

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ



**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ
ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΡΑΒΔΩΤΟ ΣΩΜΑ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΠΙΜΥΕΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΥ Δ. ΣΑΝΤΗ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2006

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία, έρχεται να επισφραγίσει την ακαδημαϊκή ολοκλήρωση ενός μεταπτυχιακού προγράμματος. Από τη θέση αυτή νομίζω ότι είναι η κατάλληλη στιγμή να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια Κυριακή Θερμού, αναπληρώτρια καθηγήτρια φαρμακολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, τη συνεχή υποστήριξη κατά τη διάρκεια της έρευνας και κυρίως για τη διδαχή υπομονής και επιμονής. Καθώς επίσης τα άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Ανδρέα Καστελλάκη, αναπληρωτή καθηγητή ψυχοφυσιολογίας, για την τεχνική καθοδήγησή του και για το υψηλό επίπεδο συνεργασίας που είχαμε και το Γιώργο Παναγή, επίκουρο καθηγητή βιοψυχολογίας, που ουσιαστικά μου έδειξε το δρόμο για τις νευροεπιπτώσεις της συμπεριφοράς.

Από τον κατάλογο των ευχαριστιών δεν μπορεί να απουσιάζει η αναφορά στους γονείς μου, Δημήτρη και Κυριακή, για την οικονομική και ηθική στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στις υποψήφιες διδάκτορες φαρμακολογίας, Φωτεινή Κιαγιαδάκη, Θέκλα Παπαδάκη, Αντωνέλλα Μαραζιώτη και Νίκη Μαστροδήμου, για τη ψυχολογική και επιστημονική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας. Μάλιστα ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στην τελευταία, για την καθοριστική βοήθεια της κατά τη διαδικασία αραίωσης των ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στη φιλόλογο και στενή φίλη, Γεωργία Τσατσάνη, για τις πολύωρες συζητήσεις μας κατά τη διάρκεια, τόσο των προπτυχιακών, όσο και των μεταπτυχιακών σπουδών και των δυο μας.

Επιλογικά, βαθιά ευγνωμοσύνη στη *Βιβή Κυρκούλη*, επίκουρο καθηγήτρια πειραματικής ψυχολογίας, για το έναυσμα που μου έδωσε να συνεχίσω.

Ηράκλειο, 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
1. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ.....	4
2. ΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ.....	13
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ.....	22
4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	26
B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	27
Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	31
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	32
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	43
ΣΤ. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ.....	48
Ζ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	50

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

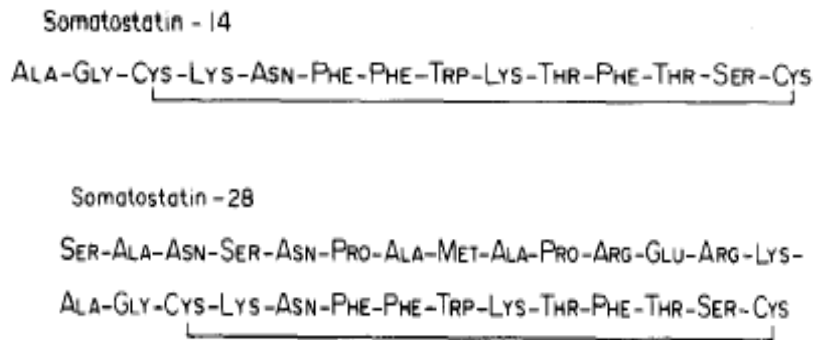
Ανακάλυψη της σωματοστατίνης

Η σωματοστατίνη είναι ένα κυκλικό πεπτίδιο με πολλαπλές δράσεις τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και στην περιφέρεια. Αναγνωρίστηκε αρχικά στον υποθάλαμο, ως ο παράγοντας εκείνος ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αναστολή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση (Brazeau και συν. 1973). Η σωματοστατίνη ρυθμίζει ποικίλες λειτουργίες, όπως την έκκριση ορμονών, τη νευροδιαβίβαση, τη συστατικότητα των λείων μυών και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Υπάρχουν δύο δραστικές μορφές σωματοστατίνης, η σωματοστατίνη-14 και η σωματοστατίνη-28 (Σχήμα-1). Τα δύο αυτά πεπτίδια παράγονται από ενδοπρωτεόλυση δύο περιοχών του καρβοξυ-τελικού άκρου ενός πολυπεπτιδίου 92 αμινοξέων, της προσωματοστατίνης, το οποίο προέρχεται αντίστοιχα από την προ-προσωματοστατίνη η οποία αποτελείται από 116 αμινοξέα (Eperlbaum, 1986).

Η σωματοστατίνη-28, που αποτελεί την αμινο-τελική προέκταση της σωματοστατίνης-14, ανακαλύφθηκε αρχικά στο δωδεκαδάκτυλο χοίρου και αποδείχθηκε ότι αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη σωματοστατίνη-14 (Pradayrol και συν. 1980). Στο νευρικό σύστημα η σωματοστατίνη-14 βρίσκεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, ενώ στο έντερο η σωματοστατίνη-28 αποτελεί την πιο επικρατή μορφή. Ωστόσο φαίνεται ότι η σωματοστατίνη-28 αναστέλλει πιο έντονα την έκκριση τόσο της αυξητικής ορμόνης, όσο και της ινσουλίνης (Tannenbaum και συν. 1982).

Όπως όλα τα πεπτίδια, έτσι και για τη σωματοστατίνη δεν έχει αναφερθεί ένας συγκεκριμένος μηχανισμός επαναπρόσληψης. Η απενεργοποίησή της

γίνεται μέσω ενζυματικής αποδόμησης από δύο ενδοπρωτεάσες, την EC 24.15 και την EC 24.16 (Tannenbaum & Epelbaum, 2000).



Σχήμα-1: Σχηματική αναπαράσταση των μορίων της σωματοστατίνης-14 και 28 (Epelbaum, 1986)

Πρόσφατα απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε ένα νέο δεκατετραπεπτίδιο, το οποίο έχει 11 αμινοξέα κοινά με τη σωματοστατίνη-14. Το πεπτίδιο αυτό ονομάστηκε κορτικοστατίνη, λόγω της εκτεταμένης έκφρασης του στο φλοιό και της ικανότητας του να καταστέλλει τη λειτουργία του (de Lecea και συν. 1996).

Θέσεις έκφρασης

Μελέτες έδειξαν ότι η έκφραση της σωματοστατίνης δεν περιορίζεται στον υποθάλαμο, αλλά παρατηρείται ευρέως στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, καθώς και σε άλλα όργανα (Πίνακας-1). Υψηλή έκφραση σωματοστατίνης έχει παρατηρηθεί στη γαστρεντερική οδό, τις νησίδες του παγκρέατος, το έντερο, το θυροειδή αδένα, τα επινεφρίδια, τους νεφρούς, τον πλακούντα, το θύμο αδένα και το αναπαραγωγικό σύστημα (Cooper και συν. 2003).

Στο νευρικό σύστημα η σωματοστατίνη εντοπίζεται στον υποθάλαμο, σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος (αμυγδαλή, ιππόκαμπος), σε περιοχές του μέσου εγκεφάλου (υπομέλας τόπος), στο φλοιό και σε περιοχές του εξωπυραμιδικού συστήματος (επικλινής πυρήνας, ραβδωτό, μέλαινα ουσία) (Tannenbaum & Erelbaum, 2000).

Περιοχή	Θέσεις έκφρασης	
Νευρικό σύστημα	Νευρώνες:	Υποθάλαμος Μεταιχμιακό σύστημα Εγκεφαλικός φλοιός Μέσος εγκεφαλος Εξωπυραμιδικό σύστημα Νωτιαίος μυελός Αυτόνομα γάγγλια Γάγγλια της πρόσθιας ρίζας
Έντερο	D-κύτταρα:	Βλεννογόνος
Πάγκρεας	Νευρώνες:	Μυεντερικό πλέγμα
Θυρεοειδής	D-κύτταρα:	Νησίδια Langerhans
Υπογνάθιος αδένας	C-κύτταρα:	Παραθηλακιώδη κύτταρα
Επινεφρίδια	D-κύτταρα:	Εκφορητικά κύτταρα
Πλακούντας	Κύτταρα του μυελού	
Ουροποιητικό σύστημα	Κυτταροτροφοβλάστες	
Αναπαραγωγικό σύστημα	Νεφρικά σπειράματα, αθροιστικά σωληνάρια	
	Όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτης	

Πίνακας-1: Θέσεις έκφρασης της σωματοστατίνης (Tannenbaum & Erelbaum, 2000, Βασιλάκη, 2001)

Λειτουργίες της σωματοστατίνης

Η σωματοστατίνη έχει ένα ευρύ φάσμα δράσης, πέρα από την αναστολή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, παρουσιάζοντας κυρίως ανασταλτικές δράσεις (Tannenbaum & Erelbaum, 2000) (Πίνακας-2). Δρα ως νευροδιαβιβαστική και νευροτροποποιητική ουσία τόσο στο κεντρικό, όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, ενώ έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ferjoux και συν. 2000).

Πιο συγκεκριμένα στον εγκέφαλο δρα ως νευροδιαβιβαστής, επηρεάζοντας λειτουργίες όπως τη μάθηση, τη μνήμη, την κινητικότητα, τη θερμορύθμιση και τον ύπνο (Reichlin, 1983). Ενδοεγκεφαλικές εγχύσεις σωματοστατίνης προκαλούν άπνοια (Kalía και συν. 1984), αλλαγές στην κινητικότητα (Vecsei και συν. 1989, Vecsei & Widerlov, 1990), τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (Vecsei και συν. 1982) και την αναλγησία (Hanlícsek και συν. 1977). Επιπλέον σε βιοχημικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση ορμονών, όπως της ινσουλίνης, του γλυκογόνου, της γαστρίνης, της σεκρετίνης, και του αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου (Tannenbaum & Erelbaum, 2000). Η σωματοστατίνη λοιπόν, δρα ως κλασική ορμόνη, τοπικά ως νευροδιαβιβαστής-νευροτροποποιητής και παρακρινικά-αυτοκρινικά ως ρυθμιστής.

Πρόσθια υπόφυση	Αυξητική ορμόνη ↓ TSH ↓ ACTH ↓ Προλακτίνη ↓	Εξωκρινικό πάγκρεας Γαστρεντερικός σωλήνας	Ένζυμα ↓ Δικαρβονικά ↓ Γαστρίνη ↓ Σεκρετίνη ↓
Κ.Ν.Σ.	Νευροδιαβιβαστές ↓↑ CRH ↓ TRH ↓ Σωματοστατίνη ↓ Διέγερση νευρώνων ↑ Εγρήγορση ↑ Τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις ↑ Λήψη τροφής ↑↓ Ύπνος REM ↑		CCK-πανκρεοζυμίνη ↓ VIP ↓ GIP ↓ Μοτουλίνη ↓ Γαστρικό οξύ ↓ Πεψίνη ↓ Ρυθμός εκκένωσης γαστρικού ↓ Κινητικότητα ↓
Ενδοκρινικό πάγκρεας	Ινσουλίνη ↓ Γλυκογόνο ↓ Παγκρεατικά πολυπεπίδια ↓		Απορρόφηση ιόντων ↓ Απορρόφηση τροφών ↓ Πολλ/σμός βλεννογόνου ↓
Θυρεοειδής	T3 ↓ T4 ↓ Καλσιτονίνη ↓	Επινεφρίδια	Ροή αίματος ↓ Αλδοστερόνη ↓ Κατεχολαμίνες ↓
Νεφρό	Ρενίνη ↓ Απορρόφηση νερού ↓		

Πίνακας-2: Δράσεις της σωματοστατίνης (Tannenbaum & Erelbaum, 2000, Βασιλάκη, 2001)

Υποδοχείς σωματοστατίνης

Η σωματοστατίνη απελευθερώνεται με έναν ασβεστιοεξαρτώμενο τρόπο (Iversen και συν. 1978) και αλληλεπιδρά με ειδικούς υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων της. Πέντε διαφορετικοί υπότυποι των υποδοχέων σωματοστατίνης έχουν αναγνωρισθεί και κλωνοποιηθεί (ssr_1 - ssr_5 , ssr : somatostatin receptor subtype) (Hoyer και συν. 1995). Με βάση τη δομή τους και το φαρμακολογικό τους προφίλ οι υποδοχείς αυτοί χωρίζονται σε δύο ομάδες: το ζευγάρι ssr_1/ssr_4 από τη μια και η ομάδα των $ssr_2/ssr_3/ssr_5$ από την άλλη (Tannenbaum & Eipelbaum, 2000). Όλοι αυτοί οι υποδοχείς ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές περιοχές οι οποίοι είναι συζευγμένοι με τις G-πρωτεΐνες (Reisine & Bell, 1995, Olias και συν. 2004). Δύο ισομορφές του ssr_2 υποδοχέα έχουν εντοπισθεί: Ο ssr_{2A} που αποτελείται από 369 αμινοξέα και ο ssr_{2B} που αποτελείται από 346 και ανευρίσκεται κυρίως σε τρωκτικά. Οι υποδοχείς αυτοί είναι προϊόντα διαφορετικού ματίσματος του γονιδίου για τον ssr_2 υποδοχέα. Τόσο η σωματοστατίνη, όσο και η κορτικοστατίνη δεσμεύονται σε όλους τους υποδοχείς με συγγένεια της τάξεως των nanomolar (Guillermet-Guibert και συν. 2005).

Κατανομή των υποδοχέων σωματοστατίνης

Τα mRNAs για τους υποδοχείς σωματοστατίνης εκφράζονται τόσο σε ιστούς ανθρώπου, όσο και τρωκτικών. Συγκεκριμένα στο νευρικό σύστημα του αρουραίου εκτεταμένη έκφραση του mRNA για τον ssr_1 και ssr_2 υποδοχέα έχει βρεθεί στον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, την αμυγδαλή, και το φλοιό, για τον ssr_3 στην παρεγκεφαλίδα και για τον ssr_4 στον ιππόκαμπο, το φλοιό και τον οσφρητικό βολβό. Το mRNA για τον ssr_5 υποδοχέα εντοπίζεται κυρίως στον υποθάλαμο και την προοπτική περιοχή (Bruno και συν. 1993).

Τα mRNAs για τους υποδοχείς σωματοστατίνης έχουν εντοπιστεί και σε περιφερικούς ιστούς στον αρουραίο. Συγκεκριμένα, ιστοί όπως η υπόφυση και ο σπλήνας εκφράζουν το mRNA για τον sst_1 και sst_2 υποδοχέα. Επιπλέον η καρδιά και το έντερο εκφράζουν το mRNA για τον sst_1 υποδοχέα ενώ το πάγκρεας και το στομάχι για τον sst_2 . Τα mRNAs για τον sst_3 και sst_4 υποδοχέα εκφράζονται στην καρδιά, το στομάχι, το έντερο, τους νεφρούς, το σπλήνα και την υπόφυση, ενώ για τον sst_5 κυρίως στην υπόφυση, το σπλήνα και το έντερο (Bruno και συν. 1993).

