Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXXI, knj. 12.

Grin, Ernest

1966

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/60a95f89-de4e-4373-a768-3d02caca85d9

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 12.

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
ERNEST GRIN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1966

DUBRAVKA POTKONJAK, JOSIP BORAS i PAVEL ŠTERN

UTJECAJ EDEMA MOZGA IZAZVANOG TRIETILTINOM NA KLINIČKU SLIKU KOJU IZAZIVAJU NEKI FARMACI KOD ŠTAKORA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka, održanoj 15. VI 1967. god.)

$[(CH_3)_3Sn]_2SO_4$-trietiltin (T) se pokazao za štakora kao vrlo toksična supstanca koja izaziva edem mozga[1]. Pokazano je da taj edem dolazi samo u bijeloj supstanci velikog mozga i u meduli spinalis[1] i bitno se razlikuje od drugih vrsta edema u mozgu. Treba spomenuti da je Bakay[2] pokazao da ipak dolazi do edema dijelom i u sivoj supstanci, specijalno u bazalnim ganglijama. Kod hroničkog davanja T mogao je opaziti umjereno nestajanje malih nervnih stanica u corpus striatumu.

Propustljivost hemoencefalne barijere uglavnom prema Bakayu[2] enije promijenjena, iako Magee i saradnici[1] naglašavaju da je propustljivost hemoencefalne barijere medule spinalis, mjerena pomoću sulfonamida, nešto povećana. Taj edem je posve intramielinski, dakle, ne ekstracelularni i dostiže do 91% vode mjerene na suhu masu CNS[3]. Uopće je danas pomoću elektronske mikroskopije dokazano da edem mozga dolazi uvijek intracelularno. Mikroskopski se nisu mogla vidjeti oštećenja neurona[3].

Isto tako je poznato da kod ove vrste edema dolazi do nakupljanja natrija i kalija u edemskoj tečnosti mozga. Kalij je povišen samo kod akutno izazvanog edema, dok je natrij povećan i kod hroničkog trovanja sa T. Torack[4] je pokazao da T inhibira adenozintrifosfatazu, — dakle, ferment koji je vezan za membranu stanice i regulira transport kroz nju.

Prema tome, radi se o jednom vrlo interesantnom farmakološkom modelu koji izaziva specifične promjene u mozgu. Zato smo mi smatrali da će biti zanimljivo ispitati neke tipične centralno uvjetovane reakcije, izazvane farmacima koji djeluju na CNS. Postavlja se, naime, pitanje da li će simptomi supstanca koje izazivaju, na primjer, grčeve, ili paralitičke simptome, ili san, ili tremor itd. biti promijenjeni u svojoj slici u smislu pojačanja ili smanjenja intenziteta kliničke slike.

U našim pokusima mi smo zbog toga ispitali djelovanje pentazola, niketamida, amfetamina, strihnina, kloralhidrata, mefenezina, pentobarbitala, klorpromazina, tremorina, i bulbokapnina. Isto tako, izazvali smo elektrošok.

METODIKA

Eksperimenti su rađeni na albino laboratorijskim štakorima oba spola prosječne težine 130—180 g. Trietiltin je davan u dozi od 10 mg/kg i. p., a ispitivane supstance aplicirane su također i. p. u odgovarajućim dozama navedenim u tabeli, ukoliko nije drugačije navedeno, 10 minuta poslije aplikacije T, — dakle, kada su simptomi trovanja sa T bili već jasno izraženi. Ti se simptomi očituju u pojavi paralize zadnjih ekstremiteta, tromosti i otežanom disanju.

REZULTATI

TABELA*

Rcd. broj	Supstance	Doza mg/kg	Način aplikacije	Broj životinja	Intenzitet simptoma kliničke slike iza trovanja sa T	Primjedbe
1.	Pentazol	64	i. p.	12	—	
2.	Niketamid	200	i. p.	6	0	
3.	Amfetamin	3	i. p.	6	0	
4.	Kloralhidrat	300	i. p.	12	++	
5.	Pentobarbital	30	i. p.	6	++	
6.	Klorpromazin	10	i. p.	6	+	
7.	Strihnin	4	s. c.	8	0	
8.	„	6	s. c.	8	0	
9.	„	9	s. c.	8	+	
10.	Mefenezin	100	i. p.	12	+	
11.	Tremorin	25	i. p.	6	—	
12.	Bulbokapnin	50	i. p.	6	+	
13.	Elektrošok			6	0	65 V/0,5 sec.

