

A (-)DEPRENYL TARTÓS AFRODIZIÁS HATÁSA SZEXUÁLISAN „LUSTA” ÖREG HÍM PATKÁNYOKON

KNOLL JÓZSEF, az MTA rendes tagja, DALLÓ JÁNOS, az orvostudományok kandidátusa
és TRAN TY YEN, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. V. 4.

Az öregedő agyra a neuronok fokozatos pusztulása jellemző. Az elpusztult neuronokat glia sejtek pótolják (Ball 1977, Brody és mtsai 1976). E folyamat következménye, hogy öregkorban az agy dopaminerg és „nyom-aminerg” modulációja csökken a neuronok pusztulása és a gliában jelenlevő MAO-B enzim fokozott aktivitása miatt (Knoll 1981a). Feltételezésünk (Knoll 1982a), hogy az öregkori depresszió előfordulásának szignifikáns növekedése a hím szexuális teljesítmény korfüggő csökkenése és a parkinsonos szimptomák gyakori megjelenése időskorban az agyi dopamin és „nyom-aminok” csökkenésének tulajdonítható, amely sokszorosan bizonyított jelenség (Carlsson 1979; Eckert és mtsai 1980b; Mantle és mtsai 1976, Nies és mtsai 1973; Robinson és mtsai 1972, Shih 1979; Strolin Benedetti és Keane 1980). Előző munkáinkban (Knoll 1980; 1981a) részletesen elemeztük, hogy a (-)deprenyl, mely a MAO-B enzim szelektív gátlója, facilitálja az agyban a dopaminerg és „nyom-aminerg” aktivitást és mivel biztonságosan alkalmazható vegyület, felvetődik annak lehetősége, hogy (-)deprenyl krónikus adagolása megelőzheti, ill. kivédheti a neuronok pusztulását kísérő egyébként elkerülhetetlen biokémiai léziót (Knoll 1982a; 1982b). Az öreg hím patkányok szexuális aktivitásának helyreállítása és fenntartása folyamatos (-)deprenyl kezeléssel kísérleti modellként szolgált azon elképzelésünk alátámasztására, hogy kis dózisu (-)deprenyl tartós adagolása megjavíthatja az öregkori életminőséget (Knoll, 1982a).

Az elmúlt 2 évben nagy alaposággal vizsgáltuk a (-)deprenyl afrodisiás hatását hím patkányokon. E kísérletek eredményeit és a belőlük levont következtetéseket foglaljuk össze jelen munkánkban.

Anyagok és módszerek

A kísérletekhez szexuálisan tapasztalatlan hím CFY patkányokat használtunk. Az állatok műanyag ketrecekben (35 × 35 × 25 cm) voltak elhelyezve, mindegyik ketrecekben 6—8 állatot tartottunk 12—12 órás fény-sötét ciklusban,

jól szellőztetett állatházban (22 ± 1 °C). Standard élelmet kaptak (LATI tápdugó). A táplálék és víz ad libitum volt elérhető számukra. A kísérleteket világos fázisban, reggel 8 és 18^h között végeztük.

A szexuális magatartás screenelése

A hím patkányok szexuális viselkedésének vizsgálatához ovariektomizált CFY nőstényeket használtunk stimulusként, melyeket a hímekkel azonos körülmények között tartottunk. A nőstényeket $30 \mu\text{g}/\text{állat}$ oestradiol monopropionát s. c. injekcióval, majd azt 48 órát követően $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ s. c. progeszteron injekcióval hoztuk oestrusba és a kísérletet 4–7 órával a progeszteron injekció után kezdtük el. Indikátor hímeket, melyek gyakran értek el intromissziót, használtunk fel a receptív nőstények kiválasztására (Dalló és Held 1974). Csak azokat a nőstényeket használtuk, melyek magas receptívitási szintet mutattak.

A kopulációs teszthez a hímeket oly módon készítettük elő, hogy egy hétig hetente háromszor 10 percig a megfigyelési ovoid alakú ketrecbe ($40 \times 40 \times 60$ cm) helyeztük őket négyesével, majd a negyedik alkalommal receptív nőstényt tettünk be a ketrecbe a hím 5 perces adaptációja után. Tapasztalt megfigyelő 30 percig figyelte és rögzítette Beach szerint (1944) a hím patkány kopulációs mintáit.

A kopulációs mintákat: hágás, intromisszió, ejakuláció — 30 perces megfigyelési periódus során követtük. A patkányokat a következőképpen osztályoztuk négy hetes, heti egyszer végzett, párzási teszt alapján:

1. *Szexuálisan inaktív hímek*, „nem kopulálók”, melyek egyetlen alkalommal sem mutattak hágást a 4 hetes screenelési teszt periódusban.

2. *Hímek, melyek csak hágást mutattak*

3. *Szexuálisan aktív hímek*, melyek teljes szexuális aktivitást mutattak (hágás, intromisszió) és legalább 2-szer ejakuláltak 4 párzási tesztben.

4. *Szexuálisan lusta hímek*, melyek legalább egy alkalommal intromissziót mutattak, de nem ejakuláltak a 4 szelekciós kísérlet során.

A módszer részleteit illetően utalunk Dalló és Tran Ty Yen munkáira (Dalló 1974, 1976, 1977, Yen 1981, Yen és mtsai 1981).

A szexuális kimerülés és helyreállítás tesztelése

Négy párzási teszt után csak azokat a patkányokat használtuk fel a kimerülés tanulmányozására, melyek legalább 3-szor értek el ejakulációt 4 tesztben.

A kimerülés kritériuma a következő volt: ha a hím nem hágta meg a nőstényt 45 percig egy ejakuláció után, egy másik nőstényt tettünk be a ketrecbe az első kivétele után, és folytattuk a tesztelést, míg a fenti kritérium-

nak ismét meg nem felelt. A kísérletet addig folytattuk, míg a hím egyetlen kopulációs mintát sem mutatott a receptív nőstény jelenlétében. A kimerült hímet a helyreállítás szempontjából teszteltük a kimerülési teszt után 24 h, 72 h, 1, 2, 3, 4, 5 héttel. A teljes helyreállítás kritériuma legalább egy ejakuláció volt a receptív nőstény jelenlétében 30 perces teszt periódus alatt.

