ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.ΠΑΝΤΟΣ

Διακυμάνσεις Συμπεριφερικών Βιοχημικών και Ενδοκρινικών Δεικτών Ντοπαμινεργικής Δραστηριότητας Κατά τις Διάφορες Φάσεις του Οιστρογονικού Κύκλου του Επιμυός.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Άννα Καζαντζιάν
Φαρμακοποιός

Αθήνα 2020

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. ΛΙΑΠΗ ΧΑΡΙΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ)

2. ΤΕΣΣΕΡΟΜΑΤΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ (ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ)

3. ΤΣΑΡΜΠΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

4. ΚΑΣΣΗ ΕΥΑΝΘΙΑ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ)

5. ΑΝΤΩΝΙΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ)

6. ΔΑΛΛΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ)

7. ΤΡΑΦΑΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ (ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ……...4

1. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ……..6

2. ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ…….13

2.1. ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ Κ.Ν.Σ……13

2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ……..14

2.3. ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ……..21

2.4. ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ……28

2.5. ΠΡΟΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ……34

2.6. ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ……..35

2.7. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΟΥΣΙΩΝ……36

2.8. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΑΝΕΡΧΟΜΕΝΩΝ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ……..40

2.9. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ 6-OHDA……....43

3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ……...48

4. ΧΡΗΣΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Κ.Ν.Σ……61

Α)ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ……70

1.1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ……...70

1.2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΟΣΕΙΣ …….....73

1.3. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ…….....…….74

1.4. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ……...77

Β) ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....117

Γ) ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ……...120

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ……...124

ΠΕΡΙΛΗΨΗ……..125

SUMMARY……...128

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ……..130

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πάρα πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ορμόνες του φύλου μπορούν να επηρεάσουν συμπεριφορές, οι οποίες εξαρτώνται, τουλάχιστον κατά ένα ποσοστό, από την λειτουργία ντοπαμινεργικών συστημάτων. Έχει π.χ. παρατηρηθεί ότι τα οιστρογόνα μεταβάλλουν την στερεοτυπία και την ένταση και διάρκεια της κυκλικής συμπεριφοράς που προκαλεί η χορήγηση ντοπαμινομιμητικών φαρμάκων, όπως είναι η αμφεταμίνη και η απομορφίνη. Επίσης τα οιστρογόνα φαίνεται ν' αυξάνουν την καταληψία που προκαλούν διάφορα νευροληπτικά φάρμακα (αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, σπιπερόνη) που είναι γνωστόν ότι αναστέλλουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Επί πλέον σε invitro μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ιστός ραβδωτού, που είναι πλούσιος σε ντοπαμινεργικές απολήξεις, απέδειξαν ότι η σύνδεση της τριτιωμένης ντοπαμίνης αυξάνεται μετά από χορήγηση οιστρογόνων, κάτι που εμφανίζεται επίσης μετά από χορήγηση νευροληπτικών.

Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν μετά από πειράματα, που έγιναν είτε σε αρσενικά είτε σε ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκαν οιστρογόνα. Αντικατοπτρίζουν δηλαδή την επίδραση των εξωγενών οιστρογόνων σε λειτουργίες που θεωρούνται ότι έχουν ντοπαμινεργικό υπόστρωμα. Μελέτες που εξετάζουν την ντοπαμινεργική δραστηριότητα στις διάφορες φάσεις του κύκλου και κατ' επέκταση την δραστικότητα των φαρμάκων που δρουν μέσω ντοπαμίνης, είναι ελάχιστες. Έτσι οι πληροφορίες μας σχετικά με την δράση των ενδογενών οιστρογόνων στην ντοπαμινεργική λειτουργία

είναι ανεπαρκείς. Τέτοιες μελέτες πιστεύουμε ότι έχουν επιστημονολογικό και κλινικό ενδιαφέρον αφού έχει παρατηρηθεί ότι:

(1) Ψυχώσεις των οποίων η συμπτωματολογία θυμίζει διαταραχές ντοπαμινεργικής λειτουργίας εμφανίζονται σε ψηλότερο ποσοστό σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση-

(2) Η δραστικότητα των νευροληπτικών φαρμάκων παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του κύκλου στη γυναίκα.

(3) Ότι παρενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι πολύ πιο συχνές σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό.

Οι πειραματικές και κλινικές παρατηρήσεις οι σχετικές με την αλληλεπίδραση οιστρογόνων-ντοπαμίνης, που σε συντομία αναφέραμε και η έλλειψη σαφήνειας στα δεδομένα τα σχετικά με την επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων στην ντοπαμινεργική λειτουργία ήταν δύο παράγοντες που αποτέλεσαν ερέθισμα για την μελέτη που παρουσιάζουμε.

Συγκεκριμένα ελέγχουμε την DA – εργική δραστηριότητα στις διάφορες φάσεις (πρόοιστρο, οίστρο, μέθοιστρο, δίοιστρο) του οιστρικού κύκλου ανέπαφων θηλυκών και ωοθηκεκτομηθέντων αρουραίων χρησιμοποιώντας φαρμακολογική προσέγγιση δηλ. μετά από χορήγηση απομορφίνης (DA-εργικός διεγέρτης) ή αλοπεριδόλης (DA-εργικός αναστολέας).

Η μελέτη εκτυλίσσεται σε τρία επίπεδα: Συμπεριφερικό, Νευροδιαβιβαστικό (Βιοχημικό) και Ενδροκρινικό.

Στο πρώτο γίνεται η μελέτη συμπεριφερικών παραμέτρων (κινητικότητα, στερεοτυπία, καταληψία, θερμοκρασία) που θεωρούνται

ότι εξαρτώνται από DA λειτουργία. Στο δεύτερο προσδιορίζονται η DA και οι μεταβολίτες της (DOPAC και HVA) σε περιοχές ντοπαμινεργικών απολήξεων (ραβδωτό, λοφίδιο κερκοφόρου και μετωπιαίο φλοιό). Στο τρίτο προσδιορίζονται επίπεδα οιστρογόνων μετά από ντοπαμινεργική διέγερση. Μας δίνεται έτσι η ευκαιρία να προσδιορίσουμε κατά την διάρκεια του οιστρικού κύκλου:

(1) Το επίπεδο δραστηριότητας των διαφόρων ντοπαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου.
(2) Λειτουργίες σχετιζόμενες με προ και μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς και
(3) Την επίδραση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στην έκκριση οιστρογόνων.

ΓΕΝΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

1.ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Τα οιστρογόνα (στεροειδείς ορμόνες) είναι γνωστό ότι εκφράζουν τις ενέργειες τους μέσω δράσεως στους ανάλογους υποδοχείς. Οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών στον εγκέφαλο, στην υπόφυση και στα περιφερικά όργανα είναι πρωτεΐνες ψηλού μοριακού βάρους που παραλαμβάνονται από το διαλυτό τμήμα (κυτταρόπλασμα) των ιστών «στόχων» απουσία ορμονών και από το τμήμα του κυτταρικού πυρήνα παρουσία ορμόνης (για ανασκόπηση: McEwen, 1985)

Οι φυσικοχημικές και ανοσολογικές ιδιότητες των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών δείχνουν, ότι οι υποδοχείς αυτοί είναι όμοιοι σ' όλους τους ιστούς «στόχους».

Αυτοραδιογραφήματα που απεικονίζουν την κατανομή των στεροειδών υποδοχέων σε ειδικούς πληθυσμούς νευρώνων του ΚΝΣ, δείχνουν ότι: (1) στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου, η ραδιενεργός ουσία, τριτιωμένη κορτικοστερόνη (αδρενεργικό γλυκοκορτικοειδές) συνδέεται στους πυρήνες των κυττάρων. (2) στους νευρώνες του κοιλιόμεσου πυρήνα του υποθαλάμου η ραδιενεργός ουσία, τριτιωμένη οιστροδιόλη κατανέμεται σε αθροίσεις νευρικών κυττάρων, γύρω και ανάμεσα από τις όποιες υπάρχουν νευρώνες, στις οποίες δεν συνδέεται ορμόνη, (Parsonsetal., 1981). Αυτά τα δύο χαρακτηριστικά δηλ. η εντόπιση στους κυτταρικούς πυρήνες και η ύπαρξη υποδοχέων σε ειδικές αθροίσεις νευρώνων, είναι τα δύο κλειδιά που μας οδηγούν στο να κατανοήσουμε την δράση των στεροειδών ορμονών στον εγκέφαλο.

Όπως ο καθορισμός ότι ένα κύτταρο θα εκφράσει κάποιο νευρομεταβιβαστικό φαινότυπο, έτσι και ο καθορισμός ότι μια ομάδα νευρώνων θα παράγει υποδοχείς στροειδών ορμονών είναι ένα γεγονός που συμβαίνει σε πολύ αρχική φάση ανάπτυξης και προηγείται της τελικής διαίρεσης των κυττάρων. Παρά ταύτα, τουλάχιστον σε μια περίπτωση, αυτή των υποδοχέων στεροειδών ορμονών ακολουθεί την τελική κυτταρική διαίρεση. Παρατηρείται οξεία αύξηση των υποδοχέων γύρω από την γέννηση ακριβώς πριν από την κριτική περίοδο αποθηλεοποίσης του εγκεφάλου (McEwenetal, 1982).

Οι υποδοχείς των οιστρογόνων εξυπηρετούν τις αναπτυξιακές δράσεις των ορμονών στην σεξουαλική διαφοροποίηση του εγκεφάλου (που περιλαμβάνει την αποθηλεοποίηση). Αργότερα καθώς ωριμάζει ο εγκέφαλος, οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών αναλαμβάνουν άλλους ρυθμιστικούς ρόλους σχετικούς με την νευρομεταβίβαση στον ενήλικο ΚΝΣ.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν την δραστηριότητα της πολυμεράσης του RNAστον υποθάλαμο του επίμυος. Οι αναστολείς του RNA και της σύνθεσης των πρωτεϊνών πρόσκαιρα ανταγωνίζονται την ικανότητα της οιστροδιόλης να ενεργοποιήσει σεξουαλικές συμπεριφορές θηλυκών επιμύων. Στην πραγματικότητα τη δράση της οιστροδιόλης που την συνοδεύει η προγεστερόνη στην σεξουαλική συμπεριφορά θηλυκών τρωκτικών αποτελεί κλασσικό παράδειγμα επιβραδυνόμενης δράσεως των στεροειδών στην λειτουργία του εγκεφάλου.(Chenetal., 1983, Parsonsetal., 1981)

Οι δράσεις των στεροειδών ορμονών στην μεταγραφή ειδικών mRNAseίναι αποδεδειγμένος (WooandO'Malley, 1975).

Στον εγκέφαλο επίσης οι στεροειδείς ορμόνες επηρεάζουν τη γενετική δραστηριότατα (McEwenetal., 1982).

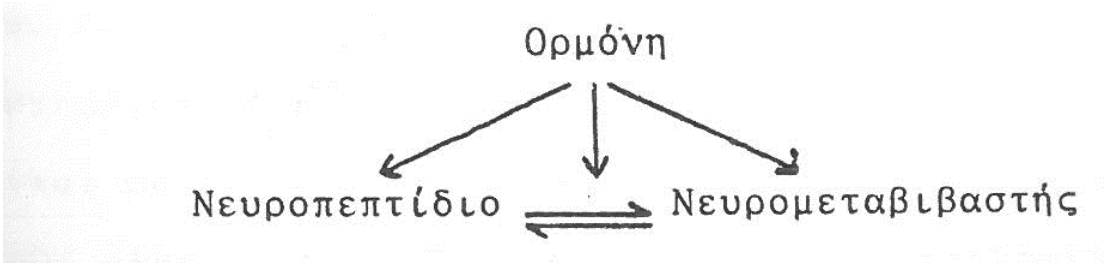
Τα στεροειδή έχουν επιβραδυνόμενες και παρατεταμένες δράσεις σε μία ποικιλία νευροχημικών ιδιοτήτων και διαδικασιών καθορισμένων περιοχών του εγκεφάλου όπου βρίσκονται υποδοχείς στεροειδών ορμονών. Αυτές οι δράσεις σε πειράματα έχει αποδειχθεί ότι εξαρτώνται από την δράση των στεροειδών σε

επίπεδο γονιδίου. Οι δράσεις των οιστρογόνων σε κύτταρα εγκεφάλου και στη λειτουργία τους είναι οι ακόλουθες: (McEwen, 1985)

- Προάγουν την εκβλάστηση νευριτών κατά την ανάπτυξη.
- Επάγουν υποδοχείς προγεστερόνης στον υποθάλαμο, προοπτική περιοχή και υπόφυση.
- Ελαττώνουν την δραστηριότητα της MAQ και της τυροσινουδροζυλάσης στον υποθάλαμο.
- Αυξάνουν την δραστηριότητα της χολινο-ακετυλοτρανσφεράσης στην προοπτική περιοχή.
- Επηρεάζουν επίπεδα μουσκαρινικών και σεροτονινεργικών υποδοχέων σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου.

Τα στεροειδή μπορεί να αλληλεπιδρούν με διάφορους μηχανισμούς ρύθμισης των νευρωνικών κυττάρων σε περισσότερα από ένα επίπεδα.

Μια διαγραμματική απεικόνιση της αλληλεπιδράσεων αυτής είναι η ακόλουθη:



Αξίζει να αναφερθεί ότι είναι πιθανόν οι διαφορετικές αυτές δράσεις να μην συμβαίνουν σε κύτταρα του ιδίου τύπου.

Μάλλον οι ενέργειες αυτές αντιπροσωπεύουν ορμονικές δράσεις σε διαφορετικές ομάδες νευρώνων. Πρέπει βέβαια να μελετηθεί εάν αυτή η τριφασική αλληλεπίδραση μεταξύ των ορμονών, νευροπεπτιδίων και νευρομεταβιβαστών αποτελεί γενικό σχήμα και άλλων αλληλεπιδράσεων στο νευρικό σύστημα.

Οι δράσεις στεροειδών ορμονών στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα ποικίλουν. Γενικά είναι διαφορετικές από αυτές στον ώριμο εγκέφαλο (McEwenetal., 1979,1982)

Οι γοναδικές ορμόνες προάγουν την κυτταρική βιοχημική διαφοροποίηση ομάδων νευρώνων και επομένως συμβάλλουν στην διαδικασία σεξουαλικής διαφοροποίησης.

Είναι φανερό ότι οι εγκέφαλοι των θηλαστικών, των πτηνών και πιθανόν άλλων σπονδυλωτών υφίστανται διαρκείς τροποποιήσεις κατά την διάρκεια καθορισμένης «κριτικής περιόδου» στην αρχή της ανάπτυξης. Αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν την παραγωγική και μη παραγωγική λειτουργία του ΚΝΣ.

Στα θηλαστικά η έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις είναι υπεύθυνη για την σεξουαλική διαφοροποίηση των αρσενικών. Αυτή περιλαμβάνει την επίταση των ανδρικών χαρακτηριστικών και την αποθηλεοποίηση των θηλυκών χαρακτηριστικών, τα οποία διαφορετικά θα εκδηλωνόντουσαν (McEwenetal., 1982 – Naftolin, F., etal, 1975).

Αυτές οι δράσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο γίνονται μέσω δύο διαφορετικών οδών: (1) την αρωματοποίηση της

τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη με την βοήθεια ενζύμων που βρίσκονται σε ειδικές ομάδες νευρικών κυττάρων και την επακόλουθη αλληλεπίδραση της οιστροδιόλης με υποδοχείς οιστρογόνων. (2) την μετατροπή της τεστοστερόνης σε 5-α δευδροτεστοστερόνη (DHT) με την βοήθεια ενός νευρωνικού ενζύμου και την αλληλεπίδραση του DHTμε τους υποδοχείς ανδρογόνων (McEwenetal., 1982, Naftolinetal., 1975).

Φαίνεται πως η αρωματοποίηση βοηθά στην αποθηλεοποίηση ενώ η αλληλεπίδραση του DHTμε τους υποδοχείς των ανδρογόνων, προκαλούν αρρενοποίηση, ανάπτυξη νευρώνων στον νωτιαίο μυελό που νευρώνουν το πέος και την εμφάνιση «τραχείας και απότομης» συμπεριφοράς κατά την διάρκεια παιχνιδιών σε νεαρά αρσενικά. Επιπρόσθετα η διαφορά που παρατηρείται στην εκδήλωση «συμπεριφερικού συνδρόμου σεροτονίνης», ανάμεσα στα δύο φύλα, φαίνεται να συνδέεται με υποδοχείς ανδρογόνων. Η χαρακτηριστική αυτή συμπεριφορά εκδηλώνεται μετά από χορήγηση αγωνιστών σεροτονίνης ή μετά από χορήγηση συνδυασμού τριπτοφάνης και παργυλίνης. (McEwen, etal., 1982)

Εκτός από τις φαρμακολογικές συμπεριφερικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων παρατηρούνται και μορφολογικές και βιοχημικές διαφορές στον εγκέφαλο (Gorski, R.A., 1979).Μορφολογικά, ο εγκέφαλος των δύο φύλων διαφέρει σε λεπτά σημεία, τα οποία συνήθως είναι εντοπισμένα σε ορισμένες περιοχές. Οι διαφορές αυτές αφορούν τον αριθμό και μέγεθος των νευρικών κυττάρων (ιδιαίτερα κυτταρικών αθροίσεων), την

διακλάδωση των δενδριτών, τον τρόπο συναπτικών συνδέσεων και το εύρος του μεσολοβίου. Βιοχημικά, διαφορές των δύο φύλλων αφορούν εντοπισμένες διαφορές στα επίπεδα οιστρογόνων και στους υποδοχείς προγεστίνης που επάγουν τα οιστρογόνα. Επίσης διαφέρουν στον τρόπο που η οιστροδιόλη επηρεάζει τους υποδοχείς σεροτονίνης και ακετυλοχολίνης, τα ένζυμα χολινο-ακετυλτρανσφεράση και ακετυλχολινεστεράση.

Οι μελέτες δράσεων των στεροειδών στα κύτταρα του εγκεφάλου και αλληλεπιδράσεων των νευρομεταβιβαστών και των νευροπεπτιδίων αποκαλύπτουν πως η κυτταρική και η μοριακή φαρμακολογία εισέρχεται σε μια εποχή στην οποία η μελέτη πολύπλοκων κυτταρικών ρυθμιστικών μηχανισμών θα δικαιωθεί. Πιο πρακτικά η μελέτη αλληλεπίδρασης στεροειδών ορμονών με νευροπεπτιδιακά και νευρομεταβιβαστικά συστήματα θα βοηθήσουν στο να κατανοηθούν κλινικές παρατηρήσεις που αφορούν στην επίδραση των γονιδιακών ορμονών σε κινητικές διαταραχές σε συναισθηματικές καταστάσεις, αναγνώριση αισθητηριακής πληροφορίας, στην διαδικασία του ύπνου και του γήρατος, όπως επίσης και στις διαφορετικές αντιδράσεις των δύο φύλων στα φάρμακα και στη διαφορετική επίπτωση νευρικών και ψυχικών διαταραχών στα δύο φύλα

2. ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ

2.1 Ντοπαμινεργικά Ανατομικά Συστήματα του Κ.Ν.Σ.

Πριν αναλύσουμε το ρόλο της Ντοπαμίνης στην συμπεριφορά κρίνουμε σκόπιμο να περιγράψουμε τα ντοπαμινεργικά συστήματα στο Κ.Ν.Σ. Τα ντοπαμινεργικά συστήματα στον εγκέφαλο είναι :μελαινοραβδωτό, μεσομεταιχμικό, μεσοφλοιώδες και φυματοχωανικό. Πρόσφατα έχει περιγραφεί και το μεσοηνιακό.

Η μελαινοραβδωτή οδός αρχίζει από τα κυτταρικά σώματα της μέλαινας ουσίας (Α9). (DahlstromandFuxe, 1964) και νευρώνει τον κεροκόφορο πυρήνα (ραβδωτό για τους επίμυες). Η μεσομεταιχμιακή οδός αρχίζει από τα κυτταρικά σώματα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (Α10) και νευρώνει το λοφίδιο κερκοφόρου πυρήνα, τα οσφρητικά φυμάτια και το διάφραγμα. Στο μεσομεταιχμιακό προσετέθη και DA-εργική νεύρωση προς τον προμετωπιαίο φλοιό (μεσοφλοιώδης).

Στα περισσότερα αλλά αρχικά πειράματα γίνεται διαχωρισμός του μελαινοραβδωτού από το μεσοφλοιώδες και μεσομεταιχμιακό DA-εργικό σύστημα. Οι καταστροφές στα πειράματα αυτά αναφέρονται στην ανερχόμενη DA-εργική δέσμη που περιέχει ίνες από τρία συστήματα. Μεταγενέστερες μελέτες παρέκαμψαν το πρόβλημα αυτό χρησιμοποιώντας πειραματόζωα με καταστροφές είτε της μέλαινας ουσίας ή της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής ή με καταστροφές ειδικών περιοχών DA-εργικών απολήξεων, όπως είναι το λοφίδιο κερκοφόρου πυρήνα ή το ραβδωτό.

Από αυτές τις μελέτες βρέθηκε πως υπάρχει διασταύρωση ανάμεσα στο μελαινοραβδωτό και μεσομεταιχμιακό σύστημα. Παρατηρήθηκε μερική νεύρωση του ραβδωτού από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και μερική νεύρωση του οσφρητικού φυματίου και του λοφιδίου του κερκοφόρου από ίνες που αρχίζουν από την μέση περιοχή της μέλαινας ουσίας. Επίσης παρατηρήθηκαν και DA-εργικές απολήξεις στον ιππόκαμπο, που κυρίως δέχεται νοραδρενεργική νεύρωση και σημαντικές DA-εργικές απολήξεις στον ιππόκαμπο, που κυρίως δέχεται νοραδρενεργική νεύρωση και σημαντικές DA-εργικές προβολές προς τον νωτιαίο μυελό, που πιθανόν ξεκινούν από τα κύτταρα του υποθαλάμου. Αντίστοιχα, το ραβδωτό, που κύρια δέχεται DA-εργική νεύρωση δέχεται μικρή νοραδρενεργική προβολή από την ραχιαία και κοιλιακή νοραδρενεργική δέσμη.

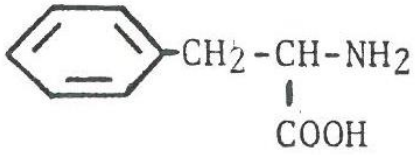
Η μεσοηνιακή οδός (Skargenbergetal, 1984) ξεκινάει και αυτή από την A10 περιοχή και νευρώνει την ηνία.

Το φυματαχωανικό DA-εργικό σύστημα ξεκινάει από το έπαρμα του υποθαλάμου και νευρώνει τον μίσχο της υπόφυσης γύρω από την βάση της μέσης εξοχής (medianeminence).

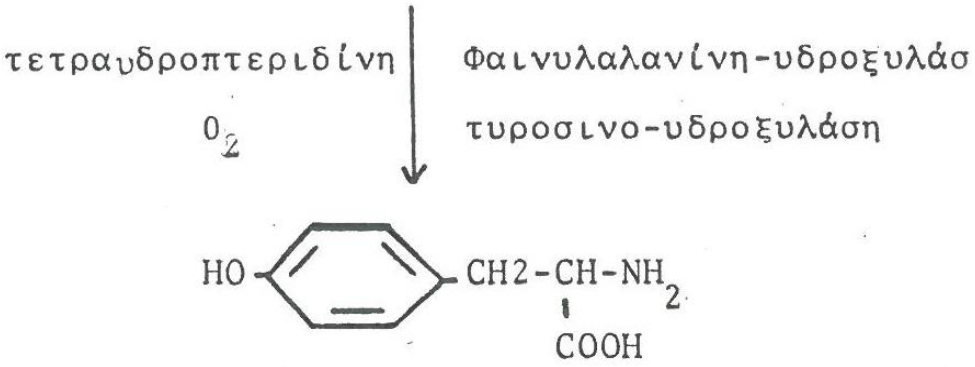
Ντοπαμινεργικά κύτταρα βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή και οσφρητικό βολβό, όπου φαίνονται πως δρουν ως ενδρονευρώνες.

2.2 <u>Μεταβολισμός Ντοπαμίνης</u>

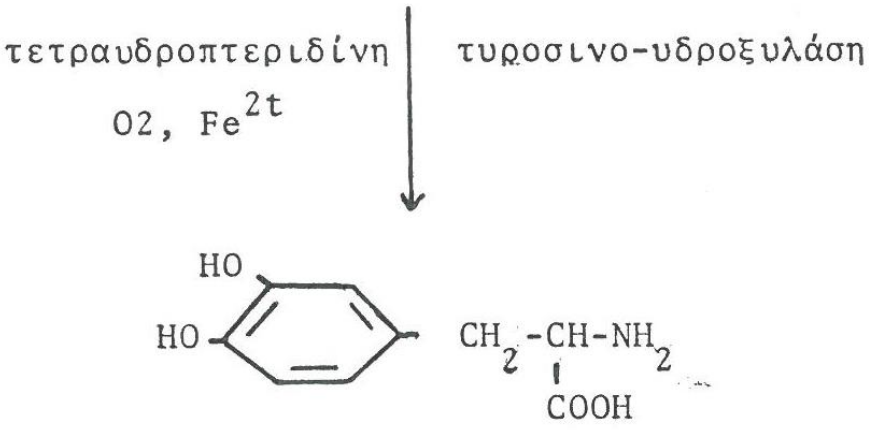
Η ντοπαμίνη είναι γνωστό ότι συντίθεται από την φαινυλαλανίνη μέσω ενζυματικών σταδίων που οδηγούν στην σύνθεση της νοραδρεναλίνης.

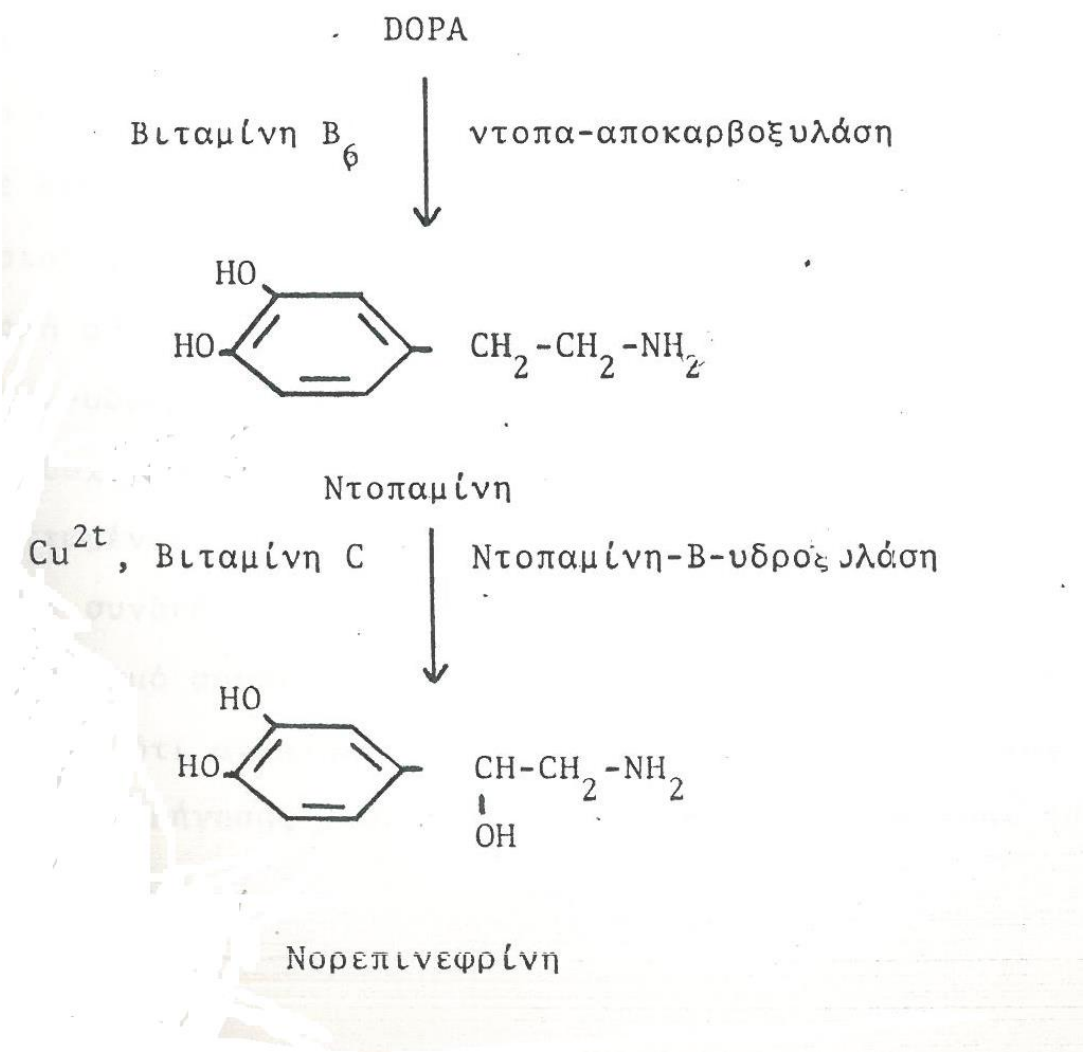


Φαινυλαλανίνη



Τυροσίνη





Είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε τους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την σύνθεση της DAς, διότι υπάρχουν δύο DA-εργικοί μεταβολικοί οδοί. Στην πρώτη η DA παίζει το ρόλο της πρόδρομης ουσίας της ΝΕ, στην άλλη, η DA είναι αυτή καθεαυτή ο νευρομεταβιβαστής. Οι δύο αυτοί μεταβολικοί οδοί ως προς τον ρυθμό σύνθεσης της DAs πιθανόν διαφέρουν (Costa&Trabucchi, 1975).

Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί κάπως με την εξέταση μεμονομένωνεγκεφαλικών πυρήνων νοραδρενεργικών ή ντοπαμινεργικών.

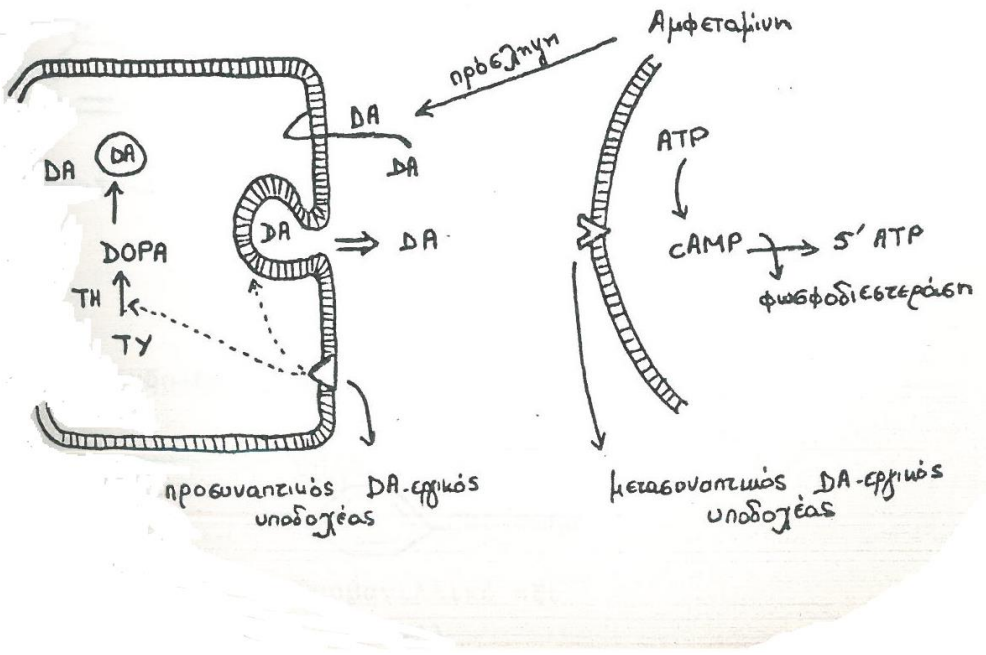
Μελέτες έχουν αποδείξει πως η αύξηση των νευρικών ώσεων στο μελαινοραβδωτό ή μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα συνεπάγεται και αύξηση της σύνθεσης της DAs. (Cooperetal, 1978). Παρά ταύτα εάν οι νευρικές ώσεις σ' αυτά τα συστήματα διακοπούν, οι νευρικές απολήξεις αυξάνουν την σύνθεση DAs. Εδώ γεννάται το ερώτημα σχετικά με την «λειτουργικότητα» της αναστολής του τελικού προϊόντος αφού ο ρυθμός σύνθεσης αυξάνεται τόσο με αυξημένες όσο και με ελαττωματικές νευρικές ώσεις.

Φυσιολογικά με ελαττωμένες νευρικές ώσεις παρατηρείται αναστολή σύνθεσης DAs εξαιτίας μη δραστηριοποιήσεως της τυροσινο-υδροξυλάσης. Η λύση στο παράδοξο αυτό έρχεται με την αποδοχή ότι στην περίπτωση της αυξημένης σύνθεσης Das με ελαττωμένες νευρικές ώσεις, η νεοσυντιθέμενη DA βρίσκεται σε συνδεδεμένη μορφή και είναι ανίκανη να επηρεάσει τον μηχανισμό σύνθεσης. Η ιδέα αυτή υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι αναστολή σύνθεσης DAs συμβαίνει και στην περίπτωση χορήγησης αναστολέων ΜΑΟ, τα οποία αυξάνουν τα επίπεδα της «ελεύθερης» διαλυτής ενδογενούς DAs.

Ένα άλλο μοντέλο που προσπαθεί να εξετάσει αυτό το πρόβλημα, υποθέτει δύο τύπους ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Costa&Trabucchi, 1975). Ένας τύπος υποδοχέων υπάρχει στις προσυναπτικές απολήξεις και ό άλλος στις μετασυναπτικές μεμβράνες. Προς το τελευταίο αυτό η DA εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια. Οι μετασυναπτικοί υποδοχείς

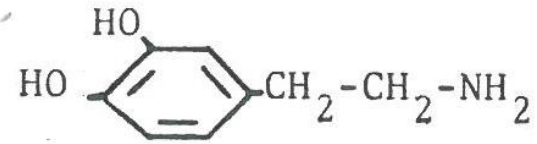
παίζουν τον συνηθισμένο ρόλο δηλαδή διεγειρόμενοι πυροδοτούν τον σχηματισμό του cAMP και την γέννηση του μετασυναπτικού δυναμικού.

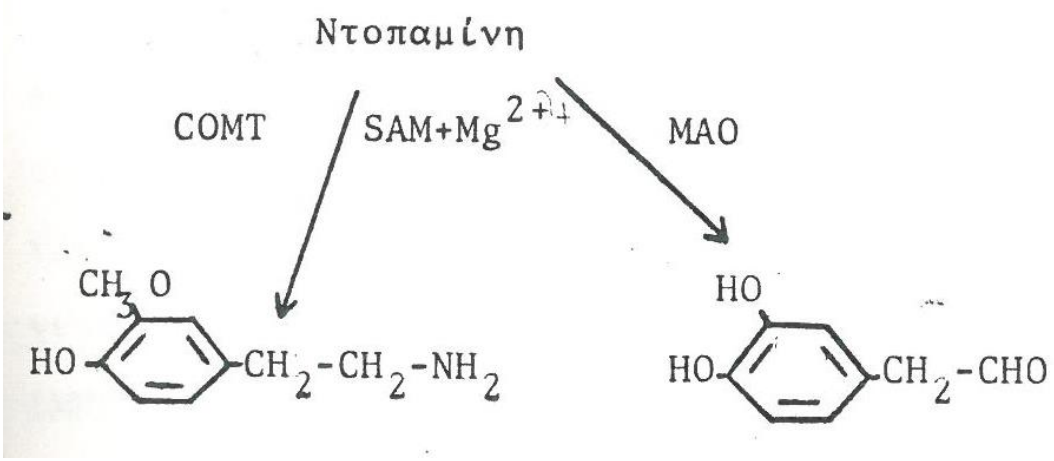
Ο άλλος υποδοχέας είναι ένας αυτοϋποδοχέας που η διέγερση του εξυπηρετεί την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της σύνθεση και απελευθέρωσης της DAs. Αυτός είναι ενεργός μόνον όταν υπάρχει μια σχετικά ψηλή συγκέντρωση DAs στο συναπτικό χάσμα. Σε περίπτωση χαμηλών νευρικών ώσεων στον προσυναπτικό νευρώνα, τα επίπεδα της DAs στο συναπτικό χάσμα είναι πολύ χαμηλά για να ενεργοποιήσουν τους προσυναπτικούς αυτουποδοχείς, με την προυπόθεση βέβαια ότι η σύνθεση της DAs δεν θα έχει ανασταλεί. Επομένως η αυξημένη σύνθεση DAsδεν έχει ανασταλεί. Επομένως η αυξημένη σύνθεση DAs φαίνεται να είναι συμβατή με διακοπή νευρικών ώσεων.

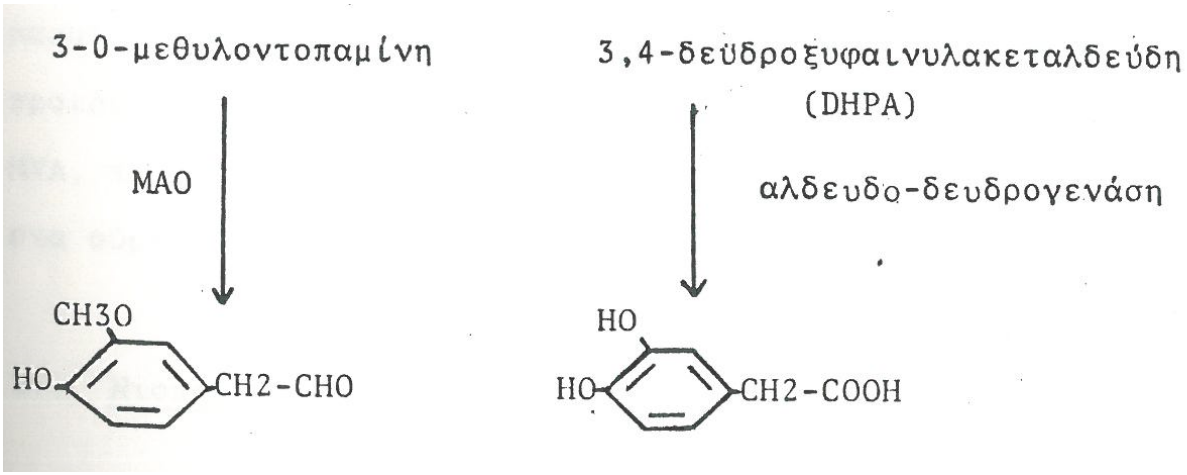


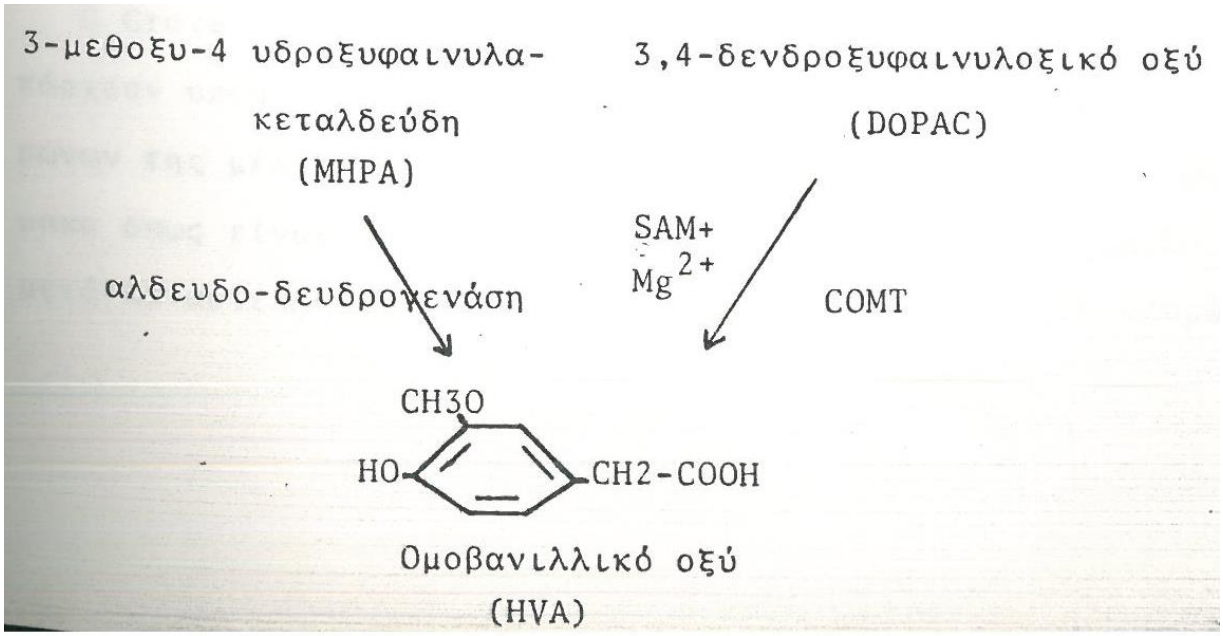
Το μεγαλύτερο μέρος της Das που απελευθερώνεται συναπτικά επαναπροσλαμβάνεται από την προσυναπτική μεμβράνη της τελικής

απόληξης και το υπόλοιπο καταβολίζεται από την MAO και την COMT και την αλδεϋδική δεϋδρογενάση ή αλδεϋδική αναγωγάση. Μερικό ποσό Das στο κυτταρόπλασμα απαμινώνεται από την MAO πριν εισέλθει στα κυστίδια όπου μετατρέπεται σε NE.









