

# Ratlarda Feniletülamınle Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modeline Değişik Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Etkileri

Dr. Günnur Özbakış-Dengiz, Dr. Z. Nur Banoğlu

## ÖZET:

RATLARDA FENİLETÜLAMINLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELİNE DEĞİŞİK KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN ETKİLERİ

**Amaç:** Kalsiyum kanal blokörleri, pekçok kardiyovasküler ve SSS'i hastalıklarında (migren, mani, depresyon, Tourette bozukluğu, tardif diskinezi,..) tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu düşüncelerden yola çıkarak, çalışmamızda ratlarda feniletülamın (PEA) ile oluşturulmuş şizofreni modelinde, değişik kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri araştırdık.

**Metod:** Çalışmada 64 dişi rat kullanılmıştır. Denekler sekiz gruba ayrıldı. Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar ( verapamil, diltiazem, flunarizin, mibefredil, klozapin, haloperidol ) intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandıktan 30 dakika sonra PEA (75mg/kg i.p.) enjeksiyonlarını takiben deneklerin 7 farklı davranışı açık alanda üç periyotta ( 0-10, 30-40 ve 60-70 dakikalar arasında) izlendi.

**Bulgular:** Kalsiyum kanal blokörleri PEA ile oluşan deneysel şizofreni modelinde dopaminerjik sisteme ait davranışı ileriye yürütme (IY)'yi inhibe ederken, kendine çeki düzen verme (KÇDV) davranışı üzerine olumlu etkiler yapmışlardır, ayrıca PEA ile ortaya çıkan geri yürütme (GY) davranışını önlemişlerdir. Ancak serotonerjik sisteme ait davranışları koklama ve kafa sallama (KOK, KS) aktive etmiştir.

**Sonuç:** Kalsiyum kanal blokörleri, PEA ile oluşturulan şizofreni modelinde dopaminerjik aktiviteyi bloke ederken, serotonerjik aktiviteyi artırmıştır.

**Anahtar sözcükler:** şizofreni, feniletülamın, kalsiyum kanal blokörleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:82-89

## ABSTRACT:

THE EFFECTS OF DIFFERENT CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ON PHENYLETHYLAMINE (PEA)-INDUCED SCHIZOPHRENIA MODEL IN THE RATS

**Objective:** Calcium channel blockers have been used commonly in the treatment of cardiovascular diseases and have also been the subject of speculation in the treatment of various CNS disorders, including migraine, mania, depression, Tourette's disorder and tardive dyskinesia. In this study, we examined if calcium channel blockers were effective in the treatment of schizophrenia.

**Method:** 64 female albino wistar rats were used in the experiments which were separated to eight groups; control, PEA, verapamil, diltiazem, flunarizine, mibefradil, clozapine and haloperidol respectively. The drugs which were used for the treatment were injected 30 min before PEA, and seven individual components of the animals' behavior after PEA injection were observed in the open-field at three periods (0-10 min, 30-40 min and 60-70 min). All drug injections were made intraperitoneally.

**Results:** Calcium channel blockers reduced PEA-induced dopaminergic hyperactivity (forward walking), affected positive effect on grooming and also inhibited backward walking that occurred with PEA. However, they caused serotonergic hyperactivity, stereotyped behaviours (sniffing and headweaving).

**Conclusion:** Eventually, calcium channel blockers have, probably, blocked dopaminergic hyperactivity but have increased serotonergic hyperactivity in PEA-induced schizophrenia model.

**Key words:** schizophrenia, phenylethylamine, calcium channel blockers

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:82-89

## GİRİŞ

Feniletülamın(PEA) yapısal ve farmakolojik olarak amfetamine benzeyen, bazı şizofreni tiplerinin (özellikle paranoid şizofreni) etyolojisinde rol oynayan, insan ve rodent beyinde bulunan endojen bir amindir(1). Şizofrenide pekçok hayvan modeli oluşturulmaya çalışılmışsa da, şizofreniye ait ideal bir model yoktur. Hayvanlarda şizofreni, değişik kimyasal maddelerle (amfetamin, PEA, dopamin, LSD, apomorfın, dizosilpin, pensiklidin, vb ) veya sosyal izolasyon ve arosal metodlarla oluşturulmaya çalışıl-

mıştır, ancak bunlardan PEA ile oluşturulan şizofreni modeli daha güvenilir(2,3). PEA modelinde hem dopaminerjik hem serotonerjik hemde adrenerjik hiperaktiviteye ait, hatta bazı şizofreni tiplerinde ortaya çıkan halüsinojen davranışlar gözlenebilmektedir(1,3).

