



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXI, knj. 9.

Sarvan, Milivoje

1963

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/c4154fba-a89a-45c6-8bc1-4a7180bdfd16>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

NAUČNO DRUŠTVO SR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 9.



SARAJEVO

1963

S. HUKOVIĆ i I. BUBIĆ

**PRILOG POZNAVANJU FIZIOLOGIJE MOKRAĆNOG MJEHURA
IZOLIRANI MOKRAĆNI MJEHUR ŠTAKORA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 29. VI 1962. g.)

Mokraćni mjehur i njegova funkcija je još uvijek problem za fiziologe. Mi ćemo spomenuti tri pojave koje čine funkciju mokraćnog mjehura teže razumljivom. Mijenjanjem volumena mokraće u mokraćnom mjehuru unutarnji pritisak se vrlo malo mijenja ili se nikako ne mijenja. Glatki mišići mokraćnog mjehura imaju stalno tonus koji je različite prirode od tonusa drugih glatkomišićnih organa i poprečno prugaste muskulature. Autonomna inervacija mokraćnog mjehura nije recipročna kod raznih vrsta životinja, nego su obje vrste nerava simpatički i parasimpatički nervi, motorni nervi, tj. izazivaju kontrakciju izvjesnih dijelova muskulature. Parasimpatička inervacija se ne može potpuno blokirati parasimpatikoliticima (atropin), niti simpatička — simpatikoliticima (Garry, 1957, Edge, 1955).

Retrogradno, ponovljeno punjenje mokraćnog mjehura in situ u eksperimentu uvijek ponovo pokazuje karakteristične pojave. Na početku se može vidjeti da se u mokraćnom mjehuru malo poveća pritisak (početni pritisak), koji se daljim punjenjem do određenog volumena osobito ne mijenja (krajnji pritisak). Kada dođe do graničnog volumena, nastupi mikcioni refleks i mikcionono snažno povećanje unutarnjeg pritiska (Ruch, 1960, Ohnesorge, 1961). Denervacija mokraćnog mjehura ili vegetativni otrovi mijenjaju karakterističku sliku u eksperimentu. U zavisnosti od otrova mikcioni refleks se smanjuje ili olakšava. Mikcioni refleks reguliraju tri centra u mezencefalonu. Već smo napomenuli da promjena pritiska u mokraćnom mjehuru nije u direktnom srazmjeru sa promjenom volumena, odnosno kapaciteta mjehura; pritisak je u direktnom srazmjeru sa tenzijom u zidu organa (Ruch, 1960).

Ovakav način reagiranja mokraćnog mjehura na promjenu volumena omogućava da bubrezi luče mokraću a da pri tome ne rade protiv povećanog pritiska. U ovom radu smo na našem modelu pokušali studirati odnos između mikcionog refleksa i tenzije u zidu mjehura.

U stanicama mokraćnog mjehura uvijek imamo izvjestan tonus. Tonus poprečno prugastih i glatkih mišića nije isti pojam. Tonus se definiše

kao otpor mišića ekstenziji ili kao fluktuantni nivo tenzije, odnosno duljine glatkog mišića na koji se superponiraju kratke kontrakcije.

Za održavanje tonusa u stanicama glatkog mišića nije potrebna inervacija (Bülbring, Burrstock, Holman, 1958). E. Bülbring (1957) je ispitala električne i metaboličke pojave u glatkim mišićima crijeva i primijetila da se u msek. stalno mijenja tenzija, odnosno duljina, u zavisnosti od metaboličkih i električnih pojava. Glatki mišić crijeva posjeduje autoritmicitet, tj. ponaša se kao senzorni organ, koji kontinuirano šalje električne impulse u zavisnosti od duljine ili tenzije. Ovi impulsi djeluju na polaritet membrane i stvaranje mehaničke energije i, konzekutivno tome, na tonus. Glatki mišići reagira prema tome na mehaničke, električne i hemijske nadražaje mijenjajući frekvenciju i amplitudu, a priori, prisutnih akcionih struja, te se na taj način samoreguliše tenzija i duljina mišića, koju smo uobičajili nazivati tonus. Mi smo pokušali na našem modelu da ispitujeemo uticaj raznih vegetativnih otrova i električne stimulacije na tonus mokraćnog mjehura.

Autonomna inervacija mokraćnog mjehura ne može se uklopiti u shemu kako smo navikli da je razumijevamo u pogledu drugih organa. Prototip blokatora holinergične stimulacije ne sprečava kontrakcije detrusora mokraćnog mjehura izazvane stimulacijom. Ova rezistencija na atropin je daleko većeg obima nego se to može vidjeti na drugim organima in situ ili in vitro (Ursillo, Clark, 1956; Ursillo, 1961). Ovakva rezistencija na atropin navela je neke autore da postave hipotezu da se eventualno radi o neholinergičnoj inervaciji parasimpatičkih nerava (Handerson, Roepke, 1935), kao što se moglo pokazati da se u smipatikusu oslobađa ne samo moradrenalin nego i acetilholin (Huković, 1959; Rand, Chang, 1960) ili — da se u vagusu nalaze adrenergične niti (Brücke, Stern, 1938).

Mi smo pokušali na našem preparatu utvrditi postojanje rezistencije na atropin i, eventualno, prirodu neholinergičnih vlakana parasimpatikusa.

Ispitivanje tonusa i mikcione kontrakcije vršili smo električnim i hemijskim nadražajima, te njihovom kombinacijom. Ispitivan je uticaj najvažnijih transmitora u nervnom sistemu i tkivnih hormona, koji bi, eventualno, mogli imati uticaja na mokrenje, kao acetilholin (ACh), 5-hidroksitriptamin (5-HT), bradikinin, vazopresin, supstancija P, sintocinon, histamin, nordarenalin i papaverin. Ispitivan je zatim uticaj inhibitora enzima fizostigmina i marsilida. Naročita pažnja je posvećena uticaju najvažnijih antagonista transmitora kao što su atropin, buskopan, deseril, LSD, neoantergan. Konačno je ispitivan uticaj najvažnijih elektrolita K^+ i Ca^{++} na tonus i mikcionu kontrakciju. Za blokadu nervne transmisije upotrebljavan je prokain.

