

JAN TRĄBKA

## PRZYCZYNEK DO POWSTAWANIA RYTMU THETA W HIPPOKAMPIE KOTA \*

Pracownia Patologii Neurochirurgicznej PAN w Krakowie

Kierownik: prof. dr *A. Kunicki*

Zakład Farmakologii PAN w Krakowie

Kierownik: prof. dr *J. Supniewski*

Na 25 kotach przeprowadzono bezpośrednie drażnienie chemiczne hipokampa związkami karbolinowymi. Zaobserwowano wolny rytm powstający miejscowo w H pod wpływem drażnienia chemicznego oraz prześlędzono rozwój stopniowej synchronizacji, która doprowadza do tego rytmu. Omówiono fizjologiczne znaczenie regularnej czynności wolnej w hipokampie na podstawie uzyskanych wyników oraz danych z piśmiennictwa.

Z wszystkich struktur ośrodkowego układu nerwowego hipokamp (H) odznacza się największym bogactwem postaci zapisów eeg. Według *Bradley'a* i *Nicholsona* nawet poszczególne okolice w obrębie H posiada odmienny typ czynności eeg. Spośród różnorodnych zjawisk bioelektrycznych w H duże zainteresowanie budzi rytm theta, na który po raz pierwszy zwrócili uwagę *Green* i *Arduini* podczas badania reakcji budzenia u królików. Znacznie trudniej wywołać rytm theta u kotów i małp.

Pomimo badań licznych autorów *MacLean*, *Grastyan* i wsp., *Lena* i *Parmeggiani* nadal nie rozstrzygniętym pozostaje pytanie, jakie znaczenie dla procesów regulacyjnych w H ma synchronizacja czynności bioelektrycznej w rytmie theta, czy stanowi wyraz pobudzenia, czy hamowania.

Podobny morfologicznie rytm theta opisano we wzgórzu w czasie reakcji budzenia u królika (*Petsche* i *Stumpf*) oraz u kota w okresie czuwania (*Aquilar* i wsp.) i w szybkiej fazie snu (*Parmeggiani* i *Zanocco*). Również *Rouguel* i *Benešova* zidentyfikowali w kilku strefach wzgórza kota, szczególnie w jądrach asocjacyjnych, rytm theta różniący się nieznacznie od rytmu theta w H zakresem wytwarzanych częstotliwości.

Powstał więc problem, czy obydwaj rytmy theta współistnieją niezależnie od siebie, czy też pomimo odrębności, są zjawiskami związanymi z sobą,

---

\* Praca wykonana w ramach umowy polsko-amerykańskiej. Nr 227708.

czy wreszcie jeden rytm stanowi odbicie drugiego. W związku z tak ustalonym problemem na nowo aktualnymi stały się zagadnienia, gdzie powstaje rytm theta i jakimi drogami się szerzy. Rozwiązanie powyższych zagadnień szło w różnych kierunkach. Pomimo wysunięcia wielu hipotez, nadal otwartą pozostaje kwestia, czy rytm theta powstaje najpierw we wzgórzu, skąd ulega dopiero wtórnemu odbiciu w H, czy też odwrotnie, rytm theta pierwotnie wytwarza się w H i stąd dopiero następowo rozszerza się na wzgórze i inne struktury.

Praca niniejsza stanowi przyczynek do wyjaśnienia sprawy miejsca i sposobu powstawania wolnego rytmu w H. Zdaniem *Greena* rytmu theta nie uzyskiwano nigdy przez bezpośrednie drażnienie H, obecna praca natomiast wskazuje na możliwość powstawania tego rytmu pod wpływem bezpośredniego wprowadzenia do H związku chemicznego.

