

Katedra i Zakład Farmakologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Katedra i Zakład Higieny Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Maria Sieklucka-Dziuba

MARIA SIEKLUCKA-DZIUBA, KATARZYNA GUSTAW,
JACEK DZIUBA, ZDZISŁAW KLEINROK

*Wpływ chlorku litu na zachowanie szczurów poddanych
krótkotrwałej oligemicznej hipoksji*

The influence of lithium chloride on the behaviour of rats after short-lasting oligemic hypoxia

Zapotrzebowanie tkanki mózgowej na tlen jest bardzo duże. Wyrazem tego jest fakt, że ciężar mózgu stanowi około 2% ciężaru ciała, a przepływ mózgowy – 15-20% objętości wyrzutowej serca. Przejściowe objawy niedotlenienia mózgu pojawiają się przy zmniejszeniu przepływu o 1/4, natomiast zmiany morfologiczne w tkance mózgowej występują dopiero wtedy, gdy przepływ krwi spada do 20% wartości prawidłowej (10). Dopływ krwi do mózgu zapewniają parzyste tętnice szyjne wewnętrzne oraz tętnice kręgowe, łączące się w koło tętnicze mózgu (Willisa), które zapewnia możliwość krążenia obocznego w przypadku niedrożności którejs z tętnic. W patologii ludzkiej znane są stany przejściowego niedokrwienia mózgu (transient ischemic attacks) zarówno w obszarze tętnicy kręgowej, jak i tętnicy szyjnej wewnętrznej. Nie pozostawiają one na ogół trwałych objawów ubytkowych, ale prowadzą do licznych zaburzeń czynnościowych, manifestujących się m.in. upośledzeniem pamięci.

Istnieje wiele modeli wywoływania doświadczalnej hipoksji i ischemii mózgu u zwierząt. U skoczków mongolskich, z powodu niekompletnego koła Willisa, po jednostronnym zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej na okres 5-10 min. występują rozległe zmiany martwicze neuronów w obrębie 2/3 przednich przodomózgowia danej półkuli (10, 12). U szczurów obustronne zamknięcie tę-

nic szyjnych wspólnych nie prowadzi do zmian nekrotycznych, jeśli nie jest dodatkowo skojarzone z hipotensją lub zmniejszeniem zawartości tlenu w powietrzu oddechowym (4, 12, 14). Uważa się, że mechanizm powstawania zmian martwiczych związany jest ze zmianą przepuszczalności błony komórkowej neuronów dla jonów wapnia (13, 16) oraz nasileniem uwalniania pobudzających aminokwasów, tj. kwasu glutaminowego i asparaginowego (10, 11, 12). Umiarkowana hipoksja, nie prowadząca do zmian martwiczych neuronów, może być modelem odpowiadającym klinicznie przejściowym atakom ischemicznym. Takim modelem jest np. obustronne okresowe (30-60 min.) zamknięcie tętnic szyjnych wspólnych u szczurów i myszy (BCCA – *bilateral clamping of carotid arteries*) – 4, 15, 17. W modelu tym wykazano długotrwałe zaburzenia czynnościowe, jak wzrost zawartości kwasu mlekowego i obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu w hipokampie, prążkowie i korze mózgu, zmianę wrażliwości drgawkowej zwierząt oraz zaburzenia procesów uczenia się i pamięci (4, 15).

Sole litu zmieniają przepuszczalność błon komórkowych dla jonów sodu, potasu, wapnia i magnezu oraz nasilają zależne od sodu i wapnia uwalnianie neuroprzekazników, takich jak serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA) (2, 6). Są one stosowane w leczeniu psychoz afektywnych dwubiegunowych, zarówno w epizodach manii, jak i depresji, od roku 1949 (1, 3, 6). Mechanizm działania jonów litu w komórce przypisywany był jego hamującemu działaniu na aktywność cyklicznej adenylowej i układu cyklicznego AMP (1, 2). Inni autorzy sugerowali hamujący wpływ jonów litu na rozpad fosfatydyloinozytoli (16, 19). Ostatnio wykazano bezpośrednią interakcję jonów litu z białkiem G, będącym wspólnym ogniwem obydwu tych układów przekazywających (2, 6).

