

JAN TRĄBKA, STANISŁAW WOLFARTH

WPLYW 1-METYLO-6-METOKSY- 1,2,3,4-TETRAHYDROKARBOLINY (THK) I LSD NA ODPOWIEDZI WYWOŁANE W ASOCJACYJNEJ KORZE MÓZGU KOTA

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

Zmiana parametrów korowych odpowiedzi wywołanych daje wyobrażenie o stanie pobudliwości i reaktywności kory mózgowej. Zmienność charakterystyki czasowo-napięciowej odpowiedzi wywołanych zależy od wielu czynników, spośród których środki chemiczne odgrywają zasadniczą rolę. Ich znaczenie wynika głównie z teorii o elektrycznej niepobudliwości styków układu nerwowego [6], oraz z możliwości wpływania tych związków na wszystkie fazy przewodnictwa chemicznego (wytwarzanie, transport, gromadzenie, uwalnianie, unieczynnianie mediatora).

Odpowiedzi wywołane są pozastykowymi potencjałami dendrytycznymi, które stanowią wartość wypadkową powierzchniowo-ujemnych potencjałów depolaryzujących — pobudzających, sumujących się z powierzchniowo-dodatnimi potencjałami hiperpolaryzującymi — hamującymi [6]. Z farmakologicznego punktu widzenia największe zainteresowanie budzą tzw. asocjacyjne odpowiedzi wywołane (AOW), odbierane z asocjacyjnych pól korowych. AOW opisane przez Amassiana [1] odznaczają się ogromną zmiennością formy. Powstają one w wyniku złożonych mechanizmów, na które składają się głównie szeregi opóźnień stykowych, oraz powtarzające się odpowiedzi grup neuronów, zorganizowanych w obwody odbijające i obdarzonych własną autorytmicznością. Zdaniem Bremera [3] AOW dostarczają „informacji o początkowym etapie procesów korowych, które doprowadzają ostatecznie do percepcji“.

W pracy niniejszej przebadano wpływ nakorowych podań, antyserotoninowo działających, THK i LSD na AOW. Jakkolwiek sądząc z rozkładu amin biogennych w ośrodkowym układzie nerwowym [2], serotonina i środki antyserotoninowe nie wydają się mieć zasadniczego znaczenia w metabolizmie kory mózgowej, to jednak nie można wykluczyć ich roli w mechanizmie korowego przewodnictwa stykowego. Wynika to z prac Marrazziego i Harta [10], oraz Malcolma [8]. Własności neurofarmakologiczne THK opisano w pracach poprzednich [12, 13].

MATERIAŁ I METODA

Doświadczenia przeprowadzono na 20 kotach obojga płci, wagi 2—3 kg. Stosowano narkozę chloralozową (80 mg/kg), w czasie której wykonywano tracheotomię i wprowadzano kaniulę do żyły udowej. Po podaniu Flaksedilu (10 mg/kg) włączano pompę do sztucznego oddychania. Na przestrzeni około 1,5 cm² odsłaniano obustronnie, symetrycznie, asocjacyjne pola korowe. Odpowiedzi wywołane odbierano metodą jednobiegową z zawoju bocznego i nadsylwialnego, przy pomocy kulkowych elektrod srebrnych, odizolowanych na szczycie. Odpowiedzi korowe wywoływano dwubiegowym drażnieniem nerwu kulszowego bodźcami prostokątnymi o napięciu 6 V. Drażnienie chemiczne polegało na nakorowych podaniach przymoczek z ligniny nasyconej roztworem THK o stężeniu 10⁻⁴—10⁻³ g/ml, oraz LSD w stężeniu 10⁻⁴ g/ml. Oprócz przymoczek, układanych obok elektrod odbierających, podawano również THK *in substantia*. LSD używano w doświadczeniach jako związku wzorcowego, względem którego porównywano wyniki uzyskane z THK. Przed nakorowym podaniem badanych związków stosowano przymoczkę z fizjologicznego roztworu NaCl, jako kontrolę.

