



REVISIÓN

Cocaína y cerebro

L. Urigüen y L.F. Callado*

*Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU).
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Leioa. Bizkaia. España.*

Recibido el 23 de noviembre de 2010. Aceptado el 1 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Cocaína;
Cerebro;
Adicción;
Neurotoxicidad

KEYWORDS

Cocaine;
Brain
Addiction;
Neurotoxicity

Resumen

La cocaína es una de las drogas más consumidas en el mundo. Ejerce sus efectos mediante el bloqueo de los transportadores de monoaminas, como la dopamina y la noradrenalina. En la presente revisión se describen algunos de los cambios más relevantes que se producen en el cerebro como consecuencia de la inhibición de estos transportadores, como son las alteraciones en las vías de recompensa, la citoarquitectura cortical, las trofinas cerebrales y la barrera hematoencefálica, y cómo estos cambios se asocian a los procesos de adicción y al daño neuronal inducidos por el consumo de cocaína.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

Cocaine and brain

Abstract

Cocaine is one of the most widely extended drugs of abuse. It acts by blocking the monoamines transporters in the synaptic membrane. This review describes some of the most relevant cocaine-induced brain alterations in reward pathways, cortical cytoarchitecture, brain trofic factors or blood brain barrier and how these alterations may be involved in cocaine-induced addictive processes and brain injury.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

Introducción

La cocaína es el alcaloide mayoritario de las hojas de la planta de la coca *Erythroxylon coca*. La planta es originaria de la zona tropical de los Andes y crece fundamentalmente

en regiones húmedas y cálidas en países como Chile, Perú, Bolivia y Brasil.

La planta de la coca se introduce en Europa a finales del siglo XIX y es ya en el siglo XX cuando se aísla su principal componente activo, la cocaína, y cuando al surgir los

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lf.callado@ehu.es (L.F. Callado).

primeros casos de adicción se empieza a controlar su cultivo.

Desde mediados de la década de 1980, la adicción a la cocaína constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en el campo de las drogodependencias. En España la cocaína es actualmente la segunda droga psicoactiva ilegal en cuanto a prevalencia de consumo, y la que genera un volumen mayor de problemas sociosanitarios¹.

La cocaína actúa como un simpaticomimético indirecto, inhibiendo los transportadores de noradrenalina y dopamina y aumentando, por tanto, la biodisponibilidad de dichos neurotransmisores en la hendidura sináptica.

El aumento de la biodisponibilidad de dopamina en la hendidura sináptica media la euforia que produce el consumo de cocaína y, en general, los efectos activadores sobre el sistema nervioso central. Además, se ha observado que el consumo crónico de cocaína produce alteraciones en la disponibilidad de dopamina. Por otra parte, al inhibir también el transportador de noradrenalina, se produce un exceso de esta monoamina en la hendidura sináptica. Este incremento de los valores de noradrenalina es la causa de la mayoría de los efectos farmacológicos y de las complicaciones agudas producidas por el consumo de cocaína (aumento de la presión arterial, sudoración, temblor, etc.)².

Dopamina y consumo de sustancias: la hipótesis dopaminérgica de la adicción

Uno de los factores principales en el desarrollo de las conductas adictivas es la capacidad de diferentes sustancias para actuar como refuerzo positivo para provocar el mantenimiento de su administración. A través de este mecanismo fundamental, muchos fármacos son capaces de controlar el comportamiento, con lo que así se impulsa al individuo a la búsqueda de la droga, que actúa como recompensa. Diversos estudios han indicado que el principal neurotransmisor implicado en estas rutas de recompensa es la dopamina.

Las dos principales vías dopaminérgicas implicadas en estos circuitos de recompensa son la mesolímbica y la mesocortical. La vía mesolímbica tiene su origen en el área del tegmento ventral y proyecta al núcleo *accumbens*, el septo y la amígdala. Por su parte, la vía mesocortical partiría también del área del tegmento ventral para terminar en las cortezas prefrontal y entorrinal. La implicación de ambas vías en los procesos de adicción a diversos tipos de sustancias se basa en la existencia de varios hallazgos experimentales. Así, los fenómenos de autoadministración de drogas no se desarrollan o lo hacen en menor grado tras la administración de un neurotóxico como la 6-hidroxidopamina que destruye el sistema mesolímbicocortical. Por contra, la destrucción de otras vías nerviosas de carácter noradrenérgico o serotoninérgico, e incluso la destrucción de vías dopaminérgicas distintas a las anteriores —como la vía nigroestriada—, no altera la autoadministración de drogas. Por otra parte, la administración de antagonistas dopaminérgicos, como los fármacos neurolepticos, también elimina o disminuye los efectos reforzadores de drogas como la cocaína. Estos hallazgos indican la necesidad de que las vías de recompensa estén íntegras para que pueda desencadenarse el proceso adictivo.