Zmiany zachodzące w komórkach pod wpływem niedotlenienia również związane są ze zmianami przepuszczalności błon komórkowych dla jonów, głównie wapnia i sodu, a także ze zmianą aktywności drugiego układu przekazywającego, jakim jest układ fosfatydyloinozytoli (13, 16).

W świetle powyższych danych wydało się interesujące zbadanie wpływu krótkotrwałej oligemicznej hipoksji wywołanej okresowym zamknięciem tętnic szyjnych u szczurów na niektóre parametry zachowania oraz wpływu chlorku litu na te parametry u zwierząt poddanych niedotlenieniu.

MATERIAŁY I METODY

Doświadczenia przeprowadzono na szczurach, szczepu Wistar, o masie ciała 200-250g, posiadających swobodny dostęp do wody i pożywienia. Hipoksję wywoływano przez obustronne zamknięcie

cie tętnic szyjnych wspólnych, wykonywane operacyjnie w znieczuleniu ogólnym wywołanym brie-talem (Methoxitone sodium, 10 mg/kg *ip*). Tętnice szyjne wspólne odpreparowywano od otaczającej tkanki łącznej i nerwu błędnego i zamykano zaciskami naczyniowymi na okres 60 min. Po tym czasie tętnice uwalniano i przywracano krążenie. Zwierzęta grupy kontrolnej poddawano analogicznej procedurze chirurgicznej, ale nie zamykano naczyń (zwierzęta pozornie operowane). Po 6 dniach od zabiegu operacyjnego podawano zwierzętom chlorek litu (LiCl) *ip* w dawce 2,5 mEq/kg (100 mg/kg). Doświadczenia behawioralne wykonywano po 7 i 14 dniach od zabiegu operacyjnego, tj. po 24 godz. i 7 dniach od podania LiCl. Grupy doświadczalne liczyły po 12 zwierząt.

Koordinację ruchową badano wg metody Grossa i Tripoda (9). Zwierzęta umieszczano na poziomym pręcie obrotowym (4 rpm), rejestrując ich zdolność utrzymywania się przez 120 sek.

Ruchliwość spontaniczną badano metodą fotoopornikową. Szczury umieszczano pojedynczo w okrągłych pojemnikach o średnicy 32 cm, wyposażonych w dwa źródła światła i fotokomórki, liczące ilość impulsów powstających w wyniku przecięcia promienia świetlnego przez poruszające się zwierzę. Pomiarów ruchliwości dokonywano po 30 i 60 min.

Aktywność poznawczą badano w teście wolnego pola wg Fontenaya i wsp. (8). Zwierzęta umieszczano pojedynczo na środku kwadratowej płyty o powierzchni 1 m², podzielonej na 25 kwadratów o boku 20 cm, z rozmieszczonymi na niej symetrycznie 4 drewnianymi klockami o wysokości 12 cm. Liczono w ciągu 5 min. ilość przekroczonych kwadratów, wspięć, epizodów mycia i zainteresowania klockami.

Aktywność poznawczą badano też w teście płyty z otworami. Szczury umieszczano na okres 5 min. na okrągłej płycie o średnicy 100 cm, która posiadała w dnie otwory rozmieszczone promieniście w 8 liniach, zaopatrzonych w fotokomórki. Rejestrowano liczbę spenetrowanych otworów oraz liczbę wspięć.

Hiperaktywność ruchową wywołaną amfetaminą badano metodą fotoopornikową, analogiczną do badania ruchliwości spontanicznej. Zwierzęta otrzymywały D,L – amfetaminę (2.5 mg/kg *ip*), następnie umieszczono je w aktometrach fotoopornikowych i mierzono ruchliwość po 30 i 60 min.

Katalepsję badano wg metody Costalla i Naylora (7). Szczury otrzymywały haloperidol (1 mg/kg *ip*) i po 2 godz. umieszczano je przednimi łapami na poziomym pręcie metalowym co 30 min. przez 7 godz., oceniając czas bezruchu w min. Za maksymalny przyjmowano czas 20 min.

Uzyskane wyniki zestawiano w postaci średnich \pm SEM i oceniano statystycznie przy użyciu testu t-Studenta.

