

# Uloga dopamina u želucu i terapijske mogućnosti

---

Gojković, Slaven

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:522115>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Slaven Gojković**

**Uloga dopamina u želucu i terapijske mogućnosti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Slaven Gojković**

**Uloga dopamina u želucu i terapijske mogućnosti**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Predraga Sikirića, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

**POPIS KRATICA:**

BPC 157 – body protective compound 157

DOPA - l-3,4-dihidroksifenilalanin ili levo-dopa

5-HT - 5-hidroksitriptamin

SKF38393 - ( $\pm$ )-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-(1*H*)-3-benzazepin-7,8-diol hidrobromid

SKF75670C - 2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-7,8-dihidroksi-1-fenil-1*H*-3-benzazepin

SCH23390 - [R]-(+)-8-kloro-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-5-fenil-1*H*-3-benzazepin-7-ol

7-OHDPAT - 7-hidroksi-N,N-di-n-propil-2-aminotetralin

L-NAME - L-nitro-arginin-metil ester

## SADRŽAJ

### POPIS KRATICA

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU PRIJE SELYEОВIH I SZABINIH STUDIJA O DUODENALNIM ULKUSIMA.....	5
3. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU NAKON SZABINIH STUDIJA DUODENALNIH ULKUSA, 1980.-1990. ....	6
4. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU NAKON 1990.....	9
5. PEPTIDI .....	13
6. ZAHVALE .....	19
7. REFERENCE .....	20
8. ŽIVOTOPIS .....	34

## **SAŽETAK**

### **Uloga dopamina u želucu i terapijske mogućnosti**

**Slaven Gojković**

Ovaj pregled dopaminskoga želučanoga ulkusa započinje sa dvije različite ključne točke, Selyeovim i Szabinim opisom cisteaminom izazvanih duodenalnih ulkusa u štakora kao model za duodenalne stres-ulkuse u pacijenata, Szabin cisteaminski duodenalni ulkus kao model dopaminskoga duodenalnoga cijeljenja, cisteamina kao dopaminskog antagonista, dopaminskih agonista (protuulkusni učinak), dopaminskih antagonista (ulkusogeni učinak). Najprije, spomenute su početne studije o dopaminskoj prisutnosti u želučanome soku. Zatim, pregledno je prikazana, s obzirom na vrijeme otkrića, terapijska važnost i svojstva koja proizlaze iz protuulkusnoga djelovanja raznih dopaminskih agonista, koja snažno nadilaze prilično perzistentan povoljan učinak koji se dokazuje u raznih dopaminskih antagonista. U međuvremenu, povoljni učinci nekoliko peptida (primjerice, amilina, kolecistokinina, leptina te stabilnoga želučanoga pentadekapeptida BPC 157, predloženoga kao aktivnoga medijatora dopaminske moždano-crijevnne osovine) su bili uključeni u sagu o dopaminskome želučanome ulkusu. Kako bi se uklopio problem dopaminskih agoinsta/antagonista u ukupni terapijski koncept, razmotrena je važnost dopamina u stresu (cisteamin kao prototip duodenalnoga stresnoga ulkusa) te citoprotekcija (cisteamin u maloj dozi kao prototip citoprotektivnih agensa; cisteaminski duodenalni ulkus u gastrektomiranih štakora).

Ključne riječi: Cisteamin, dopaminski agonisti, dopaminski antagonisti, gastroprotekcija, peptidi, amilin, kolecistokinin, leptin, BPC 157

## **SUMMARY**

### **The role of dopamine in the stomach and therapeutic possibilities**

**Slaven Gojković**

This dopamine gastric ulcer healing review takes two distinctive key points, the Selye and Szabo description of the cysteamine-induced duodenal ulcer in rats as duodenal stress ulcer in patients, the Szabo's cysteamine duodenal ulcer as the dopamine duodenal healing, cysteamine as dopamine antagonist, dopamine agonists (anti-ulcer effect), dopamine antagonists (ulcerogenic effect). Firstly, we mentioned antecedent studies on the dopamine presence in the stomach and gastric juice. Then, we reviewed, in timeline, therapy significance and possibilities coming from the anti-ulcer potency of the various dopamine agonists, which is highly prevailing over the quite persistent beneficial evidence arising from the various dopamine antagonists. Meantime, the beneficial effects of the several peptides (i.e., amylin, cholecystokin, leptin, and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, suggested as acting mediator of the dopamine brain-gut axis) were included in the dopamine gastric ulcer story. To place dopamine agonists/antagonists issue into the general therapy concept, we considered the dopamine significance in the stress (cysteamine as prototype of the duodenal stress ulcer) and cytoprotection (cysteamine in small dose as prototype of the cytoprotective agents; cysteamine duodenal ulcer in gastrectomized rats).

Key words: Cysteamine, dopamine agonists, dopamine antagonists, gastroprotection, peptides, amylin, cholecystokin, leptin, BPC 157



## 1. UVOD

Ovaj pregled se usredotočuje na dopamin u želucu, terapijski značaj i mogućnosti, kao još nerealizirani projekt koji su započeli Selye i Szabo (1) opisom cisteaminom izazvanog duodenalnoga ulkusa u štakora, a koji je blisko modelirao duodenalni ulkus u pacijenata (1). Moguće je kako su prethodne metode modeliranja duodenalnoga ulkusa u štakora bile slabo pouzdane i nedovoljno aplikabilne. Ranije metode za ostvarivanje ovoga modela bile su Robertova kontinuirana supkutana infuzija raznih sekretagoga poput histamina, karbakola i pentagastrina, simultane aplikacije nekoliko ovih agensa tijekom gladovanja kako bi se ostvarila visoka incidencija ili konstantna perfuzija želuca i duodenuma sa kiselinom nakon uvođenja trajnoga katetera kroz inciziju kože u izgladnjelih i imobiliziranih štakora (2-4).

Ističe se kako Selyeov i Szabin opis cisteaminom induciranog duodenalnoga ulkusa u štakora (1) započinje sa citatom Selyeovog originalnog opisa stresa u časopisu Nature (5), kao posljedica stresa samog ili stresa u kombinaciji sa različitim patogenetskim faktorima kao glavnih uzroka ulcerogeneze (1). Iz perspektive njihovoga “pogleda baziranog na stresu”, izazivanje cisteaminskih duodenalnih ulkusa na želucu u štakora će zaobići problem izazivanja multiplih želučanih erozija kao najkarakterističnije manifestacije izlaganja probavnoga sustava štakora stresu i vjerno bi modeliralo humane “stres ulkuse”, koji su često lokalizirani u duodenumu (1). Razmatrali su potencijal različitih agensa za izazivanje duodenalnoga ulkusa i usputno istaknuli “određenu povezanost sa nespecifičnim stresom”, budući da je cisteamin bio najpotentniji agens u usporebi sa drugim agensima (acetanilid, alilklorid, acetaminofen, 4,4-diaminodifenilmetan, proprionitril, 3, 4-toluendiamin), sposoban izazvati takve lezije (1). No, u to vrijeme nije bilo spomena bilo kakvoga učinka dopamina ili lučenja

želučane kiseline (1). S tako izraženom “stres implikacijom” duodenalnih lezija, inicijacija se odvija uz pojavu histamina i blokatora H2 receptora kao terapije peptičkoga ulkusa. Nadalje, esencijalni sljedeći Szabin rad fokusiran na cisteaminu objavljen u Lancetu je ukazao na povezanost dopamina i hipersekrecije želučane kiseline kao temeljnog patogenetskog momenta, te je postao seminalni rad o dopaminu (7).

Vrijedno spomena, citoprotekcija je također bila dovedena u vezu sa cisteaminom (10). Iako cisteamin u visokim dozama djeluje kao antagonist dopamina i duodenalni ulcerogen (2), dan u niskim dozama pokazuje pozitivan učinak na želučanu sluznicu koja je izložena visoko koncentriranom alkoholu, što je poznato pod nazivom citoprotekcija (10). Za istaknuti je, doduše, kako je ovo svojstvo bilo pripisano njegovom sulfhidrilnom potencijalu (10) dok je termin citoprotekcija bio upotrebljen za studije stresa izazvanog agonistima dopamina (11,12).

