Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

ANTE SIMONIĆ i DIMITRIJE ATANACKOVIĆ

NEKI NOVI ASPEKTI FARMAKOTERAPIJE KONTUZIJA KIČMENE MOŽDINE

APSTRAKT. Kontuzija torakolumbalnog dijela KM kunića učinjena udarcem od 27 p. cm uzrokuje spontano reverzibilnu, a udarcem od 71 p. cm spontano ireverzibilnu paraplegiju. Veličina motoričkih smetnji je proporcionalna patohistološkim promjenama i u sivoj i u bijeloj tvari KM. Kontuzija uzrokuje povećanu aktivnost encima CK_{BB} u tkivu KM.

Mijenjanjem aktivnosti adrenergijskog, dopaminskog, serotoninskog i kolinergijskog neurotransmiterskog sustava, te presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u KM, ne umanjuju se spomenute motoričke smetnje.

Piracetam i DHE značajno smanjuju motorički deficit traumatiziranih kunića i umanjuju patološki povećanu aktivnost CK_{BB} u tkivu KM. Piracetam i DHE ostvaruju spomenuti učinak mehanizmima koji nisu u direktnoj vezi sa aktivnošću ispitivanih neurotransmiterskih sustava u KM.

Uvod

Povrede kičmene moždine (KM) predstavljaju značajan medicinsko-socijalni problem današnjice. Razlozi tome su sljedeći:

1) brojni bolesnici pate od teških povreda KM (učestalost novih povreda je u USA oko 5 na 100 000 stanovnika godišnje, a ukupno ima oko 15—78 bolesnika sa povredom KM na 100 000 stanovnika) (14);

2) povrede KM često uzrokuju smrt ili visoki stupanj invalidnosti (14);

3) ne postoji djeltovorna medikamentozna terapija takvih bolesnika (13);

4) medicinska skrb (često je doživotna) bolesnika koji preživi akutnu povredu traži ogromna sredstva (131 000—181 000 $ USA po bolesniku) (13, 14).

Od velikog je značaja iznenadna i gruba trauma KM kod koje ne postoji prekid (transekcija) živčanih vlakana. Radi se o kontuziji KM koja je praćena izraženim motoričkim deficitom i gubitkom senzibiliteta.

Patofiziološka pozadina zbivanja koja nastaju kontuzijom KM je uglavnom nepoznata (18, 20, 22). Postoje dileme da li je pri tome bitna nervna disfunkcija koja bi bila direktno uzrokovana mehaničkom traumom ili se radi o autodestruktivnom procesu u KM koji uključuje lokalno nakupljanje ili manjak neurotransmiterskih tvari (18, 19, 20). Naime, i nakon vrlo grubih kontuzija KM, neurološki deficit ne nastaje uvijek trenutačno, već može nastati tek nekoliko sati kasnije (21, 22). Budući da su brojna istraživanja nesumnjivo dokazala prisutnost i neurotransmitersku ulogu noradrenalina, dopamina, seratonina i acetilkolina, te postojanje presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u KM (4, 19, 20, 21, 23), očito je da će promjene u aktivnosti nekog od spomenutih sustava značajno utjecati i na nervnu aktivnost KM.

Cilj ovog rada je bio da se ispita:

a) značaj aktivnosti različitih neurotransmiterskih sustava u KM za nastanak neurološkog deficita koji nastaje nakon kontuzije KM, te

b) djelovanje različitih supstancija koje mijenjaju aktivnost živčanih stanica kod spomenutog stanja.

Materijal i metode

Eksperiment je učinjen na kunićima obaju spolova, tjelesne težine 2,5—3,5 kg. Životinje su uspavane pentobarbitonom (30 mg. kg^{-1} i. v.). Zatim im je učinjena stražnja, medijalna laminektomija u torakolumbalnom dijelu kičmenog stupa. Kontuzija ogoljele KM je izvršena uz pomoć utega; udarcem od 27 p. cm (energija od $2{,}68.10^{-3}$ Joula), ili udarcem od 71 p. cm (energija od $7{,}01.10^{-3}$ Joula) po modificiranoj metodi Albina i sur. (1,23). Sljedećih 9 dana su životinje jednom dnevno dobivale ispitivane supstancije i. v. Sve doze korištenih supstancija su računate kao slobodne baze. Kontrolne grupe životinja su dobivale 10 ml. kg^{-1} 5% otopine glukoze i. v. Tijekom spomenutog perioda pratili smo pokretljivost stražnjih nogu, uz pomoć modificirane metode Tarlova i sur. (23, 24). Rezultati su prikazani u Tarlov-jedinicama (TJ): 1 = kompletna paraplegija; 2 = minimalne voljne kretnje; 3 = životinja stoji, ali ne trči; 4 = životinja trči, ali uz minimalni spasticitet, i 5 = normalni nalaz. Koristili smo i međuocjene: »+« prikazuje povećanje za 0,3 TJ, dok »—« prikazuje smanjenje za 0,2 TJ.

