

A KATALEPSZIA ÉS A STRIÁTÁLIS ACETILKOLIN FELSZABADULÁS ÖSSZEFÜGGÉSE*

HÁRSING LÁSZLÓ GÁBOR és VIZI E. SZILVESZTER, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1982. II. 10.

A kísérletes farmakológiában katalepsziának nevezzük azt az állapotot, amikor különböző gyógyszeres behatásra patkány immobilizálttá válik és bizarr testhelyzetbe hozható másodpercekre, akár percekre (Costall és Naylor 1973, Ezrin-Waters és mtsai 1976, De Ryck és mtsai 1980). Katalepszia váltatható ki neuroleptikumokkal vagy opiát (morfin) agonistákkal. Mérése azáltal történhet, hogy az állat mellső végtagját 3—6 cm magas oszlopra helyezzük meghatározott időre és az immobilizációt pontrendszerben értékeljük (Morpurgo 1962).

A neuroleptikumokkal, illetve opiát agonistákkal kiváltott katalepszia között lényeges eltérések mutatkoznak (1. táblázat). Egy igen szembevetendő különbség a kétféle vegyületcsoporttal történő kezelésnél, hogy a neuroleptikumok hatására a vázizomzat petyhüdtté, az opiátok hatására rigiddé válik. Az 1. táblázatban összefoglalt különbségek alapján a neuroleptikumokkal kiváltható állapotot katalepsziának, az opiátokkal létrehozott magatartást katatóniának vagy rigid immobilizációnak is szokás nevezni (Izumi és mtsai 1977).

A katalepszia számos patológiás állapot kísérője és emberben katatóniás schizophreniában, idiopátiás és postencephalitiszes vagy neuroleptikum kezelést követő parkinsonismusban fordulhat elő (Denny-Brown 1962, Delay és Deniker 1968). A neuroleptikumok esetén szoros korreláció mutatható ki a klinikailag értékesíthető antipszichotikus hatás és a kísérletesen mérhető katalepszia aktivitás között (Janssen és mtsai 1965).

Más részről, mivel kis mennyiségű β -endorfinnal katalepszia váltható ki, feltételezhető, hogy a β -lipotropin-endorfin rendszer szabályozás zavara szerepet játszhat egyes pszichiátriai tünetek kialakulásában (Bloom és mts. 1976).

A katalepszia kialakulásának mechanizmusát nem teljesen ismerjük. Agyléziós kísérletek adnak bizonyos megközelítést arra vonatkozólag, hogy mely magcsoportok fontosak a katalepszia létrejöttében (Costall és Naylor

* A Magyar és Lengyel Farmakológiai Társaság 1981. október 3-i (Zakopane) „Peptides and their receptors in the central nervous system” című 5. együttes szimpóziumán elhangzott előadás nyomán.

I. táblázat

Az opiát és neuroleptikum katalepszia összehasonlítása

	Opiát típusú	Neuroleptikum típusú
	katalepszia	
Lokomotor rendszer	gátolt	gátolt
Vázizomzat	rigid	flacid
Törzs	egyenes	thoracolumbalis kyphosis
Állóhelyzet	flexiós végtag addukció testtartás a végtagok által nem támogatott	laterális végtag addukció testtartás a végtagok által támogatott
A test mozgásra	ellenállást nem mutat	aktív ellenállás
Szupinált testhelyzet korrekciója	korrekció nincs	felemelkedés
Szemek	nyitott, exophthalmus	ptosis
Vizuális, taktilis audítív ingerekre	szenzitív	inszenzitív
Fájdalmas ingerekre	inszenzitív	szenzitív
Caudatoputamen lézió	katalepszia fokozódik	katalepszia csökken
Kolinomimetikum	szinergizmus nincs	szinergizmus
Kolinolitikum	nem befolyásolja	felfüggeszti
Dopamin agonista	felfüggeszti	felfüggeszti
Morfin antagonistá	felfüggeszti	nem befolyásolja

1973). A bazális ganglionok (nucleus caudatus, putamen és globus pallidus) szerepére utalnak azok a kísérletek, amelyek szerint ezen magcsoport léziója a neuroleptikum katalepsziát gyengíti, míg az opiát katalepsziát fokozza. Kísérleteinkben összefüggést kerestünk a bazális ganglionokból mérhető acetilkolin (ACh) felszabadulás, valamint a neuroleptikumokkal, illetve opiát agonistákkal kiváltható katalepszia között.

Módszerek

ACh felszabadítás patkány izolált striátum szeletből

120–150 g súlyú Wistar patkányokat dekapitáltunk guillotinnal. A koponyából kiemeltük az agyat és striátum szeletet (nucleus caudatus-putamen-globus pallidus) preparáltunk Popov és mtsai (1973) szerint. A 0,6 mm vastag, 100 mg súlyú szöveteket 37 °C-on, oxigénnel és széndioxid gázkeverékkel (95–5%) buborékolatott Krebs-oldatban (2 ml) előinkubáltuk. A Krebs-oldat, amely 2 µg/ml ezerint tartalmazott, a következő összetételű

volt (mM): NaCl, 113; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; KH₂PO₃, 1,2; MgSO₄, 1,2; NaHCO₃, 25; és glukoze, 11,5. 60 perces előinkubálást követően 10 perces mintákat gyűjtöttünk. Az első 3 mintában a nyugalmi ACh felszabadulást mértük, majd a Krebs-oldathoz ouabaint (2×10^{-5} M) tettünk és meghatároztuk az ACh felszabadulás mértékét (pmole g⁻¹ min⁻¹) a vizsgált vegyületek jelenlétében és hiányában (kontroll ACh felszabadulás) (Vizi 1972).