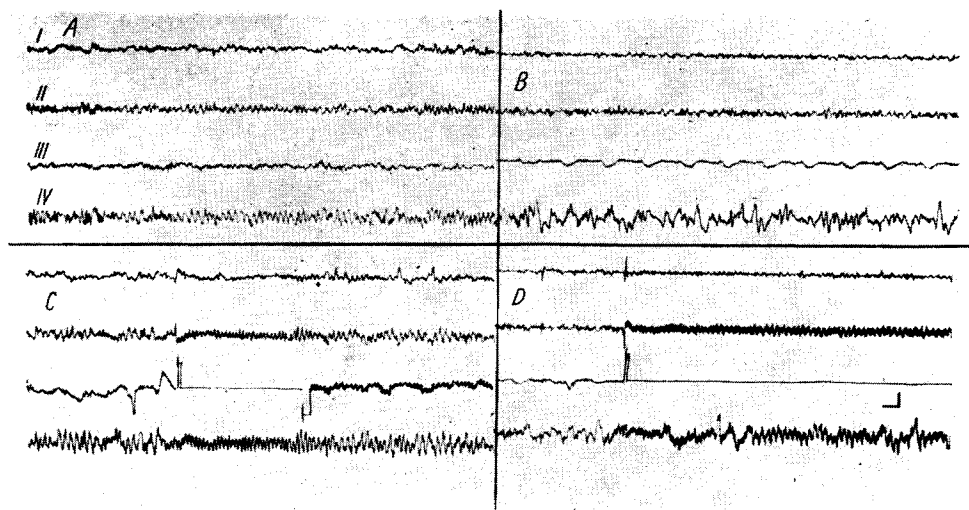
#### METODYKA

Badania przeprowadzono na 25 kotach obojga płci, wagi 2500—3000 g. Podczas doświadczeń przewlekłych, do których użyto 18 zwierząt, wprowadzano związek karbolinowy (1-metyl-6-metoksy-1,2,3,4 hydro- $\beta$ -karbolina) poprzez kaniulę o podwójnych ścianach typu Grossmana, umieszczoną stereotaktycznie w grzbietowej części H (F = 3, L = 6, H = 7). Drażnienie chemiczne H wykonywano dwoma sposobami; albo przez podanie związku w postaci krystalicznej w dawce 15—30  $\mu$ g, albo poprzez wstrzykiwanie za pomocą rurki wewnętrznej roztworu o objętości 0,01—0,02 ml zawierającego 50 do 150  $\mu$ g tego związku. Rurka wewnętrzna było podłączona do aparatu do mikroinfuzji lub do wykalibrowanej strzykawki Agla. Na każdym zwierzęciu przeprowadzano serię doświadczeń w nieregularnych, przeciętnie tygodniowych odstępach czasu. We wszystkich doświadczeniach używano jednego stężenia związku karbolinowego podawanego zawsze w jednakowej objętości płynu. W czasie drażnienia chemicznego H zwracano uwagę na reakcje bioelektryczne, oraz na towarzyszące im zachowanie zwierzęcia. Własności farmakologiczne związku karbolinowego, zbliżone pod pewnymi względami do cech LSD — opisane zostały uprzednio przez *Trąbkę*. Tam również podano resztę szczegółów metodycznych oraz opis aparatury rejestrującej.

#### WYNIKI

Pod wpływem drażnienia pośredniego, wykonywanego w miejscu odległym, ale powiązanim z H anatomicznie i czynnościowo powstaje we wszystkich segmentach H rytm theta. Część A, C ryc. 1 zawiera typowy przykład czynności theta, wywołanej drażnieniem substancji siateczkowej międzymózgowia bodźcami elektrycznymi o wysokiej częstotliwości. Po uprzednim dożylnym podaniu związku karbolinowego to samo drażnienie o identycznych parametrach elektrycznych daje mniej wyraźną i ujawniającą się dopiero po dłuższym okresie utajenia — synchronizację (część B, D ryc. 1).

