturiko L-DOPA bukaera serotonergikoetan pilatzen dela, dopaminara eraldatzen dela eta hainbat gunetara askatzen dela, besteak beste *striatuma*. Horrela, kitzikapen ez-fisiologikoa eragiten die sentsibilizatuta dauden hartzaile dopaminergikoei [113-117].

DRNaren lesioak, L-DOPAREN administrazio akutuaren ostean, diskinesien garapena [114,118] eta dopaminaren askapena [115] gutxitzen ditu. Sistema serotonergiko eta dopaminergikoaren arteko elkarrekintza hau elkarkaria da. L-DOPAREN administrazioaren ostean serotonina mailak jeisten direnez, efektu honi aurre egin diezaiokete farmako serotonergikoei [98,119-124]. Ikerketetan aditzera eman izan da animalia diskinetikotant, batzuetan SERTen adierazpen mailak areagotuta daudela [75], baina

beste batzuetan aldaketarik gabe edo murriztuta azaltzen direla [84,125]. L-DOPAre tratamenduak hartzaile serotonergikoen adierazpena modu ezberdinean eraldatzen du GBetan zehar (1. Irudia). Pentsa daiteke neurona dopaminergikoen bukaera mailan gertatzen direla sistema serotonergikoan jazotzen diren aldaketa nagusiak. Izan ere, arratoi diskinetikoen DRNko neurona kopuruan [75,126] edota serotonina edo dopaminaren mailetan ez da aldaketarik deskribatu [127].

4. GARRANTZI KLINIKOA

L-DOPAre tratamendu kronikoa hartzen duten gaixo gehienek asaldua motorrak pairatzen dituzte, baina oraindik ez dago LEDren agerpena saihesteko edo tratatzeko tresna farmakologiko eraginkorrik. Hori dela eta, 5-HT_{1A/1C} hartzaileak zein dopaminaren askapenaren erregulazioan parte hartzen duten eragile zelularrak proposatu dira itu farmakologiko gisa. L-DOPArekin kronikoki tratatutako animalietan 5-HT_{1A/1C} hartzaileen agonistek murriztu egiten dute LEDren adierazpena, L-DOPAk eragindako errendimendu motorren hobekuntza kaltetu gabe [128-130]. Gainera, 5-HT_{1A} hartzaileen agonista den 8-OH-DPATaren administrazioak, L-DOPAk sortutako zelula kanpoko dopaminaren mailaren igoera saihestea eragiten du [131]. Beste farmako batzuek, serotoninaren neurotransmisioa modulatu dutelarik, LEDak tratatzeko eraginkortasuna erakutsi dute.

Honela, serotoninaren aitzindaria den 5-hidroxitriptofanoarekin egindako tratamenduak, LEDren agerpena murrizten du L-DOPArekin lehenengo aldiz tratatutako arratoietan [132]. 5-HT_{2A} hartzaileen alderantzizko agonista den ACP-103-ren administrazioak dardara murrizten du karraskarrietan eta LEDak MPTP primatetan [133]. SSRIen tratamendu akutu zein kronikoak, LEDen garapena eta larritasuna indargabetzen dituzte L-DOPArekin lehenengo aldiz tratatutako eta tratatu gabeko arratoietan hobekuntza motorra oztopatu gabe [127,134]. PG duten gaixoengan ordea, 5-HT_{1A} hartzaileen agonista den buspironak, LEDak hobesten dituen bitartean [135,136], 5-HT_{1A} hartzaileen beste agonista bat den sarizotanek, ez du LEDak murrizteko gaitasunik [137].

5. ONDORIOAK

GBen gaineko serotoninaren efektua, eragiten duen nukleo espezifikoaren eta bere hartzaileen banaketaren arabera da. *Striatum*ean, STNan eta SNr-an serotoninak neuronan inhibizioa eragiten du hartzaile serotonergikoen aktibazioaren bidez. GPe-an aldiz, serotoninaren efektua kitzikatzailea da. Beste nukleo batzuetan, GPi-an edo SNCn-an adibidez, serotoninak duen eragina oraindik ez dago argi. GBak kaltetuta dauden egoera

patologikoetan modulazio serotoninergiko fisiologikoa eraldatuta egon daiteke. PGan gertatzen diren sistema serotoninergikoaren aldaketak eta sistema dopaminergikoaren endekapenaren arteko harremanari buruzko desadostasun garrantzitsuak aipatu dira lan honetan. Badaude hainbat faktore, kontraesanak azal ditzaketenak: besteak beste, erabilitako animaliaaren espeziea, gaixoek jarraitutako tratamendu farmakologikoa edo gaixotasunaren estadio ezberdinak.

Hau guztia kontuan hartuta, baieztatu daiteke sistema serotoninergikoak parte hartzen duela Gbetako aktibitatearen modulazioan eta PG zein LEDren etiopatologian. Ikerketa preklinikoek, iradoki dute farmako serotoninergikoak eraginkorrak direla LEDren tratamenduan, baina ikerketa klinikoek ez dute oraindik hori egiaztatu.

