

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
RESEARCH PAPER

Κυρίαρχος ο ρόλος των σεροτονινεργικών 2C υποδοχέων στη νευροβιολογία και στη
θεραπεία των Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής

Σπύρος Αντωνάτος

Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Σπύρος Αντωνάτος

Ψυχίατρος, Επιμελητής ΕΣΥ – Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

E-mail : sorfeas@otenet.gr (Σ. Αντωνάτος)

Περίληψη

Η σεροτονίνη (5-HT) ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη και έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας και της βουλιμίας, συμπτώματα που χαρακτηρίζουν ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Ωστόσο παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος τόσο αυτών όσο και άλλων υποτύπων της 5-HT στον κορεσμό καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων στην πρόσληψη και επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακα ή πρωτεΐνη αλλά με σταθερή περιεκτικότητα λίπους. Χρησιμοποιήθηκαν 20 ομάδες αρσενικών επιμύων γένους Wistar που έλαβαν: φυσιολογικό ορό, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, συνδυασμούς των 3 ουσιών και απομορφίνη. Ελάμβαναν ισοθερμιδικής αξίας τροφή εμπλουτισμένη σε υδατάνθρακα (TEY) ή πρωτεΐνη (TEP) αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε το πειραματικό μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής. Η μεσουλεργίνη οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την TEP όπως ακριβώς η απομορφίνη ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, αφετέρου αυξάνει την TEY ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων. Η βουσπιρόνη μέσω δράσης στους 5-HT_{1A} υποδοχείς επηρεάζει έμμεσα την πρόσληψη και επιλογή τροφής. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} παρά η αναστολή απελευθέρωσης 5-HT μέσω των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων είναι η σημαντικότερη συνθήκη για να αυξηθεί η πρόσληψη του υδατάνθρακα. Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν τον

σημαντικότερο ρόλο στις ανορεξιογόνες ιδιότητες της 5-HT. Τα ευρήματα αυτά διευρύνουν το πεδίο κατανόησής μας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν σε πειραματικές μελέτες που αφορούν νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά σε εκείνες τις ουσίες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.

Λέξεις ευρετηρίου: διαταραχές πρόσληψης τροφής, σεροτονινεργικό σύστημα, 5-HT_{2C} υποδοχείς, ισοθερμιδικές δίαιτες, πρωτεΐνη, υδατάνθρακας, κυκλική στέρηση τροφής, wistar επίμυες, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, απομορφίνη

The dominant role of serotonergic 2C receptors in neurobiology and treatment of Eating Disorders

Spyros Antonatos

Department of Experimental Pharmacology, Medical School, University of Athens

Abstract

Biological vulnerability concerning eating disorders can include dysfunction of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine that regulate feeding. Studies have shown that all three neurotransmitter systems, especially the serotonergic, are dysfunctional in eating disorders. Although the inhibitory, satiety-promoting role of the serotonergic system in the control of food intake is well established, there is no current evidence that any selective serotonergic receptor subtype mediates the intake of a specific macronutrient. The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes on food intake and dietary choices was investigated. 20 groups of male Wistar rats, 8 animals each, were i.p. injected 0.05-4.0 mg/Kg buspirone (5-HT_{1A} agonist), 1.0 and 3.0 mg/Kg mesulergine (5-HT_{2C} antagonist with dopaminergic properties), 5.0 and 10.0 mg/Kg *m*-chlorophenylpiperazine (*m*-CPP) (5-HT_{2C/1B} agonist) and combinations of mesulergine with buspirone or *m*-CPP, as well as buspirone with *m*-CPP at same doses. One group of rats received 1.0 mg/Kg apomorphine (dopamine agonist). Animals were given access to a pair of isocaloric diets (Protein – PED, or Carbohydrate Enriched Diet – CED) for 4 hours after drug treatment in a food deprivation schedule. Mesulergine caused hyperphagia accompanied by an increase in both PED and CED

intake, with CED intake reversed by *m*-CPP. Buspirone and *m*-CPP spared protein intake, with an increase and decrease of CED intake consequently. Buspirone due to its action on 5-HT_{1A} autoreceptors seems to affect diet selection indirectly, since its effect on carbohydrate intake is reversed by *m*-CPP. 5-HT_{2C} receptor blockade seems to be the most significant reason for increased carbohydrate consumption, rather than the inhibition of serotonin (5-HT) release through the 5-HT_{1A} receptors. Our results suggest that both 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes are involved in the protein-sparing effect of 5-HT, while the 5-HT_{2C} receptors may have the dominant role in 5-HT induced food and carbohydrate intake suppression. These findings extend our understanding on the neurobiological substrate of appetite and contribute to the studies related to new drugs against hyperphagia and other eating disorders, especially those referred to 5-HT_{2C} compounds with agonistic properties.

Key words: Eating disorders; serotonergic system; 5-HT_{2C} receptors; isocaloric diets; protein; carbohydrate; food deprivation schedule; wistar rats; buspirone; mesulergine; *m*-CPP; apomorphine

1. Εισαγωγή

Στις Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής (ΔΠΤ) περιλαμβάνονται με διακριτή συμπτωματολογία η Ψυχογενής Ανορεξία, η Ψυχογενής Βουλιμία και η Υπερφαγική Διαταραχή αλλά και η Παχυσαρκία.¹ Η βιολογική ευαλωτότητα που χαρακτηρίζει τις διαταραχές αυτές αφορά εκτός των άλλων παραμέτρων και στη δυσλειτουργία των νευρομεταβιβαστικών συστημάτων της σεροτονίνης (5-HT), της ντοπαμίνης (DA) και της νορεπινεφρίνης (NE), τα οποία ρυθμίζουν τη διαιτητική συμπεριφορά.² Πλήθος από σχετικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι και τα τρία προαναφερθέντα συστήματα των νευρομεταβιβαστών εμφανίζονται να δυσλειτουργούν σε ασθενείς με ΔΠΤ, ιδίως εκείνο της σεροτονίνης.³⁻⁵ Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνουν την επιθυμία πρόσληψης τροφής, ενώ η συμπεριφορά υπερφαγίας αποδίδεται σε διαταραχή της λειτουργίας της σεροτονίνης.¹ Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) στους οποίους ασθενείς με ΔΠΤ ανταποκρίνονται σε άλλοτε άλλο βαθμό, ενισχύει επίσης με τη σειρά της την άποψη περί δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος του εγκεφάλου.²

Πρόσφατα δεδομένα σε μοριακούς και γενετικούς μηχανισμούς που αναφέρονται στη ρύθμιση της όρεξης και του σωματικού βάρους, συγκλίνουν στην άποψη ότι η τελική ολοκλήρωση της πρόσληψης τροφής, οι διαιτητικές προτιμήσεις καθώς και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε επιτρεπτά όρια εξασφαλίζονται μέσω μίας λεπτής ισορροπίας στη συγκέντρωση πολυάριθμων πεπτιδίων και νευροπεπτιδίων που αλληλεπιδρούν με μονοαμίνες σε περιοχές του υποθαλάμου.⁶⁻⁸ Μεταξύ των μονοαμινών αυτών περιλαμβάνεται και η

σεροτονίνη, η οποία ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη και έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας.^{4,5} Πιο συγκεκριμένα, κλινικές και προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση εκλεκτικών παραγόντων απελευθέρωσης και αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) όπως η φενφλουραμίνη (fenfluramine), η φλουοξετίνη (fluoxetine) και η σερτραλίνη (sertraline) επιφέρουν μείωση στην πρόσληψη της τροφής και του σωματικού βάρους.⁹⁻¹² Αντιθέτως, οι σεροτονινεργικοί ανταγωνιστές ευοδώνουν την πρόσληψη της τροφής.^{13,14}

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύγευστης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2} Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας.³ Η σεροτονίνη στα πλαίσια της υποφαγίας που προκαλεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τις διαιτητικές προτιμήσεις, πρωτίστως της πρωτεΐνης και του υδατάνθρακα.^{3,4} Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά ανάλογα όπως η φενφλουραμίνη και η φλουοξετίνη, οδηγούν στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων η οποία οφείλεται στη μικρότερη πρόσληψη και κατανάλωση υδατανθράκων ενώ η πρωτεϊνική πρόσληψη παραμένει σχετικά σταθερή.¹⁵⁻¹⁹ Σημειώνεται πως η σεροτονινεργικού τύπου δράση αυτή, δηλαδή η συντήρηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης και

η ελάττωση της υδατανθρακικής είναι εμφανέστερη σε πειραματόζωα που υπόκεινται σε στέρηση τροφής (deprived) παρά σε ελεύθερα τρεφόμενα (free feeding).¹⁹

