UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA

Carlos Pascual Morenilla

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1991 a 1992 Folio 125 Número 250

Reunido en el dia de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Carlos Pascual Morenilla, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente habia elegido: "Efectos de la administración aguda y repetida de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la temperatura corporal de la rata"

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APTO CUM LAUDEM

Granada 15 de Enero de 1992

EL PRESIDENTE,

Fdo.: Prof. S. Erill

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: Prof. M. Carrasco-Morilla

EL VOCAL,

Fdo.: Prof. A. Moreno

EL VOCAL,

Fdo.: Profr. M.L. Lucena

EL VOCAL,

M.J.R. MONTES

Fdo.: Profr. R. Montes

FIRMA DEL GRADUANDO,

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
Y TERAPEUTICA
AVDA. MADRID S/N.
18012 GRANADA
ESPAÑA
TELEF. (9)58 24 35 38
24 35 39
24 37 37

D. JOSE MANUEL BAEYENS CABRERA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que D. Carlos Pascual Morenilla ha realizado bajo mi dirección, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Granada, la Tesis Doctoral titulada: EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA.

Y para que conste a los efectos oportunos se firma el presente certificado en Granada, a 28 de Octubre de 1991

José M. Baeyens

Fdo.: José Manuel Baeyens
Profesor Titular

A mi mujer Fausti, a mis hijos Adolfo y Manrique

Quiero agradecer a Jose Manuel Baeyens, profesor titular del Departamento de Farmacología y director de esta tesis, su dedicación, consejos, enseñanza y paciencia para conmigo. También quiero mostrar mi agradecimiento al personal del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina que siempre me ayudó y animó en la ejecución de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION..... 1

I. LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL..... 2

I.1. MECANISMOS IMPLICADOS..... 2

I.2. EFECTOS DE NEUROTRASMISORES CLASICOS Y NEUROPEPTIDOS EN LA TERMORREGULACION DE LA RATA..... 8

I.2.1. Efectos de neurotransmisores clásicos..... 9

A) Efectos de la noradrenalina..... 9

B) Efectos de la dopamina..... 12

C) Efectos de la serotonina..... 15

D) Efectos de la acetilcolina..... 16

E) Efectos de la histamina..... 18

I.2.2. Efectos de neuropéptidos..... 18

A) Péptidos gastrointestinales..... 19

B) Péptidos hipotalámicos e hipofisarios..... 20

C) Péptidos opioides..... 22

II. LOS RECEPTORES DE DOPAMINA Y SUS CAMBIOS TRAS LA ADMINISTRACION REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS..... 24

II.1. CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA..... 24

II.2. CAMBIOS BIOQUIMICOS Y FUNCIONALES INDUCIDOS POR LA ADMINISTRACION REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS..... 31

II.2.1. Efectos de la administración repetida de antagonistas dopaminérgicos..... 32

II.2.2. Efectos de la administración repetida de agonistas dopaminérgicos..... 42

II.2.3. Efectos de la administración repetida de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la termorregulación..... 49

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS..... 52

MATERIAL Y METODOS..... 55

I. ANIMALES DE EXPERIMENTACION Y CONDICIONES AMBIENTALES..... 56

II. APARATOS Y MATERIAL DE LABORATORIO..... 56

III. DETERMINACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL..... 57

IV. FARMACOS Y DOSIS..... 58

V. ANALISIS DE LOS DATOS..... 60

RESULTADOS..... 62

I. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE DIVERSOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA..... 63

I.1. EFECTOS DE BROMOCRIPTINA..... 63

I.1.1. Administración aguda..... 63

I.1.2. Administración repetida..... 63

I.2. EFECTOS DE APOMORFINA..... 70

I.2.1. Administración aguda..... 70

I.2.2. Administración repetida..... 70

I.3. EFECTOS DE PIRIBEDILO..... 77

1.3.1. Administración aguda..... 77

I.3.2. Administración repetida..... 77

II. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EN LA RATA..... 84

II.1. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR BROMOCRIPTINA..... 84

II.2. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DE LA HIPOTERMIA INDUCIDA POR APOMORFINA..... 89

II.3. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR PIRIBEDILO..... 93

III. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE DIVERSOS ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA..... 98

III.1. EFECTOS DE FLUPENTIXOL..... 98

III.1.1. Administración aguda..... 98

III.1.2. Administración repetida..... 99

III.2. EFECTOS DE HALOPERIDOL..... 105

III.2.1. Administración aguda..... 105

III.2.2. Administración repetida..... 105

III.3. EFECTOS DE SULPIRIDE..... 112

III.3.1. Administración aguda..... 112

III.3.2. Administración repetida..... 112

DISCUSION 118

I. EFECTOS DE LOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS 119

II. EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS 127

CONCLUSIONES 132

BIBLIOGRAFIA 136

INTRODUCCION

I. LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL.

I.1. MECANISMOS IMPLICADOS

El mantenimiento de la temperatura interna en los seres vivos es uno de los procesos biológicos más importantes para la supervivencia, ya que la mayor parte de las reacciones bioquímicas que en ellos se producen exigen unos ciertos márgenes de temperatura para su normal desarrollo. Según la capacidad para mantener su temperatura interna los animales son divididos en dos grandes grupos: poiquilotermos y homeotermos. Este último grupo es el que más nos interesa debido a que incluido en él se encuentran los mamíferos y el hombre. La homeotermia es un logro filogenético relativamente reciente cuya finalidad es flexibilizar la conducta del animal y no hacerlo dependiente de la temperatura ambiente, se define de acuerdo con un informe de la "Thermal Physiology Comission" como la forma de regular la temperatura corporal en la que la variación cíclica de ésta, tanto nictameral como estacional, es mantenida dentro de unos límites arbitrariamente establecidos de ± 2 ºC, aunque las variaciones de la temperatura externa sean mayores (Hensel 1973).

Los mecanismos necesarios para mantener la homeotermia son muy variados y complejos, por lo que no existe ningún órgano en particular encargado de la termorregulación; debido a ello el

animal precisa de la colaboración de varios órganos y aparatos cuyo funcionamiento será coordinado por el sistema nervioso central (SNC) (Hensel 1973; Simon 1974). En el sistema termorregulador se pueden diferenciar tres componentes: (A) una parte aferente formada por los termorreceptores y las vías de trasmisión hacia (B) la parte central encargada de recoger la información, integrarla y mandar las órdenes necesarias hacia (C) la parte eferente constituida por numerosos órganos y aparatos.

La parte aferente está constituida por un lado por los receptores específicos para el frío y el calor (termorreceptores) y por otro por las vías nerviosas que trasladan los impulsos a los centros de integración, regulación y coordinación. Los termorreceptores pueden dividirse según su localización en periféricos e internos (Carlsson 1973). Los termorreceptores periféricos están distribuidos por toda la superficie de la piel y reciben continuamente información de la temperatura ambiente. Los termorreceptores internos se localizan en varias regiones del organismo como las vísceras, médula espinal y ciertas neuronas del SNC (zona preóptica del hipotálamo anterior, septum, y sustancia reticular) (Hensel 1973; Carlsson 1973; Simon 1974; Hori y Shinohara 1979). La información recogida por los termorreceptores pasa a través de los nervios sensitivos al segmento de la médula espinal correspondiente y mediante el tracto espinotalámico contralateral llega al tálamo y de aquí a la corteza cerebral. Las fibras nerviosas que transmiten la información sobre la temperatura cutánea procedentes de la región trigeminal terminan

predominantemente en el núcleo del tracto espinal y desde allí pasan al tálamo (Hensel 1973).

Una vez recibida toda la información, tanto de la temperatura ambiente como de la interna, ésta es interpretada e integrada por la parte central del sistema termorregulador, la cual está constituida fundamentalmente por dos zonas bien diferenciadas y a la vez interrelacionadas que son la región preóptica del hipotálamo anterior (POAH) y el hipotálamo posterior. El papel primordial de esta zona es el de actuar como termostato manteniendo la temperatura interna del animal dentro de unos ciertos límites mediante la puesta en marcha de mecanismos de protección frente a la hipertermia e hipotermia (Benzinger 1969; Hardy 1973; Nutik 1973a y 1973b).

Los mecanismos de protección frente a la hipertermia se encuentra localizados principalmente en grupos neuronales de la región POAH y cuando son estimulados dan lugar a la producción de vasodilatación, aumento de la frecuencia respiratoria, jadeo e inhibición del temblor (Magoun et al. 1938; Hemingway et al. 1940), es decir a procesos que favorecen la pérdida de calor. En cambio, la región del hipotálamo posterior parece jugar un papel en los mecanismos de protección frente a la hipotermia, su estimulación es capaz de aumentar la producción de calor en el animal favoreciendo entre otras respuestas la aparición del temblor del tipo de escalofrío o tiritera (Cooper 1966; Knox et al. 1973; Nutik 1973a

y 1973b). Además, las señales termostáticas que provienen del area preóptica son trasmitidas al area posterior del hipotálamo, ya que existe entre estas dos areas una vía de comunicación que permite, por ejemplo, que la inducción de temblor por estimulación de las neuronas hipotálamicas posteriores sea inhibida por calentamiento local o estimulación eléctrica de neuronas hipotálamicas anteriores (Benzinger 1969: Nutik 1973a).

No obstante, el hipotálamo no puede ser considerado como el único componente de esta porción central del sistema termorregulador. Algunos animales, incluido el hombre, son capaces de regular su temperatura en alguna medida aún en ausencia del hipotálamo, habiéndose propuesto la existencia de centros a nivel del hipocampo, tronco del encéfalo y médula espinal (Horowitz et al. 1973; Simon 1974). La pregunta de si estos centros tienen un papel fisiológico en la termorregulación es difícil de dilucidar, ya que su función sólo se pone de manifiesto conforme se van estudiando aisladamente, es decir, en un estado no natural. Quizás, el modo más simple de contemplar el papel de los diferentes centros que conforman la porción central del sistema termorregulador es la de considerar que hay una cadena de centros que pueden participar en el control de la temperatura y que normalmente es el más alto de estos centros el que juega un papel preponderante; cuando el centro más alto es destruido el centro siguiente en la cadena es el que toma el mando.

La parte eferente del sistema está constituida por diversos órganos y mecanismos que permiten aumentar o disminuir la temperatura corporal según las necesidades. Parte de estos mecanismos están regulados por el sistema nervioso autónomo (control del tono vasomotor, de las secreciones de las glándulas sudoríparas y salivales, de la piloerección y la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal), otros dependen de la actividad de nervios motores (temblor, escalofrío, cambios en la frecuencia respiratoria y en la postura corporal); finalmente, algunos mecanismos son de tipo endocrino (variaciones en la secreción de tiroxina y corticoides) (Benzinger 1969; Carlsson 1973).

Es necesario señalar que todos estos mecanismos se encuentran interrelacionados de tal modo que en respuesta a un cambio de temperatura ambiente o interna se activan o inactivan más de uno. Así, cuando un animal homeotermo se expone a un medio ambiente frío responde de dos formas: una tendente a inhibir los mecanismos de pérdida de calor y otra cuya finalidad primordial es aumentar la producción de calor . Los mecanismos para aumentar el calor en el organismo consisten en la producción de temblor y escalofrío, y un aumento en la liberación de catecolaminas a nivel de la médula adrenal y de tiroxina por las glándulas tiroides. Al mismo tiempo se procura no perder el calor que ya posee el organismo, para lo que se provocará una vasoconstrición cutánea (dando lugar a la formación de una barrera de mayor grosor entre el medio ambiente y el medio interno, lo que le permite disminuir la transferencia de

calor desde el lecho vascular hacia el exterior). Además, se desarrollará una piloerección (cuya finalidad es atrapar entre los pelos situados en la piel el aire superficial utilizándolo como aislante) y una respuesta conductual, mediante la cual el animal adopta posturas adecuadas para que la superficie corporal en contacto con el frío ambiental sea mínima y se desplaza a lugares o zonas protegidos, donde el medio ambiente le sea más benigno (Hardy 1961 y 1973; Borison and Clark 1967; Benzinger 1969; Lomax 1970; Hammel et al. 1973; Sellers y Flattery 1973; Simon 1974).

Cuando la temperatura ambiente es elevada los animales responden con medidas contrarias a las expuestas anteriormente. Así, se favorece la puesta en marcha de mecanismos de pérdida de calor como la vasodilatación cutánea, que permite un mayor aporte sanguíneo a la superficie y una mayor transferencia de calor al medio externo. Además, se produce jadeo y un aumento de la secreción de las glándulas salivales y sudoríparas, lo que va encaminado a favorecer una evaporación de agua con pérdida de calor en la zona donde se produce. Finalmente, las respuestas comportamentales al calor consiste en aumentar la ingesta de líquidos y disminuir la de los alimentos sólidos, así como el desplazamiento a zonas mas frescas (Hardy 1961 y 1973; Borison et al. 1967; Bezinger 1969; Lomax 1970; Simon 1974).

I.2. EFECTOS DE NEUROTRASMISORES CLASICOS Y NEUROPEPTIDOS EN LA TERMORREGULACION DE LA RATA:

El descubrimiento de altas concentraciones de catecolaminas y otros neurotrasmisores monoamínicos en ciertas zonas del hipotálamo junto con el conocido papel que juega esta zona del SNC en la regulación de la temperatura corporal, permitieron en 1963 a Feldberg y Myers sugerir que estas sustancias fisiológicas participaban en la termorregulación. Esta hipótesis se apoyaba en la observación de que la administración tanto de noradrenalina como de serotonina en el hipotálamo anterior producía cambios de temperatura en los animales de experimentación (Feldberg y Myers 1963 y 1964; Feldberg 1965 y 1969). Estudios posteriores demostraron la participación de acetílcolina como neurotrasmisor relacionado con la termorregulación (Beckman y Carlisle 1969; Brimblecombe 1973), así como de dopamina (Brittain y Handley 1967; Kruk 1972), histamina (Lomax y Green 1969 y 1975), diversos péptidos cerebrales (Metcalf et al. 1980; Krieger y Martin 1981; Clark y Lipton 1983) y algunos aminoácidos (Dumal et al. 1974; Lomax y Green 1975).

En los apartados siguientes realizaremos una revisión de los trabajos publicados que evalúan el papel de los diferentes neurotrasmisores en la termorregulación. Puesto que los efectos sobre la temperatura de las sustancias anteriormente mencionadas varían de unas especies a otras (Lomax 1970; Mellon 1975; Cox y Lomax 1977), únicamente nos referiremos a los resultados en la rata

por ser éste el animal que vamos a emplear en el trabajo experimental.

La comparación de los resultados obtenidos en los trabajos citados hubiera sido compleja y posiblemente contradictoria si previamente no hubiéramos tenido en cuenta un pequeño detalle. En la mayoría de los trabajos las dosis utilizadas vienen expresadas en valores absolutos (µg) pero no referidas al peso de las ratas (µg/kg) y es evidente que si administramos una misma cantidad de sustancia (por ejemplo 3 µg) a ratas de 150 y 300 g la dosis real será el doble en el primer caso que en el segundo (20 y 10 µg/Kg, respectivamente); si tenemos en cuenta además que algunas de estas sustancias tienen un efecto bifásico (en relación con la dosis) sobre la temperatura, la necesidad de realizar esta pequeña corrección resalta aún mas. Por tanto, para comparar los resultados de los distintos trabajos referidos hemos calculado la dosis administrada en relación al peso medio de las ratas utilizadas, expresandola finalmente en µg/kg.

I.2.1. EFECTOS DE NEUROTRASMISORES CLASICOS

A) Efectos de la noradrenalina:

La noradrenalina al ser inyectada en el SNC de la rata produce un aumento o disminución de la temperatura corporal del animal dependiendo de la dosis administrada y de la zona de la inyección.

Cuando la zona inyectada es la región preóptica del hipotálamo anterior existen resultados discordantes, pues algunos investigadores han observado que dosis pequeñas (0,6-6 µg/kg) dan lugar a un incremento de la temperatura corporal (Lomax et al. 1969; Beckman 1970; Avery y Penn 1973; Satinoff y Hackett 1977), mientras que otros grupos de trabajo inyectando dosis semejantes en la misma zona han observado un descenso de temperatura interna que se acompaña de un aumento de la temperatura cutanea de la cola indicativa de vasodilatación (Poole y Stephenson 1977, 1979a y 1979b). Ambos tipos de respuestas son antagonizadas por la administración previa de fentolamina (un bloqueante de los receptores alfa adrenérgicos) (Poole y Stephenson 1977). En contraste con los resultados anteriores, existe unanimidad en los datos obtenidos con la administración en la zona preóptica anterior del hipotálamo de dosis altas de noradrenalina. Dosis comprendidas entre 10 y 75 µg/kg producen un descenso de la temperatura corporal (Lomax et al. 1969; Avery 1971, 1972; Poole y Stephenson 1977, 1979a; Satinoff y Hackett 1977), que también se asocia a un aumento de temperatura de la cola (Poole y Stephenson 1979a y 1979b).

Cuando la vía de administración es la intraventricular los resultados obtenidos son semejantes a los anteriores, aunque las dosis empleadas para obtener el mismo efecto son mayores. Así con dosis comprendidas entre 4 y 20 µg/kg se obtiene una hipertermia (Feldberg y Lotti 1967b; Fukushima e Itoh 1975); mientras que con dosis mayores de 20 µg/kg se obtiene un descenso de temperatura

interna (Feldberg y Lotti 1967a; Bruinvels 1970; Tirri 1971; Fukushima e Itoh 1975; Burks y Rosemfeld 1977) que se acompaña de un aumento de la temperatura de cola (Fukushima e Itoh 1975). Tanto la hipotermia corporal como la hipertermia de la piel de la cola son bloqueadas por la fenoxibenzamina (un bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos) pero no por propranolol (un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos) (Fukushima e Itoh 1975), lo que indica que el efecto de la noradrenalina en la termorregulación estaría únicamente mediado por receptores alfa-adrenérgicos.

Es interesante señalar que la mayor parte de los trabajos que emplean dosis bajas , tanto por vía intraventricular como por vía intrahipotalámica, obtienen una pequeña hipotermia antes de la aparición de la hipertermia.

Como señalamos en el apartado I.1 no sólo la región hipotalámica juega un papel en el control de la temperatura corporal, sino que otras zonas del SNC y particularmente la médula espinal también parecen jugar un cierto papel en la termorregulación. La administración por vía subaracnoidea a nivel de la porción lumbar de la médula espinal de dosis comprendidas entre 30 y 300 µg/kg de noradrenalina produce un descenso dosis-dependiente de la temperatura corporal que se acompaña de un aumento de la temperatura cutanea de la cola (Lopachin y Rudy 1982 y 1983). Se ha sugerido que estos efectos de la noradrenalina serían debidos a su

acción a nivel del núcleo intermedio-lateral de la médula espinal (Lopachin y Rudy 1983).

En resumen, se ha demostrado que la noradrenalina participa en la regulación de la temperatura corporal a través de acciones a nivel hipotalámico y en la médula espinal. En general, dosis elevadas causan hipotermia cualquiera que sea su vía de administración, mientras que dosis bajas suelen causar hipertermia tras administración intraventricular o intrahipotálamica.

B) <u>Efectos de la dopamina:</u>

Desde 1970 numerosos trabajos experimentales han demostrado que la estimulación de los receptores de dopamina a nivel del SNC da lugar a cambios en la respuesta termorreguladora. Así, la administración intraventricular de dopamina a dosis comprendidas entre 80 y 300 µg/kg da lugar a una hipotermia dosis-dependiente y de corta duración (Bruinvels 1970; Kruk 1972; Yamawaki et al. 1983). Sin embargo, la administración intraventricular no nos indica cual es el lugar de acción preciso de la dopamina, ya que podría ser cualquiera de las zonas vecinas a los ventrículos.

A partir de 1977 B. Cox y T.F. Lee realizaron una serie de experimentos en los que trataron de dilucidar el lugar exacto en el que la dopamina ejerce su acción sobre la regulación de la temperatura corporal; para ello, administraron el neurotrasmisor en

varias areas del SNC como la región preóptica del hipotálamo, el núcleo caudado, los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, obteniendo una hipotermia que era máxima en intensidad y con menor tiempo de latencia para el area preóptica del hipotálamo anterior, por lo que sugirieron que éste sería el punto de acción principal de la dopamina (Cox y Lee 1977a). Estudios posteriores confirmaron estos resultados, ya que la administración de dopamina a dosis comprendidas entre 20 y 80 µg/kg (que por vía intraventricular no modifican la temperatura del animal) producen hipotermia dosis-dependiente cuando se administran en la región POAH (Cox y Lee 1977b, 1977c, 1978, 1979a, 1979b, 1979c, 1980; Colboc y Costentin 1980).

Simultáneamente al descenso de temperatura interna inducido por la administración de dopamina intraventricular o intrahipotalámica se observa una hipertermia y enrojecimiento de la piel de la cola debida a una vasodilatación a ese nivel, con la consiguiente perdida de calor por radiación (Kruk 1972; Cox y Lee 1977b, 1977c, 1978). Tanto el descenso de la temperatura interna como el aumento de la temperatura de la cola son impedidos por la administración previa de los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos pimozide (Kruk 1972; Cox y Lee 1977b, 1979b, 1979c, 1980; Cox et al. 1978) y haloperidol (Cox y Lee 1977b, 1979b; Cox et al. 1979).

Los mecanismos por los cuales la dopamina ejerce sus efectos sobre la temperatura teóricamente podrían ser dos: una estimulación

directa de los efectores de pérdida de calor o una acción sobre las neuronas relacionadas con el control de la temperatura provocando un descenso en el punto fijo del termostato, y con ello una estimulación indirecta de los mecanismos de pérdida de calor. Para comprobar cual de estos mecanismos tiene mayor importancia en la acción de la dopamina Cox y Lee realizaron el siguiente experimento: situaron a un grupo de ratas en una jaula con dos compartimientos, uno calentado con una lámpara y otro no calentado al cual las ratas podían acceder libremente. Un grupo de ratas fue tratado con solución salina, otro con dopamina y el tercero con dopamina y pimozide. Las ratas tratadas con solución salina tardaron cierto tiempo en retirarse de la zona calurosa y lo hicieron cuando su temperatura interna era de 38 ºC. las ratas tratadas con dopamina se separaron antes de la fuente de calor y lo hicieron con una temperatura interna mas baja (36,4 ºC); mientras que las tratadas con dopamina y pimozide se comportaron igual que las controles (Cox y Lee 1979c). Estos resultados se explican fácilmente si la dopamina ejerce su efecto primario descendiendo el punto fijo del termostato, lo que secundariamente produciría una estimulación de los efectores de pérdida de calor y con ello un descenso de la temperatura interna del animal.

En resumen, la administración intrahipotálamica o intraventricular de dopamina da lugar a una disminución de la temperatura interna que parece debida a un descenso del punto fijo del termostato central más que a una activación directa de los mecanismos de

pérdida de calor.

C) Efectos de la serotonina:

Los primeros ensayos con serotonina como neurotrasmisor relacionado con la termorregulación en la rata se realizaron a finales de la década de los 60 utilizando la vía intraventricular. Administrando dosis comprendidas entre 20 y 320 µg/kg por esta vía se observó la producción de un descenso de la temperatura corporal (Feldberg y Lotti 1967a; Bruinvels 1970; Tirri 1971).

La administración intrahipotalámica de esta monoamina parece ser que produce una respuesta bifásica dependiendo de la dosis administrada. Así, a dosis comprendidas entre 0,1 y 2,5 µg/kg la serotonina produce un aumento de la temperatura corporal administrada en el area hipotalámica anterior (Crawshaw 1972a), mientras que dosis de 8-80 µg/kg provocan una disminución de la temperatura interna (Cox y Lee 1979a; Cox et al 1979b, 1981 y 1983). Este último efecto de la serotonina es antagonizable por la administración previa de ciproheptadina (Cox et al. 1981 y 1983) pero no por 5,7-dihidroxitriptamina (Cox et al. 1981), lo que indicaría que se debe a la estimulación de receptores serotoninérgicos postsinápticos.

La serotonina participa en la termorregulación de la rata no solo

actuando a nivel supraespinal, sino mediante acciones a nivel espinal. Se ha demostrado que la administración en el espacio subaracnoideo a nivel de la porción lumbar de la médula espinal de dosis de serotonina comprendidas entre 20 y 550 µg/kg produce un aumento de temperatura interna dosis-dependiente que se acompaña de una pequeña vasoconstricción en la piel de la cola y de un marcado aumento en el electromiograma de las manifestaciones características del temblor (Lopachin y Rudy 1982).

En resumen, los efectos de la serotonina en la termorregulación de la rata parecen complejos y dependen tanto del lugar de administración como de la dosis empleada, pareciendo evidente la participación de acciones tanto espinales como supraespinales.

D) <u>Efectos de la acetilcolina:</u>

Al ser la acetilcolina un neurotrasmisor fácilmente hidrolizable y de muy corta duración de acción su estudio resulta difícil y son pocos los trabajos que evalúan directamente su papel en la termorregulación de la rata. Por ello, se ha recurrido con frecuencia a la utilización de diversas sustancias colinomiméticas (carbacol, oxotremorina, muscarina y nicotina) que permitieran indirectamente conocer los efectos de la acetilcolina.

Los estudios que han empleado directamente acetilcolina muestran que su inyección intrahipotalámica en el area POAH a la dosis de 50

µg/kg da lugar a un descenso de la temperatura interna que se acompaña de un aumento de la temperatura de la piel de la cola (Crawshaw 1972b). [illegible]mente, la aplicación iontoforética de acetilcolina en el núcleo hipotalámico anterior de la rata (5 µg/min) da lugar a una hipotermia de corta duración, que es antagonizable por atropina (Kirpatrick y Lomax 1970). Los resultados obtenidos tras la aplicación intraventricular de acetilcolina son, en cambio, discordantes pues se ha descrito tanto la producción de hipotermia (Crawshaw 1972b) como de hipertermia (Cox y Lomax 1977).

Por otro lado, la administración central de sustancias colinomiméticas, más estables metabólicamente que la acetilcolina, ha permitido confirmar indirectamente el papel de ésta en la termorregulación. Así, la administración intrahipotalámica (area PO/AH) de oxotremorina (0,6-3 µg/kg) da lugar a un descenso de la temperatura interna dosis dependiente y antagonizable por atropina (Cox y Lee 1977c y 1978); e idénticos resultados se obtienen con muscarina (0,3-30 µg/kg) y carbacol (Poole y Stephenson 1977, 1979a y 1979b).

En definitiva, se puede afirmar que la acetilcolina participa en la termorregulación de las ratas produciendo hipotermia tras estimulación de los receptores muscarínicos. La posible participación de receptores nicotínicos en los efectos sobre la termorregulación de la acetilcolina es más dudosa (Hall 1973).

E) Efectos de la histamina.

La administración de histamina (5 µg/kg) por vía i.c.v. provoca un descenso de temperatura que puede ser impedido con la inyección previa de un antihistamínico H1 (Lomax y Green 1975).

La administración de histamina (3-60 µg/Kg) en el area PO/AH también provoca una hipotermia que es antagonizable por antihistamínicos H1 y por bloqueantes H2 (Lomax y Green 1975; Cox y Lomax 1977). No obstante, el papel de la activación de uno u otro tipo de receptores no parece idéntico, pues la estimulación de los receptores H2 activa directamente las vías eferentes de pérdida de calor; mientras que la estimulación de los receptores H1, desciende el punto fijo del termostato hipotalámico por una acción directa y como consecuencia de ello se activan los efectores de pérdida de calor (Cox y Lomax 1977).

I.2.2. EFECTOS DE NEUROPEPTIDOS

Desde el descubrimiento de los péptidos opioides endógenos a mediados de los años 70 se han descrito numerosas sustancias peptídicas con capacidad de modular la respuesta neuronal. Los efectos de muchas de estas sustancias sobre la termorregulación han sido estudiadas durante los últimos 15 años; sin embargo, la falta de antagonistas para los receptores de estas sustancias en la mayor

parte de los casos ha hecho que la valoración de la especificidad de sus efectos sea difícil.

A) <u>Péptidos gastrointestinales:</u>

Entre los péptidos gastrointestinales cuyos efectos sobre la termorregulacón han sido estudiados se encuentran la neurotensina, la bombesina y la colecistoquinina.

La neurotensina administrada tanto por vía intracerebroventricular, como intracisternal o intracerebral produce una hipotermia dosis dependiente (Lipton et al. 1977, Nemeroff et al. 1980, Kalivas et al. 1982 y 1983, Lee y Myers 1983). Fragmentos de neurotensina que contienen la porción N-terminal son inactivos mientras que los que contienen la porción (8-13) C-terminal son activos (Widdowson et al. 1983). Algunos autores (Lee y Myers 1983) sostienen que la neurotensina convierte a los animales en poiquilotermos puesto que la hipotermia se presenta en ambientes fríos o termoneutros pero no cuando la temperatura ambiente es elevada (34-40 ºC); sin embargo, tal interpretación ha sido criticada puesto que, si ello fuera así, sería de esperar que a temperaturas ambientales elevadas los animales mostraran hipertermia, lo que no ocurre.

La administración intracerebroventricular o intracisternal (cisterna magna) de dosis tan bajas como 1 µg de bombesina da lugar a un descenso de la temperatura interna (con una temperatura

ambiental de 4 ó 24 ºC) que se acompaña de aumento en la temperatura de la piel de la cola (Brown et al. 1977a, 1977b, Brown y Vale 1980). El efecto de la bombesina parece ser muy específico, ya que análogos de su molécula que solo varían en un aminoácido carecen de capacidad para afectar la termorregulación (River y Brown 1978, Tache et al 1980). Los primeros trabajos sugerían que la bombesina volvería poiquilotermos a los animales puesto que junto al descenso de temperatura interna observado en ambientes fríos se encontraba una hipertermia en ambientes calurosos (Tache et al. 1980). Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado estos resultados (Hawkins y Avery 1983).

La colecistoquinina administrada tanto por vía intracerebroventricular como subcutánea produce un descenso de temperatura interna en ratones y ratas (Zettler 1982, Clark y Lipton 1983, Lipton y Clark 1986). Algunos análogos estructurales de ésta como caeruleina y sus derivados producen efectos idénticos tras administración subcutanea (Zettler 1982)

B) <u>Peptidos hipotalámicos e hipofisarios</u>:

Los efectos sobre la termorregulación de diversos péptidos segregados a nivel de hipotálamo e hipófisis [hormona liberadora de tirotrofina (TRH), vasopresina, corticotrofina (ACTH) y hormona melanocito estimulante (MSH)], han sido evaluados recientemente.

El mejor estudiado de todos ellos es la TRH, la cual es capaz de producir hipertermia en ratas y ratones tras su administración periférica (i.p.) (Boschi et al. 1983, Pawlowski y Kwiatec 1983, Desiles y Rips 1980, Nomoto et al 1983) y central, bien intracerebroventricular (Cohn et al., 1976) o, bien intrahipotalámica (Cohn et al., 1980 y 1983; Chi y Lin, 1983). Sus efectos sobre la termorregulación parecen independientes de sus acciones sobre el tiroides (Lipton y Clark, 1986) aunque tras su administración sistémica pueden ser antagonizados por adrenalectomía o hipofisectomía (Boschi et al., 1983).

En cuanto a los efectos de péptidos hipofisarios, se ha descrito que tanto la MSH como la ACTH tienen actividad antipirética, tras su administración periférica o central en diversas areas cerebrales, frente a diversos pirógenos (Lipton y Clark, 1986). En animales normotermos la administración central (i.c.v. o en area POAH) de ACTH no produce cambios en su temperatura (Thornhill y Wilfong, 1982); mientras que MSH administrada a dosis superiores a las que muestran actividad antipirética también pueden ocasionar hipotermia (Yehuda y Carasso, 1983).

También se han evaluado los efectos sobre la termorregulación de arginina-vasopresina (AVP). Los resultados obtenidos son discordantes en algunos aspectos dependiendo de la especie y vía de administración. En la rata se comporta como antipirético tras la administración i.c.v. (Kovács y De Wied, 1983) pero sus efectos en

animal normotermo son variables según el estudio (ver Lipton y Clark, 1986).

C) Péptidos opioides:

La administración i.c.v. de β-endorfina ejerce un efecto bifásico sobre la termorregulación en pequeños roedores, dosis bajas causan hipertermia (Adler et al., 1983) mientras que dosis elevadas producen hipotermia (Martin y Bacino, 1979; Adler et al., 1983; Burks et al., 1983; Kandasamy et al., 1983). Resultados semejantes se han obtenido tras la administración intracisternal (Brown y Vale 1980) e intrahipotalámica (Martin y Bacino, 1979; Tseng et al., 1980). En la mayoría de los trabajos los efectos de β-endorfina fueron antagonizados por naloxona, lo que indica que eran mediados por estímulo de los receptores opioides.

Existen muy pocos datos con respecto a la actividad de dinorfina, habiéndose descrito que causa hipotermia reversible por naloxona a dosis semejantes a las de β-endorfina que causan esta respuesta (Adler et al., 1983).

En cuanto a los efectos de encefalinas en la termorregulación es necesario resaltar que en general las dosis necesarias para obtener efectos (0,1-1 mg/rata) son mucho mayores que las de otros péptidos opioides y que la respuesta observada ha sido una hipertermia tanto con met-encefalina como con D-ala-met-encefalina (DAME) o

D-ala-D-leu-encefalina (DADLE) (Adler et al., 1983; Kandasamy y Willians, 1983). No obstante existen estudios en los que o bien no se obtienen efectos (Bajorek y Lomax, 1980), o bien se encuentra hipotermia con dosis altas de DAME (Adler et al. 1983).

En definitiva, a lo largo de lo expuesto en este apartado hemos podido comprobar que las distintas estructuras del SNC encargadas del control de la termorregulación ven modificada su función por la acción de numerosos neurotransmisores y neuromoduladores, algunos de los cuales pueden incluso ejercer efectos opuestos dependiendo de su concentración.

II. LOS RECEPTORES DE DOPAMINA Y SUS CAMBIOS TRAS LA ADMINISTRACION REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS

II.1. CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Haciendo un poco de historia, fueron McLenan y York en 1967 los primeros que sugirieron la existencia de dos tipos de receptores de dopamina, basándose en estudios electrofisiologicos en cerebro de gato en los que la aplicación iontoforética de esta monoamina inhibía o estimulaba la actividad neuronal dependiendo de la neurona considerada. Siguiendo esta misma línea experimental y apoyándose en nuevos datos electrofisiológicos e histoquímicos Cools y Van Rossum propusieron clasificar a los receptores dopaminérgicos en excitadores (DA_e) e inhibidores (DA_i) (Cools y Van Rossum 1976). Por otro lado, diversos experimentos mostraban que la aplicación de dopamina en determinadas neuronas producía una acumulación intracelular de AMPc, tras estimulación de la adenilciclasa, mientras que en otras neuronas no se producía esta respuesta; basándose en éstos y otros datos Kebabian y Calne sugirieron una nueva clasificación de los receptores dopaminérgicos, llamando D-1 a aquellos cuya activación estimulaba la adenilciclasa y D-2 a los que carecían de dicha propiedad (Kebabian y Calne 1979). Finalmente, las técnicas de marcaje con radioligandos permitieron diferenciar cuatro tipos de receptores dopaminérgicos, denominados D1, D2, D3 y D4, según su mayor o menor

afinidad por agonistas y antagonistas dopaminérgicos (Seeman 1980, Sokoloff et al. 1980). No obstante, estudios realizados durante los 80 sobre los efectos de los nucleótidos de guanina en la fijación de agonistas y antagonistas marcados permitieron reducir la clasificación anterior a otra más simple que sólo diferenciaba entre receptores D1 y D2 (Stoof y Kebabian 1984; Seeman 1985). En la actualidad la clasificación más extendida y aceptada por la mayor parte de los autores diferencia entre receptores D_1 (estimulantes de la adenilciclasa, con baja afinidad por los antagonistas dopaminérgicos y de alta o baja afinidad por los agonistas) y receptores D_2 (inhibidores de la adenilciclasa o no ligados a este enzima, con alta afinidad por los antagonistas y alta o baja afinidad por los agonistas) (Seeman et al. 1985; Creese 1987; Seeman y Niznik 1988).