METODA: U svim eksperimentima na izoliranom mjehuru bila je upotrebljavana otopina slijedećeg sastava: NaCl 8,0 g, KCl 0,20 g, $CaCl_2 \cdot 6 H_2O$ 0,395 g, $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ 0,024 g, $Na H_2PO_4$ 0,05 g, $Na HCO_3$ 1,0 g i glukoze 1,0 g — na litar destilirane vode. Volumen posude za izolirane organe je bio 15 ml. Temperatura $31^\circ C \pm 0,5$. Kroz otopinu su propušteni mjehurići zraka iz specijalne pumpe, konstruirane u našim tehničkim radionicama (Pero Pust), koja je ujedno služila kao vibrator.

Muški štakor se ošamuti parama etera i dekapitira. Bez žurbe se štakor položi na leđa i fiksira. Napravi se laparatomija, prereže simfiza

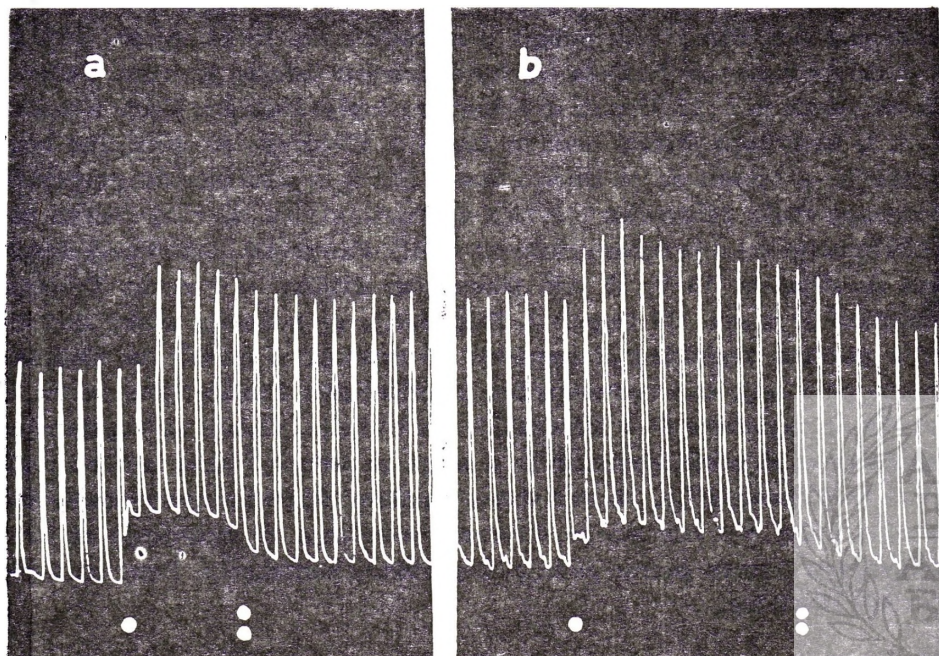
i razvuku zdjelične kosti. Kroz vrh fundusa mokraćnog mjehura uvuče se konac i zaveže. Zubarskim pincetama otprepariraju se okolni organi a pazi se pri tome na uretere. Pogodnom adaptacijom mokraćnog mjehura otpreparira se uretra i presiječe, a zatim — ureteri, koji se podvežu i presijeku što proksimilnije. Pomoću konca ureter se uvuče u elektrodu. U blizini fundusa sa suprotne strane načini se mali prozorčić dijametra 3 mm, kroz koji se izvadi ugrušana sperma. Fundus se pričvrsti na frontalnu pisaljku. Pisaljka je poluga u ravnoteži ako se na mjestu gdje se pričvršćuje konac sa fundusa mjehura optereti jednim gramom. Povećanje na poluzi je 1 : 15. Uretra se priveže za šuplju staklenu šipku u obliku slova L kroz koju prolazi zrak za aeraciju. Elektroda je specijalne konstrukcije — opisali su je Burn i Rand (1959), a ima između platinskih prstenova malu politensku cjevčicu za kontinuirano ispiranje nerva pomoću sukcije kako je opisao Huković (1961). Parametri električnog stimulusa su slijedeći: 10 V, 30 sek. frekvenca, duljina — 1 mesk. Trajanje stimulusa je 1 sek. (30 impulsa). Stimulacija se ponavlja svake minute. Prije početka registriranja preparat se ostavlja u posudi za izolirane organe pola sata, sa kontinuiranom automatskom stimulacijom nerva. U pravilu se registrira 5—6 kontrolnih kontrakcija, dodaje se supstancija, registrira se 10 novih kontrakcija, a zatim se posuda 3 puta ispere i registrira 5—6 kontrakcija. Termin tonus u našem eksperimentu je kontrolna bazalna linija bez stimulacije. Procenti povećanja ili smanjenja se izračunavaju u odnosu prema zadnjoj kontrolnoj kontrakciji. Doze su uzete kao soli alkaloida.

Rezultati

Električna stimulacija nerva izaziva jake kontrakcije, koje odgovaraju kontrakciji pri mikciji. Ubrzo nakon početka stimulacije nastaje polagana kontrakcija, koja traje oko 100 msek, nakon čega uslijedi snažna longitudinalna kontrakcija, koja se proteže daljih 900 msek stimulacije. Kontrakcija svježeg mjehura se produljuje nakon stimulacije. Kontrakcija mjehura koji je bio 30—40 puta stimuliran se prekida sa prekidom stimulacije. Relaksacija je sporija i traje u prosjeku 30 sek. Najsporija relaksacija je u donjoj trećini. Kontrakcije izazvane električno stimulacijom grana plexus hipogastrikusa i pelvikusa, koji se nalaze u elektrodi, su ravnomjerne i mogu se ponavljati svaku minutu više sati.