WYNIKI

Nie stwierdzono zaburzeń koordynacji ruchowej po 7 dniach u szczurów poddanych hipoksji. Chlorek litu również nie powodował zaburzeń koordynacji ruchowej w doświadczeniach przeprowadzonych 24 godz. i 7 dni po jego zastosowaniu ani w grupie zwierząt kontrolnych, ani poddanych hipoksji (tab. 1)

Stwierdzono niewielkie zmniejszenie ruchliwości spontanicznej u szczurów poddanych hipoksji po 7 dniach od zabiegu operacyjnego. Podobne działanie wywierał LiCl w doświadczeniach przeprowadzonych po 24 godz. i 7 dniach od jego zastosowania. Natomiast LiCl zastosowany u zwierząt poddanych hipoksji

Tab 1. Wpływ hipoksji i chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/kg) na koordynację ruchową szczurów w teście pręta obrotowego
Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on locomotor coordination of rats in the rotatory rod test

Grupa	Liczba zwierząt utrzymujących się na pręcie
24 h po zastosowaniu LiCl	
Kontrola	12/12
Hipoksja	11/12
Kontrola + LiCl	9/12
Hipoksja + LiCl	11/12
7 dni po zastosowaniu LiCl	
Kontrola + LiCl	11/12
Hipoksja + LiCl	12/12

Tab. 2. Wpływ hipoksji i chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/kg) na ruchliwość spontaniczną u szczurów (n=12)
Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on spontaneous mobility in rats (n=12)

Grupa	Liczba zarejestrowanych impulsów \pm SEM w przedziałach czasowych	
	30 min.	60 min.
24 h po podaniu LiCl		
Kontrola	316,5 \pm 50,0	485,0 \pm 49,5
Hipoksja	240,8 \pm 16,8	337,9 \pm 24,5*
Kontrola + LiCl	198,7 \pm 20,0 *	274,1 \pm 34,3
Hipoksja + LiCl	292,0 \pm 20,9^^	443,0 \pm 29,4^^
7 dni po podaniu LiCl		
Kontrola + LiCl	232,9 \pm 19,8	296,3 \pm 22,1**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ w porównaniu z kontrolą;

^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$ w porównaniu z LiCl.

nie zmniejszał ich ruchliwości spontanicznej. Wyniki te były istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą LiCl (tab. 2). Obserwowano

też upośledzenie aktywności poznawczej w teście wolnego pola u zwierząt poddanych hipoksji, manifestujące się zmniejszeniem liczby przekroczonych kwadratów oraz epizodów zainteresowania klockami. Liczba wspięć i epizodów mycia nie ulegała zmianie. LiCl nie zmieniał zachowania zwierząt w teście wolnego pola, powodując jedynie nieznaczne zmniejszenie liczby przekroczonych kwadratów, ale zastosowany u zwierząt w 7 dni po hipoksji powodował zwiększenie ich ruchliwości (wzrost liczby przekroczonych kwadratów) i nasilenie aktywności poznawczej (zwiększenie zainteresowania klockami – tab. 3). Podobnie w teście płyty z otworami stwierdzono obniżenie aktywności poznawczej u zwierząt poddanych hipoksji (zmniejszenie liczby spenetrowanych otworów i liczby wspięć). LiCl wywierał w tym teście podobne działanie. Jednakże zastosowanie LiCl u zwierząt poddanych hipoksji powodowało w znacznym stopniu poprawę parametrów aktywności poznawczej. Działanie LiCl utrzymywało się przez 7 dni (tab. 4).

D,L-amfetamina zastosowana u szczurów poddanych hipoksji nie zmieniała ich aktywności motorycznej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą amfetaminę. LiCl 24 godz. po podaniu ip zmniejszał tę aktywność. Natomiast zastosowanie LiCl i amfetaminy u zwierząt poddanych hipoksji prowadziło do znacz-

Tab. 3 . Wpływ hipoksji i chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/kg) na aktywność poznawczą szczurów w teście wolnego pola (n=12)

Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on cognitive activity of rats in the open field test (n=12)