A continuación expondremos detalladamente las características de los receptores dopaminérgicos siguiendo cada una de las clasificaciones anteriormente reseñadas. La primera de estas clasificaciones fue establecida por una serie de ensayos electrofisiológicos e histoquímicos que ofrecieron resultados que no podían ser explicados atendiendo a un solo tipo de receptor. Así, la aplicación microiontoforética de dopamina en el núcleo caudado y putamen del gato daba lugar a respuestas excitatorias en un tipo de neuronas, mientras que en otro la respuesta era inhibitoria, siendo estas últimas las mas frecuentes (McLenan y York 1967; Cools y Van Rossum 1976, Gemelin 1978, Norcross y

Sphelman 1978). También a nivel de sustancia negra de ratas, estudios semejantes demostraron la existencia de dos tipos de neuronas dopaminérgicas que respondían frente a estímulos sensoriales, aumentando o disminuyendo el grado de descarga (Garau et al. 1978). En cuanto a las experiencias histoquímicas se basaban fundamentalmente en la observación de dos tipos distintos de terminaciones dopaminérgicas, unas que aparecen en una etapa postnatal precoz, muestran islotes circunscritos de fluorescencia debida a la dopamina y son poco sensibles al inhibidor alfa-metil-para-tirosina (AMPT); y otras en las que la fluorescencia es difusa, aparecen en una etapa postnatal tardía y sufren una deplección mas rápida e intensa por la AMPT (Cools 1977, Van Roosum 1978). Considerando estos datos histológicos y fundamentalmente los electrofiológicos Cools y Van Rossum propusieron entre 1976 y 78 la existencia de dos tipos de receptores dopaminérgicos, unos que mediarían respuestas excitatorias (DA_e) y otros que producirían respuestas inhibitorias (DA_i) (Cools y Van Rossum 1976; Cools 1977; Van Rossum 1978). Sin embargo, esta clasificación no fue muy aceptada pues los efectos electrofisiológicos de la dopamina habían sido estudiados en pocos tejidos y la relación existente entre los datos histoquímicos y eletrofisológicos era débil; además, esta clasificación explicaba difícilmente las características de los fármacos agonistas y antagonistas dopaminérgicos conocidos en aquel momento.

La segunda clasificación estaba basada en la propiedad fisiológica que posee la dopamina para estimular a nivel de ciertas neuronas un enzima llamado adenilciclasa, dando lugar por ello a una acumulación en el interior celular de AMPc. El aumento de AMPc producido por dopamina permite, por ejemplo, la liberación de hormona paratiroidea por la paratiroides de vaca, y esta propiedad de la dopamina se puede mimetizar o bloquear por fármacos agonistas o antagonistas dopaminérgicos (Iversen 1978; Kebabian 1978; Stoof y Kebabian 1984). Por otra parte, la dopamina también es capaz de ejercer acciones no mediadas por la formación de AMPc, como es la inhibición de la liberación de prolactina por la hipófisis de los maniferos (Iversen 1978, Kebabian 1978), y algunos fármacos agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina y otros derivados del cornezuelo de centeno no aumentan la actividad de la adenilciclasa (Stoof y Kebabian 1984). Aunque ambos tipos de respuestas son mediadas fisiológicamente por la dopamina, las concentraciones de ésta precisas para la estimulación de los receptores ligados a la adenilciclasa son del orden micromolar, mientras que la estimulación de los receptores no ligados a la enzima se produce a concentraciones nanomolares (Kebabian 1978; Kebabian y Calne 1979). Todo este conjunto de datos permitieron postular la existencia de un receptor dopaminérgico denominado D-1 cuya activación estimularía la adenilciclasa y otro no ligado a este enzima que se denominó D-2 (Kebabian y Calne 1979). Estudios posteriores demostraron que en realidad el receptor D-2 también estaba ligado a la adenilciclasa, pero la activación del receptor

lo que producía era una inhibición de la enzima con el consiguiente descenso de la concentración de AMPc intracelular (Stoof y Kebabian 1984; Seeman y Niznik 1988). Con esta pequeña modificación la clasificación propuesta por Kebabian y Calne permitía explicar gran parte de los efectos de la dopamina y de los fármacos agonistas y antagonistas dopaminérgicos, por lo que rápidamente alcanzó gran aceptación.

La tercera línea de investigación que permitió subdividir a los receptores dopaminérgicos surgió de la técnica de marcaje con radioligandos en homogeneizados de tejido cerebral (Iversen 1975). Ya en 1978 utilizando estas técnicas se propuso la existencia de dos tipos de receptores para dopamina, uno con alta afinidad por los fármacos agonistas y otro con alta afinidad por los antagonistas (Titeler et al. 1978). Estudios posteriores con nuevos radioligandos con capacidad agonista ([^{3}H]apomorfina, [^{3}H]norapomorfina) y antagonista de los receptores dopaminérgicos ([^{3}H]spiperone, [^{3}H]domperidone, [^{3}H]flupentixol) permitieron diferenciar cuatro tipos de receptores dopaminérgicos según la mayor o menor afinidad por los fármacos agonistas y antagonistas. Los receptores D1 se caracterizaban por poseer una baja afinidad tanto por los agonistas como por los antagonistas marcados, los D2 poseían baja afinidad por los agonistas pero gran afinidad por los antagonistas, los D3 tenían una elevada afinidad por los agonistas y baja por los antagonistas y los D4 gran afinidad tanto por agonistas como por antagonistas (Seeman 1980; Sokoloff et al.

1980). Esta compleja clasificación se vió simplificada posteriormente al demostrarse que la adición, al medio de incubación, de GTP transformaba los receptores con alta afinidad por fármacos agonistas en receptores de baja afinidad por estos fármacos; sin modificar en absoluto la afinidad por los antagonistas (Creese 1982; Leef y Creese 1983). De este modo, se consideró que los receptores D2 y D4 de la clasificación anterior eran en realidad un único receptor. Este receptor, que se denomina hoy día D2 (Creese 1982 y 1987), siempre presentaba alta afinidad por los antagonistas y podía mostrar alta o baja afinidad por los agonistas, dependiendo de la concentración de GTP en el medio intracelular. Por otro lado, el GTP también permitía reducir la afinidad del receptor D3 por los agonistas (Leef y Creese 1983; Seeman et al 1985), por lo que en la actualidad se considera que los receptores D1 y D3 de la clasificación anterior son en realidad uno solo, denominado D1, que siempre posee baja afinidad por los antagonistas y que puede presentarse en estados de alta o baja afinidad por los agonistas (Creese 1987; Seeman y Niznick 1988).

Finalmente, tratando de relacionar los datos de los estudios de fijación de radioligandos y de activación de la adenilciclasa, se ha podido observar que los antagonistas dopaminérgicos con gran capacidad para desplazar a ligandos del receptor D1 también poseen gran potencia para antagonizar la estimulación de la adenilciclasa debida a dopamina (Seeman 1980; Creese 1987). Por el contrario, productos con gran potencia para desplazar a ligandos del receptor

D2 muestran una pequeña (butirofenonas) o nula (benzamidas) capacidad para bloquear la adenilciclasa estimulada por dopamina (Seeman 1980; Iversen et al. 1980; Creese 1987). Por todo ello, en la actualidad la mayor parte de los autores consideran que la clasificación de los receptores dopaminérgicos debe quedar reducida a D_1 y D_2; siendo los receptores D_1 activadores de la enzima adenilciclasa, de baja afinidad por los antagonistas y de alta o baja afinidad por los agonistas, y los receptores D_2 inhibidores de la enzima, de alta o baja afinidad por los agonistas y de alta afinidad por los antagonistas (Stoof y Kebabian 1984; Creese 1987). Igualmente, se considera que los receptores D_1 y D_2 estarían ligados a la adenilciclasa mediante una proteína G estimuladora (Gs) e inhibidora (Gi) respectivamente, y que sería la unión o no del GTP con estas proteínas G la que explicaría la modulación de la afinidad del receptor por el agonista inducida por el nucleótido (Creese 1987; Seeman y Niznick 1988).

Aunque la clasificación anterior es la más aceptada hoy día, investigaciones recientes presentan la posibilidad de existencia de subtipos de receptor dentro de la división D_1/D_2, aportando datos bioquímicos, farmacológicos y funcionales. Así, en el caso de los receptores D_1 se ha comprobado en el estriado que diversos neurolépticos clásicos como el (+)-butaclamol y el cis-flupentixol muestran diferencias entre la afinidad por el receptor y su potencia para inhibir a la enzima adenilciclasa; igualmente, la alta densidad de uniones de un antagonista bastante selectivo de

los receptores D_1 el [^{3}H]-SCH23390 en amígdala de rata en lugares donde no se ha observado presencia de la enzima, hace pensar en la existencia de un subtipo de receptor D_1 no relacionado con la adenilciclasa (Andersen et al. 1990). En lo que corresponde a los receptores D_2 también se ha sugerido la existencia de más de un subtipo, ya que los receptores D_2 del sistema límbico muestran una alta afinidad por sulpiride y otras benzamidas, mientras que la mayor parte de estos receptores en el estriado presentan baja afinidad por dichos antagonistas; ello coincide con los diferentes efectos electrofisiológicos de estos fármacos en la neuronas dopaminérgicas de ambas areas (Andersen et al. 1990). En cualquier caso estos datos son muy recientes y una posible subdivisión de los receptores D_1/D_2 deberá de esperar a que se aporten nuevas pruebas para que pueda ser ampliamente aceptada.

II.2. CAMBIOS BIOQUIMICOS Y FUNCIONALES INDUCIDOS POR LA ADMINISTRACION REPETIDA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS.

Nuestra investigación estará dirigida a comparar los cambios que se producen en la termorregulación de la rata tras la administración aguda y repetida de estimulantes y bloqueantes de receptores dopaminérgicos. Por ello, parece necesario hacer una pequeña introducción que refleje los conocimientos actuales sobre las modificaciones bioquímicas y funcionales provocadas por la

administración repetida de estos fármacos.

II.2.1. Efectos de la administración repetida de antagonistas dopaminérgicos.

La aparición de efectos indeseables graves, como la disquinesia tardía, durante el tratamiento crónico con neurolépticos en humanos ha hecho que un gran numero de investigadores hayan valorado los cambios bioquímicos (en el numero de receptores, recambio de dopamina cerebral, etc) y funcionales (en tests de comportamiento y electrofisiológicos), inducidos por los bloqueantes de receptores dopaminérgicos.

En 1977, se demostró por primera vez que el tratamiento repetido con haloperidol o flufenazina aumentaba el número de puntos de fijación para [^{3}H]haloperidol en el nucleo estriado (Burt et al. 1977); desde entonces numerosos estudios han evaluado los cambios en la fijación de ligandos D_1 y D_2 inducidos por la administración repetida de antagonistas dopaminérgicos. Cuando se valoran los efectos de neurolépticos típicos [es decir, productos que causan catalepsia (Hess et al. 1986; Wolffgramm et al. 1990; Clow et al. 1979; Murugaia et al. 1982) y antagonizan la estereotipia inducida por apomorfina (Ljungberg y Ungerstedt 1978; Iorio et al 1983)], se encuentra que la administración repetida de bloqueantes de receptores D_1 y D_2, como flufenazina, flupentixol y trifluoperazina,

incrementa la densidad de ambos tipos de receptores (Boyson et al. 1988; Mackenzie y Zigmond 1985; Clow et al. 1980; Murugaia et al. 1982; Fleminger et al. 1983). En cambio, fármacos con capacidad bloqueante fundamentalmente de receptores D_2, como haloperidol, incrementan el numero de receptores D_2 en el estriado (Jenner et al. 1982; Mackenzie y Zigmond 1985; Lappalainen et al. 1990; Wolffgramm et al. 1990; Meller et al. 1985; Carvey et al. 1990; Jiang et al. 1990; Chipkin et al. 1987; Fleminger et al. 1983), pero no modifican la densidad de receptores D_1 (Mackenzie y Zigmond 1985; Lappalainen et al. 1990; Jiang et al. 1990; Porceddu et al. 1985; Chipkin et al. 1987; Fleminger et al. 1983). Por el contrario, la administración repetida del bloqueante selectivo de receptores D_1 SCH23390, aumenta el numero de receptores D_1 en el estriado (Hess et al. 1986; Barone et al. 1988; Creese y Chen 1985; Porceddu et al. 1985; Chipkin et al. 1987), pero es incapaz de modificar la densidad de receptores D_2 (Lappalainen et al. 1990; Hess et al. 1986; Creese y Chen 1985; Chipkin et al. 1987). Todo ello induce a pensar que estos efectos de los neurolépticos típicos son bastante específicos, puesto que la respuesta compensadora de aumentar la densidad de receptores sólo afecta al subtipo de receptor previamente bloqueado.

Los datos obtenidos con los neurolépticos atípicos [es decir, aquellos que no producen catalepsia (Costall y Naylor 1975) y no antagonizan la estereotipia inducida por apomorfina (Jenner et al. 1980; Ljungberg y Ungerstedt 1978)] no son tan concluyentes,

particularmente en lo que se refiere a los cambios en los receptores D_2. Así, la administración subaguda de clozapina no aumenta el numero de estos receptores (Boyson et al. 1988; Jiang et al. 1990), mientras que la tioridazina los aumenta o no según el trabajo (Boyson et al. 1988; Piazza et al. 1990); e igual ocurre con el bloqueante selectivo D_2 sulpiride, ya que algunos trabajos observan un aumento de receptores D_2 (Jenner et al. 1982; Lau et al. 1984; Fleminger et al. 1983) pero otros no (Ryan-Jastrow y Gnegy 1989). Sí parece claro, en cambio, que ninguno de los neurolépticos atípicos es capaz de modificar el numero de receptores D_1, después de administrarlo repetidamente (Ryan-Jastrow y Gnegy 1989; Jiang et al. 1990; Porceddu et al. 1985; Fleminger et al. 1983).

Por otro lado, es interesante constatar que no sólo los bloqueantes de receptores dopaminérgicos provocan un aumento compensador en el número de receptores dopaminérgicos, sino que otras estrategias farmacológicas que también disminuyen el tono dopaminérgico pueden alterar el número de éstos. De este modo, se ha demostrado que la reserpina (un agente que produce una depleción del contenido de las vesículas presinápticas de dopamina) produce un aumento del número de receptores D_1 y D_2 en el estriado (Rubinstein et al. 1990; Chipkin et al. 1987). Igualmente, la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (un agente que destruye los terminales dopaminergicos presinápticos) también aumenta el número de receptores D_1 (Buonamicci et al. 1986) y D_2 en el estriado (Stauton et al. 1982). Además, el efecto de

6-OHDA y haloperidol es sinérgico pues el aumento del número de receptores causado por la asociación es mayor que el de una mera sumación del efecto de ambos tratamientos por separado (Stauton et al. 1982).

En resumen, se puede afirmar que, en la mayoría de los estudios realizados, el bloqueo repetido de los receptores dopaminérgicos produce, como respuesta compensadora, un aumento del número de estos receptores, y que esta respuesta es muy selectiva ya que sólo se incrementa la densidad del subtipo de receptor dopaminérgico que haya sido bloqueado. Aunque este dato bioquímico es interesante tendría una importancia muy relativa si no se acompañara de manifestaciones funcionales; por ello, no debe extrañar que se hayan analizado las modificaciones de diversas respuestas bioquímicas (recambio de dopamina), electrofisiológicas (número de descargas neuronales) y del comportamiento inducidas por el tratamiento repetido con neurolépticos.

La primera observación de un cambio funcional en el sistema dopaminérgico, ocasionado por el bloqueo repetido del funcionamiento de este sistema, se produjo en 1973 al demostrarse que el tratamiento crónico con el bloqueante de receptores dopaminérgicos clorpromazina, y el depletor de dopamina reserpina, causaba una hipersensibilidad a la estereotipia inducida por apomorfina (Tarsy y Baldessarini 1973). Ese mismo año se describió

que la administración repetida de haloperidol ocasionaba el progresivo desarrollo de tolerancia a la catalepsia inducida por él mismo (Asper et al. 1973). Desde entonces numerosos estudios han valorado los cambios comportamentales inducidos por la administración repetida de neurolépticos.

Una observación confirmada repetidamente ha sido que el tratamiento continuado con neurolépticos típicos produce hipersensibilidad a la estereotipia inducida por apomorfina. Esta respuesta se ha observado tanto con neurolépticos que bloquean de modo preferente los receptores D_2 (Jenner et al. 1982; Wolffgramm et al. 1990; Carvey et al. 1990; Dall'Olio et al. 1990; Chipkin et al. 1987; Fleminger et al. 1983; Gulati et al. 1988; Vonvoigtlander et al. 1975), como con bloqueantes selectivos de los receptores D_1 (Dall'Olio et al. 1990), y con agentes que bloquean ambos tipos de receptores (Murugaia et al. 1982; Fleminger et al. 1983; Clow et al. 1979a; Clow et al. 1979b). Un dato muy interesante y confirmativo de la especificidad de efecto es que la hipersensibilidad a apomorfina inducida por butaclamol es estereoselectiva, observándose tras el tratamiento repetido con el isómero (+), que bloquea los receptores dopaminérgicos, pero no tras la administración del isómero (-), que no los bloquea (Gnegy et al. 1977). Igualmente interesante es que el bloqueante selectivo D_1 SCH23390, hipersensibiliza no sólo frente a la estereotipia inducida por un estimulante D_1, como SKF38393, sino también frente a la debida a un estimulante D_2, como LY171555 (Hess et al. 1986;

Barone et al. 1988).

Al igual que ocurría en el caso de los estudios de fijación de radioligandos, los efectos de los neurolépticos atípicos sobre la estereotipia causada por agonistas no son claros. Así, con sulpiride se ha encontrado hipersensibilidad a apomorfina en algunos trabajos (Jenner et al. 1982; Lau et al. 1984; Fleminger et al. 1983), pero no en otros (Dall'Olio et al. 1990); e igual ocurre con tioridazina y clozapina (Piazza et al. 1990; Carvey et al. 1990; Gnegy et al. 1977). También a semejanza de los estudios de fijación de radioligandos se ha demostrado que la reserpina y la 6-OHDA provocan hipersensibilidad a la estereotipia inducida por apomorfina (Chipkin et al. 1987; Stauton et al. 1982), siendo sinérgico el efecto de 6-OHDA y haloperidol (Stauton et al. 1982). Por otro lado, cuando el parámetro comportamental valorado es la motilidad inducida por agonistas dopaminérgicos directos (apomorfina) e indirectos (anfetamina), se ha demostrado que tanto los neurolépticos típicos con capacidad bloqueante D_2 (haloperidol) y D_1 (SCH23390), como el neuroléptico atípico tioridazina producen una hipersensibilidad al efecto de los agonistas (Piazza et al. 1990; Hess et al. 1986; Vonvoigtlander et al. 1975).

En definitiva, independientemente del parámetro de comportamiento valorado, existe unanimidad en la observación de que el tratamiento crónico con neurolépticos típicos produce un incremento en la sensibilidad a los efectos de los agonistas de los receptores

dopaminérgicos. Teniendo en cuenta estos hechos, sería de esperar que, paralelamente a los cambios anteriormente señalados, se desarrollara una tolerancia a los efectos de los bloqueantes dopaminérgicos. Ello ha sido confirmado experimentalmente al demostrarse la aparición de tolerancia tanto a la catalepsia inducida por haloperidol (Wolffgramm et al. 1990), trifluoperazina (Clow et al. 1979a; Clow et al. 1979b), flupentixol (Murugaia et al. 1982) y espiroperidol (Hess et al. 1986); como a la disminución de la motilidad espontánea inducida por haloperidol y trifluoperazina (Wolffgramm et al. 1990; Clow et al. 1979a). Paradójicamente, el SCH23390, que como vimos aumenta el número de receptores D_1 y provoca hipersensibilidad al efecto de agonistas, no produce tolerancia a su efecto inductor de catalepsia (Hess et al. 1986).

Junto a los estudios comportamentales, expuestos anteriormente, también se han tratado de analizar las posibles repercusiones funcionales de tipo bioquímico producidas por la administración repetida de bloqueantes dopaminérgicos. Este tipo de estudios se ha centrado en la valoración de cambios en el metabolismo de la dopamina cerebral endógena y en la actividad de la adenilciclasa.

En el apartado II.1 de la introducción comentamos que la capacidad de estimular o inhibir la adenilciclasa permitió diferenciar los receptores D_1 y D_2. Puesto que el tratamiento repetido con neurolépticos aumenta el número de estos receptores no debe

extrañar que se haya explorado la posibilidad de que este incremento de receptores se asociara a cambios funcionales en la actividad de la adenilciclasa. Muchos de los resultados obtenidos eran esperables. Así, el bloqueante selectivo D_1 SCH23390, que administrado de forma aguda bloquea la adenilciclasa (Iorio et al. 1983), cuando se inyecta crónicamente da lugar a una respuesta compesadora que se manifiesta por un aumento de la estimulación de la adenilciclasa en el estriado por el agonista D_1 SKF82526, así como por dopamina, GTP y forscolina (Hess et al. 1986; Memo et al. 1987); en cambio, ese mismo tratamiento no modifica la inhibición de la enzima causada por el estimulante D_2 bromocriptina (Memo et al. 1987). Por el contrario, el bloqueante selectivo D_2 sulpiride, administrado crónicamente, incrementa la inhibición de la adenilciclasa causada por bromocriptina (Memo et al. 1987), sin modificar la estimulación de esta enzima causada por dopamina (Jenner et al. 1982; Lau et al. 1984), GTP (Wolffgramm et al. 1990) o SKF82526 (Memo et al. 1987).

En concordancia con los datos anteriores se ha descrito que la administración crónica de trifluoperazina (un bloqueante D_1 y D_2) y reserpina aumenta la activación de la adenilciclasa inducida por dopamina (Rubinstein et al. 1990; Clow et al. 1979a; Clow et al. 1980). Sin embargo, existen algunos datos discordantes, ya que el tratamiento crónico con haloperidol, ha aumentado la activación de la adenilciclasa por dopamina en algún trabajo (Gnegy et al. 1977), pero no en otros (Jenner et al. 1982; Von Voigtlander et al. 1975).

Las repercusiones bioquímicas de la administración repetida de bloqueantes dopaminérgicos, también se han valorado atendiendo a los cambios en el metabolismo de la dopamina cerebral endógena. Un hecho perfectamente establecido es que el recambio de dopamina cerebral aumenta tras la administración aguda de bloqueantes dopaminérgicos. Ello se manifiesta por un aumento de las concentraciones de ácidos homovanílico (HVA) y dihidroxifenilacetico (DOPAC), tanto tras la administración de neurolépticos típicos, del tipo haloperidol, clorpromazina o flupentixol (Bartholini 1976; Westerink y Korf 1976; Sedvall et al. 1975), como con neurolépticos atípicos (clozapina,tioridazina y sulpiride) (Bartholini 1976; Tagliamonte et al. 1975; Jenner et al. 1980). Pues bien, la administración repetida de neurolépticos típicos ocasiona tolerancia al aumento del recambio de dopamina en el estriado. Esta tolerancia se manifiesta por una falta de aumento de los niveles de HVA y DOPAC tras el tratamiento crónico con neurolépticos típicos que bloquean fundamentalmente los receptores D_1 (Lappalainen et al. 1990a; Lappalainen et al. 1990b; Koulu et al. 1988), los receptores D_2 (Lappalainen et al. 1990; Matsumoto et al. 1983 Lappalainen et al. 1990c; Jiang et al. 1990; Scatton et al. 1977) o ambos tipos de receptores (Clow et al. 1979a; Clow et al. 1980). Igualmente, se ha observado el desarrollo de tolerancia al aumento del recambio de dopamina con neurolépticos atípicos como tioridazina (Clow et al. 1980; Jiang et al. 1990; Maidment y Marsden 1987) y sulpiride (Scatton et al. 1977); sin embargo, en el

caso de la clozapina existen datos discordantes (Lappalainen et al. 1990c; Maidment y Marsden 1987).

Un hecho interesante, que ponen de manifiesto algunos trabajos, es que la tolerancia a los efectos de los bloqueantes dopaminérgicos no se produce en algunas áreas cerebrales. Así, la capacidad del haloperidol para aumentar el recambio de dopamina en la corteza prefrontal y en la eminencia media, no se altera con la administración crónica (Tutsumi et al. 1982; Matsumoto et al. 1983). Estos datos concuerdan con la incapacidad de SCH23390 y sulpiride, tras su administración repetida, para alterar la actividad de la adenilciclasa en corteza frontal e hipocampo (Memo et al. 1987).

Los cambios en el efecto de los bloqueantes dopaminérgicos tras tratamiento crónico también se han analizado mediante técnicas electrofisiológicas. Estas técnicas han demostrado que la administración aguda de neurolépticos aumenta el número de neuronas dopaminérgicas que descargan de forma espontánea y antagoniza el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre dichas neuronas (Vogelsang y Piercey 1985; Goldstein y Litwin 1988; Gallager et al. 1978). Por el contrario, la administración repetida de productos del tipo de haloperidol o SCH23390 provoca la aparición de tolerancia a su capacidad de incrementar el número de neuronas que descargan espontáneamente, lo que se manifiesta por la falta de aumento (Goldstein y Litwin 1988) o incluso una disminución del

número de neuronas que descargan de forma espontánea (Skarsfeldt 1988; Goldstein y Litwin 1988). Igualmente, el tratamiento crónico con estos productos ocasiona una hipersensibilidad a la disminución del número de descargas inducido por dopamina y apomorfina en la porción compacta de la sustancia negra (Vogelsang y Piercey 1985; Gallager et al. 1983), y al aumento del número de descargas inducido por estos mismos agonistas en el hipocampo (Bijak y Smialowski 1989). Curiosamente, la administración repetida de haloperidol no altera los efectos del estimulante D_1 LY171555, ni en hipocampo (Bijak y Smialowski 1989), ni en neuronas del caudado-putamen (Jiang et al. 1990).

En definitiva, como hemos comentado a lo largo de las páginas anteriores, diversos abordajes experimentales muestran que la administración repetida de antagonistas dopaminérgicos ocasiona un aumento compensatorio del número de receptores en el SNC que se acompaña del desarrollo de tolerancia a los efectos agudos de los neurolépticos y de hipersensibilidad a los efectos de los agonistas dopaminérgicos.

II.2.2. Efectos de la administración repetida de agonistas dopaminérgicos.

Los efectos de la administración repetida de agonistas dopaminérgicos también se han evaluado mediante estrategias

experimentales muy diversas que incluyen la valoración de datos bioquímicos, eletrofisiológicos y de comportamiento. Sin embargo, al comparar los resultados de estos estudios con los de la administración repetida de antagonistas, un hecho que llama poderosamente la atención es la frecuencia con que aparecen datos muy discordantes, lo que en muchas ocasiones dificulta obtener conclusiones generalizadas.

Números estudios han valorado los efectos del tratamiento crónico con agonistas dopaminérgicos sobre la densidad de receptores para dopamina en el SNC (particularmente en el estriado) de animales normales y con diversas lesiones de las vías dopaminérgicas. En animales normales los resultados son relativamente variables aunque predominan claramente los que muestran un descenso de la densidad de estos receptores. Así, tanto la administración repetida de bromocriptina (Iversen y Quick 1977; Quick e Iversen 1978; Traub et al. 1985), como la de L-DOPA (Gropetti 1990), anfetamina (Daiguji y Heltzer 1982; Robertson 1982; Nielsen et al. 1980) y metanfetamina (Kaneno y Shimazono 1981), causa una disminución del número de puntos de fijación para el [^{3}H]espiperone en diversas áreas del SNC de ratas normales; además, apomorfina y anfetamina también disminuyen la fijación de [^{3}H]apomorfina en estriado (Muller y Seeman 1979). Por el contrario, en algunos estudios, la administración repetida de piribedilo (Iversen y Quick 1977), amantadina (Carvey et al. 1990), apomorfina (Muller y Seeman 1979) y anfetamina (Muller y Seeman 1979), no modifica la fijación de

[^{3}H]espiperone; e incluso se ha demostrado un aumento de la fijación de este ligando tras la administración crónica de L-DOPA a ratas normales (Pycock et al. 1982; Wilner et al. 1980).

En claro contraste con la variabilidad de resultados en animales normales, todos los estudios realizados en animales con un aumento de la densidad de receptores dopaminérgicos en estriado, causado por la administración repetida de haloperidol, 6-OHDA o metilfeniltetrahidropiridina (MPTP), han encontrado un menor aumento de dicha densidad al administrar crónicamente agonistas. De este modo, se ha demostrado que tanto L-DOPA (un agonista D_1 y D_2), como bromocriptina (un agonista D_2) y SKF38393 (un agonista D_1) revierten el aumento de receptores D_2 causado por la administración de 6-OHDA (Gropetti et al. 1990; Rovillard et al. 1988; Traub et al. 1985). Estos mismos agonistas disminuyen el incremento de la densidad de receptores D_2 causado por MPTP (Gagnon et al. 1990; Falardeau 1988); además, L-DOPA y bromocriptina, pero no SKF38393, también disminuyen el aumento de densidad de receptores D_1 causado por MPTP (Gagnon et al. 1990). Por otro lado, se ha descrito que la administración repetida de amantadina, L-DOPA y bromocriptina impide el aumento de receptores D_2 característico del tratamiento crónico con haloperidol (Carvey et al. 1990; List y Seeman 1979; Allen et al. 1980). Por tanto, la mayor parte de los estudios muestran que la administración repetida de agonistas dopaminérgicos causa una disminución de la densidad de receptores dopaminérgicos en el SNC, lo que parece razonable si consideramos que, como fue

comentado en el apartado anterior, los antagonistas dopaminérgicos causan el efecto opuesto.

Los datos electrofisiológicos son concordantes con los anteriores puesto que la inyección repetida de cocaína y SKF38393 provoca tolerancia a la inhibición de la actividad neuronal causada por apomorfina, SKF38393 y LY171555 en neuronas postsinápticas (White et al. 1990; Henry et al. 1989). Igualmente, la cocaína, administrada de forma repetida, causa tolerancia a los efectos inhibitorios de apomorfina y dopamina en neuronas dopaminérgicas presinápticas (Henry et al. 1989) y un aumento del número de neuronas espontáneamente activas en el área tegmental ventral (A10) (Henry et al. 1989). Es decir efectos contrarios a los que causan la administración repetida de neurolépticos.

Por otro lado, se ha descrito, utilizando tests de comportamiento, que la administración repetida de apomorfina y L-DOPA provoca una hipersensibilidad a la catalepsia inducida por neurolépticos (Muller y Seeman 1979; Pycock et al. 1982; Scatton y Worms 1978); lo que era de esperar teniendo en cuenta que el tratamiento crónico con neurolépticos produce tolerancia a tal efecto.

Aunque los datos de alteración en la fijación de radioligandos, electrofisiológicos y de comportamiento descritos con anterioridad son relativamente homogéneos, no ocurre lo mismo con otros datos bioquímicos y comportamentales. Así, se ha demostrado que la

administración repetida de bromocriptina y piribedilo ocasiona tolerancia a la estimulación por dopamina de la adenilciclasa (Iversen y Quick 1977; Quick e Iversen 1978); mientras que la L-DOPA inhibe tal efecto (Wilner et al. 1980), lo aumenta (Gropetti et al. 1990), o incluso no lo modifica (Pycock et al. 1932) dependiendo del estudio. Datos igualmente discordantes se encuentran cuando se valora el efecto de los agonistas sobre el metabolismo de la dopamina cerebral; habiéndose descrito que tratamientos crónicos con agonistas causan tolerancia al descenso del recambio de dopamina característico de su administración aguda (Scatton y Worms 1978; Cubbeddu et al. 1983), una falta de efecto (Robin et al. 1985) e incluso una hipersensibilidad al mismo (Carvey et al. 1990).

Los estudios que valoran respuestas comportamentales distintas de las comentadas anteriormente también muestran resultados muy variables. De este modo, se ha descrito que la administración repetida de L-DOPA y anfetamina aumenta la hipermotilidad causada por anfetamina (Pycock et al. 1982; Segal et al. 1980); igualmente, el SKF38393 hipersensibiliza al animal frente a la disminución de motilidad causada por dosis bajas de apomorfina (Braun y Chase 1988). Sin embargo, LY171555 provoca tolerancia a tal respuesta (Braun y Chase 1988), en tanto que la bromocriptina no la modifica (Traub et al. 1985). Igual variabilidad de resultados se obtiene cuando la respuesta valorada es el grado de estereotipia. Así, algunos estudios muestran que el tratamiento repetido con

anfetamina, metanfetamina, SKF38393 y L-DOPA incrementan la estereotipia causada por diversos agonistas dopaminérgicos (Pycock et al. 1982; Kaneno y Shimazono 1981; Segal et al. 1980). Sin embargo, ni amantadina ni bromocriptina modifican la estereotipia causada por apomorfina (Traub et al. 1985; Carvey et al. 1990), e incluso se ha encontrado tolerancia a la estereotipia provocada por apomorfina previo tratamiento repetido con LY171555 o apomorfina (Braun y Chase 1988; Scatton y Worms 1978). Estos datos podrían explicarse en gran parte si se tiene en cuenta que en la mayoría de los experimentos los estimulantes preferentes D_2 (LY171555, bromocriptina y apomorfina) se comportan de modo distinto a los estimulantes D_1 (SKF38393) o D_1 y D_2 (anfetamina, metanfetamina y L-DOPA). Sin embargo, la explicación no parece tan simple puesto que un mismo fármaco puede ejercer efectos opuestos dependiendo del estudio (Braun y Chase 1988; Scatton y Worms 1978) e incluso en el mismo estudio, dependiendo del tiempo transcurrido desde la ultima dosis administrada (Braun y Chase 1988).

Finalmente, es interesante comentar que cuando se valoran los efectos del tratamiento crónico con agonistas sobre la hipersensibilidad del sistema dopaminérgico causado por neurolépticos o 6-OHDA los resultados tampoco son homogéneos. La administración de anfetamina, amantadina, L-DOPA y apomorfina revierte la hipersensibilidad (aumento de la estereotipia causada por la apomorfina) provocada por los neurolépticos (Haracz y Tseng 1980; Scatton y Worms 1978; Christensen y Nielsen 1979) y reserpina

(Ezrin-Waters y Seeman 1978). Sin embargo, L-DOPA, bromocriptina y SKF38393 aumentan la hipersensibilidad (producción de giros contralaterales al administrar un agonista) causada por 6-OHDA (Engberg et al. 1989; Gropetti et al. 1990; Rovillard et al. 1988; Traub et al. 1985) y solo la apomorfina parece revertirla, aunque de un modo parcial (Robin et al. 1985).

En definitiva, es evidente que aunque existen datos concordantes, también se observa una gran variabilidad de resultados cuando se valoran los efectos de la administración repetida de agonistas dopaminergicos sobre el funcionamiento del sistema dopaminérgico central. Ello se ha tratado de explicar en base a observaciones que demostraban que la aparición de tolerancia o hipersensibilidad dependía tanto del grado en que se estimularan los distintos tipos de receptores dopaminergicos (Braun y Chase 1988), como de la mayor o menor afinidad del agonista por receptores pre o postsinápticos (Muller y Seeman 1979; Henry et al. 1989); igualmente, la aparición de tolerancia o hipersensibilidad parece depender de otros factores mas variables, como el tiempo transcurrido desde la última dosis del agonista hasta que se valora la respuesta (White et al. 1990; Greenshaw et al. 1989), o los intervalos entre las dosis del agonista (Engberg et al. 1989; Greenshaw et al. 1989). Sin embargo, en principio sería de esperar que todos estos factores también pudieran influir en el efecto de los antagonistas dopaminérgicos y, por tanto, parecería razonable encontrar la misma variabilidad en cuanto a sus efectos tras la administración crónica. Como hemos

comentado en el apartado anterior esto último no ocurre, lo que hace dudar sobre la importancia real de los factores anteriormente enumerados en la variabilidad de los efectos de los agonistas.

II.2.3. Efectos de la administración repetida de agonistas y antagonistas dopaminergicos sobre la termorregulación.

Como hemos visto en los apartados II.2.1 y II.2.2 una gran cantidad de estudios han evaluado los efectos de estimulantes y bloqueantes de los receptores dopaminérgicos sobre parámetros bioquímicos y respuesta de comportamiento de tipo motor; sin embargo, muy pocos trabajos han evaluado las repercusiones de estos tratamientos sobre la termorregulación.