Bazalna linija sa koje startaju kontrakcije je u pravilu ravna sa sasvim malim spontanim kontrakcijama ili bez njih. Ona predstavlja u našem eksperimentu tonus glatke muskulature mokraćnog mjehura. Dugim eksperimentiranjem bazalna linija se vrlo malo mijenja. Tonus mi-

šića se mijenja pod uticajem raznih hemijskih stimulusa nezavisno od jačine kontrakcije izazvane električnom stimulacijom. Kontrakcije mogu biti veće, manje ili potpuno blokirane, a bazalna linija se podiže ili spušta nezavisno od veličine kontrakcije. Mišić se skraćuje pod uticajem Ach, 5-HT, bradikinina, vazopresina, SP, K-iona i Ca-iona. Tonus se smanjuje, tj. mišić se produžuje pod uticajem noradrenalina i papaverina.



Slika 1.

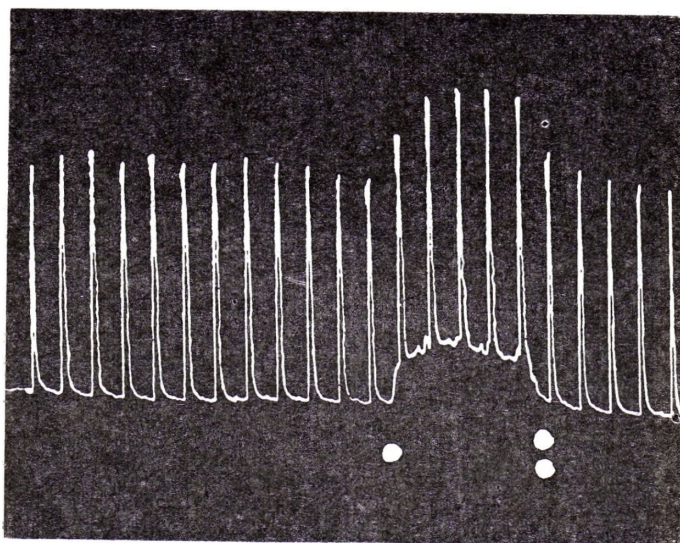
Registracija kontrakcija izoliranog mokraćnog mjehura štakora izazvanih električnom stimulacijom ogranaka plexus hipogastrikusa i pelvikusa. Električni stimulus je slijedećih parametara: 10 V, 1 msec., 30 imp./sek., duljina stimulacije je 1 sek. svake minute.

a. Kod 0 — Ach 200 ng/ml. Kod 8 — ispiranje posude.

b. Kod znaka 0 — 5-HT 200 ng/ml. Kod znaka 8 — ispiranje.

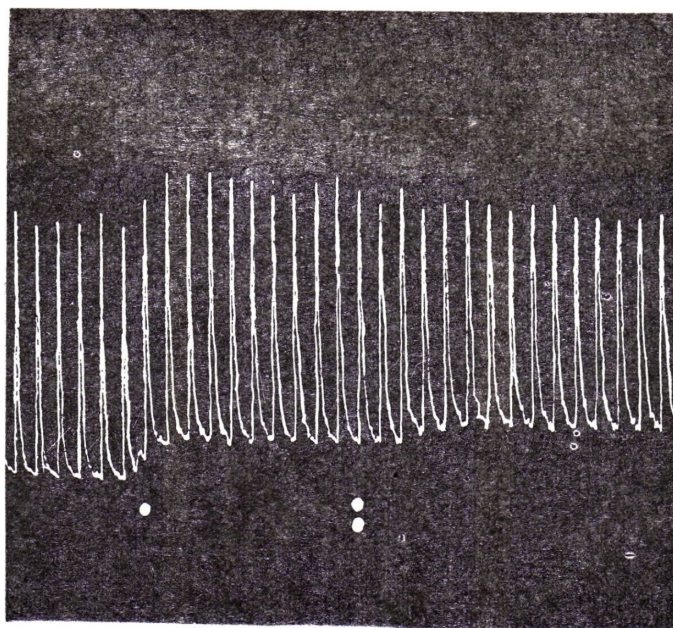
Acetilholin u dozi od 200 ng/ml snažno povećava tonus i jačinu kontrakcije izazvanu stimulacijom (slika 1.a). Ach u velikim dozama od 0,50 mg/ml, u prisustvu atropina — 10 ug/ml. također pokazuje isti efekt povećanja i jačine kontrakcije (slika 2).

5-Ht u dozi od 200 ng/ml povećava tonus slabije od Ach, ali je povećanje trajnije. Kontrakcija je jača pod uticajem 5-HT, nego pod uticajem Ach (slika 1b). 5-HT u velikim dozama od 0,02 mg/ml, uz prisustvo LSD 12 ug/ml, ima inverzan efekt na visinu kontrakcije izazvanu električnom stimulacijom, dok se tonus povećava, iako mnogo slabije nego bez antagonista (sl. 3).



Slika 2.

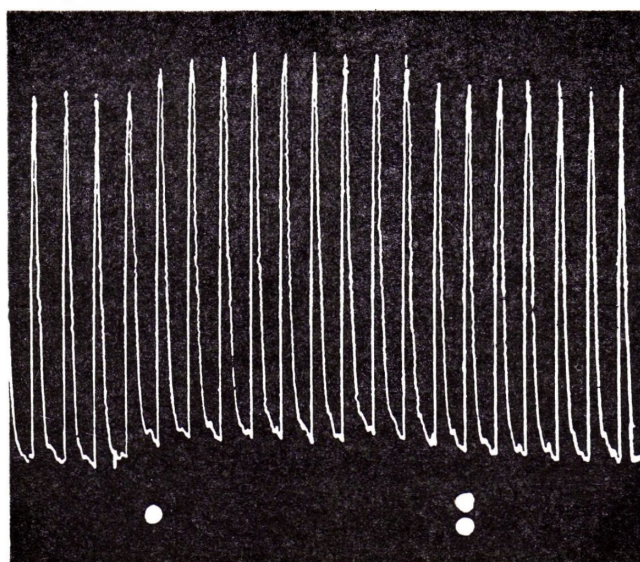
Registracija kao na sl. 1. U posudi je dodat atropin, 10 $\mu\text{g/ml}$. Kod prvog znaka o dodat je Ach 0,50 mg/ml. Kod 8 — ispiranje.



Slika 3.

Registracija kao na sl. 1. Kod znaka o dodat je LSD 12 $\mu\text{g/ml}$. Kod znaka 8 dodat je 5HT 20 $\mu\text{g/ml}$.