W pewnych, bliżej nieokreślonych warunkach, podobny rytm theta występował po bezpośrednim wprowadzeniu do H związku karbolinowego. Zjawisko to obserwowano jedynie dwukrotnie u dwóch zwierząt. W przypadku kota nr 23 pierwsze podanie 0,01 ml roztworu karboliny nie dało wyraźnego efektu. Dopiero po drugim podaniu wykonanym po 5 minutowym odstępie czasu, w odprowadzeniu z H pojawiły się nieregularne, su-



Ryc. 1. Kot nr 5 unieruchomiony flaksedilem. A. Przed. B. 30 minut po podaniu karboliny, 10 mg/kg dootrzewnowo. C. Drażnienie substancji siateczkowej śródmózgowia bodźcami o wysokiej częstotliwości przed podaniem związku. D. Po podaniu związku. I. Zawój esowaty i nadsylwialny pr. II. Zawój esowaty nadsylwialny l. III. Substancja retikul. śródmózgowia. IV. Hippokamp. l. Długie linie poziome: Czas drażnienia elektrycznego. Odcinek pionowy:  $50\mu\text{V}$ . Poziomy: 1 sek (podobnych oznaczeń użyto w następnych rycinach).

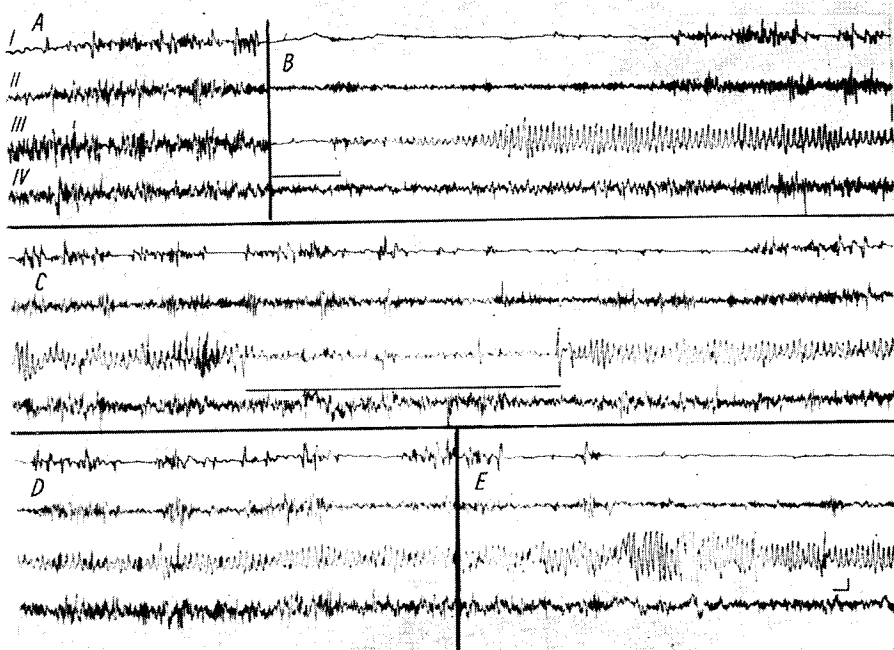
Fig. 1. Cat No. 5, immobilized with flaxedil. A. Before. B. 30 minutes after injection of carboline, 10 mg/kg intraperitoneally. C. Stimulation of the mesencephalic reticular formation with high-frequency stimuli before administration of the compound, D. After administration. I. Sigmoid and right suprasylvian gyri. II. Left suprasylvian signoid gyrus. III. Reticular formation of the mesencephalon. IV. Left hippocampus. Long horizontal lines: Time of electric stimulation. Vertical segment:  $50\mu\text{V}$ . Horizontal segment: 1 sec (the same designations are used in the following figures).

perponowane fale delta ( $0,5/\text{sek}$ ) na tle zdesynchronizowanych szybkich przebiegów (ryc. 2 B C). Po upływie 5 minut od podania bardzo wolne fale delta zaczęły przechodzić w nieregularne fale delta o wyższej częstotliwości, pomieszane z pojedynczymi elementami szybkimi i ostrymi (ryc. 2 D). Trzecie kolejne podanie wywołało jednostronne, ograniczone do miejsca wstrzyknięcia serie wysokonapięciowego, jednofazowego rytmu o częstotliwości 2—4/sek.