A kimerülési tesztelés során a kopulációs aktivitás elemzéséhez a következő paramétereket mértük, számoltuk, vagy értékeltük: hágás latencia; intromisszió latencia; ejakuláció latencia; két ejakuláció közötti időtartam; a hágás gyakorisága; intromisszió gyakorisága; két intromisszió közötti időtartam átlaga; ejakuláció gyakorisága; az utolsó ejakulációig eltelt idő (az első nőstény behelyezésétől az utolsó ejakulációig eltelt idő); ejakulációk között eltelt idő átlaga (az utolsó ejakulációig eltelt idő osztva az ejakulációk számával); a második nőstényt meghágó és ejakuláló hímek százaléka; ejakulációk száma az első 30 percben.

A helyreállítás tesztelése során a kopulációs aktivitás elemzéséhez a következő paramétereket mértük, számoltuk, vagy értékeltük: hágási latencia; intromisszió latencia; ejakuláció latencia; két ejakuláció közötti időtartam; hágás gyakorisága; intromisszió gyakorisága; két intromisszió közötti időtartam átlaga.

Vegyületek: (-)Deprenyl; (\pm)N-metil-N-propargil-(2-furil-1-metil)-etilammonium · HCl U-1424; (\pm)Amfetamin (Chinoin, Budapest); Klorgylin (May and Baker, London). A vegyületeket fiziológiás sóoldatban oldottuk és szubkután injiciáltuk 1 ml/kg térfogatban.

Statisztika: Nem parametrikus statisztikai módszert használtunk a hágást, intromissziót és ejakulációt mutató hímek százalékos értékelésénél. 5%-os szignifikancia szintet értékeltünk.

Eredmények

A hím patkányok szexuális teljesítményének korfüggő csökkenése

A hím patkányok szexuális teljesítménye korfüggően csökken. Az 1. táblázat azt mutatja, hogy a „fiatal” (3—6 hónapos) és „öreg” (12—18 hó-

1. táblázat

Hím patkányok szexuális teljesítményének korfüggő csökkenése

Kor	Állatok száma	Különböző kopulációs aktivitást mutató hímek száma, zárójelben %-a			
		nem-kopulálók	csak hágást mutató hímek	szexuálisan lusta hímek	szexuálisan aktív hímek
3—6	381	21 (5,70)	20 (5,24)	140 (36,57)	200 (52,27)
12—18	138	27 (19,71)	27 (19,71)	76 (55,47)	8 (5,84)

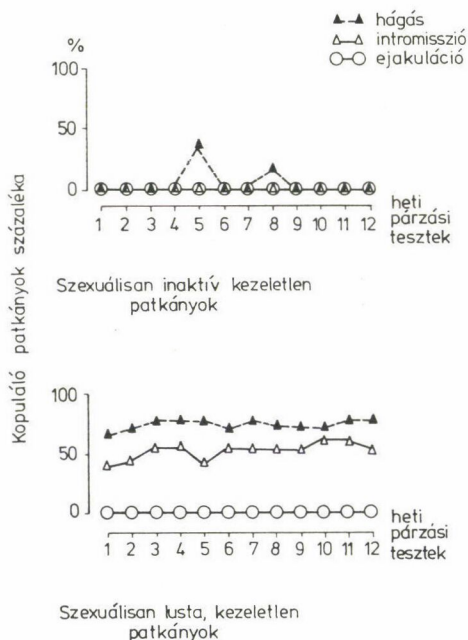
A két csoport közötti különbség minden kategóriában szignifikáns $p < 0,01$.

napos) hím patkányok kopulációs aktivitása szignifikánsan különbözik. 381, 3—6 hónapos, hím közül 200 (52,27%) volt képes rendszeresen ejakulálni négy egymásutáni párzási tesztben, míg csak 8 (5,84%) tartozott ugyanebbe a kategóriába a 138, 12—18 hónapos, patkány közül. Másrészt a fiatal patkányoknak kevesebb, mint 11%-a volt teljesen inaktív, vagy csak egy hágást mutató, míg az öreg hímeknek kb. 40%-a került ebbe a kategóriába.

A rendszeres kopulációs tesztek hatása a hímek szexuális viselkedésére

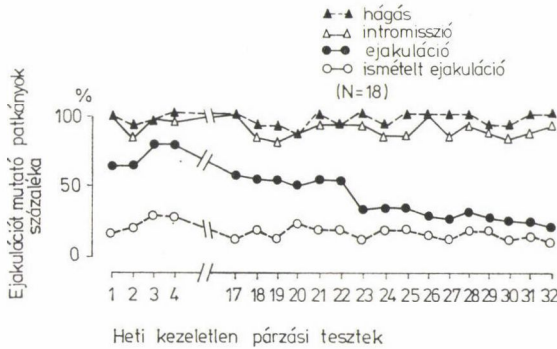
A szexuálisan aktív patkányok, melyek rendszeresen kopulálnak, aktívabbak, mint a tapasztalatlanok. Ahhoz, hogy megítéljük egy farmakon potenciális afrodisiás hatását a vegyület tartós adagolása során, az idő és a kopulációs teljesítmény közötti összefüggést kell tanulmányozni szexuálisan inaktív, vagy „lusta” állatokon. Az 1. ábra azt mutatja, hogy az ezen kategóriákba tartozó állatok közül egynek sem változott meg a kopulációs aktivitása 12 egymást követő heti tesztben. Ez azt jelenti, hogy mind a „nem-kopuláló”, mind a „lusta” hímek alkalmasak a vegyület potenciális, valódi afrodisiás hatásának vizsgálatára.