Νεότερες ανοσοϊστοχημικές μελέτες δίνουν επιπλέον πληροφορίες για την κατανομή των σωματοστατινεργικών υποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Έτσι ο sst_1 υποδοχέας φαίνεται ότι εκφράζεται στο φλοιό, σε περιοχές του μεταχιακού συστήματος, των βασικών γαγγλίων, το θάλαμο, τα διδύμια, τον υποθάλαμο, το δικτυωτό σχηματισμό, και την παρεγκεφαλίδα (Hervieu & Emson, 1998, Schulz και συν. 2000). Επιπλέον φαίνεται ότι βρίσκεται προσυναπτικά (Schulz και συν. 2000) και έχει ιδιότητες αυτοϋποδοχέα στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (Thermos και συν. 2006), τον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος (Vasilaki και συν. 2004, Thermos και συν. 2006), και τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού (Mastrodimou & Thermos, 2004, Thermos και συν. 2006).

Οι sst_2 και sst_4 υποδοχείς είναι ευρέως κατανεμημένοι στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φαίνεται ότι βρίσκονται μετασυναπτικά (Schulz και συν. 2000), ενώ ο sst_3 υποδοχέας βρίσκεται κυρίως στο φλοιό, τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τον υποθάλαμο, και την παρεγκεφαλίδα (Hervieu & Emson, 1999). Ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται σε μικροσκοπικές τριχοειδείς προσεκβολές της κυτταρικής επιφάνειας (cilia) που αποτελούνται από εννέα ζεύγη μικροσωληνίσκων γύρω από έναν πυρήνα από δύο μικροσωληνίσκους, οι οποίες πάλλονται ρυθμικά και μετακινούν το κύτταρο ή απομακρύνουν υγρό ή βλέννα από την κυτταρική επιφάνεια (Handel και συν. 1999, Hervieu &

Emson, 1999). Ο $ss1_5$ υποδοχέας εντοπίζεται κατά βάση στην υπόφυση (Schulz και συν. 2000).

Η πολλαπλή ανατομική κατανομή των υποδοχέων σωματοστατίνης παραλληλίζεται με το ευρύ φάσμα δράσεων της. Η παρουσία των υποδοχέων της σε νευρώνες του φλοιού, του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής φανερώνει ότι συμμετέχει σε ανώτερες διαδικασίες ολοκλήρωσης (πολύπλοκες-σύνθετες λειτουργίες) όπως η μάθηση, η μνήμη και η κινητική συμπεριφορά. Επιπλέον η παρουσία των υποδοχέων της στον υποθάλαμο, υποδεικνύει την εμπλοκή της σε αυτόνομες και ενδοκρινικές λειτουργίες.

Μηχανισμός μετάδοσης σήματος

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι υποδοχείς σωματοστατίνης είναι συζευγμένοι με G -πρωτεΐνες, συνδεδεμένοι έτσι με πολλαπλά εκτελεστικά συστήματα (Florio και συν. 1996). Η δέσμευση της σωματοστατίνης στους υποδοχείς προκαλεί δομικές αλλαγές σε αυτούς και ενεργοποίηση των G -πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα οι σωματοστατινεργικοί υποδοχείς είναι συζευγμένοι με ανασταλτικές G_i (G_{ia}) και G_o (G_{oa}) πρωτεΐνες, διαμεσολαβώντας έτσι στην αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, τη μείωση της αγωγιμότητας των διαύλων ασβεστίου, την αύξηση της αγωγιμότητας των διαύλων καλίου και την αναστολή της διαμεμβρανικής ανταλλαγής ιόντων νατρίου-υδρογόνου (Florio και συν. 1996, Patel, 1999, Olias και συν. 2004), ενώ μέσα από την ενεργοποίηση της φωσφατάσης της τυροσίνης, αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Florio και συν. 1996).

Εμπλοκή της σωματοστατίνης σε νευροψυχιατρικά νοσήματα

Η μελέτη της συμμετοχής και του ρόλου της σωματοστατίνης σε παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος ξεκίνησε από τη διαπίστωση των

μεταβολών της συγκέντρωσής της, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Η σωματοστατίνη έχει εμπλακεί σε πολλές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων της κατάθλιψης, διαταραχών πρόσληψης τροφής, της επιληψίας, της μηνιγγίτιδας, της χορείας Huntington, της νόσου Alzheimer, της γεροντικής άνοιας και της νόσου Parkinson (Rubinow, 1986, Epelbaum, 1986).

Συγκεκριμένα στην κατάθλιψη τα επίπεδα σωματοστατίνης φαίνεται να είναι μειωμένα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών σε σύγκριση με υγιή υποκείμενα (Rubinow, 1986). Δεδομένα από την προκλινική έρευνα δείχνουν μειωμένα επίπεδα σωματοστατίνης σε πειραματικά πρότυπα μελέτης της κατάθλιψης (Hamanaka και συν. 1998), μείωση που μπορεί να αντιστραφεί με τη χορήγηση κάποιου αντικαταθλιπτικού (Bissette, 2001). Επιπλέον πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η χρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή αυξάνει τα επίπεδα σωματοστατίνης στον επικλινή πυρήνα του εγκεφάλου του αρουραίου (Pallis και συν. 2006). Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης για εμπλοκή της σωματοστατίνης στην κατάθλιψη.

Τα επίπεδα σωματοστατίνης είναι αυξημένα στο νεοραβδωτό ασθενών με χορεία Huntington σε σύγκριση με υγιή υποκείμενα, ενώ στη νόσο Alzheimer και στη νόσο Parkinson, μείωση των επιπέδων σωματοστατίνης παρατηρείται στο φλοιό, γεγονός που εμπλέκει το πεπτιδίο αυτό στην άνοια που σχετίζεται με τις δύο αυτές διαταραχές (Epelbaum, 1986).

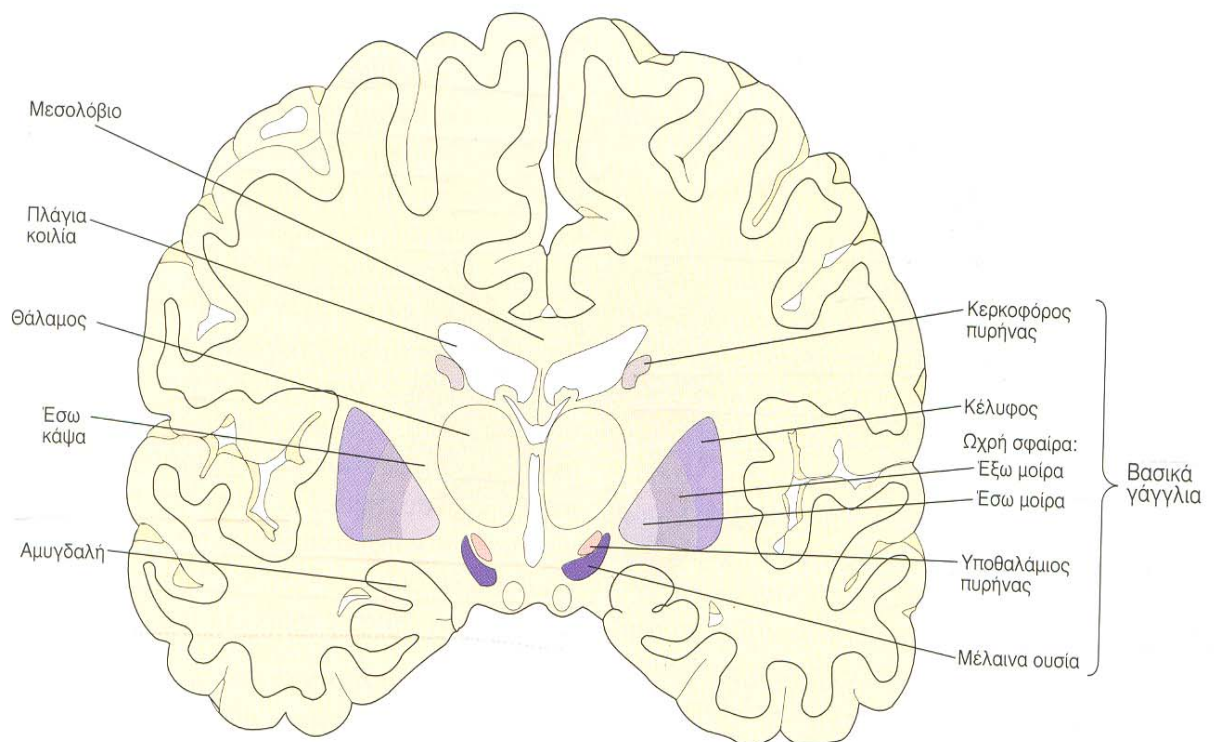
Υπάρχουν στοιχεία ότι η σωματοστατίνη εμπλέκεται και στην επιληψία. Συγκεκριμένα έγχυση αγωνιστών του ssr_2 υποδοχέα της σωματοστατίνης στον ιππόκαμπο, σε πειραματικά πρότυπα μελέτης της διαταραχής αυτής, έχει ανασταλτική δράση όσον αφορά στην ανάπτυξη των επιληπτικών κρίσεων (Vezzani & Hoyer, 1999). Επιπλέον χορήγηση σε ασθενείς με μεγαλακρία, του αναλόγου οκρεοτιδίου, προκαλεί μείωση των κρίσεων ημικρανίας, κάτι που σχετίζεται με την κατανομή των σωματοστατινεργικών υποδοχέων σε

περιοχές που εμπλέκονται στον πόνο, όπως η περιυδραγωγός φαιά ουσία και ο νωτιαίος μυελός (Schindler και συν. 1998).

Η παρουσία σωματοστατινεργικών νευρώνων και υποδοχέων στα βασικά γάγγλια καθώς και η εμπλοκή της σωματοστατίνης σε σχετιζόμενα με τα βασικά γάγγλια νοσήματα, αποτέλεσε το έναυσμα για την παρούσα μελέτη. Για το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων καθώς και για το ρόλο της σωματοστατίνης στις δομές αυτές γίνεται εκτενής αναφορά στα επόμενα κεφάλαια.

2. ΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ

Τα βασικά γάγγλια (Σχήμα-1) είναι ένα σύνολο δομών του πρόσθιου εγκεφάλου που παίζουν ρόλο στον έλεγχο της στάσης και των εκούσιων κινήσεων. Βρίσκονται στο εσωτερικό κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου, δέχονται ίνες από τον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και στέλνουν ίνες μέσω του θαλάμου στον προμετωπιαίο, τον προκινητικό και τον κινητικό φλοιό. Όπως η παρεγκεφαλίδα, έτσι και τα βασικά γάγγλια παίζουν έμμεσο ρόλο στον έλεγχο των κινήσεων, μιας και δε στέλνουν ίνες απευθείας στο νωτιαίο μυελό. Τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από πέντε πυρήνες με εκτεταμένες διασυνδέσεις: τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος, την ωχρά σφαίρα, τον υποθαλάμιο πυρήνα και τη μέλαινα ουσία. Ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος είναι οι περιοχές εισόδου των βασικών γαγγλίων και συναποτελούν το ραβδωτό σώμα (Kandel και συν. 1999). Το κέλυφος και η ωχρά σφαίρα αποτελούν μαζί το φακοειδή πυρήνα (Παναγής, 2002).



Σχήμα-1: Μετωπιαία τομή εγκεφάλου στην οποία διακρίνονται τα βασικά γάγγλια σε σχέση με γειτονικές δομές (Kandel και συν. 1999)

Νεότερα δεδομένα έχουν οδηγήσει στη διαμερισματοποίηση των βασικών γαγγλίων σε ραχιαία και κοιλιακά τμήματα. Το ραχιαίο διαμέρισμα περιλαμβάνει το ραχιαίο ραβδωτό, τη ραχιαία ωχρά σφαίρα, τον υποθαλάμιο πυρήνα και τη μέλαινα ουσία. Το κοιλιακό διαμέρισμα περιλαμβάνει το κοιλιακό ραβδωτό και συναφείς πυρήνες (επικλινής πυρήνας, οσφρητικά φύματα), την ανώνυμη ουσία με την κοιλιακή ωχρά σφαίρα και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Παναγής, 2002).

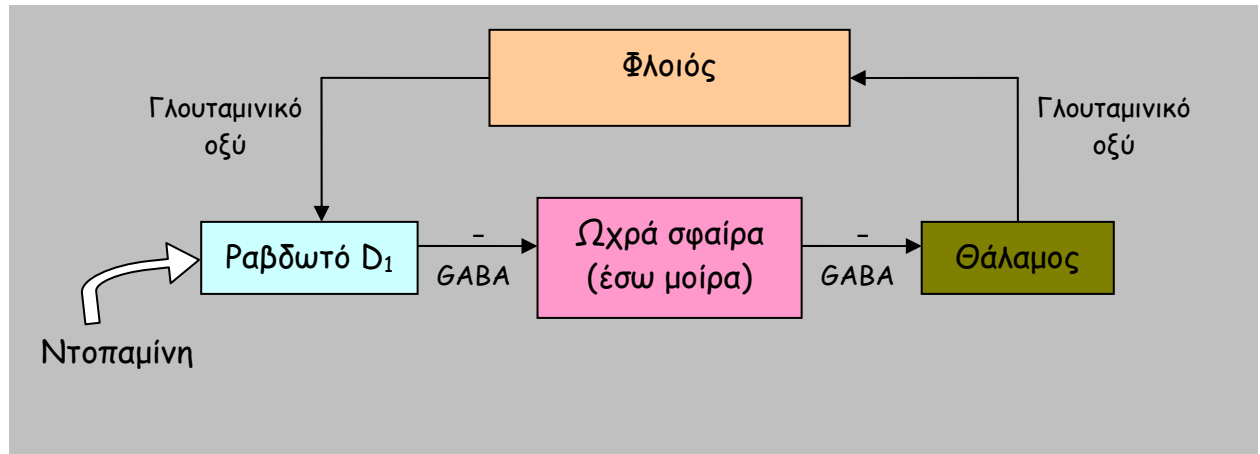
Στις λειτουργίες των βασικών γαγγλίων περιλαμβάνεται ο προγραμματισμός της κίνησης, η οργάνωση της καθώς και η κινητική μνήμη. Επιπλέον δυσλειτουργίες των βασικών γαγγλίων σχετίζονται, εκτός από κινητικές διαταραχές, με συγκεκριμένες μορφές εθισμού και με πολλές ψυχικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας και της ψυχαναγκαστικής καταναγκαστικής διαταραχής (Graybiel, 1990).

Το κοιλιακό διαμέρισμα θεωρείται τμήμα ενός ευρύτερου μεταιχμιακού κυκλώματος, που συνδέεται ανατομικά με κλασικές περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως η αμυγδαλή. Υποστηρίζεται ότι το κοιλιακό διαμέρισμα είναι ο χώρος αλληλοσυσχέτισης και απαρτίωσης μεταιχμιακών και κινητικών πληροφοριών. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι συμμετέχει στα κίνητρα, στη συγκινησιακή συμπεριφορά, στο συναίσθημα και στη συναισθηματική-συγκινησιακή πλευρά της κίνησης (Graybiel, 1995).