İyonize kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) çizgili kas kontraksiyonu, nörotransmitter salınımı, hormon sekresyonu ve çeşitli enzim aktivitelerinde yer alan önemli bir iyonudur. Kalsiyum kanal blokörleri, yıllardır özellikle kardiyovasküler sistemin hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda bu grup ilaçların mig-

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,ERZURUM

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Günnur Özbakış-Dengiz, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD 25240 Erzurum  
Telefon: +90 (442) 233 1122 / 2424- 2425 Faks: +90 (442) 234 9013

Kabul tarihi: 10 Mayıs 2001

ren, mani, Tourette bozukluğu, tardif diskinezi gibi hastalıkların tedavisinde de yararlı olabildikleri saptanmıştır(4,5). Ayrıca bazı nöroleptiklerin SSS'inde kalsiyum kanal blokörlerinin bağlandığı bölgelere yüksek afiniteye sahip olduklarını ve kalsiyum kanal blokörlerine benzer etkiler oluşturabildiklerini gösteren çalışmalar yapılmaktadır(6,7,8). Bu ön bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, PEA ile ratlarda oluşturulan deneysel şizofreni modelinde farklı gruplardan kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri, bir klasik (haloperidol) bir de atipik (klozapin) nöroleptiklerle mukayese edilip; bu grup ilaçların şizofrenide faydalı olup olmayacağını araştırdık.

## YÖNTEM:

Ağırlıkları 195-258 gr arasında değişen 64 dişi rat kullanılmıştır.

- 1.grup (n=8) - Serum fizyolojik(SF)
- 2.grup (n=8) - SF, 30dk sonra PEA (75 mg/kg - Sigma),
- 3.grup (n=8) - Verapamil (10mg/kg - Knoll), 30dk sonra PEA,
- 4.grup (n=8) - Diltiazem (5mg/kg - İlsan-İltaş), 30dk sonra PEA,
- 5.grup (n=8) - Flunarizin (10mg/kg - Eczacıbaşı), 30dk sonra PEA,
- 6.grup (n=8) - Mibefradil (5mg/kg - Roche), 30dk sonra PEA,
- 7.grup (n=8) - Klozapin (5mg/kg - Sigma), 30dk sonra PEA,
- 8.grup (n=8) - Haloperidol (0,1mg/kg - İbrahim-Ethem ), 30dk sonra PEA.

İlaçların tüm dozları 1cc'de hazırlanıp, intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmışlardır.

Deneklerin davranışları 16 eşit kareye ayrılmış 1 X 1 X 0,5 m. boyutlu modifiye açık alan (open-field)'da birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından PEA (75 mg/kg) uygulanmasını takiben, 0-10 (1.periyot), 30-40 (2.periyot) ve 60-70 (3.periyot) dk.lar arası izlenmiştir.

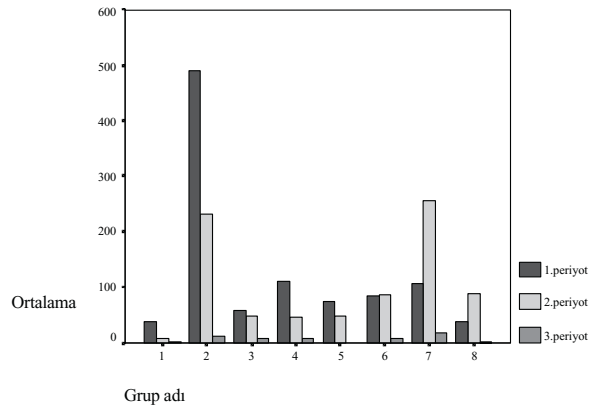
İzlenen davranışlar ileri yürüme (İY), arka ayaklarda yükselme (AAY), kafa sallama (KS), koku (KOK), daire çizme (DÇ), geri yürüme (GY) ve kendine çeki-düzen verme(KÇDV - ön ayakları ağız, yüz ve kulaklara götürme sayısı, taranma)' dir.

Veriler, gruplar arasında Kruskal Wallis varyans analizi yapıldıktan sonra, önce kontrol grubu ile PEA uygulanan denek grubu, daha sonra PEA grubu ile tedavi amaçlı ilaç verilen gruplar iki yönlü Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmışlardır.

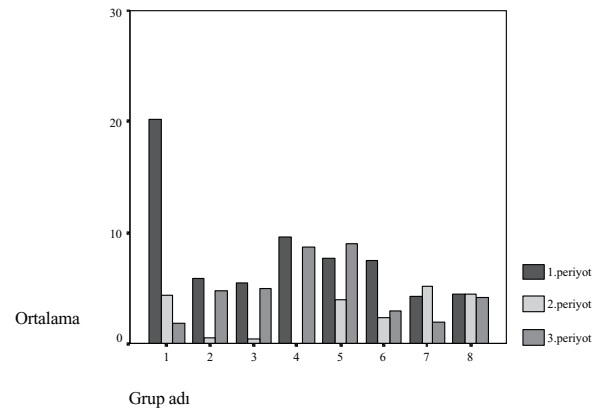
## BULGULAR:

Gruplar arası yapılan varyans analizinde; AAY, İY, KÇDV, KOK ve KS her üç periyotta(  $p<0,005$  ); DÇ 1.periyotta ( $p<0,05$ ) ve GY 2.periyotta ( $p<0,005$ ) farklılıklar göstermiştir. Sonuçlar şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7'ye ve tablo 1'e göre aşağıda değerlendirilmiştir. Buna göre;