En el ámbito celular se ha demostrado que tanto la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento ventral, como la liberación de dopamina en las áreas de proyección de las vías mesolímbicocorticales están reguladas por las drogas de abuso. La cocaína actúa a través de un efecto directo en los terminales nerviosos de las áreas de proyección. Los efectos reforzadores provocados por la administración de cocaína se deberían al bloqueo de la recaptación de dopamina. De acuerdo con esta hipótesis, la fijación de cocaína al transportador de la dopamina y el consiguiente bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor provocaría una potenciación de la neurotransmisión en las vías dopaminérgicas de recompensa.

Todos los psicoestimulantes comparten la diana de su acción farmacológica, la formación reticular del tronco del encéfalo y, más concretamente, los sistemas de neurotransmisión de monoaminas. Es allí donde estas sustancias ejercen sus acciones principales y donde parece que se localizan los sistemas funcionales involucrados en su potencial adictivo. Como se ha comentado anteriormente, los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical son los considerados de mayor interés en cuanto al mecanismo de acción de los psicoestimulantes en relación con los fenómenos de dependencia motivacional³. En este sentido, tradicionalmente se ha considerado que psicoestimulantes, como la cocaína o la anfetamina, mediaban sus propiedades reforzadoras a través de un incremento de la dopamina en este circuito mesolímbicocortical. Dicho incremento produciría cambios bioquímicos importantes que llegarían a modificar el comportamiento del consumidor. Estudios realizados en animales *knock-out* carentes de la proteína transportadora de la dopamina han demostrado la implicación de estos transportadores, tanto en las propiedades reforzadoras, como en los cambios bioquímicos y comportamentales inducidos por cocaína o anfetamina⁴. Sin embargo, a pesar de carecer del transportador de dopamina y de tener unos valores extracelulares de esta muy elevados, paradójicamente estos animales se siguen autoadministrando cocaína⁵. El mapeo de los lugares de unión de la cocaína y de la activación neuronal indica una implicación de regiones cerebrales serotoninérgicas en esta respuesta. Es en este punto donde la capacidad de los neurolepticos atípicos de actuar no sólo en el sistema dopaminérgico, como en el caso de los clásicos, sino también en otros sistemas, como por ejemplo el serotoninérgico, pueden concederles ciertas ventajas en el tratamiento de la adicción a psicoestimulantes. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento con neurolepticos clásicos es capaz de reducir la paranoia, pero no la euforia producida por el consumo de cocaína⁶. Esta disociación entre la euforia y la paranoia producida por sustancias psicoestimulantes implicaría quizá diferencias en los sustratos neurobiológicos que median ambos estados y podría explicar la aparente ventaja de los neurolepticos atípicos sobre los clásicos en el tratamiento de las adicciones a psicoestimulantes.

Efectos en el cerebro del consumo crónico de cocaína

El abuso de drogas supone un factor de riesgo importante para el desarrollo de alteraciones no sólo psiquiátricas, sino también neurológicas. Además de las enfermedades

de naturaleza cerebrovascular que el consumo de cocaína puede inducir debido a sus efectos en la vasculatura cerebral, se sabe que el abuso de la droga conlleva alteraciones de diversa gravedad en la densidad de neuronas dopaminérgicas, así como en la expresión de factores tróficos cerebrales y en la funcionalidad de la barrera hematoencefálica.

Alteraciones en la citoarquitectura cortical: disminución del número de células dopaminérgicas en consumidores de cocaína

En muestras de cerebro *postmortem* de consumidores de cocaína, se han observado alteraciones en diversos componentes del sistema dopaminérgico. Por ejemplo, la disminución de los valores estriatales de dopamina, de la densidad de los transportadores de monoaminas y de la expresión génica del ácido ribonucleico (ARN) mensajero que codifica para el transportador de dopamina (DAT)^{7,8}. Además, estudios recientes indican que el consumo de cocaína es capaz de inducir el aumento de la microglía y los macrófagos⁹.