Sólo conocemos la existencia de dos trabajos en los que se analicen los efectos de la administración repetida a largo plazo de agonistas dopaminérgicos. En uno se demuestra que la administración durante siete semanas de apomorfina y d-anfetamina a ratas mantenidas a una temperatura ambiente de 4 ºC, da lugar al desarrollo de tolerancia al efecto hipotérmico de ambos fármacos (Chiel at al. 1974); además, las ratas tratadas crónicamente con anfetamina muestran tolerancia cruzada al efecto de apomorfina (Chiel et al. 1974). En el otro trabajo se demuestra que la administración durante dos semanas de anfetamina, a ratas mantenidas a temperatura ambiente, provoca tolerancia al efecto

hipotérmico de la anfetamina (Lewander 1971). Posteriormente a estos dos trabajos se ha demostrado que la administración de una sola dosis (en vez de un tratamiento a largo plazo) de apomorfina en el ratón ocasiona una tolerancia a su efecto hipotérmico que es evidente al día siguiente y se mantiene hasta diez días (Costentin et al. 1975).

Por otro lado, no tenemos constancia de la existencia de estudios que hayan evaluado el posible desarrollo de tolerancia a la hipotermia inducida por antagonistas dopaminérgicos. En cuanto a los trabajos que han valorado la posible hipersensibilidad a los efectos de los agonistas sobre la termorregulación tras la administración repetida de antagonistas, los resultados no son claros. En uno de ellos se describe la aparición de hipersensibilidad a la respuesta hipertérmica a anfetamina tras el tratamiento continuado con haloperidol y clorpromazina (Norman et al. 1987), lo que coincide con los datos de hipersensibilidad a la estereotipia y efectos sobre la locomoción de agonistas dopaminergicos descritos en el apartado II.2.1. Sin embargo, otro trabajo ha demostrado que el tratamiento crónico con haloperidol no aumenta la respuesta hipotérmica a apomorfina, a pesar de que produce un aumento de densidad de receptores D_2 y una hipersensibilidad a la estereotipia inducida por apomorfina (Feigenbaum y Yanai 1985).

En definitiva, nos encontramos con que los efectos de la

administración repetida de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la termorregulación han sido poco estudiados y además han dado lugar a resultados discordantes, por lo que es un campo abierto a nuevas investigaciones.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Como ha sido comentado en el apartado II.2 de la introducción, la administración repetida de agonistas y antagonistas dopaminérgicos ocasiona cambios en el numero de receptores de dopamina en distintas áreas del sistema nervioso central. Tales cambios en los receptores se asocian a modificaciones funcionales en ciertas respuestas bioquímicas (p. ej. en la velocidad del recambio de dopamina) y de comportamiento (p. ej. en respuestas motoras) inducidas por estos fármacos. Por otro lado, es bien conocido que los estimulantes y bloqueantes de receptores dopaminérgicos producen alteraciones en la termorregulación tras su administración aguda. Sin embargo, las posibles modificaciones en tal respuesta ocasionadas por la aplicación repetida de estos fármacos no han sido bien caracterizadas previamente.

En el trabajo experimental que describiremos a continuación hemos evaluado los efectos sobre la temperatura corporal de la rata de la administración aguda y repetida de tres estimulantes de receptores dopaminérgicos (apomorfina, bromocriptina y piribedilo) y de tres bloqueantes de dichos receptores (flupentixol, haloperidol y sulpiride), con los siguientes objetivos:

1.- Valorar la posible modificación de la respuesta aguda a los estimulantes de receptores dopaminérgicos tras su administración repetida.

2.- Evaluar las posibles diferencias en el efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración aguda y repetida de bloqueantes de los receptores dopaminérgicos.

3.- Tratar de explicar las diferencias entre los efectos de los distintos agonistas dopaminérgicos entre sí y antagonistas dopaminérgicos entre sí, basándose en la actuación diferencial sobre los receptores D_1 y D_2.

MATERIAL Y METODOS

I. ANIMALES DE EXPERIMENTACION Y CONDICIONES AMBIENTALES

Se utilizaron ratas hembras de la cepa Wistar con pesos comprendidos entre 200 y 275 g. Los animales, en grupos de cuatro, eran situados en cajas de polipropileno, de 50 x 23 x 14 cm, con rejilla metálica superior; teniendo libre acceso al agua y a la comida antes y durante los experimentos. La comida ingerida era una dieta estándar de mantenimiento para rata (Panlab A04). Los animales eran sometidos a un ciclo alternativo luz/oscuridad de 12 h de duración.

La temperatura del estabulario en el que permanecían los animales hasta la realización de los experimentos y la del laboratorio en el que éstos se efectuaban fue mantenida en 22 ± 2°C. Estos valores se encuentran dentro de la zona de termoneutralidad de la rata (18.0 ± 1.9°C a 28.1 ± 1.0°C), que es la temperatura ambiente en la cual el animal desarrolla su actividad normal sin aumentar o descender su producción de calor (Poole y Stephenson 1977).

II. APARATOS Y MATERIAL DE LABORATORIO

El registro de la temperatura de los animales se realizó mediante un termómetro digital YSI (Yellow Spring Instruments) conectado a una sonda flexible de vinilo para determinación de temperatura interna en pequeños roedores modelo YSI 402.

La administración de los fármacos se realizó mediante jeringas de insulina Neolus de 40 U/ml.

III. DETERMINACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL

La temperatura del colon fue considerada como representativa de la temperatura corporal interna, y fue medida por una sonda termoeléctrica, conectada a un termómetro digital. Las mediciones se efectuaron mediante la introducción de la sonda (4 cm) a través del ano, manteniéndola en esa posición hasta que el valor registrado en el monitor se estabilizaba (15 a 20 segundos). Para obtener el valor basal, la temperatura interna de los animales era medida 15 minutos e inmediatamente antes de la inyección de cada fármaco. Posteriormente, se administraba el fármaco en estudio y se determinaba la temperatura a intervalos de 30 min durante 180 min.

Los animales permanecieron conscientes y con absoluta libertad de movimientos a lo largo de todo el experimento, ya que, ha sido demostrado que los anestésicos y la limitación de movimientos pueden alterar el mecanismo de la termorregulación y la respuesta a los fármacos (Feldberg 1965; Cox y Lee 1979c). Todos los experimentos comenzaron a la misma hora del día, 10 AM, para evitar alteraciones en los efectos de los fármacos debidas al ritmo circadiano de la temperatura de la rata (Fioretti et al. 1974).

IV. FARMACOS Y DOSIS

Los fármacos utilizados y sus proveedores fueron: A) Como estimulantes de los receptores dopaminérgicos: Mesilato de bromocriptina (Sandoz S.A.E.), piribedilo (Searle Ibérica S.A.) y clorhidrato de apomorfina (Farmacia del Hospital Clínico de Granada). B) Como bloqueantes de los receptores dopaminérgicos: Haloperidol (Syntex Latino, S.A.), clorhidrato de flupentixol (Abelló S.A.) y sulpiride (Delagrange S.A.).

Todos los fármacos se disolvieron en solución salina, excepto mesilato de bromocriptina y piribedilo que fueron disueltos en unas gotas de ácido acético glacial, añadiéndoles posteriormente solución salina. Todas las soluciones fueron preparadas inmediatamente antes de la realización de cada experimento, ajustándose su concentración final de tal forma que el volumen de liquido a inyectar a cada rata fuera inferior a 1 ml. La vía de administración utilizada en todos los casos fue la intraperitoneal (i.p.).

Las dosis de los farmacos utilizadas se encuentran dentro de los márgenes referidos en la bibliografía, siendo tanto para la administración aguda como para la repetida las siguientes:

- Apomorfina: 0.25, 0.5, 1, 3, 5 y 10 mg del producto por kg de peso del animal

- Bromocriptina: 1, 2.5, 5, 10 y 20 mg/kg.
- Piribedilo: 5, 10, 20, 40 y 60 mg/kg.
- Haloperidol: 2, 4, 8 y 16 mg/kg.
- Flupentixol: 2, 4, 8 y 16 mg/kg.
- Sulpiride: 40, 80 y 160 mg/kg.

En los experimentos de administración aguda un total de 10-12 animales recibieron cada una de las dosis de agonistas y antagonistas dopaminérgicos; registrándose a continuación la temperatura interna del modo descrito anteriormente.

En los experimentos de administración repetida también se emplearon un total de 10-12 animales por dosis. Cada uno de los grupos de animales recibió durante cuatro días consecutivos la dosis correspondiente del fármaco en estudio, registrándose su temperatura interna cada día según lo descrito en el apartado III.

Cuando se valoró el antagonismo por sulpiride y flupentixol del efecto de los diferentes agonistas, cada una de las dosis de los antagonistas (2,5 y 40 mg/kg de sulpiride y 0,25 y 1 mg/kg de flupentixol), se administró junto con cada una de las dosis del agonista en estudio. En todos los casos los antagonistas se administraron una hora antes que los agonistas. Estas dosis y tiempos de administración de sulpiride y flupentixol se basan en experimentos previos (Baeyens y Moreno 1982 y 1983).

V. ANALISIS DE LOS DATOS

Para el estudio estadístico de los datos realizamos en primer lugar el test de D'Agostino, con objeto de comprobar si la variable aleatoria seguía una distribución normal o no; dado que la variable se ajustó en todos los casos a una distribución normal, utilizamos tests de tipo paramétrico. Para la comparación de las medias realizamos un ANOVA seguido de un test de Bonferroni, con objeto de identificar aquellos valores que eran significativamente diferentes del control. La diferencia entre dos valores fue considerada significativa cuando su "P" era menor de 0.05.

Para analizar el efecto del tratamiento continuado sobre las curvas dosis-respuesta de cada uno de los fármacos estudiados, utilizamos la transformación de Scatchard, según el método descrito por Tallarida y Murray (1987). Para analizar el antagonismo por sulpiride y flupentixol de los efectos de cada uno de los agonistas dopaminérgicos, utilizamos la transformación de las dobles recíprocas, mediante el programa descrito por los autores antes señalados.

Los valores de temperatura utilizados en las curvas dosis-respuesta y en las transformaciones de Scatchard y doble recíproca, corresponden a los de los tiempos en los que cada uno de los tratamientos ejercía el efecto máximo.

En las representaciones gráficas de los datos, cada punto corresponde al valor medio de la temperatura de un mínimo de 10 ratas distintas. Las barras verticales que acompañan a cada punto representan el valor del error estándar de la media.

RESULTADOS

I. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE DIVERSOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA

I.1. EFECTOS DE BROMOCRIPTINA

I.1.1 Administración aguda

La inyección intraperitoneal de bromocriptina (1-20 mg/kg) produjo un descenso de temperatura en los animales que era estadísticamente significativo a partir de la dosis de 1 mg/kg. La hipotermia fue progresivamente mayor al aumentar las dosis, hasta alcanzar el efecto máximo con 20 mg/kg (-3,50 ± 0,36 °C) (Fig. 1).

El máximo descenso de temperatura se produjo a los 90-120 min de la administración para todas las dosis estudiadas. La hipotermia era de larga duración, ya que transcurridas 3 h desde la inyección era aún evidente en todos los casos (Fig. 2).

I.1.2. Administración repetida

La administración repetida de bromocriptina (1-20 mg/kg) durante cuatro días consecutivos dio lugar al desarrollo de un cierto grado de tolerancia a la respuesta hipotérmica. La menor respuesta hipotérmica a lo largo del tiempo fue ya evidente el segundo día de

tratamiento con todas las dosis estudiadas (Fig. 3), y continuó reduciéndose durante los días siguientes hasta obtenerse la mínima respuesta el cuarto día de tratamiento (Fig. 3).

Cuando se representaba la relación entre las diferentes dosis y la máxima respuesta obtenida con cada una de ellas en los diferentes días de tratamiento, se pudo observar cómo a medida que aumentaban los días de tratamiento iba produciéndose una progresiva disminución en la altura de la meseta de la curva dosis-respuesta (Fig. 4).

La transformación de Scatchard de los datos anteriores mostró un desplazamiento prácticamente paralelo hacia la izquierda de la recta de regresión (Fig. 5), lo que indicaría que se produce una disminución del efecto máximo sin que se modifique significativamente la afinidad de la bromocriptina por sus receptores.

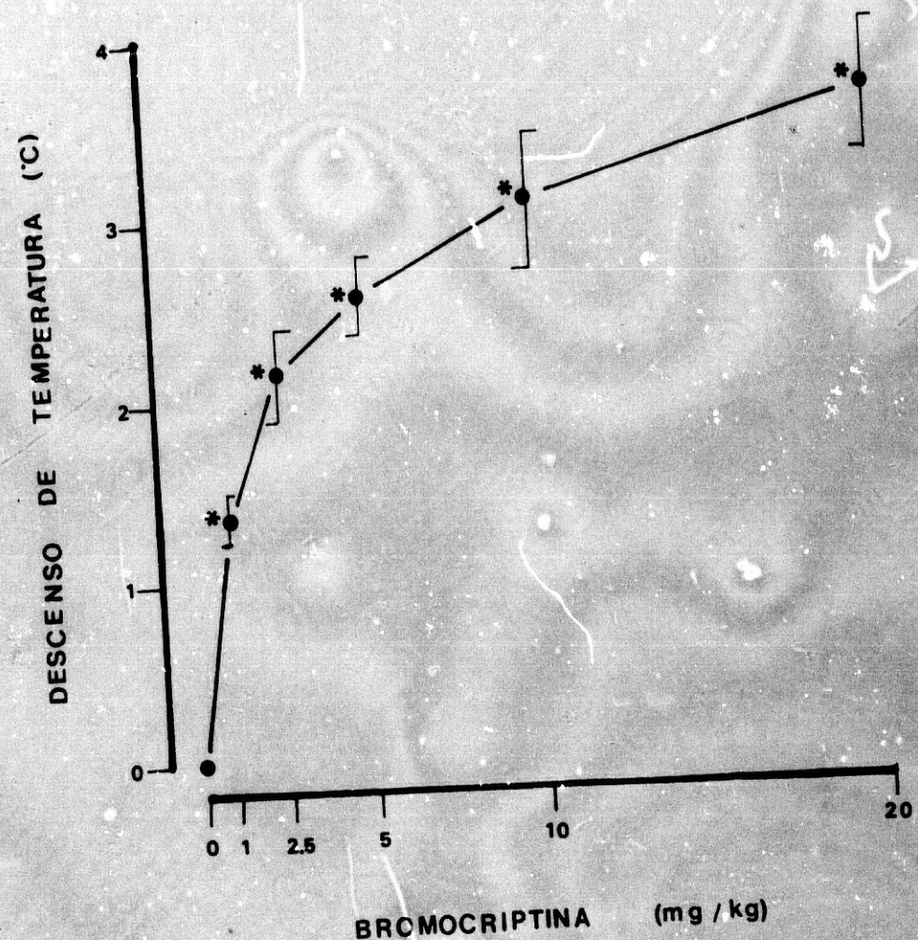

Fig. 1.- Curva dosis-respuesta del efecto en la temperatura corporal de la rata de la administración aguda de diversas dosis de bromocriptina. Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones. * = $P < 0.01$ comparado con los valores basales (test de Bonferroni).

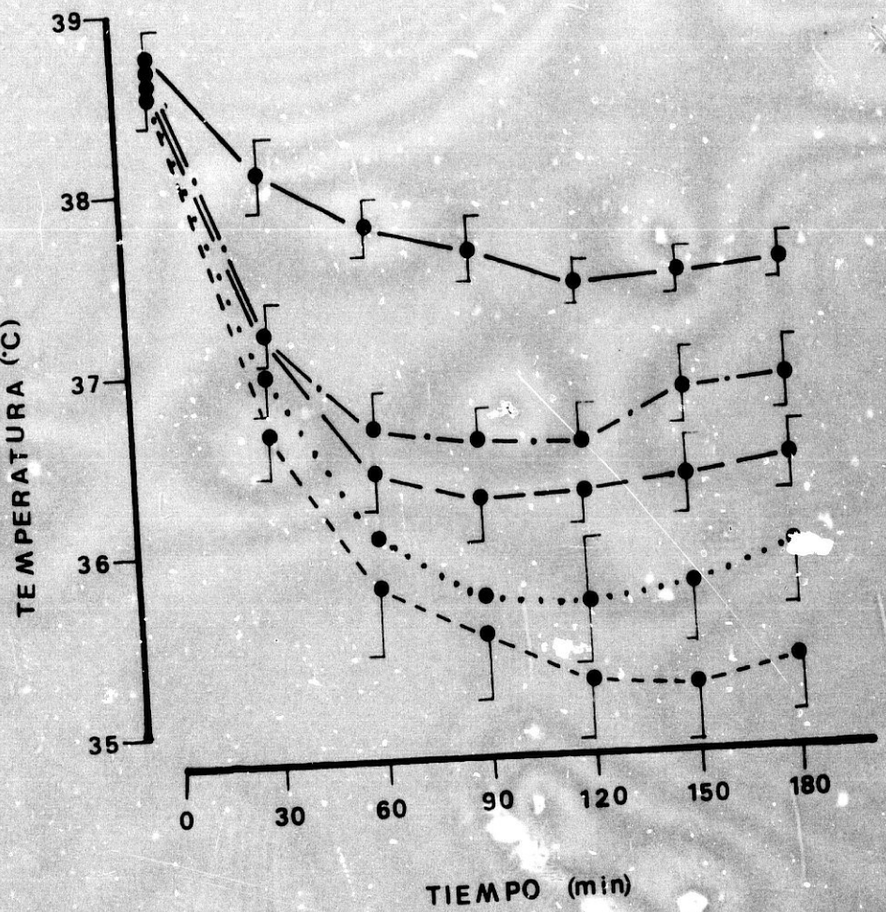

Fig. 2.- Modificación a lo largo del tiempo de la temperatura corporal de la rata tras la administración aguda de: Bromocriptina 1 mg/kg (●———●), 2,5 mg/kg (●— · —●), 5 mg/kg (●— — —●), 10 mg/kg (●·····●) y 20 mg/kg (●-----●). Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones.

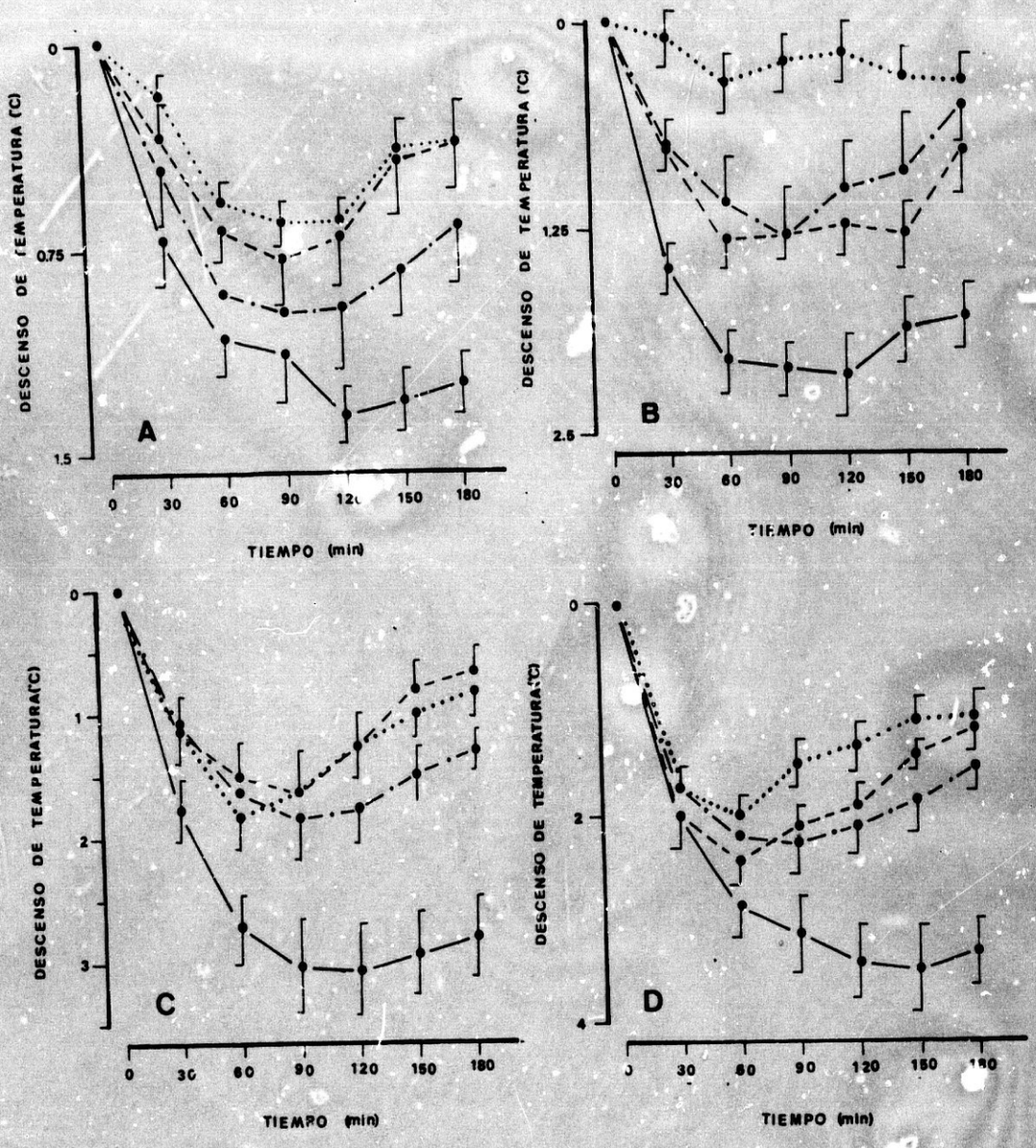

Fig. 3.- Modificación de la temperatura corporal de la rata tras la administración repetida de 1 mg/kg (A), 2.5 mg/kg (B), 10 mg/kg (C) y 20 mg/kg (D) de bromocriptina. Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (●—·—●), tercero (●- - - -●) y cuarto (●·····●). Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones.

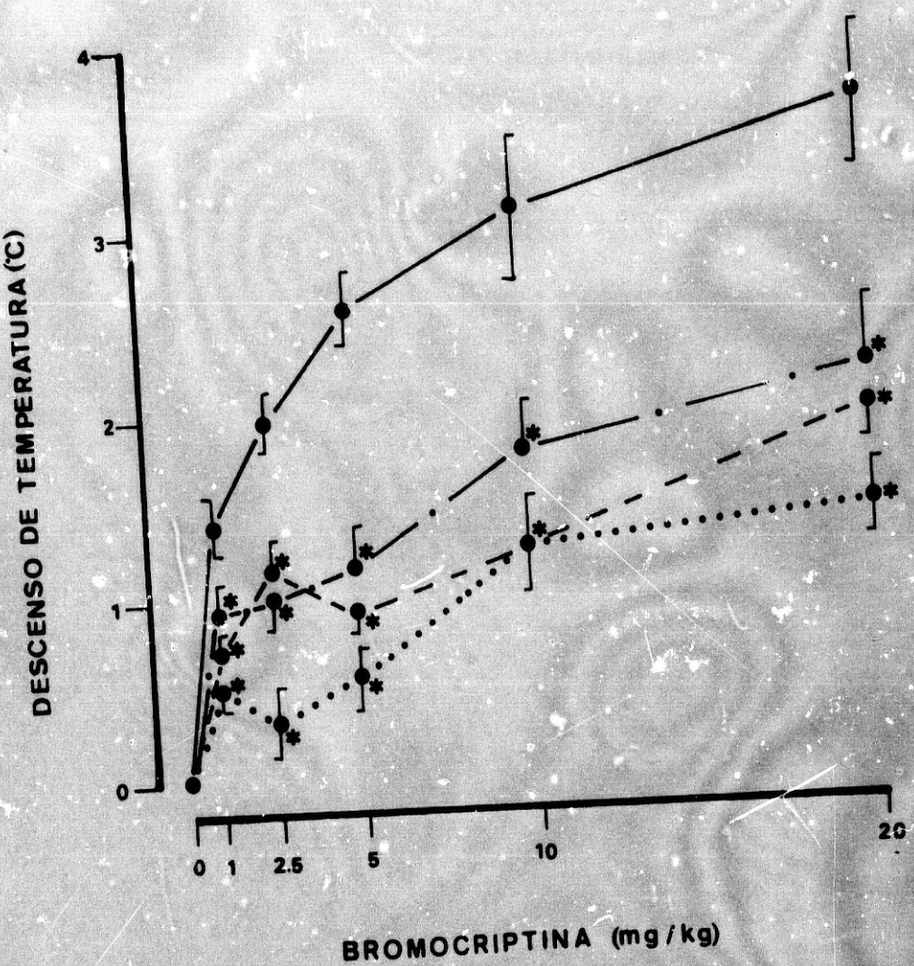

Fig. 4.- Curvas dosis-respuesta del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diversas dosis de bromocriptina. Dias de tratamiento: Primero (●———●), segundo (●— . —●), tercero (●- - - - ●) y cuarto (●.....●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 8 a 12 experimentos. * = P < 0,01 con respecto a los valores obtenidos el primer dia de tratamiento (test de Bonferroni).

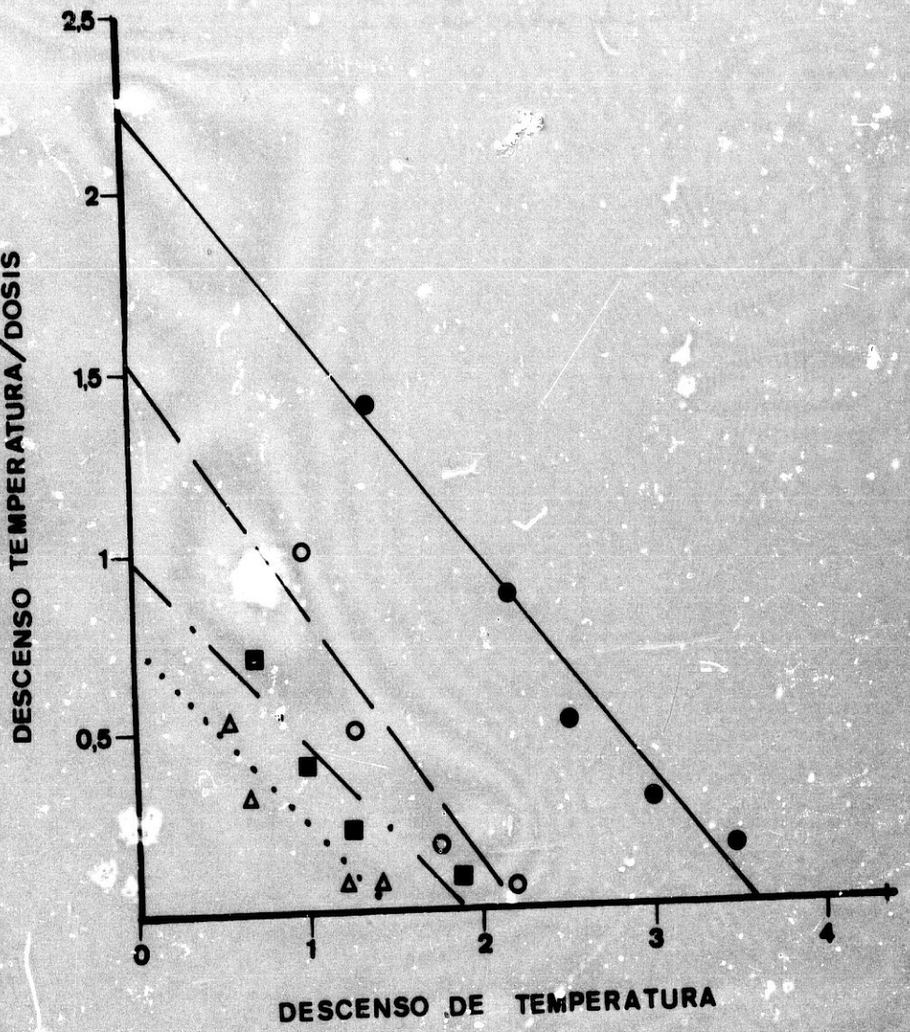

Fig. 5.- Trasformación de Scatchard del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diversas dosis de bromocriptina. Dias de tratamiento: Primero (●———●), segundo (O— — —O), tercero (■— . —■) y cuarto (Δ. . . . . Δ).

I.2. EFECTOS DE APOMORFINA

I.2.1. Administración aguda

La administración aguda de dosis de apomorfina comprendidas entre 0,25 y 10 mg/kg produjo un descenso de temperatura dosis-dependiente, que era estadísticamente significativo a partir de la dosis de 0,25 mg/kg, y alcanzaba el máximo (-1,92 ± 0,15 °C) con la dosis de 10 mg/kg (Fig. 6).

El máximo descenso de temperatura se produjo a los 30 min de la inyección con todas las dosis estudiadas (Fig. 7). La duración del efecto de apomorfina fue corta, pues transcurridos 120 min desde la inyección se había recuperado totalmente la temperatura basal en los grupos de animales tratados con dosis de 3 mg/kg o menores, y la temperatura interna era cercana a la basal en las ratas tratadas con el resto de las dosis (Fig. 7).

I.2.2. Administración repetida

La administración repetida durante cuatro días consecutivos de dosis de apomorfina comprendidas entre 0,5 y 10 mg/kg provocó un cierto grado de tolerancia al efecto hipotérmico. El segundo día de tratamiento ya se ponía de manifiesto, de forma significativa, la menor respuesta hipotérmica a lo largo del tiempo para todas las

dosis de apomorfina estudiadas, excepto las de 0,5 y 10 mg/kg (Fig. 8); la tolerancia al efecto hipotérmico continuó desarrollándose durante los días siguientes de tratamiento, Haciendose evidente para todas las dosis estudiadas y llegando a ser máxima el cuarto día de administración (Fig. 8).

Al analizar la relación entre las diferentes dosis de apomorfina administradas y la máxima respuesta hipotérmica obtenida con cada una de ellas en los diferentes días de tratamiento, pudo observarse cómo a medida que aumentaban los días de tratamiento se producía una disminución progresiva de la altura de la meseta de la curva dosis-respuesta (Fig. 9).

La transformación de Scatchard de los datos de las diferentes curvas dosis-respuesta mostró un desplazamiento hacia la izquierda de las rectas de regresión progresívamente mayor conforme aumentaba el número de días de tratamiento; igualmente, pudo observarse que la pendiente de las rectas de regresión a partir del segundo día de tratamiento era ligeramente menor que la del primer día (Fig. 10). Ello indicaría que se produce una reducción en el efecto máximo y también una pequeña disminución en la afinidad de la apomorfina por sus receptores.

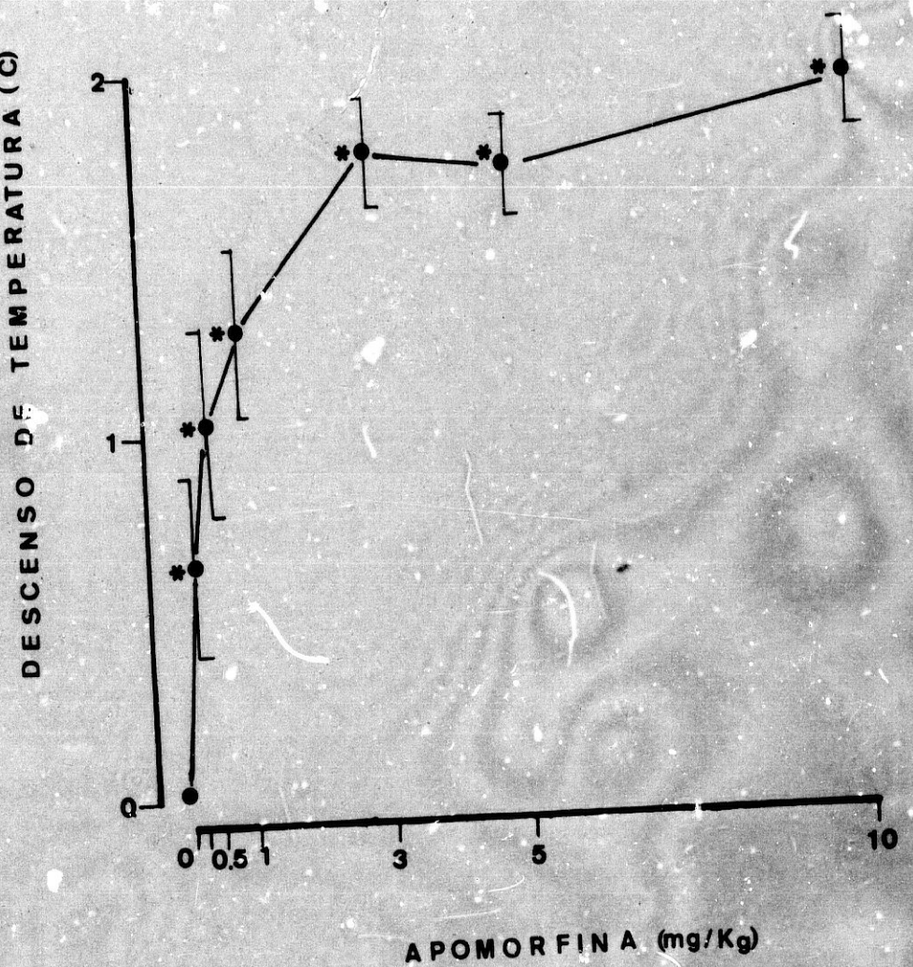

Fig. 6.- Curva dosis-respuesta del efecto en la temperatura corporal de la rata de la administración aguda de diversas dosis de apomorfina. Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones. * = $P < 0.01$ comparado con los valores basales (test de Bonferroni).

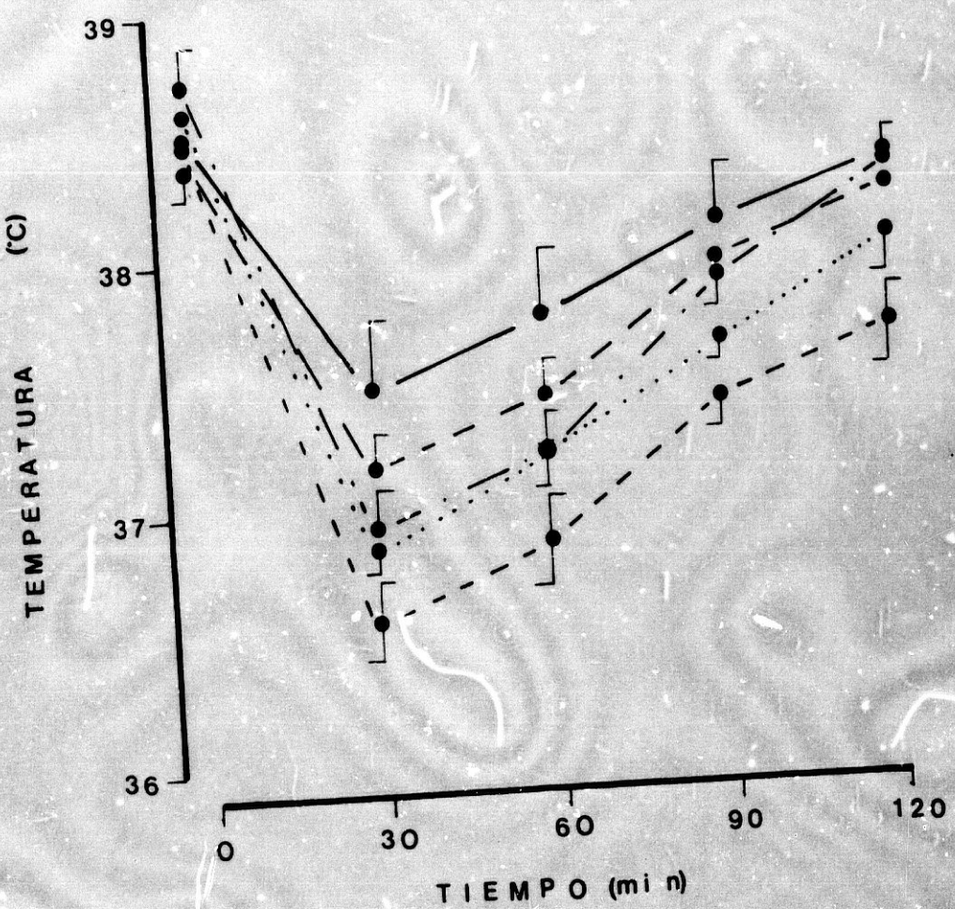

Fig. 7.- Modificación a lo largo del tiempo de la temperatura corporal de la rata tras la administración aguda de: Apomorfina 0.5 mg/kg (●———●), 1 mg/kg (●– – –●), 3 mg/kg (●— . —●), 5 mg/kg (●.....●) y 10 mg/kg (●- - - -●). Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones.