Beraz, LEDen tratamendurako farmako berrien garapenerako egokia den itu serotoninergikoa aurkitzeko, beharrezkoa da PGan serotoninina eta bere hartzaileek duten funtzioa definitzen duten ikerketa gehiago egitea.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] LAVOIE B., PARENT A. 1990. «Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey». *J Comp Neurol*, **299**, 1-16.
- [2] SAAVEDRA J.M. 1977. «Distribution of serotonin and synthesizing enzymes in discrete areas of the brain». *Fed Proc*, **36**, 2134-2141.
- [3] PALKOVITS M., BROWNSTEIN M., SAAVEDRA J.M. 1974. «Serotonin content of the brain stem nuclei in the rat». *Brain Res*, **80**, 237-249.
- [4] LANFUMEY L., HAMON M. 2000. «Central 5-HT(1A) receptors: regional distribution and functional characteristics». *Nucl Med Biol*, **27**, 429-435.
- [5] HUOT P., JOHNSTON T.H., KOPRICH J.B., WINKELMOLEN L., FOX S.H. et al. 2012. «Regulation of cortical and striatal 5-HT1A receptors in the MPTP-lesioned macaque». *Neurobiol Aging*, **33**, 207 e209-219.
- [6] FRECHILLA D., COBREROS A., SALDISE L., MORATALLA R., INSAUSTI R. et al. 2001. «Serotonin 5-HT(1A) receptor expression is selectively enhanced in the striosomal compartment of chronic parkinsonian monkeys». *Synapse*, **39**, 288-296.
- [7] HUOT P., JOHNSTON T.H., VISANJI N.P., DARR T., PIRES D. et al. 2012. «Increased levels of 5-HT1A receptor binding in ventral visual pathways in Parkinson's disease». *Mov Disord*, **27**, 735-742.
- [8] BRUINVELS A.T., PALACIOS J.M., HOYER D. 1993. «Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT1D compared to 5-HT1B binding sites in rat brain». *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **347**, 569-582.

- [9] VARNAS K., HALLDIN C., HALL H. 2004. «Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain». *Hum Brain Mapp*, **22**, 246-260.
- [10] PAZOS A., CORTES R., PALACIOS J.M. 1985. «Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors». *Brain Res*, **346**, 231-249.
- [11] HUOT P., JOHNSTON T.H., WINKELMOLEN L., FOX S.H., BROTCHE J.M. 2012. «5-HT_{2A} receptor levels increase in MPTP-lesioned macaques treated chronically with L-DOPA». *Neurobiol Aging*, **33**, 194 e195-115.
- [12] HALL H., FARDE L., HALLDIN C., LUNDKVIST C., SEDVALL G. 2000. «Autoradiographic localization of 5-HT_{2A} receptors in the human brain using [(3)H]M100907 and [(11)C]M100907». *Synapse*, **38**, 421-431.
- [13] HOYER D., PAZOS A., PROBST A., PALACIOS J.M. 1986. «Serotonin receptors in the human brain. II. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT_{1C} and 5-HT₂ recognition sites». *Brain Res*, **376**, 97-107.
- [14] PAZOS A., PROBST A., PALACIOS J.M. 1987. «Serotonin receptors in the human brain-IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors». *Neuroscience*, **21**, 123-139.
- [15] ABRAMOWSKI D., RIGO M., DUC D., HOYER D., STAUFENBIEL M. 1995. «Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera». *Neuropharmacology*, **34**, 1635-1645.
- [16] CLEMETT D.A., PUNHANI T., DUXON M.S., BLACKBURN T.P., FONE K.C. 2000. «Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2C} receptor protein in the rat CNS». *Neuropharmacology*, **39**, 123-132.
- [17] MENGOD G., POMPEIANO M., MARTINEZ-MIR M.I., PALACIOS J.M. 1990. «Localization of the mRNA for the 5-HT₂ receptor by in situ hybridization histochemistry. Correlation with the distribution of receptor sites». *Brain Res*, **524**, 139-143.
- [18] POMPEIANO M., PALACIOS J.M., MENGOD G. 1994. «Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors». *Brain Res Mol Brain Res*, **23**, 163-178.
- [19] LOPEZ-GIMENEZ J.F., MENGOD G., PALACIOS J.M., VILARO M.T. 2001. «Regional distribution and cellular localization of 5-HT_{2C} receptor mRNA in monkey brain: comparison with [3H]mesulergine binding sites and choline acetyltransferase mRNA». *Synapse*, **42**, 12-26.
- [20] GEHLERT D.R., SCHOBER D.A., GACKENHEIMER S.L., MAIS D.E., LADOUCEUR G. et al. 1993. «Synthesis and evaluation of [125I]-(S)-iodozacopride, a high affinity radioligand for 5HT₃ receptors». *Neurochem Int*, **23**, 373-383.
- [21] KILPATRICK G.J., JONES B.J., TYERS M.B. 1987. «Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding». *Nature*, **330**, 746-748.

