

Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Wydział Lekarski.  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK, Marian WIELOSZ

### Wpływ atropiny na ośrodkowe działanie noradrenaliny u szczurów

Центральное действие норадrenalина у крыс, подвергнутых действию атропина

Central Action of Noradrenaline in Rats Pretreated with Atropine

Badania przeprowadzone w naszym zakładzie (10, 11, 16, 17), a także dane z piśmiennictwa (8, 12, 13) wykazały, że zarówno agoniści, jak i antagoniści układu cholinergicznego, adrenergicznego czy serotonergicznego wywierają różnymi drogami istotny wpływ na zachowanie się zwierząt. Związki cholinolityczne podane systemowo lub dokomorowo wywierają działanie stymulujące, które jest wynikiem wyłączenia układu cholinergicznego spełniającego rolę hamującą w stosunku do aktywującego systemu adrenergicznego. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy ośrodkowym systemem cholinergicznym i katecholaminergicznym przejawia się bądź w potęgowaniu działania amfetaminy przez związki antycholinergiczne (2, 9), bądź też w antagonizowaniu przez katecholaminy efektów wywołanych przez cholinomimetyki (3). Noradrenalina (NA) podana do komory bocznej mózgu wywiera działanie pobudzające lub hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, co zależy od użytego modelu doświadczalnego (17). Zwiększa ona ruchliwość podstawową szczurów, obniża temperaturę ciała oraz potęguje działanie heksobarbitalu.

Obecne badania (częściowo subsydiowane z funduszy problemu węzłowego PAN 09.4.1.5.) podjęto w celu wykazania, w jakim stopniu zmniejszona aktywność ośrodkowego układu cholinergicznego wpływa na ośrodkowe efekty wywołane noradrenalina.

#### MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach szczepu Wistar, ciężaru 140—200 g. Stosowano następujące związki: chlorowoderek d,l-noradrenaliny (Fluka AG) 10 i 100  $\mu$ g, siarczan atropiny (At) 10 i 100  $\mu$ g, siarczan d,l-amfetaminy (WZF Polfa) i 1 mg/kg, sól sodową heksobarbitalu (VEB Arzneimittelwerk) 70 mg/kg. At i NA podawano w postaci roztworów wodnych w objętości 20  $\mu$ l/szczura do prawej komory bocznej mózgu (ivc). Wstrzyknięcia wykonywano u szczurów nienarkotyzowanych wg metody Hermana (7) stosując współrzędne nakłucia 1,3 mm, bocznie i 1,5 mm do tyłu od punktu bregmy. At podawano 60 min. przed podaniem NA lub rozpuszczalnika. Pozostałe substancje w postaci roztworów wodnych podawano dootrzewnowo (i.p.). Zwierzęta kontrolne otrzymywały odpowiednią drogą rozpuszczalnik. Wykonano następujące badania:

Wpływ na ruchliwość motoryczną badano u pojedynczych szczurów metodą fotokomórkową. Zwierzęta po ivc podaniu At (5, 10 i 100  $\mu$ g/szczura) umieszczano

w klatkach aktograficznych na 1 godz. w celu adaptacji. Następnie wstrzykiwano *ivc* NA (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ) lub rozpuszczalnik i zwierzęta umieszczano ponownie w tych samych klatkach. Pomiaru ruchliwości dokonywano w ciągu 60 min., 10 min. po wstrzyknięciu NA.

Wpływ na aktywność poznawczą oceniano przy pomocy testu wolnego pola. Szczury umieszczano pojedynczo w środku białej kwadratowej płyty 15 min. po *ivc* podaniu NA, (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ), a 90 min. po At (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ) i liczono w ciągu 5 min. liczbę przekroczonych kwadratów (*ambulation*), liczbę wspięć na tylnych łapach (*rearing*), liczbę epizodów mycia się (*grooming*), liczbę wydalonych grudek kału (*defecation*).