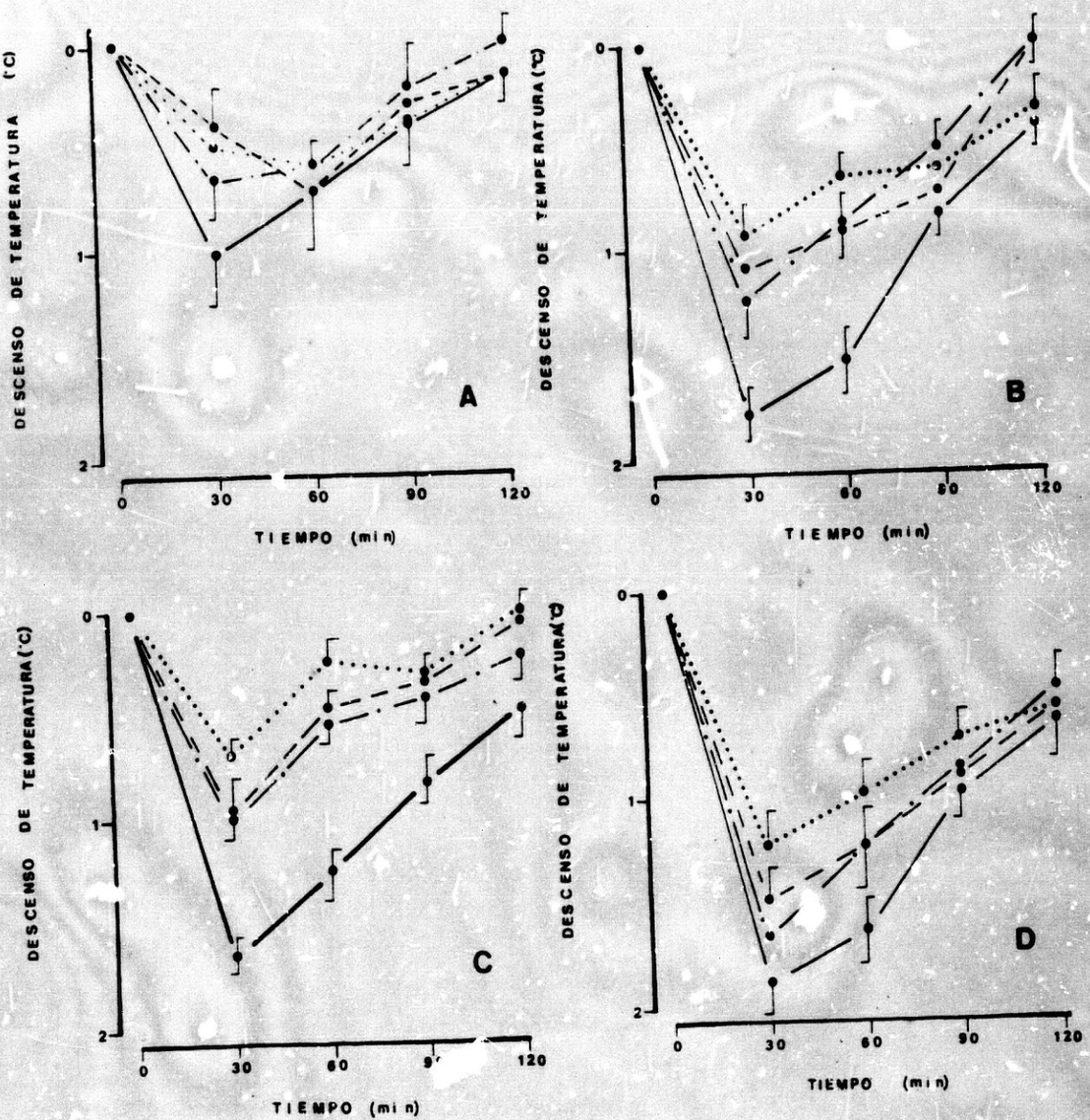

Fig. 8.- Modificación a lo largo del tiempo de la temperatura corporal de la rata tras la administración repetida de 0.5 mg/kg (A), 3 mg/kg (B), 5 mg/kg (C) y 10 mg/kg (D) de apomorfina. Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (●— · —●), tercero (●– – – –●), cuarto (●. . . . .●). Los puntos representan la media ± S.E.M. de 8-12 determinaciones.

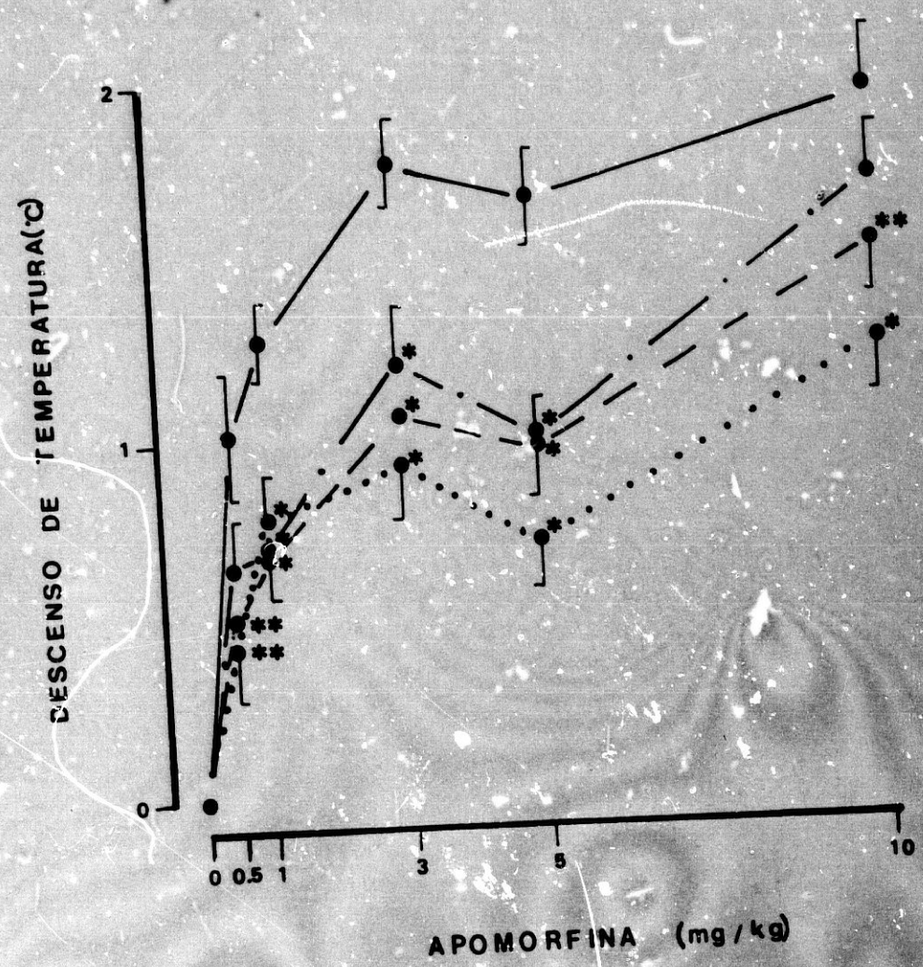

Fig. 9.- Curvas dosis-respuesta de los efectos sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diversas dosis de apomorfina. Dias de tratamiento: Primero (●———●), segundo (●— · —●), tercero (●- — —●), cuarto (●· · · · ·●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 12 experimentos. Diferencias significativas en comparación con el primer dia de tratamiento * = P < 0.01, ** = P < 0.05 (test de Bonferroni).

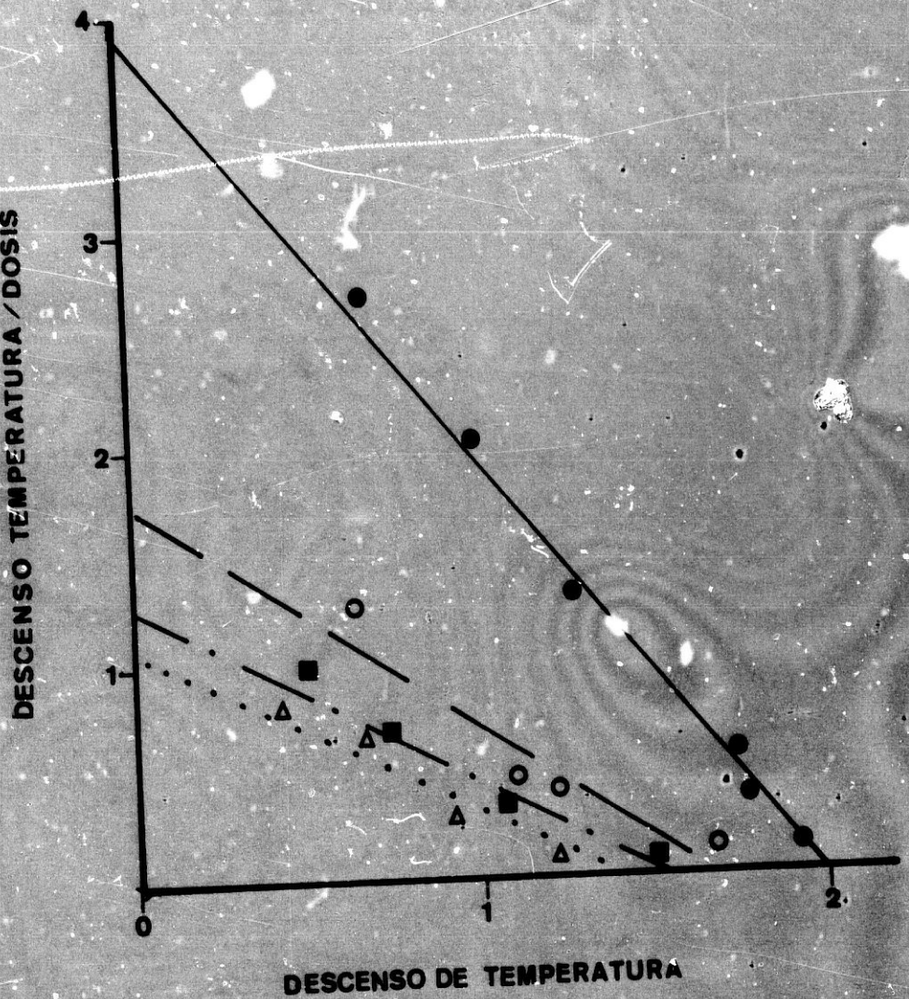

Fig. 10.- Trasformación de Scatchard del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diversas dosis de apomorfina. Dias de tratamiento: Primero (●——●), segundo (○—— ——○), tercero (■— . —■) y cuarto (Δ. . . . . Δ).

I.3. EFECTOS DE PIRIBEDILO

1.3.1. Administración aguda

La inyección intraperitoneal de piribedilo a dosis comprendidas entre 5 y 60 mg/kg produjo un descenso de temperatura dosis-dependiente; este efecto era estadísticamente significativo con todas las dosis y alcanzaba el máximo con la de 60 mg/kg (-4,76 ± 0,29 °C) (Fig. 11).

Cuando se valoraba la evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por cada una de las dosis de piribedilo pudo comprobarse que el máximo descenso de temperatura se produjo a los 30 min de la inyección de piribedilo 5 mg/kg, a los 60 min de la inyección de las dosis comprendidas entre 10 y 40 mg/kg y a los 90 min de la inyección de la dosis de 60 mg/kg (Fig. 12). La duración del efecto hipotérmico del piribedilo fue mayor de 180 min para todas las dosis estudiadas (Fig. 12).

I.3.2. Administración repetida

A diferencia de lo que ocurría con apomorfina y bromocriptina (ver apartados I.1.2 y I.2.2.) el desarrollo de tolerancia tras la administración repetida de piribedilo fue poco marcado. Así, los valores de temperatura obtenidos el segundo día de tratamiento no

eran significativamente diferentes de los obtenidos el primer día y únicamente el cuarto día de tratamiento repetido pudo observarse el desarrollo de un grado de tolerancia significativo estadísticamente con todas las dosis estudiadas excepto las de 5 y 60 mg/kg (Fig. 13).

Cuando se compararon las curvas dosis-respuesta obtenidas los diferentes días de tratamiento pudo comprobarse que la administración repetida de piribedilo provocó un pequeño desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta sin que se produjera una notable caída del efecto máximo (Fig. 14). Unicamente existieron diferencias significativas entre el primer y el tercer día de tratamiento para las dosis de 20 y 40 mg/kg, y entre el primer y el cuarto día de tratamiento para las dosis comprendidas entre 10 y 40 mg/kg (Fig. 14).

La transformación de Scatchard de los datos anteriores mostró un patrón de respuesta bastante complejo. El segundo día de tratamiento se produjo un ligero desplazamiento paralelo hacia la izquierda de la recta de regresión, mientras que en el tercer y cuarto día de tratamiento se observó una disminución de la pendiente de las rectas de regresión. Ello indicaría que se produce un descenso de la afinidad del piribedilo por sus receptores, sin que se modifique significativamente la máxima respuesta obtenible (Fig. 15).

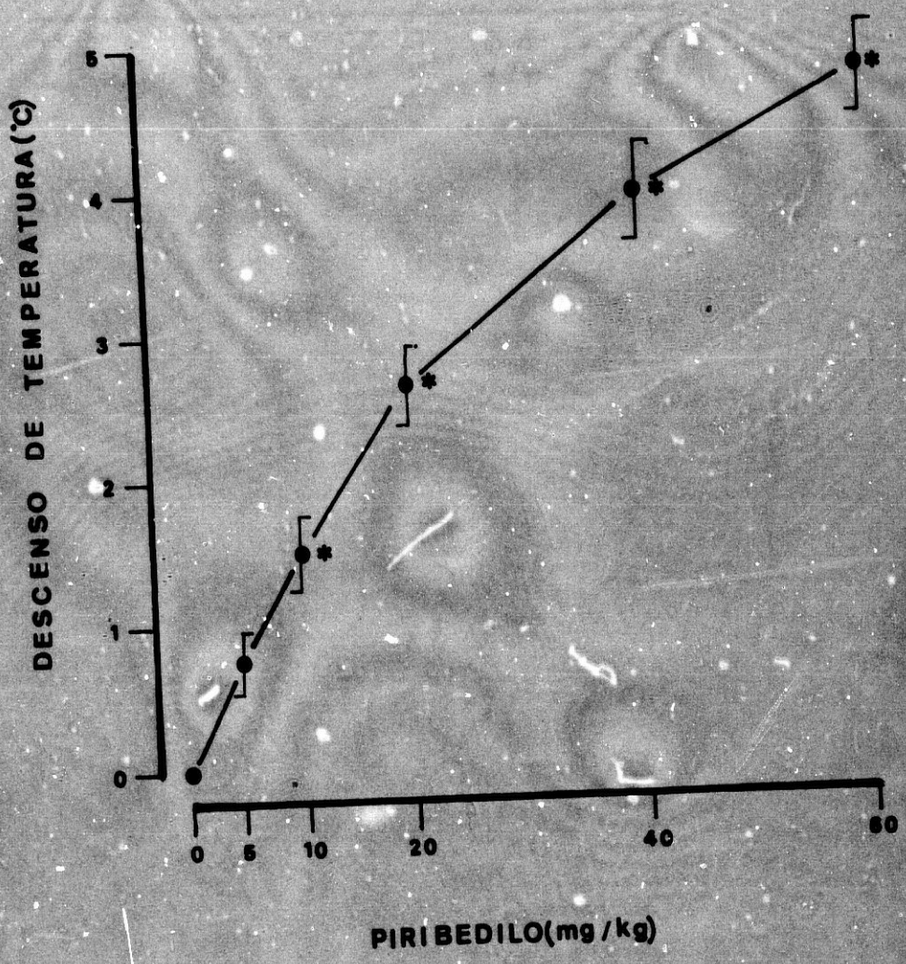

Fig. 11.- Curva dosis-respuesta del descenso de temperatura obtenido por la administración intraperitoneal de diversas dosis de piribedilo en la rata. n = 12, Diferencias significativas con respecto a los valores basales * = $P < 0.01$ (test de Bonferroni).

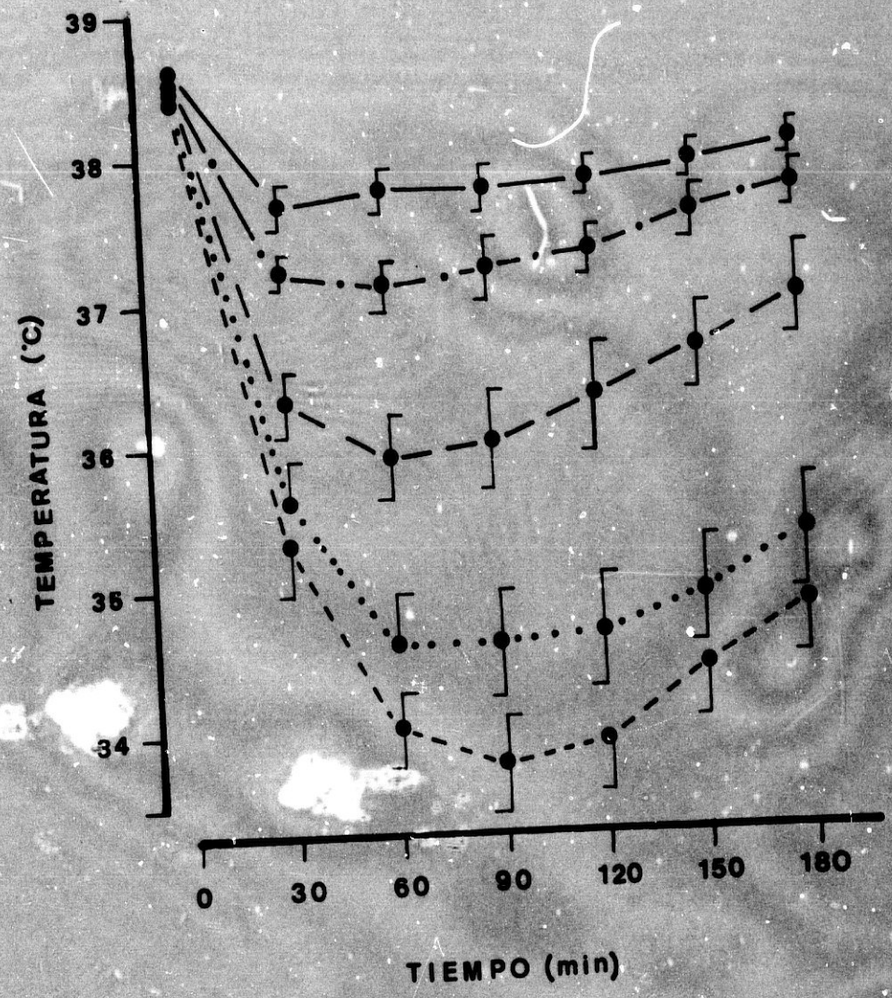

Fig. 12.- Evolución a lo largo del tiempo de la temperatura corporal de las ratas que recibieron por via intraperitoneal. Piribedilo 5 mg/kg (●————●), 10 mg/kg (●— . —●), 20 mg/kg (●— —●), 40 mg/kg (●. . . . .●), 60 mg/kg (●- - - - -●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 12 experimentos.

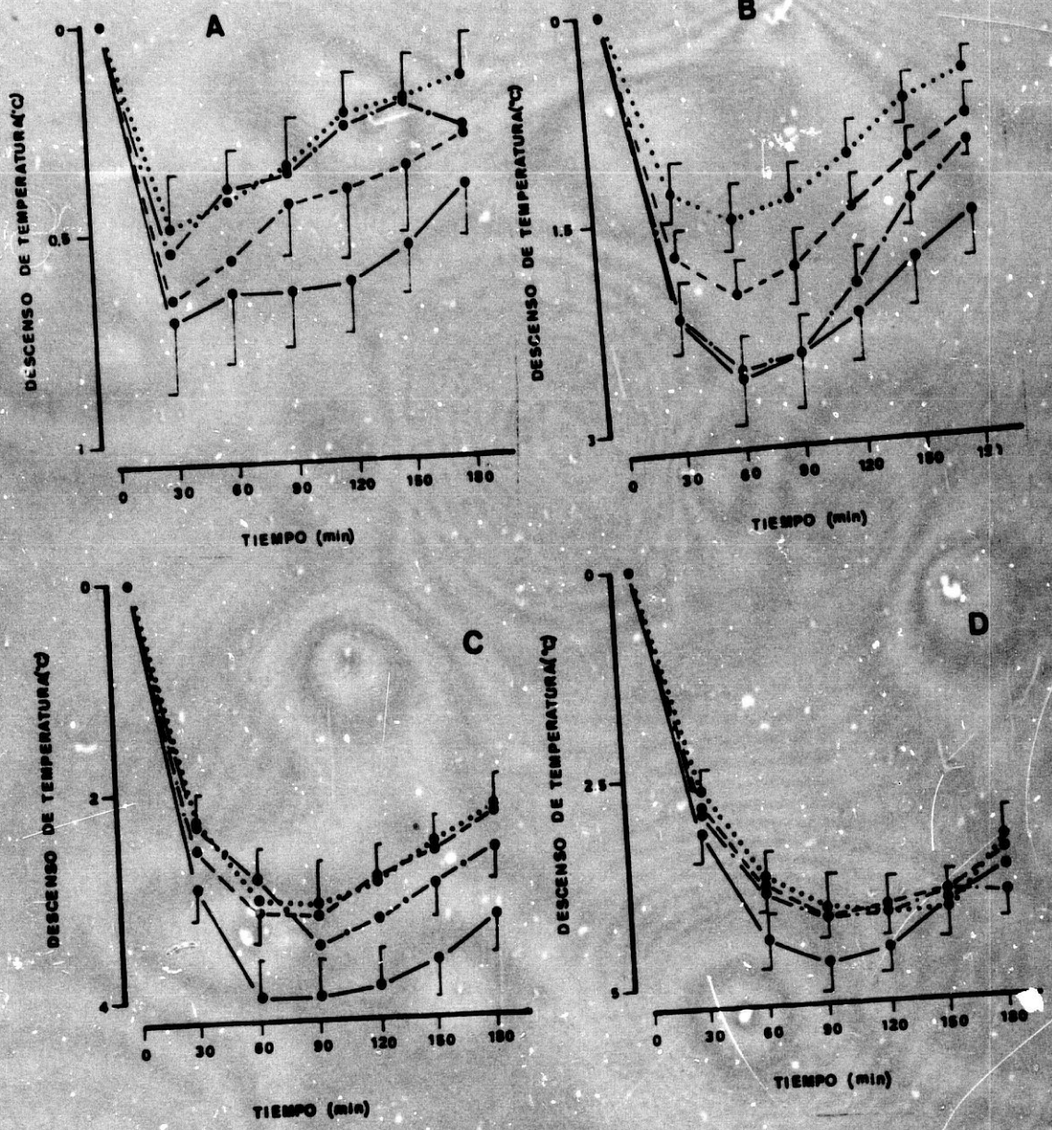

Fig. 13.- Evolución a lo largo del tiempo de la temperatura corporal de las ratas tratadas con piribedilo a dosis de 5 mg/kg (A), 20 mg/kg (B), 40 mg/kg (C) y 60 mg/kg (D). Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (●—·—·—●), tercero (●- - - - - -●), cuarto (●·····●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 12 experimentos.

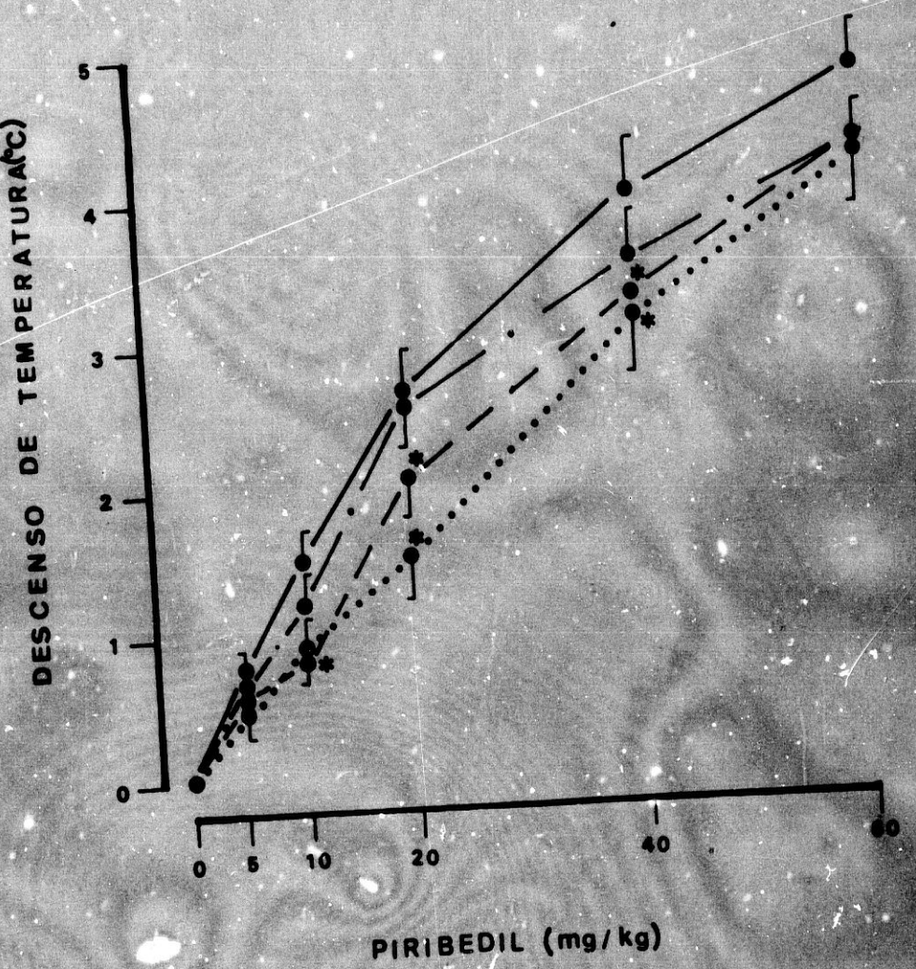

Fig. 14.- Curvas dosis-respuesta del descenso de temperatura causado por la administración de diversas dosis de piribedilo. Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (●— · —●), tercero (●- - - - -●), cuarto (●.....●). Cada punto representa la media ± S.E.M. de 12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos el primer dia de tratamiento * = P < 0.01, ** = P < 0.05 (test de Bonferroni).

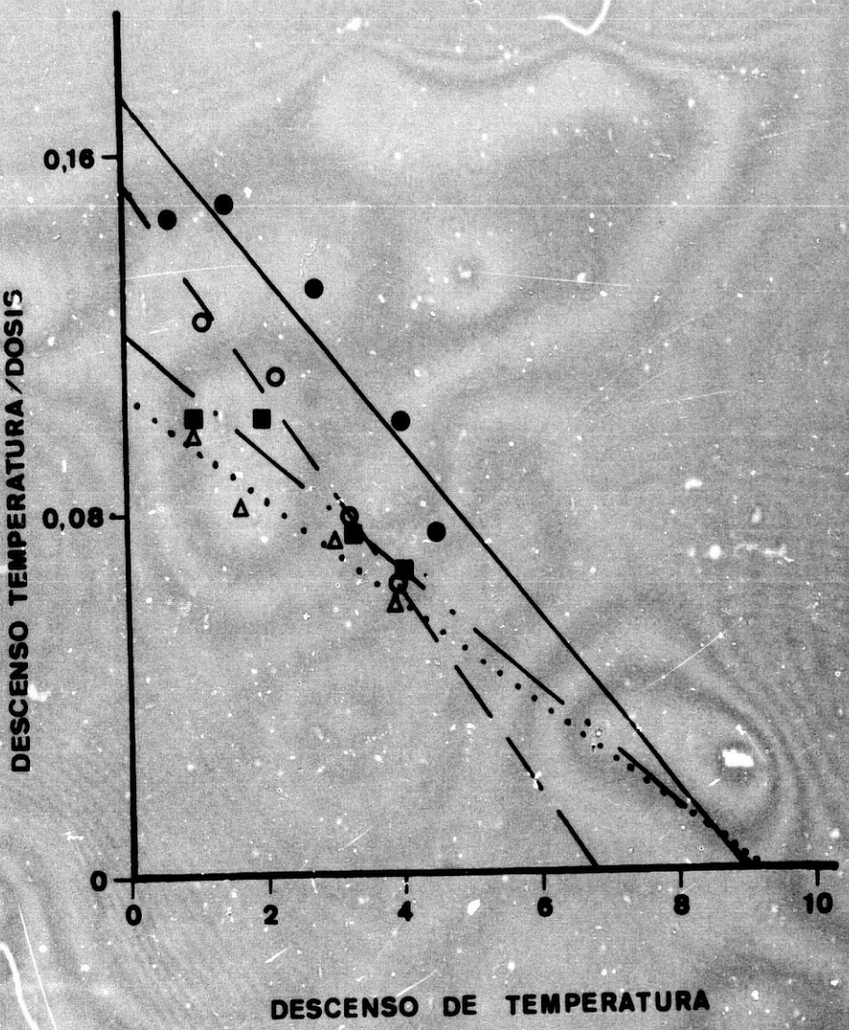

Fig. 15.- Trasformación de Scatchard del efecto sobre la temperatura corporal de la rata obtenido tras la administración repetida de diversas dosis de piribedilo. Dias de tratamiento: Primero (●———●), segundo (O— — —O), tercero (■— · —■), cuarto (Δ·····Δ).

II. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR AGONISTAS DOPAMINERGICOS EN LA RATA

II.1. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR BROMOCRIPTINA

La administración de sulpiride 5 y 40 mg/kg antagonizó de un modo dosis-dependiente el descenso de temperatura inducido por diferentes dosis de bromocriptina (Fig. 16). La transformación doble recíproca de los datos indicó que el antagonismo fue de tipo competitivo, pues conforme aumentaba la dosis de sulpiride aumentaban las pendientes de las rectas de regresión (bromocriptina sola = 1,03; bromocriptina + sulpiride 5 mg/kg = 1,65; bromocriptina + sulpiride 40 mg/kg = 3,80), sin modificarse la intersección en el eje de las y (Fig. 16).

Por otro lado, la administración de flupentixol 0,25 y 1 mg/kg también antagonizó de un modo dosis-dependiente el descenso de temperatura inducido por diferentes dosis de bromocriptina (Fig. 17). Al igual que ocurría con sulpiride, el antagonismo inducido por flupentixol fue aparentemente de tipo competitivo pues a medida que aumentaba la dosis del antagonista se producía un aumento en las pendientes de las rectas de regresión (bromocriptina sola = 1,03; bromocriptina + flupentixol 0,25 mg/kg = 1,59; bromocriptina + flupentixol 1 mg/kg = 2,24), sin que se modificaran los puntos de intersección en y (Fig. 17).

Cuando se comparó el antagonismo inducido por las dosis más altas de sulpiride y flupentixol pudo observarse que el efecto de bromocriptina fue más antagonizable por sulpiride que por flupentixol (Fig. 18).