A 2. ábra szexuálisan aktív patkányokban, hosszú kísérletben mutatja az idő és kopuláció közötti összefüggést. Az ejakuláló patkányok százaléka

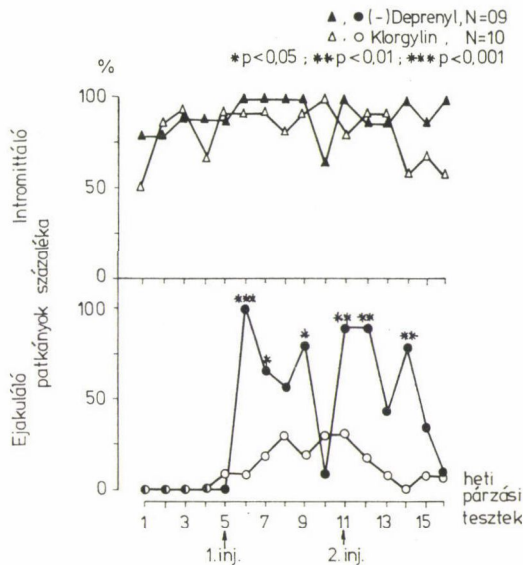


1. ábra. A nem-kopuláló (A; N = 5) és a szexuálisan lusta hím patkányok (B; N = 29) szexuális viselkedésének stabilitása 12 hetes megfigyelési periódusban

szignifikáns növekedése a tesztelés 3. és 4. hetében azt mutatja, hogy a tapasztalt patkányok aktívabbak, mint a tapasztalatlanok. Az 2. ábra is mutatja, hogy az ejakuláló patkányok százaléka lassan az első 4 tesztben tapasztalt 80%-ról 25%-ra csökkent a 16 egymást követő heti tesztek során. A hágást és intromissziót mutató patkányok százaléka nem változott szignifikánsan a hosszú tesztelési periódusban. Érdekes módon, azoknak a patkányoknak a százaléka (15–20), melyek rendszeresen ejakuláltak, nem változott a kísérlet



2. ábra. Az idő és kopuláció közötti összefüggés szexuálisan aktív, kezeletlen hím patkányokban hosszú kísérletben. A kísérlet kezdetén a patkányok 5–6 hónaposak és 350–400 g súlyúak voltak



3. ábra. 0,25 mg/kg (-)Deprenyl egyetlen adagjának valódi afrodiziás hatása és a Klorgylin azonos dózisának hatástalansága. A vegyületeket 24 órával az 5. párizsi teszt előtt adtuk s. c., a kontroll állatok 1 ml/kg fiziológiás sóoldatot kaptak. Ebben a kísérletsorozatban szexuálisan lusta, 5–6 hónapos, 350–400 g súlyú hímeket használtunk

során. Az állatok egyharmada (18 közül 6) egyetlen egyszer sem ejakulált az utolsó egymásutáni párzási tesztben, azaz úgy tűnik, hogy a szexuálisan aktív állapotból a szexuálisan „lusta” állapotba kerültek.

A (-)deprenyl afrodiziás hatása szexuálisan „lusta” patkányokon

Egyetlen 0,25 mg/kg adag (-)deprenyl s. c., tartós afrodiziás hatást váltott ki szexuálisan „lusta” CFY patkányokon, míg clorgylin hatástalannak bizonyult. A 3. ábra erre mutat példát. (-)Deprenyl drámai módon megváltoztatta a hímek kopulációs aktivitását, de a hatás késéssel jelent meg. Egyetlen állat sem ért el ejakulációt az 5. párzási tesztben, azaz 24 órával a vegyület adása után. Egy héttel később azonban, a 6. párzási tesztben mindegyik állat ejakulált és 9 közül 7 ismételt, sőt kettő ezek közül különösen aktív volt, 3 ejakulációra voltak képesek a 30 perces megfigyelési periódus alatt. A 2. táblázat mutatja a kísérlet részleteit.

2. táblázat

Egyetlen s. c. (-)deprenyl adag valódi afrodiziás hatása szexuálisan lusta hím patkányokon

Állatok száma	Teszt száma										
	1	2	3	4	D	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0		0	E ₁	0	0	E ₁	0
2	0	0	0	0		0	E ₂	E ₁	E ₁	E ₂	0
3	0	0	0	0		0	E ₂	E ₁	E ₁	E ₁	0
4	0	0	0	0		0	E ₂	0	0	0	0
5	0	0	0	0		0	E ₁	E ₁	E ₁	E ₁	0
6	0	0	0	0		0	E ₃	E ₁	E ₂	E ₁	0
7	0	0	0	0		0	E ₂	E ₂	0	0	0
8	0	0	0	0		0	E ₂	0	0	E ₁	0
9	0	0	0	0		0	E ₃	E ₁	E ₂	E ₂	E ₃

A tesztet egy hetes időközzel végeztük.

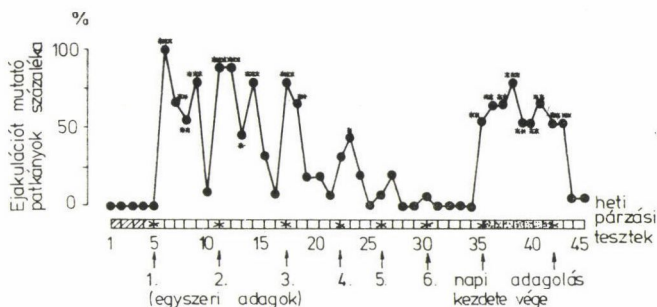
0 = ejakuláció hiánya.

E = ejakulációk száma.

D = 0,25 mg/kg (-)deprenyl s. c., 24 órával a következő teszt előtt.

