

J. TRĄBKA

5,

O NIEKTÓRYCH WŁASNOŚCIACH
FARMAKODYNAMICZNYCH 1-METYLO-
6-METOKSY-1,2,3,4-TETRAHYDROKARBOLINY (THK)

KRAKÓW 1965'

JAN TRĄBKA

O NIEKTÓRYCH WŁASNOŚCIACH FARMAKODYNAMICZNYCH 1-METYLO-6-METOKSY-1,2,3,4-TETRAHYDROKARBOLINY (THK)

Zakład Farmakologii PAN w Krakowie
Kierownik: prof. dr J. Supniewski

W czasie badań wpływu międzymózgowych ośrodków nerwowych na wydzielanie aldosteronu Farrell i McIsaac [2] wykazali w szyszynce obecność związku karbolinowego, który ze względu na przypuszczalne własności hormonalne nazwali aglomerulotrofiną. Według opinii tych autorów ma ona budowę chemiczną 1-metylo-6-metoksy 1,2,3,4-tetrahydrokarboliny (THK) i powstaje endogennie poprzez cyklizację melatoniny [5]. Przedmiotem pracy niniejszej jest badanie niektórych własności farmakodynamicznych THK. Do wszystkich badań używano soli metylosiarczanowej 1-metylo-6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokarboliny zsyntetyzowanej przez Supniewskiego i Miształa [7].

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Ostra toksyczność

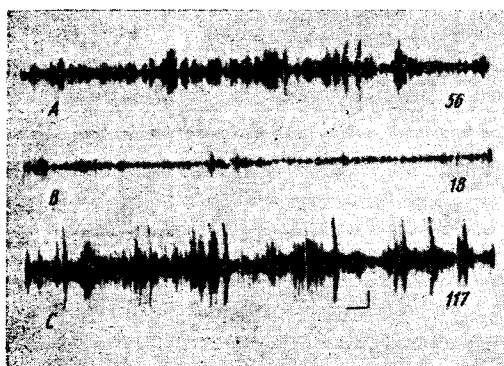
Do badań użyto 50 myszy białych obojga płci wagi od 20—26 g. THK w roztworze wodnym podawano dootrzewnowo w stałej objętości 0,1—0,15 ml. DL_{50} obliczona metodą Lichtfielda Wilcoxon wynosiła 270 mg/kg (259,6—280,8). Śmierć następowała przeważnie w pierwszej godzinie. W okresie przedśmiertnym obserwowano nieustanne, drobnofaliste drżenie spoczynkowe oraz drżenia nakładające się na ruchy zamiarowe. Drżenia okresowe przechodziły w długotrwałe drgawki kloniczno-toniczne. W okresach między napadami zwierzęta wykazywały całkowitą utratę odruchu postawy. Myszy, które przeżywały okres krytyczny, nie wykonywały żadnych ruchów spontanicznych, wykazywały jedynie okresowo drżenia. Boddźce zewnętrzne nasilały drżenia i wywoływały ataki drgawek.

Ruchliwość

Metoda. Doświadczenia przeprowadzono na 24 myszach. Grupę kontrolną stanowiło 6 zwierząt. Myszy umieszczono na blaszanej, nieruchomej podłodze pudełka (40×15) ustawionego na izolatorach przeciwwstrząsowych z gumy. Jako czujnika do rejestracji drgań mechanicznych i przetwarzania ich na impulsy elektryczne używano geofonu o następującej charakterystyce: amplituda

drgań mechanicznych o wielkości 1μ odpowiadała na wyjściu czujnika różnicy potencjałów 2,5 mV. Ruchliwość w sposób ciągły obserwowano na oscyloskopie Tektonix (typ 502). Oprócz tego impulsy liczono na przeliczniku elektronowym PEL-5 o progu czułości 4 V, który podłączono do pionowych płytek oscyloskopu. Równocześnie z liczeniem zapisywano sygnały z czujnika przy pomocy aparatu EEG Galileo R 32T. THK podawano dootrzewnowo w dawce od 45–50 mg/kg. Perwityny w dawce 150 mg/kg używano jako związku kontrolnego. Rejestrację ruchów rozpoczynano w 15 minut po umieszczeniu zwierzęcia w aparacie oraz w 5 minut po wstrzyknięciu związku. Odczyty pobierano co 2 minuty w pięciu kolejnych, jednodominutowych odstępach czasu.