Az ACh felszabadulás biológiai meghatározása

Az inkubációs folyadék ACh-tartalmát tengerimalac ileumon, bioassay-vel mértük Paton és Vizi (1969) módszerével. 3 cm hosszú tengerimalac ileumot 4 ml-es szervfürdőben felfüggesztjük, O₂ + CO₂-dal buborékolgatott Krebs-oldatban, 37 °C-on. ACh J standarddal kontrakciókat váltottunk ki és a felvett dózis-kontrakció görbéből számítottuk a minták ACh tartalmát. A striátum szeletből mért ACh felszabadulást pmole g⁻¹ min⁻¹-ban fejeztük ki és statisztikai analízisre a Student 2 mintás tesztet használtuk.

³H-dopamin és ACh felszabadulás mérése striátum szeletből

A striátum szelet kimetszése után a szöveteket 30 percig 4 ml 37 °C-os Krebs-oldatban (ezerin 2 µg/ml; ³H-dopamin 10 µCi; askorbinsav 500 µg/ml és Na₂EDTA 10 µg/ml) inkubáltuk. Ezt követően a szöveteket 25 percig Krebs-oldatban mostuk, majd 14 5 perces frakciót (2 ml) gyűjtöttünk. A minták ³H tartalmát folyadék szcintillációs készülékkel mértük, és az ACh leadást bioassay-vel határoztuk meg. A 6. és 7. mintánál az inkubációs oldathoz ouabaint (2×10^{-5} M) tettünk.

A nigrostriátális dopaminerg pálya roncsolása

6-hidroxidopamin HBr-t (6-OHDA) Krebs-oldatban (12,5 mg/ml) oldottunk. A Krebs-oldat 1 mg/ml askorbin savat tartalmazott. Patkányokat éterrel altattunk és 20 µl 6-OHDA-t tartalmazó oldatot injektáltunk az oldalkamrába. A kezelést 5 nap múlva megismételtük, és az állatokat kísérletre 10 nappal az első kezelést követően használtuk.

Katalepszia aktivitás mérése

A katalepszia mérésére Morpurgo (1962) módszerét használtuk. Az állatok mellső végtagját 6 és 3 cm magas oszlopra helyeztük és mértük az immobilizáció idejét. 10 másodperces immobilizáció esetén az állat 1, illetve 0,5 pontot kapott és a maximálisan elérhető 3 pontot 100%-nak vettük. A katalepszia aktivitást 5 patkányból álló csoportokon határoztuk meg

Eredmények és megbeszélés

Dopaminerg-kolinerg egyensúly a striátumban

A striátum nagyszámú, rövid axonnal rendelkező interneuront tartalmaz, amelyek kémiai transzmittere az ACh. A kolinerg interneuronokkal nem-szinaptikus (Höckfelt és mtsai 1968, Tennyson és mtsai 1974) kapcsolatban állnak a nigrostriátális dopaminerg neuronok és számos kísérleti adat szerint az innen felszabaduló dopamin (DA) tonikus jelleggel gátolja a kolinerg neuronok aktivitását (Vizi és mtsai 1974, Guyenet és mtsai 1975, Bartholini és mtsai 1976, Hársing és mtsai 1982). Intraventrikulárisan adott 6-OHDA, amely elroncsolja a nigrostriátális pálya idegvégződéseit (Sacks és Johnsson 1975), növeli a nyugalmi és az ouabain stimulált ACh felszabadulást (2. táblázat), ami a striatalis dopaminerg-kolinerg kapcsolat gátló jellegére utal (Vizi és mtsai 1977a, b). Ouabain hatására a nigrostriátális pálya axon termináisaiból a DA és a kolinerg interneuronokból az ACh egyidejűleg felszabadul (1. ábra) (Hársing és mtsai 1982). Az ACh felszabadulás a DA-hoz képest azonban jellegzetes késést mutat, ami a dopaminerg gátlás egy további bizonyítéka lehet. Adott kísérleti körülmények között aktuálisan mérhető ACh felszabadulást — egyéb tényezők mellett — meghatározza a szimultán felszabaduló DA mennyisége. Így az ACh felszabadulás mértékéből követni tudjuk azon vegyületek hatását, amelyek a dopaminerg neuronok aktivitását befolyásolják.

A dopaminerg-kolinerg egyensúly a striátumban számos patológiás állapotban eltolódik. Parkinson-kórban, amikor a nigrostriátális dopaminerg neuronok elpusztulnak, egy relatív kolinerg túlsúly alakul ki, és terápiás értékek azok a vegyületek, amelyek fokozzák a dopaminerg kémiai ingerületátvitelt (1-dopa, 1-deprenil, karbidopa) (Birkmayer és mtsai 1975, Hársing és mtsai 1979), illetve amelyek gátolják a kolinerg túlsúlyt (atropin).

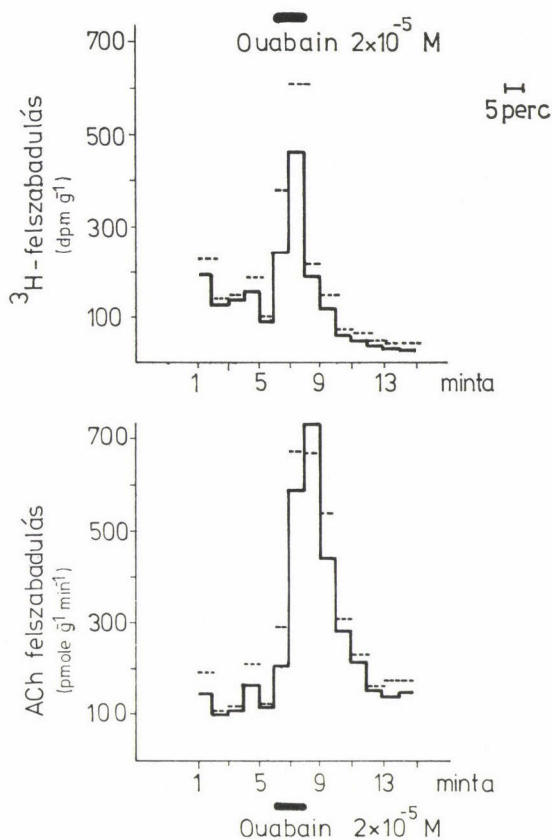
Huntington koreában a striátum kolinerg interneuronjai pusztulnak, és a kórképet fokozott dopaminerg és csökkent kolinerg ingerületátvitel jellemzi.