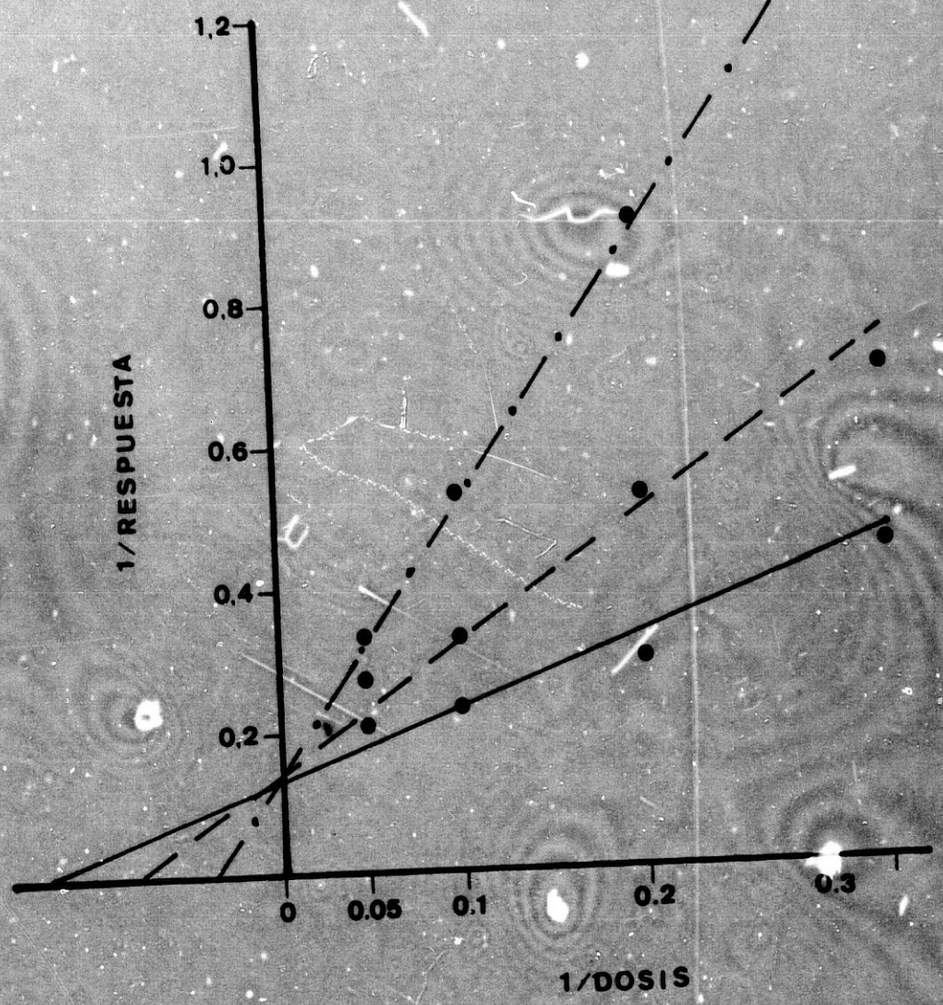

Fig. 16.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Bromocriptina (●————●), bromocriptina + sulpiride 5 mg/kg (●— — — —●), bromocriptina + sulpiride 40 mg/kg (●— . —●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

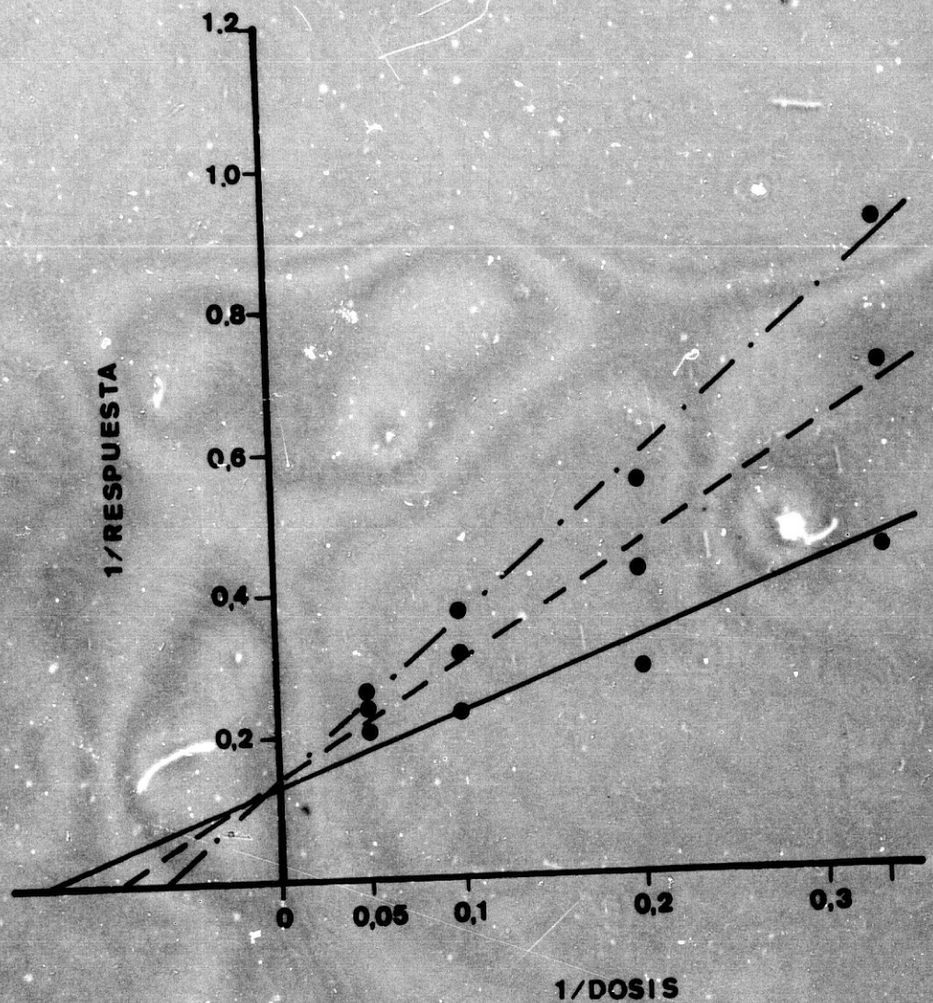

Fig. 17.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Bromocriptina (●————●), bromocriptina + flupentixol 0.25 mg/kg (●— — —●), bromocriptina + flupentixol 1 mg/kg (●—— . ——●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

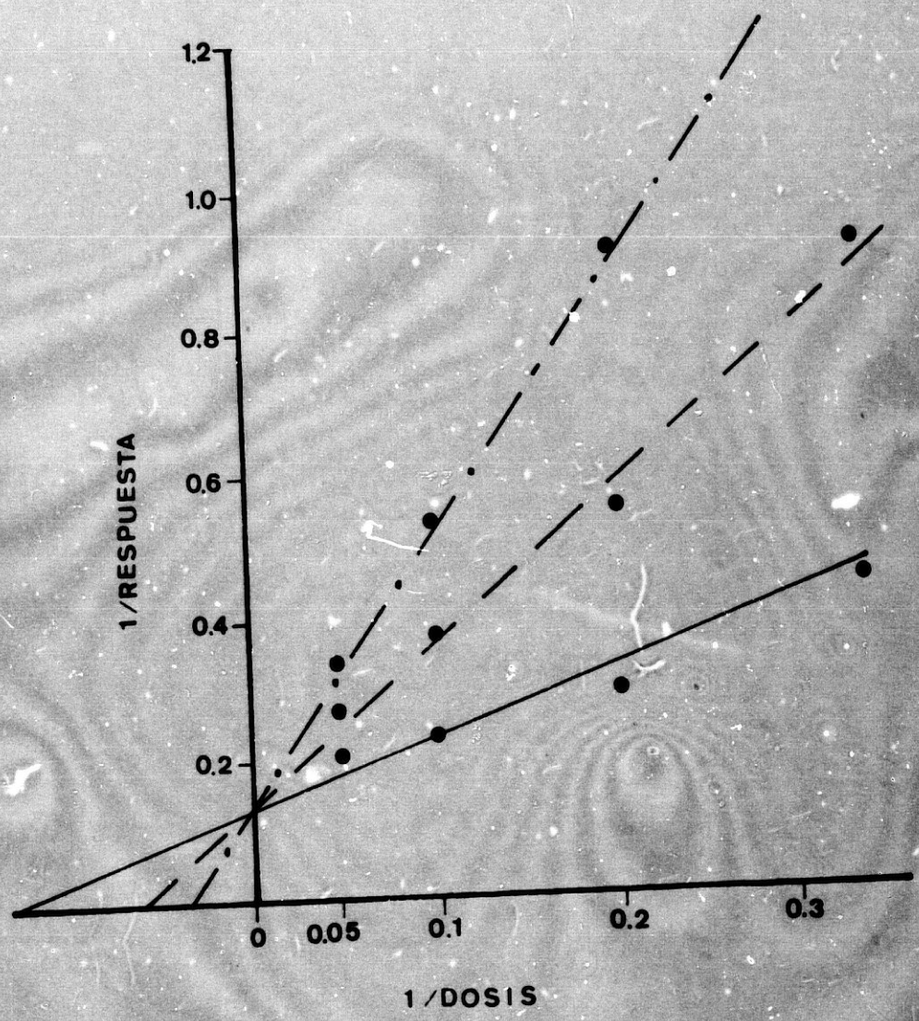

Fig. 18.- Comparación del antagonismo por sulpiride y flupentixol de la hipotermia inducida por bromocriptina. Bromocriptina (●————●), bromocriptina + flupentixol 1 mg/kg (●— — —●), bromocriptina + sulpiride 40 mg/kg (●— · —●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

II.2. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DE LA HIPOTERMIA INDUCIDA POR APOMORFINA

La administración intraperitoneal de sulpiride a las dosis de 5 y 40 mg/kg provocó un antagonismo dosis-dependiente de la hipotermia inducida por apomorfina (Fig. 19). El antagonismo fue aparentemente de tipo competitivo pues, como puede apreciarse mediante la transformación doble recíproca, conforme aumenta la dosis de sulpiride aumenta la pendiente de la recta de regresión (apomorfina sola = 0,079, apomorfina + sulpiride 5 mg/kg = 0,288, apomorfina + sulpiride 40 mg/kg = 0,646), sin que se modifique la intersección en y (Fig. 19).

Flupentixol (0,25 y 1 mg/kg) también antagonizó de un modo dosis-dependiente y aparentemente competitivo la hipotermia inducida por apomorfina (Fig. 20). Las pendientes de las rectas de regresión de la transformación doble recíproca aumentaron conforme la dosis de flupentixol aumentaba (apomorfina sola = 0,079, apomorfina + flupentixol 0,25 mg/kg = 0,191, apomorfina + flupentixol 1 mg/kg = 0,383) (Fig. 20).

Como puede observarse en la figura 21, la hipotermia inducida por apomorfina fue más antagonizable por sulpiride 40 mg/kg que por flupentixol 1 mg/kg, lo que coincide sustancialmente con los datos obtenidos con bromocriptina descritos en el apartado anterior.

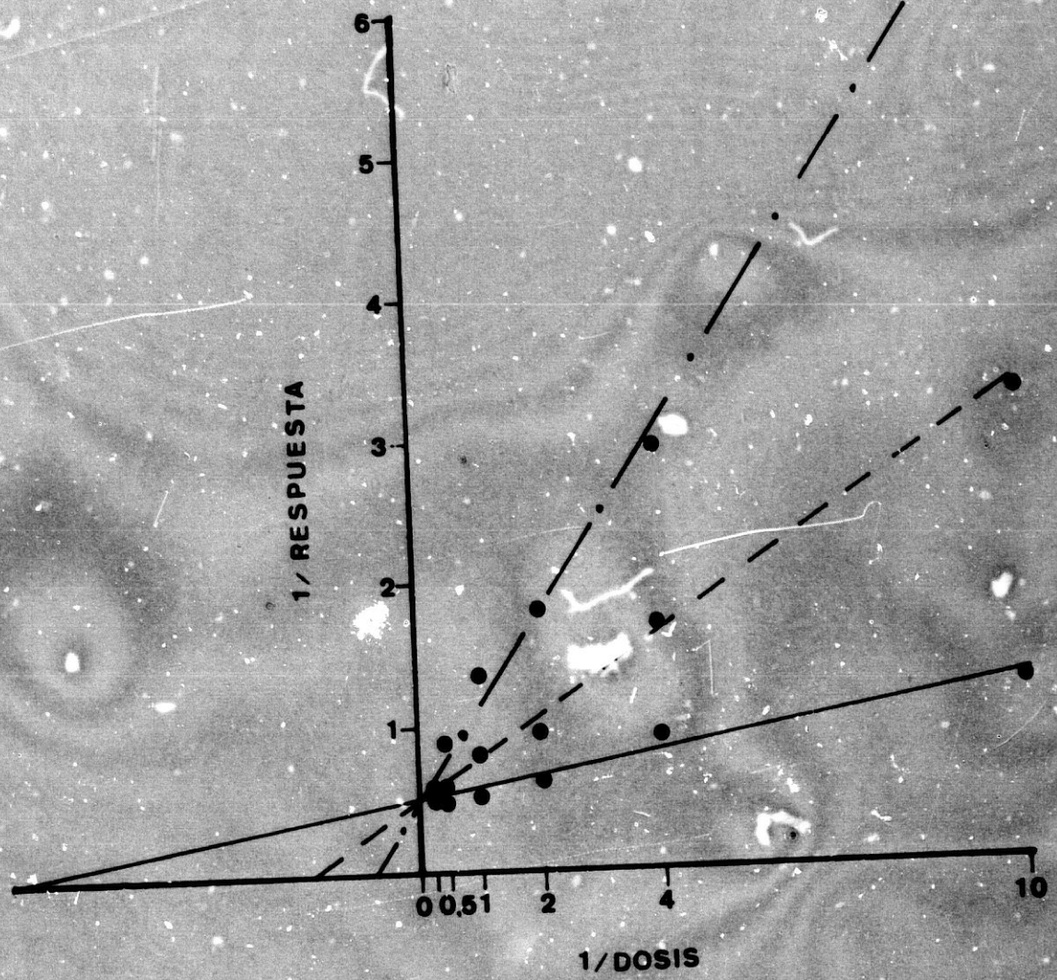

Fig. 19.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Apomorfina (●———●), apomorfina + sulpiride 5 mg/kg (●— — —●), apomorfina + sulpiride 40 mg/kg (●— . —●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 12 experimentos.

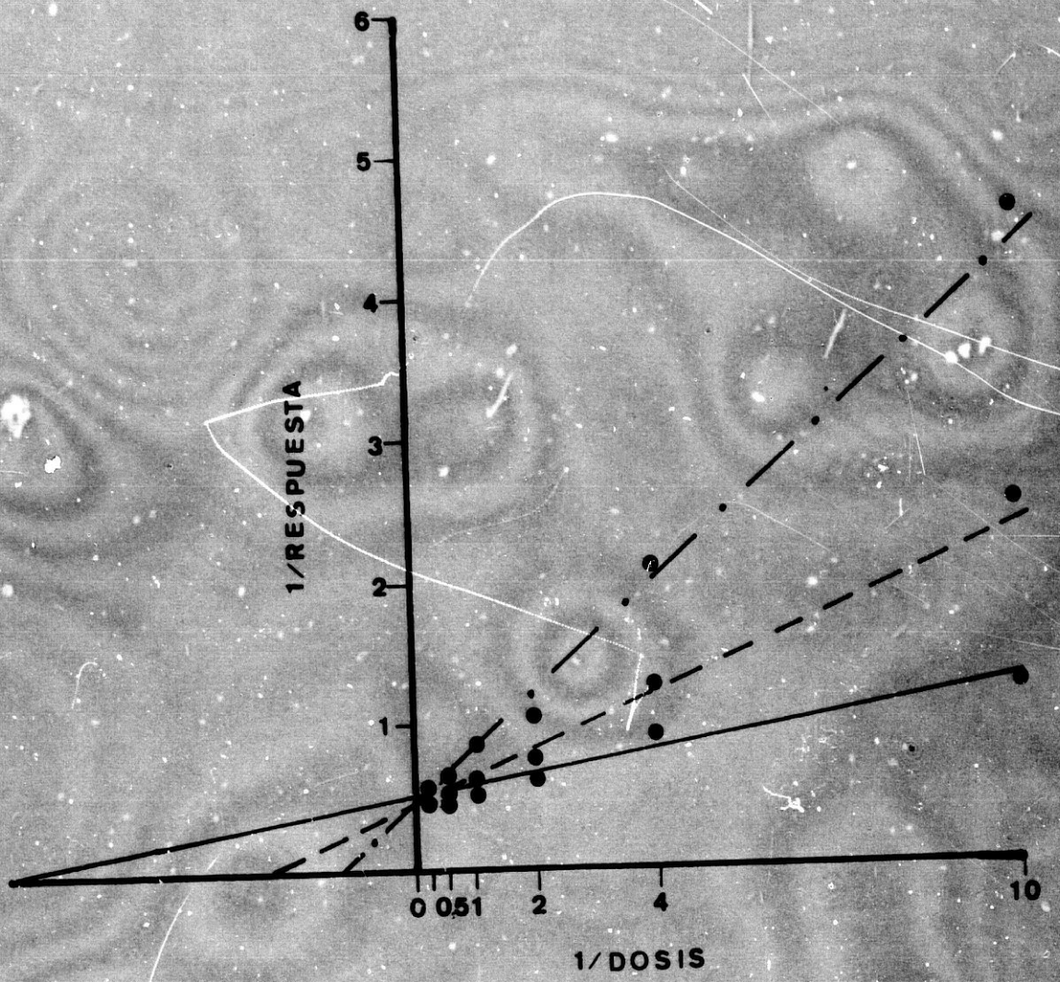

Fig. 20.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Apomorfina (●————●), apomorfina + flupentixol 0.25 mg/kg (●— — —●), apomorfina + flupentixol 1 mg/kg (●— · —●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

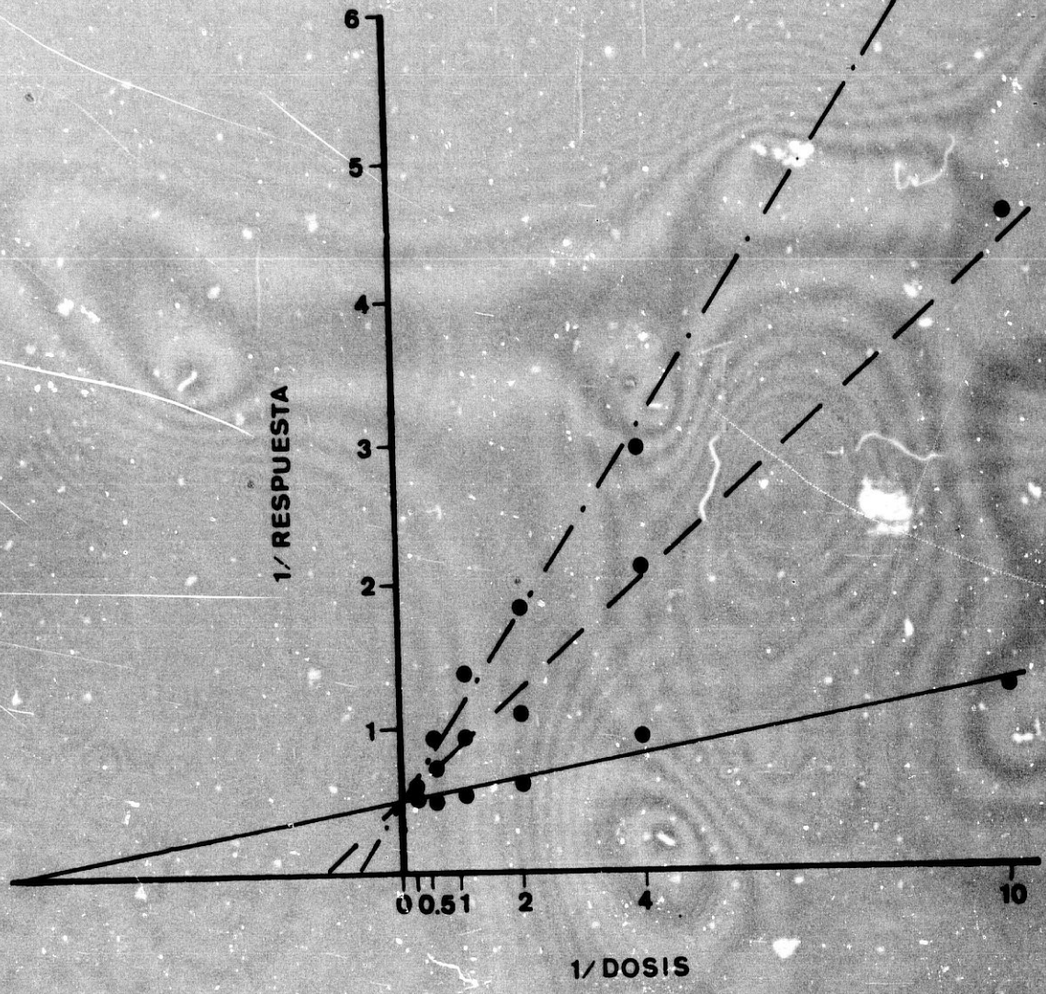

Fig. 21.- Comparación del antagonismo por sulpiride y flupentixol de la hipotermia inducida por apomorfina. Apomorfina (●————●), apomorfina + flupentixol 1 mg/kg (●- — —●), apomorfina + sulpiride 40 mg/kg (●— · —●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

II.3. ANTAGONISMO POR SULPIRIDE Y FLUPENTIXOL DEL DESCENSO DE TEMPERATURA INDUCIDO POR PIRIBEDILO

La administración de sulpiride a las dosis de 5 y 40 mg/kg produjo un antagonismo dosis-dependiente del descenso de temperatura inducido por piribedilo (Fig. 22). La transformación doble recíproca indicó que el antagonismo era de tipo competitivo pero no puro, ya que si bien conforme aumentaba la dosis de sulpiride aumentaba la pendiente de las rectas de regresión (piribedilo = 3,47, piribedilo + sulpiride 5 mg/kg = 8,01, piribedilo + sulpiride 40 mg/kg = 10,9), la intersección en y no se mantuvo constante sino que disminuyó ligeramente (Fig. 22).

Los resultados obtenidos con flupentixol son semejantes a los anteriores. Flupentixol 0.25 y 1 mg/kg provocó un antagonismo dosis-dependiente del descenso de temperatura inducido por piribedilo, pero como puede observarse en la gráfica doble recíproca el antagonismo no fue de tipo competitivo puro. Al aumentar las dosis de flupentixol aumentaron las pendientes de las rectas de regresión (piribedilo = 3,47, piribedilo + flupentixol 0.25 = 12,38, piribedilo + flupentixol 1 mg/kg = 20,51), pero el punto de intersección en y disminuyó progresívamente (Fig. 23).

Al comparar el antagonismo producido por sulpiride y flupentixol del descenso de temperatura inducido por piribedilo nos encontramos que el efecto de piribedilo es más antagonizable por flupentixol

que por sulpiride (Fig. 24), lo que contrasta con los resultados obtenidos con apomorfina y bromocriptina, cuyos efectos fueron más antagonizables por sulpiride.

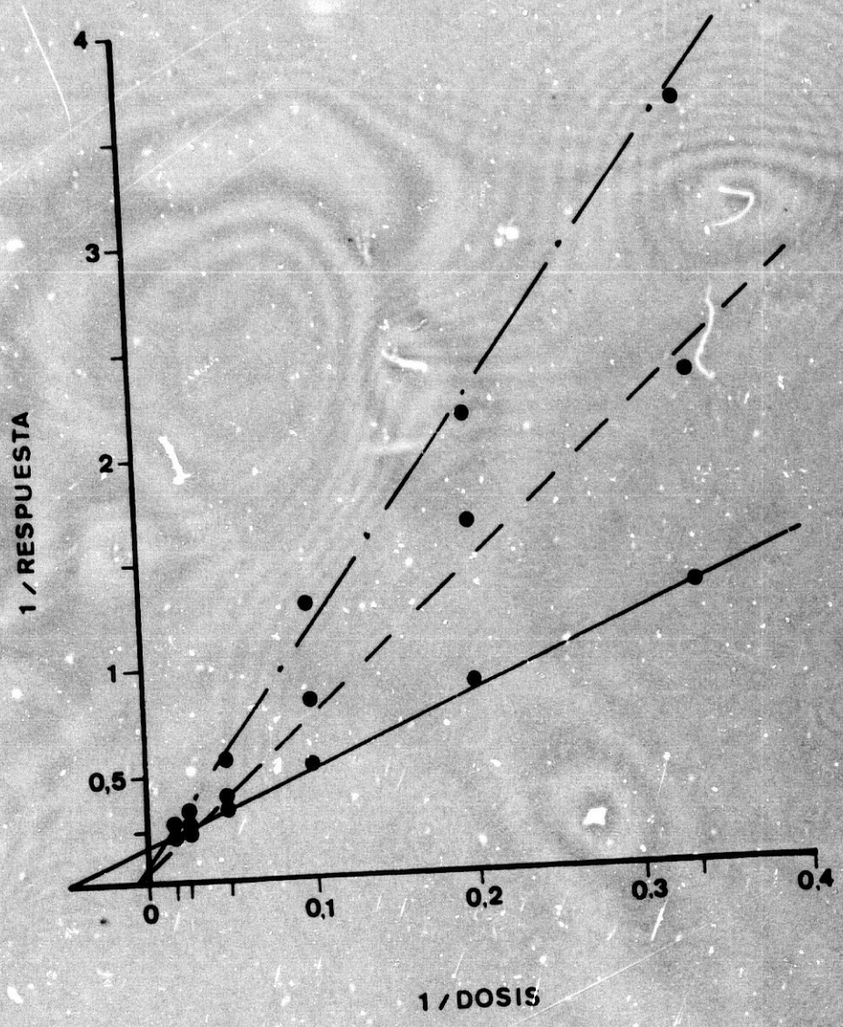

Fig. 22.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Piribedilo (●———●), piribedilo + sulpiride 5 mg/kg (●— — —●), piribedilo + sulpiride 40 mg/kg (●— . —●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

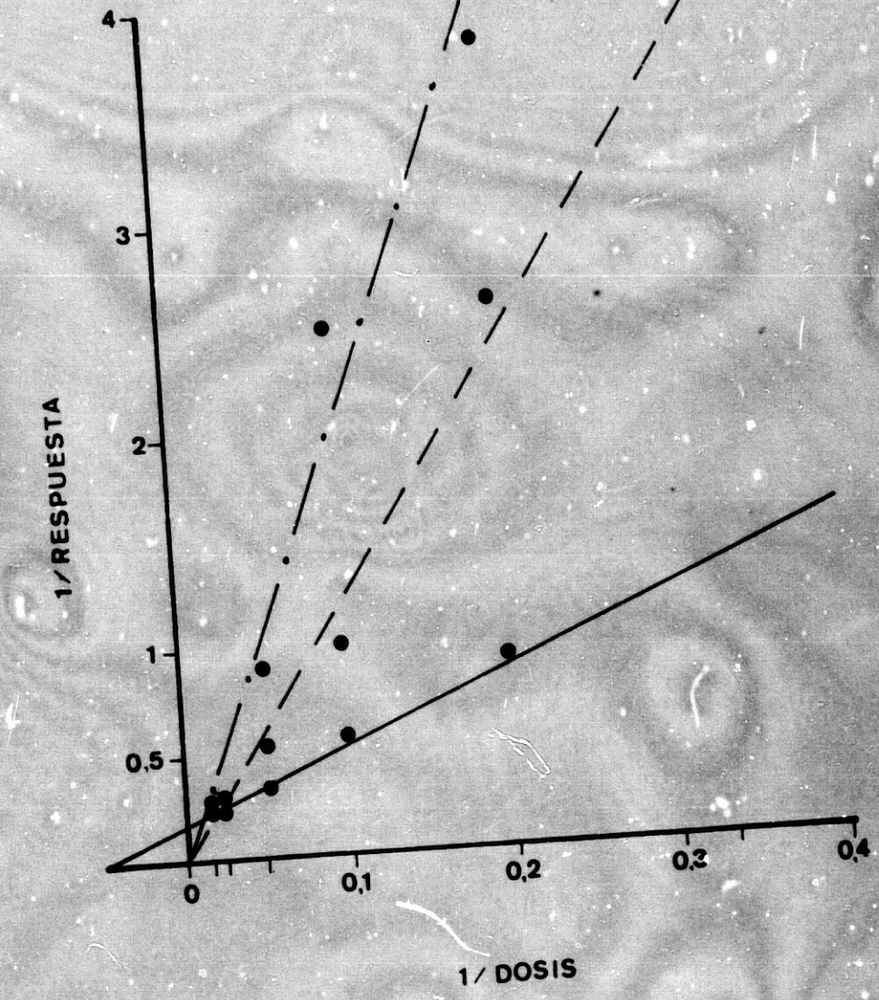

Fig. 23.- Gráfica doble recíproca del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de: Piribedilo (●————●), piribedilo + flupentixol 0.25 mg/kg (●— — —●), piribedilo + flupentixol 1 mg/kg (●—·—●). Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

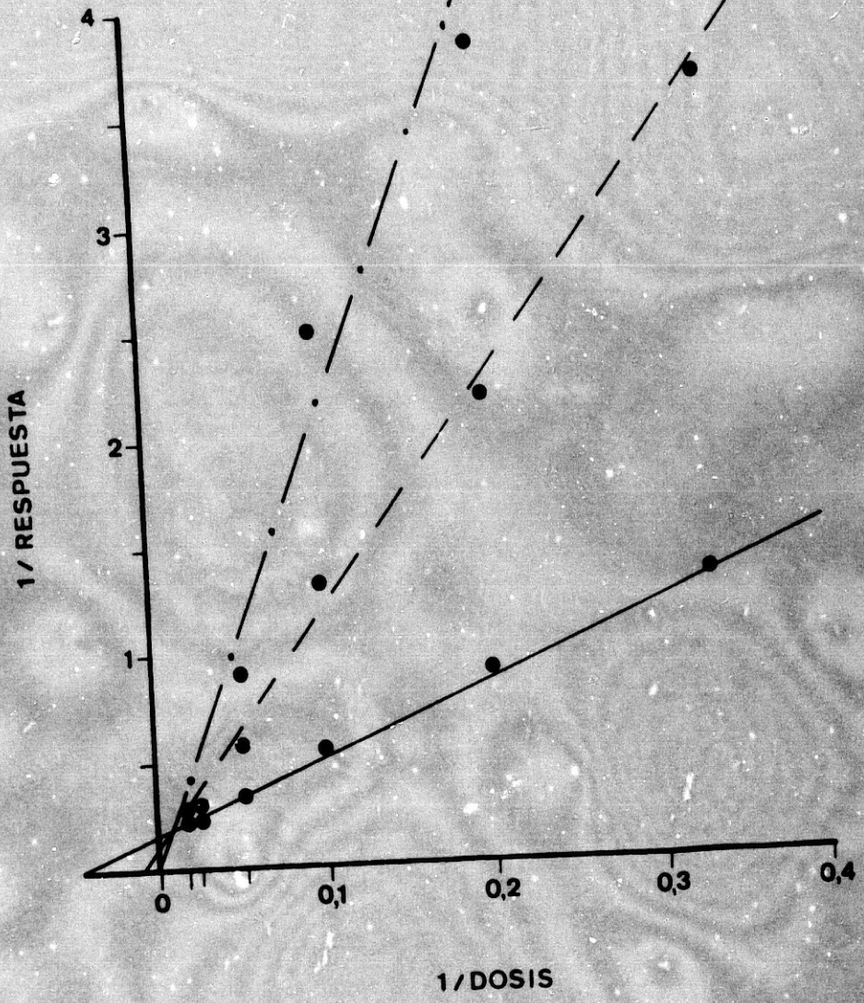

Fig. 24.- Comparación del antagonismo por sulpiride y flupentixol de la hipotermia inducida por piribedilo. Piribedilo (●————●), piribedilo + flupentixol 1 mg/kg (●— · —●). piribedilo + sulpiride 40 mg/kg (●— — —●), Cada uno de los puntos representa la media de 12 experimentos.

III. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION AGUDA Y REPETIDA DE DIVERSOS ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL DE LA RATA

III.1. EFECTOS DE FLUPENTIXOL

III.1.1. Administración aguda

La administración aguda de flupentixol a dosis comprendidas entre 2 y 16 mg/kg produjo un descenso de temperatura dosis-dependiente que era estadísticamente significativo a partir de la dosis de 2 mg/kg, y alcanzaba el máximo (-3,51 ± 0,31 °C) con la de 16 mg/kg (Fig. 25).

Como puede observarse en la figura 26 el descenso de temperatura inducido por las diferentes dosis se desarrolla progresivamente, alcanzando el máximo a los 90 min desde la administración con las dosis de 2, 4 y 8 mg/kg, y a los 120 min con la dosis de 16 mg/kg. Con todas las dosis estudiadas el efecto era de larga duración, pues a las 3 h de la administración del fármaco la temperatura de las ratas era significativamente menor que la temperatura basal para todas las dosis de flupentixol estudiadas (Fig. 26).

III.1.2. Administración repetida

La administración intraperitoneal de flupentixol (2-16 mg/kg) durante cuatro días consecutivos dio lugar al desarrollo de un cierto grado de tolerancia a su efecto hipotérmico (Fig. 27). Así, pudo comprobarse que el segundo día de tratamiento consecutivo los descensos de temperatura obtenidos con las dosis de 4, 8 y 16 mg/kg eran menores que los obtenidos el primer día de tratamiento (Fig. 27B, C y D). Igualmente pudo observarse que a partir del tercer día de tratamiento el descenso de temperatura fue menor que el del primer día para todas las dosis de flupentixol estudiadas (Fig. 27).

Cuando se compararon las curvas dosis-respuesta obtenidas los diferentes días de tratamiento con flupentixol, pudo comprobarse que la administración repetida de este fármaco ocasionaba fundamentalmente una caída del techo del efecto hipotérmico, que era progresivamente mayor conforme aumentaba el número de días de tratamiento consecutivo (Fig. 28).

La transformación de Scatchard de los datos anteriores muestra un progresivo desplazamiento hacia la izquierda de las rectas de regresión los días segundo y tercero de tratamiento; así como un desplazamiento hacia la izquierda con una ligera disminución de la pendiente de la recta el cuarto día de tratamiento (Fig. 29).

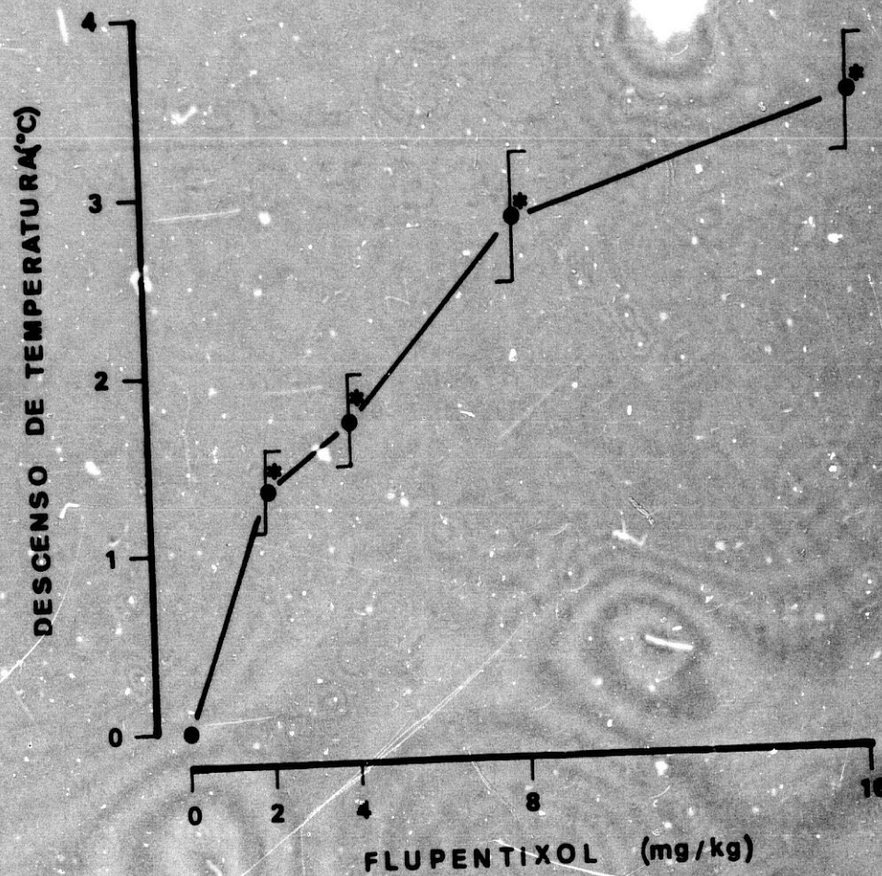

Fig. 25.- Curva dosis-respuesta del efecto en la temperatura corporal de la rata de la administración aguda de diversas dosis de flupentixol. Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores basales * = P < 0.01 (test de Bonferroni).