Todos estos datos muestran que el consumo de cocaína en humanos podría estar relacionado con una pérdida de los terminales dopaminérgicos o incluso de neuronas enteras. Los primeros datos que se obtuvieron a este respecto fueron los referentes a los estudios de neuroimagen *in vivo* llevados a cabo en la década de 1990 en individuos consumidores de cocaína. Estos estudios indican que se produce una disminución tanto del número de los receptores dopaminérgicos¹⁰, como de la reserva de la propia dopamina^{11,12}.

Estas alteraciones se han observado también en animales, ya que están descritas alteraciones en el DAT en ratas que se autoadministran cocaína¹³. Además, la exposición crónica a drogas estimulantes similares a la cocaína, como la anfetamina o la metanfetamina, produce, tanto en roedores como en humanos, alteraciones dopaminérgicas, incluida pérdida neuronal^{14,15}. Todos estos datos muestran, por tanto, que la exposición a cocaína es capaz de regular el DAT, molécula exclusiva de neuronas dopaminérgicas y marcador específico de los terminales dopaminérgicos.

En muestras *postmortem* de individuos consumidores de cocaína, se ha observado un incremento de la unión de ligandos específicos de DAT¹⁶⁻¹⁸, lo que se traduce en un aumento de la densidad del transportador, junto con un aumento de la recaptación de dopamina¹⁹. Estos mismos resultados arrojan los estudios *in vivo* de SPECT, que han demostrado también un aumento significativo del DAT en consumidores de cocaína respecto de controles no consumidores²⁰.

Se ha postulado que la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por anfetamina y metanfetamina se debe al daño excesivo producido por la dopamina no compartimentalizada, especialmente en el ámbito intracelular^{21,22}. La dopamina es capaz de oxidarse y formar especies reactivas del oxígeno que son dañinas para muchos de los componentes celulares, como los lípidos, el ADN o las proteínas²³. Se sabe que la dopamina es capaz de inducir la muerte celular programada o apoptosis en determinadas células. Se ha observado que la administración de cocaína en cultivos celulares produce la muerte de las células²⁴ y, en ratas, la inyección intraestriatal de dopamina produce apoptosis de las neuronas²⁵. La metanfetamina, por su parte, produce neurotoxicidad

en roedores al aumentar el influjo de calcio intracelular y producir, como consecuencia, estrés energético²⁶.

Todos estos hallazgos sugieren que el consumo de cocaína produciría efectos neurotóxicos similares en humanos.

A pesar de que los valores de dopamina extracelular tras el consumo de anfetamina son mucho mayores que tras el consumo de cocaína, los valores intracelulares de dopamina parecen tener un papel más crítico en la aparición de daño neuronal²⁷. Por ejemplo, se sabe que animales modificados genéticamente y que carecen del DAT son resistentes a la neurotoxicidad inducida por la neurotoxina *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina* (MPTP)²⁸. Podría sugerirse que la prevención de grandes influjos intracelulares de dopamina sería útil para disminuir la toxicidad por metanfetamina. Entonces, ¿cómo es posible que la cocaína, un bloqueador del DAT, que en determinadas circunstancias podría prevenir el efecto tóxico de la metanfetamina, tenga efectos tóxicos en sí misma? Una posibilidad es que la cocaína tenga una función protectora mientras está presente en el organismo de los consumidores, pero induzca una regulación al alza de la funcionalidad del DAT, lo que contribuiría al efecto tóxico una vez que la cocaína es eliminada, lo cual ocurre con relativa rapidez respecto de la anfetamina⁹.

En trabajos recientes se indica que la cocaína es la encargada de la activación de la microglía y astrogliá, lo cual provoca la liberación de sustancias químicas dañinas. En concreto, se ha demostrado que la administración tanto aguda como crónica de cocaína potencia la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en la corteza frontal y el estriado de ratas²⁹.

Si la exposición a cocaína induce una pérdida celular, es posible que la funcionalidad de las vías de recompensa se vea afectada y se produzca una intensificación del uso compulsivo de la cocaína. Además del papel que las neuronas dopaminérgicas tienen en la actividad motora, estas fibras inervan de manera muy amplia la corteza cerebral y contribuyen a los procesos de atención y toma de decisiones, que también están alteradas en los consumidores de cocaína^{30,31}. La disminución de la función dopaminérgica, junto con un aumento de la funcionalidad del DAT, podría producir una marcada hipodopaminergia, causante de los síntomas de la abstinencia, depresión y *craving*⁹. En este sentido, se ha demostrado que la sintomatología depresiva es habitual entre los consumidores de cocaína y se asocia con las recaídas en el consumo³².