Η μελέτη του σεροτονινεργικού συστήματος είναι εξαιρετικά δύσκολη εξαιτίας της πολλαπλότητας και ετερογένειας των υποδοχέων της 5-HT καθώς και της έλλειψης απόλυτα εξειδικευμένων αγωνιστών και ανταγωνιστών τους.^{11,14} Από τους 14 σεροτονινεργικούς υποδοχείς που έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί, οι 5-HT_{1B} και 5-HT_{2C} υποδοχείς εμφανίζεται να συνδέονται με τη διαδικασία κορεσμού ενώ η διέγερση των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων αυξάνει την πρόσληψη της τροφής.^{3,14,20-25} Ωστόσο παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος τόσο αυτών όσο και άλλων υποτύπων της 5-HT στον κορεσμό καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη.^{3,25} Τα στοιχεία που διαθέτουμε μέχρι σήμερα και που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα επιλογής τροφής είναι ιδιαίτερα αντιφατικά, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους.^{3,4}

Η παρούσα πειρατική μελέτη αποτελεί τμήμα διδακτορικής διατριβής που σχεδιάστηκε, εκπονήθηκε και παρουσιάστηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Ο σκοπός εδώ ήταν η διερεύνηση και η διαφοροποίηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και των 5-HT_{2C} υποδοχέων τόσο στην πρόσληψη όσο και στην επιλογή της τροφής, από δύο ισοθερμικής αξίας δίαιτες εμπλουτισμένες σε πρωτεΐνη ή σε υδατάνθρακα αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε καταρχήν η βουσπιρόνη (buspirone), που δρα ως αγωνιστής στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς και διεγείρει την πρόσληψη της τροφής μέσω της αναστολής της σεροτονινεργικής δραστηριότητας στους πυρήνες της ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,15,26-28}

Χορηγήθηκε επίσης η μεσουλεργίνη (mesulergine), που αποτελεί ισχυρό ανταγωνιστή των 5-HT_{2C} υποδοχέων αλλά μη εκλεκτικό ενώ ταυτόχρονα διεγείρει και τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης, έχει δε βρεθεί ότι επάγει την πρόσληψη της τροφής στα πειραματόζωα.^{14,29-31} Χρησιμοποιήθηκε και το *m*-CPP (*m*-Clorophenylpiperazine), ένας μη εκλεκτικός 5-HT_{2C/1B} αγωνιστής που εμφανίζει τουλάχιστον δεκαπλάσια εκλεκτικότητα σύνδεσης για τους 5-HT_{2C} υποδοχείς σε σχέση με τους 5-HT_{1B} και έχει βρεθεί πως ελαττώνει την πρόσληψη τροφής.^{20,32-34} Συνοπτικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών ή και των συνδυασμών τους ο πειραματικός σχεδιασμός απέβλεπε στα εξής: Διεγείροντας τους δύο υπότυπους των σεροτονινεργικών υποδοχέων 1A και 2C μόνους τους ή σε συνδυασμό μεταξύ τους (βουσπιρόνη, *m*-CPP) ή αποκλείοντας τον 2C (μεσουλεργίνη) μόνο του ή σε συνδυασμό με τη διέγερση του 1A ή του 2C αντίστοιχα (βουσπιρόνη ή *m*-CPP), να μπορούμε να αποδώσουμε στον εκάστοτε υπό θεώρηση υποδοχέα κάθε μεταβολή που συμβαίνει στη διαιτητική συμπεριφορά των πειραματόζωων. Τέλος κρίθηκε αναγκαία λόγω του διπλού τρόπου δράσης της μεσουλεργίνης, η χορήγηση και ενός αμιγούς ντοπαμινεργικού αγωνιστή, της απομορφίνης (apomorphine) προκειμένου να μελετήσουμε τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του σεροτονινεργικού συστήματος με το ντοπαμινεργικό στη συμπεριφορά πρόσληψης και επιλογής του είδους της τροφής. Η απομορφίνη διαθέτει γνωστή υποφαγική δράση.^{35,36}

2. Υλικό και μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί επίμυες γένους Wistar, μέσης ηλικίας 2 μηνών και σωματικού βάρους 230 ± 5 g, που κατανεμήθηκαν σε 20 ομάδες (8 ζώα/ομάδα). Τα ζώα παρέμεναν σε ατομικούς κλωβούς και λάμβαναν από δύο τροφεία (A, B) ισοθερμιδικής αξίας Τροφή Εμπλουτισμένη σε Πρωτεΐνη (TEΠ) ή Υδατάνθρακα (TEΥ) αντίστοιχα, με σταθερή αναλογία λίπους. Οι δύο δίαιτες παρασκευάστηκαν στο εργαστήριό μας,^{37,38} τα δε ακριβή ποσοστά των συστατικών τους παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Εφαρμόστηκε το μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής που συνίσταται σε εναλλαγή περιόδων σύντομης στέρησης τροφής (16 ώρες) και ελεύθερης διατροφής (32 ώρες).³⁹ Το μοντέλο αυτό εκτιμήθηκε ως το πιο δόκιμο για την παρούσα εργασία. Πριν τη διεξαγωγή του πειράματος, τα ζώα εγκλιματίστηκαν σε 3 πλήρεις περιόδους στέρησης και επανασίτισης. Τα τροφεία εναλλάσσονταν καθημερινά προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη επιλογής τροφής με βάση τη θέση τους.

Όλες οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν, χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά (i.p.) την ίδια πάντα ώρα το πρωί (9:00 και 9:30 π.μ. αντίστοιχα) στις ακόλουθες εφάπαξ δόσεις:

- Φυσιολογικός ορός (Μάρτυρες)
- Υδροχλωρική Βουσπιρόνη ($0.05- 0.1- 2.0- 4.0 \text{ mg.kg}^{-1}$) σε φυσιολογικό ορό
- Υδροχλωρική Μεσουλεργίνη ($1.0- 3.0 \text{ mg.kg}^{-1}$) σε φυσιολογικό ορό
- *m*-CPP [*m*-Clorophenylpiperazine] ($5.0- 10.0 \text{ mg.kg}^{-1}$) σε φυσιολογικό ορό

- Συνδυασμοί Μεσουλεργίνης(1.0- 3.0 mg.kg⁻¹) με Βουσπιρόνη (0.05- 0.1- 2.0- 4.0 mg.kg⁻¹)
- Συνδυασμοί Βουσπιρόνης (0.05- 0.1- 2.0- 4.0 mg.kg⁻¹) με *m*-CPP (5.0- 10.0 mg.kg⁻¹)
- Συνδυασμοί Μεσουλεργίνης(1.0- 3.0 mg.kg⁻¹) με *m*-CPP (5.0- 10.0 mg.kg⁻¹)
- Υδροχλωρική Απομορφίνη (1.0 mg.kg⁻¹) σε φυσιολογικό ορό.

Το δεύτερο φάρμακο ή ο φυσιολογικός ορός δίδονταν 30 λεπτά αργότερα μετά την πρώτη ένεση. Συνολικά μελετήθηκαν 20 ομάδες πειραματόζωων. Την τελευταία ημέρα του πειράματος χορηγούνταν οι υπό μελέτη ουσίες ή το έκδοχο (μάρτυρες) και μετά την πάροδο 4ώρου γινόταν η μέτρηση της προσλαμβανόμενης διαίτας (ΤΕΠ και ΤΕΥ αντίστοιχα) και από τα δύο τροφεία Α και Β καθώς και της Ολικής Προσλαμβανόμενης Τροφής (ΟΠ). Η έναρξη του 4ώρου της μέτρησης γίνονταν 30 λεπτά μετά τη δεύτερη ένεση φαρμάκου ή φυσιολογικού ορού στα ζώα.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι (ΜΟ) και τυπικά σφάλματα (\pm SE). Στη στατιστική ανάλυση οι αντίστοιχες συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια της Ανάλυσης Μεταβλητότητας ως προς δύο παραμέτρους (Two Way Analysis of Variance, MANOVA), όπου στους «πολλαπλούς ελέγχους διακύμανσης» (“Multiple Range Tests”) για τον καθορισμό των ομοιογενών ομάδων σύγκρισης επιλέχθηκε η μέθοδος Tukey HSD ως η πλέον επιφυλακτική, με επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας καθορίσθηκε στο 0,05.