Egy hosszú kísérletben kutattuk ismételt adott egyetlen (-)deprenyl injekció hatását a szexuálisan lusta hím patkányok kopulációs viselkedésére. Egy szelektált patkány csoport (n = 9) szexuális viselkedését követtük 45 héten keresztül, 1980. márc.-tól 1981. febr.-ig. 4 kezeletlen heti párzási teszt után az első 0,25 mg/kg (-)deprenylt 24 órával az 5. párzási teszt előtt adtuk be s. c. Az állatok viselkedését addig figyeltük, míg visszaestek a lustaság állapotába.

Alaposan megfigyeltük az első adag afrodiziás hatását és a második adagot akkor adtuk be, amikor a csoportból egyetlen patkánynak sem sikerült ejakulálnia. A második adag hatását a 4. ábrán mutatottak szerint figyeltük.



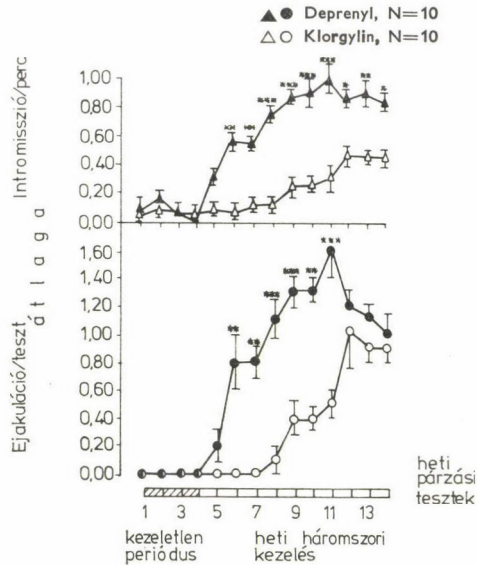
4. ábra. Az 5., 11., 17., 22. és 30. párzási teszt előtt 24 órával beadott egyszeri 0,25 mg/kg (-)deprenyl adag afrodisiás hatásának fokozatos csökkenése és a szexuális teljesítmény folyamatos facilitása ugyanezen dózissú (-)deprenyl napi adagolásával 7 héten keresztül, szexuálisan lusta hím patkányokon (N = 9), melyek 350–400 g súlyúak voltak a kísérlet elején

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nyilvánvaló az ábrából, hogy a (-)deprenyl egyetlen adagjának afrodisiás hatása csökkenni kezdett a 3. adag után és a 6. adag, melyet 24 órával a 30. párzási teszt előtt adtunk be, gyakorlatilag hatástalan volt. A 35. párzási teszt előtt 0,25 mg/kg (-)deprenyl kezdtünk adni naponta. Ez a kezelés hatásos volt. A vegyületet 8 hétig adtuk naponta és ebben az időszakban az állatok 55–77%-a(!) ejakulált. A (-)deprenyl elhagyása után az állatok ismét lustává váltak.

Mivel 0,25 mg/kg (-)deprenyl adagolása 3-szor egy héten (hétfő, szerda, péntek) elegendőnek bizonyult a szexuálisan lusta patkányok teljes szexuális aktivitásának hosszú ideig való fenntartásához, ezt az adagolást használtuk a további kísérletekben.

Érdekelte bennünket az, hogy hogyan hat a (-)deprenyl folyamatos adagolása, clorgylinnel összehasonlítva, az öreg, szexuálisan lusta patkányokon. A kísérlet elején kiválasztottunk 30, egy évnél öregebb, szexuálisan lusta, 650–700 g súlyú hímeket és tízes csoportokba osztottuk őket. Az 1. csoportot 1 mg/kg fiziológiai sóval kezeltük, a 2-at 0,25 mg/kg (-)deprenylrel, a 3-at 0,25 mg/kg clorgylinnel 3-szor egy héten. A kezelés 4 screenelési teszt után kezdődött és 10 egymásutáni héten végeztünk párzási teszteket a kezelés alatt. Az eredmények az 5. ábrán láthatók. A (-)deprenyl hatékonyan bizonyult az öreg, szexuálisan lusta hímek kopulációs viselkedésének facilitálásában: a patkányok 100%-a hágott, 90%-a mutatott intromissziót. A (-)deprenyl kezelés 10 hete alatt a csoport minden tagja rendszeresen ejakulált, néhány ismételt is, míg a fiziológiai sóval kezelt csoportban egyetlen állat sem ért el ejakulációt egyetlen alkalommal sem. A (-)deprenyl afrodisiás hatása a 7. kezelés után érte el a maximumot, a patkányok 90%-a ejakulált és 100%-a ért el intromissziót. Ekkor volt az intromisszió/perc átlaga (1,00) és az ejakuláció átlaga (1,60) is a legmagasabb. Ettől kezdve az aktivitás lassú, de fokozatos csökkenését figyeltük meg, de a (-)deprenylrel kezelt állatok aktivi-



5. ábra. Az öreg, szexuálisan lusta, 650–700 g súlyú patkányok kopulációs aktivitásában bekövetkezett változások 0,25 mg/kg (-)deprenyl, ill. clorgylin s. c. 8 hétig tartó, heti háromszori kezelés hatására

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

tása még mindig szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrolloké. Az utolsó tesztben a patkányok 80%-a ejakulált, az ejakulációk átlaga (1,00) és a percnkénti intromisszió még mindig magas volt.

A clorgylin kezelés hatástalan volt az öreg, szexuálisan lusta hím patkányok kopulációs viselkedésére a kezelés első 6 hetében. Egyetlen clorgylinnel kezelt patkány sem ejakulált a 4. kezelésig. A percnkénti intromissziók száma és az intromittáló és hágó patkányok százaléka nem változott a kontroll állatokhoz képest az 5. kezelési tesztben. A 7. tesztben 10 patkány közül 4 ejakulált és a következő 2 tesztben a patkányok 70%-a. A percnkénti ejakulációk és intromissziók átlaga ezekben a tesztekben szignifikánsan különbözött a kontroll csoporttól ($p < 0,001$). A 8. kezelés után a percnkénti ejakulációk és intromissziók száma nem növekedett; 0,44—0,45 intromisszió/perc 0,9 az ejakulációk átlaga. Az utolsó tesztben a patkányok 80%-a ért el ejakulációt. A (-)deprenyl és clorgylin közötti különbségek szembeűnőek (lásd 5. ábra). Még a kezelés késői szakaszában is, amikor a clorgylinnek afrodiziás hatása volt, a (-)deprenyl hatékonyabbnak bizonyult. A 3. táblázat pl. azoknak a patkányoknak a számát mutatja, melyek ismételten ejakuláltak a kezelés során. A (-)deprenyellel kezelt csoportban 10 tesztből ötben a patkányok 40—50%-a ejakulált ismételten. A clorgylinnel kezelt csoport aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt.