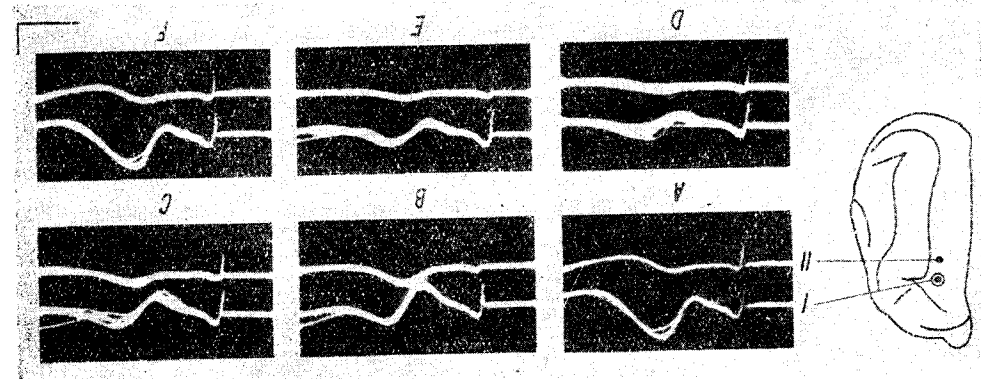
Sygnały pochodzące z mózgu przekazywano na wejście poligrafu Grassa (model 5D), składającego się z przedwzmacniacza (5P5), oraz wzmacniacza (J5P). Wzmocnione impulsy, pobrane z drugiego stopnia wzmacniacza przekazywano do oscyloskopu Tektronix (typ 502) i fotografowano kamerą filmową „Kymograph” Grassa (model C4-K). Bodźce elektryczne, aplikowane poprzez jednostkę przeciwzakłócenia (SIU-4B) pochodziły ze stymulatora Grassa (typ S4G).

W wypadkach, w których różnice w czynności wywołanej były wzrokowo trudno uchwytnie wykonywano obok zdjęć z nałożonymi, uprzeciętnionymi AOW zdjęcia pojedynczych odpowiedzi, których parametry czasowo-napięciowe obliczano przy pomocy czytnika. Uzyskane z obliczeń wielkości były podstawą opracowań statystycznych. Wskaźnik różnicy istotnej określano testem t — Studenta. Granice prawdopodobieństwa odczytywano z tablic Fischera.

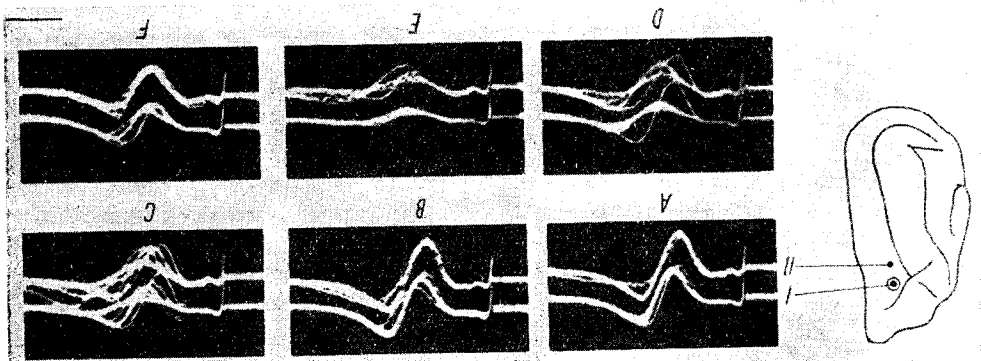
WYNIKI

W zależności od stężenia THK, podawanej bezpośrednio na powierzchnię asocjacyjnej kory mózgu, otrzymywano dwa typy zmian korowych odpowiedzi wywołanych: swoiste i nieswoiste. Po nakorowym zastosowaniu THK *in substantia*, czyli w wypadku gdy badany związek działał w największym stężeniu, powstawały zmiany nieswoiste, które polegały na spłaszczeniu amplitudy wszystkich załamek AOW, zarówno powierzchniowo-ujemnych jak i dodatnich. Działanie tłumiące związku bywało poprzedzone krótkotrwałym okresem (5—30 sek.) pobudzenia, który ujawniał się, bezpośrednio po umieszczeniu związku na korze, przejściowym wzrostem napięcia całej odpowiedzi wywołanej. To dwukierunkowe działanie THK było nie zawsze uchwytnie. W okresie poprzedzającym całkowitą depresję AOW, poszczególne części składowe odpowiedzi wywołanych zanikały w różnej, ale stałej kolejności, w zależności od ich latencji i biegunowości. Najmniej odporne na działanie THK były załamki o długiej latencji (35—50 msek.) i o znaku ujemnym, których amplituda w pierwszych minutach ulegała znacznej redukcji. W początkowym okresie działanie THK nie było jednolicie depresyjne, ponieważ obserwowano także i przejściowy wzrost amplitudy załamka dodatniego, mającego czas utajenia 18—20 msek. Zmiany AOW powstałe pod wpływem THK przedstawia ryc. 1.