3. Αποτελέσματα

3.1. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων

Η βουσπιρόνη και στις τέσσερις δόσεις που χορηγήθηκε, διατήρησε την πρωτεϊνική πρόσληψη (TEΠ) στα επίπεδα των μαρτύρων και στις τέσσερις δόσεις που χορηγήθηκε [F(4,35)=0.914, $p < 1.0$], ενώ αύξησε τον προσλαμβανόμενο υδατάνθρακα (TEΥ) [F(4,35)=3.237, $p < 0.002$] καθώς και τη συνολική πρόσληψη (ΟΠ) [F(4,35)=4.146, $p < 0.001$] (Διάγραμμα 1).

3.2. Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων

Με τη μεσουλεργίνη τα πειραματόζωα ανέπτυξαν υπερφαγία, με αύξηση της πρωτεϊνικής (TEΠ) [F(2,21)=7.909, $p < 0.0001$] όσο και της υδατανθρακικής πρόσληψης (TEΥ) [F(2,21)=2.530, $p < 0.009$] καθώς φυσικά και στη συνολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ) [F(2,21)=5.588, $p < 0.0001$] (Διάγραμμα 2).

3.3. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων

Το *m*-CPP συντήρησε την πρωτεϊνική πρόσληψη (TEΠ) στα επίπεδα των μαρτύρων [F(2,21)=0.950, $p < 1.0$] και μείωσε σημαντικά την υδατανθρακική (TEΥ) [F(2,21)=3.904,

$p < 0.0001$] καθώς και τη συνολική πρόσληψη (ΟΠ) [$F(2,21)=2.412$, $p < 0.007$]. Παρατηρήθηκε ότι το *m*-CPP άσκησε την αναμενόμενη σεροτονινεργικού τύπου δράση του (Διάγραμμα 3).

3.4. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

Στο συνδυασμό μεταξύ μεσουλεργίνης και βουσπιρόνης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην πρωτεϊνική (ΤΕΠ) [$F(4,35)=9.869$, $p < 0.0001$], στην υδατανθρακική [$F(4,35)=13.871$, $p < 0.0001$] και στη συνολική πρόσληψη (ΟΠ) [$F(4,35)=20.091$, $p < 0.0001$] (Διάγραμμα 4). Παρατηρείται ότι σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες αμιγούς μεσουλεργίνης, η βουσπιρόνη στις ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών τείνει να αναστρέψει τη δράση της μεσουλεργίνης όσον αφορά την πρωτεϊνική πρόσληψη. Επίσης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες αμιγούς βουσπιρόνης ή μεσουλεργίνης, η βουσπιρόνη στις ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών εμφανίζει ιδιαίτερα στις μικρές δόσεις της συνέργεια με τη μεσουλεργίνη όσον αφορά την πρόσληψη του υδατάνθρακα.

3.5 Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε βουσπιρόνη

Στο συνδυασμό βουσπιρόνης και *m*-CPP διατηρείται η πρωτεϊνική πρόσληψη (ΤΕΠ) στα επίπεδα των μαρτύρων και της αμιγούς βουσπιρόνης [$F(4,35)=1.669$, $p < 1.0$], ενώ η δράση της βουσπιρόνης στην υδατανθρακική πρόσληψη (ΤΕΥ) [$F(4,35)=(4,35)=13.871$, $p < 0.0001$]

όσο και στη συνολική πρόσληψη (ΟΠ) [$F(4,35)=14.091$, $p<0.0001$] αναστρέφεται από το *m*-CPP και έτσι έχουμε κυριαρχία της δράσης του *m*-CPP (Διάγραμμα 5).

3.6. Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

Στο συνδυασμό μεσουλεργίνης και *m*-CPP, η πρωτεϊνική πρόσληψη (ΤΕΠ) αυξήθηκε σημαντικά [$F(2,21)=8.904$, $p<0.0001$], ενώ η υδατανθρακική (ΤΕΥ) [$F(2,21)=1.312$, $p<1.0$] και η συνολική πρόσληψη (ΟΠ) [$F(2,21)=1.794$, $p<1.0$] παρέμειναν αμετάβλητες (Διάγραμμα 6).

Παρατηρείται ότι σε σύγκριση με τις ομάδες του αμιγούς *m*-CPP, η μεσουλεργίνη στις ομάδες συνδυασμού των δύο φαρμακευτικών ουσιών εμφανίζεται αναστρέφει τη δράση του *m*-CPP τόσο στην πρωτεϊνική όσο και στην υδατανθρακική πρόσληψη.

3.7. Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων

Η απομορφίνη μέσω της ντοπαμινεργικής της δράσης προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρωτεϊνική πρόσληψη (ΤΕΠ) [$F(1,14)=4.780$, $p<0.0001$], ενώ η υδατανθρακική πρόσληψη (ΤΕΥ) μειώθηκε [$F(1,14)= 0.838$, $p<1,0$] και η συνολική πρόσληψη παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη [$F(1,14)=0.943$, $p<1,0$] σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (Διάγραμμα 7). Παρατηρείται ότι σε σύγκριση με τις ομάδες αμιγούς μεσουλεργίνης οι προσλαμβανόμενες ποσότητες πρωτεΐνης δεν διαφέρουν από την αντίστοιχη της απομορφίνης,

γεγονός που σημαίνει ότι η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη που επιφέρει η μεσουλεργίνη πρέπει να σχετίζεται με τη ντοπαμινεργική της δράση, ενώ η αυξημένη υδατανθρακική πρόσληψη με την αντισεροτονινεργική της δράση αφού η ντοπαμίνη μειώνει τον υδατάνθρακα.

Η γενική παρατήρηση που απορρέει από όλα τα αποτελέσματα, είναι ότι η δράση που ασκούν τα φάρμακα ή οι συνδυασμοί τους στην ολική προσλαμβανόμενη τροφή (ΟΠ) είναι αποτέλεσμα της επίδρασής τους στην προσλαμβανόμενη ποσότητα του υδατάνθρακα.

ΑΝΤΩΝΑΤΩΝ
ΣΤΥΡΟΣ

4. Συζήτηση

Πλήθος από μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν σεροτονινεργικά φαρμακευτικά ανάλογα είτε συστηματικά είτε απευθείας σε εγκεφαλικές περιοχές (π.χ. υποθάλαμος) σε πειραματόζωα, κατέδειξαν ότι η σεροτονίνη (5-HT) ασκεί ανασταλτικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης της τροφής.^{11,17,40,41} Σεροτονινεργικοί αγωνιστές όπως η d-φενφλουραμίνη και η φλουοξετίνη, οι οποίοι δρουν μέσω της ενδογενούς σεροτονίνης, οδηγούν σε μειωμένη κατανάλωση θερμίδων εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης υδατάνθρακα ενώ δεν επηρεάζουν σημαντικά την πρωτεϊνική πρόσληψη.¹⁵⁻¹⁹ Η σεροτονινεργικού τύπου δράση αυτή, δηλαδή η συντήρηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης και η ελάττωση της υδατανθρακικής είναι εμφανέστερη σε πειραματόζωα που υπόκεινται σε στέρηση τροφής παρά σε ελεύθερα τρεφόμενα.¹⁹

Έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ότι οι 5-HT_{1B} και 5-HT_{2C} υπότυποι των σεροτονινεργικών υποδοχέων εμπλέκονται αποκλειστικά στην υποφαγία που επιφέρει η σεροτονίνη, σε αντίθεση με τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς οι οποίοι ευθύνονται για την υπερφαγία πιθανόν μέσω της αναστολής της απελευθέρωσης σεροτονίνης από τους εγκεφαλικούς νευρώνες.^{3,14} Παρόλο ότι υπάρχει ένας μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων, δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως ότι κάποιος υπότυπος σεροτονινεργικού υποδοχέα ευθύνεται για την επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη.^{3,25}

Η μεσουλεργίνη, ένας σεροτονινεργικός ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων και ταυτόχρονα ντοπαμινεργικός αγωνιστής στους D₂ υποδοχείς, είναι γνωστό πως επάγει την πρόσληψη της τροφής κατά τη διάρκεια 4ωρης πειραματικής δοκιμασίας.^{14,42} Σύμφωνα με τα