Važno je napomenuti kako je Selyeova i Szabina “stres studija” (1), prikazana kao dopaminska priča (7), utjecala na oba koncepta, “nema kiseline, nema ulkusa” (dakle, cisteamin kao “klasični” model hipersekrecijom izazvanoga duodenalnoga ulkusa (7)) i “protekcija neovisna od želučane kiseline” (10), kao i u obrnutom smislu, ovi koncepti mogu utjecati na dopaminsku priču. Međutim, postoji dodatna veoma važna konceptualna distinkcija sa dopaminskim konceptom. Prednost se uočila sa činjenicom kako pacijenti koji boluju od Parkinsonove bolesti imaju više ulkusa dok pacijenti koji boluju od shizofrenije imaju manje ulkusa te prema tome, dopaminski agonisti bi mogli biti adekvatni protuulkusni agensi (7,13). Nadalje, cisteamin kao dopaminski antagonist i ubikvitarni industrijski otpad, objašnjava povećanu incidenciju peptičke

ulkusne bolesti u skladu sa povećanom industrijalizacijom (13) te time naglašava dokaze u prilog aplikacije dopaminskih agonista (13).

Daljnji važan etiološki i patogenetski pogled dolazi iz studija strukture i učinaka (13). Cisteamin, propionitril i njihovi derivati, također i analozi toluena, otkrili su brojne alkilne i arilne duodenalne ulcerogene poput dopaminergičkoga neurotoksina MPTP-a, koji pokazuje strukturalne sličnosti sa toluenom (14). MPTP je naročito potentan u depleciji centralnoga dopamina i izazivanju lezija u substanciji nigri, te inducira sindrom nalik Parkinsonovoj bolesti, slično kao i duodenalne (14-16) i želučane ulkuse (17).

Kao što je napomenuto, ključna povezanost sa dopaminom i hipersekrecijom želučane kiseline nije bila trenutačna. Cisteamin je incijalno poslužio kao model duodenalnoga stresnoga ulkusa u pacijenata (1). Kasnije je došlo do povezivanja nastanka duodenalnoga ulkusa sa povećanim lučenjem želučane kiseline, povišenim serumskim gastrinom i prolongiranim pražnjenjem želuca, kao i sa somatostatinom i njegovom inhibicijom (20).

U daljnjem istraživanju dopaminskoga pitanja (7), cisteaminom inducirani duodenalni ulkusi u štakora su bili prevenirani sa dopaminskim agonistima bromokriptinom, lergotrilom i apomorfinom, dok su težina duodenalnih ulkusa kao i mortalitet među cisteaminom tretiranim štakorima bili povišeni pri upotrebi antagonista dopaminskih receptora, haloperidola i pimozida (7). Rješenjem se smatrala činjenica kako bromokriptin i lergotril uvelike smanjuju lučenje želučane kiseline u štakora tretiranih cisteaminom (7). Učinak bromokriptina i lergotrila (7) je bio sličan učinku metilamida i cimetidina u sistemu cisteaminskoga modela (21). Dopamin u središnjem živčanom sustavu jest odmah bio uklobljen u teoriju. Naime, velike su doze propionitrila ili

cisteamina dane u spomenutim eksperimentima dovele do stereotipija (primjerice, njuškanja, lizanja, griženja) te akinezije i rigiditeta (7). Kasnije je konceptu dodana spoznaja da pojedinačna doza alfa-metil-p-tirozina u štakora dovodi do vremenski zavisne deplecije moždanih noradrenalinskih i dopaminskih nivoa. Deplecija moždanih noradrenalinskih i dopaminskih nivoa je nađeno kako ubrzava razvoj te povećava intenzitet pojave duodenalnih ulkusa uzrokovanih cisteaminom. Nasuprot tome, intracerebroventrikularna injekcija dopamina, ali ne i noradrenalina, inhibirala je razvoj duodenalnih ulkusa (22).

## 2. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU PRIJE SELYEVIH I SZABINIH STUDIJA O DUODENALNIM ULKUSIMA

Kao opis priče o dopaminu u želucu/duodenumu istaknuo bih prethodno nastale dokaze (23-25). Određivanje dopamina u enterokromafinim-nalik stanicama želučane mukoze i fiziološke aktivnosti želučane DOPA dekarboksilaze odvijalo se u Hakansonovim studijama (23), prezentacija dopamina u humanom želučanom soku u Häggendalovim i Christensenovim studijama (24,25), dok su dopaminski receptori u želucu otkriveni mnogo kasnije (26-29). S druge strane, potrebno je spomenuti preventivni učinak amfetamina koji je demonstriran mnogo ranije u rezerpinskim želučanim ulkusima (30), što je u svoje vrijeme smatrano 5-HT vezanim modelom (30). S ovim razmatranjima (30), dopaminska priča kao moguć terapijski pristup u želucu započinje sa preventivnim učincima fuzarinske kiseline te 5-dimetilditiokarbamilpikolonične kiseline, budući da su one inhibitori dopaminske beta-hidroksilaze (31,32). Ovi nalazi su bili nastavak dokaza kako otpuštanje endogenih monamina sa rezerpinom i tetrabenazinom pogoršava želučani ulkus koji je izazvan stresom uranjanja štakora u vodu (33). To je bio dodatni dokaz kako intravensko davanje malih doza dopamina (3mg/kg tjelesne težine/minuta) ili L-dope značajno umanjuje razvoj erozija mukoze (34,35).

Ovaj inicijalni dokaz jest, ipak, doveden u pitanje kada je prikazan neuspjeh dopaminskih agonista ili učinkovitost dopaminskih antagonista, ili lijekova koji inhibiraju sintezu katekolamina (36-38).

### **3. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU NAKON SZABINIH STUDIJA DUODENALNIH ULKUSA, 1980.-1990.**

Za istaknuti je kako su Szabine studije na duodenumu (30) stimilirale studije dopaminskih želučanih ulkusa te su dovele do pronalaska snažnih dokaza u korist pozitivnih efekata dopaminskih agonista, apomorfina, d-amfetamina, metilfenidata i treo-d1-p-hidroksimetilfenidata (39,40), inhibitora monooksidaze L-deprenila (41), više no u korist bromokriptina (42).

Daljnje studije želučanih ulkusa u štakora sa ligiranim pilorusom otkrile su kako pojedinačna doza dopaminskoga agonista L-dope, bromokriptina ili apomorfina ima protektivni učinak, dok pojedinačna doza dopaminskih antagonista haloperidola, sulpirida ili domperidona potencira ulcerogene učinke, povećavajući duljinu želučanih ulceracija (43). Nadalje, dana samostalno, bez ikakvih dodatnih ulcerogenih procedura, pojedinačna intraperitonealna doza dopaminskoga antagonista haloperidola, metoklopramida ili domperidona je izazvala želučane lezije u svih štakora unutar 24 sata (44). Dodatni fokus je bio na želučanim lezijama ovisnima o dozi haloperidola u periodu od samo 90 minuta te antagoniziranju takvih lezija sa istovremenom aplikacijom dopaminskih agonista, bromokriptina ili L-dopa (44). Ovi terapijski učinci dopaminskih agonista, kao i ulcerogeni učinci dopaminskih antagonista, kasnije su prošireni na model miša (45) te na indometacinom izazvane lezije u želucu nalik na one u tankome crijevu, u modelu štakora (45). Ovo proširenje je također sadržavalo terapiju akutnoga pankreatitisa (47).

Daljnje studije su bile centralno (putem mikroinjekcija) orijentirane studije (48-55). Ilustrativno, mikroinjekcije dopamina ili njegovoga agonista apomorfina u centralnu amigdalnu, su smanjivale formiranje želučanih ulkusa izazvanih sputavanjem štakora,

dok su dopaminski antagonisti haloperidol i metoklopramid uklonili ublažavajući učinak dopamina na stres-ulkus, (48,49). Slično, akutni tretmani haloperidolom, klozapinom te metoklopramidom, kao i kroničnim tretmanom klozapinom, značajno su povećali formaciju želučanih ulkusa izazvanih sputavanjem u štakora. Nadalje, haloperidol i klozapin su također proizveli erozije želučane mukoze u štakora koji nisu bili izloženi stresu (50). Sukladno navedenome ponovljena jest demonstracija prevenirajućega učinka samoga dopamina danoga u infuziji (56) te anti-ulkusnih učinaka dopaminskih derivata, mehanizmom poboljšane mukozne hemodinamike, u modelu hemoragijskoga šoka-reperfuzije štakora (57).