2. táblázat

A 6-hidroxidopamin hatása az ACh felszabadulásra patkány striátumban

Kezelés	Nyugalmi ACh felszabadulás	Ouabain (2×10^{-6} M) stimu- lált ACh felszabadulás
	(pmole g^{-1} min $^{-1}$)	
Vehikulum	$64,0 \pm 12,3$	$372,8 \pm 31,2$ (13)
6-OHDA, 250 μ g	$127,8 \pm 27,8^*$	$764,5 \pm 44,0$ (9)*
6-OHDA, 2×250 μ g	$150,6 \pm 25,9^*$	$1162,5 \pm 237,7$ (7)*

Átlag \pm S.E.M., Kísérletszám zárójelben * $p < 0,05$. Student 2 mintás t teszt.



1. ábra. Nyugalmi és ouabain stimulált ^3H -DA és ACh felszabadulás patkány striátum szeletből. Ouabain hatására a ^3H -DA és az ACh kiáramlás a striátumból megemelkedett, az ACh felszabadulás a ^3H -DA-leadáshoz képest jellegzetes késést mutat. $N = 4$, átlag \pm S. E. M.

A tardiv dyskinesist, amelyet az endogén psychosis hosszantartó neuroleptikumokkal történt kezelése hoz létre, a dopamin receptorok szupersensitivitása miatt ugyancsak egy dopaminerg túlsúly jellemez. Kísérleteinkben vizsgáltuk a striátális dopaminerg—kolinerg egyensúlyt opiát- és neuroleptikummal kiváltott katalapsziában. Mindkét vegyületesoporttal csökkent dopaminerg és fokozott kolinerg tónus érhető el a bazális ganglionokban és a kialakuló kolinerg túlsúly korrelációt mutat a katalapszia aktivitással.

Striátális dopaminerg—kolinerg egyensúly opiát katalapsziában

Morfin gátolja a nigrostriátális pálya axon terminálisából a magas káliummal kiváltott DA felszabadulást striátum szinaptoszóma preparátumból és striátum szeletből (Celsen és Kuschinsky 1974, Bosse 1977). Az endorfinok fel-

fedezését követően (Hughes és mtsai 1975) kimutatásra került, hogy a Met⁵-enkefalin (Subramanian és mtsai 1977) és a β -endorfin (Loh és mtsai 1976), a morfinhoz hasonlóan gátolják a ³H-DA kiáramlást patkány striátum preparátumból. A DA és az ACh kapcsolt felszabadulása miatt vizsgálat tárgyává tettük az endorfinok és a morfin hatását az ACh felszabadulásra striátum szeletben (Vizi és mtsai 1977b, Hársing és mtsai 1978).

A 3. táblázat mutatja a Met⁵-, Leu⁵-enkefalin és az enzim rezisztens D-Ala²-Pro⁵-enkefalin-Ettilamid hatását az ouabainnal stimulált ACh felszabadulásra patkány striátum szeletben. Az enkefalinok nem befolyásolták a nyugalmi ACh felszabadulást, viszont fokozták az ouabain stimulált transzmitter kiáramlást. Az opioid peptidek ezen hatása 10⁻⁷–10⁻⁵M tartományban koncentráció függőnek bizonyult. Hatásukat 1,4 × 10⁻⁶M naloxon felfüggesztette (5. táblázat), ami arra utal, hogy az opioid receptoron keresztül valósul meg. A morfin és a β -endorfin az enkefalinokhoz hasonlóan fokozták az ACh felszabadulást striátum szeletből (Vizi és mtsai 1977b).

3. táblázat

Az enkefalinok hatása az ACh felszabadulásra intakt és 6-OHDA-nal előkezelt patkány striátumból

	<i>In vitro</i> koncentráció (M)	Ouabain (2 × 10 ⁻⁵ M) stimulált ACh felszabadulás (pmole g ⁻¹ min ⁻¹)	
		Kezeletlen striátum	6-OHDA-val kezelt striátum
Kontroll	—	387,5 ± 66,9 (8)	996,5 ± 105,2 (6)
Met ⁵ -enkefalin-OME	1,7 × 10 ⁻⁵	848,9 ± 121,3 (4)*	1095,8 ± 176,7 (5)
Leu ⁵ -enkefalin	1,8 × 10 ⁻⁵	657,6 ± 41,1 (4)*	993 ± 205,4 (4)
D-Ala ² -Pro ⁵ -enkefalin Etamid	1,4 × 10 ⁻⁵	1021,3 ± 125,6 (4)*	1067,2 ± 165,7 (4)

6-OHDA: 2 × 250 μ g intraventriculárisan 10 és 5 nappal a kísérlet előtt adva
Átlag ± S. E. M., kísérletszám zárójelben, * p < 0,05, Student 2 mintás t teszt

4. táblázat

In vivo adott morfin hatása az ACh felszabadulásra patkány striátum szeletben

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	Ouabain (2 × 10 ⁻⁵) stimulált ACh felszabadu- lás (pmole g ⁻¹ min ⁻¹)	Kata- lepszia (%)	Szignifikancia (p)
	kezelés				
	(mg/kg)	(M)			
1. Kontroll	—	—	441,1 ± 53,4 (4)	—	—
2. Morfin	20	—	950,5 ± 104,6 (8)	79	1 : 2 < 0,01
3. Morfin + naloxon	20	2,8 × 10 ⁻⁵	450,2 ± 79,8 (4)	—	2 : 3 < 0,02

A morfinat sc, 40 perccel a kísérlet előtt adtuk.