Grupa	Liczba epizodów ± SEM			
	przekroczenia kwadratów	mycia	zainteresowania klockami	wspięć
24 h po podaniu LiCl				
Kontrola	35,1 ± 3,8	1,35 ± 0,26	3,5 ± 0,4	3,25 ± 0,75
Hipoksja	20,1 ± 4,1*	1,04 ± 0,24	2,15 ± 0,3*	2,41 ± 0,3
Kontrola + LiCl	26,4 ± 4,1	1,77 ± 0,32	2,5 ± 0,45	2,82 ± 0,5
Hipoksja + LiCl	25,4 ± 3,0	1,24 ± 0,25	3,0 ± 0,2*	2,40 ± 0,7
7 dni po podaniu LiCl				
Kontrola + LiCl	31,5 ± 6,0	1,59 ± 0,22	3,1 ± 0,85	2,76 ± 0,52
Hipoksja + LiCl	28,8 ± 3,2	1,43 ± 0,28	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,54

* p<0,05 w porównaniu z kontrolą.

Tab. 4. Wpływ hipoksji chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/ g) na ruchliwość poznawczą u szczurów w teście płyty z otworami (n=12)

Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on cognitive activity of rats in the hole-board test (n=12)

Grupa	Średnia ilość ± SEM	
	spenetrowanych otworów	wspiąć
24 h po podaniu LiCl		
Kontrola	16,6 ± 2,4	6,2 ± 0,37
Hipoksja	10,8 ± 2,3	3,7 ± 1,33
Kontrola + LiCl	9,3 ± 1,7*	4,0 ± 0,84*
Hipoksja + LiCl	14,2 ± 2,9	4,9 ± 0,77
7 dni po podaniu LiCl		
Kontrola + LiCl	14,4 ± 2,4	3,9 ± 1,1
Hipoksja + LiCl	14,7 ± 0,9	4,2 ± 0,9

* $p < 0,05$ w porównaniu z kontrolą.

Tab. 5. Wpływ hipoksji i chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/kg) na hiperaktywność ruchową wywołaną amfetaminą (2,5 mg/kg) u szczurów (n=12)

Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on motor hyperactivity induced by amphetamine (2,5 mg/kg) in rats (n=12)

Grupa	Liczba zarejestrowanych impulsów ± SEM w przedziałach czasowych	
	30 min.	60 min.
24 h po podaniu LiCl		
Kontrola	476,6 ± 32,6	596,0 ± 33,8
Hipoksja	395,8 ± 38,6	584,2 ± 47,4
Kontrola + LiCl	379,6 ± 25,5*	492,2 ± 25,7*
Hipoksja + LiCl	618,8 ± 36,3#^^^	730,2 ± 48,8*^^^
7 dni po podaniu LiCl		
Kontrola + LiCl	403,6 ± 48,2	488,7 ± 49,4
Hipoksja + LiCl	514,4 ± 31,6	702,4 ± 70,1 ^

* $p < 0,05$ w porównaniu z kontrolą; # – $p < 0,05$ w porównaniu z hipoksją; ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$ w porównaniu z LiCl.

Tab. 6. Wpływ hipoksji i chlorku litu (LiCl 2,5 mEq/kg) na katalepsję wywołaną haloperidolem u szczurów (n=12)

Influence of hypoxia and lithium chloride (LiCl 2.5 mEq/kg) on haloperidol-induced catalepsy in rats (n=12)

Grupa	Czas trwania bezruchu w min. \pm SEM po podaniu haloperidolu (godz.)										
	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7
Kontrola	16,0 \pm 1,55	16,4 \pm 1,12	16,6 \pm 2,42	17,8 \pm 1,74	17,6 \pm 1,74	18,8 \pm 0,96	17,0 \pm 0,83	14,8 \pm 1,66	10,2 \pm 1,50	10,8 \pm 3,28	9,0 \pm 2,40
Hipoksja	14,5 \pm 2,21	16,3 \pm 1,3	14,8 \pm 1,18	14,3 \pm 0,48	15,8 \pm 0,48	16,3 \pm 1,61	14,3 \pm 2,28	12,8 \pm 0,75	9,8 \pm 1,60	9,0 \pm 2,12	8,01 \pm 2,34
Kontrola + LiCl	15,0 \pm 2,23	17,8 \pm 0,8	17,8 \pm 0,97	16,4 \pm 2,2	18,21 \pm 2,0	17,6 \pm 1,02	16,0 \pm 1,67	13,6 \pm 1,25	11,61 \pm 2,30	9,8 \pm 1,42	8,9 \pm 2,71
Hipoksja + LiCl	13,2 \pm 2,05	14,8 \pm 0,73	12,6 \pm 1,25	10,6 \pm 1,02**	11,2 \pm 1,4*	10,0 \pm 1,91***	10,8 \pm 1,35**	9,8 \pm 1,24*	11,6 \pm 2,31	10,6 \pm 1,86	8,4 \pm 1,83