Wpływ na temperaturę ciała szczurów normotermicznych badano przy pomocy termometru termistorowego. Temperaturę mierzono w odbyticy dwukrotnie w odstępach 30 min. przed *ivc* podaniem At (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ) oraz po 60 min. od jej podania. Średnią z tego ostatniego pomiaru przyjmowano za temperaturę wyjściową. Bezpośrednio po pomiarze temperatury podawano *ivc* NA (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ). Następnie temperaturę mierzono po 30, 60, 90, 120, 180 i 240 min. w temperaturze otoczenia 21–22°C.

Wpływ na ruchliwość szczurów pobudzonych amfetaminą badano metodą fotokomórkową. NA (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ) podawano *i.v.c.* jednocześnie z *d,l*-amfetaminą (1 mg/kg *i.p.*), 60 min. po podaniu *ivc* At (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ). Ruchliwość mierzono bezpośrednio po podaniu amfetaminy przez 60 min.

Wpływ na działanie heksobarbitalu badano u szczurów, którym podawano *ivc* NA (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ) jednocześnie z heksobarbitem (70 mg/kg *i.p.*) 60 min. po podaniu *ivc* At (10 i 100  $\mu\text{g/szczura}$ ).

## WYNIKI

### Wpływ na ruchliwość motoryczną.

NA w dawce 10  $\mu\text{g}$  nie zmienia aktywności motorycznej szczurów, natomiast w dawce 100  $\mu\text{g}$  zwiększa ją o 52%. At we wszystkich stosowanych dawkach (5, 10 i 100  $\mu\text{g}$ ) zwiększa ruchliwość szczurów od 50 do 112%, przy czym najsilniejsze działanie występuje po dawce 10  $\mu\text{g}$ . At w dawce 10  $\mu\text{g}$  podana 60 min. przed NA w dawce 10 i 100  $\mu\text{g}$ , a także At w dawce 100  $\mu\text{g}$  podana przed NA w dawce 10  $\mu\text{g}$  znacznie zwiększa aktywność motoryczną szczurów zarówno w stosunku do NA, jak i At. Większe dawki At (100  $\mu\text{g}$ ) i NA (100  $\mu\text{g}$ ) podane łącznie nie wywierają tego działania (tab. 1).

### Wpływ na aktywność poznawczą.

NA podana w dawce 100  $\mu\text{g}$  hamuje aktywność poznawczą szczurów w dwu badanych parametrach (*ambulation*, *rearing*), natomiast w dawce 10  $\mu\text{g}$  nie wywiera tego działania. At w dawce 10  $\mu\text{g}$  nie zmienia zachowania się szczurów w teście wolnego pola, a w dawce 100  $\mu\text{g}$  hamuje liczbę wspięć. At w dawce 10  $\mu\text{g}$  podana przez NA w dawce 100  $\mu\text{g}$  nieznacznie zmniejsza hamujący wpływ NA na aktywność poznawczą, natomiast At w dawce 100  $\mu\text{g}$  nasila hamujące działanie NA w dawce 100  $\mu\text{g}$ , które przejawia się zmniejszeniem liczby przekroczonych kwadratów i liczby wspięć (tab. 2).

## Wpływ na temperaturę ciała.

NA w dawce 10  $\mu\text{g}$  nie wpływa na temperaturę ciała, natomiast w dawce 100  $\mu\text{g}$  wywołuje silną hipotermię utrzymującą się przez 3 godziny. Maksymalne spadki temperatury wynoszące 5,6°C występują w 2<sup>1</sup>godz. po podaniu. At w dawce 10  $\mu\text{g}$  nie wpływa na temperaturę ciała jak również nie zmienia hipotermicznego działania NA. Natomiast w dawce 100  $\mu\text{g}$  wywołuje nieznaczny wzrost temperatury ciała (ok. 1,5°C), a podana przed

Tab. 1. Wpływ noradrenaliny (NA) na ruchliwość szczurów poddanych działaniu atropiny (At)

