

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199906



ΑΔΕ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΕΥΣΥΝΤΗ ΛΑΜΒΗΝΕΙ Δ Ε ΒΑΡΕΥΟΙ
Σ ΑΙ

ΑΔΕ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΕΥΣΥΝΤΗ ΛΑΜΒΗΝΕΙ Η ΜΑΡΚΑΔΕ

1.1
~~1.2~~
610
KTP
10P

261

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΕΤΑΜΙΝΗΣ
ΣΤΟ ΜΕΛΛΙΝΟΡΑΒΔΩΤΟ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ
(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΠΙΜΥΕΣ)**

**ΑΝΤΩΝΟΣ Σ. ΣΥΡΤΕΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΕΡΑΝΩΣΗ ΕΣΤΙΝ ΔΕΥΣΥΝΤΗ ΕΣΤΙΝ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Handwritten:
72/24-4-8

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1983



ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ
Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΡΙΟΣ ΜΑΡΣΕΛΟΣ

243 / 2001



«Η Έγκρισις τῆς Διδακτορικῆς Διατριβῆς ὑπὸ τῆς Ἱατρικῆς Σχολῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων, δέν ὑποδηλοῖ ἀποδοχὴν τῶν γνωμῶν τοῦ συγγραφέως».

(Νόμος 5343/32, ἀρθρ. 202 §2).



STIN OROFENLA MOY



ΙΤΟΥΣ ΔΑΔΛΑΟΥΣ ΜΟΥ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

ΕΠΙΛΟΓΗ 9

ΜΕΡΟΣ Α'

1.	Επιλογή	11
α.	Επιλογή Εργα	11
β.	Επιλογή Εργα	13
γ.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση	17
2.	Επιλογή Εργα (σε Ε.Α.)	19
α.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση	19
β.	Επιλογή Εργα, Επιδότηση, Επιδότηση	20
	Επιλογή Εργα με Επιδότηση	20
γ.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση Εργα σε Ε.Α.	23
δ.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση	25
	Επιλογή	25
	Επιλογή	25
	Επιλογή Εργα με Επιδότηση	25
	Επιλογή	25
	Επιλογή	25
	Επιλογή	25
3.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση Εργα σε Ε.Α.	25

ΜΕΡΟΣ Β'

1.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση Εργα με Επιδότηση Εργα σε Ε.Α.	29
2.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση Εργα με Επιδότηση Εργα σε Ε.Α.	37
3.	Επιλογή Εργα με Επιδότηση Εργα με Επιδότηση Εργα σε Ε.Α.	42



Μ Ε Ρ Ο Σ Γ '

1. Σκοπός της παρούσης εργασίας.	47
2. Υλικό και μέθοδος.	48
3. Ιστολογική εξέταση.	54
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.	57
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ και ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	67
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.	75
7. SUMMARY	77
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.	79



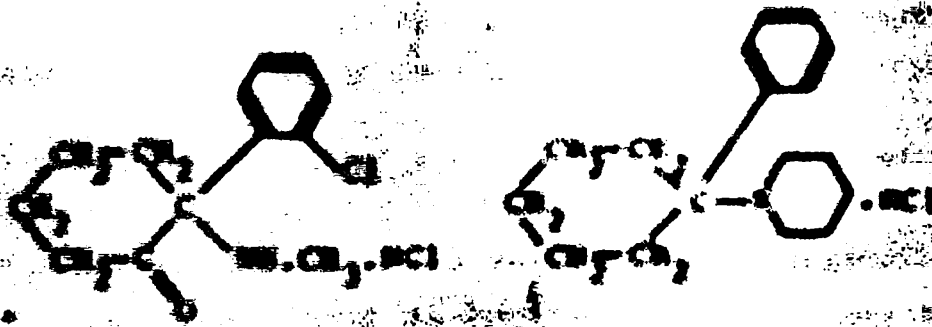
ΜΕΡΟΣ Α'

1. ΕΤΑΙΡΙΕΣ

α. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Αυτή η ενότητα περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), (1-18), (1-19), (1-20), (1-21), (1-22), (1-23), (1-24), (1-25), (1-26), (1-27), (1-28), (1-29), (1-30), (1-31), (1-32), (1-33), (1-34), (1-35), (1-36), (1-37), (1-38), (1-39), (1-40), (1-41), (1-42), (1-43), (1-44), (1-45), (1-46), (1-47), (1-48), (1-49), (1-50), (1-51), (1-52), (1-53), (1-54), (1-55), (1-56), (1-57), (1-58), (1-59), (1-60), (1-61), (1-62), (1-63), (1-64), (1-65), (1-66), (1-67), (1-68), (1-69), (1-70), (1-71), (1-72), (1-73), (1-74), (1-75), (1-76), (1-77), (1-78), (1-79), (1-80), (1-81), (1-82), (1-83), (1-84), (1-85), (1-86), (1-87), (1-88), (1-89), (1-90), (1-91), (1-92), (1-93), (1-94), (1-95), (1-96), (1-97), (1-98), (1-99), (1-100).

Παρά τις προαναφερθείσες πληροφορίες (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), (1-18), (1-19), (1-20), (1-21), (1-22), (1-23), (1-24), (1-25), (1-26), (1-27), (1-28), (1-29), (1-30), (1-31), (1-32), (1-33), (1-34), (1-35), (1-36), (1-37), (1-38), (1-39), (1-40), (1-41), (1-42), (1-43), (1-44), (1-45), (1-46), (1-47), (1-48), (1-49), (1-50), (1-51), (1-52), (1-53), (1-54), (1-55), (1-56), (1-57), (1-58), (1-59), (1-60), (1-61), (1-62), (1-63), (1-64), (1-65), (1-66), (1-67), (1-68), (1-69), (1-70), (1-71), (1-72), (1-73), (1-74), (1-75), (1-76), (1-77), (1-78), (1-79), (1-80), (1-81), (1-82), (1-83), (1-84), (1-85), (1-86), (1-87), (1-88), (1-89), (1-90), (1-91), (1-92), (1-93), (1-94), (1-95), (1-96), (1-97), (1-98), (1-99), (1-100).



Κετόνη

Οξικό οξύ

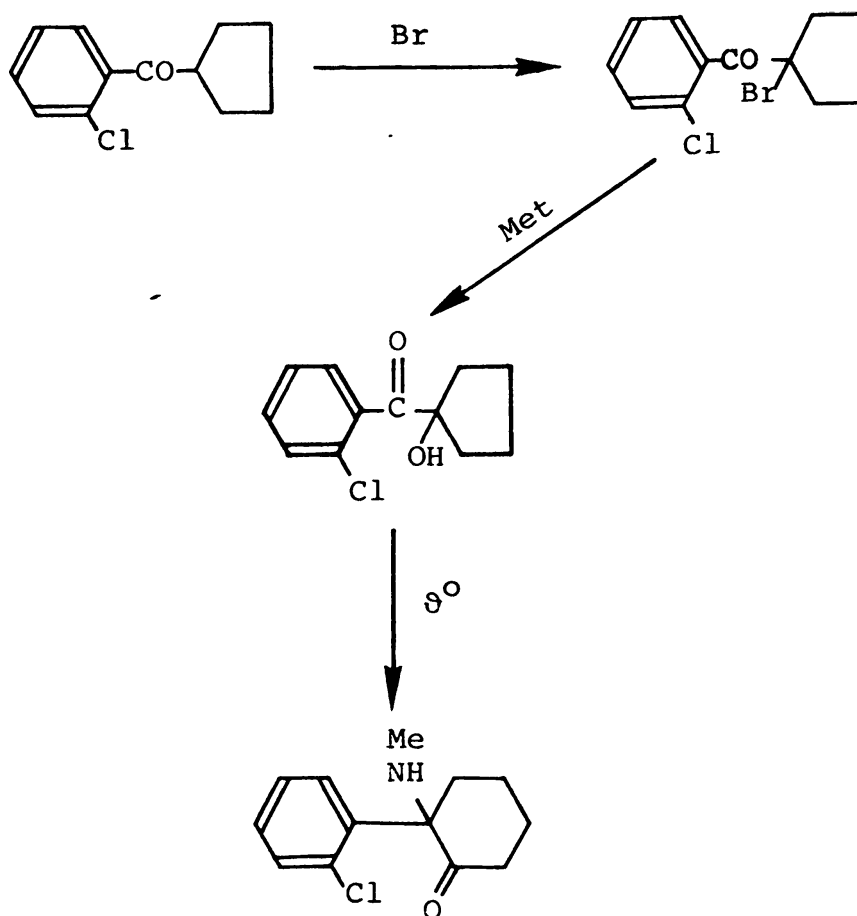
Σελίδα 1

Στην ενότητα 1 περιγράφονται οι πληροφορίες που έχει στα χέρια της η ενότητα 2 σχετικά με την κατάσταση των (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), (1-18), (1-19), (1-20), (1-21), (1-22), (1-23), (1-24), (1-25), (1-26), (1-27), (1-28), (1-29), (1-30), (1-31), (1-32), (1-33), (1-34), (1-35), (1-36), (1-37), (1-38), (1-39), (1-40), (1-41), (1-42), (1-43), (1-44), (1-45), (1-46), (1-47), (1-48), (1-49), (1-50), (1-51), (1-52), (1-53), (1-54), (1-55), (1-56), (1-57), (1-58), (1-59), (1-60), (1-61), (1-62), (1-63), (1-64), (1-65), (1-66), (1-67), (1-68), (1-69), (1-70), (1-71), (1-72), (1-73), (1-74), (1-75), (1-76), (1-77), (1-78), (1-79), (1-80), (1-81), (1-82), (1-83), (1-84), (1-85), (1-86), (1-87), (1-88), (1-89), (1-90), (1-91), (1-92), (1-93), (1-94), (1-95), (1-96), (1-97), (1-98), (1-99), (1-100).



κή ομάδα αντίστοιχα. Στην περίπτωση της κεταμίνης η βάση είναι δευτεροταγής ενώ στη φαινυλκυκλιδίνη ο δακτύλιος της πιπεριδίνης δημιουργεί μία τριτοταγή βάση.

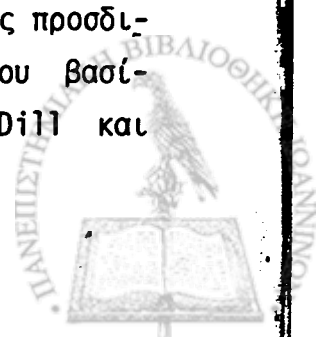
Η σύνθεση της κεταμίνης φαίνεται στην εικόνα 2. Η κετόνη βρωμιούται και δίνει βρωμοκετόνη. Παραπέρα αντίδραση με μεθυλαμίνη δημιουργεί ιμινο-αλκοόλη, η οποία όταν θερμανθεί πάνω από το σημείο τήξεως, υφίσταται μια ανακατάταξη στο μόριό της, που οδηγεί στο σχηματισμό της κεταμίνης.



Εικόνα 2

Το διάλυμα της κεταμίνης είναι όξινο (pH 3,5-5,5) και φέρεται σε συγκεντρώσεις 10,50 και 100 mg/ml. Είναι κατάλληλο για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση.

Από τους Dill και συν. (1971), έχει περιγραφεί μέθοδος προσδιορισμού των επιπέδων της κεταμίνης στα υγρά του σώματος, που βασίζεται στη φθοριομετρική μέθοδο που περιέγραψαν οι Glazko, Dill και



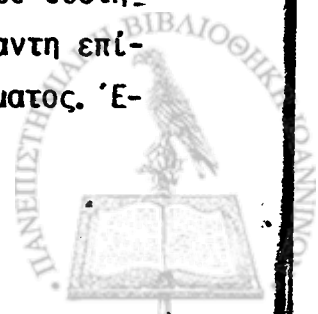
θμό που επέρχεται απόφραξη των αεροφόρων οδών και κυάνωση. Είναι δυνατόν να συμβεί αδυναμία εισαγωγής στην αναισθησία, που οι Janis και Wright (1972) θεωρούν ότι οφείλεται στην ελλιπή ανάπτυξη του φλοιού του εγκεφάλου.

Α ν α λ γ η σ ί α: Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η κεταμίνη προκαλεί σημαντική αναλγησία (Domino, Chodoff και Corssen, 1965· Corssen και Domino, 1966· Sadone και συν. 1971). Η αναλγησία διαρκεί περισσότερο από την περίοδο του ύπνου (Bjarnsen και Corssen, 1967). Με μικρές υποϋπνωτικές δόσεις (20 mg για τον ενήλικα) η αναλγησία αρχίζει ένα λεπτό περίπου μετά τη χορήγηση και διαρκεί 5 μέχρι 8 λεπτά. Η κανονική δόση των 2-3 mg/kg προκαλεί αναλγησία περίπου 40 λεπτών.

Α ν ά ν η ψ η: Η συνείδηση επανέρχεται περίπου 10 με 15 λεπτά μετά από δόση 2mg/kg, αλλά όπως και με την εισαγωγή στην αναισθησία είναι δύσκολο να καθοριστεί ο ακριβής χρόνος που συμβαίνει. Η πλήρης επικοινωνία με το περιβάλλον μπορεί να είναι ξαφνική και ο χρόνος ποικίλει από μερικά λεπτά μέχρι μία ώρα μετά τα πρώτα σημεία της αφύπνισης. Συχνά παρατηρείται διπλωπία και άλλες οπτικές διαταραχές κατά την ανάκτηση της συνείδησης που μπορεί να διαρκέσουν αρκετά. Λόγω του είδους της αφύπνισης δεν μπόρεσε να μελετηθεί η σχέση δόσεως-διάρκειας δράσεως της κεταμίνης όπως με άλλα αναισθητικά.

Α μ ν η σ ί α: Θεωρείται ότι η κεταμίνη προκαλεί ασήμαντη απώλεια της πρόσφατης μνήμης, όμως η μνήμη των γεγονότων μία ώρα μετά την αφύπνιση διαταράσσεται, και η αμνησία αυξάνει με τη δόση που χορηγήθηκε.

Η λ ε κ τ ρ ο ε γ κ ε φ α λ ο γ ρ α φ ι κ έ ς μ ε τ α β ο - λ έ ς: Σε αναισθητικές δόσεις, στον άνθρωπο, η κεταμίνη μειώνει τον α-ρυθμό και προκαλεί την έκλυση θ-κυμάτων και σπάνια επαρμάτων δ, (Domino, Chodoff και Corssen, 1965· Virtue και συν. 1967). Λεπτομερείς μελέτες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δείχνουν ένα λειτουργικό διαχωρισμό μεταξύ του θαλαμο-νεοφλοιώδους και του μεταιχμιακού συστήματος, όπου το πρώτο καταστέλεται πριν υπάρξει μία αξιολογήσιμη επίδραση του δικτυωτού σχηματισμού και του μεταιχμιακού συστήματος. Έ-

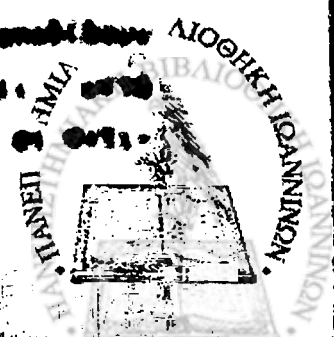


... to

... ..

... ..

... ..



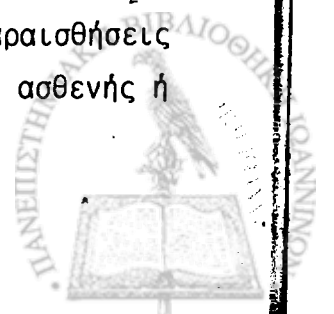
στάσεις της περιφέρειας ελαττώνονται. Για να ερμηνευτεί η ελάττωση αυτή οι Uehli και Bonill (1972) υποθέτουν ότι η κεταμίνη έχει χολινεργικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Τελικά η δράση της κεταμίνης στο καρδιοκυκλοφοριακό συνοδεύεται από αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου στο μυοκάρδιο, και σ'αυτή τη βάση, οι Tweed, Minuck και Myrim, (1972) αντιτίθενται στη χορήγηση κεταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο.

Α ν α π ν ο ή: Η καταστολή της αναπνοής που προκαλείται από την κεταμίνη είναι ελάχιστη, εφ'όσον δεν συνδυάζεται η χορήγηση της με κατασταλτική προνάρκωση (Corssen και Domino, 1966· Virtue και συν., 1970). Όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω, βήχας, λόξυγγας ή λαρυγγόσπασμος εμφανίζονται πολύ σπάνια και είναι μάλλον συχνότερα στα παιδιά (Brown, Cole και Murran, 1970). Οι El-Hawary και συν. (1972), βρήκαν ότι η κεταμίνη προκαλεί βρογχοδιαστολή και ότι ανταγωνίζεται τη δράση της ισταμίνης στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Η κεταμίνη έχει αποδειχτεί ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τις ασθματικές κρίσεις (Corssen και συν., 1972). Τα αντανakλαστικά του λάρυγγα ελάχιστα κατεστέλλονται με τις συνήθεις αναισθητικές δόσεις (Taylor και Toway, 1971), αν και η καταστολή αυξάνεται με τη χορηγούμενη δόση και τη διάρκεια της αναισθησίας (Taylor, Toway και Rappaport, 1972).

Μ υ ι κ ό ς τ ό ν ο ς κ α ι χ ά λ α σ η: Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση κεταμίνης συνοδεύεται από αύξηση του μυϊκού τόνου. Στην κεταμίνη οι Corssen, Miyasaka και Domino (1968), αποδίδουν αντιεπιληπτικές ιδιότητες, χωρίς να είναι σίγουρο αν πρόκειται για κεντρική ή περιφερική δράση.

Τ ο ξ ι κ ό τ η τ α: Η κεταμίνη δεν επηρεάζει καθόλου την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Σ υ μ β ά μ α τ α κ α τ ά τ η ν α φ ύ π ν ι σ η: Υπάρχουν πολλές ανακοινώσεις που αφορούν τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και τη σημασία των συμβαμάτων κατά την αφύπνιση μετά από χορήγηση κεταμίνης. Περιγράφονται ανάλογα σαν ευχάριστες ονειρικές καταστάσεις, σαν αίσθημα αιωρήσεως στο κενό, ζωντανές φαντασιώσεις, παραισθήσεις ή και παραλήρημα, τα οποία μπορεί να ενθυμείται κατόπιν ο ασθενής ή



όχι. Τα συμβάματα κατατάσσονται σε (α) αντιδράσεις αφύπνισης, (β) όνειρα και παραισθήσεις και (γ) μεγαλύτερου χρόνου ψυχομιμητικές καταστάσεις. Οι Knox και συν. (1970), έδειξαν ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στη συχνότητα και τη σοβαρότητα του παραληρήματος κατά την αφύπνιση με τη δόση της κεταμίνης που χορηγήθηκε. Η ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg δροπεριδόλης είτε λίγο πριν ή κατά την αφύπνιση, αποτρέπει την εμφάνιση του παραληρήματος. Όταν εμφανιστεί, συνήθως μπορεί να ελεχθεί καθουχάζοντας τον ασθενή ή χορηγώντας 2,5 έως 5 mg διαζεπάμη ή μικρές δόσεις θειοπεντάλης. Το παραλήρημα δεν θυμούνται συνήθως οι ασθενείς, σε αντίθεση με τα όνειρα ή τις παραισθήσεις. Πάντως η προνάρκωση με 5 mg διαζεπάμη ή δροπεριδόλη, μειώνει σε ανεκτά επίπεδα την επέλευση και τη σοβαρότητα του παραληρήματος και των ονείρων (Bovill και συν., 1971). Οι Albin και συν. (1970), χρησιμοποιώντας ειδικές ψυχολογικές δοκιμασίες κατέληξαν ότι η κεταμίνη δεν διαταράσσει την προσωπικότητα και τον ψυχισμό επί μακρόν, ενώ οι Sporel και Kandel (1971), θεωρούν ότι δεν παρουσιάζονται όνειρα ή παραλήρημα σε μικρά παιδιά.

Δ ι ά φ ο ρ α: Έχει βρεθεί ότι η ενδοφθάλμια πίεση αυξάνεται μετά από χορήγηση κεταμίνης. Ο τόνος της μήτρας τείνει να αυξηθεί επίσης, ενώ παρατηρείται και κάποιου βαθμού αύξηση του μυϊκού τόνου του νεογνού μετά τον τοκετό, εφ' όσον έχει δοθεί κεταμίνη στη μητέρα. Μετά τη χορήγηση κεταμίνης προκαλείται σημαντική στελόρροια.

γ. Κλινικές εφαρμογές και αντενδείξεις

Έχοντας υπ' όψη τις ιδιότητες της κεταμίνης, μπορούν να καθοριστούν ενδείξεις και αντενδείξεις στη χρησιμοποίηση του φαρμάκου ανάλογα με την κλινική κατάσταση και την επίδραση σ' αυτήν των ανεπιθύμητων ιδιοτήτων του. Έτσι στις ενδείξεις περιλαμβάνονται:

1) Διαγνωστικές και μικρές χειρουργικές επεμβάσεις σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού καθετηριασμού.

2) Επανειλημένες αλλαγές εγκυμάτων, επειδή η κεταμίνη δεν επηρεάζει την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία αλλά και διότι υπάρχει μικρή επίδραση στη διατροφή του ασθενούς, στον οποίο χορηγεί-



ται επανειλημένως αναισθητικό. Κατά τον ίδιο τρόπο η κεταμίνη θεωρείται χρήσιμη στην επαναλαμβανόμενη ραδιοθεραπεία.

3) Στη Μαιευτική το φάρμακο έχει χορηγηθεί είτε για φυσιολογικό τοκετό είτε για καισαρική τομή. Επιτρέπει τον αερισμό με υψηλές πυκνότητες οξυγόνου ενώ αυξάνει τον τόνο της μήτρας, δεν προκαλεί αύξηση της αιμορραγίας και επηρεάζει ελάχιστα το έμβρυο.

4) Στη Γηριατρική αναισθησία όπου υπάρχουν ασθενείς με υψηλό βαθμό κινδύνου, έχοντας όμως υπ' όψη τις καρδιοκυκλοφορικές δράσεις του φαρμάκου.

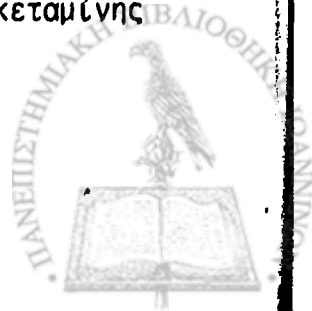
5) Πολλοί συγγραφείς τονίζουν ότι η κεταμίνη μπορεί να λύσει πολλά από τα προβλήματα έλλειψης προσωπικού στις υπανάπτυκτες χώρες ή στις κοινωνίες με πρωτόγονες συνθήκες. Οι εμπειρίες του Sporeel στον αρκτικό κύκλο ενισχύουν αυτή την γνώμη. Το ίδιο ισχυρίζονται οι Phillips και συν., που εργάστηκαν στα νησιά Fiji καθώς και ο Walker σε ένα απομονωμένο νοσοκομείο στα νησιά του Σολομώντος.

6) Ο Dundee από προσωπική εμπειρία εξαίρει την πιθανή χρήση της κεταμίνης σε περιπτώσεις μαζικών τραυματισμών. Είναι δυνατόν να απαιτούνται επανειλημένες αναισθησίες και συχνά να είναι ανάγκη να διεξάγονται ταυτόχρονα πολλές εγχειρήσεις οπότε θα υπάρχει πλημμελής παρακολούθηση. Η τραχειοστομία, η αποκάλυψη φλεβών, η εισαγωγή θωρακικών παροχετεύσεων ή ο εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός είναι επεμβάσεις που δεν απαιτούν μυοχάλαση και μπορούν να γίνουν με τη χρήση της κεταμίνης μόνης. Ένα φάρμακο όπως η κεταμίνη, που αυξάνει την πίεση του αίματος χωρίς να προκαλεί αγγειοσύσπαση, είναι αναμφίβολα ανεκτίμητο σε ασθενείς με καταπληξία από σοβαρή απώλεια αίματος μέχρι να γίνει μετάγγιση.

7) Η κεταμίνη μπορεί να βρεί εφαρμογή εκτενέστερα στις ασθματικές κρίσεις.

8) Έχει ανακοινωθεί η χρήση της κεταμίνης σαν βασικό αναισθητικό για τον αποκλεισμό μεγάλων νευρικών στελεχών όταν είναι επώδυνος.

Ανάμεσα στις αντενδείξεις της ενδοφλέβιας χορήγησης κεταμίνης



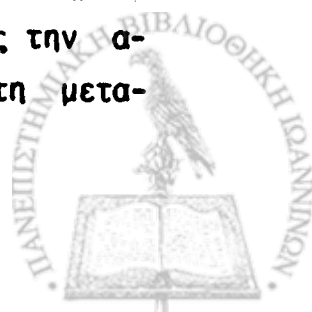
θα πρέπει να συμπεριληφθούν οι ασθενείς με υπέρταση, αυτοί που έχουν αυξημένη ενδοκράνια ή ενδοφθάλμια πίεση και εκείνοι που έχουν ιστορικό ψυχικής νόσου. Επί πλέον λόγω της αύξησης της πίεσης που προκαλεί αποτελεί αντένδειξη η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με οριακή αντιρρόπηση λόγω καρδιοκυκλοφορικής νόσου. Οι αλκοολικοί και οι θυρεοτοξικοί ασθενείς αντιδρούν επίσης άσχημα στην κεταμίνη και ένεκα της γνωστής επίδρασης του φαρμάκου στον εγκέφαλο, θα πρέπει να γίνεται με κάποιο σκεπτικισμό ή χρήση του σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε φαρμακευτικό εθισμό (Dundee και Hyant, 1974).

2. Ν Ε Υ Ρ Ο Δ Ι Α Β Ι Β Α Σ Τ Ε Σ Σ Τ Ο Κ. Ν. Σ.

α. Κυτταρική οργάνωση του εγκεφάλου

Σύμφωνα με τις τρέχουσες απόψεις περί της κυτταρικής οργάνωσης του εγκεφάλου, υπάρχουν δύο ξεχωριστοί τρόποι που αφορούν τις συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων. Ο ένας περιλαμβάνει νευρωνικά δίκτυα με μακρές ίνες που συνδέονται σε σειρά, ενώ ο άλλος, οργανώσεις βραχέων ή τοπικών κυκλωμάτων (Szentagothai και Arbib, 1974). Στις πρωτογενείς αισθητικές και κινητικές οδούς, η μετάδοση της πληροφορίας γίνεται κατά μήκος μακρών νευρώνων που είναι συνδεδεμένοι εν σειρά με τρόπο ιεραρχικό, και δε διαχέεται παράπλευρα σε άλλα κυκλώματα. Το ουσιαστικό χαρακτηριστικό του ιεραρχικού αυτού σχήματος του δικτύου του ΚΝΣ είναι ότι η καταστροφή οποιουδήποτε κρίκου της αλυσίδας αποκόπτει παντελώς το σύστημα. Παρ'όλες τις έρευνες, δεν έχουν προσδιοριστεί ουσίες που δρουν σα νευροδιαβιβαστές στις συνάψεις κατά μήκος αυτής της αλυσίδας, εκτός από την τελική σύναψη μεταξύ του κινητικού νευρώνα και του μυός, όπου βέβαια, ο διαβιβαστής είναι η ακετυλχολίνη (Ach).