Zajedno, ove studije su dale razmjerno konzistentne dokaze kako dopaminski antagonisti mogu samostalno izazvati želučane ulkuse te kako dopaminski agonisti mogu blokirati ulcerogeni efekt dopaminskih antagonista (44,45,50). Sukladno tome, ove studije (44,45,50) u potpunosti podržavaju izvorni Szabin koncept o ublažavajućem učinku dopamina (7) te antagoniziraju većinu komplikacija koje su dolazile iz suprotnih pogleda (58), u kontekstu duodenalnih ulkusa kao izvornoga predmeta istraživanja, ali ne i želučanoga ulkusa. Sumarno gledano na koncept koji je prevladavao u to vrijeme, postalo je jasno kako dopamin-mimetički agensi, koji doduše imaju različite ciljne učinke, svi pokazuju snažnu anti-ulcerogenu terapijsku komponentu. Isto tako pokazuju taj učinak periferno, ali čak i snažnije centralno (31-34,39-57), ukazujući na esencijalnu ulogu centralne amigdale (48-55). Također su prisutne interakcije sa mnogostrukim drugim sistemima, primjerice, neurotenzinom (40,49,59), tireotropin-oslobađajućim hormonom (TRH) (52), encefalinom (54), prostaglandinima (46,55).

Za naglasiti je kako je ovaj dopaminski problem bio pokriven sa nekoliko preglednih radova (želučana, gušteračna te duodenalna sekrecija; gastrointestinalni motilitet; te regulacija želučanog i intestinalnog krvnog protoka, sukladno eksperimentalnoj duodenalnoj i želučanoj ulceraciji) (60-62). Dopamin je prihvaćen kao važan enterički neuromodulator, ključna komponenta “moždano-crijevine osovine”, te kao važan cilj farmakoterapeutske eksploatacije (60).

Međutim, poneke studije su još uvijek branile suprotni pogled: povoljni učinak sa dopaminskim antagonistima (63-68). Ovo je posebno bio slučaj sa sulpiridom (63-68).



#### 4. PRIČA O DOPAMINU U ŽELUCU NAKON 1990.

U ovom stanju znanstvene spoznaje, kao praktično rješenje se pojavila klinička demonstracija inicijalnoga poboljšanja liječenja u pacijenata sa duodenalnim ulkusom pri primjeni bromokriptina i amantadina sa malom pojavnosti relapsa (69-71) te kasnije, pozitivna usporedba učinaka dopaminskih lijekova bromokriptina i amantadina sa blokatorima H<sub>2</sub> receptora, cimetidina i famotidina, na liječenje i učestalost relapsa, u velikoj seriji pacijenata oboljelih od duodenalnoga ulkusa (72). Bilo je značajno manje slučajeva relapsa u skupini tretiranoj agensima sličnim dopaminu (posebno u usporedbi sa cimetidinom). Jednostavan dnevni režim (doza slična onoj korištenoj u manje teškim smetnjama poput ablaktacije, policistične ovarijske bolesti te predmenstrualnog sindroma) je pokazao jednaku incidenciju nuspojava kao i manju razinu komplikacija u usporedbi sa pacijentima tretiranim H<sub>2</sub> blokatorima (72).

Naravno, čak i bez spoznaje o ovim kliničkim podacima (72), dostignuta spoznajna razina o dopaminu zahtijevala je daljnju elaboraciju funkcionalno važne moždano-crijevne dopaminske osovine (73,74), naglašavajući važnost postojanja dopaminskih receptora u ljudskoj želučanoj sluznici, najvjerojatnije D<sub>1</sub> podtipa (75,76). Za spomenuti je kako pacijenti koji boluju od duodenalnih ulkusa pokazuju proliferaciju (ili nad-regulaciju) dopaminskih receptora u duodenalnoj mukozi (76). Također, pokazana jest posebna važnost moždanih dopaminskih područja, mezolimbickog, nigrostrijatalnog te mezokortikalnog, s obzirom na terapijski učinak protiv stresnih želučanih ulkusa te duodenalnih lezija pri mikroinjekciji selektivnih dopaminskih D<sub>1</sub> agonista (SKF38393, SKF7670C) te ulcerogenoga potencijala D<sub>1</sub> antagonista (SCH23390) kao agensa koji preferira mezolimbicka nasuprot nigrostrijatalnih

područja te potpuno zaobilazi mezokortikalne dopaminske traktove (77). Ističem kako su ove spoznaje također bile povezane sa anksioznošću (78) i starenjem (79).

Sa druge strane, moguće je kako je spomen navedenih kliničkih podataka (72) potaknuo prepoznavanje imunih stanica u lamini propriji kao jedinih stanica koje su pokazivale detektabilne RNA za histaminske, muskarinske, gastrinske i dopaminske receptore metodom *in situ* hibridizacijske histokemije (80). Niti jedna vrsta epitelnih stanica nije pokazivala neku od ovih RNA (80). Nažalost, stanice imunosnoga sustava crijeva te klinički dokaz o dopaminskim agonistima (72), osim obložnih stanica koju su također mete protuulkusnih lijekova (80), su još uvijek spoznajni krug o formaciji ulkusa koji će se možda bolje razjasniti budućim radovima.

U sljedećemu razdoblju nastojalo se kategorizirati dopaminske dokaze o moždanoj regulaciji gastroduodenalne funkcije te patoloških odgovora (81-83). Nastavno na mišljenje kako D1 agonisti poput SKF38393 te SKF75670C umanjuju eksperimentalno oštećenje želučane sluznice te sekreciju, dok antagonisti ovih receptora, uključujući SCH23390, pogoršavaju eksperimentalne gastroduodenalne lezije te pojačavaju sekreciju, postoji tvrdnja kako su dopaminski D3 receptori preko 7-hidroksi-N,N-di-n-propil-2-aminotetralina (7-OHDPAT), također povezani sa protusekretornim i gastroprotektivnim učincima (81). Slična D1 tvrdnja sa SKF38393 je bila postavljena u drugim studijama, naglašavajući ulogu i centralnih i perifernih receptora (84,85).

Pobliže razmatranje znanstvenih spoznaja o D1 receptorima pokazuje kako je naglasak bio na DA2 agonistu bromokriptinu (u dozi od 2.5 ili 5.0 mg/kg), koji je atenuirao želučane stres-ulkuse. Pretretman štakora sa dopaminskim depletorom alfa-metil-para-tirozinom ili DA1-antagonistom SCH23390 jasno je neutralizirao

atenuirajuće učinke bromokriptina na stres-ulkuse (82). O ovome su bile veoma indikativne sljedeće studije (86). Pretretman sa dopaminskim agonistima (bromokriptin, L-dopa, apomorfin) te sa antagonistom histaminskih H2 receptora (cimetidin), uvelike je ublažio hemoragične želučane lezije izazvane 15-minutnom ligacijom pilorusa u štakora (86). Dopaminski antagonisti (haloperidol, sulpirid, domperidon) su značajno pojačavali takve lezije. Ilustrativna novina je bila protektivna moždano-posredovana interakcija cimetidina te dopaminskih sistema baziranih na dokazima kako cimetidin značajno umanjuje ulcerogeni učinak haloperidola, ali ne i onaj domperidona (86). Bromokriptin, agonist dopaminskih receptora, također je bio istican kao alfa-2-agonist te je njegova prevencija indometacinom izazvanoga želučanoga ulkusa bila inhibirana L-nitro-arginin-metil esterom (L-NAME), inhibitorom sinteze dušičnoga oksida. Prema tome, povišeni nivoi dušičnoga oksida bromokriptinom bi mogli biti u mehanizmu njihovih protektivnih učinaka na želučanu sluznicu (87). Oporavak od želučanoga ulkusa pod utjecajem apomorfina je bio povezan sa slabijim i kraćim stresom induciranim povećanjem lučenja kortikosterona (88). Konačno, modulacija dopaminergičkih nivoa putem neurona lociranih unutar substance nigre bi mogla imati važnu ulogu u razvoju želučanih erozija (89).