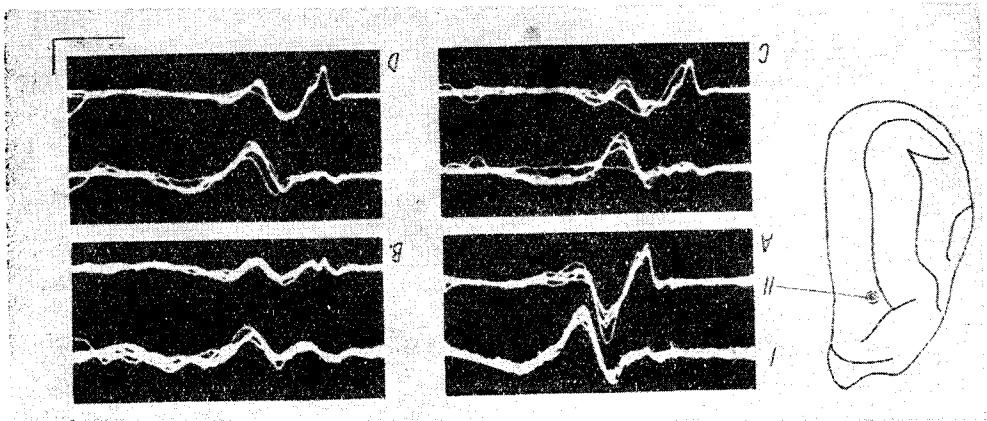
Ryc. 1. Asocjacyjne odpowiedzi wywołane (AOW), zmienione pod wpływem THK: A — wyjściowe, B — bezpośrednio po podaniu związku, C — w 2 min., D — w 5 min., E — w 10 min., F — w 20 min. Miejsce elektrod odbierających oznaczone na schemacie. Kreska pozioma — 20 msek, pionowa — 300 nV. (Podobnych oznaczeń użyto w następnych rycinach).



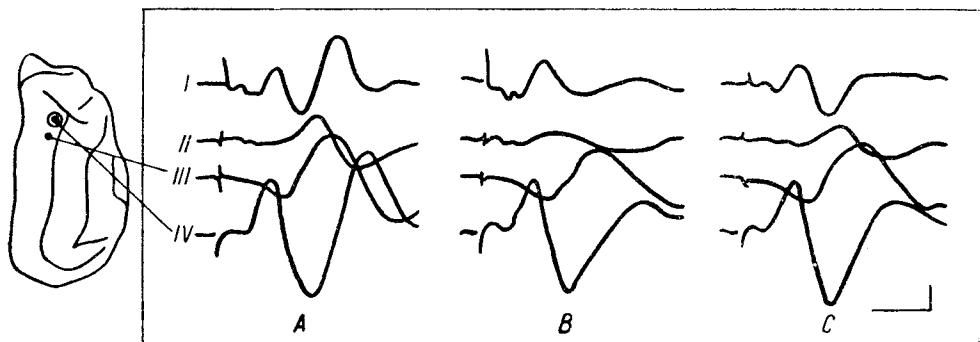
Ryc. 2. Asocjacyjne odpowiedzi wywołane, zmienione pod wpływem THK: A — wyjściowe, B i C — bezpośrednio po podaniu związku, D — w 2 min., E — w 5 min., F — w 20 min.