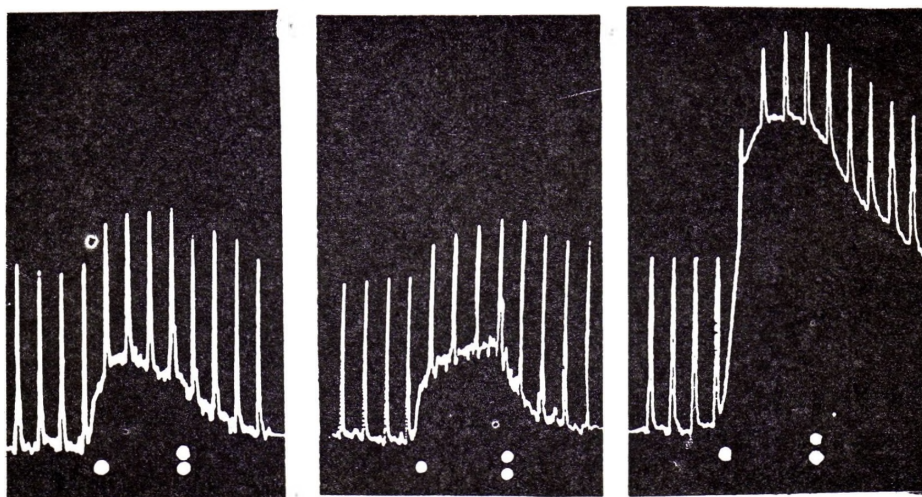




Slika 4.

Registracija kao na sl. 1 U posudi se nalazi deseril 12 ug/ml. Kod znaka o dodat je 5HT 0,02 mg/ml. Kod znaka 8 — ispiranje.

Ista količina 5-HT od 20 ug/ml. uz deseril, drugi antagonist 5-HT, u koncentraciji od 12 ug/ml izaziva povećavanje kontrakcije i tonusa (sl. 4) slično odnosu AcH u velikim dozama plus atropin.



Slika 5.

Registracija kao na sl. 1. Kod znaka o — dodavanje aktivne supstance, kod znaka 8 — ispiranje.

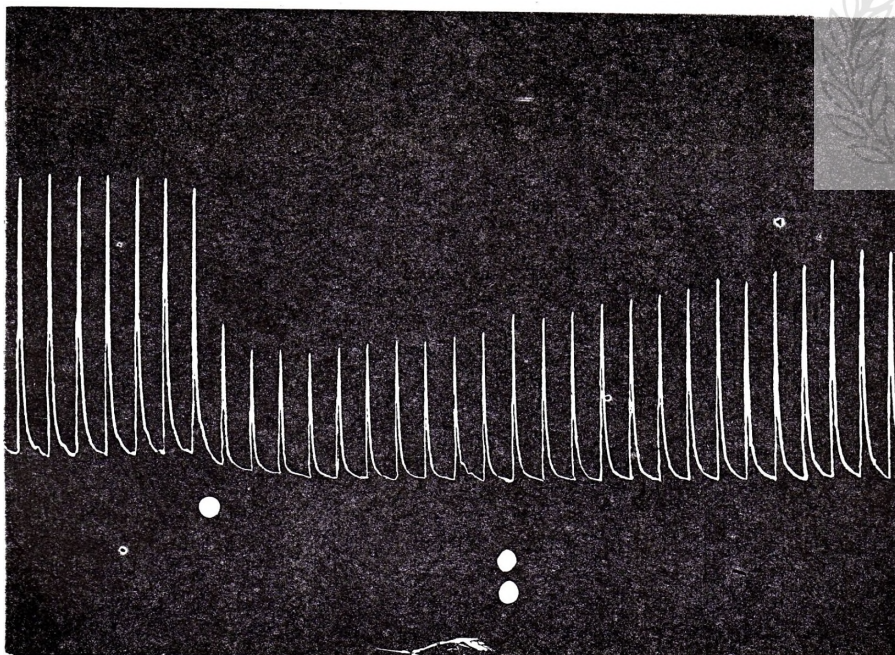
Bradikinin u dozi od 10 ug/ml izaziva jako povećavanje tonusa. Vazopresin u dozi od 25 uU/ml također povećava tonus. Supstancija P u dozi od 0,20 U/ml isto tako jako povećava tonus. Svi spomenuti polipeptidi smanjuju visinu kontrakcije izazvanu stimulacijom u spomenutim dozama. Sintocinon povećava tonus vanredno slabo, ali smanjuje visinu kontrakcije (sl. 5).

Histamin slabo djeluje na mokraćni mjehur štakora. Može se reći da lagano povećava tonus i visinu kontrakcije u dozi od 40 ug/ml.

Od svih supstancija koje smo upotrijebili u eksperimentu samo noradrenalin i papaverin smanjuju tonus, tj. produljuju mišić mokraćnog mjehura. Kako se vidi na slici 6, noradrenalin u dozi od 2 ug/ml relaksira mišić i smanjuje visinu kontrakcije. Papaverin u koncentraciji od 20 ug/ml također smanjuje tonus i visinu kontrakcije izazvanu električnom stimulacijom (sl. 7).

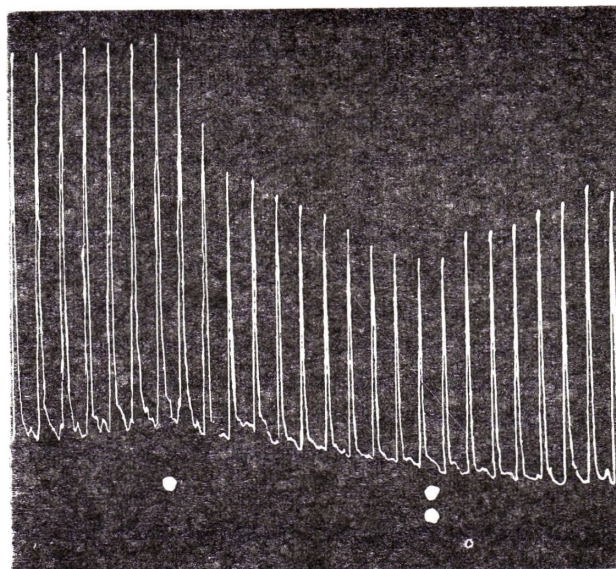
Efekti svih pobrojanih supstancija mogu se vrlo lako isprati.