Nasuprot tome, nova saznanja oko dopaminskih antagonista su bila u potpunom kontrastu sa saznanjima oko dopaminskih agonista, u ovome periodu (69-90), kao i sa dokazima iz proteklih perioda (30-35,39-57,58-62). Nasuprotni dokaz se pojavljuje sa demonstracijom kako blokada dopaminskih D4 receptora sa klozapinom te njihova aktivacija pokazuje protusekretorne i gastroprotektivne učinke (81,91). Slično tome, približna tvrdnja se pojavila za sulpirid (92,93), ukazujući kako sulpirid, kao dopaminski D2 antagonist, se ponaša poput dopaminskoga D1 agonista fenoldopama (94). Doduše, prethodno je uočeno kako sulpirid (10 ili 50 mg/kg) pokazuje učinke ovisne o

dozi. Niža doza je agravirala a viša atenuirala stresom induciranu ulcerogenezu (83). Nadalje, u štakora koji su izloženi stresu aktivnosti svakodnevnim tretmanom sa centralno djelujućim dopaminskim antagonistima, SCH23390 ([R]-(+)-8-kloro-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol) (0.1-10 mg/kg), haloperidol (0.1-10 mg/kg), sulpirid (32-320 mg/kg), klozapin (1-100 mg/kg) te metoklopramid (1-100 mg/kg) su suprimirali nastanak želučanih lezija (95). Uz sulpirid, pozitivni učinci su sugerirani također za atipične antipsihotike aripiprazol te risperidon, u različitim modelima, indometacinskom, sputavanju sa izloženošću hladnoći, ligaciji pilorusa, stres-imobilizaciji te modelu kroničnih stresom induciranih želučanih ulkusa (96-99).

## 5. PEPTIDI

U međuvremenu, nekoliko peptida (preciznije, amilin (100), kolecistokinin (101,102), leptin (103) te stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 (17,104-109)) je uključeno u priču o dopaminskim želučanim ulkusima. Ilustrativno, periferna administracija amilina (40 mikrog/kg) može pokazati specifične gastroprotektivne učinke u rezerpinom induciranim želučanim lezijama u štakora (iako ne pokazuje učinka u drugim modelima želučanih lezija) (100). Nadalje, u rezerpinom izazvanom želučanom ulkusu, njegova protuulkusna aktivnost je umanjena pretretmanom sa dva dopaminska DA2 antagonista, sulpiridom (0.1 mg/kg supkutano) ili domperidonom. Nalik navedenome, SCH23390, dopaminski DA1 antagonist, pri maksimalnoj upotrebljenoj dozi također je značajno umanjio gastroprotektivnu aktivnost peptida (100). s druge strane, moguće je kako se stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157, s obzirom na dostupne podatke (17,104-109), sa svojim specifičnim modulacijskim učinkom na dopaminski sustav (104-109) (napomena, BPC 157 nekompetitivno antagonizira haloperidolom izazvanu katalepsiju te nastanak želučanih ulkusa (107,109)) te na moždano-crijevnu osovinu, približava Szabinu gastroduodenalni ulkus-Parkinsonova bolest-shizofrenija ciklusu (7,13). Za napomenuti je kako je haloperidolom inducirani želučani ulkus bio naročito karakteriziran kao dopaminski-specifičan, s obzirom na dokaze atenuacije putem pentadekapeptida BPC 157, omeprazola i bromokriptina, ali ne atropina, lansoprazola, pantoprazola, ranitidina, cimetidina i misoprostola u modelu miša (106). Također, dajući doprinos kao razred ulcerogenom učinku, dopaminski antagonisti, neuroleptici i antiemetici su pokazali umanjivanje tlaka u donjem ezofagealnom i piloričnomu sfinkteru, što je učinak antagoniziran aplikacijom BPC-a 157 (110).

U skladu s dosada izloženim, kako bismo saželi problem dopaminskih agonista/antagonista u opći terapijski koncept, potrebno je izložiti još neke dokaze. Najprije, iz perspektive gastroprotekcije, veliki raspon agenasa koji promoviraju raznolike dopaminske funkcije te njihove povoljne učinke u želučanomu i duodenalnome ulkusu, a iz podataka koji su skupljeni kroz dugi period te provjereni u suvremenoj studiji (11,12,30-35,39-57,58-62,69-90), snažno podupiru koncept aplikacije dopaminskih agonista kao prikladnih agenasa za terapiju te također originalnu Szabinu predodžbu kako pacijenti koji boluju od Parkinsonove bolesti također razviju veći broj ulkusa, dok pacijenti koji boluju od shizofrenije razvijaju manje ulkusa (7,13). Štoviše, ova konstatacija je uvelike već potvrđena (111).

Nasuprot navedenom, upitna je mogućnost komparacije povoljnih učinaka dopaminskih antagonista (36-38,63-68,81,91-99). Iako je dostupno daleko manje dokaza (36-38,63-68,81,91-99), tvrdnje o dopaminskim agonistima su potvrđene u raznim eksperimentalnim modelima te također u klinici (66), te su njihovi povoljni učinci u tretmanu želučanoga i duodenalnoga ulkusa također akumulirane kroz ovaj dugi period (36-38,63-68,81,91-99). Čini se kako Szabine originalne postavke oko dopaminskih agonista (7) ne objašnjavaju u potpunosti pitanje dopaminskih antagonista (36-38,63-68,81,91-99). Prolongirani tretman (jasno vidljiv anti-ulcerogeni učinak bromokriptina i lergotriila) oponira pojedinačnu dozu (teško dokazivi učinak) (7). Prema tome, postoji izmjenjivanje učinka od agravacije (jedna ili dvije velike doze dopaminskih agonista može agravirati simptome i znakove duodenalnoga ulkusa (7)) do povoljnoga učinka (pretjerana stimulacija dopaminskoga receptora može ga blokirati ili transformirati u antagonistični receptor (7)). Također, ova Szabina presumpcija (7) se kasnije pokazala netočnom, budući da, iako postoji mnogo studija koje favoriziraju povoljne učinke dopaminskih agonista, postoji i mnogo studija koje

jednako tako pokazuju da pojedinačna doza dopaminskih agonista daje povoljne učinke promptno (11,12,30-35,39-57,58-62,69-90).

U praksi, potrebno je suočiti s dokazima, kako u kontekstu opisanog, dva različita farmakološka mehanizma sa suprotnim učincima na isti signalni put (dopamin), proizvode isti fiziološki odgovor (protekciju gastrointestinalnoga trakta). Kao što je ranije napomenuto, uzimajući u obzir koncepte stresa i citoprotekcije za razvoj i aplikaciju cisteamina (1,10), za pretpostaviti je kako ovi različiti agensi također mogu sudjelovati, moguće i putem općeg mehanizma stresa i citoprotekcije, a zbog stresnog i citoprotektivnog učinka, na ravnotežu dopaminskoga i cisteaminskoga sustava. Prethodno indicirano, cisteamin, nasuprot svojim visokodoznim duodenalnim ulcerogenim svojstvima, dan u nižoj dozi ima povoljan učinak na želučanu sluznicu izloženu visokokonzentriranom alkoholu (što je atribuirano njegovu sulfhidrilnome potencijalu), također poznato i pod nazivom citoprotekcija (10). Bez želuca, cisteaminski štetni učinak (duodenalne lezije, definirane kao blokada dopaminskoga sistema (7,13)) bio je uvjerljivo definiran kao esencijalna ozljeda izazvana želučanom kiselinom, analogna etanolskim želučanim lezijama (112). BPC 157, ranitidin, omeprazol, atropin i bromokriptin, prototipski dopaminski agonisti, sprječavaju cisteaminske duodenalne lezije u gastrektomiranih štakora te time djeluju bez lučenja želučane kiseline i citoprotektivni su (112). Dakle, moguće je kako citoprotekcija, poznata kao glavni prostaglandinski učinak također može biti promatrana u kontekstu dopamina (112). Nadalje, izvorni koncept citoprotekcije jest na ovaj način proširen u koncept adaptivne citoprotekcije, Robertove citoprotekcije (8,9) (preciznije, inicijalna aplikacija slaboga iritansa poput 15%-tnoga alkohola te njegov blag ulcerogeni učinak, štiti od naknadno dodanoga jakoga iritansa i njegovog jakog ulcerogenog učinka (9)). Proizlazeći iz toga, moguće je kako cisteamin, dan u nižim dozama (10), djeluje

