



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI IV, knj. 2.**

**Kovačević, Blagoje**

**1956**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/1fa4092f-d18e-44fe-be10-f55def0edd42>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

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

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA IV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga II



SARAJEVO  
1956

## PERMEABILITET KAO FUNKCIJA VEGETATIVNOG NERVNOG SISTEMA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 25.XI 1954)

Permeabilitet membrana stanica i kapilara sigurno nije statički fenomen i ne predstavlja samo prolaz određenih supstancija kroz jednu fiksnu strukturu. Već sama činjenica da se permeabilitet može povećati ili smanjiti govori, da je to dinamički proces. Svi istraživači tog vanredno važnog problema slažu se, da je funkcija membrane dio funkcije stanice, pa je prema tome fenomen permeabiliteta samo fenomen nečeg živog.

Dva osnovna zadatka ima membrana stanice:

1) Održavanje integriteta same stanice, t. j. održavanje na okupu potrebnih organskih supstancija i soli, usprkos ozmotskim i difuzionim silama okoline u kojoj stanica lebdi.

2) Reguliranje transporta iz stanice i u nju, što osobito jasno dolazi do izražaja kod žljezdanih stanica ili kod prenosa podražaja s nerva na izvršni organ.

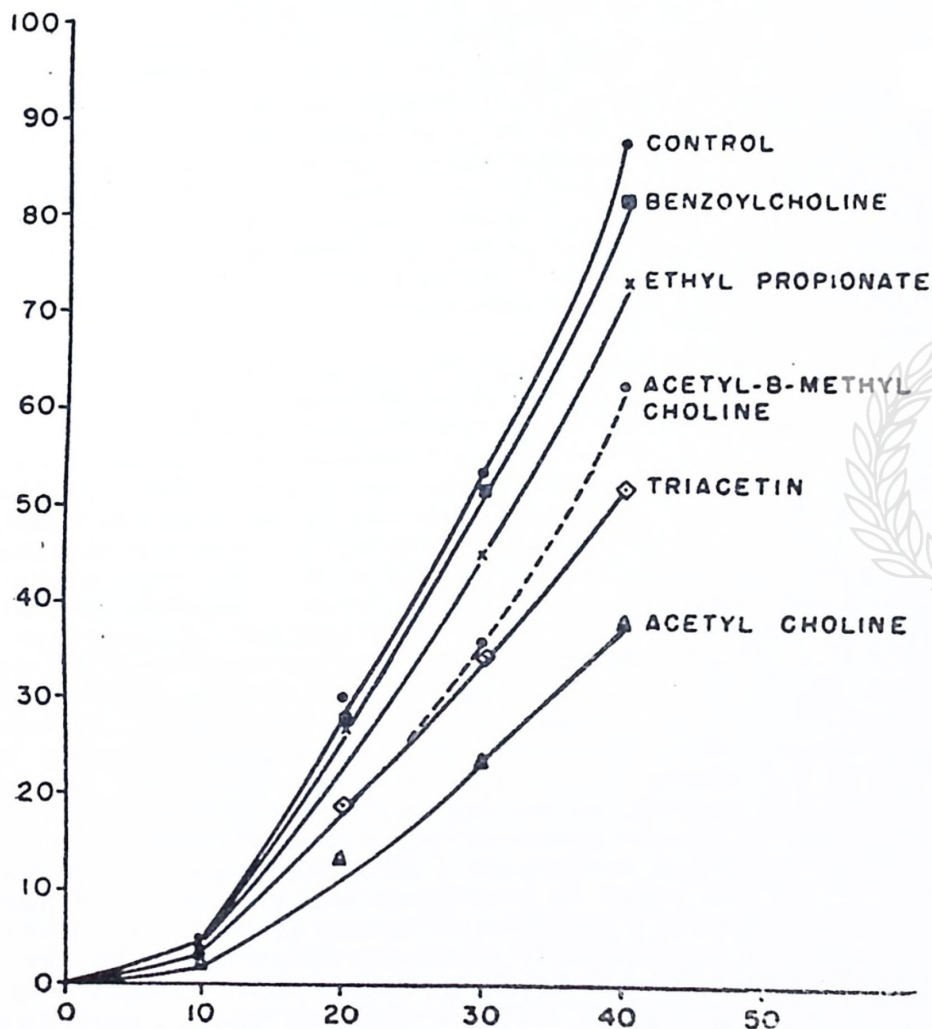
U ovom referatu mi ćemo se pozabaviti permeabilitetom staničnih membrana i napose kapilara, jer prema našem mišljenju postoji jedan zajednički princip, koji to održava, a to je funkcija holinergičnog nervnog sistema. Kod kapilara vjerojatno se permeabilitet odvija i intercelularno, pa samo membrana endoteliuma nema tako veliki značaj kao stanica organa, gdje je prolaz kroz nju, kako smo rekli, aktivan proces. Nas ovdje prvenstveno interesira uloga autonomnog nervnog sistema za permeabilitet, zbog naših prijašnjih radova o Myasthenii gravis<sup>1</sup> i o Myotonii congeniti<sup>2</sup>, te ulozi alergičke reakcije za tonus holinergičnog nervnog sistema<sup>3,4,5</sup>. Svi ti naši radovi upućuju na to, da autonomni nervni sistem ima presudnu ulogu u održavanju permeabiliteta. Rummel je pokazao, da vago-tonija kod zamorca dovodi do edema pluća, koju hydergin uklanja<sup>6</sup>. Ovaj jednostavni eksperiment pokazuje osnovnu funkciju autonomnog nervnog sistema u permeabilitetu, t. j. holinergični aparat smanjuje, a adrenergični povećava permeabilitet. Radovi Greiga, Hollanda i suradnika<sup>7</sup> potpuno su potvrdili naše shvatanje o funkciji, odnosno mehanizmu djelovanja autonomnih agensa (Acetylcholin (ACH), Adrenalin, Histamin (H)), a time i Straub-ovu teoriju o po-

tencijalnim otrovima<sup>8</sup>, koja je bila polazna tačka naših naziranja. Poznatim radovima Stöhra<sup>9</sup> i Feyrtera<sup>10</sup> pokazano je, da je svaka stanica inervirana od oba dijela autonomnog nervnog sistema. Postganglionarno vlakno dopire uvijek do svake stanice. U principu to vrijedi i za stanicu poprečno prugastog mišića, jer mi shvatamo motornu ploču kao postganglionarni neuron. Mogli smo pokazati, da postoji jedinstveni plan građe periferne inervacije i autonomnog nervnog sistema i skeletne muskulature<sup>11</sup>. Ovo je od osobite važnosti za razmatranje permeabiliteta, jer je danas jasno da ACH osim prenosa podražaja ima važnu funkciju i u trofičkom smislu kao asimilatorni nerv<sup>12</sup>.

Mi smo rekli, da je polazna tačka naših radova bila Straub-ova teorija, koju je Gremels<sup>13</sup> dalje uspješno razvio. Straub je studirajući djelovanje muskarina na žabljem srcu došao do zaključka, da on djeluje samo tako dugo dok prodire u stanicu. Što je njegova koncentracija izvan stanice veća, to je djelovanje jače, a što je koncentracija manja, to je djelovanje slabije. Kako znamo danas, a to Straub u ono vrijeme nije mogao znati, ACH biva razoren od holinesteraze (CHE). Po Straubu membrana omogućava razliku potencijala van, odnosno unutar stanice. Što je ona manje prohodna, to će potencijalna razlika biti veća i djelovanje ACH veće, i obrnuto. Mi smo vlastitim eksperimentima pokazali važnost membrane<sup>14</sup> i naši nazori se potpuno slažu sa nazorima Strauba i Gremelsa. Sa stanovišta novih shvatanja o djelovanju ACH i CHE, o kojima ćemo još opširno govoriti, membrana znači faktor, koji odjeljuje supstrat od njegovog fermenta i time omogućava konstantnu hidrolizu ACH, što je prema našem mišljenju najbitniji faktor za održavanje permeabiliteta. Kad ne bi bilo membrane, ACH, koga ima, kako danas znamo, u svakom tkivu<sup>15</sup>, vrlo bi brzo blokirao CHE i permeabilitet bi time bio uništen. Ovu važnost membrane naglašavamo zato, jer ni Greig<sup>7</sup> ni Nachmansohn<sup>16</sup>, o čijim ćemo radovima morati opširno govoriti, ne uzimaju membranu u razmatranje kod tumačenja djelovanja ACH, a kako ćemo vidjeti, bez toga faktora ne može se danas tumačiti djelovanje autonomnog nervnog sistema za održanje permeabiliteta. Kratko rečeno, jedan faktor ovdje podržava drugi: inervacija permeabilitet i permeabilitet inervaciju.