Οι τοπικού-κυκλώματος νευρώνες είναι συνήθως μικροί και μπορεί να έχουν πολύ λίγες προσσεκβολές. Πιστεύεται ότι αυτοί οι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για τη ροή των πληροφοριών μέσα στη μικρή περιοχή που επηρεάζονται. Είναι δυνατόν να επιτελούν τη λειτουργία αυτή χωρίς την αλληλεπίδραση με άλλους νευρώνες. Για να δημιουργηθεί δυναμική ενεργεία, το οποίο επιτρέπει τη μετα-

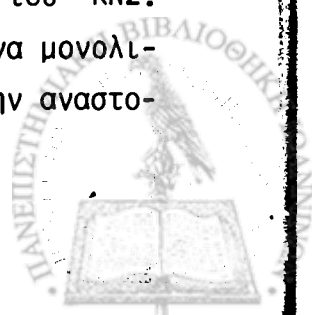


βίβαση της πληροφορίας στον άλλο τρόπο, των μακρών, εν σειρά συνδεδεμένων νευρώνων. Οι νευροδιαβιβαστές που έχουν απομονωθεί σε μερικά τοπικά νευρωνικά κυκλώματα είναι είτε το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) ή η γλυκίνη.

Για την ερμηνεία ορισμένων παρατηρήσεων θεωρήθηκε ότι υπάρχει ένα τρίτο σχήμα δικτύου των κυττάρων του νευρικού ιστού στη γέφυρα και το στέλεχος του εγκεφάλου που περιλαμβάνει σαν νευροδιαβιβαστές μονοαμίνες, όπως νοραδρεναλίνη (NA), η ντοπαμίνη (DA) ή η 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT). Αυτοί οι νευρώνες συνδέονται πολλαπλά με πολλά κύτταρα στόχους, που σχεδόν πάντα βρίσκονται έξω από την περιοχή του εγκεφάλου που βρίσκονται οι ίδιοι. Τα κύτταρα αυτά που περιέχουν τις μονοαμίνες, σε καμία περίπτωση δεν αποτελούν ένα ιεραρχικό αλυσιδωτό σύστημα, αλλά μάλλον φαίνεται πως είναι νευρώνες ειδικών τοπικών κυκλωμάτων, με τη διαφορά ότι η περιοχή που επηρεάζουν είναι 10 έως 100 φορές μεγαλύτερη από τους συνηθισμένους τέτοιου είδους νευρώνες. Για παράδειγμα, νευρώνες που περιέχουν νοραδρεναλίνη και βρίσκονται στο μέλανα τόπο, προβάλλουν από τη γέφυρα προς την παρεγκεφαλίδα, το νωτιαίο μυελό, το θάλαμο και προς διάφορες φλοιώδεις περιοχές. Η λειτουργία αυτών των τελικών περιοχών δεν διαταράσσεται σοβαρά αν οι αδρενεργικές ίνες καταστραφούν πειραματικά, δείχνοντας έτσι ότι υπάρχει μεν σχέση αλλά όχι ιεραρχική αλληλοσύνδεση μεταξύ τους. Αυτά τα συστήματα μπορεί να διενεργούν συνδέσεις μεταξύ των περιοχών που χρειάζονται κάποια παροδική αλληλοσύνδεση. Πολλά άλλα συστήματα με μακρές προσεκβολές που ξεκινούν από το μεσεγκέφαλο μπορούν να ενταχθούν σ' αυτό το οργανωτικό σχήμα, το οποίο δεν έχει ούτε σαφώς ιεραρχική ούτε ακριβώς οργάνωση τοπικού κυκλώματος (Blom, 1980).

β. Νευροδιαβιβαστές, Νευροορμόνες, Νευροτροποποιητές, Δευτερογενείς Διαβιβαστές

Νευροδιαβιβαστές: Μέχρι πρόσφατα, σχετικά λίγες ουσίες θεωρούνταν ότι είναι διαβιβαστές στις συνάψεις του ΚΝΣ. Όλοι οι νευροδιαβιβαστές πιστευόταν ότι λειτουργούν με ένα μονολιθικό τρόπο, που είχε σαν αποτέλεσμα είτε την διέγερση ή την αναστο-



λή, μέσω ταχέων μεταβολών στην διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε διάφορα ιόντα, και ως εκ τούτου μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης του κυττάρου στόχου.

Την τελευταία δεκαετία, πειράματα στο περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα έδειξαν ότι η χημική επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων στις συνάψεις μπορεί να γίνεται και με άλλους μηχανισμούς εκτός από τη γνωστή ταχεία μεταβολή της διαβατότητας της μετασυναπτικής μεμβράνης. Τα ονομαζόμενα βραδέα συναπτικά δυναμικά παρατηρήθηκαν στους φωτοϋποδοχείς και τα συμπαθητικά γάγγλια, στα οποία η πόλωση των μεμβρανών μεταβαλόταν μέσω τροποποίησης της διαβατότητας, που υπήρχε στην περίοδο ηρεμίας του κυττάρου. Κατόπιν, παρόμοιες έρευνες στους κεντρικούς συναπτικούς μηχανισμούς απέδειξαν ότι συμβαίνουν παρόμοιες βραδείες μεταβολές του δυναμικού σε β-νοραδρενεργικούς ή σε μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς. Οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους επιτελείται αυτή η ελάττωση της διαβατότητας της μεμβράνης παραμένουν ακόμη άγνωστοι. Ανεξάρτητα όμως από τους μηχανισμούς σ' αυτές τις συνάψεις, τα χρονικά και βιοφυσικά χαρακτηριστικά τους διαφέρουν από την αρχική θεώρηση της ταχείας μεταβολής που περιγράφηκε. Αυτές οι διαφορές θέτουν το ερώτημα κατά πόσο αυτές οι ουσίες πρέπει να ονομάζονται επίσης νευροδιαβιβαστές (Bloom, 1980).

Νευροορμόνες: Στο κύκλωμα υποθάλαμος-υπόφυση, αρχικά περιγράφηκαν ορισμένα κύτταρα που εκκρίνουν πεπτίδια, και τα οποία ονομάστηκαν νευροεκκριτικά. Τα κύτταρα αυτά παίρνουν πληροφορίες από συνάψεις που τα συνδέουν με άλλους νευρώνες του εγκεφάλου, και εκκρίνουν τον διαβιβαστή, σαν ορμόνη, στην κυκλοφορία (Scharfer, 1969). Ο διαβιβαστής αυτών των νευρώνων ονομάστηκε Νευροορμόνη. Ο όρος όμως αυτός έχασε την αρχική του έννοια γιατί κατά τον Swanson (1977) βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν τις ίδιες χημικές ουσίες σαν διαβιβαστές και σε συνάψεις που διενεργούν με άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως το στέλεχος του εγκεφάλου και ο νωτιαίος μυελός. Έτσι η έννοια της ορμόνης σχετίζεται με το σημείο που εκκρίνεται η ουσία.



Νευροτροποποιητές: Ο Florey (1967) έδωσε τον όρο τροποποιητής (modulator) για να περιγράψει ουσίες που μπορούν να επηρεάσουν την νευρωνική λειτουργία με διαφορετικό τρόπο από τους νευροδιαβιβαστές. Τέτοιες ουσίες είναι το CO_2 και η αμμωνία που παράγονται από τη γλοία του νευρικού ιστού ή τα στεροειδή που βρίσκονται στην κυκλοφορία, η τοπική παραγόμενη αδενοσίνη και οι προσταγλανδίνες. Ο όρος νευροτροποποιητής εφαρμόζεται επίσης για να καθορίσει ουσίες του νευρικού ιστού που επηρεάζουν το γενικό επίπεδο της νευρωνικής διεγερσιμότητας χωρίς να επηρεάζουν το δυναμικό της μεμβράνης. Σαν τέτοιες καθορίζονται η ουσία P στο νωτιαίο μυελό, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη και οι εγκεφαλίνες. Στις τελευταίες περιπτώσεις η τροποποιητική λειτουργία περιγράφεται σαν τέτοια που δεν επηρεάζει άμεσα το δυναμικό ή τη διαβατότητα της μεμβράνης αλλά μεταβάλλει την ικανότητα των άλλων νευροδιαβιβαστών που προκαλούν τέτοιες μεταβολές.

Δευτερογενείς Διαβιβαστές (Neuromediators): Μ' αυτό τον όρο καθορίζονται ουσίες που παίρνουν μέρος στην διεργασία έκλυσης της μετασυναπτικής απάντησης σε ένα νευροδιαβιβαστή ή νευροτροποποιητή. Το πιο σαφές παράδειγμα για τέτοια λειτουργία αποτελεί η 3', 5' κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (3,5 c-AMP) και ίσως η 3', 5' κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (3,5 c-GMP), που θεωρούνται σαν δεύτεροι μεταδότες σε ειδικές θέσεις της συναπτικής μετάδοσης (Greengard, 1978).

Τα κριτήρια για τον καθορισμό μιας ουσίας σαν συναπτικού διαβιβαστή είναι κύρια η διαπίστωση ότι η ουσία αυτή περιέχεται σ' ένα νευρώνα και εκκρίνεται από αυτόν για να μεταδώσει την πληροφορία στο μετασυναπτικό κύτταρο στόχο. Οι διάφορες ουσίες μπορεί να μεταδίδουν την πληροφορία αυτή με πολλούς τρόπους, πολλοί από τους οποίους μόλις τώρα άρχισαν να διαλευκαίνονται σαν μηχανισμοί. Σε μερικές περιπτώσεις οι διαβιβαστές μπορεί να επηρεάζουν ελάχιστα τις βιοηλεκτρικές ιδιότητες, ενώ ενεργοποιούν ή απενεργοποιούν βιοχημικούς μηχανισμούς που είναι απαραίτητοι για να δοθεί απάντηση σε άλλα κυ-



κλώματα. Περαιτέρω, η δράση ενός διαβιβαστή μπορεί να ποικίλει αυξάνοντας το βαθμό διέγερσης ή αναστολής, μάλλον, παρά να προκαλεί ο ίδιος άμεση διέγερση ή αναστολή. Κάθε χημική ουσία λοιπόν για να χαρακτηριστεί σαν μεταβιβαστής πρέπει να καθοριστεί λειτουργικά στο χώρο και το χρόνο, στο κυτταρικό κύκλωμα που βρίσκεται. Ο Bloom (1975), ισχυρίζεται ότι αυτές οι ιδιότητες αυτής της ουσίας σε σχέση με τα αποτελέσματα που προκαλεί σ'ένα μετασυναπτικό νευρώνα μπορεί να ισχύουν ή να μην ισχύουν για κάποιον άλλο μετασυναπτικό νευρώνα. Οι διαφορές αυτές μπορούν να ερμηνευτούν με τις διαφορές που παρουσιάζουν οι μετασυναπτικοί υποδοχείς και με τους διαφορετικούς μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν οι εργοποιημένοι υποδοχείς.

γ. Δράση των φαρμακευτικών ουσιών στο Κ.Ν.Σ.

Όσο ο αριθμός των νευροδιαβιβαστών που έχουν απομονωθεί αυξάνει και όσο οι τεχνικές που αναλύουν τη δράση των φαρμάκων βελτιώνονται, τόσο ο κατάλογος των φαρμάκων που θεωρείται ότι έχουν γενικές δράσεις μικραίνει. Έτσι όλο και πιο πολλά φάρμακα θεωρείται ότι δρουν μέσω ειδικών μηχανισμών. Για παράδειγμα, η δράση της στρυχνίνης και της πικροτοξίνης σαν φάρμακα που προκαλούν εκτεταμένη διέγερση, μπορεί να αποδοθεί τώρα στην αναστολή της λειτουργίας των υποδοχέων της γλυκίνης και του GABA αντίστοιχα. Παρομοίως, έχει βρεθεί ότι τα βαρβιτουρικά έχουν κάποια εκλεκτική δράση στους συναπτικούς μηχανισμούς. Τα φάρμακα, των οποίων οι μηχανισμοί δράσεως επί του παρόντος φαίνεται ότι είναι γενικοί ή μη ειδικοί, κατατάσσονται ανάλογα με το αν προκαλούν συμπεριφεριολογική καταστολή ή διέγερση, ενώ τα φάρμακα που δρουν με ειδικό τρόπο στο ΚΝΣ μπορούν να ταξινομηθούν πλέον σαφώς σύμφωνα με το σημείο της δράσης τους ή με την ειδική θεραπευτική τους χρησιμότητα (Bloom, 1980).

Γενικά (μη ειδικά) κατασταλτικά του Κ. Ν. Σ.: Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τα αναισθητικά αέρια και πηκτικά, τις αλειφατικές αλκοόλες, και μερικά υπνωτικά-ηρεμιστικά. Αυτά τα φάρμακα έχουν τη δυνατότητα να καταστέλλουν το ε-



πίπεδο διέγερσης του νευρικού ιστού σε όλα τα επίπεδα του ΚΝΣ με το να σταθεροποιούν τις κυτταρικές μεμβράνες, οδηγώντας σε μια μείωση του απελευθερωμένου διαβιβαστή με τη νευρική ώση, καθώς και με γενική καταστολή της μετασυναπτικής απαντητικότητας και της κίνησης των ιόντων.

Γενικά (μη ειδικά) διεργετικά του Κ. Ν. Σ.: Τα φάρμακα που παραμένουν σ' αυτή την κατηγορία είναι η πεντυλενοτετραζόλη και τα συγγενή μ' αυτή φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν ισχυρή διέγερση του ΚΝΣ, και οι μεθυλοξανθίνες, που έχουν μία λιγώτερο διεργετική δράση. Η διέγερση μπορεί να συνοδεύεται από ένα ή δύο γενικούς μηχανισμούς με αποκλεισμό της αναστολής ή με έμμεση νευρωνική διέγερση. Αυτή μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της απελευθέρωσης του διαβιβαστή, περισσότερο παρατεταμένη δράση του διαβιβαστή, άμεση διέγερση της μετασυναπτικής μεμβράνης, ή από ελάττωση του χρόνου της συναπτικής ισορροπίας.

Φάρμακα που τροποποιούν εκλεκτικά τις λειτουργίες του Κ. Ν. Σ.: Τα φάρμακα αυτής της ομάδας μπορεί να προκαλούν είτε διέγερση είτε καταστολή. Σε μερικές περιπτώσεις, ένα φάρμακο μπορεί να προκαλεί και τις δύο ταυτόχρονα σε διαφορετικά συστήματα. Μερικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν μικρή επίδραση στη διεγερσιμότητα όταν δίνονται σε θεραπευτικές δόσεις. Οι κυριώτερες κατηγορίες αυτών των φαρμάκων του ΚΝΣ είναι τα αντιεπιληπτικά, τα αντιπαρκινσωνικά φάρμακα, τα ναρκωτικά και τα μη αρωματικά αναλγητικά, τα κατασταλτικά της όρεξης, τα αντιεμετικά, τα αναλγητικά-αντιπυρετικά, τα νευροληπτικά (αντικαταθληπτικά και αντιμανιακά καθώς και τα αντιψυχωτικά φάρμακα), τα υπνωτικά και ηρεμιστικά. Αν και η εκλεκτικότητα της δράσης των φαρμάκων αυτών είναι σημαντική, όμως συνήθως επηρεάζουν διάφορες λειτουργίες του ΚΝΣ σε ποικίλονται βαθμό. Η ειδικότητα της δράσης ενός φαρμάκου συνήθως υπερεκτιμάται. Εν μέρει αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στα φάρμακα μιας ομάδας δίνεται ένα όνομα που χαρακτηρίζει μία μόνο ιδιότητα του φαρμάκου, έτσι ώστε να δίνεται η εντύπωση ότι η



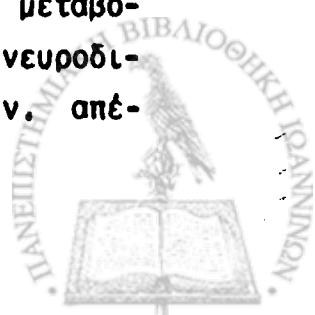
δράση τους περιορίζεται σ' αυτή την ιδιότητα. Επί παραδείγματι η ατροπίνη και άλλα μουσκαρινικά φάρμακα, μερικά αντιισταμινικά και όλα τα αντιπαρκινσωνικά έχουν και άλλες δράσεις που είναι θεραπευτικά χρήσιμες.

6) Κεντρικοί Νευροδιαβιβαστές

Στις παρακάτω περιγραφές για τη δράση των ουσιών, θεωρείται ότι ισχύει η αρχή της χημικής ειδικότητας σύμφωνα με την οποία κατά τους Hökfelt και συν. (1978a), ένας νευρώνας απελευθερώνει την ίδια διαβιβαστική ουσία σε όλες τις συνάψεις που διενεργεί, αν και έχει αποδειχτεί ότι μερικοί νευρώνες μπορεί να περιέχουν περισσότερους από ένα διαβιβαστές. Η αρχή αυτή παραμένει γενικά αποδεκτή, και θα μπορούσε ακόμη να σημαίνει ότι ένας διαβιβαστής προκαλεί το ίδιο λειτουργικό αποτέλεσμα (υπερπόλωση ή εκπόλωση) όπου κι αν απελευθερώνεται, αλλά αυτό δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί πειραματικά.

Α μ ι ν ο ξ έ α: Σε όλες τις περιοχές του ΚΝΣ βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις ορισμένα αμινοξέα όπως το γλουταμινικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Τα αμινοξέα αυτά είναι ιδιαίτερα ισχυρά, στην ικανότητά τους να τροποποιούν τις νευρωνικές εκφορτίσεις. Αν και αρχικά από πολλούς φυσιολόγους τέθηκαν ερωτηματικά για το αν τα αμινοξέα είναι νευροδιαβιβαστές, εν τέλει τα τελευταία 15 χρόνια θεωρείται αναμφισβήτητο ότι ορισμένα αμινοξέα όπως το GABA και η γλυκίνη είναι πραγματικοί νευροδιαβιβαστές.

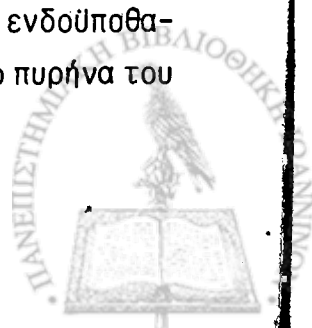
Α κ ε τ υ λ χ ο λ ί ν η: Μετά τη διαπίστωση ότι η ακετυλχολίνη (ACh) είναι ο διαβιβαστής στη νευρομυϊκή σύναψη, στις τελικές απολήξεις των νευρώνων του παρασυμπαθητικού, καθώς και στις συνάψεις των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η προσοχή επικεντρώθηκε στην διαπίστωση ότι η ACh αποτελεί ένα ισχυρό νευροδιαβιβαστή, στο ΚΝΣ. Βασισμένοι στην παρατήρηση ότι υπήρχε ανομοιομερής κατανομή της ουσίας αυτής στα διάφορα μέρη του ΚΝΣ καθώς και ότι η κεντρική χορήγηση ACh προκαλεί σημαντικές συμπεριφεριολογικές μεταβολές, πολλοί ερευνητές θεώρησαν ότι η ACh είναι κεντρικός νευροδιαβιβαστής. Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 οι Eccles και συν. απέ-



δειξαν ότι η διέγερση των νωτιαίων νευρώνων του Renshaw επηρεάζεται από ανταγωνιστές των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων. Αυτή η παρατήρηση συνδέθηκε με την υπόθεση του Dale ότι όλοι οι κλάδοι ενός νευρώνα απελευθερώνουν τον ίδιο διαβιβαστή και κάτω από αυτό το πρίσμα ότι προκαλούν τον ίδιο τύπο μετασυναπτικής δράσης. Αν και μεταγενέστερες έρευνες έχουν δείξει ότι η Ach προκαλεί νευρωνικές εκφορτίσεις σε διάφορα τμήματα του ΚΝΣ, τα κύτταρα του Renshaw στο νωτιαίο μυελό παραμένουν το κυριώτερο αν όχι το μόνο παράδειγμα κεντρικής χολινεργικής νικοτινικής σύναψης.

Κ α τ ε χ ο λ α μ ί ν ε ς: Ο εγκέφαλος περιέχει διάφορα νευρωνικά κυκλώματα που χρησιμοποιούν σαν νευροδιαβιβαστές τρεις διαφορετικές κατεχολαμίνες τη ντοπαμίνη (DA), τη νοραδρεναλίνη (NA) και την αδρεναλίνη (A). Κάθε κύκλωμα διαχωρίζεται ανατομικά και ως εκ τούτου εκτελεί διαφορετικούς λειτουργικούς ρόλους. Έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες των κυκλωμάτων αυτών με διάφορες τεχνικές που αναφέρονται λεπτομερειακά σε διάφορες ερευνητικές εργασίες (Moore και Bloom, 1978).

Ν τ ο π α μ ί ν η: Αρχικά η ντοπαμίνη είχε θεωρηθεί μόνο σαν πρόδρομος ουσία στη σύνθεση της νοραδρεναλίνης. Αργότερα λεπτομερέστερες έρευνες σε διάφορα τμήματα του ΚΝΣ απέδειξαν ότι η κατανομή της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο ήταν διαφορετική εκείνης της νοραδρεναλίνης. Στην πραγματικότητα πάνω από την μισή ποσότητα των κατεχολαμινών του ΚΝΣ είναι ντοπαμίνη και πολύ μεγάλες ποσότητες βρέθηκαν στα βασικά γάγγλια, στον πυρήνα accumbens, τον οσφρητικό βοβλό, τον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής και ορισμένες περιοχές του μετωπιαίου φλοιού. Με τη βελτίωση των ιστοχημικών μεθόδων προσδιορισμού των κατεχολαμινών καθορίστηκαν με αρκετή σαφήνεια οι νευρώνες που περιέχουν ντοπαμίνη, τουλάχιστον στον εγκέφαλο. Αυτές οι μελέτες απέδειξαν ότι υπάρχουν τρεις μεγάλες μορφολογικές κατηγορίες νευρώνων που περιέχουν ντοπαμίνη. (1) νευρώνες με πολύ μικρούς νευράξονες στον αμφιβληστροειδή και τον οσφρητικό βοβλό, (2) νευρώνες με μέσου μεγέθους νευράξονες στην κοιλιακή περιοχή του υποθαλάμου, ενδοϋποθαλαμικοί νευρώνες, μικρές αλληλουχίες νευρώνων στο ραχιαίο πυρήνα του



πνευμονογαστρικού και στη φαϊά ουσία γύρω από τον υδραγωγό του Syllivius και (3) νευρώνες με μακρούς νευράξονες μεταξύ των πυρήνων της μέλαινας ουσίας και των στόχων τους στο ραβδωτό, στις ζώνες του μεταιχμιακού, στο φλοιό και σε άλλα μεγάλα τμήματα του μεταιχμιακού, εκτός από τον ιππόκαμπο.

Στο κυτταρικό επίπεδο η δράση της ντοπαμίνης δεν είναι ομοιογενής, προκαλώντας σε άλλους νευρώνες εκπόλωση και σε άλλους υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί μια διάκριση των υποδοχέων της ντοπαμίνης σε δύο τύπους, σε διεγερτικούς (DA_e) και σε ανασταλτικούς (DA_i) (Cools και Van Rossum, 1976). Περαιτέρω μελέτες σε βιοχημικό επίπεδο έδειξαν ότι τουλάχιστον ένα μέρος της μετασυναπτικής δραστηριότητας της ντοπαμίνης οφείλεται στην ενεργοποίηση του συστήματος της αδενυλκυκλάσης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα έχει προταθεί μια άλλη διάκριση των υποδοχέων της ντοπαμίνης σε D_1 , που σχετίζονται με την αδενυλκυκλάση και σε D_2 , που δεν σχετίζονται με την αδενυλκυκλάση, (Kebabian, 1978). Οι ιοντοφορετικές μελέτες, ενώ στα πιο πολλά σημεία του ΚΝΣ έδειξαν σαν κύρια δράση την αναστολή, στους νευρώνες στόχους στο ραβδωτό δείχνουν εκπολωτική δράση. Περαιτέρω μελέτες στους νευρώνες του ραβδωτού συμφωνούν με την άποψη ότι η ντοπαμίνη ενεργοποιεί το σύστημα της αδενυλκυκλάσης στο ραβδωτό, που σημαίνει ότι στο ραβδωτό υπάρχουν D_1 υποδοχείς. Πολλές, αλλά όχι όλες, κατηγορίες αντιψυχωσικών φαρμάκων φαίνεται ότι ανταγωνίζονται την ικανότητα της ντοπαμίνης να ενεργοποιεί την αδενυλκυκλάση στο ραβδωτό. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης μετά από ηλεκτρικό ερεθισμό, να αυξάνουν το ρυθμό σύνθεσης της ντοπαμίνης και να προκαλούν δράσεις που έχουν σχέση με άλλους νευροδιαβιβαστές. Αν και οι μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων μπορεί αρχικά να μειώνει την επίδραση της ντοπαμίνης στα κύτταρα στόχους και να αυξάνουν δευτερογενώς τη σύνθεση της ντοπαμίνης, η χρόνια χορήγηση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του βαθμού ανταγωνισμού ή την ελάττωση του ρυθμού μεταβολισμού της ντοπαμίνης.



5 - Υ δ ρ ο ξ υ τ ρ υ π τ α μ ί ν η (5-HT): Μετά τη διαπίστωση ότι η βιολογική ουσία που βρίσκεται στον ορό ("Sero-tonin") και το έντερο ("enter-amine") είναι η 5-HT, διάφορες μέθοδοι απέδειξαν ότι η ουσία αυτή βρίσκεται και στο νευρικό σύστημα. Από τότε οι μελέτες της 5-HT απέκτησαν κυρίαρχο ρόλο στις έρευνες της νευροφαρμακολογίας του ΚΝΣ. Διάφορες μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί για να χαρτογραφηθούν οι νευρώνες του ΚΝΣ που περιέχουν 5-HT σε διάφορα είδη. Οι τρυπταμινεργικοί νευρώνες βρίσκονται σε 9 περίπου πυρήνες που βρίσκονται πάνω ή δίπλα στη μέση γραμμή (ραφή) στη γέφυρα και το εγκεφαλικό στέλεχος (Dahlström και Fuxe, 1964).