Εάν το πρώτο στάδιο είναι ενδονευρωνική απαμίνωση, η DA μετατρέπεται από την MAO σε 3,4-δευδροξυφαινυλοξικό οξύ (DHPA) η οποία εγκαταλείπει το κύτταρο. Σ΄ αυτήν δρα το ένζυμο αλδευδο-δευδρογενάση και σχηματίζει το 3,4-δευδροξυφαινυλοξικό οξύ (DOPAC). Μικρές ποσότητες DOPAC βρίσκονται στους εγκεφαλικούς ιστούς και κάποιο ποσοστό αποβάλλεται στα ούρα. Η υπόλοιπη ποσότητα του DOPAC ο-μεθυλιώνεται από το COMT για να σχηματίσει το ομοβανιλλικό οξύ (HVA), το οποίο εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στην κυκλοφορία του αίματος και τελικά στα ούρα.

Μια άλλη καταβολική οδός αρχίζει με την συναπτική απελευθέρωση της Das. Το πρώτο στάδιο σ' αυτή την οδό περιλαμβάνει τη ο-μεθυλίωση και σχηματισμό 9-ο-μεθυλοντοπαμίνης (3-μεθοξυ-4-υδροξυφαινεθυλαμίνη). Το προϊόν αυτό απαμινώνεται και

σχηματίζεται 3-μεθοξυ-4-υδορξυφαινυλακεταλδεύδη (MHPA). Υπάρχει κάποια ομοιότητα ανάμεσα σ' αυτό το προϊόν απαμίνωσης και απαμινωμένης Das (MHPA). Τέλος, και στο προϊόν αυτό δρα η αλδευδοδεϋδρογενάση και σχηματίζεται το HVA, το οποίο εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και στα ούρα.

2.3 Ντοπαμινεργικοί Υποδοχείς

Ο Groves και οι συνεργάτες του (1975) απέδειξαν ότι υπάρχουν υποδοχείς στους δενδρίτες των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, οι οποίοι διεγειρόμενοι από φάρμακα όπως είναι η αμφεταμίνη απελευθερώνουν DA, η οποία μετά καταστέλλει την πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Έτσι οι DA-εργικοί υποδοχείς λειτουργούν και ως αυτοϋποδοχείς. Αυτό το μοντέλο υποστηρίζεται και από τα νευροφυσιολογικά ευρήματα των Aghajanianκαι Bunney (1973). Αυτοί βρήκαν ότι ιοντοφορετική εφαρμογή Dasστους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας προκαλούσε αναστολή νευρωνικών εκκενώσεων. Αυτή την αναστολή ανταγωνιζόταν η χορήγηση αλοπεριδόλης (ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής).

Επίσης οι Bjorklundκαι Lindvall (1975) ανάφεραν πως αυτοί οι νευρώνες φέρουν μικρούς εξογκωμένους δενδρίτες που έχουν ψηλή συγκέντρωση Das. Ένα από τα χαρακτηριστικά των αντιψυχωσικών φαρμάκων (χλωρπρομαζίνη και αλοπεριδόλη) είναι ότι αυξάνουν την απελευθέρωση και το turnover της Das.

Αυτή η δράση πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα αναστολής των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Αυτή η αναστολή οδηγεί σε αντιρροπιστική αύξηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας με παλίνδρομο νευρωνικό κύκλωμα, η λεπτομερής λειτουργία τουοποίου ποτέ δεν διευκρινίσθηκε. Φαίνεται ότι οι ντοπαμινεργικοί αυτουποδοχείς στις αξονικές απολήξεις που εμποδίζουν την απελευθέρωση της Das, αναστέλλονται από αυτά τα φάρματα (αντιψυχωσικά) και έτσι αυξάνεται η απελευθέρωση του νευρομεταβιβαστή με τις απολήξεις (Bunney&Aghjanian, 1975a).

Ένας άλλος τύπος ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι ο τύπος D-1. Αυτός διεγειρόμενος αυξάνει την δραστηριότητα της ευαίσθητης προς την DA αδενυλικής κυκλάσης ώστε σχηματίζεται το CAMP, όταν διεγείρεται από DA. Αυτό δεν συμβαίνει με την διέγερση ενός 2^{ου} τύπου υποδοχέων, το D-2 (Kebabian&Calne, 1979). Αυτό αποδείχθηκε μετά από μελέτες ντοπαμινεργικών υποδοχέων που έγιναν σε περιοχές του εγκεφάλου μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ανταγωνιστών και συγκρίνοντας την ισχύν τους και την ικανότητα τους να προκαλούν δραστηριοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης.

Ανέφεραν οι Kebabian&Calne, (1979) αποτελέσματα που έδειχναν ότι η απομορφίνη (ντοπαμινεργικός αγωνιστής) έχει ισχύ όμοια με την ισχύ της Das στους αυτουποδοχείς των απολήξεων των μελαινοραβδωτών νευρώνων. Αυτοί οι υποδοχείς είναι του τύπου D-2 και δεν συνδέονται με την αδενυλική κυκλάση. Επί πλέον, η απομορφίνη ανταγωνίζεται την συσσώρευση του CAMP στους παραθυροειδείς αδένες χοίρου που συμβαίνει μέσω διέγερσης D-1

υποδοχέων ενώ δεν έχει αγωνιστική δραστηριότητα σ' αυτά τα κύτταρα.

Ο υποδοχέας D2 είναι ο κοινός στόχος για τα αντιψυχωτικά. Οι αντιψυχωτικές κλινικές δόσεις σχετίζονται με τι συγγένεια τους για αυτόν τον υποδοχέα. Οι θεραπευτικές δόσεις των αντιψυχωτικών καταλαμβάνουν το 60% εως 80% των D2 υποδοχέων του εγκεφάλου σε ασθενείς. Ο υποδοχέας έχει καταστάσεις υψηλής και χαμηλής συγγένειας. Η κατάσταση D2 HIGH είναι λειτουργική για αγωνιστές τύπου ντοπαμίνης όπως η αριπιπραζόλη.

Τα περισσότερα άτομα με σχιζοφρένεια είναι υπερευαίσθητα στη ντοπαμίνη. Τα ζωϊκά μοντέλα της ψύχωσης, δείχνουν μια ποικιλία επικύνδινων παραγόντων, γενετικών και μη, σχετίζονται με συμπεριφερική υπερευαισθησία στη ντοπαμίνη, που αντανακλάται με αυξημένα επίπεδα ντοπαμινεργικών υποδοζέων D2 High. Αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη αναστρέφουν την αύξηση των επιπέδων των υποδοχέων D2High. Η μετάβαση από ένα παραδοσιακό αντιψυχωσικό σε ένα αγωνιστή όπως η αριπιπραζόλη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ψυχωτικών σημείων και συμπτωμάτων. Η κλοζαπίνη, η κουετιαπίνη, δεν προκαλούν παρκινσονισμό και σπάνια οδηγούν σε όψιμη δυσκινησία επειδή απελευθερώνονται σε 12 με 24 ώρες. Τα παραδοσιακά αντιψυχωσικά παραμένουν προσκολλημένα στους υποδοχείς D2 για μέρες, εμποδίζοντας την υποτροπή, αλλά επιτρέπουν την συσσώρευση η οποία μπορει να οδηγήσει σε όψιμη δυσκινησία (Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010).

Η βρωμοκρυπτίνη (ντοπαμινομιμητικό) είναι ισχυρός ανταγωνιστής τωνD-1 υποδοχέων αλλά ισχυρός αγωνιστής των D-2 υποδοχέων στην ίδια συγκέντρωση. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σήμερα πειραματικά στην νόσο Parkinson, που οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης που έρχεται από την μέλαινα ουσία για να διεγείρει τους D-2 υποδοχείς του ραβδωτού. Επίσης φυματοχωανική ντοπαμινεργική οδός συνάπτεται με τα κύτταρα της μέσης εξοχής ή της υπόφυσης που έχουν D-2 υποδοχείς. Αυτά τα κύτταρα αναστέλλουν την απελευθέρωση της προλακτίνης στα θηλαστικά (Sevdall, 1975).

Η βρωμοκρυπτίνη βρέθηκε ως είναι το πιο ικανοποιητικό φάρμακο που σταματά την γαλουχία σε φυσιολογικές θηλάζουσες γυναίκες. Γι αυτό χρησιμοποιείται και στην θεραπεία παθολογικής γαλουχίας σε άνδρες και γυναίκες. Είναι γνωστό ότι ανώμαλη γαλουχία παρατηρείται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα (ντοπαμινεργικοί ανταγωνιστές).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα της κατηγορίας των φαινοθιαζινών, όπως είναι η χλωρπρομαζίνη δεν κάνουν καμία διάκριση ανάμεσα στους δύο τύπους των υποδοχέων. Αντίθετα οι βουτυροφαινόνες, όπως είναι η αλοπεριδόλη, είναι λιγότερο δραστικοί στους D-1 υποδοχείς, αν και η κλινική ισχύ των βουτυροφαινόνων είναι όμοια με την ισχύ των φαινοθιαζινών.

ΟιCoolsκαιVanRossum (1976) μετά από ηλεκτροφυσιολογικές, φαρμακολογικές και συμπεριφερικές μελέτες, πρότειναν διαφορετικό δυαδικό μοντέλο υποδοχέων ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Διακρίνουν τους διεγερτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (DAe-

excitatoryreceptors) που βρίσκονται σε ψηλή πυκνότητα στο νεοραβδωτό. Οι DAευποδοχείς αναγνωρίζονται από ένα διάχυτο φθορίζον πράσινο χρώμα και είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην αλοπεριδόλη και απομορφίνη παρά την περιβεδίλη (ET 495) και το αλκαλοειδές εργομετρίνη της ερισιβώδους όλυρας.

Διακρίνουν επίσης τους ανασταλτικούς υποδοχείς (Dai-inhibitory)που βρίσκονται στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα. Οι Dai υποδοχείς χαρακτηρίζονται από ψηλή πυκνότητα στικτής φθορίζουσας Daseίναι περισσότερο ευαίσθητοι στην εργομετρίνη και δεν επηρεάζονται από την απομορφίνη και αλοπεριδόλη. Η κατανομή αυτών των υποδοχέων είναι όμοια στους επίμυς, γάτες και πίθηκους.

Οι DAυποδοχείς στο κερκοφόρο του πιθήκου φαίνονται να συμμετέχουν στην εκδήλωση σπασμωδικών κινήσεων του τραχήλου και στις κινήσεις επιδεξιότητας, ενώ οι Dai υποδοχείς ευθύνονται για την εκδήλωση δυσκινησίας των άκρων και της στοματοπροσωπικής περιοχής. Παρά την τελειότητα του προτεινόμενου μοντέλου, αυτό δεν συσχετίσθηκε μεάλλες έννοιες διπλών υποδοχέων πιθανόν κοινό για όλους τους τύπους.

Ένα χαρακτηριστικό DA-εργικών υποδοχέων είναι η ανάπτυξη υπερευαισθησίας τους μετά από απώλεια της προσυναπτικής διέγερσης τους. Αυτό αποδείχτηκε πρώτα από τον Ungerstedt(1971), μετά από μονόπλευρες εκφυλίσεις του μελαινοραβδωτού συστήματος των επιμύων από 6-OHDA. Η 6-OHDA καταστρέφει τους κατεχολαμινικούς νευρώνες και έτσι κενώνει την DAκαι NE από οποιαδήποτε περιοχή του εγκεφάλου (Iversen, 1974).

Οι Greeseκαι Snyder (1978) ανέφεραν ότι η υπερευαισθησία μπορεί να είναι αποτέλεσμα αναστολής νευρομεταβιβαστού από φάρμακο. Αυτό συμβαίνει στους ανθρώπους καθώς επίσης και στα ζώα είτε από άμεση αναστολή υποδοχέων είτε από κένωση του προσυναπτικού νευρομεταβιβαστή, π.χ. μακροχρόνια θεραπεία σχιζοφρενών με νευροληπτικά φάρμακα (φαινοθιαζίνες) προκαλεί όψιμη δυσκινησία, διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκούσιες κινήσεις των μυών του προσώπου και άκρων. Αυτό το σύμπτωμα επιδεινώνεται όταν ελαττωθεί η δόση και όταν σταματήσει η θεραπεία, ενώ αυξάνοντας την δόση εξαλείφεται το σύμπτωμα προσωρινά.

Επίμυες επίσης που έλαβαν χρόνια νευροληπτικά φάρμακα έδειξαν αυξημένη ευαισθησία στην απομορφίνη μετά την παύση των νευροληπτικών φαρμάκων. Η αυξημένη ευαισθησία προς την απομορφίνη παρατηρήθηκε και μετά από αγωγή με φάρμακα που αναστέλλουν την σύνθεση της Das και με φάρμακα που κενώνουν την αποθηκευμένη DA στις αξονικές απολήξεις. Το ότι η υπερευαισθησία προκαλείται από φάρμακα υποστηρίζεται από το εύρημα ότι αγωγή επί τρεις βδομάδες με νευροληπτικά προκαλούν σημαντική αύξηση στην σύνδεση του φαρμάκου προς τον υποδοχέα και ότι η κένωση νευρομεταβιβαστού από τις προσυναπτικές απολήξεις έχει την ίδια δράση. Από την άλλη πλευρά δεν παρατηρείται το ίδιο μετά από αγωγή με προμεθαζίνη, που είναι μία μη κλινικά δραστική φαινοθιαζίνη, ή αμφεταμίνη.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των DA-εργικών υποδοχέων που είναι επίσης γενικό σε όλους τους νευρούποδοχείς, είναι οι ποσοτικές

διαφορές που υπάρχουν σχετικά με την ισχύ των αγωνιστών και ανταγωνιστών στα πειράματα ανταγωνιστικών συνδέσεων (Creese&Snyder, 1978).

Οι αγωνιστές δηλαδή μπορούν να απομακρύνουν άλλους αγωνιστές αλλά αδυνατούν στο να απομακρύνουν ανταγωνιστές. Οι ανταγωνιστές όμως είναι περισσότερο ικανοί στο να μετατοπίζουν άλλους ανταγωνιστές απ' ότι οι αγωνιστές. Η απομάκρυνση μιας συνδεόμενης ουσίας από μια άλλη εξαρτάται από την συγκέντρωση και την συγγένεια του υποδοχέα προς την συνδεόμενη ουσία. Εάν οι συγκεντρώσεις των συνδεομένων ουσιών είναι σταθερές τότε οι παραπάνω παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι υποδοχείς έχουν διαφορετικές συγγένειες ως προ τους αγωνιστές και ανταγωνιστές. Είναι πιθανόν αν υπάρχουν δύο διαφορετικοί υποδοχείς: ένας που συνδέει αγωνιστές και άλλος που συνδέει ανταγωνιστές αλλά οι παρατηρήσεις και τα στοιχεία που υπάρχουν δεν υποστηρίζουν αυτή την πιθανότητα. Φαίνεται ότι οι υποδοχείς υφίστανται μια από τις δύο μορφές.

Μελέτες που έγιναν στους οπιοειδείς υποδοχείς έδειξαν ότι το νάτριο και το μαγνήσιο ρυθμίζουν την αναλογία των υποδοχέων που θα βρίσκεται στην μία ή την άλλη κατάσταση. Η παρουσία νατρίου ευνοεί την σύνδεση με ανταγωνιστές ενώ το μαγνήσιο ευνοεί την σύνδεση με αγωνιστές. Υποστηρίχτηκε ότι η ένωση του ντοπαμινεργικού υποδοχέα με την αδενυλική κυκλάση βασίζεται επίσης σε διαφοροποίηση συγγένειας του με διάφορες ουσίες. Υπάρχουν επίσης κάποιες ενδείξεις που υποστηρίζουν ένα μοντέλο

διπλής κατάστασης για τους μουσκαρινικούς γλυκινεργικούς, σεροτονινεργικούς και α-αδρενεργικούς υποδοχείς.

2.4 Ντοπαμίνη και Συμπεριφορά

Οι κυριότερες αποδείξεις του ρόλου των ντοπαμινεργικών συστημάτων στον εγκέφαλο, όσον αφορά τις κινητικές συμπεριφορές, προέρχονται από τις μελέτες δράσης των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην συμπεριφορά. Αυτοί είναι είτε η απομορφίνη, η οποία διεγείρει άμεσα τον ντοπαμινεργικό υποδοχέα είτε η αμφεταμίνη, η οποία δρα έμμεσα: είτε μέσω απελευθέρωσης ντοπαμίνης ή αναστέλλοντας την ΜΑΟ ή αναστέλλοντας επαναπρόσληψη ντοπαμίνης.

Η απομορφίνη είναι ο κλασσικός αγωνιστής, η οποία όταν χορηγηθεί σε δόσεις 1-10mg/kg ενδοπεριτοναϊκά στους επίμυες προκαλεί ένα σύνδρομο που καλείται στερεοτυπία. Αυτό το σύνδρομο στον επίμυ χαρακτηρίζεται από ζωηρά μυρήσματα (sniffing)- συνήθως με το κεφάλι κοντά στο έδαφος του κλουβιού – και από επαναλαμβανόμενες μηχανικές κινήσεις της κεφαλής και του τραχήλου. Η ελαφρή αυτή μορφή στερεοτυπίας ακολουθείται από έντονα δαγκώματα (biting), γλυψήματα (licking) και ροκανίσματα (gnawing) που κατευθύνονται στα σίδερα του κλουβιού, στο ίδιο το σώμα ή την ουρά του πειραματόζωου.

Η απομορφίνη ως άμεσος αγωνιστής των ντοπαμινεργικών υποδοχέων έχει ψυχομιμητικές ιδιότητες. Η απομορφίνη σε δόσεις που διεγείρουν τους μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, προκαλεί ψύχωση σε μη σχιζοφρενικά άτομα ή υποτροπή των

ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Στο πλαίσιο της σχέσης ντοπαμίνης και σχιζοφρένειας, η περιορισμένη ικανότητα της απομορφίνης να προκαλεί ψύχωση σε αντίθεση με τους έμμεσα δραστικούς ντοπαμινεργικούς αγωνιστές που αυξάνουν την συναπτική ντοπαμίνη, μπορεί να εξηγηθεί από την αδύναμη συγγένεια της απομορφίνης για τον υποδοχέα D3 σε σύγκριση με τη ντοπαμίνη. Εναλλακτικά η ενίσχυση της ντοπαμινεργικής λειτουργίας αν είναι απαραίτητη, μπορεί να είναι ανεπαρκής από μονη της για να προκαλέσει ψύχωση.

Μελετητές έχουν αποδείξει , πως η απομορφίνη έχει επιδράσεις στην σεξουαλική συμπεριφορά των επίμυων.(Domingues&Hull,2005;Bitran&Hull,1987).Μία μελέτη που εξετάζει τις επιδράσεις της απομορφίνης στην σεξουαλική συμπεριφορά σε αρσενικούς χρυσούς χάμστερς παρατηρεί, ότι μετά από συστηματικές ενέσεις απομορφίνης τα αρσενικά έγιναν επιθετικά προς τα άθικτα θηλυκά.(Floody-αδημοσίευτο).Ηαύξηση των επιθετικών κινήτρων μπορεί να προκαλέσει σύγχιση στην αντίληψη των αισθητηριακών σημάτων που λαμβάνουν τα αρσενικά από τα άθικτα θηλυκά.Μελετήθηκε η συμπεριφορά και η επιθετικότητα.Ηαπομορφίνη αύξησε τα επιθετικά κίνητρα με τρόπο εξαρτώμενο από την δόση [Molly M Hyer. Et al 2011). Στον άνθρωπο η στερεοτυπία η προκαλούμενη από αμφεταμίνη (παρά από απομορφίνη, η οποία έχει ισχυρή εμετική δράση) αφορά περισσότερο κινήσεις του βραχίονα και των δακτύλων. Αυτές θυμίζουν κινήσεις μηχανής αυτοκινήτου, ή κινήσεις τακτοποίησης μιας βαλίτσας ή σιφονιέρας (Randrup & Munkvad, 1967).

Στερεοτυπία εμφανίζουν επίσης τα περιστέρια. Αυτή εκδηλώνεται με ραμφίσματα (pecking) σε «κενό» τόπο (χωρίς σκοπό) μετά από χορήγηση απομορφίνης (Dhawan, Saxena & Guptre, 1961). Τα ίδια ραμφίσματα παρατηρούνται μετά από απομορφίνη στους παπαγάλους, κότες, κοτόπουλα (Deshpande et al., 1961 ; Osnide & Adejoh, 1973).Επίσης στις χελώνες που χορηγήθηκαν 2mg/kg απομορφίνη παρατηρήθηκαν δαγκώματα. Στερεοτυπία μετά από απομορφίνη δεν παρατηρείται στους βατράχους. (Nilakantan & Randrup, 1968).

Στους μυς, η απομορφίνη δεν προκαλεί ροκανίσματα. Τέτοια συμπεριφορά μπορεί να παρατηρηθεί εάν ενισχυθεί η απομορφίνη από άλλο φάρμακο (Pedersen, 1967), όπως είναι η ιμιπραμίνη (Dadkar et al., 1976a) και η κοκαΐνη (Dadkar et al., 1976b, 1977). Η συνηθισμένη συμπεριφορά που παρατηρείται στους μύες μετά από απομορφίνη είναι οι ανασηκώσεις ή αναρριχήσεις στους τοίχους του κλουβιού (Protais, et al., 1976). Την ίδια ανταπόκριση έχουμε στους μυς μετά από συνδυασμό αμφεταμίνης και L-DOPA (Lal, et al., 1976).

Στους χοίρους η στερεοτυπία μετά από απομορφίνη είναι η ίδια με εκείνη που παρατηρείται στους επίμυες σε υψηλές δόσεις. Μυρίσματα και συνεχείς κινήσεις κεφαλής και τραχήλου σπάνια παρατηρούνται (Costall & Naylor, 1976).

Σε αυτά τα είδη οι λεγόμενες «δυσκινητικές κινήσεις» μπορούν να παραχθούν από χορήγηση ντοπαμίνης στο ραβδωτό. (Costall, et al., 1975d).Η στερεοτυπία και η δυσκινησία που είναι όμοια σύνδρομα φαίνεται να εξαρτώνται από διαφορετικούς μηχανισμούς. Αυτό

συμπεραίνεται από το γεγονός ότι η αλοπεριδόλη (ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής) ανταγωνίζεται την στερεοτυπία αλλά όχι την δυσκινησία, ενώη αζιπερομίδη ανταγωνίζεται εκλεκτικά την δυσκινησία. (Costall and Naylor, 1976)

Άλλοι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές επίσης προκαλούν στερεοτυπία. Η περιβεδίλη (ET 495 ή 1-(3,4 μεθυλενοδιοξυβενζυλο-4-(2 περιμιδυλ) – πιπεραζίνη), είναι ένας άμεσος ντοπαμινεργικός αγωνιστής. Οι Costall and Naylor (1973) ανέφεραν ότι προκαλεί στερεοτυπία στους επιμύες. Βιοχημικές μελέτες υποδεικνύουν πως ο μεταβολίτης της περιβεδίλης το S584 που είναι και η δραστική ουσία, προκαλεί την στερεοτυπία (Miller & Iversen, 1974).

Αυτή δρα μετασυναπτικά, γιατί η δράση της εξακολουθεί και μετά από καταστροφή ντοπαμινεργικών απολήξεων του προσθιοεγκεφάλου (Greese & Iversen, 1974).

Οι Costall, Kelly και Naylor (1975a) απέδειξαν πως και η νομιφενσίνη προκαλεί στερεοτυπία. Η δράση της όπως και της απομορφίνης αναστέλλεται από ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές όπως είναι η αλοπεριδόλη. Και εδώ αποδείχτηκε ότι ο μεταβολίτης της νομιφενσίνης ευθύνεται για τις δράσεις του φαρμάκου και ότι για την εκδήλωση αυτών των δράσεων είναι απαραίτητο το μελαινοραβδωτό. (Price and Fibiger, 1976).

Η διάρκεια δράσεως της απομορφίνης μπορεί να αυξηθεί από 60’ σε 300’ ή και περισσότερο όταν χορηγηθεί ως διισοβουτυρυ λαπομορφίνη δηλαδή ως διεστέρας της ουσίας (απομορφίνης). Το

παράγωγο αυτό είναι λιποφυλικό και εναποθηκεύεται στις αποθήκες λίπους και απελευθερώνεται βραδέως. (Baldessarini et al., 1977).Έτσι λόγω της παρατεταμένης δράσεως των παραγώγων αυτών της απομορφίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην νόσο Parkinson.

Οι Fuxe και οι συνεργάτες του (1978a) παρατήρησαν πως η βρωμοκρυπτίνη, που ανήκει στα αλκαλοειδή της ερισιβώδους όλυρας, προκαλεί στερεοτυπία που εκδηλώνεται με έντονα μυρίσματα στους επιμύες. Φαίνεται πως για την δράση της είναι απαραίτητες οι προσυναπτικές ντοπαμινεργικές απολήξεις. Αυτό σημαίνει πως η ουσία δρα πιθανόν και μέσω απελευθέρωσης ντοπαμίνης. Το σύνδρομο (στερεοτυπία) είναι ασθενέστερο από εκείνο που εκδηλώνεται με απομορφίνη. Άλλες ουσίες που ανήκουν στην ίδια οικογένεια είναι η λεργοτρίλη, αγρολαβίνη και η ελιμοκλαβίνη, οι οποίες προκαλούν ήπια στερεοτυπία και αυξημένη κινητικότητα (Fuxe et al., 1978b).

Η απομορφίνη δεν αναστρέφει τη μειωμένη βασική απελευθέρωση ντοπαμίνης σε ραβδωτό και πυρήνα του κερκοφόπρου του αρουραίου μετά από χρόνια αλοπεριδόλη

Μελετες απέδειξαν πως η χρονία χορήγηση της αλοπεριδόλης (2mg/kgx21ημερες)μείωσε την απελευθερωση της ντομαμινης και του μεταβολισμου στο στοραβδωτό και στον πυρηνα του κερκοφορου σε ελευθερα κινουμενους επιμυες.

Το ιδιο παρατηρηθηκε και με την χορηγηση της απομοπφίνης(50 mcg/kg,)ενδοφλεβίως.

Σε αναισθητοποιημενους επιμυες με ενυδρο χλωριδιο,τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της απελευθέρωσης της ντοπαμινης και του μεταβολισμού και στις δυο περιοχές μετα από χορηγηση απομορφίνης(50 mcg/kg)ενδοφλεβίως.

Αυτά τα αποτελεσματα αποδεικνύουν ότι η διέγερση των προσυναπτικών και ματασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων από απομορφίνη σε επίμυες που υποβάλλονται σε χρόνια αγωγή με αλοπεριδόλη μειώνει περαιτέρω την απελευθέρωση της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της.

Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν δομές συζευγμένου μοντέλου με G πρωτεΐνες (GPCR) για τις ενεργείς και ανενεργείς καταστάσεις του υποδοχέα D2 ανθρώπινης ντοπαμίνης (D2R) χρησιμοποιώντας δομές αδρενεργικών κρυστάλλων ως πρότυπα. Δεδομένου ότι οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις των αγωνιστών ντοπαμίνης που καστέλλουν την απελευθέρωση της προλακτίνης είναι οι ίδιες με αυτές που δρουν στην κατάσταση υψηλής συγγένειας του υποδοχέα D2 (D2Hihg), το D2High στην πρόσθια υπόφυση θεωρείται ότι είναι η λειτουργική κατάσταση του υποδοχέα. Επιπλέον, η θεραπευτικές συγκεντρώσεις φαρμάκων κατά του Παρκινσον σχετίζονται με τις σταθερές διάστασης στη μορφή D2High του υποδοχέα. Η διάκριση μεταξύ των συστατικών υψηλής και χαμηλής συγγένειας (D2Low) του D2R δεν είναι προφανής και απαιτεί εξελιγμένες έρευνες δομικής βιολογίας με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών. Ωστόσο, τα προερχόμενα μοντέλα υποδοχέων D2High και D2Low χρησιμοποιούνται ως στόχοι δέσμευσης φαρμάκου για να διερευνηθούν αλληλεπιδράσεις

δέσμευσης ντοπαμίνης και απομορφίνης (Depatie L, et at. J Psychiatry Neurosci.2001)

Μελέτες υπαινίσσονται πως η ντοπαμινεργικοί υποδοχείς των ωοθηκών συμμετέχουν στην ρύθμιση του θυλακοειδούς κύματος και της ωορρηξίας κατά τη διάρκεια του οιστρικού κύκλου του επίμυος με εμφανή δραστηριότητα στον δίοιστρο. (Venegas Meneses B, et al. Endocrine, 2015).

Η ντοπαμίνη μπορεί να ενεργοποιήσει την αρσενική σεξουαλική συμπεριφορά μέσω ενός μηχανισμού που είτε ενεργεί σε ένα οιστρογόνο ER ανεξάρτητα από τον υποδοχέα οιστρογόνου α (ERα),είτε μέσω μιάς οδού ανεξάρτητης από τα οιστρογόνα (Wersinger,S.R.,et al, 2000).

2.5 Προσυναπτική Δράση

Πολύ χαμηλές δόσεις άμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών προκαλούν καταστολή και όχι υπερκινητικότητα. Αυτό γίνεται μέσω ντοπαμινεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στις ντοπαμινεργικές απολήξεις και οι οποίοι διεγειρόμενοι εμποδίζουν την απελευθέρωση ενδογενούς ντοπαμίνης. Η απομορφίνη όταν χορηγηθεί σε δόσεις 0,005-0,1mg/kg προκαλεί ελάττωση της κινητικότητας την πρώτη ώρα μετά την χορήγηση.

Άλλες ουσίες όπως είναι το CF 25-397 προκαλεί ελάττωση της κινητικότητας ανεξάρτητα από την δόση (Fuxe et al., 1978b). Άλλοι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές επίσης με χαμηλές δόσεις αναστέλλουν την κινητικότητα. Η περιβεδίλη ελαττώνει την κινητικότητα (2.5-5.0mg/kg)

(Dourish and Cooper, 1981). Οι Corsini και οι συνεργάτες του (1977) ανέφεραν πως χαμηλές δόσεις απομορφίνης προκαλούν καταστολή και ύπνο στους ανθρώπους. Αυτή η κατασταλτική δράση χαμηλών δόσεων απομορφίνης αναστέλλεται από χαμηλές δόσεις νευροληπτικών όπως είναι η πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη και σουλπιρίδη (Di Chiara et al., 1976).

2.6 Ντοπαμινεργικοί Ανταγωνιστές

Οι κλασσικοί ντοπαμινεργικοί ανταγωνιστές είναι τα νευροληπτικά φάρμακα. Αυτά είναι τριτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες (Jassen, 1970) και υποδιαιρούνται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες: στις βουτυροφενόνες, στις φαινοθιαζίνες, στα αλκαλοειδή της Ραουβόλφιας και στις 3-φαινοξοπροπολαμίνες, π.χ. σπιραμίδη. Αυτά αναστέλλουν την κινητικότητα και προκαλούν μίαν συμπεριφορική κατάσταση, την καταληψία (Janssen, 1970). Καταληψία είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποίαν υπάρχει αδυναμία έναρξης εκούσιων κινήσεων.

Η καταληψία πειραματικά αποδεικνύεται με τοποθέτηση του ζώου σε μια ανώμαλη στάση, δηλαδή αφού το κρεμάσουμε με τα πόδια από το χείλος ενός κατακόρυφου τοίχου ή τοποθετήσουμε το ένα οπίσθιο πόδι σηκωμένο 3-5cm ψηλότερα από κάποια πλατφόρμα. Οι φυσιολογικοί επίμυες επανορθώνουν αυτήν την ανώμαλη τοποθέτηση μέσα σε 5-15 δευτερόλεπτα ενώ οι επίμυες εκείνοι που έχουν υποστεί καταληψία παραμένουν ακίνητοι σε αυτή την θέση για αρκετά λεπτά. Όταν χορηγηθεί η ουσία από το στόμα χρειάζεται περισσότερη ώρα να προκαλέσει καταληψία από ότι όταν χορηγηθεί ενδοπεριτοναϊκά

(Janssen et al., 1975). Η καταληψία επίσης μπορεί να μετρηθεί τοποθετώντας τα μπροστινά πόδια των επίμυων σε οριζόντια ράβδο 7cm ύψος από το πάτωμα και μετρώντας πόση ώρα χρειάζεται ο επίμυς να πέσει από αυτή την ανώμαλη θέση. Τούτο συμβαίνει δίνοντας ψηλές δόσεις αλοπεριδόλης (Mason et al., 1978).Χρόνια χορήγηση νευροληπτικού , μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία ντοπαμινεργικών συστημάτων, που εκδηλώνεται με την διακοπή χορήγησης τους. Συμπεριφερικά, αυτό εκδηλώνεται με αυξημένη στερεοτυπία και κινητικότητα, που προκαλεί ο άμεσος ντοπαμινεργικός αγωνιστής, όπως είναι η απομορφίνη. Παρόμοια υπερευαισθησία παρατηρείται και μετά από χρόνια χορήγηση (επί 14 μέρες) της ΑΜΡΤ α-μεθυλο π-τυροσίνης που αναστέλλει την σύνθεση και έκκριση της ντοπαμίνης.

Σε συμπέρασμα φαίνεται ότι οι έντονες δράσεις που προκαλούν οι αναστολείς των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στην συμπεριφορά, δηλαδή η ελάττωση αυτόματης κινητικότητας και η πρόκληση καταληψίας, συμπληρώνουν τις αποδείξεις για το ρόλο της ντοπαμίνης στην κινητικότητα, που προέρχονται από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, όπως η απομορφίνη, που αυξάνει την κινητικότητα και προκαλεί στερεοτυπία.

2.7 Εγκεφαλική Έγχυση Ουσιών

Ποια ντοπαμινεργική σύναψη και ποια περιοχή του εγκεφάλου είναι υπεύθυνη για την αύξηση της κινητικότητας, που προκαλείται από απομορφίνη και η οποία ελαττώνεται από νευροληπτικά; Άραγε είναι η ίδια σύναψη που προκαλεί στερεοτυπία; Ή μήπως υπάρχουν

δύο ντοπαμινεργικές συνάψεις, μία υπεύθυνη για την στερεοτυπία και η άλλη για τηνκινητικότητα; Ενδοκρανιακή χορήγηση αγωνιστών και ανταγωνιστών μπορούν να απαντήσουν σε αυτές τις ερωτήσεις, καθώς επίσης και οι καταστροφές που γίνονται με 6-OHDA εκλεκτικά στα διάφορα κατεχολαμινεργικά συστήματα.

Οι Pijnenburg et al., (1975a) βρήκαν πως αμφίπλευρη χορήγηση, μέσω μιας κάνουλας, 2,5-5mg αλοπεριδόλης στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα προκαλεί ελάττωση της κινητικότητας που προκαλείται μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση d-αμφεταμίνης. Παρόμοια χορήγηση αλοπεριδόλης στο γειτονικό κερκοφόρο πυρήνα δεν είχε καμία δράση. Χορήγηση φαινοτολαμίνης ή προπρανολόλης στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα (ανταγωνιστές των νοραδρενεργικών υποδοχέων) δεν αναστέλλουν την κινητικότητα που προκαλείται από αμφεταμίνη.

Παρατηρήθηκε επίσης πως χορήγηση ντοπαμίνης που είναι φυσιολογικός νευρομεταβιβαστής στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα προκαλεί αύξηση της κινητικότητας (Pijenburg and Van Rossum, 1973), όπως επίσης και η χορήγηση του ντοπαμινεργικού αγωνιστή εργομετρίνη (Pijnenburg et al., 1973). Η ενέργεια αναλόγων εγχύσεων νοραδρεναλίνης ήταν ασθενέστερη από αυτή της ντοπαμίνης, ενώ εγχύσεις σεροτονίνης ήταν ανενεργείς. (Pijnenburg et al., 1975b).

Η διεγερτική στη κινητικότητα δράση εγχύσεως ντοπαμίνης ή νοραδρεναλίνης στο λοφίδιο κερκοφόρου αναστέλλεται από αλοπεριδόλη χορηγούμενη 15 λεπτά μετά την αρχική χορήγηση. Η

ανασταλτική αυτή δράση της αλοπεριδόλης, που είναι εκλεκτικός ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής, αποτελεί ακόμα μια ένδειξη για τον ρόλο της ντοπαμίνης του λοφιδίου του κερκοφόρου στην κινητικότητα. Από την άλλη πλευρά η αλοπεριδόλη ανταγωνίζεται την στερεοτυπία που προκαλεί η έγχυση d-αμφεταμίνης στο κερκοφόρο, αλλά όχι στο λοφίδιο του κερκοφόρου. (Fog et al., 1971; Costall et al., 1972).