Τα βασικά γάγγλια περιέχουν υψηλά επίπεδα πολλών νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών που υπάρχουν στον εγκέφαλο των θηλαστικών γεγονός που αντανακλά τον ρόλο τους στην δυναμική ρύθμιση της συμπεριφοράς που βασίζεται σε αισθητικά, κινητικά και σε σχετιζόμενα με την μνήμη σήματα, που προέρχονται από τον φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα (Graybiel, 1990).

Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων λειτουργεί ως εξής (Σχήμα-2): Δέχεται ίνες από τον εγκεφαλικό φλοιό που είναι γλουταμινεργικές και

συνεπώς διεγερτικές. Μέσα στα βασικά γάγγλια, ο κυρίαρχος νευροδιαβιβαστής είναι το GABA. Οι περισσότεροι από τους νευρώνες του ραβδωτού, της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας είναι GABAεργικοί. Οι GABAεργικοί νευρώνες του ραβδωτού προβάλλουν στους GABAεργικούς νευρώνες της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας οι οποίοι με την σειρά τους προβάλλουν εκτός των βασικών γαγγλίων στο θάλαμο και το στέλεχος. Αυτό σημαίνει ότι το τελικό αποτέλεσμα του κυκλώματος φλοιός - βασικά γάγγλια - θάλαμος -φλοιός είναι η διέγερση του φλοιού (άμεσο μονοπάτι). Η ακαμψία και ο τρόμος της νόσου Parkinson, η υπερκινητικότητα της νόσου Huntington, οι νοητικές διαταραχές της σχιζοφρένειας και του εθισμού καθώς και οι επαναλαμβανόμενες δράσεις στην ψυχαναγκαστική καταναγκαστική διαταραχή είναι αποτέλεσμα αποσυντονισμού των θαλαμοφλοιϊκών κυκλωμάτων (Graybiel, 1990).



Σχήμα-2: Σχηματική απεικόνιση των συνδέσεων των βασικών γαγγλίων στο άμεσο μονοπάτι (Graybiel, 2000 τροποποιημένη)

Ραχιαίο ραβδωτό (νεοραβδωτό)

Το ραβδωτό σώμα είναι η μεγαλύτερη δομή και όπως αναφέρθηκε, είναι η κύρια περιοχή εισόδου πληροφοριών των βασικών γαγγλίων. Αποτελείται από τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος. Το κέλυφος έχει σχέση κυρίως με τον κινητικό έλεγχο ενώ ο κερκοφόρος πυρήνας μετέχει περισσότερο σε γνωστικές λειτουργίες δεχόμενο ίνες από περιοχές του μετωπιαίου, του κροταφικού, και του βρεγματικού λοβού (Parent, 1990).

Το ραβδωτό δέχεται γλουταμινεργική εννεύρωση από το φλοιό και το θάλαμο και ντοπαμινεργική εννεύρωση από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Parent, 1990). Το ραβδωτό περιλαμβάνει επίσης χολινεργικούς ενδονευρώνες (τοπικούς διάμεσους νευρώνες). Αυτοί οι νευρώνες δε διαθέτουν δενδριτικές άκανθες και παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εξωπυραμιδικού κινητικού συστήματος (Woolf, 1991). Συγκεκριμένα οι D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης φυσιολογικά αναστέλλουν τη δραστηριότητα αυτών των νευρώνων αφού εντοπίζονται πάνω σε αυτούς (Alcantara και συν. 2003). Η θεραπευτική χορήγηση ανταγωνιστών των χολινεργικών υποδοχέων στη νόσο Parkinson που έχει ως στόχο τη μείωση των κινητικών διαταραχών, στοχεύει στην αντιστάθμιση της χολινεργικής υπερλειτουργίας αυτών των νευρώνων που έχει προκληθεί από την άρση αναστολής που ασκούν προς αυτούς οι D₂ υποδοχείς (Julien, 2003).

Οι απαγωγοί νευρώνες του ραβδωτού προβάλλουν στη μέλαινα ουσία και την ωχρά σφαίρα και χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστές το GABA, την ουσία P και την εγκεφαλίνη (Parent, 1990, Kawaguchi, 1997). Εκφυλισμός αυτής της οδού ενοχοποιείται στη χορεία Huntington και σε άλλα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από υπερκινητικότητα (Graybiel, 2000).

Στο ραβδωτό βρίσκονται αποθηκευμένα κινητικά προγράμματα. Προκλινικές μελέτες συσχετίζουν την περιοχή αυτή με τη μάθηση του χώρου

καθώς επίσης και με τη συμπεριφορά εξερεύνησης. Το ραβδωτό μέσω της συνεργασίας του με το μετωπιαίο φλοιό, ευοδώνει την έναρξη των κινήσεων και καταστέλλει την εκδήλωση άλλων που δεν ταιριάζουν με μία συγκεκριμένα δράση (Graybiel, 2005).

Το ραβδωτό έχει ενοχοποιηθεί σε πολλές νευροψυχιατρικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της ψυχαναγκαστικής-καταναγκαστικής διαταραχής. Συγκεκριμένα ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με τη διαταραχή αυτή (Luxenberg και συν. 1988). Μη φυσιολογική δραστηριότητα του ίδιου πυρήνα έχει παρατηρηθεί και στην κατάθλιψη (Graybiel, 2000). Το ραβδωτό έχει επίσης εμπλακεί στο σύνδρομο Tourette και την τριχοτιλομανία γεγονός που υποδεικνύει ότι ίσως οι διαταραχές αυτές, μαζί με την ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή να ανήκουν σε μια οικογένεια και να έχουν κοινό νευρωνικό υπόστρωμα (Παναγής, 2002).

Ραχιαία ωχρά σφαίρα

Η ραχιαία ωχρά σφαίρα βρίσκεται εσωτερικά του κελύφους και αποτελείται από δύο μοίρες, μια εξωτερική και μια εσωτερική. Όπως αναφέρθηκε ήδη, δέχεται GABAεργική εννεύρωση από το ραβδωτό ενώ οι απαγωγές ίνες της εξωτερικής μοίρας προβάλλουν στον υποθαλάμιο πυρήνα και της εσωτερικής μοίρας στο θάλαμο, χρησιμοποιώντας το GABA ως νευροδιαβιβαστή. Η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας δέχεται γλουταμινεργική εννεύρωση από τον υποθαλάμιο πυρήνα και αποτελεί την κύρια πηγή εξόδου των βασικών γαγγλίων (Parent, 1990).

Η ωχρά σφαίρα από άποψη λειτουργίας, σχετίζεται με τον έλεγχο των αξονικών και γυροειδών κινήσεων του σώματος και συμβάλλει στην κατάλληλη στάση του κορμού και των άκρων για την ιδανικότερη μυϊκή λειτουργία, πριν ενεργοποιηθεί ο φλοιός για την εκτέλεση των εκάστοτε κινήσεων (Παναγής, 2002).

Υποθαλάμιος πυρήνας

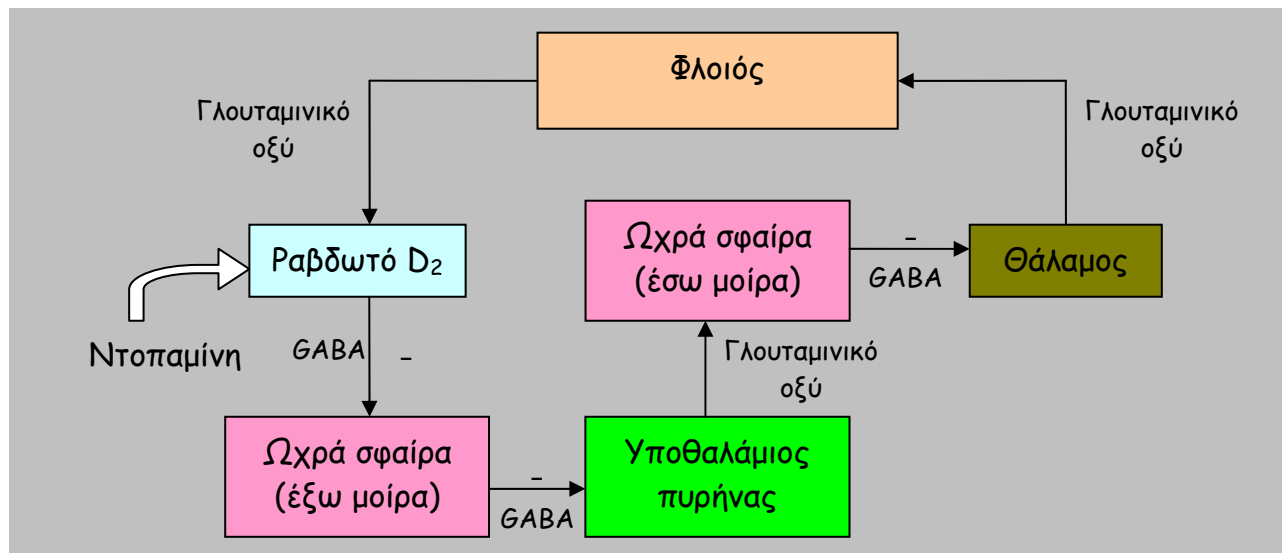
Ο υποθαλάμιος πυρήνας βρίσκεται κάτω από το θάλαμο και αποτελεί συνέχεια του ουραίου άκρου της μέλαινας ουσίας. Δέχεται GABAεργική εννεύρωση από την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας ενώ οι ίνες του προβάλλουν στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Αποτελεί δομή-κλειδί γιατί ελέγχει τη δραστηριότητα της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας μέσω μιας γλουταμινεργικής προβολής αυξάνοντας έτσι τη φυσιολογικά ανασταλτική επίδραση της στο θάλαμο, προκαλώντας έτσι αναστολή της κίνησης (έμμεσο μονοπάτι) (Graybiel, 1990) (Σχήμα-3). Καταστροφή του υποθαλάμιου πυρήνα έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ημιβαλλισμού στο ετερόπλευρο ημιμόριο του σώματος (Temel και συν. 2005) σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από απότομες και βίαιες κινήσεις μεγάλου πλάτους σα να εκτινάσσεται το άκρο (Δαλάκας, 2001).

Μέλαινα ουσία

Η μέλαινα ουσία αποτελείται από δύο μοίρες: μια ραχιαία, τη συμπαγή και μια κοιλιακή, τη δικτυωτή. Η συμπαγής μοίρα περιέχει τα κυτταρικά σώματα ντοπαμινεργικών νευρώνων οι οποίοι προβάλλουν στο ραβδωτό σχηματίζοντας το μελαινοραβδωτό μονοπάτι το οποίο εκφυλίζεται στη νόσο Parkinson (Graybiel, 2000). Η δικτυωτή μοίρα αποτελεί, μαζί με την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, έξοδο των βασικών γαγγλίων στέλνοντας ίνες στο θάλαμο ενώ ελέγχει την κίνηση των ματιών μέσω μιας πρόσθετης GABAεργικής προβολής στο άνω διδύμιο (Hikosaka και συν. 2000).

Ηλεκτρικός ερεθισμός της μέλαινας ουσίας έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ξαφνικά και μεγάλης έντασης καταθλιπτικά επεισόδια που ακολουθούνται από

αίσθημα ευφορίας όταν ο ερεθισμός σταματήσει. Αυτά τα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι τα βασικά γάγγλια εμπλέκονται και σε συναισθηματικές καταστάσεις και συμπεριφορές (Graybiel, 2000).



Σχήμα-3: Σχηματική απεικόνιση των συνδέσεων των βασικών γαγγλίων στο έμμεσο μονοπάτι (Graybiel, 2000 τροποποιημένη)

Κοιλιακό ραβδωτό

Το κοιλιακό ραβδωτό περιλαμβάνει ένα σύνολο δομών του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου: την κοιλιακή προέκταση του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους, τον επικλινή πυρήνα και τα οσφρητικά φύματα. Το κοιλιακό ραβδωτό έχει σχέση με το συναίσθημα και δέχεται εννεύρωση από περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή. Προβάλλει στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα, τον υποθάλαμο και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Parent, 1990).

Κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο

Το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο αποτελεί δομή του μέσου εγκεφάλου. Περιέχει, όπως και η μέλαινα ουσία, τα κυτταρικά σώματα ντοπαμινεργικών νευρώνων, οι οποίοι μέσω της έσω τηλεγκεφαλικής δεσμίδας προβάλλουν σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος (επικλινής πυρήνας-μεσομεταιχμιακή οδός) και στον προμετωπιαίο φλοιό (μεσοφλοιική οδός). Η πρώτη οδός εμπλέκεται στην ανταμοιβή, ενώ έχει ενοχοποιηθεί στην παθοφυσιολογία του εθισμού. Επίσης τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας έχουν σχετιστεί με υπερδραστηριότητα του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος, ενώ η υποδραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού με τα αρνητικά συμπτώματα (Julien, 2003).

Επικλινής πυρήνας

Ο επικλινής πυρήνας είναι ένας μικρός πυρήνας που βρίσκεται στη βάση του διαφράγματος. Υποδιαιρείται σε δύο μοίρες: μια κεντρική, το κέντρο (core) και μια περιφερική, το κέλυφος (shell). Θεωρείται η περιοχή αλληλεπίδρασης κινητικού και μεταιχμιακού συστήματος. Δέχεται ντοπαμινεργική εννεύρωση από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (μεσομεταιχμιακή οδός) και έχει ενοχοποιηθεί σε διεργασίες ανταμοιβής, στη παθοφυσιολογία του εθισμού και της σχιζοφρένειας (Di Chiara και συν. 2004).

Κοιλιακή ωχρά σφαίρα

Η κοιλιακή ωχρά σφαίρα αποτελεί ένα κοιλιακό υποσυνδεσμικό κομμάτι της ραχιαίας ωχράς σφαίρας. Συνδέεται ανατομικά με τον επικλινή πυρήνα, τον υποθάλαμο και την αμυγδαλή αποτελώντας σταθμό αναμετάδοσης αισθητικών και κινητικών πληροφοριών. Είναι δηλαδή πυρήνας εξόδου των πληροφοριών του μεταιχμιακού κυκλώματος. Πειραματικά δεδομένα

υποδεικνύουν ότι πριν αναμεταδώσει αυτές τις πληροφορίες, τις απαρτιώνει και τις αλληλοσυσχετίζει ρυθμίζοντας το επίπεδο κινητοποίησης του οργανισμού. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα την καθιστούν έναν από τους πυρήνες που συμμετέχουν στο σύστημα της ανταμοιβής ενώ έχει ενοχοποιηθεί και στην παθοφυσιολογία του εθισμού (Parent, 1990, Panagis και συν. 1995, Panagis & Spyraiki, 1996).

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ

Στο κύκλωμα των βασικών γαγγλίων, το νευροπεπτίδιο σωματοστατίνη εντοπίζεται σε μεσαίου μεγέθους νευρώνες (διαμέτρου 12-15 μm) που δε διαθέτουν δενδριτικές άκανθες (Kawaguchi, 1997). Αυτοί οι νευρώνες επίσης περιέχουν νευροπεπτίδιο-Υ (Vincent & Jonansson, 1983) και το ένζυμο συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (Kawaguchi, 1997).