Factores tróficos cerebrales y consumo de cocaína

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*) es la neurotrofina, más abundante y ampliamente distribuida del sistema nervioso³³. Muchos estímulos que inducen la actividad neuronal dependiente de calcio aumentan la expresión de esta neurotrofina³⁴⁻³⁷. La liberación de este BDNF se asocia con un incremento de la actividad glutamatérgica³⁸⁻⁴⁰. Además, el BDNF promueve la potenciación a largo plazo, la síntesis de proteínas dendríticas y la formación de espinas dendríticas⁴¹⁻⁴³. Además se sabe que el BDNF regula de alguna manera los procesos de neuroadaptación inducidos por drogas de abuso y que conllevan alteraciones en los componentes moleculares en la sinapsis, en la expresión

génica y, consecuentemente, modificaciones en el comportamiento.

Tal como se ha explicado anteriormente, las áreas cerebrales que se alteran tras el consumo de drogas están implicadas en el establecimiento de los procesos de adicción. Estas estructuras, como la corteza prefrontal o el núcleo *accumbens*, reciben aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral mediante la vía mesolímbica dopaminérgica o vía de recompensa. Se sabe que el BDNF se expresa de manera amplia en estas vías, y las neuronas piramidales corticales de la corteza prefrontal son la fuente predominante de BDNF⁴⁴. Se ha indicado que valores elevados de BDNF están relacionados con una potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica, activación motora y cambios en el comportamiento. En experimentos realizados con ratas que se autoadministran cocaína, se ha observado un aumento del BDNF en el córtex prefrontal medial⁴⁵. Además, al disminuir los valores de BDNF mediante ARN de interferencia, se potencia la autoadministración de cocaína, lo cual indica que los valores elevados de BDNF contrarrestan de alguna manera la eficacia reforzante de la cocaína.

De acuerdo con estos resultados, evidencias recientes indican que la administración local de BDNF en la corteza prefrontal medial suprime el restablecimiento de las conductas de búsqueda de la droga⁴⁶, al normalizar las alteraciones en la transmisión glutamatérgica en el núcleo *accumbens*⁴⁷.

En resumen, el BDNF se asocia con la potenciación de la actividad neuronal, la plasticidad sináptica y la formación de espinas dendríticas. El BDNF también regula la neuroadaptación que se produce como consecuencia del consumo de drogas. Los efectos del BDNF en la respuesta a drogas de abuso son importantes en la mediación o prevención de los procesos neuroadaptativos disfuncionales inducidos por cocaína.

Alteraciones de la barrera hematoencefálica y consumo de cocaína

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera fisiológicamente dinámica y fundamental para el mantenimiento de la homeostasis cerebral. Además, actúa protegiendo al cerebro de agresiones por sustancias tóxicas y organismos patógenos.

La BHE es, de hecho, una de las principales dianas de los neurofármacos, por su implicación en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o la esclerosis múltiple. Sin embargo, la BHE también limita la entrada al cerebro de muchos de los fármacos con dianas en el sistema nervioso central.

En los últimos años han surgido diferentes estudios sobre el efecto que tienen los psicoestimulantes en la estructura y la función de la BHE. Como se ha descrito en apartados anteriores, los radicales libres y el estrés oxidativo están implicados en los episodios de muerte celular inducidos por drogas de abuso. Se sabe que el estrés oxidativo interfiere con la función de la BHE, y que psicoestimulantes como la anfetamina son capaces de modular la expresión de las proteínas de las uniones estrechas de la BHE⁴⁸.

La BHE es una barrera selectiva formada por células endoteliales alineadas a lo largo de los microvasos cerebrales. Los astrocitos y las células endoteliales son componentes implicados en la formación y el mantenimiento de la BHE, y

las moléculas de adhesión participan en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales.

Son conocidos los efectos de la cocaína en la vasculatura cerebral. Así, se ha demostrado que la administración crónica de cocaína en ratas induce lesiones en los capilares cerebrales. Estas lesiones en los capilares se cree que son secundarias al efecto vasoconstrictor de la cocaína⁴⁹.