αποτελέσματά μας, η μεσουλεργίνη οδηγεί σε σημαντική αύξηση στη συνολική πρόσληψη τροφής εξαιτίας της αύξησης τόσο στην πρωτεϊνική όσο και στην υδατανθρακική πρόσληψη. Η υπερφαγική αυτή απάντηση και στις δύο ισοθερμιδικής αξίας δίαιτες δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί ως απλή αντισεροτονινεργική δραστηριότητα, καθώς γνωρίζουμε καλά ότι το σεροτονινεργικό σύστημα συντηρεί την πρωτεϊνική πρόσληψη και καταστέλλει την υδατανθρακική. Προτείνεται λοιπόν ότι η επίδραση της μεσουλεργίνης στην 4ωρη πρόσληψη τροφής είναι η έκφραση του διπλού τρόπου δράσης της- ανταγωνιστική δράση στους 5-HT_{2C} υποδοχείς που εντοπίζονται κυρίως στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο και ταυτόχρονα αγωνιστική δράση στους D₂ υποδοχείς που απαντώνται κυρίως στον πλάγιο υποθάλαμο.^{24,25,29,31,43}

Η πρότασή μας αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η απομορφίνη, ένας γνωστός D₂ αγωνιστής, αν και προκάλεσε μείωση στη συνολική πρόσληψη της τροφής, επιμέρους επέφερε σημαντική αύξηση στην πρωτεϊνική πρόσληψη. Έχει καταδειχθεί ότι η ντοπαμίνη δρα μέσω των D₂ υποδοχέων προκειμένου να ανασταλεί η πρόσληψη της τροφής καθώς επίσης ότι οι υποδοχείς αυτοί έχουν συνδεθεί με την πρωτεϊνική πρόσληψη.⁴³⁻⁴⁵ Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τόσο η πρόσληψη όσο και η επιλογή τροφής τις οποίες επιφέρει η μεσουλεργίνη εξηγούνται ως η αλληλεπίδραση μεταξύ των 5-HT_{2C} και των D₂ υποδοχέων που βρίσκονται σε γειτονικές περιοχές του υποθαλάμου. Η μεσουλεργίνη λοιπόν, οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την ΤΕΠ όπως ακριβώς η απομορφίνη ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, αφετέρου αυξάνει την ΤΕΥ ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων.⁴⁶

Είναι γνωστό για τη βουσπιρόνη που διεγείρει τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς, ότι αυξάνει την πρόσληψη της τροφής πιθανόν μέσω της αναστολής απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους νευρώνες που βρίσκονται στους πυρήνες ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,22,27} Αυτού του είδους η υπερφαγία είναι εκλεκτικού τύπου, δηλαδή αφορά συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά. Σε επίμυες με ταυτόχρονη πρόσβαση σε δύο ειδών δίαιτες που διαφέρουν ως προς το περιεχόμενο σε πρωτεΐνη και υδατάνθρακα, η βουσπιρόνη εκλεκτικά αύξησε την πρόσληψη του υδατάνθρακα κατά τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας.^{28,47} Τα δικά μας δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς διαδραματίζει έμμεσο, όχι άμεσο, ρόλο στον έλεγχο της πρόσληψης και της επιλογής τροφής. Η διέγερσή τους ή ο αποκλεισμός τους μεταβάλλει τα επίπεδα της σεροτονίνης (5-HT), τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν άλλους υπότυπους σεροτονινεργικών υποδοχέων καταλήγοντας έτσι σε μεταβολές στην πρόσληψη και την επιλογή τροφής.

Αντιθέτως, η χορήγηση του *m*-CPP, ενός μη εκλεκτικού 5-HT_{2C/1B} αγωνιστή, οφείλει να επιφέρει υποφαγία διαμέσου καθαρά δράσης σεροτονινεργικού τύπου.^{20,33,34} Στη δική μας πειραματική μελέτη αυτό επιβεβαιώθηκε πλήρως, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην υδατανθρακική πρόσληψη και καμία ουσιαστική μεταβολή στην πρωτεϊνική. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας προτείνουμε επίσης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς παίζουν τον κυρίαρχο, αν όχι τον αποκλειστικό, ρόλο στην πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Παρατηρήσαμε ότι η βουσπιρόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη του υδατάνθρακα, όταν αυτή χορηγήθηκε μόνη της. Εάν οι 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς ήταν οι κύριοι

υπεύθυνοι αυτής της δράσης, τότε η συγχορήγηση βουσπιρόνης και *m*-CPP θα εμφάνιζε ίδια δράση όπως έκανε η βουσπιρόνη μόνη της, δηλαδή ευόδωση της πρόσληψης συνολικής τροφής όσο και υδατάνθρακα επιμέρους. Εδώ όμως συνέβη ακριβώς το αντίθετο. Με άλλα λόγια, είχαμε δράση σεροτονινεργικού τύπου, γεγονός που συνεπάγεται πως διαμέσου της επίδρασης του *m*-CPP οι 5-HT_{2C} υποδοχείς υπερισχύουν των αντίστοιχων 5-HT_{1A}. Ανατρέχοντας στη σχετική βιβλιογραφία καταγράφεται σε μελέτες συμπεριφοράς ότι οι δράσεις που προκαλούνται είτε από την προσυναπτική είτε από τη μετασυναπτική διέγερση των 5-HT_{1A} υποδοχέων, αντιστρέφονται σε σημαντικό βαθμό από την ενεργοποίηση των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων.^{48,49} Φυσικά δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την έμμεση συμβολή των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων όσον αφορά την πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Σημειώνεται ότι η συγχορήγηση της μεσουλεργίνης και της βουσπιρόνης προκάλεσε σημαντική υπερφαγία, η οποία αποδίδεται πρωτίστως στη σημαντική κατανάλωση του υδατάνθρακα. Μάλιστα ήταν σχεδόν η διπλάσια συγκρινόμενη με την κατανάλωση που προκάλεσε η καθεμία από τις δύο φαρμακευτικές ουσίες μόνη της. Διαπιστώνεται λοιπόν συνεργική δράση των δύο φαρμάκων.

Συνοπτικά στην παρούσα πειραματική μελέτη καταδεικνύεται ότι η μεσουλεργίνη, ένας ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων και ταυτόχρονα αγωνιστής των D₂ υποδοχέων, οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής μέσω διπλού τρόπου δράσης: εξαιτίας της ταυτόχρονης αντισεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής δραστηριότητας προκαλεί υπερφαγία που βαδίζει παράλληλα με αύξηση τόσο στην πρωτεϊνική πρόσληψη (δράση απομορφίνης) όσο και στην

υδατανθρακική (αντισεροτονινεργική δράση) αντίστοιχα. Η βουσπιρόνη λόγω της δράσης της στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς μοιάζει να επηρεάζει έμμεσα τις διαιτητικές προτιμήσεις. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων αποτελεί τον πιο σημαντικό λόγο για την αύξηση της υδατανθρακικής πρόσληψης, σε αντίθεση με την αναστολή απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι υποθαλαμικοί 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν τον κυρίαρχο ρόλο στις ανορεκτικές ιδιότητες της σεροτονίνης. Φαίνεται ότι η οποιαδήποτε παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς «διοχετεύεται» στους 5-HT_{2C} μετασυναπτικούς υποδοχείς, οι οποίοι άμεσα -αν όχι αποκλειστικά- εμπλέκονται στην προκαλούμενη από τη σεροτονίνη (5-HT) καταστολή της συνολικής πρόσληψης τροφής και επιμέρους του υδατάνθρακα.

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύγευστης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2,50,51} Τα ευρήματά μας διευρύνουν το πεδίο κατανόησης στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν σε πειραματικές μελέτες που αφορούν νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά σε εκείνες τις ουσίες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.^{34,52,53} Αξίζει εδώ να σημειωθεί πως όλα αυτά τα χρόνια έχουν κυκλοφορήσει και δοκιμαστεί στην πράξη κάποιοι μη εκλεκτικοί ή έμμεσοι 5-HT αγωνιστές εναντίον της υπερφαγίας. Με τη βοήθεια αυτών των σκευασμάτων υποστηρίχθηκε σθεναρά ο ρόλος κλειδί των 5-HT_{2C} υποδοχέων στην ρύθμιση της όρεξης.^{52,53} Το καλύτερο

παράδειγμα σε αυτό αποτέλεσαν οι μελέτες με τον ανορεκτικό παράγοντα d-φενφλουραμίνη (σκεύασμα με την εμπορική ονομασία Redux), που χρησιμοποιήθηκε αρκετά χρόνια για την καταπολέμηση της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας μέχρι που αποσύρθηκε εξαιτίας της καρδιοτοξικότητας που προκαλούσε η χρήση του.⁵⁴ Έχει αποδειχθεί ότι η d-φενφλουραμίνη επάγει τη διαδικασία του κορεσμού στα ποντίκια και ως εκ τούτου μειώνει την πρόσληψη της τροφής.⁵⁵ Η αποκλειστική μέχρι στιγμής παρουσία των 5-HT_{2C} υποδοχέων στον εγκέφαλο και όχι στην περιφέρεια να περιορίζει την πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως της d-φενφλουραμίνης. Ίσως και να ανοίγει ένας νέος δρόμος έρευνας προς την κατεύθυνση σύνθεσης ανορεκτικών ουσιών με εκλεκτική δράση στους 5-HT_{2C} υποδοχείς.^{24,25}