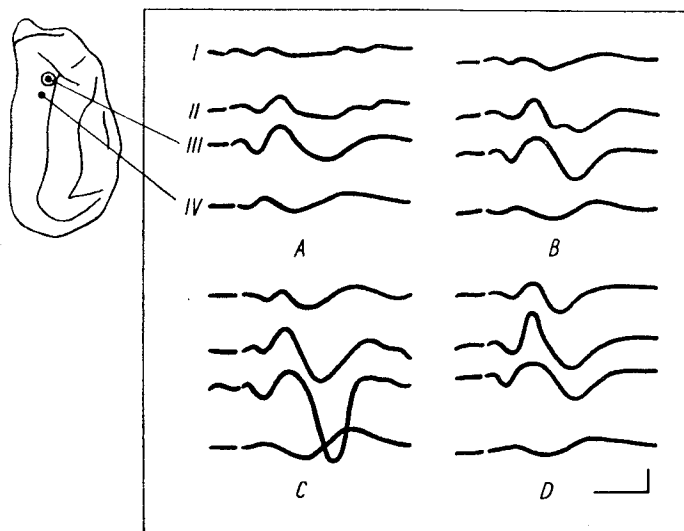
Ryc. 3. Asocjacyjne odpowiedzi wywołane, zmienione pod wpływem LSD: A — wyjściowe, B — w 5 min., C — w 10 min., D — w 15 min. po podaniu związku. I — odprowadzenie z kory prawej, II — odprowadzenie z kory lewej. Drażnienie nerwu kulszowego prawego



Depresja odpowiedzi wywołanych (ryc. 1 D) występowała zwykle po 2—5 min. od nakorowego podania związku. Po usunięciu THK z powierzchni kory, czynność bioelektryczna wracała po 20 min. do poziomu wyjściowego.



Ryc. 4. Wpływ THK na ujemne i dodatnie składniki asocjacyjnych odpowiedzi wywołanych: A — wyjściowe, B — w 5 min., C — w 25 min. po podaniu związku. I i II odprowadzenia z symetrycznych punktów korowych lewostronnych.



Ryc. 5. Wpływ THK na dodatnie składniki asocjacyjnych odpowiedzi wywołanych: A — wyjściowe, B — w 2 min., C — w 5 min., D — 15 min. po podaniu I i II odprowadzenia z symetrycznych punktów korowych lewostronnych.

Ryc. 2 B i C ujawnia stopniowe zanikanie załamek powierzchniowo-ujemnych i dodatnich, oraz ich stopniowo narastające opóźnienia w czasie

Podobne zmiany AOW spotykano po nakorowych podaniach LSD (ryc. 3).

THK zastosowana w przymoczkach, czyli działająca w porównaniu do sytuacji poprzedniej w mniejszych stężeniach (10^{-2} — 10^{-4} g/ml), wywoływała zmiany swoiste. Działanie to nie obejmowało całych AOW, ale tylko niektóre

ich części i wyrażało się albo depresją elementów powierzchniowo-ujemnych, albo wzrostem załameków dodatnich. Wzrostowi załameków dodatnich towarzyszyło obniżenie napięcia składników ujemnych AOW. Z reguły im dłuższa była latencja załameków ujemnych, tym znaczniejsza była redukcja ich amplitudy. Widoczne jest to w części B ryc. 4, na której amplituda drugiego ujemnego załamka o latencji 30 msek. zmniejszyła się czterokrotnie. Równocześnie ze zmianą amplitudy nastąpiło wydłużenie się latencji tego załamka o 4—5 msek. Charakterystyka czasowo-napięciowa elementów dodatnich nie zmieniała się.

Odwrotnie zachowywały się AOW u kota nr 8, u którego wpływ nakorowo podanej THK wyrażał się trzykrotnym wzrostem napięcia fali powierzchniowo-dodatniej. Potencjalizującemu działaniu THK na elektrogenезę dodatnią, wykazanemu na ryc. 5 B i C, towarzyszyły nieznaczne tylko zmiany depresyjne fazy ujemnej.

Tabela 1. Wpływ nakorowego podania THK na odpowiedź wywołaną drażnieniem nerwu kulszowego w 10 min. po podaniu THK

Element obserwacji		Średnia arytmetyczna	Średni błąd	t^a	p	Tłumaczenie wyników
Amplituda fazy ujemnej ZP AOW	W	14,0	2,11	1,1282	0,3 p 0,2	—
	X	16,5	2,80			
Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZP AOW	W	18,1	0,0544	2,8691	0,02 p 0,01	++
	X	19,0	0,044			
Latencja ZW AOW	W	21,9	0,0544	2,8122	0,02 p 0,01	++
	X	23,0	0,1			
Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	19,0	9,89	1,2579	0,3 p 0,2	—
	X	44,0	385,44			
Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	24,8	0,4	1,7160	0,2 p 0,1	—
	X	26,0	0,089			
Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	136,0	92,1	1,4667	0,2 p 0,1	—
	X	115,0	113,33			
Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	44,6	0,96	4,9540	p 0,001	+++
	X	51,5	0,978			