Ispitivana su dva inhibitora enzima: fizostigmin (ezerin), kao inhibitor holin-esteraze, i marsilid, kao inhibitor monoaminooksidaze. Ezerin u koncentraciji od 1 ug/ml bez stimulacije ne povećava tonus mokraćnog



Slika 6.

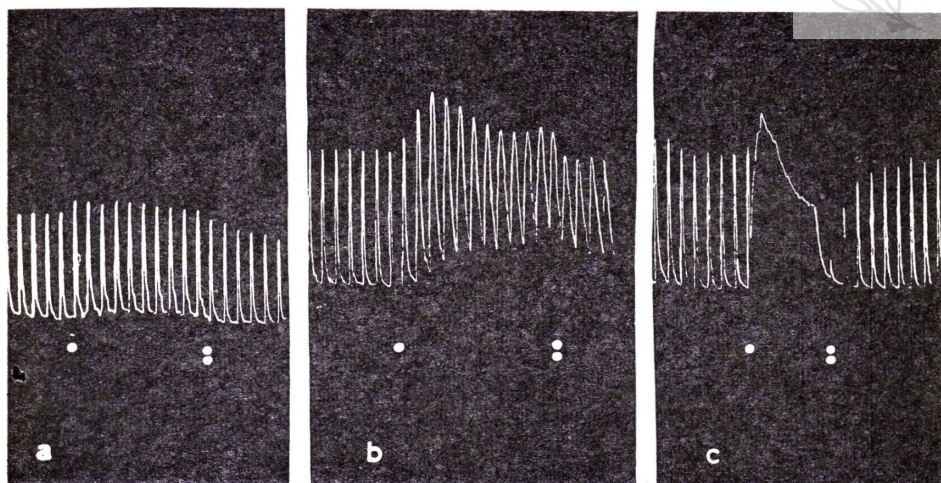
Registracija kao na sl. 1. Kod prvog znaka o dodan je noradrenalin, 2 ug/ml. Kod drugog znaka 8 — ispiranje.



Slika 7.

Registracija kao na sl. 1. Kod prvog znaka o dodat je papaverin 20 ug/ml. Kod znaka 8 ispiranje.

mjehura; nakon nekoliko električnih stimulacija organ se skraćuje, i to — usljed svake stimulacije više. Prve kontrakcije se u početku pojačavaju, dok četvrta i dalje slabe (sl. 8b). Efekt ezerina ne može se ispratiti prvog sata. Poslije ispiranja tonus polagano popušta, ali su kontrakcije sve slabije.



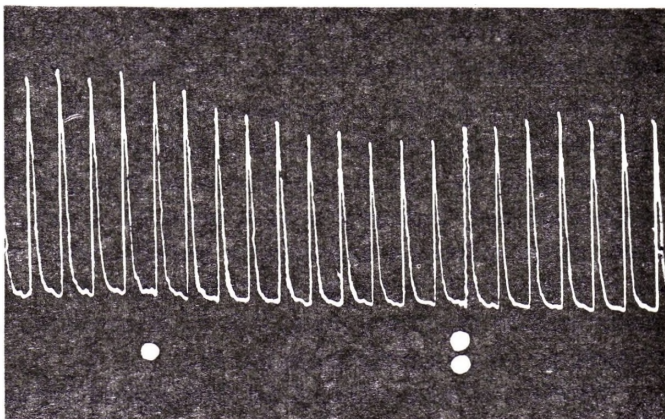
Slika 8.

Registracija kao na sl. 1.

- a. Kod znaka o hexametonium, 1 mg/ml. kod znaka 8 — ispiranje.*
- b. Kod znaka o — ezerin 1 ug/ml. Kod znaka 8 — ispiranje.*
- c. Kod znaka o — KCl 40 mg/ml. Slijedeći znak 8 — je ispiranje.*

Marsilid u dozi od 0,10 mg/ml smanjuje visinu kontrakcija. Ovakav efekt marsilida može se vrlo lako isprati (sl. 9).

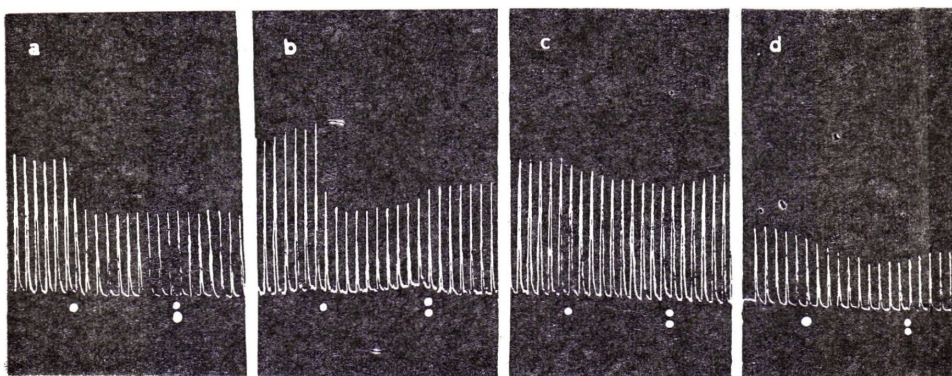
Efekat najvažnijih antagonista biogenih amina vidi se na slici 10. Atropin u koncentraciji od 1 ug/ml i 2 ug/ml slabi nikcionu kontrakciju, izazvanu stimulacijom, za 40% do 50% kontrolne kontrakcije. Dodavanje još većih količina atropina nema nekog većeg efekta a obzirom na visinu kontrakcije.



Slika 9.

Registracija kao na sl. 1. Kod znaka o marsilid, 0,10 mg/ml. Ispiranje je kod znaka dvotočke 8.