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ w porównaniu z kontrolą.

nego wzrostu aktywności motorycznej. Działanie to utrzymywało się, chociaż mniej nasilone, przez 7 dni (tab. 5). Zarówno hipoksja, jak i LiCl pozostawały bez istotnego wpływu na stopień katalepsji wywołanej haloperidolem. Natomiast podanie LiCl u zwierząt poddanych hipoksji powodowało znaczne osłabienie kataleptogennego działania haloperidolu (tab. 6).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Na podstawie wcześniej przeprowadzonych badań wiadomo, że zamknięcie tętnic szyjnych u szczurów na okres 60 min. nie prowadzi do zmian martwiczych neuronów, możliwych do stwierdzenia w mikroskopie świetlnym (4,14), prowadzi natomiast do długotrwałych zmian czynnościowych (4, 17, 18). Stwierdzono wzrost zawartości i nasilenia syntezy GABA w hipokampie, istocie czarnej i korze mózgu, a więc w strukturach najbardziej wrażliwych na niedotlenienie (4, 15, 17), zmiany wrażliwości drgawkowej w drgawkach wywołanych bikukulina i pilokarpina (5, 15, 17), zmniejszenie przepływu mózgowego i ciśnienia parcjalnego tlenu w hipokampie i korze mózgu (4) oraz nasilenie rozpadu fosfatydyloinozytoli w tkance mózgowej (16, 18).

W niniejszej pracy wykazano, że zamknięcie tętnic szyjnych wspólnych na okres 60 min. u szczurów prowadzi do zaburzeń ruchliwości spontanicznej i poznawczej i efekt ten utrzymuje się przez okres 2 tygodni. Fakt ten można tłumaczyć zwiększeniem poziomu i nasileniem syntezy GABA w neuronach (4, 5,

15). Hamujący wpływ GABA manifestuje się zmniejszeniem uwalniania wielu innych neuroprzekazników (NA, ACh, 5-HT), które są odpowiedzialne za aktywność motoryczną (10, 18). Chlorek litu (LiCl) zastosowany u szczurów kontrolnych również powoduje zmniejszenie aktywności motorycznej i poznawczej. Można to tłumaczyć nasilaniem syntezy 5-HT w OUN i słabym działaniem uspokajającym, obserwowanym w przypadkach stosowania LiCl u ludzi zdrowych i u pacjentów w manii (6, 19). Sole litu zapobiegają wytwarzaniu się nadwrażliwości receptorów katecholaminergicznych, mającej miejsce w stanach maniakalnych. Hamują także syntezę wielu hormonów polipeptydowych poprzez interakcję z c-AMP, jak wazopresyna czy tyreotropina, co może wyjaśniać fakt zmniejszania aktywności motorycznej (6). Zastosowanie w niniejszych badaniach LiCl u zwierząt poddanych oligemicznej hipoksji prowadziło do poprawy upośledzonej aktywności motorycznej i poznawczej u tych zwierząt, przy równoczesnym hamowaniu tej aktywności u zwierząt pozornie operowanych. Działanie to można próbować wyjaśniać działaniem antydepresyjnym soli litu. Efekt ten był wyraźniej widoczny w badaniach hiperaktywności wywołanej amfetaminą. W jednakowym stopniu nasilała ona ruchliwość zwierząt kontrolnych i poddanych hipoksji. Z kolei LiCl zastosowany 24 godz. przed podaniem amfetaminy bardzo znacznie zwiększał ruchliwość w grupie zwierząt poddanych hipoksji. Po 7 dniach od podania LiCl nasiloną hiperaktywność ruchowa wywołana amfetaminą u zwierząt poddanych hipoksji powracała do wartości kontrolnych. Stwierdzono też osłabienie katalepsji wywołanej halo-peridolem u tych zwierząt 24 godz. po podaniu LiCl.