Po upływie 5 minut wolna czynność rytmiczna wykazywała stopniową desynchronizację i spadek napięcia. Podczas tego zjawiska w zachowaniu

zwierzęcia nie obserwowano żadnych zmian — kot siedział bez ruchu, ale z oczyma otwartymi.

W drugim przypadku (kot nr 13), (ryc. 3) po pierwszym podaniu 0,01 ml pojawił się regularny długo utrzymujący się rytm wolny. W czasie następnych podań rytm wolny ulegał wygaszeniu prawdopodobnie na skutek spięcia „na krótko” przez kroplę roztworu powierzchni odbiorczych elek-



Ryc. 2. Kot nr 23. A. Zapis wyjściowy. B. Zapis po pierwszym podaniu. CD. Po drugim podaniu — obraz stopniowej synchronizacji. E. Po trzecim podaniu. F. 5 minut po trzecim podaniu. I. Kora czuciowo-asocjacyjna pr. II. Kora czuciowo-asocjacyjna l. III. Hippokamp pr. IV. Hippokamp l. a. Czas infuzji.

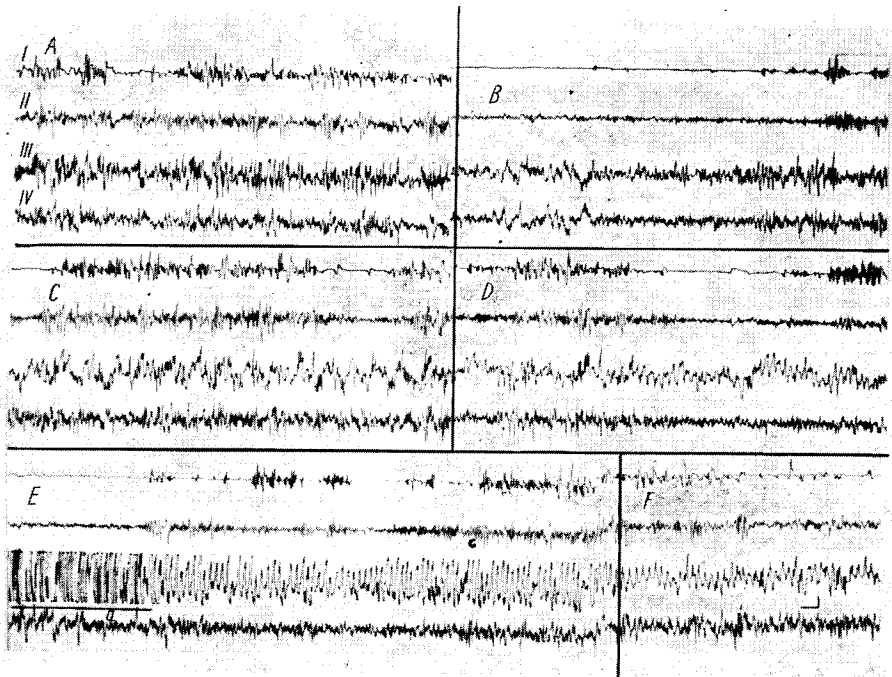
Fig. 2. Cat no. 23. A. Initial tracing. B. Tracing after first administration. CD. After second administration — gradual synchronization. E. After third administration. F. 5 minutes after third administration. I. Right sensory-association cortex. II. Left sensory-association cortex. III. Right hippocampus. IV. Left hippocampus. a. Time of infusion.

trod. Po ustaniu podawania rytm wolny w niezmienionej postaci, stale ograniczony do miejsca drażnienia, pojawiał się na nowo. Jedynie okresowo częstotliwość tego rytmu ulegała przyspieszeniu, a amplituda podwyższeniu. Po upływie 13 minut czynność wolna spontanicznie zanikała.

