

Az ópiátok, elsősorban a morfin viselkedésre kifejtett hatásai rágcsálókban

Viselkedésbiológia aktuális kérdései beadandó

Készítette:

Vereczkei Andrea zoológia V.

2008. november 18.

A morfin depresszív vagy stimuláló hatásaival szemben gyakran gyorsan kialakul a tolerancia. A szerhasználat során megváltozhat a központi idegrendszer érzékenysége és ez hosszú távon is fennmaradhat. A kapcsolat a központi idegrendszeri változások és a megfigyelt viselkedés között néha nehezen értelmezhető, mert a stimuláló és depresszív hatás nehezen különíthető el egymástól a hasonló tünetek miatt, mint pl. a megnövekedett motoros aktivitás, görcsök, nyugalomérzet, fájdalomérzet hiánya. *Kumar és mtsai.* 1971-ben végeztek patkányokkal kísérleteket, melyekben a táplálkozást, a folyadékfogyasztást és a motoros aktivitást figyelték és hasonlították össze morfinnal kezelt és nem-kezelt patkányok között. Továbbá tesztelték annak valószínűségét, hogy a hosszú távú morfinos kezelés megváltoztatja-e az állatok napi ritmusát? Az első kísérletükben két kísérleti csoportot alakítottak ki. Az első csoportba került patkányok 6 napon át napi kétszer kaptak morfin injekciót, majd a 7. napon egyszeri, nagy dózissal állították át őket. A 14. napon vizsgálati ketrecekbe kerültek az állatok, ahol 2 napos átállás után elkezdtek mérni a táplálék- és vízfogyasztást, illetve az aktivitást. A kontroll állatok mindeközben hasonló kezeléssel mentek át, de morfin helyett sóoldattal kezelték őket. Az eredmények eltérést mutattak ki a különbözőképpen kezelt állatok napi aktivitása között. A kontroll patkányok éjjeli aktivitása nagyobb volt, többet táplálkoztak éjjel és a felszedett súlyt napközben dolgozták le. A morfinnal kezelt patkányok ezzel szemben az injekciót követő négy óra alatt háromszor annyi ételmezt és vizet fogyasztottak, mint a kontrollok, ám az injekciót követő 5-24 órában a helyzet megfordult. Az egész napos fogyasztást nézve a kontrollok nagyobb mennyiséget fogyasztottak. A motoros aktivitás nagymértékben megugrott a morfin injekciót követő 4 órában és a 4-8. órában is fennmaradt a különbség, ám az ezt követő időszakban a kontroll csoport aktivitása alá esett. A napi ritmusuk tehát megfordult és habár nem szignifikánsan, de az egész napra vetítve nagyobb volt a motoros aktivitás a kontrollokhoz képest.

Ziegler és mtsai. a Morris-féle úszó tesztben (Morris water maze) vizsgálták a morfin patkányokra kifejtett hatását. A kísérletben felhasznált „szerkezet” egy másfél méter átmérőjű medence, vízzel feltöltve, a felszínén polipropilén golyócskával, hogy a patkányok ne láthassanak a felszín alá. Két cm-rel a felszín alatt a kísérleti beállításoknak megfelelően egy platformot helyeztek el. A gyakorlási fázisban a patkányokat a medencébe helyezték és a kísérlet a platform megtalálásáig vagy az egy perc leteltéig tartott. 6 különböző helyről indították a kísérletet, összesen 12 ismétléssel (minden kiindulási pontot kétszer ismételték). Ha a patkány elérte a platformot, 2 percre kivették a medencéből, majd újakezdték a kísérletet. Ha egy perc alatt nem találta meg, a kísérletvezető helyezte az állatot a platformra 15 másodpercig. 5 napon keresztül ismételték a kísérletet. A következő fázisban az állatok

morfin- illetve sóoldatos injekciót kaptak a kísérletek megkezdése előtt 15 perccel. A morfin-platformot a medence nyugati, a kontroll-platformot a keleti oldalon helyezték el. A kísérlet sikerességének két kritériuma volt: a patkánynak a kezelésnek megfelelő platform felé kellett úsznia és 10 másodpercen belül el kellett érnie. Az utolsó fázisban a patkányok különböző morfin-dózisokat kaptak és az egyperces kísérletek során a platformot eltávolították a medencéből. A vizsgált paraméterek a morfin-, illetve kontroll-platform helye körüli 45 cm-es átmérőjű körben töltött idő, illetve a körökön kívül töltött idő. Az eredmények dózisfüggőséget mutattak ki a morfinnal kezelt állatoknál: magasabb dózisonál nőtt a morfin-platform körül töltött idő.