Diversos estudios demuestran que la cocaína es capaz de modular la expresión de genes que codifican para las moléculas de adhesión. De hecho, la cocaína potencia la migración de los leucocitos a través de los vasos cerebrales, un efecto ejercido a través del aumento de las moléculas de adhesión. La expresión de moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y selectina-1, aumenta de manera significativa tras la administración de cocaína de manera aguda. Además, la cocaína también aumenta la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Este a menudo es la causa principal de los cambios de permeabilidad. El TNF-alfa además induce la expresión de interleucinas IL-1b e IL-6. Ambas citocinas aumentan la permeabilidad de la BHE y reducen la expresión de uniones estrechas. Además, el aumento en la expresión de las citocinas inflamatorias a menudo se asocia a apoptosis neuronal, disfunción neuroglial o a la promoción de la selección de más células inflamatorias, con la perpetuación de la alteración de permeabilidad de la BHE. Por lo tanto, la cocaína modifica la expresión de las citocinas inflamatorias y de las moléculas de adhesión y puede potenciar la migración de los leucocitos a través de la pared de los vasos, especialmente en condiciones de inflamación⁵⁰, afectando la funcionalidad y la permeabilidad de la barrera.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Financiado en parte por el Plan Nacional Sobre Drogas y por el Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Bibliografía

1. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2009. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
2. Lizasoain I, Moro MA. Cocaína: Farmacología. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, editores. Drogodependencias. 2.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.
3. Hyman SE. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron*. 1996;16:901-4.
4. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379:606-12.
5. Rocha BA, Fugamalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator A, Giros B, et al. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neurosci*. 1998;1:132-7.

