بررسی اثر تزریق بروموکریپتین در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بر تغذیه، آب نوشی و وزن موشهای صحرایی نر

مهدی عباس نژاد M.Sc.[☆♦]، مرتضی کریمیان Ph.D.[☆]، محمدرضا زرینه‌دست Ph.D.[☆]، مهدیه فقیهی Ph.D.[☆]
عباس بهرامپور Ph.D.[☆]

☆ دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه فیزیولوژی

☆ دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه فارماکولوژی

☆ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، گروه بهداشت

♦ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۷۳۱۳، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه فیزیولوژی

چکیده

* **هدف:** بررسی ارتباط گیرنده‌های دوپامینی D_2 هسته شکمی میانی هیپوتالاموس با تغذیه، آب نوشی و وزن

* **مواد و روشها:** در این تحقیق ۶۳ سر موش صحرایی نر در محدودهٔ وزنی ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم انتخاب شدند و به ۹ گروه هفت تایی شامل کنترل، شم (برای بروموکریپتین)، $Br_{12/5}$، Br_{25}، Br_{50} (بروموکریپتین با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم)، SBr (سولپیراید + بروموکریپتین)، Sh sBr (شم برای گروه SBr)، Sc Br (ScH23390 + بروموکریپتین)، Sh ScBr (شم برای گروه آخری) تقسیم شدند. حجم تزریق نیم میکرولیتر بود و داروی دوم دو دقیقه پس از تجویز داروی اول تزریق شد. پس از جراحی و کانول گذاری دو طرفه هسته شکمی میانی هیپوتالاموس و گذشت دورهٔ بهبود، تزریق به مدت هفت روز، روزی یک تزریق انجام گرفت و در تمام طول دورهٔ تزریق مصرف غذا و آب با استفاده از قفس متابولیک و تغییرات وزن توسط ترازوی حساس اندازه گیری شد.

* **یافته‌ها:** پس از بررسی نتایج زیر حاصل شد: ۱) بروموکریپتین در هر سه دوز باعث کاهش مصرف غذا، آب و وزن شد.

۲) سولپیراید مانع از اثر کاهش بروموکریپتین بر مصرف غذا، آب و افزایش وزن شد.

۳) ScH23390 اثر معنی‌داری بر تغییرات ناشی از بروموکریپتین بر تغذیه، آب نوشی و وزن نداشت.

* **نتیجه‌گیری:** گیرنده‌های D_2 هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس در اثر کاهشی بروموکریپتین بر مصرف غذا، وزن و آب دخالت دارند.

گل واژگان: تغذیه، بروموکریپتین، هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس، گیرندهٔ D_2، سولپیراید

