

AGYI SZEROTONIN ÉS VISELKEDÉS. A PARABRÓM-METILAMFETAMIN HATÁSMÓDJÁNAK TOVÁBBI ELEMZÉSE

KNOLL BERTA a biológiai tudományok kandidátusa,
GYARMATI ZSUZSA és TIMÁR JÚLIA

Közlésre érkezett: 1978. XI. 10.

Karli (1956) vad norvég patkányokon végzett kísérletei alapján írta le az egérölő (mouse-killing) viselkedést, mely az agresszió egyik speciális megnyilvánulási formája patkányban. A jelenség lényege, hogy az ilyen patkány a mellé helyezett egeret rövid időn belül megtámadja, mellső lábaival azt lenyomja, és átharapja a nyaki csigolyákat. Ez a viselkedés nem függ össze az éhség csillapítása, ill. megszüntetése miatti zsákmányszerzéssel, mert teljesen jóllakott állaton jelenik meg. Laboratóriumi patkányokon csak igen kis (10–20) százalékbán lehet természetes (nem kezelés után) körülmények között muricid viselkedést észlelni. Horrovitz (1966-ban) nevezte el így a laboratóriumi patkányok külső (műtéti vagy farmakológiai) beavatkozás után fellépő „egérölő” (mouse-killing) viselkedését, a továbbiakban ezt az elnevezést használjuk.

Karli 1969-ben neurofiziológiai vizsgálataival kimutatta, hogy az agyi szerotonin regulálja a muricid viselkedést, mivel para-Cl-fenilalanin előkezelés után az egyébként normális viselkedésű állatok megtámadják és megölik az egereket. Az így kiváltott agressziót 5-hydroxitriptofánnal antagonizálni lehetett. Hasonló eredményeket kaptak raphe roncsolás után Grant és mtsai (1973).

Előző munkáinkban biokémiai meghatározásokkal és patkányok viselkedési reakcióinak tanulmányozásával kimutattuk, hogy a para-Br-metilamfetamin a kezelés módjától függően kétféleképpen befolyásolja az agyi szerotonin szintet. Akut kezelés (1×15 mg/kg) gátolja a szerotonin felvettelt patkányanyag szünaptoszoma preparatumon, és zavart okoz az állatok viselkedési reakcióiban (Knoll J. és mt. 1972, Knoll Berta és mt. 1972), míg krónikus kezelés (30×15 mg/kg naponta) után a vegyület tartós szerotonin depléciót hoz létre az agyban, és serkenti az állatok tanulási és memóriatároló képességét, egyirányú (one-way) elhárító reflexes kísérleti feltételek mellett. (Knoll Berta 1976, Knoll Berta és mt. 1976, Knoll J. és Knoll Berta 1975).

Az alábbi munka olyan új kísérleti eredményekről számol be, amelyek megerősítik eddigi ismereteinket a parabróm-metilamfetamin szerotonerg tulajdonságáról.

Kísérleteinkhez nem beltenyésztett, kereskedelmi forgalomban levő 200—350 gr-os hím Wistar patkányokat használtunk. Vizsgálatra az alábbi vegyületek kerültek:

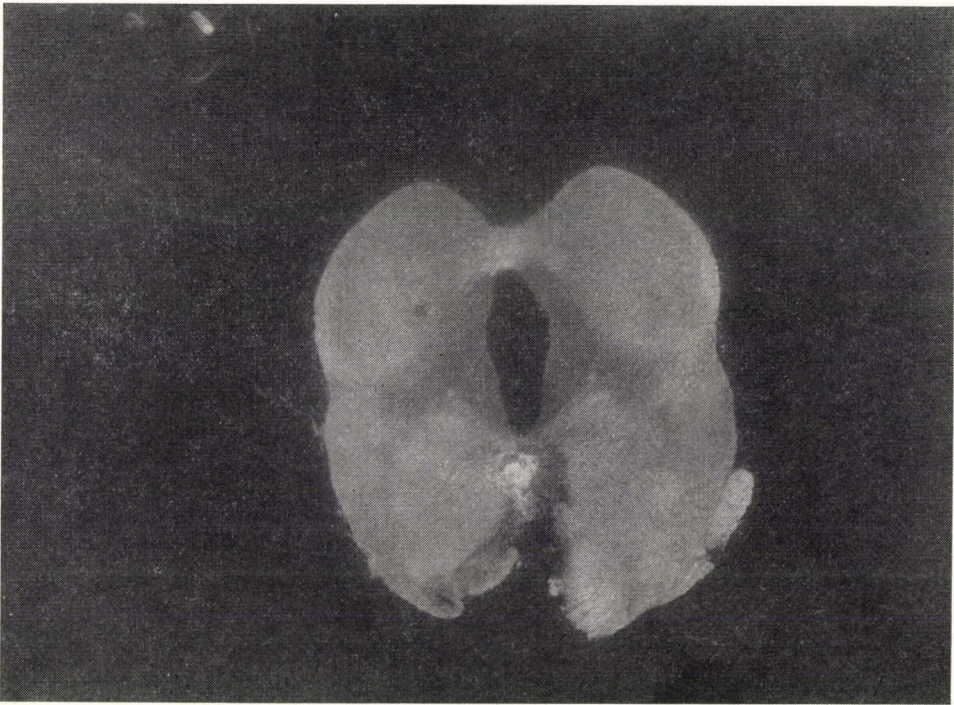
Para-Br-metilamfetamin HCl (V-111) Chinoin, Budapest

Para-Cl-fenilalanin metilészter (PCPA) Calbiochem, USA

A vegyületeket fiziológias konyhasó oldatban oldottuk, és hatásukat a kezelés után mértük. A kapott eredményeket chi négyzet és 2 próbás Student t tesztekkel értékeltük.

A biokémiai meghatározásokat Bogdanski szerint fluorimetriás módszerrel végeztük el (Bogdanski, 1956).

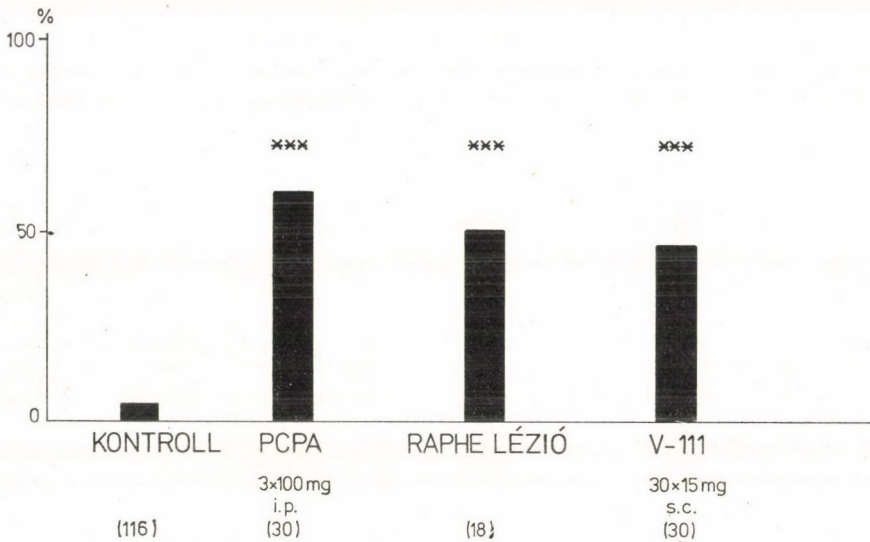
Műtéti eljárás: a középagyi raphe rendszerben a nucleus medianus és nucleus dorsalis raphist elektromos áram bevezetésével roncsoltuk, Kostowski módszerét (Kostowski, 1968) alkalmazva. A roncsolást Szilas—Grastyán-féle agycélzó berendezésben végeztük. Nembutállal (40 mg/kg i. p.) narkotizált patkányok agyába a készülék segítségével 0,2 mm átmérőjű platina elektródát süllyesztettünk, e célból a koponyacsontba a középvonalban a lambda pont mögött 2 mm-re, fogászati fúrógéppel lyukat fúrtunk, és a durától kiindulva 4—7 mm mélységben 2 mA anódáramot vezettünk be, és miliméterenként 20''-ig roncsoltunk. A roncsolásokat a König és Kippel (1963) atlasz alapján szövettanilag ellenőriztük. Az állatok fejét guillotine-nal levágtuk, agyukat 1 hétig 10%-os formalinban fixáltuk, majd fagyasztó mikrotonnal 25 mikron vastagságú agyszleteket metszettünk le, és minden 5. metszetet kinagyítottunk. Azokat a metszeteket, ahol a roncsolások pozitívak voltak, kinagyítottuk, és festés nélkül lefényképeztük. Az állatok a műtétet jól tűrték, a mortalitás az irodalmi adatokkal megegyező volt; 10—15%. Laboratóriumunkban az alábbi módon vizsgáltuk Wistar patkányok muricid viselkedését. 10 db 25×27×13 cm méretű dróthálóból készült ketrecben egyesével helyeztünk el nagy súlyú (350 gr) állatokat, táplálék és víz korlátlan mennyiségben rendelkezésükre állt. Egynapos környezeti adaptáció után minden egyes patkány mellé beraktunk 1—1 db 28—30 gr-os hím egeret, és 24 óra után a megölt egerek száma alapján értékeltük a kontrollhoz viszonyítva, az agresszió kialakulását, ill. megjelenését. A kontroll állatok fiziológias konyhasót kaptak. Összehasonlítottuk krónikus parabróm-metilamfetamin, paraklór-fenilalanin és raphe irtott állatok muricid viselkedését. Krónikus parabróm-metilamfetamin kezelés (30×15 mg/kg s.c. naponta) után 24 órával tettük be az egereket a patkányok mellé, paraklór-fenilalaninból 3 napon át 100 mg/kg-ot kaptak i. p. és ismét 24 órával a kezelés befejezése után kerültek kapcsolatba az egerekkel, míg a raphe roncsolt állatok három héttel a műtét után kerültek kísérletbe. A kísérletek befejezése után az operált állatokat dekapitáltuk, agyukat kivettük, majd szövettanilag identifikáltuk a roncsolások helyét, és csak az olyan állatok viselkedését értékeltük, amelyeknél az 1. ábrán látható pozitív roncsolást kaptuk. (1. ábra). A 2. ábra a kontroll, a PCPA, a krónikus