Pojavljuje se rezistencija na atropin. Efekt atropina ne može se isprati (sl. 10a). Buskapan, kvaternizirani skopolamin-N-butil-bromid, jače djeluje na visinu kontrakcije nego atropin. Buskapan, 2 ug/ml, smanjuje visinu ontrakcije za 50 do 60%, ali se tonus sasvim malo povećava (sl. 10b). Ponovljeno dodavanje buskopana nema daljeg uticaja na visinu kontrakcije. Inhibicija izazvana atropinom ne može se povećati buskopanom, niti se inhibicija izazvana buskopanom može povećati atropinom. Deseril, antagonist 5-HT, u koncentraciji od 12 ug/ml smanjuje visinu kontrakcije za 10%. Efekt deserila se može vrlo lako isprati (sl. 10c). Drugi antagonist 5-HT, LSD, 12 ug/ml, kako se vidi na slici 3, pojačava efekt stimulacije i tonus mokraćnog mjehura. Ovaj stimulativni efekt LSD lako se ispira. Neoantergan u koncentraciji od 10 ug/ml smanjuje visinu koncentracije. Neoantergan nema uticaja na tonus (slika 10d).



Slika 10.

Registracija kao na sl. 1.

a. Kod znaka o — arotropin, 2 ug/ml.

b. Buscopan, 2 ug/ml.

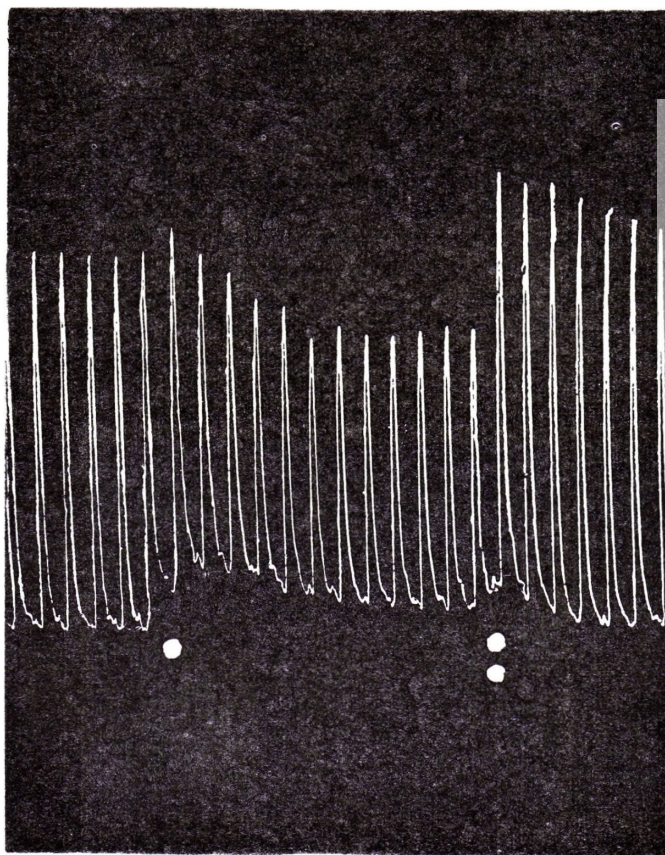
c. Deseril, 12 ug/ml.

d. Neoantergan, 10 ug/ml. Kod dvotočaka — ispiranje.

Nikotin do 0,06 mg/ml nije imao vidnijeg uticaja na kontrakciju niti na tonus. Drugi ganglion-blokator heksametonium u koncentraciji od 1 mg/ml pojačava efekt stimulacije i podiže tonus. Ovaj stimulatívni efekt heksametonijuma može se lako isprati (sl. 8a).

Ca-ioni i K-ioni imaju vanredno jak uticaj na kontrakcije izazvane električnom stimulacijom i na tonus mokraćnog mjehura. Na slici 8c. vidi se efekt KCl 40 mg/ml. Tonus je jako povećan, dok je efekt stimulacije blokiran. Ispiranjem se u roku od 1 min. tonus vraća na početni nivo, ali je mikciona kontrakcija paralizirana i potrebno je 5—6 minuta da se kontrakcije vrate na kontrolni nivo. CaCl_2 u dozi od 40 mg/ml također podiže tonus mjehura, dok su kontrakcije smanjene za 30%. Ispiranjem se tonus normalizuje (sl. 11.).

Prokain u koncentraciji od 0,50 mg/ml potpuno paralizira efekt stimulacije nerva, dok na tonus nema uticaja.



Slika 11.

Registracija kao na sl. 1. Kod znaka o dodan je CaCl_2 , 40mg/ml. Kod dvo-
tačke 8 — ispiranje.

Diskusija

Opisani izolirani mokraćni mjehur štakora, vrlo jednostavna i pogodna preparacija, može služiti kao model za fiziološka i farmakološka ispitivanja uticaja raznih preparata na glatku muskulaturu urinarnog trakta i njegovu inervaciju. Pritisak tekućine u mokraćnom mjehuru je istovjetan sa tenzijom u zidu mokraćnog mjehura (Ruch, 1959). Bazalna linija na našim kimogramima odražava duljinu mokraćnog mjehura, odnosno tenziju u zidu mokraćnog mjehura. Snažna kontrakcija poslije električne stimulacije je, u stvari, mikciona kontrakcija za koju je potrebna intaktna inervacija.

U aparatu za izolirane organe može se dodavanjem pogodnih supstancija, kao što su vaspresin, bradikinin, AcH, 5-HT itd., izazvati »prenadraženi« mokraćni mjehur i na njemu mogu ispitivati supstancije za smirivanje.

Za pokuse sa mokraćnim mjehurom in situ Schmidt i Poeppritz (1952) upotrebljavaju instalaciju gorušičinog ulja, mintakol i koncentrirane otopine NaCl. Našli su da parasimpatolitici i simpatomimetici smanjuju patološki tonus mjehura. Uslovi za ispitivanje mokraćnog mjehura in situ su mnogo kompliciraniji nego na preparaciji kako je opisana u ovom radu. Na realiziranje podražaja u mokraćnom mjehuru, koja deklanšira mikcioni refleks i kontrakciju, djeluju centri iz mezencefalona inhibirajući ili olakšavajući mikciju. Morfin, dolantin, polamidon na spastičkom mjehuru smanjuju spontani motilitet i koče mikcioni refleks, ali također i srihnin pikrotoksin, kardiazol i pervitin inhibiraju mikcioni refleks. Niti decerebracija niti spomenuta farmaka ne mijenjaju unutrašnjeg pritiska i duljine glatke muskulature mokraćnog mjehura. (Ohnesorge, 1958). Paraliza poprečno prugaste muskulature trbušnog zida nema u principu uticaja na refleks detruzora. Mikcioni refleks se pomoću ganglion-blokatora može prilično oslabiti, što ujedno jako smanjuje ili potpuno paralizira refleks muskulature prednjeg trbušnog zida (Ohnesorge 1959).