Wyniki. Po podaniu THK spontaniczna ruchliwość zwierząt spada do $15,81 \pm 3,02\%$ w porównaniu do ruchliwości wyjściowej. Perwityna wzmacnia ruchliwość myszek ponad 3-krotnie w porównaniu do ruchliwości kontrolnej (wyjściowej). Z powodu oczywistych różnic między wartościami wyjściowymi a końcowymi zaniechano dalszej analizy statystycznej (ryc. 1).

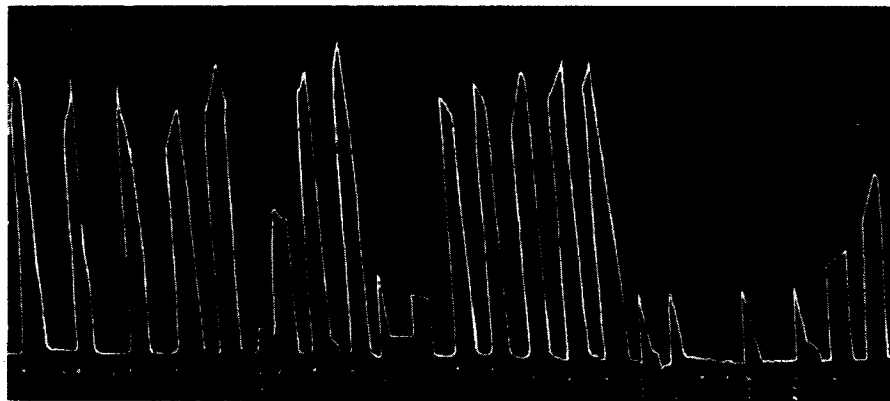


Ryc. 1. Ruchliwość zwierzęcia A — przed podaniem THK, B — po podaniu THK, C — po podaniu perwityny. Przedstawione zapisy odpowiadają 20 sekundowym odcinkom, których pełny (jednodominutowy) okres integracyjny wyraża się liczbą impulsów dla A — 56, dla B — 18, dla C — 117. Kreska pozioma oznacza czas przesuwu papieru w 1 sek., pionowa — amplitudę drgań mechanicznych wynoszącą 16μ i dającą progową wartość napięcia wejściowego przelicznika PEL-5.

Wpływ THK na narządy izolowane

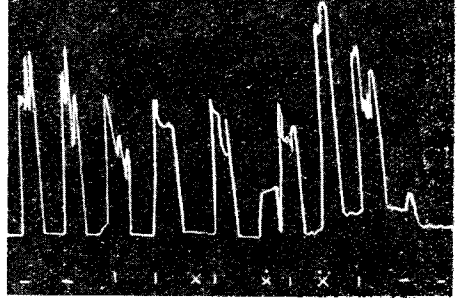
A. Jelito świnki morskiej. Metoda. Skurcze podłużnej warstwy mięśnia gładkiego jelita świnki morskiej badano metodą Magnusa, używając płynu Tyrode'a o temp. 37°C , natlenionego powietrzem.

Wyniki. THK kurczy jelito świnki morskiej począwszy od stężenia 5×10^{-5} g/ml. Skurcze wywołane przez THK nie są znoszone ani przez atropinę w stężeniu 2×10^{-7} g/ml (ryc. 2), ani

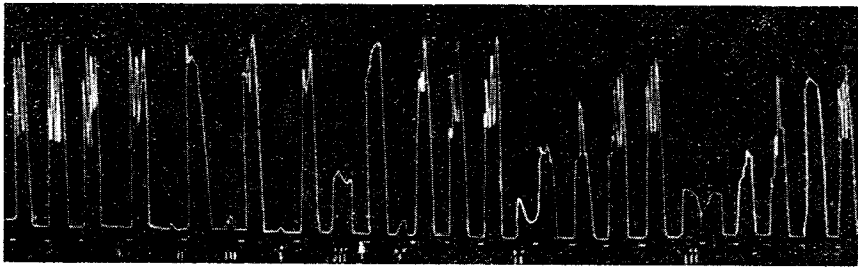


Ryc. 2. Wpływ THK na skurcze jelita świnki morskiej wywołane Ach oraz wpływ atropiny na skurcze jelita po podaniu THK (\circ = Ach 10^{-8} g/ml, \blacksquare = Atropina 2×10^{-7} g/ml, \times = THK 10^{-6} g/ml, \times^I = THK 5×10^{-6} , \times^{II} = THK 10^{-5} , \times^x = THK 5×10^{-5} , \times^x = THK 10^{-4} g/ml).