مقدمه

فراوانی ناهنجاریهای تغذیه‌ای و وزنی از جمله چاقی و لاغری و اثرهای آزار دهنده‌ای که این ناهنجاریها ایجاد می‌کنند باعث شده که در اکثر جوامع توجه ویژه‌ای به عوامل موثر در تغذیه معطوف شود. یکی از این عوامل دوپامین و گیرنده‌های مربوط به آن است. مشخص شده که آگونیستهای دوپامینی از جمله بروموکریپتین و کوین پیرول باعث بی‌اشتهایی می‌شوند (۱، ۲، ۳). بروموکریپتین آگونیست بسیار موثر بر گیرنده‌های D_2 است که تاثیر اندکی بر گیرنده‌های D_1 نیز دارد، تزریق ip[1] این دارو باعث کاهش مصرف غذا می‌شود (۴) این در صورتی است که تزریق این دارو به داخل استریاتوم مصرف غذا را افزایش می‌دهد؛ اما تزریق سولپیراید به داخل استریاتوم مصرف غذا را کاهش می‌دهد (۵) و تزریق محیطی سولپیراید باعث افزایش مواد غذایی می‌شود (۶، ۷، ۸). تزریق درون بطنی بروموکریپتین در دوز پائین باعث افزایش مصرف غذا می‌شود (۹) تزریق ScH23390 (آنتاگونیست D_1) و هالوپریدول به داخل هیپوتالاموس جانبی اثری بر رفتار تغذیه‌ای حیوان ندارد اما تزریق سولپیراید این نوع رفتارها را افزایش می‌دهد (۱۰). تزریق محیطی سولپیراید باعث هیپرپرولاکتینمی و افزایش اشتها می‌شود. چنانچه ۳۰ دقیقه پس از سولپیراید، بروموکریپتین تزریق شود این اثر سولپیراید مهار می‌شود (۱۱). بروموکریپتین در موشهای هیپرپرولاکتینمی آب نوشی را کاهش می‌دهد. تحریک گیرنده‌های دوپامینی ایجاد بی‌اشتهایی می‌کند که اثر ایجاد شده وابسته به زمان و مقدار است (۱۲). تخریب VMN[2] هیپوتالاموس باعث پرخوری، افزایش ترشح انسولین و چاقی می‌شود (۱۳). یکی از عوارض داروهای نورولپتیک افزایش اشتها است که تزریق ip بروموکریپتین مانع از این اثر می‌شود (۱۴). هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس که یکی از مهمترین نواحی سیستم عصبی مرتبط با تغذیه است دارای ارتباطات دو طرفه با هیپوتالاموس جانبی و ارتباط غیر مستقیم با هستهٔ مسیر منفرد است (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸) که این دو ناحیه هر دو در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای دخالت دارند. با توجه به آنچه که ذکر گردید، نقش سیستم دوپامینی و هسته شکمی میانی هیپوتالاموس در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای مشهود است. از آنجایی که در تمام پژوهشهای قبلی اثرهای ناشی از تزریق محیطی این داروها بررسی شده و توجه کمتری به تجویز مرکزی این داروها گردیده، عموماً در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای از الگوی محروم کردن حیوانات از آب و غذا استفاده شده است که خود این عمل تحریک پذیری VMN را متاثر می‌سازد (۱۳). در این پژوهش در مقایسه با پژوهشهای قبلی محرومیت غذایی حذف شد و داروها نیز به طور مستقیم در VMN تزریق شدند تا نقش این هسته در ارتباط با اثرات جانبی داروهای نورولپتیک، با توجه به مصرف روز افزون آنها مشخص شود.

مواد و روشها

* حیوانات

۶۳ سر موش صحرایی نر در محدودهٔ وزنی ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم از نژاد NMRI در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. شرایط نگهداری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. این حیوانات در ۹ گروه هفت تایی شامل کنترل (بدون تزریق)، شم بروموکریپتین ShSB (شم سولپیراید + بروموکریپتین)، $Br_{12/5}$، Br_{25}، Br_{50} (بروموکریپتین با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم)، ScH Br (ScH+بروموکریپتین)، SBr (سولپیراید + بروموکریپتین) و ShScHB (شم بروموکریپتین + ScH) تقسیم شدند، گروههای شم حلال داروها را دریافت کردند. در همه گروهها غذا و آب در حد کافی در دسترس بود. در گروه ScHBr دو دقیقه قبل از بروموکریپتین ScH و در گروه SBr دو دقیقه از بروموکریپتین، سولپیراید تزریق گشت. لازم به ذکر است که برای هر موش چون در تزریق مرکزی مقادیر آنقدر کوچک هستند که نمی‌توان تزریق را براساس میکروگرم بر کیلوگرم وزن موش انتخاب کرد لذا محدودهٔ وزنی موشهای مورد مطالعه نزدیک به هم انتخاب می‌شوند.