Εντοπισμός υπότυπων σωματοστατινεργικών υποδοχέων στα βασικά γάγγλια

Υποδοχείς σωματοστατίνης εντοπίζονται σε όλους τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Συγκεκριμένα ο sst_1 υποδοχέας, όπως αναφέρθηκε ήδη, βρίσκεται προσυναπτικά και ρυθμίζει την απελευθέρωση της ίδιας της σωματοστατίνης λειτουργώντας ως αυτοϋποδοχέας στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος (Vasilaki και συν. 2004, Thermos και συν. 2006). Εκτός από τον επικλινή πυρήνα, ο sst_1 υποδοχέας εντοπίζεται στο ραβδωτό, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, την ωχρά σφαίρα, την κοιλιακή ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία (Hervieu & Emson, 1998, Schulz και συν. 2000). Ο sst_2 υποδοχέας εντοπίζεται στον επικλινή πυρήνα (Raynor και συν. 1993), το ραβδωτό (Hathway και συν. 1999), την ωχρά σφαίρα (Kastellakis και συν. 2005) και την κοιλιακή ωχρά σφαίρα (Marazioti και συν. 2005). Ο sst_3 υποδοχέας δεν έχει βρεθεί σε πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Ωστόσο το mRNA του φαίνεται ότι εκφράζεται στο ραβδωτό, τον υποθαλάμιο πυρήνα και τη μέλαινα ουσία (Fehlmann και συν. 2000). Ο sst_4 υποδοχέας εντοπίζεται στο ραβδωτό, τον επικλινή πυρήνα, τη μέλαινα ουσία και τον υποθαλάμιο πυρήνα (Selmer και συν. 2000). Ωστόσο η γνώση μας πάνω στη λειτουργία των υποτύπων των υποδοχέων της σωματοστατίνης είναι περιορισμένη.

Αλληλεπιδράσεις σωματοστατίνης με κλασικούς νευροδιαβιβαστές στα βασικά γάγγλια - Ο ρόλος της στην κινητικότητα

Η σωματοστατίνη έχει φανεί ότι επάγει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (Chesselet & Reisine, 1983, Thermos και συν. 1996, Hathway και συν. 1998, 2003) και τον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος (Pallis και συν. 2001). Στο ραβδωτό αυτή η αλλαγή διαμεσολαβείται μετά από ενεργοποίηση των sst_2 υποδοχέων (Hathway και συν. 1999) που πιθανότατα βρίσκονται στα τελικά κομβία κυττάρων γλουταμινικού οξέος που εννευρώνουν το ραβδωτό από το φλοιό, κάτι που έχει ως συνέπεια την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος, την ενεργοποίηση των AMPA και NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού που βρίσκονται στα τελικά κομβία ντοπαμινεργικών νευρώνων (Wullner και συν. 1994, Tarazi & Baldessarini, 1999) και την επακόλουθη απελευθέρωση ντοπαμίνης. Φαρμακολογικός αποκλεισμός των AMPA και NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, αποτρέπει την προκαλούμενη από τη σωματοστατίνη και τους αγωνιστές της, μεταβολή της έκλυσης ντοπαμίνης (Hathway και συν. 1998, 1999). Η σωματοστατίνη επίσης επάγει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης (Rakovska και συν. 2002), και του GABA (Hathway και συν. 1998).

Όσον αφορά στο ρόλο της σωματοστατίνης στην κινητική συμπεριφορά οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες. Το 1993 η Raynor και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι έγχυση σωματοστατίνης στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος αυξάνει την κινητική δραστηριότητα αρουραίων, αλλαγή που διαμεσολαβείται μετά από ενεργοποίηση του sst_2 υποδοχέα (Raynor και συν. 1993). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε το 2001 όταν ανακαλύφθηκε, σε βιοχημικό πλέον επίπεδο, ότι η σωματοστατίνη επάγει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στην ίδια δομή (Pallis και συν. 2001). Επιπλέον πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι έγχυση σωματοστατίνης στην ωχρά σφαίρα, έχει ως αποτέλεσμα

την αύξηση της κινητικότητας αρουραίων, αλλαγή που διαμεσολαβείται μετά από ενεργοποίηση του $ss1_1$ και $ss2_2$ υποδοχέα (Kastellakis και συν. 2005), ενώ έγχυση σωματοστατίνης στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα προκαλεί μείωση της κινητικής δραστηριότητας, αλλαγή που επίσης διαμεσολαβείται μετά από ενεργοποίηση του $ss1_1$ και $ss2_2$ υποδοχέα (Marazioti και συν. 2005).

Η Viollet και οι συνεργάτες της το 2000 πραγματοποίησαν μελέτες σε μεταλλαγμένα ποντίκια που αναπτύχθηκαν χωρίς να διαθέτουν $ss2_2$ υποδοχείς και παρατήρησαν μείωση στην κινητική τους δραστηριότητα σε κατάσταση στρες, δείχνοντας ότι η σωματοστατίνη μέσω του $ss2_2$ υποδοχέα παίζει ρόλο στην κινητικότητα (Viollet και συν. 2000). Το 2003 ο Allen και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ποντίκια που αναπτύχθηκαν χωρίς να διαθέτουν $ss2_2$ υποδοχείς παρουσιάζουν μειωμένο κινητικό συντονισμό ενώ η σωματοστατίνη, σε αυτά τα ζώα, δε μπορούσε να επάγει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης και του γλουταμινικού οξέος (Allen και συν. 2003). Επιπλέον πρόσφατη έρευνα του εργαστηρίου μας έδειξε ότι έγχυση του αγωνιστή των $ss2_2$ υποδοχέων, MK678, στο ραβδωτό σώμα, προκαλεί αύξηση της κινητικής δραστηριότητας αρουραίων (Kastellakis και συν. 2005). Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι ο $ss2_2$ υποδοχέας είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου διαμεσολαβούνται αυτές οι επιδράσεις.

Όσον αφορά στο ραβδωτό σώμα, τα δεδομένα για το ρόλο της σωματοστατίνης στην κινητικότητα είναι αντικρουόμενα. Το 2001 ο Tashev και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι έγχυση σωματοστατίνης αμφοτερόπλευρα στο ραβδωτό σώμα, σε αρουραίους Wistar έχει διφασική δράση, μειώνοντας την κινητικότητα στα πρώτα πέντε λεπτά και αυξάνοντας την έπειτα (Tashev και συν. 2001). Η ίδια ομάδα το 2004 έδειξε ότι μονόπλευρη έγχυση σωματοστατίνης μειώνει την κινητικότητα (Tashev και συν. 2004). Αντιθέτως ο Hathway και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι μονόπλευρη έγχυση

σωματοστατίνης σε ποντίκια αυξάνει την κινητική δραστηριότητα (Hathway και συν. 2003).

4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Από όσα αναφέρθηκαν στην εισαγωγή γίνεται σαφές ότι το σωματοστατινεργικό σύστημα παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον ενώ φαίνεται να εμπλέκεται στην κινητική δραστηριότητα, μια συμπεριφορά ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό. Ωστόσο ελάχιστες μελέτες υπάρχουν τόσο για την παρουσία, όσο και για τον λειτουργικό ρόλο της σωματοστατίνης και των υποδοχέων της στα βασικά γάγγλια.

Οι κύριοι στόχοι της παρούσας εργασίας είναι:

- Η διερεύνηση, με τη μέθοδο της μέτρησης της κινητικής δραστηριότητας, του ρόλου της σωματοστατίνης στο ραβδωτό σώμα
- Η αναγνώριση των υποδοχέων μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η αλλαγή στην κινητική συμπεριφορά
- Μελέτη του μηχανισμού μέσω του οποίου η σωματοστατίνη διαμεσολαβεί τις επιδράσεις της

B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί αρουραίοι Sprague-Dawley βάρους 280-350 γραμμάρια (Εικόνα-1). Τα ζώα διέμεναν σε χώρο με σταθερή θερμοκρασία $22 \pm 2^{\circ}C$, με εναλλαγή φωτός-σκότους κάθε 12 ώρες ενώ παράλληλα είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε όση τροφή και νερό θέλανε (*ad libitum*). Τόσο οι κλωβοί, όσο και τα υδροδοχεία, αντικαθίσταντο ανά τακτά διαστήματα και πλένονταν. Οι συνθήκες διαβίωσης και χειρισμού των πειραματόζων ήταν σύμφωνες με τις Ελληνικές (Π.Δ. 160/91) και Ευρωπαϊκές (EEC Council 86/609; 27/01/1992, No 116) οδηγίες για τη χρήση πειραματόζων.

Οι αρουραίοι αναισθητοποιήθηκαν με κεταμίνη (55 mg ενδομυϊκά-*i.m.*) που προκαλεί καταληψία, κατατονία και αναλγησία, σε συνδυασμό με ξυλαζίνη (4 mg, *i.m.*) που έχει μυοχαλαρωτική, κατασταλτική και αναλγητική δράση. Για να αποφευχθούν οι βρογχικές εκκρίσεις χορηγήθηκε ατροπίνη (2 mg, *i.m.*). Τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν σε στερεοταξική συσκευή για επίμυες (Εικόνα-2). Σε κάθε ζώο εμφυτεύτηκαν δύο οδηγοί σωλήνες στο ραχιαίο ραβδωτό με βάση τις ακόλουθες συντεταγμένες: 0,2mm ρυγχαίως του βρέγματος, 3mm πλαγίως της μέσης γραμμής και 6mm κάτω από την επιφάνεια του κρανίου (Raxinos & Watson, 2005). Οι οδηγοί σωλήνες σταθεροποιήθηκαν με ακρυλικό πολυμερές και τρεις μικροκοχλίες οι οποίοι είχαν τοποθετηθεί στο κρανίο. Στη συνέχεια έγινε συρραφή του δέρματος με ράμματα μετάξης. Μετά το πέρας της εγχείρισης τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν στα κλουβιά τους και αφέθηκαν μια εβδομάδα για να αναρρώσουν. Στα χειρουργημένα ζώα γινόταν *handling* σε καθημερινή βάση.

Μέτρηση κινητικής δραστηριότητας

Για την μέτρηση της κινητικής δραστηριότητας των αρουραίων χρησιμοποιήθηκαν κλωβοί με φωτοκύτταρα (Εικόνα-4). Η αρχή λειτουργίας τους είναι η εξής: Το πειραματόζωο καθώς κινείται διακόπτει τη δέσμη ανάμεσα σε δύο φωτοκύτταρα και η μετακίνησή του αυτή καταγράφεται από ειδικό καταγραφέα και ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Το κάθε πειραματόζωο αρχικά τοποθετήθηκε για 1 ώρα στον κλωβό μέτρησης για να επέλθει εξοικείωση του ζώου με το περιβάλλον, ώστε να αποφευχθεί η μέτρηση μη ειδικών στοιχείων όπως π.χ. της συμπεριφοράς εξερεύνησης που εκδηλώνει κάθε πειραματόζωο που θα εκτεθεί σε ένα νέο περιβάλλον. Ακολούθησε η χορήγηση του φαρμάκου σε διάφορες συγκεντρώσεις μέσω μιας αντλίας έγχυσης σταθερής ροής (Εικόνα-3). Ο όγκος του χορηγούμενου φαρμάκου ήταν πολύ μικρός (0,5 ml) για την αποφυγή διάχυσής του από το άκρο του μικροσωληνίσκου σε μη επιθυμητές περιοχές και η διαδικασία της έγχυσης πραγματοποιήθηκε με σταθερό ρυθμό (1 ml/λεπτό) για να αποφευχθούν τοπικές βλάβες. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός. Μετά την εξοικείωση του πειραματόζωου στον κλωβό, καταγράφηκε για μία ώρα, ανά 5 λεπτά η κινητικότητά του (12 μετρήσεις). Σε κάθε ζώο πραγματοποιήθηκαν συνολικά 4 χορηγήσεις κάθε δεύτερη μέρα.

Μετά το τέλος των πειραμάτων συμπεριφοράς, τα ζώα θανατώθηκαν με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση πεντοβαρβιτάλης. Ακολούθησε ενδοκαρδιακή διάχυση (perfusion) διαλύματος 30 ml φυσιολογικού ορού και μονιμοποίηση με 30 ml διαλύματος 10% φορμαλδεΐδης. Απομονώθηκαν οι εγκεφαλοι και τοποθετήθηκαν σε διάλυμα 10% φορμαλδεΐδης. Ακολούθησε κόψιμο των εγκεφάλων σε τομές με την βοήθεια κρουστάτη στο επίπεδο του ραβδωτού σώματος, βάψιμο των τομών με ιώδες του κρεσυλίου (cresyl violet) και

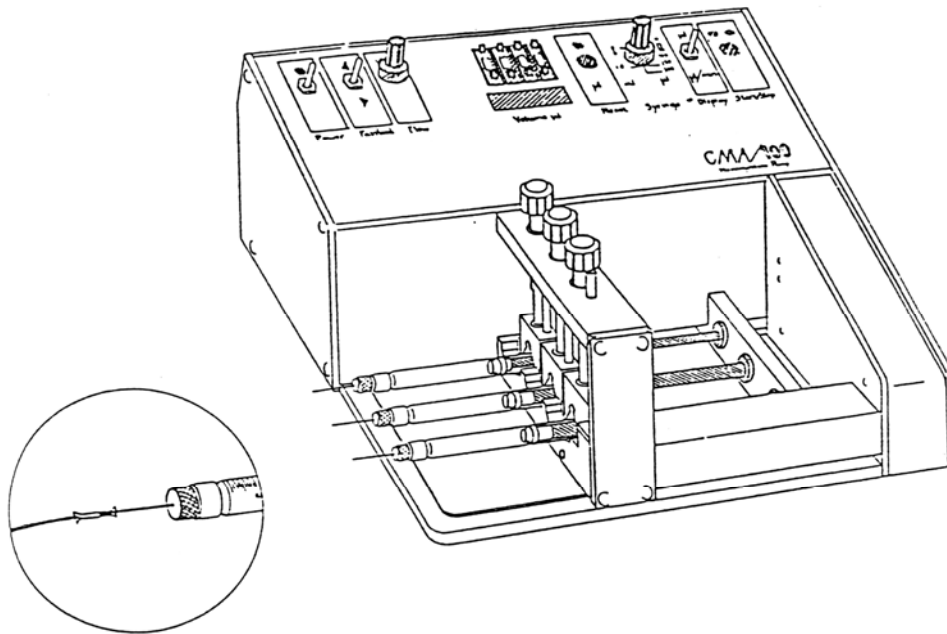
παρατήρηση δια γυμνού οφθαλμού (λόγω του μεγέθους του πυρήνα) για την επιβεβαίωση της εμφύτευσης. Μόνο τα ζώα στα οποία οι οδηγοί σωλήνες είχαν εμφυτευτεί σωστά στο ραχιαίο ραβδωτό χρησιμοποιήθηκαν για στατιστική ανάλυση.