također kao dopaminski antagonist (7,13) te su njegovi povoljni učinci na želučanu sluznicu također i blagi iritabilni učinak. Takav blagi iritans s blagim lezijama štiti od jakog ulcerogenog učinka snažnog iritansa, što je prepoznato u studijama adaptivne citoprotekcije (9). Prema tome, moguće je kako dopaminski antagonisti sa svojim vlastitim ulcerogenim učinkom djeluju kao blagi iritansi. Oni su vjerojatno u stanju pokazati svoj povoljan učinak protiv naknadnoga snažnoga iritansa (primjerice, intragastričke aplikacije apsolutnoga etanola). Također, prisutno je preklapanje među Robertovim i Selyeovim terminima (blagi stres (ili) štiti protiv teškoga stresa (ili) (Selyeov opći adaptivni sindrom (113)); Blagi iritans štiti protiv snažnoga iritansa (Robertova adaptivna citoprotekcija (9)) te je moguće, uzimajući u obzir esencijalnu ulogu dopamina u stresnome odgovoru (114,115), kako dopaminski antagonisti mogu također djelovati kao blagi stresor. Prema tome, razmatrajući povoljne učinke dopaminskih antagonista koji su uočeni u studijama (96-99), dopaminski antagonisti kao blagi stresori mogu pokazivati svoj povoljan učinak protiv naknadnoga teškoga stresa koji bi mogao biti induciran naknadnom stresogenom procedurom (primjerice, stres izazvan hladnoćom i sputavanjem; stres izazvan sputavanjem; kronični nepredvidljivi stres). S druge strane, ovo se mora odvijati pod specifičnim stresogenim uvjetima, budući da u mnogo studija dopaminski antagonisti mogu facilitirati nastanak želučanih lezija induciranih stresogenim procedurama (48,49,51,53-55,82,83).

U sažetku, ovaj pregled uloge dopamina u cijeljenju želučanih ulkusa ima dvije različite ključne točke, Selyeov i Szabin opis cisteaminom inducirana duodenalnoga ulkusa u štakora kao duodenalnoga stres-ulkusa u pacijenata (1), Szabin cisteaminski duodenalni ulkus kao prikaz povoljnoga učinka dopamina, cisteamin kao dopaminski antagonist, dopaminske agoniste (protuulkusni učinak), dopaminske antagoniste (ulcerogeni učinak) (7,13). S ovih temeljnih gledišta, fokusirali smo se na dopamin i



cijeljenje želučanih ulkusa. Najprije, spomenuli smo prve studije o prisutnosti dopamina u želucu i želučanom soku (23-25). Zatim smo pregledno izložili, kronološki, terapijsku važnost i mogućnosti koje proizlaze iz protu-ulkusnoga potencijala različitih dopaminskih agonista te ulcerogeni učinak dopaminskih antagonista (11,12,30-35,39-57,58-62,69-90), koji daleko prevladava preko prilično konzistentnoga povoljnoga dokaza dobivenoga iz proučavanja različitih antagonista dopaminskih antagonista (36-38,63-68,81,91-99). U međuvremenu, povoljni učinci nekoliko peptida (primjerice, amilina (100), kolecistokinina (101,102), leptina (103) te stabilnoga želučanoga pentadekapeptida BPC 157 (17,104-109) (prikazan kao aktivni medijator dopaminske moždano-crijevne osovine (109)) su bili uključeni u priču o dopaminskim želučanim ulkusima. Konačno, kako bismo uklopili problem dopaminskih agonista/antagonista u opći terapijski koncept, razmotrili smo važnost dopamina u stresu (114,115) (cisteamin kao prototip duodenalnoga stresnoga ulkusa (7)) te koncept citoprotekcije (cisteamin u malim dozama kao prototip citoprotektivnih agenasa (10); cisteaminski duodenalni ulkus u lezijama gastrektomiranih štakora (112)) radi obrazloženja razvoja teorije o cisteaminu te njegove aplikacije. Prema tome, u specifičnim okolnostima (budući da su dopaminski antagonisti u drugim situacijama facilitirali nastanak stresom induciranih želučanih ulkusa (48,49,51,53-55,82,83)), sam ulcerogeni učinak dopaminskih antagonista bi se mogao ponašati kao blagi stres(or) ili blagi iritans, kako bi u konačnici antagonizirao nastanak naknadnih teških oštećenja izazvanih alkoholom ili stresnom procedurom, u ovome specifičnome tkivu. Iako ne prethodno spomenuta, ova spekulacija bi barem parcijalno mogla objasniti opservirani povoljni učinak aplikacije dopaminskih antagonista (96-99). Ovo bi upravo mogao biti slučaj, budući da se dopaminski antagonisti ponašaju kao razred i imaju zajedničku nuspojavu (preciznije, prolongaciju QT intervala (116)). Slično tome, potreban je oprez pri razmatranju

mogućih nuspojava dopaminskih agonista (114,115). S druge strane, dan kao enema, cisteamin može inducirati lezije ulcerativnoga kolitisa (117-119). Ovo bi po svoj prilici moglo proširiti učinkovitost gastroduodenalnih protuulkusnih agenasa (117-119), dopaminskih agenasa posebice, kao što je bilo napomenuto (114), na lezije donjega gastrointestinalnoga trakta, također (114). U konačnici, razvoj novih agenasa (114), ili, primjerice, aplikacija spomenutih peptida (*in extenso*, amilina (100), kolecistokinina (101,102) ili leptina (103) te stabilnoga želučanoga pentadekapeptida BPC 157 (104-110,112,115-119), najvjerojatnije aktivnoga medijatora dopaminske moždano-crijevne osovine (109)) bi najvjerojatnije mogao se vratiti originalnom gastroduodenalni ulkus-Parkinsonova bolest-Shizofrenija ciklusu (7,13,111).

Dodajmo još kako upravo na razvoju trenutno postojećih i nascentnih spoznaja o stabilnom želučanom pentadekapeptidu BPC 157 (104-110,112,115-119) i njegovoj zanimljivoj ulozi u dopaminskoj moždano-crijevnoj osovini, kao i od samoga početka, pri njegovoj identifikaciji i izolaciji, radi grupa Sikirić-Seiwerth, koji zajedno sa spomenutim autorima Selyeom, Szabom i Robertom su zaslužni za rasvjetljavanje i veliko obilje dokaza o tvrdnjama opisivanim u ovom pregledu, a nastalih i u nastajanju u sklopu njihovog golemog znanstveno-nastavnog opusa u toku znanstveno-medicinske karijere.

## 6. ZAHVALE

Srdačno i svečano zahvaljujem velikom inovatoru, duhovnom i mentalnom vođi, akademskom ocu, redovnom profesoru u trajnom zvanju dr.sc. Predragu Sikiriću, te redovnom profesoru u trajnom zvanju dr.sc. Svenu Seiwerthu na svesrdnoj časti koja mi je ukazana mentorstvom ovoga diplomskoga rada kao i mogućnosti dodatne edukacije i znanstveno-istraživačke djelatnosti u laboratoriju.