Ι σ τ α μ ί ν η: Από πολλά χρόνια, η ισταμίνη και τα αντιισταμινικά που χορηγούνται για τις δράσεις τους στην περιφέρεια ήταν γνωστό ότι προκαλούν σημαντικές διαταραχές στη συμπεριφορά. Μόνο πρόσφατα, όμως, έχει επικεντρωθεί η προσοχή στο γεγονός ότι η ισταμίνη είναι ένας κεντρικός νευροδιαβιβαστής.

Π ε π τ ί δ ι α: Η ανακάλυψη ορισμένων ενδογενών πεπτιδίων στον εγκέφαλο που προκαλούν σημαντικές μεταβολές στη δραστηριότητα των νευρικών συστημάτων προκάλεσε το ενδιαφέρον εκείνων που ασχολούνται με την έρευνα της λειτουργίας του εγκεφάλου (Guillemin, 1978; Iversen, 1978). Τώρα υπάρχουν λεπτομερείς χάρτες για τους νευρώνες που δείχνουν ανοσολογική αντίδραση σε αντιοορό για τον παράγοντα που προκαλεί απελευθέρωση της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH), για τη σωματοστατίνη, την ουσία P, τις εγκεφαλίνες, τις ενδορφίνες και για την ωκυτοκίνη και την αγγειοπιεσίνη (Vasopressin). Λιγότερο λεπτομερείς χάρτες δείχνουν ότι ουσίες όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο, (vasoactive intestinal polypeptide), η γαστρίνη και η χολοκυστοκινίνη, η ορμόνη που προκαλεί την απελευθέρωση θυρεοτροπίνης (TRH) και η αγγειοτενσίνη (angiotensin) βρίσκονται μέσα σε διάφορους νευρώνες.

3. Ν Τ Ο Π Α Μ Ι Ν Ε Ρ Γ Ι Κ Α Σ Υ Σ Τ Η Μ Α Τ Α Σ Τ Ο Ν Ε Γ Κ Ε Φ Α Λ Ο

Το 1910 οι Mannish και Jacobsohn περιέγραψαν για πρώτη φορά τη

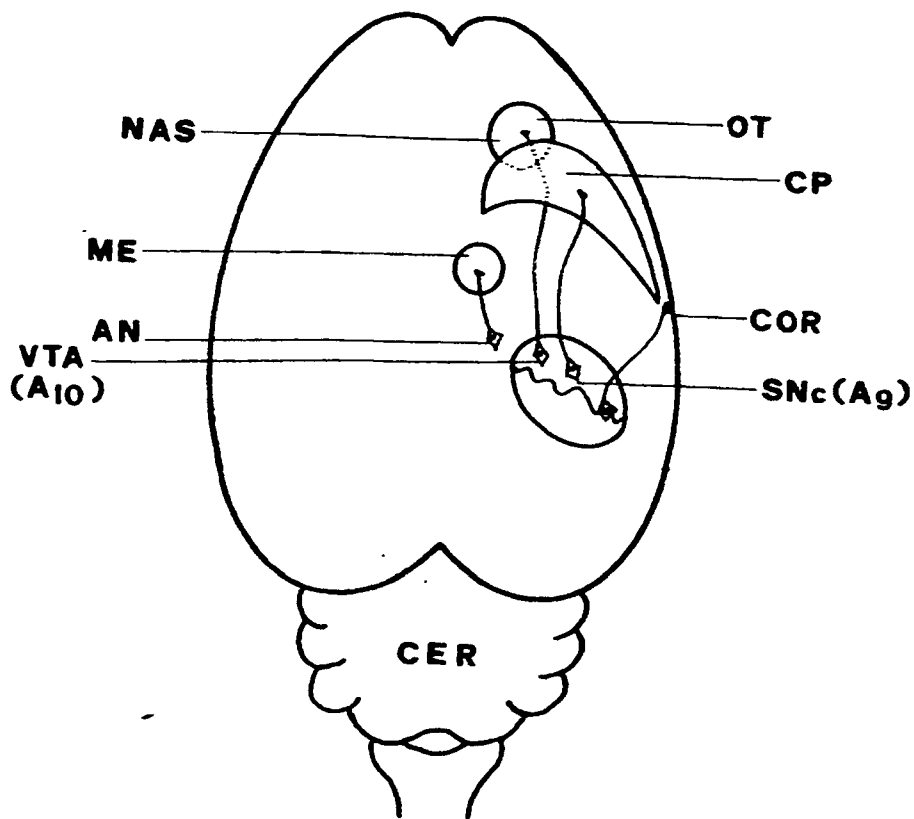


χημική σύνθεση της ντοπαμίνης. Τον ίδιο χρόνο ανακοινώθηκε από τους Barget και Dale η φαρμακολογική της δράση στην πίεση του αίματος και σε παρασκεύασμα λείων μυϊκών ινών. Από τότε η ουσία αυτή άρχισε να απασχολεί και τους ερευνητές του νευρικού συστήματος. Το 1939 ο Blascho, στην υπόθεσή του για τις βιοχημικές οδούς της σύνθεσης των κατεχολαμινών, θεώρησε ότι η ντοπαμίνη είναι ο άμεσος πρόδρομος της νοραδρεναλίνης. Αργότερα βρέθηκε ότι η ντοπαμίνη είναι ένα φυσιολογικό συστατικό της καρδιάς και των επινεφριδίων (Mc Goodall, 1950) καθώς και των συμπαθητικών νεύρων και γαγγλίων (Schümann, 1956). Μέχρι εκείνη την εποχή εθεωρείτο ότι η ντοπαμίνη είναι απλώς μία πρόδρομη ουσία στη βιολογική σύνθεση της νοραδρεναλίνης. Αλλά από το 1957 δύο ομάδες ερευνητών απέδειξαν έργαζόμενες ξεχωριστά, ότι η ντοπαμίνη αποτελεί ποσοστό πάνω από 50% των κατεχολαμινών του εγκεφάλου (Carlsson et al, 1958), και ότι η κατανομή της στο ΚΝΣ διαφέρει από την κατανομή της νοραδρεναλίνης (Bertler, 1961). Με βάση αυτά τα δεδομένα έγινε πλέον αποδεκτό ότι η ντοπαμίνη δεν αποτελεί απλώς πρόδρομο της νοραδρεναλίνης αλλά ότι και η ίδια είναι ένας νευροδιαβιβαστής μέσα στο ΚΝΣ.

Οι Falk και συν. το 1962 χρησιμοποίησαν νέες ιστοχημικές τεχνικές με φθορισμό και καθόρισαν συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές όπου εντοπιζόταν ντοπαμίνη. Σ' αυτές τις δομές η ντοπαμίνη βρισκόταν σε μεγάλα ποσά μέσα στα λεγόμενα ντοπαμινεργικά κύτταρα. Ταυτόχρονα ερευνήθηκαν και οι αντίστοιχες περιοχές που προβάλλουν οι άξονες αυτών των νευρώνων. Οι περιοχές αυτές ήταν πλούσιες σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Αργότερα καθορίστηκαν δύο συστήματα στον εγκέφαλο των θηλαστικών που περιλαμβάνουν ντοπαμινεργικούς νευρώνες και τους μετασυναπτικούς αντίστοιχους υποδοχείς: το Μελαινοραβδωτό και το Μεσομεταιχμιακό (Anden et al, 1966; Ungerstedt, 1971).

Το Μελαινοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα (ή βασικό ντοπαμινεργικό δεμάτιο) (εικόνα 3) ξεκινά από τα κυτταρικά σώματα των ντοπαμινεργικών κυττάρων της συμπαγούς ζώνης της μέλαινας ουσίας. Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά και σαν κυτταρική ομάδα A_9 σύμφωνα με την ταξινόμηση των μονοαμινεργικών κυττάρων του εγκεφάλου κατά τους Dahlström και Fuxe (1964). Οι δενδρίτες αυτών των κυττάρων προσεκβάλουν

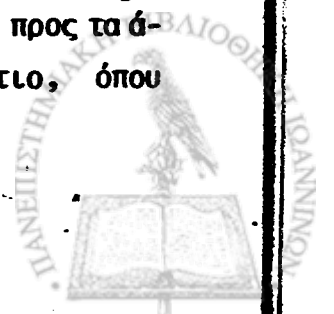




Εικ. 3: Τα ντοπαμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου του επίμους.
(CP: κερκοφόρος κυρήνας-κέλυφος, Nas: κυρήνας accumbens, OT: οσφρητικό εύμα, SNe: συμπαγής ζώνη μέλαινας ουσίας, VTA: κοιλιακή καλυπτική περιοχή, COR: φλοιός, AN: τοξοειδής κυρήνας, ME: εκιμήκης εξοχή (median eminence), CER: Παρεγκεφαλίδα).

μέσα στη δικτυωτή ζώνη της μέλαινας ουσίας, ενώ οι νευρίτες τους ανέρχονται προς τα άνω και έξω για να εισχωρήσουν στο μέσο τελεγκεφαλικό δεμάτιο. Στο ύψος του πλάγιου υποθαλάμου σχηματίζουν ένα πυκνό δεμάτιο που εισέρχεται στην έξω κάψα, διακλαδίζεται μέσα στην ωχρά σφαίρα και καταλήγει στα μεγάλα και τα μικρά χολινεργή κύτταρα του νευραβδωτού (Carlsson, 1973· Bartholini et al, 1968).

Το Μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (εικ. 3) βαίνει παράλληλα με το προηγούμενο. Αρχίζει από τα σώματα των ντοπαμινεργικών κυττάρων της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (Ventral tegmental area), που βρίσκεται ραχιοπλάγια του μεσοσκελιαίου πυρήνα και είναι γνωστή σαν κυτταρική ομάδα A₁₀. Οι άξονες τους ανέρχονται προς τα άνω και έξω για να εισχωρήσουν στο μέσο τελεγκεφαλικό δεμάτιο, όπου



πορεύονται ελαφρά προς τα έξω των μελαινοραβδωτών αξόνων. Δεν εισχωρούν στην έσω κάψα, αλλά ανέρχονται μέχρι το ύψος του προσθίου συνδέσμου, όπου καταλήγουν στον πυρήνα *accumbens* και το οσφρητικό φύμα.

Εκτός από αυτά τα δύο κύρια ντοπαμινεργικά συστήματα έχουν περιγραφεί δύο ακόμη, με μικρότερο αριθμό ινών, αλλά με σημαντική φυσιολογική λειτουργία, το Μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικό σύστημα, που αρχίζει και αυτό από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και καταλήγει στο μετωπιαίο φλοιό (Hökfelt α1, 1974) και το Φυματοχοανικό ντοπαμινεργικό σύστημα, που αρχίζει από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και καταλήγει γύρω από τα κύτταρα της έξω στοιβάδας της επιμήκους εξοχής. (Fuxe και Hökfelt, 1971).

Ο φυσιολογικός ρόλος της ντοπαμίνης μέσα στο ΚΝΣ φαίνεται να είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Ο Iversen (1977) θεωρεί ότι το μελαινοραβδωτό σύστημα έχει σχέση με την αισθητικοκινητική συνεργασία και τη γένεση των κινητικών απαντήσεων που γίνονται στο νεοραβδωτό, ενώ το μεσομεταιχμιακό σύστημα συμβάλλει στη διαμόρφωση των συναισθηματικών απαντήσεων που εξαρτώνται από το μεταιχμιακό σύστημα. Οι ντοπαμινεργικές οδοί φαίνεται να μεταφέρουν στον τελικό εγκέφαλο πληροφορίες τόσο από το εξωτερικό περιβάλλον του οργανισμού, όσο και πληροφορίες από τις εσωτερικές του ανάγκες (ορμές και ένστικτα). Οι πληροφορίες αυτές συνδυάζονται με άλλες που προέρχονται από την ειδική αισθητικότητα και τα ανώτερα φλοιώδη κέντρα, και τελικά δίνουν γένεση σε συγκεκριμένες συμπεριφορολογικές απαντήσεις.



Μ Ε Ρ Ο Σ Β '

1. ΤΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα του εγκεφάλου έχει προχωρήσει με αλματώδη βήματα λόγω της εφαρμογής διαφόρων νεώτερων τεχνικών όπως η αυτοραδιογραφία, φθοριοϊστολογικές μέθοδοι, μέθοδοι εκφύλισης ι- νών, μικροϊοντοφόρηση, μέθοδοι εκλεκτικής σήμανσης κ.λ.π. Οι μέθο- δοι ωστόσο των εκλεκτικών καταστροφών ορισμένων εγκεφαλικών δομών εξακολουθούν να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην μελέτη του εγκεφέ- λου είτε μόνες είτε σε συνδυασμό με τις νεώτερες μεθόδους. Το πλεο- νέκτημα των μεθόδων αυτών είναι ότι μπορούν να μιμούνται ορισμένα κλινικά σύνδρομα που οφείλονται σε βλάβη του εγκεφαλικού ιστού, προ- μηθεύοντας στους ερευνητές μοντέλα σε πειραματόζωα πάνω στα οποία μπορούν να εκτιμηθούν διάφορες θεωρητικές και θεραπευτικές εφαρμο- γές.

Η εκλεκτική καταστροφή του εγκεφάλου μπορεί να γίνει με διάφο- ρες μεθόδους, μεταξύ των οποίων αυτές που χρησιμοποιούνται πιο πλα- τιά είναι η ηλεκτρολυτική βλάβη, με τη χρησιμοποίηση ηλεκτρικού ρεύ- ματος και η ενδοεγκεφαλική έγχυση διαφόρων νευροτοξινών, κυρίως κα- λινικού οξέως.

Α. Η λ ε κ τ ρ ο λ υ τ ι κ έ ς β λ ά β ε ς

Για πολλά χρόνια, ιδιαίτερα πριν την ανακάλυψη των νευροτοξι- νών, η ηλεκτρολυτική βλάβη που προκαλείται στα εγκεφαλικά ιστικά στοιχεία με τη διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος από την κορυφή ενός με- μοιωμένου ηλεκτρόδιου, αποτελούσε την κυριώτερη μέθοδο για την πρό- κληση συγκεκριμένων βλαβών μέσα στο ΚΝΣ. Ο Rowland (1966) και ο Gold (1955) δημοσίευσαν εκτεταμένες ανασκοπήσεις της μεθόδου και περιέ-



γραφαν τους μηχανισμούς με τους οποίους η δίοδος ηλεκτρικού ρεύματος προκαλεί νέκρωση του νευρικού ιστού. Οι μηχανισμοί αυτοί βασίζονται στη δυνατότητα της ροής των ιόντων να προκαλεί μη αναστρέψιμες διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού, που οδηγούν στον θάνατο του κυττάρου. Η ιοντική αυτή ροή μετριέται σε Coulomb, που σαν μονάδα παριστά τη ροή του ρεύματος ενός Ampere επί ένα δευτερόλεπτο ($1 \text{ Coulomb} = 1 \text{ Amp} \times 1 \text{ sec}$). Σε γενικές γραμμές η έκταση της βλάβης είναι απ'ευθείας συνάρτηση των Coulombs του ρεύματος που εφαρμόζεται. Η σχέση όμως αυτή μεταβάλλεται ανάλογα με το είδος του μετάλλου των ηλεκτροδίων και ανάλογα με το αν χρησιμοποιείται ανοδικό ή καθοδικό ρεύμα. Το ανοδικό ρεύμα προκαλεί σταθερότερες βλάβες σε μέγεθος και έκταση.

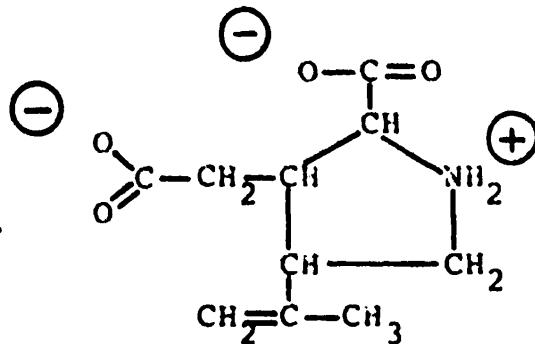
Αντίθετα από τις βλάβες με διάφορες νευροτοξίνες που παρουσιάζουν ένα εκλεκτικό χαρακτήρα, οι ηλεκτρολυτικές βλάβες δεν περιορίζονται στην καταστροφή ορισμένων στοιχείων του ιστού, αλλά καταστρέφουν όλα τα στοιχεία, κυτταρικά ή όχι, στο σημείο που εφαρμόζεται το ρεύμα. Στο σημείο της καταστροφής μέσα σε μία ή δύο εβδομάδες τα κύτταρα που υπήρχαν, οι δενδρίτες και οι νευράξονες, διερχόμενοι και τοπικοί, ο συνδετικός ιστός και τα αιμοφόρα αγγεία αντικαθίστανται από μία νευρογλοιακή μάζα, που με τη σειρά της, φαγοκυτταρώνεται και απομένει μία κοιλότητα περιβαλλόμενη από ένα λεπτό δακτύλιο αντιδραστικών αστροκυττάρων (Moore, 1978).

Οι ηλεκτρολυτικές βλάβες, παρά την έλλειψη εκλεκτικότητας, εξακολουθούν να παραμένουν ένα ανεκτίμητο εργαλείο στα χέρια των ερευνητών του εγκεφάλου και μία από τις πιο πλατιά εφαρμοζόμενες μεθόδους καταστροφής του εγκεφαλικού ιστού. Το πλεονέκτημά τους είναι ότι το μέγεθος και το σχήμα τους ελέγχεται πιο εύκολα απ'ότι στις χημικές βλάβες, αφού η ένταση και η διάρκεια του ηλεκτρικού ρεύματος που τις προκαλεί μπορούν να ρυθμιστούν με ακρίβεια. Η έκταση της βλάβης εξ άλλου είναι αποκλειστικά και μόνο συνάρτηση των ιδιοτήτων του εφαρμοζομένου ρεύματος, ενώ η βλάβη με νευροτοξίνες, εκτός από την ποσότητα και την πυκνότητα του διαλύματος εξαρτάται και από τις τοπικές συνθήκες διάχυσής τους.



Β. ΚΑΪΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το καϊνικό οξύ είναι ένα ετεροκυκλικό αμινοξύ, ομόλογο χημικά του L-γλουταμινικού, που απομονώθηκε σχετικά πρόσφατα από Ιάπωνες ερευνητές, από το θαλασσινό φύκι *Digenea simplex* (Takemoto et al 1960, 1975a,b,c).



Εικ. 4: Καϊνικό οξύ

Το L-γλουταμινικό οξύ, όταν χορηγείται συστηματικά ή απ'ευθείας μέσα στον εγκέφαλο, ασκεί μία τοξική δράση στους νευρώνες και στους δενδρίτες τους. Το καϊνικό οξύ αν και μοιάζει με το L-γλουταμινικό, και στη δομή και στις ιδιότητές του, έχει πολύ ισχυρότερη νευροτοξική δράση. Η δράση του αυτή συνίσταται στη νέκρωση των νευρικών κυττάρων και των δενδριτιών τους, χωρίς να βλάπτονται οι διερχόμενοι άξονες. Υπάρχει μια πιθανότητα να διαθέτει μια εκλεκτική τοξικότητα για ορισμένους νευρώνες (Schwarcz και Coyle, 1977), πράγμα που όμως αμφισβητείται από άλλους συγγραφείς (Meibach et al, 1978).

Για τη δράση του καϊνικού οξέως έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες και μηχανισμοί, δύο όμως φαίνεται να συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον των ερευνητών. Σύμφωνα με την πρώτη, η δράση του καϊνικού οξέως οφείλεται στον άμεσο ερεθισμό των υποδοχέων του γλουταμινικού οξέως. Αν ο ερεθισμός αυτός είναι διαρκής και η συγκέντρωση του αμινοξέως υψηλή, προκαλούνται έντονες ιοντικές μεταβολές που οδηγούν στη νέκρωση των κυττάρων (Olney, 1978). Σύμφωνα με την δεύτερη θεωρία η δράση του καϊνικού οξέως ασκείται έμμεσα, μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης του γλουταμινικού οξέως στο συναπτικό χάσμα (Mc Geer και Mc Geer, 1978; Mc Geer et al, 1978).



Λόγω αυτών των νευροτοξικών ιδιοτήτων του, το καϊνικό οξύ χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα για τη καταστροφή διαφόρων ενδοεγκεφαλικών δομών, όπως το ραβδωτό σώμα (Coyle και Schwarcz, 1976· Mc Geer και Mc Geer, 1976· Mason και Fibiger, 1978· Nakamura et al, 1979· Owen, 1980), ο αμφιβληστροειδής (Coyle et al, 1971), η παρεγκεφαλίδα (Herdon και Goyle, 1978), ο ιππόκαμπος (Nadler et al, 1978), η μέλαινα ουσία (Paradourios και Huston, 1978).

Οι μελέτες αυτές, εκτός από τη συμβολή τους στην ερμηνεία της νευροτοξικής δράσης του καϊνικού οξέως, έχουν βοηθήσει στη διευκρίνιση των νευροχημικών και νευροενζυματικών μηχανισμών των υπό μελέτη συστημάτων, έχουν λύσει ορισμένα προβλήματα ειδικών νευροανατομικών συνδέσεων και έχουν συμβάλλει στη διευκρίνιση της συμμετοχής ορισμένων εγκεφαλικών συστημάτων σε διάφορα συμπεριφεριολογικά πρότυπα και σχήματα.

Γ. Άλλες νευροτοξίνες

Εκτός από το καϊνικό οξύ, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ουσιών αναλόγων προς διαφόρους νευροδιαβιβαστές μπορεί να προσληφθεί από τους αντίστοιχους υποδοχείς και να προκαλέσει ειδικές βλάβες του εγκεφαλικού ιστού. Από όλες αυτές τις ουσίες θα περιοριστούμε σε μία αδρή περιγραφή της 6-υδροξυ-ντοπαμίνης (6-OH-DA), με τη χρήση της οποίας διελευκάνθηκαν πολλά σημεία της συμπεριφοράς περιστροφής που πραγματευόμαστε στο επόμενο κεφάλαιο.

Η 6-OH-DA, ένα ανάλογο των κατεχολαμινών, παρουσιάζει μία εκλεκτική νευροτοξικότητα, ειδικά στις κατεχολαμινεργικές οδούς του ΚΝΣ (Breese, 1975). Προσλαμβάνεται μέσω ειδικών μεμβρανικών μηχανισμών (Johnston και Sachs, 1970), και δρώντας είτε στο μεταβολισμό των μακρομορίων (Sauer και Thoenen, 1971), είτε απελευθερώνοντας υπεροξειδίο του υδρογόνου (Heikkila και Kohen, 1971), προκαλεί εκφύλιση των κατεχολαμινεργικών νευραξόνων.



2. Η ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΗΣ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ

Από τον προηγούμενο ήδη αιώνα ήταν γνωστό ότι ετερόπλευρος ερεθισμός του ραβδωτού σώματος στο σκύλο, προκαλεί μία έντονη αντίπλευρη αύξηση του μυϊκού τόνου, έτσι ώστε το κεφάλι και η ουρά να σχηματίζουν ένα κλειστό τόξο και σχεδόν να ακουμπούν (Ferrier, 1873). Από την εποχή αυτού του πρώτου ευρήματος, έχει ακολουθήσει ένας τεράστιος αριθμός δημοσιευμάτων που αναφέρονται σε παρόμοιες διαταραχές της στάσης ή της κίνησης σε ζώα που υφίστανται ερεθισμό ή καταστροφή διαφόρων εγκεφαλικών δομών.

Σαν συμπεριφορά περιστροφής (turning or circling behavior) θεωρούμε ένα ιδιαίτερο κινητικό φαινόμενο, κατά το οποίο το ζώο δεν βαδίζει σε ευθεία γραμμή, αλλά έχει μία τάση στροφής προς τη μία ή την άλλη πλευρά, διαγράφοντας διαρκώς κύκλους μικρότερης ή μεγαλύτερης ακτίνας (Ungerstedt, 1968). Μετά την ανακάλυψη των ντοπαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου έγινε γνωστό ότι αυτές οι ασυμμετρίες στη θέση και την κίνηση των ζώων οφείλονται σε μια διαταραχή της ισορροπίας της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια. Ετερόπλευρη βλάβη, π.χ. του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού δεματίου προκαλεί ασυμμετρία στάσης και κίνησης στους επίμυες, που επιτείνεται και οδηγεί σε ομόπλευρες περιστροφές μετά από συστηματική χορήγηση 1-Dopa, η οποία είναι ο άμεσος πρόδρομος της ντοπαμίνης στην οδό βιοσύνθεσης των κατεχολαμινών (Anden et al, 1966 b).

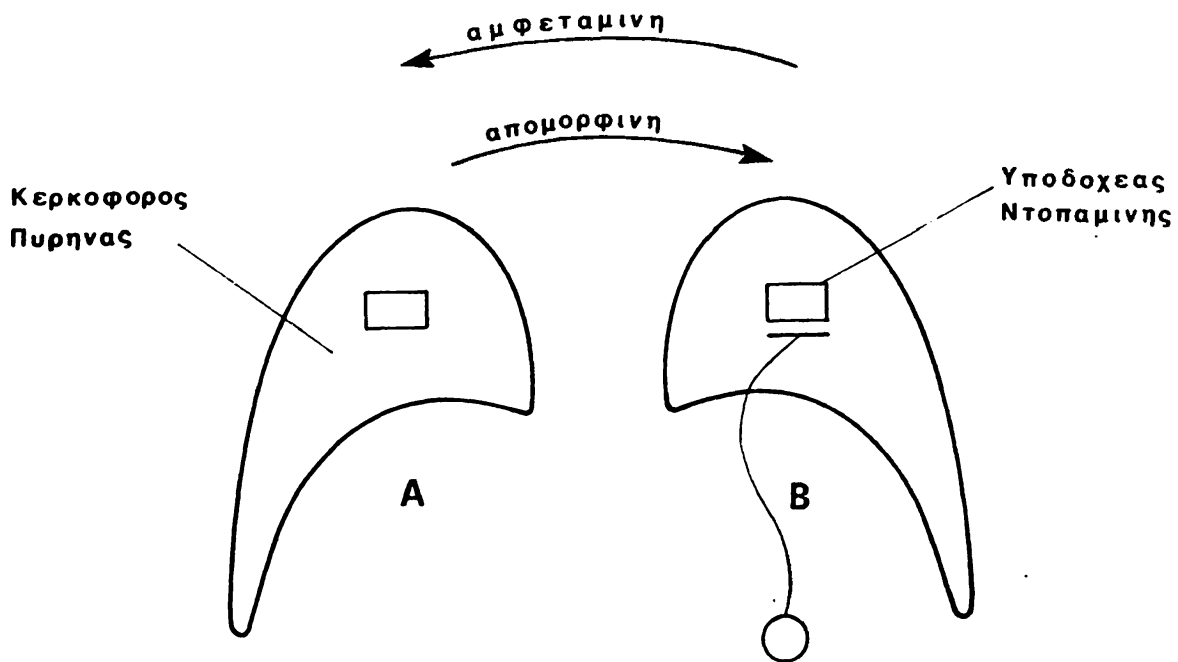
Οι ανατομικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων εκφράζεται η συμπεριφορά περιστροφής, παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι, αν και το νευρολογικό τους υπόστρωμα έχει ερευνηθεί σε όλες τις λεπτομέρειες. Οι έρευνες αυτές άρχισαν κυρίως με τις φαρμακολογικές έρευνες του Ungerstedt και των συνεργατών του (1968, 1971a,b), μετά την ανάπτυξη της εκλεκτικής βλάβης των κατεχολαμινεργικών οδών με την 6-OH-DA.