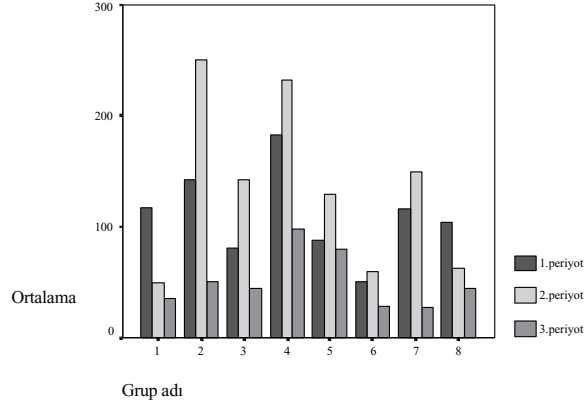
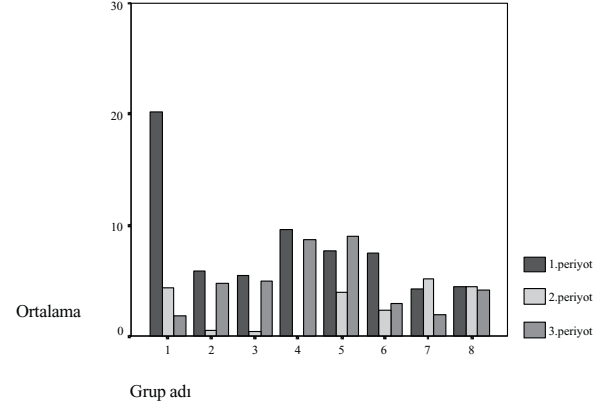
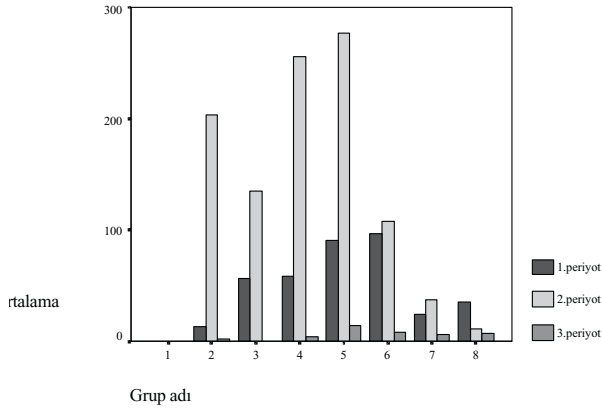
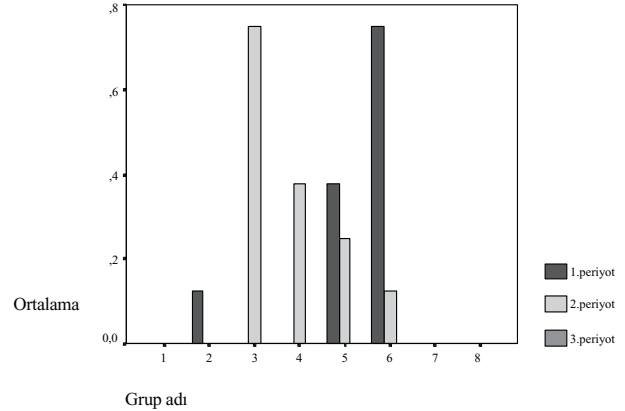
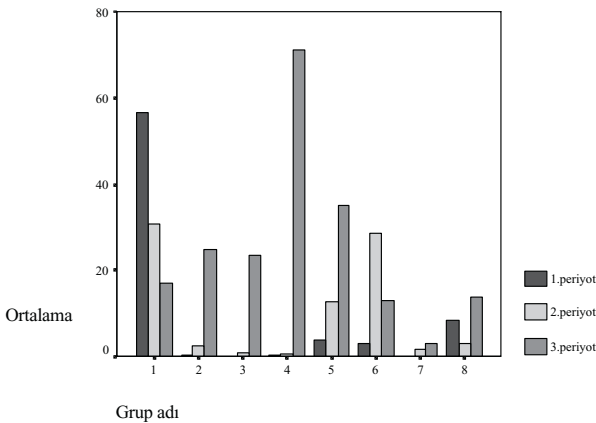
**Şekil 1. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre İY davranışı üzerine etkileri**



**Şekil 2. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre AAY davranışı üzerine etkileri**



• PEA'in davranışlar üzerine etkisi: PEA, İY davranışı üzerinde her üç periyotta da belirgin artışa neden olmuştur( $p<0,005$ ). AAY davranışı üzerinde yine ilk iki periyotta azalmaya( $p<0,01$ ), son periyotta artışa( $p<0,05$ ) neden olmuştur. Ekstrapiramidal arazların göstergesi olan KS ve KOK davranışları üzerinde artışa neden olurken; şizofreninin negatif (-) semptomlarından olan KÇDV'nin azalması davranışı üzerinde

**Şekil 3. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre KOK davranışı üzerine etkileri****Şekil 6. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre GY davranışı üzerine etkileri****Şekil 4. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre KS davranışı üzerine etkileri****Şekil 7. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre DÇ davranışı üzerine etkileri****Şekil 5. İlaç uygulamalarının gruplara ve periyotlara göre KÇDV davranışı üzerine etkileri**

ilk iki periyotta etkin olmuştur ( $p < 0,005$ ). Ayrıca, normal hayvanlarda hiç gözlenmeyen GY ve DÇ davranışlarını ortaya çıkarmıştır; bunlardan GY davranışının ikinci periyottaki miktarı istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,005$ ), birinci periyotta ortaya çıkan DÇ miktarı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