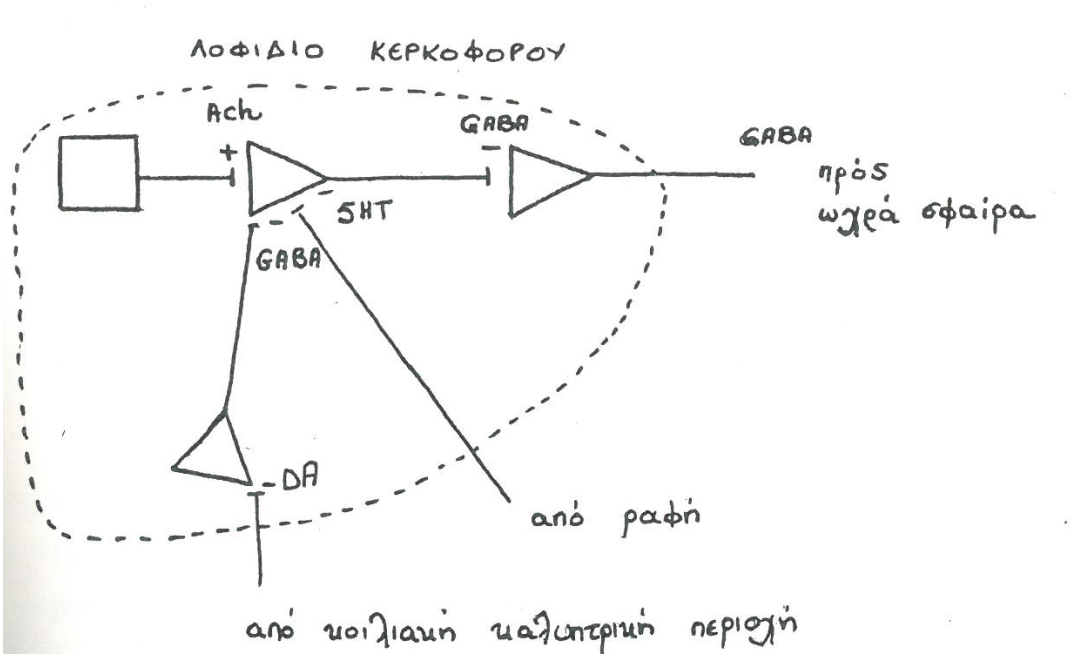
Η απομορφίνη και η (-)-N, n-προπυλονοραπομορφίνη, [(-) NPA]όμως όταν ενεθούν στο λοφίδιο του κερκοφόρου προκαλούν πολύ ασθενέστερη αύξηση της κινητικότητας, σε σύγκριση μ' εκείνη που προκαλεί η ντοπαμίνη (Costall et al., 1975c). Οι ουσίες αυτές προκαλούν στερεοτυπικές δαγκωματικές κινήσεις. Η ντοπαμίνη όταν ενεθεί στο λοφίδιο του κερκοφόρου δεν προκαλεί στερεοτυπία αλλά απλά ήπια μυρίσματα. Έτσι διαπιστώθηκαν δύο ντοπαμεργικοί μηχανισμοί στο λοφίδιο του κερκοφόρου που ρυθμίζουν την στερεοτυπία και την κινητικότητα αντίστοιχα (Costal et al., 1977). Η ουσία 2-(N,N-διπροπυλο) αμινο-5, 6-διυδροξυτετραλίνη όταν ενεθεί στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα, προκαλεί στερεοτυπία, όχι όμως υπερκινητικότητα. Η 2-αμνο-6,7 διυδροξυτετραλίνη προκαλεί υπερκινητικότητα και ήπια στερεοτυπία. Πιθανόν υπάρχουν δύο πληθυσμοί υποδοχέων στο λοφίδιο του κερκοφόρου, οι οποίοι διεγείρονται διαφοροτρόπως από τις παραπάνω ουσίες και οι οποίοι ρυθμίζουν την κινητικότητα και την στερεοτυπία, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον.

Η ντοπαμίνη ενέθηκε στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα με άλλους νευρομεταβιβαστές ή και με ανασταλτικούς παράγοντες. (Jones

et al., 1981). Παρατηρήθηκε πως η χορήγηση ντοπαμίνης μαζί με χολινεργικό αγωνιστή, την καρβαχόλη, αυξάνει ακόμα περισσότερο την κινητικότητα, από ότι όταν ενεθεί η ντοπαμίνη μόνη της. Αυτή η δράση αναστέλλεται όταν προστεθεί ατροπίνη. Παρά ταύτα η ατροπίνη μόνη της επηρεάζει την δράση της ντοπαμίνης στην κινητικότητα.

Συγχορήγηση σεροτονίνης ελαττώνει την κινητικότητα που προκαλεί η ντοπαμίνη. Άλλα όμως ο ανταγωνιστής της σεροτονίνης, η μεθυσεργίδη, ελαττώνει επίσης την κινητικότητα, που προκαλεί η ντοπαμίνη. Έτσι εδώ υπάρχει σύγχυση.

Συγχορήγηση GABA σε χαμηλές δόσεις (2,25mg) αυξάνει την κινητικότητα, ενώ σε ψηλές δόσεις (10-33mg) ελαττώνει την κινητικότητα που προκαλεί η ντοπαμίνη. Ο ανταγωνιστής GABA, πικροτοξίνη, αυξάνει την κινητικότητα σ’ όλες τις δόσεις. Τα περίεργα και σκοτεινά αυτά αποτελέσματα μπορούν να εκδηλωθούν με την αποδοχή του ακόλουθου διαγράμματος: (Jones et at., 1981)



Από τα παραπάνω αποδεικνύεται ό ρόλος της ντοπαμίνης στο λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα, όσο αφορά την κινητικότητα. Αρχίζει να διαφαίνεται επίσης ότι υπάρχουν εκεί υποδοχείς που βρίσκονται στο κερκοφόρο, φαίνεται καθαρά ότι ρυθμίζουν την στερεοτυπία. Είναι όμως σίγουρο πως η αλληλεπίδραση ντοπαμίνης με άλλους υποδοχείς και άλλα νευρομεταβιβαστικά συστήματα υπεισέρχονται στον έλεγχο της κινητικότητας.

2.8 Καταστροφή Ανερχόμενων Ντοπαμινεργικών Συστημάτων

Η Iversen (1971) χρησιμοποίησε αρχικά ηλεκτρολυτική καταστροφή για να κενώσει την ντοπαμίνη στο ραβδωτό. Βρήκε πως σε μερικούς επίμυες η διεγερτική δράση της d, e-αμφεταμίνης ήταν ελαττωμένη, ενώ σε άλλους ισχυροποιημένη. Οι διακυμάνσεις των

αποτελεσμάτων εξηγούνται από το γεγονός ότι η κένωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σπάνια ξεπερνούσε το 50%.

Αργότερα οι Creese & Iversen χρησιμοποιήσανε την –OHDA για να καταστρέψουν τα ανερχόμενα ντοπαμινεργικά συστήματα και είχαν μεγαλύτερη επιτυχία. Έτσι χορηγήθηκαν 100mg-6-OHDA ενδοκοιλιακά σε νεογέννητους επίμυες στην 5,7 και 9 ημέρα της γεννήσεως τους. Η 6-OHDA προκάλεσε μεγάλη κένωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό, αλλά επηρέασε και την νοραδρεναλίνη στον υποθάλαμο, ελαττώνοντας την στο 35%. Στους επιμύες αυτούς που εξετάστηκαν κατά την ενηλικίωση παρατηρήθηκε μετασυναπτική υπερευαισθησία λόγω της χρόνιας έλλειψης διεγέρσεως των ντοπαμινεργικών υποδοχέων από την απώλεια της ντοπαμίνης στις προσυναπτικές απολήξεις. Όταν έδωσαν απομορφίνη σε δόσεις 0,5-1,5mg/kg (οι οποίες δεν ήταν δραστικές στους φυσιολογικούς επίμυες) παρατηρήθηκε υπερκινητικότητα και έντονη στερεοτυπία. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από ενδοκοιλιακή χορήγηση 150mg 6-OHDA στους ενήλικες επίμυες, στους οποίους προηγούμενα είχε χορηγηθεί τρανυλκιπρομίνη και πάλι η κινητικότητα της απομορφίνης αυξανόταν ελαφρά ενώ της αμφεταμίνης ελαττώνονταν (Iversen and Creese, 1975). Η στερεοτυπία με απομορφίνη αυξανόταν, ενώ με αμφεταμίνη ελαττωνόταν και μετά από τοπικές χορηγήσεις 6-OHDA στην μέλαινα ουσία (Price and Fibiger, 1974).

Όπως αναφέρθηκε, με τις καταστροφές αυτές επέρχεται και πτώση της NA (30%) στον υποθάλαμο. Παρά ταύτα καταστροφή μόνο

της κοιλιακής ανιούσας νοραδρενεργικής δέσμης που δεν επηρέασε την δράση των φαρμάκων αυτών (Roberts et al., 1975).

Τόσο η στερεοτυπία, όσο και η κινητικότητα που προκαλούνται από απομορφίνη εξαρτώνται από τα ανερχόμενα ντοπαμινεργικά συστήματα. Απουσία αυτών των συστημάτων, αναπτύσσεται υπερευαισθησία των απονευρωμένων ντοπαμινεργικών υποδοχέων και έτσι αυξάνεται η κινητικότητα και η στερεοτυπία μετά από χορήγηση άμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών (απομορφίνη). Λίγες αποδείξεις υπάρχουν για τον άμεσο ρόλο των νοραδρενεργικών συστημάτων στην επίδραση της αμφεταμίνης στις κινητικές συμπεριφορές.

Παρόμοιες δράσεις της αμφεταμίνης, εξαρτώμενες από ντοπαμινεργικά συστήματα, παρατηρηθήκαν και σε άλλα είδη ζώων, όπως π.χ. στα περιστέρια, όπου η αμφεταμίνη προκαλεί σε αυτά ραμφισμούς που αναστέλλονται από νευροληπτικά (αλοπεριδόλη). Καταστολή σύνθεσης της ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης από την AMPT, εμποδίζει την αμφεταμίνη να προκαλεί ραμφισμούς, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο όταν αναστείλαμε μόνο την σύνθεση της NA με u 14, 624.

Η αμφεταμίνη και απομορφίνη προκαλούν στερεοτυπία στις γάτες δηλ. μυρίσματα και κινήσεις της κεφαλής, αλλά δεν προκαλούν γλειψίματα ή ροκανίσματα, όπως στους επίμυες (Wolfarth et al., 1979). Καταστροφή της μέλαινας ουσίας με 6-OHDA (10mg με 4ml ένδοχο) ελαττώνουν την στερεοτυπία που προκαλείται από αμφεταμίνη στις γάτες.

Παρατηρηθήκαν επίσης διαταραχές στην κινητικότητα και στις κοινωνικές συμπεριφορές των πιθήκων μετά από καταστροφή με 6-OHDA στην μέλαινα ουσία (Kraemer et al., 1981).

2.9 Καταστροφή Ειδικών Περιοχών του Εγκεφάλου με 6-OHDA

Στα προηγούμενα πειράματα η δράση της αμφεταμίνης, στο να προκαλεί κινητικότητα και στερεοτυπία, συνδέθηκε με ντοπαμινεργικά συστήματα και ποια ντοπαμινεργική περιοχή του εγκεφάλου είναι κύρια υπεύθυνη. Για το σκοπό αυτό σε πειράματα, η δράση των ντοπαμινομιμητικών μελετήθηκε σε πειραματόζωα με κατεστραμμένες από 6-OHDA περιοχών ντοπαμινεργικών απολήξεων για την μελέτη του ρόλου τους στην δράση της αμφεταμίνης γίνηκε από τους Asher and Aghajanian (1974). Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν πως χορήγηση 6-OHDA στην κεφαλή του κερκοφόρου σε ψηλές δόσεις (40mg σε 8 ml έκδοχο) καταργεί τελείως την στερεοτυπία που προκαλεί η αμφεταμίνη. Καταστροφές του ραχιοπλάγιου τμήματος του κερκοφόρου ήταν επίσης αποτελεσματικές. Καταστροφή 6-OHDA του λοφιδίου του κερκοφόρου πυρήνα και οσφρητικού φυματίου δεν είχε καμία δράση στην στερεοτυπία μετά από αμφεταμίνη.

Οι Creese και Iversne (1979) βρήκανε το ίδιο αποτέλεσμα. Έγχυση 6-OHDA στον κερκοφόρο, που ελαττώνει την ποσότητα της Das στο 10% και περισσότερο, καταργεί την στερεοτυπία που προκαλεί η d-αμφεταμίνη (5mg/kg). Η κινητικότητα που προκαλεί η d-αμφεταμίνη (1,5mg/kg) στα πειραματόζωα αυτά είναι όμοια με εκείνη των φυσιολογικών επίμυων. Η στερεοτυπία που προκαλεί η απομορφίνη (άμεσος ντοπαμινεργικός αγωνιστής) αυξανόταν μετά από έγχυση 6-

OHDA στον κερκοφόρο. Καταστροφή με 6-OHDA του οσφρητικού φυματίου δεν έχει καμία δράση στην στερεοτυπία και κινητικότητα. Ο μετά τον θάνατον προσδιορισμός αμινών στα πειραματόζωα αυτά δεν είχε διευκρινίσει αν το λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα επηρεάστηκε από αυτές τις καταστροφές. Αυτό μελετήθηκε από τον Kelly και τους συνεργάτες του (1975). Αποδείχθηκε ότι η στερεοτοξική χορήγηση 6-OHDA στο οσφρητικό φυμάτιο (3.0mm από την μέση γραμμή) άφηνε ανεπηρέαστο το λοφίδιο του κερκοφόρου.

Ο Kelly (1975) χρησιμοποίησε 6-OHDA για να κενώσει την ντοπαμίνη από τον κερκοφόρο ή από το λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα και το οσφρητικό φυμάτιο. Η ντοπαμίνη του κερκοφόρου ελαττωνόταν στο 50% μετά από χορήγηση 6-OHDA χωρίς να επηρεάζει την ντοπαμίνη του λοφιδίου του κερκοφόρου ή του οσφρητικού φυματίου. Χορήγηση 6-OHDA στο λοφίδιο του κερκοφόρου και στο οσφρητικό φυμάτιο ελάττωσε την ντοπαμίνης το 20% με μια μικρή δράση στην ντοπαμίνη του κερκοφόρου. Η στερεοτυπία με d-αμφεταμίνη (5mg/kg) ελαττωνόταν μετά από καταστροφή του κερκοφόρου όχι όμως μετά από κένωση ντοπαμίνης του λοφιδίου του κερκοφόρου και του οσφρητικού φυματίου. Η στερεοτυπία μετά από απομορφίνη αυξανόταν μετά από κένωση της ντοπαμίνης στο κερκοφόρο.

Καταστροφή του λοφιδίου του κερκοφόρου και του οσφρητικού φυματίου δεν προκάλεσε κινητικότητα στους επίμυες μετά από χορήγηση χαμηλών δόσεων αμφεταμίνης (1,5mg/kg), ενώ η κινητικότητα παρέμεινε αμετάβλητη μετά από καταστροφή του

κερκοφόρου με 6-OHDA. Η κινητικότητα μετά από χορήγηση απομορφίνης (1mg/kg) ενισχύθηκε στα πειραματόζωα με καταστροφή του λοφιδίου του κερκοφόρου –οσφρητικού φυματίου με 6-OHDA αλλά παρέμεινε η ίδια σε πειραματόζωα με καταστροφή του κερκοφόρου με 6-OHDA. Έτσι παρατηρήθηκε σαφής διαχωρισμός ανάμεσα στον κερκοφόρο που φαίνεται να ευθύνεται για την στερεοτυπία που προκαλεί η αμφεταμίνη και στο λοφίδιο κερκοφόρου-οσφρητικού φυμάτιου που ευθύνεται για την υπερκινητικότητα, μετά από χαμηλές δόσεις αμφεταμίνης. Η ισχυροποίηση της στερεοτυπίας μετά από απομορφίνη και της κινητικότητας δείχνει πως οι υπερευαίσθητοι υποδοχείς μετά από απονεύρωση, αναπτύσσονται αντίστοιχα στο κερκοφόρο και λοφίδιο κερκοφόρου.

Ο Costall και οι συνεργάτες του (1975b) παρατήρησαν πως η ηλεκτρολυτική καταστροφή του κερκοφόρου καταργεί τα μυρήσματα που συνοδεύουν την κινητικότητα μετά από χορήγηση χαμηλών δόσεων απομορφίνης ή (-) NPA. Παρόμοιες δράσεις παρατηρήθηκαν μετά από καταστροφή του οσφρητικού φυματίου. Οι καταστροφές αυτές είχαν μικρή δράση στις στερεοτυπικές δαγκωματικές κινήσεις και στα ροκανίσματα που προκαλεί η απομορφίνη. Αναπάντεχα, η ηλεκτρολυτική καταστροφή του κερκοφόρου δεν επηρέασε τα στερεοτυπικά μυρήσματα ή δαγκώματα που προκαλούν η απομορφίνη ή (-) NPA. Μικροχορήγηση απομορφίνης ή (-) NPA στο οσφρητικό φυμάτιο προκάλεσε αύξηση των μυρησμάτων που εξαρτιόταν από την δόση. Σε ψηλές δόσεις στερεοτυπικά δαγκώματα παρατηρούνται πιθανόν λόγω επέκτασης του φαρμάκου σε άλλες περιοχές. Παρόμοια εικόνα έχουμε και μετά από χορήγηση απομορφίνης ή (-)NPA στο

λοφίδιο του κερκοφόρου. Χορήγηση τους όμως στο κερκοφόρο δεν προκαλούν στερεοτυπικά δαγκώματα με καμία δόση. Πρέπει να τονίσουμε ότι αυτές οι χορηγήσεις και οι ηλεκτρολυτικές καταστροφές γίνονται στην μέση περιοχή του κερκοφόρου (Costall et al.,1975b), ενώ η μελέτη Asher & Aghajanian (197) απέδειξε ότι το ραχιοπλάγιο τμήμα του κερκοφόρου ήταν σημαντικό.

Άλλες περιοχές του εγκεφάλου επίσης φαίνεται ότι παίζουν ρόλος στην στερεοτυπία και υπερκινητικότητα από αμφεταμίνη. Έτσι οι Glick & Greenstein (1973) απέδειξαν ότι μονόπλευρες καταστροφές στο μετωπιαίο φλοιό προκαλούν περιστροφικές κινήσεις μετά από χορήγηση αμφεταμίνης, δείχνοντας έτσι την επιρροή του μετωπιαίου φλοιού στην μελαινοραβδωτή ντοπαμινεργική μεταβίβαση. Οι Carter & Pycock (1980a) βρήκαν ότι χορήγηση της 6-OHDA στο μέσο και προμετωπιαίο φλοιό (μετά από αγωγή με DMI για την προστασία των νοραδρενεργικών νευρώνων) προκάλεσε κένωση ντοπαμίνης σ' αυτή την περιοχή στο 70% και αύξησε την κινητικότητα, τρεις μέρες μετά την καταστροφή. Παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε στην στερεοτυπία και κινητικότητα μετά από αμφεταμίνη, ενώ η στερεοτυπία που προκαλεί η απομορφίνη ελαττώνονταν μετά από τέτοιες κενώσεις ντοπαμίνης στο μετωπιαίο φλοιό. Το αντίθετο ακριβώς παρατηρείται στις υποφλοιώδεις περιοχές. Τα αποτελέσματα αυτά εξυπηρετούν στο να επιβεβαιώσουν την ανασταλτική δράση του μετωπιαίου φλοιού στα μελαινοραβδωτά ντοπαμινεργικά συστήματα (Glick and Greenstein, 1973).

Άλλη περιοχή του εγκεφάλου που φαίνεται να συμμετέχει στις δράσεις της αμφεταμίνης πιθανόν να είναι τα πρόσθια διδύμια με τα οποία συνδέεται το μελαινοραβδωτό. Ο Redgave και οι συνεργάτες του (1980) βρήκαν ότι καταστροφές στα πρόσθια διδύμια αναστέλλουν την στερεοτυπία και αυξάνουν την κινητικότητα που προκαλεί η απομορφίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην στερεοτυπία και κινητικότητα που προκαλεί η αμφεταμίνη (Pope et al., 1979). Αυτό αποδεικνύει ότι η «έξοδος» του μελαινοραβδωτού συστήματος παίζει ρόλο στην στερεοτυπία αλλά όχι εκείνη του μεσομεταιχμιακού συστήματος (λοφίδιο κερκοφόρου-οσφρητικό φυμάτιο) το οποίο παίζει ρόλο στην κινητικότητα. Η προς τα κάτω έξοδος του μελαινοραβδωτού φαίνεται να διοχετεύεται μέσω των πρόσθιων διδυμίων προς το νωτιαίο μυελό. Είναι γνωστό ότι η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας, που δέχεται οπισθοδρομική νεύρωση από το ραβδωτό, προβάλλει απ' ευθείας στα πρόσθια διδύμια (Vincent et al., 1978). Πρόσφατα παρατηρήθηκε ότι η έξοδος του λοφιδίου του κερκοφόρου ευθύνεται για την υπερκινητικότητα του (1984 a,b) παρατήρησαν ότι η ηλεκτρολυτική καταστροφή ή η καταστροφή με ιβοτενικό οξύ της ανώνυμης περιοχής (lateral preoptic area) αναστέλλει την εξ' αιτίας απονευρώσεως (υπερευαισθησία υποδοχέων) αύξηση της υπερικινητικότητας που εκδηλώνεται μετά από χορήγηση απομορφίνης σε πειραματόζωα με καταστροφή του λοφιδίου του κερκοφόρου με 6-OHDA.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι: πειράματα που χρησιμοποιούν καταστροφές με 6-OHDA για να μελετήσουν την δράση της αμφεταμίνης εντοπίζουν την ρύθμιση της (i) στερεοτυπίας από τον

κερκοφόρο και (ii) της κινητικότητας από το λοφίδιο του κερκοφόρου και το οσφρητικό φυμάτιο. Ένας δεύτερος πληθυσμός υποδοχέων που βρίσκεται στο λοφίδιο του κερκοφόρου που παίρνει μέρος στην έκλυση στερεοτυπίας με παράγωγα απομορφίνης. Οι ντοπαμινεργικές προβολές προς το μετωπιαίο φλοιό φαίνεται ότι εξασκούν αντίθετο (ανασταλτική συμπεριφορική δράση) έλεγχο στις ενέργειες της αμφεταμίνης από αυτόν που εξασκεί το μελαινοραβδωτό. Η υπεύθυνη έξοδος του μελαινοραβδωτού (και όχι του λοφιδίου του κερκοφόρου) φαίνεται να αφορούν την μελαινοκαλυπτρική προβολή προς τα πρόσθια διδύμια.

3.ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΩΝΩΝ ΚΑΙ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ

Τα οιστρογόνα φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση της υπόφυσης στην ντοπαμίνη, την ντοπαμινεργική λειτουργία του ραβδωτού σώματος και της μέσης εξοχής. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που αναλύουν αυτές τις δράσεις.

Υπόφυση:

Τα οιστρογόνα επηρεάζουν την έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση. Η έκκριση αυτή ελέγχεται αρνητικά από την ντοπαμίνη αφού ντοπαμινεργικοί αγωνιστές την ελαττώνουν εών ντοπαμινεργικοί αναστολείς την αυξάνουν. Χορήγηση invivo βενζοϊκής οιστροδιόλης σε δόση 20mg ημερήσια για επτά ημέρες αυξάνει την έκκριση προλακτίνης που προκαλεί η μορφίνη και ανταγωνίζεται την ανασταλτική δράση της εξωγενούς ντοπαμίνης στην με μορφίνη προκαλούμενη έκκριση προλακτίνης (Ferlandetal.,1979). Invitro, η παρουσία 1nM17β

οιστραδιόλης –για 120 ώρες σε καλλιέργειες κυττάρων υπόφυσης (από θηλυκούς ή αρσενικούς επίμυες)- ανταγωνίζεται την αναστολή απελευθέρωσης προλακτίνης, που προκαλούν ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (Raymondetal., 1978 Westetal., 1980).

Μετά την απόρριψη της εκδοχής, ότι η δράση αυτή των οιστρογόνων ασκείται σε επίπεδο ντοπαμινεργικών υποδοχέων (DiPaoloetal., 1979), διατυπώθηκαν δύο μηχανισμοί μέσω των οποίων τα οιστρογόνα πιθανόν επηρεάζουν την δράση της ντοπαμίνης στην έκκριση της προλακτίνης. Σύμφωνα με την μία άποψη, παρουσία οιστρογόνων η DAαδυνατεί να ελαττώσει την αντίσταση της μεμβράνης των λακτοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης και κατά συνέπεια τα κύτταρα αυτά δεν ενσωματώνουν την ντοπαμίνη στα εκκρητικά της προλακτίνης κυστίδια (Gudelskyetal.,1981). Μία δεύτερη εναλλακτική άποψη πιθανολογεί ότι τα οιστρογόνα παρακωλύουν την δραστηριοποίηση των λυσοσωμιακών ενζύμων από την DA (Nawsetetal., 1981). Οι εξηγήσεις αυτές γίνονται κατανοητές όταν γίνεται αποδεκτή η άποψη ότι προκειμένου να ανασταλεί η έκκριση προλακτίνης η ντοπαμίνη ή οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πρέπει να εισέλθουν μέσα στα λακτοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης.

Τα οιστρογόνα μετά από χρονία αγωγή, εξασθενούν την λειτουργική σύζευξη του υποδοχέα D2 με το βιοχημικό σύστημα τελεστή του στον πρόσθιο αδένα της υπόφυσης (Munemura,M et al, 1989).

Μέση εξοχή:

Τα οιστρογόνα αυξάνουν την συγκέντρωση της ντοπαμίνης στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα (Gudelskyetal., 1981), Αυτό αποδίδεται στην αύξηση εκκρίσεως προλακτίνης, εφόσον τα οιστρογόνα αυξάνουν την προλακτίνη και η προλακτίνη προκαλεί απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα (Gudelskyetaal., 1980 Crameretal., 1979) και σε απομονωμένες νευρικές απολήξεις του υποθαλάμου (Foremanetal., 1981).Η αγωγή με οιστρογόνα προκαλεί αύξηση του turnoverDAστην μέση εξοχή **(Demarest&Moore, 1980). Η αύξηση αυτή του turnoverDA δεν** εμφανίζεται σε υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα, γεγονός που ενοχοποιεί την εκκρινόμενη προλακτίνη.

Μακροχρόνια αγωγή με οιστρογόνα ελαττώνει την δραστηριότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης στο μέσο-βασικό υποθάλαμο (Luineetal., 1977). Δεν είναι γνωστό εάν η δράση αυτή των οιστρογόνων εξαρτάται από την υπόφυση. Οι νευρώνες του φυματοχωανικού ντοπαμινεργικού συστήματος περιέχουν ενδοκυτταρικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Πιθανόν λοιπόν οι δράσεις των οιστρογόνων να εξασκούνται και μέσω αυτών των υποδοχέων (Grant&Stumpf, 1973 Sar&Stumpf, 1981).

Μελέτες απέδειξαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αρωματάσης (συνθετάσης οιστρογόνου) και της νοπαμίνης, στον έλεγχο της σεξουαλικής συμπεριφοράς σε αρσενικά ορτύκια.Εντόπισαν δύο τρόπους με τους οποίους η ντοπαμίνη θα μπορούσε να επηρεάσει την σεξουαλική συμπεριφορά , ρυθμίζοντας την αρωματοποίηση της τεστοστερόνης σε ένα οιστρογόνο.Ο ένας είναι μηχανισμός μακράς

δράσης που πιθανώς συνεπάγεται την τροποποίηση της ντοπαμινεργικής μετάδοσης , που ακολουθείται από την αλλοίωση της γονιδιωματικής έκφρασης της αρωματάσης.Ο άλλος τρόπος μπορεί να είναι η άμεση αλληλεπίδραση της ντοπαμίνης με την αρωματάση μέσω ανταγωνισμού υποστρώματος (Balthazart,J., et al, 2002).

Ραβδωτό:

Οι περισσότερο συγκεχυμένες και σε ευρεία κλίμακα συζητούμενες δράσεις οιστρογόνων στο ντοπαμινεργικό σύστημα είναι εκείνες που «υποτίθεται» ότι συμβαίνουν στο ραβδωτό σώμα.

Η αφαίρεση ενδοκρινών αδένων από πειραματόζωα αποτελεί την πιο συνηθισμένη μεθοδολογική προσέγγιση για να εξακριβωθεί η φυσιολογική επίδραση των ενδογενών ορμονών στο μελαινοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα. Ο έλεγχος της δράσης των ενδογενών οιστρογόνων γίνεται με ωοθεκεκτομή.

Ο έλεγχος της ντοπαμινεργικής λειτουργίας του ραβδωτού γίνεται με ποικίλες πειραματικές προσεγγίσεις. Αυτέ άλλοτε αφορούν συμπεριφορικές παραμέτρους, κυρίως υπερκινητικότητα και στερεοτυπία που προκαλούν άμεσοι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (απομορφίνη) ή έμμεσα συμπαθομιμητικά (αμφεταμίνη) ή καταληψία που προκαλούν ντοπαμινεργικοί αναστολείς (αλοπεριδόλη). Οι συμπεριφορές αυτές θεωρούνται ότι έχουν ντοπαμινεργικό υπόστρωμα (Beninger, 1983). Χρησιμοποιούνται επίσης βιοχημικές μέθοδοι που είτε αφορούν μέτρηση ντοπαμινεργικών υποδοχέων με 3Η-σπιροπεριδόλη ή προσδιορισμό δραστηριότητας αδενυλικής κυκλάσης.

Η αδενυλική κυκλάση είναι γνωστό ότι είναι συνδεδεμένη με ορισμένο τύπο μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων (KebabianandCalne, 1979, Greeseetal., 1983) και η διέγερση της οδηγεί σε αύξηση του κυκλικού AMP. Ένας μικρός αριθμός μελετών αφορά τον προσδιορισμό κατεχολαμινών και μεταβολιτών τους. Δύο-τρεις εβδομάδες μετά από ωοθηκεκτομή παρατηρείται αύξηση της στερεοτυπίας στην οποία προκαλεί η απομορφίνη (Gordonetal.,1980) και ελάττωση της υπερκινητικότητας που προκαλεί η αμφεταμίνη (Savageauetal., 1981). Η απελευθέρωση NA και DAπου προκαλεί η αμφεταμίνη στο ραβδωτό εμφανίζεται ελαττωμένη μετά από ωοθηκεκτομή η ευαισθησία της αδενυλικής κυκλάσης στην ντοπαμίνη αυξάνει. Αντίθετα τέσσερις μέχρι έξι εβδομάδες μετά την ωοθηκεκτομή παρατηρείται ελαττωμένη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης στο ραβδωτό μετά από χορήγηση DAή απομορφίνης (Kumakuraetal., 1979).

Η υποφυσεκτομή, αντίθετα από την ωοθηκεκτομή, δεν μεταβάλλει την με ντοπαμίνη προκαλούμενη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης στο ραβδωτό των επιμύων (Kumakuraetal., 1979).

Είναι γνωστό ότι η απομορφίνη προκαλεί αύξηση της Achραβδωτό.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι τα ενδογενή οιστρογόνα πρέπει να παίζουν κάποιο ρυθμιστικό ρόλο στην DA-εργική λειτουργία του ραβδωτού. Ο ρόλος της υπόφυσης για την δράση αυτή των οιστρογόνων ήταν από τους πρώτους που ενοχοποιήθηκαν.

Οι φυσιολογικές διακυμάνσεις των ορμονών κατά την διάρκεια του οιστρικού κυκλου, δύνανται να διαμορφώσουν την δραστηριότητα της βιογενούς αμίνης των ντοπαμινεργικών συστημάτων του ραβδωτού, που δεν εμπλέκονται στον έλεγχο της έκκρισης των ορμονών (Di Paolo ,T.,et al, 1988). Η δράση αυτής της απομορφίνης ελαττώνεται με συνθετικά οιστρογόνα. Επειδή δράσεις παρόμοιες με τα συνθετικά οιστρογόνα μπορούν να παρατηρηθούν σε πειραματόζωα στα οποία υποφυσιακός ιστός έχει εμφυτευθεί κάτω από την νεφρική κάψα, θεωρήθηκε ότι οι δράσεις αυτές των οιστρογόνων εξασκούνται μέσω κάποιου υποφυσικού παράγοντα. Σαν πιο πιθανός φαίνεται να είναι η προλακτίνη από διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. (Euvrardetal., 1980).

Η αύξηση σύνδεσης τριτιωμένης σπιπερόνης που προκαλούν τα οιστρογόνα καταργείται μετά από υποφυσεκτομή (Hruskaetal., 1980). Την δράση αυτή των οιστρογόνων επίσης μιμείται η χορήγηση προλακτίνης (Hruskaetal.,1980). Ενδιαφέρον είναι ότι σε υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα δεν αναπτύσσεται υπερευαισθησία ντοπαμινεργικών υποδοχέων μετά παό χρόνια χορήγηση προλακτίνης (Hruska et al.,1980). Ενδιαφέρον πολύ πιθανόν ότι οι δράσεις αυτές εξασκούνται μέσω αυξημένης έκκρισης προλακτίνης.

Τα συμπεράσματα αυτά προκύπτουν από ευρήματα της ομάδας του Hruskaαντικρούει η ομάδα του Gordonη οποία δεν παραδέχεται πως η υποφυσεκτομή αναστέλλει τις δράσεις των οιστρογόνων ή τις

δράσεις της αλοπεριδόλης που εμφανίζεται μετά από χρόνια χορήγηση τους.

Αν όμως κανείς παρατηρήσει την μεθοδολογία των δύο ομάδων, μπορεί να συμπεράνει ότι η συμφωνία των αποτελεσμάτων είναι φαινομενική και μάλλον οφείλεται στην διαφορετική αγωγή με οιστρογόνα που ακολουθήθηκε από τις δύο ομάδες. Η ομάδα του Hruskaπ.χ. χρησιμοποίησε εφ' άπαξ μεγάλη δόση οιστρογόνων και μελέτησε την δράση τους 5-8 ημέρες μετά την χορήγηση. Αντίθετα η ομάδα του Gordonχρησιμοποίησε επανηλλειμένες δόσεις οιστραδιόλης οι οποίες έγιναν μετά το τέρμα της αγωγής με αλοπεριδόλη.

Στην περίπτωση δηλαδή του Hruskaαυτά κάθε αυτά τα οιστρογόνα προκαλούν υπερευαισθησία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων την οποία αναστέλλει η υποφυσεκτομή. Στα πειραματόζωα που χρησιμοποιεί ο Gordonη υπερευαισθησία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων του ραβδωτού έχει ήδη δημιουργηθεί από την χορήγηση της αλοπεριδόλης και σ' ένα τέτοιο υπόστρωμα η υποφυσεκτομή είναι ανίκανη να επηρεάσει την δράση των οιστρογόνων (Fieldsetal., 1980, Perryetal., 1980).

Τα αποτέλεσμα αυτά επομένως συμβιβάζονται αν δεχτούμε ότι τα οιστρογόνα εκτός ότι αυξάνουν την προλακτίνη (παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της σύνδεσης της τριτιωμένης σπιπερόνης) έχουν και άμεσες πρωτεύουσες δράσεις στο ραβδωτό.

Η παρατεταμένη έμμεση ενεργοποίηση των οποιούχων υποδοχέων του ραβδωτού και η επακόλουθη απευαισθητοποίηση τους μπορεί να είναι μεταξύ των αιτιών της υπερδραστηριότητας των D1 υποδοχέων που

ακολουθεί την χρόνια θεραπεία με L-dopa (Venegas Meneses B, et al. Endocrine, 2015 (Groppetti A, et al.J Pharmacol Exp Ther.1990

Αγωγή με Οιστρογόνα

Όπως στην περίπτωση της υποφυσεκτομής αντιφάσεις υπάρχουν και σε όσα αφορούν την δράση των συνθετικών οιστρογόνων στις ντοπαμινεργικές λειτουργίες που σχετίζονται με το ραβδωτό. Τα οιστρογόνα: 1)αυξάνουν την εκ της ντοπαμίνης εξαρτώμενη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης (Kumakuraetal., 1979), 2)αυξάνουν την στερεοτυπία που προκαλείται από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές (Chiodoetal., 1981-kolleretal., 1980), 3)παρατείνουν την διάρκεια της ομόπλευρης προς την βλάβη κυκλικής συμπεριφοράς την οποία καλεί η αμφεταμίνη σε πειραματόζωα, που έχουν μονόπλευρες καταστροφές του μελαινοραβδωτού (Hruskaetaal., 1980), 4)ανταγωνίζονται τις ντοπαμινεργικές λειτουργίες, δηλαδή (α) αυξάνουν την καταληψία που προκαλεί η σπιπερόνη (Chiodoetal., 1979), (β) ελαττώνουν τα αυξημένα επίπεδα ακετολυχολίνης στο ραβδωτό, που προκύπτουν μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών, (γ) ελαττώνουν τον αριθμό των ετερόπλευρων προς την βλάβη περιστροφών που προκαλεί η απομορφίνη σε πειραματόζωα, που έχουν μονόπλευρες καταστροφές του μελαινοραβδωτού (Euvrardetal., 1980 – Bedard et al., 1978), (δ) ελαττώνουν την στερεοτυπία των μυών που προκαλεί η χορήγηση φαινυλαιθυλαμίνης και αμφεταμίνης (Naiketal., 1978), (ε) ελαττώνουν την ένταση της στερεοτυπικής συμπεριφοράς που προκαλεί η απομορφίνη σε θηλυκά

πειραματόζωα στα οποία έχει γίνει χρόνια αγωγή με αλοπεριδόλη (Gordonetal., 1980) και τέλος (στ) επηρεάζουν διφασικά την δράση της απομορφίνης στην στερεοτυπία σε πειραματόζωα τα οποία δεν έλαβαν αλοπεριδόλη (Gordon et al., 1980).(ζ) η οιστραδιόλη και οι επιλεκτικοί σε ισότοπο αναστολείς της οιστραδιόλης ρυθμίζουν τον μεσοκαρδιακό νταπαμινεργικό σύστημα σε θηλυκούς επίμυες που έχουν υποστεί γοναδεκτομή, αυξάνουν την έκφραση βασικών γονιδίων που σχετίζονται με την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και αυξάνουν την περιεκτικότητα της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό.(Miklos Sarvari et al 2014). (η) η μακροχρόνια ωοθηκεκτομή έχει επίμονη επίδραση στην αλλοίωση της ακουστικής εκκίνησης (εκτίμηση συμπεριφοράς των αισθητηρίων διεργασιών στον επίμυ) και μπορεί να αποκατασταθεί εν μέρει με την θεραπεία αντικατάστασης Ε2 (17Β) οιστραδιόλης. (Cathy Vaillacount et al.,2002), (θ) τα οιστρογόνα και οι αγωνιστές εκλεκτικού ισοτύπου υποδοχέα οιστρογόνου τροποποιούν το μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικο σύστημα στους θηλυκούς ωοθηκεκτομηθέντες επίμυες, αυξάνοντας την ντοπαμίνη στο μεσοφλοιώδες. (ι)τα οιστρογόνα αυξάνουν την ένταση της στερεοτυπικής συμπεριφοράς που προκαλεί η απομορφίνη ,σε ωοθηκεκτομηθέντα και άθικτα θυληκά πειραματόζωα, ασκώντας αντιντοπαμινεργική δραση στο μελανοραβδωτό συστημα (Johnson NJ, Stevens R. Eur J Pharmacol. 1984).(κ)το ισομερές 17β της οιστραδιόλης όσο και το ισομερές 17α της οιστραδιόλης δρούν ως νευροπροστατευτικά του μελαινοντοπαμινεργικού συστήματος στον μεσοεγκέφαλο των επίμυων με Πάρκινσον.Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την οξείδωση της ντοπαμίνης και την συσσώρευση

σιδήρου στους μεσοεγκεφαλικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες θα μπορούσε να εμπλακεί στην παθογένεση της νόσου (Tian et al, 2005) .(λ)η εμφύτευση οιστραδιόλης μπορεί να διευκολύνει την απελευθέρωση της προλακτίνης με τον μεσολάβηση της 5-HT και θα μπορούσε επίσης να επιρεάσει την ρύθμιση των αποκρίσεων της αυξηντικής ορμόνης με την μεσολάβηση της ντοπαμίνης.Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποκλειστούν οι άμεσες επιδράσεις της οιστραδιόλης στην απελευθέρωση της προλακτίνης και της αυξηντικής ορμόνης στην υπόφυση.(Best et al, 1992). Τα οιστρογόνα ενισχύουν τις επιδράσεις των αντιψυχωτικών στους ανθρώπους.Για να διερευνηθούν οι μηχανισμοί δράσης ,μελέτησαν τις επιδράσεις της οιστραδιόλης στην ντοπαμινεργική μετάδοση και συμπεριφορά σε θηλυκούς επίμυες, ευαισθητοποιημένους με αμφεταμίνη και μη ευαισθητοποιημένους.Η θεραπεία με αλοπειδόλη μαζί με υψηλή αλλά όχι χαμηλή αντικατάσταση οιστραδιόλης ηταν αποτελεσματική στην μείωση της προκαλούμενης από αμφεταμίνη κινητικής συμπεριφοράς σε ευαισθητοποιημένους επίμυες.Η θεραπεία με υψηλη δόση οιστραδιόλης ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις της χρονίας αλοπεριδόλης στην μείωση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης σε ευαισθητοποιημένους επίμυες (Madularu D. Et al, 2014). Η χρονία αγωγή με αλοπεριδόλη απέδειξε ευαισθητοποιητική επίδραση πιθανώς στο ντοπαμινεργικό σύστημα και αυτό το αποτέλεσμα εξαρτάται από την ορμονική κατάσταση., με υψηλή 17β οιστραδιόλη που παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση BOLD .Επιπλέον τα πειράματα υποστηρίζουν την χρήση τεχνικών απεικόνισης στην μελέτη της σχιζοφρένειας , όπως

σχεδιάστηκε στον επίμυ ,αλλά μπορεί και να επεκταθούν σε εθισμό και σε άλλες διαταραχές.(Madularo D. Et al, 2016).