Studij permeabiliteta membrane stanice teži je nego onaj kapilara iz posve tehničkih razloga, jer ne možemo vršiti eksperimente na izoliranoj stanici, osim ako uzmemo eritrocit, koji se, međutim, prilično razlikuje od ostalih stanica, čak nema ni jezgre. Wilbrandt<sup>17</sup> naglašava da eritrocit ipak sadrži dovoljno karakteristika svake druge stanice, da bi se mogli praviti opći zaključci za ostale stanice. Greig i saradnici<sup>7</sup> također su se poslužili eritrocitima, kao modelom za studij permeabiliteta. Njihovi radovi su od fundamentalne važnosti za opću biologiju, jer daju posve nove poglede na problem permeabiliteta, pokazujući jasno da je permeabilitet dinamični proces. Oni su pokazali, da eritrocit, ako ga stavimo u fiziološku otopinu, kojoj smo dodali prostigmin, jače gubi kalium i da natrium više ulazi u stanicu. Ako dodamo ovako prostigminiziranom eritrocitu ACH, permeabilitet se neće uspostaviti, eritrocit će i dalje gubiti kalium

i primati natrium. Normalnom eritrocitu dodavanje ACH smanjuje permeabilitet, t. j. manje se gubi K i manje ulazi Na. Iz toga oni ispravno zaključuju, da je za održanje permeabiliteta potrebna CHE i ACH i da su oba faktora funkcionalna jedinica. Njihovi dalji eksperimenti su pokazali, da je za održanje permeabiliteta bitna baš sama hidroliza, jer na pr. Acetyl —  $\beta$  — methylcholin, koji relativno dobro biva hidroliziran od CHE, održava i permeabilitet, ako se doda suspenziji eritrocita, ali slabije od ACH, jer se i slabije hidrolizira od ACH. Dok na pr. benzoilholin, kojega CHE eritrocita ne razara, ne može održati permeabilitet, ako se doda suspenziji eritrocita.



Grafikon uzet iz rada E. Greig i W. Holland, Amer. J. Physiol. 164, 423, (1951)

Dalji dokaz, da je potrebna baš hidroliza ACH je to, da ako eritrocitima, koji gube K dodamo produkte hidrolize, dakle Cholin i octenu kiselinu, permeabilitet se neće uspostaviti. Oni su radili

i na pretklijetci srca zamorca i mogli su pokazati isti značaj ACH i CHE za permeabilitet, ali u obrnutom smislu. Na srcu, pod utjecajem ACH, odnosno CHE, dolazi više K iz mišićne stanice, a iza fizostigminizacije izlazi manje K. I tu se pokazalo, da supstrat, koji hidrolizira može zamijeniti ACH, a ukoliko ne hidrolizira, ne može nadomjestiti ACH i K će izlaziti manje. Greig i saradnici su postavili ovaj značaj hidrolize ACH kao opće biološko pravilo za održanje permeabiliteta, pokazavši da je ono bitno, primjerice za permeabilitet na korneji, u nervnom sistemu, za funkciju digitalisa itd.

Paralisis puerperalis dolazi samo kod krava koje daju mnogo mlijeka. Budući da su Begović i Maglajić pokazali da u mlijeku krava ima vrlo mnogo ACH, a poznato je, da krave nemaju CHE u serumu, bila je bliža pomisao ne radi li se kod te bolesti o kurarizantnom djelovanju samog ACH. Stvarno smo mogli pokazati infuzijom velikih količina ACH, da je on uzrok tog oboljenja. Kalium je djelovao kod naših životinja (teladi i krava), koje smo paralizirali pomoću ACH dekurarizirajuće. Ovi eksperimenti jasno govore o vezi supstrata i fermenta, odnosno receptora za ACH. Kad damo ogromne doze ACH, unatoč postojanja membrane, dolazi do inaktivacije receptora. Nije onda čudo, da i normalne količine ACH kod *mysthenie gravis* djeluju kurarizirajući, kad je membrana a priori suviše prohodna.

Prema tome, iz svega ovog izlazi, da je CHE receptor za ACH i da bez jednog od tih faktora nema djelovanja drugog. Da je CHE receptor za ACH tvrdio je još 1937 Roepke<sup>20</sup>, a nedavno je to potvrdio i Župančić<sup>21</sup>. Nachmansohn<sup>16</sup>, osvrćući se na radove Greiga, tvrdi, da oni ne mogu imati opće značenje za permeabilitet, jer CHE nema svugdje. To Nachmansohn tvrdi zato, jer on smatra da između ACH i CHE ima još jedan receptor, a da nije to sama CHE. Međutim, ta tvrdnja Nachmansohna opovrgnuta je već time, što znamo da CHE stvarno dolazi svugdje<sup>15</sup>. S druge strane, Župančić<sup>21</sup> prihvata CHE kao receptor za ACH, ali ne priznaje hidrolizu kao osnovni proces u funkciji ACH. Međutim radovi Greig-a, kao i naši, potpuno jasno ukazuju da je baš hidroliza osnovni proces djelovanja ACH. Župančić navodi kao primjer koji govori protiv toga Lentin, koji, kako znamo, izaziva kontrakciju leđne muskulature pijavice, a ne može se hidrolizirati pomoću CHE. Međutim, Lentin ima i druga svojstva, koja izazivaju kontrakciju muskulature neovisno o funkciji ACH i CHE. Mi smo već spomenuli radove Greig-a sa benzoilholinom. Benzoilholin djeluje muskarinski i nikotinski poput ACH i Lentina<sup>22, 23</sup>, ali smo vidjeli da benzoilholin nije u stanju održati permeabilitet eritrocita. I benzoilholin i Lentin ne razara CHE. Prema tome, njihovo muskarinsko i nikotinsko djelovanje ne ide preko istog receptora, preko kojeg ide djelovanje ACH. Konačno, mogli smo nedavno utvrditi na leđnoj muskulaturi pijavice, kojoj smo porethodno pomoću DFP potpuno inaktivirali svu CHE pravu i pseudo, da ovako preparirana pijavica ne reagira više na ACH, ali još uvijek na Lentin<sup>24</sup>. Prema tome, jasno je da Lentin mora djelovati preko jednog drugog mehanizma, a ne preko istog receptora kao ACH. Iz ovih radova se jasno vidi, da je Straub-ova ideja o me-

hanizmu djelovanja ACH dobro fundirana, a time i tumačenje djelovanja alergičke reakcije kod Myasthenie u eksperimentima, koje smo mi radili na ljudima<sup>1</sup>. Da se ponovo vratimo na membranu. Greigovi radovi jasno ukazuju, da ACH i Che održavaju permeabilitet i da to, kako smo rekli, ima opće značenje, samo je pitanje, da li ovaj mehanizam Che—ACH regulira sav permeabilitet ili samo onaj za K i Na. Iz radova samoga Greig-a izlazi, da to vrijedi i za druge supstance, na pr. za ulaz barbiturata u CNS, lokalnih anestetika u korneu itd. Kasnije ćemo spomenuti naše radove o utjecaju prostigmina na ureu. Sigurno i drugi faktori utječu na permeabilitet. Ipak je bitan utjecaj ovog faktora za izmjenu Na i K, jer je to jedna od osnovnih manifestacija žive stanice.

Rekli smo, da mijenjanje permeabiliteta, bez obzira na sistem Che—ACH kao faktora permeabiliteta, može mijenjati njihovu funkciju, ojačati je ili oslabiti, a to baš govori u prilog Straub-ove teorije i naših radova. Tako je poznato, da digitalis smanjuje hemolizu eritrocita<sup>25</sup>, a poznato je, da sterini smanjuju permeabilitet membrana, što Weese<sup>27</sup> smatra njihovim općim svojstvom. I mi smo to mogli pokazati za mnoge sterine<sup>25</sup>. Smanjujući permeabilitet, oni omogućuju veću potencijalnu razliku za ACH i time njihovo jače djelovanje. Obrnuto, na srčanom mišiću digitalis glikozidi isto pojačavaju djelovanje ACH<sup>28</sup> i omogućuju bolji izlaz K<sup>29</sup>. Tu vidimo potpunu analogiju s obzirom na permeabilitet, kako su je našli za eritrocit i srčani mišić Greig i saradnici.