• Klozapinin PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi: Klozapin PEA'nın neden olduğu İY'yi sadece birinci periyotta azaltmıştır ( $p < 0,005$ ), üçüncü periyotta hatta PEA'e göre artışa ( $p < 0,05$ ) neden olmuştur. PEA'in neden olduğu AAY davranışındaki azalmayı ikinci periyotta kontrole benzer şekilde artırmıştır ( $p < 0,005$ ); üçüncü periyotta PEA'nın neden olduğu AAY'yi kontrole benzer şekilde azaltmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. KOK'yı her üç periyotta da belirgin bir şekilde azaltırken ( $p < 0,005$ ), KS'yı sadece ikinci periyotta azaltmış ( $p < 0,005$ ), diğer

**Tablo1.Deneysel şizofreni modelinde uygulanan ilaçların davranış parametrelerine etkileri**

DAVRANIŞ	PERİYOT	KONTROL	PEA	VER+PEA	DİL+PEA	FLUN+PEA	MİB+PEA	KLOZ+PEA	HAL+PEA
		(n=8) ORT±SH	(n=8) ORT±SH	(n=8) OR ±SH	(n=8) ORT±SH	(n=8) ORT±SH	(n=8) ORT±SH	(n=8) ORT±SH	(n=8) ORT±SH
AAY	1	20,25±	5,87±	5,50±	9,62 a±	7,75±	7,50±	4,25±	4,50±
		1,60	0,87**	0,71	1,10*	0,53	0,57	0,59	0,57
	2	4,38±	0,50±	0,38±	0,00±	4,00±	2,38±	5,13±	4,50±
		1,07	0,27**	0,18	0,00	0,68***	0,68*	0,55***	0,68***
	3	1,88±	4,75±	5,00±	8,75±	9,00±	3,00±	2,00±	4,13±
		0,55	1,22*	0,89	0,99*	1,57	1,05	0,78	1,22
DÇ	1	0,00±	0,13±	0,00±	0,00±	0,38±	0,75±	0,00±	0,00±
		0,00	0,13	0,00	0,00	0,26	0,41	0,00	0,00
	2	0,00±	0,00±	0,75±	0,38±	0,25±	0,13±	0,00±	0,00±
		0,00	0,00	0,75	0,38	0,25	0,13	0,00	0,00
	3	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GY	1	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2	0,00±	2,00±	0,50±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±
		0,00	0,38***	0,27**	0,00***	0,00***	0,00***	0,00***	0,00***
	3	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±	0,00±
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
İY	1	37,00±	490,38±	57,50±	110,38±	74,38±	84,25±	108,25±	36,88±
		2,73	24,10***	2,48***	5,51***	2,34***	3,78***	3,28***	2,01***
	2	7,75±	231,75±	47,75±	45,38±	47,00±	84,88±	256,13±	88,13±
		1,36	8,81***	2,52***	2,63***	3,04***	3,50***	17,77	5,49***
	3	1,00±	11,00±	7,00±	8,13±	13,75±	7,75±	17,38±	1,63±
		0,65	2,11***	1,94	1,71	1,76	0,99	2,09*	0,63***
KÇDV	1	56,63±	0,25±	0,00±	0,38±	3,75±	2,88±	0,00±	3,38±
		2,92	0,25***	0,00	0,38	0,75***	0,77**	0,00	1,69***
	2	30,63±	2,50±	0,88±	0,63±	12,63±	28,50±	1,63±	3,00±
		3,17	0,96***	0,88	0,63	2,01***	2,65***	0,68	1,02***
	3	16,88±	25,00±	23,50±	71,13±	35,00±	13,00±	3,00±	13,75±
		2,22	2,39*	2,24	4,73***	3,25*	1,91**	0,78***	1,84**
KOK	1	116,88±	141,75±	80,75±	182,88±	87,88±	51,00±	116,00±	104,38±
		5,77	4,37**	2,75***	3,15***	2,99***	2,15***	2,37***	3,34***
	2	50,13±	250,00±	141,63±	232,63±	128,88±	59,50±	149,38±	62,38±
		3,34	16,75***	7,46***	9,19	6,34***	2,57***	5,69***	4,73***
	3	35,13±	51,00±	44,25±	97,00±	79,25±	27,50±	27,13±	44,25±
		2,39	2,73***	2,52	3,62***	3,65***	1,46***	1,54***	2,61
KS	1	0,00	12,88±	56,63±	58,25±	90,75±	96,25±	23,88±	34,75±
		±0,00	1,66***	2,74***	4,13***	3,57***	1,83***	2,12***	2,51***
	2	0,00	203,75±	134,88±	256,63±	277,50±	107,38±	37,25±	11,38±
		±0,00	12,46***	10,11***	10,98*	10,40***	4,99***	2,74***	2,37***
	3	0,00	2,13±	0,00±	3,50±	14,00±	7,50±	6,00±	7,38±
		±0,00	0,69*	0,00*	0,46	1,54***	1,09***	1,02*	0,82***

Kontrol grubu ile PEA grubu; PEA grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında;

P < 0,05 \*; P < 0,01 \*\*; P < 0,005 \*\*\*

Ort : Ortalama; SH: Standart Hata

periyotlarda artırmıştır. PEA'in neden olduğu birinci periyottaki DÇ, ikinci periyottaki GY klozapin uygulanan hayvanlarda hiç görülmemiştir; bunlardan GY üzerine olan etki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ). KÇDV davranışı üzerinde PEA'e benzer yaptığı olumsuz etkiler üçüncü periyotta istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ).