— simptomi slabiji nego kod kontrole

0 nema promjene u intenzitetu simptoma

\+ simptomi jači nego kod kontrole

Kako se vidi iz naše tabele, grčevi izazvani pentazolom nastupaju nešto kasnije i kasnije prestaju, dok kod niketamida između pokusne i kontrolne grupe nema razlike. Kod strihninskih grčeva vidimo da je došlo do pojačanja intenziteta ako se daju doze od 9 mg/kg. Slabije doze od 6 i 4 mg/kg nisu izazvale promjene intenziteta grčeva.

Kod svih 12 štakora koji su primili mefenezin došlo je do pojačanja mlohavosti muskulature koju izaziva mefenezin. Interesantno je da kloralhidrat izaziva pojačani san isto kao i nembutal. Bulbokapninska katalepsija bila je jače izražena kod grupe koja je prethodno bila zatro-

vana sa T, a tremor poslije davanja tremorina bio je kod grupe zatrovane sa T slabije izražen nego kod kontrolne grupe. Amfetamin nije promijenio kliničku sliku, klorpromazin je životinje još jače smirio, a elektrošok isto nije doveo do promjena u intenzitetu.

DISKUSIJA

Kako vidimo iz naših rezultata, supstance koje djeluju putem kore velikog mozga, kao na primjer pentazol i niketamid, izazivajući grčeve, nisu izazvale kvalitativno drugu kliničku sliku. Kod niketamida nema čak nikakve razlike, dok je kod pentazola došlo samo do vremenskog pomaka kliničke slike, jer su grčevi nastupili kasnije i duže trajali. Vjerovatno je došlo do polaganijeg prodiranja ove supstance do kore velikog mozga, pa je trebalo duže vremena da dode do kritične koncentracije, koja izaziva konvulzije u nervnim stanicama. Treba naglasiti da je nedavno Leonhard[5] pokazao da pentazol i sam izaziva edem u nekim dijelovima CNS kunića i taj edem je lociran intracelularno. Interesantno je da kloralhidrat, koji djeluje, kako znamo, preko kore, i pentobarbital, koji djeluje subkortikalno, izazivaju san čak nešto ranije i on traje duže vremena nego kod kontrolnih životinja.

Mislimo da se može sa velikom vjerovatnoćom postaviti pitanje nije li uslijed edema u CNS došlo do polaganije razgradnje ovih supstanci u CNS. Vrlo su interesantni rezultati sa mefenezinom i strihninom. Te supstance, kako znamo, djeluju prvenstveno preko medule spinalis. Kako se vidi iz naših pokusa, oba ova spoja izazivaju svoje specifične efekte pojačano. Strihninski grčevi su jači, a isto tako i mlohavost muskulature izazvane mefenezinom. To ne vrijedi za strihninske grčeve, ako mefenezin damo u malim dozama 6 i 4 mg/kg. Mi smo već u uvodu rekli da je propustljivost hemoencefalne barijere za medulu spinalis kod štakora povećana, pa je vrlo vjerovatno da su ove supstance u većoj koncentraciji prodrle u medulu spinalis nego inače.

Tremorin je izazvao slabiji statički tremor, nego iste doze kod kontrolnih štakora. Mi smo već u uvodu naglasili da T dovodi do nekih promjena u bazalnim ganglijama[5] i da kod kroničnog davanja T čak dolazi do propadanja nekih ćelija u corpus striatumu. Vjerovatno je, dakle, da je corpus striatum specijalno osjetljiv za H, pa je možda zato i tremorin, koji upravo preko ove regije izaziva svoj efekt, slabije djelovao. Može se postaviti pitanje da li nisu stanice otrovane sa T slabije osjetljive za tremorin.

Interesantno je da je bulbokapnin bez efekta. Poznato je da bulbokapnin djeluje samo ako je intaktan corpus striatum i hipotalamus[6]. Mi smo gore naveli da je corpus striatum uslijed djelovanja T oštećen, što se vjerovatno reflektiralo na djelovanje tremorina, ali — kako vidimo — ne na djelovanje bulbokapnina.

Kako vidimo iz tabele, amfetamin je bez efekta; životinje nisu bile življe ili nemirnije, kakve su inače iza davanja amfetamina. Klorpromazin je još jače smirio životinje. Dakle, vidimo da sve supstance koje inače dovode do smirivanja, kao što su pentobarbital i hloralhidrat, produbljuju djelovanje.

Konačno, vidimo da elektrošok ostaje jednakog intenziteta. U ovom pokusu sa elektrošokom kontrole su bile ista grupa životinja, jer su te životinje dan ranije dobile elektrošok, a 24 sata kasnije T. Svakako, možemo iz toga zaključiti da prohodnost impulsa do prednjih rogova medule spinalis nije bila otežana.