3. táblázat

Az ismételt ejakuláló patkányok száma (-)deprenylrel, clorgylinnel és fiziológias sóval kezelt csoportokban

Vegyület	N	Teszt														
		1	2	3	4	x	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Fiziológias só	10	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-)Deprenyl	10	0	0	0	0		0	2	3	4	4	5	5	5	2	2
Clorgylin	10	0	0	0	0		0	0	0	0	1	1	1	4	2	1

x = heti háromszori kezelés (-)deprenylrel, clorgylinnel vagy fiziológias sóval; dózis = 0,25 mg/kg.

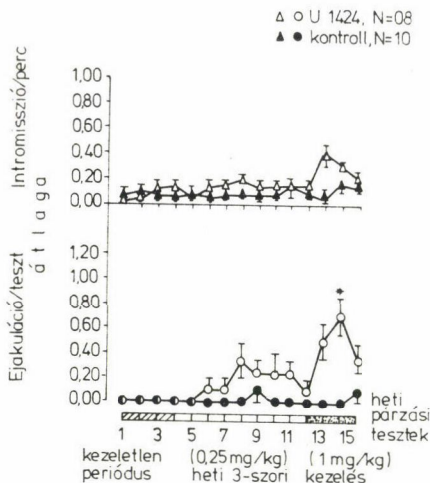
A (-)deprenyl tartós afrodiziás hatása öreg, szexuálisan lusta hímeken figyelemre méltó, ha összehasonlítjuk ezeknek a patkányoknak a viselkedését a szexuálisan aktív, kezeletlen állatokéval hosszú kísérletben, amint a 2. ábrán látható. A 4. táblázat megkönnyíti az összehasonlítást. A 14 hetes megfigyelés alatt a szexuálisan aktív, kezeletlen csoport aktivitása fokozatosan csökken. Az ejakuláló patkányok százaléka a csúcst (80%) a 3. és 5. párzási tesztben éri el és nyilvánvaló az aktivitás fokozatos csökkenése. Az ejakuláló patkányok százaléka 40-re csökkent a 14. heti párzási tesztben. A (-)deprenylrel

4. táblázat

Szexuálisan aktív kezeletlen fiatal és (-)deprenylrel kezelt szexuálisan lusta öreg hímpatkányok szexuális aktivitásának összehasonlítása

Párási tesztek	Ejakuláló patkányok %-a	
	a szexuálisan aktív kezeletlen	szexuálisan lusta, (-)deprenylrel kezelt
	csoportban	
	(N = 18)	(N = 10)
1	66	0
2	66	0
3	88	0
4	88	0
5	66	20*
6	61	50
7	55	50
8	55	70
9	55	80
10	50	80
11	44	90
12	40	80
13	44	80
14	40	80

* 0,25 mg/kg (-)deprenyl-t hetente háromszor adtunk be. A kezelés közvetlenül a 4. párási teszt után történt. 350–400 g súlyú, 5–6 hónapos, szexuálisan aktív és 650–700 g súlyú, egy évnél idősebb szexuálisan lusta hímpatkányokat használtunk.



6. ábra. Az öreg, szexuálisan lusta, 650—700 g súlyú patkányok kopulációs aktivitásában bekövetkezett változások U-1424 kezelés hatására.

* $p < 0,05$

kezelt öreg, szexuálisan lusta hímek azonban, melyek 650—700 g súlyúak voltak a teszt kezdetén, megtartották magas kopulációs aktivitásukat a kezelés egész ideje alatt. Aktivitásuk hasonló az aktív kezeletlen hímekéhez.

A (-)deprenyl nemcsak a MAO-B enzim szelektív gátlója, hanem komplex hatásspektrummal rendelkezik (Knoll 1980). Az U-1424, a MAO-B enzim újonnan kifejlesztett szelektív gátlója, specifikusabban gátolja a MAO-t mint a (-)deprenyl (Knoll 1981b, Knoll és mtsai 1978). A 6. ábra ennek a vegyületnek a hatását mutatja a szexuálisan lusta, öreg hím patkányok kopulációs aktivitására. 4 kezeletlen screenelési teszt után 0,25 mg/kg U-1424-et kezdtünk adagolni s.c., 3-szor egy héten. A kezelés 8 hete alatt nem figyeltünk meg szignifikáns változást a patkányok szexuális viselkedésében.

Ezután 1 mg/kg U-1424-et adagoltunk s.c. 3-szor egy héten. Még ez a magas dózis is csak alig facilitálta a kopulációs aktivitást.

A (-)deprenyl hatása nem kopuláló hím patkányok szexuális viselkedésére

20 szexuálisan inaktív hím patkányt 3 csoportba osztottunk, hogy megfigyeljük a (-)deprenyl hatását a nem-kopulálókon. Az első csoport ($n = 10$) egyetlen 1 mg/kg (-)deprenyl adagot kapott, a 2. csoportot ($n = 5$) ugyanezzel az adaggal kezeltük naponta 7 napon keresztül, és a 3. csoport ($n = 5$) 0,25 mg/kg (-)deprenyl-t kapott hetenként háromszor.