- **Haloperidolün PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi:** Haloperidol her üç periyotta da PEA'nın neden olduğu İY'yi belirgin bir şekilde inhibe etmiştir ( $p < 0,005$ ), ancak ikinci periyottaki miktarı kontrole göre oldukça yüksektir. İkinci periyotta azalmış AAY davranışını artırıp ( $p < 0,005$ ), kontrol değerine ulaştırmıştır. KOK'yu her üç periyotta da azaltmıştır, ancak ilk iki periyottaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ). KS'yi birinci ve üçüncü periyotlarda artırırken ( $p < 0,005$ ), ikinci periyotta bariz bir şekilde azaltmıştır ( $p < 0,005$ ). Haloperidol uygulanan hayvanlarda, PEA'in neden olduğu birinci periyottaki DÇ ve ikinci periyottaki GY davranışları hiç görülmemiştir; bunlardan GY davranışı üzerine olan etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,005$ ). Haloperidol KÇDV davranışı üzerine birinci periyotta olumlu etkiler yapmıştır ( $p < 0,005$ ).

- **Verapamilin PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi:** Verapamil her üç periyotta da PEA'nın neden olduğu İY'yi azaltmıştır, bunlardan ilk iki periyottaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ), ancak yine de kontrole göre yüksek değerlerdir. KOK'yu her üç periyotta da azaltmıştır, ilk iki periyottaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ). KS'yi birinci periyotta bariz bir şekilde artırırken ( $p < 0,005$ ), ikinci periyotta azaltmış ( $p < 0,005$ ), üçüncü periyotta ise kontrol grubunda olduğu gibi hiç görülmemiştir. Halüsinojen davranışlardan PEA'nın neden olduğu ikinci periyottaki GY'yi azaltmıştır ( $p < 0,01$ ); ancak ikinci periyotta DÇ davranışının ortaya çıkmasına neden olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- **Diltiazemin PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi:** Diltiazem de verapamil gibi İY davranışı üzerine her üç periyotta da depresör etki yapmıştır; bunlardan ilk iki periyottaki etkiler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ); ancak yine de kontrole göre oldukça yüksek değerlerdir. PEA'in birinci periyotta azalttığı AAY davranışını artırmıştır ( $p < 0,05$ ). KOK davranışı sayısı her üç periyotta da yüksek bulunmuş, birinci ve üçüncü periyotlardaki bu davranışın sayıları PEA grubuna göre oldukça anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,005$ ). KS davranışı yine her üç peri-

yottada yüksek bulunmuş; birinci ( $p < 0,005$ ) ve ikinci periyotlardaki artışlar ( $p < 0,05$ ) PEA'e göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. KÇDV davranışı üzerinde ise üçüncü periyotta bir aşımlik gözlenmiştir ( $p < 0,005$ ). Halüsinojen davranışlardan PEA'in neden olduğu GY hiç gözlenmemiştir ( $p < 0,005$ ); ancak verapamil gibi ikinci periyotta DÇ davranışına neden olmuştur, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- **Flunarizin PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi:** Flunarizin ilk iki periyotta İY'yi azaltmıştır ( $p < 0,005$ ), ancak kontrole göre yüksektir. PEA'nın ilk iki periyotta azalttığı AAY'yi artırmıştır, ikinci periyottaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ). KOK'yu ilk iki periyotta PEA'e göre azaltmış ( $p < 0,005$ ), son periyotta ise artırmıştır ( $p < 0,005$ ). KS'yi her üç periyotta da maksimum değerlere ulaştırmıştır ( $p < 0,005$ ). KÇDV davranışı üzerinde her üç periyotta da istatistiksel olarak olumlu etkiler yapmıştır. Halüsinojen davranışlardan GY hiç gözlenmemiştir ( $p < 0,005$ ); ancak hem birinci hem de ikinci periyotta DÇ'ye neden olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- **Mibefradilin PEA ile oluşturulan davranışlar üzerine etkisi:** Mibefradil her üç periyotta da İY'yi azaltmıştır; ilk iki periyottaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,005$ ), ancak yine de kontrole göre yüksek değerlerdir. PEA'in ilk iki periyotta azalttığı AAY'yi ikinci periyotta artırmıştır ( $p < 0,05$ ). KOK'yu her üç periyottada PEA'e göre bariz bir şekilde azaltmıştır ( $p < 0,005$ ). KS'yi birinci ve üçüncü periyotlarda artırırken ( $p < 0,005$ ), ikinci periyotta azaltmıştır ( $p < 0,005$ ). KÇDV davranışı üzerinde olumlu etkiler yapmıştır. Halüsinojen davranışlardan GY hiç gözlenmemiştir ( $p < 0,005$ ); ancak flunarizin gibi ilk iki periyotta DÇ'ye neden olmuştur; fakat PEA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## TARTIŞMA:

PEA, amfetamine benzeyen, şizofreni etyolojisinde rol oynayan ve bu çalışmamızda deneysel şizofreni modeli oluşturmak için kullandığımız endojen bir amindir. Çalışmamızda PEA (75 mg/kg) ile oluşturulan şizofreni modelinde İY, KOK, KS ve AAY ve hatta halüsinasyon olarak tanımlanan GY ve DÇ davranışları gözlenmiş olup, bu davranışlar şizofreninin tip 1 sendromda görülen pozitif davranışlarına uymakta; KÇDV davranışındaki azalma ise tip 2 sendromda görülen afektif aldırılmazlık, küntleşme ve kişisel hijyene önem vermeme olarak belirtilen negatif

semptomlara uymaktadır. Bu sonuçlar Mc Kinney, Durish, Jackson ve Banoğlu'nun bulgularıyla uyumludur(1,2,3,9), ancak AAY davranışı Durish'in ve Jackson'un çalışmasında ikinci periyotta artarken bizim çalışmamızda azalmıştır; Durish AAY davranışındaki artışın muhtemelen dopaminerjik hiperaktiviteye bağlı olduğunu, adrenerjik aktivasyonun (özellikle  $\beta$ -adrenerjik) ve serotonerjik mekanizmaların bu davranış üzerinde inhibitör etkili olduğunu düşünmüştür(1). Bizim çalışmamızda ise bu davranış dopaminerjik sistem aktivasyonu ile paralellik göstermemiş, özellikle ikinci periyotta çok azalmıştır. Bu davranıştaki azalmayı biz de Durish gibi serotonerjik veya adrenerjik (özellikle  $\beta$ -adrenerjik) sistemlerin aktivasyonunun bu davranış üzerinde inhibitör etki yapmasıyla açıklayabiliriz. Bulgularımıza göre PEA uygulanmasını takiben dopaminerjik aktivitenin(IY) birinci periyotta maksimum düzeylere ulaşmış, giderek azalmaya başladığı gözlenirken; serotonerjik aktivitenin(KOK, KS) birinci periyotta artmaya başlarken, ikinci periyotta maksimum düzeylere ulaşmış, üçüncü periyotta tekrar azaldığı gözlenmiştir. Halüsinojen davranışlar olarak tanımladığımız DÇ ve GY davranışları birinci ve ikinci periyotlarda ortaya çıkmış olup, bu yine Durish, Jackson ve Banoğlu'nun değerleriyle uyumludur(1,3,9).

Klozapin ve haloperidol dopaminerjik (IY) ve serotonerjik (KOK,KS) sistemlere ait davranışları bariz bir şekilde azaltmışlardır. Klozapinin IY davranışı üzerinde yaptığı inhibisyon kontrole ve haloperidole oranla azdır, bunu şöyle açıklayabiliriz; haloperidol (klasik nöroleptikler) büyük ölçüde  $D_2$  reseptör blokajı yaparken, klozapin gibi atipik nöroleptiklerin  $D_3$  reseptör afinitesi  $D_2$  lere oranla çok yüksektir. Ventral striatum, nukleus accumbens, olfaktor tüberkül gibi affektif ve kognitif olaylarda rol oynayan limbik yapılarıdaki dopamin reseptörlerinin büyük çoğunluğu  $D_2$  değil  $D_3$  tipindedir. Ayrıca klozapin limbik sistemin belli bölgelerinde bulunan ve striatumda bulunmayan  $D_4$  reseptörlerini de bloke eder. Nöroleptikler antipsikotik etkilerini, postsinaptik dopaminerjik reseptör blokajı yanında presinaptik  $D_2$  reseptörleri de bloke ederek gösterirler. Klozapin de olduğu gibi, bir nöroleptik postsinaptik  $D_2$  reseptörleri üzerinde güçlü blokör etkinlik göstermiyorsa, o nöroleptik ilacın antipsikotik etkinliği azalır; bu akut bir etkidir ve zamanla depolarizasyon bloğu ve dolayısıyla  $D_2$  reseptör inhibisyonu artar(10). Dopaminerjik reseptörler arasındaki etkileşimler kompleks bir olay olmakla birlikte, haloperidole oranla klozapin

nin dopaminerjik aktivitenin inhibisyonunda akut etkisinin azlığı bu bilgilerle açıklanabilir(10,11). Çalışmamızda, hem klozapin hem de haloperidol serotonerjik sisteme ait stereyotipik davranışları (KS,KOK) bariz bir şekilde inhibe etmekle birlikte, haloperidolun klozapine oranla daha etkili olması bizi şaşırtmıştır. Ancak, Ichikawa ve arkadaşları değişik antipsikotik ilaçların ratlarda beyinde ekstrasellüler serotonin seviyesine etkilerini çalışmışlar ve klozapinin  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokajı yaparak serotonin seviyesini artırdığını, haloperidolün ise beyin ekstrasellüler seviyesine etki etmediğini ortaya koymuşlardır(12). Ayrıca, haloperidol ve klozapinin dopaminerjik ve serotonerjik sistemlere ait davranışları inhibisyonlarında; klozapinin presinaptik otoresptörleri uyarak dolaylı yolla periferde ve SSS'inde adrenerjik etkinlikte azalma meydana getirmesiyle ve haloperidolün de post sinaptik adrenerjik reseptör blokajı yapmasıyla ortaya çıkan hipotansiyon ve sedasyondan kaynaklandığını da düşünebiliriz(11).