Opis skrótów stosowanych w tabelach

AOW — asocjacyjna odpowiedź wywołana

ZP — załamek pierwotny

ZW — załamek wtórny

W — odpowiedzi wstępne

X — odpowiedzi po podaniu związku

Amplituda w nV

Czas w milisekundach

Tłumaczenie wyników: — nieznamienne

+ słabo znamienne

++ znamienne

+++ wysoce znamienne

Analiza statystyczna materiału doświadczalnego, przedstawiona w tabelach 1, 2, 3 i 4, świadczy, że najbardziej znaczącymi zmianami wywołanymi przez THK i LSD są: redukcja wychyleń o znaku ujemnym, wzrost napięcia elektrogenyzy dodatniej, oraz zmiany we wzajemnych stosunkach czasowych, zachodzących między fazami dodatnimi i ujemnymi AOW.

Tabela 2. Wpływ nakorowego podania THK na odpowiedź wywołaną drażnieniem nerwu kulszowego bezpośrednio po THK

Element obserwacji		Średnia arytmetyczna	Średni błąd	t ²	p	Tłumaczenie wyników
Latencja ZP AOW	W	4,0	0	0	p= 1,0	---
	X	4,0	0			
Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	32,8	2,85	0,8638	0,4 p 0,3	---
	X	35,5	6,92			
Czas pojawienia się szczytu dodatniej fazy ZP AOW	W	10,4	0,06	0,3333	0,8 p 0,7	---
	X	11,4	0,03			
Amplituda fazy ujemnej ZP AOW	W	21,5	9,47	0,9589	0,4 p 0,3	---
	X	17,5	7,92			
Czas pojawienia się szczytu ujemnej fazy ZP AOW	W	17,4	0,137	1,5503	0,2 p 0,1	---
	X	18,3	0,2			
Latencja ZW AOW	W	23,7	0,28	0,1088	1,0 p 0,9	---
	X	23,4	7,32			
Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	43,5	22,25	5,4229	p 0,001	+++
	X	98,0	78,44			
Czas pojawienia się szczytu dodatniej fazy ZW AOW	W	29,9	0,321	2,5205	0,05 p 0,02	++
	X	28,1	0,19			
Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	72,5	41,25	1,7378	0,1 p 0,05	+
	X	74,0	33,22			
Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	45,0	2,8	0,7117	0,5 p 0,4	---
	X	44,4	1,07			

Analiza nie demonstrowanych opracowań statystycznych wykazuje:

1. W odprowadzeniach z lewej tylnej kory asocjacyjnej, przy drażnieniu prawego nerwu kulszowego, wysoką znaczącość:

- a) opóźnienia o 2 msek. czasu pojawiania się szczytu fazy ujemnej załamka pierwotnego,
- b) opóźnienia o 2 msek. latencji załamka wtórnego,

c) opóźnienia o 4 msek. czasu pojawiania się szczytu fazy dodatniej załamka wtórnego;

2. W odprowadzeniach z lewej przedniej kory asocjacyjnej, przy drażnieniu jak wyżej, wysoką znamienność:

a) opóźnienia o 2 msek. czasu pojawiania się szczytu fazy ujemnej załamka pierwotnego,

Tabela 3. Wpływ nakorowego podania LSD na odpowiedź wywołaną drażnieniem nerwu kulszowego bezpośrednio po podaniu LSD

Element obserwacji		Średnia arytmetyczna	Średni błąd	t ^a	p	Tłumaczenie wyników
Latencja ZP AOW	W	3,5	0,05	0,2236	0,9 p 0,8	—
	X	4,0	0			
Amplituda fazy ujemnej ZP AOW	W	57,5	16,81	2,5242	0,05 p 0,02	++
	X	45,5	5,81			
Czas pojawienia się szczytu ujemnej fazy ZP AOW	W	10,3	0,02	0,1033	1,0 p 0,9	—
	X	10,7	0,13			
Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	54,0	34,3	7,4771	p 0,001	+++
	X	106,5	15,03			
Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	0,09	0,4992	0,7 p 0,6	—
	X	18,2	0,04			
Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	4,1851	p 0,001	+++
	X	24,7	0,22			
Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	6,6146	p 0,001	+++
	X	57,5	54,03			
Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	0,6261	0,6 p 0,5	—
	X	30,8	1,11			
Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	1,7799	0,1 p 0,05	+
	X	227,0	391,33			
Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	4,2077	p 0,001	+++
	X	47,1	1,68			

b) opóźnienia o 2 msek. latencji załamka wtórnego,

c) opóźnienia o 3 msek, czasu pojawiania się szczytu fazy dodatniej załamka wtórnego,

d) opóźnienia o 7 msek. czasu pojawiania się szczytu fazy ujemnej załamka wtórnego.