Synergizm z amfetaminą w testach pobudzenia motorycznego, stereotypii i katalepsji jest jedną z często stosowanych metod w badaniu własności antydepresyjnych nowych leków. Warunkiem jego występowania jest zachowanie ciągłości syntezy katecholamin w mózgu (2, 3). Zwiększona aktywność motoryczna występująca po łącznym podaniu LiCl i amfetaminy u zwierząt poddanych hipoksji popiera hipotezę wielu autorów, że lit zwiększa szybkość obrotu NA w mózgu (3), w wyniku czego dochodzi do zwiększenia ilości świeżo zsyntetyzowanej aminy, która może być dodatkowo uwolniona przez amfetaminę, powodując wzmocnienie jej działania. Podobne objawy obserwuje się po podaniu trójcyklicznych leków antydepresyjnych łącznie z inhibitorami MAO (2, 6, 19).

Istnieją liczne doniesienia dotyczące zwiększonej aktywności motorycznej wywołanej amfetaminą u zwierząt po wielokrotnym stosowaniu soli litu, natomiast po podaniach jednokrotnych nie obserwowano takiego działania (6, 19). W obecnej pracy obserwowano efekt potęgowania działania amfetaminy przez jony litu po jednorazowym podaniu w grupie zwierząt poddanych hipoksji. Nato-

miast u zwierząt grupy kontrolnej występowało nawet nieznaczne zmniejszenie aktywności motorycznej po łącznym podaniu LiCl i amfetaminy. Pozwala to sądzić, że krótkotrwała hipoksja wywołana zamknięciem tętnic szyjnych wspólnych prowadzi do nasilenia interakcji między jonami litu i amfetaminą, co umożliwia ujawnienie się synergistycznego działania tych związków już po jednorazowym podaniu LiCl.

W procesie powstawania i biotransformacji amin biogennych w tkankach istotną rolę odgrywają takie kationy, jak sód, potas i wapń (11). Jony sodu są niezbędne do transportu amin przez błony komórkowe i ich magazynowania wewnątrz neuronów. W procesie tym nie mogą one być zastąpione przez lit. Deficyt sodu lub podstawienie go przez lit powoduje bardzo szybkie uwolnienie amin z magazynów neuronalnych (11). Jony litu mogą też zwiększać syntezę i uwalnianie NA przez zmianę przepuszczalności błon dla jonów Ca_2^+ (2, 6).

Hipoksja również prowadzi do zmiany przepuszczalności błon komórkowych dla jonów wapnia poprzez wpływ na hydrolizę fosfatydyloinozytoli (16, 18). Zbieżność ta może stanowić wyjaśnienie obserwowanego nasilenia działania amfetaminy przez jony litu u zwierząt poddanych hipoksji.

Podsumowując uzyskane wyniki, należy stwierdzić, że u zwierząt poddanych krótkotrwałej oligemicznej hipoksji obserwuje się upośledzenie aktywności motorycznej i poznawczej. Podanie soli litu prowadzi do poprawy aktywności ruchowej tych zwierząt, co świadczy o braku trwałych uszkodzeń OUN. Fakt, że u zwierząt po hipoksji jednorazowe podanie LiCl powoduje nasilenie hiperaktywności motorycznej wywołanej amfetaminą, pozwala wnioskować, że w modelu tym odgrywa rolę antydepresyjne działanie soli litu (2, 6, 19). Nie można wykluczyć, że zastosowany w niniejszej pracy model przejściowej krótkotrwałej hipoksji może być modelem pozwalającym na badanie właściwości antydepresyjnych nowych związków. Są to jednak wyniki wstępne, a szczegółowe wyjaśnienie tych mechanizmów wymaga dalszych wnikliwych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. A v i s s a r S. i w s p.: Magnesium reversal of lithium inhibition of β -adrenergic and muscarinic receptor coupling to G proteins. *Biochem. Pharmacol.*, 41, 171, 1991
2. B e l m a k e r R.: Receptors, adenylate cyclase, depression and lithium. *Bio. Psychiat.*, 1981, 16, 333
3. B i j a k M., M i s g e l d U.: Interaction of lithium with postsynaptic inhibition in guinea pig hippocampal neurons. *Neurosci. Let.*, 118, 21, 1990.