Równocześnie zapisywana czynność elektryczna korowa przedstawiała obraz jednostronnego (po stronie drażnienia) wybitnego spłaszczenia — desynchronizacji. W czasie wielokrotnych podań kot zachowywał się swo-

bodnie — postawa siedząca, otwarte oczy wskazywały raczej na stan czuwania.

Doświadczenia, w czasie których odbierano czynność wolną, zgrupowane były w środkowej części serii. Doświadczenia zarówno pierwsze, jak i ostatnie z serii dawały zwykle typ reakcji w postaci wyładowań napadowych.

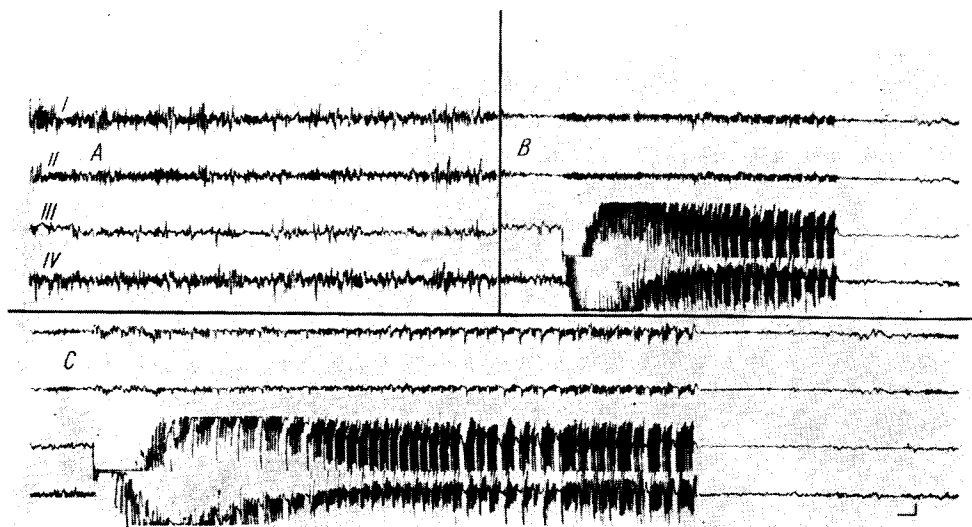


Ryc. 3. Kot nr 13. Doświadczenie przewlekłe nr 4. Drażnienie chemiczne prawego hippocampa. A. Zapis wyjściowy. B, C, D. Kolejne odcinki po podaniu karboliny. E. 10 minut po podaniu karboliny. I. Kora czuciowo-asocjacyjna pr. II. Kora czuciowo-asocjacyjna l. III. Hippokamp pr. IV. Hippokamp l. Linie poziome: Czas infuzji.

Fig. 3. Cat No. 13. Chronic experiment No. 4. Chemical stimulation of right hippocampus. A. Initial tracing. B, C, D. Consecutive segments after administration of carboline. E. 10 minutes after administration of carboline. I. Right sensory-association cortex. II. Left sensory-association cortex. III. Right hippocampus. IV. Left hippocampus. Horizontal lines: Time of infusion.

Wyładowania napadowe wywołane bodźcami chemicznymi różniły się zasadniczo od samoutrzymującej się czynności napadowej powstałej po drażnieniu elektrycznym (ryc. 4).

Pierwsze składały się z ciągu iglic o jednakowym wyglądzie częstotliwości 30—40/sek i amplitudzie 50  $\mu$ V, podczas gdy drugi typ wyładowań był bardziej zróżnicowany i wykazywał większą tendencję do przechodzenia na drugą stronę. Wysoko napięciowe iglice grupowały się w serie poprzedzielane krótkimi odcinkami izoelektrycznymi, wydłużającymi się w miarę trwania wyładowań.