Analizie poddano w sumie osiem opracowań statystycznych.

Tabela 4. Wpływ nakorowego podania LSD na odpowiedź wywołaną drażnieniem nerwu kulszowego, w 10 min. po podaniu LSD

Element obserwacji		Średnia arytmetyczna	Średni błąd	t ²	p	Tłumaczenie wyników																																																																																						
Latencja ZP AOW	W	3,5	0,05	0,2236	0,9 p 0,8	—																																																																																						
	X	4,0	0				Amplituda fazy ujemnej ZP AOW	W	57,5	16,81	3,6772	0,01 p 0,001	+++	X	37,8	11,88	Czas pojawienia się szczytu ujemnej fazy ZP AOW	W	10,3	0,02	0,3430	0,8 p 0,7	—	X	10,1	0,32	Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	54,0	34,3	3,0607	0,01 p 0,001	+++	X	190,6	108,64	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	18,2	0,6329	0,6 p 0,5	—	X	16,1	0,04	Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++	X	25,6	0,23	Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01
Amplituda fazy ujemnej ZP AOW	W	57,5	16,81	3,6772	0,01 p 0,001	+++																																																																																						
	X	37,8	11,88				Czas pojawienia się szczytu ujemnej fazy ZP AOW	W	10,3	0,02	0,3430	0,8 p 0,7	—	X	10,1	0,32	Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	54,0	34,3	3,0607	0,01 p 0,001	+++	X	190,6	108,64	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	18,2	0,6329	0,6 p 0,5	—	X	16,1	0,04	Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++	X	25,6	0,23	Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47						
Czas pojawienia się szczytu ujemnej fazy ZP AOW	W	10,3	0,02	0,3430	0,8 p 0,7	—																																																																																						
	X	10,1	0,32				Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	54,0	34,3	3,0607	0,01 p 0,001	+++	X	190,6	108,64	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	18,2	0,6329	0,6 p 0,5	—	X	16,1	0,04	Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++	X	25,6	0,23	Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																
Amplituda fazy dodatniej ZP AOW	W	54,0	34,3	3,0607	0,01 p 0,001	+++																																																																																						
	X	190,6	108,64				Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	18,2	0,6329	0,6 p 0,5	—	X	16,1	0,04	Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++	X	25,6	0,23	Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																										
Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZP AOW	W	16,4	18,2	0,6329	0,6 p 0,5	—																																																																																						
	X	16,1	0,04				Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++	X	25,6	0,23	Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																																				
Latencja ZW AOW	W	21,3	0,44	5,2532	p 0,001	+++																																																																																						
	X	25,6	0,23				Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—	X	95,0	87,5	Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																																														
Amplituda fazy ujemnej ZW AOW	W	109,5	115,81	1,0177	0,4 p 0,3	—																																																																																						
	X	95,0	87,5				Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++	X	36,4	0,57	Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																																																								
Czas pojawienia się szczytu fazy ujemnej ZW AOW	W	30,1	0,14	7,4767	p 0,001	+++																																																																																						
	X	36,4	0,57				Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++	X	115,6	260,72	Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																																																																		
Amplituda fazy dodatniej ZW AOW	W	174,5	479,1	2,1652	0,05 p 0,02	++																																																																																						
	X	115,6	260,72				Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++	X	52,3	1,47																																																																												
Czas pojawienia się szczytu fazy dodatniej ZW AOW	W	62,9	12,45	2,8431	0,02 p 0,01	+++																																																																																						
	X	52,3	1,47																																																																																									

DYSKUSJA

Za pośrednictwem odpowiedzi wywołanych, zmieniających się pod wpływem środków chemicznych, podejmowane są próby wnikięcia w rozkład i naturę styków objętych czynnością, oraz w strukturę wzajemnych połączeń międzyneuronalnych. Do tego celu najlepiej nadają się, ze względu na swoją złożoność, AOW, powstające w dendrytach komórek asocjacyjnej kory mózgowej.