1 mg/kg (-)deprenyl egyetlen beadása több patkányban váltott ki hágást és intrromissziót, de ebből a csoportból 10 állat közül egy sem ejakulált (5. táblázat). 5 állatból csak egy ért el ejakulációt abban a csoportban, melyet 1 mg/kg (-)deprenyl-lel kezeltünk 7 napig (6. táblázat).

5. táblázat

Egyszeri 1 mg/kg (-)deprenyl adag hatása a nem-kopulálók kopulációs viselkedésére

Tesztek	Hágást	Intromissziót	Ejakulációt
	mutató patkányok száma		
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
*			
5	4	3	0
6	1	1	0
7	0	0	0

* 1 mg/kg (-)deprenyl s. c. adva az 5. teszt előtt 24 órával.

6. táblázat

1 mg/kg (-)deprenyl ismételt (naponta, 7 napon át) adagjainak hatása a nem kopulálókra

Tesztek	Hágást	Intromissziót	Ejakulációt
	mutató patkányok száma		
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
*			
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
**			
12	0	0	0
13	2	2	0
14	2	1	0
15	3	3	1
16	3	3	0
17	2	0	0
18	0	0	0

* 1 ml/kg térfogatú fiziológiás só injekció 24 órával az 5. teszt előtt.

** 1 mg/kg (-)deprenyl napi adag, 7 napon keresztül. A megfigyelést 24 órával a vegyület utolsó beadása után kezdtük el, és egy hetes időközzel folytattuk.

A legkedvezőbb hatást kis dózisu (0,25 mg/kg) (-)deprenylrel értünk el, heti 3-szori kezeléssel. Az eredményeket a 7. táblázat mutatja. Ebben a csoportban 5 patkány közül 4 ejakulált 7 egymásutáni hetenkénti párzási tesztben. Közülük 3 ismételtlen is.

7. táblázat

(-)Deprenyl hatása a nem-kopulálókra egyszeri és ismételt 0,25 mg/kg adagban

Tesztek	Hágást	Intromissziót	Ejakulációt
	mutató patkányok száma		
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
*			
5	1	0	0
6	2	0	0
7	3	2	1
8	5	2	1
9	2	2	1
10	2	2	1
11	0	0	0
**			
12	1	0	0
13	2	2	1
14	2	2	0
15	4	1	1
16	4	3	3
17	4	4	1
18	4	4	1

* Egyetlen 0,25 mg/kg (-)deprenyl adag, 24 órával az 5. teszt előtt.

** Többszöri 0,25 mg/kg (-)deprenyl adagok, hetente háromszor, a 12. teszt 24 órával az 4 injekció után kezdődött, ezután hetente háromszor kezeltük az állatokat és a megfigyelések egy hetes időközzel történtek.

N = 5

A (-)deprenyl hatása szexuálisan kimerült patkányokon

33 patkányt random módon 3 csoportra osztottunk:

- A) Fiziológias sóval kezelt patkányok, N = 9
- B) (-)Deprenyllel kezelt patkányok, N = 14
- C) Amfetaminnal kezelt patkányok, N = 10

Az állatok szexuálisan kimerültek voltak és a helyreállást a megfelelő módon figyeltük (lásd Módszerek). A (-)deprenyl, ill. amfetamin hatását az aktív patkányok kimerülésére a 8. táblázat mutatja. A táblázatban csak néhány jellegzetes paramétert tüntettünk fel, melyek összefoglalják az alapvető változásokat. Az amfetaminnal kezelt patkányok ejakuláltak a legrövidebb latenciával, de a kimerülés kritériumait is a legrövidebb idő alatt érték el (lásd az utolsó ejakulációig tartó idő). Az ejakulációk összesszáma a (-)deprenyl-lel kezelt csoportban volt a legmagasabb.

A 8. táblázatban szereplő adatokat 35, a kimerülési tesztben mennyiségileg mért paraméterből szelektáltuk, melyből 21 szignifikáns különbséget mutatott a kezelt és kontroll csoport között. Több paraméter (35-ből 11) szignifikánsan eltért a két kezelt csoport között.

8. táblázat

A (-)deprenyl és amfetamin hatásának összehasonlítása a hím patkányok szexuális kifáradására

Mértékek*	Vegyületek			P		
	Fiziológiás só (A) N = 9	(-)Deprenyl** (B) N = 14	Amfetamin*** (C) N = 10	A—B	A—C	B—C
Első ejakulációig eltelt idő	7,08	9,86	4,86	—	+++	+++
Ejakulációk össz-száma	6,67	7,80	7,00	+	—	—
Ejakulációk száma az első 30 percen	2,00	2,33	2,80	—	++	+
Utolsó ejakulációig tartó idő	179,00	120,00	95,30	+++	+++	+
Átlag ejakuláció közötti idő	26,64	15,34	13,74	+++	+++	—

* A latencia egységek percben vannak megadva.

** (-)Deprenylt (1 mg/kg) s. c. adtuk be egy héttel a kifáradási teszt előtt.

*** Amfetamint (2 mg/kg) s. c. adtuk be 2 órával a kifáradási teszt előtt.

+ p < 0,05 ++ p < 0,01 +++ p < 0,001

Az amfetaminnal kezelt hímeknek rövidebb időre volt szükségük az első hágás és intromisszió eléréséhez, mint a kontrolloknak. Az ejakulációs latencia is szignifikánsan rövidebb volt. Mindkét kezelt csoport rövidebb ejakuláció utáni időközöt mutatott, mint az első kísérletsorozatban.

A vegyülettel kezelt állatok hamarabb kimerültek, mint a fiziológiás sóval kezelték. Az utolsó ejakulációig tartó idő szignifikánsan rövidebb volt mindkét vegyülettel kezelt csoportban, mint a kontrolloknál. Az ejakulációhoz szükséges átlag idő szignifikánsan rövidebb volt a vegyülettel kezelt állatoknál. A hágások száma kevesebb volt a kezelt állatoknál, mint a kontrolloknál.

