

Abstract

Drug craving is an intense desire or need to engage in specific behaviors related to psychoactive substance use. The phenomenon known as incubation of craving is characterized by a gradual increase in the intensity of craving symptoms over time, which increases the likelihood of relapse triggered by spatial cues associated with substance intake. Previous research has shown that re-exposure to a morphine-paired context after withdrawal elicits increased “50-kHz” ultrasonic vocalizations (USVs) in rats, which are interpreted as markers of positive affective states.

This study investigated the role of serotonergic and glutamatergic co-transmission in the amygdala in modulating drug-paired context-induced behavioral responses after withdrawal. The amygdala is a brain structure involved in emotional responses to both aversive and appetitive stimuli. A classical animal model of place conditioning and a DREADD chemogenetic technique (using hM3Dq and/or hM4Di receptors) to manipulate the activity of the serotonergic and glutamatergic neurons in the amygdala, were employed. The impact of these chemogenetic manipulations on the number of ultrasonic vocalizations emitted and the distance travelled by rats during the context response was assessed. Additionally, the effects of these manipulations on levels of monoamines, their metabolites, amino acids, and neuromodulators in selected brain structures were investigated, along with the relationships between the neurochemical systems and their association with behavioral changes.

This study demonstrated a significant role of serotonergic-glutamatergic co-transmission in the amygdala in shaping the drug-paired context-induced response. No strong correlation was found between the number of ultrasonic vocalizations and the distance traveled by rats, suggesting that these measures may reflect different aspects of the context response (USV – emotional, while distance – motivational). A significant effect of the chemogenetic modifications on the number of ultrasonic vocalizations in the context response test was observed: a statistically significant reduction in the number of USVs in the "5-HT-" (inhibition of serotonergic signaling) and "Glu+5-HT-" (simultaneous activation of glutamatergic signaling and inhibition of serotonergic signaling) groups and increase in the "Glu+5-HT+" (simultaneous activation of glutamatergic and serotonergic signaling) group. Moreover, the study revealed a complex network of neurochemical associations and correlations. Further analysis revealed a diverse neurochemical basis for the expression of the affective state, confirming that the same behavioral effect can result from the activity of a number of distinct

neurotransmitter system networks. This experiment highlighted the complexity of the neurobiological basis of addiction, emphasizing the need for a holistic approach in studying this phenomenon.

Streszczenie

Głód narkotykowy to intensywne pragnienie lub potrzeba zaangażowania się w określone zachowanie związane z używaniem substancji psychoaktywnych. Inkubacja głodu narkotykowego to zjawisko stopniowego wzrostu nasilenia objawów głodu narkotykowego w czasie zwiększające prawdopodobieństwo nawrotu po ekspozycji na bodźce skojarzone z przyjmowaniem substancji. Badania wykazały, że ponowna ekspozycja na kontekst skojarzony z podaniem morfiny, po okresie odstawienia, wywołuje zwiększoną emisję wokalizacji ultradźwiękowych (USV) w paśmie "50-kHz" u szczurów. Wokalizacje te interpretowane są jako markery pozytywnych stanów afektywnych.

Niniejsze badanie miało na celu zbadanie roli ko-transmisji serotonergicznej i glutaminianergicznej w ciele migdałowatym w modulacji zachowań w odpowiedzi na ponowną ekspozycję na kontekst związany z substancją uzależniającą (morfina), po okresie odstawienia. Ciało migdałowate to struktura mózgu zaangażowana w reakcje emocjonalne zarówno związane z bodźcami awersyjnymi, jak i apetytywnymi. Zastosowano klasyczny model zwierzęcy warunkowania miejsca oraz technikę chemogenetyczną DREADD (z zastosowaniem receptorów hM3Dq i/lub hM4Di), w celu manipulacji aktywnością neuronów serotonergicznych i/lub glutaminianergicznych w ciele migdałowatym. Oceniono wpływ tych modyfikacji chemogenetycznych na liczbę emitowanych wokalizacji ultradźwiękowych i dystans pokonywany przez szczury w teście odpowiedzi kontekstowej. Dodatkowo zbadano wpływ tych modyfikacji na poziomy monoamin ich metabolitów, aminokwasów i neuromodulatorów w wybranych strukturach mózgu oraz między strukturalne zależności układów neurotransmisyjnych, a także ich relacje ze zmianami behawioralnymi.

Badanie to wykazało istotną rolę ko-transmisji serotonergiczno-glutaminianergicznej w ciele migdałowatym w kształtowaniu reakcji emocjonalnej na kontekst skojarzony z nagrodą farmakologiczną. Nie wykryto silnej korelacji między liczbą wokalizacji ultradźwiękowych a dystansem pokonany przez szczury, co sugeruje, że mogą one odzwierciedlać różne aspekty odpowiedzi kontekstowej (USV – emocjonalny, dystans – motywacyjny). Zaobserwowano istotny wpływ modyfikacji chemogenetycznych na liczbę wokalizacji ultradźwiękowych w teście ponownej ekspozycji na kontekst skojarzony z morfina: istotny statystycznie spadek liczby USV w grupach "5-HT-" (hamowanie systemu sygnalizacji serotonergicznej) i "Glu+5-HT-" (jednoczesna aktywacja systemu sygnalizacji glutaminianergicznej i hamowanie

systemu sygnalizacji serotoninerdycznej), oraz wzrost w grupie "Glu+5-HT+" (jednoczesna aktywacja systemu sygnalizacji glutaminianerdykowej i serotoninerdykowej). Ponadto, modyfikacje chemogenetyczne ujawnily zlozoną siec zaleznosci i korelacji neurochemicznych. Dalsza analiza wykazala roznicowane podloze neurochemiczne ekspresji stanu afektywnego, potwierdzajac, ze ten sam efekt behawioralny moze wynikać z aktywnosci wspoldzialania wielu roznych systemow neuroprzekaznikow. Niniejszy eksperyment uwydatnil zlozonosc neurobiologicznych podstaw uzaleznienia, podkreslajac potrzebe holistycznego podejscia w badaniu tego zjawiska.