Haloperidol ve klozapin özellikle ikinci ve üçüncü periyotlarda AAY'nin (adrenerjik sistem) PEA ile azalmasını kontrol değerlerine yaklaştırmışlardır. Ayrıca, bu ilaçların uygulandığı grupların hiçbirinde halüsinojen davranışlara rastlanmamıştır. KÇDV davranışı üzerinde de haloperidol yine klozapine göre, daha olumlu etkiler yapmakla birlikte kontrol düzeyinin çok altında kalmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi dopaminerjik sistemi inhibe ederek, IY davranışını bloke etmişlerdir; Uramura ve arkadaşları metamfetaminin dopamin nöronlarında sitosolik kalsiyum düzeyini artırdığını ve kalsiyum kanal blokörleriyle kalsiyum osilasyonunun inhibe edildiğini göstermişlerdir(13). Ayrıca Gould ve arkadaşları bazı nöroleptiklerin antipsikotik etkilerinin kalsiyum kanallarının blokajıyla ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir(6). Galizzi ve arkadaşları da difenilbütülpiperidin serisi nöroleptiklerin güçlü kalsiyum kanal inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir(7). Dilulla ve Martin yaptığı çalışmada tek başına nimodipinin amfetamine bağlı şartlanmış ve şartlanmamış lokomotor aktiviteyi etkilemediğini, ancak haloperidolle kombine edildiğinde lokomotor cevabı bloke ettiğini ve nimodipinin şizofreni tedavisinde düşük doz nöroleptiklerle kombine kullanılabileceğini öne sürmüştür(8). Stedman ve arkadaşları da 10 şizofrenili hastanın genel antipsikotik tedavilerine nifedipin ilavesinin 4 hastada plazma nöroleptik aktivitesini artırdığını göstermiştir(14). Kalsiyum kanal blokörlerinin PEA ile oluşturulan şizofreni

şizofreni modelindeki etkilerine ait Banoğlu ve Karayaka'nın çalışması (3) haricinde herhangi bir çalışmaya rastlanılmamakla birlikte, LSD (15) ve amfetamin (8) modelleri üzerindeki çalışmalar bizi desteklemektedir. Antkiewicz-Michaluk ve arkadaşları LSD ile santral dopamin ve serotonin miktarlarının arttığını ve kalsiyum kanal blokörü nifedipinin bu artışı önlediğini ileri sürmüştür(15).

Adrenerjik sisteme ait olduğunu düşündüğümüz AAY davranışına verapamil PEA gibi etki ederken, özellikle flunarizin ve mibefradil PEA'nın azalttığı AAY'yi kontrole benzer şekilde artırarak olumlu etkiler yapmışlardır; burada verapamil ve diltiazemin  $\beta$ - reseptörleri etkilemedikleri veya biraz sonra bahsedeceğimiz serotonerjik aşırı etkinlikten kaynaklanabileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda kullandığımız kalsiyum kanal blokörlerinin hemen hepsi serotonerjik sisteme ait davranışlar (KOK, KS) ortaya koymuşlardır; bunlardan verapamil, flunarizin ve mibefradil KOK davranışında, verapamil ve mibefradil KS davranışının özellikle ikinci periyotlarında azalmalara neden olmuşlardır. Genel olarak düşündüğümüzde verapamil ve mibefradil serotonerjik sistemi inhibe ederken, diltiazem ve özellikle flunarizin ise serotonerjik sistem ile ilgili davranışları aktive etmişlerdir. Bu konuyla ilgili olarak Ambrossi ve Stefani, flunarizinin oldukça potent  $D_2$  reseptör antagonisti olduğunu ve EPS yan etkilerinin çok olmasının buna bağlı olduğunu bildirmiştir(16). Ancak, Moorthy ve Balsara ise radyoligand bağlama yöntemi ile flunarizinin rat striatal  $D_2$  reseptörlere afinitesinin yüksek olduğunu,  $D_2$  reseptör antagonisti gibi etki ettiğini ve apomorfine ve metamfetamine bağlı steriyotipik davranışları inhibe ettiğini göstermiştir(17).