6. Gawin FH. Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? *Psychopharmacol.* 1986;90:142-3.
7. Little KY, Carroll FI, Butts, JD. Striatal [125I] RTI-55 binding sites in cocaineabusing humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22:455-66.
8. Little KY, Krolewski DM, Zhang L, Cassin BJ. Loss of striatal vesicular monoamine transporter (VMAT2) in human cocaine users. *Am J Psychiatry.* 2003;160:47-55.
9. Little KY, Ramssen R, Welchko R, Volberg V, Roland CJ, Cassin BJ. Decreased brain dopamine cell numbers in human cocaine users. *Psychiatry.* 2009;168:173-80.
10. Volkow ND, Fowler J, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, Dewey SL, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse.* 1993;14:169-77.
11. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, et al. Decreased striatal responsiveness in detoxified cocaine dependent subjects. *Nature.* 1997;386:830-3.
12. Martinez D, Narendran, R, Foltin RW, Slifstein R, Hwang D, Broft A, et al. Amphetamine induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry.* 2007;164:622-9.
13. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C, Reiber G, Anthony RM, et al. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nature Med.* 1996;2:699-703.
14. Sonsalla PK, Jochnowitz ND, Zeevalk GD, Oostveen JA, Hall ED. Treatment of mice with methamphetamine produces cell loss in the substantia nigra. *Brain Res.* 1996;738:172-5.
15. McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C] WIN-35,428. *J Neurosci.* 1998;18:8417-22.
16. Little KY, Kirkman JA, Carroll FI, Clark TB, Duncan GE. Cocaine use increases [³H] WIN 35428 binding sites in human striatum. *Brain Res.* 1993;628:17-25.
17. Little KY, Zhang L, Desmond T, Frey KA, Dalack GW, Cassin BJ. Striatal dopaminergic alterations in human cocaine users. *Am J Psychiatry.* 1999;156:238-45.
18. Staley JK, Hearn L, Ruttenber J, Wetli CV, Mash DC. High affinity cocaine recognition sites on the dopamine transporter are elevated in fatal cocaine overdose victims. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 1994;271:1678-85.
19. Mash DC, Pablo J, Ouyang Q, Hearn WL, Izenwasser S. Dopamine transport function is elevated in cocaine users. *J Neurochem.* 2002;81:292-300.
20. Malison RT, Best SE, Van Dyck CH, McCance EF, Wallace EA, Laruelle M, et al. Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [¹²³I] beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry.* 1998;155:832-4.
21. Schmidt C, Ritter J, Sonsalla P, Hanson G, Gibb J. Role of dopamine in the neurotoxic effects of methamphetamine. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 1985;233:539-44.
22. Larsen KE, Fon EA, Hastings TG, Edwards RH, Sulzer D. Methamphetamine induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis. *J Neurosci.* 2002;22:8951-60.
23. Graham D. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Molecular Pharmacol.* 1978;14:633-43.
24. Ziv I, Melamed E, Nardi N, Luria D, Achiron A, Offen D, et al. Dopamine induces apoptosis-like cell death in cultured chick sympathetic neurons—a possible novel pathogenetic mechanism in Parkinson's disease. *Neurosci Letters.* 1994;170:136-40.
25. Hattori A, Luo Y, Umegaki H, Munoz J, Roth GS. Intrastriatal injection of dopamine results in DNA damage and apoptosis in rats. *Neuroreport.* 1998;9:2569-72.
26. Callahan BT, Cord BJ, Yuan J, McCann UD, Ricaurte GA. Inhibitors of Na (+)/H (+) and Na (+)/Ca (2+) exchange potentiate methamphetamine-induced dopamine neurotoxicity: possible role of ionic dysregulation in methamphetamine neurotoxicity. *J Neurochem.* 2001;77:1348-62.
27. Larsen KE, Fon EA, Hastings TG, Edwards RH, Sulzer D. Methamphetamine induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis. *J Neurosci.* 2002;22:8951-60.
28. Bezard E, Gross CE, Fournier MC, Dovero S, Bloch B, Jaber M. Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp Neurol.* 1999;155:268-73.
29. Dietrich J, Mangeol A, Revel M, Burgun C, Aunis D, Zwiller J. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacol.* 2005;48:965-74.
30. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry.* 1999;156:11-8.
31. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neurosci.* 2007;144:1153-9.
32. Mulvaney FD, Alterman AI, Boardman CR, Kampman KM. Cocaine abstinence symptomatology and treatment attrition. *J Subst Abuse Treat.* 1999;16:129-35.
33. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995;270:593-8.
34. Morimoto K, Sato K, Sato S, Yamada N, Hayabara T. Time-dependent changes in neurotrophic factor mRNA expression after kindling and long-term potentiation in rats. *Brain Res Bull.* 1998;45:599-605.
35. Shieh PB, Hu SC, Bobb K, Timmusk T, Ghosh A. Identification of a signaling pathway involved in calcium regulation of BDNF expression. *Neuron.* 1998;20:727-40.
36. Shieh PB, Ghosh A. Molecular mechanisms underlying activity-dependent regulation of BDNF expression. *J Neurobiol.* 1999;41:127-34.
37. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003;10:86-98.
38. Hartmann M, Heumann R, Lessmann V. Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J.* 2001;20:5887-97.
39. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci.* 2000;3:323-9.
40. Balkowiec A, Katz DM. Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2002;22:10399-407.
41. Bramham CR, Southard T, Sarvey JM, Herkenham M, Brady LS. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J Comp Neurol.* 1996;368:371-82.
42. Kang H, Schuman EM. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science.* 1996;273:1402-6.
43. Massaoudi E, Bardsen K, Srebo B, Branham CR. Acute intra-hippocampal infusion of brain-derived neurotrophic factor induces lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus. *J Neurophysiol.* 1998;79:469-99.
44. Altar CA, Cai N, Bliven T, Juhasz JM, Conner JM, Acheson AL, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature.* 1997;389:856-60.
45. Sadri-Vakili G, Kumaresan G, Schmidt H, Famous K, Chawla P, Vassoler F, et al. Cocaine-Induced Chromatin Remodeling Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcription in

- the Rat Medial Prefrontal Cortex, Which Alters the Reinforcing Efficacy of Cocaine. *J Neurosci*. 2010;30:11735-44.
46. Berglind WJ, See RE, Fuchs RA, Ghee SM, Whitfield TW Jr, Miller SW, et al. A BDNF infusion into the medial prefrontal cortex suppresses cocaine seeking in rats. *Eur J Neurosci*. 2007;26:757-66.
47. McGinty JF, Whitfield T, Berglind W. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Res*. 2010;1314:183-93.
48. Dietrich JB. Alteration of blood-brain barrier function by methamphetamine and cocaine. *Cell Tissue Res*. 2009;336:385-92.
49. Barroso-Moguel R, Villeda-Hernández J, Méndez-Armenta M, Ríos C. Brain capillary lesions produced by cocaine in rats. *Toxicol Lett*. 1999;16:9-14.
50. Gan X, Zhang L, Berger O, Stins MF, Way D, Taub DD, et al. Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration. *Clin Immunol*. 1999;91:68-76.