Ο Ungerstedt (1971a,b), μετά από τοπική ένεση 6-OH-DA στο επίπεδο της μέλαινας ουσίας και την επακόλουθη εκφύλιση των μελαινοραβδωτών ντοπαμινεργικών ινών, μελέτησε τη συμπεριφορά περιστροφής μετά από τη χορήγηση ουσιών που συναγωνίζονται τη δράση της ντοπαμί-



νης διεγείροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (η ακριβής δράση των οποίων περιγράφεται στο επόμενο κεφάλαιο).

Η συστηματική χορήγηση αμφεταμίνης στα ζώα με εκφύλιση του ντοπαμινεργικού μελαινοραβδωτού δερματίου προκαλεί περιστροφή προς την πλευρά της βλάβης. Η αμφεταμίνη, δρώντας προσυναπτικά και απελευθερώνοντας ντοπαμίνη στο συναπτικό χάσμα, δρα μόνο στην άθικτη πλευρά και η προκαλούμενη διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων προκαλεί περιστροφή προς την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή προς την πλευρά της βλάβης. Η χορήγηση απομορφίνης, που δρα μετασυναπτικά διεγείρει απ' ευθείας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και προκαλεί περιστροφή προς την αντίθετη προς την βλάβη πλευρά. Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύθηκε με την υπόθεση ότι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών ινών προκαλεί μία υπερευαίσθησία των αντίστοιχων ντοπαμινεργικών υποδοχέων, με αποτέλεσμα η δράση της απομορφίνης να είναι ισχυρότερη στην κατεστρεμμένη πλευρά, και η περιστροφή να εμφανίζεται αντίπλευρα προς την βλάβη (εικ. 5). Τα πειράματα αυτά επιβεβαίωσαν παλαιότερες απόψεις (Anden



Εικ. 5: Συμπεριφορά περιστροφής μετά από εκφύλιση του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού δερματίου.
Α: εκφυλισθέν ντοπαμινεργικό δερμάτιο, Β: άθικτο ντοπαμινεργικό δερμάτιο.

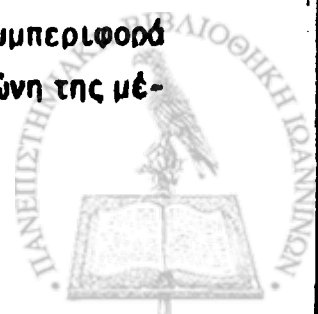


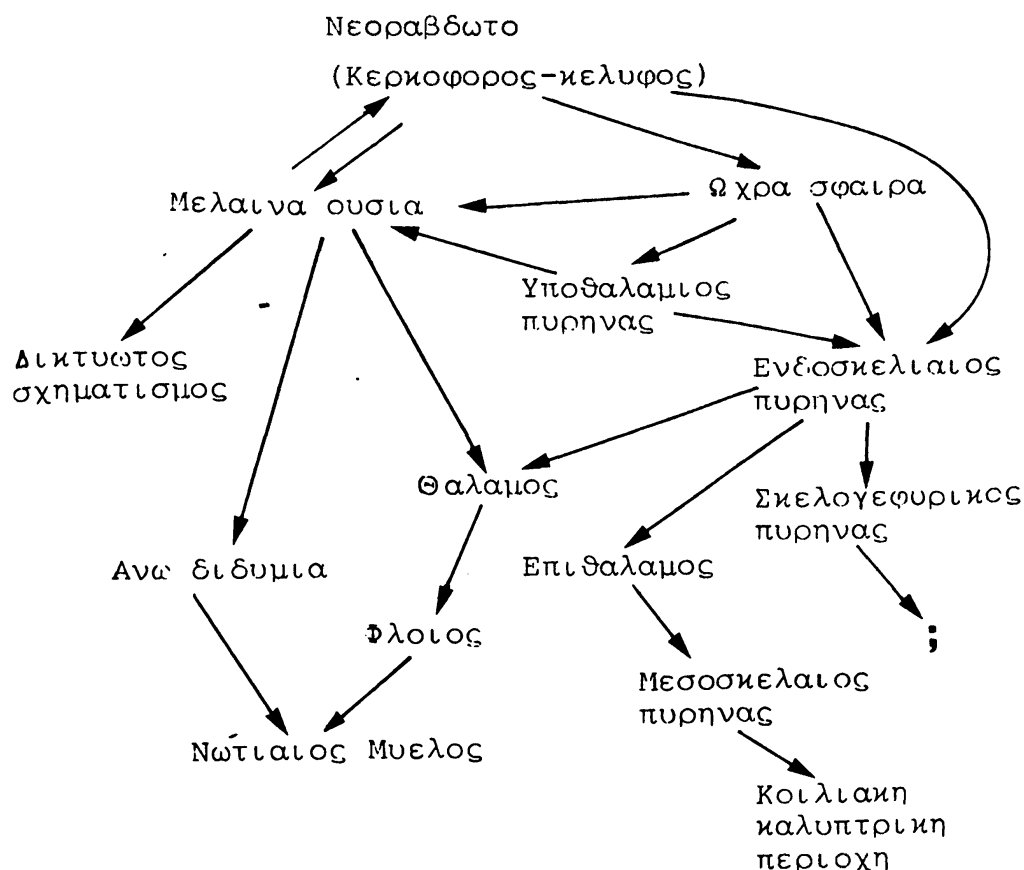
et al, 1966a), σύμφωνα με τις οποίες η συμπεριφορά περιστροφής είναι αποτέλεσμα της διέγερσης των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα, και ότι η διέγερση αυτή προκαλεί περιστροφή προς την αντίθετη κατεύθυνση.

Οι απαγωγές συνδέσεις του ραβδωτού συστήματος μέσω των οποίων εκφράζεται η συμπεριφορά περιστροφής, αποτελούν ακόμα αντικείμενο εντατικής έρευνας. Θεωρείται ότι οι ντοπαμινεργικές ίνες (DA) που προέρχονται από τη συμπαγή ζώνη της μέλαινας ουσίας (SNc) καταλήγουν σ' ένα χολινεργικό ενδονευρώνα (ACh) στο ραβδωτό (Pycock, 1980). Από εκεί, οι κύριες έξοδοι του ραβδωτού (κερκοφόρος και κέλυφος του φακοειδούς) εμφανίζονται σαν προβολές με GABAεργικούς νευρώνες προς τη δικτυωτή ζώνη της μέλαινας ουσίας (SNr) και την ωχρά σφαίρα (Pycock et al, 1976· Somogyi και Smith, 1979). Οι σύγχρονες απόψεις γύρω από τις συνάψεις στον κερκοφόρο πυρήνα συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι εκτός από τις κλασικές αξονοδενδρικές συνάψεις, γίνονται και άλλες, αξονοαξονικές, αξονοσωματικές κλπ., που ο ρόλος τους δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί (Pycock, Tarsy και Marsden, 1975). Πιστεύεται ότι οι συνάψεις αυτές παίζουν κάποιο ρόλο στους μηχανισμούς αντιρρόπησης οι οποίοι εκλύονται μετά από πειραματικές βλάβες, και είναι υπεύθυνες σ' ένα βαθμό για την ποικιλία ή την αντίθεση των αποτελεσμάτων μέσα σε ένα πείραμα.

Οι απαγωγές οδοί της δικτυωτής ζώνης της μέλαινας ουσίας είναι κυρίως προς τον κοιλιόμεσο πυρήνα του θαλάμου (Herkenham, 1979) προς τα άνω διδύμια και προς το δικτυωτό σχηματισμό Hokins και Niessen, 1976). Η ωχρά σφαίρα έχει 4 κύριες προβολές, από τις οποίες οι τρεις ξεκινούν από το έσω τμήμα της (ή τον αντίστοιχό της ενδοσκελιαίο πυρήνα στα σαρκοβόρα και τα τρωκτικά) και καταλήγουν στο θάλαμο (Herkenham, 1979), στον επιθάλαμο και το γεφυροσκελικό πυρήνα (Nauta και Mehler, 1966). Το έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας προβάλλει στο έσω τμήμα της (ενδοσκελιαίο πυρήνα) και τον υποθαλάμιο πυρήνα. Τα απαγωγικά αυτά συστήματα του ραβδωτού παριστάνονται σχηματικά στην εικόνα 6.

Από όλες αυτές τις οδούς, εκείνη που φαίνεται να συγκεντρώνει τις περισσότερες ενδείξεις για μια πιθανή συμμετοχή στη συμπεριφορά περιστροφής είναι η οδός από το νεοραβδωτό στη δικτυωτή ζώνη της μέ-

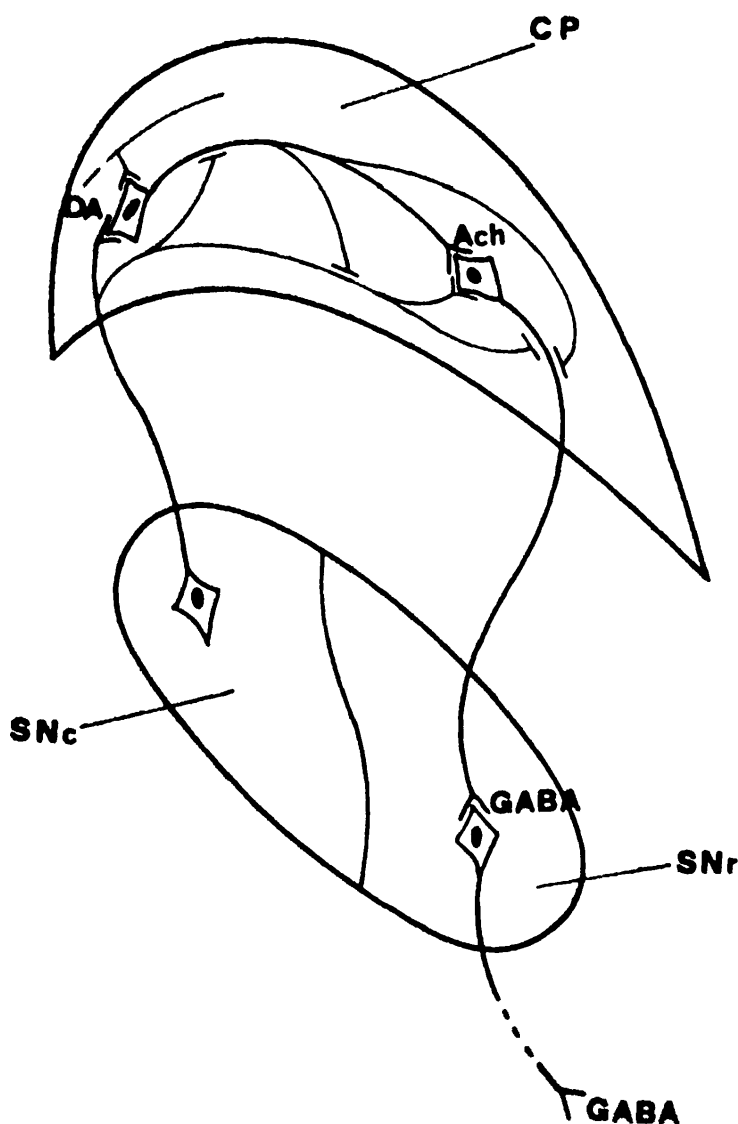




Εικ. 6: Απαγωγά συστήματα του νευραβδωτού. Πιθανές νευρικές οδοί, μέσω των οποίων εκφράζεται η συμπεριφορά περιστροφής.

λαινας ουσίας, που χρησιμοποιεί σα νευρομεταβιβαστή το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), (Nagy et al, 1978), (εικ. 7). Πράγματι αν σε ζώα μετά από εκφύλιση του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού δεματίου προκληθεί βλάβη της δικτυωτής ζώνης με καϊνικό οξύ, η απομορφίνη δεν παρουσιάζει πια καμιά δράση (Olianas et al, 1978a). Η έγχυση εξ άλλου ουσιών που συναγωνίζονται το GABA (μουσκιμόλη, ιμιδαζολο-οξικό οξύ, BALCOFEN) μέσα στη μέλαινα ουσία, προκαλεί αντίπλευρες προς την έγχυση περιστροφές, ενώ αυτές που ανταγωνίζονται το GABA (πικροτοξίνη, δικουκουλλίνη), προκαλούν ομόπλευρες περιστροφές (Scheel-Kruger et al, 1977; Olpe et al, 1977). Οι ομόπλευρες ή αντίπλευρες αυτές περιστροφές παραμένουν και μετά την αφαίρεση του τελικού εγκεφάλου, περιλαμβανομένου και του ραβδωτού σώματος (Papadopoulos και Huston, 1978a, 1980), επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η δικτυωτή ζώ-





Εικ. 7: Σχηματική απεικόνιση του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού δεματίου με την κυριώτερη απαγωγό οδό και τους νευροδιαβιβαστές στις αντίστοιχες συνάψεις.

DA: ντοπαμίνη, Ach: ακετυλχολίνη, CP: κερκοφόρος κυρήνας, SNc: συμπαγής ζώνη της μέλαινας ουσίας, SNr: δικτυωτή ζώνη της μέλαινας ουσίας, GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ.

νη της μέλαινας ουσίας παριστά τον τελικό σταθμό εξόδου του ραβδωτού για την έκφραση της συμπεριφοράς καταστροφής.

Προτάθηκε λοιπόν το παρακάτω μοντέλο για την ερμηνεία της συμπεριφοράς περιστροφής: η διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων του ραβδωτού προκαλεί ενεργοποίηση της GABA-εργικής οδού, που με τη σειρά της αναστέλλει τα κύτταρα της δικτυωτής ζώνης της μέλαινας ου-

σίας. Η διέγερση ή η αναστολή αυτών των τελευταίων κυττάρων καθορίζει τελικά την κατεύθυνση της περιστροφής (DiChiara et al, 1979a* O-Lianas et al, 1978b* Papadopoulos και Huston, 1980).

Η δικτυωτή ζώνη της μέλαινας ουσίας, που όπως είπαμε αποτελεί τον κύριο σταθμό εξόδου της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας του ραβδωτού προβάλλει με τη σειρά της στον κοιλιόμεσο πυρήνα του θαλάμου, τα άνω διδύμια και το δικτυωτό σχηματισμό. Και οι τρεις ωστόσο αυτές εγκεφαλικές δομές έχουν θεωρηθεί ότι συμμετέχουν στη συμπεριφορά περιστροφής. Οι Di Chiara et al (1979b), θεώρησαν ότι η περιστροφή εκφράζεται τελικά μέσω μιας GABA-εργικής μελαινοθαλαμικής οδού, οι York και Faber (1977) παρέχουν ηλεκτροφυσιολογικές ενδείξεις της συμμετοχής των άνω διδυμίων στη συμπεριφορά περιστροφής, ενώ οι Mulas et al (1981) παρατήρησαν ομόπλευρες περιστροφές μετά από καταστροφή του δικτυωτού σχηματισμού στο επίπεδο του μεσοεγκεφάλου.

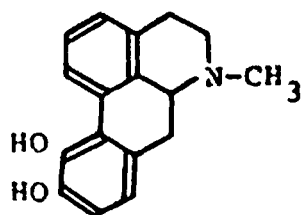
Το πρόβλημα λοιπόν της τελικής οδού μέσω της οποίας εκδηλώνεται η συμπεριφορά περιστροφής παραμένει ακόμα ανοικτό, αποτελώντας αντικείμενο συνεχούς έρευνας και μελέτης.

3. Η ΔΡΑΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΑ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Όπως είναι φυσικό, τα ντοπαμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου επηρεάζονται από διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, οι περισσότερες από τις οποίες δρουν αυξάνοντας ή μειώνοντας τη ντοπαμινεργική και τη GABAεργική νευρομεταβίβαση. Οι ουσίες αυτές, μετά από συστηματική χορήγηση ή τοπική εφαρμογή σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου, έχουν αποδειχτεί πολύτιμα εργαλεία στην έρευνα των μηχανισμών νευρομεταβίβασης στον εγκέφαλο, αποκαλύπτοντας πολλά μυστικά της πολύπλοκης λειτουργίας του και προμηθεύοντας φαρμακευτικά μοντέλα για πολλές ψυχικές και νευρολογικές ασθένειες. Απ'όλες αυτές τις ουσίες θα αναφερθούμε συνοπτικά στη δράση και τις ιδιότητες αυτών που χρησιμοποιούνται συχνότερα.

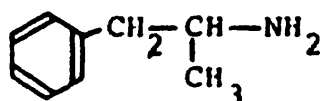


α. Απομορφίνη



Η απομορφίνη θεωρείται ένας άμεσος συναγωνιστής της ντοπαμίνης, μία ουσία δηλαδή που διεγείρει άμεσα τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του ΚΝΣ (Colpaert et al, 1977· Andén et al, 1967). Χορηγούμενη συστηματικά σε μικρές δόσεις (0,025-0,5 mg/kg), προκαλεί μία ελάττωση της κινητικότητας, ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις αυξάνει την κινητικότητα του πειραματόζωου (Reuch et al, 1974). Αυτή η διαφορά στη συμπεριφορά ανάμεσα σε μικρές και μεγάλες δόσεις απομορφίνης έχει αποδοθεί στην ύπαρξη "αυτοϋποδοχέων" πάνω στα ντοπαμινεργικά κύτταρα, που αναστέλουν τη δραστηριότητά τους (Carlsson, 1975· Strömbom, 1979). Σε δόσεις πάνω από 1mg/kg η απομορφίνη προκαλεί την εμφάνιση διαφόρων στερεοτυπιών, ειδικών για κάθε ζώο (Licking, biting, gnawing, κλπ., στον επίμυ) (Ernst, 1967), ενώ σε ακόμα μεγαλύτερες δόσεις (20 mg/kg) προκαλεί διάφορες συμπεριφεριολογικές αντιδράσεις με κύριο χαρακτηριστικό, την επιθετική συμπεριφορά (Senault, 1968, 1970).

β. Αμφεταμίνη

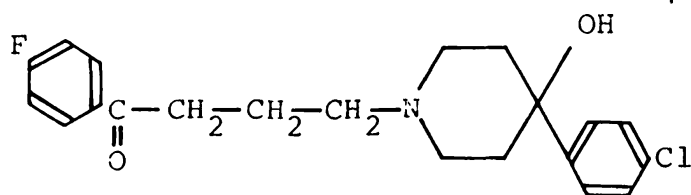


Η αμφεταμίνη είναι ο κυριώτερος εκπρόσωπος μιας ομάδας ουσιών που ανήκουν στα διεγερτικά φάρμακα του ΚΝΣ. Για πολλά χρόνια πιστευόταν ότι το διεγερτικό αυτό αποτέλεσμα οφείλεται στην άμεση δράση της αμφεταμίνης στους αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου (βλ. Il Yuchenock, 1976). Βρέθηκε όμως ότι η αμφεταμίνη ελαττώνει την αποθηκευμένη και αυξάνει την ελεύθερη νοραδρεναλίνη του εγκεφάλου, οδηγώντας στην υπόθεση ότι δεν δρα άμεσα στους υποδοχείς, αλλά απελευθερώνοντας κα-

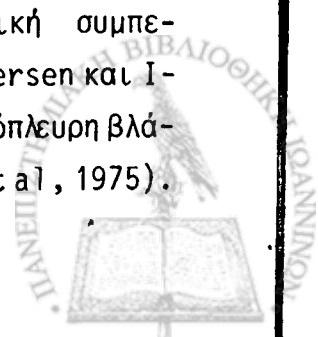


τεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) από τα προσυναπτικά κυστίδια (Hanson, 1967· Randrup και Munkvad, 1966). Τα συμπεριφερσιολογικά λοιπόν φαινόμενα μετά από χορήγηση αμφεταμίνης οφείλονται στην απελευθέρωση κατεχολαμινών στις νοραδρενεργικές και ντοπαμινεργικές συνάψεις και παρουσιάζονται σε πολλά είδη πειραματοζώων (περιστέρια, μύες, επίμυες, ινδικά χοιρίδια, γάτες, σκύλους, πιθήκους). Στον άνθρωπο, σε μεγάλες δόσεις ή μετά από παρατεταμένη χορήγηση παρατηρείται ένα ψυχωσιόμορφο σύνδρομο που μοιάζει με την οξεία ψυχωσική συνδρομή (Kallant, 1966). Στα πειραματόζωα η χορήγηση μικρών δόσεων αμφεταμίνης προκαλεί μία αύξηση της κινητικότητας, διέγερση και ανησυχία, ενώ μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν ελάττωση της κινητικότητας και εμφάνιση διαφόρων στερεοτυπιών, που στους επίμυες εμφανίζονται σαν sniffing, licking, grooming, gnawing, κλπ. (Fuxe και Ungerstedt, 1970· Randrup και Munkvad, 1970). Ταυτόχρονα εμφανίζονται και διάφορα περιφερικά συμπαθολογικά φαινόμενα, όπως η ανόρθωση τριχών, μυδρίαση και ταχυκαρδία καθώς και σημαντική πτώση της θερμοκρασίας του σώματος (Yehuda και Wurtman, 1972).

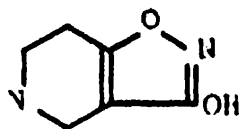
γ. Α λ ο π ε ρ ι δ ό λ η



Η αλοπεριδόλη είναι ένα νευροληπτικό φάρμακο της ομάδας των βουτυροφαινοσών, που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ψυχιατρική και ιδίως για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Η αντιψυχωσική της δράση αυτή είναι πιθανόν να οφείλεται στο ότι αποκλείει εκλεκτικά τους υποδοχείς της ντοπαμίνης στο ΚΝΣ (Creese et al, 1978). Μικροϊοντοφόρηση της αλοπεριδόλης σε μεμονωμένους νευρώνες αναστέλλει τη δράση της ντοπαμίνης (Cooper et al, 1978), ενώ συστηματική χορήγηση της αναστέλλει τις συμπεριφορές εκείνες που φαίνεται ότι επιτελούνται μέσω της ενεργοποίησης των ντοπαμινεργικών συστημάτων, όπως η στερεοτυπική συμπεριφορά μετά από χορήγηση απομορφίνης και αμφεταμίνης (Inversen και Inversen, 1975), και η συμπεριφορά περιστροφής μετά από ετερόπλευρη βλάβη του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος (Pycock et al, 1975).

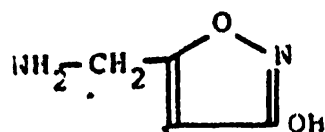


δ. Μουσκιμόλη



Η μουσκιμόλη είναι μια ουσία που φαίνεται να έχει ορισμένες δόμικες αναλογίες με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Έχει επίσης πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες που δείχνουν ότι μπορεί να μιμείται την δράση του GABA στους υποδοχείς του (Worms et al, 1979* Andrews και Johnston, 1979). Έτσι in vitro βρέθηκε ότι συνδέεται ειδικά με τους υποδοχείς του GABA (Iversen, 1978), ενώ in vivo αναστέλλει τους ίδιους νευρώνες, στους οποίους και το GABA έχει ανασταλτική επίδραση (Mészczak et al, 1980). Η δράση αυτή της μουσκιμόλης αναστέλλεται από ουσίες που ανταγωνίζονται το GABA αποκλείοντας τους υποδοχείς του, όπως η πικροτοξίνη και η δικουκουλλίνη (Andrews και Johnston, 1979* Olpe και Koella, 1978* McNeil et al, 1978).

ε. Τετραϋδρο - ισοξαζολο - πυριδινόλη (THIP)



Το THIP είναι μία κυκλική ισοξαζόλη, που όπως και η μουσκιμόλη, έχει την ιδιότητα να μιμείται τη δράση του GABA στους υποδοχείς του. Σύμφωνα με πρόσφατες ηλεκτροφυσιολογικές έρευνες, το THIP έχει την ικανότητα να αναστέλλει τους ίδιους νευρώνες του νωτιαίου μυελού, που είναι ευαίσθητοι στο GABA και τη μουσκιμόλη (Krogsgaard - Larsen et al, 1977).



Μ Ε Ρ Ο Σ Γ'

(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ)

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Κατά την εκτέλεση πειραμάτων σε επίμυες με ετερόπλευρη βλάβη του μελαινοραβδωτού συστήματος, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση διαφόρων αναισθητικών παραγόντων για την αναισθητοποίηση των ζώων, προκάλούσε στη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου σταδίου της αναισθησίας μία ασθενή συμπεριφορά περιστροφής του πειραματόζωου. Σύμφωνα με τα νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα, η φαινυλκυκλιδίνη και το παράγωγό της η κεταμίνη, θεωρείται ότι εξασκούν κάποια ντοπαμινεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο των πειραματόζωων.

Με βάση τα πιο πάνω, μελετήσαμε την επίδραση της κεταμίνης στο μελαινοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα του επίμυος. Σαν συμπεριφεριολογική παράμετρος της μελέτης αυτής χρησιμοποιήθηκε η συμπεριφορά περιστροφής των ζώων που προκλήθηκε μετά από ετερόπλευρη βλάβη στον κερκοφόρο πυρήνα. Μελετήθηκε η συμπεριφορά αυτή μετά από χορήγηση κεταμίνης μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα.



2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ

Το υλικό στη μελέτη αυτή αποτέλεσαν 34 άρρενες λευκοί επίμυες, του γένους Wistar, που προμήθευσε το εκτροφείο του Εργαστηρίου της Πειραματικής Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Το βάρος των ζώων την ημέρα της εγχείρησης ήταν 280 ± 20 γραμμάρια. Οι συνθήκες στο χώρο διαβίωσης ήταν σταθερές και ίδιες για όλα τα ζώα. Ο φωτισμός με λυχνίες φθορισμού ήταν κυκλικός, δηλαδή 12 ώρες φως και 12 ώρες σκοτάδι. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος ήταν 21°C . Τα ζώα ήταν τοποθετημένα σε ίδια κλουβιά ανά ένα, που οι διαστάσεις τους ήταν $30 \times 30 \times 30$ cm. Η λήψη τροφής και νερού ήταν ελεύθερη με ζωτροφές του εμπορίου. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις αλλά και τα πείραματά για τη μελέτη της συμπεριφοράς έγιναν ανάμεσα στην 14.00' και 18.00' ώρα.

Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν για τη χειρουργική επέμβαση ήταν διάφορα χειρουργικά εργαλεία, μία στερεοταξική συσκευή για μικρά ζώα της David Kopf Instruments, Model 900 και μικροσύριγγες Hamilton των 5 μl . Για την παρατήρηση των περιστροφών και της υπόλοιπης συμπεριφοράς των πειραματοζώων μετά τη χορήγηση των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιήθηκαν πλαστικοί κάδοι λευκοί, κυλινδρικοί, διαμέτρου 40 εκατοστών και βάθους 30 εκατοστών. Για την ιστολογική εξέταση των εγκεφάλων των πειραματοζώων, χρησιμοποιήθηκε κρουσάτης και η παρατήρηση των παρασκευασμάτων μετά τη μονιμοποίηση και χρώση έγινε με μικροσκόπιο απλού φωτισμού της Will.

B. Μέθοδος

Η διαδικασία του πειραματικού μέρους της εργασίας μπορεί να διακριθεί σε 4 στάδια:



1. Χειρουργική επέμβαση.
2. Μετεγχειρητική παρατήρηση και καταγραφή της συμπεριφοράς.
3. Μελέτη συμπεριφοράς μετά από ένεση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών.
4. Ιστολογική επεξεργασία του εγκεφάλου.

1. Χ Ε Ι Ρ Ο Υ Ρ Γ Ι Κ Η Ε Π Ε Μ Β Α Σ Η

Μετά τη ζύγιση, γινόταν ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση νατριούχου πεντοβαρβιτάλης για την αναισθητοποίηση των πειραματοζώων σε δόση 40 mg/kg βάρους σώματος. Όταν προσδιοριζόταν ικανοποιητικό επίπεδο αναισθησίας, εχορηγείτο στα ζώα 1 mg/kg βάρους σώματος ατροπίνη υποδορίως για τον έλεγχο των βρογχικών εκκρίσεων και την προστασία από διάφορα βραδυκαρδικά αντανακλαστικά κατά την διάρκεια της εγχειρήσεως. Στη συνέχεια ακολουθούσε ξύρισμα στο κέφαλι του ζώου γύρω από την περιοχή όπου επρόκειτο να γίνει η χειρουργική τομή και το πειραματόζωο ετοποθετείτο στη στερεοταξική συσκευή. Οι δύο κινητές εγκάρσιες ράβδοι της συσκευής εισέρχονταν στους ακουστικούς πόρους του ζώου, με κριτήριο της σωστής εφαρμογής τον χαρακτηριστικό κριγμό από την καταστροφή των τυμπανικών μεμβρανών και τις νυσταγμοειδείς κινήσεις των οφθαλμών. Η σωστή τοποθέτηση του ζώου στη στερεοταξική συσκευή επέτρεπε την ελεύθερη κίνηση του κεφαλιού κατά τον εγκάρσιο άξονα, γεγονός που αποτελούσε και το τελικό κριτήριο της σωστής τοποθέτησης. Τέλος, το κέφαλι του ζώου έπαιρνε την κατάλληλη κλίση με την τοποθέτηση των άνω τομέων του στην τρίτη κινητή ράβδο της συσκευής.

Ακολουθούσε τομή του δέρματος της κεφαλής κατά τον προσθιοπίσθιο άξονα, μήκους περίπου 0,5 εκατοστού. Στη συνέχεια καθοριζόταν το σημείο όπου εκτελείτο η ανάτρηση του κρανίου σύμφωνα με τις συντεταγμένες του στερεοταξικού άτλαντα του De Groot (1972). Σύμφωνα με τον άτλαντα ο κερκοφόρος πυρήνας βρίσκεται σε προσθιοπίσθια απόσταση από 7,4 mm (ουρά) έως 9,1 mm (κεφαλή), από τον άξονα των ακουστικών πόρων, σε πλάγια απόσταση 2,8 mm έως 3,2 mm από το σημείο τομής του άξονα των ακουστικών πόρων και του μέσου οβελιαίου άξονα και σε κάθετη απόσταση 7 mm έως 6,1 mm από το ίδιο σημείο. Για την απο-



τελεσματική καταστροφή επιλέγησαν οι ακόλουθες συντεταγμένες για την εφαρμογή της νευροτοξίνης:

- Προσθιοπίσθιος άξονας: 8,6 mm
- Πλάγιος άξονας: 3 mm
- Κάθετος άξονας: 6,5 mm

έχοντας πάντα σαν σημείο αναφοράς την τομή του οβελιαίου επιπέδου με τον άξονα των ακουστικών πόρων.

Ακολούθως γινόταν ανάτρηση του κρανίου με τη βοήθεια οδοντιατρικής φρέζας και ακολουθούσε μικρή τομή της σκληρής μήνιγγας με άλλο αιχμηρό-κοπτικό εργαλείο. Στη συνέχεια μέσω της οπής που είχε διάμετρο περίπου 1 mm, βυθιζόταν ο εξωτερικός σωληνίσκος της στερεοταξικής συσκευής, διαμέτρου 0,7 mm. Στο ακριβές σημείο που αντιστοιχούσε στην προκαθορισμένη θέση επιλογής στον κερκοφόρο πηρήνα, έφτανε δεύτερος εσωτερικός σωληνίσκος, διαμέτρου 0,4 mm συνδεδεμένος μέσω λεπτού πλαστικού σωλήνα με μικροσύριγγα Hamilton που περιείχε καλινικό οξύ.

Το καλινικό οξύ βρισκόταν σε διάλυση 1 mg/ml και εχορηγείτο σε ποσότητα 2 μl, δηλαδή 2μgr. Η έγχυση γινόταν σε διάστημα 3 λεπτών. Μετά το τέλος της ο σωληνίσκος παρέμενε για τρία λεπτά στην θέση του πριν αφαιρεθεί, για να αποφευχθεί η διαφυγή του φαρμάκου από την οπή στην εγκεφαλική ουσία του ζώου προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ακολουθούσε συρραφή της τομής του δέρματος του ζώου σ'ένα στρώμα με απορροφήσιμο ράμα (cat-gut) N⁰ 3,0. Το ζώο επανατοποθετείτο στο πλαστικό κλουβί του με ελεύθερη χορήγηση τροφής και νερού. Τα χειρουργημένα ζώα παρέμεναν σε θερμοκρασία 21⁰C και κυκλικό φωτισμό.

2. Μ ε τ ε γ χ ε ι ρ η τ ι κ ή π α ρ α κ ο λ ο ύ θ η σ η

Από τη στιγμή της ανάνηψης του ζώου από την αναισθησία, άρχιζε η παρακολούθηση της συμπεριφοράς, που γινόταν ανά διήμερο ανάμεσα στις 2 μμ και τις 8 μμ. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση της συμπεριφοράς αφορούσε τη λήψη τροφής και νερού, τη στάση του ζώου, την ύπαρξη ασυμμετρίας, την ύπαρξη ή όχι αυτόματης συμπεριφοράς περιστροφής ή περιστροφής μετά από ελαφρά επώδυνα ερεθίσματα, όπως π.χ. η πίεση της ουράς ανάμεσα στο δείκτη και τον αντίχειρα (tail-pinch).



3. Μ ε λ έ τ η τ η ς σ υ μ π ε ρ ι φ ο ρ ά ς μ ε τ á α π ó έ ν ε σ η δ ι α φ ό ρ ω ν φ α ρ μ α κ ε υ τ ι κ ώ ν ο υ - σ ι ώ ν

Την 21^η μετενχειρητική ημέρα, οπότε η οξεία φάση της αυτόματης περιστροφής είχε παρέλθει, γινόταν ένεση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών που συμμετέχουν στη ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση, καθώς και της κεταμίνης μόνης ή σε συνδυασμό με τις άλλες ουσίες. Η χορήγηση των ουσιών γινόταν ανά 2 ημέρες, μέχρι την ολοκλήρωση των παρατηρήσεων. Η ένεση γινόταν ενδοπεριτοναϊκά σε όγκο 0,5 ml. Όλες οι ουσίες είχαν διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό. Για την αλοπεριδόλη χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό ενέσιμο σκεύασμα ALOPERIDIN (Janssen). Για την κεταμίνη χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα KETALAR (Parke Davis), στην πυκνότητα 50 mg/ml. Πριν από τη χορήγηση της κάθε μιας από τις φαρμακευτικές ουσίες, το ζώο μεταφερόταν από το κλουβί του στον κύλινδρο που θα γινόταν η παρακολούθηση για 10 λεπτά, για να εξοικειωθεί με το περιβάλλον.

Η σειρά των ουσιών που χορηγήθηκαν ήταν ως εξής:

Κεταμίνη υδροχλωρική (20mg/kg βάρους σώματος).

θειϊκή αμφεταμίνη, (2mg/kg ΒΣ).

Υδροχλωρική απομορφίνη, (0,5 mg/kg ΒΣ).

Αλοπεριδόλη (0,5 mg/kg ΒΣ).

θειϊκή ατροπίνη (1 mg/kg ΒΣ).

θειϊκή αμφεταμίνη (2 mg/kg) και μετά από 15' κεταμίνη (20 mg/kg).

Υδροχλωρική απομορφίνη (0,5 mg/kg) και μετά από 5' κεταμίνη (20 mg/kg).

Αλοπεριδόλη (0,5 mg/kg) και μετά από 15' κεταμίνη (20 mg/kg).

θειϊκή ατροπίνη (1 mg/kg) και μετά από 5' κεταμίνη (20 mg/kg).

Αμέσως μετά την χορήγηση κάθε ουσίας το ζώο μεταφερόταν πάλι στον κυλινδρικό κάδο της παρακολούθησης, μέσα σ' ένα ήσυχο δωμάτιο με ό φωτισμό φθορισμού και συνθήκες ίδιες με αυτές του σταυλισμού.

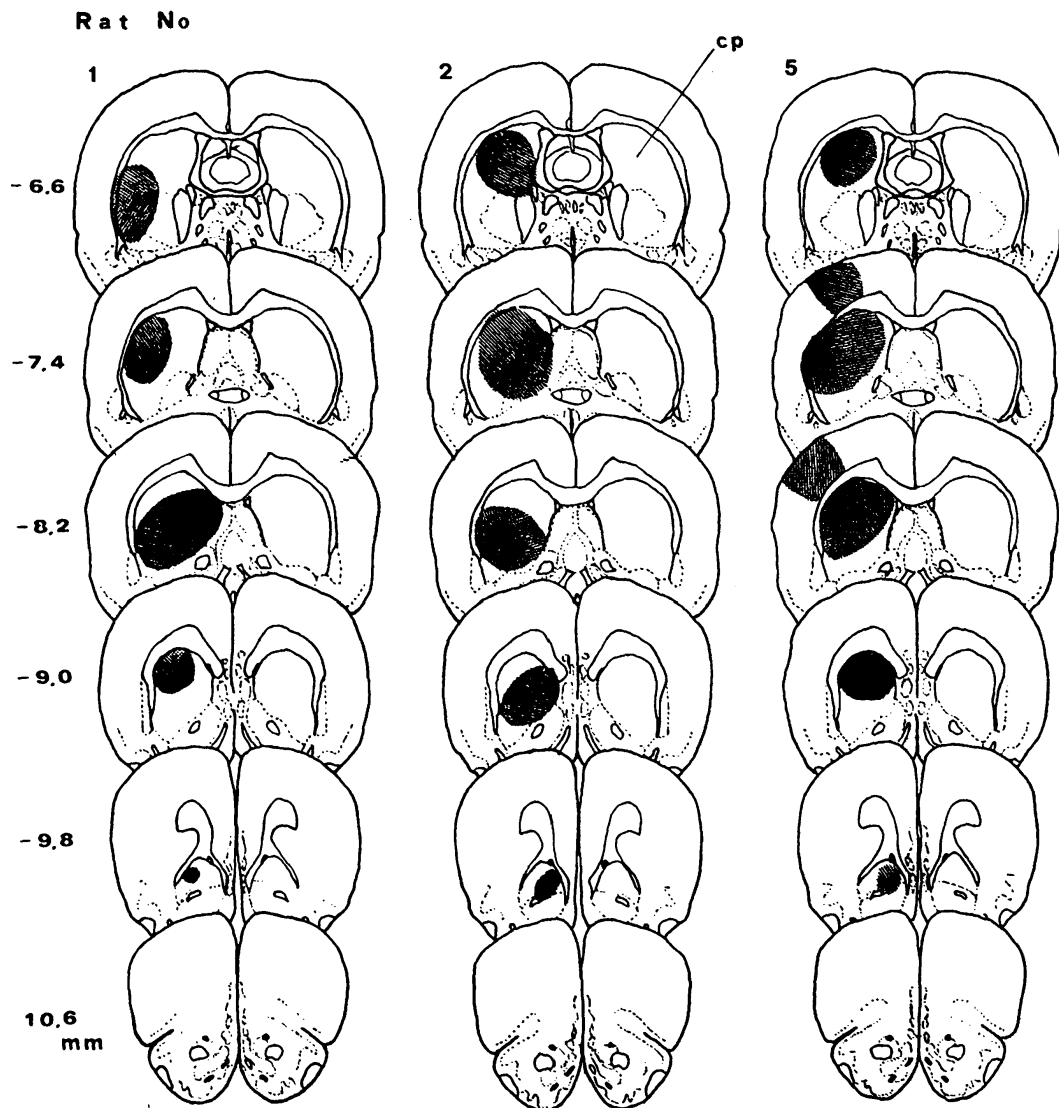
Η παρατήρηση άρχιζε αμέσως και καταγραφόταν οι στροφές που έκανε το ζώο ανά 1 λεπτό μέχρι λήξεως της συμπεριφοράς περιστροφής



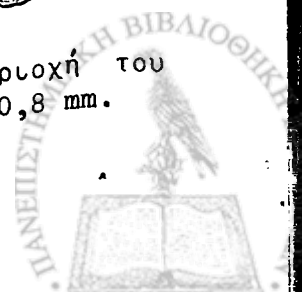
ή μέχρι 50 λεπτά μετά τη χορήγηση του τελευταίου φαρμάκου αν δεν είχε σταματήσει η περιστροφή. Μετά το τέλος της παρατήρησης τα ζώα μεταφερόταν πάλι στα κλουβιά τους και στο χώρο σταυλισμού τους όπως και προηγουμένως, με ελεύθερη παροχή τροφής και νερού.

4. Ιστολογική επεξεργασία του εγκεφάλου

Μετά το τέλος των πειραμάτων έγινε ιστολογική μελέτη του εγκεφάλου, για να επιβεβαιωθεί η ακριβής εντόπιση της βλάβης, η έκτασή της, και οι χαρακτήρες της. Το ζώο υποβαλλόταν σε αναισθησία με νατριούχο πεντοβαρβιτάλη μετά από ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σε δόση 40



Εικ. 8: Σχηματική αναπαράσταση της χημικής βλάβης στην περιοχή του κερκοφόρου πυρήνα σε τρία ζώα. Οι τομές είναι ανά 0,8 mm.



mg/kg βάρος σώματος. Ακολουθούσε τομή του θωρακικού τοιχώματος, παρασκευή της καρδιάς του ζώου και τομή στο δεξιό κόλπο.

Αμέσως μετά γινόταν βραδεία ενδοκαρδιακή έγχυση 50 ml διαλύματος φορμαλδεύδης 10% μέσω βελόνης ευρέως αυλού, ώστε να επιτευχθεί πλήρης αντικατάσταση του αίματος από τη φορμόλη και πλήρης μονιμοποίηση του εγκεφάλου. Το κριτήριο της σωστής χορήγησης της φορμόλης ήταν αφ' ενός ο αποχρωματισμός του ήπατος του ζώου αρχικά, αφ' ετέρου οι γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί του ζώου που διαρκούσαν περίπου 10'.

Οι εγκέφαλοι των ζώων, αφού αποχωριζόντουσαν από την κρανιακή κάψα, παρέμεναν σε διάλυμα φορμαλδεύδης 4% μέχρι της τελικής τομής σε ψυκτικό μικροτόμο. Οι τομές έγιναν ανά 30 μ., στο επίπεδο από την κεφαλή μέχρι την ουρά του κερκοφόρου πυρήνα. Ανά 8 συνεχείς τομές, μία στρωνόταν σε αντικειμενοφόρο πλάκα και ακολουθούσε χρώση με κυανού της τολουϊδίνης 1%.

Τέλος γινόταν η μικροσκοπική εξέταση των παρασκευασμάτων.



3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

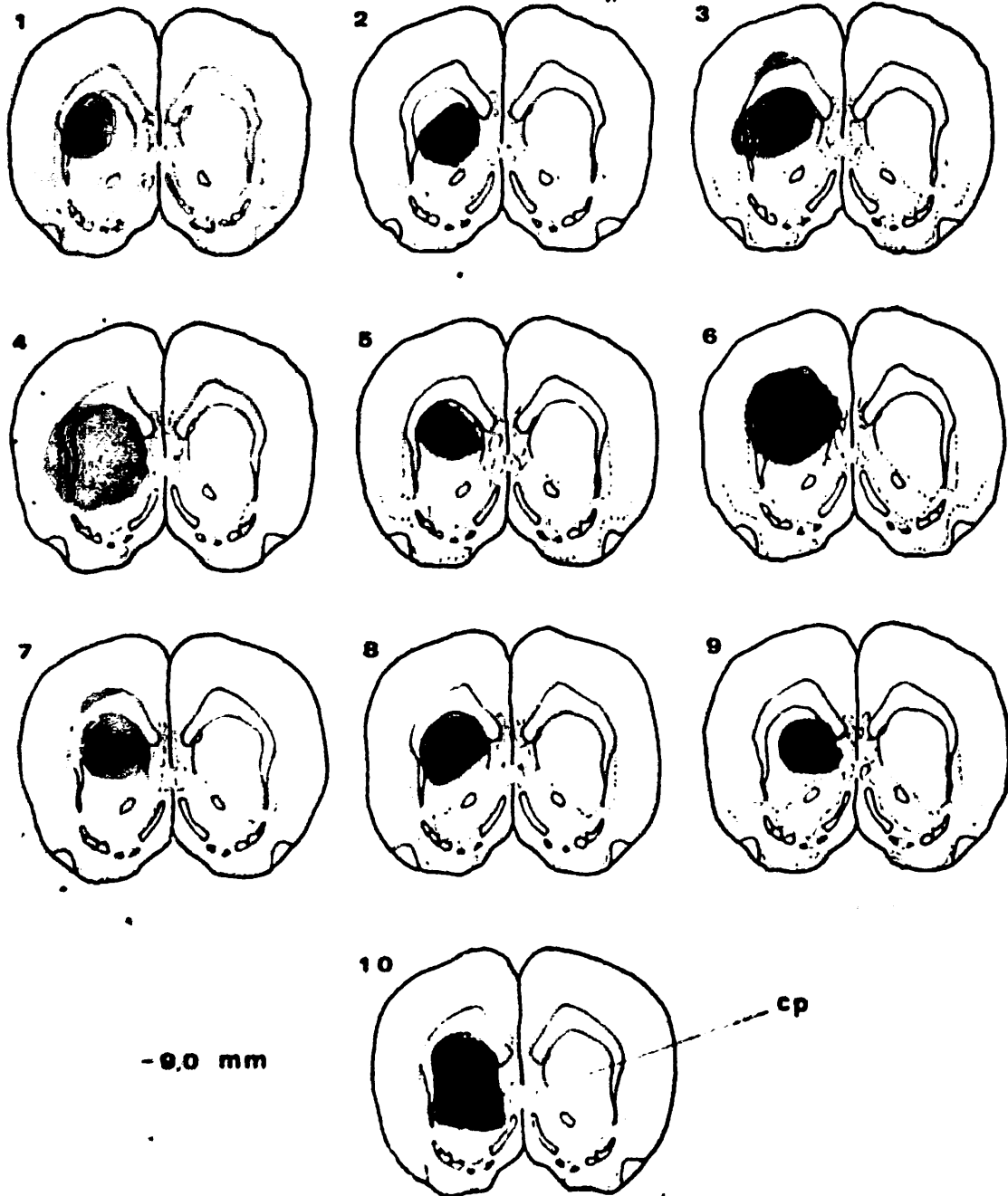
Κατά την διαδικασία της αφαίρεσης των εγκεφάλων των πειραματόζων από την κρανιακή κάψα και της μονιμοποίησής τους σε διάλυμα φορμαλδεύδης 4%, ένα παρασκεύασμα καταστράφηκε και ήταν αδύνατο να γίνει ιστολογική εξέταση.

Τα υπόλοιπα δέκα παρασκευάσματα των εγκεφάλων παρουσίασαν σχετικά ομοιόμορφες βλάβες. Το καϊνικό οξύ προκάλεσε μία σημαντική έως πλήρη εξαφάνιση των νευρώνων του κερκοφόρου πυρήνα και την αντικατάστασή τους από νευρογλοιακά κύτταρα που αναγνωρίζοντουσαν εύκολα από το μικρό τους μέγεθος και τον αραιοχρωματικό τους πυρήνα. Όλες οι βλάβες έγιναν μέσα στα όρια του κερκοφόρου πυρήνα, κατέλαβαν όμως κυρίως την κεφαλή και το σώμα, ενώ δεν είχε καταστραφεί τελείως η ουρά. Σε δύο ζώα η βλάβη επεκτάθηκε πάνω από τον κερκοφόρο πυρήνα, καταστρέφοντας ένα μικρό μέρος του μετωπιαίου και του προμετωπιαίου φλοιού.

Στην εικόνα 9 φαίνονται σε οβελιαία τομή οι βλάβες που προκλήθηκαν στα δέκα ζώα που εξετάστηκαν, σε απόσταση -9.0 mm από την interaural line στον προσθιοπίσθιο άξονα.



Rat No



-9.0 mm

ΕΙΚΟΝΑ 9

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το συνολικό αριθμό των πειραματοζώων που χειρουργήθηκαν, 7 κατέληξαν σε διάστημα μιας ώρας μετά την χειρουργική επέμβαση, 12 το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο και 4 σε διάστημα μιας εβδομάδας μετά τη ενχείρηση. Τα υπόλοιπα 11 ζώα που επιβίωσαν παρακολουθήθηκαν κανονικά και σ'αυτά χορηγήθηκαν οι φαρμακευτικές ουσίες. Αμέσως μετά την ανάνηψη τα ζώα έδειξαν μια αυξημένη κινητικότητα καθώς και αυξημένη αντίδραση στα διάφορα ερεθίσματα (άγγιγμα, μετακίνηση του κλουβιού κ.λ.π.). Κατά τον ίδιο χρόνο τα ζώα παρουσίασαν ασυμμετρία στάσης με το κεφάλι και την ουρά να σχηματίζουν τόξο, που το κοίλο του βρισκόταν στην αντίθετη πλευρά από εκεί που είχε εκτελεστεί η χειρουργική επέμβαση. Εφ'όσον μπορούσαν να κινηθούν, τα ζώα παρουσίαζαν αυθόρμητη συμπεριφορά περιστροφής. Η ασυμμετρία των ζώων και η αυθόρμητη περιστροφή τους διατηρήθηκε 1 έως 2 24ωρα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Κατά το διάστημα της πρώτης εβδομάδας τα ζώα συνέχισαν να παρουσιάζουν αντίπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές μετά από ελαφρά πίεση της ουράς (tail- pinch). Παρατηρήθηκε άρνηση λήψεως νερού για 1-2 μέρες μετά την χειρουργική επέμβαση, και άρνηση λήψεως τροφής για 3-4 μέρες. Μετά την περίοδο της πρώτης εβδομάδας, τα ζώα διαβιούσαν φυσιολογικά μέχρι και τη συμπλήρωση της 3ης εβδομάδας, οπότε χορηγήθηκαν οι φαρμακευτικές ουσίες κάθε δύο μέρες.

Για τη στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων για κάθε ουσία που χορηγήθηκε υπολογίστηκε:

- α) Ο μέσος όρος των στροφών ανά λεπτό κάθε ζώου (συνολικός αριθμός περιστροφών του ζώου: συνολικός χρόνος περιστροφής σε λεπτά).
- β) Ο μέσος όρος για όλα τα ζώα, του συνολικού αριθμού περιστροφών (άθροισμα συνολικού αριθμού περιστροφών των ζώων: αριθμός ζώων).
- γ) Ο μέσος όρος των στροφών σε κάθε λεπτό για όλα τα ζώα (άθροισμα στροφών στο συγκεκριμένο λεπτό όλων των ζώων: αριθμός ζώων).

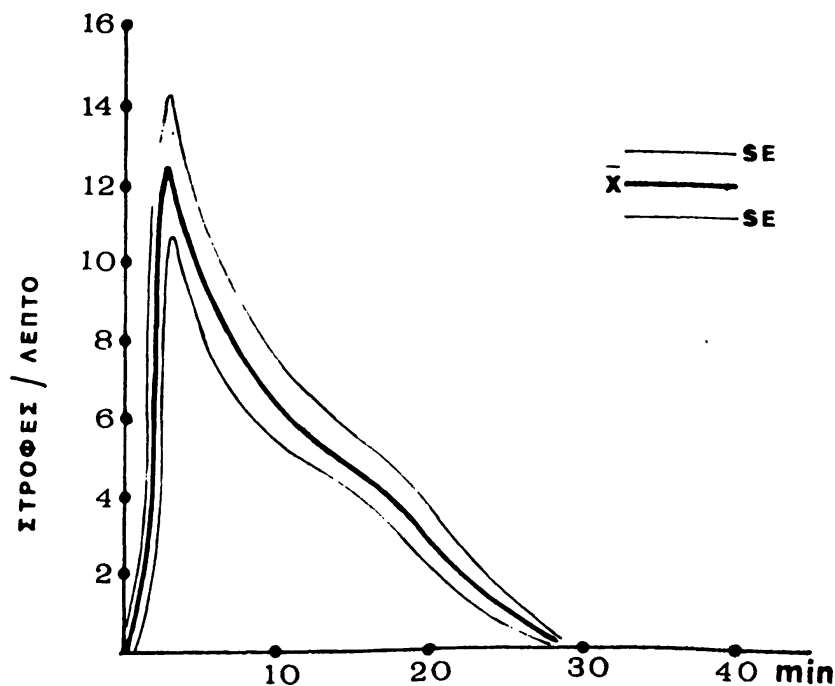


Για τον υπολογισμό των αθροισμάτων θεωρήθηκε θετικός ο αριθμός των περιστροφών που έγιναν ομόπλευρα προς τη βλάβη, και αρνητικός για τις περιστροφές που έγιναν αντίπλευρα προς τη βλάβη.