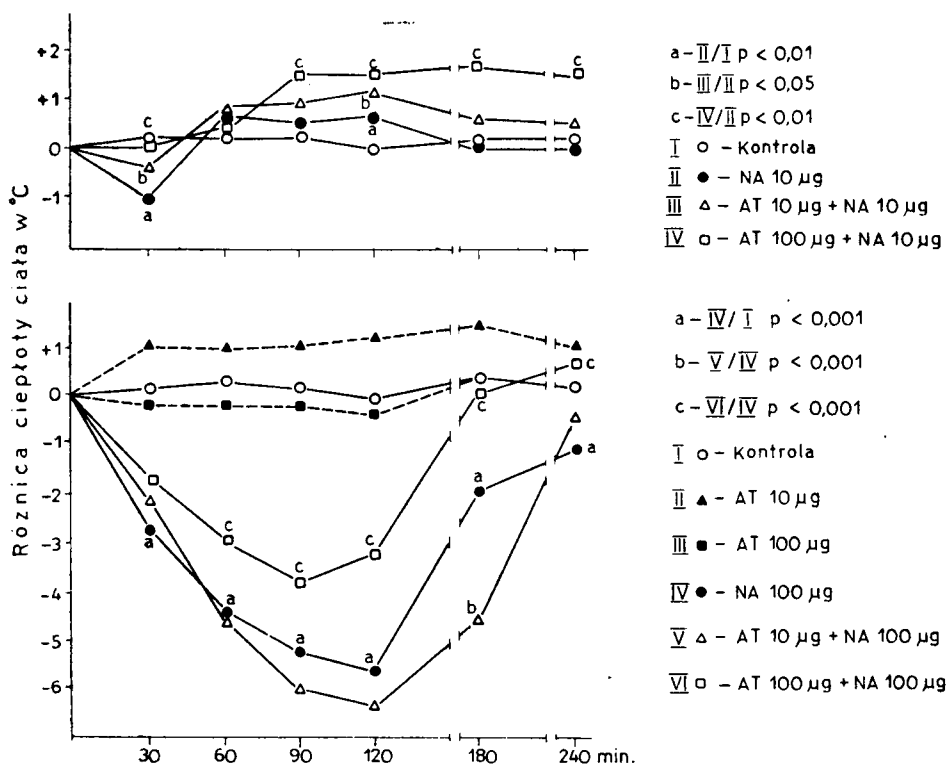
The influence of noradrenaline (NA) on locomotor activity in rats treated with atropine (At)

Grupa	Liczba zwierząt w grupie	Stosowano ivc w $\mu\text{g}/\text{szczura}$		Liczba zarejestrowanych impulsów w ciągu 60 min.	
		At	NA	$\bar{x} \pm \text{S.E.}$	p
I	19	—	—	50 $\pm$ 6,5	—
II	9	5	—	77 $\pm$ 13,3	II/I n.z.
III	9	10	—	106 $\pm$ 20,0	III/I < 0,05
IV	10	100	—	75 $\pm$ 14,0	IV/I n.z.
V	10	—	10	58 $\pm$ 12,9	V/I n.z.
VI	9	—	100	76 $\pm$ 11,6	VI/I < 0,05
VII	10	5	10	89 $\pm$ 18,5	VII/II n.z. VII/V n.z.
VIII	9	5	100	148 $\pm$ 28,9	VIII/II < 0,05 VIII/VI < 0,05
IX	10	10	10	181 $\pm$ 30,7	IX/III < 0,05 IX/V < 0,01
X	10	10	100	213 $\pm$ 40,0	X/III < 0,01 X/VI < 0,001
XI	10	100	10	147 $\pm$ 33,0	XI/IV < 0,05 XI/V < 0,01
XII	10	100	100	105 $\pm$ 18,6	XII/IV n.z. XII/VI n.z.

NA częściowo zapobiega jej hipotermicznemu działaniu. Spadki temperatury są mniejsze o ok. 3°C (ryc. 1).