Átlag ± S. E. M., kísérletszám zárójelben, Student 2 mintás t teszt.

5. táblázat

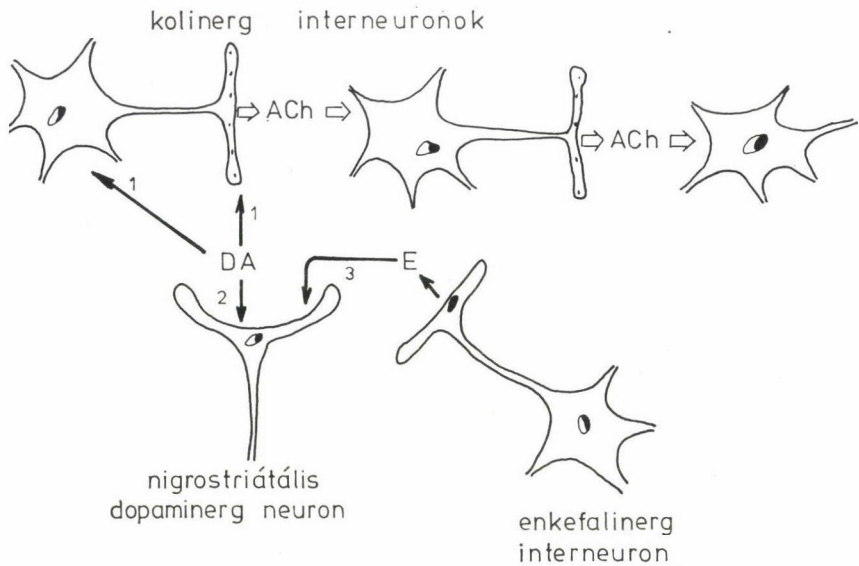
A D-Ala²-Pro⁵-enkefalin-Etilamid, ACh felszabadulást fokozó hatásának felfüggesztése dopamin agonistákkal és morfin antagonistával patkány striátum szeletben

	<i>In vitro</i> koncentráció (M)	Ouabain (2×10^{-5} M) stimulált ACh felszabadu- lás (pmole g ⁻¹ min ⁻¹)	Szignifikancia (p)
1. Kontroll	—	360,5 ± 26,6 (4)	—
2. D-Ala ² -Pro ⁵ -enkefalin-Etamid	$1,4 \times 10^{-5}$	964,7 ± 105,4 (6)	1 : 2 < 0,05
3. D-Ala ⁵ -Pro ⁵ -enkefalin-Etamid + apomorfin	$1,4 \times 10^{-5}$ $1,8 \times 10^{-4}$	280,0 ± 49,0 (4)	2 : 3 < 0,05
4. D-Ala ² -Pro ⁵ -enkefalin-Etamid + piribedil	$1,4 \times 10^{-5}$ $9,9 \times 10^{-5}$	343,6 ± 21,0 (4)	2 : 4 < 0,05
5. D-Ala ² -Pro ⁵ -enkefalin-Etamid + naloxon	$1,4 \times 10^{-5}$ $1,4 \times 10^{-6}$	675,0 ± 49,4 (5)	2 : 5 < 0,05

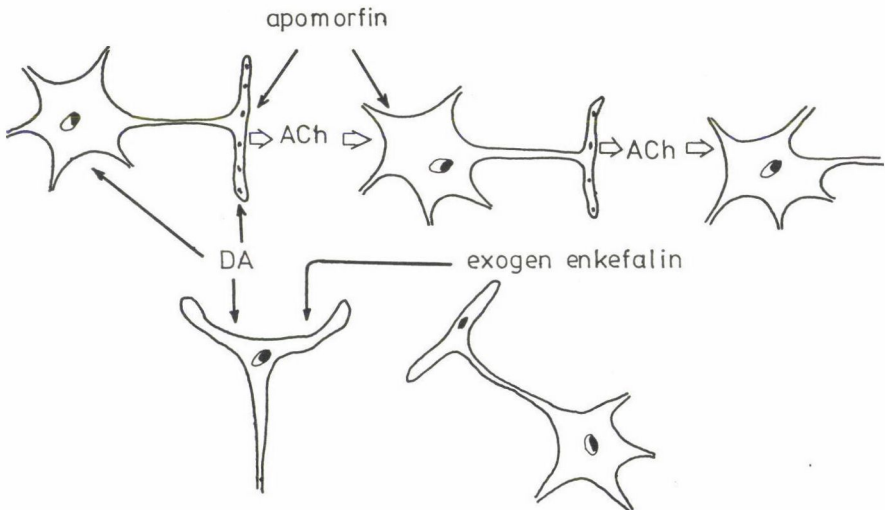
Átlag ± S. E. M., kísérletszám zárójelben, Student 2 mintás t teszt.