przez LSD w stężeniu 10^{-7} g/ml (ryc. 3). THK w stężeniu 8×10^{-9} g/ml po 5 minutowej inkubacji obniża do połowy wysokość skurczu powstałego po 5-HT w stężeniu 10^{-5} g/ml (ryc. 4). Podobne działanie wykazuje THK w stosunku do skurczów jelita świnki morskiej wywołanych przez Ach



Ryc. 3. Brak wpływu hamującego LSD na skurcze jelita świnki morskiej po podaniu THK (■ = 5 HT 10^{-7} g/ml, I = THK 10^{-4} g/ml, x = LSD 10^{-8} , x̄ = LSD 5×10^{-8} g/ml, x̄̄ = LSD 10^{-7} g/ml).

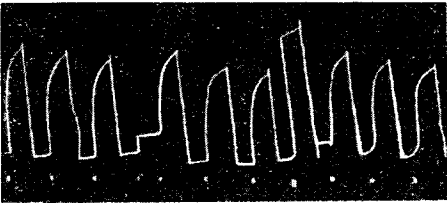


Ryc. 4. Hamujący wpływ THK na skurcze jelita świnki morskiej po serotoninie (— = 5 HT 10^{-7} g/ml, I = THK 4×10^{-7} g/ml, II = THK 8×10^{-7} g/ml, III = THK 10^{-6} , i = THK 4×10^{-6} , ii = THK 6×10^{-6} , ii = THK 8×10^{-6} , iii = THK 9×10^{-6} , iii = THK 10^{-5} g/ml. : płukanie).

w stężeniu 10^{-8} g/ml. THK posiada również słaby wpływ hamujący na skurcze wywołane podaniem histaminy w stężeniu 10^{-8} g/ml.

B. Mięsień prosty brzucha żaby. Metoda. Doświadczenia przeprowadzono metodą Burna [1].

Wyniki. THK słabo kurczy mięsień prosty brzucha żaby — najmniejsze stężenie skuteczne wynosi 10^{-9} g/ml. THK nie wpływa na skurcze wywołane podaniem Ach (ryc. 5).



Ryc. 5. Brak wpływu hamującego na skurcze mięśnia prostego brzucha żaby (· = Ach 10^{-7} g/ml, I = THK 10^{-9} g/ml, II = THK 10^{-4} g/ml).

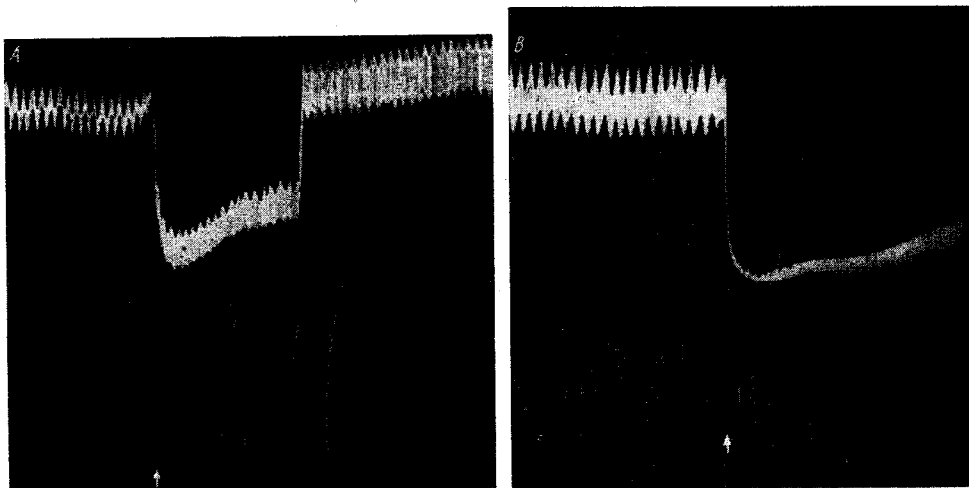
C. Preparat nerwowo-mięśniowy gołębia. Metoda Gryglewskiego i Mikoś [4].

Wyniki. Przy drażnieniu pośrednim THK wykazuje działanie obniżające skurcz mięśnia typu pachykurarowego w stężeniu 10^{-4} g/ml.