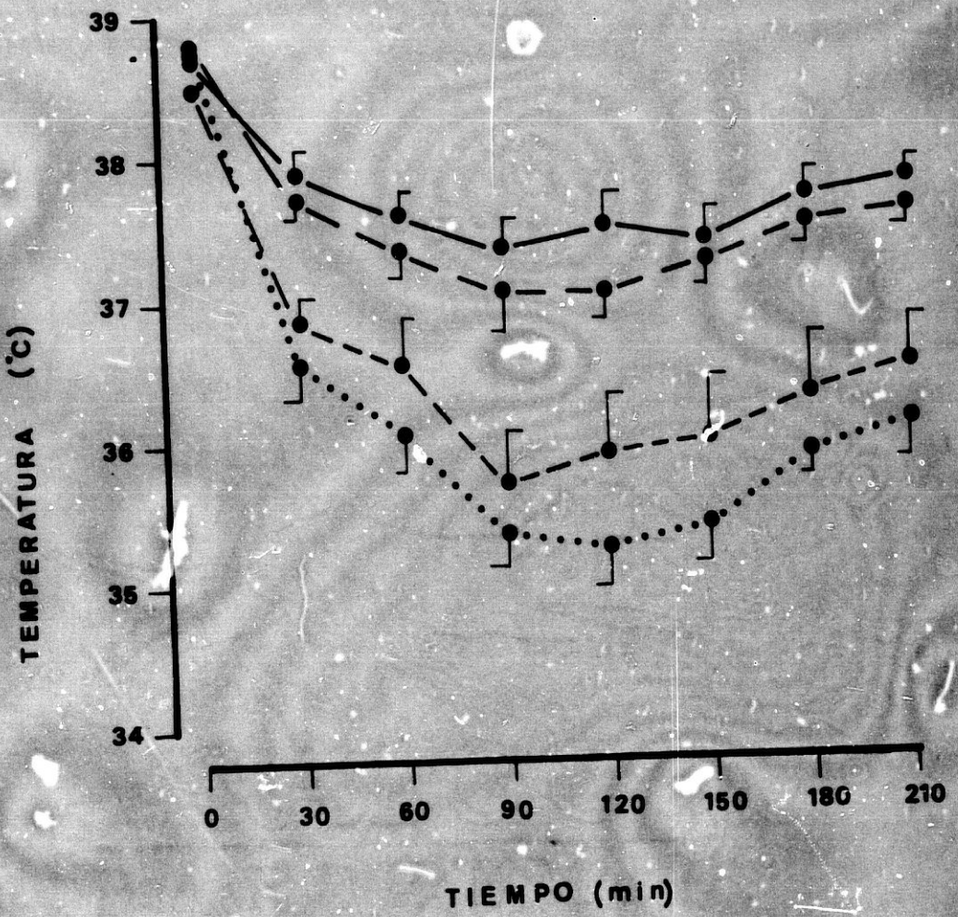

Fig. 26.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración aguda de: Flupentixol 2 mg/kg (●———●), 4 mg/kg (●— · —●), 8 mg/kg (●– – – –●), 16 mg/kg (●.....●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

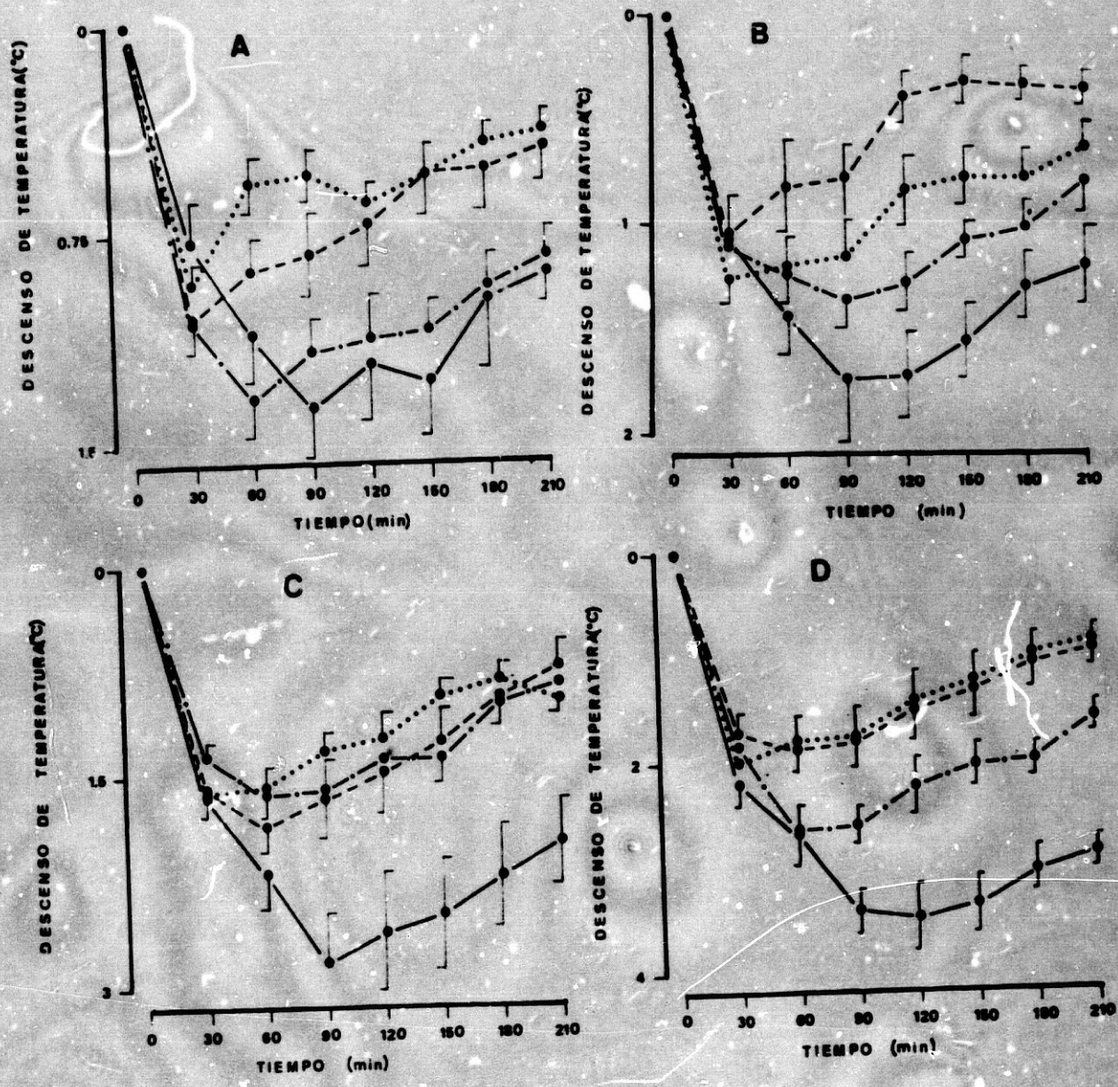

Fig. 27.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración repetida de flupentixol 2 mg/kg (A), 4 mg/kg (B), 8 mg/kg (C) y 16 mg/kg (D). Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (●—·—●), tercero (●– – –●), cuarto (●·····●). Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

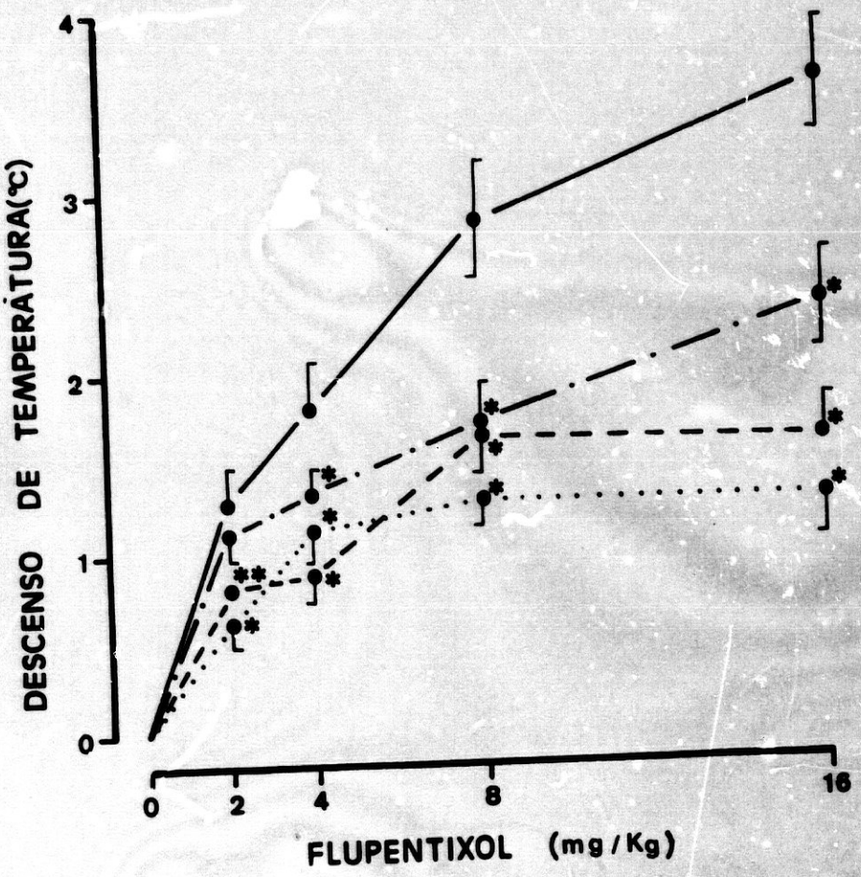

Fig. 28.- Curvas dosis-respuesta del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diferentes dosis de flupentixol. Dias de administración: Primero (●——●), segundo (●——·—●), tercero (●- - - -●), cuarto (●·····●). Cada punto representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos el primer dia de tratamiento: ** = $P < 0.05$; * = $P < 0.01$ (test de Bonferroni).

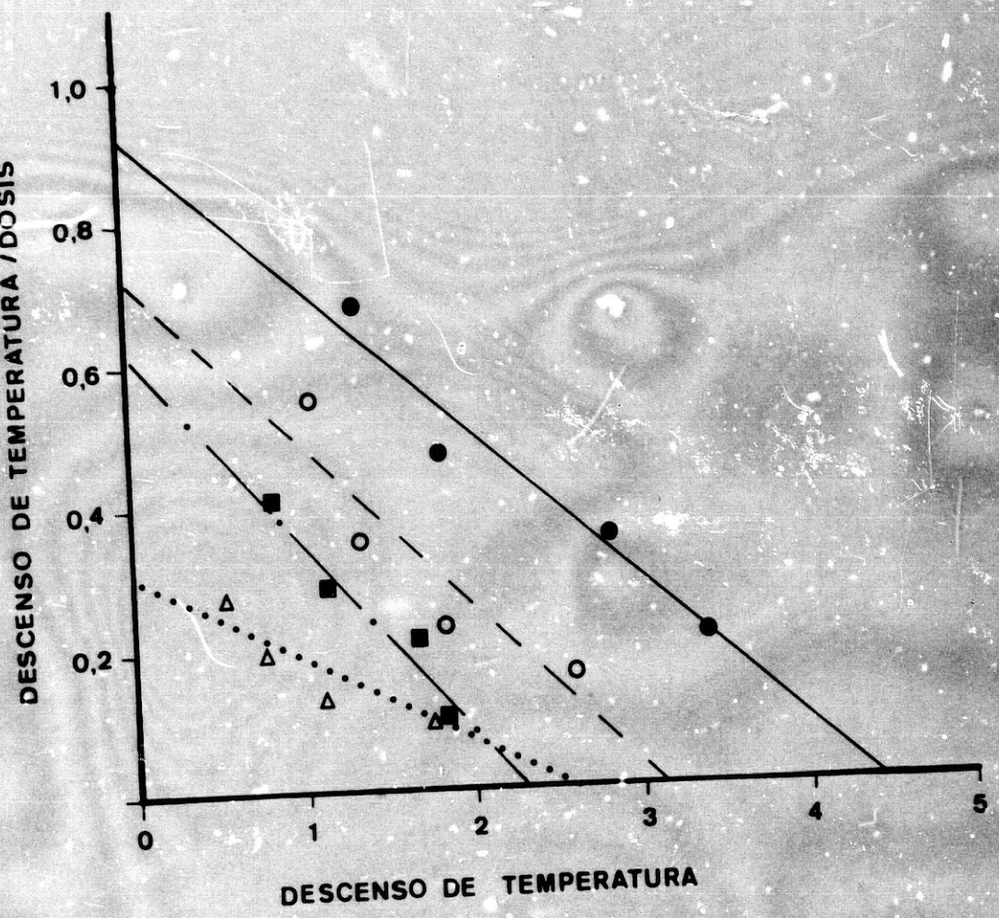

Fig. 29.- Trasformación de Scatchard del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de flupentixol. Dias de tratamiento: Primero (●————●), segundo (O— — — —O), tercero (■— · —■), cuarto (Δ· · · · · · · ·Δ).

III.2. EFECTOS DE HALOPERIDOL

III.2.1. Administración aguda

La administración de haloperidol (2-16 mg/kg) por vía intraperitoneal produjo un descenso de temperatura dosis-dependiente que fue estadísticamente significativo con todas las dosis empleadas y alcanzó el máximo (-3,48 ± 0,26 °C) con la dosis de 16 mg/kg (Fig. 30).

Por otro lado, como puede observarse en la figura 31, el descenso de temperatura inducido por haloperidol fue máximo a los 60-90 min de la administración con las dosis de 2, 4 y 8 mg/kg, y a los 120-150 min con la dosis de 16 mg/kg. Además con todas las dosis el efecto hipotérmico fue de larga duración, siendo significativas las diferencias con los valores basales a los 180 min de la administración para todas las dosis estudiadas.

III.2.2. Administración repetida

La administración repetida durante cuatro días consecutivos de haloperidol a dosis de 2-16 mg/kg dio lugar al desarrollo de un cierto grado de tolerancia a su efecto hipotérmico. Así, como puede observarse en la figura 32, el descenso de temperatura obtenido el segundo día de tratamiento fue menor que el obtenido el primer día

con todas las dosis estudiadas. Los descensos de temperatura producidos el tercer y cuarto día de tratamiento también fueron menores que los obtenidos el primer día; sin embargo, prácticamente no hubo diferencias entre los valores obtenidos el tercer y cuarto día de tratamiento (Fig. 32).

Cuando se representaron las curvas dosis-respuesta correspondientes a los diferentes días de tratamiento pudo observarse que el segundo día se producía un desplazamiento hacia la derecha con una ligera caída del efecto máximo de la curva dosis respuesta (Fig. 33). Los siguientes días de tratamiento se produjeron desplazamientos hacia la derecha ligeramente mayores, pero la caída del efecto máximo prácticamente se mantuvo constante (Fig. 33).

El análisis de Scatchard de los datos anteriores muestra un patrón de respuesta complejo, puesto que el segundo día de tratamiento se produce un desplazamiento prácticamente paralelo hacia la izquierda de la recta de regresión, mientras que el tercer y cuarto día se produce una disminución de las pendientes de las rectas de regresión lineal (Fig. 34).

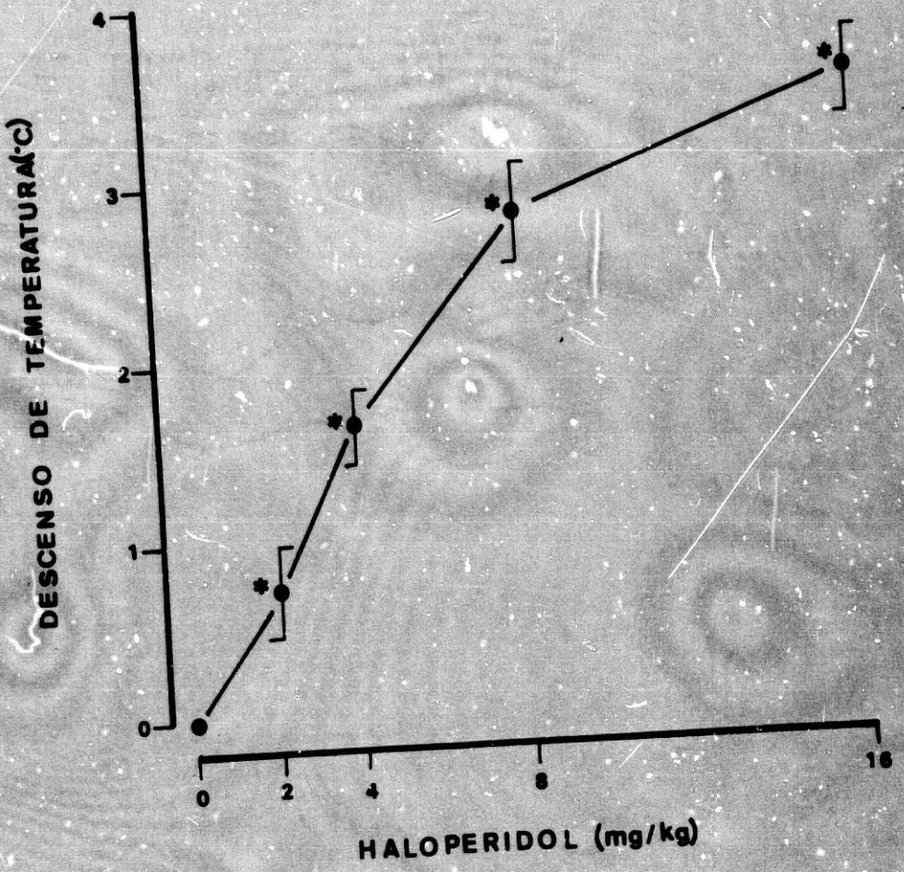

Fig. 30.- Curva dosis-respuesta del efecto en la temperatura corporal de la rata de la administración aguda de diversas dosis de haloperidol. Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores basales * = $P < 0.01$ (test de Bonferroni).

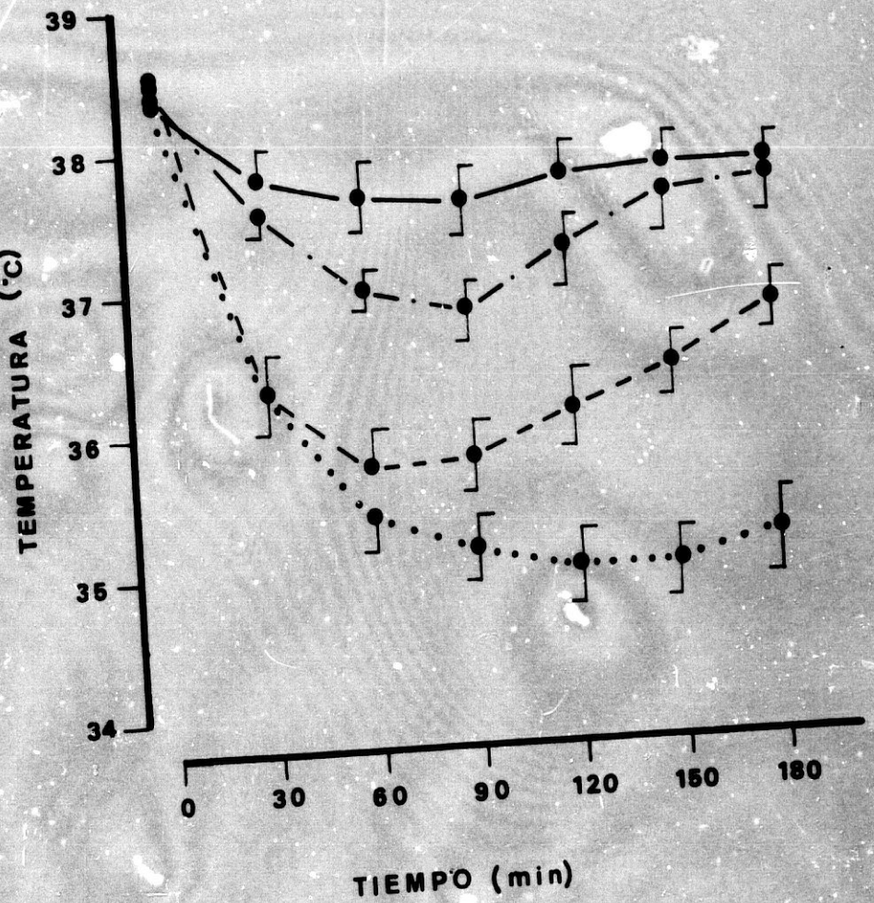

Fig. 31.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración aguda de: Haloperidol 2 mg/kg (●———●), 4 mg/kg (●—·—●), 8 mg/kg (●- - -●) y 16 mg/kg (●·····●). Cada uno de lo puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

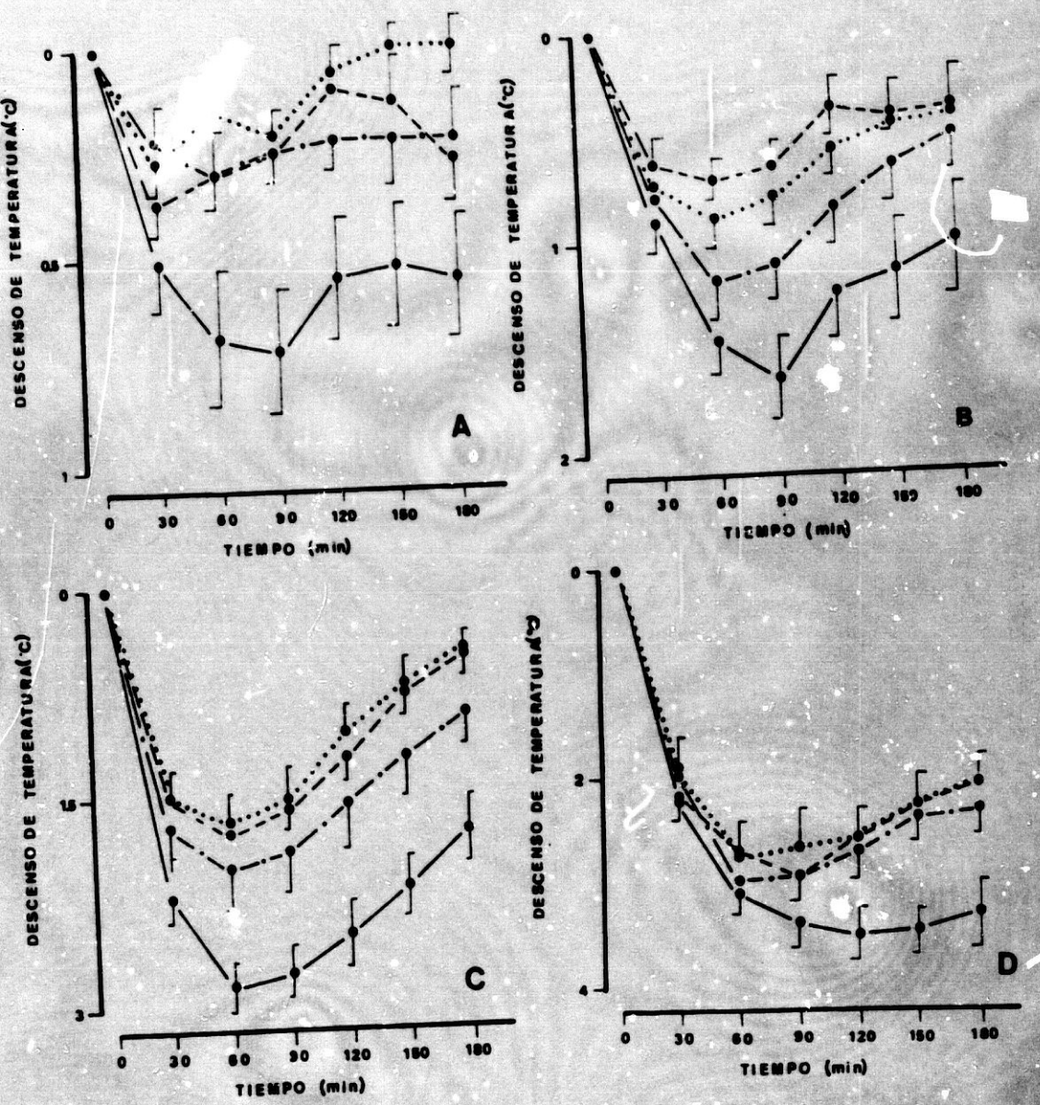

Fig. 32.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración repetida de haloperidol 2 mg/kg (A), 4 mg/kg (B), 8 mg/kg (C) y 16 mg/kg (D). Dias tratamiento: Primero (●————●), segundo (●— · —●), tercero (●— — —●), cuarto (●·····●). Cada uno de lo puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

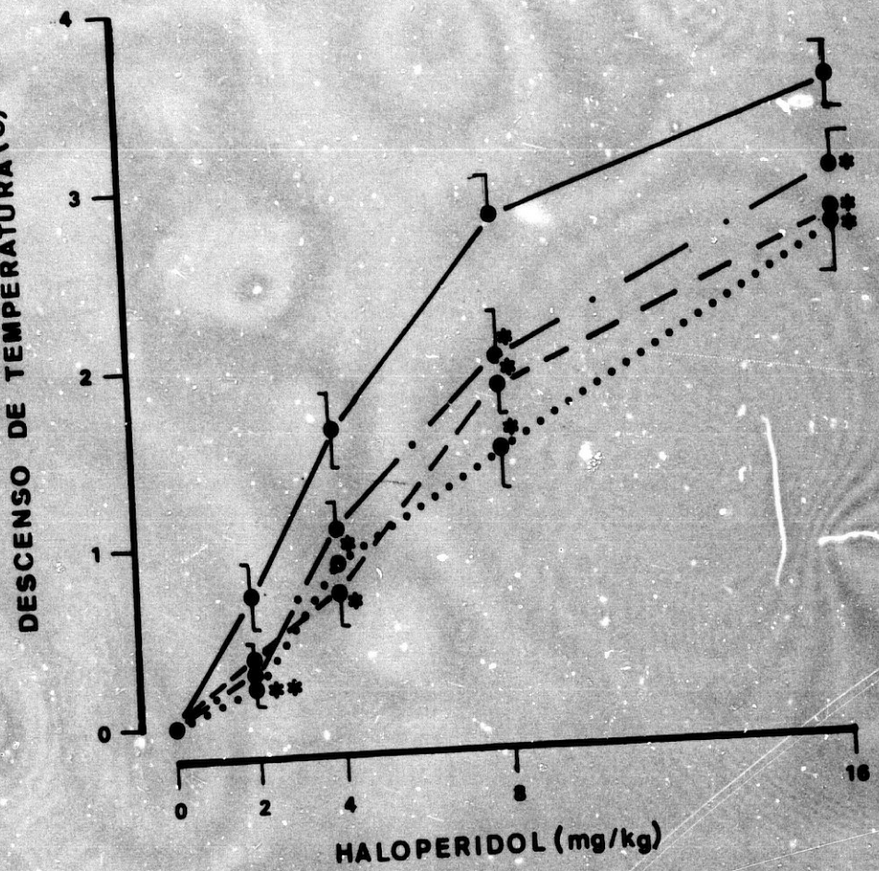

Fig. 33.- Curvas dosis-respuesta del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diferentes dosis de haloperidol. Dias de administración: Primero (●————●), segundo (●—·—●), tercero (●- - - - -●), cuarto (●·····●). Cada punto representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos el primer dia de tratamiento: ** = $P < 0.05$; * = $P < 0.01$ (test de Bonferroni).

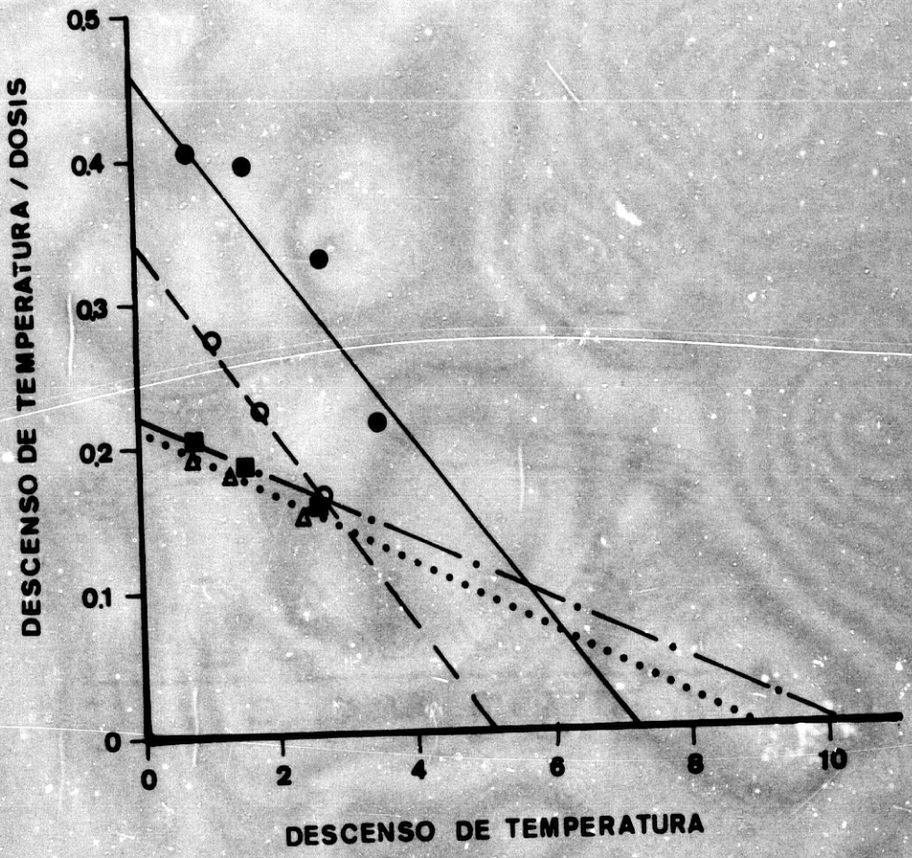

Fig. 34.- Trasformación de Scatchard de las curvas dosis-repuesta de haloperidol tras la administración repetida. Dias de tratamiento: Primero (●———●), segundo (○— — —○), tercero (■— · —■), cuarto (Δ·····Δ).

III.3. EFECTOS DE SULPIRIDE

III.3.1. Administración aguda

El sulpiride administrado por vía intraperitoneal (40-160 mg/kg) produjo un descenso de temperatura dosis-dependiente que fue estadísticamente significativo con las dosis de 80 y 160 mg/kg y alcanzó el máximo (-1,77 ± 0,42 ºC) con la dosis más alta (Fig. 35).

Como puede observarse en la Fig. 36 la dosis de 80 mg/kg produjo el máximo descenso de temperatura a las 30 min de su administración, mientras que 160 mg/kg lo produjo a los 90 min. Los efectos de ambas dosis se mantuvieron durante los 180 min de duración del experimento.

III.3.2. Administración repetida

La administración repetida durante cuatro días de las dosis de 80 mg/kg produjo modificaciones de la temperatura corporal de la rata que no llegaron a ser estadísticamente diferentes de las observadas el primer día de tratamiento (Fig. 37 A). La dosis de 160 mg/kg provocó al tercer y cuarto día de administración una disminución de la temperatura corporal mucho mayor que el primer día de tratamiento (Fig. 37B). Ello se acompañó además de una marcada

toxicidad que produjo la muerte de 6 de los 12 animales estudiados.

El análisis de las curvas dosis respuesta para sulpiride los distintos días de tratamiento mostró que el primer y segundo día las curvas fueron prácticamente idénticas; mientras que el tercer y cuarto día existió un aumento significativo del efecto máximo (Fig. 38). El pequeño número de dosis empleado en los experimentos con sulpiride (por el mínimo efecto de las dosis pequeñas y la aparición de toxicidad con las dosis elevadas) hizo imposible realizar la transformación de Scatchard de los datos.

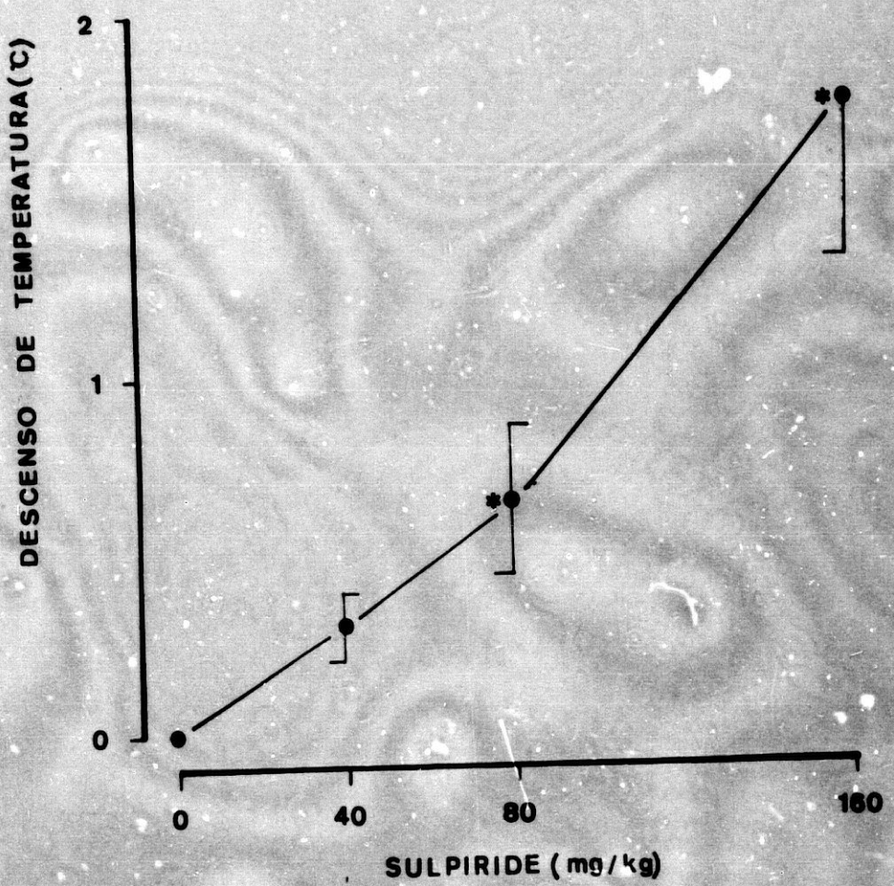

Fig. 35.- Curva dosis-respuesta del efecto en la temperatura corporal de la rata de la administración aguda de diversas dosis de sulpiride. Cada uno de los puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores basales * = $P < 0.01$ (test de Bonferroni).

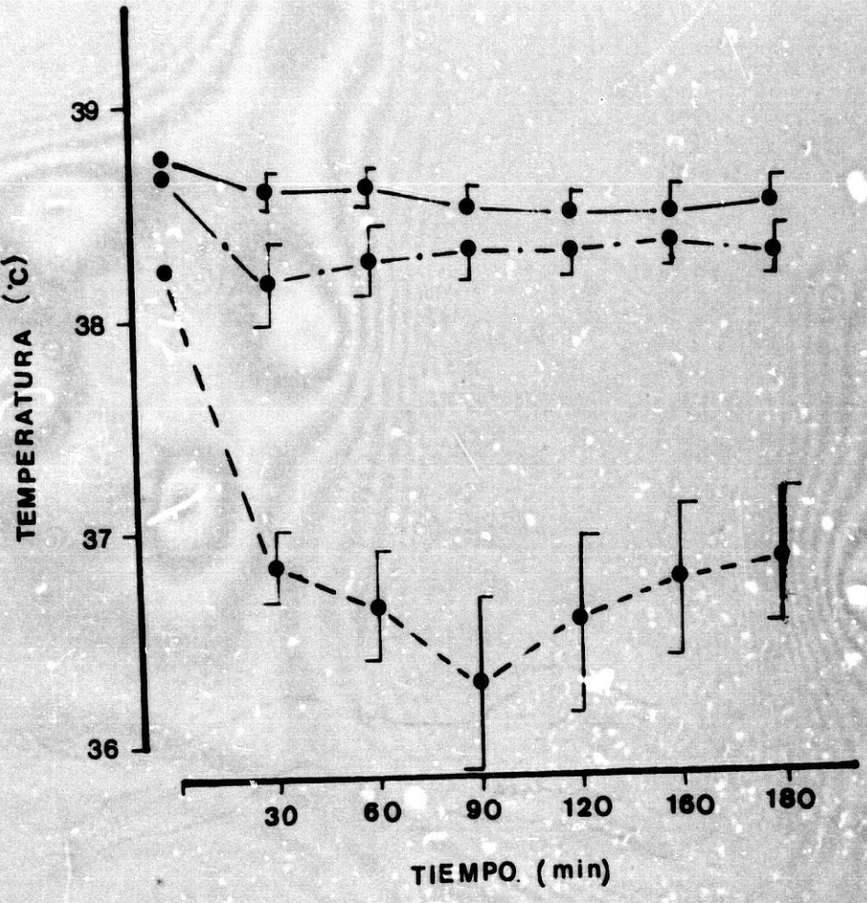

Fig. 36.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración aguda de: Sulpiride 40 mg/kg (●———●), 80 mg/kg (●—·—●) y 160 mg/kg (●– – –●) Cada uno de lo puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

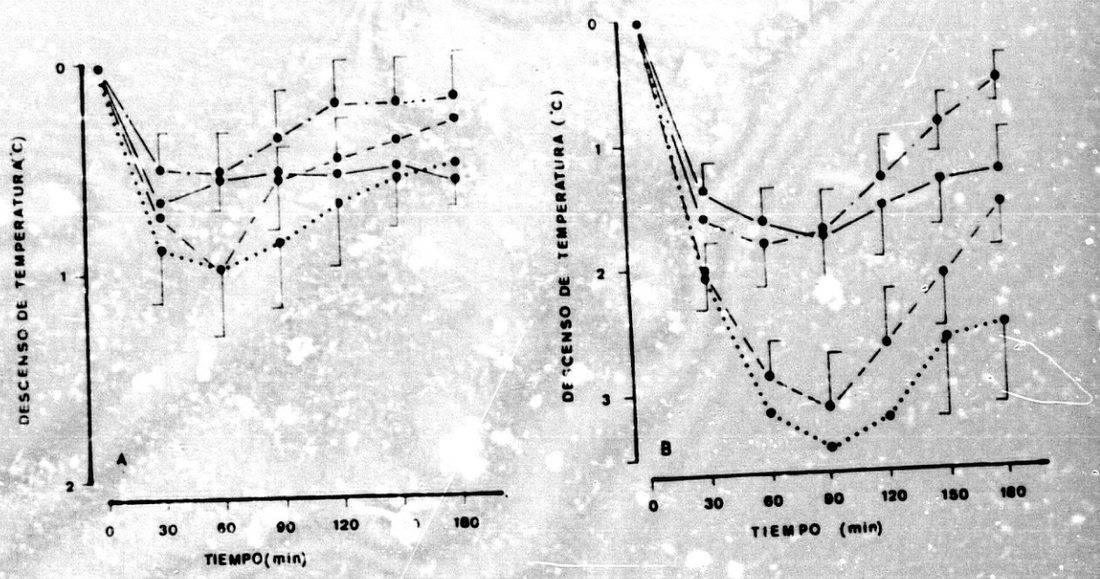

Fig. 37.- Evolución a lo largo del tiempo del descenso de temperatura inducido por la administración repetida de sulpiride 80 mg/kg (A) y 160 mg/kg (B). Dias tratamiento: Primero (●————●), segundo (●— · —●), tercero (●- - - -●), cuarto (●. . . . . ●). Cada uno de lo puntos representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos.

