

ZNACZENIE AKTYWNOŚCI LOKOMOTORYCZNEJ W MECHANIZMIE DZIAŁANIA ETANOLU

Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

WSTĘP

Anksjolityczne właściwości etanolu są bez wątpienia jednym z ważniejszych mechanizmów jego działania i mogą stanowić motywacyjny aspekt jego używania i nadużywania (13). W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, anksjolityczne działanie etanolu może być mierzone przy pomocy wielu metod np. testem eksploracji nowego otoczenia.

Małe dawki etanolu mogą działać stymulująco na aktywność zwierząt laboratoryjnych i wykazano, że etanol w dawce 0,25 i 0,5 g/kg nasila zarówno zachowania eksploracyjne, jak i aktywność lokomotoryczną u myszy i szczurów (10).

Spośród wielu układów neuroprzekaznikowych związanych z zachowaniem eksploracyjnym i lokomotorycznym ważną rolę odgrywa kompleks receptorowy GABA_A-benzodiazepinowy.

Układ GABAergiczny

Stwierdzono, że odwracalny agonista receptora GABA_A-Ro15-4313 hamuje działanie stymulujące małych dawek etanolu. Flumazenil (antagonista receptora benzodiazepinowego) odwraca antagonistyczny wpływ Ro-154313 na pobudzające działanie etanolu (7, 9, 15). Zarówno te jak i inne badania sugerują, że przeciwłękowe właściwości etanolu, jak i aktywacja lokomotoryczna po zastosowaniu małych dawek etanolu, są związane z działaniem etanolu poprzez kompleks receptorowy GABA_A-BDZ (10). Jednym z najwcześniej i najlepiej poznanych efektów picia etanolu u ludzi i zwierząt laboratoryjnych jest zaburzenie koordynacji ruchowej. Ważną strukturą mózgu w kontroli motorycznej jest mózdzek. Mikroinjekcja odwrotnego agonisty receptora GABA_A Ro15-4513 do mózdzku znacznie zmniejsza zaburzenie koordynacji ruchowej spowodowane jednorazową dawką etanolu, ale podanie samego leku nie wpływa na motorykę. Wyniki badań mogą sugerować, że mózdzek jest ważną strukturą mózgu odpowiedzialną za osłabienie aktywności motorycznej w wyniku działania etanolu (2). Prawdopodobnie receptorem odpowiedzialnym za ten efekt działania eta-

nolu jest receptor $GABA_A$ (6, 21), którego aktywność wzrasta po jednorazowym podaniu etanolu. Receptor $GABA_A$ należy do grupy receptorów związanych z kanałem jonowym i istnieją przypuszczenia, że podjednostka δ tego receptora jest związana z działaniem etanolu osłabiającym funkcję motoryczną (2).

Rola dopaminy

Badania wykazały zależność między piciem etanolu a aktywnością lokomotoryczną wywołaną przez środek psychostymulujący amfetaminę. Spontaniczna lokomocja szczurów linii wysoko preferujących HP (high preferring) i nisko preferujących LP (low preferring) jest podobna, natomiast amfetamina znacznie silniej pobudzała ruchowo szczury linii HP (5). Rezultaty mogą sugerować, że etanol uwrażliwia neuronalne układy odpowiedzialne za aktywację ruchową wywołaną amfetaminą i tym układem może być przede wszystkim dopaminowy układ mezolimbiczny (5). Badania neurochemiczne szczurów LP i HP wykazały, że etanol zwiększa uwalnianie dopaminy (DA) w jądrze półleżącym (nucleus accumbens) mózgu szczurów HP w porównaniu do szczurów LP (4). Podobne działanie etanolu może także występować w innych regionach mózgu (3, 8, 23, 24). Uważa się, że nadaktywność motoryczna szczurów wywołana niską dawką amfetaminy jest efektem zwiększonego poziomu DA w prążkowiu (22, 25). Stwierdzono, że uszkodzenie prążkowia szczurów przeciwdziała wzrostowi lokomotoryczności po podaniu amfetaminy.

Rola receptorów 5-HT₃

Określone efekty etanolu mogą być związane z jego działaniem na receptory 5HT₃, które są głównie zlokalizowane w układzie limbicznym. Nadaktywność lokomotoryczna szczurów i myszy wywołana amfetaminą (1) i kokainą (17) jest hamowana przez antagonistów receptora 5HT₃ tropisetron i ondansetron. Podobne hamujące działanie na nadaktywność lokomotoryczną wykazują tropisetron i ondansetron u myszy po podaniu pojedynczej dawki etanolu (11). Dane te sugerują, że receptory 5HT₃ biorą udział w nadaktywności lokomotorycznej wywołanej etanolem.