Roth és mtsai. szagpreferenciás kísérleteket végeztek patkányok esetében és az endogén opiátok szerepét vizsgálták. A fejletlenül születő rágcsálók működő látási és hallási érzékelő rendszer nélkül jönnek a világra. A fejlődő szaglási rendszerükre támaszkodva igyekeznek reagálni a szagingerekre, amely a túléléshez elengedhetetlen (pl. az anya illata vagy a fészek illata). A természetes fészek körülményeket megközelítő stimulusok sokasága, beleértve a károsakat is, segíti az újszülöttek szagpreferenciájának kialakulását. Ezen stimulusok egy része idősebb egyedekben már nem képes a preferencia kialakítására, ezért azt feltételezik, hogy van egy szagokra érzékeny periódus az élet első 9 napja folyamán. Számos neurotranszmitter fontos szerepet játszik a korai szaglástanulás folyamatában, ide tartozik a norepinefrin, a szerotonin, a dopamin, a glutamát, a GABA és az opioidok is. Először egy sokk-tesztet végeztek el a szagpreferencia vizsgálatára. 8 és 12 napos egyedeket használtak 3 kísérleti beállításban: szagminta (borsmenta) és elektromos sokk egyszerre 30 másodpercen át, szagminta és késleltetett elektrosokk (30 másodperc, majd 1 másodperc sokk), csak szagminta 30 másodpercig. Másnap Y-labirintusban tesztelték a szagpreferenciát (fenyőillat és borsmenta közül kellett választani). A borsmenta kiválasztásában a szagmintát és elektrosokkot egyszerre kapó egyedek voltak a legeredményesebbek. Tesztelték az opioidok szerepét is a tanulásban. A 8 és 12 napos egyedek naltrexon (morfium antagonist) injekciót vagy sóoldatot kaptak, majd az előző kísérletet megismételték velük. Az eredmények azt mutatták, hogy a 8 napos szagmintát és elektrosokkot egyszerre kapó egyedek esetében a naltrexon blokkolta a tanulási folyamatot és csökkent a borsmentát preferáló egyedek száma. 12 napos egyedeknél nem volt különbség a sóoldattal és naltrexonnal kezelt állatok viselkedése között.

Craft és mtsai. egy 2006-os vizsgálatukban a lokomóciót vizsgálták morfin hatása alatt és nemek közti különbségeket kerestek. Több kísérleti összeállítást alkalmaztak. Az első kísérletben az állatok felét a lokomóció megfigyelése közben is kezelték, a többi állattal a

kísérletet megszakítás nélkül végezték, mivel korábbi kutatások azt mutatták, hogy a stressz-válasz nemenként eltérő, így erre is elvégezték a vizsgálatot. Nőstény patkányokat vizsgáltak eltérő ösztrusz-ciklusokban, majd egy hormon-manipulációs kísérlet során a hímekre a tesztoszteron, a nőstényekre az ösztradiol hatását vizsgálták, mivel korábbi kutatások kimutatták, hogy ezen hormonok befolyásolhatják a morfin antinociceptív hatását felnőtt patkányokban. A lokomóció mérését egy fénysugaras szerkezettel végezték. Egy plexiüveges ketrecbe helyezték az állatokat, melyet fénysugarak szeltek keresztül. Az első kísérletben a nőstény és hím patkányokat morfinnal vagy sóoldattal injekciózták be, majd a lokomóciós szerkezetbe helyezték őket. Az állatok felét megszakítás nélkül vizsgálták a kísérlet időtartama alatt („nem-kezelt” állatok), másik felüket fél óránként sóoldattal injekciózták („kezelt” állatok), hogy vizsgálják a stressz hatását. A második kísérletben különböző ösztrusz-stádiumú, „nem-kezelt” nőstényeket vizsgáltak morfin vagy sóoldatos injekció hatása alatt. A harmadik kísérletben résztvevő patkányok ivarszervét műtéti úton eltávolították, majd üres vagy nemi hormonnal töltött kapszulákat adtak nekik. 28 nap után só- vagy morfin injekciós kezelés után vizsgálták a lokomóciót. A „kezelt” – „nem-kezelt” állatokkal végzett kísérletek eredményei azt mutatták, hogy a fél óránként megzavart állatok nagyobb aktivitást mutattak, mind a hímek, mind a nőstények esetében, de csak a hímeknél érte el a különbség a szignifikancia szintet. Mivel az első fél óra zavarásmentesen telt mindegyik állat számára, ezért ebben az időben vizsgálták a morfin dózisfüggő hatását. A morfin dózisfüggően csökkentette az aktivitást mindkét nemnél, de a hímeknél a csökkenés szignifikánsan nagyobb volt. Az ösztrusz-ciklusokat figyelembe vevő kísérlet során a sóoldattal kezelt nőstények aktivitása nem tért el a különböző ciklusok között. A proösztrusz stádiumban lévő nőstények mutatták a legnagyobb érzékenységet a morfinos kezelés iránt, az ösztruszban lévők pedig a legcsekélyebbet. A hormon-manipulációs kísérletben a sóoldatot kapott nőstények között az ösztradiollal kezelték aktivitása nagyobb volt, mint a kezeletleneké, míg a hímek tesztoszteronos kezelése nem hatott az aktivitásukra. A morfint kapott nőstényeknél csekély hatás volt érzékelhető az ösztadiollal kezeltéknél, a hímeknél ismét nem volt változás. Tehát a jelen vizsgálatban a nőstényekre jelentősebben hatott a morfinos kezelés, a proösztruszos nőstények érzékenyebben voltak a többi ciklusban lévőknél és a nőstények hormonális kezelése befolyásolta a lokomóciós aktivitást a hímekkel ellentétben.