* جراحی

حیوانات با داروی بیهوشی کتامن (۷۰mg/kg) بی‌هوشی شدند (۶). سپس سر حیوان در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفت، پس از تنظیم ابربارها و تنظیم اینسیسوربار در ۳/۲ mm زیر صفر، افقی و بعد از آن حذف بافتهای سطحی در حد فاصل بیم چشمها تا ناحیه پشت سر و مشخص شدن نواحی برگما و لامبدا، با استفاده از اطلس پاکسینوس نواحی مربوط به کانول گذاری دو طرفه هستهٔ شکمی میانی (۰/۶± ML، ۸/۶- DV، ۲/۵۶- AP) (۱۹) روی جمجمه علامت‌گذاری شدند. همان طور که مشخص است برای تعیین هستهٔ مورد نظر ۱۲/۵۶ mm از برگما به عقب آمدیم و ۰/۶ mm به طرفین و ۸/۶ mm از سطح دورا به عمق رفتیم و پس از سوراخ کردن جمجمه کانول راهنما به شماره ۲۲ روی هسته مربوط قرار گرفت و از سر سوزن ۲۷ به عنوان در پوش و کانول تزریقی و برای تثبیت کانولها از پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی استفاده شد.

* داروها

بروموکریپتین در حلالی شامل ۵۰ درصد پروپیلن گلیکول، ۴۰ درصد نرمال سالین و ۱۰ درصد اتانول حل شد.

سولپیراید در اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حل شد و پس از آن با کمک NaOH، از pH حدود چهار به pH هفت رسید. ScH23390 در نرمال سالین حل شد. شایان ذکر است که همهٔ داروهای فوق از محصولات شرکت سیگما هستند.

* تزریق

تزریق داروها به کمک سرنگ هامیلتون یک میکرولیتری و با تکنیک پیش راندن حباب با استفاده از لوله پلی‌اتلین شمارهٔ ۱۰ انجام شد. حجم تزریقی نیم میکرولیتر و مدت زمان تزریق یک دقیقه و

1. Interaperitoneal
2. Ventromedial Hypothalamus Nucleus

تزریق هفت روز متوالی بین ساعت ۸ تا ۹ صبح صورت می‌گرفت (۱۴). در آخرین مرحله با تزریق رنگ و کشتن حیوان ۱۰ دقیقه بعد از آن و آنگاه خارج کردن مغز به صورت Fresh و فیکس کردن آن در فرمالین و تهیه برشهای ۳۰۰ میکرونی، صحت جایگاه تزریق مورد بررسی قرار گرفت (۲۸).

* اندازه‌گیری غذا، آب و وزن

کنترل غذا و آب مصرفی به وسیلهٔ قفس متابولیک تمام شیشه‌ای صورت گرفت. با توجه به مقدار حجم اولیهٔ آب و غذا و با توجه به اینکه پس ماندهٔ غذا و مقدار ریخت و پاش شده و پودر شده توسط قفس متابولیک به محفظهٔ ذخیره هدایت می‌شود از فرمول زیر برای محاسبهٔ مقدار خالص آب یا غذای مصرفی استفاده شد:

(مقدار غذای پودر شده + مقدار غذای مازاد) - غذای اولیه gr = غذای مصرفی

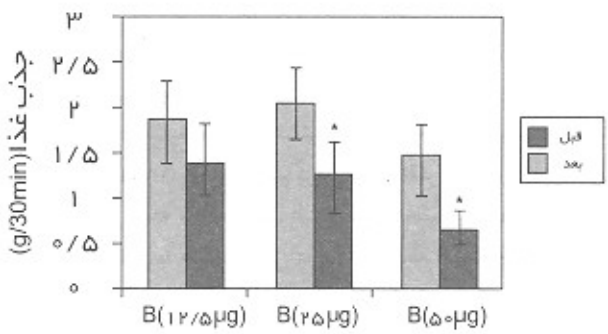
و برای کنترل وزن حیوان از ترازوی دقیق استفاد شد.