Mi smo dali nekoliko dokaza za značaj membrane za funkciju holinergičnog nervnog sistema. Ako golubu izazovemo pomanjkanje vitamina B<sub>1</sub>, a u tom stanju, kako znamo, stvara manje ACH, zbog pomanjkanja octene komponente potrebne za sintezu ACH<sup>30</sup>, on će se oporaviti ako mu izazovemo alergičku reakciju ili ako mu damo srčanoaktivne glikozide<sup>4</sup>. Isto tako pokazali smo, da se pacijent sa Myastheniom gravis može oporaviti, ako mu izazovemo alergičku reakciju ili damo žučne kiseline<sup>1</sup>. Za Myastheniu znamo, da sadrži normalne količine ACH<sup>31</sup>, kao i normalnu aktivnu Che<sup>32</sup>. Ako analiziramo oba citirana pokusa, dolazimo do sljedećeg zaključka: Kod goluba imamo premalo ACH, pa je smanjenje permeabiliteta dovelo do jačeg skupljanja ACH na površini stanice i time stvorilo potrebni odnos Che i ACH. Kod Myasthenie, budući da su ACH i aktivitet Che u granicama normale, moramo pretpostaviti, da se radi a priori o stečenom permeabilitetu mišićne membrane. Kad smo taj permeabilitet smanjili pomoću alergičke reakcije ili žučne kiseline i na taj način, takoreći, odijelili substrat od svog fermenta, receptora, uspostavio se normalni rigiditet mišića. Posebno ćemo spomenuti, da smo vlastitim eksperimentima nedvojbeno dokazali, da se alergička reakcija stvarno odigrava na površini stanice i smanjuje permeabilitet<sup>33</sup>. To smo mogli pokazati na izoliranoj mišićnoj membrani zamorca kao i in vivo vlastitom metodom, o kojoj ćemo imati prilike govoriti kasnije. Ovdje dolazimo do interesantnog pitanja, zašto prostigmin koristi kod Myasthenie gravis, kad je i ACH u normalnim količinama, a i aktivitet Che normalan. Odgovor na to je, da prostigmin inhibira samo pseudo Che, a ne onu pravu u sa-

mim mišićima. To smo mogli utvrditi i na taj način, što smo dokazali, da je i intercelularna CHE pseudo-CHE, a mogli smo pokazati, da physostigmin inhibira samo intercelularnu CHE, dok onu mišića ostavlja intaktnu<sup>34</sup>, i da isto tako djeluje na pijavicu<sup>35</sup>, koju time čini više osjetljivom za ACH. Prema tome, prostigmin, inhibirajući pseudo — CHE, omogućuje bolji pristup ACH do izvjesnog organa. Ovo je jedan faktor djelovanja prostigmina kod myasthenie, a drugi je u tome, što se normalizirao odnos ACH prema CHE, pa dolazi, kako smo vidjeli iz radova Greig-a, do povećanja permeabilneta mišićne stanice u tom smislu, da K jače izlazi. Prema tome, biće i bolja funkcija mišićne stanice. Zna se, da miastenični mišić sadrži više K. Naši i Greigovi radovi definitivno uklanjaju prigovore Heubnera<sup>36</sup>, Junga<sup>37</sup> i Lendlea<sup>38</sup> Straubovoj teoriji. Gledana danas na ovaj način kako smo je mi pokazali, ona, prema našem mišljenju, pretstavlja momentano jedino ispravno tumačenje funkcije ACH. Jedan krasan dalji dokaz u tom smislu dali su Konzett i Rothlin<sup>39</sup>. Oni su kod perfuzije izoliranog ganglion cervicale superiora mogli pokazati, da dodatak digitalisa perfuzionoj tekućini pojačava efekt draženja preganglionarnih niti na membranu niktikans. To svakako jasno govori u prilog naše teze, jer Konzett i Rothlin ističu da digitalis ne utječe ni na produkciju ACH ni na aktivitet CHE. Ovakav mehanizam djelovanja u smislu Straub-a morao je nedavno akceptirati i Gaddum<sup>40</sup> tumačeći djelovanje triptamina. Mi smo taj isti mehanizam mogli u nekoliko navrata dokazati i za histamin i diaminooksidazu (DO)<sup>41</sup>, a Engelhardt<sup>42</sup> i za ATP i ATP-azu. Mislimo, prema tome, da ima već dovoljno dokaza da se ovakav način djelovanja, t.j. djelovanja jednog supstrata u momentu njegovog raspadanja može uvrstiti u jedan opći biološki princip. Zato je važno da bude održana struktura stanice, jer samo tako može jasno doći do izražaja funkcija membrane. Mnogi pokuši ispitivanja kinetike ACH i CHE izvršeni su na mljevenom tkivu, pa nam to može možda rastumačiti, zašto su neki autori došli do rezultata suprotnih od onih, koje mi ovdje navodimo.

Nas je interesiralo, da li ovakav način djelovanja CHE—ACH vrijedi i za kapilare, a ne samo za membranu stanice. To je od osobite važnosti za razumijevanje postanka edema. Edem je rijetko intracelularan i gotovo redovno vodena masa se skuplja u intercelularnim prostorima<sup>43</sup>. Prema tome, objašnjenje regulatornog mehanizma permeabilneta kapilara moralo bi imati enormnu važnost za patofiziologiju.

### Vlastiti eksperimenti

Pokušali smo u našim eksperimentima promijeniti permeabilitet kapilara, time što smo ga pojačavali ili oslabljivali, dajući prostigmin i time mjenjali mehanizam CHE—ACH. Sam ACH nismo davali, jer se on vanredno brzo razgrađuje, ili bi ga trebalo dati intraarterijelno. Zato smo se poslužili inzulinom, koji, kako je poznato, omogućuje jače stvaranje ACH uslijed sniženja krvnog šećera. Time dolazi do prirodnog pojačanja holinergičnog tonusa. Ove

smo eksperimente podijelili u dvije grupe, one izvođene in vivo i one izvođene in vitro.

U niže navedenim eksperimentima upotrebili smo po 10 životinja i 10 kontrola, i to štakore oba spola težine 100—300 gr.

I. U prvoj grupi eksperimenata izazvali smo edem prednjih ekstremiteta i gubice štakora, pomoću dextrana<sup>44</sup> (1 cc 6% otopine na 100 g. i. p.). Već nakon 20 min. javlja se jaki edem. Ako smo 30 min. prije dali prostigmin (0,5 cc 0,005% otopine s. c.), edem se javljao tek za 30—50 min. Nikada nije bio tako težak kao kod kontrola. Slika 1.

Mi smo ovaj interesantan fenomen sprečavanja edema pomoću prostigmina prostudirali i histološki na jetri i prednjim ekstremitetima štakora. Budući da se tu radi o tipičnoj seroznoj upali po Eppingeru<sup>45</sup>, bojadisali smo preparate po metodi Haitingera<sup>46</sup>, da bismo mogli točno pratiti izljev bjelančevina u intercelularne prostore.\*

### Histološke slike

Slika 2., 3., 4.

Navešćemo točan histopatološki nalaz, kako smo ga dobili od patološkog histologa. Prva serija pripada štakorima tretiranim dekstranom, druga predstavlja životinje koje su dobile dekstran i prostigmin, a treća serija bile su kontrole.

„Makroskopski su šapice štakora prve serije izgledale jako edematozne. Potkožno tkivo jako je nabubrilo i ima boju i konzistenciju želatine. Šapice druge i treće serije makroskopski nisu pokazale patoloških promjena. Jetre iz sve tri serije nisu pokazivale nikakve promjene.