Aktywność ruchowa a preferencja do alkoholu

Uważa się, że istnieje współzależność między preferencją do etanolu a stymulacją motoryczną po obwodowym zastosowaniu małych dawek etanolu (22). Zwiększona aktywność motoryczna, wywołana małymi dawkami etanolu, może być ważnym wskaźnikiem skłonności zwierząt do preferencyjnego spożywania etanolu. Wykazano, że szczury wyselekcjonowane genetycznie w kierunku dużej preferencji alkoholu wykazują, w przeciwieństwie do szczurów niepreferujących, zwiększoną aktywność ruchową po podaniu niewielkich dawek (0,12 do 0,25 g/kg) etanolu. Szczury pierwszej grupy piły spontanicznie 6,6 g/kg/24h etanolu, ale szczury drugiej grupy już tylko 1,4 g/kg/24h. Warto przypomnieć, że za linię szczurów preferujących alkohol uważa się na ogół zwierzęta, które w warunkach wolnego wyboru między 10% roztworem alkoholu i wodą spontanicznie piją alkohol w ilościach 5,0 g/kg/24h i więcej, nato-

miast szczury niepreferujące spożywają w tych samych warunkach poniżej 2g/kg/24h (22).

W kierunku zwiększonej wrażliwości na stymulację lokomotoryczną wywołaną etanolem wyhodowano specjalną linię myszy określoną jako FAST. Myszy te wykazują dodatnią korelację z nagradzającym efektem etanolu. W procedurze tzw. single-bottle (dostęp do etanolu jako jedyne go płynu) piją znacznie więcej alkoholu w porównaniu do linii SLOW (mało wrażliwej na pobudzająco motorycznie małe dawki etanolu). Również myszy z grupy FAST wykazywały większą preferencję etanolu w procedurze wolnego wyboru między wodą a roztworem etanolu (two-bottle choice) (16).

Spontaniczna aktywność motoryczna jest wyraźnie zróżnicowana u szczurów linii P preferujących etanol po podaniu umiarkowanej dawki etanolu (1,0 g/kg) w porównaniu do szczurów linii NP niepreferujących etanolu. Wykazano, że szczury NP są bardziej wrażliwe na osłabienie aktywności motorycznej przez etanol, a tym samym znacznie szybciej występuje u nich zaburzenie ruchowe niż u szczurów P (18). Podobnie, w porównaniu do szczurów NP, szczury P wykazują wrodzoną mniejszą wrażliwość na alkohol (14) mierzona tzw. testem jumping (skok do góry), który jest testem zdolności motorycznej badanych zwierząt. Analiza aktywności motorycznej w ciągu pierwszych 10 min. i następnych 30 min. po podaniu etanolu wskazuje na dwufazowy charakter: wcześniejszy pobudzający i późniejszy depresyjny efekt etanolu (20). U szczurów P wyraźny wzrost aktywności w pierwszych minutach po podaniu alkoholu może wskazywać, że wcześniejszy okres może być decydujący w samym procesie poszukiwania alkoholu (22). Stymulacja spontanicznej aktywności motorycznej pod wpływem małych dawek alkoholu (0,12-0,25 g/kg) może być efektem związanym z pozytywnie wzmacniającym działaniem etanolu. Nie jest wykluczone, że ten stymulujący efekt etanolu może także mieć związek z piciem alkoholu i uzależnieniem (19). Ciekawą zależność wykazano również na wyselekcjonowanych liniach szczurów (22). W testach tych, po podaniu małych dawek etanolu (0,12 do 0,25 g/kg), szczury pijące duże ilości alkoholu (ponad 6,0 g/kg/24h) są o wiele bardziej pobudzone ruchowo niż szczury pijące poniżej 2,0 g/kg/24h etanolu.

STRESZCZENIE

Małe dawki etanolu (0,25-0,5 g/kg) wywierają stymulujący wpływ na aktywność lokomotoryczną szczurów. Dawki te również zwiększają zachowania eksploracyjne zwierząt. Eksploracja otoczenia może być wyrazem anksjolitycznych właściwości etanolu. Aktywacja lokomotoryczna i przeciwłękowe właściwości etanolu mogą być efektem działania etanolu na kompleks receptorowy GABA_A-BDZ. Zwiększona lokomotoryczność może wskazywać na duże skłonności do nadmiernego spożywania alkoholu. Istnieje zależność między piciem etanolu a aktywnością lokomotoryczną wywołaną amfetaminą. Zwierzęta wysoko preferujące HP (high preferring) etanol są znacznie bardziej pobudzone ruchowo przez amfetaminę niż szczury nisko preferujące LP (low preferring).

Lokalna mikroinjekcja odwrotnego agonisty receptora GABA_A-Ro15-4513 do mózdzku znacznie zmniejsza zaburzenia ruchowe po podaniu alkoholu. Analiza para-

metrów aktywności motorycznej w wyniku działania alkoholu wskazuje na dwufazowy charakter jego działania tj. wcześniejszy pobudzający i późniejszy depresyjny. Uważa się, że stymulujący efekt etanolu może w dużym stopniu promować picie alkoholu zarówno przez zwierzęta, jak i przez ludzi.

Słowa kluczowe: picie etanolu, preferencja, lokomotoryczność.