ΑΝΤΩΝΗΣ
ΣΤΥΡΟΣ

5. Βιβλιογραφία

1. Τρίκκας Γ, Βάρσου Ε. Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν.(επιμ εκδ.): Ψυχιατρική. Εκδ. Βήτα, Αθήνα, 2000: 482-484.
2. Walsh BT. Eating Disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds): Psychiatry, chapter 75. Willey, New York, 2003:1501-1518.
3. Halford JCG, Smith BK, Blundell JE. Serotonin (5-HT) and serotonergic receptors in the regulation of macronutrient intake. In: Berthoud HR, Seeley RJ (eds): Neural and metabolic control of macronutrient intake. CRC Press, New York, 2000: 425-454.
4. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. Prog Drug Res 2000, 54: 25-58.
5. Brownell KD and Fairburn CG. Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Textbook, 2nd ed. Guilford Press, New York, 2002.
6. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic Serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. Biol Psychiatry 1998, 44: 851-864.
7. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. Neurosci Biobehav Rev 2002, 26(4): 393-428.
8. Funahashi H, Takenoya F, Guan JL, Kageyama H, Yada T, Shioda S. Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. Anat Sci Int 2003, 78(3): 123-138.

9. Garattini S, Bizzi A, Caccia S, Mennini T. Progress report on the anorectic effects of dex-dexfenfluramine, fluoxetine and sertraline. *Int J Obes* 1992, 16(suppl.3): S43-S50.
10. Grignaschi G, Neill JC, Pertini A, Garattini S, Samanin R. Feeding pattern studies suggest that d-fenfluramine and sertraline specifically enhance the state of satiety in rats. *Eur J Pharmacol* 1992, 211: 137-142.
11. De Vry J, Eckel G, Kuhl E, Schreiber R. Effects of selective 5-HT_{1/2} receptor agonists in conditioned taste aversion paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66: 797-802.
12. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004, 5(3): 221-240.
13. Curzon G, Gibson EL, Oluyomi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 28: 21-25.
14. De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24: 341-353.
15. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. *Science* 1977, 198: 1178-1180.
16. Blundell JE. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite* 1986, 7: 39-56.

17. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A, Buchen D, Leibowitz SF. Impact of hypothalamic *d*-norfenfluramine and peripheral *d*-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain Res Bull* 1990, 25: 849-859.
18. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A, Buchen D, Such JS, et al. Effect of hypothalamic and peripheral fluoxetine injection on natural patterns of macronutrient intake in the rat. *Psychopharmacology (Berl.)* 1991, 105: 467-476.
19. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, et al. Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000, 16: 843-857.
20. Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by m-CPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors, hypophagia induced by RU24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology* 1988, 96: 93-100.
21. Kennett GA, Wood AG, Glen A, Grewal S, Forbes I, et al. In vivo properties of SB 200646 A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1994, 111: 797-802
22. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996, 73: 37-42.
23. De Vry J, Schreiber R, Daschke A, Jentsch KR. Effects of serotonin 5-HT_{1/2} receptor agonists in a limited-access operant food intake paradigm in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13: 337-345.
24. Hoyer D, Hannon PJ, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71: 533-554.

25. Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 2004, 488: 1-9.
26. Cooper SJ, Desa A. Benzodiazepines and putative 5-HT_{1A} agonists increase hypertonic saline consumption in rehydrating rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1987, 28:187-191.
27. Gilbert F, Dourish CT. Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology* 1987, 93: 349-352.
28. Li ETS, Luo SQ. Buspirone-induced carbohydrate feeding is not influenced by route of administration and nutritional status. *Brain Res Bull* 1993, 30: 547-550.
29. Giannakopoulos G, Galanopoulou P, Daifotis Z, Couvaris C. Effects of Mesulergine treatment on diet selection, brain serotonin (5-HT) and dopamine (DA) turnover in free feeding rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry* 1998, 22: 803-813.
30. Galanopoulou P, Giannakopoulos G. Mesulergine: A review. *CNS Drugs*. 1999, 5(3): 233-248.
31. Antonatos S, Giannoti K, Daifoti Z, Galanopoulou P. The involvement of 5-hydroxytryptaminergic and dopaminergic mechanisms in the dietary choices induced by mesulergine in deprived rats. 18th Meeting Hellenic Society For Neuroscience, Athens, October 2003, Poster Abstr. No 1: 64.
32. Hewitt KN, Lee MD, Dourish CT, Clifton PG. Serotonin 2C receptor agonists and behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71: 691-700.

33. Schreiber R, De Vry J. Role of receptors in the hypophagic effect of *m*-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, 26: 441-449.
34. Vickers SP, Easton N, Webster LJ, Wyatt A, Bickerdike MJ, Dourish CT, Kennett GA. Oral administration of the receptor agonist, *m* CPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167(3):274-280.
35. Muscat R, Willner P, Towell A. Apomorphine anorexia: a further pharmacological characterization. *Eur J Pharmacol* 1986, 123: 123-131.
36. Treit D, Berridge KC. A comparison of benzodiazepine, serotonin and dopamine agents in the taste reactivity paradigms. *Pharmacol, Biochem Behav* 1990, 37: 451-456.
37. Paleologos G. Free Amino Acid content of tissues from rats with accelerated and depressed gluconeogenesis. Dissertation from PhD degree, New York, May 1967: 44-45.
38. Patston PA, Espinal J, Randle PJ. Effects of diet and of alloxan-diabetes on the activity of branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase complex and of activator protein in rat tissues. *Biochem J* 1984, 222: 711-719.
39. Blundell JE, Latham CJ. Effect of pharmacological agents on the micro- and macro-structure of feeding behaviour: implications for the analysis of drug action. In: Bray G, (ed): *Recent advances in obesity research*, vol 2. Newman, London, 1978.

40. Kaplan JE, Song S, Grill HJ. Serotonin receptors in the caudal brainstem are necessary and sufficient for the anorectic effect of peripherally administered *m*-CPP. *Psychopharmacology* 1998, 137: 43-49.
41. Simansky KJ. Serotonin and the structure of satiation. In: Smith GP (ed): *Satiation: gut brain*. Oxford University Press, New York, 1998: 217-262.
42. Dourish CT, Clark ML, Fletcher A, Iversen SD. Evidence that blockade of 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology* 1989, 97: 54-58.
43. Parada M, Hernandez L, Hoebel BG. Sulpiride injections in the lateral hypothalamus induce feeding and drinking in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, 30(4): 917-923.
44. Leibowitz SF. Brain neurochemical system controlling appetite and body weight gain. In: Rothwell NJ, Stock MJ (eds): *Obesity and cachexia*. London. John and Wiley and sons, London, 1991: 33-48.
45. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404: 661-671.
46. Antonatos S, Galanopoulou P. Effects of *m*-CPP and mesulergine on dietary choices in deprived rats: possible mechanisms of their action. *Prog Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry* 2005 (Έγινε δεκτό για δημοσίευση).
47. Luo Sh, Ransom Th, Li ETS. Selective increase in carbohydrate intake by rats treated with 8-OH-DPAT or buspirone. *Life Sci* 1990, 46: 1643-1648.

48. Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT-receptor subtypes in rats and mice. *Br J Pharmacol* 1990, 101: 667-673.
49. Antonatos S, Giannakopoulos G, Theophanopoulos C, Chasaneas C, Galanopoulou P. Differentiation of the role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} serotonergic receptors on diet selection of rats after administration of buspirone, mesulergine, *m*-CPP and apomorphine. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics. International Edition-Proceedings of the 2nd Panhellenic Conference in Pharmacology*, 2002, 16(1): 54-56.
50. Χριστοδούλου ΓΝ (επιμ. εκδ.). Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής. Αθήνα, Ιατρική Εταιρία Αθηνών, 1997.
51. Βάρσου Ε. Ψυχογενής Ανορεξία και Ψυχογενής Βουλιμία. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν.(επιμ εκδ.): Ψυχιατρική. Εκδ. Βήτα, Αθήνα, 2000: 486-496.
52. Clifton PG, Lee MD, Dourish CT. Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology* 2000, 152: 256-267.
53. Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003, 3: 885-897.
54. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick LD, Asinger RW, Vessey JT. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic

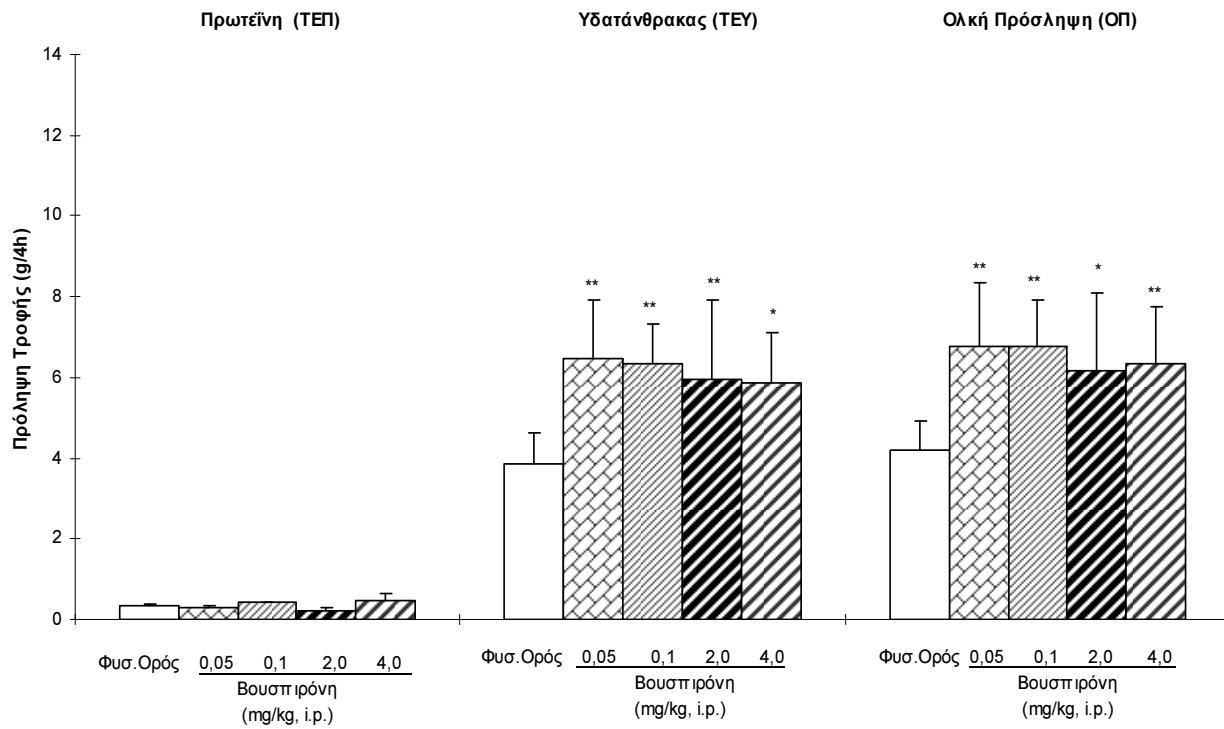
echocardiography in obese patients treated with appetite suppressant drugs. *New Engl J Med* 1998, 339: 713-718.

55. Rosenzweig-Lipson S, Kelly MG, Abrol S, Finn M, Sukoff SJ. Modification of the behavioural effects of d-fenfluramine and mCPP by SB-200646 in rats and monkeys. *Soc Neurosci* 1997, **23**: 102.28

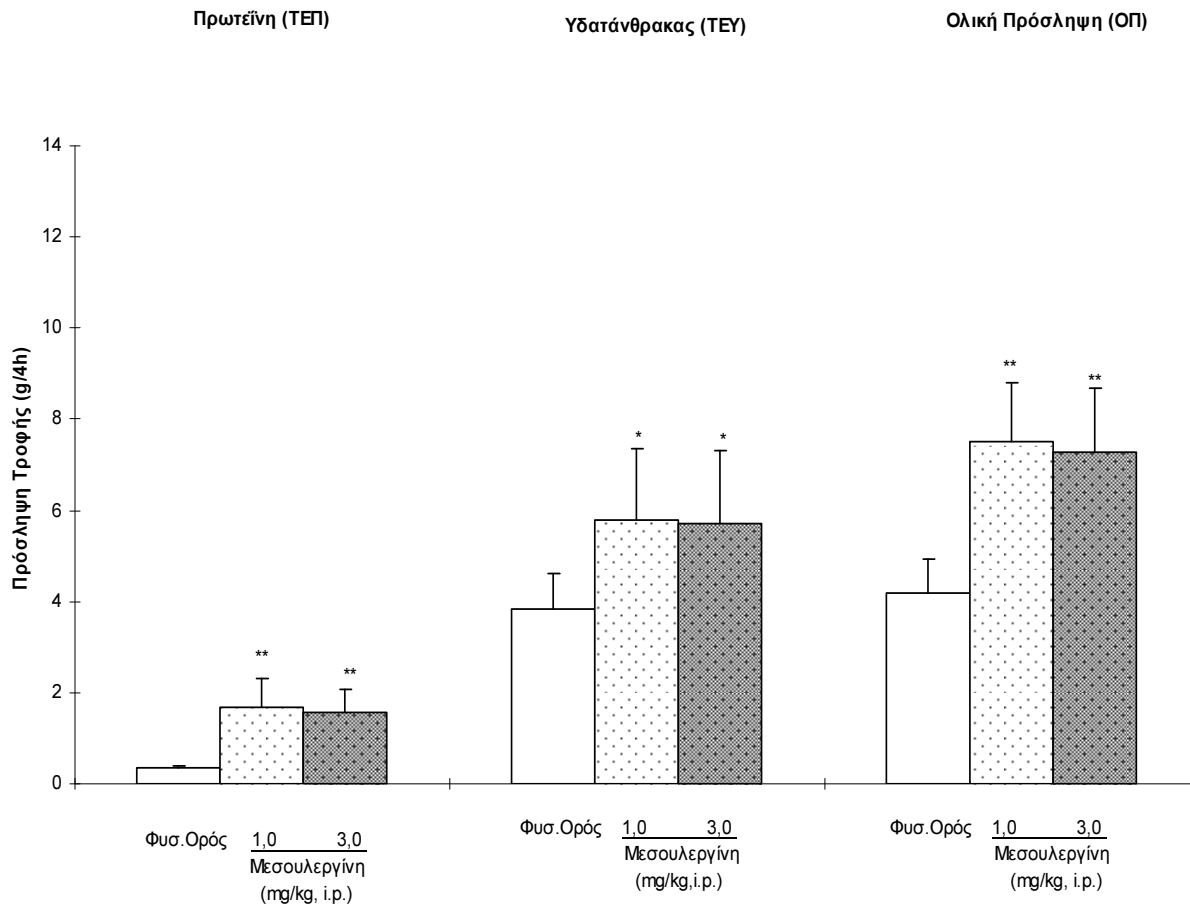
ΑΝΤΩΝΑΤΟΣ
ΣΤΥΡΟΣ

<u>Τροφείο Α (ΤΕΠ)</u>	<u>Τροφείο Β (ΤΕΥ)</u>
80% Καζεΐνη	0% Καζεΐνη
4.65% D-Γλυκόζη	44.65% D-Γλυκόζη
4.65% Άμυλο	44.65% Άμυλο
5% Μίγμα αλάτων	5% Μίγμα αλάτων
5% Αραβοσιτέλαιο	5% Αραβοσιτέλαιο
0.5% Μίγμα βιταμινών	0.5% Μίγμα βιταμινών
0.25% Χολινοχλωρίδιο	0.25% Χολινοχλωρίδιο