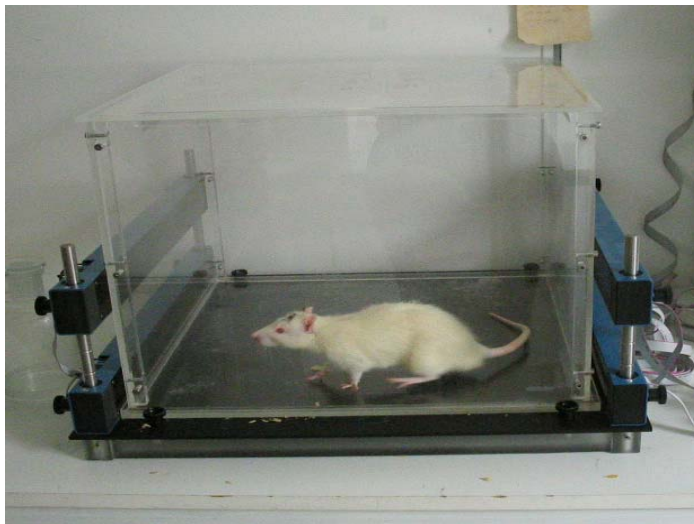
ΕΙΚΟΝΑ-1: Επίμυες Sprague-Dawley (www.google.com)



ΕΙΚΟΝΑ-2: Επίμυς ο οποίος έχει τοποθετηθεί σε στερεοταξική συσκευή. Διακρίνεται ο προς εμφύτευση οδηγός σωλήνας που είναι τοποθετημένος σε ειδική υποδοχή, προσαρμοσμένη σε βραχίονα μετρονομημένο σε χιλιοστόμετρα με κλίμακα βερνιέρου



ΕΙΚΟΝΑ-3: Αντλία έγχυσης σταθερής ροής (Τάλλης, 2004)



ΕΙΚΟΝΑ-4: Πειραματική διάταξη του προτύπου μέτρησης της κινητικής δραστηριότητας σε κλωβό με φωτοκύτταρα

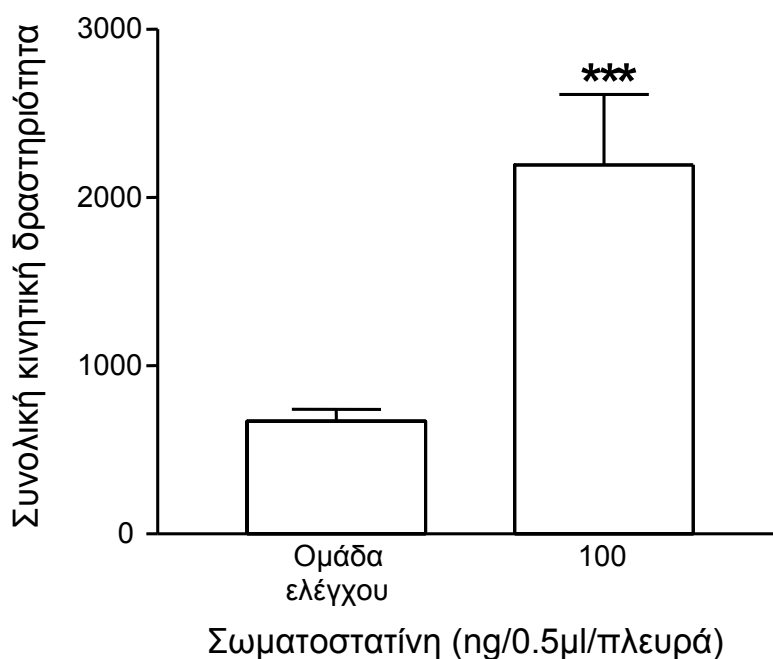
Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ανάλυσης διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (one-way ANOVA) και με την περαιτέρω δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων (post hoc analysis) κατά Dunnett ή κατά Newman-Keuls. Στην περίπτωση που είχαμε να συγκρίνουμε μόνο δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης με t-tests. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές όπου $P < 0.05$

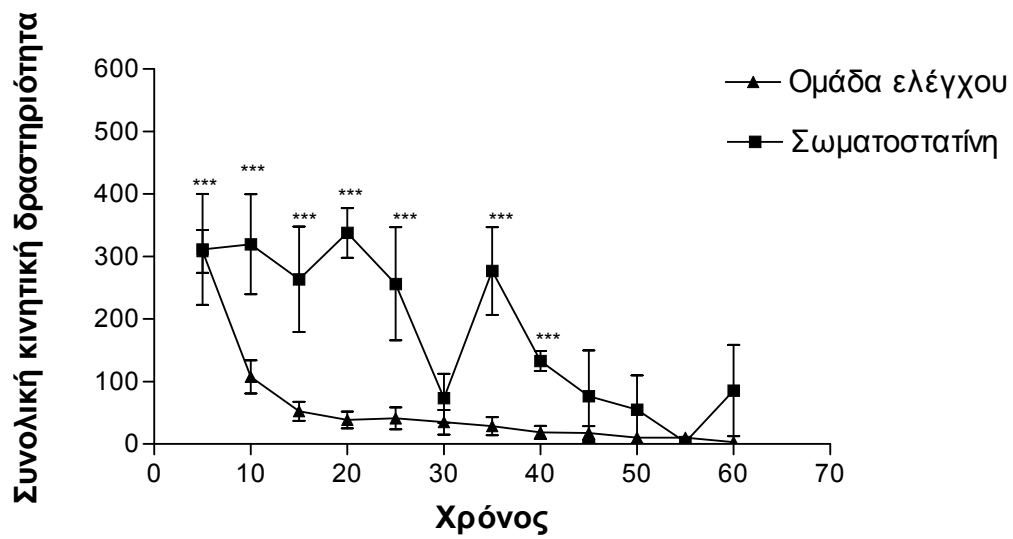
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Επίδραση της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα μετά από έγχυση αμφοτερόπλευρα στο ραβδωτό σώμα του αρουραίου

Η σωματοστατίνη (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5μl/πλευρά) προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση ($P < 0.001$) της συνολικής κινητικής δραστηριότητας των αρουραίων, όπως φαίνεται στο γράφημα 1. Στο γράφημα 2, παρουσιάζεται η χρονο-εξαρτώμενη δράση της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα των ζώων. Η σωματοστατίνη αύξησε την κινητική δραστηριότητα στα πρώτα 40 λεπτά. Σε όλα τα χρονικά σημεία (εκτός του σημείου 30) η σωματοστατίνη προκάλεσε αύξηση της κινητικότητας κατά έναν στατιστικώς σημαντικά τρόπο ($P < 0.001$)



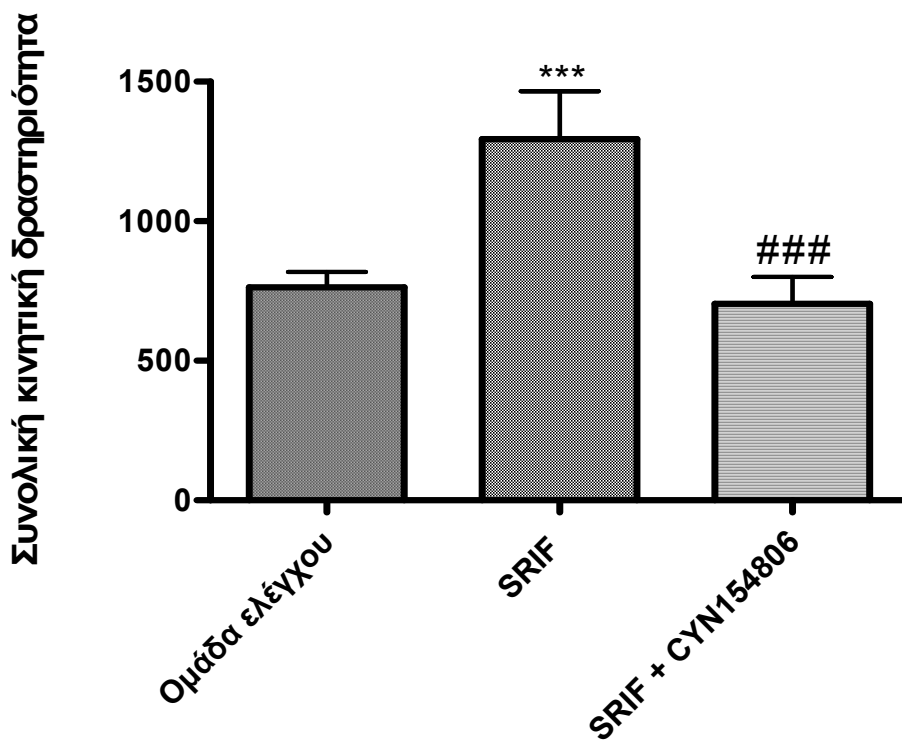
Γράφημα-1: ομάδα ελέγχου n=15 100 n=5 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001



Γράφημα-2: Η σωματοστατίνη αύξησε την κινητική δραστηριότητα στα πρώτα 40 λεπτά. Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001

2. Επίδραση του ssr_2 ανταγωνιστή στην επαγόμενη από τη σωματοστατίνη αύξηση της κινητικής δραστηριότητας του αρουραίου

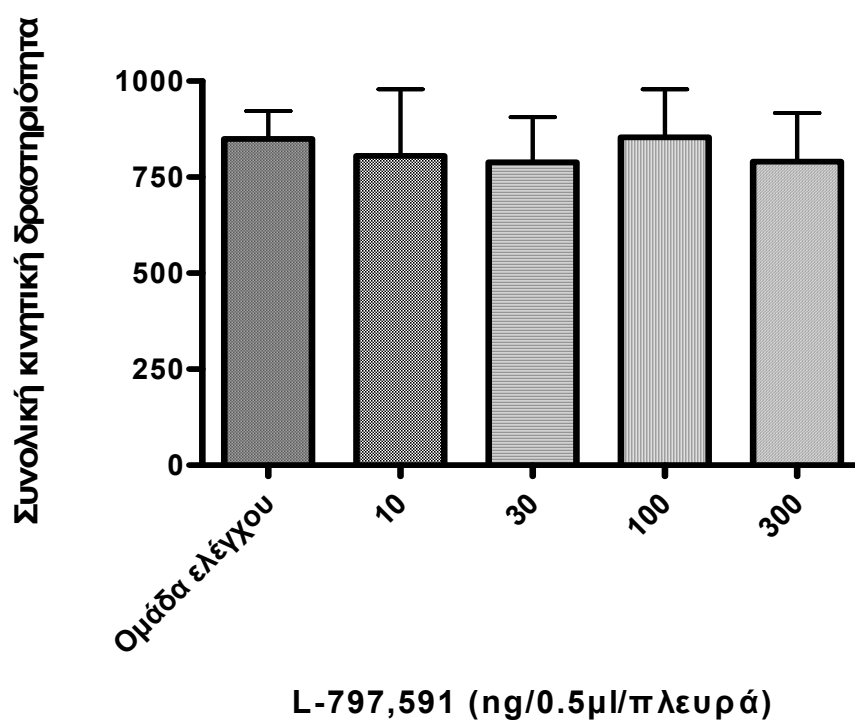
Για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος των ssr_2 υποδοχέων στην κινητική δραστηριότητα, χορηγήθηκε ο ssr_2 ανταγωνιστής, CYN154806 (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5ml/πλευρά) μαζί με σωματοστατίνη (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5ml/πλευρά). Ο ανταγωνιστής επανέφερε την αυξημένη λόγω σωματοστατίνης κινητικότητα ($P < 0.001$) σε επίπεδα ελέγχου, όπως φαίνεται στο γράφημα 3



Γράφημα-3: ομάδα ελέγχου n=23 SRIF n=12 SRIF + CYN154806 n=12 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001, ενώ τα σύμβολα # υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα που έλαβε σωματοστατίνη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001

3. Μελέτη του ρόλου του $ss1_1$ υποδοχέα της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα του αρουαίου

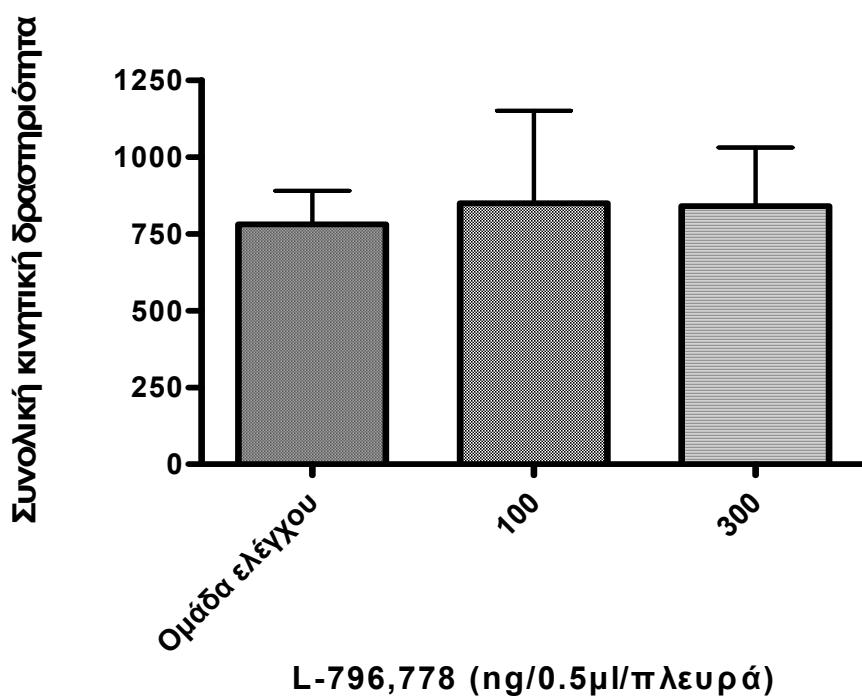
Για να μελετηθεί ο ρόλος των $ss1_1$ υποδοχέων της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα χορηγήθηκε ο εκλεκτικός αγωνιστής, L-797,591 (σε συγκέντρωση 10, 30, 100 και 300 ng/0.5μl/πλευρά). Η ουσία δεν είχε καμία δράση στην κινητική δραστηριότητα, όπως φαίνεται στο γράφημα 4.