Πιθανές εξηγήσεις:

Οι δράσεις των οιστρογόνων στις ντοπαμινεργικές λειτουργίες του μελαινοραβδωτού συστήματος είναι πολύπλοκες και όπως αναφέραμε είναι διφασικές και συμπεριλαμβάνουν πρωτεύουσες δράσεις αλλά και δευτερεύουσες, που εξαρτώνται από αυξημένη έκκριση προλακτίνης από την υπόφυση.

Η δράση των οιστρογόνων είναι διφασική αφού: 1)παρατηρείται ελαττωμένη ευαισθησία στην απομορφίνη στ' άθικτα θηλυκά πειραματόζωα και στα ωοθηκεκτομηθέντα 24 ώρες μετά την χορήγηση της βενζοϊκής οιστραδιόλης και 2) παρατηρείται αυξημένη ευαισθησία στην απομορφίνη 48 ώρες μετά την παύση χορήγησης οιστρογόνων (Gordonetal., 1980). Η δράση αυτή θυμίζει την υπερευαισθησία DA-εργικών υποδοχέων που παρατηρείται μετά την παύση χρόνιας χορήγησης αλοπεριδόλης. Η ομοιότητα αυτή οιστραδιόλης και αλοπεριδόλης οδήγησε στην υπόθεση ότι η οιστροδιόλη δρα ως αναστολέας ντοπαμινεργικού υποδοχέα.

Η 2-υδροξυοιστραδιόλη, που σχηματίζεται από την οιστραδιόλη μέσω ενζύμων που βρίσκονται στους νευρικούς ιστούς (Fishman, J., 1976) συνδέεται με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς της υπόφυσης (Shcaeffer, Hsueh, 1979) και του ραβδωτού και έχει τουλάχιστον μια ιδιότητα κοινή με τους ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές: καθιστά το

GIPανίκανο να μετατοπίσει την καμπύλη σύνδεσης της τριτιωμένης σπιπερόνης (McEwenetal., Unpublished). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν invitro, μόνο όταν η συγκέντρωση των οιστρογόνων υπερβαίνει το 1μM. Η συγκέντρωση αυτή δεν προσεγγίζει εκείνη με την οποία εκδηλώνονται αλληλεπιδράσεις οιστρογόνων-ντοπαμίνης invivo.

Επειδή η αυξημένη συμπεριφερική ευαισθησία στην απομορφίνη αντικατοπτρίζει ψηλότερα επίπεδα ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό (Hruska&Silbergeld, 1980 –Hruskaetal., 1980) και επειδή το φαινόμενο αυτό καταργείται σε υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα, διατυπώθηκε η άποψη ότι η αύξηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων του ραβδωτού γίνεται μέσω υπόφυσης. Όπως όμως αναφέραμε παραπάνω υπάρχει και ο αντίλογος σε αυτή την υπόθεση (Perryetal., 1980).

Υπάρχει επομένως σε αυτό το στάδιο δυσκολία στο να βρεθεί ένα βατό μοντέλο που θα μπορούσε να εξηγήσει τόσο την συμμετοχή της υποφυσιακής προλακτίνης, όσο και τις πρωτεύουσες δράσεις οιστρογόνων στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του ραβδωτού, που πιθανόν να είναι διφασικές. Ένας άλλος παράγοντας, που παίζει ρόλο στην πολυπλοκότητα των φαινομένων είναι και η λειτουργική ετερογένεια των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό.

Πρόσφατες έρευνες που προσπάθησαν να μελετήσουν απομονωμένα τις δράσεις της απομορφίνης στους ντοπαμινεργικούς αυτουποδοχείς του ραβδωτομελαινικού συστήματος, έδειξαν πως 48 ώρες μετά την χορήγηση χαμηλών δόσεων βενζοϊκής οιστραδιόλης,

τόσο η δράση της απομορφίνης στην κινητικότητα, όσο και στην αναστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας (ρυθμός πυροδότησης) μετά από απομορφίνη του «Τύπου Β» των ντοπαμινεργικών νευρώνων ελαττώθηκε (ChiodoL.A., andCaggiula, A.R., 1980). Κάτω από τις ίδεις συνθήκες ο «Τύπος Α» νευρώνων δεν επηρεάστηκε από την αγωγή με οιστρογόνα (Chiodo, S.A. andCaggiula, A.R., 1980).

Οι Arnauldκαι συνεργάτες του (1981) προσδιόρισαν την νευρωνική ηλεκτρική δραστηριότητα στο ραβδωτό και ανέφεραν ότι 20mg βενζοϊκής οιστραδιόλης προκάλεσαν ελάττωση του αριθμού των νευρώνων που αναστέλλονταν από την ντοπαμίνη και αύξηση του αριθμού νευρώνων που διεγείρονταν από την ντοπαμίνη. Αυτές οι δράσεις παρατηρήθηκαν στα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα 4-6 ώρες μετά την χορήγηση βενζοίκής οιστραδιόλης και δεν παρατηρήθηκαν στα υποφυσεκτομηθέντα πειραματόζωα.

Τέλος θα πρέπει να ληφθεί υπ'όψη και κάποιος άλλος παράγοντας που πιθανόν μεσολαβεί στις δράσεις των οιστρογόνων στο ντοπαμινεργικό σύστημα και είναι η σεροτονινεργική νευρωνική λειτουργία. Αυτή η υπόθεση δικαιολογείται για δύο λόγους : 1) η 5HTεργική λειτουργία εμπλέκεται στην στερεοτυπία που εξαρτάται από την DA (Carter, andPycock, 1981) και στην δράση της μορφίνης στο ραβδωτό και στο φυματοχωανικό ντοπαμινεργικό σύστημα (DemareskandMoor, 1981), 2) η οιστροδιόλη ελαττώνει την σεροτονινεργική ευαισθησία μέσω των $5HT_1$υποδοχέων στο ραβδωτό καθώς επίσης και στα άλλα μέρη του εγκεφάλου των επιμύων (Bigeon, A., McEwen, B.S., 1982)

Τα οιστρογόνα μπορούν να αποτρέψουν τις διαταραχές των αντανακλαστικών ερεθισμάτων του αναστολέα του προπλάσματος που επάγεται τόσο από 8-υδροξυ-2-διπροπυλαμινοτετραλίνη όσο και από απομορφίνη μέσω δράσης επί υποδοχέων D2 κατάντη των 5HT(1A) υποδοχέων.(Gogos, A et al, 2010).

4. ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Κ.Ν.Σ.

Πρόσφατα έχει εκδηλωθεί ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την δράση των οιστρογόνων σε ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις.

Μελέτες σχετικές με την αντικαταθλιπτική ενέργεια των οιστρογόνων είχαν μικρή απήχηση κλινικά. Οι μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα άρχισαν πριν αρκετές δεκαετίες. Τα αρχικά αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, γιατί παρατηρήθηκε πως τα οιστρογόνα δεν ασκούσαν αντικαταθλιπτική δράση σε καταθλιπτικές γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (Riplayetal., 1940). Τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα έδρασαν σαν τροχοπέδη για περαιτέρω έρευνα.

Μετά από αρκετά χρόνια ο Klaiberκαι οι συνεργάτες του (1979) χρησιμοποίησαν μεγαλύτερες δόσεις οιστρογόνων από αυτές που χορηγήθηκαν στις αρχικές μελέτες. Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν ότι η χορήγηση οιστρογόνων σε προ και μετά-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με έντονη συμπτωματολογία κατάθλιψης συνοδευόταν από μέτριο αλλά στατιστικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ο Prange (1972) χορήγησε σε δύο ομάδες ασθενών συνδιασμό ιμιπραμίνης (150mg) και εθινυλικής οιστραδιόλης σε δύο δόσεις (0,05mgκαι 0,025mg). Τα αποτελέσματα της κάθε μιας από τις δύο

αυτές ομάδες συνέκρινε με τα αποτελέσματα που παρουσίασε μία Τρίτη ομάδα ασθενών, στην οποία χορηγήθηκε συνδιασμος ιμιπραμίνης (150mg) και placebo. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων μετά από τρεις βδομάδες θεραπείας. Στο τέλος της πρώτης εβδομάδας η ομάδα, στην οποία είχε χορηγηθεί συνδυασμός ιμιπραμίνης και μικρές δόσεις (0,025mg) οιστρογόνων παρουσίασε σημαντικότερη βελτίωση σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Ένα τέτοιο εύρημα σημαίνει ότι τα οιστρογόνα σε συγκεκριμένες δόσεις επιταχύνουν την αντικαταθλιπτική δράση της ιμιπραμίνης.

Εξ άλλου πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, που υπέφεραν από κατάθλιψη και δεν έδειχναν καμία ανταπόκριση στα παραδοσιακά αντικαταθλιπτικά φάρμακα παρουσίασαν βελτίωση μετά από προσθήκη στην κλασσική αντικαταθλιπτική αγωγή (διβενζίνη) οιστρογόνου (μέχρι 4,375mg) (Oppenheim, 1982-3).

Το νευροφαρμακολογικό προφίλ των οιστρογόνων βρίσκεται σε συμφωνία με τις πρόσφατες θεωρίες του μηχανισμού δράσεως των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και δικαιολογεί ανάπτυξη υποθέσεων σχετικά με τον βοηθητικό ρόλο των οιστρογόνων στην αντικαταθλιπτική αγωγή. Τα οιστρογόνα π.χ. αυξάνουν το διαθέσιμο ποσό της ΝΑ στο συναπτικό χάσμα είτε αυξάνοντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών κύρια στον υποθάλαμο (Pauletal., 1979) είτε αναστέλλοντας τον μεταβολισμό των κατεχολαμινών μέσω αναστολών MAO (Kobayashietal., 1966-Klaiberetal., 1972). Είναι γνωστό ότι οι

ΜΑΟ αναστολείς είναι δραστικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της ΝΑστο συναπτικό χάσμα (Βαρώνος Δ., 1975).

Εξ άλλου πρόσφατα έχει παρατηρηθεί ότι η χρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή προκαλεί αλλαγές στην ευαισθησία υποδοχέων αμινεργικών (νοραδρενεργικών, ντοπαμινεργικών, σεροτονινεργικών) νευρωνικών συστημάτων του εγκεφάλου (για ανασκόπηση: Σπυράκη & Βαρώνος 1981). Παράλληλα, τα οιστρογόνα έχουν άμεση δράση σε σεροτονινεργικούς και α-αδρενεργικούς υποδοχείς (Robertsetal., 1979 – Eliotetal., 1980)και πρόσφατα έχει παρατηρηθεί ότι η ελάττωση των $5HT_2$υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό που προκύπτει μετά από χρόνια χορήγηση ιμιπραμίνης εξαρτάται από τα οιστρογόνα (Kendalletal., 1981), η οποία εξηγείται είτε μέσω υποευαισθησίας προσυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Chiodo&Antelman, 1980), είτε μέσω μετασυναπτικής υπεραισθησίας (Spyraki&Fibiger, 1981). Ανάλογα τα οιστρογόνα διαφοροποιούν την ευαισθησία των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη μέλαινα ουσία (Chiodo&Caggioula, 1980) όπως επίσης έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων μετά από χορήγηση οιστρογόνων (Hruska&Silbergeld, 1980).

Κλινικές και πειραματικές αποδείξεις υποστηρίζουν τον ρόλο της αλληλεπίδρασης των στεροειδών- ντοπαμίνης στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, της κατάθλιψης και στη νόσο Πάρκινσον. Ειδικοί

αγωνιστές των στεροειδών υποδοχέων και των SERMs (επιλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων), είναι διαθέσιμοι για την θεραπεία του καρκίνου και άλλων θεραπειών του ΚΝΣ. Οι ανωτέρω τροποποιητές ενεργούν είτε ως αγωνιστές, στους υποδοχείς οιστρογόνων των οστών και της μήτρας, για την πρόληψη της μεταεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, είτε ως ανταγωνιστές στους υποδοχείς οιστρογόνων στους μαστούς, και χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού (Maria Gabriela Sanchez et al, 2010).

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι κλινικές μελέτες, που 1)θα ελέγχουν την αντικαταθλιπτική δραστηριότητα των οιστρογόνων λαμβάνοντας πάντα υπόψη την δόση ή 2)θα προσδιορίζουν επίπεδα οιστρογόνων σε ομάδες γυναικών με διαφορετικού τύπου κατάθλιψη, έχουν επιστημονικό και κλινικό ενδιαφέρον.

Οι σεξουαλικές δυσλειτουργίες των γυναικών είναι κατάλληλοι στόχοι για φαρμακολογική θεραπεία.Μελέτες επικεντρώνονται στην γυναικεία διαταραχή της σεξουαλικής της επιθυμίας, της σεξουαλικής της διέγερσης και στην οργασμική διαταραχή.Παρέχεται ένα κίνητρο μοντέλο , κινήτρου σεξουαλικής συμπεριφοράς , που εφαρμόζεται τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζωα.Οι δυσλειτουργίες τοποθετούνται στο πλαίσιο του μοντέλου αυτού.Φαινεται πως οι ενδοκρινείς αλλοιώσεις καθώς και οι παρατηρούμενες μεταβολές στην δραστηριότητα των νευρομεταβιβαστών είναι απίθανες αιτίες των διαταραχών αυτών.Τα συμπεράσματα δείχνουν πως οι συμπεριφερικές σεξουαλικές προσεγγίσεις παρά τα συμπτωματικά αντανακλαστικά στους επίμυες , μπορεί να έχουν κάποια σημασία για την σεξουαλική

συμπεριφορά του ανθρώπου και ίσως ακόμα για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων , ίσως και των επιδράσεων των ναρκωτικών (EMS Snoeren. Et al 2016).

Μία νευρολογική πάθηση στην οποία έχει ιδιαίτερα μελετηθεί η οιστρογονική δράση είναι η όψιμη δυσκινησία. Η όψιμη δυσκινησία που προκαλείται από χρόνια χορήγηση νευροληπτικών είναι μία κινητική διαταραχή και πιστεύεται ότι οφείλεται σε δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος στο ραβδωτό. Αρκετοί κλινικοί έχουν παρατηρήσει: 1)ότι η εμφάνιση της όψιμης δυσκινησίας είναι πολύ πιο συχνή σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση (Kennedyetal., 1971;Jusetal., 1976; Smithetal., 1978)και 2) ότι η χορήγηση οιστρογόνων βελτιώνει την συμπτωματολογία της όψιμης δυσκινησίας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (Vileneuve et al., 1980;Bedard et al., 1977).

Η όψιμη δυσκινησία (TD) στη σχιζογρένεια σχετίζεται με σεξουαλικές διαταραχές που σχετίζονται με τη προλακτίνη. Η TD υπήρξε και εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα που συνδέεται με την μακροχρόνια χρήση αντιψυχωτικών, αλλά η παθοφυσιολογία της παραμένει ασαφής.

Οι μελέτες που εξετάστηκαν υποδεικνύουν ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν τις συμπεριφορές που προκαλούνται από την TD και ότι προστατεύουν από την επαγόμενη από οξειδωτικό στρες κυτταρική βλάβη, η οποία προκαλείται από μακροχρόνια έκθεση σε αντιψυχωτικά φάρμακα.

Ο πολυτροπικός ρόλος των οιστρογόνων στο ΚΝΣ μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για τη βελτίωση ή τη πρόληψη της TD. Ενώ τα νεότερα αντιψυχωτικά είναι σχετικά απαλλαγμένα από εξωπυραμιδικές ενέργειες, όταν χρησιμοποιούνται στις συνήθεις κλινικές δόσεις τους, θεωρούνται απίθανο να προκαλέσουν TD. Οι μακροχρόνιες όμως επιδράσεις τους, δεν είναι ακόμα γνωστές.

Ενώ η αυξορύθμιση των D2 υποδοχέων έχει γίνει αποδεκτή ως ένας σημαντικός μηχανισμός που συμβάλουν στην TD, έχει προταθεί ότι τα αντιψυχωτικά μπορεί επίσης να έχουν τοξικές επιδράσεις σε νευρωνικές μεμβράνες των μεταβολιτών. Ένα από αυτά τα τοξικά αποτελέσματα είναι η παραγωγή ελεύθερων ριζών όπως το H_2O_2, το οποίο συσσωρεύται μέσα στους νευρώνες, εκτός αν αποτοξινωθεί από τα αντιοξειδωτικά. Με την ηλικία τα ανειοξειδωτικά επίπεδα μειώνονται σταδιακά, αφήνοντας τους νευρώνες πιο ευάλωτους σε βλάβες και τελικό θάνατο. Ο κυτταρικός θάνατος των ντοπαμινεργικών προσαγωγών νευρόνων από μόνος του παράγει αυξορρύθμιση των D2 υποδοχέων, και έχει αθροιστική δράση σε αυτήν των αντιψυχοτικών.

Η αλοπεριδόλη, ως αντιψυχωτικό, επάγει τις ελεύθερες ρίζες σε μελέτες στα ζώα . Αυτό θα μπορούσε θεωτητικά να συμβει και στους ανθρώπους αν και οι δόσεις που χρησιμοποιούνται σε πειράματα είναι πολύ υψηλότερες από τις κλινικές δόσεις. Όσο για την κλοζαπίνη, πιστεύεται ότι δεν οδηγεί σε TD και δεν επάγει ελεύθερες ρίζες (Sagara Y. 1998).

Η οιστραδιόλη έχει πολλές νευροπροστατευτικές δράσεις. Δρά και ως αντιοξειδωτική και η προσθήκη της στην αλοπεριδόλη προστατεύει

από την επαγώμενη από την αλοπεριδόλη τοξική βλάβη. (Sagara Y, 1998). Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης που απαιτούνται για νευροπροστασία εκτιμάται ότι είναι μεταξυ 10 nM/L και 100nM/L. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν επίπεδα οιστραδιόλης πλάσματος μόνο, 0,1 nM/L έως 1 nM/L (Goodman Y,Bruce AJ, 1996).

Τα οιστρογόνα εξασθενούν επίσης τις στερεοτυπικές συμπεριφορές που προκαλούνται από την απόσυρση της αλοπεριδόλης και από την πρόκληση της απομορφίνης [4,5]. Ταυτόχρονα εμποδίζουν την αυξημένη σύνδεση των D2 υποδοχέων σε χρόνια χρήση της αλοπεριδόλης (Perry KO et al, 1981) (Gordon JH et al,1981)(Tonnaer JA et al, 1989).

Διερνεργήθηκαν μελέτες για να ελέγξουν την επίδραση των οιστρογόνων στην TD στους ανθρώπους, χρησιμοποιώντας διαφορετικές δόσεις συζευγμένων οιστρογόνων (CEs) για περίοδο 6 εβδομάδων. Διεπίστωσαν πως το 80% των αρσενικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία παρουσίασαν σημαντική μείωση στην TD, είτε έλαβαν 1,25 mg ή 2,50 mg/ ημερησίως του CE. Εξέτασαν τον ρόλο των οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες είχαν χορηγήσει 1,25 mg ημερησίως των CE ή εικονικού φαρμάκου για περίπου 3 εβδομάδες. Το AIMS, ένα πρότυπο βαθμολόγησης της μη φυσιολογικής ακούσιας κίνησης της TD έδειξε μείωση κατά 38% στην ομάδα υποκείμενων και μόνο το 9% στην ομάδα ελέγχου.

Σε μελέτη ο Glaizer και οι συνεργάτες του (1983) σε μια προσπάθεια εξήγησης της σχέσης οιστρογόνων και όψιμης δυσκινησίας, μελέτησαν σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

που έπαιρναν αντιψυχωσική αγωγή, πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στην ένταση εκδήλωσης της όψιμης δυσκινησίας και στα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστραδιόλης, προλακτίνης και ομοβανιλλικού οξέος του αίματος.

Στις μελέτες αυτές η μόνη σημαντική συσχέτιση που αποκαλύφθηκε ήταν ανάμεσα στα επίπεδα του ομοβανιλλικού οξέος και στην ένταση συμπτωμάτων TD στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μελετήθηκαν τα επίπεδα της οιστραδιόλης και του ομοβανιλλικού οξέος σε ασθενείς με TD (Glazer WM et al,1983). Τα επίπεδα του ομοβανιλλικού οξέος συσχετίστηκαν με την TD στις γυναίκες, όχι στους άνδρες . Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσίασαν μειωμένη οιστραδιόλη ορού από τους άνδρες και αυξημένο ομοβανιλλικό όξυ.

Επειδή το HVA, είναι ένας μεταβολίτης που αντικατροπτίζει κεντρική ντοπαμινεργική δραστηριότητα (Bacopoulos et al., 1978-1979) οι ερευνητές διετύπωσαν την ενδιαφέρουσα υπόθεση, ότι τα οιστρογόνα πιθανόν δρουν προστατευτικά στην με νευροληπτικά προκαλούμενη ντοπαμινεργική δυσλειτουργία στο ραβδωτό.

Η προλακτίνη βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με TD. Μελέτες έδειξαν ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έπασχαν από σοβαρή TD, η προλακτίνη ηταν αυξημένη σε σύγκριση με εκείνες με ήπια συμπτώματα TD (Glazer WM et al, 1981). Η αυξημένη προλακτίνη μειώνει τα οιστρογόνα, επομένως είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον κίνδυνο εμφάνισης TD.

Εκτός από την όψιμη δυσκινησία και ο παρκινσωνισμός, που και αυτός αποτελεί παρενέργεια αντιψυχωσικής θεραπείας, εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (DanlonandStenson, 1976). Σύμφωνα με τις επικρατούσες απόψεις μετά από νευροληπτικά ο παρκινσωνισμός οφείλεται σε υπολειτουργία και η όψιμη δυσκινησία σε υπερλειτουργία ντοπαμινεργικού συστήματος (βλ. Σπυράκη, 1985). Το γεγονός ότι και οι δύο παθήσεις εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν αποσαφηνίζει καθόλου αν τα οιστρογόνα ασκούν ντοπαμινεργική ή αντιντοπαμινεργική δραστηριότητα. Η σχετική διάκριση δεν διευκολύνεται ούτε και από άλλες κλινικές παρατηρήσεις. Η χορήγηση οιστρογόνων π.χ. βελτιώνει δυσκινησίες που παρατηρούνται μετά από χορήγηση L-Dopaσε παρκινσωνικούς (Bedard et al., 1977; Kaller et al., 1982).

Μελέτη υποδηλώνει ότι η δυσκινησία της νόσου Πάρκινσον ανταποκρίνεται στα οιστρογόνα. Γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία αντικατάστασης ορμονών πριν από την ασθένεια είχαν λιγότερο σοβαρά συμπτώματα (Saunders- Pullman R. Et al, 1999).

Η χορήγηση από τους στόματος αντισυλληπτικών (που περιέχουν οιστρογόνα) πολλές φορές συνοδεύεται από συμπτωματολογία που καθόλου δεν διαφέρει από αυτήν που εκδηλώνεται σε χορεία (Barber e tal., 1975; Bickerstafe, 1975; Nusiedaetal., 1979).

Αξιοσημείωτο είναι εξ άλλου ότι η δράση των νευροληπτικών εμφανίζει διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου. (Stevens, 1973).

Μελέτη της επίδρασης των οιστρογόνων στις κινητικές αυτές διαταραχές, που προκαλούν ψυχοτρόπα φάρμακα, σε πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν την προστατευτική δράση των οιστρογόνων σε παθολογικής συμπτωματολογία που φαίνεται να εξαρτάται από ντοπαμίνη. (Bedard et al., 1983).

Παραμένει πάντα ανοικτό το ερώτημα σχετικά με τον μηχανισμό με τον οποίο τα οιστρογόνα επηρεάζουν την ντοπαμινεργική λειτουργία του ραβδωτού. Τρεις είναι οι πιθανότητες που προτείνονται: 1) μέσω απελευθέρωσης προλακτίνης που προκαλούν, 2)μέσω άμεσης δράσης στους υποδοχείς ντοπαμίνης, 3) μέσω αλλαγών στα επίπεδα ακετυλοχολίνης που επίσης προκαλούν. (Labrieetal., 1980; Boissieretal., 1982),

ΕΙΔΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

1.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

1.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ:

Σε όλα τα πειράματα μας χρησιμοποιήθηκαν θηλυκοί επίμυες, γένους Wistar, του Εργαστηρίου Πειραματικής Φαρμακολογίας. Επίσης χρησιμοποιήθηκε και ένας αριθμός αρσενικών επιμύων. Το βάρος τους κατά την έναρξη κάθε πειράματος ήταν (200g± 20) και η ηλικία τους 80 ημέρες. Τα πειραματόζωα αυτά είχαν αναπτυχθεί και διαβιούσαν σε σταθερές συνθήκες περιβάλλοντος: Θερμοκρασία 22±2^{o}C, φωτισμός κυκλικός 12 ώρες φως και 12ώρες σκοτάδι. Η πρόσληψη τροφής και νερού ήταν κατά βούληση.

1.1.1 Εκλογή Πειραματόζωων:

Η εκλογή των θηλυκών πειραματόζωων γινόταν μετά από προσδιορισμό των φάσεων του οιστρικού κύκλου. Ο οιστρικός κύκλος των επίμυων αποτελείται από τέσσερις φάσεις: τον πρόοιστρο (ΠΕ), οίστρο (Ε), μέθοιστρο (ΜΕ) και δίοιστρο (ΔΕ). Οι φάσεις τους οιστρικού κύκλου προσδιορίζονταν με μικροσκοπική εξέταση. Σε αυτά παρατηρούνται τα εξής:

-Στον ΠΕ του οποίου η διάρκεια είναι 12-24 ώρες βλέπουμε πολλά επιθήλια εμπύρηνα κύτταρα και κοκκώδες κυτταρόπλασμα, στρογγυλά ή ατρακτοειδή κερατινοποιηθέντα απύρηνα κύτταρα. Η κολπική ιστολογία έδειξε ότι ο ΠΕ έχει ταχύ ρυθμό ανάπτυξης επιθυλίων και συμπίπτει με την ιστολογική ανάπτυξη του κόλπου.-

Στον Ε που η διάρκεια του είναι 1-2 ημέρες βλέπουμε υπολείμματα επιθήλιων κυττάρων, καθώς επίσης μεγάλα πολυγωνικά και επίπεδα κερατινοποιηθέντα κύτταρα.

-Στον ΜΕ που η διάρκεια του είναι μία μέρα βλέπουμε κερατινοποιηθέντα του Ε κύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα χαρακτηριστικά του ΜΕ. Διηθείται από λευκοκύτταρα, ανευρίσκεται λίγη βλέννη. Ο ΜΕ παρουσιάζει εκφύλιση.

-Στον ΔΕ που η διάρκεια του είναι 1-2 μέρες βλέπουμε λίγα επιθηλιακά κύτταρα και λίγα ή πολλά λευκοκύτταρα και κερατινοποιηθέντα επιθηλιακά κύτταρα. Ανευρίσκεται άφθονη βλέννη.

Έτσι ο επίμυς εμφανίζει τρεις μορφές οιστρικού κύκλου:

Τον κλασσικό 4ήμερο:ΠΕ-Ε-ΜΕ-ΔΕ.

Τον 5ήμερο όπου ο Ε διαρκεί 48ώρες:ΠΕ-$Ε_1$-$Ε_2$-ΜΕ-ΔΕ.

Τον 5ήμερο όπου ο ΔΕ διαρκεί 48ώρες:ΠΕ-Ε-ΜΕ-$ΔΕ_1$-$ΔΕ_2$

Αν αποδιοργανωθεί ο οιστρικός κύκλος τα κολπικά επιχρίσματα εμφανίζουν μόνιμο ΔΕ. (Σφηκάκης,1981).

Στα πειράματα μας διαλέξαμε μόνον τα πειραματόζωα εκείνα τα οποία εμφάνιζαν τρεις διαδοχικούς κύκλους 4 ημερών, δηλαδή ΠΕ-Ε-ΜΕ-ΔΕ.

Τα κολπικά επιχρίσματα ελαμβάνοντο επί 12 συνεχείς ημέρες, την ίδια πάντα ώρα μεταξύ 9-10π.μ. από κάθε πειραματόζωο.

Για την αποφολίδωση των επιφανειακών μόνο κυττάρων του κολπικού επιθηλίου, χρησιμοποιήθηκαν μικρά τολύπια από βαμβάκι, τα οποία ετοποθετούντο σε λεπτά ξυλίκια (οδοντογλυφίδες) και αφού διπλώνονταν σε αλουμινόχαρτο αποστειρώνονταν σε ξηρό κλίβανο σε θερμοκρασία 160^{o}C για 90min.

Το τολύπιο εισάγονταν στο κόλπο του πειραματόζωου σε βάθος 4-5mm με ελαφρά περιστροφική κίνηση, όχι βαθιά, ούτε βίαια, για δύο λόγους:1)διότι ο συνεχής ερεθισμός του τραχήλου αποδιοργανώνει τον οιστρικό κύκλο με αποτέλεσμα να δημιουργείται μόνιμος ΔΕ και 2)για να αποσπά μόνο τα κύτταρα που είναι έτοιμα για αποφολίδωση.

Το επίχρισμα στην συνέχεια απλωνόταν κυκλικά στην αντικειμενοφόρο πλάκα και κατόπιν μονιμοποιείτο το παρασκεύασμα ως εξής:

1)Αναμενόταν να αποξηρανθεί το επίχρισμα.

2)Ενσταλλάζονταν 1-2 σταγόνες απόλυτης μεθυλικής αλκοόλης για 5΄΄.

3)Αναμενόταν να αποξηρανθεί στον αέρα, στη θερμοκρασία του δωματίου.

4)Εμβυθιζόταν σε διάλυμα Giemsa (Merck)σε αποσταγμένο νερό, 1:2 για 15λεπτά.

5)Η αντικειμενοφόρος πλάκα ξεπλενόταν ελαφρά με νερό, αναμενόταν να στεγνώσει και εξεταζόταν μικροσκοπικά (Σφηκάκης, 1981).

1.1.2 Ωοθηκεκτομή:

Χρησιμοποιήθηκαν και πειραματόζωα στα οποία είχε γίνει αφαίρεση των ωοθηκών. Η ωοθηκεκτομή γίνεται ως εξής:

Το πειραματόζωο τοποθετείται στο κλωβό αναισθησίας, όπου αναισθητοποιείται με αιθέρα. Όταν το πειραματόζωο δεν κινείται , απομακρύνεται και τοποθετείται στην τάβλα των εγχειρήσεων, ενώ η αναισθησία συνεχίζεται με ένα κώνο που έχει βαμβάκι εμποτισμένο στον αιθέρα.

Το τρίχωμα στην συνέχεια ψαλιδίζεται στις πλάγιες οσφυϊκές χώρες και η περιοχή καθαρίζεται (αντισηψία) με 1:1000Zephiran (Χλωριούχο βενζαλκόνιο). Ανοίγουμε τομή 1-1,5cm μήκος στο δέρμα. Ανάμεσα στο τελευταίο πλευρό και το γόνατο περίπου 1cm πλάγια της σπονδυλικής στήλης, η τομή επεκτείνεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Εάν η τομή γίνει στην σωστή θέση, τότε η ωοθήκη φαίνεται αμέσως χωμένη σε μία μάζα λίπους.

Απολινόνουμε την μήτρα για να αποφύγουμε την αιμορραγία και αφαιρούμε την ωοθήκη και την μάζα λίπους. Η μήτρα επανέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Ακολουθεί συρραφή μυών και δέρματος. Η άλλη ωοθήκη αφαιρείται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο.

Πρέπει να σημειωθεί ότι και τα εργαλεία εμποτίζονται στο Zephiran.

1.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΟΣΕΙΣ

Στα πειράματα μας χρησιμοποιήσαμε δύο ουσίες, την απομορφίνη που είναι ντοπαμινεργικός αγωνιστής και διεγείρει προσυναπτικούς υποδοχείς σε μικρές δόσεις και μετασυναπτικούς υποδοχείς σε μεγάλες δόσεις- καιτην αλοπεριδόλη, που είναι ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής.

Χορηγήθηκε διάλυμα υδροχλωρικής απομορφίνης (Sigma) σε NaC1 (90/00) που περιέχει ασκορβικό οξύ (0,2mg/ml) ως αντιοξειδωτικό. Οι δόσεις ήταν οι ακόλουθες:25μg/kgκαι 250μg/Kg(κινητικότητα), 750μg/kg (στερεοτυπία) και 400μg/kg(υποθερμία).

Διάλυμα αλοπεριδόλης (Janssen: 10 mg/ml) αραιωνόταν σε αποσταγμένο νερό και χορηγήθηκε σε δόσεις 1μg/kg και 2 μg/kg.

Στους μάρτυρες κάθε πειράματος γινόταν χορήγηση του ανάλογου εκδόχου. Η απομορφίνη εχορηγείτο υποδόρια, και η αλοπεριδόλη ενδοπεριτοναϊκά.

1.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

1.3.1 Ανοικτό πεδίο

Το ανοικτό πεδίο ήταν κυκλικό, διαμέτρου 100cm και ύψους 40cm. Το πάτωμα ήταν διαιρεμένο από ακτίνες και ομόκεντρους κύκλους σε 17 τμήματα (Hodgeetal., 1981).

Στο πείραμα έλαβαν μέρος 96 άθικτοι θηλυκοί επίμυες και 24 ωοθηκεκτομηθέντες).

Οι επίμυες ετοποθετούντο αμέσως μετά την υποδόρια χορήγηση της απομορφίνης (25μg/kgκαι 250μg/kg) ή του ανάλογου εκδόχου (διάλυμα ασκορβικού οφέος) και προσδιορίζονταν οι ακόλουθοι συμπεριφερικοί παράμετροι:

1) Κινητικότητα, δηλαδή ο αριθμός των κινήσεων από το ένα τμήμα στο άλλο.

2) Ανασηκώσεις, δηλαδή ο αριθμός των ανασηκώσεων.

3) Αυτοπεριποιήσεις, δηλαδή οδηλαδή ο χρόνος που κατανάλωναν οι επίμυες για αυτοπεριποιήσεις (grooming).

Η μέτρηση των συμπεριφερικών παραμέτρων άρχιζε 5 λεπτά μετά την τοποθέτηση των πειραματόζωων στο ανοικτό πεδίο και διαρκούσε 25 λεπτά.

1.3.2 Στερεοτυπία

Η στερεοτυπία προσδιορίστηκε μετά από χορήγηση διαλύματος απομορφίνης 750μg/kg. Στο πείραμα έλαβαν μέρος 38 άθικτοι θηλυκοί επίμυες, 8ωοθηκεκτομηθέντες και 7αρσενικοί επίμυες.

Τα πειραματόζωα ετοποθετούντο αρχικά σε ατομικά συρμάτινα κλουβιά (17Χ18Χ25) για προσαρμογή επί μία ώρα. Στην συνέχεια χορηγείτο η απομορφίνη και 5 λεπτά αργότερα άρχιζε η μέτρηση της στερεοτυπικής συμπεριφοράς. Στην στερεοτυπία δόθηκαν διάφοροι βαθμοί ανάλογα με την ένταση της. Για την βαθμολόγηση χρησιμοποιήθηκε η σκάλα των Greese και Iversen(1975) η οποία έχει ως ακολούθως:

0 κοιμάται ή στέκεται ακίνητο.

1 κάπως δραστήριο

2παροδικά μυρίσματα και ανασηκώσεις.

3 μυρήσματα και ανασηκώσεις σε μεγάλη περιοχή του κλουβιού.

4 παραμονή στην ίδια θέση και εκτέλεση ίδιας κίνησης.

5 παραμονή στην ίδια θέση, παροδικά γλυψήματα και ροκανίσματα.

6 συνεχή γλυψήματα ή ροκανίσματα του κλουβιού.

Η μελέτη της στερεοτυπίας για κάθε πειραματόζωο διαρκούσε 30 λεπτά, η βαθμολόγηση γινόταν ανά 5 λεπτά μετά από παρατήρηση της συμπεριφοράς για 1 λεπτό.

1.3.3 Καταληψία

Η καταληψία προσδιορίσθηκε μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση διαλύματος αλοπεριδόλης 1mg/kgκαι 2 mg/kgή έκδοχου. Στο πείραμα έλαβαν μέρος 75 άθικτοι θηλυκοί επίμυες, 16 ωοθηκεκτομηθέντες και 15 αρσενικοί.

Το πειραματόζωο ετοποθετείτο όρθιο σε πλέγμα με τα μπροστινά του πόδια οριζόντια σε ράβδο 6-7cm ύψος από το πάτωμα και προσδιοριζόταν ο χρόνος παραμονής του πειραματόζωου στην θέση αυτή μέχρι να πέσει στο έδαφος.

Η μελέτη της καταληψίας για κάθε πειραματόζωο διαρκούσε 3 ώρες για το 1mg/kg και 4 ώρες για τα 2mg/kg με μετρήσεις ανά ώρα.

1.3.4 Θερμοκρασία

Για την μελέτη της θερμοκρασίας χρησιμοποιήθηκαν 63άθικτοι θηλυκοί επίμυες, 16 ωοθηκεκτομηθέντες και 16 αρσενικοί.

Το πειραματόζωο ετοποθετείτο σε ατομικό κλουβί, 15 λεπτά για προσαρμογή. Μεταφερόταν σε ψυκτικό θάλαμο (T =4^{o}C) και μετριόταν αμέσως η θερμοκρασία των πειραματόζωων (coreT) με ηλεκτρικό θερμόμετρο που συνδεόταν με ηλεκτρόδιο το οποίο εισαγόταν στο

πρωκτό του πειραματόζωου σε βάθος 6cm. Αμέσως μετά την χορηγείτο υποδόρια διάλυμα απομορφίνης 40μg/kg. Η μέτρηση της θερμοκρασίας γινόταν κάθε μισή ώρα για 90min μετά την χορήγηση του φαρμάκου ή του εκδόχου.

1.4 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

1.4.1 Θανάτωση πειραματόζωου

Μετά το τέλος κάθε πειραματικής συμπεριφοράς τα ζώα σκοτώνονταν με λαιμητόμο. Αμέσως μετά ελαμβάνετο αίμα από τα τραυματισθέντα αγγεία του τραχήλου σε δοκιμαστικά σωληνάρια. Ακολουθούσε αποχωρισμός του εγκεφάλου από την κρανιακή κάψα.

1.4.2 Λήψη ορού;

Μετά την πήξη του αίματος σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, τα δείγματα εφυγοκεντρούνταν και ελαμβάνετο υπερκείμενος ορός που συλλέγετο σε σωληνάρια ependorfκαι εφυλάσσετο σε κατάψυξη (-20^{o}C) έως ότου γίνει ο προσδιορισμός της οιστραδιόλης.

1.4.3 Λήψη Εγκεφαλικού Ιστού:

Ο εγκέφαλος αμέσως μετά τον αποχωρισμό του από την κρανιακή κάψα ετοποθετείτο σε ψυκτικό μικροτόμο όπου και εψύχετο με διοξείδιο του άνθρακα. Εγίνονταν μετά τομές πάχους 1-2mm από τις οποίες διαδοχικά χωρίζονταν πάνω σε πάγο, ο προμετωπιαίος φλοιός, το λοφίδιο κερκοφόρου πυρήνα μαζί με οσφρητικά φύματα και το ραβδωτό. Οι ιστοί ζυγίζονταν και φυλάσσονταν σε κατάψυξη (-20^{o}C) για 24-72 ώρες μέχρι τον προσδιορισμό της Das και των μεταβολιτών της.

1.4.4 Προσδιορισμός οιστραδιόλης:

Η οιστραδιόλη προσδιορίσθηκε με ραδιοανασολογική μέθοδο (TulchinskyD. &Abraham, 1971), η οποία περιελάμβανε τα ακόλουθα στάδια:

-Εκχύλιση της οιστραδιόλης από τον ορό.

-Επώαση αντισώματος με δείγμα ή standardγια 24 ώρες σε 4oC.