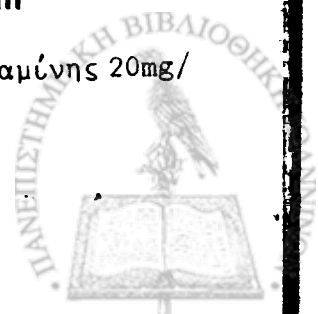
Σαν χρονική αφετηρία για τις μετρήσεις, όταν χορηγήθηκε συνδυασμός δύο ουσιών, θεωρήθηκε η στιγμή που δόθηκε η δεύτερη ουσία. Η στατιστική αξιολόγηση, ανάμεσα στις περιστροφές που προκάλεσαν οι διάφορες ουσίες ή οι συνδυασμοί δύο ουσιών, έγινε με τη δοκιμασία Student-t-test (Τριχόπουλος, 1975). Για τη γραφική απεικόνιση των περιστροφών των πειραματοζώων κατά την διάρκεια της παρατήρησης βρέθηκε ο μέσος όρος των περιστροφών στο ίδιο λεπτό. Τα αποτελέσματα που ακολουθούν δίνονται με τη σειρά που χορηγήθηκαν οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες ή οι συνδυασμοί δύο ουσιών.

Α. Κ ε τ α μ ί ν η

Μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση κεταμίνης παρατηρήθηκε έντονη συμπεριφορά περιστροφής των πειραματοζώων. Τα 9 από τα 11 ζώα έκαναν στροφές ομόπλευρες προς την βλάβη ενώ 2 ζώα έκαναν αντίπλευρες. Ο μέσος όρος των περιστροφών για κάθε λεπτό, που παρατηρήθηκε



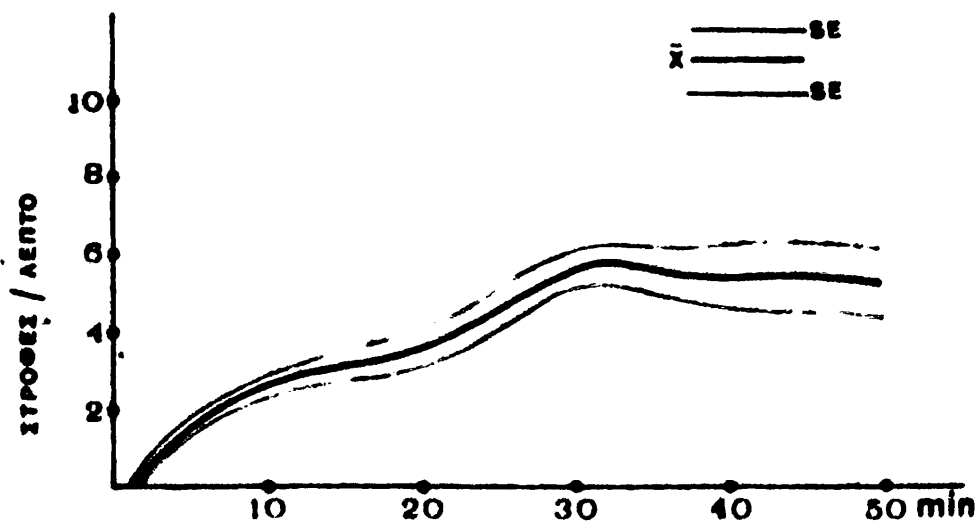
Διάγραμμα 1: Συμπεριφορά περιστροφής μετά τη χορήγηση κεταμίνης 20mg/kg ΒΣ.



μετά την χορήγηση της κεταμίνης, φαίνεται στο διάγραμμα 1. Αρχικά τα πρώτα 30' έως 1' τα ζώα παρουσίασαν διάφορες στερεοτυπίες και ακολούθησε η έντονη συμπεριφορά περιστροφής. Ο μέσος όρος στροφών ανά λεπτό για κάθε ζώο ήταν $5,44 \pm 0,55$ (1,82) ($\bar{x} \pm SE$ (SD)). Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των στροφών που παρατηρήθηκε για όλα τα πειραματόζωα ήταν $134,5 \pm 14,88$ (49,35) ($\bar{x} \pm SE$ (SD)). Όπως φαίνεται και από το διάγραμμα οι περισσότερες περιστροφές παρατηρήθηκαν κατά το 3ο λεπτό μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ακολούθησαν δε περιστροφές σε φθίνοντα αριθμό ανά λεπτό, μέχρι περίπου 30 λεπτά από την αρχική χορήγηση.

Β. Α μ φ ε τ α μ ί ν η

Μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αμφεταμίνης, όλα τα ζώα παρουσίασαν έντονη συμπεριφορά περιστροφής προς την πλευρά της βλάβης. Αμφεταμίνη χορηγήθηκε σε 7 από τα 11 πειραματόζωα. Μετά τη χορήγη-



Διάγραμμα 2: Συμπεριφορά περιστροφής μετά τη χορήγηση θετικής αμφεταμίνης 2 mg/kg ΒΣ.

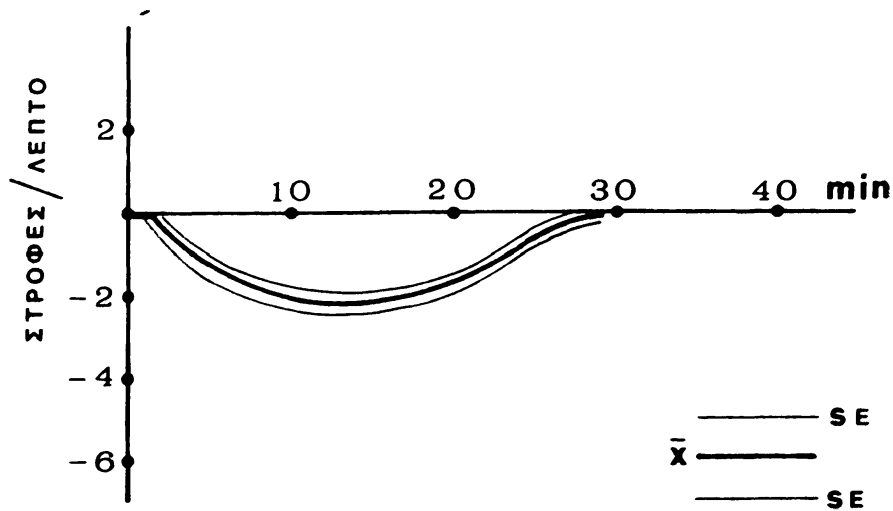
ση τα ζώα παρουσίασαν υπερκινητικότητα, ανησυχία, ευερεθιστότητα και έντονη στερεοτυπική συμπεριφορά (κυρίως sniffing), ανόρθωση των τριχών και μυδρίαση. Η στερεοτυπική συμπεριφορά διέκοπτε πολλές φορές την κυκλοτερή κίνηση του πειραματόζωου. Ο μέσος όρος στροφών ανά λεπτό για κάθε ζώο ήταν $4,18 \pm 0,48$ (1,27) ($\bar{x} \pm SE$ (SD)), ενώ ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των στροφών όλων των πειραματόζωων ήταν



202,79±23,03 (61,04) ($\bar{X} \pm SE(SD)$). Ο μέσος όρος των περιστροφών για κάθε λεπτό φαίνεται στο διάγραμμα 2. Συγκρίνοντας με το αντίστοιχο διάγραμμα της κεταμίνης παρατηρούμε ότι η αύξηση του αριθμού περιστροφών έγινε σε μακρότερο χρονικό διάστημα, δεν παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός περιστροφών σε κάποιο λεπτό, όπως με την κεταμίνη, και τέλος τα πειραματόζωα διατήρησαν την συμπεριφορά περιστροφής και πέρα από το χρονικό διάστημα των 50 λεπτών που διάρκεσε η παρατήρηση.

Γ. Απομορφίνη

Η απομορφίνη δόθηκε σε δόση 0,5 mg/kg βάρους σώματος. 10 από τα 11 ζώα στα οποία χορηγήθηκε η απομορφίνη παρουσίασαν συμπεριφορά με στροφές αντίπλευρες προς την βλάβη, ενώ ένα ζώο παρουσίασε ομόπλευρες περιστροφές. Ο μέσος όρος των περιστροφών των ζώων για κάθε λε-



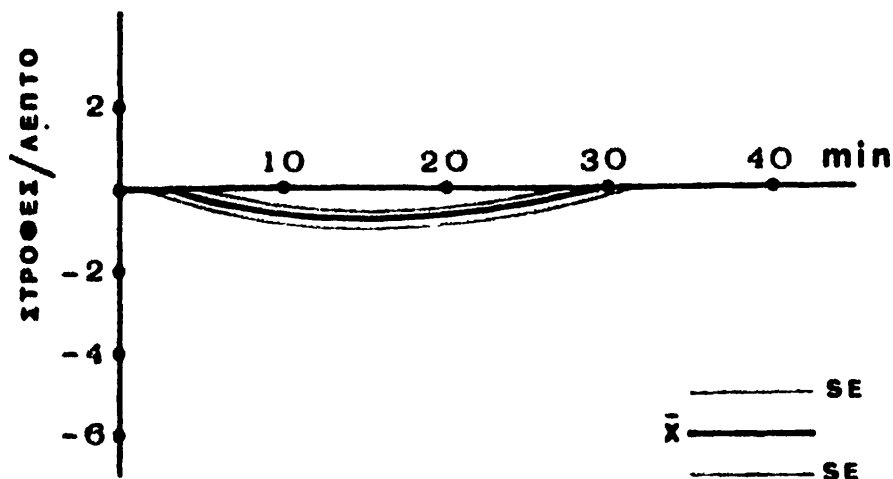
Διάγραμμα 3: Συμπεριφορά περιστροφής μετά τη χορήγηση απομορφίνης 0,5 mg/kg ΒΣ.

πτό κατά την παρατήρηση μετά από τη χορήγηση απομορφίνης φαίνεται στο διάγραμμα 3. Ο μέσος όρος των στροφών ανά λεπτό για κάθε ζώο ήταν $1,64 \pm 0,23$ (0,75) ($\bar{X} \pm SE(SD)$), ενώ ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των περιστροφών όλων των ζώων ήταν $39,86 \pm 7,44$ (24,68) ($\bar{X} \pm SE(SD)$). Τα ζώα εμφάνισαν τη συμπεριφορά περιστροφής μέχρι 30' μετά την αρχική χορήγηση της απομορφίνης.



Δ. Αλοπεριδόλη

Μετά την χορήγηση αλοπεριδόλης, σε δόση 0,5 mg/kg βάρους σώματος, όλα τα ζώα (αριθμ. 11) παρουσίασαν συμπεριφορά περιστροφής αντίπλευρη προς τη βλάβη. Ο μέσος όρος των περιστροφών των ζώων για κάθε λεπτό φαίνεται στο διάγραμμα 4. Ο μέσος όρος των στροφών ανά λεπτό για κάθε ζώο ήταν $0,54 \pm 0,03$ (0,10) ($\bar{x} \pm SE(SD)$), και ο μέσος ό-



Διάγραμμα 4: Συμπεριφορά περιστροφής μετά την χορήγηση αλοπεριδόλης 0,5 mg/kg ΒΣ.

ρος του συνολικού αριθμού των στροφών όλων των ζώων ήταν $12,59 \pm 0,98$ (3,25) ($\bar{x} \pm SE(SD)$). Η διάρκεια που τα ζώα παρουσίασαν τη συμπεριφορά περιστροφής ήταν 30', μετά την χορήγηση της αλοπεριδόλης.

Ε. Ατροπίνη

Μετά από χορήγηση ατροπίνης σε δόση 1 mg/kg βάρους σώματος δεν παρατηρήθηκε σε κανένα ζώο συμπεριφορά περιστροφής ή ασυμμετρία στάσης ή θέσης.

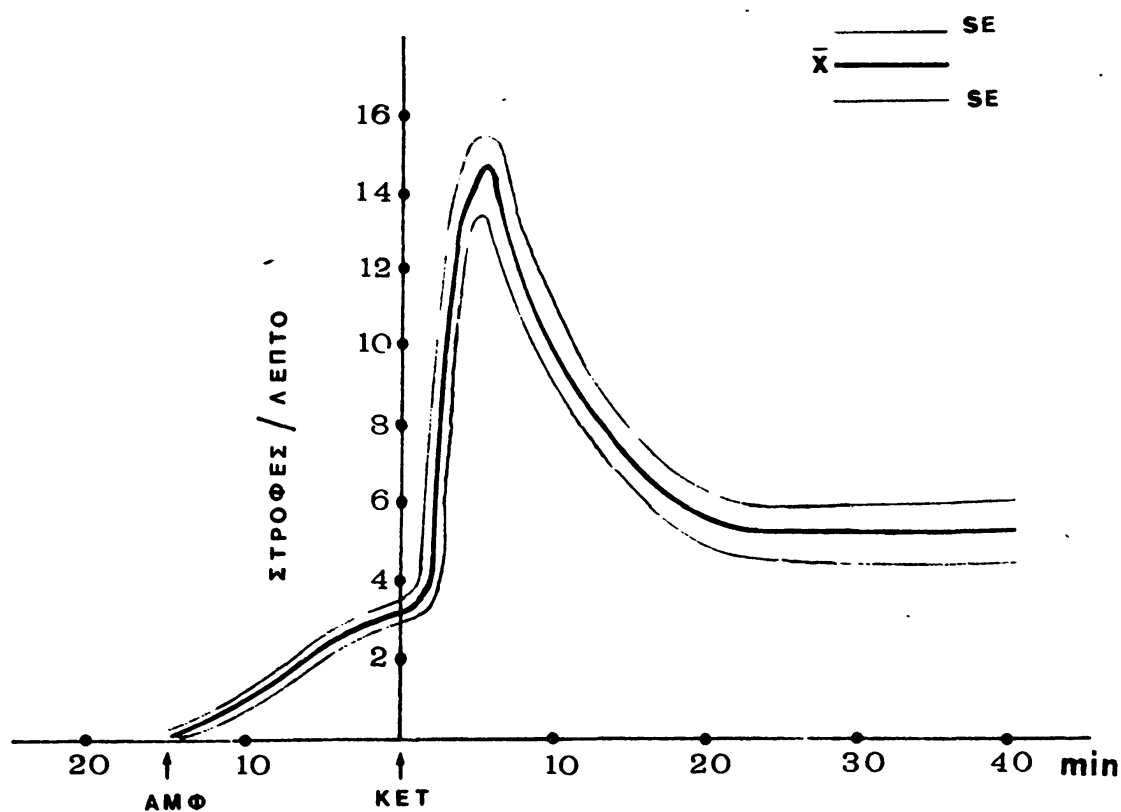
ΣΤ. Αμφεταμίνη και κεταμίνη

Αρχικά χορηγήθηκε σε 7 ζώα αμφεταμίνη σε δόση 2 mg/kg βάρους σώματος. Τα ζώα σφείθηκαν στους κυλινδρικούς κάδους και παρατηρήθηκαν οι στροφές, που συμφωνούσαν σε αριθμό και φορά με αυτόν που είχε παρατηρηθεί και στο προηγούμενο πείραμα με αμφεταμίνη. Ακολούθως 15 λεπτά μετά την χορήγηση της αμφεταμίνης, δόθηκε επίσης ενδοπερι-



τοναϊκά κεταμίνη σε δόση 20 mg/kg βάρους σώματος. Παρατηρήθηκε μία απότομη αύξηση του αριθμού των περιστροφών 3 λεπτά περίπου μετά τη χορήγηση της κεταμίνης που σιγά-σιγά μειωνόταν μέχρι 30 λεπτά μετά τη χορήγηση, οπότε ο αριθμός των περιστροφών επανήλθε στα επίπεδα τα αντίστοιχα του πειράματος της εφαρμογής της αμφεταμίνης μόνης.

Από εκείνο το σημείο ο ρυθμός των περιστροφών παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Το πείραμα διακόπηκε 50 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση της κεταμίνης (Διάγραμμα 5).



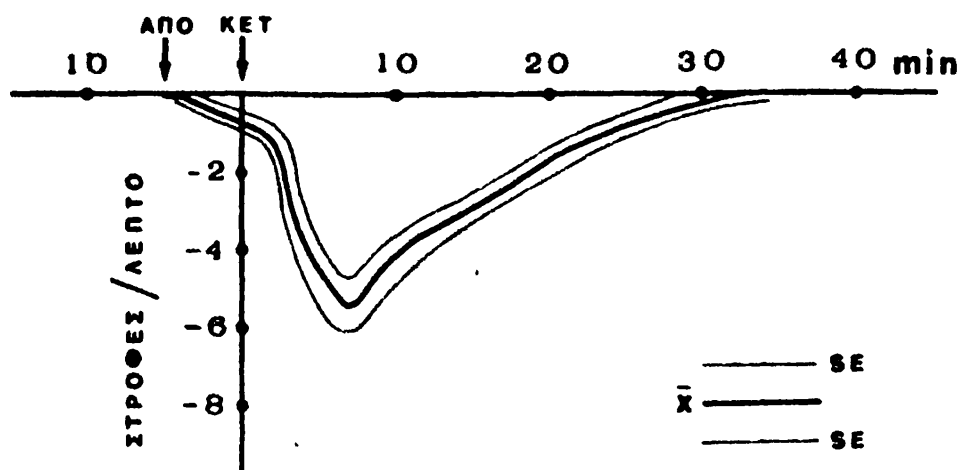
Διάγραμμα 5: Συμπεριφορά περιστροφής των πειραματοζώων μετά από αρχική χορήγηση αμφεταμίνης 2 mg/kg ΒΣ και μετά 15' κεταμίνης 20 mg/kg ΒΣ.

Για 30 λεπτά, από τη στιγμή που δόθηκε η κεταμίνη, ο μέσος αριθμός των περιστροφών ανά λεπτό για κάθε ζώο ήταν $7 \pm 0,46$ (1,21) ($\bar{X} \pm SE(SD)$). Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού περιστροφών για όλα τα ζώα ήταν $240,14 \pm 13,66$ (36,15) ($\bar{X} \pm SE(SD)$).



Ζ. Απομορφίνη και κεταμίνη

Όπως και στο αντίστοιχο προηγούμενο πείραμα, χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά απομορφίνη σε δόση 0,5 mg/kg ΒΣ, τα ζώα παρακολουθήθηκαν για 5' και καταγράφηκαν οι περιστροφές ανά λεπτό. Όπως και στο προηγούμενο πείραμα το ίδιο πειραματόζωο έστρεφε ομόπλευρα προς την βλάβη ενώ τα υπόλοιπα 10 περιστρέφονταν αντίθετα προς την πλευρά της βλάβης. Στο 5^ο λεπτό χορηγήθηκε κεταμίνη σε δόση 20 mg/kg βάρους σώματος. Παρατηρήθηκε 3 λεπτά μετά τη χορήγηση της κεταμίνης μία αύ-



Διάγραμμα 6: Συμπεριφορά περιστροφής των πειραματόζων μετά από αρχική χορήγηση απομορφίνης 0,5 mg/kg ΒΣ και μετά 5' κεταμίνης 20 mg/kg ΒΣ.

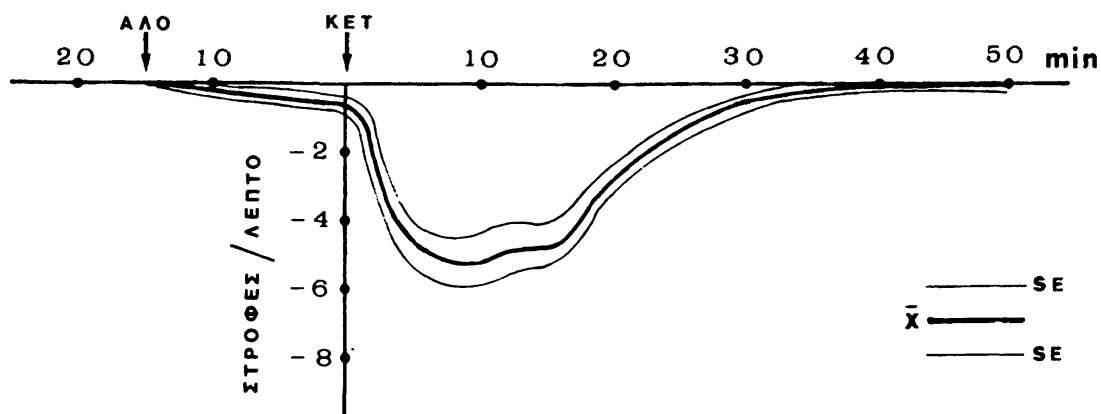
ξηση του αριθμού των περιστροφών που διατήρησαν την αρχική τους φορά (Διάγραμμα 6). Η αύξηση αυτή διάρκεσε 30 λεπτά. Ο μέσος όρος του αριθμού των περιστροφών ανά λεπτό για χρονικό διάστημα 30 λεπτών, αρχίζοντας από τη στιγμή που χορηγήθηκε η κεταμίνη, ήταν για κάθε ζώο $2,59 \pm 0,11 (0,38)$ ($\bar{x} \pm SE (SD)$) και ο συνολικός αριθμός των στροφών για το χρονικό διάστημα των 30 λεπτών για όλα τα ζώα ήταν $74,09 \pm 3,52 (11,67)$ ($\bar{x} \pm SE (SD)$).

Η. Αλοπεριδόλη και κεταμίνη

Η αλοπεριδόλη δόθηκε σε δόση 0,5 mg/kg βάρους σώματος, τα ζώα τοποθετήθηκαν για παρατήρηση στους κυλινδρικούς κάδους και μετρήθηκαν οι περιστροφές. 15 λεπτά μετά την αρχική χορήγηση της αλοπεριδόλης δόθηκαν 20 mg/kg ΒΣ κεταμίνη και επαναλήφθηκε η παρακολούθηση



των πειραματοζώων για 50 λεπτά ακόμα. Αρχικά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με του αντίστοιχου προηγούμενου πειράματος της αλοπεριδόλης. Όλα τα ζώα (αρ. 11) παρουσίασαν αντίπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές. 3 λεπτά μετά τη χορήγηση της κεταμίνης ο ρυθμός περιστροφής αυξήθηκε για χρονικό διάστημα 30 λεπτών, οπότε σταδιακά επανήλθε σε σχεδόν μηδενικά επίπεδα (Διάγραμμα 7). Ο μέσος όρος του αριθμού



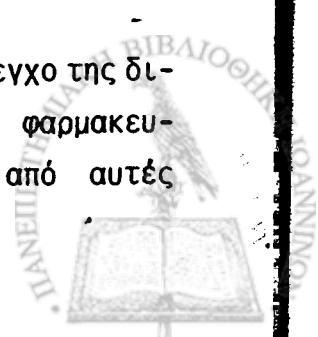
Διάγραμμα 7: Συμπεριφορά περιστροφής των πειραματοζώων μετά από αρχική χορήγηση αλοπεριδόλης 0,5 mg/kg ΒΣ και μετά 15 λεπτά κεταμίνης 20 mg/kg ΒΣ.

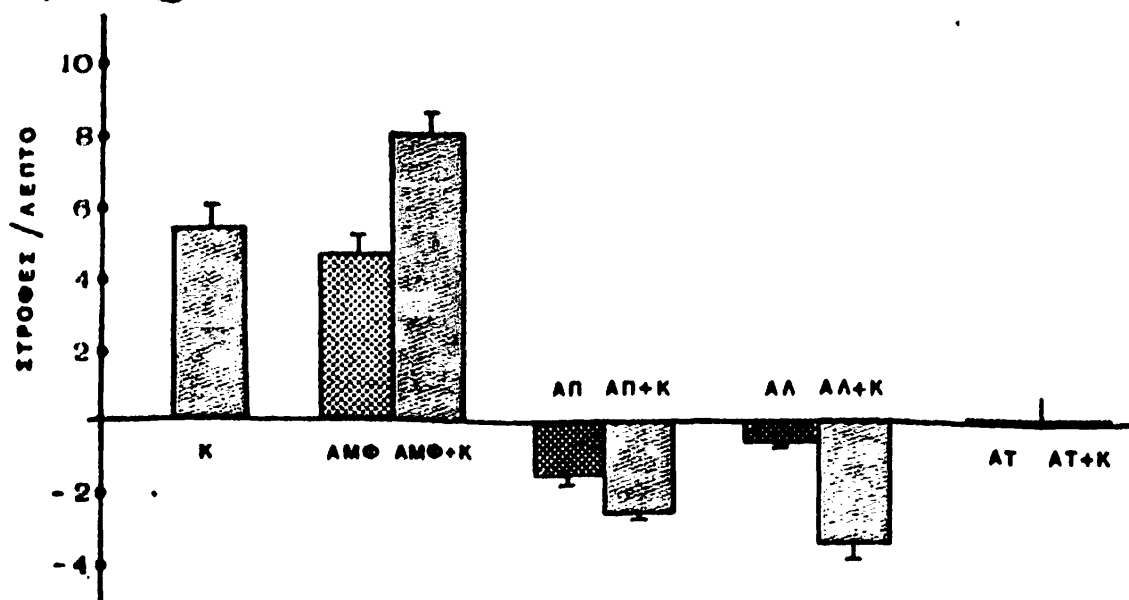
θμού των περιστροφών ανά λεπτό, για τα 30 λεπτά από τη χορήγηση της κεταμίνης ήταν για κάθε ζώο $3,39 \pm 0,36(1,18)$ ($\bar{x} \pm SE(SD)$). Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των περιστροφών στο ίδιο χρονικό διάστημα για το σύνολο των πειραματοζώων ήταν $98,98 \pm 11,25(37,31)$ ($\bar{X} \pm SE(SD)$).

θ. Α τ ρ ο π ί ν η κ α ι κ ε τ α μ ί ν η

Χορηγήθηκε ατροπίνη σε δόση 1 mg/kg βάρους σώματος. Όπως και στο προηγούμενο πείραμα κανένα από τα 7 ζώα στα οποία χορηγήθηκε δεν παρουσίασε συμπεριφορά περιστροφής ή ασυμμετρία θέσης ή στάσης. 5 λεπτά μετά τη χορήγηση της ατροπίνης χορηγήθηκε κεταμίνη σε δόση 20 mg/kg βάρους σώματος. Τα ζώα παρακολουθήθηκαν για 30 λεπτά επιπλέον από τη χορήγηση της κεταμίνης και δεν παρουσίασαν επίσης καμία συμπεριφορά περιστροφής ή οποιαδήποτε ασυμμετρία.

Εφαρμόζοντας τη δοκιμασία Student-t-test για τον έλεγχο της διαφοράς των στροφών ανά λεπτό μετά τη χορήγηση των διάφορων φαρμακευτικών ουσιών ή του συνδυασμού της κεταμίνης με κάθε μία από αυτές





Διάγραμμα 8: Εκδήλωση της συμπεριφοράς περιστροφής των πειραματόζώων σε μέσο όρο στροφών ανά λεπτό, μετά τη χορήγηση των διαφόρων ουσιών ($\bar{X} \pm SE$).
Κ=Κεταμίνη, ΑΜΦ=Αμφεταμίνη, ΑΠ=Απομορφίνη, ΑΛ= Αλοπεριδόλη, ΑΤ=Ατροακίνη.