Zhang és mtsai. 2008-ban az akut morfinfüggőség elvonási tünetei okozta feszült viselkedést vizsgálták megemelt keresztpalló tesztben. A ópiátok okozta különböző elvonási tüneteket az embereknél viszonylag jól be lehet határolni. A testi tünetek mellett azonban lelki

tünetek is mutatkoznak, amelyek kategorizálása már bonyolultabb eset. Ide tartozhat a rossz hangulat, a depresszió, nyugtalanság, túlérzékenység, feszült lelkiállapot. Ezek az elvonásból adódó negatív érzelmi állapotok hozzájárulhatnak a kényszeres szerhasználathoz, a folyamatos használathoz és a leszokási időszak utáni visszaeséshez is. Kutatások kimutatták, hogy a feszült lelkiállapot mind a spontán és az antagonistákkal is kiváltható ópiát-elvonási tünetek egyike. Mostanság ismét az érdeklődés középpontjába került az akut ópiátfüggőség jelensége, amely olyan állapot, amelyben az elvonási tünetek demonstrálhatók, kiválthatók egy egyszeri vagy egy rövid távú ópiátkezelés során. Az elvonási tünetek, amelyek nagyon hasonlóak a krónikus függőségben megfigyeltekhez, opioid antagonistával (pl. naloxon) is kiválthatók 2-24 órával egy egyszeri adag ópiát agonista (pl. morfin) használata után mind embereknél, mind állatoknál anélkül, hogy komoly ópiát-függőségi múltból beszélhetnénk. A jelenlegi patkányokon végzett kísérletet megemelt keresztpalló szerkezettel vizsgálták. A szerkezet négy, egymásra merőlegesen álló karból áll, melyből kettő nyitott, alacsony peremmel rendelkező, kettő pedig zárt, magas falakkal és mindössze egy, a szerkezet középpontjában található bejárattal rendelkezik. Az állatokat a középpontba helyezték és figyelték a nyitott karokban töltött idő százalékát az egész időhöz képest; a nyitott karokba lépések számát és arányát az összes karba lépéshez képest; illetve az összes zárt karba lépés számát. Az állatokat három kezelési csoportba osztották és 4 napos kezelésnek vetették alá. A három csoport: 1) morfin naiv: négy napos sóoldatos kezelés; 2) akut morfin: három napig sóoldat, majd a negyedik napon morfinkezelés; 3) ismételt morfin: négy napon át morfionnal kezelés. A kezeléseket követően a két morfionnal kezelt csoportnál naloxon antagonistát alkalmaztak. A morfin naiv csoportnál a kezelés előrehaladtával nem találtak szignifikáns különbséget a vizsgált változóknál. Az akut és ismételt morfincsoportokat a naiv csoporthoz hasonlítva azt találták, hogy az utolsó kezelést követő 2., 4. és 8. órában időfüggően nőtt a nyitott karba lépések száma és a nyitott karban eltöltött idő, ezzel párhuzamosan pedig csökkent a zárt karba lépések száma. A vizsgálat során sikerült kimutatni, hogy a nyolc órával az akut morfinos kezelés után alkalmazott naloxon dóziszfüggően csökkentette a nyitott karokban eltöltött időt, anélkül hogy az általános aktivitást befolyásolta volna.

Felhasznált irodalom:

- Craft, R. M. – Clark, J. L. et al. (2006) Sex differences in locomotor effects of morphine in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* **85**, 850-858.
- Kumar, R. – Mitchell, E. – Stolerman, I. P. (1971) Disturbed patterns of behaviour in morphine tolerant and abstinent rats. *Br. J. Pharmac.* **42**, 473-484.
- Roth, T. L. – Sullivan, R. M. (2001) Endogenous opioids and their role in odor preference acquisition and consolidation following odor-shock conditioning in infant rats. *Dev Psychobiol.* **39**, 188-198.
- Zhang, Z. – Schulteis, G. (2008) Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav.* **89**, 392-403.
- Ziegler, D. – Keith, J. R. et al. (2002) Navigation in the Morris swim task as a baseline for drug discrimination: a demonstration with morphine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* **78**, 215-223.