Histološki preparati su bojadisani standardnom metodom Hema-laun-eozinom, a također su obrađeni posebnom metodom za posmatranja pod fluorescentnim mikroskopom. Upotrebijene su nešto modificirane metode I i II po Haitingeru, koje služe za dokazivanje prisustva slobodne serumske bjelančevine u tkivima. Serija I.: Površinski slojevi kože su neznatno razrahljeni, folikuli dlaka su razmaknuti jedni od drugih. U koriumu i subcutisu su tkiva neobično jako promijenjena. Vezivna vlakna su razmaknuta jedna od drugih, a također i drugi tkivni elementi (krvni sudovi, korjenovi dlaka, kožne žlijezde itd.). Razmicanje i potiskivanje svih tih elemenata uslijedilo je zbog enormne količine bjelančevinaste edemske tečnosti, koja se nalazi slobodna između tkivnih elemenata u potkožnom tkivu. Tečnost je ili homogena, ili većinom sitno mrežaste strukture. Boji se eozinom ružičasto, obrađene fluorohromom thyasinrotom fluorescira intenzivno ciglasto crveno, što dokazuje njenu pripadnost bjelančevinama krvne plazme. Tu i tamo se nalaze veće nakupine takve tečnosti, koje tvore u tkivu mala jezerca. Kolagena vlakna i glatka mišićna vlakna u potkožnom tkivu imaju u svojoj

\* Histološku kontrolu izvršio je asistent dr. A. Nikulin (Patološko-anatomski institut Med. fakulteta, Sarajevo, šef Prof. dr. Z. Ignjačev), pa mu se na ovom mjestu najsrdačnije zahvaljujemo.

fluorescenciji jasnu primjesu crvene boje, koja potječe od thyasin-  
rota, što znači da je počela i njihova inhibicija bjelančevinom. Krvni  
sudovi, kako veći, tako i kapilare neobično su prošireni, a oko ka-  
pilara se mjestimice vide veće nakupine slobodne bjelančevine. Pro-  
šireni su također i pojedini krvni sinusi oko korjenova dlaka, te se  
čini, kao da dlaka pliva u lumenu krvnog suda. Citoloških promjena  
u tkivima nema.

Jetra: Osim neznatno proširenih prekapilarnih prostora (što ne  
odstupa u većoj mjeri od normalnog), ne vide se niti na Hemalaun-  
eozinskim preparatima, niti na fluorohromiranim nikakove pato-  
loške promjene.

Serijska II: Koža: Površinski slojevi kože nisu patološki promi-  
jenjeni. U dubljim slojevima se između vlaknastih elemenata, dlaka  
i žlijezda nalazi veoma malo slobodne bjelančevine, koja se, kako  
eozinom, tako i fluorohromiranjem, jasno pokazuje. Ta količina da-  
leko zacstaje prema onoj opisanoj u preparatima prve serije. Ka-  
pilari i veći krvni sudovi su nešto prošireni. Samo na jednom jedi-  
nom preparatu iz cijele ove serije nađeno je jedno jezercice slobodne  
bjelančevine između tkivnih elemenata, koje je po obimu bilo  
mnogo manje od onih u prvoj seriji. Citoloških promjena u tki-  
vima nema.

Jetra: Na ćelijama jetrenog parenhima nema patoloških pro-  
mjena. Prekapilarni prostori u jetrenim reznicama (Disseovi pro-  
stori) su u preparatima druge serije svagdje bez iznimke jače pro-  
šireni nego u preparatima prve serije. U njima se nalazi nešto slo-  
bodne bjelančevine, koja je dokazana fluorohromiranjem.

Serijska III.: Na kontrolnim preparatima kože i jetre štakora,  
koji nisu ničim tretirani ne vide se ni na standardnim ni sa fluores-  
centnim preparatima nikakove patološke promjene.

Usporednim promatranjem preparata iz sve tri serije doneseni  
su sljedeći zaključci:

1) Kod štakora prve serije očito je došlo do jakog poremećaja  
permeabiliteta manjih krvnih sudova (prekapilara) i u smislu po-  
jačane propustljivosti njihovog zida za krvnu plazmu. To je naro-  
čito izraženo u potkožnom tkivu. To se vidi po postojanju neobično  
jakog edema, bogatog bjelančevinama, koji infiltrira subcutis. U  
jetri te serije nije zapažena nikakva upadljiva promjena.

2) Poremećaj u permeabilitetu prekapilarnih krvnih sudova  
potkožnog tkiva kod štakora serije II. također je postojao. Tu je pro-  
pustljivost njihovog zida isto tako povećana, ali u daleko manjoj  
mjeri nego u prekapilarima serije I. Kapilari jetre su kod štakora  
serije II. bili očigledno ledirani, što se vidi iz prisustva bjelanče-  
vine u Disseovim prostorima, čega u seriji I. nije bilo.

3) Gornji zaključci su doneseni na bazi upoređivanja sa istovjet-  
nim tkivima i organima štakora iz serije III, - koji su žrtvovani radi  
kontrole i nalazili su se izvan eksperimenta."

Ovi eksperimenti su dali rezultate koje smo mi očekivali, jer  
smo mi već prije tvrdili da prostigmin inhibira samo pseudo-CHe,  
a ne pravu, i osim toga dokazali smo da u intercelularnim prostori-  
ma dolazi pseudo-Che<sup>34</sup>. Nalaz u jetri štakora serije II ne govori

SLIKA 1



Štakor koji je dobio dextran

Štakor koji je dobio dextran i prostigmin



SLIKA 2

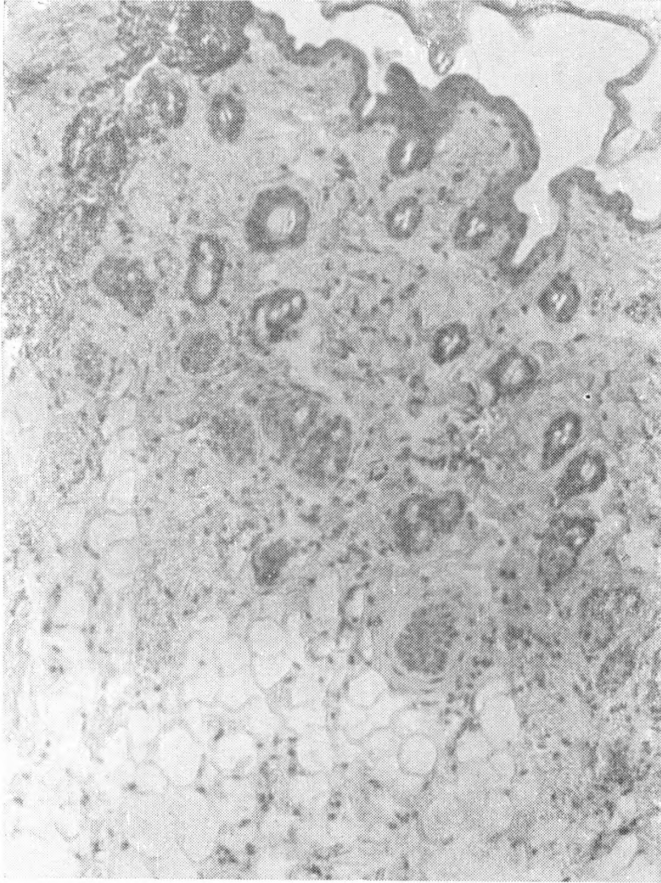


Koža šape štakora tretiranog dextranom. U potkožnom tkivu obilna edemska tekučina, mrežaste strukture. Jaka razrahljenost svih tkiva.





SLIKA 3

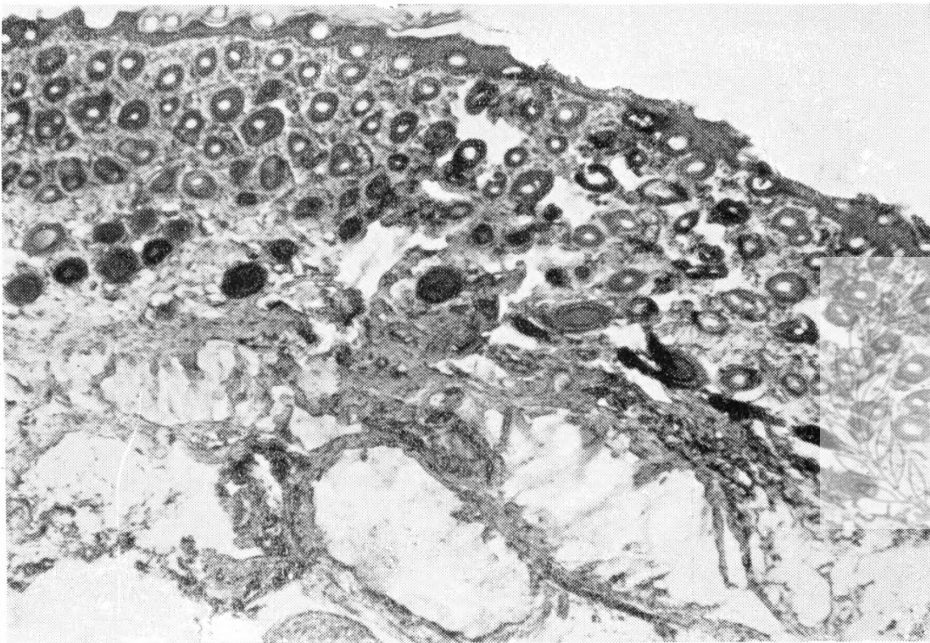


Koža šape stakora, tretiranog dextranom i prostigminom. U potkožnom tkivu tek neznatna količina edemske tekućine, fine mrežaste strukture. Tkiva jedva primjetno razrahljena.