A 3. táblázat ugyancsak mutatja az enkefalinok hatását az ACh felszabadulásra 6-OHDA-nal előkezelt striátumban. A nigrostriátális dopaminerg pálya elpusztulását követően a Met⁵-, Leu⁵-enkefalin és a D-Ala²-Pro⁵-enkefalin-Ettamid nem befolyásolták az ACh felszabadulást. Ez arra utal, hogy az opiát receptorok, amelyekhez az enkefalinok kötődve fokozzák az ACh felszabadulást intakt szeletben, a nigrostriatalis dopaminerg pálya axon terminálisán helyezkednek el. Az opiát receptorok aktiválódása gátolja a DA felszabadulást (Celsen és Kuschinsky 1974, Bosse 1977, Loh és mtsai 1976, Subramanian és mtsai 1977), ami a kolinerg interneuronok gátlástalanodásához vezethet (Vizi és mtsai 1977b, 1980, Hársing és mtsai 1980). Ily módon az enkefalinok hatására fellépő ACh felszabadulás fokozódás indirekt hatás és az a kolinerg interneuronok DA gátlásának felfüggesztését jelenti (2. ábra/A).

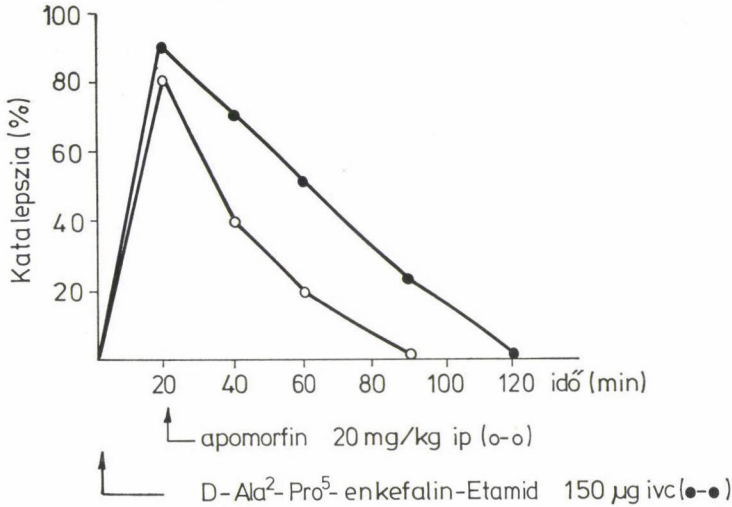
A 4. táblázat azt mutatja, hogy morfinnal történt *in vivo* előkezelés (20 mg/kg sc, 40 perccel a dekapitálás előtt adva) ugyancsak növeli az ACh felszabadulást patkány striátumból. Az ACh felszabadulás fokozódás 79%-os katalepszia aktivitással járt együtt. A morfin hatása az ACh felszabadulásra naloxonnal felfüggeszthetőnek bizonyult. A 3. ábra mutatja, hogy a D-Ala²-Pro⁵-enkefalin-Etamid (150 µg i.v.c adva) patkányban katalepsziát hoz létre, amely mintegy 120 perc időtartamra áll fenn. Az enkefalin katalepszia apomorfinnal és piribedillel gyengíthető (Vizi és Hársing 1980). A D-Ala²-Pro⁵-enkefalin *in vitro* kimutatott ACh felszabadulást fokozó hatása apomorfinnal reverzálhatóan bizonyult (5. táblázat). Az apomorfin és a piribedil az alkalmazott koncentrációban ($1,8 \times 10^{-4}$ és $9,9 \times 10^{-5}$ M) kötődve a kolinerg interneuronokon levő poszt-szinaptikus DA receptorhoz gátolják a striátális ACh felszabadulást (Hársing és mtsai, 1982). Míg tehát az enkefalinok a dopaminerg axon terminálisokon levő opiát receptorokon keresztül gátolják a DA felszabadulást



2. ábra (A). A kolinerg, dopaminerg és enkefalinerg neuronok lehetséges kapcsolata a striátumban. A nigrostriatalis pálya axon terminálisából felszabaduló DA gátolja az ACh felszabadulást (1) és saját felszabadulását (2). Enkefalin (E) felszabadulva a peptiderg interneuronokból gátolja a DA felszabadulást (3) és ezáltal dezinhibitálja a kolinerg interneuronokat, ami az ACh felszabadulás fokozódásához vezet



2. ábra (B). Az enkefalin (opiát) katalépszia kialakulása és felfüggesztése apomorfinnal. Az enkefalin (opiátok) kötődve a nigrostriatalis neuronok idegvégződésén levő opiát receptorhoz gátolja a DA felszabadulást, ami más részről az ACh felszabadulás fokozódásához vezet. A morfin antagonisták ehhez a ponthoz kötődve felfüggesztik az enkefalin (opiátok) hatását. Az apomorfin kötődve a kolinerg interneuron sejttestén vagy axon terminálisán levő poszt-szinaptikus DA receptorhoz gátolja az ACh felszabadulást és csökkenti az enkefalin ACh felszabadulást fokozó hatását

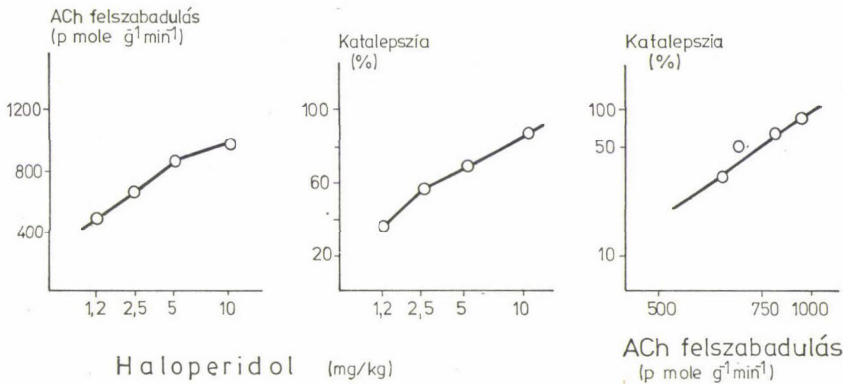


3. ábra. D-Ala²-Pro⁵-enkefalin-Etamiddal kiváltott katalepszia patkányban. 20 perccel az enkefalin beadása után az állatok 20 mg/kg apomorfint kaptak. Az apomorfín az enkefalin katalepsziát parciálisan felfüggesztette