Βρέθηκαν:

1) Η διαφορά των στροφών ανά λεπτό μεταξύ της κεταμίνης και της αμφεταμίνης στις συγκεκριμένες δόσεις στατιστικά δεν ήταν σημαντική ($t_{17}=1,73, p>0,1$), ενώ ο αριθμός των στροφών μετά τη χορήγηση κεταμίνης ήταν μεγαλύτερος ($p<0,01$) από τον αριθμό των στροφών, μετά την χορήγηση απομορφίνης ή αλοπεριδόλης.

2) Μετά τη χορήγηση του συνδυασμού αμφεταμίνης και κεταμίνης, απομορφίνης και κεταμίνης, καθώς και αλοπεριδόλης και κεταμίνης, παρατηρήθηκε ότι τα ζώα εκτελούσαν περισσότερες στροφές ($p<0,01$) απ' ό τι με τη χορήγηση αμφεταμίνης, απομορφίνης ή αλοπεριδόλης μόνων αντίστοιχα.

3) Ο συνδυασμός αμφεταμίνης και κεταμίνης προκάλεσε το μεγαλύτερο αριθμό στροφών ανά λεπτό, που ήταν σημαντικά μεγαλύτερος ($p < 0,01$) απ' ό τι προκάλεσε ο συνδυασμός απομορφίνης και κεταμίνης και αλοπεριδόλης και κεταμίνης αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ των στροφών ανά λεπτό μεταξύ απομορφίνης-κεταμίνης, και αλοπεριδόλης-κεταμίνης, ήταν στατιστικά μη σημαντική ($p>0,1$).



5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κεταμίνη είναι ένα ενδοφλέβιο αναισθητικό φάρμακο με αναλγητικές ιδιότητες. Είναι γνωστό ότι σε ορισμένο αριθμό ασθενών προκαλεί μεταναλισθητικές διαταραχές της συμπεριφοράς, σύγχυση και παραισθήσεις. Η κεταμίνη όταν χορηγείται σε αναισθητικές δόσεις σε επίμους, λίγο πριν και αμέσως μετά το αναισθητικό στάδιο προκαλεί μία ποικιλία από διεγερτικά φαινόμενα που συμπεριλαμβάνουν μία στερεοτυπική συμπεριφορά (Winters, 1972).

Η φαινυλκυκλιδίνη είναι ένα ισχυρό ψυχοσεομιμητικό φάρμακο και θεωρείται χημικά σαν πρόδρομος ουσία της κεταμίνης. Στον επίμους, η φαινυλκυκλιδίνη προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη κινητική υπερδραστηριότητα, στερεοτυπική συμπεριφορά του τύπου των επανειλημμένων εκκρεμοειδών κινήσεων της κεφαλής, και συμπεριφορά περιστροφής μετά από ετερόπλευρη καταστροφή δομών του εξωπυραμιδικού (Barber, Blackburn και Greenwood, 1973). Η παρατήρηση ότι η χορήγηση αλοπεριδόλης (αποκλειστού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων) σε μικρές δόσεις ανταγωνίζεται την κινητική δραστηριότητα και τις στερεοτυπίες που προκαλούνται από την φαινυλκυκλιδίνη, δημιουργεί την υπόθεση ότι η φαινυλκυκλιδίνη δρα αυξάνοντας τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα (Kanner, Meltzer και Davis, 1975). Η αναστολή επίσης της κινητικής δραστηριότητας με τη χορήγηση α-μεθυλοπαρτυροσίνης, ενός αναστολέα της τυροσινο-υδροξυλάσης που καθορίζει το ρυθμό σύνθεσης της ντοπαμίνης στο νευρικό σύστημα, δημιουργεί επί πλέον την υπόθεση ότι η δράση της φαινυλκυκλιδίνης εντοπίζεται προσυναπτικά (Kanner, Meltzer και Davis, 1975). Trulsson και συν. (1977), μελέτησαν τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα φάρων ψυχοσεομιμητικών φαρμάκων, εξετάζοντας την επίδραση στη συμπεριφορά περιστροφής σε επίμους, μετά από ετερόπλευρη αφαίρεση του μελαινοραβδωτού δερματίου με δ-υδροξυντοπαμίνη. Οι



ερευνητές αυτοί, σε συνδυασμό με προηγούμενες μελέτες, θεωρούν ότι η διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων από τα ψυχοσεομιμητικά φάρμακα, είναι ένας σημαντικός παράγοντας καθορισμού της φαρμακολογικής τους ισχύος. Οι Kanner, Meltzer και Davis (1975), έδειξαν ότι μετά από ετερόπλευρες ηλεκτρολυτικές βλάβες της μέλαινας ουσίας σε επίμυες, η φαινυλκυκλιδίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη συμπεριφορά ομόπλευρης περιστροφής προς τη βλάβη. Η περιστροφή που προκαλείται από τη φαινυλκυκλιδίνη επηρεάζεται από φάρμακα που δρουν και σε ντοπαμινεργικά αλλά και σε χολινεργικά συστήματα. Οι Finnegan, Kanner και Meltzer (1976) βρήκαν ότι η α-μεθυλοπαρατυροσίνη, οι αποκλειστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων αλοπεριδόλη και πιμοζίδη, καθώς και το χολινεργικό φάρμακο αρεκολίνη, απέκλεισαν τη συμπεριφορά περιστροφής που προκαλείται μετά από τη χορήγηση φαινυλκυκλιδίνης. Το αντιχολινεργικό τριεξφαινουδύλη ενίσχυσε τη συμπεριφορά περιστροφής. Οι Fessler, Stugeron και Meltzer (1979) θεωρούν επίσης ότι η φαινυλκυκλιδίνη προκαλεί ομόπλευρες περιστροφές σε επίμυες με ετερόπλευρες βλάβες στη μέλαινα ουσία με 6-υδροξυντοπαμίνη, όπως και η d-αμφεταμίνη, που είναι γνωστό ότι δρα προσυναπτικά στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Αντίθετα η απομορφίνη που έχει άμεση συναγωνιστική δράση διεγείροντας τον υποδοχέα, προκαλεί αντίπλευρες περιστροφές. Θεωρούν επίσης ότι η φαινυλκυκλιδίνη μπορεί να έχει κάποια αντιχολινεργική δραστηριότητα στο μοντέλο της περιστροφής.

Η κεταμίνη, που είναι απόγονος της φαινυλκυκλιδίνης, προκαλεί επίσης στους επίμυες διεγερτικά φαινόμενα. Οι Glick, Jerussi και Zimmerberg (1977) αναφέρουν ότι σε επίμυες που δεν έχουν υποστεί βλάβη, η συμπεριφορά περιστροφής που παρατηρείται μετά από χορήγηση κεταμίνης αντανακλά την ενδογενή ασυμμετρία στο ντοπαμινεργικό μελαινораβδωτό σύστημα. Η κεταμίνη είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό των μονοαμινών του εγκεφάλου (Kari και συν., 1978), και ότι αυξάνει το ρυθμό παραγωγής-αδρανοποίησης της ντοπαμίνης στο ραβδωτό (Ylitalo, Saarnivaara και Ahtee, 1976), πράγμα που ενισχύει την υπόθεση ότι η ντοπαμίνη είναι υπεύθυνη για τη συμπεριφορά περιστροφής των πειραματοζώων μετά τη χορήγηση κεταμίνης. Συναγωνιστές και ανταγωνιστές του GABA, επηρεάζουν επίσης τη συμπεριφορά περι-



στροφής των πειραματοζώων, μετά από χορήγηση κεταμίνης, αφού οι μεσομεταιχμιακοί και μελαινοραβδωτοί ντοπαμινεργικοί νευρώνες φαίνεται ότι βρίσκονται κάτω από ανασταλτικό GABAεργικό έλεγχο (Myslobodsky και συν., 1979).

Τα μοντέλα περιστροφής που έχουν επιλέξει διάφοροι ερευνητές για τον έλεγχο της συμπεριφοράς περιστροφής των πειραματοζώων διαφέρουν. Κοινό σημείο των μοντέλων αυτών αποτελεί η καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, είτε μετά από ηλεκτρολυτικές βλάβες (Kanner, Meltzer και Davis, 1975· Finnegan, Kanner και Meltzer, 1976), είτε μετά από τοπική εφαρμογή 6-υδροξυντοπαμίνης (Fessler και συν., 1979) ή τοπική εφαρμογή καϊνικού οξέος (Mason και Fibiger, 1978). Ο έλεγχος της συμπεριφοράς περιστροφής μετά από χορήγηση κεταμίνης έχει γίνει και σε άθικτα πειραματόζωα από τους Myslobodsky και συν. (1979), βασιζόμενοι στην ενδογενή ασυμμετρία του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος. Στην παρούσα μελέτη επιλέχτηκε σαν μοντέλο της συμπεριφοράς περιστροφής των πειραματοζώων, η καταστροφή του δεξιού κερκοφόρου πυρήνα του επίμυα μετά από τοπική εφαρμογή καϊνικού οξέος. Ο κερκοφόρος πυρήνας αποτελεί το σταθμό όπου καταλήγουν οι νευράξονες των ντοπαμινεργικών νευρώνων που βρίσκονται στη μέλαινα ουσία και μετά την παρεμβολή ενός χολινεργικού ενδονευρίνα, αποτελεί το σταθμό εκκίνησης της GABAεργικής οδού του μελαινοραβδωτού συστήματος.

Από τη μελέτη των ιστολογικών τομών φαίνεται ότι οι βλάβες περιορίστηκαν στα όρια του κερκοφόρου πυρήνα, πιθανόν επειδή το καϊνικό οξύ συγκρατήθηκε εκεί από το μεσολόβιο που τον περιβάλλει. Οι βλάβες στον κερκοφόρο πυρήνα περιλαμβάνουν κυρίως την κεφαλή και το σώμα, ενώ δεν έχει καταστραφεί τελείως η ουρά. Είναι γνωστό ότι τα περισσότερα κυτταρικά σώματα βρίσκονται στην περιοχή της κεφαλής και του σώματος του κερκοφόρου πυρήνα, ενώ θεωρείται ότι η ουρά δεν παίζει κάποιο σημαντικό λειτουργικό ρόλο, αν και η περιοχή του κερκοφόρου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (Φαλάρας, 1981). Η επέκταση της βλάβης στο μετωπιαίο και προμετωπιαίο φλοιό, που παρατηρήθηκε σε δύο ζώα, είναι μικρή και δεν φαίνεται να έχει κάποια ιδιαίτερη σημασία για τα αποτελέσματα.



Τα αποτελέσματα από την πειραματική μελέτη δείχνουν ότι η κεταμίνη προκάλεσε ομόπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές σε 9 ζώα, ενώ αντίπλευρες περιστροφές σε δύο. Η χορήγηση αμφεταμίνης προκάλεσε την ομόπλευρη περιστροφή όλων των πειραματοζώων, ενώ αντίθετα η απομορφίνη προκάλεσε αντίπλευρες περιστροφές σε 10 πειραματοζώα και ομόπλευρες σε ένα. Εξ αρχής φαίνεται ότι η κεταμίνη συμπεριφέρεται όπως η αμφεταμίνη και όχι όπως η απομορφίνη. Είναι γνωστό ότι η αμφεταμίνη προκαλεί έκλυση ντοπαμίνης από την απόληξη του ντοπαμινεργικού νευρώνα, ενώ η απομορφίνη διεγείρει το μετασυναπτικό ντοπαμινεργικό υποδοχέα. Η διαφορά αυτή της δράσης σε κυτταρικό επίπεδο μεταξύ αμφεταμίνης και απομορφίνης, μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά της κατεύθυνσης της περιστροφής στο μοντέλο του Ungerstedt, ο οποίος όπως αναφέρθηκε πιο πάνω προκάλεσε καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας με καϊνικό οξύ. Στη δική μας πειραματική διάταξη η διαφορά αυτή της δράσης δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί, γιατί η χορήγηση του καϊνικού οξέος πρέπει να έχει καταστρέψει κατά το μεγαλύτερο μέρος τα κυτταρικά σώματα στον κερκοφόρο πυρήνα και επομένως, και τους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Με τα δεδομένα της παρούσας εργασίας δεν είναι δυνατό να δοθεί απάντηση στο πρόβλημα αυτό, το οποίο ενδεχόμενα μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας συμφωνούν με αυτά των άλλων μελετών που αφορούν τη φαινυλκυκλιδίνη (Fessler και συν., 1979· Trulsson και συν., 1977) αλλά και με τους Myslobodsky και συν. (1979) που μελέτησαν την κεταμίνη σε επίμυες χωρίς βλάβη. Το γεγονός ότι η κεταμίνη και η φαινυλκυκλιδίνη μιμούνται τη δράση της αμφεταμίνης και όχι της απομορφίνης, μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η δράση της κεταμίνης είναι παρόμοια με αυτή της φαινυλκυκλιδίνης, δηλαδή προσυναπτική έκλυση ντοπαμίνης από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Τα δύο ζώα που συμπεριφέρθηκαν με αντίπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές μετά από τη χορήγηση της κεταμίνης, καθώς και το ένα ζώο που συμπεριφέρθηκε με ομόπλευρες περιστροφές μετά από τη χορήγηση της απομορφίνης θεωρείται ότι ανέπτυξαν αντιρροπιστικούς μηχανισμούς στη βλάβη που είχε προκληθεί χειρουργικά. Όπως έχει πα-



ρατηρηθεί κι άλλες φορές (Φαλάρας, 1981) η απομορφίνη σε ένα αριθμό πειραματοζώων προκαλεί ομόπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές, χωρίς να έχει εξηγηθεί το φαινόμενο επαρκώς.

Η χορήγηση αλοπεριδόλης, ενός αποκλειστού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, προκάλεσε σε όλα τα ζώα συμπεριφορά αντίπλευρων περιστροφών προς τη βλάβη, αποτέλεσμα αντίθετο με αυτό της αμφεταμίνης και που συμφωνεί με τις μέχρι σήμερα μελέτες (Kanner, Meltzer και Davis, 1975· Parasporoulos et al, 1982).

Όταν χορηγήθηκαν οι συνδυασμοί της αμφεταμίνης, της απομορφίνης και της αλοπεριδόλης με την κεταμίνη αντίστοιχα, τα ζώα επηρεάστηκαν αυξάνοντας του ρυθμούς περιστροφών, για όσο διάστημα διάρκεσε η φαρμακολογική δράση της κεταμίνης. Με τη χορήγηση της κεταμίνης δεν άλλαξε η φορά της περιστροφής των πειραματοζώων που είχε προκαθοριστεί από την ουσία που είχε χορηγηθεί προηγούμενα. Επομένως φαίνεται ότι η κεταμίνη ενισχύει τη δράση των ντοπαμινεργικών ουσιών, τόσο αυτών που δρουν μέσω απελευθέρωσης ντοπαμίνης, όσο και αυτών που δρουν απ'ευθείας σε μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η υπόθεση που αναφέρθηκε παραπάνω ότι η κεταμίνη δρα μέσω προσυναπτικής απελευθέρωσης ντοπαμίνης, θα μπορούσε να εξηγήσει την ενίσχυση της δράσης της αμφεταμίνης, όχι όμως και της απομορφίνης. Μία άλλη υπόθεση που θα μπορούσε να εξηγήσει το φαινόμενο αυτό, είναι ότι η κεταμίνη δρα με κάποιο τρόπο ενισχύοντας τη μετασυναπτική ντοπαμινεργική δραστηριότητα, ενδεχόμενα σαν νευροτροποποιητής (neuromodulator). Με αυτή την υπόθεση θα μπορούσε να εξηγηθεί τόσο η δράση της κεταμίνης όταν χορηγείται μόνη, (γιατί στην περίπτωση αυτή θα ενίσχυε τη δράση της ντοπαμίνης που εκκρίνεται φυσιολογικά στον ανέπαφο κερκοφόρο), όσο και την ενίσχυση της δράσης της αμφεταμίνης και της απομορφίνης.

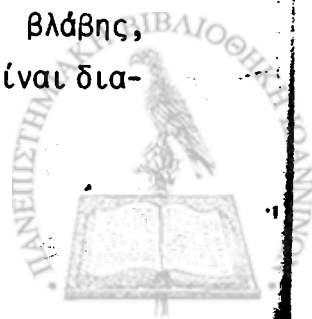
Το φαινόμενο της ενίσχυσης της δράσης της αλοπεριδόλης στην περιστροφή, το οποίο ήταν εντυπωσιακό, δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί, όταν μάλιστα δεν είναι αρκετά γνωστός ο μηχανισμός της περιστροφής μετά από τη χορήγηση αλοπεριδόλης. Επειδή οι μηχανισμοί που προκαλούν την περιστροφή μετά τη χορήγηση της αλοπεριδόλης δεν πρέπει να είναι ντοπαμινεργικοί, θα πρέπει να υποθέσει κανείς ότι η κεταμίνη



δρα ενισχύοντας και άλλους μηχανισμούς εκτός από τους ντοπαμινεργικούς. Μία άλλη υπόθεση θα ήταν ότι το φαινόμενο αυτό της ενίσχυσης του αριθμού των περιστροφών, οφείλεται σε μία γενική διεγερτική δράση της κεταμίνης στο ΚΝΣ, που ανταγωνίζεται τη γενική κατασταλτική επίδραση της αλοπεριδόλης στην κινητικότητα.

Η χορήγηση ατροπίνης δεν συνοδεύτηκε από συμπεριφορά περιστροφής, ούτε φάνηκε να επηρεάζει τα ζώα προκαλώντας στερεοτυπίες ή ανόρθωση των τριχών όπως η κεταμίνη, η αμφεταμίνη και η απομορφίνη. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις των Finnegan, Kanner και Meltzer (1976), καθώς και των Fessler και συν. (1979), που δοκίμασαν αντιχολινεργικά φάρμακα μετά από ετερόπλευρη βλάβη της μέλαινας ουσίας και παρατήρησαν ότι προκαλούνται περιστροφές. Για την εξήγηση της αντίθεσης των αποτελεσμάτων μετά τη χορήγηση ατροπίνης, θεωρούμε ότι πρέπει να λάβουμε υπ' όψη το διαφορετικό σημείο της βλάβης του μελαινораβδωτού που έγινε στην παρούσα μελέτη.

Η χορήγηση κεταμίνης μετά την ατροπίνη, επίσης δεν προκάλεσε στα ζώα καμιά συμπεριφορά περιστροφής, αντίθετα με το εντυπωσιακό αποτέλεσμα των περιστροφών μετά από χορήγηση της κεταμίνης μόνης. Σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα οι Finnegan, Kanner και Meltzer (1976) βρήκαν ότι τα αντιχολινεργικά φάρμακα ενισχύουν την περιστροφή που προκαλείται μετά από χορήγηση φαινυλκυκλιδίνης σε ζώα με ηλεκτρολυτική βλάβη της μέλαινας ουσίας. Ο ανταγωνισμός από την ατροπίνη της δράσης της κεταμίνης που διαπιστώσαμε, θα μπορούσε να εξηγηθεί ως εξής. Σύμφωνα με τον Pycock (1980), ο χολινεργικός ενδονευρώνας στον κερκοφόρο πυρήνα βρίσκεται ενδιάμεσα στο ντοπαμινεργικό νευρώνα και στον GABAεργικό. Έτσι, η καταστροφή του ενός κερκοφόρου πυρήνα και ο αποκλεισμός του άθικτου μελαινораβδωτού συστήματος με την ατροπίνη, δεν επιτρέπει τη δράση της ντοπαμίνης που ελκύεται μετά τη χορήγηση της κεταμίνης, και εφ' όσον δεχτούμε ότι η ντοπαμίνη έχει διεγερτική ενέργεια στους χολινεργικούς νευρώνες. Η διαφορά των δικών μας αποτελεσμάτων με αυτή των Finnegan, Kanner και Meltzer (1976), θα μπορούσε να εξηγηθεί πάλι είτε με τη διαφορά στη θέση της βλάβης, είτε με την υπόθεση ότι η μηχανισμός δράσης της κεταμίνης είναι δια-



φορετικός από αυτόν της φαινυλκυκλιδίνης.

Αν και ορισμένα σημεία της συζήτησης παραμένουν ακόμη υποθετικά, θα μπορούσαμε ωστόσο, με βάση το πειραματικό μοντέλο και τα ευρήματα αυτής της εργασίας, να καταλήξουμε στα εξής συμπεράσματα:

α) Η κεταμίνη προκαλεί περιστροφή ομόπλευρα προς τη βλάβη, μέσω ενεργοποίησης των ντοπαμινεργικών μηχανισμών του άθικτου μελανοραβδωτού συστήματος.

β) Η κεταμίνη ενισχύει τη συμπεριφορά περιστροφής που προκαλείται από την αμφetaμίνη, την απομορφίνη και την αλοπεριδόλη, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης των τριών αυτών φαρμάκων είναι διαφορετικός.

γ) Η ατροπίνη καταργεί την περιστροφή που προκαλείται από την κεταμίνη.

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής ακόμα, δείχνουν ότι το μοντέλο της καταστροφής του κερκοφόρου πυρήνα με καϊνικό οξύ, που μέχρι σήμερα έχει χρησιμοποιηθεί σαν μοντέλο για τη χορεία του Huntington (McGeer και McGeer, 1976· Mason και Fibiger, 1978· Coyle και Schwarcz, 1976), θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και για τη διευκρίνιση των ντοπαμινεργικών και χολινεργικών μηχανισμών του κερκοφόρου πυρήνα από βιοχημική, νευροφυσιολογική και συμπεριφεριολογική άποψη. Η δράση της απομορφίνης που δεν μπορεί να ερμηνευτεί με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, καθώς και οι διαφορές ανάμεσα στην κεταμίνη και τη φαινυλκυκλιδίνη, που είναι χημικά συγγενείς ουσίες τουλάχιστον ως προς τους χολινεργικούς μηχανισμούς, δείχνουν ότι το μοντέλο αυτό θα μπορούσε να αξιοποιηθεί και για φαρμακολογικές έρευνες που δεν περιορίζονται στη χορεία του Huntington.



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η επίδραση της κεταμίνης στο μελαινοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας το μοντέλο της συμπεριφοράς περιστροφής.

Σε 11 λευκούς άρρενες επίμυες του γένους Wistar προκλήθηκε ετερόπλευρη καταστροφή του κερκοφόρου πυρήνα με τοπική έγχυση καϊνικού οξέος με τη χρήση στερεοταξικής συσκευής. Μετά τη στερεοταξική επέμβαση τα ζώα παρουσίασαν ασυμμετρία στη στάση και τη θέση του σώματος, καθώς και αυτόματες περιστροφές, φαινόμενα που διάρκεσαν περίπου 7 ημέρες.

Μετά παρέλευση 20 ημερών από τη χειρουργική επέμβαση χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά με τη σειρά οι ακόλουθες ουσίες, ανά δύο ημέρες:

- Υδροχλωρική κεταμίνη (20 mg/kg)
- Θειϊκή αμφεταμίνη (2 mg/kg)
- Υδροχλωρική απομορφίνη (0,5 mg/kg)
- Αλοπεριδόλη (0,5 mg/kg)
- Ατροπίνη (1 mg/kg)
- Αμφεταμίνη+κεταμίνη
- Απομορφίνη+ κεταμίνη
- Αλοπεριδόλη+κεταμίνη
- Ατροπίνη+κεταμίνη

Τα ζώα παρουσίασαν ομόπλευρες προς τη βλάβη περιστροφές μετά τη χορήγηση κεταμίνης, αμφεταμίνης και του συνδυασμού τους, ενώ αντίπλευρες μετά τη χορήγηση απομορφίνης, αλοπεριδόλης και του συνδυασμού τους με κεταμίνη αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση ατροπίνης ή του συνδυασμού ατροπίνης και κεταμίνης, τα ζώα δεν παρουσίασαν συμπεριφορά περιστροφής.



Από τα αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι η κεταμίνη ενισχύει τη δράση των ντοπαμινεργικών μηχανισμών στο μελαινοραβδωτό σύστημα ενώ συζητείται ξεχωριστά η δράση των διαφόρων ουσιών που χορηγήθηκαν και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα που μελετήθηκε.



From Department of experimental Pharmacology, Medical School, University of Athens and Department of Pharmacology, Medical school, University of Ioannina

THE EFFECT OF KETAMIN IN NIGROSTRIATAL DOPAMINERGIC SYSTEM OF THE BRAIN

by
Anthony S. Kyritsis

S U M M A R Y

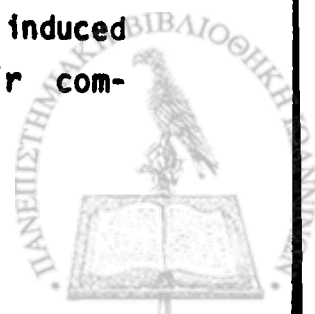
The effect of ketamin in the nigrostriatal dopaminergic system of the brain was studied by using the model of turning behavior.

The nucleus caudatus of 11 male WISTAR rats was unilaterally lesioned by stereotaxic injection of kainic acid. After operation, the rats showed portural asymmetry, as well as ipsiversive turning activity which lasted for about 7 days.

After the 20th postoperative day the rats were injected I.P. every two days one of the following drugs that affect the dopaminergic trasmission.

- Ketamine (20 mg/kg)
- Amphetamine (2 mg/kg)
- Apomorphine (0,5 mg/kg)
- Haloperidol (0,5 mg/kg)
- Atropine (1 mg/kg)
- Amphetamine+ketamine
- Apomorphine+ketamine
- Haloperidol+ketamine
- Atropine+ketamine

Ketamine and amphetamine, as well as their combination, induced ipsiversive turning, while apomorphine, haloperidol and their com-



bination with ketamine respectively induced contraversive turning. Atropine or atropine+ketamine induced no turning behavior to the animals.

From the results we conclude that ketamine enhances the action of the dopaminergic mechanisms in the nigrostriatal system. The action of the other drugs that were tested, as well as the mode of their action in the studied dopaminergic system, is discussed.