Γράφημα-4: Ομάδα ελέγχου n=4 10 n=5 30 n=7 100 n=7 300 n=4

4. Μελέτη του ρόλου του sst_3 υποδοχέα της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα του αρουαίου

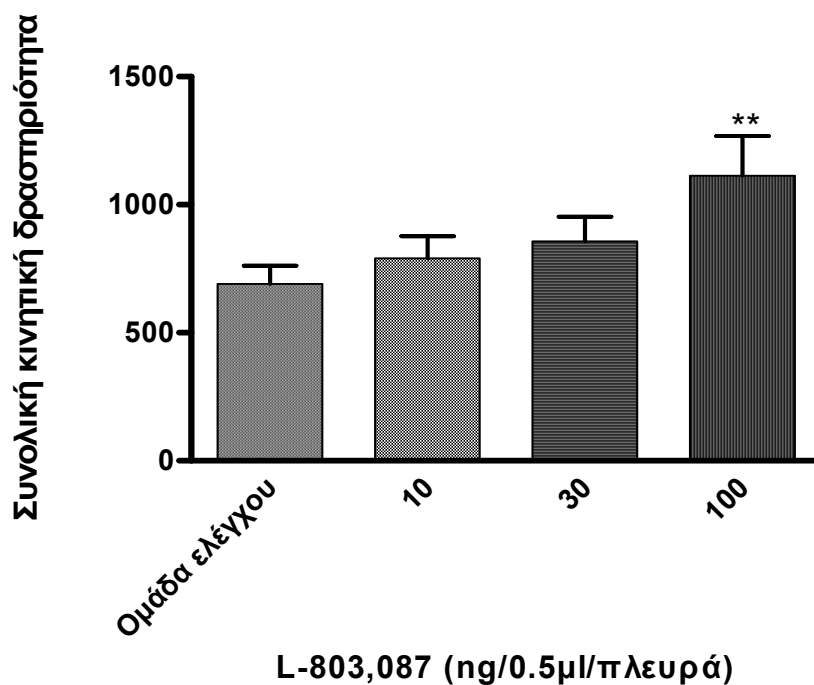
Για να μελετηθεί ο ρόλος των sst_3 υποδοχέων της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα, χορηγήθηκε ο εκλεκτικός αγωνιστής, L-796,778 (σε συγκέντρωση 100 και 300 ng/0.5μl/πλευρά). Η ουσία δεν είχε καμία δράση στην κινητική δραστηριότητα, όπως φαίνεται στο γράφημα 5



Γράφημα-5: Ομάδα ελέγχου n=9 100 n=3 300 n=4

5. Μελέτη του ρόλου του $ss4$ υποδοχέα της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα του αρουαίου

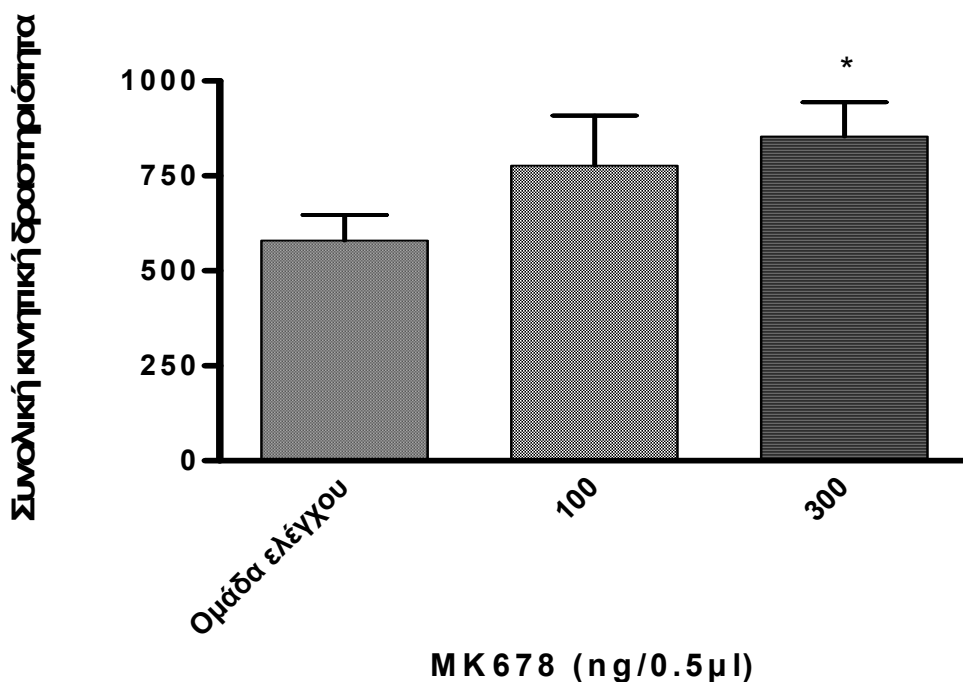
Για να μελετηθεί ο ρόλος των $ss4$ υποδοχέων της σωματοστατίνης στην κινητική δραστηριότητα, χορηγήθηκε ο εκλεκτικός αγωνιστής, L-803,087 (σε συγκέντρωση 10, 30 και 100 ng/0.5μl/πλευρά). Η ουσία προκάλεσε αύξηση της κινητικής δραστηριότητας, η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική ($P < 0.01$) μόνο στη μεγαλύτερη δόση που χρησιμοποιήθηκε (100 ng/0.5μl/πλευρά), όπως φαίνεται στο γράφημα 6



Γράφημα-6: Ομάδα ελέγχου n=10 10 n=5 30 n=7 100 n=8 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.01

6. Επίδραση του sst_2 αγωνιστή, MK678, στην κινητική δραστηριότητα μετά από έγχυση μονόπλευρα στο ραβδωτό σώμα του αρουραίου (είτε στο δεξί, είτε στο αριστερό ημισφαίριο)

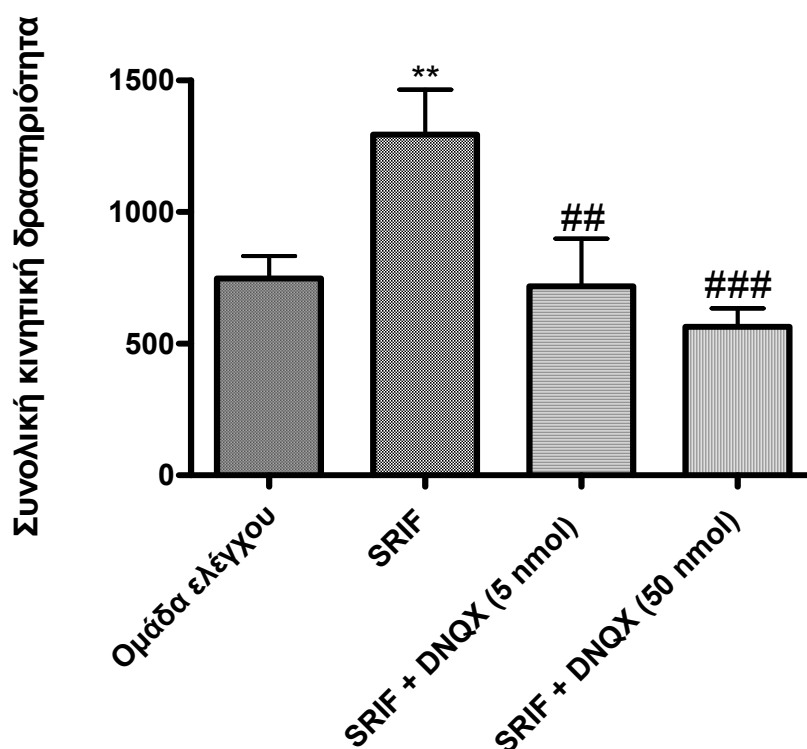
Στόχος αυτού του πειράματος ήταν να διαπιστωθεί αν ο εκλεκτικός αγωνιστής των sst_2 υποδοχέων, MK678 (σε συγκέντρωση 100 και 300 ng/0.5μl) επηρεάζει την κινητική δραστηριότητα των αρουραίων μετά από έγχυση μονόπλευρα στο ραβδωτό σώμα. Ο αγωνιστής προκάλεσε αύξηση της κινητικής δραστηριότητας, η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική ($P < 0.05$) μόνο στη μεγαλύτερη δόση που χρησιμοποιήθηκε (300 ng/0.5μl), όπως φαίνεται στο γράφημα 7



Γράφημα-7: Ομάδα ελέγχου n=7 100 n=9 300 n=10 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.05

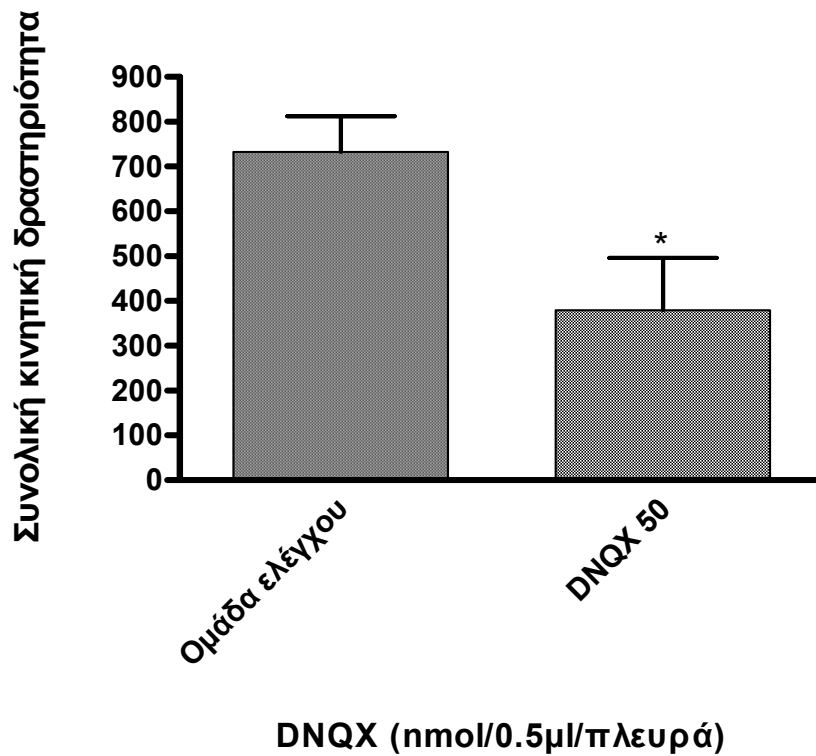
7. Επίδραση του ανταγωνιστή των AMPA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, DNQX, στην επαγόμενη από τη σωματοστατίνη αύξηση της κινητικής δραστηριότητας του αρουραίου

Για να μελετηθεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου δρα η σωματοστατίνη, χορηγήθηκε ο ανταγωνιστής των AMPA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, DNQX (σε συγκέντρωση 5 και 50 nmol/0.5μl/πλευρά) 5 λεπτά πριν χορηγηθεί σωματοστατίνη (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5μl/πλευρά). Και οι δυο συγκεντρώσεις του ανταγωνιστή επανέφεραν την αυξημένη λόγω σωματοστατίνης κινητικότητα ($p < 0.01$) σε επίπεδα ελέγχου, όπως φαίνεται στο γράφημα 8α. Ο ανταγωνιστής από μόνος του, προκάλεσε μείωση της κινητικής δραστηριότητας, κατά έναν στατιστικώς σημαντικό τρόπο ($p < 0.05$), όπως φαίνεται στο γράφημα 8β



Γράφημα-8α: Ομάδα ελέγχου n=12 SRIF n=12 SRIF + DNQX (5 nmol) n=6 SRIF + DNQX (50 nmol) n=5 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P)

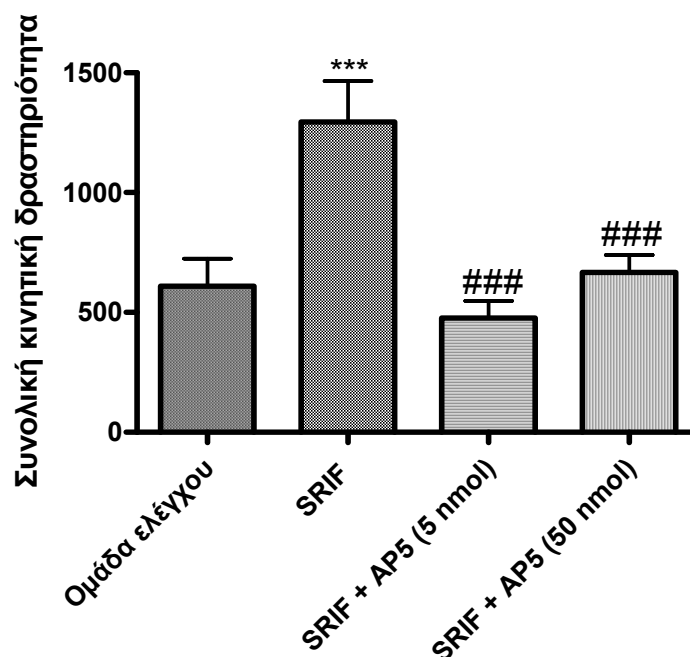
0.01, ενώ τα σύμβολα # υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα που έλαβε σωματοστατίνη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, (P) 0.01 και 0.001 αντίστοιχα



Γράφημα-8β: Ομάδα ελέγχου n=6 DNQX (50 nmol) n=4 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.05

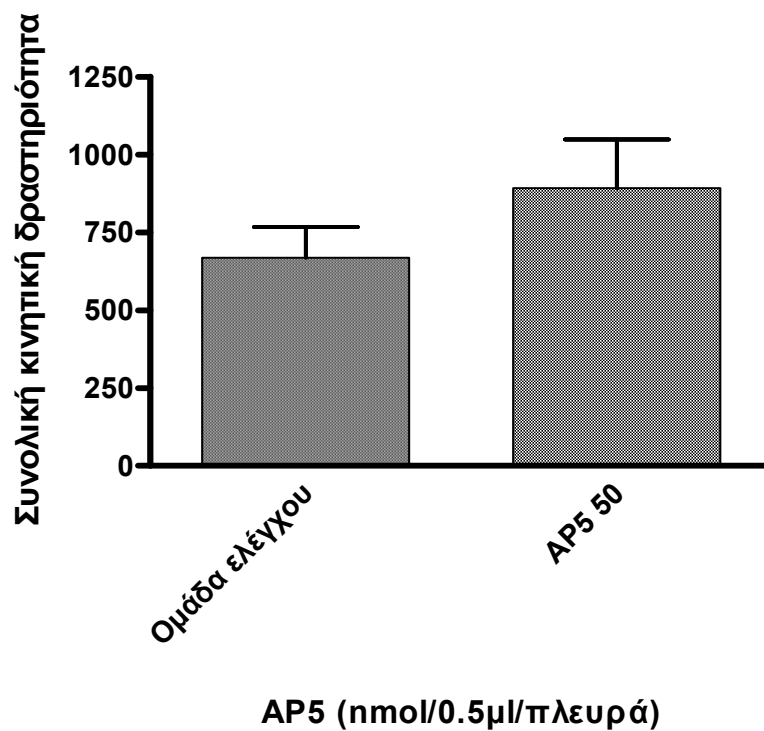
8. Επίδραση του ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, AP5, στην επαγόμενη από τη σωματοστατίνη αύξηση της κινητικής δραστηριότητας του αρουραίου

Για να μελετηθεί παράλληλα ο ρόλος των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος στην επαγόμενη από τη σωματοστατίνη αυξημένη κινητικότητα, χορηγήθηκε ο εκλεκτικός ανταγωνιστής, AP5 (σε συγκέντρωση 5 και 50 nmol/0.5μl/πλευρά) 5 λεπτά πριν χορηγηθεί σωματοστατίνη (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5μl/πλευρά). Και οι δυο συγκεντρώσεις του ανταγωνιστή επανέφεραν την αυξημένη λόγω σωματοστατίνης κινητικότητα ($p < 0.001$) σε επίπεδα ελέγχου, όπως φαίνεται στο γράφημα 9α. Παρότι παρατηρήθηκε αυξημένη κινητικότητα στην ομάδα SRIF + AP5 (50 nmol) έναντι της ομάδας SRIF + AP5 (5 nmol), η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Ο ανταγωνιστής από μόνος του δεν είχε καμία δράση στην κινητική δραστηριότητα, όπως φαίνεται στο γράφημα 9β



Γράφημα-9α: Ομάδα ελέγχου n=7 SRIF n=12 SRIF + AP5 (5 nmol) n=6 SRIF + AP5 (50 nmol) n=5 Οι αστερίσκοι (*) υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική

διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001, ενώ τα σύμβολα # υποδεικνύουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα που έλαβε σωματοστατίνη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P) 0.001



Γράφημα-9β: Ομάδα ελέγχου n=9 AP5 50 nmol n=6

Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση, με τη μέθοδο της μέτρησης της κινητικής δραστηριότητας, του ρόλου της σωματοστατίνης στο ραβδωτό σώμα του αρουραίου και η αναγνώριση των υποδοχέων μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η αλλαγή αυτή. Η κινητική συμπεριφορά είναι αναμφίβολα ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό καθώς αποτελεί τη βάση για πολλές άλλες συμπεριφορές. Η μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος της κινητικής συμπεριφοράς με κατάλληλα πρότυπα έχει αποτελέσει σημαντική πηγή πληροφόρησης για ζητήματα που αφορούν στις νευροεπιστήμες της συμπεριφοράς και ειδικότερα στην ψυχοφαρμακολογία.