Zahvaljujem doc.dr.sc. Goranu Mraku, prof.dr.sc. Pavlu Mikliću, dr.sc. Miroslavu Gjurašinu, primarijusu Marcelu Marcikiću te svome ocu, mr.sc. Jugoslavu Gojkoviću, specijalistu psihijatru te neurokirurškoj zajednici u našoj zemlji i u međunarodnim okvirima na otvorenim vratima za dodatno učenje, suradnju, profesionalno i svjetonazorsko stasanje te podršku u znanstvenim, akademskim i edukacijskim aktivnostima koje su mi omogućile istraživanje i razvoj mojih profesionalnih interesa tijekom studija.

Zahvaljujem kolegama studentima na sudjelovanju u aktivnostima koje sam se trudio prirediti te za nesebičnu podršku u gradnji našega profesionalnoga sna.

Srdačno zahvaljujem Adriani na svojoj pomoći oko lektoriranja ovoga rada.

I na kraju, najvažnije, zahvaljujem svojoj obitelji, majci i ocu Marini i Jugoslavu, sestri Sunčici, bratu Vedranu, na svakoj podršci tijekom svoga studija.

## 7. REFERENCE

1. Selye H, Szabo S. Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature* 1973;244[5416]:458-459.
2. Robert A, Stout TJ, Dale JE. Production by secretagogues of duodenal ulcers in the rat. *Gastroenterology* 1970;59:95-102.
3. Robert A, Dale JE. Prevention of duodenal ulcers in rats by feeding. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;136:439-440.
4. Robert A, Stowe DF, Nezamis JE. Prevention of duodenal ulcers by administration of prostaglandin E<sub>2</sub> [PGE<sub>2</sub>]. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:303-305.
5. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138:32.
6. Somerville KW, Langman MJ. Newer antisecretory agents for peptic ulcer. *Drugs* 1983;25:315-330.
7. Szabo S. Dopamine disorder in duodenal ulceration. *Lancet* 1979 Oct 27;2[8148]:880-2.
8. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979;77:433-443.
9. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 1983;245:G113-121.
10. Trier JS, Szabo S, Allan CH. Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach. Ultrastructural features and effects of prostaglandin F<sub>2</sub> beta and cysteamine. *Gastroenterology* 1987;92:13-22.

11. Hernandez DE, Adcock JW, Orlando RC, Patrick KS, Nemeroff CB, Prange AJ Jr. Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 1984;35:2453-2458.
12. Hernandez DE, Stanley DA, Melvin JA, Prange AJ Jr. Role of brain neurotransmitters on neurotensin-induced gastric cytoprotection. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:509-513.
13. Szabo S, Neumeyer JL, 1983, Dopamine agonists and antagonists in duodenal ulcer disease, in: ACS Symposium Series, eds. Kaiser C, Keabian W. American Chemical Society Publications, Washington, 224, 175-199.
14. Szabo S, Cho CH. From cysteamine to MPTP: structure-activity studies with duodenal ulcerogens. *Toxicol Pathol* 1988;16:205-212.
15. Neumeyer JL, Szabo S. Evidence for the involvement of dopamine agonists and antagonists in duodenal ulcer disease. *Klin Wochenschr* 1986;64 Suppl 7:123-127.
16. Szabo S, Brown A, Pihan G, Dali H, Neumeyer JL. Duodenal ulcer induced by MPTP [1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine]. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;180:567-571.
17. Sikiric P, Marovic A, Matoz W, *et al.* A behavioural study of the effect of pentadecapeptide BPC 157 in Parkinson's disease models in mice and gastric lesions induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophyridine. *J Physiol Paris* 1999;93:505-512.
18. Szabo S, Reynolds ES, Lichtenberger LM, Haith LR Jr, Dzau VJ. Pathogenesis of duodenal ulcer. Gastric hyperacidity caused by propionitrile and cysteamine in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;16:311-323.

19. Poulsen SS, Szabo S. Mucosal surface morphology and histological changes in the duodenum of the rat following administration of cysteamine. *Br J Exp Pathol* 1977;58:1-8.
20. Schwedes U, Usadel K, Szabo S. Somatostatin prevents cysteamine-induced duodenal ulcer. *Eur J Pharmacol* 1977;44:195-196.
21. Szabo S, Haith Jr LR, Reynolds ES. Pathogenesis of duodenal ulceration produced by cysteamine or propionitrile. Influence of vagotomy, sympathectomy, histamine depletion, H-2 receptor antagonists and hormones. *Am J Dig Dis [Dig Dis Sci]* 1979;24: 471-477.-
22. Horner HC, Szabo S. Differential effect of changing central and peripheral catecholamine levels in cysteamine-induced duodenal ulcer in the rat. *Life Sci* 1981;29:2437-2443.
23. Hakanson R. Formation of amines in the gastric mucosa of the rat. *Nature* 1965;208:793-794.
24. Häggendal J. The presence of dopamine in human gastric juice. *Acta Physiol Scand* 1967;71:127-128.
25. Christensen NJ, Brandsborg O. Dopamine in human gastric juice determined by a sensitive double-isotope-derivative technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;34:315-320.
26. Odaibo SK, Chey WY, Lee KY: Presence and role of local dopamine receptors on antral motility in the isolated perfused rat stomach. *Gastroenterology* 1983; 84:1262.
27. Hernandez DE Involvement of dopamine receptors in experimental ulceration. *Int J Tissue React* 1987;9:407-411.

28. Hernandez DE, Mason GA, Walker CH, Valenzuela JE. Dopamine receptors in human gastrointestinal mucosa. *Life Sci* 1987 Dec 21;41:2717-2723.
29. Hernandez DE, Walker CH, Valenzuela JE, Mason GA. Increased dopamine receptor binding in duodenal mucosa of duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1989;34:543-547.
30. Blackman JG, Campion DS, Fastier FN. Mechanism of action of reserpine in producing gastric haemorrhage and erosion in the mouse. *Br J Pharmacol Chemother* 1959;14:112-116.
31. Osumi Y, Takaori S, Fujiwara M. Preventive effect of fusaric acid, a dopamine beta-hydroxylase inhibitor, on the gastric ulceration induced by water-immersion stress in rats. *Jpn J Pharmacol* 1973;23:904-906.
32. Hidaka H, Hara F, Harada N, Hashizume Y, Yano M. Selective inhibition of dopamine-beta-hydroxylase in the peripheral tissues by 5-dimethyldithiocarbamylpicolinic acid; its effect on stress-induced ulcer, ethanol-induced sleep and blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;191:384-392.
33. Fujiwara M, Mori J. Experimental stress ulcer of the stomach and amines. *Saishin Igaku* 1970;25:2058-2067.
34. Lauterbach HH, Mattes P. Effect of dopamine in stress ulcer of rats. *Eur Surg Res* 1977;9:258-263.
35. Stanishevskaja AV, Mezentseva LN. Effect of several psychopharmacologic preparations on adaptation to stressful conditions. *Farmakol Toksikol* 1977;40:9-12.
36. Sandor V, Cuparencu B. Analysis of the mechanism of the protective activity of some sympathomimetic amines in experimental ulcers. *Pharmacology* 1977;15:208-217.

37. Strocchi P, Gandolfi O, Montanaro N. Effect of single and repeated administration of sulpiride on the restraint ulcer in the rat. *Arzneimittelforschung* 1976;26:419-421.
38. Hano J, Bugajski J, Wantuch C. The effect of drugs interfering with biogenic amines metabolism on gastric secretion and reserpine-ulcers development in rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 1978;30:501-511.
39. Hernandez DE, Adcock JW, Orlando RC, Patrick KS, Nemeroff CB, Prange AJ Jr. Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 1984;35:2453-2458.
40. Hernandez DE, Stanley DA, Melvin JA, Prange AJ Jr. Role of brain neurotransmitters on neurotensin-induced gastric cytoprotection. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:509-513.
41. Glavin GB, Dugani AM, Pinsky C. L-deprenyl attenuates stress ulcer formation in rats. *Neurosci Lett* 1986;70:379-381.
42. Parmar NS, Tariq M, Ageel AM. Effect of bromocriptine, a dopamine receptor agonist, on the experimentally induced gastric ulcers in albino rats. *Life Sci* 1984;35:2035-2039.
43. Sikirić P, Geber J, Suchanek E, *et al.* The role of dopamine in the formation of gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 1985;112:127-128.
44. Sikirić P, Geber J, Ivanović D, *et al.* Dopamine antagonists induce gastric lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 1986;131:105-109.
45. Sikirić P, Rotkvić I, Mise S, *et al.* The influence of dopamine agonists and antagonists on gastric lesions in mice. *Eur J Pharmacol* 1987;144:237-239.