Çalışmamızda kullandığımız kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi PEA'e göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DÇ'yi artırmış ve GY'yi anlamlı derecede azaltmıştır. Her iki davranış da halüsinasyon olarak kabul edilmektedir(1) ve halüsinasyonların santral 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerle ilgili olabileceği ileri

sürülmektedir(10). Ancak Durish GY davranışının PEA'nın indüklediği noradrenalin salınımıyla azalabildiğini belirtirken(1), Fernando ve arkadaşları ise yüksek doz amfetaminle ortaya çıkan GY davranışını dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin birlikte olmalarının sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir(18). Bazı nöroleptiklerin kalsiyum antagonisti etkileriyle şizofreninin negatif semptomlarını düzelttiği bildirilmektedir(4). Çalışmamızda, insanda şizofreninin pozitif semptomları kadar negatif semptomlarına da etkili olduğu bilinen klozapin(10), ratlarda PEA'in neden olduğu KÇDV davranışındaki azalmayı düzeltmez iken; kalsiyum kanal blokörlerinden flunarizin ve T-tipi kalsiyum kanal blokörü olan mibefradil KÇDV davranışı üzerinde olumlu etkiler yaparak bu bulguyu desteklemektedirler.

Ayrıca son yıllarda, şizofrenili hastaların bir kısmında beyin glutamat düzeyinin düşük olduğu ve buna karşı adaptif olarak postsinaptik NMDA reseptör sıklığının arttığı öne sürülmektedir; bu reseptörler kalsiyum kanalları ile kenetlidir, bunların aktivasyonu nöron içi kalsiyum girişini artırarak nöron nekrozuna neden olabilir(10); Dall'Olio ve arkadaşları NMDA reseptör antagonisti dizosilpinin, serotonin agonistlerinin hayvanlarda yaptığı serotonerjik stimülasyonu ve lokomotor aktivasyonu artırdığını, glutamat eksikliğinin şizofreni patogenezinde dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin aktivasyonu kadar önemli olabileceğini belirtmiştir(19).

Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi dopaminerjik sisteme ait davranışları bloke ederken, serotonerjik sisteme ait davranışları ise genelde aktive etmişlerdir. Ayrıca şizofreninin negatif semptomları ve halüsinojen davranışlardan bazıları üzerinde de olumlu etkiler yapmışlardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin PEA ile oluşturduğumuz şizofreni modelinde genel olarak nöroleptiklere benzer etkiler oluşturmaları, bu ilaçların şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği konusunda gelecek vadedebilir; ancak bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar:

1. Dourish CT: A pharmacological analysis of hyperactivity syndrome induced by phenylethylamine in the mouse. *Br J Pharmacol* 1982; 77:129-39.
2. Mc Kinney WT, Morrison EC: Animal models of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1981; 138:478-82.
3. Banoğlu ZN, Karayaka S: Feniletilamin(PEA) ile oluşturulan deneysel şizofreni modelinde nöroleptikler ve diltiazemin etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10:64-73.
4. Snyder SH, Reynolds IJ: Calcium-antagonist drugs: receptor interaction that clarify therapeutic effect. *N Engl J Med* 1985; 313:995-1002.

5. Walsh TL, Lavenstein B, Licamele WL, Bronheim S, O'Leary J: Calcium antagonists in the treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1467-8.
6. Gould RJ, Murphy KM, Reynolds IJ, Synder SH: Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:5122-5.
7. Galizzi JP, Fosset M, Romey G, Laduron P, Lazdunski M: Neuroleptics of the diphenylbutylpiperidine series are potent calcium channel inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:7513-7.
8. DiLulla SL, Martin-Iverson MT: Calcium channel blockade interacts with neuroleptic to attenuate the conditioning of amphetamine's behavioral effects in rat. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1143-50.
9. Jackson DM: The involvement of noradrenergic systems in the locomotor activity stimulation in mice produced by phenylethylamine. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:651-4.
10. Kayaalp S O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Dokuzuncu baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti, 2000; 725-64, 934-53.
11. Ceylan E, Erdiş F: Nöroleptikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1996; 6:11-27.
12. Ichikawa J, Kuraki T, Dai J, Meltzer HY: Effect of antipsychotic drugs on extracellular serotonin levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1998; 351:163-71.
13. Uramura K, Yada T, Muroya S, Shioda S, Shiratani T, Takigawa M: Metamphetamine induces cytosolic Ca<sup>2+</sup> oscillations in the VTA dopamine neurons. *Neuroreport* 2000; 11:1057-61.
14. Stedman TJ, Whiteford HA, Eyles D, Welham JL, Pond SM: Effects of nifedipine on psychosis and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:43-7.
15. Antkiewicz-Michaluk L, Romanska I, Vetulani J: Ca<sup>++</sup> channel blockade prevents lysergic acid diethylamine-induced changes in dopamine and serotonin metabolism. *Eur J Pharmacol* 1997; 332:9-14.
16. Ambrosio C, Stefanini E: Interaction of flunarizine with dopamine D2 and D1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 197:221-3.
17. Moorthy NS, Balsara JJ: Effects of flunarizine on dopamine behaviours in rats. *Indian J Med Sci* 1999; 53:43-8.
18. Fernando JCR, Lees AJ, Curzon G: Differential antagonism by neuroleptics of backward-walking and other behaviours caused by amphetamine at high dosage. *Neuropharmacology* 1980; 19:549-53.
19. Dall'Olio R, Gaggi R, Bonfante V, Gandolfi O: The non-competitive NMDA receptor blocker dizocilpine potentiates serotonergic function. *Behav Pharmacol* 1999; 10:63-71.