-Προσφόρηση της ελεύθερης οιστραδιόλης σε ανθρακαδεξτράνη.

-Φυγοκέντρηση σε θερμοκρασία δωματίου και προσδιορισμό ραδιενέργειας του υπερκείμενου σε μετρητή β ακτινοβολίας.

1.4.5 Προσδιορισμός DAs και μεταβολιτών της (DOPAC-HVA)

Ο προσδιορισμός DAs-DOPAC-HVAέγινε με σπεκτροφθιοριομετρική μέθοδο των Walterskαι Roth(1974) με ορισμένες τροποποιήσεις.

Η μέθοδος αυτή περιελάμβανε τα ακόλουθα στάδια:

-Ομοιογεννοποίηση του ιστού με HC1 O.I.N., αποπροτεινοποιήση με $HClO_4$και φυγοκέντρηση.

-Εκχύληση υπερκειμένου με n-βουτυλοακετοξικό προς διαχωρισμό μεταβολιτών (οργανική φάση) και ντοπαμίνης (υδατική φάση).

-Οξείδωση.

-Επώαση.

-Προσδιορισμό σε σπεκτροφθοριοφωτόμετρο (Aminco-Bauman) της DAσε 320/375mm μήκος κύματος, DOPAC 385/450mmμήκος κύματος και HVA 315/430mm μήκος κύματος.

1.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με ανάλυση της διακύμανσης μονής ή διπλής κατεύθυνσης (analysisofVariance), η οποία ακολουθείτο από δοκιμασία SCHEFFE. Σε ορισμένες περιπτώσεις για συγκρίσεις μεταξύ 2 ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ττου Student. Σε μη κανονική κατανομή (πειράματα συμπεριφοράς) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-WhitneyV.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιβεβαίωση της Φάσης του Κύκλου

Όπως αναφέραμε στην μεθοδολογία η εκλογή των πειραματόζωων γινόταν με την παρακολούθηση μικροσκοπικών παρασκευασμάτων κολπικού επιχρίσματος. Μετά το τέλος όμως κάθε πειράματος συμπεριφοράς τα ζώα θανατώνονταν με αποκεφαλισμό (λαιμητόμο) και στον ορό αίματος που συλλέγαμε από τα τραυματισθέντα αγγεία του τραχήλου γινόταν προσδιορισμός επιπέδων οιστραδιόλης. Έτσι είμαστε σε θέση να επιβεβαιώσουμε και με ορμονικό προσδιορισμό την φάση του κύκλου.

Στον πίνακα Ι αναγράφονται τα επίπεδα οιστραδιόλης στην κάθε φάση του κύκλου των πειραματόζωων εκείνων που χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες (ένεση εκδόχου).

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

ΦΑΣΗ ΚΥΚΛΟΥ	ΑΡ.ΠΕΙΡ/ΖΩΩΝ	ΕΠΙΠ.ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ (pg / ml)
ΟΙΣΤΡΟΣ	10	16.0 ± 1.2
ΜΕΘΟΙΣΤΡΟΣ	10	25.3 ± 3.8
ΔΙΟΙΣΤΡΟΣ	8	38.6 ± 10.3
ΠΡΟΟΙΣΤΡΟΣ	9	64.8 ± 7

Επίπεδα οιστραδιόλης στις διάφορες φάσεις του κύκλου επιμύων

Τα μικρότερα επίπεδα οιστραδιόλης παρατηρούνται στον Ε και τα μεγαλύτερα στο ΠΕ. Ο ΜΕ και ο ΔΕ χαρακτηρίζονται παό ενδιάμεσα επίπεδα λίγο μεγαλύτερα από τον Ε ο πρώτος και λίγο μικρότερα από τον ΠΕ ο δεύτερος. Οι διακυμάνσεις των οιστρογόνων συμφωνούν με προγενέστερα ευρήματα στο εργαστήριο μας (Sfikakisetal., 1978 και με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας (Butcheretal., 1974).

Ο Ε που έχει χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης διαφέρει στατιστικά σημαντικά όχι μόνο από τον ΠΕ ($p<0.01$) μόνον από τον ΠΕ. Επομένως μόνον ο ΜΕ και ο ΔΕ δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα οιστραδιόλης.

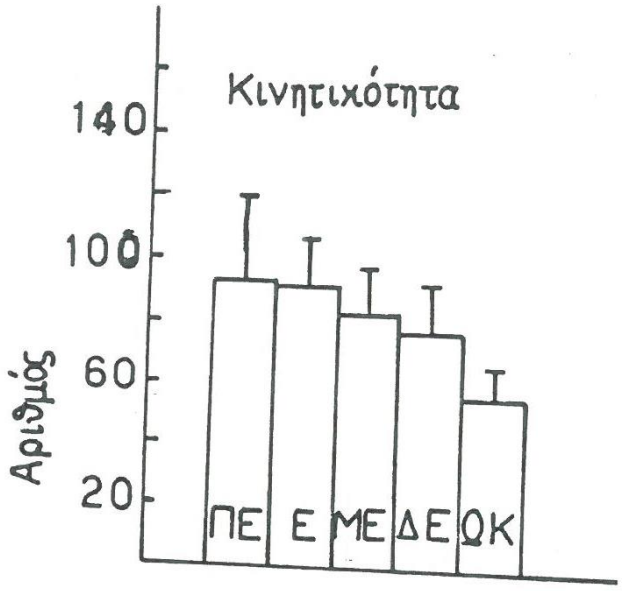
Α. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

1. Συμπεριφορά στο Ελεύθερο Πεδίο στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου.

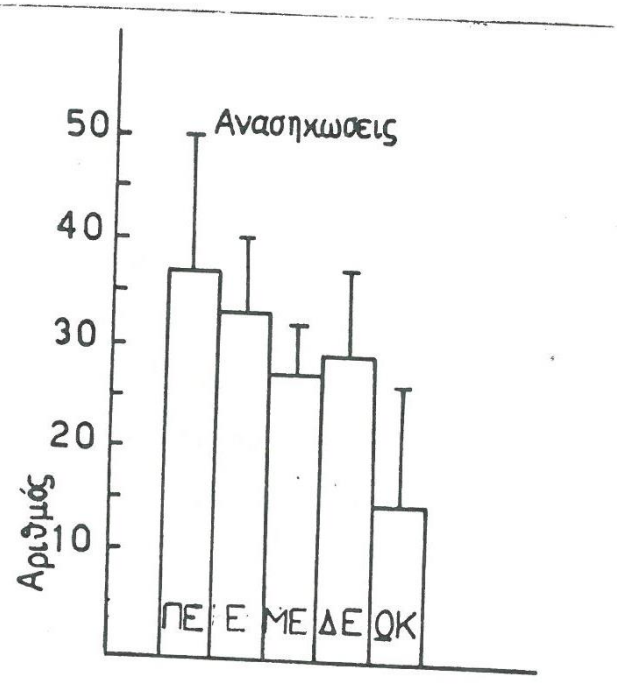
Όπως αναφέραμε στην μεθοδολογία οι συμπεριφερικοί παράμετροι που μετρήθηκαν στο ανοικτό πεδίο ήταν η κινητικότητα, οι ανασηκώσεις και οι αυτοπεριποιήσεις. Τα αποτελέσματα στις διάφορες φάσεις του κύκλου των παραμέτρων αυτών απεικονίζονται στα σχήματα (1) (2) (3) αντίστοιχα.

Στο σχήμα (1) φαίνεται ότι στις διάφορες φάσεις του κύκλου δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την κινητικότητα ($F<1$). Τα ωοθηκεκτομηθέντα (ΩΚ) πειραματόζωα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα κινητικότητας, χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική

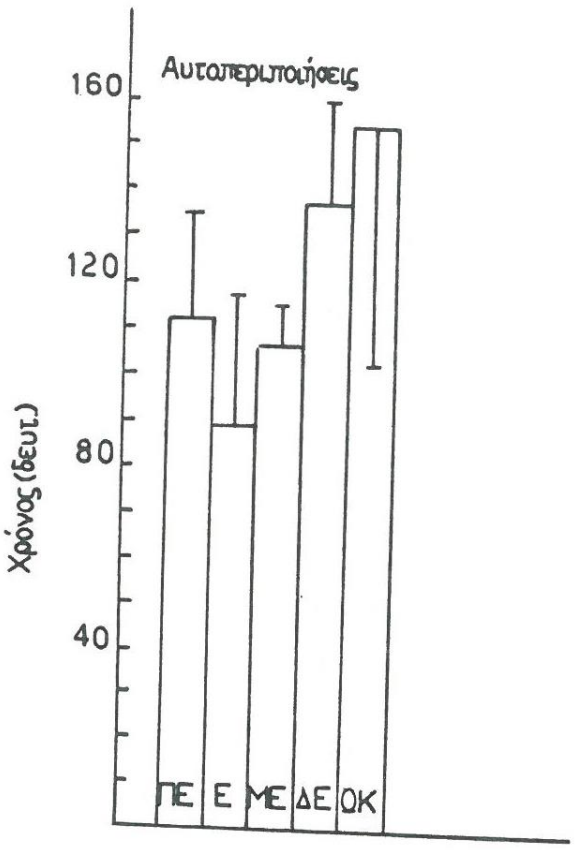
Στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν εμφανίζονται ούτε προς τις ανασηκώσεις, [σχήμα (2)]. Τα ΩΚ εμφανίζουν και εδώ χαμηλότερα επίπεδα, χωρίς όμως και πάλι η διαφορά να είναι σημαντική.



Εικόνα 1: Κινητικότητα σε ελεύθερο πεδίο άθικτων θηλυκών επιμύων στις διάφορες φάσεις του κύκλου και ωοθηκεκτομηθέντων.



Εικόνα 2: Αριθμός ανασηκώσεων σε ελεύθερο πεδίο άθικτων θηλυκών επιμύων στις διάφορες φάσεις του κύκλου και ωοθηκεκτομηθέντων.



Εικόνα 3: Χρόνος αυτοπεριποιήσεων σε ελεύθερο πεδίο άθικτων θηλυκών επιμύων στις διάφορες φάσεις του κύκλου και ωοθηκεκτομηθέντων.

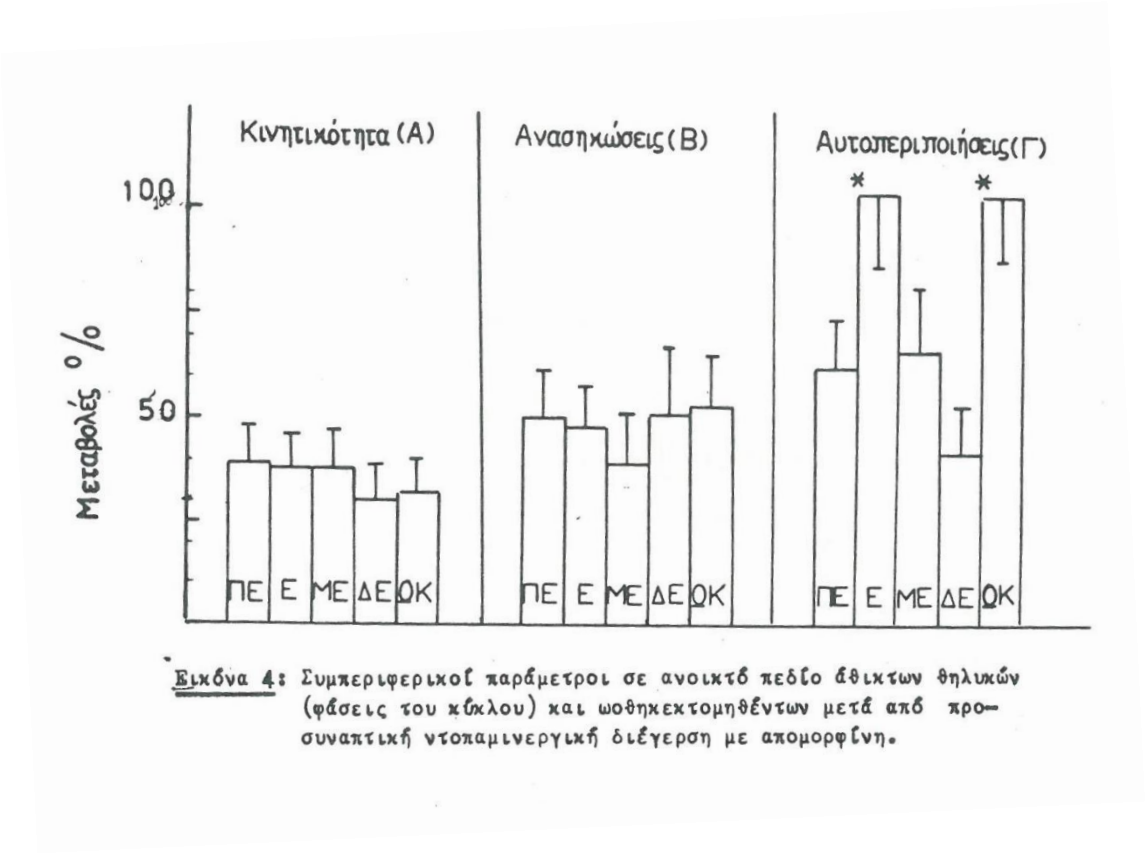
Ανάμεσα στις διάφορες φάσεις του κύκλου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές (F<1)ως προς τον χρόνο που τα πειραματόζωα αυτοκαταναλίσκουν σε αυτοπεριποίησεις. Σε αντίθεση με ότι συνέβαινε με τις δύο προηγούμενες συμπεριφερικές παραμέτρους τα (ΩΚ) πειραματόζωα δείχνουν μία τάση για αυξημένο αλλά στατιστικά όχι σημαντικό χρόνο αυτοπεριποίησης, σε σχέση με τα άθικτα θηλυκά.

Σε γενικό συμπέρασμα φαίνεται ότι η ελεύθερη συμπεριφορά των ζώων σε ανοικτό πεδίο δεν εξαρτάται από την φάση του κύκλου.

Τουλάχιστον από όσα γνωρίζουμε μελέτη συμπεριφοράς σε ανοικτό πεδίο στις διάφορες φάσεις του κύκλου δεν υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία, και έτσι είναι δύσκολο αν όχι αδύνατη η σύγκριση και επαλήθευση των αποτελεσμάτων μας σε σχέση με την βιβλιογραφία. Είναι γνωστό ότι οι θηλυκοί επίμυες εκδηλώνουν ψηλότερα επίπεδα κινητικότητας στο ανοικτό πεδίο από ότι οι αρσενικοί επιμύες (Hall, 1936 – Gray, 1971). Η διαφορά που αποδίδεται στο ελαττωμένο συγκινησιακό επίπεδο των αρσενικών, θα μπορούσε να επεκταθεί σε ορμονικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλλων, συγκεκριμένα στα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης στα θηλυκά. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να υποστηριχθεί με τα δικά μας αποτελέσματα αφού όπως είδαμε τα ΩΚ (ελεύθερα οιστρογόνων) εμφανίζουν ελαττωμένη κινητικότητα και ανασηκώσεις σε σχέση με τα άθικτα θηλυκά. Τα ίδια όμως αυτά ΩΚ πειραματόζωα εκδηλώνουν αυξημένο χρόνο αυτοπεριποιήσεων, ο οποίος περισσότερο αντικατοπτρίζει ψηλότερα επίπεδα «συγκίνησης». Υπάρχουν όμως ερευνητές που δεν παραδέχονται ότι ι βραχύχρονοι προσδιορισμοί συμπεριφοράς στο ανοικτό πεδίο σχετίζονται με συγκινησιακή στάθμη (Archer, 1971) (Archer, J. (1971) (Archer, I.M. et al, 1989)

2. <u>Προσυναπτική Ντοπαμινεργική Διέγερση με Απομορφίνη στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου</u>

Όπως ήδη αναφέρθηκε στην εισαγωγή μικρές δόσεις απομορφίνης (χαμηλότερες των 10μg/kg) διεγείρουν προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς ελαττώνοντας έτσι την σύνθεση και απελευθέρωση DAs. (Carlsson.1975). Αποτέλεσμα είναι η καταστολή συμπεριφερικών παραμέτρων.



Εικόνα 4: Συμπεριφερικοί παράμετροι σε ανοικτό πεδίο άθικτων θηλυκών (φάσεις του κύκλου) και ωοθηκεκτομηθέντων μετά από προσυναπτική ντοπαμινεργική διέγερση με απομορφίνη.

Στο σχήμα (4) απεικονίζεται η κινητικότητα (Α), οι ανασηκώσεις (Β) και οι αυτοπεριποιήσεις (Γ) τις οποίες εκδηλώνουν πειραματόζωα στις διάφορες φάσεις του κύκλου όπως και ΩΚ πειραματόζωα στο ανοικτό πεδίο μετά την χορήγηση απομορφίνης 25μg/kg. Τα επίπεδα των συμπεριφερικών παραμέτρων στο σχήμα (4) απεικονίζονται ως εκατοστιαία αναλογία των αντίστοιχων επιπέδων που προκύπτουν από πειραματόζωα που είχαν πάρει έκδοχο (Βλέπε σχήμα 1,2,3).

Είναι εμφανές ότι με την επίδραση προσυναπτικής δόσεων απομορφίνης η κινητικότητα των πειραματόζωων ελαττώνεται κάτω του 50%. Η δράση της απομορφίνης είναι στατιστικά σημαντική $[F(1,58)=32,84 p<0,01]$ και δεν επηρεάζεται από την φάση του κύκλου $[F(3,58)=0,1]$. Το ίδιο ποσοστό ελάττωσης παρατηρείται σε όλες τις φάσεις του κύκλου και στα ΩΚ πειραματόζωα.

Επίσης με την επίδραση της απομορφίνης ελαττώνονται οι ανασηκώσεις των ζώων [F(1,61):13,72 p<0,01]. Και ως προς αυτήν την παράμετρο η δράση της απομορφίνης δεν διαφέρει στις διάφορες φάσεις του κύκλου [F(3,61)=0,86]ούτε μεταξύ άθικτων και ωοθηκεκτομηθέντων πειραματόζωων.

Η απομορφίνη ελαττώνει τις αυτοπεριποιήσεις σε βαθμό στατιστικά σημαντικό [F(1,63)=30,2,p<0,01]. Η δράση της απομορφίνης στις αυτοπεριποιήσεις δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις φάσεις του κύκλου [F(3,63)=0,6]. Παρά ταύτα η στατιστική ανάλυση έδωσε στατιστικά αλληλεπίδραση φάσεως κύκλου και δόσεως απομορφίνης [F(3,63)=7,7,p<0,05]. Αυτό οφείλεται στο ότι η απομορφίνη δεν ελάττωσε τις αυτοπεριποιήσεις στον Ε. Επίσης οι αυτοπεριποιήσεις δεν επηρεάστηκαν μετά από απομορφίνη στα ΩΚ πειραματόζωα, τα οποία ως προς αυτή την παράμετρο διαφέρουν στατιστικά σημαντικά (p<0,05]. Αυτό οφείλεται στο ότι η απομορφίνη δεν ελάττωσε τις αυτοπεριποιήσεις στον Ε. Επίσης οι αυτοπεριποιήσεις δεν επηρεάστηκαν μετά από απομορφίνη στα ΩΚ πειραματόζωα, τα οποία ως προς αυτή την παράμετρο διαφέρουν στατιστικά σημαντικά (p<0,05) από τις φάσεις του ΜΕ, ΔΕ και ΠΕ.

Η διαφορά αυτή στις αυτοπεριποιήσεις ήταν αναπάντεχη και αδυνατούμε να την εξηγήσουμε. Απλώς σημειώνουμε ότι η ανικανότητα της προσυναπτικής διέγερσης να καταστείλει τις αυτοπεριποιήσεις παρατηρείται σε ζώα τα οποία είτε παρουσιάζουν τα χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων (Ε) είτε σε ζώα τα οποία έχουν έλλειψη οιστρογόνων λόγω έλλειψης ωοθηκών (ΩΚ). Και στις δύο περιπτώσεις λόγω αρνητικού feedbackθα πρέπει να έχουμε έκκριση

μεγαλύτερων ποσών γοναδιτροφίνων από την υπόφυση από ότι στις άλλες ομάδες πειραματόζωων. Δεν έχει καθόλου μελετηθεί η επίδραση των γοναδοτροφινών στην συμπεριφορά αυτοπεριποιήσεως και κάτι τέτοιο θα είχε ίσως ενδιαφέρον. Από την άλλη πλευρά η συμπεριφορά αυτοπεριποιήσεως εκδηλώνεται είτε σε πειραματόζωα τα οποία έχουν μία αυξημένη συγκινησιακή στάθμη είτε σε πειραματόζωα, στα οποία είχε γίνει μια μέτρια διέγερση μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων με δόσεις απομορφίνης, π.χ. 0,5-1gr. (Hodge,1981).

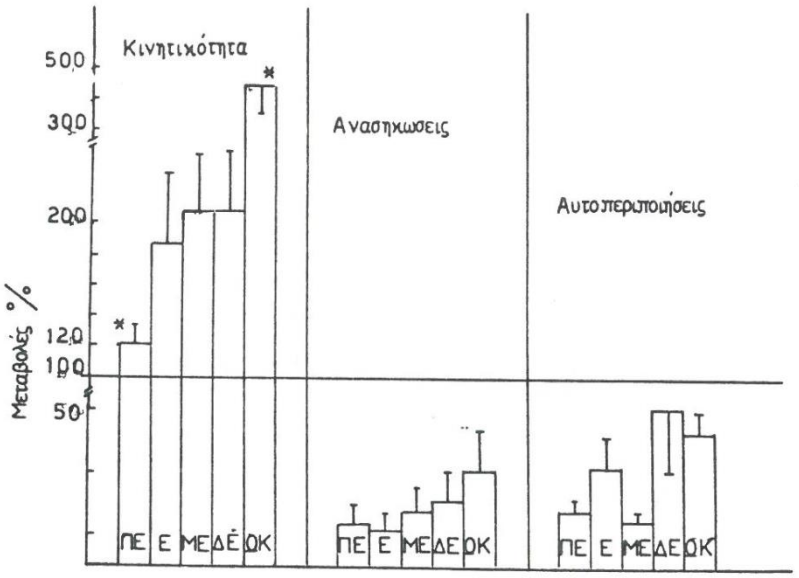
Με εξαίρεση επομένως την συμπεριφορά αυτοπεριποιήσεων που δεν φαίνεται εξ άλλου να εξαρτάται από προσυναπτική ντοπαμινεργική διέγερση θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι το επίπεδο ευαισθησίας των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων δεν εξαρτάται από την φάση του κύκλου ούτε από την ύπαρξη ή μη ωοθηκών.

3. Μετασυναπτική Ντοπαμινεργική Διέγερση με Απομορφίνη στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου

Συμπεριφορές στο ανοικτό πεδίο:

Στο πείραμα αυτό οι συμπεριφερικοί παράμετροι στο ανοικτό πεδίο κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου και στα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα μελετήθηκαν μετά από την χορήγηση 250μg/kg απομορφίνης. Όπως είναι γνωστό όπως αναφερθήκαμε στην εισαγωγή οι δόσεις αυτές διεγείρουν (μέτρια) μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Αποτέλεσμα της διέγερσης αυτής είναι η αύξηση κινητικότητας με παράλληλη ελάττωση των ανασηκώσεων και

των αυτοπεριποιήσεων. Η ελάττωση των δύο αυτών συμπεριφερικών παραμέτρων δεν είναι χαρακτηριστική της μετασυναπτικής διέγερσης, αλλά συμβαίνει σαν επιφαινόμενο εξ αιτίας της υπερκινητικότητας του ζώου (το ζώο είναι απασχολημένο σε μία μόνο συμπεριφορά). (Iversen, 1980).



Εικόνα 5: Συμπεριφερικοί παράμετροι σε ανοικτό πεδίο άθικτων θηλυκών (φάσεις του κύκλου) και ωοθηκεκτομηθέντων μετά από μετασυναπτική ντοπαμινεργική διέγερση με απομορφίνη.

Τα αποτελέσματα στο σχήμα (5) επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση 250γ. απομορφίνης, προκαλεί αύξηση κινητικότητας. [$F(1,56)=16,49$, $p<0,01$)] αλλά ελάττωση ανασηκώσεων [$F(1,51)=41,53, p<0,01$]και αυτοπεριποιήσεων [$F(1,63)=20,11, p<0,01$]

Τα αποτελέσματα στην κινητικότητα δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ομάδων [$F(4,31)=6,36, p<0,01$]. Μεμονωμένες συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά του ΠΕ ($p<0,01$) από τις άλλες φάσεις του κύκλου.

Πειραματόζωα δηλαδή που βρίσκονται στον ΠΕ εμφανίζουν πολύ μικρή υπερκινητικότητα (αύξηση κατά 20%) σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου όπου η υπερκινητικότητα είναι πολύ μεγάλη (αύξηση 200%).

Αξιοσημείωτο είναι ότι τα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα εκδηλώνουν την μεγαλύτερη υπερκινητικότητα συγκριτικά με τα άθικτα θηλυκά ($p<0,001$). Η αύξηση στα ωοθηκεκτομηθέντα πλησιάζει το 500% δηλαδή υπερδιπλάσια από αυτή που συμβαίνει στον Ε, ΜΕ, ΔΕ και 25πλάσια παό αυτή που εμφανίζεται στον ΠΕ.

Ως προς τις ανασηκώσεις [$F(3,26)=0,24$] και αυτοπεριποιήσεις [$F(3,27)=1,47$], δεν παρατηρούνται αξιόλογες διαφορές μεταξύ των διαφόρων φάσεων του κύκλου ούτε και μεταξύ ωοθηκεκτομηθέντων και άθικτων θηλυκών πειραματόζωων. Πάντα όμως τα χαμηλότερα επίπεδα παρατηρούνται στον ΠΕ και τα ψηλότερα στα ωοθηκεκτομηθέντα. Οι δύο αυτές ομάδες διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ τους ($p<0,05$). Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα κυρίως της υπερκινητικότητας που είναι η χαρακτηριστική της μετασυναπτικής ντοπαμινεργικής διέγερσης θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα ενδογενή οιστρογόνα (ψηλά στον ΠΕ) ανταγωνίζονται την δράση της απομορφίνης. Αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα που δίνουν τα (ΩΚ) πειραματόζωα, τα οποία είναι ελεύθερα οιστρογόνων και στα οποία η δράση της απομορφίνης είναι πολύ αυξημένη. Η αυξημένη αυτή δράση της απομορφίνης στα (ΩΚ) είναι πολύ πιθανόν να οφείλεται σε αυξημένη ντοπαμινεργική μετασυναπτική ευαισθησία, που πολλοί πιστεύουν ότι αναπτύσσεται τις δύο πρώτες βδομάδες μετά την

ωοθηκεκτομή (βλέπε εισαγωγή και συζήτηση), χρόνος που έγινε η μέτρηση.

4. Πρόκληση Στερεοτυπίας με Απομορφίνη στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ

ΦΑΣΗ ΚΥΚΛΟΥ	N	ΒΑΘΜΟΣ ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΙΑΣ (M.O ± S.E)
Πρόϊστρος	11	4,5 ± 0,2
Οίστρος	5	4,9 ± 0,3
Μέθοιστρος	8	4,8 ± 0,3
Δίοιστρος	7	4,6 ± 0,2
Ωοθηκετομηθέντα	8	4,8 ± 0,1
Αρσενικά	7	4,0 ± 0,4

Ενέργεια της απομορφίνης στην στερεοτυπία άθικτων θηλυκών κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, ωοθηκεκτομηθέντων και αρσενικών επιμύων.

Είναι γνωστό ότι χορήγηση απομορφίνης σε δόση πάνω από 0,5mg/kg προκαλεί στους επίμυς χαρακτηριστικές συμπεριφερικές εκδηλώσεις που στο σύνολο τους αποτελούν την στερεοτυπία. Στο πείραμα μας χρησιμοποιήσαμε δόση 0,75mg/kg.

Στον πίνακα ΙΙ εμφανίζονται τα αποτελέσματα αυτού του πειράματος που έγινε στα θηλυκά, κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, σε ωοθηκεκτομηθέντα (δύο εβδομάδες μετά την ωοθηκεκτομή) και σε αρσενικά πειραματόζωα. Οι τιμές των Πίνακα αφορούν μέσο όρο έξι διαδοχικών πενταλέπτων μετρήσεων στερεοτυπίας σε διάστημα μισής ώρας. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές

διαφορές ανάμεσα στα άθικτα και ΩΚ πειραματόζωα [F(5,40)=1,13]. Όλα τα θηλυκά εκδηλώνουν κάπως ψηλότερο βαθμό στερεοτυπίας από ότι τα αρσενικά. Η διαφορά αυτή παρότι πλησιάζει σημαντικότητα ως προς τα ΩΚ και τον Ε δεν θεωρείται αξιόλογη.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα ως προς την αλληλεπίδραση οιστρογόνων-απομορφίνης στην στερεοτυπία είναι αντικρουόμενα, έτσι ενώ είχε παρατηρηθεί ότι τα οιστρογόνα (εξωγενή) ελαττώνουν την με απομορφίνη προκαλούμενη στερεοτυπία (Gordon, 1980), πιο πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα (Pittman&Fibiger, 1983).

5. <u>Πρόκληση Υποθερμίας με Απομορφίνη στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου.</u>

Οι τιμές της θερμοκρασίας στα άθικτα θηλυκά κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, στα ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά πριν την χορήγηση της απομορφίνης και αμέσως μετά την είσοδο των πειραματόζωων στον ψυκτικό θάλαμο αναγράφονται στον Πίνακα ΙΙΙ.

Πίνακας III

ΟΜΑΔΕΣ ΖΩΩΝ	ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ T^{o} (M.O±S.E.)
Πρόοιστρος	37,30 ± 0,20
Οίστρος	37.65 ± 0,15
Μέθοιστρος	37.40 ± 0,25
Δίοιστρος	37.40 ± 0,3
Ωοθηκεκτομηθέντα	36.80 ± 0.22
Αρσενικά	36.40 ± 0,40

Επίπεδα θερμοκρασίας άθικτων θηλυκών κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, ωοθηκεκτομηθέντων και αρσενικών επιμύων.

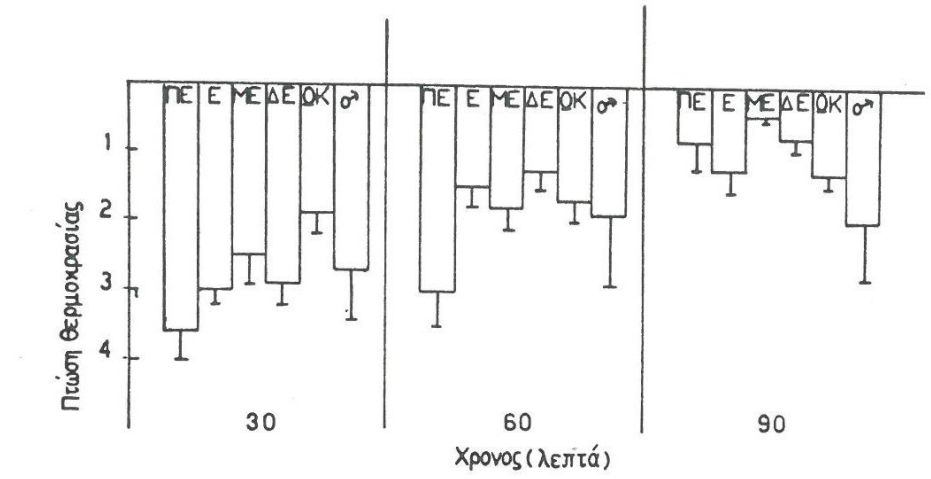
Παρατηρούμε ότι η θερμοκρασία δεν διαφέρει στις διάφορες φάσεις του κύκλου στατιστικά σημαντικά. Η μεγαλύτερη θερμοκρασία παρατηρείται στον οίστρο. Τόσο τα ωοθηκεκτομηθέντα, όσο και τα αρσενικά πειραματόζωα έχουν χαμηλότερη θερμοκρασία από τα άθικτα θηλυκά. Η διαφορά αυτή η οποία κυμαίνεται από 0,9-1,2°C είναι στατιστικά σημαντική [$F(5,45)=3,88, p<0,05$].

Πίνακας IV

Ο Μ Α Δ Ε Σ	ΔΙΑΦΟΡΑ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ^{o}C			df	F	p
	30'	60'	90'			
Πρόοιστρος	-0,3 ±0,2	-0,06±0,2	0,12±0,4	3,28	0,16	n.s
Οίστρος	-0,8 ±0,39	-0,06±0,2	-0,8 ±0,3	3,28	4,29	
Μέθοιστρος	0 ±0,4	-0,4 ±0,4	-0,3 ±0,3	3,28	0,61	n.s
Δίοιστρος	+0,07±0,3	-0,6 ±0,8	-0,7 ±0,8	3,24	1,57	n.s
Ωοθηκεκτομ.	-0,08±0,4	-0,16±0,5	-0,08±0,5	3,20	0,13	n.s
Αρσενικά	-0,57±0,9	-1,5 ±0,8	-0,5 ±0,5	3,24	1,49	n.s

Διακυμάνσεις θερμοκρασίας κατάτην διάρκεια μιάμισης ώρας άθικτων θηλυκών, ωοθηκεκτομηθέντων και αρσενικών επιμύων.

Στον πίνακα IVαναγράφονται οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας κατά την διάρκεια μιάμισης ώρας που τα πειραματόζωα μάρτυρες (ένεση εκδόχου) παρέμειναν στον ψυκτικό θάλαμο. Το ψυχρό περιβάλλον φαίνεται να επηρεάζει ελαφρά την θερμοκρασία τόσο των άθικτων θηλυκών όσο και των ωοθηκεκτομηθέντων και αρσενικών πειραματόζωων, τα οποία θερμορυθμίζουν προς τα κάτω. Οι διαφορές αυτές που δεν είναι στατιστικά σημαντικές αντικατοπτρίζουν διαφορά από την μέτρηση που είχε γίνει πριν την χορήγηση του εκδόχου.



Εικόνα 6: Υποθερμική δράση της απομορφίνης (0,4 mg/kg) σε άθικτα θηλυκά κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, ωοθηκεκτομηθέντων και αρσενικών επιμύων.

Στην Εικόνα (6) απεικονίζεται η πτώση της θερμοκρασίας που προκαλεί η απομορφίνη 0.4mg/kg, 30΄,60΄ και 90΄μετά την υποδόρια χορήγηση της. Διάφορες παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν στο σχήμα αυτό:

(1) Η απομορφίνη προκαλεί υποθερμία, η οποία είναι έντονη μισή ώρα μετά την χορήγηση της [$F(1,95)=18.530, p<0,01$]αρχίζει και αποδράμει μία ώρα μετά [$F(1,95)=2.169, p<0,01$)] και σχεδόν εξαφανίζεται μιάμιση ώρα μετά την χορήγηση της [$F(1,95)=0,6$].

(2) Διαφορά παρατηρείται στα αρσενικά στα οποία η υποθερμία που προκαλεί η απομορφίνη εξακολουθεί να είναι στατιστικά σημαντική και μιάμιση ώρα μετά την χορήγηση ($p<0,05$).

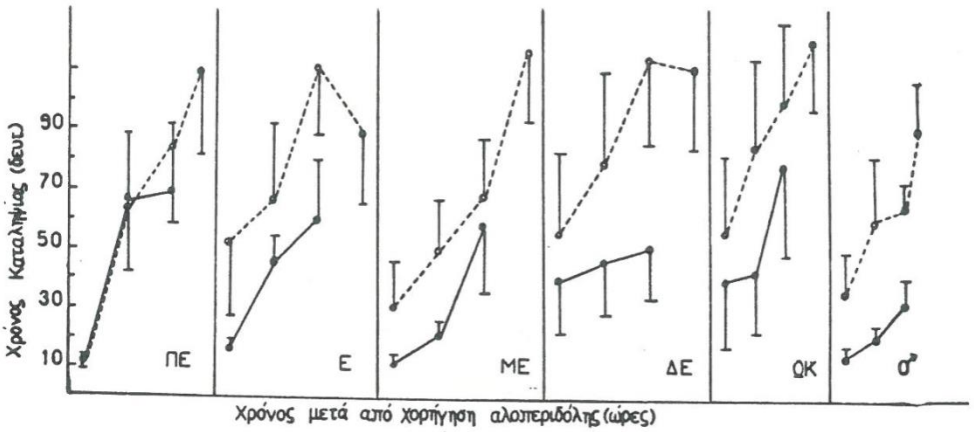
(3) Στα 30΄η υποθερμία που προκαλεί η απομορφίνη είναι πολύ μεγαλύτερη στ' άθικτα παρά στα ωοθηκεκτομηθέντα. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,05$). Δεν παρατηρούνται όμως

στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την δράση της απομορφίνης ανάμεσα στις διάφορες φάσεις του κύκλου [F(3,28)=0,35]παρότι εντονότερη υποθερμική δράση της απομορφίνης εκδηλώνεται στον ΠΕ. (4) Στα 60΄παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στις διάφορες φάσεις του κύκλου [F(3,29)=4.57p<]. Συγκεκριμένα ενώ στον Ε, ΜΕ και ΔΕ η αποδρομή της δράσης της απομορφίνης είναι εμφανής, στον ΠΕ η δράση της απομορφίνης εξακολουθεί με την ίδια ένταση.

Σαν γενικό συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι η υποθερμική δράση της απομορφίνης που πιστεύεται ότι εξασκείται μέσω του προοπτικού πυρήνα του υποθαλάμου φαίνεται να επηρεάζεται από την φάση του κύκλου που πιθανόν από τα οιστρογόνα. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι στα ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά (έλλειψη οιστρογόνων) η δράση της απομορφίνης στην θερμοκρασία είναι μικρότερη από ότι στα άθικτα θηλυκά. Η διαφορά αρσενικών και ωοθηκεκτομηθέντων είναι έντονη σε σχέση κυρίως με τον ΠΕ όπου η δράση της απομορφίνης είναι πιο έντονη από τις άλλες φάσεις του κύκλου.

Αντίθετα προς τις παρατηρήσεις μας πρόσφατες έρευνες αναφέρουν ότι τα εξωγενή οιστρογόνα δεν επηρεάζουν την δράση της απομορφίνης στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου (Pittman&Fibiger, 1983).

6. <u>Πρόκληση Καταληψίας με Αλοπεριδόλη στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου.</u>



Εικόνα 7: Καταληψία μετά από αλοπεριδόλη σε άθικτα θηλυκά (φάσεις του κύκλου, ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά.

Στο σχήμα (7) απεικονίζεται η καταληψία την οποία προκαλεί η αλοπεριδόλη σε δόση 1mg/kgκαι 2mg/kgσε διάστημα μέχρι τρεις και τέσσερις ώρες μετά την χορήγηση αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται σε άθικτα θηλυκά κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου, σε ωοθηκεκτομηθέντα και σε αρσενικά πειραματόζωα. Είναι εμφανές ότι η αλοπεριδόλη, όπως είναι γνωστόν, προκαλεί καταληψία, η ένταση της οποίας εξαρτάται από την δόση και από τον χρόνο που έχει παρέλθει από την χορήγηση.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι σε θηλυκά πειραματόζωα, άθικτα ή ωοθηκεκτομηθέντα, η δράση της αλοπεριδόλης εμφανίζεται ενισχυμένη σε σχέση με τα αρσενικά. Η μη ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα σε ωοθηκεκτομηθέντα (έλλειψη οιστρογόνων) και άθικτα πειραματόζωα δεν μας επιτρέπει να υποστηρίξουμε την άποψη ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν την δράση της αλοπεριδόλης στην καταληψία (Βλέπε εισαγωγή).