Naša preparacija omogućava prema tome znatno pojednostavljenje uslova, jer je kontrakcija koja je izazvana električnom stimulacijom u stvari mikciona kontrakcija za koju je potrebna inervacija, dok je tonus ovisan o samoj mišićnoj stanici nezavisno od inervacije, te prema tome možemo ispitivati preparate na normalnom i »prenadraženom« mokraćnom mjehuru.

Iz naših rezultata proizlazi da se tonus mokraćnog mjehura može mijenjati nezavisno od mikcionog refleksa, štaviše mikcioni refleks može biti potpuno inhibiran, kao u slučaju sa K-ionima, a da se tonus jako poveća, ili mikcioni refleks, odnosno mikciona kontrakcija može biti pojačana a da se tonus malo promijeni, uz male doze 5-HT.

AcH, 5-HT među biogenim aminima imaju najjači stimulativni efekt u pogledu tonusa i visine kontrakcije. Oba spadaju među biogene amine, koji se fiziološki nalaze u nervima i tkivu i spadaju u grupu transmitora. Za razliku od drugih organa, gdje acetilholin uz atropin može izazvati inverzan efekt, na mokraćnom mjehuru ove inverzije nema. Ovaj inverzni efekt je posljedica nikotinskog djelovanja AcH. Kako smo našli, nikotin i heksametonium nemaju inhibitivni efekt sobzirom na električnu stimulaciju, tj. na kontrakcije. 5-HT međutim uz LSD pokazuje inverzan efekt

u pogledu stimulacije. Prema tome parasimpatička stimulacija je postganglionska i drugačija nego u organima koji imaju recipročnu inervaciju (Huković, 1959, 1960).

Uočljivo je različito djelovanje 5-HT, LSD i deserila. 5-HT uz LSD slično djeluje kao AcH uz atropin na srcu i crijevima. Ovo navodi na pomisao da je 5-HT na neki način uključen kao transmittor u parasimpatičku inervaciju. Rezultati dobiveni samim LSD ne idu u prilog ovoj hipotezi, ali rezultati dobiveni deserilom mogu biti argument u prilog ove hipoteze.

Jaku hipertoniju mokraćnog mjehura u našem eksperimentu smo mogli izazvati bradikininom, vezopresinom i SP. Bradikinin se stvara u tkivu koje je zahvaćeno upalom; vrlo je vjerovatno da je ovaj polipeptid odgovoran za simptomatologiju »prenadraženo«^g mokraćnog mjehura. Zasad nemamo antagonista bradikinina, ali antagonist drugog polipeptida SP arfonad i cistein-di-beta-naftilanid (Stern-Huković, 1961) smanjuje efekt stimulacije nerva djelujući na mišićnu stanicu. Interesantno je spomenuti da postoji korelacija između antidiuretskog efekta pojedinih susptancija i njihovog djelovanja na izolirani mjehur. Ovo će biti predmet razmatranja drugih radova.

Rezultati dobiveni ezerinom ukazuju na to da je dobar dio parasimpatičke inervacije na račun lučenja AcH pod uticajem stimulacije nerava. Sa druge strane nismo u stanju blokirati ove efekte atropinom, pa čak ni kvaterniziranim parasimpatoliticima. Ovaj podatak je naveo Hendersona i Roepkea (1935) da postave hipotezu da se radi o neholinergičnoj parasimpatičkoj inervaciji. Mi smo pomišljali na 5-HT. Međutim ostatak kontrakcije poslije atropina ne može se blokirati antagonistima 5-HT.

Može se također staviti prigovor da je jedan dio kontrakcije posljedica direktnog djelovanja na mišićnu stanicu, a ne putem nerava električnog stimulusa. Presijecanjem nerva električna stimulacija ne izaziva nikakvu kontrakciju, dodavanje prokaina također potpuno inhibira kontrakciju izazvanu električnom stimulacijom, te tako otpada direktno djelovanje na samu stanicu; prema tome impuls, vjerovatno, ide samo putem nerava.

Iz naših rezultata i podataka iz literature proizlazi da fiziologija mokraćnog mjehura i autonomna inervacija ovog organa ima specijalan položaj. Na izoliranom mjehuru nije se mogla do kraja razjasniti fiziologija mjehura niti njegovog autonomnog nervnog sistema pa je ostalo dosta nejasnoća. Rezultate koje smo dobili nismo mogli uklopiti u shemu predstava o autonomnom nervnom sistemu koje smo dobili radeći sa drugim organima. Vrlo je vjerovatno da organi zdjelice imaju autonomnu inervaciju drugačiju i drugačiji mehanizam djelovanja vegetativnih otrova. Koji je to faktor, da li još nepoznati transmittor, mehanika mjehura ili pogrešne koncepcije, ostaće predmet drugih radova.

ZAKLJUČAK

Napravljena je preparacija izoliranog mokraćnog mjehura štakora. Električna stimulacija nerava koji se nalaze na ušću uretera u mokraćni mjehur izaziva jake longitudinalne kontrakcije, koje se mogu ponavljati svake minute više sati. Ove kontrakcije odgovaraju mikcionim kontrak-

cijama glatkog mišića mokraćnog mjehura. Bazalna linija među električnim stimulacijama predstavlja tenziju, odnosno tonus u zidu mokraćnog mjehura.

AcH, 5-HT i histamin povećavaju tonus i jačinu kontrakcije. Noradrenalin i papaverin smanjuju tonus i kontrakciju izazvanu električnom stimulacijom. Bradikinin, vazopresin i SP mnogo više povećavaju tonus nego kontrakcije. Ezerin uz električnu stimulaciju nerva povećava tonus, a smanjuje kontrakciju. Marsilid smanjuje jačinu kontrakcije.