* آنالیز آماری

محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت و برای مقایسه میانگین دریافت غذای مصرفی نیم ساعت قبل در مقایسه با نیم ساعت پس از تزریق اولین دوز دارو از Paird *t* test استفاده شد و برای مقایسه میانگین مصرف غذا، آب و تغییرات وزن بین گروهها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. در مواردی که پاسخ معنی‌دار بود، آزمون Tukey-Kramer برای پیداکردن جایگاه اختلاف به کار گرفته شد.

یافته‌ها

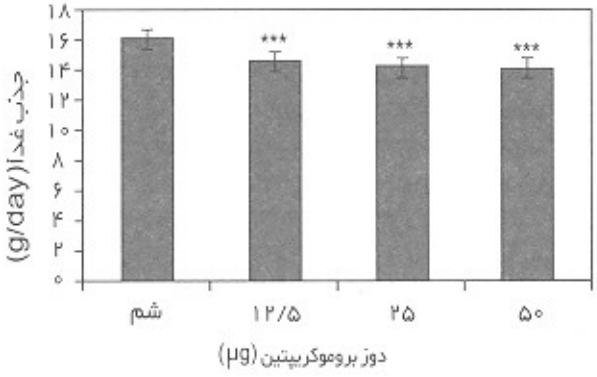
تزریق بروموکریپتین به داخل هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس در هر سه دوز ۱۲/۵ و ۲۵ و ۵۰ میکروگرم به طور معنی‌داری دریافت غذا راکاهش داد ($P<0.001$) (نمودار ۱).



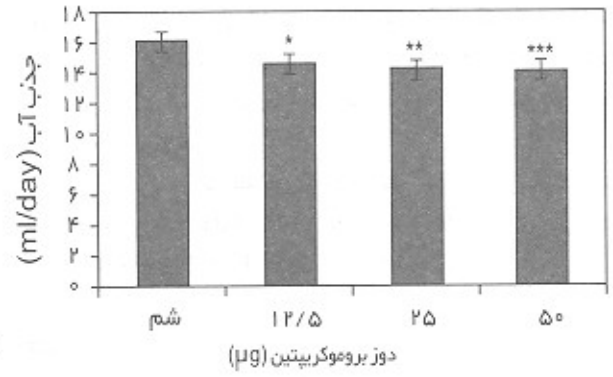
P<0.05 vs Befor

نمودار ۱: مقایسه تغییرات غذای دریافتی نیم ساعت قبل از تزریق بروموکریپتین به داخل هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس با نیم‌ساعت بعد از تزریق

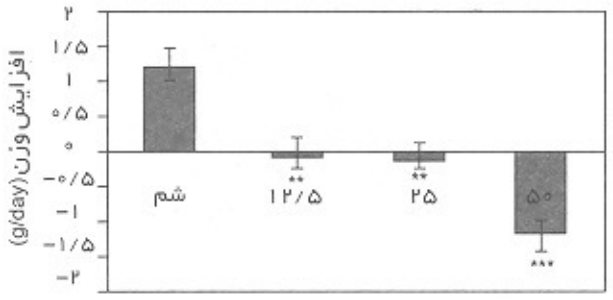
اثر کاهش دارو را بر مصرف غذا در کوتاه مدت نیز می‌توان مشاهده کرد (نمودار ۲). دارو در هر سه دوز باعث کاهش مصرف آب نیز شد ($P<0.05$) ($P<0.01$) ($P<0.001$) که نتایج در نمودار ۳ نشان داده شده است. نمودار ۴ نشان می‌دهد دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ ($P<0.01$) و ۵۰ میکروگرم ($P<0.001$) باعث کاهش معنی‌دار وزن نیز شدند.