PIŚMIENNICTWO

1. Costall B., Domeney A.M., Naylor R.J., Tyers M.B.: *Effects of the 5-HT₃ receptor antagonists GR 38032F on raised dopaminergic activity in the mesolimbic system of the rat and marmoset brain.* Br. J. Pharmacol. 1987, 92, 881-884.
2. Dar M.S.: *Antagonism by intracerebellar Ro15-4513 of acute ethanol-induced motor incoordination in mice.* Pharmacol. Biochem. Behavior. 1995, Vol. 52, No. 1, pp. 217-223,.
3. Engel J.A., Fahlke C., Hulthe P., Hard E., Johannessen K., Snape B., Svensson L.: *Biochemical and behavioral evidence for an interaction between ethanol and calcium channel antagonists.* J. Neural Transm 1988, 74,181-193.
4. Engel J.A., Enerback C., Fahlke C., Hulthe P., Hard E., Johannessen K., Svensson L., Soderpalm B.: *Serotonergic and dopaminergic involvement in ethanol intake.* In: Naranjo C.A., Sellers E. M., eds. Novel pharmacological interventions for alcoholism. Berlin: Springer, 1992, 68-82.
5. Fahlke C., Hard E., Eriksson C. J. P., Engel J.A., Hansen S.: *Amphetamine-induced hyperactivity: differences between rats with high or low preference for alcohol.* Alcohol, 1995 Vol 12, No 4, pp, 363-367.
6. Givens B.S., Bresse G.R.: *Electrophysiological evidence that ethanol alters function of medial septal area without affecting lateral septal function.* J. Pharmacol. Exp. Thaer. 1990, 253, 93-103.
7. Hicks L.H., June H.L., Moore T.O., Lewis M.J.A.: *Comparison of three inverse agonists on ethanol stimulant effects in rats.* Soc. Neurosci. Abstr.1990,16, 756.
8. Holman R.B., Snape B.: *Effects of ethanol in vitro and in vivo on the release of endogenous catecholamines from specific regions of rat brain.* J. Neurochem 1985, 44, 357-363.
9. June H.L., Lewis M.J.: *RO15-4513 enhances and attenuates motor stimulant effects of ethanol in rats.* Alcohol,1989, 6, 245-248.
10. June H.L., Lewis M.J.: *Interactions of RO15-4513, RO15-1788 (flumazenil) and ethanol on measures of exploration and locomotion in rats.* Psychopharmacol.1994, 116, 309-316.
11. Kostowski W., Sikora J., Bisaga A., Rosnowska E.: *Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on ethanol-induced hyperlocomotion in mice.* Pol. J. Pharmacol. 1995, 47, 293-297.
12. Le Moal M., Simon H.: *Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles.* Physiol. Rev. 1991, 71,155-234.

13. Lewis M.J., June H.L. *Neurobehavioral studies of ethanol reward and activation*. Alcohol 1990, 7, 213-219.
14. Lumeng L., Waller M.B., McBride W.J., Li T.-K.: *Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1982, 16, 125-130.
15. Moore T.O., June H.L., Lewis M.J.: *Ro15-4513 antagonizes ethanol-induced stimulant effects on measures of exploration in rats*. Soc Neuro Abstr .1990, 16, 435.
16. Risinger F.O., Malott D.H., Prather L.K., Niehus D.R., Cunningham Ch.L.: *Motivational properties of ethanol in mice selectively bred for ethanol-induced locomotor differences*. Psychopharmacol.1994, 16, 207-216.
17. Reith M.E.A.: *5-HT-3 receptor antagonists attenuate cocaine-induced locomotion in mice*. Eur. J. Pharmacol. 1990, 186, 327-330.
18. Schechter M.D.: *Locomotor activity but not conditioned place preference is differentially affected by a moderate dose of ethanol administered to P and NP rats*. Alcohol 1992, Vol. 9, pp. 185-188.
19. Seevers M.H.: *Psychopharmacological elements of drug dependence*. JAMA 1968, 206, 1263-1266.
20. Shippendent T.S., Altshuler H.L.: *The biphasic effects of ethanol: Role of endogenous opiate pathways*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1984, 8, 119-122.
21. Suzdak P.D., Paul S.M.: *Ethanol stimulates GABA receptor-mediated Cl⁻ ion flux in vitro: Possible relationship to the anxiolytic and intoxicating actions of alcohol*. Psychopharmacol. Bull. 1987, 23, 445-451.
22. Waller M.B., Murphy J.M., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K.: *Effect of low dose ethanol on spontaneous motor activity in alcohol-preferring and-nonpreferring lines of rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1986, Vol. 24, pp. 617-623.
23. Wozniak K.M., Pert A., Mele A., Linnoila M.: *Focal application of alcoholics elevate extracellular dopamine in rat brain: A microdialysis study*. Brain Res. 199, 540, 31-40.
24. Yoshimoto K., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K.: *Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens*. Alcohol 1991, 9, 17-22.
25. Zetterstrom T., Sharp T., Marsden C.A., Ungerstedt U.: *In vivo measurement of dopamine and its metabolites by intracerebral dialysis: Changes after d-amphetamine*. J. Neurochem 1983, 41, 1769-1773.