

Danuta MALEC, Zdzisław KLEINROK

## Wpływ pimozydu i fenoksybenzaminu na hiperaktywność motoryczną szczurów wywołaną podaniem nialamidu i dopaminy

Влияние пимозиды и феноксibenзамина на моторную гиперактивность вызванную у крыс применением дофамина и ниламида

The Effect of Pimozide and Phenoxybenzamine on the Motor Hyperactivity of Rats Treated with Nialamide and Dopamine

Wiadomo z piśmiennictwa, że dopamina (DA) w ośrodkowym układzie nerwowym może spełniać — oprócz roli prekursora w syntezie noradrenaliny (NA) — własną funkcję fizjologiczną, szczególnie w ośrodkach układu pozapiramidowego (4, 6). W naszych poprzednich doświadczeniach (8, 9) stwierdziliśmy, że podanie DA do komory bocznej mózgu szczurów wywołuje działanie uzależnione od dawki: niższe dawki (do 50 µg) DA powodują niewielki wzrost aktywności motorycznej w czasie 20—40 min. po iniekcji, większe dawki (50, 100, i 200 µg) DA wywołują początkowo spadek aktywności (w ciągu pierwszych 20—30 min.), a następnie jej zwiększenie. Bardzo wysoka dawka DA (1000 µg) powoduje po początkowej depresji bardzo znaczny wzrost aktywności motorycznej szczurów.

Szczury z zahamowaną pod wpływem nialamidu aktywnością monoamino-oksydazy wykazywały po podaniu domózgowym DA (w dawkach od 100—200 µg) hiperaktywność, która pojawiała się około 30 min. po iniekcji i trwała przez 2—3 godzin (9). Hiperaktywności tej towarzyszyły objawy znacznego niepokoju, umiarkowanego stopnia agresywności, a także nasilenie seksualnego zachowania się szczurów. W badaniach biochemicznych stwierdzano w tym czasie znaczny (powyżej 10-krotny) wzrost poziomu mózgowej DA, natomiast poziom NA ulegał zwiększeniu tylko o około 60% w porównaniu z grupami zwierząt kontrolnych.

Celem naszej pracy jest wyjaśnienie, czy obserwowana hiperaktywność szczurów jest wynikiem własnego bezpośredniego działania DA na ośrodkowe struktury dopaminergiczne, czy też na odpowiednie struktury noradrenergiczne. Do badań zastosowaliśmy pimozyd — jako związek blokujący ośrodkowe struktury dopaminergiczne (1) oraz fenoksybenzaminę, która wywiera działanie blokujące adrenergiczny receptor alfa (3).

### METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach samcach, szczepu Wistar, o ciężarze ciała 120—160 g. Nialamid (Nuredal, Egyt) podawano dootrzewnowo (i. p.) w dawce 100 mg/kg 16 godz. przed doświadczeniem. Pimozyd (Jan-

ssen Pharmaceutical) w ilości 1 mg/kg podawano i.p. na 3 godz., a fenoksybenzaminę (Smith-Klein-French) w dawce 20 mg/kg i.p. na 2 godziny przed dokomorową iniekcją DA. Chlorowodorek DA (Koch-Light Lab.) rozpuszczano w sztucznym płynie mózgowo-rdzeniowym (10) i wstrzykiwano do prawej komory bocznej mózgu szczurów według techniki opisananej przez Hermana (5) w dawce 200  $\mu$ g/szczura. Objętość wstrzykiwana wynosiła zawsze 20  $\mu$ l.

Aktywność motoryczną szczurów mierzono w okrągłych klatkach aktograficznych (o średnicy 32 cm) zaopatrzonych w 2 fotokomórki i 2 promienie świetlne. Pomiaru ruchliwości rozpoczynano w 20 min. po dokomorowej iniekcji DA. Czas obserwacji w klatkach wynosił 60 min., a następnie szczury umieszczano wspólnie w normalnych klatkach, gdzie były obserwowane przez następne 2 godziny. Wyniki wszystkich doświadczeń analizowano statystycznie wg t-testu Studenta.

### WYNIKI

Wyniki badania ruchliwości przedstawia tab. 1. Pimozyd redukował aktywność ruchową szczurów, a także hiperaktywność zwierząt, które otrzymały nialamid i DA. Po wyjęciu szczurów do wspólnych klatek obserwowano także po pimozydzie zanik wszystkich innych objawów pobudzania, tj. agresywności, niepokoju czy wzmoczenia seksualnego zachowania się.

Fenoksybenzamina również częściowo antagonizowała spowodowaną podaniem nialamidu i DA zwiększoną aktywność motoryczną szczurów (tab. 1). Ten efekt fenoksybenzamininy był jednak wyraźnie słabszy w porównaniu z pimozydem.