Ένα ίσως σημείο από τα αποτελέσματα μας θα μπορούσε να συνηγορήσει με αυτή την άποψη: το γεγονός ότι στον ΠΕ, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ψηλότερα οιστρογόνα από ότι στους άλλους κύκλους, η δόση των 2mg/kgτης αλοπεριδόλης μία ώρα μετά την χορήγησης της, δεν προκαλεί εμφανή καταληψία. Είναι το μοναδικό σημείο όπου ο ΠΕ διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($p<0,05$ - $p<0,01$) από όλες τις άλλες φάσεις του κύκλου παό τα ωοθηκεκτομηθέντα και από τα αρσενικά. Δυστυχώς όμως στα ίδια πειραματόζωα η ίδια δόση έχει εμφανή δράση μετά από 2-3 και 4 ώρες μετά την χορήγηση της, γεγονός που αποδυναμώνει την οποιαδήποτε θεωρία για ανταγωνισμό δράσης αλοπεριδόλης από ενδογενή οιστρογόνα. Απλά εικάζει κάποια επιβράδυνση εμφάνισης της δράσης της αλοπεριδόλης.

Β΄ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

1. ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΤΗΣ (DOPAC – HVA)

1.1 Φλοιός

Στον Πίνακα V αναφέρονται οι τιμές DAs-DOPACκαι HVAστην προμετωπιαία περιοχή του φλοιού στην οποία βρίσκονται οι απολήξεις του μεσοφλοιώδους DA- εργικού συστήματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ V

ΟΜΑΔΕΣ	DA	DOPAC	HVA
ΠΕ	0.42±0.04	1.08±0.1	0.87±0.14
Ε	0.57±0.09	1.43±0.12	1.14±0.12
ΜΕ	0.6 ±0.07	1.38±0.09	1.25±0.14
ΔΕ	0.34±0.03	1.23±0.18	0.8 ±0.24
ΩΚ	0.23±0.03	1.23±0.2	1.22±0.05
ΑΡΣ.	0.30±0.05	2.08±0.11	0.35±0.03

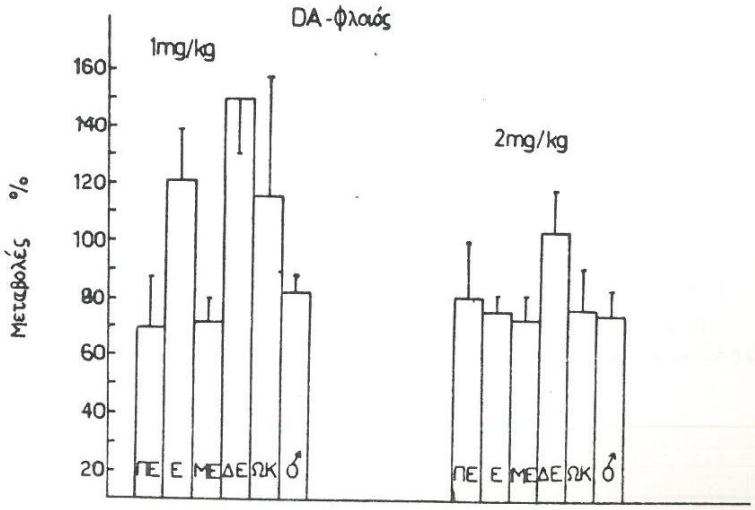
Τιμές DA, DOPAC και HVA (μg/gr ιστού) του προμετωπιαίου φλοιού στις διάφορες φάσεις θηλυκών επιμύων, σε ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά πειραματόζωα.

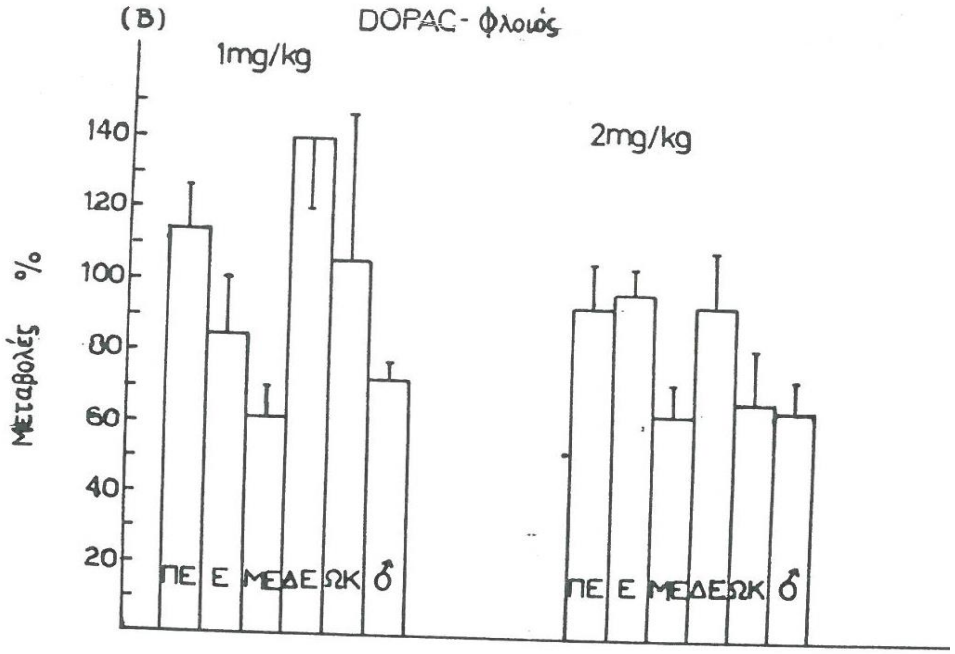
Παρατηρούμε ότι τα αρσενικά και τα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα έχουν χαμηλότερες τιμές Das από ότι τα άθικτα θηλυκά. Επίσης διακυμάνσεις ως προς τις τιμές της Das παρατηρούνται στις διάφορες φάσεις του κύκλου. Στατιστική αξιολόγηση δείχνει ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι στατιστικά σημαντικές [$F(5,29)=5.72, p<0,01$]. Η στατιστική αυτή σημαντικότητα οφείλεται στο γεγονός ότι τα μεν ωοθηκεκτομηθέντα διαφέρουν από όλες τις φάσεις του κύκλου ($p<0,01$)και τα αρσενικά σχεδόν από όλες (όχι ως προς τον ΔΕ), και όχι σε διαφορές μεταξύ των διαφόρων φάσεων του κύκλου.

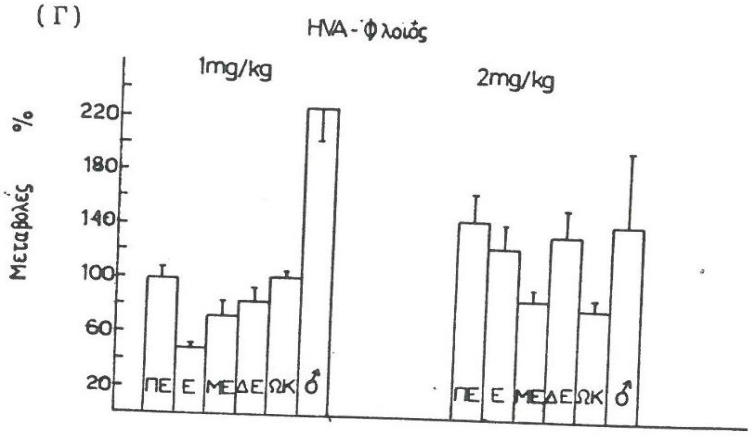
Ως προς τα επίπεδα της DOPAC επίσης υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [F(5,32)=6.12,p<0,01]. Συγκεκριμένα παρατηρούμε ότι τα άθικτα θηλυκά και ωοθηκεκτομηθέντα έχουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές από ότι τα αρσενικά. Παρότι τα επίπεδα του DOPAC παρατηρούνται ψηλότερα στον Ε και ΜΕ σε σχέση με ΠΕ, ΔΕ και ΩΚ οι διαφορές μεταξύ αυτών των ομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Ως προς τα επίπεδα του HVAκαι πάλι παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [F(5,250=5,90,p<0,01]. Εδώ μικρότερες τιμές παρατηρούνται σε αρσενικά σε σχέση με άθικτα και ωοθηκεκτομηθέντα. Όπως και στην περίπτωση της DOPAC ψηλότερες τιμές παρατηρούνται στον Ε και ΜΕ και χαμηλότερες στον ΠΕ και ΔΕ. Οι διαφορές μεταξύ των φάσεων κύκλου δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Επίσης τα άθικτα θηλυκά δεν διαφέρουν από τα ωοθηκεκτομηθέντα.

Εικόνα 8 (A)


DA-φλοιός
1mg/kg
2mg/kg
Μεταβολές %
160
140
120
100
80
60
40
20
ΠΕ
Ε
ΜΕ
ΔΕ
ΩΚ
♂





Εικόνα 8. Μεταβολές επιπέδων DAs(A), DOPAC (B) και HVA (Γ) σε θηλυκά (φάσεις του κύκλου), ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά, 3 hrs. μετά από χορήγηση 1 mg/kg. και 4 hrs. μετά από χορήγηση 2 mg/kg. αλοπεριδόλης

Στην εκόνα (8) απεικονίζονται οι επί τοις εκατό μεταβολές σε σχέση με μάρτυρες των επιπέδων Das (Α), DOPAC (Β) και HVA(Γ) στην ίδια περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού μετά από χορήγης αλοπεριδόλης.

Με΄τα από στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών προέκυψε ότι ι μεταβολές, που επιφέρουν τα 2mg/kg αλοπεριδόλης (που στην ουσία δεν είναι ουσιαστικές) δεν διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων ομάδων ούτε ως προς DOPAC[F(5,31)=2,45] ούτε ως προς HVA[F(5,33)=1,29] ούτε ως προς DA.

Διάφορες ως προς DOPAC δεν παρατηρούνται ούτε και με το 1mg/kg αλοπεριδόλης [F(5,30)=1,31]. Με την δόση αυτή οι διαφορές (ως προς DA)είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των ομάδων γενικά [F(5,25)=3,2,p<0,05]και μεταξύ των φάσεων του κύκλου [F(3,16)=5,71,p<0,05]. Αυτό οφείλεται στο ότι στο ΠΕ και ΜΕ έχουμε πρώση της Dasόπως εξ άλλου συμβαίνει και στα αρσενικά σε αντίθεση με μη εμφανείς μεταβολές στον Ε και ΩΚ και αύξηση στον ΔΕ.

Ως προς HVA μετά παό χορήγης 1mg/kg αλοπεριδόλης οι διαφορές μεταξύ των ομάδων γενικά είναι πείσης στατιστικά σημαντικές [F(5,25)=17,05,p<0,01], όπως και μεταξύ των φάσεων του κύκλου [F(3,21)=3.60,p<0,05]. Η στατιστική σημαντικότητα οφείλεται στην μεγάλη αύξηση του HVA, που παρατηρείται στα αρσενικά πειραματόζωα. Αντίθετα στα άθικτα θηλυκά (με εξαίρεση τον Ε, όπου προκαλείται ελάττωση) και στα ωοθηκτομηθέντα δεν παρατηρείται αξιόλογη μεταβολή στα επίπεδα HVAμετά από χορήγηση αλοπεριδόλης.

<u>Λοφίδιο Κερκοφόρου Πυρήνα</u>

Στον Πίνακα VI αναγράφονται οι τιμές των επιπέδων Das, DOPAC και HVAστο λοφίδιο κερκοφόρου πυρήνα στον οποίον βρίσκονται οι απολήξεις των DA-εργικού μεοσμεταιχμιακού συστήματος.

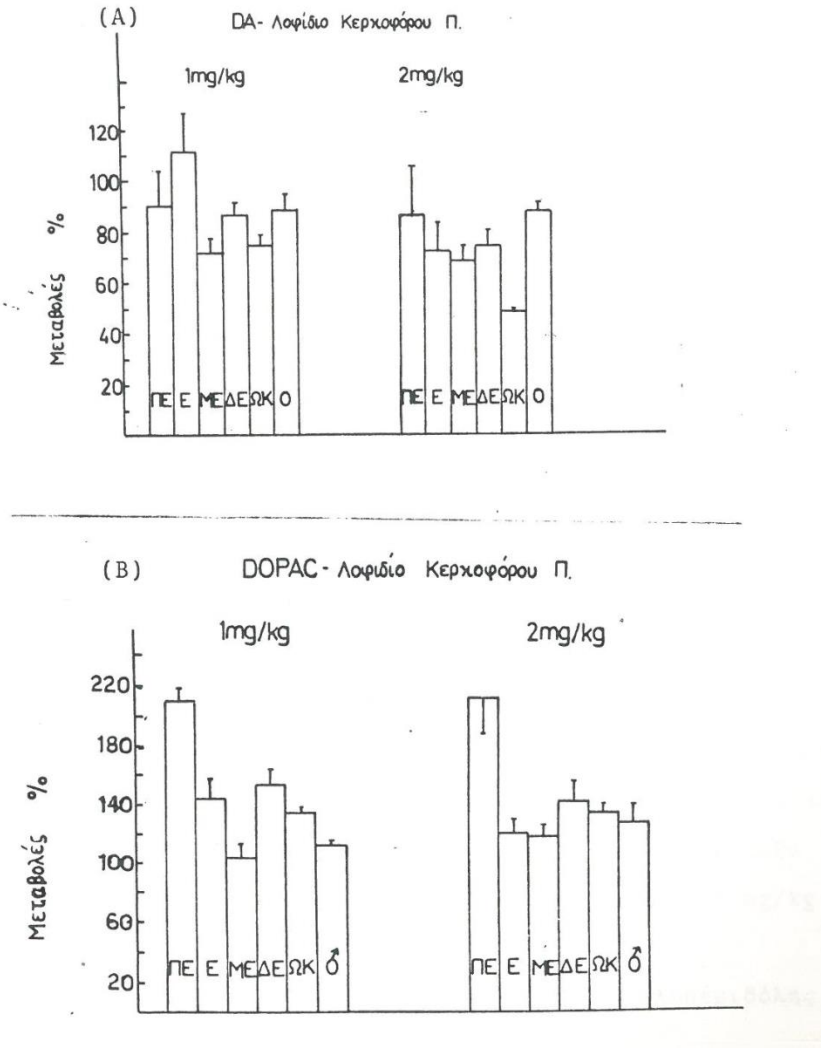
ΠΙΝΑΚΑΣ VI

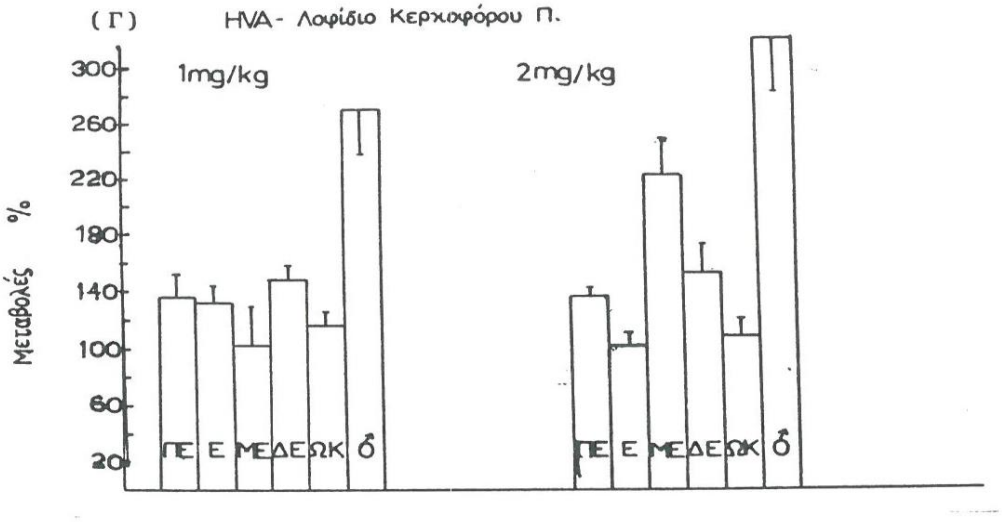
ΟΜΑΔΕΣ	DA	DOPAC	HVA
ΠΕ	6.2 ±1.4	2.89±0.7	2.06±0.29
Ε	5.46±0.74	4.9 ±0.35	2.59±0.19
ΜΕ	6.3 ±0.8	5.17±0.44	1.29±0.12
ΔΕ	6.47±0.77	4.4 ±0.4	2.16±0.45
ΩΚ	6.8 ±0.47	4.5 ±0.43	2.98±0.17
ΑΡΣ.	4.93±0.28	5.21±0.19	0.52±0.08

Τιμές DA, DOPAC και HVA (μg/gr ιστού) του λοφιδίου του κερκοφόρου πυρήνα στις διάφορες φάσεις θηλυκών επιμύων, σε ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά πειραματόζωα.

Στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι ως προς DAκαι DOPACδεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες [F(5,20)=1,29]και[F(5,32)=0,66] αντίστοιχα. Παρά ταύτα θα πρέπει να σημειώσουμε ότι τα μικρότερα ποσά DOPAC παρατηρούνται στον ΠΕ. Το γεγονός αυτό συνδυαζόμενο με τα επίπεδα DAsδείχνει ότι η ανακύκληση του νευρομεταβιβαστή στην περιοχή αυτή κατά τον ΠΕ ακολουθεί χαμηλότερο ρυθμό από ότι στις άλλες φάσεις του κύκλου. Ως προς HVA υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων γενικά [F(5,25)=8,45,p<0,01]και μεταξύ φάσεων κύκλου [F(3,17)=2,48,p<0,05]και μεταξύ φάσεων κύκλου [F(3,17)=2,84,p<0,05]. Οι διαφορές αυτές αφορούν κυρίως την φάση του ΜΕ όπου το HVAείναι σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου, στα ωοθηκεκτομηθέντα όπου οι τιμές είναι σε ψηλότερα επίπεδα από ότι στα άθικτα θηλυκά και στα αρσενικά όπου οι

τιμές είναι πού χαμηλότερες τόσο από τα ωοθηκεκτομηθέντα όσο και από τα άθικτα.





Εικόνα 9. Μεταβολές επιπέδων DAS(A), DOPAC (B) και HVA (Γ) σε θηλυκά (φάσεις του κύκλου), ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά, 3 hrs. μετά από χορήγηση 1 mg/kg και 4 hrs. μετά από χορήγηση 2 mg/kg αλοπεριδόλης.

Στην Εικόνα (9) απεικονίζονται οι επί τις εκατό μεταβολές (σε σχέση με μάρτυρες) που επέρχονται στα επίπεδα DAs (A), DOPAC (B) και HVA(Γ) στο λοφίδιο του κερκοφόρου μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης 1mg/kg και 2mg/kg.

Μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης παρατηρείται ελαφριά μέχρι μέτρια πτώση των επιπέδων Dastου λοφιδίου του κερκοφόρου στις διάφορες ομάδες πειραματόζωων που μελετήσαμε. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [F(5,28)=1,85] και [F(5,28)=2,60]για το 1mg/kg και 2mg/kgαλοπεριδόλης αντίστοιχα.

Παρατηρείται (Εικόνα 9 Β) ότι η χορήγηση αλοπεριδόλης προκαλεί αύξηση ή τάση γι αύξηση των επιπέδων DOPACστο λοφίδιο του κερκοφόρου. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα έντονη στον ΠΕ όπου και ξεπερνάει τα 200%.

Στην αύξηση αυτή που προκαλείται στον ΠΕ οφείλεται και η σημαντική διαφορά που δίνει η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων[F(3,22)=23.5,p<0,01]και [F(5,28)=15.11, p<0,01]και [F(3,25)=8.04,p<0,01]για το 1mg/kg και 2mg/kg αλοπεριδόλης αντίστοιχα.

Διαφορές παρατηρούνται και ως προς τα επίπεδα HVA μεταξύ των διαφόρων ομάδων γενικά [F(5,28)=8.05,p<0,01]και[F(5,28)=15.11,p<0,01]για το 1mg/kg και 2mg/kg αλοπεριδόλης αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές οφείλονται για μεν την δόση του 1mg/kg στο ότι εξησημασμένη αύξηση του HVA παρατηρείται μόνο στα αρσενικά. Για την δόση αυτή διαφορές δεν παρατηρούνται στις διάφορες φάσεις του κύκλου. Για την δόση 2mg/kg [f(3,18)=0,56] τα αρσενικά και πάλι παρουσιάζουν εξεσημασμένη αύξηση. Στην δόση όμως αυτή παρατηρούνται διαφορές και μεταξύ των φάσεων του κύκλου [F(3,16)=6,67, P<0,05] που οφείλονται στο ότι στον ΜΕ παρατηρείται εξεσημασμένη αύξηση.

1.2 Ραβδωτό

Στον Πίνακα VIIαναγράφονται οι τιμές των επιπέδων Das ΚΑΙ DOPACκαι HVAστο ραβδωτό στο οποίο βρίσκονται οι απολήξεις ντοπαμινεργικών νευρώνων που ξεκινούν από την μέλαινα ουσία.

Παρατηρούμε ότι ως προς τα επίπεδα Dasυπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες [F(5,25)=3.90, p<0,05].

ΠΙΝΑΚΑΣ VII

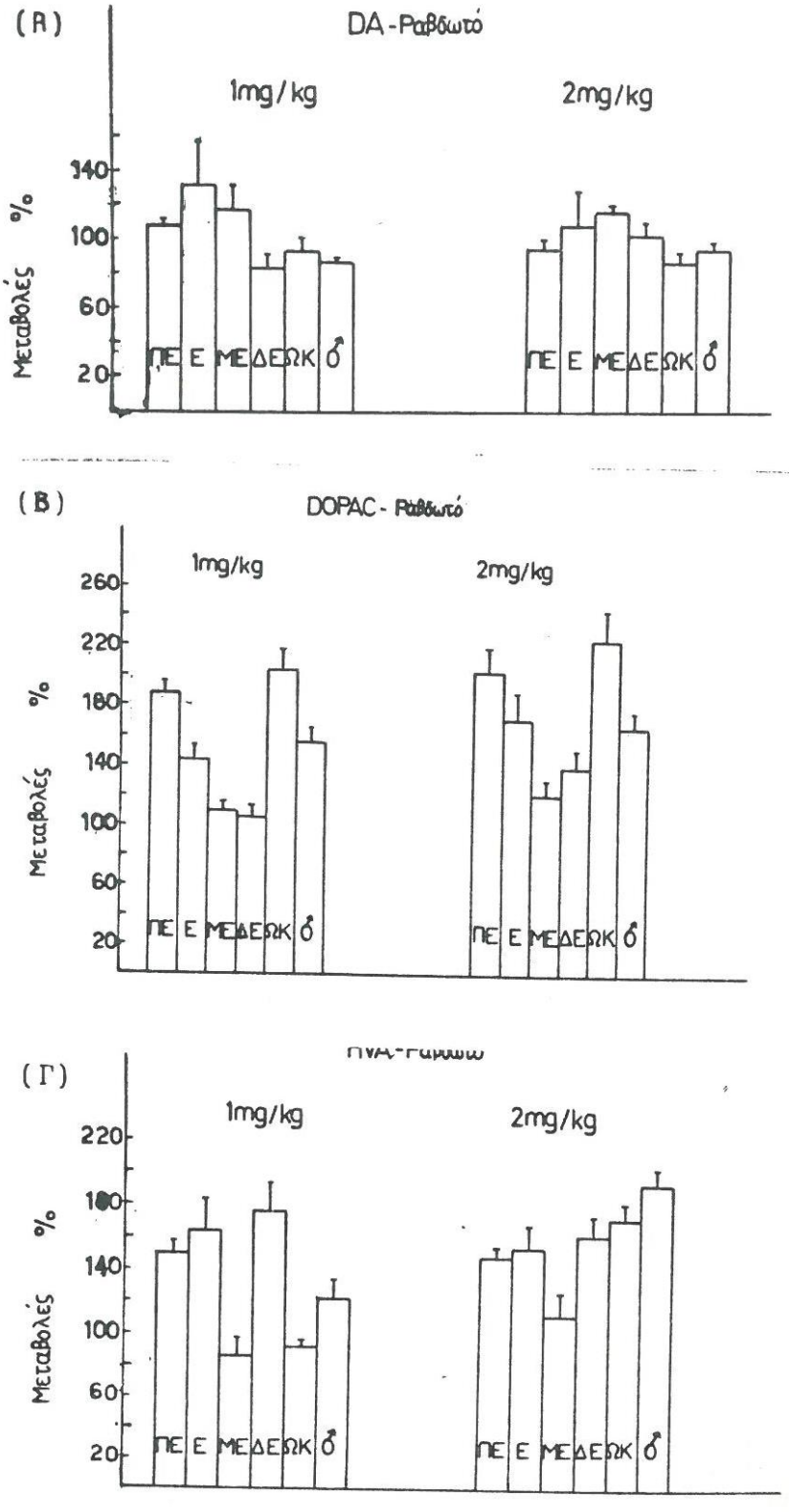
ΟΜΑΔΕΣ	DA	DOPAC	HVA
ΠΕ	7.2 ±0.76	3.6 ±0.5	2.57±0.18
Ε	7.70±0.72	5.08±0.45	2.28±0.31
ΜΕ	7.80±0.76	6.2 ±0.5	3.1 ±0.48
ΔΕ	7.66±0.61	5.53±1.39	2.39±0.28
ΩΚ	10.04±0.2	3.5 ±0.19	2.45±0.19
ΑΡΣ	10.25±0.70	4.67±0.34	1.71±0.22

Τιμές DA, DOPAC και HVA (μg/kg ιστού) του ραβδωτού στις διάφορες φάσεις θηλυκών επιμύων, σε ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά πειραματόζωα.

Ψηλότερες τιμές DAsπαρατηρούνται στα αρσενικά και ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις φάσεις του κύκλου. Αλλά στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα στα αρσενικά και ωοθηκεκτομηθέντα και φάσεις του κύκλου (p<0,01).

Ως προς DOPACπαρατηρούμε ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες [F(5.21)=3.86, p<0,05]. Χαμηλότερες τιμές DOPAC παρατηρούνται στα ωοθηκεκτομηθέντα και στο ΠΕ και ψηλότερα στον ΜΕ, ΔΕ και Ε και αρσενικά. Ο ΠΕ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις άλλες φάσεις του κύκλου (p<0,05).

Ως προς τα επίπεδα του HVA δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [F(5,26)=2.24]. ατομικές συγκρίσεις δείχνουν ότι τα αρσενικά έχουν χαμηλότερες τιμές από ότι άλλες ομάδες (p 0,05) και ανάμεσα σε άθικτα θηλυκά, ο ΠΕ παρουσιάζει ψηλότερες τιμές.



Εικόνα 10. Μεταβολές επιπέδων DAs (A), DOPAC (B) και HVA (Γ), σε θηλυκά (φάσεις του κύκλου), ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά, 3 hrs. μετά από χορήγηση 1 mg/kg και 4 hrs. από χορήγηση 2 mg/kg αλοπεριδόλης.

Στην Εικόνα (10) απεικονίζονται οι επί τοις εκατό μεταβολές (σε σχέση με μάρτυρες) των επιπέδων Das (Α), DOPAC (Β) και HVA(Γ) στην ίδια περιοχή του ραβδωτού μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης 1mg/kg και 2mg/kg

Μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης δεν παρατηρούμε στα επίπεδα Dasστατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες [F(5,25)=2.76]και [F(5.29)=2.44]για το 1mg/kg και 2mg/kg αλοπεριδόλης αντίστοιχα. Η χορήγηση αλοπεριδόλης δεν μεταβάλει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα επίπεδα DAs(σε σχέση με τιμές controloι επί τοις εκατό αλλαγές δεν υπερβαίνουν το 20%±5).

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στα επίπεδα DOPAC μεταξύ των διαφόρων ομάδων μετά την χορήγηση αλοπεριδόλης [F(5,300=17.82, P<0,01]και [F(5,33)=7.81, p<0,01]1mg/kg και 2mg/kg αλοπεριδόλης αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στην αύξηση των επιπέδων του DOPAC κυρίως στις φάσεις του ΠΕ και Ε στα ΩΚ και αρσενικά και στις δύο δόσεις. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα έντονη στα ωοθηκεκτομηθέντα και στον ΠΕ που αγγίζει και ξεπέρνα το 200%.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στα επίπεδα DOPACκαι μεταξύ των διαφόρων φάσεων του κύκλου [F(3,19)=24.3, p<0,01] και [F(5,28)=5.55, p<0,01] 1mg/kg και 2mg/kg αλοπεριδόλης αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές για μεν την δόση 1mg/kgαλοπεριδόλης οφείλονται στο ότι ο ΠΕ, Ε και ΔΕ εμφανίζουν αύξηση ενώ μεταβολές δεν παρατηρούνται στον ΜΕ, ΩΚ και αρσενικά. Μετά την χορήγηση 2mg/kg αλοπεριδόλης τα επιπεδαHVAπαραμένουν αμετάβλητα στον ΜΕ, αλλά στα ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά ακολουθούν την αύξηση HVAτων άλλων ομάδων την οποία και υπερβαίνουν. Μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης (1mg/kg) παρατηρήθηκε στα επίπεδα HVA στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των φάσεων του κύκλου [F(3,19)=7.03, p<0,01].

2. <u>Επίδραση Απομορφίνης και Αλοπεριδόλης στα Επίπεδα Οιστραδιόλης στις Διάφορες Φάσεις του Κύκλου</u>

Στον Πίνακα VIII αναγράφονται τα επίπεδα οιστραδιόλης στις διάφορες φάσεις του κύκλου και οι επί τοις εκατό μεταβολές που επέρχονται μετά από χορήγηση διαφόρων δόσεων απομορφίνης και αλοπεριδόλης.

Όμως είναι γνωστό και όπως ήδη αναφέρθηκε στην αρχή των αποτελεσμάτων τα επίπεδα της οιστραδιόλης (Α) διαφέρουν στις διάφορες φάσεις του κύκλου [$F(3,25)=2.7$, $p<0,05$].

Μετά την χορήγηση απομορφίνης (Β) τα επίπεδα οιστραδιόλης μεταβάλλονται ποικιλοτρόπως, όσο και ανάλογα με την δόση της απομορφίνης. Μικρές δόσεις απομορφίνης (25μg/kg) που θεωρείται ότι διεγείρουν προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς επιφέρουν αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης. Η ένταση όμως της αύξησης διαφέρει στις διάφορες φάσεις του κύκλου [$F(3,28)=6.92$, $p<0,01$].

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι η ένταση της αύξησης είναι αντίστροφα ανάλογη προς την οιστρογονική δραστηριότητα, δηλαδή, η μικρότερη αύξηση παρατηρείται στον ΠΕ όπου τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι ψηλότερα, ακολουθεί ο ΔΕ και ΜΕ και η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στον Ε όπως ως γνωστόν τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλότερα.

Μεγαλύτερες δόσεις απομορφίνης (250 και 750μg/kg) επιφέρουν αυξήσεις στατιστικά σημαντικές στον Ε και για τις δύο δόσεις $p<0,05$ και $p<0,05$ για τα 250μg/kg και 750μg/kg αντίστοιχα. Στον ΜΕ στις δόσεις των 250μg/kg($p<0,01$), στον ΔΕ δεν επιφέρουν μεταβολές ενώ αντίθετα στον ΠΕ επιφέρουν στατιστικά σημαντική ελάττωση στα 750μg/kg($p<0,01$).

Μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης, η οποία αναστέλλει τους DA-εργικούς υποδοχείς όλως περιέργως επιφέρει τις αυτές μεταβολές όπως και DA-εργική διέγερση με απομορφίνη. Έτσι παρατηρούμε στατιστικά σημαντική αύξηση στον Ε ($p<0,05$) για τα 2mg/kg αλοπεριδόλης, ελαφρά αύξηση στον ΜΕ, αμελητέες διαφορές στον ΔΕ και ελάττωση στον ΠΕ.

Η εξήγηση των αποτελεσμάτων αυτών είναι δύσκολη αλλά θα μπορούσαμε να προβούμε σε υποθέσεις για δύο διαφορετικούς μηχανισμούς.

Κατά αρχάς είναι πιθανόν η αντίστροφη σχέση αύξησης επιπέδων οιστραδιόλης και οιστρογονικής δραστηριότητας να οφείλεται στο ότι ο οργανισμός σε μεγάλη οιστρογονική δραστηριότητα (ΠΕ) δεν έχει

δυνατότητες περαιτέρω αυξήσεων, αντίθετα σε φάσεις χαμηλότερων οιστρογονικών δραστηριοτήτων (Ε) τα περιθώρια είναι αυξημένα.

Θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι το φυματοχωανικό DA-εργικό σύστημα από το οποίο πιθανόν να εξαρτάται η έκκριση γοναδοτροφίνων και κατά επέκταση οιστραδιόλης δεν έχει προσυναπτικούς υποδοχείς. Έτσι ώστε η χορήγηση μικρών δόσεων απομορφίνης (25γ) που δρουν προσυναπτικά να διεγείρει μετασυναπτικούς υποδοχείς και η διέγερση αυτή να επιφέρει την αύξηση της οιστραδιόλης.

Η διέγερση αυτή πιθανόν να είναι κριτική, έτσι ώστε όταν η διέγερση περάσει το κριτικό αυτό σημείο (μεγαλύτερη διέγερση με 250-750μg/kg) τα αποτελέσματα να βαίνουν προς αντιστροφή. Στην πιθανότητα αυτή συνηγορούν και τα αποτελέσματα αλοπεριδόλης, η οποία ως γνωστόν αναστέλλει τους DA-εργικούς υποδοχείς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπόθεση της αλληλεπίδρασης οιστρογόνων-ντοπαμίνης που γεννήθηκε από κλινικούς παρατηρητές (Bedard et al., 1977, DoulonandStenson, 1976, KaneandSmith, 1982, Nausiedaetal., 1979, Villeneuve et al., 1980), έχει τεκμηριωθεί από την πειραματική έρευνα με την βοήθεια νευροφαρμακολογικής προσέγγισης (ανασκ.:Mc Ewen and Parsons, 1982, Bedard et al., 1984, Di Paolo et al., 1984).

Στην έρευνα αυτή η μελέτη μεταβολών συμπεριφερικών, βιοχημικών και ενδοκρινικών παραμέτρων – πιθανόν DA-εργικού υποστρώματος – γίνεται μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών ή και ανταγωνιστών σε ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα που έχουν υποστεί αγωγή με οιστρογόνα άλλοτε άλλης δοσολογίας και χρονικής διάρκειας (Βλέπε αναφορά στο γενικό μέρος). Παρά την σημαντική προσφορά, η εκτεταμένη αύτη έρευνα περιορίζει την μελέτη της στην επίδραση των εξωγενώς χορηγουμένων οιστρογόνων στην ντοπαμινεργική λειτουργία. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες η χορήγηση οιστρογόνων δεν προσεγγίζει φυσιολογικέ συνθήκες αφού η δοσολογία τους υπερβαίνει τα 10μg/kg την ημέρα, θέτοντας έτσι σοβαρούς προβληματισμούς στην σημαντικότητα των αποτελεσμάτων αυτών.

Υπάρχουν εξ άλλου κλινικές παρατηρήσεις που δίνουν ερέθισμα για την διαμόρφωση της άποψης ότι οι διακυμάνσεις των επιπέδων των γοναδικών ορμονών, ιδιαίτερα της οιστραδιόλης, κατά την διάρκεια του κύκλου, επιφέρουν μεταβολές στην δραστηριότητα εγκεφαλικών DA-εργικών συστημάτων. Οι παρατηρήσεις αυτές αφορούν είτε στην διαφορετική θεραπευτική ανταπόκριση, κατά την διάρκεια του κύκλου, σε φάρμακα που επηρεάζουν την ντοπαμινεργική λειτουργία (Stevens 1973), είτε σε διακυμάνσεις, κατά την διάρκεια του κύκλου, της έντασης συγκινησιακών και συμπεριφερικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με ντοπαμινεργική λειτουργία και που όχι σπάνια αποτελούν συμπτωματολογία ψυχιατρικών παθήσεων συνδεδεμένων με ντοπαμινεργική δυσλειτουργία (Dalton, 196, 1971). Μέσα σε αυτό το πλαίσιο εμπίπτει π.χ. η συμπτωματολογία του προεμμηνορυσιακού συνδρόμου ή η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε γυναίκες νεαρής ηλικίας σε σχέση με άνδρες.

Πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματα της έρευνας μας παρέχουν ενδείξεις που θα μπορούσαν αν αποτελέσουν πειραματικό έρεισμα για την ενίσχυση μιας τέτοιας άποψης.

Α) Συμπεριφερικοί Δείκτες

Οι συμπεριφερικοί δείκτες που μελετήθηκαν επελέγησαν με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε ένας παό αυτούς να αντικατοπτρίζει την δραστηριότητα μεμονωμένων εγκεφαλικών ντοπαμινεργικών συστημάτων.

Είναι γνωστό ότι η μετά ντοπαμινεργική διέγερση (χορήγηση απομορφίνης) εκδηλούμενη υπερκινητικότητα και ανασηκώσεις έχει αποδοθεί σε ντοπαμινεργική διέγερση του μεσομεταιχμιακού, ενώ η στερεοτυπία και η συμπεριφορά αυτοπεριποιήσεων σε διέγερση του μελαινοραβδωτού (για ανασκόπηση βλ. Beninger 1983, Hason 1984). Φαίνεται ότι ντοπαμινεργική διέγερση του μεσοφλοιώδους εξασκεί ανασταλτική δράση στα προαναφερθέντα υποφλοιώδη ντοπαμινεργικά συστήματα (Pycocketal., 1980, Scattonetal., 1982). Εξ άλλου η μ ε απομορφίνη προκαλούμενη υποθερμία αποδίδεται σε ντοπαμινεργικό μηχανισμό εντοπιζόμενο στην προοπτική-προσθιωποθαλαμική περιοχή (Barnett et al., 1972, Coxetal., 1981).

Η με αλοπεριδόλη προκαλούμενη καταληψία που οφείλεται σε ντοπαμινεργική αναστολή δεν σχετίζεται μεμονωμένα με κάποιο ντοπαμινεργικό σύστημα αλλά περισσότερο με αλληλεπιδράσεις DA-Ach-GABAοι οποίες πυροδοτούν μηχανισμούς εξελισσόμενους πέρα από το μετασυναπτικό ντοπαμινεργικό υποδοχέα έχοντας σαν πιθανό νευρωνικό υπόστρωμα τα κυκλώματα βασικών γαγγλίων-θαλάμου/μεσοεκγεφαλικών περιοχών-φλοιού/νωτιαίου μυελού. (γιαανασκόπησηScheel-Kruger, 1983 καιZis et al., 1982, Avdelidis and Spyraki, 1985). Τα αποτελέσματα μας που προκύπτουν από την μελέτη των συμπεριφεριών ανοικτού πεδίου και της στερεοτυπίαςδείχνουν ότι η δραστηριότητα του μεσομεταιχμιακού και όχι του μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος φαίνεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του οιστρικού κύκλου, αφού η απομορφίνη προκαλούμενη υπερκινητικότητα και όχι η στερεοτυπία παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στις διάφορες φάσεις του κύκλου. Η έλλειψη διαφορών στην με απομορφίνη προκαλούμενη στερεοτυπία κατά την

διάρκεια του οιστρικού κύκλου επιβεβαιώνει ευρήματα άλλων ερευνητών (Hruskaetal., 1982).

Οι διαφορές αυτές στην υπερικινητικότητα, βάσει των αποτελεσμάτων μας φαίνεται να αφορούν μετασυναπτικές διεργασίες αφού εκδηλώνονται με χορήγηση δόσεων απομορφίνης που διεγείρουν μετασυναπτικούς υποδοχείς και δεν παρουσιάζονται μετά από προσυναπτική ντοπαμινεργική διέγερση με χαμηλές δόσεις απομορφίνης.

Συγκεκριμένα παρατηρήσαμε ότι η με απομορφίνη προκαλούμενη υπερκινητικότητα είναι ελαττωμένη στον ΠΕ όπου τα επίπεδα της οιστραδιόλης του πλάσματος θα πρέπει να είναι ψηλά και είναι αυξημένη στον οίστρο και στις άλλες φάσεις του κύκλου όπου τα επίπεδα οιστρογόνων πλάσματος ελαττώνονται. Από αυτή την άποψη τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η απελευθερούμενη κατά τον οιστρικό κύκλο καταστέλλει συμπεριφορές με ντοπαμινεργικό υπόστρωμα. (βλέπε Εισαγωγή). Η καταστολή συμπεριφορών με ντοπαμινεργικό υπόστρωμα στην φάση του πρόοιστρου ή η αυξημένη εκδήλωση τους στην φάση του οίστρου έχει παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές (Becker et al., 1982, Robinson et al., 1982, JoyceandvanHartesveldt, 1984). Υπάρχουν όμως αναφορές σύμφωνα με τις οποίες άλλες συμπεριφορές σχετιζόμενες προς ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς είναι ενισχυμένες στον ΠΕ (Steineretal., 1980, 1981).