THK podawana nakorowo wywierała złożony, swoisty i nieswoisty wpływ na AOW, powodując w pierwszym wypadku jednolitą depresję wszystkich elementów odpowiedzi, w drugim natomiast oddziałując w sposób wybiórczy na pewne tylko składowe AOW. Wybiórcze, swoiste działanie THK wyrażało się albo w ułatwianiu fazy powierzchniowo-dodatniej, albo w tłumieniu fazy powierzchniowo-ujemnej.

Trudno podać jednolitą interpretację przedstawionych powyżej wyników. Pierwszy typ oddziaływania THK — nieswoisty — można wytłumaczyć przy pomocy klasycznej teorii Marrazziego [9], która zakłada istnienie w ośrodkowym układzie nerwowym tylko jednego rodzaju styków — pobudzających. Marrazzi przyjmuje, że neuron jako układ bistabilny, posiadający tylko dwa stopnie swobody, może osiągnąć albo wzrost, albo spadek czynności, który rozpoznajemy odpowiednio jako pobudzenie lub hamowanie. W myśl teorii Marrazziego, THK byłaby substancją hamującą ponieważ powoduje depresję czynności neuronów. Depresyjne działanie znajduje wyraz w obniżaniu amplitudy potencjału wywołanego, rozpatrywanego nie jako mieszaniny różnych elementów, ale całościowo, jako jednostkę czynnościową.

Drugi typ oddziaływania THK nie mieści się w ramach teorii Marrazziego, natomiast znajduje wytłumaczenie w świetle hipotezy Grundfesta [6, 7], która przyjmuje istnienie odrębnego procesu hamowania na poziomie jednostkowym, komórkowym, oraz obecności dwóch rodzajów styków: pobudzających i hamujących. THK, w przypadkach swoistego działania, hamuje wybiórczo styki pobudzające, powodując obniżenie zdolności depolaryzacyjnych neuronów, lub pobudza styki hamujące, wywołując hiperpolaryzację. Zarówno w jednym jak i w drugim przypadku efekt ostateczny wyraża się, albo w różnego stopnia depresji elektrogenyzy ujemnej, albo ułatwieniem elektrogenyzy dodatniej. W wyglądzie krzywych AOW efekt farmakologiczny THK ujawnia się obniżeniem amplitudy załamek powierzchniowo-ujemnych, ewentualnie, wzrostem napięcia faz powierzchniowo-dodatnich. Wychodząc z założeń teorii Grundfesta, THK należałoby również zaliczyć do grupy związków o działaniu hamującym.

Przewaga elektrogenyzy dodatniej nad ujemną, ujawniająca się pod wpływem THK, niekoniecznie musi być skutkiem pobudzenia elektrogenyzy dodatniej, ale może być także wynikiem depresji czynności neuronów leżących w powierzchniowych warstwach kory. Depresja ta powodowałaby ujawnienie się czynności głębszych pokładów kory mózgowej i wtedy efekt zmiany biegunowości załamek nie byłby następstwem zmiany procesów wewnątrzkomórkowych, jak uważa Grundfest, ale wyrazem zmiany stosunków przestrzennych dodatnich i ujemnych źródeł prądu względem elektrod odbierających [5].

Według Caspersa [4], odwrócenie biegunowości fal, przewaga załamek elektrododatnich może powstać pod wpływem związków chemicznych na stały potencjał korowy, do którego dodają się falowania zmiennego potencjału dendrytycznego. Zmiana poziomu potencjału stałego, wywołanego przez THK, stwarzałaby uprzywilejowane warunki dla lepszego uwidocznienia się elektrogenyzy dodatniej.

Na znaczne trudności interpretacyjne zjawisk elektrogenetycznych mózgu wskazują prace Marrazziego [9, 10], Malcolma [8], oraz Purpury i wsp. [11],

które zawierają wiele kontrowersyjnych poglądów na temat wyników uzyskiwanych metodą odpowiedzi wywołanych.

Podobne zmiany uzyskiwano pod wpływem LSD, który traktowano jako związek wzorcowy.