1. ábra. Középgayi raphe rendszer szövettani képe a nucleus medianus és nucleus dorsalis raphis elektrolitikus roncsolása után. Nagyítás: 17,5×

V-111 kezelés, valamint raphe irtás után kialakult agresszív, muricid viselkedést prezentálja. A zárójelen belüli számok valamennyi vizsgált állat számát adják meg, az oszlopok az „egérölő” állatok számát a kontroll százalékában. Kimutattuk, hogy a kontroll állatok közül csak 4% vált agresszívé. Muricid viselkedést mutatott az állatok 60%-a három napos paraklór-fenilalanin előkezelés után; hasonló eredményt kaptunk raphe roncsolás után, itt az állatok 50%-a ölte meg az egereket, és ugyancsak hasonló hatást eredményezett a krónikus para-Br-metilamfetamin előkezelés is. Mindhárom esetben a muricid aktivitás szignifikáns volt a kontrollhoz viszonyítva, $p < 0,001$ (2. ábra).

Irodalmi adatok és saját biokémiai meghatározásaink egybehangzóan alátámasztják a szerotonin gátló szerepét a muricid viselkedésben, mivel mindhárom beavatkozás után az állatok agyában jelentékeny szerotonin koncentráció csökkenés jön létre. A paraklór-fenilalanin a triptofán hidroxiláz bénítésével minimális szintre csökkenti a szerotonin mennyiségét (Koe, 1966) és ezáltal váltja ki az agresszív viselkedést, a raphe roncsolás következménye, hogy a rendszer szerotonint termelő sejtjei elpusztulnak, így az előagyban végződő szerotonerg idegvégződéseken nem szabadul fel, ill. csökken a sze-