SLIKA 4



Koža šape zdravog kontrolnog štakora.



protiv ovakvog mehanizma djelovanja, jer prostigmin ne smanjuje samo permeabilitet kapilara, nego, kako znamo, i stanica parenhimnih organa. Mi smo u jednom našem radu već naglasili, da iza davanja prostigmina dobivamo punkcijom intercelularnih prostora više tekućine nego kod neprostigminiziranih.<sup>34 47</sup>

II. Isti eksperiment kao sa prostigminom napravili smo i sa physostigminom, sa principijelno istim rezultatom, samo sa nešto slabijom zaštitom na postanak edema, jer, kako je poznato, physostigmin ulazi i u stanicu, pa već zahvata i pravu CHE i slabi mehanizam CHE—ACH.<sup>16</sup>

III. Odličnu metodu za studij permeabiliteta kapilara daje ulaz natrium fluorescina u oko<sup>48</sup>. Dali smo 1 cc 2% Na-fluorescina i. p. Već nakon 10 min. vidi se fluorescin u oku. Ako smo 30 min. prije dali prostigmin (doza ista kao kod eksperimenta I.) doći će do jakog zakašnjenja izlaza Na-fluorescina u oko (35—50 min.). Tumačenje ove pojave je isto kao kod eksperimenta I i II. Interesantno je spomenuti, da se sužena pupila jako proširila pod utjecajem Na-fluorescina.\*

IV. Kako smo rekli, pokušali smo pojačati sistem ACH—CHE ne samo inhibicijom pseudo-CHE, nego i nagomilavanjem ACH, što smo postigli inzulinom. Poznato je da je holinacetilaza to aktivnija, što je niži krvni šećer, jer je glukoza njena kočnica<sup>48</sup>. Ako smo štakorima dali 30 min. prije inzulin (0,1 i. J. na 100 g. s. c.), pa onda dekstran u istoj dozi kao u eksperimentu I., edem je nastupio mnogo kasnije nego sa samim dekstranom i ti edemi su vrlo brzo nestajali ne dostignuvši maksimalnu jačinu, a kod nekih se uopće nije javio. Ako smo prije Na-fluorescina dali inzulin, izlaz ove boje u oko zakašnjo je za 2 sata.

Kako vidimo, ovaj način pojačanja sistema ACH—CHE još je jači od davanja prostigmina.

V. Interesantni su bili pokusi sa tripanblau<sup>49</sup> (1% otopina 0,3 cc na kg. i. v.), pri kojima je pod utjecajem prostigmina jako oslabljeno izlaženje boje u kožu. I ovdje vidimo smanjenje permeabiliteta.

VI. Mi smo ispitivali permeabilitet kapilara još jednom metodom, koju smo opisali u jednom prijašnjem radu<sup>33</sup>. Ako kuniću damo ureu i. v. (100 mg. na 1 kg.), ona će ponasti u krvi i za 60 min. vraća se na normalu, zbog ulaska u intracelularni prostor. Prema tome, ona nam daje odgovor o stanju permeabiliteta membrana stanica. Ako smo kod kunića izazvali alergičku reakciju, urea je u krvi nakon 60 min. bila daleko iznad početne vrijednosti, što znači da se permeabilitet membrana stanica smanjio, jer onaj kapilara se sigurno čak povećao, zbog izbacivanja histamina. Kad smo permeabilitet ispitivali ovom metodom i dali kunićima prostigmin, došlo je također do zadržavanja uree u krvi. U ovom eksperimentu mo-

\* Pokušali smo i supstancom 48/80, najmoćnijim histaminliberatorom<sup>o</sup> (0,75 cc 1% otopine na 100 g. tjelesne težine), izazvati povišeni permeabilitet kapilara (cijanoza, edem ušiju itd.). Prostigmin ju je čak i pogoršao. Većina životinja je uginula. Zasad nismo u stanju dati tumačenje ove pojave.

<sup>o</sup> W. Paton, Brit. J. Pharmacol. 6, 509 (1951)

ramo pomišljati na smanjenje ne samo permeabiliteta membrana stanica, već i kapilara, baš na osnovu malo prije navedenih eksperimenata.

TABELA I.

Red. br.	Težina g.	Normalna vrijednost	30' nakon davanja prostigmina	5' nakon davanja uree	30' nakon davanja uree	60' nakon davanja uree
			mg % uree u krvi kunića			
1	1.750	78,8	79,2	84,8	86,0	88,8
2	1.100	54,4	53,6	82,0	84,0	82,4
3	1.800	58,4	57,6	86,8	83,6	84,0
4	1.750	34,4	36,0	60,0	59,2	59,2
5	1.650	28,8	29,6	50,0	45,6	45,2
6	1.550	34,5	33,6	54,4	52,8	51,6
7	1.650	40,0	38,8	76,0	76,0	76,4
8	1.400	51,6	50,8	57,6	57,6	57,2

Red. br.	Težina g.	Normalna vrijednost	30' nakon davanja digitoxina	5' nakon davanja uree	30' nakon davanja uree	60' nakon davanja uree
			mg % uree u krvi kunića			
9	2.700	41,6	42,4	58,4	58,0	ex
10	2.700	54,4	49,6	65,2	64,4	62,8
11	1.500	12,0	13,2	32,8	34,4	36,4
12	1.550	25,6	29,6	39,2	40,0	39,6
13	2.500	27,2	27,2	53,2	53,6	52,0
14	2.550	19,6	20,4	45,6	44,0	43,6
15	2.200	38,4	36,8	51,6	50,8	52,0

K o n t r o l e

16	1.250	44,0	—	76,8	61,2	64,0
17	1.950	60,4	—	72,0	67,6	59,6
18	1.650	36,0	—	49,2	44,4	43,2
19	1.550	40,8	—	55,2	50,8	40,8
20	2.020	41,2	—	82,4	62,8	55,6
21	2.200	36,0	—	56,0	48,0	38,0

VII. To isto smo postigli i sa digitoksinom (0,30 mg kg i. v.). Taj smo eksperiment naročito izveli zato, jer smo u svojim radovima ukazivali često na važnost sterina za permeabilitet<sup>27</sup>. I u ovoj seriji pokusa dolazi do zakašnjenja izlaska uree u intracelularne prostore, jer je poznato da srčanoaktivni glikozidi smanjuju permeabilitet i mišićne stanice i kapilara.

VIII. Vrlo su interesantni pokusi in vitro, jer potpuno potvrđuju radove Greig-a i saradnika. I tu smo se poslužili vlastitom me-

todom za ispitivanje permeabiliteta in vitro. Ustvari, radi se o metodi koju je Winterstein<sup>50</sup> uveo za studij permeabiliteta membrana u vezi sa hipnoticima, a mi smo je preradili za membrane toplokrvnih životinja i ona nam daje kvantitativne rezultate, koje izražavamo u centimetrima permeabiliteta u jedinici vremena<sup>53</sup>. U našim eksperimentima poslužila nam je kao živa membrana zglobna čaura teleta (articulatio metacarpophalangea).

TABELA II.