Θα ήταν ίσως επιπόλαιο να αποδώσουμε την καταστολή της δράσης της απομορφίνης στην κινητικότητα την ημέρα του ΠΕ απλά και μόνο στην αυξημένη οιστραδιόλη (βλέπε και αποτελέσματα ενδοκρινικών δεικτών). Κατά την διάρκεια του κύκλου είναι γνωστό ότι παρατηρούνται διακυμάνσεις στην έκκριση και άλλων παραγόντων και ορμονών (Butsheretal., 1974, Smithetal., 1975). Η προγεστερόνη π.χ. αυξάνει αμέσως μετά τα οιστρογόνα και πιθανόν οι κατά την διάρκεια του κύκλου παρατηρούμενες μεταβολές σε συμπεριφορές που εξαρτώνται από την ντοπαμίνη να σχετίζονται και με τα επίπεδα προγεστερόνης.

Προς μια τέτοια υπόθεση θα μπορούσαν να συνηγορήσουν και τα αποτελέσματα μας που προκύπτουν από τα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα.

Στην ομάδα αυτή που τα επίπεδα οιστραδιολης και προγεστερόνης στο πλάσμα θεωρητικά είναι σε επίπεδα μηδέν η δράση της απομορφίνης για εκδήλωση υπερκινητικότητας είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε σχέση με ολες τις φάσεις του κύκλου, πράγμα που σημαίνει ότι η άρση των δύο ορμονικών δράσεων πιθανόν συνεπάγεται «απελευθέρωση» ή «αποαναστολή» κάποιου ντοπαμινεργικού συστήματος. Η αποαναστολή αυτή πιθανόν να είναι πρωτογενής στην έλλειψη γοναδικών ορμονών ή δευτερογενής, οφειλόμενη σε αύξηση των επιπέδων γοναδοτροφινών και προλακτίνης της υπόφυσης που συμβαίνει μετ από την άρση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης που εξασκούν οι γοναδικές ορμόνες στην υπόφυση.

Αν όμως η υπόθεση αυτή ήταν αναμφισβήτητα σωστή και οι γοναδικές ορμόνες ο απόλυτος παράγων από τον οποίο εξαρτώνται οι διακυμάνσεις της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας κατά τον οιστρικό κύκλο, θα έπρεπε εύλογα να παρατηρούσαμε διαφορές και σε συμπεριφορές εκδηλούμενες μετά από φαρμακευτική αναστολή ντοπαμινεργικών λειτουργιών. Παρατηρήσαμε όμως ότι η μετά χορήγηση αλοπεριδόλης εγκαθισταμένη καταληψία είναι μεν περισσότερο έντονηστα θηλυκά από ότι στα αρσενικά πειραματόζωα, αλλά δεν διαφέρει ούτε μεταξύ άθικτων και ωοθηκεκτομηθέντων θηλυκών ούτε μεταξύ των διαφόρων φάσεων του κύκλου. Έτσι έστω και αν παραδεχθούμε ότι η έλλειψη διαφορών στην στερεοτυπία και καταληψία κατά την διάρκεια του κύκλου οφείλεται στο ότι η δραστηριότητα κάποιων εγκεφαλικών συστημάτων που εκφράζεται με τις συμπεριφορές αυτές δεν επηρεάζεται από την φάση του κύκλου θα πρέπει παράλληλα αν είμαστε επιφυλακτικοί στο να θεωρήσουμε περιφερικούς ορμονικούς παράγοντες σαν μόνα ρυθμιστικά ή εκκλυτικά ερεθίσματα αλλαγής νευρομεταβιβαστικής λειτουργίας σε οποιοδήποτε επίπεδο της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Μια άλλη δράση της απομορφίνης που φαίνεται αν επηρεάζεται από τον κύκλο είναι η υποθερμία. Και σε αυτήν την περίπτωση η διαφορά αφορά την φάση του προοίστρου, σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου. Αντίθετα όμως από ότι συμβαίνει με την υπερκινητικότητα η υποθερμία που προκαλεί η απομορφίνη είναι ενισχυμένη στον πρόοιστρο. Μία τέτοια παρατήρηση οδηγεί στην υπόθεση ότι η αύξηση των οιστρογόνων ενισχύει την ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην προοπτική περιοχή του

υποθαλάμου που θεωρείται υπεύθυνη για την υποθερμική δράση της απομορφίνης (e tal., 1972, CoxandLee, 1977, Linetal., 1979, CoxandLee, 1979, Coxetal., 1981). Η άποψη αυτή ενισχύεται και από την παρατήρηση ότι τόσο στα αρσενικά, όσο και στα ωοθηκεκτομηθέντα η δράση της απομορφίνης είναι μικρότερης έντασης από ότι στα άθικτα θηλυκά (συγκεκριμένα ΠΕ). Και πάλι όμως τίθεται το ερώτημα αν η ενισχυμένη δράση της υποθερμικής δράσης της απομορφίνης στον πρόοιστρο οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης. Υπάρχουν ενδιαφέρουσες συσχετίσεις ανάμεσα σε κατανομή υποδοχέων οιστρογόνων στο Κ.Ν.Σ. (υπάρχουν στην προοπτική-προσθιουποθαλαμική περιοχή) και στις θέσεις εκείνες που ελέγχουν λειτουργίες υπόφυσης ή συμπεριφερικές που εξαρτώνται από στεροειδείς ορμόνες (ανασκ. Pfaff, 1980).

Παρά ταύτα έχει παρατηρηθείi ότι χορήγηση οιστρογόνων δεν μεταβάλει την συγκέντρωση και ρυθμό ανακύκλησης ντοπαμίνης στην προοπτική-προυποθαλαμική περιοχή (Dupontetal., 1981, Manskyetal., 1982), τον τύπο ανταπόκρισης των νευρώνων της περιοχής σε ντοπαμινεργική διέγερση (WhiteheadandRuf, 1974), και την υποθερμική δράση της απομορφίνης σε ωοθηκεκτομηθέντες επίμυες (PittmanandFibiger, 1983). Η εξωγενής όμως χορήγηση οιστρογόνων δεν είναι συγκρίσιμη κατάσταση με τα φυσιολογικά ανερχόμενα επίπεδα οιστρογόνων.

Οι παραπάνω αναφορές δεν συμπορεύονται με τις παρατηρήσεις μας. Στις μελέτες αυτές π.χ. δεν αναφέρεται πια ήταν χρονικά ως προς την χορήγηση οιστρογόνων, η ανταπόκριση της υπόφυσης, ενώ γνωρίζουμε ότι κατά την διάρκεια του κύκλου έχουμε εκκριτικές αιχμές γοναδοτριφινών και προλακτίνης. Αρκετοί ερευνητές άλλωστε παρέχουν ενδείξεις ότι η επίδραση των οιστρογόνων στην ντοπαμινεργική λειτουργία εξαρτάται από την παρουσία υπόφυσης, υποθέτοντας ότι οι ενέργειες τους εξασκούνται μέσω προλακτίνηςήάλλωνορμονών (Hruskaetal., 1980, Euvrardetal.,(1980, Arnauld et al., 1981).(Arnauld, E., et al,1973). Δυστυχώς η μελέτη μας δεν μπορούσε να επεκταθεί σε υποφυσεκτομηθέντα θηλυκά, αφού ο χειρισμός αυτός θα είχε ουσιαστικές επιπτώσεις στο βασικά μελετώμενο βιολογικό υπόστρωμα: τον οιστρικό κύκλο.

Β) Βιοχημικοί Δείκτες

Με σκοπό να προσεγγίσουμε περισσότερο τις πιθανές διακυμάνσεις ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης στην διάρκεια του οιστρικού κύκλου προσδιορίσαμε επίπεδα ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της (DOPAC, HVA), στις φάσεις του κύκλου. Επιλέξαμε σαν περιοχές προσδιορισμού τον προμετωπιαίο φλοιό, το λοφίδιο του κερκοφόρου (συμπεριλαμβανομένων των οσφρητικών φυμάτων) και το ραβδωτό που αποτελούν περιοχές νευρωνικών απολήξεων του μεσοφλοιώδους, μεσομεταιχμιακού και μελαινοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος αντίστοιχα.

Επειδή έχει προταθεί η άποψη ότι η δράση των οιστρογόνων στα ντοπαμινεργικά συστήματα μιμείται ή ενισχύει αυτή των νευροληπτικών (Bedard et al., 1984, Gordon and Perry, 1983, Johnson and Stevens 1983, Hruska and Silbergeld, 1980, Di Paolo et al., 1984, Perry et al., 1981), προεκτείναμε την βιοχημική μας μελέτη και μετά χορήγηση αλοπεριδόλης στις διάφορες φάσεις του κύκλου.

Παρατηρήσαμε ότι οι συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στις περιοχές που μελετήσαμε δεν παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του κύκλου, αλλά διαφέρουν από τα επίπεδα των αρσενικών ωοθηκεκτομηθέντων θηλυκών. Οι Crowleyκαι συνεργάτες (1978) επίσης δεν παρατηρούν διακυμάνσεις στα επίπεδα ντοπαμίνης στον φλοιό και λοφίδιο του κερκοφόρου, αλλά διαπιστώνουν υψηλότερα επίπεδα Dasστο ραβδωτό κατά τον πρόοιστρο σε σχέση με τι άλλες φάσεις του κύκλου. Οι ίδιοι ερευνητές υιοθετώντας την υπόθεση ότι χαμηλά και ψηλά επίπεδα νευρομεταβιβαστού αντικατοπτρίζουν αυξημένο και ελαττωμένο ρυθμό ανακύκλησης αντίστοιχα, προτείνουν ότι ο πρόοιστρος χαρακτηρίζεται από χαμηλότερο ρυθμό ανακύκλησης σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου.

Ο χαμηλός ρυθμός ανακύκλησης DA ραβδωτού στον πρόοιστρο είναι εμφανής στα πειράματα μας αφού κατά την φάση αυτή τα επίπεδα DOPAC στο ραβδωτό είναι χαμηλότερα. (Υπενθυμίζουμε ότι ο λόγος DOPAC/DAη HVAαντικατοπτρίζει ρυθμό ανακύκλησης (Lavielleetaal., 1979).Ο χαμηλός ρυθμός ανακύκλησης DA ραβδωτού κατά τον πρόοιστρο έχει παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές (JoriandCeccheli, 1973, Jorietal., 1976), οι οποίοι

σε αντίθεση με τους Crowleyκαι συν (1978) προσδιορίζουν και επίπεδα μεταβολιτών.

Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις μας ο χαμηλό ρυθμός ανακύκλησης της DAs εκτός του μελαινοραβδωτού αφορά και το μεσομεταιχμιακό DA-εργικό σύστημα. Εάν δεχθούμε την άποψη ότι ο ρυθμός ανακύκλησης νευροματαβιβαστού αντικατοπτρίζει την λειτουργική δραστηριότητα του αντίστοιχου νευρωνικού συστήματος, τότε τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι κατά τον πρόοιστρο, όπου τα επίπεδα οιστρογόνων είναι αυξημένα, τόσο το μελαινοραβδωτό, όσο και το μεσομεταιχμιακό DA-εργικό σύστημα λειτουργούν σε χαμηλότερα επίπεδα από ότι στις άλλες φάσεις του κύκλου. Με όλες τις επιφυλάξεις που αναφέρθηκαν στην συζήτηση των συμπεριφερικών δεικτών και η βιοχημική αυτή παρατήρηση τείνει να υποστηρίξει την υπόθεση περί ανασταλτικής δράσης των οιστρογόνων σε ορισμένα ντοπαμινεργικά συστήματα.

Μετά την χορήγηση αλοπεριδόλης, η οποία ως γνωστόν αυξάνει τον ρυθμό ανακύκλησης DAs στα διάφορα ντοπαμινεργικά συστήματα (βλέπε Σπυράκη, 1985), παρά την ποικιλία των μεταβολών, σημαντικών η μη, στα επίπεδα ντοπαμίνης και των μεταβολικών της που παρατηρήσαμε ένα είναι το σταθερό εύρημα: η αυξημένη ανακύκληση στον πρόοιστρο σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου. Η αυξημένη αυτή ανακύκληση στον πρόοιστρο που συμπεραίνεται είτε από χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης ή από αυξημένα επίπεδα μεταβολιτών, είναι ιδιαίτερα εξεσημασμένη στο μεσομεταιχμιακό, σημαντική στο μελαινοραβδωτό και μέτρια στο μεσοφλοιώδες DA-εργικό σύστημα. Έτσι παρατηρούμε ότι η φάση του πρόοιστρου με τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων ενεργεί προς την ίδια κατεύθυνση με τα νευροληπτικά, επαυξάνοντας την δράση τους στις μεταβολές της ανακύκλησης DAsκατά τον πρόοιστρο είναι περισσότερο εξεσημασμένη στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Εκλεκτικά αυξημένος μεταβολισμός DAs στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα έχει παρατηρηθεί και μετά την χορήγηση συνθετικών οιστρογόνων (AldersonandBaum, 1981). (Alderson, S.M. and Baum, M.J. (1981). Ενδιαφέρον είναι ότι μετά χορήγηση αλοπεριδόλης ή ανακύκληση DAsδεν αφορά μόνο την φάση του πρόοιστρου αλλά εντελώς περίεργα και την φάση του οίστρου και αυτά ακόμα τα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα. Παρά τις προσπάθειες μας δεν

μπορέσαμε να εντοπίσουμε στην βιβλιογραφία μελέτες σχετικές με ανακύκληση DAs σε εγκεφαλικές περιοχές μετά χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου. Η μελέτη μας διατηρεί την πρωτοπορία ως προς αυτό το σκέλος, αλλά ανεπαρκούμε στην επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μας. Παρά τις επιφυλάξεις μας όμως νιώθουμε ότι μπορούμε να εκφράσουμε ορισμένους συσχετισμούς ανάμεσα σε αποτελέσματα συμπεριφερικών και βιοχημικών δεικτών.

Η ελαττωμένη στην υπερκινητικότητα δράση της απομορφίνης στον ΠΕ που αντικατοπτρίζει ελαττωμένη DA-εργική δραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό (GreeseandIversen, 1977), συμβαδίζει με την ενισχυμένη στο ΠΕ δράση της αλοπεριδόλης στο σύστημα αυτό. Ανάλογα ο ανταγωνισμός της δράσης της αλοπεριδόλης στο μεσοφλοιώδες κατά τον Ε συσχετίζεται με αυξημένη υπερκινητικότητα από απομορφίνη στον Ε σε σχέση με τον ΠΕ. Είναι γνωστό ότι αυξημένη μεσοφλοιώδης ντοπαμινεργική δραστηριότητα δρα ανασταλτικά σε εκδήλωση συμπεριφορών με υπόστρωμα το μεσομεταιχμιακό DA-εργικό σύστημα και αντίστροφα (Pycocketal., 1980, Scattonetal., 1982, Tassinetal., 140). Αντίθετα την έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στην ένταση στερεοτυπίας, που αποτελεί συμπεριφορά εξαρτώμενη από το ραβδωτό, και επιπέδων ενδογενών οιστρογόνων παρακολουθεί και η αύξηση ανακύκλησηςDAs στο μελαινοραβδωτό μέσα από χορήγηση αλοπεριδόλης αφού αυτή συμβαίνει στον ΠΕ, Ε και ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα με ψηλά, χαμηλά και μηδενικά επίπεδα οιστρογόνων.

Οι σχετικοί με την λειτουργικότητα του μελαινοραβδωτού αδυνατούν να κατευθύνουν την σκέψη μας για μια απλή ανασταλτική ή διεγερτική δράση των ενδογενών οιστρογόνων σε γεγονότα εξαρτώμενα από την ντοπαμινεργική δραστηριότητα του μελαινοραβδωτού. Μας οδηγούν μάλλον στην άποψη ότι τα οιστρογόνα στο σύστημα αυτό πιθανόν εξασκούν πολύπλοκη ρυθμιστική δράση. Μια τέτοια άποψη επιβεβαιώνεται και από ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι η οιστραδιόλη αυξάνει την πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων τύπου Α (αυτοί που αυξάνουν την δραστηριότητα τους με ενεργοποιά ερεθίσματα) ενώ συγχρόνως αναστέλλει την πυροδότηση των νευρώνων τύπου Β (αυτοί που αναστέλλονται με τα ίδια ερεθίσματα). (ChiodoandCaggiula, 1980).

Γ) Ενδοκρινικοί Δείκτες

Ο προσδιορισμός των επιπέδων οιστραδιόλης στα πειραματόζωα εκείνα στα οποία είχαν μελετηθεί συμπεριφερικοί ή και βιοχημικοί δείκτες με ή χωρίς χορήγηση φαρμάκων είχε τριπλό σκοπό:

1) Να επιβεβαιωθεί στους μάρτυρες (χωρίς φάρμακο) αν πράγματι η φάση του κύκλου που είχε προσδιορισθεί από την χαρακτηριστική εικόνα του κολπικού επιθηλίου ανταποκρινόταν σε «παραδεκτά» επίπεδα οιστραδιόλης πλάσματος και αν οι διακυμάνσεις των επιπέδων αυτών παρακολουθούσαν την αναμενόμενη κυκλικότητα.

2) Να εξακριβωθούν αν η χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών επιφέρει μεταβολές στα επίπεδα της οιστραδιόλης και αν οι μεταβολές στα επίπεδα της οιστραδιόλης και αν οι μεταβολές αυτές διαφέρουν στις διάφορες φάσεις του κύκλου αφού πάντα υπήρχε τάση συσχέτισης μεταβολών συμπεριφοράς ή ρυθμού ανακύκλισης ντοπαμίνης κατά την διάρκεια του κύκλου με τα επίπεδα οιστραδιόλης και

3) Να μελετηθεί (έμμεσα) αν η ανταπόκριση του φυματοχωανικού ντοπαμινεργικού συστήματος στην ντοπαμινεργική διέγερση ή αναστολή διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου. Είναι γνωστό ότι το επίπεδο δραστηριότητας του συστήματος αυτού επηρεάζει σε σειρά την έκκριση υποθαλαμικών παραγόντων-γοναδοτροφινών-γοναδικών ορμονών (Μπατρίνος, 19).

Πράγματι επιβεβαιώσαμε ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης διαφέρουν στις διάφορες φάσεις του κύκλου και η σειρά που ακολουθείται είναι η γενικά παραδεκτή: Ε<ΜΕ<ΔΕ<ΠΕ.

Το γεγονός αυτό μας αφήνει αρκετά περιθώρια να συσχετίζουμε τουλάχιστον στους μάρτυρες μεταβολές συμπεριφερικών και βιοχημικών δεκτών, αν υπάρχουν, κατά τις φάσεις του κύκλου με επίπεδα οιστραδιόλης. Μετά από DA-εργική διέγερση η αναστολή (χορήγηση απομορφίνης, αλοπεριδόλης αντίστοιχα) επέρχονται μεταβολές στα επίπεδα οιστραδιόλης του πλάσματος.

Σύμφωνα με τις απόλυτες τιμές των προσδιορισμών παρατηρούμε ότι σε όλες τις φάσεις του οιστρικού κύκλου με εξαίρεση τον πρόοιστρο επέρχεται αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης πλάσματος. Η επερχόμενη

όμως αύξηση είναι τέτοιας έντασης ώστε να μην διαταράσσεται η σειρά των φάσεων ως προς τα επίπεδα της οιστραδιόλης. Η μόνη διαφορά αφορά την δόση των 250γ απομορφίνης, η οποία επιφέρει τέτοιες μεταβολές, ώστε να αντιστρέφεται η συσχέτιση φάσεων και επιπέδων οιστραδιόλης, αφού προκύπτει η ακόλουθη σειρά: ΠΕ<ΔΕ<ΜΕ<Ε έναντι της φυσιολογικής Ε<ΜΕ<ΔΕ<ΠΕ. Το γεγονός αυτό θέτει προβληματισμό στην αποδοχή της άποψης ότι η αναστολή της υπερκινητικής δράσης της απομορφίνης (διέγερση μεσομεταιχμιακού) στην φάση του πρόοιστρου οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης. Οι προβληματισμοί αναλύθηκαν και στους συμπεριφερικούς δείκτες.

Παρατηρώντας τις επί τοις εκατό μεταβολές που επέρχονται στα επίπεδα οιστραδιόλης παρατηρούμε ότι αυτές συμβαίνουν προς την ίδια κατεύθυνση ανεξάρτητα του αν το πειραματόζωο έχει υποστεί ντοπαμινεργική διέγερση ή αναστολή, και είναι περισσότερο εξεσημασμένες με την επίδραση 25γ απομορφίνης. Η δόση αυτή που διεγείρει προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (Carlsson, 1975) και προκαλεί ντοπαμινεργική αναστολή θα πρέπει να διεγείρει μετασυναπτικούς υποδοχείς στο φυματοχωανικό ντοπαμινεργικό σύστημα αφού το σύστημα αυτό χαρακτηρίζεται από απουσία προσυναπτικών υποδοχέων. Έτσι η δόση των 25γ θα πρέπει να θεωρηθεί ότι διεγείρει το ντοπαμινεργικό σύστημα. Φαίνεται λοιπόν όπως άλλωστε αναφέρθηκε και στα αποτελέσματα, ότι υπάρχει ένα «κριτικό» σημείο μέχρι το οποίο πρέπει να αυξηθεί η ντοπαμινεργική δραστηριότητα για να προκληθεί το μέγιστο της αύξησης των επιπέδων οιστραδιόλης του πλάσματος. Διέγερση πέρα του σημείου αυτού η αναστολή επιφέρει μεταβολές μικρότερης έντασης. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, είναι αποτελέσματα τα οποία υποθέτουν ότι η ντοπαμίνη παίζει ρόλο στην ρύθμιση της έκκρισης γοναδοτροπινών (από τα οποία εξαρτάται η έκκριση οιστραδιόλης (SchneiderandMcLann, 1969, Kamberietal., 1970, KreigandSawyer, 1976) και άλλα τα οποία δείχνουν ότι η χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ανταγωνιστών επιφέρει την ίδια ποιοτική μεταβολή (αναστολή) στην έκκριση LH (Leblancetal., 1975, Husemanetal., 1980, Kapteinetal., 1980, Lachelinetal., 1977, Colluetal., 1975).

Αξιοσημείωτη είναι ότι η διαφορά έντασης στις επί τις εκατό μεταβολές ανάμεσα στις διάφορες φάσεις του κύκλου, ακολουθεί πάντα και σταθερά

την ίδια σειρά για όλες τις δόσεις των ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ανταγωνιστών που δοκιμάσθηκαν. Συγκεκριμένα πάντα ο οίστρος παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση και ακολουθεί ο ΜΕ* στον ΔΕ δεν παρατηρούνται διαφορές και τέλος στον ΠΕ έχουμε αναστολή και όχι αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης του πλάσματος. Είναι απόλυτα εμφανές λοιπόν ότι στην φάση του οίστρου όπου τα οιστρογόνα είναι ελαττωμένα η ανταπόκριση για έκκριση γεναδοτροφινών και στην συνέχεια οιστραδιόλης είναι μεγάλη. Η ανταπόκριση αυτή αρχίζει να μειώνεται όταν μεταπίπτουμε σε φάσεις χαρακτηριζόμενες από αύξηση οιστρογόνων για να ανασταλεί τέλος στην φάση του πρόοιστρου, την φάση με τα ψηλότερα οιστρογόνα.

Το ότι τα οιστρογόνα εξασκούν παλίνδρομη ρύθμιση στην έκκριση γοναδοτροφινών είναι γεγονός δρώντας είτε ανάμεσα στα κύτταρα υπόφυσης, είτε επηρεάζοντας έμμεσα την έκκριση υποθαλαμικών παραγόντων (Kastinetal., 1972, Yenetal., 1974, TaffecandKeye, 1974). Είναι επίσης γνωστό ότι τα αντιοιστρογόνα διεγείρουν την έκκριση του υποθαλαμικού εκκλυτικού παράγοντος γοναδοτρόφου (GnRH) (ανασκ. RolandandBarreca, 1984). Τα αποτελέσματα μας δεν έρχονται σε καμία αντίκρουση με αυτόν τον κανόνα, αφού παρατηρήσαμε ότι η ανταπόκριση του υποθαλαμουποφυσακογοναδικού άξονα στην με απομορφίνη ή

αλοπεριδόλη έκκριση οιστραδιόλης ήταν αντίστροφα ανάλογη με τα επίπεδα οιστραδιόλης πλάσματος. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν μια ανασταλτική δράση των οιστρογόνων στο φυματοχωανικό DA σύστημα ή σε κάποιο επίπεδο στον υποθαλαμουποφυσιακό άξονα (Labrieetal., 1980). Θα πρέπει όμως εδώ να σημειωθεί ότι η προλακτίνη, της οποίας η έκκριση βρίσκεται υπό ντοπαμινεργικό έλεγχο (ShaarandClemens, 1974, WeinerandGanong, 1978) επηρεάζει την έκκριση των γοναδοτροφινών (Thorner, 1977, Porteretal., 1980) και ότι την έκκριση της προλακτίνης πλην του φυματοχωανικού DA-εργικού συστήματος (WeinerandGanong) συμμετέχει και το μεσομεταιχμικό (Lofstrometal., 1976). Σε περίληψη από τα αποτελέσματα μας φάνηκε ότι φυσιολογικές καταστάσεις θηλυκών πειραματόζωων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ψηλά επίπεδα οιστρογόνων δρουν ανασταλτικά στην λειτουργία ντοπαμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου. Σε αντίθεση από μία ποικιλία ερευνητικών εργασιών, οι οποίες με βάση την χορήγηση

οιστρογόνων σε ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν το μελαινοραβδωτό σύστημα, τα αποτελέσματα μας υποθέτουν ότι ο οιστρικός κύκλος επηρεάζει το μεσομεταιχμιακό/μεσοφλοιώδες και φυματοχωανικό DA-εργικό σύστημα. Το κλινικό ενδιαφέρον των παρατηρήσεων αυτών φαίνεται από το ότι τα συστήματα αυτά που ρυθμίζουν το θυμικό και την ενδοκρινική λειτουργία αντίστοιχα είναι διαταραγμένα σε ψυχιατρικές παθήσεις. Η μανιοκατάθλιψη και η ψυχογενής ανορεξία π.χ. είναι παθήσεις που χαρακτηρίζονται από πτώση του θυμικού και ενδοκρινικές διαταραχές (Jachar, 1982, RichardsonandTolis, 1984). Ο δείκτης επίπτωσης των παθήσεων αυτών στον πληθυσμό είναι ψηλότερος μεταξύ γυναικών.

Έτσι τα αποτελέσματα μας προστιθέμενα σε αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας όχι μόνο παρουσιάζουν ενδιαφέρον για μια καλύτερη προσέγγιση και γνώση αλληλεπίδρασης οιστρογόνων ντοπαμίνης, αλλά ανοίγουν νέες κατευθύνσεις στην μελέτη του υποστρώματος αυτού σε παθήσεις Κ.Ν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Τα επίπεδα οιστραδιόλης διαφέρουν στις διάφορες φάσεις του κύκλου: ΠΕ>ΔΕ>ΜΕ>Ε.
2. Οι συμπεριφορές ανοικτού πεδίου (κινητικότητα, αυτοπεριποιήσεις, ανασηκώσεις) δεν επηρεάζονται από την φάση του κύκλου. Διαφορές δεν παρατηρούνται μεταξύ ωοθηκεκτομηθέντων και άθικτων θηλυκών.
3. Συμπεριφορές εμφανιζόμενες μετά από διέγερση προσυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων δεν εξαρτώνται από την φάση του κύκλου ή από έλλειψη ωοθηκών.
4. Τα ενδογενή οιστρογόνα που εκλείονται μετά από διέγερση μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων ανταγωνίζονται την δράση της απομορφίνης στην υπερκινητικότητα. Αντίθετα η στερεοτυπία, συμπεριφορά που εκλύεται μετά από διέγερση μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων δεν επηρεάζεται από την φάση του κύκλου ή την έλλειψη ωοθηκών.
5. Η πτώση της θερμοκρασίας που προκαλεί η απομορφίνη επηρεάζεται από την φάση του κύκλου. Τα ενδογενή οιστρογόνα φαίνεται να δρουν συνεργαστικά με την απομορφίνη για πρόκληση υποθερμίας.
6. Η δράση της αλοπεριδόλης στην πρόκληση καταληψίας δεν επηρεάζεται από την φάση του κύκλου.
7. Ο κύκλος επηρεάζει την επίδραση μικρών δόσεων αλοπεριδόλης στην μεταβολή που επιφέρουν στην DA και HVA του μεταφλοιώδους ντοπαμινεργικού συστήματος.
8. Ο κύκλος επηρεάζει την επίδραση της αλοπεριδόλης στις μεταβολές που επιφέρει στα επίπεδα DOPACκαι HVAστο λοφίδιο του κερκοφόρου.
9. Ο κύκλος επηρεάζει την επίδραση της αλοπεριδόλης στις μεταβολές που επιφέρει στα επίπεδα DOPACκαι HVA στο ραβδωτό.
10. Τα ενδογενή ή αλοπεριδόλη προκαλούμενη έκκριση οιστρογόνων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων σε ντοπαμινεργικές λειτουργίες έχει αποτελέσει τελευταία αντικείμενο έρευνας με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν αν εξετάσουμε την επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων σε συμπεριφορές πειραματόζωων, για τις οποίες έχει ενοχοποιηθεί η ντοπαμίνη.

Η μελέτη έγινε σε θηλυκές επίμυες στις οποίες η φάση του κύκλου προσδιοριζόταν αρχικά με μικροσκοπική εξέταση κολπικών επιχρισμάτων.

Τα πειραματόζωα χωρίσθηκαν σε 4 ομάδες, ανάλογα με την φάση του οιστρογονικού κύκλου.

Χορηγήθηκαν στην συνέχεια δύο ουσίες:

1) Η απομορφίνη (υποδόρια): 25μg/kg, 250μg/kg για την μέτρηση συμπεριφοράς των επιμύων σε ελεύθερο ανοικτό πεδίο, 750μg/kg για την μέτρηση συμπεριφοράς στερεοτυπίας και 400μg/kg για την μέτρηση της υποθερμίας.
2) Αλοπεριδόλη (ενδοπεριτοναϊκά) 1mg/kg και 2mg/kgγια την μέτρηση της καταληψίας.

Κάθε ομάδα περιλάμβανε μάρτυρες στις οποίες χορηγείτο το ανάλογο έκδοχο.

Ανάλογες μελέτες έγιναν επίσης σε ομάδες ωοθηκεκτομηθέντων πειραματόζωων, που μελετήθηκαν 15 μέρες μετά την εγχείρηση. Σε όλα τα πειραματόζωα έγινε προσδιορισμός των οιστρογόνων αίματος την μέρα του πειράματος.

Στα πειραματόζωα όπου χορηγήθηκε η αλοπεριδόλη 1mg/kg προσδιορίστηκαν τα επίπεδα DAs και των μεταβολιτών της DOPACκαι HVAστο προμετωπιαίο φλοιό, στο λοφίδιο του κερκοφόρου (ή οσφρυτικών φυμάτων) και στο ραβδωτό, που αποτελούν περιοχές απολήξεων ανιόντων ντοπαμινεργικών συστημάτων.

Από την μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι:

Οι συμπεριφορές ανοικτού πεδίου (κινητικότητα, ανασηκώσεις και αυτοπεριποιήσεις) δεν επηρεάσθηκαν από την φάση του κύκλου. Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ ωοθηκεκτομηθέντων και άθικτων θηλυκών.

Η προσυναπτική ντοπαμινεργική διέγερση με απομορφίνη είχε σαν αποτέλεσμα την καταστολή συμπεριφερικών παραμέτρων και δεν επηρεάσθηκε από την φάση του κύκλου ούτε από την ύπαρξη ή έλλειψη ωοθηκών.

Η με απομορφίνη προκαλούμενη υπερικινητικότητα ήταν ελαττωμένη στον ΠΕ (ψηλά επίπεδα οιστραδιόλης), αυξημένη στον Ε (χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης) και στις άλλες φάσεις του κύκλου, καθώς επίσης και στα ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα, όπου τα επίπεδα των γονιδιακών ορμονών στα πλάσμα είναι ελάχιστα.

Η στερεοτυπία που προκαλείται μετά από χορήγηση απομορφίνης δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες φάσεις του κύκλου και ανάμεσα στα άθικτα και ωοθηκεκτομηθέντα πειραματόζωα.

Η υποθερμία μετά από χορήγηση απομορφίνης επηρεάσθηκε από την φάση του κύκλου. Η διαφορά φάνηκε στο ΠΕ (ενισχυμένη) σε σχέση με τι άλλες φάσεις του κύκλου, ενώ στα ωοθηκεκτομηθέντα και αρσενικά η δράση της απομορφίνης ήταν μικρότερη από ότι στα άθικτα.

Η μετά από αλοπεριδόλη προκαλούμενη καταληψία ήταν πιο αυξημένη στα θηλυκά από ότι στα αρσενικά, αλλά δεν επηρεάσθηκε από την φάση του κύκλου.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της (DOPACκαι HVA) στο προμετωπιαίο φλοιό, το λοφίδιο του κερκοφόρου (και οσφρυτικών φυμάτων) και το ραβδωτό κατά τις διάφορες φάσεις του κύκλου έδειξε:

Χαμηλό ρυθμό ανακύκλησης της Dasεκτός του μελαινοραβδωτού αφορούσε και το μεσομεταιχμιακό DA-εργικό σύστημα.

Μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης παρατηρήσαμε:

(α) Αυξημένη ανακύκληση στον ΠΕ σε σχέση με τις άλλες φάσεις του κύκλου, εξεσημασμένη στο μεσομεταιχμιακό, σημαντική στο μελαινοραβδωτό, μέτρια στο μεσοφλοιώδες DA-εργικό σύστημα.

(β) Ελάττωση ανακύκλισης DAs στο μεσοφλοιώδες DA-εργικό σύστημα κατά την φάση του Ε, και

(γ) Αύξηση του ρυθμού ανακύκλισης DAs στο μελαινοραβδωτό στις φάσεις του ΠΕ, Ε και ωοθηκεκτομηθέντων πειραματόζωων.

Παρατηρήσαμε επίσης μεταβολές στα επίπεδα οιστραδιόλης του πλάσματος μετά από DA-εργική διέγερση ή αναστολή υποθαλαμουποφυσιακογοναδικού άξονα στην με απομορφίνη ή αλοπεριδόλη έκκριση οιστραδιόλης ήταν αντίστροφα ανάλογη με τα επίπεδα οιστραδιόλης πλάσματος. Είχαμε μια ανασταλτική δράση των οιστρογόνων στο φυματοχωανικό DA-εργικό σύστημα ή σε κάποιο επίπεδο στο υποθαλαμουποφυσιακό άξονα.

Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι οι διακυμάνσεις των επιπέδων οιστρογόνων του πλάσματος (αλλά πιθανόν και άλλων ορμονών) κατά την διάρκεια του οιστρικού κύκλου του επίμυος επηρεάζουν την λειτουργικότητα των διαφόρων DA-εργικών συστημάτων του εγκεφάλου, έτσι ώστε συμπεριφερικοί, βιοχημικοί ή ενδοκρινικοί δείκτες εγκεφαλικής DA-εργικής λειτουργίας να εμφανίζουν ποσοτικές ή και ποιοτικές εναλλαγές κατά την διάρκεια του οιστρικού κύκλου.

SUMMARY

The effect of estrogen on dopaminergie activity remains a matter of controversy. Basic and clinical research has indicated that estrogen axerts a modulatory influence on dopaminergic-related processes.

The purpose of this study was to determine whether variations in serum estradiol over the estrous cycle would affect DA-related functions.

Experimentally naïve female Wistar rats, weighing 150±10gr were used. Vaginal smears were taken daily between 11 and 12 a.m. and examined and only rats exhibiting three consecutive 4 day estrous cycles were selected, i.e. (Proestrous, Estrous, Metestrous, Diestrous).

Groups of animals were administered apomorphine (subcutaneously). 25µg/kg, 250µg/kg – placed in the open field and locomotion, rearings and groomings were recorded. Additionally, groups were administred750µg/kg APO and tested for stereotypy and another group of animals was tested for hypothermia after injection of apomorphine 400µg/kg. Another group of animals were injected intraperitoneally with haloperidol (1 and 2mg/kg) and tested for catalepsy.

At the completion of each test, animals were decapitated by guillotine, blood was collected from the severed neck vessels and analyzed for estradiol. The brain was removed and prefrontal cortex, nudeus accumbens and striatum weredissected and analyzed for DOPAC, DA and HVA.

The results of this study were the following.

Open field behaviors were not dependent upon hormonal variations across the cycle.

On behavioral grounds we failed to indicate any correlation between functional output of presynaptic DA-ergic mechanisms and estrous cycle.

Behaviors mediated by postsynaptic DA receptions stimulation were differentially affected by the estrous cyclicity. Apomorphine – induced hyper locomotion and hypothermia was attenuated and increased respectively on PE, while stereotypy remained stable across the cycle. Ovariectomized rats exhibited more locomotion, rearings and grooming than intact females (mainly on PE).

Halopenidol – induced catalepsy was higher in female than in male rats, but it was not affected by estrous cyclicity.

Biochemical results showed:

Lower mesocortical and higher mesolimbic and migrostriatal DA turnover in intact female than in Ovariectomized and male rats.

Lower mesocortical DA turnover at E and higher nigrostriatal DA turnover at PE and E.

Apomorphine (dopamine agonist) and haloperidol (dopamine antagonist) disrupts the normal order of the phases of the cycle with respect to serum, estradiol level.

Our results show that the fluctuations of serum estradiol levels (and probably of other hormones) during the estrous cycle of the rat effect differentially the function of the various DA-ergic systems in the brain.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aghajanian, G.K. and Bunney, B.S. (1973): Central dopaminergic neurons: neurophysiological identification and response to drugs. In Frontiers in Catecholamine Research (E. Usdin and S.Snyder, Eds), p.

643-48 Pergamon Press, Elmsford, New York.

ACS Chem Neurosci, 2016 Feb 17;7(2):185-95.

Arnauld, E., Dufy, B., Pestre, M., Vincent, J.D (1981): Effects of estrogen on the responses of caudate neurons to microiontophoretically applied dopamine. Neurosci.Lett. 21:325-31.

Alderson, S.M. and Baum, M.J. (1981): Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigrostriatal pathways of male rat brain, Brain. Res. 218: 189-206.

Archer, J. (1971): Sex differences in emotional behavior: A reply to Gray and Buffery. Acta Psychologica,- 35:415-29.

Archer, I.M. and Aghajanian, G.K. (1974): 6-Hydroxydopamine Lesions of olfactory tubercles and caudate nuclei: effect on amphetamine stereotyped behavior in rats: Brain Research, 82: 1-12.

Avdelidis, D., Spyraki, C. (1985): Dopamine dependent behaviors in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the globus pallidus. Brain. Res. Bull. (In press).

Bacopoulos, N.G., Heninger, G.R. and Roth, R.H. (1978): Effects of haloperidol and probenecid on plasma and CSF dopamine metabolites in rhesus monkey (Macaque mulatta). Life. Sci. 23: 1805-1812

Bacopoulos, N.G., Hattox, S.E. and Roth, R.H. (1979):3,4-Dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in rat plasma: possible indicators of central dopaminergic activity. Eur. J. Pharmac. 56: 225-36

Baldessarini, R.J. Kula, N.S. and Walton, K.G. (1977): Behabioural effects of apomorphine and diidobutyrylapomorphine in the mouse. Psychopharmacology, 53: 45-53.