Praca niniejsza ma charakter wstępny i nie upoważnia do wyciągania daleko idących wniosków. Stwierdzone zmiany kształtu AOW, polegające na zmianach amplitudy i biegunowości poszczególnych faz, oraz na przesunięciach w czasie poszczególnych załamków, pozwalają zorientować się jedynie w ogólnym typie efektu farmakologicznego, ale nie dają wskazówek co do natury styków, na które działa badany związek. W celu poznania znamienych cech stykowej organizacji asocjacyjnej kory mózgowej oraz uchwycenia głębszego powinowactwa badanego związku do struktur synaptycznych, należy uzyskane wyniki skorelować z danymi uzyskanymi przy pomocy drażnienia innych obwodów wejściowych (receptorów obwodowych, jąder przełącznikowych wzgórza, i symetrycznych punktów korowych), oraz podawania związków innymi drogami (podania doukładowe, dokomorowe i domózgowe).

Kombinowanie różnych metod drażnienia chemicznego i elektrycznego oraz porównywanie wielu odmian wyników, pozwala, zdaniem Grundfesta [7], na głębszą analizę farmakologiczną badanego związku w warunkach poszczególnych komórek, a nawet poszczególnych struktur synaptycznej.

Я. Тромбка, С. Вольфарт

ВЛИЯНИЕ 1-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОКАРБОЛИНА (ТНК) И LSD НА ОТВЕТЫ ВЫЗВАННЫЕ В АССОЦИАЦИРОВАННОЙ КОРЕ МОЗГА КОШКИ

Содержание

В экспериментах произведенных на 20 кошках наркотизированных хлоралозом а также приведенных в состояние неподвижности флакседилом исследовано влияние ТНК и LSD на вызванные ассоциационные ответы.

ТНК и LSD производят аналогичные, угнетающие, тормозящие действия на деятельность вызванную в ассоциированной коре мозга.

В зависимости от концентрации ТНК констатировано специфическое и неспецифическое действие этого соединения. Специфическое действие проявляется или на активированию синапсов гиперполярирующих-тормозящих, или на блокированию синапсов деполярирующих-возбуждающих.

Точное определение характера исследованного соединения требует дальнейших экспериментов.

J. Trąbka, S. Wolfarth

THE INFLUENCE OF 1-METHYL-6-METHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDROCARBOLINE (THK) AND LSD ON EVOKED RESPONSES OF THE CEREBRAL ASSOCIATION CORTEX IN THE CAT

Summary

In experiments with 20 cats anesthetized with chloralose and immobilized with flaxedil, the influence of THK and LSD on induced association responses was studied.

THK and LSD produced a similar depressive and inhibitory effect on the function of evoked activity of the cerebral association cortex.

Depending on concentration of THK, specific and non-specific action was observed. Specific action consisted wether in activation of hyperpolarizing-inhibitory contacts, or in blocking depolarizing stimulating contacts. The character of the studied compound requires further investigations for its characterization.

PIŚMIENNICTWO

1. Amassian V. E.: EEG Clin. Neuroph., 1952, 4, 113.
2. Amin A. H., Crawford T. B. B., Gaddum J. H.: J. Physiol., 1954, 126, 596.
3. Bremer F.: w Rosenblith W. A. Sensory Communication, John Wiley, New York 1961, 665.
4. Caspers H.: w Janzen R. Klinische Elektroencephalographie, Springer-Verlag, Berlin, 1961, 4.
5. Eccles J. C.: w Tower D. B., Schade J. P. Structure and function of the cerebral cortex Elsevier — Amsterdam, 1960, 192.
6. Grundfest H.: Ann. New York Acad. Sci., 1961, 92, 877.
7. Grundfest H.: w Bradley P. B., Flugel F. Hoch P. Neuropsychopharmacology Elsevier — Amsterdam, 1964, 3, 245.
8. Malcolm J. L.: w Lewis G. P. 5-Hydroxytryptamine, Pergamon Press, 1958, 221.
9. Marrazzi A. S.: Ann. New York Acad. Sci., 1961, 92, 990.
10. Marrazzi A. S., Hart E. R.: Science (Washington), 1955, 121, 365.
11. Purpura D. P., Girado M., Smith T. G., Callan D. A., Grundfest H.: J. Neurochem., 1959, 3, 238.
12. Trąbka J.: Dissert. pharm., 1964, 16, 419.
13. Trąbka J.: Dissert. pharm. et pharmacol., 1966 18, 539.

Otrzymano: 27. VI. 1966.

Adres autorów: Kraków, ul. Grzegórzecka 16.