- [22] BUFTON K.E., STEWARD L.J., BARBER P.C., BARNES N.M. 1993. «Distribution and characterization of the [3H]granisetron-labelled 5-HT3 receptor in the human forebrain». *Neuropharmacology*, **32**, 1325-1331.
- [23] JAKEMAN L.B., TO Z.P., EGLER R.M., WONG E.H., BONHAUS D.W. 1994. «Quantitative autoradiography of 5-HT4 receptors in brains of three species using two structurally distinct radioligands, [3H]GR113808 and [3H]BIMU-1». *Neuropharmacology*, **33**, 1027-1038.
- [24] NIROGI R., KANDIKERE V., BHYRAPUNENI G., SARALAYA R., AJ-JALA D.R. et al. 2013. «In-vivo rat striatal 5-HT4 receptor occupancy using non-radiolabelled SB207145». *J Pharm Pharmacol*, **65**, 704-712.
- [25] BONAVENTURE P., HALL H., GOMMEREN W., CRAS P., LANGLOIS X. et al. 2000. «Mapping of serotonin 5-HT(4) receptor mRNA and ligand binding sites in the post-mortem human brain». *Synapse*, **36**, 35-46.
- [26] VARNAS K., HALLDIN C., PIKE V.W., HALL H. 2003. «Distribution of 5-HT4 receptors in the postmortem human brain--an autoradiographic study using [125I]SB 207710». *Eur Neuropsychopharmacol*, **13**, 228-234.
- [27] OLIVER K.R., KINSEY A.M., WAINWRIGHT A., SIRINATHSINGHJI D.J. 2000. «Localization of 5-HT(5A) receptor-like immunoreactivity in the rat brain». *Brain Res*, **867**, 131-142.
- [28] GERARD C., MARTRES M.P., LEFEVRE K., MIQUEL M.C., VERGE D., et al. 1997. «Immuno-localization of serotonin 5-HT6 receptor-like material in the rat central nervous system». *Brain Res*, **746**, 207-219.
- [29] KOHEN R., METCALF M.A., KHAN N., DRUCK T., HUEBNER K. et al. 1996. «Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT6 serotonin receptor». *J Neurochem*, **66**, 47-56.
- [30] HORISAWA T., ISHIYAMA T., ONO M., ISHIBASHI T., TAIJI M. 2013. «Binding of lurasidone, a novel antipsychotic, to rat 5-HT7 receptor: analysis by [3H]SB-269970 autoradiography». *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **40**, 132-137.
- [31] MARTIN-CORA F.J., PAZOS A. 2004. «Autoradiographic distribution of 5-HT7 receptors in the human brain using [3H]mesulergine: comparison to other mammalian species». *Br J Pharmacol*, **141**, 92-104.
- [32] VARNAS K., THOMAS D.R., TUPALA E., TIIHONEN J., HALL H. 2004. «Distribution of 5-HT7 receptors in the human brain: a preliminary autoradiographic study using [3H]SB-269970». *Neurosci Lett*, **367**, 313-316.
- [33] PARK M.R., GONZALES-VEGAS J.A., KITAI S.T. 1982. «Serotonergic excitation from dorsal raphe stimulation recorded intracellularly from rat caudate-putamen». *Brain Res*, **243**, 49-58.
- [34] STEFANI A., SURMEIER D.J., KITAI S.T. 1990. «Serotonin enhances excitability in neostriatal neurons by reducing voltage-dependent potassium currents». *Brain Res*, **529**, 354-357.
- [35] VANDERMAELEN C.P., BONDUKI A.C., KITAI S.T. 1979. «Excitation of caudate-putamen neurons following stimulation of the dorsal raphe nucleus in the rat». *Brain Res*, **175**, 356-361.