Ryc. 4. Kot nr 13. Doświadczenie przewlekłe. Drażnienie elektryczne pr. hipokampa. A. Zapis wyjściowy. B. 5 minut. C. 30 minut po dootrzewnym podaniu karboliny (odprowadzenia jak na ryc. 6).

Fig. 4. Cat No. 13. Chronic experiment. Stimulation of right hippocampus with electric current. A. Initial tracing. B. 5 minutes. C. 30 minutes after intraperitoneal injection of carboline (leads as in Fig. 6).

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jednofazowy regularny rytm wolny powstaje prawdopodobnie dzięki synchronizacji dendrytycznych wahań potencjałów pochodzących z warstwy komórek piramidalnych — głównego składnika H (*Grastyan* i wsp., *Gloor*). Według *MacLeana* rytmiczna czynność wolna łatwiej wytwarza się w odcinku dogrzbietowym H, niż w sektorze dobrzuszny sąsiadującym z zespołem jąder migdałowych. Wolny rytm o częstotliwości theta spostrzegano również we wzgórzu i w innych ośrodkach, powiązanych czynnościowo ze strukturą H (*Costin* i wsp.). Zrodziło się nawet przypuszczenie, że rytm theta powstaje w ośrodkach pniowych, skąd wtórnie przenosi się do H. Praca niniejsza wskazuje na rytm theta jako na zjawisko autochtoniczne pojawiające się w H pierwotnie, a nie na zjawisko udzielone odbite, którego właściwe miejsce powstania znajduje się w obrębie innych struktur. Otrzymane wyniki nie wykluczają jednakże możliwości generacji rytmu theta poza hipokampem, jak również możliwości kontrolowania rytmu theta przez okolice przegrodową (*Yokota* i *Fujimori*).

Dla genezy wolnego rytmu w H szczególnie interesującym wydaje się przedstawione tu spostrzeżenie, w którym stopniowo rozwijająca się synchronizacja wyraża się w przechodzeniu od przebiegów zdesynchronizowa-

nych poprzez fazę nieregularnych fal delta o rosnącej częstotliwości do sinusoidalnej, jednopostaciowej czynności wolnej.

Do obecnej chwili na temat roli wolnego rytmu w H wypowiedane są różne opinie. Z faktu równoczesności występowania desynchronizacji w korze mózgowej i synchronizacji w H *Green* i *Arduini* wnioskowali, że rytm wolny stanowi szczególną postać aktywacji, u podstaw której leżą procesy pobudzeniowe. W wyniku dalszych badań okazało się, że nie ma ścisłego związku między desynchronizacją korową a synchronizacją w H (*Bradley* i *Nicholson*), że są jeszcze inne rodzaje reakcji budzenia, którym nie towarzyszy rytm theta, że korowa desynchronizacja i synchronizacja w H są dwoma różnymi stanami czynnościowymi o odmiennej naturze. Zdaniem *Tokizane* i wsp. „w synchronicznej wolnej czynności wyraża się specyficzna reaktywność H, której nie należy przypisywać pobudzeniowego charakteru”.

Bardziej zdecydowany pogląd wypowiada *Grastyan* i wsp., którzy rytmiczną, wolną czynność — jako objaw powstający przy wyrabianiu odruchów warunkowych — uważają za bioelektryczny wyraz hamowania. *Lena* i *Parmeggiani* zaobserwowali, że hypnogenne działanie powstające w H jako zjawisko odbicia (rebound — effect) — polega na uogólnianiu się synchronizacji, czyli wiąże się ze stopniowym rozszerzeniem się rytmu theta w kierunku pozostałych struktur podkorowych i kory. O roli rytmu theta przy ustaleniu się fazy paradoksalnej snu świadczą spostrzeżenia *Parmeggiani* i *Zanacco*.