4. Block F. i wsp.: Electrophysiological, metabolic and biochemical approaches to the effect of bilateral clamping of carotid arteries in normotensive rats. [in:] *Pharmacology of Cerebral Ischemia*, 1990, Ed. Krieglstein J., Oberpichler H., 47, Stuttgart 1990.
5. Bortolotto Z. i wsp.: Effects of bilateral clamping of the carotid arteries on hippocampal kindling in rats. *Physiol. Behav.*, 49, 667, 1991.
6. Bunney W. i wsp.: Mode of action of lithium. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 898, 1979
7. Costall B., Naylor R. J.: Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulpiride and thioridazine. *Psychopharmacologie (Berlin)*, 42, 69, 1975.
8. Fontenay M. i wsp.: Problèmes posés par l'utilisation de trois tests de comportement du rat pour l'étude des médicaments psychotropes. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1, 243, 1970.
9. Gross F., Tripod J.: Zur pharmakologischen Charakterisierung des Schlafmittels Dori-den. *Med. Wschr.*, 85, 305, 1955.
10. Mielson B., Schwartz R.: The use of locomotor activity as a behavioral screening for neuronal damage following transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci. Lett.*, 128, 71, 1991.
11. Phillis J. i wsp.: Brain adenosine and transmitter amino acid release from ischemic rat cerebral cortex. *J. Neuropharmacol.*, 56, 644, 1991.
12. Pulsinelli W. A. i wsp.: Temporal profile of neuronal damage in a model for transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.*, 11, 491, 1982.
13. Rischke R., Krieglstein J.: Protective effect of vinpocetine against brain damage caused by ischemia. *Jap. J. Pharmacol.*, 56, 349, 1991.
14. Schmidt-Kastner R., Hossmann K-A.: Distribution of ischemic neuronal damage in dorsal hippocampus in rats. *Acta Neuropath.*, 76, 411, 1988.
15. Sieklucka M. i wsp.: Decreased susceptibility to seizures induced by bicuculline after transient bilateral clamping of carotid arteries in rats. *J. Neural Transm.*, 83, 127, 1991.
16. Sieklucka M. i wsp.: Transient occlusion of rat carotid arteries increases formation of inositol phosphate. Evidence for a specific effect on α -1 receptors. *Neurochem. Int.*, 18, 175, 1991,
17. Sieklucka-Dziuba M. i wsp.: Influence of bilateral clamping of carotid arteries on the seizures susceptibility and central action of AOAA in mice. *Acta Physiol. Hun.* 84, 453, 1996.
18. Speiser Z. i wsp.: Central catecholaminergic dysfunction and behavioral disorders following hypoxia in adult rats. *Behav. Brain Res.*, 37, 19, 1990.
19. Wielosz M.: The central action of lithium chloride. *Pol. J. Pharmacol.*, 26, 399, 1974.

Otrz.: 1998.07.12

SUMMARY

The experiments were carried out on male Wistar rats. The influence of brain oligemic hypoxia and lithium chloride (LiCl) on some behavioural parameters was investigated. Reduction of brain blood supply was performed by surgical clamping of both carotid arteries for 60 min in general anaesthesia induced by brietal (Methoxitone sodium, 10 mg/kg *ip*). Control animals had their

vesels separated, but not clamped (sham operated). 6 days after surgery animals received LiCl (2.5 mEq/kg *ip*). Behavioral experiments were performed 24 h and 7 days after lithium administration. Experimental groups consisted of 12 animals. It was found that oligemic hypoxia reduced considerably spontaneous locomotor and exploratory activity in rats. Similar influence of LiCl was observed. But LiCl administered to animals after oligemic hypoxia prevented them against locomotor and exploratory impairment. In addition, LiCl strongly enhanced amphetamine-induced hyperactivity and diminished haloperidol-induced catalepsy in hypoxic animals. These effects were not observed in sham operated animals. The above results could be connected with antidepressive action of LiCl and the model of moderate oligemic hypoxia used in present work could be a useful model for investigation of new antidepressive compounds.