- [36] WILMS K., VIERIG G., DAVIDOWA H. 2001. «Interactive effects of cholecystokinin-8S and various serotonin receptor agonists on the firing activity of neostriatal neurones in rats». *Neuropeptides*, **35**, 257-270.
- [37] GERBER R., ALTAR C.A., LIEBMAN J.M. 1988. «Rotational behavior induced by 8-hydroxy-DPAT, a putative 5HT-1A agonist, in 6-hydroxydopamine-lesioned rats». *Psychopharmacology (Berl)*, **94**, 178-182.
- [38] KNOBELMAN D.A., KUNG H.F., LUCKI I. 2000. «Regulation of extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in mouse striatum by 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptors». *J Pharmacol Exp Ther*, **292**, 1111-1117.
- [39] ANTONELLI T., FUXE K., TOMASINI M.C., BARTOSZYK G.D., SEYFRIED C.A. et al. 2005. «Effects of sarizotan on the corticostriatal glutamate pathways». *Synapse*, **58**, 193-199.
- [40] MIGNON L., WOLF W.A. 2007. «Postsynaptic 5-HT1A receptor stimulation increases motor activity in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat: implications for treating Parkinson's disease». *Psychopharmacology (Berl)*, **192**, 49-59.
- [41] MIGNON L.J., WOLF W.A. 2005. «8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetrilin reduces striatal glutamate in an animal model of Parkinson's disease». *Neuroreport*, **16**, 699-703.
- [42] EL MANSARI M., BLIER P. 1997. «In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex». *Neuropharmacology*, **36**, 577-588.
- [43] EL MANSARI M., RADJA F., FERRON A., READER T.A., MOLINA-HOLOGADO E. et al. 1994. «Hypersensitivity to serotonin and its agonists in serotonin-hyperinnervated neostriatum after neonatal dopamine denervation». *Eur J Pharmacol*, **261**, 171-178.
- [44] RUETER L.E., TECOTT L.H., BLIER P. 2000. «In vivo electrophysiological examination of 5-HT2 responses in 5-HT2C receptor mutant mice». *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **361**, 484-491.
- [45] LIU J., CHU Y.X., ZHANG Q.J., WANG S., FENG J. et al. 2007. «5,7-dihydroxytryptamine lesion of the dorsal raphe nucleus alters neuronal activity of the subthalamic nucleus in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats». *Brain Res*, **1149**, 216-222.
- [46] ARISTIETA A., MORERA-HERRERAS T., RUIZ-ORTEGA J.A., MIGUELEZ C., VIDAURAZAGA I. et al. 2013. «Modulation of the subthalamic nucleus activity by serotonergic agents and fluoxetine administration». *Psychopharmacology (Berl)*,
- [47] FLORES G., ROSALES M.G., HERNANDEZ S., SIERRA A., ACEVES J. 1995. «5-Hydroxytryptamine increases spontaneous activity of subthalamic neurons in the rat». *Neurosci Lett*, **192**, 17-20.
- [48] STANFORD I.M., KANTARIA M.A., CHAHAL H.S., LOUCIF K.C., WILSON C.L. 2005. «5-Hydroxytryptamine induced excitation and inhibition in the subthalamic nucleus: action at 5-HT(2C), 5-HT(4) and 5-HT(1A) receptors». *Neuropharmacology*, **49**, 1228-1234.

- [49] XIANG Z., WANG L., KITAI S.T. 2005. «Modulation of spontaneous firing in rat subthalamic neurons by 5-HT receptor subtypes». *J Neurophysiol*, **93**, 1145-1157.
- [50] SHEN K.Z., KOZELL L.B., JOHNSON S.W. 2007. «Multiple conductances are modulated by 5-HT receptor subtypes in rat subthalamic nucleus neurons». *Neuroscience*, **148**, 996-1003.
- [51] DELAVILLE C., NAVAILLES S., BENAZZOZOUZ A. 2012. «Effects of noradrenaline and serotonin depletions on the neuronal activity of globus pallidus and substantia nigra pars reticulata in experimental parkinsonism». *Neuroscience*, **202**, 424-433.
- [52] QUEREJETA E., OVIEDO-CHAVEZ A., ARAUJO-ALVAREZ J.M., QUINONES-CARDENAS A.R., DELGADO A. 2005. «In vivo effects of local activation and blockade of 5-HT_{1B} receptors on globus pallidus neuronal spiking». *Brain Res*, **1043**, 186-194.
- [53] WANG H., CHEN X.Y., CHEN W.F., XUE Y., WEI L. et al. 2013. «Anticataleptic effects of 5-HT_{1B} receptors in the globus pallidus». *Neurosci Res*, **77**, 162-169.
- [54] ZHANG S.J., WANG H., XUE Y., YUNG W.H., CHEN L. 2010. «Behavioral and electrophysiological effects of 5-HT in globus pallidus of 6-hydroxydopamine lesioned rats». *J Neurosci Res*, **88**, 1549-1556.
- [55] CHEN L., YUNG K.K., CHAN Y.S., YUNG W.H. 2008. «5-HT excites globus pallidus neurons by multiple receptor mechanisms». *Neuroscience*, **151**, 439-451.
- [56] KITA H., CHIKEN S., TACHIBANA Y., NAMBU A. 2007. «Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey». *J Neurosci*, **27**, 75-83.
- [57] LAGIERE M., NAVAILLES S., BOSCH M., GUTHRIE M., DEURWAERDERE P.D. 2013. «Serotonin_{2C} Receptors and the Motor Control of Oral Activity». *Curr Neuropharmacol*, **11**, 160-170.
- [58] DRAY A., GONYE T.J., OAKLEY N.R. 1976. «Caudate stimulation and substantia nigra activity in the rat». *J Physiol*, **259**, 825-849.
- [59] COLLINGRIDGE G.L., DAVIES J. 1981. «The influence of striatal stimulation and putative neurotransmitters on identified neurones in the rat substantia nigra». *Brain Res*, **212**, 345-359.
- [60] DELAVILLE C., CHETRIT J., ABDALLAH K., MORIN S., CARDOIT L. et al. 2012. «Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in Parkinsonism». *Neurobiol Dis*, **45**, 763-773.
- [61] RICK C.E., STANFORD I.M., LACEY M.G. 1995. «Excitation of rat substantia nigra pars reticulata neurons by 5-hydroxytryptamine in vitro: evidence for a direct action mediated by 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors». *Neuroscience*, **69**, 903-913.
- [62] STANFORD I.M., LACEY M.G. 1996. «Differential actions of serotonin, mediated by 5-HT_{1B} and 5-HT_{2C} receptors, on GABA-mediated synaptic input to rat substantia nigra pars reticulata neurons in vitro». *J Neurosci*, **16**, 7566-7573.