Redni broj	Koncentracija prostigmina	3 x 5'			3 x 5' iza izmjene Ringera		
1	Kontrola bez prostigmina	7,0	6,5	7,1	5,1	7,0	7,0
2	" " "	3,5	4,5	5,5	5,2	4,6	4,6
3	" " "	4,4	4,5	4,7	4,5	4,5	4,8
4	" " "	8,5	9,7	9,5	8,0	9,2	9,3
5	" " "	8,8	9,4	10,0	10,0	10,5	10,0
6	" " "	16,6	15,1	15,2	15,3	14,9	14,7
7	" " "	6,8	7,0	7,4	7,3	7,1	7,5
8	Ringer sa prostigminom 10 <sup>-4</sup>	8,4	11,6	12,1	10,1	13,5	13,9
9	" " " "	8,3	8,7	10,0	10,5	11,5	11,1
10	" " " "	2,2	2,6	2,6	4,2	4,1	4,6
11	" " " "	5,2	3,5	5,2	7,4	9,7	10,5
12	Ringer se prostigminom 10 <sup>-8</sup>	9,1	10,3	9,6	11,5	9,6	11,6
13	" " " "	11,9	12,1	11,3	12,7	13,0	13,8
14	" " " "	8,1	8,4	8,1	8,5	7,9	9,6
15	Ringer sa prostigminom 10 <sup>-10</sup>	4,4	3,8	4,0	5,8	5,0	5,0
16	" " " "	4,5	4,8	5,2	5,4	6,1	6,8
17	" " " "	6,6	6,8	6,5	7,5	7,1	7,6
18	" " " "	10,5	11,6	11,9	12,3	13,9	13,8
19	" " " "	11,7	14,5	10,1	11,3	16,9	13,2
20	" " " "	2,6	4,5	4,9	5,6	7,1	6,8

Kako se vidi iz priložene tabele II, prostigmin u dozi 10<sup>-4</sup>—10<sup>-10</sup> povećava permeabilitet zglobne čaure. Razlog ovom povećanju permeabiliteta je u tome, što prostigmin u direktnom dodiru sa membranom stanica ulazi u nju i inhibira pravu CHE, pa inaktivira sistem CHE—ACH. Dan in vivo, prostigmin inhibira pseudo—CHE seruma a dijelom i onu u intercelularnim prostorima, pa sistem CHE—ACH ostaje intaktan, čak pojačan. U tom sistemu misli se uvijek na pravu CHE. Ovi eksperimenti potpuno se slažu sa onim Greig-a i saradnika, kao i Begovića<sup>52</sup>, koji su također našli da prostigmin in vitro pojačava permeabilitet, a in vivo smanjuje.

**Diskusija:** Bolje poznavanje kinetike ACH i CHE daje mnogo dublji uvid u funkciju tog biogenog amina. Njegovo prisustvo u

svakom živom tkivu, koje pravi kretnje ili secernira, dokaz je njegove ogromne biološke važnosti. Razlog njegove rasprostranjenosti je u tome, što je ACH idealno sredstvo za brzu depolarizaciju membrana stanica, a to pretstavlja osnovni proces funkcije svake stanice kod gibanja ili secerniranja. S druge strane, CHE pretstavlja receptor za ACH, koji je u stanju u dijelovima tisućinke sekunde da ga prihvati i inaktivira. Ta inaktivizacija, ustvari hidroliza, kako smo vidjeli, pretstavlja istovremeno fini mehanizam djelovanja ACH. Tu se oslobađa potrebna energija za depolarizaciju membrane, kao što cijepanje ATP pomoću ATP-aze znači oslobađanje energije potrebne za kontrakciju, nakon depolarizacije. Vlastiti dokazi i dokazi drugih autora, specijalno Greiga, Hollanda i saradnika, koje smo ovdje naveli, jasno govore u tom smislu. Ako ih rekapituliramo, vidjećemo slijedeće: ACH—CHE čine funkcionalno jedinstvo. Oni su prostorno odijeljeni pomoću membrane, jer bi inače došlo vrlo brzo do zasićenja receptora i do kurarizirajućeg djelovanja, kao što imamo slučaj kod *mysthenie gravis* i *paralisis puerperalis* krava. Normalni permeabilitet stvara, prema tome, potrebni optimalni odnos za ACH i CHE, t. j. za supstrat i receptor. Kod *myotonie* vidimo da je taj permeabilitet takav da dolazi do prejake aktivnosti sistema ACH—CHE.

Vidjeli smo iz nabrojanih eksperimenata kako možemo utjecati na taj permeabilitet kapilara i membrana stanica smanjujući ga prema potrebi kod *myasthenie gravis* (alergička reakcija, sterini) ili da dekurariziramo pomoću kaliuma kod *puerperalne paralize* omogućujući da receptor opet hidrolizira. Svakako vidimo da imamo pred sobom tri faktora, koji reguliraju permeabilitet ACH, membranu i CHE, i da na sva tri možemo utjecati. Beri-beri golub bio nam je primjer kako premalo ACH dovodi do poremećenja sistema ACH—CHE, a *paralisis puerperalis* je primjer kako prevelika količina ACH također dovodi do poremećenja tog sistema. Greig, Holland i suradnici pokazali su da je za tu funkciju potrebna baš hidroliza ACH. Oni potvrđuju naše prijašnje pokuse sa *myastheniom*, *myotonijom* i *beri-beri golubom*, te nedavno izvedene eksperimente sa *paralisis puerperalis* kod krava. Naš pokusi u ovom radu pokazali su da postavke Greig-a, Holland-a i saradnika vrijede i za kapilare, a ne samo membrane stanica. Prostigmin inhibirajući pseudo—CHE smanjuje edem uslijed dekstrana kao i izlaz fluorescina u oko. Isto tako djeluje i insulin povećavajući ACH u organizmu. Isto smo dokazali u pokusu s ureom. In vitro je rezultat obrnut, permeabilitet se povećava uslijed davanja prostigmina, jer sistem ACH—CHE umanjuje svoj aktivitet, ali baš to potvrđuje ovu tezu o jedinstvu ACH i CHE, jer in vitro prostigmin uklanja pravu CHE.

Prema tome, dolazimo do jednog zaključka od općeg biološkog značenja, naime, da permeabilitet živog tkiva za katione održava sistem ACH—CHE, koji čine funkcionalno jedinstvo i da ACH djeluje tek u momentu svoje hidrolize. To vrijedi i za membrane stanica a i za kapilare, a Greig i saradnici su pokazali ovu zakonitost i za hemoencefaličnu barijeru. Oni su potvrdili da to vrijedi i za druge supstance, a ne samo katione. Do takvog općenitog zaključka došli smo

zato, jer znamo da ovaj sistem ima svoj značaj i kod jednostaničnih bića<sup>52</sup>. Konačno, htjeli bismo istaknuti, da to nije jedinstveni fenomen u prirodi, da jedan receptor, razarajući svoj supstrat, omogućava njegovu funkciju. Isti slučaj imamo kod djelovanja ATP-a, a sami smo to pokazali i za H.<sup>35, 41</sup>

## Z A K L J U Č A K

Upozorava se, da je fenomen permeabiliteta funkcija određenog metabolizma, dakle izraz nečeg živog, dinamičnog, a ne statičkog. Na bazi vlastitih prijašnjih radova i Straub-ove teorije o potencijalnim otrovima, o nekim mišićnim oboljenjima, dolazi se do zaključka, da je za funkciju ACH i CHE, koji čine funkcionalno jedinstvo, od bitne važnosti membrana stanice. Ona razdvaja substrat od fermenta i time sprečava inaktivaciju fermenta, u ovom slučaju receptora za ACH, od prevelikih doza ACH. Tako je Straub-ova teorija dobila ovu podršku. Postavke te teorije, kako ih je Straub izgradio prije 50 godina, vrijede još uvijek, a boljim poznavanjem kinetike ACH i CHE, ona postaje odlična baza za izučavanje funkcije prenosa podražaja. Iz toga izlazi, da je CHE receptor za ACH.

Radovi Greiga i saradnika također su pokazali, da je CHE receptor za ACH. Ali oni su pošli još korak dalje, pokazavši, da je za funkciju ACH potrebna sama hidroliza, a to je nezamislivo bez ovog receptora. Prema Greigu i Hollandu hidroliza ACH, t. j. njegova funkcija, održava permeabilitet stanica dirigirajući ulaz i izlaz kationa. Mi smo vlastitim eksperimentima u ovom radu pokazali, da to što su Greig, Holland i saradnici našli za membrane stanica vrijedi i za membrane kapilara. I tu hidroliza ACH pomoću svog receptora, a koji je CHE, održava permeabilitet. To smo dokazali, studirajući raznim metodama permeabilitet kapilara in vivo i in vitro. Tako se pokazalo, da edem ekstremiteta štakora, izazvan dekstranom, zakašnjava, ako damo prostigmin. Ovaj interesantni fenomen prostudiran je i histološki. Isto se tako pokazalo, da davanje prostigmina štakoru sprečava izlaz fluorescina u oko. Ovo zakašnjenje možemo postići i pomoću insulina, jer on omogućava veće skupljanje ACH zbog pojačanog djelovanja holinacetilaze. Pomoću prostigmina mogli smo spriječiti i izlaz tripan-plavila iz kapilara kože. In vivo na kuniću smo mogli pokazati, da davanje prostigmina sprečava izlaz uree iz kapilara, odnosno njihov ulaz u stanicu. Taj isti efekt dobili smo i sa digitoksinom, koji kao i mnogi drugi sterini smanjuje permeabilitet. Pokusi in vitro na izolovanoj zglobnoj čauri teleta dali su sa prostigminom obrnute rezultate, t. j. povećanje permeabiliteta, jer in vitro prostigmin inhibira pravu CHE, pa dovodi do smanjenja aktiviteta sistema CHE—ACH, dok in vivo zbog paralize samo pseudo—CHE taj sistem pojačava aktivitet.