Doświadczenia na kotach

Metoda. Doświadczenia przeprowadzono na 10 kotach obojga płci wagi 2400—3000 g, w narkozie chloralozowej. Ciśnienie krwi mierzono w tętnicy szyjnej wspólną manometrem rtęciowym. Ruchy oddechowe rejestrowano bębniem Mareya połączonym z kaniulą tchawiczą. Wpływ na

przewodnictwo w zwojach wegetatywnych badano, drażniąc przedzwojowy odcinek sympatycznego pnia szyjnego impulsami prostokątnymi: 10 V, 2 m/sek., 60 imp./sek., czas trwania serii 10 sek. i zapisując dźwignią izotoniczną skurcze trzeciej powieki kota. Wpływ na płytkę neuromotoryczną badano, drażniąc dystalny odcinek nerwu kulszowego bodźcami elektrycznymi: 5 V, 1 imp./sek., 0,5 msek. i zapisując skurcz mięśnia łydkowego przy pomocy dźwigni izotonicznej. Wpływ na jednostkowy odruch rzepkowy obserwowano jako odpowiedź wyprostną podudzia na rytmiczne uderzenia drewnianym młotkiem ścięga rzepkowego. THK wstrzykiwano do żyły udowej w stałej objętości 1 ml.



Ryc. 6. Wpływ THK na ciśnienie krwi i akcję oddechową: kot, waga 2,10 kg, narkoza chloralozowa 80 mg/kg (w części A podano THK w dawce 25 mg/kg w czasie oznaczonym strzałką, w części B podano THK 50 mg/kg w czasie oznaczonym strzałką).

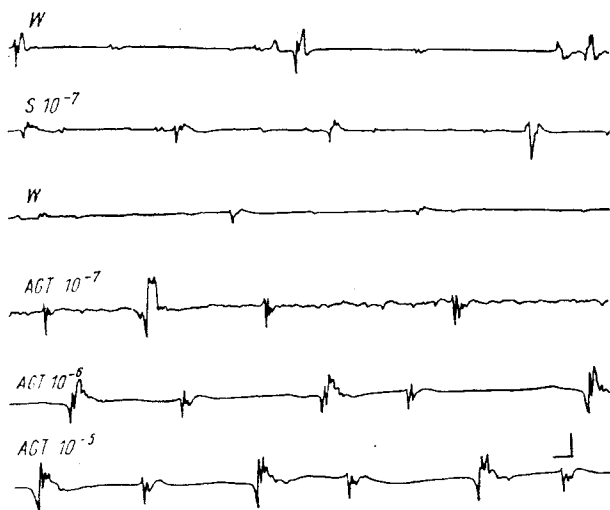
Wyniki. THK w dawkach niższych niż 10 mg/kg nie daje żadnych zmian ani w ciśnieniu krwi, ani w rytmie oddechowym. W dawce 10—25 mg/kg obniża okresowo ciśnienie krwi oraz zwalnia rytm oddechowy. W dawce 25—50 mg/kg powoduje zatrzymanie akcji oddechowej i nieodwracalny spadek ciśnienia krwi (ryc. 6).

W dawkach do 25 mg/kg THK nie wpływa na przewodnictwo w zwoju szyjnym górnym ani na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ani wreszcie na jednostkowe odruchy rdzeniowe.

Wpływ THK na serce ślimaka winniczka (*Helix Pomatia*)

Metoda. Badano wpływ THK na ślimaka *in situ*. Rurka polietylenowa o przekroju światła 0,5 mm wprowadzała i wyprowadzała z worka osierdziowego płyn opłukujący narząd. Przy pomocy elektrod igłowych wkłuwanych w okolice ujścia żyły i wyjścia tętnicy, odbierano potencjały czynnościowe serca, które zapisywano na wyżej wspomnianym wzmacniaczu EEG. Stała objętość płynu perfuzyjnego zawierającego stężenia THK od 10^{-7} do 10^{-4} g/ml oraz 5HT od 10^{-7} — 10^{-5} g/ml wynosiła 1 ml.

Wyniki. W miarę wzrostu stężenia THK czynność serca przyspiesza się, amplituda najszybszego załamka EKG odpowiadającego zsynchronizowanemu skurczowi przedsionkowo-komorowemu zwiększa się trzykrotnie po dawce THK 10^{-5} g/ml w porównaniu do wielkości napięcia EKG wyjściowego, równocześnie częstotliwość rytmu wzrasta z 6 do 12 załamek na minutę. (ryc. 7). W porównaniu do serotoniny, THK daje trwalszy i wyraźniejszy efekt pobudzający.