Érdekes módon, az amfetaminnal kezelt állatok közül egy sem kopulált a 2. nősténnyel, míg a kontroll csoport 77,7%-a, a (-)deprenylrel kezelték 64,2%-a, a (-)deprenylrel kezelték 21,4%-a még ejakulált is.

Lényeges különbséget figyeltünk meg a kezeletlen és kezelt állatok között a kimerülésből való helyreállításban. Az alapvető különbségeket a 9. táb-

9. táblázat

A szexuális kifáradás utáni helyreállítás (-)deprenylrel vagy amfetaminnal kezelt patkányokban

Csoportok	A szexuális kifáradás után helyreállt állatok %-a, melyek ejakuláltak						
	24h	72h	1 hét	2 hét	3 hét	4 hét	5 hét
	elteltével						
Fiziológiás só	0	0	0	22,2	77,7	—	—
(-)Deprenyl	7,1	7,1	71,4	14,2	—	—	—
Amfetamin	0	0	0	0	12	50	40

lázat mutatja. A (-)deprenylrel kezelt hímek tértek magukhoz a leggyorsabban a kimerültségből. Ebben a csoportban az állatok 85,6%-a ejakulált a kimerülést követő első héten, míg a kontroll, vagy amfetaminnal kezelt csoportból egyetlen patkány sem kopulált ebben a periódusban. Két héten belül az összes (-)deprenylrel kezelt patkány ismét aktívvá vált, de a fiziológiás sóval kezelt állatoknak csak 22,2%-a és az amfetaminnal kezelték közül egyetlen egy sem ejakulált ebben az időszakban. A kontroll csoportban az összes patkány ejakulált a kimerülés után 3 héttel.

Megbeszélés

A tanulmányban közölt adatok világosan mutatják, hogy a (-)deprenylnek kis dózisban (0,25 mg/kg) hetente 3-szor adva, valódi, tartós afrodisziás hatása van 650—700 g súlyú, öreg, szexuálisan lusta hím patkányokon. Világosan kitűnik a 4. táblázatból, hogy az öreg patkányok (-)deprenylrel kiváltott szexuális teljesítménye hasonló a fiatalabb, szexuálisan aktív 350—400 g súlyú patkányok aktivitásával. Amint a 2. ábra mutatja, a szexuálisan aktív hímek kopulációs aktivitása fokozatosan csökken. Az ejakuláló patkányok százaléka 18 szexuálisan aktív patkányból álló csoportban az első 4 párzási tesztben tapasztalt 80%-tól 25%-ra csökkent az utolsó, 32. tesztben.

A kezeletlen, szexuálisan aktív hímek összehasonlítása, 14 egymást követő párzási tesztben, az öreg, szexuálisan lusta, (-)deprenylrel kezelt hímekkel, bizonyítja a (-)deprenyl kezelés figyelemre méltó hatékonyságát. A fiatal kezeletlen ejakuláló hímek százaléka 40-re csökkent a megfigyelés 14 hete alatt. Az öreg, szexuálisan lusta hímek 90%-a ejakulált néhány hetes (-)deprenyl kezelés után és a vegyület folyamatos adása huzamos időn át magas szinten tartotta a szexuális aktivitást.

Az a tény, hogy a (-)deprenylrel ellentétben, az U-1424, mely ugyancsak a MAO-B szelektív gátlója, nem képes helyreállítani az öreg, szexuálisan lusta patkányok kopulációs aktivitását, tovább erősíti azt a nézetet, hogy a (-)deprenyl azért gyakorolt jótékony terápiás hatást, mert komplex hatásspektrummal rendelkezik, melynek csak egyik fontos komponense a MAO-B szelektív gátlása (Knoll 1981a, 1981b, 1982).

Az a tény, hogy a (-)deprenyl kis dózisban (0,25 mg/kg) hatékonyabban facilitálja a hímek szexuális aktivitását, mint nagyobb dózisban, alátámasztja azt a nézetet, hogy ebben a dózisban a dopaminerg rendszer van főleg facilitálva, míg nagyobb dózisok blokkolni kezdik a MAO-A-t, következőképpen a szerotonerg rendszer aktivitása növekedni kezd, ezzel gátolja a szexuális aktivitást.

A clorgylin afrodisziás hatásának késői kifejlődése öreg, szexuálisan lusta hím patkányokon (lásd 5. ábra) egyrészt a MAO-A megnövekedett feedback

szabályozásával, másrészt a MAO-B-nek a vegyület hosszantartó adagolása során fellépő kumulatív gátlásával lehetne magyarázható. A tényleges történések biokémiai elemzése folyamatban van.

Az agyi centrális dopaminerg tónus facilitálása (-)deprenylrel, melyet több előző cikkben elemeztünk (Knoll 1978a, 1978b, 1979, 1980, 1981a, 1981b, 1982a, 1982b) egyrészt magyarázatul szolgálhat a kopulációs minták (hágás, intromisszió, ejakuláció) megjelenésére (-)deprenylrel kezelt nem-kopulálókön (lásd 8. táblázat), másrészt jótékony hatására a szexuális kimerültség utáni helyreállításban, mint a 9. táblázat mutatja.

A szexuálisan lusta hím patkányokkal a tanulmányban alkalmazott módon végzett kopulációs teszt kvantitatív mérést biztosító kísérletes modellként tekinthető, mellyel folyamatosan adagolt kis (-)deprenyl dózisok központi idegrendszeri stimuláló hatása öreg patkányokon mérhető.

A jövőben alapos kutatás tárgyává érdemes tenni emberen, hogy a (-)deprenyl kis dózisaiknak folyamatos adagolásával elérhető-e a hangulat emelése, a szexuális teljesítmény növelése, az öregkori mozgászavarok kedvező befolyásolása. Egy vegyület tartós adagolása ilyen célból modell lehetne az élet minőségének gyógyszeres megjavítására öregkorban azáltal, hogy egy, az öregedéssel együttjáró elkerülhetetlen agyi biokémiai léziót olyan komplex farmakológiai hatásspektrummal rendelkező vegyülettel próbálnánk elhárítani, amely azon változások ellen dolgozik, melyek az öregedő agy korfüggő dopamin veszteségének tulajdoníthatók.