## Wpływ na ruchliwość szczurów pobudzonych amfetaminą.

At w dawce 10 i 100  $\mu\text{g}$  znacznie nasila pobudzenie motoryczne wywołane amfetaminą. NA w obu stosowanych dawkach nie zmienia pobudzenia amfetaminowego jak również nie wpływa na nasilone przez At w dawce 10  $\mu\text{g}$  pobudzenie amfetaminowe. NA w dawce 10 i 100  $\mu\text{g}$  podana szczurom, które wcześniej otrzymywały At (100  $\mu\text{g}$ ), zapobiega potęgującemu w stosunku do amfetaminy działaniu At (tab. 3).



Ryc. 1. Wpływ noradrenaliny (NA) na ciepłotę ciała szczurów poddanych działaniu atropiny (At)  
The influence of noradrenaline (NA) on the body temperature of rats pretreated with atropine (At)

Wpływ na działanie heksobarbitalu.

NA w dawce 10 i 100 µg przedłuża czas trwania narkozy heksobarbitalowej odpowiednio o 43 i 93%. At w obu stosowanych dawkach nie zmienia czasu trwania narkozy, zaś podana w dawce 100 µg łącznie z NA (10 i 100 µg) powoduje statystycznie istotne skrócenie czasu trwania narkozy heksobarbitalowej (tab. 4).

#### DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na to, że niektóre efekty ośrodkowego działania NA są modyfikowane przez At. NA podana dokomorowo nieznacznie zwiększa ruchliwość podstawową szczurów. At potęguje to działanie. Dane te wykazują, że po wyłączeniu układu cholinergicznego pobudzające działanie NA jest silniejsze. Częściowym po-

Tab. 2. Wpływ noradrenaliny (NA) na zachowanie się szczurów poddanych działaniu atropiny (At) w teście wolnego pola  
The influence of noradrenaline (NA) on the open-field performance in rats treated with atropine (At)

Grupa	Liczba zwierząt w grupie	Stosowano ivo w µg/szczura		Liczba przetoczonych kwadratów	p	Liczba wspanięć	p
		At	NA				
I	8	—	—	42 ± 8,2	—	8,8 ± 1,6	—
II	7	10	—	42 ± 8,5	II/I n.z.	10,0 ± 1,6	II/I n.z.
III	6	100	—	39 ± 3,3	III/I n.z.	3,8 ± 1,1	III/I < 0,05
IV	6	—	10	58 ± 7,5	IV/I n.z.	6,0 ± 1,5	IV/I n.z.
V	8	—	100	12 ± 3,8	V/I < 0,01	2,1 ± 0,8	V/I < 0,01
VI	6	10	10	64 ± 10,3	VI/II n.z. VI/IV n.z.	8,2 ± 1,0	VI/II n.z. VI/IV n.z.
VII	7	10	100	21 ± 4,5	VII/II < 0,05 VII/V n.z.	3,4 ± 1,1	VII/II < 0,01 VII/V n.z.
VIII	6	100	10	45 ± 3,6	VIII/III n.z. VIII/IV n.z.	3,9 ± 1,4	VIII/III n.z. VIII/IV n.z.
IX	6	100	100	5 ± 1,4	IX/III < 0,001 IX/V n.z.	0,5 ± 0,04	IX/III < 0,01 IX/V n.z.

Tab. 3. Wpływ noradrenaliny (NA) na wywołaną amfetaminą hiperaktywność motoryczną szczurów poddanych działaniu atropiny (At)  
The influence of noradrenaline (NA) on amphetamine-induced hypermotility in rats treated with atropine (At)

Grupa	Liczba zwierząt w grupie	Stosowano ivo w $\mu\text{g}/\text{szczura}$		Liczba zarejestrowanych impulsów w ciągu 60 min.	
		At	NA	$\bar{x} \pm \text{S.E.}$	p
I	12	—	—	570 $\pm$ 92	—
II	7	10	—	1589 $\pm$ 215	II/I < 0,001
III	7	100	—	1553 $\pm$ 164	III/I < 0,001
IV	10	—	10	447 $\pm$ 55	IV/I n.z.
V	7	—	100	553 $\pm$ 76	V/I n.z.
VI	9	10	10	1743 $\pm$ 266	VI/II n.z. VI/IV < 0,001
VII	9	10	100	1965 $\pm$ 185	VII/II n.z. VII/V < 0,001
VIII	11	100	10	1032 $\pm$ 176	VIII/III < 0,05 VIII/IV < 0,05
IX	7	100	100	666 $\pm$ 108	IX/III < 0,001 IX/V n.z.