46. Sikirić P, Rotkvić I, Mise S, Krizanac S, *et al.* The influence of dopamine agonists and antagonists on indomethacin lesions in stomach and small intestine in rats. *Eur J Pharmacol* 1988;158:61-67.
47. Sikirić P, Rotkvić I, Mise S, *et al.* The influence of dopamine receptor agonists and an antagonist on acute pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 1988;147:321-326.
48. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Effects of intra-amygdalar dopamine agonists and antagonists on gastric stress lesions in rats. *Neurosci Lett* 1988;84:302-306.
49. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. *Brain Res* 1987;409:398-402.
50. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Central dopamine systems and gastric stress pathology in rats. *Physiol Behav* 1988;42:359-364.
51. Glavin GB, Dugani AM. Effects of dopamine agonists and antagonists on gastric acid secretion and stress responses in rats. *Life Sci* 1987;41:1397-1408.
52. Henke PG, Sullivan RM, Ray A. Interactions of thyrotropin-releasing hormone (TRH) with neurotensin and dopamine in the central nucleus of the amygdala during stress ulcer formation in rats. *Neurosci Lett* 1988;91:95-100.
53. Ray A, Henke PG. Role of dopaminergic mechanisms in the central amygdalar nucleus in the regulation of stress-induced gastric ulcer formation in rats. *Indian J Med Res* 1989;90:224-228.
54. Ray A, Henke PG. Enkephalin-dopamine interactions in the central amygdalar nucleus during gastric stress ulcer formation in rats. *Behav Brain Res* 1990;36:179-183.

55. Ray A, Khanna N, Sen P. Possible prostaglandin-dopamine interactions during experimental gastric ulcer formation. *Indian J Exp Biol* 1990;28:562-565.
56. Nagahata Y, Urakawa T, Moritomo H, *et al.* Effects of dopamine on stress ulcer. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1990;87:1376-1382.
57. Tanimura H, Sato N, Kawano S, *et al.* The effect of DQ-2511, a newly synthesized anti-ulcer drug, on the gastric mucosal hemodynamics and ulceration in rats. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;162:190-193.
58. Caldara R, Ferrari C, Barbieri C. Dopamine and stomach. *Lancet* 1980;1[8159]:95-96.
59. Hernandez DE, Stanley DA, Melvin JA, Prange AJ Jr. Involvement of brain dopamine systems on neurotensin-induced protection against stress gastric lesions. *Brain Res* 1986;381:159-163.
60. Glavin GB, Szabo S. Dopamine in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1990;35:1153-1161.
61. Szabo S, Vattay P. Experimental gastric and duodenal ulcers. Advances in pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:67-85.
62. Hernandez DE. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: focus on thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Life Sci* 1986;39:279-296.
63. Caldara R, Masci E, Cambielli M, Tittobello A, Piepoli V, Barbieri C. Effect of sulpiride isomers on gastric acid and gastrin secretion in healthy man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:319-322.
64. Drago F, Continella G, Conforto G, Scapagnini U. Prolactin inhibits the development of stress-induced ulcers in the rat. *Life Sci* 1985;36:191-197.
65. Parmar NS, Tariq M, Ageel AM, Al-Khamis KI. Effect of domperidone on experimentally induced gastric ulcers in rats. *Int J Tissue React* 1986;8:67-70.

66. Lam SK, Lam KC, Lai CL, Yeung CK, Yam LY, Wong WS. Treatment of duodenal ulcer with antacid and sulpiride. A double-blind controlled study. *Gastroenterology* 1979;76:315-322.
67. Willis GL, Sleeman M, Brodie G, Smith GC. Observations on dopamine receptor antagonists and gastric ulceration associated with experimental anorexia cachexia. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;31:69-73.
68. Karevina TG, Shevchuk IM. Effect of blockaders of biogenic amine receptors on experimental ulcer development. *Farmakol Toksikol* 1988;51:56-60.
69. Sikiric P, Mise S, Rotkvic I, *et al.* Bromocriptine in duodenal ulcer patients--a preliminary report. In Xth International Congress of Pharmacology Sydney, August 23-27, 1987. Abstracts, 1527.
70. Sikiric P, Rotkvic I, Mise S, Petek M, Rucman R, Siewerth S. Dopamine agonists and H<sub>2</sub> receptors antagonists in duodenal ulcer treatment--a comparative blind study. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1320.
71. Sikiric P, Mise S, Petek M, *et al.* Dopamine agonists and H<sub>2</sub> receptor antagonists in duodenal ulcer treatment--follow-up. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1567.
72. Sikiric P, Rotkvic I, Mise S, *et al.* Dopamine agonists prevent duodenal ulcer relapse. A comparative study with famotidine and cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991;36:905-910.
73. Glavin GB. Dopamine and gastroprotection. The brain-gut axis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1670-1672.
74. Glavin GB, Hall AM. Brain-gut relationships: gastric mucosal defense is also important. *Acta Physiol Hung* 1992;80:107-115.
75. Hernandez D, Mason G, Vaienzuela J. Dopamine binding sites in human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 1987; 92:1433.

76. Hernandez D, Walker C, Valenzuela J, Mason G. Increased dopamine receptor binding in duodenal mucosa of duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1989; 34:543-547.
77. Glavin GB. Central dopamine involvement in experimental gastrointestinal injury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:217-221.
78. Glavin GB. Vulnerability to stress ulcerogenesis in rats differing in anxiety: a dopaminergic correlate. *J Physiol Paris* 1993;87:239-243.
79. Drago F, Grassi M, Genazzani AA. Neuromediators in aging and gastric mucosal injury. *J Physiol Paris* 1993;87:379-383.
80. Mezey E, Palkovits M. Localization of targets for anti-ulcer drugs in cells of the immune system. *Science* 1992;258:1662-1665.
81. Glavin GB, Hall AM. Central nervous system and gut interactions: dopamine and experimental gastroduodenal lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9 Suppl 1:S36-39.
82. Puri S, Ray A, Chakravarti AK, Sen PA. A differential dopamine receptor involvement during stress ulcer formation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47:749-752.
83. Puri S, Ray A, Chakravarti AK, Sen P. Role of dopaminergic mechanisms in the regulation of stress responses in experimental animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48:53-56.
84. Glavin GB, Hall AM. Central and peripheral dopamine D1/DA1 receptor modulation of gastric secretion and experimental gastric mucosal injury. *Gen Pharmacol* 1995;26:1277-1229.

85. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Gastric and duodenal anti-ulcer activity of SKF 38393, a dopamine D1-receptor agonist in rats. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:734-738.
86. Grabarević Z, Rotkvić I, Sikirić P, Seiwert S, Dzaja P, Perić J, Kos J. Brain-mediated protective interactions of histaminergic H2 and dopaminergic systems in rats. *Acta Vet Hung* 1997;45:85-93.
87. Samini M, Moezi L, Jabarizadeh N, Tavakolifar B, Shafaroodi H, Dehpour AR. Evidences for involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of bromocriptine and cyclosporin A on water immersion stress-induced gastric lesions. *Pharmacol Res* 2002;46:519-523. *Life Sci* 2003;72:1117-1124.
88. Degen SB, Geven EJ, Sluyter F, Hof MW, van der Elst MC, Cools AR. Apomorphine-susceptible and apomorphine-unsusceptible Wistar rats differ in their recovery from stress-induced ulcers. *Life Sci* 2003 Jan 24;72[10]:1117-24.
89. Landeira-Fernandez J, Grijalva CV. Participation of the substantia nigra dopaminergic neurons in the occurrence of gastric mucosal erosions. *Physiol Behav* 2004 Mar;81[1]:91-9.
90. Nishikawa K, Amagase K, Takeuchi K. Effect of dopamine on the healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *Inflammopharmacology* 2007;15:209-213.
91. Glavin G, Hall A. Clozapine, a dopamine D, receptor antagonist, reduces gastric acid secretion and stress induced gastric mucosal injury. *Life Science* 1994; S4: 261-264.
92. Desai JK, Parmar NS. Gastric and duodenal anti-ulcer activity of sulpiride, a dopamine D2 receptor antagonist, in rats. *Agents Actions* 1994;42:149-153.