نمودار ۲: مقایسه تغییرات غذای دریافتی بین گروههایی که بروموکریپتین را با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرو گرم هسته شکمی میانی هیپوتالاموس دریافت کرده‌اند با گروه شم



نمودار ۳: مقایسه تغییرات آب دریافتی بین گروههایی بروموکریپتین را با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرو گرم هسته شکمی میانی هیپوتالاموس دریافت کرده‌اند با گروه شم



P<0.01,*P<0.001 vs Sham

نمودار ۴: آثار ناشی از تزریق بروموکریپتین را با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس در مقایسه با گروه شم

در جدول ۱ مشخص است که تزریق سولپیراید دو دقیقه قبل از بروموکریپتین در گروه SBr (سولپیراید + بروموکریپتین) به طور موثری باعث حذف اثر بروموکریپتین بر مصرف غذا، آب و تغییرات وزن می‌شود.

جدول ۱: میانگین تغییرات غذا و آب مصرفی و وزن بین گروههای مختلف

گروه	شمB	cont	Br12/5	Br25	Br50	ScBr	S Br	ShScBr	ShSBr
میانگین غذای مصرفی روزانه gr	۱۵/۲۸ ±۰/۲	۱۴/۸۶ ±۵/۲	۱۲/۵۵ ۰/۲۸	۱۱/۸۲ ±۰/۲۹±	۱۱/۸۲ ±۰/۲۵	۱۲/۸۳ ±۰/۲۸	۱۳/۰۹ ±۰/۲۵	۱۵/۰۵ ±۰/۲	۱۵/۱۵ ±۰/۲
میانگین آب مصرفی	۱۵/۷ ±۰/۲۶	۱۵/۲۵ ±۰/۲	۱۴/۲ ±۰/۲۹	۱۲/۸۵ ±۰/۲۲	۱۲/۶۶ ±۰/۲۶	۱۳/۰۱ ±۰/۲۵	۱۵/۲۰ ۰/۴۶	۱۵ ±۰/۲۲	۱۳/۱۸ ±۰/۲۱
میانگین تغییرات وزن gr ±SEM	۱/۱۴ ±۰/۲	۱/۲۵ ±۰/۲۹	−۰/۰۴ ±۰/۱۸	−۰/۱ ±۰/۲۲	−۱/۱۶ ±۰/۲	−۰/۰۲ ±۰/۱۹	۰/۷ ±۰/۲۲	۱/۰۲ ±۰/۲۶	۱/۰۷ ±۰/۲۱
تعداد	۷	۷	۷	۷	۷	۷	۷	۷	۷

تزریق داروی ScH23390 دو دقیقه قبل ازبروموکریپتین درگروه ScHBr نتوانست به طور موثر اثر بروموکریپتین دارو را حذف نماید.

در جدول ۱ گروهها به ترتیب از راست به چپ شامل شم بروموکریپتین، کنترل، بروموکریپتین با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم، ScH + بروموکریپتین، سولپیراید + بروموکریپتین، شم ScH + بروموکریپتین، شم سولپیراید + بروموکریپتین. گروه کنترل هیچ‌گونه دارویی را دریافت نکرده ولی گروههای شم حلال داروها را دریافت کردند. گروههای شم و کنترل از نظر مصرف آب، غذا و تغییرات وزن اختلاف معنی‌داری ندارند.

بروموکریپتین در هر سه دوز باعث کاهش معنی‌دار دریافت غذا ($P<0.001$) و آب ($P<0.05$)، ($P<0.01$) ($P<0.001$) و تغییرات وزن ($P<0.01$) ($P<0.01$) ($P<0.001$) شده است.