Dolazi se do jednog općeg biološkog zaključka da holinergični nervni sistem održava permeabilitet svih membrana u organizmu i staničnih i kapilarnih, barem za katione.

## PERMEABILITY AS FUNCTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.

### S U M M A R Y

It is pointed out that the phenomenon of permeability is a function of a definite metabolism, therefore an expression of something alive, dynamic and in no way, static. On the basis of our earlier work, the Straub's theory of potential poisons, and some muscular disorders as well, it is concluded that the cell membrane is fundamentally important for the function of AcH and ChE, which form a functional unity. The membrane separates the substrate from the enzyme, thus preventing the inactivation of the enzyme — in this particular case the AcH-receptor — from excessive doses of ACH. The Straub's theory has thus gained a new support. Its arguments, as laid down by Straub 50 years ago, still hold, and this theory becomes, with the improvement of the knowledge of AcH and ChE kinetics, an excellent basis for the study of the function of impulse transmission. Hence it is that ChE is a receptor for AcH.

The work of Greig and his collaborators also showed that ChE is a receptor for AcH. But these authors proceeded a step further showing that only hydrolysis was necessary for the function of AcH, which, is inconceivable without this receptor. According to Greig and Holland the hydrolysis of AcH, i.e. its function, maintains the cell permeability directing the going out and in of cations. Our present experimental work goes to show that the same what Greig and Holland found to be true for cell membrane also holds for the capillary membrane. Here too the hydrolysis of AcH by its receptor ChE maintains the permeability. We were able to demonstrate this in studying capillary permeability in vivo and in vitro by means of different methods. Thus we demonstrated a delay in the development of the edema of rats extremities caused by dextran if the prostigmine was given beforehand. This interesting phenomenon was studied histologically as well. It was shown also that the administration of prostigmine to the rat prevents the fluoresceine to diffuse in the eye. This delay can also be obtained with insulin which makes possible augmented accumulation of AcH through the enhancement of Cholin-acetylase activity. By the use of prostigmine we were also able to prevent the diffusion of trypan-blue out of skin capillaries. On rabbits in vivo we demonstrated that the administration of prostigmine prevented urea to diffuse out of capillaries i.e. to enter the cells. The same effect was obtained with digitoxin, which reduces permeability like many other sterines. The experiments with the prostigmine in vitro on the isolated joint capsula of the calf produced the reverse result, namely an increased permeability, because the prostigmine in vitro inhibits the true ChE which results in a decrease in the activity of the system ChE—AcH, whereas in vivo the activity of this system is increased owing to the inhibition of pseudo ChE only.

A general biological conclusion is drawn to the effect that the cholinergic nervous system maintains the permeability of all membranes of cells as well as of capillaries, at least as regards the cations.

## PERMÉABILITÉ COMME FONCTION DU SYSTÈME NEUROVÉGÉTATIF.

### C O N C L U S I O N S

Le phénomène de perméabilité est la fonction d'un métabolisme déterminé, expression de quelque chose vivant, dynamique, mais pas statique. En se basant sur les travaux personnels antérieurs, aussi bien que sur la théorie de Straub, relatifs à des toxiques potentiels, et quelques maladies musculaires, les auteurs sont arrivés à la conclusion que la membrane cellulaire est primordiale pour la fonction d'ACH (acétylcholine) et de CHE (cholinestérase), celles-ci faisant une unité fonctionnelle. La membrane cellulaire sépare le substratum du ferment et empêche ainsi l'inactivation du ferment, cette fois-ci du récepteur pour l'ACH de doses augmentées d'ACH. La théorie de Straub reçoit ainsi un nouveau support et ses bases, posées il y a 50 ans, sont toujours valables, et par une connaissance approfondie de la cinétique d'ACH et

de CHE cette théorie présente une base d'étude de la fonction de transmission d'excitabilité. D'où la conclusion que CHE est récepteur d'ACH.

Les travaux de Greig et collaborateurs ont démontré également que CHE est récepteur d'ACH. Ils ont démontré que l'hydrolyse est nécessaire pour la fonction d'ACH, ce qui est inconcevable sans ce récepteur. D'après Greig et Holland, l'hydrolyse d'ACH, c'est-à-dire sa fonction, entretient la perméabilité cellulaire, en dirigeant l'entrée et la sortie des cations. Par les recherches décrites nous avons démontré que les résultats constatés par Greig, Holland et collaborateurs, valables pour la membrane cellulaire, sont aussi valables pour la membrane capillaire. Là aussi l'hydrolyse d'ACH, par le récepteur (CHE), entretient la perméabilité. Nous l'avons démontré en étudiant, par des méthodes diverses, la perméabilité des capillaires in vivo et in vitro. C'est ainsi que l'on a constaté que l'oedème des extrémités de rats, provoqué par dextrane, apparaît plus tard si on applique la prostigmine. Ce phénomène intéressant a été étudié même par la voie histologique. De même on a démontré que la prostigmine empêche l'entrée de la fluoresceine dans l'oeil. Ce retard peut être atteint par l'insuline, car elle rend possible l'accumulation d'ACH, par suite d'effet augmenté de cholinacétylase. C'est également par la prostigmine que l'on a pu empêcher la sortie du trypan-bleu de capillaires cutanés. Nous avons pu démontrer que l'application de prostigmine in vivo empêche la sortie d'urée capillaire, c'est-à-dire son entrée dans la cellule. Nous avons obtenu le même effet par la digitoxine, qui diminue la perméabilité, aussi bien que d'autres stérines. Les expériences, faites in vitro, sur la capsule articulaire du veau, ont donné résultats inverses, c'est-à-dire augmentation de la perméabilité, car la prostigmine inhibe in vitro la vraie CHE, en aboutissant ainsi à la diminution d'activité du système CHE—ACH, tandis qu'in vivo ce système est activé par suite de la paralysie de pseudo-CHE.

La conclusion générale biologique: le système nerveux cholinergique entretient la perméabilité de toutes les membranes de l'organisme, cellulaires et capillaires, au moins en ce qui concerne les cations.

## PERMEABILITÄT ALS FUNKTION DES NEUROVEGETATIVEN SYSTEMS.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird darauf hingewiesen, dass das Phänomen der Permeabilität die Funktion eines bestimmten Stoffwechsels ist, nicht also statisch, sondern vielmehr als Ausdruck lebenden, dynamischen Geschehens zu betrachten ist. Auf Grund eigener vorhergehender Arbeiten, der Straub'schen Theorie der potentialen Gifte, sowie einiger Muskelerkrankungen kann man schliessen, dass für die Tätigkeit des ACH und der CHE, die eine funktionale Einheit bilden, die Zellmembran von wesentlicher Bedeutung ist. Sie scheidet das Substrat vom Fermente und hindert somit die der übermässigen Anreicherung des ACH folgende Inaktivierung des Fermentes, in diesem Falle des ACH-Rezeptors. So wurde die Straub'sche Theorie abermals bekräftigt. Ihre Postulate, wie sie von Straub vor 50 Jahren gegeben wurden, haben bis heute ihre Gültigkeit behalten und durch bessere Kenntnis der ACH- und CHE-Kinetik wird sie zu einer vorzüglichen Grundlage für die Erforschung der Reizübermittlung. Folglich ist also CHE der Rezeptor für ACH.