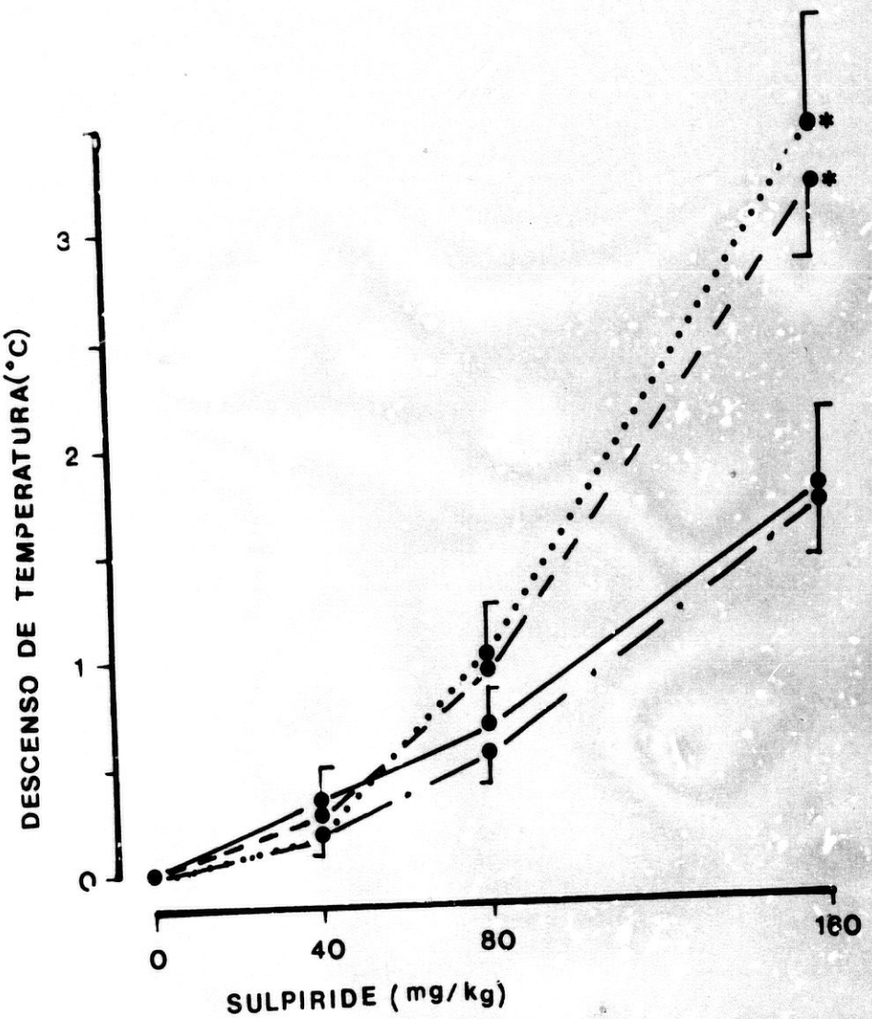

Fig. 38.- Curvas dosis-respuesta del efecto sobre la temperatura corporal de la rata de la administración repetida de diferentes dosis de sulpiride. Dias de administración: Primero (●————●), segundo (●——·——●), tercero (●– – – –●), cuarto (●·····●). Cada punto representa la media ± S.E.M. de 10-12 experimentos. Diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos el primer dia de tratamiento: ** = P < 0.05; * = P < 0.01 (test de Bonferroni).

DISCUSION

I. EFECTOS DE LOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS

Nuestros resultados muestran que la administración aguda de los diversos agonistas dopaminérgicos estudiados (apomorfina, bromocriptina y piribedilo) provoca un descenso de temperatura dosis-dependiente en la rata.

La inyección intraperitoneal de apomorfina ocasionó un descenso de temperatura de pequeña intensidad y corta duración, encontrándose el efecto máximo a los 30 min de la administración. Estos resultados son idénticos a los obtenidos previamente por otros autores en condiciones experimentales semejantes a las nuestras (Ary y Lomax 1977; Cox y Lee 1977b, 1977c y 1978; Baeyens y Moreno 1982 y 1983; Colboc et al. 1983; Carboni et al. 1986; Faunt y Crocker 1987; Menon et al. 1988; Vasse et al. 1990). Los bloqueantes dopaminérgicos sulpiride y flupentixol antagonizaron de un modo dosis-dependiente la hipotermia inducida por apomorfina. El antagonismo parecía de tipo competitivo atendiendo a los resultados de la doble recíproca, lo que sugiere que el efecto de apomorfina sobre la termorregulación es debido específicamente a la estimulación de receptores dopaminérgicos. Estos datos concuerdan con estudios previos que también antagonizan la hipotermia apomorfínica mediante otros bloqueantes dopaminérgicos como haloperidol (Colboc et al. 1983; Menon et al. 1988), pimozide (Cox y Lee 1977a y 1977c), espiroperidol (Faunt y Crocker 1987) y amisulpride (Vasse et al 1990).

La bromocriptina produjo una hipotermia dosis-dependiente de gran intensidad y larga duración. Nuestros datos son similares a los referidos por otros autores (Calne et al. 1975; Silberguld et al. 1977); aunque difieren claramente de los obtenidos por Horowski (1979), que obtuvo descensos de temperatura de 15 ºC. Una importante diferencia entre nuestro estudio y los anteriormente citados es que hemos trabajado a una temperatura ambiente situada dentro de la zona de termoneutralidad de la rata, mientras que los demás autores han trabajado a 4 ± 2 ºC de temperatura ambiente. Esta circunstancia hace que los mecanismos productores de calor estén sometidos a una estimulación excesiva, lo que puede alterar el efecto de bromocriptina y dificulta las posibles comparaciones entre estos estudios y los nuestros. Tanto sulpiride como flupentixol antagonizaron de un modo dosis-dependiente y aparentemente competitivo la hipotermia inducida por bromocriptina, lo que sugiere que tal efecto deriva de la estimulación de receptores dopaminérgicos. Estudios previos habían demostrado que el descenso de temperatura debido a la bromocriptina es antagonizado por otros bloqueantes dopaminérgicos como el haloperidol (Horowski 1979) y el pimozide (Calne et al. 1975), lo que apoya aún más la idea anterior.

Por otra parte, mediante la administración de piribedilo obtuvimos un descenso de temperatura dosis-dependiente de gran intensidad y larga duración. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente por otros autores (Chiel et al. 1974; Reid et al. 1975;

Colboc et al. 1983; Baeyens y Moreno 1983). Tanto sulpiride como flupentixol antagonizaron de un modo dosis-dependiente la hipotermia inducida por piribedilo, lo que concuerda con la capacidad del haloperidol para antagonizar dicho efecto (Reid et al. 1975; Colboc et al. 1983), y sugiere que la hipotermia es debida al estímulo de receptores dopaminérgicos.

En definitiva los tres estimulantes dopaminérgicos estudiados ocasionan una hipotermia en la rata; otros agonistas como lisuride (Horowski 1979), lergotrile (Colboc et al. 1983), amantadina (Davies y Redfern 1973) y anfetamina (Chiel et al. 1974), también provocan un descenso de temperatura en la rata, lo que sugiere que ésta podría ser una repuesta general al estímulo de receptores dopaminérgicos.

Un dato interesante de nuestro estudio es que la hipotermia inducida por apomorfina y bromocriptina es más antagonizada por sulpiride que por flupentixol. Esta diferencia no es debida a las distintas dosis de cada antagonista utilizadas (40 y 1 mg/kg, respectivamente), ya que estudios previos habían demostrado que estas dosis producen el máximo antagonismo posible del efecto de los agonistas (Baeyens y Moreno 1982 y 1983); además, estas mismas dosis antagonizan con una eficacia inversa el efecto del piribedilo, por lo que la diferencia en la capacidad antagonista debe tener otro origen. Una posible explicación de estas diferencias podría radicar en que los agonistas estimularan de un

modo desigual los receptores D_1 y D_2. Para poder discutir esta posibilidad es importante considerar que el sulpiride es un bloqueante selectivo de los receptores D_2, ya que no antagoniza la estimulación de la adenilciclasa inducida por dopamina (Trabucchi et al. 1975; Jenner et al. 1978; Watling et al. 1979; Cross y Owen 1980) y desplaza a los ligandos D_2 de sus puntos de fijación (Jenner et al. 1978; Garau et al. 1979; Creese et al. 1979; Sokoloff et al. 1980; Hyttel 1983; Andersen et al. 1986), pero no a los D_1 (Hyttel 1983; Andersen et al. 1986). En cambio, el flupentixol es uno de los más potentes bloqueantes de la estimulación por dopamina de la adenilciclasa (Milles et al. 1974; Hyttel 1978; Cross y Owen 1980; Hyttel 1983) y presenta una gran afinidad por el receptor D_1 marcado con [^{3}H]SCH23390 (Hyttel 1983; Andersen et al. 1986); además, existe una muy buena correlación entre la potencia de numerosos neurolépticos para desplazar a [^{3}H]flupentixol de sus puntos de fijación y antagonizar la adenilciclasa estimulada por dopamina (Hyttel 1978; Cross y Owen 1980). Todo ello sugiere que el flupentixol es un bloqueante de los receptores D_1; no obstante, no es un bloqueante selectivo de estos receptores, puesto que desplaza a [^{3}H]espiroperidol y [^{3}H]haloperidol de los receptores D_2 (Hyttel 1983; Andersen et al. 1986). Estos datos se explican considerando que la unión del flupentixol a receptores D_2 corresponde aproximadamente a un 20% del total, estando el 80% restante unido a receptores D_1 (Cross y Owen 1980). En apoyo de esta relativa selectividad por receptores D_1 se encuentran otros datos. Así, el sulpiride (un bloqueante

selectivo D_2) prácticamente no desplaza a [^{3}H]flupentixol de sus receptores (Cross y Owen 1980; Hyttel 1978 y 1980) y el flupentixol es incapaz de desplazar a [^{3}H]sulpiride (Theodoru et al. 1979). Además, el [^{3}H]flupentixol "in vivo" no se une a la glándula pituitaria, lo que concuerda con la ausencia de adenilciclasa sensible a la dopamina en este tejido (por su carencia de receptores D_1), y contrasta con la presencia de puntos de fijación para el [^{3}H]espiroperidol (indicativa de la existencia de receptores D_2) (Cross y Owen 1980). En definitiva aunque el flupentixol se une a receptores D_1 y D_2, la mayor parte de su efecto parece derivar del bloqueo de receptores D_1.

Considerando estos hechos parece razonable pensar que aquellos fármacos cuyo efecto es más sensible al sulpiride que al flupentixol sean estimulantes preferentes de receptores D_2 y viceversa. Por tanto, la mayor sensibilidad de la hipotermia inducida por apomorfina y bromocriptina al antagonismo por sulpiride sería indicativa de que estos fármacos estimulan preferentemente receptores D_2. En el caso del descenso de temperatura provocado por apomorfina, algunos estudios habían sugerido previamente esta posibilidad, pues este efecto no es antagonizado por el bloqueante D_1 SCH23390 (Iorio et al.1983; Menon et al. 1988), o bien es antagonizado por este bloqueante en menor medida que por el sulpiride (Carboni et al. 1986). Con respecto a la hipotermia inducida por bromocriptina no existían datos previos que sugirieran que este efecto dependiera fundamentalmente del

estímulo D_2. No obstante, estudios de desplazamiento de radioligandos muestran que la bromocriptina tiene una afinidad de cien a mil veces mayor por los receptores D_2 que por los D_1 (Hyttel 1980; Cross y Owen 1980), por lo que la hipótesis para explicar nuestros datos parece razonable. Por otro lado, asumiendo la hipótesis anterior, el mayor antagonismo por el flupentixol que por el sulpiride de la hipotermia inducida por el piribedilo, sería indicativa de que este efecto se debe preferentemente al estímulo de receptores D_1. En apoyo de esta idea es interesante constatar que el piribedilo se metaboliza ampliamente en la rata formando el metabolito activo S-584 que es un potente estimulante de la adenilciclasa (Iversen et al. 1975; Miller et al. 1974; Makman et al. 1975). Además, la administración directa de S-584 a la rata provoca un descenso de temperatura que no es antagonizable por el haloperidol (un bloqueante preferente de receptores D_2) (Colboc et al. 1983).

La administración repetida de agonistas dopaminérgicos ocasiona tolerancia a su efecto hipotérmico que es máxima con apomorfina y bromocriptina y mucho menos marcada con piribedilo. Los datos obtenidos con apomorfina confirman otros previamente publicados (Chiel et al. 1974; Costentin et al. 1975); los efectos de la administración repetida de bromocriptina y piribedilo sobre la termorregulación eran desconocidos hasta ahora.

Los dos agonistas para los que se desarrolla un mayor grado de

tolerancia en nuestro estudio son los que presentan mayores efectos estimulantes de los receptores D_2 que de los D_1; por el contrario, el piribedilo que provoca menor tolerancia a su hipotermia parece estimular preferentemente receptores D_1 (ver comentarios anteriores en la discusión). Esta diferencia parece interesante si se compara con los resultados de estudios de fijación de radioligandos, pues el tratamiento repetido con bromocriptina disminuye la densidad de receptores D_2 cerebrales (Iversen y Quick 1977; Quick y Iversen 1978; Traub et al. 1985), e igual se comporta la apomorfina (Muller y Seeman 1979); en cambio, el piribedilo es incapaz de alterar la densidad de dichos receptores (Iversen y Quick 1977). Ello podría indicar que sólo los agonistas capaces de provocar una regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos cerebrales desarrollarían tolerancia a sus efectos. Por otro lado, se ha descrito que el estimulante D_2 LY171555 provoca tolerancia cruzada a los efectos motores (estereotipia, hipomotilidad) de la apomorfina; mientras que estimulante D_1 SKF38393 hipersensibiliza al animal frente a los efectos de la apomorfina (Braun y Chase 1988) y frente a los suyos propios (Scatton y Worms 1978). Todo estos datos permiten pensar que el estímulo de los receptores D_2 favorece el desarrollo de tolerancia en mayor medida que la estimulación de los D_1, y que por ello en nuestro estudio apomorfina y bromocriptina provocan mayor tolerancia; sin embargo, esta afirmación probablemente es demasiado simplista pues en algunos estudios la administración de estimulantes D_2 no ocasiona tolerancia a sus propios efectos (Braun y Chase 1988) y en otros la

estimulación repetida del receptor D_1 sí ocasiona tolerancia (Scatton y Worms 1978).

La tolerancia al efecto hipotérmico de la apomorfina y la bromocriptina se desarrolla muy rápidamente en nuestro estudio, ya que es evidente al segundo día de tratamiento. La aparición de tolerancia al efecto hipotérmico de apomorfina tras una sola dosis había sido descrita previamente (Costentin et al. 1975); del mismo modo, se ha comprobado el desarrollo de tolerancia a la estereotipia y disminución de HVA causados por apomorfina tras tres y cinco días de tratamiento continuado respectivamente (Scatton y Worms 1978). Por su parte, la bromocriptina es capaz de disminuir la densidad de receptores D_2 en el estriado tras sólo dos días de tratamiento (Quick e Iversen 1978). Todo ello indica que la tolerancia a los efectos de los agonistas dopaminérgicos probablemente es un fenómeno que comienza a desarrollarse muy rápidamente, incluso tras una sola dosis.

No hemos determinado los niveles plasmáticos o cerebrales de los fármacos estudiados y, por tanto, no podemos descartar que modificaciones en la farmacocinética de estos productos puedan interferir en los resultados observados. No obstante, es interesante comentar que la administración repetida de apomorfina no altera sus niveles cerebrales (Scatton y Worms 1978), a pesar de que provoca tolerancia a la estereotipia y a la disminución del recambio de dopamina cerebral (Scatton y Worms 1978); lo que

aparentemente descarta que la tolerancia tenga un origen farmacocinético. Con respecto a la bromocriptina se ha descrito una disminución en la densidad de receptores D_2 en estriado, dos o tres días después de la ultima dosis del agonista (Quick e Iversen 1978; Traub et al. 1985), lo que sugiere que tal efecto no se debe a la presencia del agonista y por tanto tampoco tendría un origen farmacocinético.

II. EFECTOS DE LOS BLOQUEANTES DOPAMINERGICOS

La administración aguda de dosis elevadas (superiores a las necesarias para antagonizar los efectos de los agonistas) de todos los bloqueantes dopaminérgicos empleados provoca un descenso de temperatura dosis-dependiente en la rata. Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio con haloperidol son idénticos a los descritos previamente con este fármaco (Lin et al. 1979); los efectos de flupentixol y sulpiride no habían sido valorados anteriormente y por tanto no existen posibilidades de comparación con otros estudios. No obstante, otros bloqueantes de receptores dopaminérgicos como clorpromazina, pimozide, clozapina y SCH23390 también disminuyen la temperatura corporal de la rata tras su administración aguda (Trzcinka et al. 1978; Vase et al. 1990; Doggett et al. 1975; Faunt y Crocker 1987; Puche et al. 1979). Considerando globalmente estos datos es interesante señalar que tanto bloqueantes D_2 selectivos (sulpiride) como bloqueantes D_1

selectivos (SCH23390) provocan hipotermia, por lo que tal efecto parece depender de ambos tipos de receptores. Otro hecho que se deduce de los comentarios anteriores es que tanto los neurolépticos típicos (haloperidol, clorpromazina, pimozide y flupentixol), como los atípicos (sulpiride y clozapina) dan lugar a un descenso de la temperatura corporal de la rata. De momento, no existe ninguna explicación para la paradoja de que agonistas y antagonistas dopaminérgicos provoquen hipotermia en las ratas; en otras especies, como el conejo, los agonistas producen hipertermia y los agonistas hipotermia (Lin 1979).

La administración repetida de haloperidol y flupentixol provocó un cierto grado de tolerancia a su efecto hipotérmico. Este hecho no había sido descrito anteriormente, pero era de esperar teniendo en cuenta varios antecedentes. En primer lugar, se ha demostrado que la administración repetida de haloperidol y flupentixol produce tolerancia de la catalepsia inducida por ellos mismos (Wolffgramm et al. 1990; Murugaiah 1982). Igualmente, la administración crónica de estos fármacos provoca tolerancia a los aumentos en el recambio de dopamina (Lappalainen et al. 1990a; Matsumoto et al. 1983; Lappalainen et al. 1990c; Jiang et al. 1990; Scatton et al. 1977; Nicolaou 1980) y en el número de neuronas dopaminérgicas que descargan espontáneamente (Skarsfeldt 1988), característicos de su administración aguda. Por tanto, la tolerancia a la hipotermia inducida por haloperidol y flupentixol sería una manifestación más del mecanismo general de adaptación compensadora al bloqueo

continuado de los receptores dopaminérgicos.

Un hecho llamativo en nuestros experimentos es que el desarrollo de la tolerancia a los antagonistas es muy rápido ya que es evidente al segundo día de tratamiento. Aunque la mayor parte de los estudios que han administrado neurolépticos repetidamente lo han hecho durante períodos de dos semanas a un año, los cambios en la función de los receptores dopaminérgicos también se han puesto de manifiesto en algunos estudios tras sólo uno a tres días de administración repetida del fármaco. Así, la tolerancia a la catalepsia inducida por espiroperidol es evidente el tercer día de tratamiento (Hess et al. 1986) y la hipersensibilidad inducida por el haloperidol tanto a los efectos electrofisiológicos como a los comportamentales de la apomorfina es evidente tras una sola inyección del neuroléptico (Costentin et al. 1975; Bijak et al 1989). Por tanto, es probable que los cambios compensadores en la función del sistema dopaminérgico, inducidos por la administración de neurolépticos, empiecen a desarrollarse muy rápidamente.

La base molecular del desarrollo de tolerancia al efecto de estos fármacos se ha relacionado con su capacidad para provocar un aumento compensatorio en el número de receptores dopaminérgicos cerebrales (ver apartado II.2.1 de la introducción). Así, el tratamiento crónico con haloperidol aumenta el número de receptores D_2 cerebrales sin alterar el numero de D_1 (Mackenzie y Zigmond 1985; Lappalainen et al. 1990a; Jiang et al. 1990; Porceddu et al. 1985;

Chipkin et al. 1987; Fleminger et al. 1983); en cambio, el flupentixol administrado crónicamente aumenta tanto el número de receptores D_1 como D_2 (Murugaiah et al. 1982; Fleminger et al. 1983). Por ello, la tolerancia al efecto hipotérmico del haloperidol podría explicarse por el aumento de receptores D_2 y la tolerancia a flupentixol por el aumento de receptores D_1 y/o D_2. Sin embargo, esta explicación parece demasiado simple, puesto que la administración repetida de sulpiride no ocasiona tolerancia a su efecto hipotérmico a pesar de que, en estudios que utilizan dosis semejantes a las utilizadas por nosotros, provoca un aumento de la densidad de los receptores D_2 (Jenner et al. 1982; Lau et al. 1984; Fleminger et al. 1983). En consecuencia, es difícil sacar conclusiones sobre la posible implicación del aumento de receptores dopaminérgicos en la tolerancia a la hipotermia que provocan haloperidol y flupentixol. Igualmente, es complejo tratar de explicar los diferentes efectos de unos y otros neurolépticos por su interacción con uno u otro tipo de receptores dopaminérgicos, pues los dos productos que actúan sobre receptores D_2 ejercen efectos opuestos y el flupentixol no es selectivo de receptores D_1 o D_2.

El hecho de que sulpiride se comporte de modo distinto que haloperidol y flupentixol en nuestros experimentos no es totalmente sorprendente. El sulpiride tras administración crónica no provoca una disminución del número de neuronas espontáneamente activas en la sustancia negra (White y Wang 1983), ni causa una disminución en

los niveles de HVA en el núcleo acumbens y estriado (Lindefors et al. 1986), en unas condiciones experimentales en las que el haloperidol ocasiona ambos efectos (White y Wang 1983; Lindefors et al. 1986). Por otro lado, se ha demostrado que el haloperidol provoca tolerancia a la catalepsia inducida por él, mientras que neurolépticos atípicos como clozapina y metoclopramida ocasionan una mayor catalepsia tras su administración crónica (Allikmets et al 1981); por lo que nuestros datos podrían ser explicados como una diferencia más entre los efectos de los neurolépticos típicos y atípicos.

La mayor hipotermia que aparece tras la administración repetida de 160 mg/kg de sulpiride, podría ser debida a una acumulación del producto ya que se acompaña de toxicidad que no era evidente tras la administración aguda. En este sentido es importante considerar que los efectos de sulpiride sobre el metabolismo de la dopamina cerebral tienen una duración superior a las doce horas con dosis de 50 mg/kg (Tagliamonte et al. 1975) y que, por tanto, los efectos de la dosis previa podrían no haber desaparecido totalmente al administrar las dosis sucesivas. Por el contrario, es difícil que factores farmacocinéticos estén implicados en la tolerancia al haloperidol puesto que la administración repetida de este fármaco no modifica ni sus niveles cerebrales, ni los de otros fármacos (Von Voitglander et al. 1973), y la duración de sus efectos es menor de 24 horas (Nicolaou 1980; Henry et al. 1989).

CONCLUSIONES

1.- Todos los estimulantes de receptores dopaminérgicos estudiados (apomorfina, bromocriptina y piribedilo) disminuyeron la temperatura corporal de la rata de un modo dosis-dependiente tras la administración aguda. El orden de eficacia fue piribedilo > bromocriptina > apomorfina y el de potencia el inverso.

2.- Los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos sulpiride y flupentixol antagonizaron de un modo dosis dependiente y aparentemente competitivo la hipotermia inducida por los diferentes agonistas dopaminérgicos estudiados. Ello sugiere que el efecto de los agonistas se debe al estímulo de receptores dopaminérgicos.

3.- El descenso de la temperatura inducido por apomorfina y bromocriptina fue más antagonizado por sulpiride que por flupentixol, lo que sugiere un mayor componente D_2 en la respuesta a estos fármacos. Por el contrario, el efecto de piribedilo fue más sensible a flupentixol que a sulpiride, lo que sugiere una mayor importancia de los receptores D_1 en la respuesta a este fármaco.

4.- La administración repetida de apomorfina y bromocriptina provocó una marcada tolerancia a su efecto hipotérmico, mientras que con piribedilo sólo se desarrolló una pequeña tolerancia. Estos datos sugieren que los estimulantes de los receptores D_2 podrían ser mas propensos a ocasionar tolerancia que los estimulantes D_1.

5.- Los tres antagonistas dopaminérgicos estudiados (flupentixol, haloperidol y sulpiride) provocaron descensos de temperatura dosis-dependiente en la rata tras la administración aguda. Flupentixol y haloperidol mostraron la misma potencia y eficacia, mientras que sulpiride fue menos potente y eficaz.

6.- La administración repetida de flupentixol y haloperidol provocó el desarrollo de tolerancia a su efecto hipotérmico. Por el contrario, el tratamiento repetido con sulpiride ocasionó un aumento de la hipotermia que se acompañó incluso de la aparición de toxicidad. Con estos datos es difícil implicar a receptores D_1 o D_2 en el desarrollo de la tolerancia, ya que solo se pone de manifiesto una diferencia entre los neurolépticos típicos y atípicos.

7.- Globalmente considerados nuestros datos muestran que los receptores dopaminérgicos están implicados en el control de la termorregulación en la rata, y que la administración repetida tanto de agonistas como de antagonistas dopaminérgicos puede ocasionar tolerancia a su efectos hipotérmicos. Sin embargo, es complejo generalizar sobre el posible origen de las diferencias entre el grado de tolerancia mostrado por los distintos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

ADLER M.W., HAWK C. and GELLER E.B. Comparison of intraventricular morphine and opioid peptides on body temperature of rats. *Enviroment, Drugs and Thermoregulation*. Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 90-93 (1983).

ALLEN R., LANE J.D. and BRACHI J.T. Amantadine reduces haloperidol-induced dopamine receptor hypersensitivity in the striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 65: 313-315 (1980).

ALLIKMETS L.H., ZARKOUSKY A.M. and NURK A.M. Changes in catalepsy and receptor sensitivity following chronic neuroleptic treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 75: 145-147 (1981).

ANDERSEN P.H., GINGRICH J.A., BATES M.D., DERRY A., FALARDEAU P. SENOGLES S. and CARON M.G. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 231-236 (1990).

ANDERSEN P.H., NIELSEN E.B., GRONVALD F.C. and BRAESTRUP C. Some atypical neuroleptics inhibit [^{3}H]SCH23390 binding in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 120: 143-144 (1986).

ARY M. and LOMAX P. Apomorphine hypothermia in the rat: central sites and mechanisms. *Neuropharmacology* 16: 731-735 (1977).

ASPER H., BAGGIOLINI M., BURKI H.R., LAUENER H., RUCH W. and STILLE G. Tolerance phenomena with neuroleptics. Catalepsy, apomorphine stereotypies and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 22: 287-294 (1973).

AVERY D.D. Intrahypothalamic adrenergic and cholinergic injection effects on temperature and ingestive behavior in the rat. *Neuropharmacology* 10: 753-763 (1971).

AVERY D.D. Thermoregulatory effects of intrahypothalamic injection of adrenergic and cholinergic substances at different environmental temperatures. *J. Physiol. (Lond.)* 220: 257-266 (1972).

AVERY D.D. and PENN P.E. Effects of intrahypothalamic injections of adrenergic and cholinergic substances on behavioral thermoregulation and associated skin temperature levels in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1: 159-165 (1973).

BAEYENS J.M. y MORENO A. Modificaciones por sulpiride y flupentixol de la hipotermia inducida por piribedilo y apomorfina en la rata. *J. Pharmacol.* 13: 89-90, 1982.

BAEYENS J.M. and MORENO A. Are two different types of dopaminergic receptors involved in thermoregulation in the rat? *Enviroment, Drugs and Thermoregulation*. Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp. 86-89 (1983).

BAJOREK J.G. and LOMAX P. Comparative effects of met-enkephalin and morphine on body temperature of gerbils and rat. *Enviroment, Drugs and Thermoregulation*. Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 169-172 (1983).

BARONE P., TUCCI I., PARASHOS S.A. and CHASE T.N. Supersensitivity to a D-1 dopamine receptor agonist and subsensitivity to a D-2 receptor agonist following chronic D-1 receptor blockade. *Eur. J. Pharmacol.* 149: 225-232 (1988).

BARTHOLINI G. Differential effects of neuroleptic drugs on dopamine turnover in the extrapyramidal and limbic system. *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 429-433 (1976).

BECKMAN A.G. Effect of intrahypothalamic norepinephrine on thermoregulatory response in the rat. *Am. J. Physiol.* 218: 1556-1604 (1970).

BECKMAN A.G. and CARLISLE H.J. Effect of intrahypothalamic infusion of acetylcholine on behavioral and physiological thermoregulation in the rat. *Nature* 221: 561-562 (1969).

BENZINGER, T.H. Heat regulation: Homeostasis of central temperature in man. *Physiol. Rev.* 49: 671-759 (1969).

BIJAK M. and SMIALOWSKI A. Functional supersensitivity of the hippocampal dopaminergic system after prolonged treatment with haloperidol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 95-99 (1989).

BORISON H.C. and CLARK W.G. Drugs action on thermoregulatory mechanisms. *Adv. Pharmacol.* 5: 129-212 (1967).

BOSCHI G., NOMOTO T. and RIPS R. Thyrotropin releasing hormone-induced hyperthermia in mice: possible involvement of adrenal and pituitary glands. *Br. J. Pharmacol.* 80: 229-233 (1983).

BOYSON S.J., McGONIGLE P., LUTHIN G.R., WOLFE B.B. and MOLINOFF P.B. Effects of chronic administration of neuroleptic and anticholinergic agents on densities of D_2 dopamine and muscarine cholinergic receptors in rats striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244: 987-993 (1988).

BRAUN A.R. and CHASE T.N. Behavioral effects of chronic exposure to selective D_1 and D_2 dopamine receptors agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 147: 441-451 (1988).

BRIMBLECOMBE R.W. Effects of cholinomimetics and cholinoleptic drugs on body temperature. *The Pharmacology of Thermoregulation.* Ed. E. Schönbaum and P. Lomax. Karger, Basel. pp 182-193 (1973).

BRITTAIN R.T. and HANDLEY S.L. Temperature changes produced by injection of catecholamines and 5-hydroxytryptamine into the cerebral ventricles of the concious mouse. *J. Physiol. (Lond.)* 192: 805-813 (1967).

BROWN M.R., RIVIER J.E. and VALE W.W. Action of bombesin, thyrotropin releasing factor, prostaglandin E2 and naloxone on thermoregulation in the rat. *Life Sci.* 20: 1681-1687 (1977a).

BROWN M.R., RIVIER J.E. and VALE W.W. Bombesin: potent effect on thermoregulation in the rat. *Science* 196: 998-1000 (1977b).

BROWN M.R. and VALE W.W. Peptides and thermoregulation. *Thermoregulatory Mechanisms and their Therapeutic Implications*. Ed. B. Cox, P. Lomax, A.S. Milton and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 186-194 (1980).

BRUINVELS J. Effect of noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine on body temperature in the rat after intracisternal administration. *Neuropharmacology* 9: 277-282 (1970).

BUONAMICI M., CACCIA C., CARPENTIERI M., PEGRASSI L., ROSSI A.C. and DI CHIARA G. D_1 receptor supersensitivity in the rat striatum after unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur. J. Pharmacol.* 126: 347-348 (1986).

BURKS T.F. and ROSENFELD G.C. Central neurotransmitter participation in temperature responses to morphine in the rat. *Drugs, Biogenic Amines and Body Temperature*. Ed. K.E. Cooper, P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 204-206 (1977).

BURKS T.F., DAVIS T.F. and McDOUGAL J.N. Metabolism and thermopharmacology of opioid peptides in rat brain. *Environment, Drugs and Thermoregulation*. Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 94-97 (1983).

BURT D.R., CREESE I. and SNYDER S.D. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 196: 326-328 (1977).

CALNE D.B., LLAVERIA L.E. and REID J.L. Hypothermic action of bromocriptine. *Br. J. Pharmacol.* 54: 123-124 (1975).

CARBONI E., LONGONI R., DEIDDA S. and DI CHIARA G. SCH23390 antagonizes apomorphine and ergot-induced hypothermia. *Eur. J. Pharmacol.* 125: 17-22 (1986).

CARLSON, L.D. Central and peripheral mechanisms in temperature regulation. *The Pharmacology of Thermoregulation*. Ed. E. Schönbaum and P. Lomax. Karger, Basel. pp. 7-21 (1973).

CARVEY P.M., KAO L.L., ZHANG T.J., AMDUR R.L., LIN D.H., SINGH R. and KLAWANS H.L. Dopaminergic alterations in cotreatments attenuating haloperidol-induced hypersensitivity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35: 291-300 (1990).

CHI M. and LIN M.T. Involvement of adrenergic receptor mechanisms within hypothalamus in the fever induced by anphetamine and thyrotropin-releasing hormone in the rat. *J. Neural Transm.* 58: 213-222 (1983).

CHIEL H., YEHUDA S. and WURTMAN R.J. Development of tolerance in rats to the hypothermic effects of d-amphetamine and apomorphine. *Life Sci.* 14: 483-488 (1974).

CHIPKIN R.E. McQUADE R.D. and IORIO L.C. D_1 and D_2 dopamine binding sites up regulation and apomorphine-induced stereotypy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 28: 477-482 (1987).

CHRISTENSEN A.V. and NIELSEN I.M. Dopaminergic supersensitivity: Influence of dopamine agonists, cholinergics, anticholinergics and drugs used for the treatment of tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 62: 111-116 (1979).

CLARK W.G. and LIPTON J.M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation. *Pharmacol. Ther.* 22: 249-297 (1983).

CLOW A., JENNER P. THEODORU A. and MARSDEN C.D. Striatal dopamine receptors become supersensitive while rats are given trifluoperazine for six months. *Nature* 278: 59-61 (1979a).

CLOW A., JENNER P. and MARSDEN C.D. Changes in dopamine-mediated behaviour during one year neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.* 57: 365-375 (1979b).

CLOW A., JENNER P. THEODORU A. and MARSDEN C.D. Changes in rat striatal dopamine turnover and receptor activity during one year neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.* 63: 135-144 (1980)

COHN M.L., COHN M., KRZYSIK B.A. and TAYLOR F.H. Regulation of behavioral events by thyrotropin releasing factor and cyclic AMP. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 5 (suppl. 1) 129-133 (1976).

COLBOC O. and COSTENTIN J. Evidence for thermoregulatory dopaminergic receptors located in the preopticus medialis nucleus of the rat hypothalamus. *J. Pharm. Pharmacol.* 32: 624-629 (1980).

COLBOC O., PROTAIS P. and COSTENTIN J. Pharmacological evidence against the involvement of D1 subtipe of dopamine receptors in apomorphine induced hypothermia. *Neurosci. Lett.* 39: 211-216 (1983).

COMPTON D.R. and JOHSON K.M. Effects of acute and chronic clozapine and haloperidol on in vitro release of acetylcholine and dopamine from striatum and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248: 521-530 (1989).

COOLS A.R. Two functionally and pharmacologically distinc dopamine receptors in the rat brain. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 16: 215-225 (1977).

COOLS A.R. and VAN ROSSUM J.M. Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: A new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. *Psychopharmacologia* 45: 243-254 (1976).

COSTALL B. and NAYLOR R.J. Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulpiride and thioridazine. *Psychopharmacologia* 43: 69-74 (1975).

COSTENTIN J., PROTAIS P. and SCHWARTZ J.C. Rapid and dissociated changes in sensitivities of different dopamine receptors in mouse brain. *Nature* 257: 405-407 (1975).

COX B., JUXON D.V., LEE T.F. and MARTIN D. A role for an indolamine other than 5-hydroxytryptamine in the hypothalamic thermoregulatory pathways of the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 337: 441-450 (1983).

COX B., KERWIN R. and LEE T.F. Dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 282: 471-483 (1978).

COX B., KERVIN R.W., LEE T.F. and PYCOK C.J. Evidence in vivo for 5-hydroxytryptamine link in dopamine-receptor mediated hypothermia in rat. *Br. J. Pharmacol.* 68: 168P-169P (1979).

COX B. and LEE T.F. Location of receptors mediating hypothermia after injection of dopamine agonists in rats. *Br. J. Pharmacol.* 59: 467P-468P (1977a).

COX B. and LEE T.F. Do central dopamine receptors have a physiological role in thermoregulation? *Br. J. Pharmacol.* 61: 83-86 (1977b).

COX B. and LEE T.F. Effects of atropine and pimozide on hypothermia induced by apomorphine or oxotremorine in rats. *Br. J. Pharmacol.* 61: 509-510 (1977c).

COX B. and LEE T.F. Is acetylcholine involved in a dopamine receptor mediated hypothermia in mice and rats? *Br. J. Pharmacol.* 62: 339-347 (1978).

COX B. and LEE T.F. Possible involvement of 5-hydroxytryptamine in dopamine-receptor mediated hypothermia in the rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 31: 552-554 (1979a).

COX B.and LEE T.F. Evidence for an endogenous dopamine-mediated hypothermia in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 67: 605-610 (1979b)

COX B. and LEE T.F. Effect of central injection of dopamine on core temperature and thermoregulatory behaviour in unrestrained rats. *Neuropharmacology* 18: 537-540 (1979c).