بحث

با توجه به نمودار شمارهٔ یک و دو مشخص است که تزریق بروموکریپتین به عنوان آگونیستهای گیرنده‌های دوپامینی و با اثر ضعیف بر D_1 (۱۰ و ۲۰) در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس (VMN) هم در کوتاه مدت (نیم ساعت پس از بر تزریق) و هم در دراز مدت (میانگین مصرف روزانه برای یک هفته) باعث کاهش دریافت غذای حیوانات شد. از آنجا یکی از نواحی گزارش شده در رابطه با وجود گیرنده‌های D_1 و D_2 که در سیستم عصبی مرکزی هسته شکمی میانی هیپوتالاموس است (۹، ۲۱). به نظر می‌رسد بروموکریپتین با تحریک مستقیم این گیرنده‌ها در هستهٔ مورد نظر توانسته میزان دریافت غذا را کاهش دهد. چون این دارو در تحریک گیرنده‌های D_2 خیلی موثرتر از D_1 عمل می‌کند (۲، ۲۲). احتمالاً تحریک گیرنده‌های D_2 هستهٔ شکمی میانی در مقایسه با D_1 عامل کاهش اشتها است. چنانچه دو دقیقه قبل از بروموکریپتین، سولپیراید به عنوان آنتاگونیست انتخابی D_2 (۴، ۸، ۲۳) تزریق گردد، اثر فوق تقریباً به طور کامل حذف می‌شود. در صورتی که تزریق ScH23390 به عنوان آگونیست انتخابی D_1 دو دقیقه قبل از تزریق بروموکریپتین نمی‌تواند اثر کاهش اشتهایی را که در اثر تزریق بروموکریپتین ایجاد شده رفع نماید. نمودار ۳ نشان می‌دهد که تزریق بروموکریپتین مصرف آب را نیز کم می‌کند. در این باره نمی‌توان به طور صریح علت کاهش را گیرنده‌های D_2 دانست چون کاهش مصرف آب می‌تواند به عنوان یک پدیدهٔ ثانویه به دنبال کاهش مصرف غذا و تغییرات اسموتیکی ناشی از آن باشد (۲۴، ۲۵) همین طور اثر تزریق دارو بر کاهش وزن نیز به عنوان یک پدیدهٔ ثانویه معلول کاهش مصرف غذا و آب در نظر گرفته می‌شود (نمودار شماره ۴). نتایج بالا با اثرهای تزریق دارو به داخل استریاتوم متفاوت است. چون تزریق بروموکریپتین در استریاتوم باعث افزایش اشتها شده است (۵). اما با نتایج ناشی از تزریق محیطی بروموکریپتین که به طور وابسته به دوز باعث بی‌اشتهایی شده است همخوانی دارد (۵، ۲۶). در همین رابطه تزریق ip بروموکریپتین نیم ساعت پس از تزریق سولپیراید توانسته مانع افزایش اشتهای وابسته به سولپیراید شود (۸). در مورد مکانیسم اثر، گفته شده که تزریق سولپیراید به مدت دو هفته باعث افزایش دریافت غذا و وزن موشها می‌شود اما تزریق بروموکریپتین مانع از این عمل می‌گردد. مکانیسم احتمالی بدین ترتیب ارائه شده که هیپرپرولاکتینمی ناشی از تزریق سولپیراید توسط بروموکریپتین از بین می‌رود و در نتیجه مصرف غذا کاهش می‌یابد (۱۱). نظریه دیگر در ارتباط با مکانیسم عمل داروهای نورولپتیک به عنوان افزایش دهندهٔ اشتها توسط Baptista ارائه شده که دو مکانیسم فرضی را علت احتمالی می‌داند (۱۱):