Wystąpieniu czynności wolnej, opisanej w pracy niniejszej, trudno przypisać konkretne znaczenie fizjologiczne. W czasie doświadczeń zwierzęta nie wykazywały senności. Ze względu na seryjny układ doświadczeń, wykluczający możliwość uwarunkowania się zwierzęcia — również trudno założyć, że obserwowany tu rytm wolny stanowi wyraz procesu warunkowego. Całość doświadczeń przemawia raczej za istnieniem jeszcze innych dotychczas nie znanych czynników, które warunkują pojawienie się rytmicznej czynności w H.

Różnice w reakcjach bioelektrycznych, otrzymywane pod wpływem związku karbolinowego używanego w jednakowych stężeniach — wydaje się, że nie zależą od własności tego związku, ale od odmiennych sytuacji neurofizjologicznych, na tle których wykonywano drażnienie chemiczne.

Zasadnicza różnica w oddziaływaniu H istnieje w zależności od sposobu drażnienia. Bodźce elektryczne nigdy nie wywołują synchronizacji w wolnym rytmie, natomiast pod wpływem miejscowego drażnienia chemicznego — dającego efekt bardziej zróżnicowany — powstaje w pewnych okolicznościach rytmiczna czynność wolna. Wskazują na to doświadczenia *MacLeana* oraz wyniki tu przedstawione.

*Я. Тромбка*

К ВОПРОСУ О ОБРАЗОВАНИИ РИТМА ТЕТА  
В ГИППОКАМПЕ КОШКИ

*Содержание*

На 25 крысах проводилось непосредственное химическое раздражение гиппокампа карболиновым соединением. Наблюдался медленный ритм образующийся локально в гиппокампе в ответ на химическое раздражение.

Следилось развитие постепенной синхронизации, приводящей к образованию этого ритма.

Дискутируется физиологическое значение регулярной медленной активности в гиппокампе на основании полученных результатов и данных литературы.

*J. Trąbka*

CONTRIBUTION TO THE ORIGIN OF THETA RHYTHM IN THE CAT  
HIPPOCAMPUS

*Summary*

In 25 cats the hippocampus was stimulated chemically with a carbolinic compound. A slow rhythm was observed arising locally in the hippocampus under the influence of chemical stimulation. Development of gradual synchronization leading to the rhythm was studied. The physiological significance of regular slow activity in the hippocampus is discussed on the basis of the observations and of a survey of the literature.

PIŚMIENICTWO

1. Aquilar Z., Borlone M., Gallardo R., Palestini M.: XXII Int. Congress Physiol. Sci. Leiden 1962, 2, 1087.
2. Bradley B. B., Nicholson A. M.: Eeg Clin. Neuroph. 1962, 14, 824.
3. Costin A., Gutman J., Bergman F.: Eeg Clin. Neurophysiol. 1963, 15, 997.
4. Gloor P.: Nature, 1963, 199, 699.
5. Green J. D.: The hippocampus. Handbook of physiology. Amer. Physiol. Society, J. Field. Washington 1960, 1372.
6. Green J. D., Arduini A.: J. Neurophysiol 1954, 17, 532.
7. Grastyen E., Lissak K., Madarasz I., Donhoffer H.: Eeg. Clin. Neuroph. 1959, 11, 409.
8. Lena C., Permezziani P. L.: Helv. Physiol. Pharm. Acta 1964, 22, 120.
9. MacLean P. D.: Arh. Neur. Psych. 1957, 78, 113.
10. Parmeggiani P. L., Zanolco G.: Helv. Physiol. Pharm. Acta 1961, 19, 697.
11. Petsche H., Stumpf C.: Eeg. Clin. Neurophysiol. 1960, 12, 589.
12. Rouguel A., Benešova O.: J. Physiol. 1965, 57, 437.
13. Tokizane T., Kawakami M., Gellhorn E.: Eeg Clin. Neurophysiol. 1959, 11, 431.
14. Trąbka J.: Dissert. Pharm. 1964, 14, 419.
15. Yokota T., Fujimori B.: Eeg Clin. Neurophysiol. 1964, 16, 375.

Otrzymano: 28. 12. 1966.

Adres autora: Kraków, ul. Grzegórzecka 16.