COX B. and LEE T.F. Further evidence for a physiological role for hypothalamic dopamine in thermoregulation in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 300: 7-17 (1980)

COX B., LEE T.F. and MARTIN D. Different hypothalamic receptors mediate 5-hydroxytryptamine and tryptamine induced core temperature changes in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 72: 477-482 (1981).

COX B. and LOMAX P. Pharmacologic control of temperature regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 341-353 (1977)

COOPER K.E. Temperature regulation and the hypothalamus. *Br. Med. Bull.* 22: 238-242 (1966).

CRAWSHAW L.I. Effects of intracerebral 5-HT injection on thermoregulation in rat. *Physiol. Behav.* 9: 133-140 (1972a).

CRAWSHAW L.I. Effects of intracranial acetylcholine injection on thermoregulatory responses in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 83: 32-35 (1972b)

CREESE I. Dopamine receptors explained. *Trends Neurosci.* 5: 40-43 (1982).

CREESE I. Biochemical properties of CNS dopamine receptors. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* Ed. H.Y. Meltzer, Raven Press, New York. pp 257-264 (1987).

CREESE I. and CHEN A. Selective D_1 dopamine receptor increase following chronic treatment with SCH23390. *Eur. J. Pharmacol.* 109: 127-128 (1985).

CREESE I., STEWART K. and SNYDER S.H. Species variations in dopamine receptor binding. *Eur. J. Pharmacol.* 60: 55-56 (1979).

CROSS A.J. and OWEN F. Characteristics of ^{3}H-flupentixol binding to calf brain membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 65: 341-347 (1980).

CUBBEDDU L.X., HOFFMANN I.S., JAMES M.K. and NIEDZWIECKI D.M. Changes in the sensitivity to apomorphine of dopamine receptors modulating dopamine and acetylcholine release after chronic treatment with bromocriptine or haloperidol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 226: 680-685 (1983).

DAIGUJI M. and MELTZER H.Y. Effect of chronic phencyclidine or d-amphetamine treatment on [^{3}H]spiroperidol binding in rat caudate-putamen and nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 85: 339-342 (1982).

DALL'OLIO R., GANDOLFI O., RONCADA P., VACCHERI A. and MONTANARO N. Repeated treatment with (-)sulpiride plus a low dose of SCH23390 displays wider neuroleptic activity without inducing dopaminergic supersensitivity. *Psychopharmacology* 100: 560-562 (1990).

DAVIES J.A. and REDFERN P.H. A note on the effect of amantadina on body temperature. *J. Pharm. Pharmacol.*25: 705-707 (1973).

DESILES M. and RIPS R. Noradrenergic involvement in hyperthermia induced by thyrotropin releasing hormone. *Thermoregulatory Mechanisms and Their Therapeutic Implications.* Ed. B. Cox, P. Lomax, A.S. Milton and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 47-50 (1980).

DHUMAL V.R., GULATI O.D., RAGUNATH P.R. and SIRAMAKRISHNA N. Analysis of the effects on body temperature of intracerebroventricular injection in anaesthethized dogs of gamma-amino-butyric acid. *Br. J. Pharmacol.* 50: 513-524 (1974).

DOGGETT N., RENO H. and SPENCER P. Effects of drugs with antidepressant activity upon the hypothermia and behavioral depression induced in mice by pimozide or centrally administered noradrenaline. *Neuropharmacology* 14: 85-91 (1975).

ENGBERG T.M., SUSEL Z. JUNCOS J.L. and CHASE T.N. Continuous and intermittent levodopa differentially affects rotation induced by D_1 and D_2 dopamine agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 168: 291-298 (1989).

EZRIN-WATERS C. and SEEMAN P. L-DOPA reversal of hyperdopaminergic behavior. *Life Sci.* 22: 1027-1032 (1978).

FALARDEAU P., BOUCHARD S., BEDARD., BOUCHER R. and DIPAOLO T. Behavioral and biochemical effects of chronic treatment with D1 and/or D2 dopamine agonists in MPTP monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* 150: 59-66 (1988).

FAUNT J.E. and CROCKER A.D. The effects of selective dopamine receptor agonists and antagonists on body temperature in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 133: 243-247 (1987).

FEIGENBAUM J.J. and YANAI J. Implication of dopamine agonist- induced hypothermia following increased density of dopamine receptors in the mouse. *Neuropharmacology* 24: 735-741 (1985).

FELDBERG W. A new concept of temperature control in the hypothalamus. *Fed. Proc.* 58: 395-404 (1965).

FELDBERG W. The role of monoamines in the hypothalamus for temperature regulation. *J. Neurosci.* 9: 362-384 (1969)

FELDBERG W. and LOTTI V.J. Temperature changes produced in the unanaesthetized rabbit by monoamines and tranylcipromine injected into the cerebral ventricle. *J. Physiol. (Lond.)* 191: 35-36 (1967a).

FELDBERG W. and LOTTI V.J. Temperature responses to monoamines and an inhibitor of MAO injected into the cerebral ventricles of rats. *Br. J. Pharmacol.* 31:151-161 (1967b).

FELDBERG W. and MYERS R.D. A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus. *Nature* 200: 1325 (1963).

FELDBERG W. and MYERS R.D. Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. *J. Physiol. (Lond.)* 173: 226-236 (1964).

FIORETTI M.C., RICARDI C., MENCONI E. and MARTINI L. Control of the circadian rhythm of the body temperature in the rat. *Life Sci.* 14: 2111-2119 (1974).

FLEMINGER S. RUPNIAK N.M.J., HALL M.D., JENNER P. and MARSDEN C.D. Changes in apomorphine-induced stereotypy as a result of subacute neuroleptic treatment correlates with increased D2 receptors, but not with increases in D1 receptors. *Biochem. Pharmacol.* 32 2921-2927 (1983).

FUKUSHIMA N and ITOH S. Role of adrenergic receptors in the central thermoregulatory mechanisms of the rat. *Jpn. J. Physiol.* 25: 621-631 (1975).

GAGNON C., BEDARD P.J. and DI PAOLO T. Effects of chronic treatment of MPTP monkeys with dopamine D1 and/or D2 receptor agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 178: 115-120 (1990).

GALLAGER D.W., PERT A. and BUNNEY W.E. Haloperidol-induced presynaptic dopamine supersensitivity is blocked by chronic lithium. *Nature* 273 309-312 (1978).

GARAU L., GOVONI S., STEFANINI E., TRABUCCHI M. and SPANO P.F. Dopamine receptors: Pharmacological and anatomical evidence indicates that two distinc dopamine receptors populations are present in rat striatum. *Life Sci.* 23: 1745-1750 (1978).

GEMELIN G.W. Microelectrophoretic studies with 2-bromo-alpha-ergocriptine on dopaminergic neurons in the feline caudate nucleus. *Life Sci.* 23: 485-488 (1978).

GISOLFI C.V., MORA F., BLOOMFIELD S., PRATTIE M. and MAGNES S. Effects of apomorphine and pimozide on temperature regulation during exercise in the rat. *J. Appl. Physiol.* 49: 363-369 (1980).

GNEGY M., UZUNOV P. and COSTA E. Participation of and endogenous Ca++ binding protein activator in the development of drug-induced supersensitivity of striatal dopamine receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202: 558-564 (1977).

GOLDSTEIN J.M. and LITWIN L. Spontaneous activity of A9 and A10 dopamine neurons after acute and chronic administration of the selective dopamine D-1 receptor antagonist SCH23390. *Eur. J. Pharmacol.* 155: 175-180 (1988).

GREENSHAAW A.J., BAKER G.B. and [illegible]HART T.B. Dopamine receptor changes during chronic drug administration. *Psychoactive drugs. Tolerance and Sensitization.* Ed. A.J. Goudie and M.W. Emmett-Oglesby. Humana Press, New Jersey. pp. 353-406 (1989).

GROPETTI A., CERESOLI G., MANDELLI V. and PARENTI M. Role of opiates in striatal D1 dopamine receptors supersensitivity induced by chronic L-DOPA treatment. *J. Pharmaco. Exp. Ther.* 253: 950-956 (1990).

GULATI A., SRIMAL R.C. and DHAWAN B.N. Differential alteration in striatal dopaminergic and cortical serotoninergic receptors induced by repeated administration of haloperidol or cetbutindole in rats. *Pharmacology* 36: 396-404 (1988)

HALL G.H. Effects of nicotine on thermoregulatoy systems in the hypothalamus. *The Pharmacology of Thermoregulation* Ed. E. Schönbaum and P. Lomax. Karger, Basel. pp 244-254 (1973).

HAMMEL H.T., CRASHAW L.I. and CABANAC H.P. The activation of behavioral responses in the regulation of body temperature in vertebrates. *The Pharmacology of Thermoregulation.* Ed. E. Schönbaum and P. Lomax. Karger, Basel. pp 124-141 (1973).

HARACZ J.L. and TSENG L.F. Reduction of dopaminergic supersensitivity by a single dose of amphetamine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **313**: 131-133 (1980)

HARDY J.D. Physiology of temperature regulation. *Physiol. Rev.* **41**: 521-606 (1961).

HARDY, J.D. Posterior hypothalamus and regulation of body temperature. *Fed. Proc.* **32**: 1564-1571 (1973).

HAWKINS M.F. and AVERY D.D. Effects of centrally-administered bombesin and adrenalectomy on behavioral thermoregulation and locomotor activity. *Neuropharmacology* **22**: 1249-1255 (1983).

HEMINGWAY T. RASMUSSEN A.T. and WIKOFF H. Effects of heating hypothalamus of dog by diathermy. *J. Neurophysiol.* **3**: 329-338 (1940).

HELLON R.F. Monoamines, pyrogens and cations: Their actions on central control of body temperature. *Pharmacol. Rev.* **26**: 289-321 (1975).

HENRY D.J., GREENE M.A. and WHITE F.J. Electrophysiological effects of cocaine in the mesoaccumbens dopamine system: repeated administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 833-839 (1989).

HENSEL, H. Neural processes in thermoregulation. *Physiol. Rev.* **53**: 948-1017 (1973).

HESS E.J., ALBERS L.J., LE H and CREESE I. Effects of chronic SCH 233990 treatment on the biochemical and behavioral properties of D_1 and D_2 dopamine receptors: Potentiated behavioral responses to a D_2 agonist after selective D_1 dopamine receptor upregulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **238**: 846-854 (1986).

HORI,T. and SHINOHARA K. Hypothalamic thermoresponsive neurones in the new-born rat. *J. Physiol. (Lond.)* **294**: 541-560 (1979)

HOROWITZ J.M., FREEMAN W.J. and STOLL P.J. A neural network with a background level of excitation in the cat hyppocampus. *Int. J. Neuroscience* **5**: 113-123 (1973).

HOPOWSKI R. Hypothermic action of lisuride in rats and differences to bromocriptine in the antagonistic effect of neuroleptics. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **306**: 147-151 (1979).

HYTTEL J. Effects of neuroleptics on ^{3}H-haloperidol and ^{3}H-cis-flupentixol binding and on adenylate cyclase activity in vitro. *Life Sci.* **23**: 551-556 (1978).

HYTTEL J. Further evidence that ^{3}H-cis-flupentixol binds to the adenylate cyclase associated dopamine receptor (D-1) in rat corpus striatum. *Psychopharmacology* **67**: 107-109 (1980)

HYTTEL J. SCH23390 the first selective dopamine D_1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **91**: 153-154 (1983).

IORIO L.C., BARNETT A., LEITZ F.H., HOUSER V.P. and KORDUBA C.A. SCH23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interaction on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**: 462-468 (1983).

IVERSEN L.L. Dopamine receptors in brain. *Science* **188**: 1084-1089 (1975).

IVERSEN L.L. More than one tipe of dopamine receptor in brain? *Trends Neurosci.* **2**: 5-6 (1978).

IVERSEN L.L., HORN A.S. and MILLER R.J. Actions of dopaminergic agonists on cyclic AMP production in rat brain homogenates. *Adv. Neurol.* **9**: 197-212 (1975).

IVERSEN L.L. and QUICK M. Subsensitivity of dopamine-stimulated cAMP response in rat striatal and medial frontal cortex slices following treatment with a dopamine agonist. *J. Physiol. (Lond.)* **272**: 51P-52P (1977).

IVERSEN L.L., QUICK M., EMSON S.E., DOWLING S.E. and WATLING K.H. Further evidence for existence of multiple receptors for dopamine in the central nervous system. *Receptors for neurotransmitters and peptide hormones.* Edited by G. Pepeu, M.J. Kuhar and S.S. Enna. Raven press. New York (1980).

JENNER P., CLOW A., REAVILL C., THEODOROU A. and MARSDEN C.D. A behavioural and biochemical comparison of dopamine receptor blockade produced by haloperidol with that produced by substituted benzamide drugs. *Life Sci.* **23**: 545-550 (1978).

JENNER P., CLOW A., REAVILL C., THEODOROU A. and MARSDEN C.D. Stereoselective actions of substituted benzamide drugs on cerebral dopamine mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol.* **32**: 39-44 (1980).

JENNER P., HALL M.D., MURUGAIAH K., RUPNIAK N., THEODOROU A. and MARSDEN C.D. Repeated administration of sulpiride for three weeks produces behavioural and biochemical evidence for cerebral dopamine receptor supersensitivity. *Biochem. Pharmacol.* **31**: 325-328 (1982).

JIANG L.H., KASSER R.J., ALTAR C.A. and WANG R.Y. One year of continuous treatment with haloperidol or clozapine fails to induce a hypersensitive response of caudate putamen neurons to dopamine D_1 and D_2 receptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253**: 1198-1205 (1990).

KALIVAS P.W., JENNES L., NEMEROFF C.B. and PRANGE A.J. Jr. Neurotensin: topographical distribution of brain sites involved in hypothermia and antinociception. *J. Comp. Neurol.* **210**: 225-238 (1982).

KALIVAS P.W., HERNANDEZ D.E., BISSETT G., MASON C.B., NEMEROFF C.B. and PRANGE A.J. Neurotensin induced hypothermia: neuroanatomical and neurochemical mechanisms. *Environment, Drugs and Thermoregulation.* Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 108-112 (1983).

KANDASAMY S.B. and WILLIANS B.A. Central effects of some peptide and non-peptide opioids and naloxone on thermoregulation in the rabbit. *Environment, Drugs and Thermoregulation.* Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 98-100 (1983).

KANENO S. and SHIMAZONO Y. Decreased in vivo [^{3}H]spiroperidol binding in rat brain after repeated methamphetamine administration. *Eur. J. Pharmacol.* 72: 101-105 (1981).

KEBABIAN J.W. Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopamine-sensitive adenilate cyclase. *Life Sci.* 23: 479-484 (1978).

KEBABIAN J.W. and CALNE D.B. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93-96 (1979).

KIRPATRICK W.E. and LOMAX P. Temperature changes following iontophoretic injection of acetylcholine into the rostral hypothalamus of the rat. *Neuropharmacology* 9: 195-202 (1970).

KNOX G.V., CAMPBELL C. and LOMAX P. Cutaneous temperature and unit activity in the hypothalamic thermoregulatory centers. *Exp. Neurol.* 40: 717-730 (1973).

KOULU M., LAPPALAINEN J., PESONEN V., HIETALA J. and SYVALAHTI E. Chronic treatment witch SCH23390, a selective dopamine D_1 receptor antagonist, decreases dopamine metabolism in rat caudate nucleus. *Eur. J. Pharmacol.* 155: 313-316 (1988).

KOVACS G.L. and DE WIED D. Hormonally active arginine-vasopressin supresses endotoxin-induced fever in rat: lack of effect of oxytocin and a behavioral active vasopressin fragment. *Neuroendocrinology* 37: 258-261 (1983).

KRIEGER D.T. and MARTIN J.B. Brain peptides. (First of two parts). *N. Engl. J. Med.* 304: 876-885 (1981a).

KRIEGER D.T. and MARTIN J.B. Brain peptides. (Second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 304: 944-951 (1981b).

KRUK Z.L. The effect of drugs acting on dopamine receptors on the body temperature of the rat. *Life Sci.* 11: 845-850 (1972).

LAPPALAINNEN J., HIETALA J., KOULU M., SEPPALA T., SJOLHOLM B. and SYVALAHTI E. Chronic treatment with SCH 23390 and haloperidol: Effects on dopaminergic and serotoninergic mechanisms in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252: 845-852 (1990a).

LAPPALAINNEN J., HIETALA J., SJOHOLM B. and SYVALAHTI E. Effects of chronic SCH23390 treatment on dopamine autoreceptor function in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 179: 315-321 (1990b).

LAPPALAINNEN J., HIETALA J., KOULU M. and SYVALAHTI E. Neurochemical effects of chronic co-administration of ritanserin and haloperidol: comparison with clozapine effects. *Eur. J. Pharmacol.* 190: 403-407 (1990c).

LAU Y.S., RUNICE C. and DOW F. Role of calmodulin-dependent phosphorilation in chronic sulpiride-induced striatal dopamine receptor supersensitivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **229**: 32-37 (1984).

LEE T.F. MORA F. and MYERS R.D. Dopamine and thermoregulation: an evaluation with special reference to dopaminergic pathways. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **9**: 589-598 (1985).

LEE T.F. and MYERS R.D. Analysis of the thermolytic action of icv neurotensin in the rat at different ambient temperatures. *Brain Res. Bull.* **10**: 661-665 (1983).

LEEF S.E. and CREESE I. Dopaminergic D_3 binding sites are not presynaptic autoreceptors. *Nature* **308**: 586-589 (1983).

LEWANDER T. A mechanism for the development of tolerance to amphetamine in rats. *Psychopharmacologia* **21**: 17-23 (1971).

LIN M.T. Effects of dopaminergic antagonists and agonists on thermoregulation in rabbits. *J. Physiol. (Lond.)* **293**: 217-228 (1979).

LIN M.T., WANG H.S., WANG Z. and CHERN Y.F. Haloperidol produces hypothermic effects in rats. *Experientia* **35**: 1469-1470 (1979)

LINDEFORS N., SHARP T. and UNGERSTEDT U. Effects of subchronic haloperidol and sulpiride on regional brain dopamine metabolism in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **129**: 401-404 (1986).

LIPTON M.A., BISSETT G., NEMEROFF C.B., LOOSEN A.T. and PRANGE A.J. Neurotensin: a possible mediator of thermoregulation in the mouse. *Drugs, Biogenic Amines and Body Temperature.* Ed. K.E. Cooper, P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 54-57 (1977).

LIPTON J.M. and CLARK W.G. Neurotransmitter in temperature control. *Ann. Rev. Physiol.* **48**: 613-623 (1986).

LIST S.J. and SEEMAN P. Dopamine agonists reverse the elevated [^{3}H]-neuroleptic binding in neuroleptic-pretreated rats. *Life Sci.* **24**: 1447-1452 (1979).

LJUNGBERG T. and UNGERSTEDT V. Classification of neuroleptic drugs according to their ability to inhibit apomorphine-induced locomotion and gnawing, evidence for two different mechanisms of action. *Psychopharmacology* **56**: 239-247 (1978).

LOMAX P. Drugs and body temperature. *Int. Rev. Neurobiol.* **12**: 1-43 (1970).

LOMAX P., FOSTER R.S. and KIRKPATRICK W.E. Cholinergic and adrenergic interactions in the thermoregulatory centers of the rat. *Brain Res.* **15**: 431-438 (1969).

LOMAX P. and GREEN M.D. Histamine and temperature regulation. *Temperature Regulation and Drug Action.* Ed. P. Lomax, E. Schönbaum and J. Jacob. Karger, Basel. pp 85-94 (1975).

LOMAX P. and GREEN M.D. Neurotransmitters and temperature regulation. *Prog. Brain Res.* **42**: 251-261 (1975).

LOPACHIN R.M. and RUDY T.A. The thermoregulatory effects of noradrenaline, serotonine and carbachol injected into the rat spinal subaracnoid space. *J. Physiol. (Lond.)* **333**: 511-529 (1982).

LOPACHIN R.M. and RUDY T.A. Sites and mechanism of action for the effects of intrathecal noradrenaline on thermoregulation in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* **341**: 527-544 (1983).

MACKENZIE R.G. and ZIGMOND M.J. Chronic neuroleptic treatment increases D_2 but not D_1 receptors in rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* **113**: 159-165 (1985).

MACLENNAN H. and YORK D.H. The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus. *J. Physiol. (Lond.)* **189**: 393-402 (1967).

MAGOUN H.V., HARRISON F., BROBECK J.R. and RANSON S.W. Activation of heat loss mechanisms by local heating of the brain. *J. Neurophysiol.* **1**: 101-114 (1938).

MAIDMENT N.T. and MARSDEN C.A. Repeated atypical neuroleptic administration: effects on central dopamine metabolism monitored by in vivo voltammetry. *Eur. J. Pharmacol.* **136**: 141-149 (1987).

MAKMAN M.H., MISHRA R.K. and BROWN J.H. Drug interaction with dopamine-stimulated adenylate cyclases of caudate nucleus and retina: direct agonist effect of a piribedil metabolite. *Adv. Neurol.* **9**: 213-222 (1975).

MARTIN G.E. and BACINO C.B. Action of intracerebrally injected β-endorphin on the rat's core temperature. *Eur. J. Pharmacol.* **59**: 227-263 (1979).

MATSUMOTO T., UCHIMURA H., HIRANO M., KIM J.S., YOKOO H., SHIMOMURA M., NAKAHARA T., INOUE K. and OOMAGARI K. Differential effects of acute and chronic administration of haloperidol on homovanillic acid levels in discrete dopaminergic areas of rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **89**: 27-33 (1983).

MELLER E., BOHMAKER K., GOLDSTEIN M., SCHWETZER J.W. and FRIEDHOFF A.Y. Chronic haloperidol does not alter agonist affinity for dopamine receptors in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* **109**: 389-394 (1985).

MEMO M., PIZZI M., NISOLI E., MISSALE L., CARRUBA M.O. and SPANO P. Repeated administration of (-)sulpiride and SCH23390 differentially up-regulate D_1 and D_2 dopamine receptor function in rat mesostriatal areas but not in rat cortical-limbic brain regions. *Eur. J. Pharmacol.* **138**: 45-51 (1987).

METCALF G., DETTMAR P.W. and WATSON T. The role of neuropeptides in thermoregulation. *Thermoregulatory Mechanisms and their Therapeutic Implication.* Ed. B. Cox, P. Lomax, A.S. Milton and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 175-179 (1980).

MILLER R.J., HORN A.S. and IVERSEN L.L. The action of neuroleptic drugs on dopamine-stimulated adenosine cyclic 3'-5'-monophosphate production in rat neostriatum and limbic forebrain. *Mol. Pharmacol.* 10: 759-766 (1974).

MILLER R.J. and IVERSEN L.L. Stimulation of a dopamine sensitive adenylate cyclase in homogenates of rat striatum by a metabolite of piribedil. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 282: 213-216 (1974).

MULLER P. and SEEMAN P. Presynaptic subsensitivity as a possible basis for sensitization by long-term dopamine mimetics. *Eur. J. Pharmacol.* 55: 149-157 (1979).

MURUGAIAH K., THEODOROU A., MANN S., CLOW A., JENNER P. and MARSDEN C.D. Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increases spontaneous dopaminergic action in the striatum. *Nature* 296: 570-572 (1982).

NICOLAOU N.M. Acute and chronic effects of neuroleptics and acute effects of apomorphine and amphetamine on dopamine turnover in corpus striatum and substantia nigra of the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 64: 123-132 (1980).

NIELSEN E.B., NIELSEN M., ELLISSON G. and BAESTRUP C. Decreased spiroperidol and LSD binding in rat brain after continuous amphetamine. *Eur. J. Pharmacol.* 66: 149-154 (1980).

NOMOTO T., BOSCHI G. and RIPS R. Possible involvement of adrenal and thyrotropin releasing hormones in hyperthermia in mice. *Environment, Drugs and Thermoregulation.* Ed. P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 117-120 (1983).

NORCROSS K. and SPHELMAN R. A quantitative analysis of excitatory and depressant effects of dopamine on the firing of caudate neurons: electrophysiological support for the existence of two distinc dopamine sensitive receptors. *Brain Res.* 156: 168-174 (1978).

NORMAN A.B., WYLIE G.L. and PRINCE A.K. Supersensitivity of d-amphetamine-induced hyperthermia in rats following continuous treatment with neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.* 140: 349-351 (1987).

NUTIK, S.L. Posterior hypothalamic neurons responsive to preoptic region thermal stimulation. *J. Neurophysiol.* 36: 238-239 (1973a).

NUTIK, S.L. Convergence of cutaneous thermal afferents on posterior hypothalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 36: 250-257 (1973b)

PAWLOWSKI L. and KWIATEK H. The effect of highly selective inhibitors of the uptake of noradrenaline or 5-hydroxytryptamine on TRH-induced hyperthermia in mice. *Psychopharmacology* 60: 1267-1274 (1982).

PEACOCK L. LUBLIN H. and GERLACH J. The effects of dopamine D1 and D2 receptor agonists and antagonists in monkeys withdrawn from long-term neuroleptic treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 186: 49-59 (1990).

PIAZZA P.V., CALZA L., GIARDINO L. and AMATO G. Chronic thioridazine treatment differently affects DA receptors in striatum and in mesolimbo-cortical systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35: 937-942 (1990).

POOLE S. and STEPHENSON J.D. Effects of intrahypothalamic injection of noradrenaline and carbachol on core temperature of unrestrained rats. *Br. J. Pharmacol.* 59: 482-483 (1977a).

POOLE S. AND STEPHENSON J.D. Body temperature regulation and thermoneutrality in rats. *Q. J. Exp. Physiol.* 62: 143-149 (1977b).

POOLE S. and STEPHENSON J.D. Effects of noradrenaline and carbachol on temperature regulation of rats. *Br. J. Pharmacol.* 65: 43-51 (1979a).

POOLE S. and STEPHENSON J.D. Effects of noradrenaline and carbachol on temperature regulation of cold acclimated rats. *Br. J. Pharmacol.* 66: 307-315 (1979b).

PORCEDDU M.L., OGINI E. and BIGGIO G. [^{3}H]-SCH23390 binding sites increase after chronic blockade of D_1 dopamine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 367-370 (1985).

PUCHE E., MUNDO A., GARCIA MORILLAS M., BAEYENS J.M. Y BOLAÑOS J. Nomifensina y temperatura corporal de la rata: interacción con la reserpina, clorpromacina y anfetamina. *Arch. Farmacol. Toxicol.* 5: 123-132 (1979).

PYCOCK C., DAWBARN D. and O'SHAUGHNESSY C. Behavioural and biochemical changes following chronic administration of L-DOPA to rats. *Eur. J. Pharmacol.* 79: 201-215 (1982).

QUICK M. and IVERSEN L.L. Subsensitivity of the rat striatal dopaminergic system after treatment with bromocriptine: Effects on [^{3}H]spiperone binding and dopamine-stimulated cyclic AMP formation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 304: 141-145 (1978).

REID J.L., LEWIS P.J. and MYERS M.G. Role of central dopaminergic mechanisms in piribedil and clonidine induced hypothermia in rat. *Neuropharmacology* 14: 215-220 (1975).

RIVIER J.E. and BROWN M.R. Bombesin, bombesin analogs and related peptides: effects on thermoregulation. *Biochem. J.* 17: 1766-1771 (1978)

ROBERTSON H.A. Chronic phencyclidine, like amphetamine, produces a decrease in [^{3}H]spiroperidol binding in rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 78: 363-365 (1982).

ROBIN M., FORLER C and PALFREYMAN M.G. Effect of chronic apomorphine on the development of denervation supersensitivity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **22**: 547-551 (1985).

ROVILLARD C., BEDARD P., FALARDEAU P. and DI PAOLO T. Repeated stimulation of D1 dopamine receptors increases the circling response to bromocriptine in rats with a 6-OHDA lesion. *Eur. J. Pharmacol.* **157**: 125-133 (1988).

RUBINSTEIN M., MUSCHIETTI J.P., GERSHANICK O., FLAWIA M.M. and STEFANO F.J.E. Adaptative mechanisms of striatal D_1 and D_2 dopamine receptors in response to a prolonged reserpine treatment in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252**: 810-816 (1990).

RYAN-JASTROW T. and GNEGY M.E. Castration block chronic sulpiride-induced desensitization of striatal D_1 receptor-stimulated adenylate cyclase activity in male rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**: 626-631 (1989).

SATINOFF F.E. and HACKETT R.C. Determination of set-point changes after intrahypothalamic injection of norepinephrine in rats. *Drugs, Biogenic Amines and Body Temperature.* Ed. K.E. Cooper, P. Lomax and E. Schönbaum. Karger, Basel. pp 87-95 (1977).

SCATTON B., DEDEK J. and KORF J. Effect of single and repeated administration of haloperidol and sulpiride on striatal and retinal dopamine turnover in the rat. *Brain Res.* **135**: 374-377 (1977).

SCATTON B. and WORMS P. Subsensitivity of striatal and mesolimbic dopamine target cells after repeated treatment with apomorphine dipivaloyl ester. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **303**: 271- 278 (1978).

SEDVALL G., FYRO B., NYBACK H. and WIESEL F.A. Action of dopaminergic antagonists in the striatum. *Adv. Neurol.* **9**:131-140 (1975).

SEGAL D.S., WEINBERRGER S.B., CAHILL J. and McCUNNY S.J. Multiple daily amphetamine administration: behavioural and neurochemical alterations. *Science* **207**: 904-907 (1980).

SELLERS E.A. and FLATTERY K.V. Hormones in regulation of body temperature. *The Pharmacology of Thermoregulation.* Ed. E. Schönbaum and P. Lomax. Karger, Basel. pp 57-71 (1973).

SEEMAN P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* **32**: 229-313 (1980).

SEEMAN P. and NIZNIC H.B. Dopamine D_1 receptor pharmacology. *ISI Atlas Pharmacol.* **2**: 161-170 (1988).

SEEMAN P., ULPIAN C., GRIGORIADIS D., PRI-BAR I. and BUCHMAN O. Conversion of dopamine D_1 receptors from high to low affinity for dopamine. *Biochem. Pharmacol.* **34**: 151-154 (1985).

SLBERGELD E.K., ADLER H., KENNEDY S. and CALNE D.B. The roles of presynaptic function and hepatic drug metabolism in the hypothermic actions of two novel dopamine agonists. *J. Pharm. Parmacol.* **29**: 632-635 (1977).

SIMON E. Temperature regulation: The spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory functions. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **71**: 1-76 (1974).

SKARSFELDT, T. Effect of chronic treatment with SCH23390 and haloperidol on spontaneous activity of dopamine neurones in substantia nigra pars compacta (SNC) and ventral tegmental area (VTA) in rats. *E r. J. Pharmacol.* **145**: 239-243 (1988).

SOKOLOFF P., MARTRES M.P. and SCHWARTZ J.C. Three classes of dopamine receptor (D1, D3, D4) identified by binding studies with [^{3}H]-apomorphine and [^{3}H]-domperidone. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **315**: 89-102 (1980).

STAUNTON D.A., MAGISTRETI P.J., KOOB G.F., SHOEMAKER W.J. and BLOOM F.E. Dopaminergic supersensitivity induced by denervation and chronic receptor blockade is additive. *Nature* **299**: 72-74 (1982).

STOOF J.C. and KEBABIAN J.W. Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* **35**: 2281- 2296 (1984).

TACHE Y., PITTMAN Q. and BROWN M. Bombesin-induced poykylothermy in rats. *Brain Res.* **188**: 525-530 (1980).

TAGLIAMONTE A., DE MONTIS G., OLIANAS M., VARGIU L., CORSINI G.U. and GESSA G.L. Selective increase of brain dopamine synthesis by sulpiride. *J. Neurochem.* **24**: 707-710 (1975).

TALLARIDA R.J. and MURRAY R.B. *Manual of pharmacologic calculation with computer programs.* Springer, Berlin. (1987).

TARSY D. and BALDESSARINI R.J. Pharmacologically induced behavioral supersensitivity to apomorphine. *Nature (New Biol.)* **245**: 262-263 (1973).

THEODOROU A.E., CROKET M., JENNER P. and MARSDEN C.D. Specific binding of ^{3}H-sulpiride to rat striatal preparations. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**: 424-426 (1979).

THORNHILL J.A. and WILFONG A. Lateral cerebral ventricle and preoptic-anterior hypothalamic area infusion and perfusion of ß-endorphin and ACTH to unrestrained rats: core and surface temperature responses. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **60**: 1267-1274 (1982).

TIRRI R. Central effect of 5-OH-tryptamine and noradrenaline on body temperature and oxygen consumption in infant rats. *Experientia* **27**: 274-276 (1971).

TITELER M., WEINREICH P., SINCLAIR D. and SEEMAN P. Multiple receptors for brain dopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**: 1153-1156 (1978).

TRABUCCI M., LONGONI R. FRESIA P. and SPANO P.F. Sulpiride: a study of the effects on dopamine receptors in rat neostriatum and limbic forebrain. *Life Sci.* 17: 1551-1556 (1975).

TRAUB M., WAGNER H.R., HASSAN M., JACKSON-LEWIS V. and FAHN S. The effects of chronic bromocriptine treatment on behaviour and dopamine receptor binding in the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 147-154 (1985).

TRZCINKA G.P., LIPTON J.M., HAWKINS M. and CLARK W.G. Differential effects on temperature of chlorpromazine injected into PO/AH and medulla oblongata of the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 232: 111-116 (1978).

TSENG L.F., WEI E.T., LOH H.H. and LI C.H. ß-endorphin: central sites of analgesia, catalepsy and body temperature changes in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214: 328-332 (1980).

TSUTSUMI T., KOJIMA H., ANRAKU S. and INANAGA K. The short and long-term effects of haloperidol on rat central dopamine turnover. *Brain Res.* 232: 485-488 (1982).

VAN ROSSUM J.M. Two types of dopamine receptors in behavioural regulation. *Fed. Proc.* 37: 2415-2421 (1978).

VASSE M., CHAGROUI A., HENRY J.P. and PROTAIS P. The rise of body temperature induced by the stimulation of dopamine D_1 receptors is increased in acutely reserpinized mice. *Eur. J. Pharmacol.* 181: 23-33 (1990)

VOGELSANG SG.D. and PIERCEY M.F. The supersensitivity of dopaminergic neurons to apomorphine in rats following chronic haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 110: 267-269 (1985).

VON VOIGTLANDER P.F., LOSEY E.G. and TRIEZENBERG H.J. Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193: 88-94 (1975).

WATLING K.J., WODDRUFF G.N. and POAT J.A. Dopamine sensitive adenylate cyclase in homogenates of rat nucleus accumbens: structure activity studies and effects of agonists and antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 56: 45-49 (1979).

WESTERINK B.H.C. and KORF J. Regional rat brain levels of 3,4,-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid: concurrent fluorometric measurement and influence of drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 38: 281-291 (1976).

WHITE F.J., HU X.T. and BROODERSON R.J. Repeated stimulation of dopamine D1 receptor enhances the effects of dopamine receptor agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 191: 497-499 (1990).

WHITE F.J. and WANG R.Y. Differential effects of classical and atypical antipsichotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. *Science* 221: 1054-1057 (1983).

WILNER K.D., BUTLER I.J., STEIFERT W.E. and CLEMENT-CORNIER Y.C. Biochemical alteration of dopamine receptor responses following chronic L-DOPA therapy. *Biochem. Pharmacol.* **29**: 701-706 (1980).

WOLFFGRAMM J., ROMMELSPACHER H. and BUCK E. Ethanol reduces tolerance, sensitization and up-regulation of D_2-receptors after subchronic haloperidol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **36**: 907-914 (1990).

YAMAWAKI S., LAI H. and HORITA A. Dopaminergic and serotoninergic mechanisms of thermoregulation: mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**: 383-388 (1983).

YEHUDA S. and CARASSO R.L. Changes in circadian rhythms of thermoregulation and motor activity in rats as a function of aging: effects of d-amphetamine and α-MSH. *Peptides* **4**: 865-869 (1983).

ZETLER G. Cholecystokinin octapeptide, caerulein and caerulein analogues: effects on thermoregulation in the mouse. *Neuropharmacology* **21**: 795-801 (1982).