Tab. 1. Wpływ badanych związków na aktywność motoryczną szczurów  
The effect of researched compounds on the motor activity in rats

Grupa	Podane substancje	Liczba zwierząt w grupie	Ilość ruchów w ciągu 60 min. (średnia $\pm$ S. E.)	$P_1$	$P_2$
I	Płyn mózgowo-rdzeniowy	12	127 $\pm$ 11,3	—	—
II	Nialamid 100 mg/kg ip.	10	164,5 $\pm$ 19,6	>0,1	—
III	Nialamid 100 mg/kg ip. + DA 200 $\mu$ g	8	1860,0 $\pm$ 487	<0,005	—
IV	Pimozyd 1 mg/kg ip.	10	43,2 $\pm$ 7,4	<0,001	—
V	Nialamid 100 mg/kg ip. + pimozyd 1 mg/kg ip.	6	34,5 $\pm$ 8,9	<0,001	—
VI	Nialamid 100 mg/kg ip. + pimozyd 1 mg/kg ip. + DA 200 $\mu$ g	6	31,8 $\pm$ 11,3	<0,001	<0,005
VII	Nialamid 100 mg/kg ip. + fenoksybenzamina 20 mg/kg ip.	6	111,0 $\pm$ 20,2	>0,5	—
VIII	Nialamid 100 mg/kg ip. + fenoksybenzamina 20 mg/kg ip. + DA 200 $\mu$ g	6	530,0 $\pm$ 264,0	>0,05	<0,05

Objaśnienia:  $p_1$  — porównano statystycznie z grupą nr I,  $p_2$  — z grupą nr III. (Statistically compared with group No. I).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Stwierdzono doświadczalnie, że DA w ośrodkowym układzie nerwowym działa nie tylko na własne struktury dopaminergiczne, ale ma też zdolność wnikania do neuronów noradrenergicznych i prawdopodobnie wywoływać tam podobne jak NA działanie (2), a więc efekty egzogennie podanej DA mogłyby wynikać z działania tej aminy na jedne lub drugie struktury. Na podstawie niniejszych doświadczeń wydaje się, że w obserwowanej hiperaktywności motorycznej szczurów po domózgowym podaniu DA (przy zablokowaniu działania monoaminoooksydazy) zasadniczą rolę odgrywają ośrodkowe neurony dopaminergiczne, ponieważ pimozyd całkowicie zniósł wszystkie objawy pobudzenia.

Fenoksybenzamina jednak wykazała tu też pewne (choć znacznie słabsze) działanie antagonistujące hiperaktywność zwierząt. Wydaje się więc, że w tej reakcji po dokomorowym podaniu DA pewną rolę mogą odgrywać również niezablokowane ośrodkowe receptory noradrenergiczne. Podobne wyniki uzyskali niedawno Maj i wsp. (7), którzy stwierdzili hiperaktywność u myszy i szczurów po podaniu amfetaminy, a także po zastosowaniu prekursora DA-dwuhydroksyfenyloalaniny (DOPA) z inhibitorem obwodowej dekarboksylazy. Objawy hiperaktywności po tych lekach były również zniesione po zablokowaniu układu dopaminergicznego (pimozydem) i noradrenergicznego (fenoksybenzaminą).

## PIŚMIENNICTWO

1. Anden N. E., Butcher S. C., Corrodi H., Fuxe K., Ungerstedt U.: *European J. Pharmacol.*, **11**, 303—314, 1970.
2. Anden N. E., Carlsson A., Häggendal J.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, **24**, 119—134, 1969.
3. Anden N., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 263—274, 1966.
4. Carlsson A., Lindquist M., Magnusson Z., Waldeck B.: *Science*, N. Y., **127**, 471, 1958.
5. Herman Z. S.: *Psychopharmacologia (Berl.)*, **16**, 369—374, 1970.
6. Горныкiewicz O.: *Pharmacol. Rev.*, **18**, 925—964, 1966.
7. Maj J., Sowińska H., Kapturkiewicz Z., Sarnek J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 412—413, 1972.
8. Malec D., Kleinrok Z.: *Neuropharmacol.*, **11**, 331—336, 1972.
9. Malec D., Kleinrok Z.: *Polish J. Pharmacol. Pharm.*, **25**, 357—366, 1973.
10. Palaic D., Page I. H., Khairallah P. A.: *J. Neurochem.*, **14**, 63—69, 1967.

Otrzymano 11 IV 1974.

## РЕЗЮМЕ

У крыс с заторможенной активностью моноаминооксидазы (при помощи ниаламида) применение до латерального желудочка мозга дофамина вызывает достоверное повышение моторной подвижности. Этот эффект отчетливо тормозит внутрибрюшечное применение пимозиды — средства блокирующего центральные дофаминергические структуры а также частично феноксибензамина — средства блокирующего  $\alpha$ -адренергические рецепторы. Полученные результаты внушают, что в данных экспериментальных условиях, моторная гиперактивность зависит от действия дофамина на центральные дофаминергические а также частично на адренергические рецепторы.

## SUMMARY

In nialamide-pretreated rats an intraventricular injection of dopamine induced a statistically significant increase of the locomotor activity. This effect is strongly inhibited by intraperitoneally administered Pimozide — the blocker of the central dopaminergic structures, and partially by phenoxybenzamine — the blocker of the alpha-adrenergic receptors. The obtained results suggest that hyperactivity after an intraventricular injection of dopamine in nialamide-pretreated rats is related to the central dopaminergic, and also partially to noradrenergic structures.