Naši nam pokusi ne dozvoljavaju zasada da stvorimo jedan opći zaključak kako djeluje edem mozga štakora izazvan sa T na reaktivnost mozga prema neurofarmacima. Taj je edem, kako smo rekli, intracelularan. On dolazi unutar mielinskih ovojnica, koje čine bijelu masu. To se može dobro rastumačiti pokusima Toraca o inhibiciji adenozin-trifosfataze, koja je vezana za membranu stanice i regulira njen permeabilitet[1]. Vidimo da se različito ponašaju pojedina farmaka: neka su oslabljena, a neka povećana ili bez promjene u manifestacijama svoje kliničke slike. Impulsi iz nervnih stanica svakako moraju proći putevima koji grade bijelu supstancu i doći do izvršnog organa kada se radi, na primjer, o promjenama na muskulaturi. Na tom putu, kako vidimo, neki impulsi su ometani (pentazol, tremorin), neki pojačani (strihnin), a neki bez promjena (niketamid). Interesantno je naglasiti da su pojačani efekti specijalno strihnina i mefenezina za koje znamo da djeluju preko medule spinalis, a rekli smo da je kod trovanja sa T hemoencefalna barijera čak povećana[1]. Vjerovatno zbog toga dolazi do bržeg nakupljanja ovih farmaka u toj regiji. Pentazolski grčevi, koji dolaze iz kore i prolaze preko bijele mase velikog mozga i preko puteva u meduli spinalis do izvršnog organa, oslabljeni su u svom intenzitetu u tom putu. San je čak produžen, bilo od kloralhidrata, bilo od pentobarbitala. Čak su životinje brže zaspale, a ne samo da su duže spavale od kontrola. Možda je to zbog smanjenja razgradnje i polaganijeg i dužeg širenja impulsa za san preko edematoznih puteva bijele mase po ostalim dijelovima CNS. Iz istih razloga vjerovatno klorpromazin čini životinje otrovane sa T još mirnijima.

ZAKLJUČAK

Ispitan je utjecaj edema mozga izazvanog trietiltinom na kliničku sliku koju izazivaju neki neurofarmaci i elektrošok kod štakora.

Različita je reaktivnost prema pojedinim neurofarmacima: kod nekih je oslabljena, kod nekih je pojačana, a kod nekih bez promjena u manifestacijama simptoma kliničke slike.

Bez promjena u intenzitetu simptoma su niketamid, amfetamin, strihnin (u dozi 4 i 6 mg/kg) kao i elektrošok.

Simptomi su slabiji kod pentazola i tremorina.

Kloralhidrat, pentobarbital, klorpromazin, mefenezin, bulbokapnin i strihnin (u dozi 9 mg/kg) produbljuju svoje djelovanje, odnosno manifestiraju jače simptome nego kod kontrola.

DUBRAVKA POTKONJAK, JOSIP BORAS and PAVEL ŠTERN

THE EFFECT OF BRAIN OEDEMA PROVOKED BY TRIETHYLTINE UPON CLINICAL PICTURE PRODUCED WITH SOME COMPOUNDS IN RAT

SUMMARY

The brain oedem produced by triethyltine has been used to see its influence on the effect of central activing drugs and electroshock.

The responses to the drugs were various, decreased, increased or unchanged.

There was no influence of triethyltine on the effect of nikethamide, amphetamine, strychnine (4 mg/kg) and electroshock. The effect of pentetrazol and tremorine was diminished. The effect of chloral-hydrate, pentobarbitone, chlorpromasine, mephenesine, bulbocapnine and strychnine (9 mg/kg) was increased.

LITERATURA

1. P. N. Magee, H. B. Stoner i J. M. Barnes: The experimental production of oedema in the central nervous system of the rat by triethyltin compounds. J. Path. Bac. *73*, 107 (1957).
2. L. Bakay: Morphological and Chemical Studies in Cerebral Edema: Triethyl Tin-Induced Edema. J. neurol. Sci. *2*, 52 (1965).
3. R. Katzman, F. Aleu i Wilson: Furhter Observations on Triethyltin Edema. Arch. Neurology *9*, 178 (1963).
4. R. M. Torack: The relationship between adenosinetriphosphates activity and triethyltin toxicity in the production of cerebral edema of the rat. Am. J. of pathology, *46*, 245 (1965).
5. H. Leonhardt: Interzelluläres perivaskuläres Gehirnödem nach Pentamethylentetrazol (»Cardiazol«)-Krampf. Naturwissenschaften *53*, 481 (1966).
6. S. Hara: Jap. J. Pharmacol. *2*, 127 (1953). Citirano prema:
   G. Zetler: Substanz P, ein Polypeptid aus Darm und Gehirn mit depressiven, hyperalgetischen und Morphin-antagonistischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. *8*, 513 (1956).