93. Nomura K, Maeda N, Yoshino T, Yamaguchi I. A mechanism of 5-HT<sub>3</sub> receptor mediation is involved etiologically in the psychological stress lesion the stomach of the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:100-106.
94. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:187-192.
95. Nomura K, Maeda N, Yoshino T, Yamaguchi I. Different mechanisms mediated by dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors are involved etiologically in activity-stress gastric lesion of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:1001-1007.
96. Oluwole FS, Onwuchekwa C. Zinc salt enhances gastroprotective activity of risperidone in indomethacin-induced gastric ulcer. *Afr J Med Med Sci* 2016;45:291-297.
97. Asmari AA, Arshaduddin M, Elfaki I, Kadasah S, Robayan AA, Asmary SA. Aripiprazole an atypical antipsychotic protects against ethanol induced gastric ulcers in rats. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2031-2044.
98. Saxena B, Krishnamurthy S, Singh S. Gastroprotective potential of risperidone, an atypical antipsychotic, against stress and pyloric ligation induced gastric lesions. *Chem Biol Interact* 2011;190:155-164.
99. Rasheed N, Ahmad A, Singh N, et al. Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 2010;643:121-128.
100. Clementi G, Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Prato A, Amico-Roxas M. Involvement of DA<sub>1</sub> and DA<sub>2</sub> receptors in the gastroprotective activity of amylin in the rat. *Pharmacol Res* 1998;38:221-224.

101. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecień S, Pajdo R, Brzozowska I, Hahn EG. Involvement of endogenous cholecystokinin and somatostatin in gastroprotection induced by intraduodenal fat. *J Clin Gastroenterol* 1998;27 Suppl 1:S125-37.
102. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecień S, Hahn EG. Acceleration of ulcer healing by cholecystokinin [CCK]: role of CCK-A receptors, somatostatin, nitric oxide and sensory nerves. *Regul Pept* 1999;82:19-33.
103. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, *et al.* Leptin in gastroprotection induced by cholecystokinin or by a meal. Role of vagal and sensory nerves and nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1999;374:263-276.
104. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, *et al.* The beneficial effect of BPC 157, a 15 amino acid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesions induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H2 receptor antagonists, dopamine promoters and gut peptides. *Life Sci* 1994;54PL63-68.
105. Sikiric P, Separovic J, Buljat G, *et al.* Gastric mucosal lesions induced by complete dopamine system failure in rats. The effects of dopamine agents, ranitidine, atropine, omeprazole and pentadecapeptide BPC 157. *J Physiol Paris* 2000;94:105-110.
106. Bilic I, Zoricic I, Anic T, *et al.* Haloperidol-stomach lesions attenuation by pentadecapeptide BPC 157, omeprazole, bromocriptine, but not atropine, lansoprazole, pantoprazole, ranitidine, cimetidine and misoprostol in mice. *Life Sci* 2001;68:1905-1912.

107. Jelovac N, Sikiric P, Rucman R, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 attenuates disturbances induced by neuroleptics: the effect on catalepsy and gastric ulcers in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1999;379:19-31.
108. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2011;17:1612-1632.
109. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, *et al.* Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: Theoretical and practical implications. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:857-865.
110. Belosic Halle Z, Vlainic J, *et al.* Class side effects: decreased pressure in the lower oesophageal and the pyloric sphincters after the administration of dopamine antagonists, neuroleptics, anti-emetics, L-NAME, pentadecapeptide BPC 157 and L-arginine. *Inflammopharmacology* 2017; 25: 511–522.
111. Ozdemir V, Jamal MM, Osapay K, *et al.* Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the "brain-gut axis" hypothesis in ulcer pathogenesis. *J Investig Med* 2007;55:315-320.
112. Sikirić P, Mikus D, Seiwert S, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157, cimetidine, ranitidine, bromocriptine, and atropine effect in cysteamine lesions in totally gastrectomized rats: a model for cytoprotective studies. *Dig Dis Sci* 1997;42:1029-1037.
113. Masson G, Selye H. Réaction générale d'adaptation: Ses indications pratiques. *Can J Comp Med* 1938;2:282-285.
114. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 years old: From Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Curr Pharm Des* 2017;23:4029-4041.



115. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, *et al.* Stress in gastrointestinal tract and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a solution? *Curr Pharm Des* 2017;23:4012-4028.
116. Strinic D, Belosic Halle Z, Luetic K, *et al.* BPC 157 counteracts QTc prolongation induced by haloperidol, fluphenazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, sulpiride, and metoclopramide in rats. *Life Sci* 2017;186:66-79.
117. Sikiric P, Seiwerth S, Aralica G, *et al.* Therapy effect of antiulcer agents on new chronic cysteamine colon lesion in rat. *J Physiol Paris* 2001;95:283-288.
118. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, *et al.* Cysteamine-colon and cysteamine-duodenum lesions in rats. Attenuation by gastric pentadecapeptide BPC 157, cimetidine, ranitidine, atropine, omeprazole, sulphasalazine and methylprednisolone. *J Physiol Paris* 2001;95:261-270.
119. Klicek R, Kolenc D, Suran J, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals cysteamine-colitis and colon-colon-anastomosis and counteracts cuprizone brain injuries and motor disability. *J Physiol Pharmacol* 2013;64:597-612.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 28.12.1990. godine u Slavonskom Brodu gdje završavam osnovnoškolsko obrazovanje, Gimnaziju "Matija Mesić" te glazbenu školu "Ivan pl. Zajc", kao i edukaciju iz karatea do zelenoga pojasa (6 KYU). U Zagrebu upisujem Medicinski fakultet te se tijekom studija bavim mnogim aktivnostima. Također, tijekom studija aktivno sudjelujem u znanstvenom i istraživačkom radu na Zavodu za farmakologiju Medicinskoga fakulteta u Zagrebu te sam posebno aktivan u području neurokirurgije kao član Studentske sekcije za neuroznanost, za što dobivam i Rektorovu nagradu. Autor sam i koautor brojnih članaka iz područja neurokirurgije, anatomije te eksperimentalne farmakologije i patologije u studentskim i indeksiranim časopisima. Tijekom studija prezentacijom svojih istraživačkih radova postižem 1., 3. i drugo mjesto na međunarodnom simpoziju i natjecanju mladih neurokirurga "Neurosurgical Masterclass" u Cluj-Napoca. Također sudjelujem na neurokirurškim te studentskim simpozijima kao pozvani student-predavač. U sklopu Studentske sekcije za neurokirurgiju Medicinskoga fakulteta organiziram i uspješno vodim međunarodnu prepoznatu i pohađanu dvosemestralnu radionicu iz neurokirurgije pod nazivom "Rhotonova anatomija glave i kirurški pristupi" (skraćeno Rhoton radionica) koju uspješno vodim 5 akademskih godina za redom. Također organiziram ili sudjelujem u organizaciji neurokirurških simpozija s međunarodnim sudjelovanjem. U fakultetskom radu sam aktivan i kao dugogodišnji demonstrator iz 5 različitih kolegija, Medicinska fizika i biofizika, Fizika medicinske dijagnostike, Medicinska biologija, Anatomija i klinička anatomija te Kirurgija. Dovršavam svoju karate edukaciju do crnoga pojasa (1. DAN) te osnivam Studentsku sekciju za karate koju uspješno vodim do kraja svoga diplomskoga obrazovanja. U daljnjoj edukaciji te profesionalnom

životu želim nastaviti sa navedenim aktivnostima kao i njihovim razvojem te na taj način nastaviti pružati svoj skromni doprinos s ponosom svojoj almi mater.