Die Arbeiten von Greig und Mitarb. zeigten ebenfalls, dass CHE der Rezeptor für ACH ist. Doch kamert sie noch einen Schritt weiter, indem sie zeigten, dass die Tätigkeit des ACH durch seine Hydrolyse bedingt ist, was ohne diesen Rezeptor unvorstellbar ist. Nach Greig und Holland erhält die ACH-Hydrolyse, bzw. seine Tätigkeit, die Permeabilität der Zellmembran, indem sie den Ein- und Austritt der Katione dirigiert. Wir haben durch eigene Versuche in dieser Arbeit zeigen können, dass diese von Greig, Holland und Mitarbeitern für die Zellmembran nachgewiesene Tatsache auch für die Kapillarmembran gilt. Die ACH-Hydrolyse durch den Rezeptor CHE hält auch hier die Permeabilität in stande. Dies konnten wir beweisen, indem wir mittels verschiedener Methoden die Kapillarpermeabilität in vivo und in vitro untersuchten. So zeigte sich, dass das durch Dextran erzeugte Oedem der Ratten-



extremitäten verspätet auftritt, wenn Prostigimin verabreicht wird. Diese interessante Erscheinung wurde auch histologisch überprüft. Ebenso erwies sich, dass die Verabreichung von Prostigimin bei Ratten den Zutritt von Fluorescein ins Auge hemmt. Diese Verspätung kann auch mittels Insulin erreicht werden, da es eine stärkere Anreicherung des ACH infolge erhöhter Wirkung der Cholinacetylase ermöglicht. Mittels Prostigimin konnten wir auch den Austritt von Trypanblau aus den Kapillaren der Ziege verhindern. An Kaninchen konnten wir in vivo zeigen, dass Prostigiminverabreichung den Austritt von Harnstoff aus den Kapillaren, bzw. seinen Eintritt in die Zelle verhindert. Denselben Effekt erhielten wir auch mit Digitoxin, dass so wie viele andere Sterine die Permeabilität herabsetzt. Versuche in vitro an isolierter Gelenkkapsel des Kalbes ergaben mit Prostigimin umgekehrte Resultate, d.h. eine gesteigerte Permeabilität, da Prostigimin in vitro die echte CHE hemmt und zur Herabsetzung der Aktivität des Systems CHE-ACH führt, während in vivo infolge der Hemmung der Pseudo-CHE allein die Aktivität dieses Systems gesteigert wird.

Es ergibt sich also die allgemein biologische Schlussfolgerung, dass das cholinergische Nervensystem die Permeabilität aller Membranen im Organismus, sowie der Zellen, als auch der Kapillaren, zumindest für Kationen, instand hält.

#### L I T E R A T U R A

- <sup>1</sup> P. Stern: Acta Med. Jug. 2, 37 (1948)
- <sup>2</sup> P. Stern, A. Rosenzweig: Acta Med. Jug. 2, 237 (1948)
- <sup>3</sup> P. Stern, R. Balzer: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 199, 421 (1942)
- <sup>4</sup> P. Stern: Inter. Z. Vitaminforschung 14, 23 (1943)
- <sup>5</sup> P. Stern: International Arch. of Allergy und Applied Immunology, Suppl ad vol. 1, 76 (1950)
- <sup>6</sup> D. Plester, W. Rummel: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 212, 111 (1950)
- <sup>7</sup> M. Greig, W. Holland: Science 2, 2854 (1949)
- W. Holland: J. Pharmacol. Exper. Therapeut. 111, 1 (1954)
- M. Greig, W. Holland: Amer. J. Physiol. 164, 423 (1951)
- W. Holland, M. Greig: Arch. Biochem. a. Biophysic. 32, 428 (1951)
- W. Holland, M. Greig: Arch. Biochem. a. Biophysic. 39, 77 (1952)
- W. Holland, C. Dunn, L. Greig: Am. J. Physiol. 168, 546 (1952)
- M. Greig, J. Faulkner, T. Mayberry: Arch. Biochem. a. Biophysic. 43, 39 (1953)
- W. Holland, M. Greig, C. Dunn: Am. J. Physiol. 176, 227 (1954)
- W. Holland: J. Pharmacol. Exper. Therapeut. 111, 1 (1954)
- <sup>8</sup> W. Straub: Pflügers Arch. 119, 127 (1907)
- <sup>9</sup> Ph. Stöhr, Jr.: Klin. Wschr. (1939) 41
- <sup>10</sup> Feyrter F.: Über die Pathologie der Vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten: Wilhelm Maudrich, Wien, (1951)
- <sup>11</sup> N. Zec, P. Stern: Acta Neurovegetativa 6, 273 (1953)
- <sup>12</sup> K. Brecht: P. Gesamt. Exper. Med. 113, 579 (1944)
- <sup>13</sup> H. Gremels: Ergebnisse der Physiologie 42, (1939)
- <sup>14</sup> P. Stern: Acta Neurovegetativa 4, 323 (1952)
- <sup>15</sup> W. P. Whittaker: Physiol. Reviews 31, 312 (1951)
- <sup>16</sup> D. Nachmansohn: J. Zell. a. Comp. Physiol. 39, Suppl. 2 (1952)
- <sup>17</sup> W. Wilbrandt: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 212, 9 (1950)
- <sup>18</sup> F. Benesch: Lehrbuch der Tierärztlichen Geburtshilfe und Gynäkologie Urban und Schwarzenberg, Wien, Innsbruck (1952)
- <sup>19</sup> S. Begovic, I. Šabijan, P. Stern: Veterinaria — 4, 1 (1955)
- <sup>20</sup> M. Roepke: J. Pharmacol. a. Exper. Therapeut. 59, 264 (1937)
- <sup>21</sup> A. O. Župančič: Acta Physiol. Scand. 29, 63 (1953)
- <sup>22</sup> M. Guggenheim: Biogenen Amine, S. Karger Verlag, Basel, New York (1951)

- <sup>23</sup> A. Akcasu, Y. K. Sinha, G. B. West: *Brit. J. Pharmacol.* 7, 331 (1952)
- <sup>24</sup> P. Stern: *Acta Neurovegetativa*. U štampi
- <sup>25</sup> H. Baade: *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 114, 137 (1926)
- <sup>26</sup> H. Weese: *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung* 16, 66 (1950)
- <sup>27</sup> P. Stern: *J. Mount Sinaj Hospital* 19, 185 (1952)
- <sup>28</sup> J. Kull: *Disertation Basel* (1939)
- <sup>29</sup> P. N. Witt, H. J. Schatzmann: *Helv. Physiol. Acta* 12, C 44 (1954)
- <sup>30</sup> F. Brücke, H. Sarkander: *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 196, 213 (1940)
- <sup>31</sup> Stoerk, Morphet: *Science* 99, 496 (1944)
- <sup>32</sup> Freudenberg, Redlich: *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 188, 645 (1938)
- <sup>33</sup> P. Stern, R. Košak: *Acta Med. Jug.* 547 (1951)
- <sup>34</sup> S. Begovic, S. Džinić, R. Kosak, P. Stern: *Acta Neurovegetativa* 3, 551 (1951)
- <sup>35</sup> P. Stern: *Therapeut. Umschau* 1 (1949)
- <sup>36</sup> W. Heubner: *Pflügers Arch.* 246, 258 (1942)
- <sup>37</sup> F. Jung: *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 196, 302 (1940)
- <sup>38</sup> L. Lendle: *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 197, 520 (1941)
- <sup>39</sup> H. Konzett, E. Rothlin: *Helv. Physiol. Acta* 8, C 64 (1950)
- <sup>40</sup> J. H. Gaddum: *J. of. Physiol.* 119, 363 (1953)
- <sup>41</sup> P. Stern: *Medicinski pregled* 7, 212 (1954)
- <sup>42</sup> V. H. Engelhardt: *Advances in Enzymology* (1946) 147
- <sup>43</sup> W. Wilbrandt: *Helv. Medica Acta Ser. A*, 13, 143 (1946)
- <sup>44</sup> J. L. Morrison, A. P. Richardson, W. L. Bloom: *Arch. Int. Pharmacodyn* 88, 98 (1951)
- <sup>45</sup> H. Eppinger: *Die Permeabilitätspathologie*, Springer Verlag, Wien (1949)
- <sup>46</sup> Haitinger: *Die Fluoreszenzmikroskopie*, Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig (1938)
- <sup>47</sup> P. Stern: *Arzneimittelforschung* — 5, 331 (1955)
- <sup>48</sup> W. Feldberg: *Arch. Exp. Path. u. Pharmakol.* 212, 64 (1950)
- <sup>49</sup> L. Hepding: *Merck's Jahresberichte* 1947-48
- <sup>50</sup> H. Winterstein: *Biochem. Z.* 75, 48 (1916)
- <sup>51</sup> S. Begovic: *Disertacija*, Zagreb (1954)
- <sup>52</sup> G. R. Seaman: *Proz. Soc. Exp. Biol. and Med.* 76, 169 (1951)



(Farmakološki institut Medicinskog fakulteta u Sarajevu)