Η σωματοστατίνη συντίθεται σε πυρήνες των βασικών γαγγλίων όπως το ραβδωτό σώμα και ο επικλινής πυρήνας (Brownstein, 1975) και έχει εμπλακεί στην παθοφυσιολογία διαφόρων νευροψυχιατρικών νοσημάτων όπως η κατάθλιψη και η νόσος Parkinson (Rubinow, 1986, Epelbaum, 1986). Υποδοχείς σωματοστατίνης εντοπίζονται σε όλους τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων (Hervieu & Emson, 1998, Schulz και συν. 2000, Selmer και συν. 2000) ωστόσο ο λειτουργικός τους ρόλος είναι σχεδόν άγνωστος.

Το πρώτο εύρημα της μελέτης αυτής είναι ότι έγχυση σωματοστατίνης αμφοτερόπλευρα στο ραβδωτό σώμα του αρουραίου προκαλεί στατιστικώς σημαντική αύξηση της κινητικής δραστηριότητας. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η σωματοστατίνη επάγει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στην ίδια δομή (Chesselet & Reisine, 1983, Thermos και συν. 1996, Hathway και συν. 1998, 2003). Είναι γνωστό ότι ουσίες που αυξάνουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση προκαλούν από υπερκινητικότητα μέχρι στερεοτυπία (Viggiano και συν. 2003). Αναμενόμενη ήταν λοιπόν τόσο η αύξηση της συνολικής κινητικής δραστηριότητας των ζώων, όσο και η εμφάνιση δειγμάτων στερεοτυπίας,

όπως αυτοπεριποίηση, έντονο ρουθύνισμα και επαναλαμβανόμενες κινήσεις του σώματος.

Το επόμενο μας βήμα ήταν να δούμε ποιος ή ποιοι υποδοχείς είναι υπεύθυνος/οι για αυτή την αλλαγή. Γνωρίζαμε ήδη ότι ο $ss\tau_2$ υποδοχέας διαμεσολαβεί για την αύξηση της ντοπαμίνης (Hathway και συν. 1999) ενώ είναι υπεύθυνος και για την αύξηση της κινητικότητας (Kastellakis και συν. 2005). Ανοσοϊστοχημικές μελέτες καταδεικνύουν την παρουσία τόσο των $ss\tau_1$ όσο και των $ss\tau_4$ υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα (Hervieu & Emson, 1998, Schulz και συν. 2000, Selmer και συν. 2000). Στόχος μας ήταν να δούμε αν η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων θα είχε κάποια επίδραση στην κινητικότητα των ζώων. Ενεργοποίηση του $ss\tau_1$ υποδοχέα, που έχει ιδιότητες αυτοϋποδοχέα στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος (Vasilaki και συν. 2004, Thermos και συν. 2006), δεν είχε καμία δράση στην κινητικότητα σε καμία από τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν (10, 30, 100 και 300 ng/0.5μl/πλευρά). Παρομοίως, ενεργοποίηση του $ss\tau_3$ υποδοχέα που δε βρίσκεται στο ραβδωτό και χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου, δεν είχε καμία δράση στην κινητικότητα σε καμία από τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν (100 και 300 ng/0.5μl/πλευρά).

Ένα από τα σημαντικά ευρήματα της έρευνας αυτής, ήταν ότι ο εκλεκτικός αγωνιστής για τον $ss\tau_4$ υποδοχέα, L-803,087 προκάλεσε αύξηση της κινητικής δραστηριότητας η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική, στη μεγαλύτερη δόση που χρησιμοποιήθηκε (100 ng/0.5μl/πλευρά). Δεν ήταν γνωστός κάποιος ρόλος για τον υποδοχέα αυτόν στο ραβδωτό μέχρι σήμερα. Γνωρίζαμε μόνο ότι βρίσκεται μετασυναπτικά (Schulz και συν. 2000) και ενδεχομένως επηρεάζει τη νευροδιαβίβαση αλλά ο ρόλος του σε συμπεριφορικό επίπεδο ήταν άγνωστος.

Ο $ss\tau_2$ υποδοχέας φαίνεται ότι είναι ο κυρίαρχος υποδοχέας στο ραβδωτό και αυτός που παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στην κινητική δραστηριότητα.

Μεταλλαγμένα ποντίκια που αναπτύχθηκαν χωρίς να διαθέτουν ssr_2 υποδοχείς παρουσιάζουν μείωση στην κινητική τους δραστηριότητα σε κατάσταση στρες (Viollet και συν. 2000) ενώ ακόμα πιο πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ποντίκια που αναπτύχθηκαν χωρίς να διαθέτουν ssr_2 υποδοχείς παρουσιάζουν μειωμένο κινητικό συντονισμό (Allen και συν. 2003). Άλλωστε ο αγωνιστής των ssr_2 υποδοχέων, MK678, (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5ml/πλευρά) προκαλεί αύξηση της κινητικής δραστηριότητας (Kastellakis και συν. 2005). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε στη μελέτη αυτή αφού φάνηκε ότι ο ανταγωνιστής των ssr_2 υποδοχέων, CYN154806, (σε συγκέντρωση 100 ng/0.5ml/πλευρά) αναστέλλει πλήρως τη δράση της σωματοστατίνης (συγκέντρωσης 100 ng/0.5ml/πλευρά), επαναφέρει δηλαδή την αυξημένη λόγω σωματοστατίνης κινητικότητα σε επίπεδα ελέγχου.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι έγχυση ντοπαμινεργικών αγωνιστών, μονόπλευρα στο ραβδωτό σώμα, οδηγεί σε κυκλική κινητική συμπεριφορά. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι αυτές οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ζώα στα οποία το ραβδωτό στο ένα ημισφαίριο, είχε καταστραφεί με 6-υδροξυντοπαμίνη (6-OHDA), μια νευροτοξίνη που καταστρέφει εκλεκτικά τα κυτταρικά σώματα κατεχολαμινεργικών νευρώνων (Ungerstedt, 1968, Costall και συν. 1983, Metz & Wishaw, 2002). Υπάρχουν βέβαια και μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα χωρίς καταστροφές του ραβδωτού σώματος (Joyce και συν. 1983, Costall και συν. 1984, McKenzie και συν. 1991). Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Όπως επίσης αντιφατικά είναι και τα αποτελέσματα για την επίδραση της σωματοστατίνης μετά από έγχυση μονόπλευρα στο ραβδωτό σώμα (Hathway και συν. 2003, Tashen και συν. 2004). Στην παρούσα έρευνα δείξαμε ότι έγχυση του ssr_2 αγωνιστή, MK678 μονόπλευρα στο ραβδωτό, αυξάνει, με στατιστική σημαντικότητα, την κινητική δραστηριότητα των ζώων (στη συγκέντρωση των 300 ng/0.5ml) χωρίς όμως η σημαντικότητα να φτάνει

στο αντίστοιχο επίπεδο μετά από έγχυση αμφοτερόπλευρα (Kastellakis και συν. 2005).

Ένα από τα ερωτήματα που ανέκυψαν από τη μελέτη αυτή αφορά στο μηχανισμό μέσω του οποίου η σωματοστατίνη δρα. Το ραβδωτό σώμα δέχεται εκτεταμένη γλουταμινεργική εννεύρωση από το φλοιό (Parent, 1990). Το γλουταμινικό οξύ διεγείρει τόσο τους AMPA όσο και τους NMDA υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται στα τελικά κομβία ντοπαμινεργικών νευρώνων, διεγείροντας έτσι τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (Wullner και συν. 1994, Tarazi & Baldessarini, 1999). Σε συμπεριφορικό επίπεδο, έγχυση AMPA στο ραβδωτό σώμα προκαλεί αύξηση της κινητικής δραστηριότητας ποντικών (Hathway και συν. 2003). Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο sst_2 υποδοχέας της σωματοστατίνης εντοπίζεται στα τελικά κομβία γλουταμινεργικών νευρώνων, διεγείροντας έτσι το γλουταμινικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια μέσω των AMPA και NMDA υποδοχέων επάγει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης. Φαρμακολογικός αποκλεισμός των AMPA υποδοχέων με την ουσία DNQX και των NMDA υποδοχέων με την ουσία AP5, αναστέλλει τη δράση της σωματοστατίνης πάνω στη ντοπαμίνη (Hathway και συν. 1998). Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι οι προαναφερθείσες ουσίες επαναφέρουν την αυξημένη λόγω σωματοστατίνης κινητικότητα σε φυσιολογικό επίπεδο επιβεβαιώνοντας έτσι ότι η αλλαγή αυτή διαμεσολαβείται μέσω των AMPA και NMDA υποδοχέων. Επιπρόσθετα δείξαμε ότι ο ανταγωνιστής των AMPA υποδοχέων, DNQX, προκαλεί μείωση της κινητικής δραστηριότητας, η οποία είναι στατιστικώς σημαντική. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με άλλες μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες, η ίδια ουσία καταστέλλει τη συμπεριφορά εξερεύνησης των ζώων (Czlonkowska και συν. 1997). Αντιθέτως, ο ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, AP5, δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στην κινητική δραστηριότητα.

Η παρούσα μελέτη δίνει επιπλέον στοιχεία τόσο για την παρουσία, όσο και για το λειτουργικό ρόλο των υποδοχέων σωματοστατίνης στο ραβδωτό σώμα. Ωστόσο δεν υπάρχουν ανοσοϊστοχημικές μελέτες που να καταδεικνύουν σε ποιους νευρώνες εντοπίζονται οι σωματοστατινεργικοί υποδοχείς ούτε αν υποδοχείς άλλων νευροδιαβιβαστικών ουσιών (π.χ. ντοπαμινεργικών ή GABAεργικών) βρίσκονται σε σωματοστατινεργικούς νευρώνες.

Από τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύεται ότι η σωματοστατίνη αποτελεί σημαντικό νευροδιαβιβαστή στο κύκλωμα των βασικών γαγγλίων. Ο ρόλος της στην κινητική συμπεριφορά, μια συμπεριφορά ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό, είναι αδιαμφισβήτητος. Φάρμακα που δρουν στους σωματοστατινεργικούς υποδοχείς ίσως αποτελέσουν στο μέλλον αποτελεσματικές θεραπείες, για διαταραχές με κινητικά προβλήματα (π.χ. νόσος του Parkinson).

ΣΤ. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η αναζήτηση του νευροβιολογικού υποστρώματος της κινητικής συμπεριφοράς είναι ένα ζήτημα πολύ μεγάλης σημασίας που απασχολεί εδώ και χρόνια τους ερευνητές. Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να διαλευκάνουμε το ρόλο του πεπτιδίου σωματοστατίνη σε αυτή την διαδικασία. Ακριβώς όμως επειδή η κινητική συμπεριφορά είναι μια πολυσύνθετη διαδικασία, η εισαγωγή ενός ακόμα παράγοντα απαιτεί περισσότερες έρευνες με διαφορετικές προσεγγίσεις. Για παράδειγμα, ανοιχτό παραμένει το ερώτημα σε ποιους νευρώνες βρίσκονται οι υποδοχείς σωματοστατίνης καθώς και ποιες άλλες περιοχές ενεργοποιούνται ώστε να εκδηλωθεί η κίνηση.

Αρκετά περιθώρια υπάρχουν να εφαρμόσουμε στο μέλλον την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας, ώστε να δούμε σε ποιους νευρώνες εντοπίζονται οι υποδοχείς σωματοστατίνης. Ελπίζουμε έτσι να διαλευκανθεί εν μέρει η νευροχημεία του σωματοστατινεργικού συστήματος δηλαδή ποιων νευροδιαβιβαστών την απελευθέρωση επηρεάζουν αυτοί οι υποδοχείς.

Ένα άλλο θέμα που χρειάζεται περαιτέρω μελέτη αφορά στο ρόλο του $ss1_1$ υποδοχέα ως προσυναπτικού αυτοϋποδοχέα. Χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να αποσαφηνίσουμε αν και σε ποιες άλλες περιοχές έχει ιδιότητες αυτοϋποδοχέα. Τέλος εντελώς ανοιχτό για μελέτη παραμένει το θέμα ποιες ενδοκυττάρια οδούς ενεργοποιούν οι σωματοστατινεργικοί υποδοχείς για να προκαλέσουν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών δεδομένου ότι οι υποδοχείς αυτοί, είναι κατά βάση ανασταλτικοί.

Αναμφίβολα λοιπόν το σωματοστατινεργικό σύστημα έχει μεγάλο ενδιαφέρον και αξίζει μελέτης. Η διαλεύκανση του ρόλου της σωματοστατίνης σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις ίσως δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα που αφορούν σε νευροψυχιατρικά νοσήματα χαρακτηρίζονται από

διαταραχές της κίνησης. Ευελπιστούμε η μελλοντική έρευνα να βοηθήσει περαιτέρω ώστε η σωματοστατίνη και τα ανάλογα της να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία τέτοιων διαταραχών.

Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Alcantara, A.A., Chen, V., Herring, B.E., Mendenhall, J.M. and Berlanga, M.L. (2003) Localization of dopamine D₂ receptors on cholinergic interneurons of the dorsal striatum and nucleus accumbens of the rat. *Brain Research*, 986, 22-29

Allen, J.P., Hathway, G.J., Clarke, N.J., Jowett, M.I., Topps, S., Kendrick, K.M., Humphrey, P.P, Wilkinson, L.S. and Emson, P.C. (2003) Somatostatin receptor 2 knockout/lacZ knockin mice show impaired motor coordination and reveal sites of somatostatin action within the striatum. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1881-95

Βασιλάκη, Α. (2001) Μοριακή προσέγγιση των υποδοχέων σωματοστατίνης στον αμφιβληστροειδή. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρικό Τμήμα, της "Σχολής Επιστημών Υγείας", Πανεπιστήμιο Κρήτης

Bissette, G. (2001) Effects of sertraline on regional neuropeptide concentrations in olfactory bulbectomized rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 69, 269-281

Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., and Guillemin R. (1973) Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179, 77-79

Brownstein, M.J., Arimura, A., Sato, H., Schally, A.V. and Kizer, J.S. (1975) The regional distribution of somatostatin in the rat brain. *Endocrinology*, 96, 1456-1461

Bruno, J., Xu, Y., Song, J. and Berelowitz, M. (1993) Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology*, 133, 2561-2567

Chesselet, M.F. and Reisine, T.D., (1983) Somatostatin regulates dopamine release in rat striatal slices and cat caudate nuclei. *Journal of Neuroscience*, 3, 232-236

Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth, R.H., (2003) The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford: University Press

Costall, B., Kelly, M.E. and Naylor, R.J. (1983) The production of asymmetry and circling behavior following unilateral, intrastriatal administration of neuroleptic agents: A comparison of abilities to antagonize striatal function. *European Journal of Pharmacology*, 96, 79-86

Costall, B., Kelly, M.E. and Naylor, R.J. (1984) Unilateral striatal dopamine denervation: Reduced motor inhibitory effects of dopamine antagonists revealed in models of asymmetric and circling behavior. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 326, 29-35

Czlonkowska, A., Siemiatkowski, M. and Plaznik, A. (1997) Some behavioral effects of AMPA/kainate receptor agonist and antagonists. *Journal of physiology and pharmacology*, 48, 479-488

Δαλάκας, Μ. (2001) Πρακτική Κλινική Νευρολογία. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ

de Lecea L., Criado, J.R., Prospero-Garcia, Ó., Gautvik, K.M., Schweitzer, P., Danielson, P., Dunlop, C.L.M., Siggins, G.R., Henriksen, S.J. and Sutcliffe, J.G. (1996) A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature*, 381, 242-345

Di Chiara G., Bassareo V., Fenu S., De Luca MA., Spina, L., Cadoni, C., Acquas, E., Carboni, E., Valentini, V. and Lecca, D. (2004) Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 47, 227-241

Epelbaum, J. (1986) Somatostatin in the central nervous system: Physiological and pathological modifications. *Progress in Neurobiology*, 27, 63-100

Fehlmann, D., Langenegger, D., Schuepbach, E., Siehler, S., Feuerbach, D. and Hoyer, D. (2000) Distribution and characterisation of somatostatin receptor mRNA and binding sites in the brain and periphery. *Journal of Physiology-Paris*, 94, 265-81.

Ferjoux, G., Bousquet, C., Cordelier, P., Benali, N., Lopez, F., Rochaix, P., Buscail, L. and Susini C. (2000) Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *Journal of Physiology*, 94, 205-210

Florio, T., Thellung, S. and Schettini, G. (1996) Intracellular transducing mechanisms coupled to brain somatostatin receptors. *Pharmacological Research*, 33, 297-305

Graybiel, A.M. (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13, 244-254

Graybiel, A.M. (1995) The basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 18, 60-62

Graybiel, A.M. (2000) The basal ganglia. *Current Biology*, 10, 509-511

Graybiel, A.M. (2005) The basal ganglia: Learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 638-644

Guillermet-Guibert, J., Lahlou, H., Pyronnet, S., Bousquet, C. and Susini, C. (2005) Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19 (4), 535-551

Hamanaka, K., Soya, H., Yoshizato, H., Nakase, S., Ono, J., Inui, K., Zhang, K., Okuyama, R., Ishikawa, Y., Kitayama, I. and Nomura, J. (1998) Enhanced response of growth hormone to growth hormone-releasing hormone and a decreased content of hypothalamic somatostatin in a stress-induced rat model of depression. *Journal of Neuroendocrinology*, 10, 259-265

Handel, M., Schulz, S., Stanarius, A., Schreff, M., Erdtmann-Vourliotis, M., Schmidt, H., Wolf, G. and Holtt, V. (1999) Selective targeting of somatostatin receptor 3 to neuronal cilia. *Neuroscience*, 89, 909-26

Hathway, G.J., Emson, P.C., Humphrey, P.P.A. and Kendrick, K.M. (1998) Somatostatin potently stimulates in vivo striatal dopamine and γ -aminobutyric acid release by a glutamate-dependent action. *Journal of Neurochemistry*, 70, 1740-1749

Hathway, G.J., Humphrey, P.P.A. and Kendrick, K.M. (1999) Evidence that somatostatin sst₂ receptors mediate striatal dopamine release. *British Journal of Pharmacology*, 128, 1346-1352

Hathway, G.J., Humphrey, P.P.A. and Kendrick, K.M. (2003) Somatostatin induces striatal dopamine release and contralateral turning behavior in the mouse. *Neuroscience Letters*, 358, 127-131

Havlicek, V., Rezek, M., Leybin, L. and Friesen, H. (1977) Analgetic effects of cerebroventricular administration of somatostatin (SRIF). *Federation Progress*, 36, 363

Hervieu, G. and Emson, P.C. (1998) The localization of somatostatin receptor 1 (sst₁) immunoreactivity in the rat brain using a N-terminal specific antibody. *Neuroscience*, 85, 1263-1284

Hervieu, G. and Emson, P.C. (1999) Visualisation of somatostatin receptor sst₃ in the rat central nervous system. *Molecular Brain Research*, 71, 290-303

Hikosaka, O., Takikawa, Y. and Kawagoe, R. (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic movements. *Physiological Reviews*, 80, (3), 953-978

Hoyer, D., Bell, G.I., Berelowitz, M., Epelbaum, J., Feniuk, W., Humphrey, P.P., O'Carroll, A.M., Patel, Y.C., Schonbrunn, A., Taylor, J.E. and Reisine, T. (1995) Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16, 86-88

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F., Douglas, C., Brown, M. and Vale, W. (1978) Calcium-dependent release of somatostatin and neurotensin from rat brain in vitro. *Nature*, 273, 161-3

Joyce, J.N., Davis, R.E. and Van Hartesveldt, C. (1983) Behavioral effects of unilateral dopamine injection into dorsal or ventral striatum. *European Journal of Pharmacology*, 87, 283-289

Julien, R.M. (2003) Βασικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας. (Παναγής, Γ. επιμ. Έκδ.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ

Kalia, M., Fuxe, K., Agnati, L.F., Hokfelt, T. and Harfstrand, A. (1984) Somatostatin produces apnea and is localized in medullary respiratory nuclei: a possible role in apneic syndromes. *Brain Research*, 296, 339-344

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessel, T. (1999) Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. (Καζλαρή, Χ., Καραμανλίδης, Α., Παπαδόπουλος, Γ.Χ. μετάφραση, Καραμανλίδης, Α. επιμ. έκδ.). Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης

Kastellakis, A., Kotzamani, D., Marazioti, A., Papahatzaki, M.M., Spyraiki, C. and Thermos, K. (2005) Activation of somatostatin receptors in nuclei of the basal ganglia influences rat locomotor activity. Αναρτημένη ανακοίνωση στα πλαίσια του 19^{ου} Συνεδρίου Της Ελληνικής Εταιρείας για τις Νευροεπιστήμες, Πάτρα, 2005

Kawaguchi, Y. (1997) Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neuroscience Research*, 27, 1-8

Luxenberg, J.S., Swedo, S.E., Flament, M.F., Friedland, R.P., Rapoport, J.L. and Rapoport, S.I. (1988) Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1089-1093

Marazioti, A., Kastellakis, A., Antoniou, K., Papasava, D. and Thermos, K. (2005) Somatostatin receptors in the ventral pallidum/substantia innominata modulate rat locomotor activity. *Psychopharmacology*, 181, 319-327

Mastrodimou, N. and Thermos, K. (2004) The somatostatin receptor (sst₁) modulates the release of somatostatin in rat retina. *Neuroscience Letters*, 356, 13-16

McKenzie, J.S., Shafton, A.P. and Stewart, C.A. (1991) Intra-striatal dopaminergic agents, muscarinic stimulation and GABA antagonism compared for rotation response in rats. *Behavioural Brain Research*, 45, 163-170

Metz, G.A. and Whishaw, I.Q. (2002) Drug induced rotation in unilateral dopamine-depleted rats is not correlated with end point or qualitative measures of forebrain or hindbrain motor performance. *Neuroscience*, 111, 325-336

Olias, G., Viollet, C., Kusserow, H., Epelbaum, J. and Meyerhof, W. (2004) Regulation and function of somatostatin receptors. *Journal of Neurochemistry*, 89, 1057-1091

Pallis, E., Thermos K. and Spyraiki, C. (2001) Chronic desipramine treatment selectively potentiates somatostatin-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *European Journal Of Neuroscience*, 14, 763-767

Pallis, E., Spyraiki, C. and Thermos, K. (2006) Chronic antidepressant treatment modulates the release of somatostatin in the rat nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*, 395, 76-81

Πάλλης, Ε. (2004) Η δράση της χρόνιας αντικαταθλιπτικής αγωγής στο σωματοστατινεργικό σύστημα του επικλινούς πυρήνα του εγκεφάλου. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρικό Τμήμα, της "Σχολής Επιστημών Υγείας", Πανεπιστήμιο Κρήτης

Panagis, G., Miliaressis, E., Anagnostakis, Y. and Spyraiki, C. (1995) Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behavioural Brain Research*, 68, 165-172

Panagis, G. and Spyraiki, C. (1996) Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology*, 123, 280-288

Παναγής, Γ. (2002) Νευροεπιστήμη Της Συμπεριφοράς: Βασικές Αρχές, Μέθοδοι, Τεχνικές & Εργαστηριακές Ασκήσεις. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ

Parent, A. (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13, 254-258

Patel, Y.C. (1999) Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20, 157-198

Paxinos, G. and Watson, C. (2005) The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th edition, Academic Press, New York

Pradayrol, L., Jörnvall, H., Mutt, V. and Ribert, A. (1980) N-terminally extended somatostatin: The primary structure of somatostatin-28. *FEBS Letters*, 109, 55-58

Rakovska, A., Kiss, J.P., Raichev, P., Lazarova, M., Kalfin, R. and Milenov, K. (2002) Somatostatin stimulates striatal acetylcholine release by glutamatergic receptors: an in vivo microdialysis study. *Neurochemistry International*, 40, 269-75

Raynor, K., Lucki, I. and Reisine, T. (1993) Somatostatin receptors in the nucleus accumbens selectively mediate the stimulatory effect of somatostatin on locomotor activity in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265, 67-73

Reichlin, S. (1983) Somatostatin. *New England Journal of Medicine*, 309, 1495-501.

Reisine, T. and Bell, G.I. (1995) Molecular properties of somatostatin receptors. *Neuroscience*, 67, 777-790

Rubinow, D.R. (1986) Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biological Psychiatry*, 21, 341-365

Schindler, M., Holloway, S., Hathway, G., Woolf, C.J., Humphrey, P.P.A. and Emson, P.C. (1998a) Identification of somatostatin sst_{2a} receptor expressing neurones in central regions involved in nociception. *Brain Research*, 798, 25-35

Schulz, S., Handel, M., Schreff, M., Schmidt, H. and Holtt, V. (2000) Localization of five somatostatin receptors in the rat central nervous system using subtype-specific antibodies. *Journal of Physiology*, 94, 259-264

Selmer, I.S., Schindler, M., Humphrey, P.P. and Emson, P.C. (2000) Immunohistochemical localization of the somatostatin sst (4) receptor in rat brain. *Neuroscience*, 98, 523-33.

Tannenbaum, G.S., Ling, N. and Brazeau, P. (1982) Somatostatin-28 is longer acting and more selective than somatostatin-14 on pituitary and pancreatic hormone release. *Endocrinology*, 111, 101-107

Tannenbaum, G.S. and Epelbaum, J. (2000) Somatostatin. In J.L. Kostyo, (Vol. Ed.), H.M. Goodman, (Section Ed.), *Handbook of Physiology*, Vol V, Section 7: The Endocrine System, Hormonal Control of Growth (p:221-265). NY, Oxford: Oxford University Press

Tarazi, F.I. and Baldessarini, R.J. (1999) Regional localization of dopamine and ionotropic glutamate receptor subtypes in striatolimbic brain regions. *Journal of Neuroscience Research*, 55, 401-10

Tashev, R., Belcheva, S., Milenov, K. and Belcheva, I. (2001) Behavioral effects of somatostatin microinjected into caudate putamen. *Neuropeptides*, 35, 271-275

Tashev, R., Belcheva, S. and Belcheva, I. (2004) Differential effects of somatostatin on exploratory behavior after unilateral injections into rat neostriatum. *Peptides*, 25, 123-128

Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. and Visser-Vandewalle, V. (2005) The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*, 76, 393-413

Thermos, K., Radke, J., Kastellakis, A., Anagnostakis, Y. and Spyraiki, C., (1996) Dopamine-somatostatin interactions in the rat striatum: An in vivo microdialysis study. *Synapse*, 22, 209-216

Thermos, K., Bagnoli, P., Epelbaum, J. and Hoyer, D. (2006) The somatostatin sst₁ receptor: an autoreceptor for somatostatin in brain and retina? *Pharmacology and Therapeutics*, 110, 455-464

Ungerstedt, U. (1968) 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology*, 5, 107-110

Vasilaki, A., Pappasava, D., Hoyer, D. and Thermos, K. (2004) The somatostatin receptor (sst₁) modulates the release of somatostatin in the nucleus accumbens of the rat. *Neuropharmacology*, 47, 612-618

Vecsei, L., Schwarzberg, H. and Telegdy, G. (1982) The effect of somatostatin on self-stimulation behavior in atropine and methylsergide-pretreated rats. *European Journal of Pharmacology*, 91, 89-93

Vecsei, L., Pavo, I., Zsigo, J., Penke, B. and Widerlov, E. (1989) Comparative studies of somatostatin-14 and some of its fragments on passive avoidance behavior, open field activity and on barrel rotation phenomenon in rats. *Peptides*, 10, 1153-1157

Vecsei, L. and Widerlov, E. (1990) Effects of somatostatin-28 and some of its fragments and analogs on open-field, barrel rotation and shuttle box learning in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 15, 139-145

Vezzani, A. and Hoyer, D. (1999) Brain somatostatin: a candidate inhibitory role in seizures and epileptogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 11, 3767-3776

Viggiano, D., Vallone, D., Ruocco L.A. and Sadile, A.G. (2003) Dopamine phenotype and behavior in animal models: in relation to attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 623-637

Vincent, S.O. and Jonansson, O. (1983) Striatal neurons containing both somatostatin-and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities and NADPH-diaphorase activity: a light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 217, 264-70

Viollet, C., Vaillend, C., Videau, C., Bluet-Pajot, M.T., Ungerer, A., L'Heritier, A., Kopp, C., Potier, B., Billard, J., Schaeffer, J., Smith, R.G., Rohrer, S.P., Wilkinson, H., Zheng, H. and Epelbaum, J. (2000) Involvement of sst₂ somatostatin receptor in locomotor, exploratory activity and emotional reactivity in mice. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3761-70

Woolf, N.J. (1991) Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Progress in Neurobiology*, 37, 475-524

Wullner, U., Testa, C.M., Catania, M.V., Young, A.B. and Penney, J.B. J.r. (1994) Glutamate receptors in striatum and substantia nigra: effects of medial forebrain bundle lesions. *Brain Research*, 645, 98-102.