- [63] SINTON C.M., FALLON S.L. 1988. «Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT1 receptor». *Eur J Pharmacol*, **157**, 173-181.
- [64] ARBORELIUS L., CHERGUI K., MURASE S., NOMIKOS G.G., HOOK B.B. et al. 1993. «The 5-HT1A receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons». *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **347**, 353-362.
- [65] KELLAND M.D., FREEMAN A.S., CHIODO L.A. 1990. «Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons». *J Pharmacol Exp Ther*, **253**, 803-811.
- [66] PRISCO S., ESPOSITO E. 1995. «Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area». *Br J Pharmacol*, **116**, 1923-1931.
- [67] UGEDO L., GRENHOF J., SVENSSON T.H. 1989. «Ritanserin, a 5-HT2 receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition». *Psychopharmacology (Berl)*, **98**, 45-50.
- [68] LUCAS G., DI MATTEO V., DE DEURWAERDERE P., PORRAS G., MARTIN-RUIZ R. et al. 2001. «Neurochemical and electrophysiological evidence that 5-HT4 receptors exert a state-dependent facilitatory control in vivo on nigrostriatal, but not mesoaccumbal, dopaminergic function». *Eur J Neurosci*, **13**, 889-898.
- [69] HAAPANIEMI T.H., AHONEN A., TORNIAINEN P., SOTANIEMI K.A., MYLLYLÄ V.V. 2001. «[123I]beta-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients». *Mov Disord*, **16**, 124-130.
- [70] KERENYI L., RICAURTE G.A., SCHRETLEN D.J., MCCANN U., VARGA J. et al. 2003. «Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease». *Arch Neurol*, **60**, 1223-1229.
- [71] SCATTON B., JAVOY-AGID F., ROUQUIER L., DUBOIS B., AGID Y. 1983. «Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease». *Brain Res*, **275**, 321-328.
- [72] D'AMATO R.J., ZWEIG R.M., WHITEHOUSE P.J., WENK G.L., SINGER H.S. et al. 1987. «Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease». *Ann Neurol*, **22**, 229-236.
- [73] KISH S.J., TONG J., HORNYKIEWICZ O., RAJPUT A., CHANG L.J. et al. 2008. «Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease». *Brain*, **131**, 120-131.
- [74] RAISMAN R., CASH R., AGID Y. 1986. «Parkinson's disease: decreased density of 3H-imipramine and 3H-paroxetine binding sites in putamen». *Neurology*, **36**, 556-560.
- [75] RYLANDER D., PARENT M., O'SULLIVAN S.S., DOVERO S., LEES A.J. et al. 2010. «Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia». *Ann Neurol*, **68**, 619-628.

Sistema serotoninergikoaren eta gongoil basalen arteko elkarrekintza: inplikazio funtzionala eta terapiaren alderdia Parkinsonen gaixotasunean