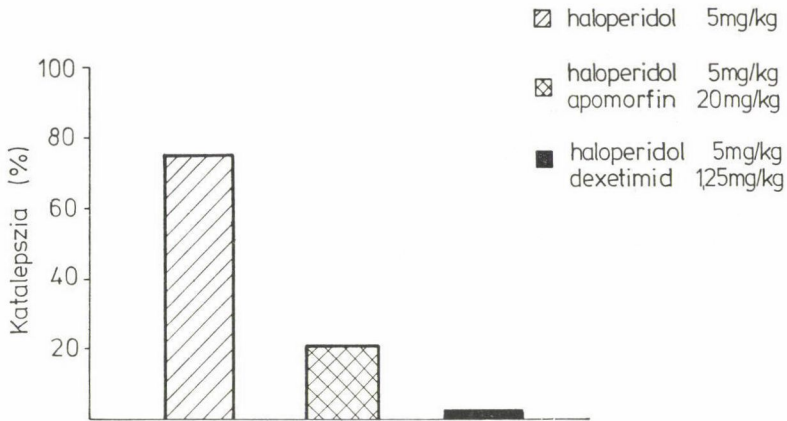
és gátlástalanítják a kolinerg neuronokat, addig az apomorfín és a piribedil kötődve a posztzinaptikus DA receptorhoz gátolják az ACh felszabadulást és a két ellentétes hatás eredője az ACh kiáramlás csökkenése lesz (2. ábra/B).

Striatalis dopaminerg—kolinerg egyensúly neuroleptikum katalapsziában

Az endogén psychosisok kezelésében használt neuroleptikumok anti-psychotikus hatását a DA receptorok blokkolásával magyarázzuk (Creese és mtsai 1976). Antipsychotikus hatásukhoz azonban extrapiramidális mellék-



4. ábra. Összefüggések a haloperidol striátális ACh felszabadulást fokozó hatása és a katalepszia aktivitás között. A haloperidolt ip. adtuk. 30 perc múlva meghatároztuk a katalepszia aktivitást, majd az állatokat dekapitáltuk és striátum szeletet preparáltunk és meghatároztuk az ACh felszabadulást



5. ábra. Haloperidollal kiváltott katalépszia felfüggesztése apomorfinnal és dextimiddel. A vegyületeket ip. adtuk és 30 perc múlva mértük a katalépszia aktivitást

hatások is társulnak, amelyek a nigrostriatalis pálya DA receptorainak gátlása miatt jöhet létre.

Amint azt a 4. ábrán mutatjuk, a haloperidol növekvő dózisban adagolva dózis függően emeli az ouabain stimulált ACh felszabadulást patkány striátum szeletben. Ezekben a mérésekben a nyugalmi ACh felszabadulást ugyancsak fokozottan találtuk, amely további bizonyítékot szolgáltat arra vonatkozólag, hogy a nigrostriatalis neuronokból felszabaduló DA tonikus gátlást fejt ki a striátum kolinerg interneuronjaira. A haloperidol ugyanis a kolinerg interneuronokon levő posztzinaptikus DA receptorokat gátolja és ezáltal felfüggesz-

6. táblázat

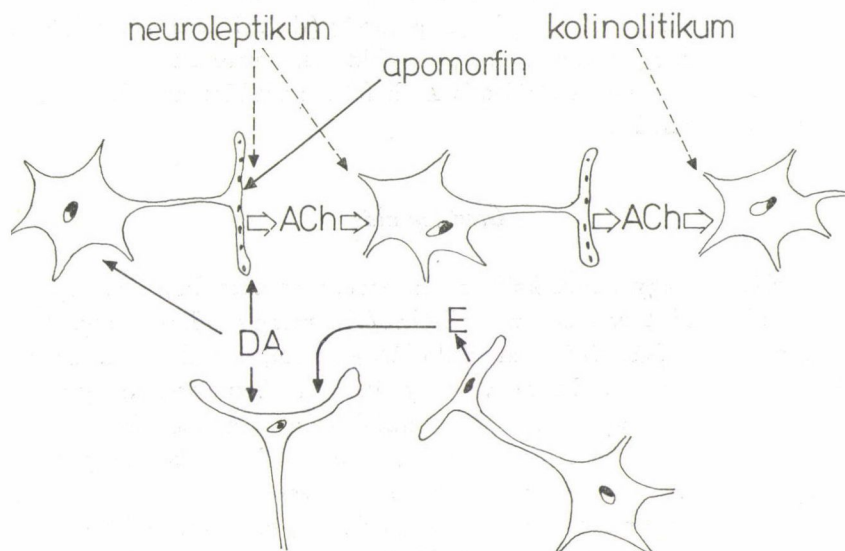
A haloperidol striátális ACh felszabadulást fokozó hatásának felfüggesztése apomorfinnal és dextimiddel

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	Ouabain (2×10^{-6} M) stimulált ACh felszabadulás ($\text{pmole g}^{-1} \text{min}^{-1}$)	Szignifikancia (p)
	kezelés			
	(mg/kg)	(M)		
1. Kontroll	—	—	$449,6 \pm 24,4$ (8)	
2. Apomorphin	—	$1,8 \times 10^{-4}$	$222,5 \pm 43,5$ (4)	1 : 2 < 0,05
3. Dextimid (Tremblex ^R)	1,25	—	$247,7 \pm 28,0$ (4)	1 : 3 < 0,05
4. Haloperidol	5,0	—	$770,9 \pm 89,6$ (8)	1 : 4 < 0,05
5. Haloperidol + apomorphin	5,0	$1,8 \times 10^{-4}$	$301,6 \pm 48,9$ (4)	4 : 5 < 0,05
6. Haloperidol + dextimid	5,0	—	$298,4 \pm 36,9$ (4)	4 : 6 < 0,05