B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

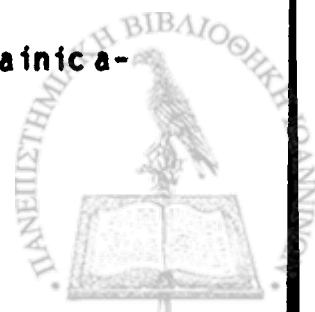
- Albin, M., Dresner, J., Paolino, A., Sweet, R., Virtue, M.D., Miller, G.: Long term personality evaluation in patients subjected to ketamine hydrochloride and other anesthetic agents. Pharmacology: Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists: Annual Meeting 1970, 166-7.
- Andén, N.E., Carlsson, A., Dalhström, A., Fuxe, K., Hillarp, N.A., Larsson, K.: Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. Life sci. 1964, 3:523-30.
- Andén, N.E., Dalhström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L., Ungerstedt, U.: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiol. Scand. 1966a. 67 : 313-26.
- Andén, N.E., Dalhström, A., Fuxe, K., Larsson, K.: Functional role of the nigro-neostriatal dopamine neurons. Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbn) 1966b. 24:263-74.
- Andén, N.E., Rubenson, A., Fuxe, K., Hökfelt, T.: Evidence of dopamine receptor stimulation by apomorphine. J. Pharm. Pharmacol. 1967. 19:627-9.
- Andrews, P.R., Johnston, G.A.R.: GABA agonists and antagonists. Biochem. Pharmacol. 1979, 28:2697-702.
- Barber, D.L., Blackburn, T.P., Greenwood D.T. An automatic apparatus for recording rotational behavior in rats with brain lesions. Physiol. Behav. 1973. 11:117-20.
- Barger, G., Dale, H.H.: Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J. Physiol. 1910. 41:19-59.
- Bartholini, G., DaPrada, M., Pletscher, A.: Decrease of cerebral 5-Hydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral



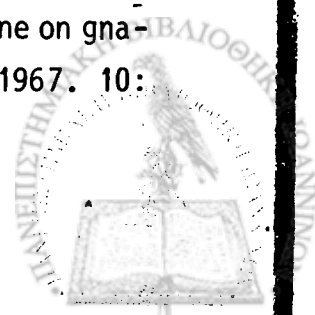
- decarboxylase. J. Pharm. Pharmacol. 1968. 20:228.
- Bertler, A.: Occurrence and localisation of catecholamines in the human brain. Acta Physiol. Scand. 1961. 51:97.
- Bjarnsen, W., Corssen, G.: CI-581: A new non-barbiturate short acting anesthetic for surgery in burns. Michigan Medicine. 1967. 66:177.
- Blaschko, H.: The specific action of L-dopa decarboxylase. J. Physiol. 1939. 96:13-4.
- Bloom, F.E.: The role of cyclic nucleotides in central synaptic function. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1975. 74:1-103.
- Bloom, F.E.: Neurohumoral transmission and the Central Nervous System. In Goodman and Gillman's, "The pharmacological Basis of Therapeutics". Mac-Millan Publishing Co., inc. New York, Sixth Edition. 1980:sec III, 235-54.
- Bovill, J.G., Clarke, R.S.J., Davis, E.A., Dundee, J.W.: Some cardiovascular effects of ketamine. Br. J. Pharmacol. 1971a. 41:411.
- Bovill, J.G., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Pandit, S.K., Moore, J.: Clinical studies of induction agents. XXXVIII: Effect of premedicants and supplements on ketamine anaesthesia. Br. J. Anaesth. 1971b. 43:600-8.
- Breese, G.R.: Chemical and immunochemical lesions by specific neurotoxic substances and antisera. In Iversen L.L., Iversen S.D., Snyder S.H. (eds), "Handbook of Neuropharmacology". Plenum Press. New York. 1975. 1:137-89.
- Brown, T.C.K., Cole, W.H.J., Murray, G.H.: Ketamine: a new anaesthetic agent. Australian and New Zealand Journal of Surgery. 1970. 39:305-10.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., Waldeck, B.: On the presence of 3-hydroxytyramine in the brain. Science. 1958. 127:471.
- Carlsson, A.: Brain monoamines in basal ganglia disease. In Yahr, M. (eds), "Current concepts in the treatment of parkinsonism". Raven Press, New York. 1973. pp. 133.



- Carlsson, A.: Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In Ussin E. and Bunney W.E. (eds), "Pre- and Postsynaptic receptors". Marcel Dekker, New York. 1975, pp. 49-63.
- Chen, G.: Evaluation of phencyclidine-type cataleptic activity. Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. 1965. 157:193-201.
- Chen, G.: Pharmacology of ketamine. Anaesthetist. 1969. 18:24.
- Colpaert, F.C., Van Bever, W.F.M., Leysen, J.E.M.F.: Apomorphine: chemistry, pharmacology, biochemistry. Internat. Rev. Neurobiol. 1977. 19:225-68.
- Cools, A.R., Van Rossum, J.M.: Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. Psychopharmacologia, 1976. 45:243-8.
- Copper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H.: The biochemical basis of neuropharmacology. 3d edition. Oxford University Press. Oxford and New York. 1978. pp. 186.
- Corssen, G., Domino E.F.: Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. Anesth. Analg. Current Researches. 1966. 45:29.
- Corssen, G., Gutierrez, J., Reves, J.G., Huber, F.C. Jr.: Ketamine in anesthetic management of asthmatic patients. Anesth. Analg. Current Researches. 1972. 51:588-96.
- Corssen, G., Miyasaka, M., Domino, E.F.: Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581: a progress report. Anesth. Analg. Current Researches. 1968. 47:746-59.
- Coyle, J.T., Biziere, K., Schwarcz, R.: Neurotoxicity of excitatory amino acids in the neural retina. In "Kainic acid as a tool in neurobiology", Mc Geer E.G., Olney, J.W., Mc Geer P.L. (eds). Raven Press, N.Y. 1978. pp. 177-88.
- Coyle, J.T., Schwarcz, R.: Lesion of striatal neurones with kainic a-

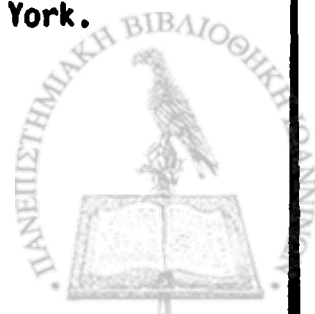


- cid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* (Lond.). 1976. 263:244-6.
- Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H.: Biochemical action of neuroleptic drugs: Focus on the dopamine receptor. In Iversen L.L., Iversen, S.D., Snyder, S.H. (eds): "Handbook of Psychopharmacology". Plenum Press, New York. 1978. Vol 10: 37-84.
- Dalhström, A., Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. 1. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. Scand. Suppl.* 232. 1964. 62: 1-55.
- De Groot, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinations. 4th printing. North-Holland Publishing Co. Amsterdam. 1972.
- Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Morelli, M., Mulas, M.L., Gessa, G.L.: Substantia nigra as an output station for striatal dopaminergic responses: Role of GABA-mediated inhibition of pars reticulata neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1979. 306:153-9.
- Dill, W.A., Chucot, L., Chang, T., Glazko, A.J.: Determination of ketamine in blood plasma. *Anesthesiology.* 1971. 34: 73-6.
- Domino, E.F., Chodoff, P., Corssen, G.: Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1965. 6:279-90.
- Dowdy, E.G., Kaya, K.: Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology.* 1968. 29:931.
- Dundee, J.W., Wyant, G.M.: Dissociative anaesthesia. In "Intravenous Anaesthesia", Churchill Livingstone. Edinburgh and London, 1st ed. 1974. 11:219-41.
- El Hawary, M.B., Mossad, B., Abd El-Wahed, S., Tolba, H.M.: Effect of ketamine hydrochloride on the tracheobronchial tree. *Middle East Journal of Anaesthesia.* 1972. 3:445-50.
- Ernst, A.M.: Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia.* 1967. 10:

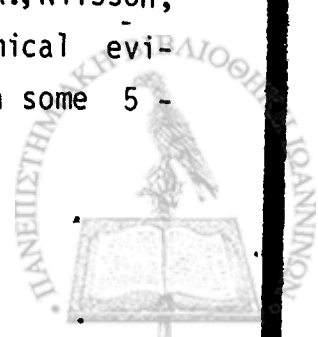


316-23.

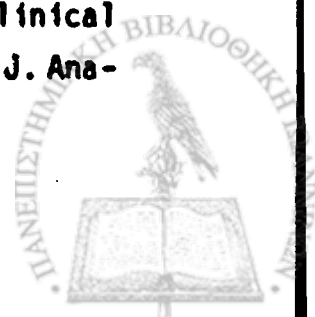
- Falk, B., Hillarp, N.A., Thieme, G., Torp, A.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.* 1962. 10:348-54.
- Ferrier, D.: Experimental researches in cerebral physiology and pathology. In Crichton Browne, J. (ed), "West Riding Lymatic Asylum Medical Reports". 1873. 3:30-96.
- Fessler, R.G., Stugeron, R.D., Meltzer, H.Y.: Phencyclidine-induced ipsilateral rotation in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Life Sciences.* 1979. 24:1281-8.
- Finnegan, K.T., Kanner, M.I., Meltzer, H.Y.: Phencyclidine - induced rotation behavior in rats with nigrostriatal lesions and its modulation by dopaminergic and cholinergic agents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 1976. 5: 651 - 60.
- Florey, E.: Neurotransmitters and modulators in the animal. Kingdom. *Fed. Proc.* 1967. 26:1164-76.
- Fuxe, K., Hökfelt, T.: Histochemical fluorescence of changes in central monoamine neurons provoked by drugs acting on the CNS. *Triangle.* 1971. 10:73:84.
- Fuxe, K., Ungerstedt, U.: Histochemical, biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic amphetamine administration. In Costa E., Garattini, S. (eds). "Amphetamines and Related Compounds". Raven Press, New York, 1970. 257-88.
- Glazko, A.J., Dill, W.A., Fransway, R.L.: Determination of diphenhydramine blood levels using a new fluorescent dye - salt procedure generally applicable to basic organic compounds. *Federation Proceedings.* 1962. 21:269.
- Langgard, P.: Cyclic Nucleotides, Phosphorylated Proteins, and Neuronal Function: Distinguished Lecture Series of the Society of General Physiologists. Raven Press, New York. 1978. 1.



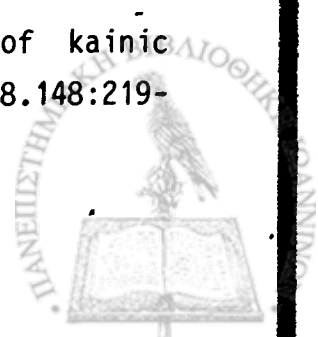
- Glick, S.D., Jessuri, T.P., Zimmerberg, B.: Behavioral and neuropharmacological correlates of nigrostriatal asymmetry, in rats. In "Laterization in the Nervous System", (eds). S. Harnad. New York, Academic Press. 1977. 213-49.
- Gold, R.M.: Anodal electrolytic brain lesions: How current and electrode metal influence lesion size and hyperphagiosity. *Physiol Behav.* 1975. 14:624-32.
- Goldberg, A.H., Keane, P.W., Phear, W.P.C.: Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1970. 175:388-94.
- Guillemin, R.: Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron. *Science.* 1978. 202:390-402.
- Hanson, L.C.F.: Evidence that the central action of (+)-amphetamine, is mediated via catecholamines. *Psychopharmacologia.* 1967. 10:289.
- Heikkila, R., Cohen, G.: Inhibition of biogenic amine uptake by hydrogen peroxidase: A mechanism for toxic effects of 6-hydroxydopamine. *Science.* 1971. 1257-8.
- Herdon, R.M., Coyle, J.T.: Glutaminergic innervation, kainic acid and selective vulnerability in the cerebellum. In "Kainic acid as a tool in neurobiology", McGeer, E.G., Olney, J. W., McGeer, P.L., (eds). Raven Press, N.Y. 1978. pp. 189-200.
- Herkenham, M.: The afferent and efferent connections of the ventromedial thalamic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1979, 183:487-517.
- Hökfelt, T., Fuxe, K., Johansson, O., Ljungdahl, A.: Pharmacohistochemical evidence of the existence of dopamine nerve terminals in the limbic cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 1974. 25:108-12.
- Hökfelt, T., Ljungdahl, A., Steinbusch, H., Verhofstad, A., Nilsson, G., Pernow, B., Goldstein, M.: Immunohistochemical evidence of substance P-like immunoreactivity in some 5 -



- hydroxytryptamine-containing neurons in the central nervous system. *Neuroscience*. 1978. 3:517- 38.
- Hopkins, D.A., Niessen, L.W.: Substantia nigra projections to the reticular formation, superior colliculus and central gray in the rat, the cat and the monkey. *Neurosci. Lett.* 1976. 2:253-9.
- Il'Yuchenok, R.Yu.: Pharmacology of behavior and memory. Hemisphere Publishing Co., Washington and London. 1976.
- Iversen, L.L.: Biochemical psychopharmacology of GABA. In Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K.F. (eds). "Psychopharmacology: A generation of Progress". Raven Press. New York. 1978. 25-38.
- Iversen, S.D., Iversen, L.L.: Behavioral pharmacology. Oxford University press, New York and Oxford. 1975.
- Iversen, L.L., Nicoll, R.A., Vale, W.W.: Neurobiology of peptides. *Neurosci. Res. Program Bull.* 1978. 16:214-70.
- Janis, K.M., Wright, W.: Failure to produce analgesia with ketamine in two patients with cortical disease. *Anesthesiology* . 1972. 36:405-6.
- Johnston, G., Sachs, C.: Effects of 6-hydroxydopamine on the uptake and storage of noradrenaline in sympathetic adrenergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 1970. 9:141-55.
- Kalant, O.J.: The Amphetamines. University of Toronto Press, Toronto. 1966.
- Kanner, M., Meltzer, H.Y., Davis, J.M.: *Neuroscience Abstracts*. 1. 1976. 5:651-60.
- Kari, H.P., Davidson, P.P., Kohl, H.H., Kochher, M.M.: Effects of ketamine on brain monoamine levels in rats. *Res. commun. Chem. Pathol. Pharmac.* 1978. 20:475-88.
- Kebabian, J.W.: Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sci.* 1978. 23:479-84.
- Knox, J.W.D., Bovill, J.G., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W.: Clinical studies of induction agents. XXXVI: ketamine. *Br. J. Ana-*



- esthesia, 1970. 42:875-85.
- Krogsgaard, L.P., Johnston, G.A.R., Lodge, D., Curtis, D.R.: A new class of GABA agonists. *Nature*. 1977. 268:53-5.
- Mannich, C., Jacobsohn, W.: Uber Oxyphenyl-alkylamine und Dioxyphenylalkylamine. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1910. 43: 189 - 97.
- Mason, S.T., Fibiger, H.C.: Kainic acid lesions of the striatum: Behavioral sequelae similar to Huntington's chorea. *Brain Research*. 1978. 155:313-29.
- McCarthy, D.A., Chen, G., Kaump, D.H., Ensor, C.: General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(0-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *Journal of New Drugs*. 1965. 5:21-33.
- McGeer, E.G., McGeer, P.L.: Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injection of glutamic and kainic acids. *Nature*. 1976. 263:517-9.
- McGeer, E.G., McGeer, P.L.: Some factors influencing the neurotoxicity of intrastriatal injections of kainic acid. *Neurochem. Res.* 1978. 3:501-17.
- McGeer, E.G., McGeer, P.L., Singh, K.: Kainate induced degeneration of neostriatal neurons: dependency upon corticostriatal tract. *Brain Res.* 1978. 139:381-3.
- McGoodall, C.: Dihydroxyphenylalanin and hydroxytyramine in mammalian suprarenals. *Acta chem. Scand.* 1950. 4:550.
- McGoodall, C.: Dihydroxyphenylalanin in mammalian heart. *Nature*. 1950. 166:738.
- McNeil, D., Gower, M., Szymanska, I.: Response of dopamine neurons in substantia nigra to muscimol. *Brain Res.* 1978. 401-3.
- Meibach, R.C., Katzman, R.: Catecholaminergic innervation of the subthalamic nucleus: evidence for a rostral continuation of the A₉ (substantia nigra) dopaminergic cell group. *Brain Res.* 1979. 173:364-8.
- Meibach, R.C., Brown, L., Brooks, F.H.: Histofluorescence of kainic acid-induced striatal lesions. *Brain Res.* 1978. 148:219-23.



- Montagu, K.A.: Catechol compounds in the rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, 1957. 180:244.
- Moore, R.Y.: Surgical and chemical lesion techniques. In Iversen L.L. Iversen S.D., Synder, S.H. (eds). "Handbook of psychopharmacology". Plenum Press, New York. 1978:9:1-39.
- Moore, R.Y., Bloom, F.E.: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annu. Rev. Neurosci.* 1978. 1:129-69.
- Mulas, A., Longoni, R., Spina, L., Del Fiasco, M., DiChiara, G.: Ipsiversive turning after discrete unilateral lesions of the dorsal mesencephalic reticular formation by kainic acid. *Brain Res.* 1981. 208:468-72.
- Myslobodsky, M.S., Ackerman, R.F., Golovchinsky, V., Engel, J.R.: Ketamine-induced rotation: Interaction with GABA-transaminase inhibitors and picrotoxin. *Pharmac. Biochem. Behav.* 1979:11:483-6.
- Nadler, J.V., Perry, B.W., Cotman, C.W.: Preferential vulnerability of hippocampus to intraventricular kainic acid. In "Kainic acid as a tool in neurobiology", McGeer, E.G., Olney, J.W., McGeer P.L. (eds). Raven Press, NY. 1978. pp. 219-38.
- Nagy, J.I., Carter, D.A., Fibiger, H.C.: Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: the GABA connection. *Brain Res.* 1978. 158:15-29.
- Nakamura, S., Engel, J., Goldstein, M.: Blockage of lergotrile or apomorphine induced turning behavior by haloperidol and clozapine. *Comm. Psychopharmacol.* 1978. 2:185-90.
- Nauta, W.J.H., Mehler, W.R.: Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res.* 1966. 1:3-42.
- Olianas, M.C., De Montis, G.M., Concu, A.: Intranigral kainic acid: evidence for nigral non-dopaminergic neurons controlling posture and behavior in a manner opposite to the dopaminergic ones; *Eur. J. Pharmacol.* 1978a. 49:223-32.



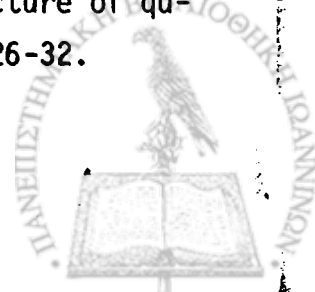
- Olianas, M.C., De Montis, G., Mulas, G., Tagliamonte, A.:The striatal dopaminergic functions is mediated by inhibition of a nigral, non-dopaminergic neuronal system via a strio-nigral GABAergic pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 1978b. 49: 233-41.
- Olney, W.J., De Cubareff, T.:Extreme sensitivity of olfactory cortical neurons to kainic acid toxicity. In "Kainic acid, as a tool in neurobiology", Mc Geer, E.G., Olney, J.W., McGeer, P.L., (eds). Raven Press, NY. 1978. pp. 201-18.
- Olpe, H.R., Koella, W.P.:The action of muscimol on neurons of the substantia nigra on the rat. *Experientia.* 1978. 34:235.
- Olpe, H.R., Schellenberg, H., Koella, W.P.:Rotational behavior induced in rats by intranigral application of GABA related drugs and GABA antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1977. 45:291-4.
- Owen, R.T.:Intrastriatal kainic acid: a possible model for antidykinetic-antichoreic agents? *Meth and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 1980. 2:133-7.
- Papadopoulos, G., Huston, J.P.:Contralateral turning after intranigral kainic acid is independent of the telencephalon, including the striatum. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1978. 4: 430.
- Papadopoulos, G., Huston, J.P.:Removal of the telencephalon spares turning induced by injection of GABA agonists into the substantia nigra. *Behav. Brain Res.* 1980. 1:25-38.
- Papadopoulos, G., Falaras, V., Kafetzopoulos, E., Zis, V.P.: Haloperidol-induced circling in rats with cerebral lesions. *Neurosci. Letters. Suppl.* 10. 1982. S-366.
- Puech, A.J., Simson, P., Chermat, R., Boissier, J.R.:Profil neuro-psychopharmacologique de l'apomorphine. *J. Pharmacol.* (Paris). 1974. 2:241-54.
- Pycock, C.J.:Turning behavior in animals. *Neuroscience*, 1980.5:461-514.
- Pycock, C.J., Tarsy, D., Marsden, C.D.:Inhibition of circling beha-



- vior by neuroleptic drugs in mice with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the striatum. *Psychopharmacologia (Ber)* 1975. 45:211-9.
- Rand, M.J., Trinker, F.R.: Pharmacological agents affecting the release and activity of catecholamines. *Br. J. Anaesth.* 1966. 38:666-89.
- Randrup, A., Munkvad, I.: Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response. *Nature.* 1966. 211:540-1.
- Randrup, A., Munkvad, I.: Biochemical, anatomical and psychological, investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines. In Costa, E., Garattini, S. (eds). "Amphetamines and related compounds". Raven Press. New York 1970. 695-713.
- Rowland, V.: Stereotaxic techniques and the production of lesions. In Martini, L., Ganong, W.F. (eds). "Neuroendocrinology". Academic Press, New York. 1966. 1:107-32.
- Sadove, M.S., Shulman, M., Hatano, S., Fevold, N.: Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth. Analg. Current Researches.* 1971. 50:452-7.
- Saner, A., Thoenen, H.: Model experiments on the molecular mechanism of action of 6-hydroxydopamine. *Molec. Pharmacol.* 1971. 7:147-54.
- Sari, A., Okuda, Y., Takeshita, H.: The effect of ketamine on cerebrospinal fluid therapy. *Anesth. Analg. Current Researches.* 1972. 51:560-5.
- Scharrer, B.: Neurohumors and neurohormones: definition and terminology. *J. Neurosci. Relat.* 1969. suppl.9:1-20.
- Schwarcz, R., Coyle, J.T.: Neurochemical sequelae of kainate injections in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sci.* 1977. 20:431-6.
- Scheel-Krügler, J., Arnt, J., Magelund, G.: Behavioural stimulation, induced by muscimol and other GABA agonists injected into the substantia nigra. *Neurosci. Lett.* 1977. 4: 351 - 6.



- Schümann, H.J.: Nachweis von Oxytyramine (Dopamine) in sympathischen nerven und ganglien. Arch. Pharmacol. Exp. Pathol. 1956. 277:566-73.
- Senault, B.: Syndrome agressif induit par l'apomorphine chez le rat. J. Physiol. (Paris). 1968, suppl. 2. 60:543-4.
- Senault, B.: Comportement agressivité intraspécifique induit par l'apomorphine chez le rat. Psychopharmacologia (Berl.) 1970. 18:271-87.
- Somogyi, P., Smith, A.D.: Projection of neostriatal spiny neurons to the substantia nigra. Application of a combined Golgi-staining and horse-radish peroxidase transport procedure at both light and electron microscopic levels. Brain Res. 1979. 178:3-15.
- Spoerel, W.E., Kandel, P.F.: CI-581 in anaesthesia for tonsillectomy in children. Canadian Anaesthetist's Society Journal. 1971. 17:37-51.
- Strömbom, U.: Qualitative aspects on motility changes in mice induced by low doses of apomorphine and clonidine. J. Neural Transmission. 1979. 45:129-37.
- Swanson, L.: Immunohistochemical evidence for a neurophysin-containing autonomic pathway arising in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Brain Res. 1977. 128: 346-51.
- Szentagothai, J., Arbib, M.A.: Conceptual models of neural organization. Neurosci. Res. Program. Bull. 1974. 12:310-510.
- Takemoto, T., Draigo, K.: Constituents of chondria armata and their pharmacological effects. Arch. Pharmacol. 1960. 293:627-33.
- Takemoto, T., Takagi, T., Nakajima, T., Koike, K.: Studies on the constituents of quisqualis fructus. I. On the amino acids. Yakagaku Zasshi. 1975a. 95:176-9.
- Takemoto, T., Nakajima, T., Arihara, S., Koike, K.: Studies on the constituents of quisqualis fructus. II. Structure of quisqualic acid. Yakagaku Zasshi. 1975b. 95:326-32.



- Takemoto, T., Koike, K., Nakajima, T., Arihara, S.: Studies on the constituents of *quisqualis fructus*. III. Synthesis of quisqualic acid and related compounds. *Yakagaku Zasshi*. 1975c. 95:448-52.
- Taylor, P.A., Towey, R.M.: Depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia. *Br. J. Med.* 1971. 2:688-9.
- Taylor, P.A., Towey, R.M., Rappaport, A.S.: Further work on the depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia using a standard challenge technique. *Br. J. Anaesth.* 1972. 44:1163-8.
- Trulson, M.E., Stark, A.D., Jacobs, B.L.: Comparative effects of hallucinogenic drugs on rotational behavior in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur. J. Pharmacol.* 1977. 44:113-9.
- Tweed, W.A., Minuck, M., Mymin, D.: Circulatory response to ketamine anesthesia. *Anesthesiology*. 1972. 37:613-9.
- Ungerstedt, U.: 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 1968. 5:107-10.
- Ungerstedt, U.: Striatal dopamine release after amphetamine on nerve degeneration revealed by rotational behavior. *Acta physiol. Scan.* 1971b, suppl. 367:49-68.
- Unni, V.K.N., Bovill, J.G.: Forearm blood flow during ketamine anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1972. 44:698-703.
- Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mari, M., Latargue, R.T., Vogel, J.H.K., Metcalf, D.R.: An anesthetic agent: 2-orthochlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *Anesthesiology* 1967. 28:823-33.
- Waszczak, B.L., Eng, N., Walters, J.R.: Effects of muscimol and picrotoxin on single unit activity of substantia nigra neurons. *Brain Res.* 1980. 188:185-97.
- Weil-Malherbe, H., Bone, A.D.: Intracellular distribution of catecholamines in the brain. *Nature*. 1957. 180:1050.
- Winters, W.D.: Epilepsy on anesthesia with ketamine. *Anesthesiology*. 1972. 36:309-12.



- worms, P., Depoortere, H., Lloyd, K.G.: Neuropharmacological spectrum of muscimol. Life Sci. 1979. 25:607-14.
- Yehuda, S., Wurtman, R.J.: Release of brain dopamine as a probable mechanism for the hypothermic effects of d-amphetamine. Nature. 1972. 240:477-8.
- York, D.H., Faber, J.E.: An electrophysiological study of nigro-tectal relationships: a possible role in turning behaviour. Brain Res. 1977. 130:383-86.
- Τριχόπουλος, Δ.: Ιατρική στατιστική. Αρχαί και βασικά μέθοδοι βιοιατρικής στατιστικής. Παρισιάνος ΓΚ. Αθήνα, 1975.
- Φαλάρας, Β.: Συμπεριφορά περιστροφής και βασικά γάγγλια. Διδακτορική διατριβή. Αθήνα, 1981.





UNIVERSITY STUDIO PRESS

Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων & Περιοδικών

Καν. Μελενίκου 13/13 τηλ. 209637 & 209837 Θεσσαλονίκη



MEMORANDUM FOR THE ATTORNEY GENERAL
SUBJECT: [Illegible]

U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE
OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL
WASHINGTON, D.C.