۱) اثر مستقیم دارو بر نورونهای مربوط به تغذیه در سیستم عصبی مرکزی و ۲) تغییرات متابولیسمی و هورمونی که توسط این داروها ایجاد می‌شود (۴). اما تاثیرات ناشی از تزریق داروهای سیستم دوپامینی از جمله سولپیراید و بروموکریپتین به ناحیه تزریق بستگی دارد و از آنجایی که اثرهای تزریق این داروها بر VMN علیرغم وجود گیرنده‌های D_1 و D_2 بر تغذیه مشخص نشده (۹، ۲۱) و با توجه به ارتباط دو طرفه این هسته با هیپوتالاموس جانبی و نیز ارتباط آن با ابنفانديبولوم و ستیغ میانی و نقش این هسته در تنظیم ترشحات هیپوفیزی (۱۵، ۱۶، ۱۷)، تصمیم گرفته شد که نقش این داروها بر کنترل تغذیه در این هسته مطالعه شود. البته الگوی تحقیقاتی مطالعه حاضر تفاوتهای اساسی با موارد قبلی دارد. از جمله اینکه چون گرسنه نگه داشتن حیوانات باعث تغییر در آستانه تحریک تغییر سطح مونوآمینهای موجود در VMN می‌شود (۱۳)؛ حیوانات از قبل از غذا محروم نشدند و کنترل غذا هم در کوتاه مدت (نیم ساعت) و هم در دراز مدت (۲۴ ساعت) انجام شد. اختلاف دیگر تزریق مستقیم داروها در VMN است در صورتی که در موارد قبلی تزریق عموماً محیطی صورت می‌گرفته و تنها کار انجام شده در رابطه با هیپوتالاموس توسط Parada صورت گرفته که ایشان تزریق را در هیپوتالاموس جانبی انجام دادند و VMN را تخریب کرد (۱۰، ۱۴). به طور خلاصه با توجه به نتایج فوق‌الذکر می‌توان گفت، VMN در اعمال اثرهای تغذیه‌ای

داروهای نورولیتیک موثر است و به نظر می‌رسد در این رابطه گیرنده‌های D_2 موجود در این هسته بیشترین اهمیت را داشته باشند چون همانطور که از جدول ۱ برمی‌آید سولپیراید توانست مانع از اثر کاهش اشتهای ناشی از تزریق بروموکریپتین شود اما ScH23390 نتوانست مانع این اثر گردد. با توجه به اینکه دوپامین اساساً به عنوان یک ترکیب مهار کننده مصرف غذا محسوب می‌شود، بنابراین در توجیه مکانیسم عمل باید گفت که یا بیشتر جمعیت گیرنده‌های D_2 موجود در VMN باید از نوع پس سیناپسی باشند یا اینکه جمعیت این نوع گیرنده‌ها نسبت به نوع پیش سیناپسی D_2 بیشتر است، البته مکانیسم احتمالی دیگر، دخالت گیرنده‌های D_2 در رفع مهار VMN بر هیپوتالاموس جانبی است (۲) که در این حالت باید اثر گیرنده‌های D_2 پس سیناپسی را مد نظر قرار داشت. برای روشن شدن مکانیسم دقیق پیشنهاد می‌شود که همزمان با تزریق داروها به داخل VMN هیپوتالاموس جانبی تخریب شود.