Atropin i buskapan, kvaternizirani skopolamin-N-butilbromid, smanjuju jačinu kontrakcije za 40 do 60%. Ostatak kontrakcije ne može se smanjiti ponovnim dodavanjem antagonista ili njihovom kombinacijom. LSD povećava tonus i jačinu kontrakcije, dok deseril smanjuje samo jačinu kontrakcije.

Nikotin i heksametonium ne smanjuju efekt stimulacije nerava. AcH uz atropin nije pokazao inverzan efekt. 5-HT uz LSD je imao inverzan efekt s obzirom na kontrakcije izazvane električnom stimulacijom nerva.

Ioni K jako povećavaju tonus, dok je efekt električne stimulacije potpuno blokiran. Ioni Ca manje povećavaju tonus i manje inhibiraju kontrakciju nego ioni K.

Stimulacija nerva je postganglionarna. Promjene tonusa su nezavisne od promjena kontrakcije izazvane električnom stimulacijom nerva.

Diskutuje se o mogućnosti drugih transmitora uz AcH u parasimpatičkoj inervaciji, o utjecaju polipeptida kod prenadraženog mjehura i o specijalnom položaju autonomnog nervnog sistema zdjeličnih organa.

S. HUKOVIĆ i I. BUBIĆ

THE CONTRIBUTION TO THE PHYSIOLOGY OF URINARY BLADDER THE ISOLATED RAT'S URINARY BLADDER

SUMMARY

A new isolated nerv-muscle preparation from the urinary bladder is described. Electric nerve stimulation produce longitudinal contractions, while the preparation shows small spontaneous contractions or none. The responses to successive periods of nerve stimulation remain constant for several hours.

Ach, 5HT and Histamine increase tonus and contractions, Noradrenaline and Papaverine decrease tonus and contractions of rat's urinary bladder produced by nerve stimulation. Bradykinin, Vasopressin and Substance P increase more the tonus than contractions. Physostigmine and nerve stimulation increases tonus and the contractions at first, then after 3—4 contractions decreases the height of the contractions. Marsilid decreases the contractions only.

Atropine and Buscopan (Scopolamin-N-butyl-bromide) decrease the contractions for 40—60%, but leave tonus unimpaired. The remained part of contractions can not be inhibited by repeated injections of the antagonists or with their combinations. LSD increases the tonus and contractions. Deseril decreases the height of contractions.

KCl increases the tonus strongly, but the effect of stimulations is completely blocked. CaCl_2 increases the tonus, but the contractions are inhibited only partly.

Nicotine and Hexamethonium do not inhibit the effect of stimulation of the nerve. Ach in great concentration with Atropine does not show nicotinic effect, on the other hand 5HT with LSD produces inversed effect.

The stimulation of the nerve is postganglionic. The changes of tonus are independent of contractions and vice versa. It is discussed the possibility of other transmitter substances with Ach in parasympaptic innervation, the influence of polypeptides in »Hypertonic« urinary bladder and differences in autonomic nervous system of pelvic organs.

LITERATURA

1. Brucke, F. und Stern, P.: (1938). Pharmakologische Untersuchungen ueber die Inervation des Mageneinganges. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. Pharmacol. 189, 311.
2. Buelbring, E., Burnstock, G. and Holman, E.: (1958). Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea-pig. J. Physiol. 142, 420—437.
3. Buelbring, E.: (1957). The action of humoral trasmitters on smooth muscle. Brtish Medical Bulletin, 13, 172—175.
4. Burn, J. H. and Rand, M. J.: (1960). The relation of circulating noraadrenaline to the effect of sympathetic stimulation. J. Physiol., 150, 295—305.
5. Edge, N. D.: (1955). A contribution to the innervation of the urinary bladder of the cat. J. Physiol. 127, 54—68.
6. Garry, R. C.: (1957). Innervation of abdominal viscera. British Medical Bulletin 13, 202—205.
7. Henderson, V. E. and Roepke, M. H.: (1935). The urinary bladder mechanism. J. Pharmacol. 54, 408—414.
8. Hukovic, S.: (1959). Istolated Rabbit atria with sympathetic nerve supply. Brit. J. Pharmacol., 14, 372—376.
9. Hukovic, S.: (1960). The action of sympathetic blocking agents on isolated and innervated atria and vessels. Brit. J. Pharmacol. 15, 117—121.
10. Hukovic, S.: (1961). Responses of the isolated sympathetic nerve-ductus deferens preparation of the guinea-pig. Brit. J. Pharmacol., 16, 188—194.
11. Ohnesorge, F. K.: (1958). Ueber die Wirkung von Morphin und einige zentral-erregenden Stoffen auf den Miktionsreflex. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 238, 311—329.
12. Ohnesorge, F. K.: (1959). Ueber die Wirkung von Ganglionblockern und Muskelrelaxantien auf den Miktionsreflex. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 236, 154—156.
13. Ohnesorge, F. K.: (1961). Wirkung peripher angreifender Pharmaka auf die Funktion der Harnblase. Naunyn-Schmiedeberg'a Arch. exp. Path. Pharmacol., 242, 304—329.
14. Rand, M. J. and Chang, V.: (1960). New evidence for a cholinergic process in sympathetic transmission. Nature, 188, 858—859.
15. Ruch, T. C.: (1960). The urinary bladder. Ruch, T. C. and Fulton, J. F., Medical Physiology and Biophysics., 18th Editions, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1960.
16. Schmid, W. und Eoeppritz, U.: (1952). Ueber die experimentalle Erzeugung und Beeinflussung von Spasmen der Harnblase. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 216, 302—309.

17. *Stern, P. and Hukovic, S.:* (1961). Specific antagonists of substance P. Proc. Scientific Soc. Bosnia and Herzegovina-Yugoslavia, *1*, 83—88.
18. *Ursillo, R. C. und Clark, B. B.:* (1956). The action of atropine on the urinary bladder of the dog and on the isolated nerve-bladder strip preparation of the rabbit. J. Pharmacol. Exper. Therapeut., *118*, 338—347.
19. *Ursillo, R. C.:* Investigation of certain aspects of atropine-resistant nerve effects. J. Pharmacol. exper. Therapeut., *131*, 231—236.