- [76] CHINAGLIA G., LANDWEHRMEYER B., PROBST A., PALACIOS J.M. 1993. «Serotonergic terminal transporters are differentially affected in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: an autoradiographic study with [3H]citalopram». *Neuroscience*, **54**, 691-699.
- [77] GUTTMAN M., BOILEAU I., WARSH J., SAINT-CYR J.A., GINOVRT N., et al. 2007. «Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease». *Eur J Neurol*, **14**, 523-528.
- [78] REIJNDERS J.S., EHRT U., WEBER W.E., AARSLAND D., LEENTJENS A.F. 2008. «A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease». *Mov Disord*, **23**, 183-189; quiz 313.
- [79] MAEDA T., KANNARI K., SHEN H., ARAI A., TOMIYAMA M. et al. 2003. «Rapid induction of serotonergic hyperinnervation in the adult rat striatum with extensive dopaminergic denervation». *Neurosci Lett*, **343**, 17-20.
- [80] ZHOU F.C., BLEDSOE S., MURPHY J. 1991. «Serotonergic sprouting is induced by dopamine-lesion in substantia nigra of adult rat brain». *Brain Res*, **556**, 108-116.
- [81] BALCIOGLU A., ZHANG K., TARAZI F.I. 2003. «Dopamine depletion abolishes apomorphine- and amphetamine-induced increases in extracellular serotonin levels in the striatum of conscious rats: a microdialysis study». *Neuroscience*, **119**, 1045-1053.
- [82] ROZAS G., LISTE I., GUERRA M.J., LABANDEIRA-GARCIA J.L. 1998. «Sprouting of the serotonergic afferents into striatum after selective lesion of the dopaminergic system by MPTP in adult mice». *Neurosci Lett*, **245**, 151-154.
- [83] TAKEUCHI Y., SAWADA T., BLUNT S., JENNER P., MARSDEN C.D. 1991. «Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal pathway on striatal serotonin innervation in adult rats». *Brain Res*, **562**, 301-305.
- [84] PRINZ A., SELESNEW L.M., LISS B., ROEPER J., CARLSSON T. 2013. «Increased excitability in serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus in the 6-OHDA mouse model of Parkinson's disease». *Exp Neurol*, **248C**, 236-245.
- [85] COMMINS D.L., SHAUGHNESSY R.A., AXT K.J., VOSMER G., SEIDEN L.S. 1989. «Variability among brain regions in the specificity of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced lesions». *J Neural Transm*, **77**, 197-210.
- [86] KARSTAEDT P.J., KERASIDIS H., PINCUS J.H., MELONI R., GRAHAM J. et al. 1994. «Unilateral destruction of dopamine pathways increases ipsilateral striatal serotonin turnover in rats». *Exp Neurol*, **126**, 25-30.
- [87] AGUIAR L.M., MACEDO D.S., VASCONCELOS S.M., OLIVEIRA A.A., DE SOUSA F.C. et al. 2008. «CSC, an adenosine A(2A) receptor antagonist and MAO B inhibitor, reverses behavior, monoamine neurotransmission, and amino acid alterations in the 6-OHDA-lesioned rats». *Brain Res*, **1191**, 192-199.

- [88] AGUIAR L.M., NOBRE H.V., JR., MACEDO D.S., OLIVEIRA A.A., FREITAS R.M. et al. 2006. «Neuroprotective effects of caffeine in the model of 6-hydroxydopamine lesion in rats». *Pharmacol Biochem Behav*, **84**, 415-419.
- [89] BREESE G.R., BAUMEISTER A.A., MCCOWN T.J., EMERICK S.G., FRYE G.D. et al. 1984. «Behavioral differences between neonatal and adult 6-hydroxydopamine-treated rats to dopamine agonists: relevance to neurological symptoms in clinical syndromes with reduced brain dopamine». *J Pharmacol Exp Ther*, **231**, 343-354.
- [90] CARTA M., LINDGREN H.S., LUNDBLAD M., STANCAMPIANO R., FADDA F. et al. 2006. «Role of striatal L-DOPA in the production of dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned rats». *J Neurochem*, **96**, 1718-1727.
- [91] WANG S., ZHANG Q.J., LIU J., WU Z.H., WANG T. et al. 2009. «Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces an increase of neuronal firing of the midbrain raphe nuclei 5-HT neurons and a decrease of their response to 5-HT(1A) receptor stimulation in the rat». *Neuroscience*, **159**, 850-861.
- [92] KAYA A.H., VLAMINGS R., TAN S., LIM L.W., MAGILL P.J. et al. 2008. «Increased electrical and metabolic activity in the dorsal raphe nucleus of Parkinsonian rats». *Brain Res*, **1221**, 93-97.
- [93] ZHANG X., ANDREN P.E., SVENNINGSSON P. 2007. «Changes on 5-HT(2) receptor mRNAs in striatum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease model». *Physiol Behav*,
- [94] GUIARD B.P., EL MANSARI M., MERALI Z., BLIER P. 2008. «Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions». *Int J Neuropsychopharmacol*, **11**, 625-639.
- [95] MIGUELEZ C., GRANDOSO L., UGEDO L. 2011. «Locus coeruleus and dorsal raphe neuron activity and response to acute antidepressant administration in a rat model of Parkinson's disease». *Int J Neuropsychopharmacol*, **14**, 187-200.
- [96] BALLANGER B., KLINGER H., ECHE J., LEROND J., VALLET A.E. et al. 2012. «Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease». *Mov Disord*, **27**, 84-89.
- [97] ZHANG X., ANDREN P.E., SVENNINGSSON P. 2007. «Changes on 5-HT2 receptor mRNAs in striatum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease model». *Physiol Behav*, **92**, 29-33.
- [98] RIAHI G., MORISSETTE M., PARENT M., DI PAOLO T. 2011. «Brain 5-HT(2A) receptors in MPTP monkeys and levodopa-induced dyskinesias». *Eur J Neurosci*, **33**, 1823-1831.
- [99] RADJA F., DESCARRIES L., DEWAR K.M., READER T.A. 1993. «Serotonin 5-HT1 and 5-HT2 receptors in adult rat brain after neonatal destruction of nigrostriatal dopamine neurons: a quantitative autoradiographic study». *Brain Res*, **606**, 273-285.