Barber, P.V., Arnold, A.G. and Evans, G. (1976): Recurrent depending chorea: effects of estrogens and progesterone. Clin.Endocr. 5: 291-93

Barnett, A., Goldstein, J. and Taber, J.H. (1972): Apomorphine induced hypothermia in mice; a possible dopaminergic effect. Archs. Int. Pharmacodyn. Ther. 198: 242-47

Becker, J.B. Ramirez, V.D. (1981). Sex differences in the amphetamine stimulated release of catecholamines from rat striatal tissue in vitro. Brain. Res. 204: 361-72.

Becker, J.B., Robinson, T.E. and Lorenz, K.A. (1982): Sex differences and estrous cycle variations in amphetamine – elicited rotational behavour. Eur.J.Pharmacol. 80:65-72.

Bedard, P., Dankova, J., Boucher, R., Langelier, P. (1973): Effect of estrogens on apomorphine-induced circuling behavior in the rat. Can. J. Physiol. Pharmacol. 56: 538-41.

Bedard, P., Langelier, P. and Villeneuve, A. (1977): Oestrogens and extrapyramidal system. Lancet ii: 1367-1368.

Bedard, P., Boucher, R., Di Paolo, T. and Labrie, F. (1983): Biphasic effect of estradiol and domperidone on lingual dyskinesia in monkeys. Experimental Neurology 82:172-82.

Balthazart,J.,Baillien,M.,Ball,G.F.(2002)Interactions between aromatase

(estrogen synthase)and dopamine in the control of male sexual behavior in quail.Comperative Biochemistry and Physiology-B Biochemistry and Molecular Biology,132(1),pp.37-55.

Bedard, P.T., Boucher, R., Daigle, M., Di Paolo, Th. (1984): Similar effect of estradiol and haloperidol on experimental tardive dyskinesia in monkeys. Psychoneuroendocrinology, 9: 375-79.

Best, N.R., Rees, M.P., Barlow, D.H., Cowen, P.J. Effects of aoestradiol treatment on 5-HT and dopamine- mediated neuroendocrine responses (1992) Journal of Psychopharmacology, 6 (4), pp.483-488.

Beninger, R.J. (1983): The role of dopamine locomotor activity and learning. Brain Research. Rev.6: 173-96.

Bickerstaff, E.R. (1975): Neurological complications of oral contraceptives. Clarendon Press. Oxford. p.69.

Bigeon, A., McEwen, B.S. (1982): Modulation of estradiol of serotonin receptors in brain. J. Neurosci. In press.

Bjorklund, A. And Lindrall, O. (1975): Dopamine in dendrites of substantia nigra neurons: suggestion for a role in dendritic terminals. Brain. Res. 83: 531-53.

Bruce, S., Mc Ewen., Bruce Parsons (1982): Gonadal steroid action on the brain: neurochemistry and neuropharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22: 555-87.

Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. (1975a): Evidence for drug action on both pre-and postsynaptic catecholamines receptors in the CNS. In Pre and Postsynaptic Receptors (E. Usdin and W.E. Bunney, Eds), 89-122. Marcel Dekker, New York.

Butcher, R.L., Collins, W.E. and Fugo, N.W. (1974): Plasma concentrations of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol – 17βthroughout the 4-day estrous cycle of the rat. Endocrinology 94: 1704.

Carlsson, A. (1975): Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In: Pre and postsynaptic receptors, E. Usdin, W.E. Bunney, Jr., eds., 49-87. New York. Marcel Dekker.

Carter, C.J., Pycock, C.J. (1981): The role of 5-hydroxytrytamine in dopamine-dependent stereotyped behavior. Neuropharmacology 20: 261-65.

Chen, C.L.C., Dionne, F.T. and Roberts J.L. (1979): Proc. Natl. Acad. Sci. M.S.A. 80: 2211-2215.

Chiodo, L.A., Caggiula, A.R., Saller, C.F. (1979): Estrogen increases both spiperone-induced catalepsy and brain levels of (3H) spiperone in the rat. Brain Res. 172: 360-66.

Chiodo, L.A., Caggiula, A.R. (1980): Alterations in basal firing rate and autoreceptor sensitivity of dopamine neurons in the substantia nigra following acute and extended exposure to estrogen. Eur. J. Pharmacol. 67: 165-66.

Chiodo, L.A., Caggiula, A.R., Saller, C.F. (1981): Estrogen potentiates the stereotyped induced by dopamine agonists in the rat. Life Sci. 28: 827-35.

Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010 Apr;4(1):56-73

Cools, A.R. and Van Rossum, J.M. (1976): Excitation-mediating and inhibition – mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. Psychopharmacologia, 45: 243-54.

Cooper, J.R. Bloom, F.E. and Roth, R.H. (1978): The biochemical basis of Neuropharmacology. Oxford Univ. Press, New York.

Collu, R., Jequier, J.C., Leboeuf, G., Letarte, J. and Ducharme, J.R. (1975). Endocrine effects of pimozide, a specific dopaminergic blocker. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 981.

Corsini, G.U., Del Zompo, M., Manconi, S., Piccardi, M.P., Onali, P.L. and Mangoni, A. (1977): Evidence for dopamine receptors in the human brain mediating sedation and sleep. Life Sciences, 20: 1613-18

Costall, B., Naylor, R.J. and Olley, J.E. (1972): Stereotypic and anticataleptic activities of ampheratmine after intracerebral injections. European Journal of Pharmacology, 18: 83-94.

Costall, B., Naylor, R.J. (1973): the site and mode of action of ET 495 for the mediation of stereotyped behaviors in the rat. Naunyn – Schimiedeberg's Archives of Pharmacology, 278: 117-20.

Costa, E. and Trabbuchi, M. (1975): Regulations of brain dopamine turnover rate: pharmacological implications. In Catecholamines and Behavior, Vol. 1 (A.J. Friedhoff, Ed.), 201-27 Plenum Press, New York.

Costall, B., Kelly, D.M. and Naylor, R.J. (1975a): Nomifensine: a potent dopaminergic agonist of antiparkinson potential. Psychopharmacologia, 41: 153-64.

Costall, B., Naylor, R.J. and Neumeyer, J.L. (1975b): Differences in the nature of the stereotyped behavior induced by apomorphine derivatives in the rat and in their actions in extrapyramidal and mesolimbic brain areas. European Journal of Pharmacology, 31: 1-16.

Costall, B., Naylor, R.J. and Neumeyer, J.L. (1975c): Dissociation by the apomorphine derivatives of the stereotypic and hyperactivity responses resulting from injections into the nucleus accumbens septi. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 27: 875-77.

Costall, B., Naylor, R.J. and Pinder, R.M. (1975b): Dyskinetic phenomena caused by the intrastriatal injection of phenyl ethylamine, phenylpiperazine, tetrahydroisoquinoline and tetrahydronapthalene derivatives in the guinea pig. European Journal of Pharmacology 31: 94-99.

Costall, B. and Naylor, R.J. (1976): Dissociation of stereotyped biting responses and oro-bucco-lingual dyskinesias. European Journal of Pharmacology, 36: 423-29.

Costall, B. Naylor, R.J. Cannon, J.G. and Lee, T. (1977): Differential activation by some 2-aminotetralin derivatives of the receptor mechanisms in the nucleus accumbens of rats which mediate hyperactivity and stereotyped biting. European Journal of Pharmacology, 41: 307-19.

Cox, B. and Lee, T.F. (1977): Do dopamine receptors have a physiological role in thermoregulation? Br. J. Pharmac. 61:83-86.

Cox, B. and Lee, T.F. (1977): Effect of central injections of dopamine on core temperature and thermoregulatory behavior in unrestrained rats. Neuropharmacology 20: 1047-51.

Cox, B., Ennis, C. and Lee, T.F. (1981): the function of dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat. Neuropharmacology 20: 1047-51.

Cramer, O.M. Parker, C.R.Jr., Porter, J.C. (1979): Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood. Endocrinology. 104: 419-21.

Cray, J.A. (1971): Sex differences in emotional behavior in mamals including man: Endocrine bases. Acta Psychol., 35:29-46.

Creese, I. and Iversen, S.D. (1974): The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat. Psychopharmacologia, 39: 345-57.

Creese, I., Silbey, D.R., Hamblin, M.W. and Leff, S.E. (1983): The classification of dopamine receptors: Relationship to radioligant binding.

Creese, I. and Snyder, S.H. (1978): Behavioral and biochemical properties of the dopamine receptors. In Psychopharmacology: A Generation of Progress (M.A. Lipton, A, Di Mascio and K.F. Killam, Eds.) 377-88. Raven Press, New York.

Crowley, W.R., O' Donohue, T.L., George, J.M. and Jocobowitz, D.M. (1978), Changes in pituitary oxytocin and vasopressin during the estrous cycle and after ovarian hormones: Evidence for mediation by norepinephrine. Life Sciences. 23: 2579-86.

Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Vargiu, L., Argiolas, A. and Gessa, G.L. (1976): Evidence for dopamine receptor mediating sedation in the mouse brain. Nature, 264: 564-67.

Di Paolo, T., Labrie, F., Duport, A., Barden, N., Langelier, P. (1979): Effects of estrogen treatment on normal and sensitized rat striatal dopamine

receptors and DA-sensitive adenylyl cyclase. Soc. Neurosci. 5: 443 (Abstr.).

Di Paolo, T., Poyet, P. and Labrie, F. (1981): Effect of chronic estradiol and haloperidol treatment on striatal dopamine receptors. Eur. J. Pharmacol. 73: 105-6.

Di Paolo, T., Daigle, M., Labrie, F. (1984): Effect of estradiol and haloperidol on hypophysectomized rat brain dopamine receptors. Psychoneuroendocrinology; 9: 399-404.

Di Paolo ,T.,Falardeau,P.,Morissette,M.(1988).Striatal D2 dopamine agonist binding sites fluctuate during tha rat estrous cycle.Life Sciences,43(8),pp.665-672.

Donlon, P.T. and Stenson, R.L. (1976): Neuroleptic induced extrapyramidal symptoms. Dis. Nerv. Sys. 37: 629-35.

Dourish, C.T. and Cooper, S.J. (1981): Effects of acute and chronic administration of low doses of a dopamine agonist on drinking and locomotor activity in the rat. Psychopharmacology, 72: 197-202.

Dupont, A., Di Paolo, T., Gagne, B. and Barder, N. (1981): Effects of chronic estrogen treatment on dopamine concentrations and turnover in descrete brain muscles of Ovariectomized rats. Neurosci.Lett. 22: 69-74.

Dadkar, N.K., Dohadwella, A.N. and Bhattacharya, B.K. (1976 a): The involvement of serotonergic and noradrenergic systems in the compulsive gnawing in mice induced by imipramine and apomorphine. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 28:68-69.

Dadkar, N.K., Dohadwella, A.N. and Bhattacharya, B.K. (1976 b): influence of pheniramine and chlorpheniramine on apomorphine induced compulsive gnawing in mice. Psychopharmacology, 48: 7-10.

Dadkar, N.K., Dohadwella, A.N. and Bhattacharya, B.K. (1977): Possible role of dopamine in central effects of cocaine as measured by apomorphine gnawing test in mice. Psychopharmacology, 52: 115-17.

Dahlstrom, A. and Fuxe, K. (1964): Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta physiologica scandinavica, suppl., 232:1-55.

Demarest, K.T., Moore, K.E. (1980): Accumulation of L-dopa in the median eminence: an index of tuberoinfudibular dopaminergic nerve activity. Endocrinology 104: 463-68.

Demarest, K.T., Moore, K.E. (1981): Disruption of 5-Hydroxytryptaminergic neuronal function blocks the action of morphine on tuberoinfudibular dopaminergic neurons. Life Sci. 28: 1345-51.

Depatie L, et at. J Psychiatry Neurosci.2001

Desphande, V., Sharma, M., Kherdikar, P. and Grewal, R. (1961): Some observations on pecking in pigeons. British Journal Pharmacology and Chemotherapeutics, 17:7-11.

Dhawan, B., Saxena, N. and Gupta, G. (1961): Some observations on pecking in pigeons. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 16: 137-45.

Eberwine, J.H. and Roberts, J.L. Biol. Chem. (in press).

EMS Snoeren.In search for animal models of female sexual dysfunction.Utrecht University 2010-12-01.

Euvrard, C., Oberlander, C., Boissier, J.R. (1980): Antidopaminergic effect of estrogens at the striatal level. J. Pharmacol. Exp. Ther. 214: 179-85.

Ferland, L., Labrie, F., Euvrard, C., Paynaud, J.P. (1979): Antidopaminergic activity of estrogens on prolactin release at the pituitary level in vivo. Mol. Cell. Endocrinol. 14: 199-204.

Fields, J.Z., Callahan, M.F., Gordon, J.H. (1980): Effects of estrogen on the development and expression of dopamine receptor super sensitivity. Soc. Neurosci.6:790 (Abstr.).

Fishman, J. (1976): The catechol estrogens. Neuroendochrinology 22:363-74

Fog, R., Randrup, A. and Rakkenberg, H. (1971): Intrastriatal injection of quaternary butyrophenones and oxypetrine-neuro-leptic effect in rats. Psychopharmacologia, 19:224-34.

Foreman, M.M., Porter, J.C. (1981): Prolactin augmentation of dopamine and norepinephrine release from super fused medial basal hypothalamic fragments. Endocrinology 108:800-4.

Fuxe, K., Fredholm, B.B., Ogren, S.O., Agnati, L.F., Hokfeldt, T. and Gustafsson, J.A. (1978a). Pharmacological and biochemical evidence for the dopamine agonistic effect of bromocryptine. Acta endocrinologica. (Kbh), BB, Suppl., 216:27-56.

Fuxe, K., Fredholm, B.B, Ogren, S.O., Agnati, L.F., Hokfeldt, T. and Gustafsson, J.A. (1978b). Ergot drugs and central monoaminergic mechanisms: a histochemical, biochemical and behavioural analysis. Federation Proceedings, 37:2181-91.

Gordon, J.H., Borison, R.L., Diamond, B.I. (1980): The effects of estrogen on an experimental model of tardive dyskinesia. Neurology 30:551-54.

Gordon, J.H., (1980): Modulation of apomorphine-induced stereotypy by estrogen: time course and dose response. Brain. Res. Bull. 5: 679-82.

Gordon, J.H., Gorski, R.A., Borison, R.L., Diamond, B.I. (1980): Postsynaptic efficacy of dopamine: Possible suppression by estrogen. Pharmacol. Biochem.Behav. 12: 515-18.

Gordon JH, Borison R, Diamond BI. Modulation of dopamine receptors sensitivity by estrogen. Biol Psychiatry 1980:66:1836-44

Gordon JH, Diamond BI. Antagonism of dopamine supersensitivity by estrogen neurochemical studies in an animad model of tardive dyskinesia. Biol Psychochiatry 1981;16;365-71.

Goodman Y,Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid

beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. J.Neurochem 1996: 66:1836-44.

Gorski, R.A. (1979): In the Neurosciences: 4th Study Program (Schmitt, F.O. and Worden, F. eds) 696-82 Press, Cambridge.

Groppetti A, et al.J Pharmacol Exp Ther.1990.

Glaizer, W.M., Naftolin, F., Moore, D.C., Bowers, M.B. and Mc Lusky, N.J. (1983): The relationship of circulating estradiol to tardive dyskinesia in men and postmenopausal women.

Glazer WM, Naftolin F, Moore DC, Bowers MB, MacLusky NJ. The relationship of circulating estradiol to tardivedyskinesia in men and postmenopausal women. Psychoneuroendocrinology 1983;8:429-34.

Glazer WM, Moore DC, Bowers MB, Brown WA. Serum prolactin and tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1981;138:1493-6.

Gogos, A., Kwek, P.,Chavez,C.,Van Den Buuse, M. Estrogen treatment blocks 8-hydroxy-2dipropylaminotetralinand apomorphine- induced disruptions of prepulse inhibition; Involvement of dopamine D1 or D2 or serotonin 5-HT1A, 5-HT 2A, or 5-ht7 Receptors(2010) Journal of pharmacology and experimental Therapeutics ,333 (1),pp.218-227.

Glick, S.D. and Greenstein, S. (1973): Possible modulating influence of frontal cortex on nigro-striatal function. British Journal of Pharmacology, 49: 316-21.

Grant, L.D., Stumpf, W.E. (1973): Localization of ^{3}H-estradiol and catecholamines in identical neurons in the hypothalamus. J. Histochem. Cytochem. 21:404

Groves, P.M., Wilson, C.J., Young, S.J. and Rebec, G.V. (1975): Selfinhibition by dopaminergic neurons. Science, 190:522-29.

Gudelsky, G.A., Porter, J.C. (1980): Release of dopamine from tuberoinfudibular neurons into pituitary stalk blood following prolactin or haloperidol administration. Endocrinology 106: 526-29.

Gudelsky, G.A., Nansel, D.D., Porter, J.C. (1981): Role of estrogen in the dopaminergic control of prolactin secretion. Endocrinology 108: 440-44.

Hall, C.S. (1936): Emotional behavior in the rat: II the relationship between need and emotionality. J. Comp. Psychol., 22: 61-68.

Harrelson, A., McEwen, B.S. and Rostene, W.H> (1983): Abstracts Society for Neuroscience 13th. Annual Meeting No 26. 13.

Hodge, G.K., Boyeson, M.G., Linn, R.T. (1981): Dopaminergic agonist differentially affect open field activity of rats with A-10 lesions. Psychopharmacology 73:39-42.

Hruska, R.E., Silbergeld, E.K. (1979): Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment. Soc. Neurosci. 236:73 (Abstr.).

Hruska, R.E., Silbergeld, E.K. (1980): Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model. Science 208: 1466-68.

Hruska, R.E., Ludmer, L.M., Silbergeld, E.K. (1980): The striatal dopamine receptor super sensitivity produced by estrogen may be mediated through prolactin, Soc. Neusosci. 2:441 (Abstr.).

Huseman, C.A., Kugler, J.A. and Schneider, I.G. (1980): Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 209.

Iversen, S.D. (1971): The effect of surgical lesions to frontal cortex and substantia nigra on amphetamine responses in rats. Brain Research, 31: 295-311.

Irersen, S.D. (1974): 6-Hydroxydopamine: a chemical lesion technique for studying the role of amine neurotransmitters in behavior. In the

Neurosciences, Third Study Program (F.O.Schmitt and F.G. Worden, Eds). 705-11.MIT Press, Cambridge, Massachusetts.

Iversen, S.D. and Creese, I. (1975): Behavioural correlates of dopaminergic super sensitivity. In Advances in neurology, Vol. 9 ed. D.B. Calne, T.N. Chase and A. Barbeau 81-92. Raven Press, New York.

Janssen, P.A.J. (1970): Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. Modern Problems in Pharmapsychiatry, 5:33-44.

Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M. and Wauquier, A. (1975): Clopimozide (R 29, 764), a new highly potent and orally long lasting neuroleptic of the diphenlbutylpiperidine series. Arzneimittel-Forschung. 25:1287-94.

Johnson, N.J. and Stevens, R. (1983a): Acute and chronic effects of estrogen treatment on pimozide – induced catalepsy in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 18:31.

Johnson, N.J. and Stevens, R. (1938b): Comparative effects of estradiol stereoisomers in pimozide-induced catalepsy, locomotor activity and body-weight in the rat. Pharmacol.Biochem.Behav. 19:81.

Jones, D.L., Mogenson, G.J., Wu, M. (1981): Injections of dopaminergic, cholinergiv, serotoninergic and GAGA-ergic drugs into the nucleus accumbens: effects on locomotor activity of the rat. Neuropharmacology, 20: 29-38.

Jori, A. and Cecchetti, G. (1973): Homovanillic acid levels in rat striatum during the oestrous cycle. J. Endoc. 58:341-42.

Johnson NJ, Stevens R. Eur J Pharmacol. 1984 Apr 20;100(2):181-8.

Jori, A., Colturani, F., Dolfini, E. and Rutezynski, M. (1976): Modification of the striatal dopamine metabolism during the estrous cycle in mice. Neuroedocrinology, 21:262-66.

Joyce, J.N. and Van Hartesveldt, C. (1984: Estradiol application to one striatum produces postural deviation to systemic apomorphine, Pharmacology Biochemistry and Behavior. 20:575-81.

Jus. A., Pineau, R., Lachance, R., Pelchat, G., Jus, K. and Pires, P. (1976): Epidemiology of tardive dyskinesia, part I. Dis. Nerv. Syst. 32:210-14.

Kaptein, E.M., Kletzky, O.A., Spencer, C.A. and Nicoloff, J.T. (1980): Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:488

Kastin, A.J., Gual, C., Schally, A.V. (1972): Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. II. Luteinizing hormone-releasing hormone and other hypophysiotropic releasing hormones. Recent. Prog.Horm. Res. 28:201.

Kebabian, J.W. and Calne, D.B. (1979): Multiple receptors for dopamine. Nature, 277:93-96.

Kelly, P.H., Seviour, P.W. and Iversen, S.D. (1975): Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. Brain Research, 94: 507-22.

Kennedy, P.F., Hershon, H.I. and Mc Guire, R.J. (1971): Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. Br. J. Psychiat. 118: 509-18.

Koller, W.C., Werner, W.J., Klawans, H.L., Nausieda, P.A. (1980): Influence of female sex hormones on neuroleptic induced behavioural super sensitivity. Neuropharmacology 19: 387-91.

Koller, W.C., Barr, A., Biarry, N. (1982): Estrogen treatment of Dyskinetic disorders. Neurology 32:547-50.

Klaiber, E.L., Broverman, D.M., Vogel, W. and Kobayashi, T. (1979): Estrogen therapy for sever persistent depressions in women. Arch. Gen. Psychiat. 36: 550-54.

Kraemer, G.W., Breese, G.R. Prange, A.J., Moran, E.C., Lewis, J.K., Kemnitz, J.W., Bushnell, P.J., Howard, J.L. and Mc Kinney, W.T. (1981): use of 6-hydroxydopamine to deplete brain catecholamines in the rhesus monkey: effects on urinary catecholamine metabolites and behavior. Psychopharmacology 73:1-11.

Krig, R.J. and Sawyer, C.H. (1976): Effects of intraventricular catecholamines on luteinizing hormone release in ovariectomized-steroid primed rats. Endocrinology, 99:441.

Kumakura, K., Hoffman, M., Cocchi, D., Trabucchi, M., Spano, P.F., Muller, E.E. (1979): Long-term effect of ovariectomy on dopamine-stimulated adenylate cyclase in rat striatum and nucleus accumbens. Psychopharmacology 61:13-16.

Labrie, F., Di Paolo, T., Raymond, V., Fernald, L., Beaulieu, M. (1980): The pituitary dopamine receptor, in: Ergot compounds and brain function: Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects, eds. M. Goldstein et al (Raven Press, New York) 217.

Lachelin, G.C., Leblanc, H. and Yen, S.S. (1977): The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. J. Clin. Endocrinol.Metab.44: 728.

Lal, H., Colpaert, F.C. and Laduron, P. (1975): Narcotic with drawal – like mouse jumping produced by amphetamine and L-Dopa, European Journal of Pharmacology, 30:113-16.

Landfield, P., Waymire, J. and Lynch, G. (1978): Science 202:1098-1100.

Lavielle, S., Tassin, J.P. Thierry, A.M., Blanc, G., Herve,D., Barthelery, C., Glowinski, J. (1978):Blockade by benzodiazepines of the selective high increase in dopamine turnover induced by stress in mesocortical dopaminergic neurons of the rat. Brain Res. 168:585-94.

Leblanc, H., Lachelin, G.C., Abu-Fadil, S and Yen, S.S.C. (1976): Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans, J. Clin. Endocrinol.Metab.43:668.

Lin, M.T., Chern, Y.F., Wang, Z. and Wang, H.S. (1979): Effects of apomorphine on thermoregulatory responses of rats to different ambient temperatures. Can. J. Physiol. Pharmac. 57: 469-75.

Lofstrom, A., Johnson, G. and Fuxe, K. (1976): J. Histochem. Cytochem. 24:415.

Lofstrom, A., Johnson, G., Fuxe, K. and Wiesel, F.A. (1976): J. Histochem. Cytochem. 24:430.

Ludmer, L.M., Hruska, R.E. (1980): Hypophysectomy prevents the striatal dopamine receptor super sensitivity produced by chronic haloperidol treatment. Soc. Neurosci. 1:441 (Abstr.)

Luine, V.N., Mc Ewen, B.S.., Black, I.B. (1977): Effect of 17 β-estradiol on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity. Brain Res. 120: 188-92.

Mackusky, N.J. and Mc Ewen, S. (1980): Endocrinology 106:192-202.

Molly M Hyer.The effects of apomorphine on sexual behavior and aggression in male golden hamsters.(2011)M.S.Psychology Bucknell University 2011

Munemura,M.,Agui,T.,Sibley,D.R.(1989)Chronic estrogen treatment promotes a functional uncoupling of the D2dopamine reseptor in rat anterior pituitary gland.Endocrinology,124(1),pp346-355.

Maria Gabriela Sanchez, [1,2] Melanie Bourque, [1,2] Marc Morissette[1,2] & Therese Di Paolo [1,2]. CNS Neuroscience & Therapeutics 16 (2010)e43-371 2010 Blackwell Publishing Ltd

Mansky, T., Mestres-Ventura, P. and Wuttke, W. (1982): Involvement of GABA in the feedback action of estradiol on gonadotropin and prolactin release: Hypothalamic GABA and catecholamine turnover rates. Brain Res. 231:353-64.

Madularu D(1),Shams WM,BrakeWG.(2014).Eur J Neurosci.Jan;39(2):257-65.doi:10.1111/ejn.12401.Epub2013 Oct 25.

Madularo D(1),Kulkarni P (2),Yee JR(2),KenkelWM(2),Shams WM(3),Ferris CF (2), Brake WG(3)(2016)High estrogen and chronic haloperidol lead to a greater amphetamine –induced BOLD activation in awake , amphetamine –sensitized female rats.Elsevier Inc .Doi:10.1016/j.yhbeh.2016.04.007.

Mason, S.T. (1978): Pilocarpine: noradrenergic mechanism of a cholinergic drug. Neuropharmacology, 17: 1015-21.

Mason, S.T. (1984): Catecholamines and Behavior Cambridge University Press.

Mc Ewen, B.S., Davis, P.G., Parson, B. and Pfaff, D.W. (1979): Annu. Rev. Neurosci. 2: 65-112.

Mc Ewen, B.S., Biegon, A., Davis, P.G., Krey, L.C., Lwine, U.N., Mc Ginnis, M.Y., Raden, C.M., Parsons, B. and Rainbow, T.C. (1982). Recent Prog. Horm. Res. 38: 41-92.

Mc Ewen, B.S., Parsons, B. (1982): Gonadal steroid action on the brain: neurochemistry and neuropharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22: 555-98.

Miller, R. and Iversen, L.L. (1974): Stimulation of a dopamine-sensitive adenylate cyclase in homogenates of rat by a metabolite of ET 495. Naunyn-Schimiedeberg's Archives of Pharmacology. 282:213-18.

Naftolin, F., Ryan, K.J., Davies, I. J., Peddy, U.V., Flores, F., Petro, J., Kuhn, M. White, R.J., Tokaoka, Y. and Wolin, I. (1975) Recent Prog. Horm. Res. 31: 291-315.

Naik, S.R., Kellar, M.R., Sheth, U.K. (1978): Attenuation of stereotyped behavior by sex steroids. Psychopharmacology 57: 11-214.

Nansel, D.D, Gudelsky, G.A., Raymond, M.J., Porter, J.C. (1981): Estrogen alters the responsiveness of the anterior pituitary gland to the actions of dopamine on lysosomal enzyme activity and prolactin release. Endocrinology 108:903-7.

Nausieda, P.A., Koller, W.C., Weiner, W.J. and Klawans, H.L. (1979a): Chorea induced by oral contraceptives. Neurology 29: 1605-1609.

Nausieda, P.A., Koller, W.C., Weiner, W.J. and Klawans, H.L. (1979b): Modification of postsynaptic dopaminergic sensitivity by female sex hormones. Life Sci. 25:521-26.

Nilakantan, B. and Randrup, A. (1968): Phylogenetic approach to the study of brain mechanisms involved in the action of amphetamine and other drugs. In the present status of psychotropic drugs, ed. C. Carletti and J.M. Bove 262-5. International congress series, No. 180. Excerpta Medica: Amsterdam.

Oppenheim, G. (1982): Drug induced rapid cycling: Possible outcomes and management. Am. J. Psychiat. 139:939-41.

Osuide, G. and Adejoh, P. (1973): Effect of apomorphine and its interaction with other drugs in the domestic fowl. European Journal of Pharmacology. 23: 56-66.

Parsons, B., Rainbow, T.C. Pfaff, D.W. and Mc Ewen, B.S. (1981): Nature (London)292: 58-59.

Pedersen, V. (1967): Potentiation of apomorphine effect (compulsive gnawing behavior) in mice. Acta Pharmacologica et toxicologia 25, suppl., 2: 23-9.

Perry, K.O., Diamond, B.I., Gordon, J.H. (1980): Hypophysectomy induced hypersensitivity to apomorphine. Soc. Neurosci. 6: 759 (Abstr.).

Perry KO, Diamond BI, Fields JZ, Gordon JH. Hypophysectomy induced hypersensitivity to dopamine: antagonism by estrogen. Breain Res 1981;226-9

Pfaff, D.W. (1980): Estrogens and brain function. Neural Analysis of Hormone Controlled Mammalian Reproductive Behavior. Springer-Verlag New York.

Pijnenburg, A.J.J. and Van Rossum, J.M. (1973): Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 25: 1003-5.

Pijnenburg, A.J.J., Woodruff, G.N. and Van Rossum, J.M. (1973): Ergometrine induced locomotor activity following intracerebral injection into the nucleus accumbens. Brain Research. 59: 289-302.

Pijnenburg, A.J.J., Honig, W.M.M. and Van Rossum, J.M. (1975a): Inhibition of d-amphetamine-induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. Psychopharmacologia. 41:87-95.

Pijnenburg, A.J.J., Honig, W.M.M. and Van Rossum, J.M. (1975b): Effects of antagonists upon locomotor stimulation induced by injection of dopamine and noradrenaline into the nucleus accumbens of nialamide-pretreated rats. Psychopharmacologia. 41:175-80.

Pittman, K.J. and Fibiger, H.C. (1983): the effects of estrogen on apomorphine-induced hypothermia and stereotypy in the rat. Neuropharmacology Vol. 22 No 5: 587-92.

Pope, S.C., Dean, P. and Redgrave, P. (1979): Action of amphetamine on hyperactivity produced by lesions of the superior colliculus in rats. Neuroscience Letters. Suppl., 3: 5247.

Porter, J.C., Nansel, D.D., Gudelsky, G.A., Foreman, M.M., Pilotte, N.S., Parker, C.R.Jr., Burrows, G.H. Bates, G.W. and Madden, J.D. (1980): Neuroendrocrine control of gonadotropin secretion. Fed. Proc. 39:2896.

Prange, A.J. (1972): Estropen may well affect response to antidepressant. J. Am. Med. Assoc. 219: 143-144.

Price, M.T.C. and Fibiger, H.C. (1974): Apomorphine and amphetamine stereotypy after 6-hdroxydopamine lesions of the substantia nigra. European Journal of Pharmacology. 29:249-52.

Price, M.T.C. and Fibiger, H.C. (1976): Abolition of Nomifensine induced stereotypy after 6-hydroxydopamine lesions of ascending dopaminergic projections. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 5:107-9.

Protais, P., Costentin, J. and Schwartz, J.C. (1976): Climbing behavior induced by apomorphine in mice: a simple test for the study of dopamine receptors in striatum. Psychopharmacology, 50: 1-6.

Pycock, C.J., Carter, C.J., Kerwin, R.W. (1980): Effect of 6-OHDA lesions of the medial profrontal cortex on neurotransmitter synthesis in subcortical sites in the rat. Neurochem. 34:.91-99.

Randrup, A. and Munkvad, I. (1967): Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and men. Psychopharmacologia, 11: 300-310.

Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., Boissier, J. (1978): Potent Antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. Science. 200: 1173-75.

Redgrave, P., Dean, P., Donohoe, T.P. and Pope, S.G. (1980): Superior colliculus lesions selectively attenuate apomorphine induced oral stereotypy: a possible role for the nigrotectal pathway. Brain Research. 196: 541-46.

Richardson, S., Tolis, G. (1984): Gonadal dysfunction in anorexia neurosa. A minireview in: Psychoneuroendocrine dysfunction Shah, N.S. and Donald, A.G. eds). Plenum Medical Book Company 117-127.

Ripley, H.S., Shorr, E. and Papanikolaou, G.N. (1940): The effect of treatment of depression in the menopause with estrogenic hormone. Am. J. Psychiat. 96: 905-915.

Roberts, D.C.S., Zis, A.P. and Fibiger, H.C. (1975): Ascending catecholamine pathways and amphetamine induced locomotor activity: importance of dopamine induced locomotor activity: importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine. Brain Research. 93: 441-54.

Robinson, T.E., Camp, D.M., Jacknow, D.S. and Becker, J.B. (1982): Sex differences and estrous cycle dependent variation in rotational behavior elicited by electrical stimulation of the mesostriatal dopamine system. Behav. Brain. Res. 6:273-87.

Rolandi, E., Barreca, T. (1984): Neuropahrmacological influences on hypothalamic – pituitary secretion. In: Psychoneuroendocrine dysfunction (Shah, N.S. and Donald, A.G. eds) Plenum Medical Book Company. 41-71.

Rostene, W.H., Fischette, C.T., Rainbow, T.C. and Mc Ewen, B.S. (1983): Neurosci. Lett. 37: 143-148.

Sachar, E.J. (1982): Endocrine abnormalities in depression. In: Handbook of affective disorders (E.S. Paykel ed.). Churchill Livingstone. 191-200.

Sagara Y. Introduction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. J.Neurochem 1998:71:1002-12

Sopalsky, R.M., Krey, L.C. and Mc Ewen, B.S. (1984): J. Neurosci. 4: 1479-1485.

Sar, M., Stumpf, W.E. (1981): Central noradrenergic neurons concentrate ^{3}H-edtradiol. Nature. 289:500-2.

Saunders- Pullman R, Gordon- Elliott J, Parrides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's desease. Neurology 1999:52:1417-21.

Savageau, M.M., Beatty, W.W. (1981): Gonadectomy and sex differences in the behavioral responses to amphetamine and apomorphine of rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 14:17-21.

Scatton, B., Worms, P., Lloyd, K.G., Barthalini, G. (1982): Cortical modulation of striatal function. Brain. Res. 231-231-43.

Schaeffer. J.M., Hsueh, A.J. (1979): 2-jydroxyestradiol interaction with dopamine receptor binding in rat anterior pituitary. J. Biol. Chem. 254:5606-8.

Scheel-Kruger, J. (1983): The GABA receptor and animal behavior: Evidence that Gaba transmits and mediates dopaminergic function in the basal ganglia and the limbic system; In: the Gaba receptors (S.T. Enna, ed). The Humana Press, Clifton, New Jersen. 215-56.

Scneider, H.P., Mc Cann, S.M. (1969): Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor. Endocrinology.85-121.

Sedrall, G. (1977): Receptor feedback and fopamine turnover in CNS. In Handbook of Psychopharmacology, Vol 6 (L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder, Eds) 127-77. Plenum Press, New York.

Shaar, C.J. and Clemens, J.A. (1974): The role of catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. Endocrinology 95: 1202.

Smith, M.S., Freeman, M.E. and Neill, J.D. (1975): The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. Endocrinology 96: 219.

Smith, J.M., Oswald, W.T., Kucharski, T. and Waterman, L.J. (1978): Tardive dyskinesia, age and sex differences in hospitalized schizophrenics. Psychopharmacology. 58: 207-211.

Spyraki, C. and Fibiger, H.C. (1981): Behavioral evidence for super sensitivity of postsynaptic dopamine receptors in the mesolimbic system after chronic administration of desipramine. Eur. J. Pharmac. 74: 195-206.

Spyraki, C., Papadopoulou, Z., Kourkoubas, A. and Varonos, D. (1985): Chlorimipramine, electroconvulsive shock and combination thereof: Differential effects of chronic treatment on apomorphine-induced behaviors and on striatal and mesocortical dopamine turnover, Naunyn-Schimiedeberg's. Arch. Pharmacol. 329: 128-34.

Σπυράκη, Χ. (1985): ΒασικήΨυχοφαρμακολογία.

Steiner, M., Katz, R.J. and Carroll, B.J. (1980): Behavioral effects of dopamine agonists across the estrous cycle in rats. Psychopharmacology (Berlin) 71: 147-51.

Steiner, M. Katz, R.J., Baldrighi, G. and Carroll, B.J. (1981): Motivated behavior and the estrous cycle in rats. Psychoneuroendocrinology 6: 81-90.

Stevens, J.R. (1973): An anatomy of schizophrenia? Archs Gen. Psychiat. 29: 177-89.

Tassin, J.P., Stinus, L., Simon, H., Blanc, G., Thierry, A.M., Le Moal, M., Gardo, B., Glowinski, J. (1978): Relationship between the locomotor hyperactivity induced by ^{A}10 lesions and the destruction of the frontocortical dopaminergic innervation in the rat. Brain Res. 141: 267-81.

Tian, X,-W.,Zhang, X., Zhang, J,-N.,Wang,x.-L(2005) Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 9 (9),pp.193-195

Tonnaer JA, Leinders T, van Delft AM. Ovariectomy and subchronic estradiol-17 beta administratio n decrease dopamine D1 to D2 receptors in rat striatum. Psychoneuroendocrinology 1989;14:469-76.

Thorner, M.O. (1977): Prolactin. Clin.Endocrinol.Metab.6: 201.

Toran-Allerand, C.D. (1981): In Bioregulation of Reproduction (Jagiello, G. and Vogel, H.J., eds), 43-57. Academic Press, New York.

Ungerstedt, U. (1971b): Postsynaptic super sensitivity after 6-hydroxydropamine induced degeneration in the nigrostriatal dopamine system in the rat brain. Acta Physiol. Scand., 82, Suppl. 367:69-93.

Venegas Meneses B, et al. Endocrine, 2015.

Villeneuve, A., Cazejust, T. and Cote, M. (1980): Estrogens in tardive dyskinesia in male psychiatric patients. Neuropsychobiology 6: 145-51.

Vincent, S.R., Hattori, T. and Mc Geer, E.G. (1978): The nigrostriatal projection: a biochemical and ultrastractural characterization. Brain Research, 151-64.

Wersinger,S.R.,Rissman,E.F.Dopamine activates masculine sexual behavior independent of the estrogen reseptor α (2000).Journal of Neuroscience,20(11),pp.4248-425

Walters, J.R., Roth, R.H. (1972): Effect of y-hydroxybutyrate on dopamine and dopamine metabolites in the rat striatum. Biochem.Pharmacol. 11:2111-121.

Weiner, R.I. and Garong, W.F. (1978): Physiol. Rev. 58: 905-76.

West, B.L., Dannies, P.S. (1980): Estradiol pretreatment of male rat pituitary cells cultured in a defined medium decreases the sensitivity to dopaminergic inhibition of prolactin production. Endocrine Soc. P. 265. (Abstr.).

Whitehead, S.A. and Ruf, K.B. (1974): Responses of antidromically identified preoptic neurons in the rat to neurotransmitters and to estrogen. Brain. Res. 79: 185-98.

Woo, S.L.C. and O' Malley, B.W. (1975): Life Sxi. 17:1039-1048.

Wolfarth, S., Coelle, E.F., Osborne, N.N., Sontag, K.H. and Wand, P. (1979): Drug induced stereotypes and asymmetric behavior after substantia nigra pars posterior (SNPP) lesions in cats. Brain Research. 178: 545-54.

Yen, S.S.C., Ehara, Y. and Siler, T.M. (1974): Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J. Clin. Invest. 53: 652-55.

Zis, V.P., Spyraki, C., Papadopoulos, G., Varonos, D. (1982): Behavioral effects of dopaminergic agonists and antagonists in rats with chemical lesions of the ventromedial thalamic nucleus. Balcan Pharmacological Days. p. 101, No 98.