Haloperidol és dextimid 30 perccel a kísérlet előtt ip. adva. Átlag \pm S.E.M., kísérletszám zárójelben. Student 2 mintás t teszt.

ti a DA ACh felszabadulást gátló hatását. A haloperidol növekvő dózisban történt adagolása az ACh felszabadulás fokozása mellett, a katalepszia aktivitás növekedéséhez vezet (4. ábra). A haloperidol ezen két hatása között szoros korrelációt találtunk. Ily módon tehát a neuroleptikum katalepsziát a striátumban egy csökkent dopaminerg és fokozott kolinerg aktivitás jellemez.

A haloperidol katalepszia felfüggeszthető apomorfinnal és a kolinolitikus hatású dextetimiddel (Tremblex^R) (5. ábra). A dextetimid klinikai indikációja a neuroleptikumok extrapiramidális mellékhatásainak csökkentése, illetve felfüggesztése. Az apomorfin és a dextetimid azonban nemcsak a haloperidol katalepsziát, hanem annak ACh felszabadulást fokozó hatását is felfüggesztik (6. táblázat). Az apomorfin haloperidol hatásának megfordítását azzal magyarázzuk, hogy a két vegyület a kolinerg neuronokra lokalizált, posztszinaptikus DA receptorokon versenyez egymással. Mivel a dextetimid önmagában csökkenti az ACh felszabadulást a striátumban (6. táblázat) feltételezzük, hogy a bazális ganglionokban több, egymással sorba kapcsolt kolinerg neuron láncszerűen helyezkedik el és a dextetimid antikolinerg hatása ezen kolinerg hálózat aktivitását gátolja. Míg tehát a haloperidol a posztszinaptikus DA receptor blokkolásával, vagyis a DA gátlás felfüggesztésével növeli az ACh felszabadulást, addig a dextetimid a kolinerg interneuronok sejttestjein és dendridjein elhelyezkedő posztszinaptikus ACh receptorok gátlásával csökkenti az ACh felszabadulását.



6. ábra. A neuroleptikum katalepszia és felfüggesztése apomorfinnal és kolinolitikummal. A neuroleptikum gátolva a kolinerg interneuron sejttestén vagy axon terminálisán levő posztszinaptikus DA receptort, növeli az ACh felszabadulást. Az apomorfin kompetálva ugyanezen a kötési ponton a neuroleptikummal, felfüggeszti a neuroleptikum ACh felszabadulást fokozó hatását. A kolinolitikum blokkolva a posztszinaptikus ACh receptort, gátolja az ACh felszabadulást és csökkenti a neuroleptikum kolinerg transzmissziót aktiváló hatását

7. táblázat

Kataleptogén és non-kataleptogén neuroleptikumok hatása az ACh felszabadulásra patkány striátum szeletből

	In vivo kezelés (mg/kg)	Ouabain (2×10^{-6} M) stimulált ACh felszabadulás (pmole g^{-1} min^{-1})	Katalepszia aktivitás (%)
Kontroll	—	$397,7 \pm 33,7$ (4)	—
Pimozid (Orap ^R)	15	$829,5 \pm 58,3$ (4)*	88
Klórpromazin (Hibernal ^R)	15	$749,9 \pm 25,2$ (4)*	88
Flufenazin-dekanoat (Dapotum ^R)	16	$616,1 \pm 55,4$ (4)*	nem mérve
Klozapin (Leponex ^R)	15	$410,5 \pm 61,9$ (4)	0

A vegyületeket 30 perccel ip., a flufenazin-dekanoatot 1 héttel a kísérlet előtt adtuk be. Átlag \pm S.E.M., kísérletszám zárójelben, * $p < 0,05$, Student 2 mintás t teszt.

A két vegyület együttadásakor az ellentétes hatások eredőjeként az ACh felszabadulás csökkent és a katalepszia felfüggesztődött (6. ábra).

Míndezek alapján kézenfekvő olyan szerkezetek keresése, amelyek DA és ACh receptor blokkoló hatással rendelkeznek, és ily módon antipsychotikus hatásuk nem vagy csak kis mértékű extrapyramidális mellékhatással párosul. Az ilyen szerkezetek, amelyeket nonkataleptogen neuroleptikumoknak nevezünk, egyik képviselője a klozapin (Leponex^R) (Costall és Naylor 1973). A 7. táblázat mutatja, hogy a klozapin, a pimoziddal, klorpromazinnal és a flufentazin-decanoáttal szemben, a striátális ACh felszabadulást nem befolyásolja és katalepsiát sem vált ki.

Összefoglalás

A striátum nagyszámú kolinerg interneuront tartalmaz, amelyek a beérkező impulzusok integrálását végezhetik. A kolinerg rendszer a nigrostriátális pálya axon terminálisából felszabaduló DA gátló hatása alatt áll. A striátumban a kétféle neurotransmitter egyensúlyi állapotot hoz létre, amely patológiás állapotokban vagy gyógyszerhatásra mindkét irányban eltolódhat.

A morfin típusú katalepsiát csökkent dopaminerg és fokozott kolinerg egyensúly jellemzi. A dopaminerg tónus csökkenése azáltal jöhet létre, hogy a morfin és az opioid endogén peptidek kötődve a nigrostriátális dopaminerg pályán elhelyezkedő opiát receptorokhoz, gátolják a DA felszabadulását. Ennek eredményeként a kolinerg interneuronok gátlástalanítása jön létre és az ACh felszabadulás fokozódik.