- [100] MO J., ZHANG H., YU L.P., SUN P.H., JIN G.Z. et al. 2010. «L-stepholidine reduced L-DOPA-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease». *Neurobiol Aging*, **31**, 926-936.
- [101] RIAHI G., MORISSETTE M., SAMADI P., PARENT M., DI PAOLO T. 2013. «Basal ganglia serotonin 1B receptors in parkinsonian monkeys with L-DOPA-induced dyskinesia». *Biochem Pharmacol*, **86**, 970-978.
- [102] CASTRO M.E., PASCUAL J., ROMON T., BERCIANO J., FIGOLS J. et al. 1998. «5-HT1B receptor binding in degenerative movement disorders». *Brain Res*, **790**, 323-328.
- [103] STEWARD L.J., BUFTON K.E., HOPKINS P.C., DAVIES W.E., BARNES N.M. 1993. «Reduced levels of 5-HT3 receptor recognition sites in the putamen of patients with Huntington's disease». *Eur J Pharmacol*, **242**, 137-143.
- [104] PATEL S., ROBERTS J., MOORMAN J., REAVILL C. 1995. «Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in rat brain». *Neuroscience*, **69**, 1159-1167.
- [105] COMPAN V., DASZUTA A., SALIN P., SEBBEN M., BOCKAERT J. et al. 1996. «Lesion study of the distribution of serotonin 5-HT4 receptors in rat basal ganglia and hippocampus». *Eur J Neurosci*, **8**, 2591-2598.
- [106] REYNOLDS G.P., MASON S.L., MELDRUM A., DE KECZER S., PARNES H. et al. 1995. «5-Hydroxytryptamine (5-HT)4 receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases». *Br J Pharmacol*, **114**, 993-998.
- [107] WONG E.H., REYNOLDS G.P., BONHAUS D.W., HSU S., EGLER R.M. 1996. «Characterization of [3H]GR 113808 binding to 5-HT4 receptors in brain tissues from patients with neurodegenerative disorders». *Behav Brain Res*, **73**, 249-252.
- [108] RIAHI G., MORISSETTE M., LEVESQUE D., ROUILLARD C., SAMADI P. et al. 2012. «Effect of chronic L-DOPA treatment on 5-HT(1A) receptors in parkinsonian monkey brain». *Neurochem Int*, **61**, 1160-1171.
- [109] FOX S.H., BROTCHE J.M. 2000. «5-HT2C receptor binding is increased in the substantia nigra pars reticulata in Parkinson's disease». *Mov Disord*, **15**, 1064-1069.
- [110] ZHANG X., ANDREN P.E., GREENGARD P., SVENNINGSSON P. 2008. «Evidence for a role of the 5-HT1B receptor and its adaptor protein, p11, in L-DOPA treatment of an animal model of Parkinsonism». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 2163-2168.
- [111] CALON F., MORISSETTE M., RAJPUT A.H., HORNYKIEWICZ O., BÉDARD P.J. et al. 2003. «Changes of GABA receptors and dopamine turnover in the postmortem brains of parkinsonians with levodopa-induced motor complications». *Mov Disord*, **18**, 241-253.
- [112] POLITIS M., WU K., LOANE C., KIFERLE L., MOLLOY S. et al. 2010. «Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study». *Neurobiol Dis*, **40**, 216-221.