Ryc. 7. Wpływ THK na EKG ślimaka (*Helix Pomatia*). W porównaniu do serotoniny (s) — zapis wyjściowy. Liczby oznaczają stężenia w g/ml. THK powoduje wyraźniejszy wzrost czynności i przyspieszenie rytmu serca.

OMÓWIENIE

Karboliny wykazują działanie przeciwserotoninowe. McIsaak i wsp. [6] stwierdzili, że 10-metoksyharmalan, związek o budowie chemicznej zbliżonej do THK, jest silnym antagonistą serotoniny. Farrell i McIsaac [2] podają, że szereg związków karbolinowych, a między innymi THK, wykazuje „antagonizm wobec miotropowej reakcji na serotoninę“. Obecne doniesienie potwierdza istnienie słabych własności antyserotoninowych THK, wykazanych na jelicie świnki morskiej.

Badany związek w dawkach od 5×10^{-5} — 10^{-4} g/ml kurczy jelito świnki morskiej. Skurcze wywołane podaniem THK nie są typu ani muskarynowego, ani serotoninowego, ponieważ nie znosi ich ani atropina, ani LSD.

Badany związek nie wpływa na czynności wegetatywne i dopiero w subletalnych dawkach powoduje zahamowanie czynności oddechowej z wtórnym spadkiem krwi u kota. THK nie wykazuje wpływu na przewodnictwo ani w zwoju szyjnym górnym, ani na złączach nerwowo-mięśniowych, ani też w synapsach wewnątrzrdzeniowych.

Działanie tremorogenne THK występuje u myszek dopiero po zastosowaniu dawki 50 mg/kg, w odróżnieniu od 10-metoksyharmalanu, który już w dawce 2 mg/kg daje drżenie typu spoczynkowego. THK powoduje przede wszystkim wyraźne zmniejszenie spontanicznej ruchliwości oraz zniekształcenie ruchów dowolnych przez nakładające się drżenia raczej o typie zamiarowym.

Pobudzający efekt THK na EKG ślimaka przypomina działanie alkaloidów sporyszowych lub LSD, wywołujących również trwale przyspieszenie i wzmo-

żenie skurczów serca ślimaka. To zachowanie ergotaminy i LSD Fänge [3] tłumaczy ich nieodwracalnym, blokującym działaniem na receptory serotoninowe.

Я. Тромбка

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
1-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОКАРБОЛИНА (ТНК)

Содержание

Автор исследовал некоторые фармакологические свойства (ТНК). Это соединение должно возникать в центральной нервной системе млекопитающих.

Полагается, что оно является антагонистом серотонина.

В исследованиях указано, что:

1. ТНК слабо тормозит влияние серотонина, ацетилхолина и гистамина на изолированную кишку морской свинки.
2. Это соединение не производит никакого влияния на вегетативную деятельность, на проводимость в симпатических ганглиях, нервно-мышечных ганглиях и в модулярных синапсах.
3. Стимулирует сердце улитки *in situ*.

J. Trąbka

SOME PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 1 METHYL-6-METOKSY-
1, 2, 3, 4-TETRAHYDROCARBOLINE (THK)

Summary

Author examined some pharmacological properties of 1-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarboline (THK), the compound that is probably synthesised in the mammal central nervous system, and that is considered to be the serotonin antagonist.

These experiments showed that:

- 1) THK only slightly reduced the action of serotonin, acetylcholine and histamine on the myotropic response of the isolated guinea pig ileum.
- 2) THK did not influence the vegetative reactions, conduction in the sympathetic ganglia, neuro-muscular junctions or intraspinal synapses.
- 3) THK excited the snail heart *in situ*.

PIŚMIENNICTWO

1. Burn J. H.: Practical Pharmacology. Oxford, 1952.
2. Farrell G., McIsaac W. M.: Arch. Bioch. Bioph., 1961, 99, 543.
3. Fänge F.: Pharmacol. Rev., 1962, 14, 281.
4. Gryglewski R., Mikoś E.: Dissert. pharm. 1964, 16, 1.
5. Kveder S., Farrell G., Mc Isaac W. M.: J. Bioch., 1960, 76, 28 P.
6. McIsaac W. M., Khairldah P. A., Page J. H.: Science, 1961, 134, 674.
7. Supniewski J., Misztal S.: Bull. Acad. Polon. Sci., 000

Otrzymano: 21. V. 1964.

Adres autora: Kraków, ul. Grzegórzecka 16.