References

1. Hobbs DJ, Kock JE, Bodnar RJ: Naltrexone, Dopamine receptor agonists and antogonists and food intake in rats: food deprivation. Pharmacol Biochem Behav 2000: 249(2): 77-86
2. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF: Principles of Neuropsychopharmacology, sinaver. United state 1997, pp 303-324
3. Zarrindast MR, Owji AA, Hosseeini-Nia T: Evaluation of dopamine receptor involvement in rat feeding behavior. Gen Pharmacol 1991; 22(6): 1011-1016
4. Baptista T, Lopez ME, Teneud L: Amantadin in the treatment of neuroleptic-induced obesity in rats, behavioral, endocrine and neurochemical correlates. Pharmacopsychiat 1997; 30: 43-54
5. Koki I, Nobvo K, Masanori K: Bromocriptine enhances feeding behavior without changing Dopamine metabolism. Pharmacol Biochem Behav 1997; 58(1): 183-188
6. Baptista T, Contreras Q, Teneud L, Albornoz MA: Mechanism of the neuroleptic- induced obesity in femal rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatry 1998; 22(1): 187-198
7. Baptista T, Lacruz A, Acosta A, Colasante C: Naltrexone does prevent the weight gain and hyperphagia induced by the antipsychotic drug sulpiride in rats. Appetite 2000; 34 (1): 77-86
8. Baptista T, Teneud L, Hernanzed L: Enhancement of amphetamine anorexia after chronic administration of sulpiride in rat. Pharmacol Biochem Behav 1993; 45(1): 45-49
9. Moreley JE, Levine AS, Grace M, Kneip J: Dynorphin- (1-13), dopamin and feeding in rats. Pharmecol Biochem Behav 1982; 16(5): 701-705
10. Parada MA, Hernandez L, Parada M: Dopamine in the lateral hypothalamus may be involved in the inhibition of locomotion related to food and water seeking. Brain Res Bul 1990; 25(6): 961
11. Baptista T, Araugo de Baptista E, Hernandez L: Tamoxifen prevent sulpiride- induced weight gain in female rats. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57(1-2): 215-222
12. Steban Munoz J, Concepcio M, Edvardo T: ScH23390-induced behavioral supersensitivity is not related striatal c-fos levels. Brain Res 1997; 774: 51-54
13. Wayne J: Central neuroanatomical systems Involved in the regulation of food intake in Birds and mammals. J Nutr 1994; 124: 1355-1370
14. Parada MA, Puig de parada M, Hernandez E: Ventromedial hypothalamus vs lateral hypothalamus D2 satiety receptors in the body weight increase induced by systemic sulpiride. Physiol Behav 1991; 50: 1161-1165
15. Shiraishi T: Hypothalamus of Gastric acid secretion. Brain Res Bul 1988; 20: 791-797
16. Shimizu H, Bray GA: Hypothalamic Monoamines measured by Microdialysis in rats treated with 2-Deoxy-Glucose or d-fenfluramine. Physiol Behav 1989; 46: 799-806
17. Kiss A, Jezora D, Agvilera G: Activity of the hypothalmic pituitary adrenal axis and sympathoadrenal system during food and water intake deprivation in the rat. Brain Res 1994;663 (1): 87-92
18. Bloom Z, Robert L: Fundamental neuroscience, Academic press, New york, 1999, pp 1091-1109
19. Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic press, New york, 2, 1986
20. Schaefer LA, Koch TE, Bodnar RJ: Naltrexone, dopamine receptor agonist and antagonists, and food intake in rats: 2.2- deoxy- D- glucose .. Pharmacol Biochem Behav 1994; 49(1): 205-211
21. Mansour A, Meador-woodruff JM, Bunzow JR: Location of dopamine D2 receptor mRNA and D1 and D2 receptor binding in the rat brain pituitary: an in situ hybridization-receptor Autoradiographic analysis. J Neurosci 1990; 10: 2587-2600
22. Apud JA, Mastto C, Ongini E, Racagni G:

Interaction of ScH23390, a D-1-Selective antagonist, with the anterior pituitary D-2 receptor and prolactin in the rat. Eur J of pharmacol 1985; 112: 187-193
23. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF; Human Leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000; 143(3): 293-311
24. Adler RA, Kriey RT: Normal food intake and growth in hyperprolactinemic rats. Am J physiol 1991; 261: 548-552
25. Sauva D, Woodside B: The effect of central administration of prolactin intake in virgin female rats is dose dependent, onset varies with feeding regimes. Brain Res 1996; 729: 75-81
26. Parada MA: Sulpiride injection in the lateral hypothalamus induced feeding and drinking in rats. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30: 917-923 27. Carruba MO, Ricciardi S, Muller EE, Mantgazza P: Anorectic effect of lisuride and other ergot derivativesin the rat. Eur J pharmacol 1980; 64 (2-3): 133-141
28. Yang ZJ, Blaha V, Meguid MM, Laviano A: Interleukin-alpha injection into ventromedial hypothalamic nucleus of normal rats depresses food intake and increases release of dopamine and serotonin. Pharmacol Biochem Behav 1999; 62(1): 61-65
29. Reidelbeger RD, Rourke MF: Poten cholecystokini antagonist L364718 stimulates food intake in rats. Am J physiol 1986; 257: R1512-1518