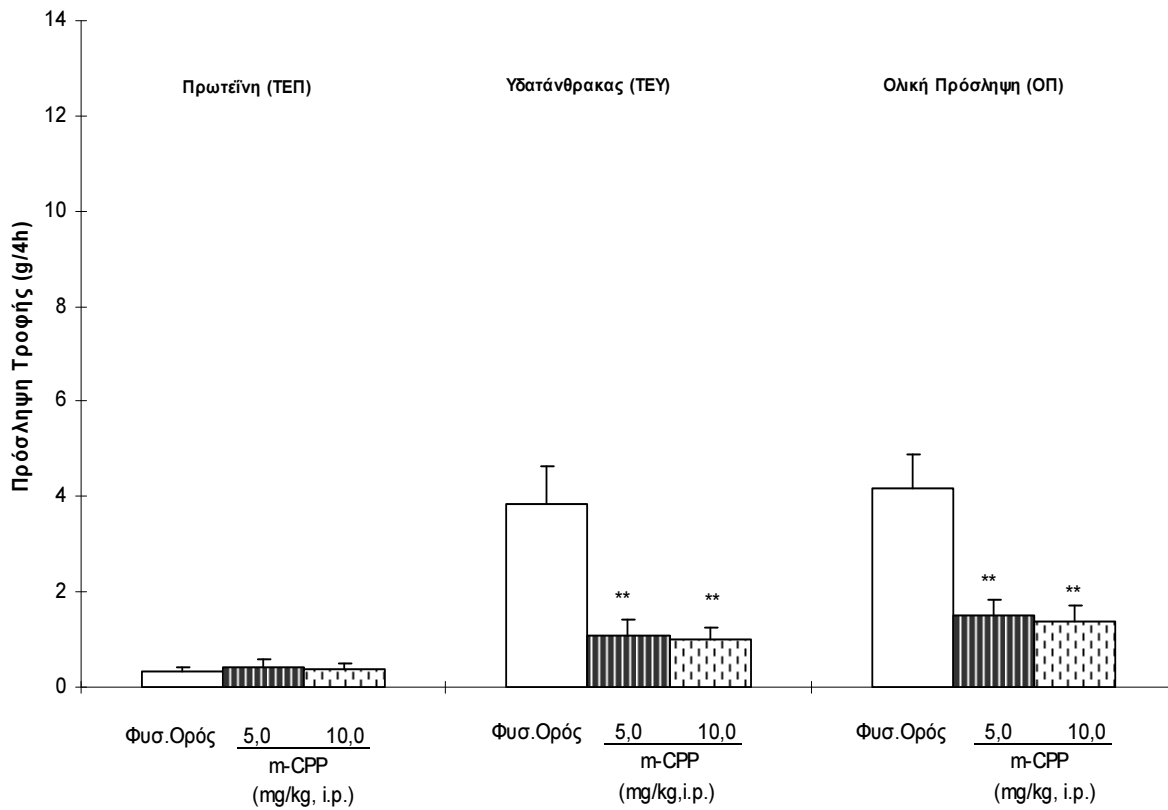
Πίνακας 1. Η % αναλογία των συστατικών στην ισοθερμιδικής αξίας Τροφή είτε Εμπλουτισμένη σε Πρωτεΐνη (ΤΕΠ) είτε σε Υδατάνθρακα (ΤΕΥ), που τοποθετήθηκαν στα τροφεία Α και Β αντίστοιχα



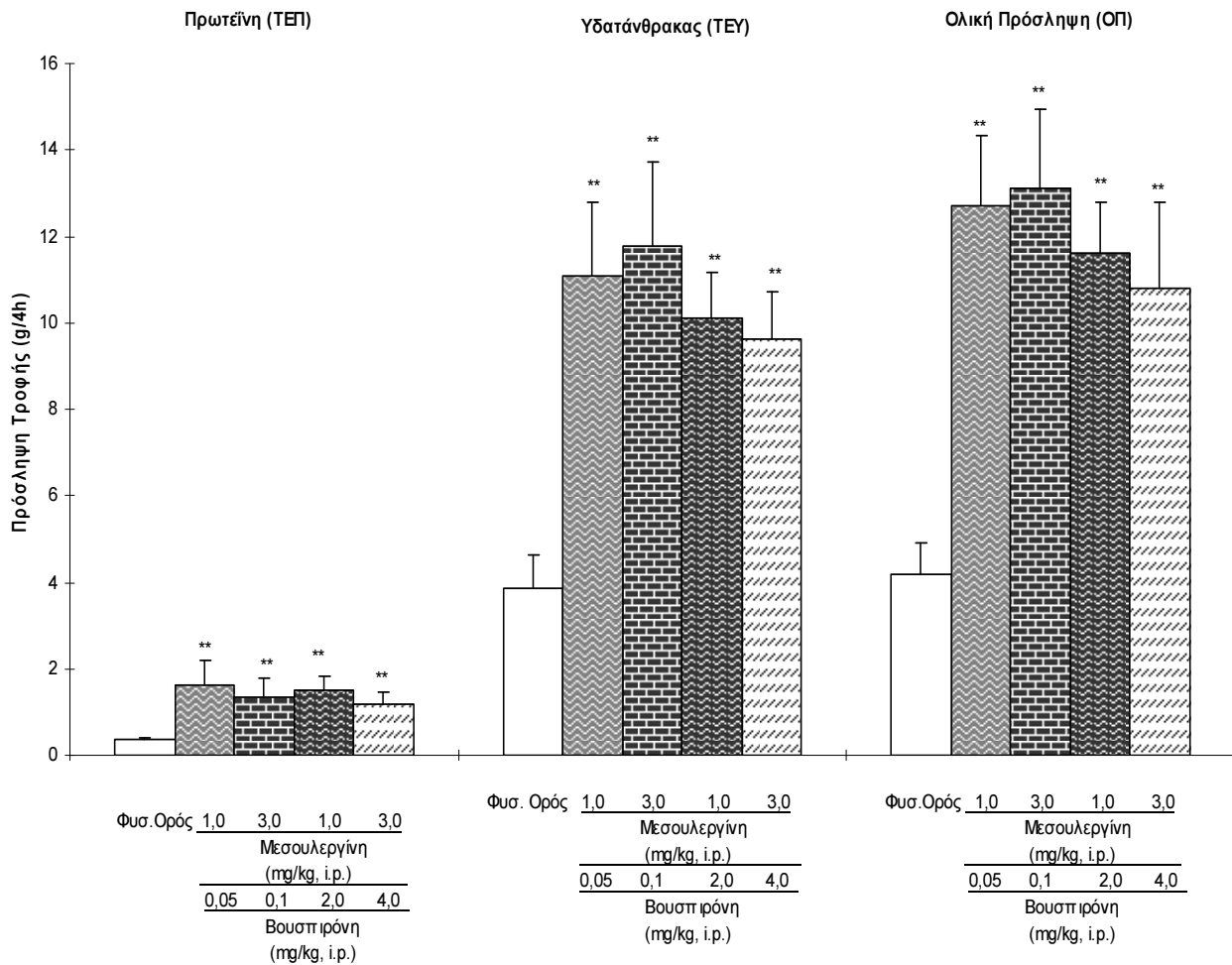
Διάγραμμα 1. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (TEΠ), σε υδατάνθρακα (TEΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $p < 0.05$ και ** $p < 0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



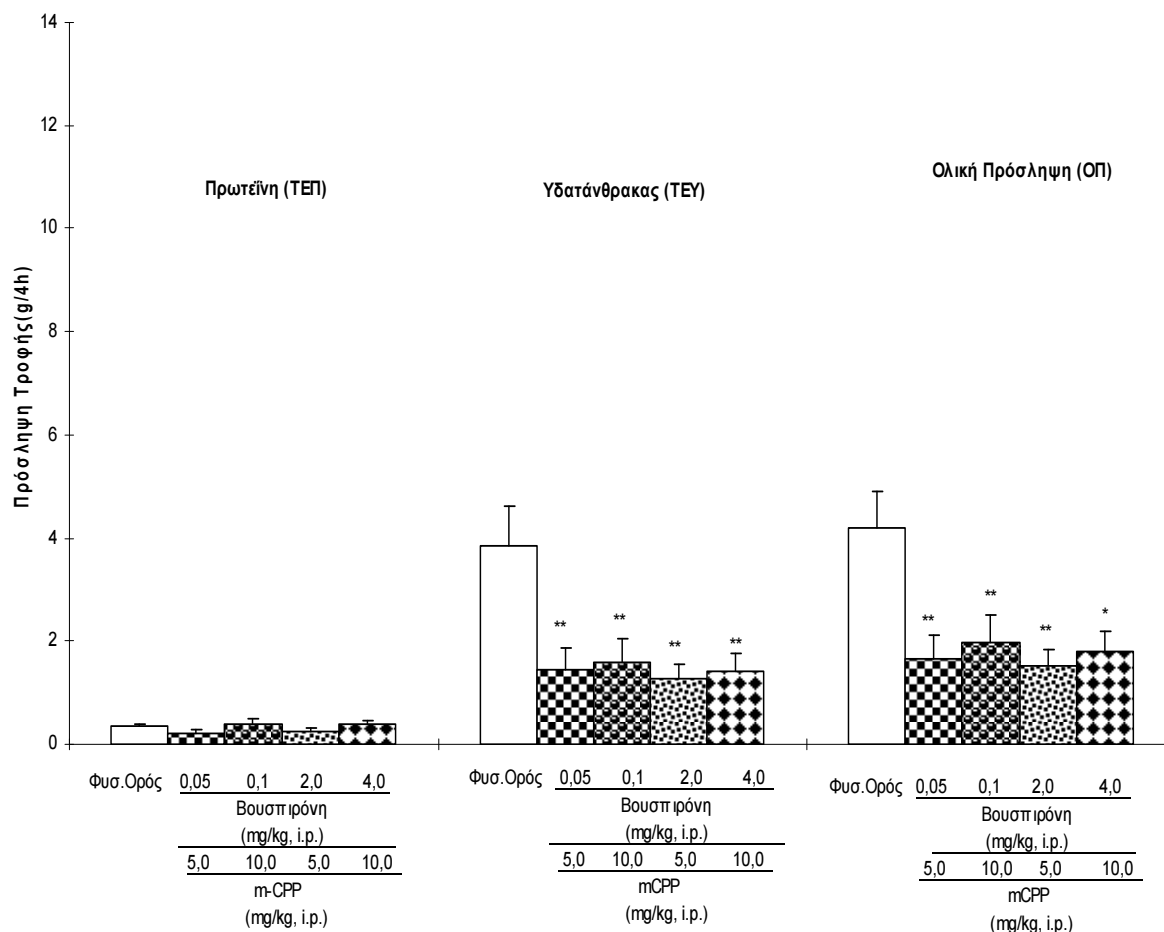
Διάγραμμα 2. Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακα (ΤΕΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $p < 0.05$ και ** $p < 0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