Tab. 4. Wpływ noradrenaliny (NA) na narkotyczne działanie heksobarbitalu u szczurów poddanych działaniu atropiny (At)  
The influence of noradrenaline (NA) on hexobarbital anesthesia in rats treated with atropine (At)

Grupa	Liczba zwierząt w grupie	Stosowano ivo w $\mu\text{g}/\text{szczura}$		Czas trwania snu narkotycznego w min.	
		At	NA	$\bar{x} \pm \text{S.E.}$	p
I	8	—	—	58 $\pm$ 4,7	—
II	8	10	—	55 $\pm$ 4,3	II/I n.z.
III	6	100	—	54 $\pm$ 3,8	III/I n.z.
IV	8	—	10	83 $\pm$ 5,4	IV/I < 0,01
V	7	—	100	118 $\pm$ 7,5	V/I < 0,001
VI	8	10	10	78 $\pm$ 5,2	VI/II < 0,01 VI/IV n.z.
VII	7	10	100	114 $\pm$ 8,8	VII/II < 0,001 VII/V n.z.
VIII	7	100	10	65 $\pm$ 1,8	VIII/III < 0,05 VIII/IV < 0,05
IX	6	100	100	97 $\pm$ 4,6	IX/III < 0,001 IX/V < 0,05

twierdzeniem tego są wyniki uzyskane przez J a k o b a (8), który wykazał korelację między hiperaktywnością myszy wywołaną przez cholinolityki a obniżeniem poziomu acetylocholino w mózgu. At podana w dawce 100  $\mu$ g tylko częściowo antagonizuje hipotermiczne działania NA, co świadczy o tym, że hipotermiczne działanie obserwowane po podaniu dużej dawki NA częściowo może być wynikiem pobudzenia receptorów muskarynowych. Efekt ten może być spowodowany bądź uwolnieniem acetylocholino przez nadmiar NA, bądź też aktywacją neuronów adrenergicznych, które z kolei pobudzają neurony cholinergiczne. Badania K l e i n r o k a i wsp. (10), a także Z e t l e r a (15) wykazały, że hipotermia wywołana przez cholinomimetyki jest związana z ośrodkową stymulacją receptorów muskarynowych. Częściowe odwrócenie hipotermii wywołanej NA przez At świadczy o tym, że działanie to również jest wynikiem stymulacji noradrenergicznej. Potwierdzeniem tego są wyniki B r u k s a (1), który wykazał, że hipotermia po NA spowodowana jest pobudzeniem ośrodkowym receptorów noradrenergicznych. Uzyskane wyniki, a także dane z piśmiennictwa (1, 14) pozwalają na stwierdzenie, że hipotermia występująca po podaniu dużej dawki NA może wynikać zarówno ze stymulacji receptorów noradrenergicznych, jak również stymulacji receptorów muskarynowych. D e l b a r r e i S c h m i t t (4, 5) wykazali, że sedatywne działanie klonidyny jest antagonizowane przez leki blokujące receptory  $\alpha$ -adrenergiczne i cholinergiczne.

Pobudzenie wywołane amfetaminą nie jest potęgowane przez NA. Wydaje się, że jest to wynik zbyt krótkiego okresu pomiaru ruchliwości po podaniu amfetaminy. Ż e b r o w s k a i wsp. (17) uzyskali potęgowanie pobudzenia amfetaminowego przez NA dopiero w 2 godz. po jej podaniu.

Hamowanie przez NA potęgującego działania At w stosunku do pobudzenia amfetaminowego wydaje się być spowodowane nadmiernym pobudzeniem, które doprowadza do niezborności ruchowej i zmniejszenia ruchliwości.