2. ábra. Patkányok „egérölő” muricid viselkedése a kontroll százalékában PCPA és V-111 kezelés után 24 órával, raphe lézió után 3 héttel, $p^{***} < 0,001$; Chi négyzet teszt

rotonin felszabadulás, ami szükségszerűen depléciót eredményez (Lorens, 1971. Grant, 1963). Az ilyen állatok viselkedésére a fokozott izgatottság és kérgi elektromos aktivitásuk növekedése a jellemző (Kostowsky, 1968). Ez az izgatott állapot az oka a muricid agresszió megjelenésének is. A parabróm-metilamfetaminról kimutattuk, hogy egy hónapos előkezelés után még három hét múlva is alacsony az egész agy szerotonin tartalma (Knoll, Berta 1976). Hasonló eredményeket kaptunk az előagy szerotonin koncentrációját illetően is, krónikus para-Br-metilamfetamin kezelés után 1 óra—3 héttel. Egy-egy méréshez 5—5 állat előagyát használtuk fel, a kontrollhoz képest a depléció ebben az esetben is szignifikáns (I. táblázat). A raphe irtott állatok előagyában mért szerotonin tartalom változások megegyeznek a krónikus parabróm-metilamfetamin okozta szerotonin deplécióval (II. táblázat). A raphe irtással kapott eredményeink alapján továbbiakban megvizsgáltuk a roncsolás hatását patkányok tanulási és memóriatároló képességére. Erre a célra az előző közleményeinkben (Knoll, Berta 1974, 1976) már részletesen leírt egyirányú (one-way) elhárító reflexes módszereink közül a Screening teszt II-t választottuk, mivel az enyhébb feltétlen és feltételes ingerek alkalmazása miatt a kontroll állatok nehezen tanulnak, teljesítményük mértéke alacsony.

A kísérletekhez intakt, raphe irtott és álműtétés állatokat használtunk. Az intakt patkányok a kísérlet kezdetét megelőző egy hónapon át naponta 15 mg/kg parabróm-metilamfetamint kaptak s.c. és az utolsó kezelés után 24 órával kerültek kísérletbe. A lézionált állatok három héttel a műtét után,

I. táblázat

Patkányelölgagy szerotonin koncentrációjának ($\mu\text{g per g} \pm \text{S. E.}$) változása krónikus parabrom-metilamfetamin kezelés után. Meghatározás Bogdanski módszerével $N = 5$

Kísérletben résztvevő állatok	1 óra	24 óra	48 óra
Kontroll ($30 \times \text{fiz. só s. c.}$)	$0,33 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,06$
Parabrom-metilamfetamin ($30 \times 15 \text{ mg/kg s. c.}$)	$0,16 \pm 0,02^*$	$0,12 \pm 0,02^{**}$	$0,13 \pm 0,03^*$
Változás %	-51	-61	-46,3

Kísérletben résztvevő állatok	1 hét	2 hét	3 hét
Kontroll ($30 \times \text{fiz. só s. c.}$)	$0,24 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,05$
Parabrom-metilamfetamin ($30 \times 15 \text{ mg/kg s. c.}$)	$0,13 \pm 0,02^{***}$	$0,19 \pm 0,001^{***}$	$0,20 \pm 0,03^*$
Változás %	-49	-34	-36

*** $p < 0,001$

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

Student t teszt, kétpróbás.

II. táblázat

Patkány előlgagy szerotonin koncentrációjának ($\mu\text{g per g} \pm \text{S. E.}$) változása nucleus ventralis és nucleus dorsalis raphis együttes roncsolása után. Meghatározás Bogdanski módszerével.

Kísérletben résztvevő állatok	3 héttel a műtét után
Álműtétes kontroll	$0,38 \pm 0,02$
Raphe irtott állatok	$0,19 \pm 0,04$
Változás %	-50

* $p < 0,05$ Student t teszt, 2 próbás

és ugyancsak három héttel később az álműtétes állatok is. E csoportban levő állatok műtétileg minden lépésben ugyanannak az eljárásnak voltak kitéve, mint a raphe roncsoltak, avval a különbséggel, hogy az agyba vezetett elektródákon áram nem haladt át, tehát az elektrolitikus lézió elmaradt.

Összehasonlítva a három csoport tanulási és memóriatároló képességét, mind a műtéti, mind a farmakológiai ($30 \times 15 \text{ mg/kg V-111 s. c.}$) beavatkozás szignifikánsan javította az állatok teljesítményét az intakt és operált kontroll csoportokhoz viszonyítva. (3., 4. ábrák). Ezek az eredmények, valamint a muricid viselkedés vizsgálatakor kapott értékek (2. ábra) egyértelműen megerősítik azt a hipotézisünket, hogy a krónikus para-Br-metilamfetamin kezelés után fellépő viselkedésváltozások a vegyület tartós szerotonint csökkentő (elő- és egészagyban egyaránt) hatásának a következményei.