Összefoglalás

A hím patkányok kopulációs aktivitása korfüggően csökken. Míg 381 3—6 hónapos hím közül 200 (52,27%) képes ejakulálni rendszeresen négy egymást követő párzási tesztben, addig csak 8 (5,84%) volt szexuálisan aktív a 138 12—18 hónapos hím közül. Az öreg, szexuálisan lusta hímek kezelése 0,25 mg/kg (-)deprenylrel hetente háromszor, visszaállította az állatok szexuális potenciáját. (-)Deprenyl a kezelés 7. hetében érte el afrodiziás hatásának maximumát (a patkányok 90%-a ejakulált), de még a kezelés végén is (10. hét) a patkányok 80%-a ejakulált.

(-)Deprenyl kezelés a szexuálisan inaktív („nem-kopuláló”) patkányokban is kiváltotta a kopulációs mintákat, és facilitálta a szexuális kimerülés utáni helyreállást.

A deprenylrel kezelt öreg, szexuálisan lusta hím patkányok teljes szexuális aktivitásának helyreállítása alátámasztani látszik azt a hipotézist, hogy a vegyület kis dózisaiknak krónikus adagolása megjavíthatja az élet minőségét öregkorban azáltal, hogy azon változások ellen dolgozik, amelyek a dopamin tónus korfüggő csökkenését okozzák az öregedő agyban.

IRODALOM

- Ball, M. J.*: Acta Neuropathol. (Berlin), **37**, 111 (1977).
- Beach, F. A.*: J. Exp. Zool. **97**, 249 (1944).
- Brody, H., Harman, D. és Ordy, J. M.* (Eds.). Clinical, Morphological and Neurochemical Aspects in the Aging Central Nervous System. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, New York p. 243 (1976).
- Carlsson, A.*: In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers; Vol. 1 (Eds.: E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas) Pergamon Press, New York, pp. 4—19 (1979).
- Dalló, J.*: Orvostudomány, **25**, 319 (1974).
- Dalló, J.*: Patkányok szexuális viselkedésének élettani és gyógyszeres analízise. Kandidátusi értekezés, Budapest (1976).
- Dalló, J.*: Pol. J. Pharmacol. Pharm. **29**, 247 (1977).
- Eckert, B., Gottfries, C.—G., von Knorring, L., Orelund, L., Wiberg, A. és Winblad, B.*: Prog. Neuropsychopharmacol. **4**, 57 (1980).
- Fowler, C. J., Wiberg, A., Orelund, L., Marcusson, J. és Winblad, B.*: J. Neural Transm. **49**, 1 (1980a).
- Fowler, C. J., Wiberg, A., Orelund, L. és Winblad, B.*: Neurochem. Res. **5**, 697 (1980b).
- Knoll, J.*: Horizons Biochem. Biophys. **5**, 37 (1978a).
- Knoll, J.*: In: Enzyme-Activated Irreversible Inhibitors. (Eds.: N. Seiler, M. J. Jung, J. Koch-Weser). Elsevier, North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp. 253—269 (1978b).
- Knoll, J.*: In: Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions. (Eds.: T. P. Singer, R. W. von Korff és D. L. Murphy). Academic Press, New York, pp. 431—446 (1979).
- Knoll, J.*: In: Enzyme Inhibitors as Drugs. (Ed.: M. Sandler) Macmillan, London, pp. 151—171 (1980).
- Knoll, J.*: In: Monoamine Oxidase Inhibitors — The State of Art. (Eds.: M. B. H. Youdim, E. S. Paykel). John Wiley and Sons, Baffins Lane, Chichester, Sussex, pp. 45—61 (1981a).
- Knoll, J.*: In: Molecular Basis of Drug Action. (Eds.: T. P. Singer, R. N. Ondarza) Elsevier/North Holland, New York, Amsterdam, pp. 185—201 (1981b).
- Knoll, J.*: In: Strategy in Drug Research (Ed.: J. A. Keverling Buisman), Elsevier, Amsterdam, pp. 107—135, (1982a).
- Knoll, J.*: In: Monoamine Oxidase. Basic and Clinical Frontiers (Eds.: K. Kamijo, E. Usdin, T. Nagatsu). Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, pp. 230—240 (1982b).
- Knoll, J., Ecsery, Z., Magyar, K. és Satory, É.*: Biochem. Pharm. **27**, 1739 (1978).
- Mantle, T. J., Garrett, N. J. és Tipton, K. F.*: FEBS Letters, **64**, 227 (1976).
- Nies, A., Robinson, D. S., Davis, J. M. és Ravaris, C. L.*: In: Psychopharmacology and Aging (Eds.: Eisdorfer, Fann), Plenum Press, New York, pp. 41—54 (1973).
- Robinson, D. S., Davis, J. M., Nies, A., Ravaris, C. L. és Sylwester, D.*: Arch. Gen. Psychiat. **24**, 536 (1971).
- Robinson, D. S., Davis, J. M., Nies, A., Colburne, J. R., Runney, W. E. és Shaw, D. M.*: The Lancet, I. 290 (1972).
- Shih, J. C.*: In: Monoamine Oxidase: Structure, Function and Altered Functions. (Eds.: T. P. Singer, R. W. von Korff. D. L. Murphy). Academic Press, New York, pp. 413—421 (1979).
- Strolin Benedetti, M. és Keane, P. E.*: J. Neurochem. **35**, 1026 (1980).
- Yen, T. T.*: The aphrodisiac effect of (-)deprenyl and other monoamine oxidase inhibitors in laboratory male rats. Kandidátusi értekezés, Budapest (1981).
- Yen, T. T., Dalló, J. és Knoll, J.*: Kísérletes Orvostudomány, **33**, 483, (1981).