- [113] ARAI R., KARASAWA N., GEFFARD M., NAGATSU I. 1995. «L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study». *Neurosci Lett*, **195**, 195-198.
- [114] CARTA M., CARLSSON T., KIRIK D., BJORKLUND A. 2007. «Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats». *Brain*, **130**, 1819-1833.
- [115] NAVAILLES S., BIOULAC B., GROSS C., DE DEURWAERDERE P. 2010. «Serotonergic neurons mediate ectopic release of dopamine induced by L-DOPA in a rat model of Parkinson's disease». *Neurobiol Dis*, **38**, 136-143.
- [116] YAMADA H., AIMI Y., NAGATSU I., TAKI K., KUDO M., et al. 2007. «Immunohistochemical detection of L-DOPA-derived dopamine within serotonergic fibers in the striatum and the substantia nigra pars reticulata in Parkinsonian model rats». *Neurosci Res*, **59**, 1-7.
- [117] NAVAILLES S., LAGIERE M., CONTINI A., DE DEURWAERDERE P. 2013. «Multisite intracerebral microdialysis to study the mechanism of L-DOPA induced dopamine and serotonin release in the parkinsonian brain». *ACS Chem Neurosci*, **4**, 680-692.
- [118] ESKOW K.L., DUPRE K.B., BARNUM C.J., DICKINSON S.O., PARK J.Y. et al. 2009. «The role of the dorsal raphe nucleus in the development, expression, and treatment of L-dopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats». *Synapse*, **63**, 610-620.
- [119] BARTHOLINI G., DA PRADA M., PLETSCHER A. 1968. «Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral decarboxylase». *J Pharm Pharmacol*, **20**, 228-229.
- [120] COMMISSIONG J.W., SEDGWICK E.M. 1979. «Depletion of 5-HT by L-DOPA in spinal cord and brainstem of rat». *Life Sci*, **25**, 83-86.
- [121] EVERETT G.M., BORCHERDING J.W. 1970. «L-DOPA: effect on concentrations of dopamine, norepinephrine, and serotonin in brains of mice». *Science*, **168**, 847-850.
- [122] NAVAILLES S., BENAZZOUZ A., BIOULAC B., GROSS C., DE DEURWAERDERE P. 2010. «High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-3,4-dihydroxyphenylalanine inhibit in vivo serotonin release in the prefrontal cortex and hippocampus in a rat model of Parkinson's disease». *J Neurosci*, **30**, 2356-2364.
- [123] BORAH A., MOHANAKUMAR K.P. 2007. «Long-term L-DOPA treatment causes indiscriminate increase in dopamine levels at the cost of serotonin synthesis in discrete brain regions of rats». *Cell Mol Neurobiol*, **27**, 985-996.
- [124] MIGUELEZ C., BERROCOSO E., MICO J.A., UGEDO L. 2013. «l-DOPA modifies the antidepressant-like effects of reboxetine and fluoxetine in rats». *Neuropharmacology*, **67**, 349-358.
- [125] NEVALAINEN N., AF BJERKEN S., LUNDBLAD M., GERHARDT G.A., STROMBERG I. 2011. «Dopamine release from serotonergic nerve fibers is reduced in L-DOPA-induced dyskinesia». *J Neurochem*, **118**, 12-23.

- [126] INDEN M., ABE M., MINAMINO H., TAKATA K., YOSHIMOTO K. et al. 2012. «Effect of selective serotonin reuptake inhibitors via 5-HT_{1A} receptors on L-DOPA-induced rotational behavior in a hemiparkinsonian rat model». *J Pharmacol Sci*, **119**, 10-19.
- [127] BISHOP C., GEORGE J.A., BUCHTA W., GOLDENBERG A.A., MOHAMED M. et al. 2012. «Serotonin transporter inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesia without compromising L-DOPA efficacy in hemiparkinsonian rats». *Eur J Neurosci*, **36**, 2839-2848.
- [128] BA M., KONG M., MA G., YANG H., LU G. et al. 2007. «Cellular and behavioral effects of 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT in a rat model of levodopa-induced motor complications». *Brain Res*, **1127**, 177-184.
- [129] BIBBIANI F., OH J.D., CHASE T.N. 2001. «Serotonin 5-HT_{1A} agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models». *Neurology*, **57**, 1829-1834.
- [130] DUPRE K.B., ESKOW K.L., NEGRON G., BISHOP C. 2007. «The differential effects of 5-HT_{1A} receptor stimulation on dopamine receptor-mediated abnormal involuntary movements and rotations in the primed hemiparkinsonian rat». *Brain Res*, **1158**, 135-143.
- [131] NAHIMI A., HOLTZERMANN M., LANDAU A.M., SIMONSEN M., JAKOBSEN S. et al. 2012. «Serotonergic modulation of receptor occupancy in rats treated with L-DOPA after unilateral 6-OHDA lesioning». *J Neurochem*, **120**, 806-817.
- [132] TRONCI E., LISCI C., STANCAMPIANO R., FIDALGO C., COLLU M. et al. 2013. «5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model». *Neurobiol Dis*, **60**, 108-114.
- [133] VANOVER K.E., BETZ A.J., WEBER S.M., BIBBIANI F., KIELAITE A. et al. 2008. «A 5-HT_{2A} receptor inverse agonist, ACP-103, reduces tremor in a rat model and levodopa-induced dyskinesias in a monkey model». *Pharmacol Biochem Behav*, **90**, 540-544.
- [134] CONTI M.M., OSTOCK C.Y., LINDENBACH D., GOLDENBERG A.A., KAMPTON E. et al. 2014. «Effects of prolonged selective serotonin reuptake inhibition on the development and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats». *Neuropharmacology*, **77**, 1-8.
- [135] BONIFATI V., FABRIZIO E., CIPRIANI R., VANACORE N., MECO G. 1994. «Buspirone in levodopa-induced dyskinesias». *Clin Neuropharmacol*, **17**, 73-82.
- [136] KLEEDORFER B., LEES A.J., STERN G.M. 1991. «Buspirone in the treatment of levodopa induced dyskinesias». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **54**, 376-377.
- [137] GOETZ C.G., DAMIER P., HICKING C., LASKA E., MULLER T. et al. 2007. «Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial». *Mov Disord*, **22**, 179-186.