Rola układu cholinergicznego w mechanizmie narkozy jest ciągle dyskutowana. At nie wpływa na czas trwania narkozy heksobarbitalowej, natomiast NA w obu stosowanych dawkach znacznie ją przedłuża. At nieznacznie zmniejsza działanie NA w tym teście. Zdaniem G r u n d e n a (6) przedłużenie narkozy heksobarbitalowej spowodowane jest aktywacją struktur adrenergicznych.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że zmniejszona aktywność układu cholinergicznego wywołana At zmienia ośrodkowe efekty NA, które przejawiają się potęgowaniem lub antagonizowaniem jej działania zależnie od użytku modelu doświadczalnego.

## PIŚMIENICTWO

1. Burks T. F.: *Neuropharmacol.* **11**, 615—624, 1972.
2. Carlton P. L., Didamo P.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* **134**, 91—98, 1961.
3. Connor I. D., Bossi G. K., Baker W. W.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* **155**, 545—554, 1967.
4. Delbarre B., Schmitt H.: *Europ. J. Pharmacol.* **13**, 356—363, 1971.
5. Delbarre B., Schmitt H.: *Psychopharmacologia (Berl.)* **35**, 195—202, 1974.
6. Grunden L. R.: *Int. J. Neuropharmacol.* **8**, 573—580, 1969.
7. Herman Z. S.: *Psychopharmacologia (Berl.)* **16**, 369—374, 1970.
8. Jakob H. F.: *Psychopharmacologia (Berl.)* **21**, 338—352, 1971.
9. Klawans H. L., Rubavits R., Patel B. C., Weiner W. J.: *J. Neurol. Sci.* **17**, 303—308, 1972.
10. Kleinrok Z., Wielosz M., Poddubiuk Z.: *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **23**, 465—475, 1975.
11. Kleinrok Z., Żebrowska-Łupina I., Poddubiuk Z.: *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **23**, 485—495, 1975.
12. Lapin I. P., Oxenkrug G. F., Azbekyan S. G.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **197**, 350—356, 1972.
13. Thornburg J. E., Moore K. E.: *Neuropharmacol.* **12**, 1179—1185, 1974.
14. Tsoucaris-Kupfer D., Schmitt H.: *Neuropharmacol.* **11**, 625—636, 1972.
15. Zetler G.: *Neuropharmacol.* **10**, 289—296, 1971.
16. Żebrowska-Łupina I., Kleinrok Z.: *Agressologie* **16**, 113—118, 1975.
17. Żebrowska-Łupina I., Malec D., Kleinrok Z.: *Acta Physiol. Pol.* **26**, 261—274, 1975.

Otrzymano 24 II 1976.

## РЕЗЮМЕ

В исследованиях, проведенных на белых крысах, доказано, что атропин, применяемый в латеральный желудочек мозга, усиливает возбуждающее действие норадреналина на моторную подвижность, частично понижает тормозящее действие на поведение крыс в тесте открытого поля, частично тормозит вызванную норадреналином гипертермию и уменьшает усиливающий эффект норадреналина на течение гексабарбиталового сна. Кроме того, установлено тормозящее влияние норадреналина на усиливающее действие атропина на моторную гиперподвижность, вызванную амфетамином.

Полученные результаты доказывают, что атропин изменяет центральное действие норадреналина. Характер этих изменений зависит от рода употребляемого теста.

## SUMMARY

In the experiments performed on white rats it was found that atropine administered intraventricularly potentiated the excitatory effect of noradrenaline on the locomotor activity, partially decreased the inhibitory effect of noradrenaline on the rats behaviour in open-field test, partially inhibited the hypothermia induced by noradrenaline and decreased the potentialising effect of noradrenaline on the duration of hexobarbital sleeping time. On the other hand it was found that the inhibitory effect of noradrenaline on the potentialising influence of atropine on amphetamine induced hypermotility.

The obtained results indicated that atropine changes the central action of noradrenaline. The character of these changes depends on the kind of tests used.