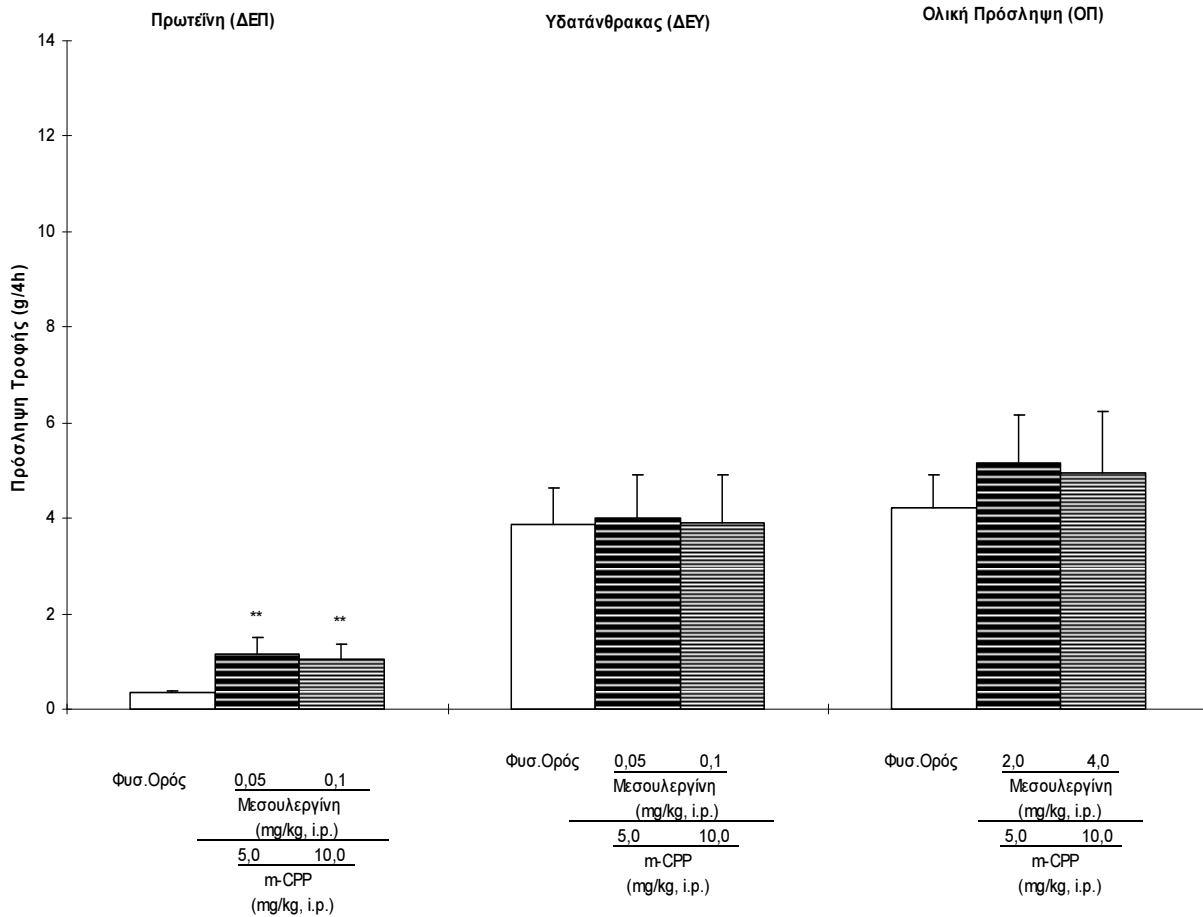
Διάγραμμα 3. Αποτελέσματα της δράσης του *m-CPP* στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακα (ΤΕΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**p < 0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



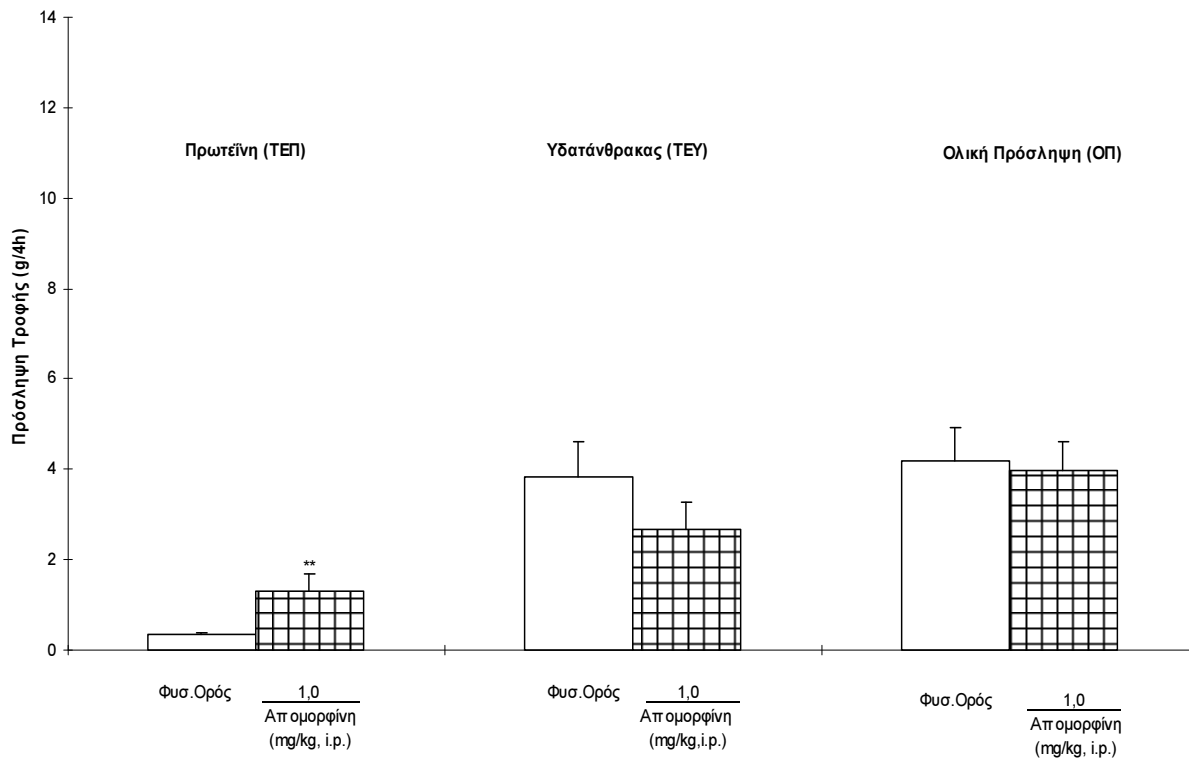
Διάγραμμα 4. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακα (ΤΕΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**p<0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



Διάγραμμα 5. Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά βουσπιρόνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακα (ΤΕΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $p < 0.05$ και ** $p < 0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



Διάγραμμα 6. Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακα (ΤΕΥ) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**p < 0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.



Διάγραμμα 7. Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm S.E.) των 8 επιμύων ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (TEΠ), σε υδατάνθρακα (TEY) και την ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**p<0.01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων.

Δημοσίευση στο περιοδικό «ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ»
τόμος 18(1) Ιούνιος-Μάρτιος 2007: 69-79