A neuroleptikum típusú katalepsiában ugyancsak csökkent dopaminerg és fokozott kolinerg viszony alakul ki. A neuroleptikumok blokkolják a kolinerg

neuronon elhelyezkedő DA receptorokat és ezáltal felfüggesztik a gátló dopaminerg neurotranszmissziót, ami csökkent dopaminerg funkciót és fokozott kolinerger tónust eredményez.

Véleményünk szerint a striátális dopaminerg—kolinerger egyensúly kolinerger túlsúly irányába való eltolódása katalepszia kialakulásához vezet. Ez az eltolt viszony egyaránt megfigyelhető az opiát és a neuroleptikum típusú katalepsziában. A kétféle katalepszia között azonban szembetűnő különbségek figyelhetők meg, amelyek arra utalnak, hogy a két vegyületcsoport, a striátumun túlmenően, egyéb struktúrákban különböző adiciós hatásokat válthat ki.

IRODALOM

- Bartholini, G., Stadler, H., Gadea-Ciria, M. és Lloyd, G.: *Neuropharmacology* **15**, 519 (1976)
- Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M. B. H. és Linauer, W.: *J. Neural. Transm.* **36**, 303 (1975).
- Bloom, F., Segal, D., Ling N. és Guillemin, R.: *Science* **194**, 630 (1976).
- Bosse, A.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **297**, 200 (1977).
- Celsen, B. és Kuschinsky, K.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **284**, 159 (1974).
- Costall, B. és Naylor, R. J.: *Arzneim-Forsch.* **23**, 674 (1973).
- Creese, I., Burt, D. R. és Synder, S. H.: *Science* **192**, 481, (1976).
- Delay, J. és Deniker, P.: *Drug-induced extrapyramidal syndromes* (Eds.: Vinken, P. J. és Bruyn, G. W.) North-Holland, Amsterdam pp. 248—266 (1968).
- Denny-Brown, D.: *The basal ganglia and their relations to disorders of movement* Oxford University Press, London (1962).
- Denny-Brown, D.: *Handbook of clinical neurology*, Vol. 6. (Eds.: Vinken, P. J. és Bruyn, G. W.) North-Holland, Amsterdam pp. 133—172 (1968).
- De Ryck, M., Schallert, T. és Teitelbaum, P.: *Brain Research* **201**, 143 (1980).
- Ezrin-Waters, C., Muller, P. és Seeman, P.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **54**, 516 (1976).
- Guyenet, P. G., Agid, J., Javoy, F., Beaujonan, I. C., Rossier, J. és Glowinski, J.: *Brain Research* **84**, 227 (1975).
- Hársing, L. G., Jr., Vizi, E. S. és Knoll, J.: *Pol. J. Pharmacol.* **30**, 387 (1978).
- Hársing, L. G., Jr., Magyar, K., Tekes, K., Vizi, E. S. és Knoll, J.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **31**, 297 (1979).
- Hársing, L. G., Jr., Vizi, E. S. és Knoll, J.: *Aminergic and Peptidergic Receptors* (Eds.: Vizi, E. S. és Wollemann, M.,) Pergamon Press-Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 95 (1980).
- Hársing, L. G., Jr., Somogyi, G. T. és Vizi, E. S.: *Neuroscience* (1982, in press).
- Hökfelt, T.: *Z. Zellforsch.* **91**, 1 (1968).
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A. és Morris, H. R.: *Nature* **258**, 577 (1975).
- Izumi, K., Motomatsu, T., Chrétien, M., Butterworth, R. F. Lis, M., Seidah, N. és Barbeau, A.: *Life Sci.*, **20**, 1149 (1977).
- Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., és Schellekens, K. H. L.: *Arzneim-Forsch.* **15**, 104 (1965).
- Loh, H. H., Brase, D. A., Sampath-Khanna, S., Mar, J. B., Way, E. L. és Li, C. H.: *Nature*, **264**, 567 (1976).
- Morpurgo, C.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **137**, 84 (1962).
- Paton, W. D. M. és Vizi, E. S.: *Br. J. Pharmac.* **35**, 10 (1969).
- Popov, N., Pohle, W., Lössner, B., Schulzeck, S., Schmidt, S., Ott, T. és Matthies, H.: *Acta Biol. med. ger.* **31**, 51 (1973).
- Sacks, Ch. és Johnsson, G.: *Biochem. Pharmacol.* **24**, 1 (1975).
- Subramanian, N., Mitzneegg, P., Sprügel, W., Domschke, W., Domschke, S., Wunsch, E. és Dembling, E.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **299**, 163 (1977).
- Tennyson, V. M., Heikkilä, R., Mytilineon, C., Coté, L. és Cohen, G.: *Brain Research*, **82**, 341 (1974).
- Vizi, E. S.: *J. Physiol. Lond.* **226**, 95 (1972).

- Vizi, E. S., Rónai, A. Z. és Knoll, J.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **280**, 79 (1973)
- Vizi, E. S., Rónai, A. Z. és Hársing, L. G. Jr.: Cholinergic mechanism and psychopharmacology (Ed.: Jenden, D. J.) Plenum Publ. Comp. New York pp. 587 (1977a).
- Vizi, E. S., Hársing, L. G. Jr. és Knoll, J.: Neuroscience **2**, 953 (1977b).
- Vizi, E. S. és Hársing, L. G. Jr.: Aminergic and Peptidergic Receptors (Eds.: Vizi, E. S. és Wollemann, M.) Pergamon Press-Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 85 (1980).