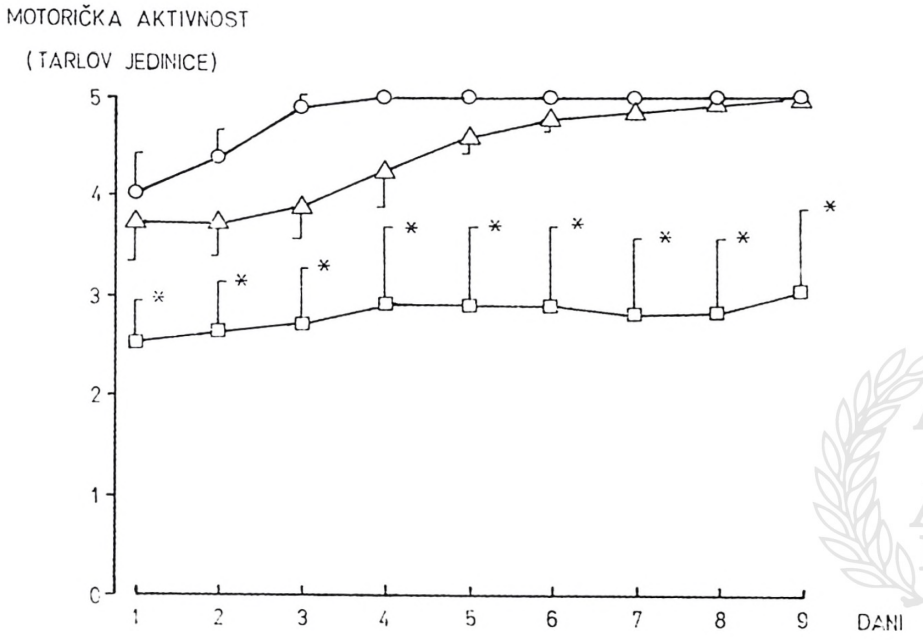
Motoričku su aktivnost pratila dvojica potpuno neovisnih ispitivača, po principima slijepe probe.

Pratili smo, također, histološke promjene u tkivu KM izazvane kontuzijom. Učinjeni su serijski rezovi koje smo obojali hemalauneozinom metodama: Bielschowski (impregnacija), Azan, Shora i Luxol fast blue (5). Osim toga, u tkivu KM praćena je aktivnost kreatin kinaze, brain-brain izoencima (CK_{BB}), po modificiranoj metodi Caoa i sur. (7, 9).

Statistička analiza rezultata je učinjena uz pomoć Studentova T-testa za maleni broj nezavisnih uzoraka, uz statističku nepouzdanost od $P \leq 0{,}5$.

Rezultati

Kod životinja iz apsolutne kontrole (samo su laminektomirane) te kod kunića kojima je KM udarena udarcem od 27 p. cm nastaju vrlo blage i prolazne smetnje u pokretanju stražnjih ekstremiteta. Kontuzija KM učinjena udarcem od 71 p. cm. uzrokuje izražene i tokom cijelog eksperimenta prisutne smetnje pokretanja stražnjih nogu (sl. 1).

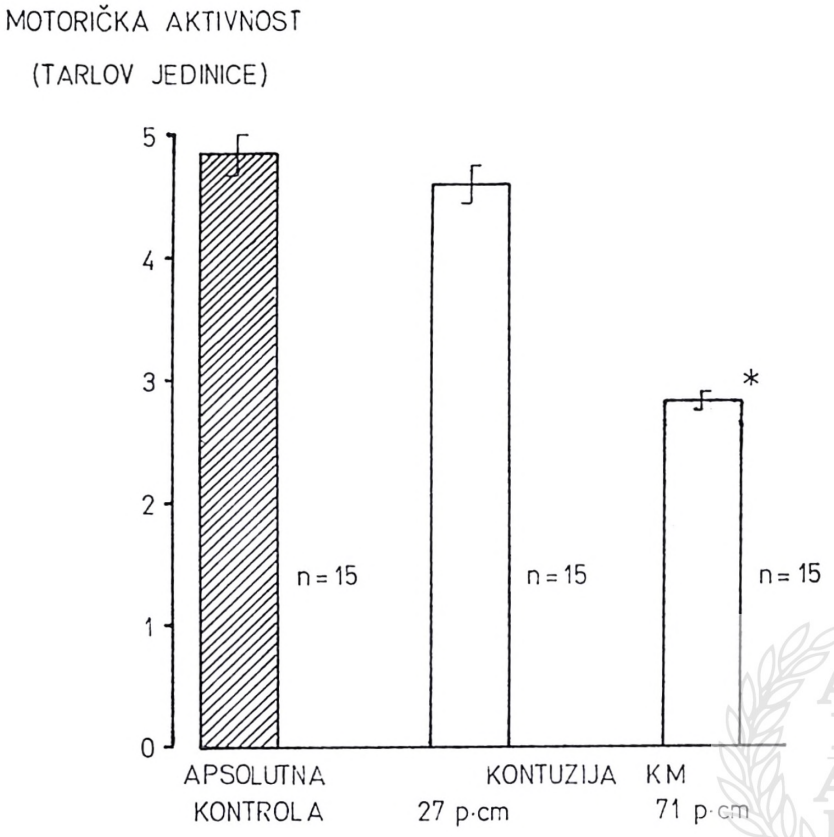


Sl. 1. — Motorička aktivnost (Tarlov-jedinice) tijekom 9 postoperativnih dana. Životinje iz apsolutne kontrole su samo laminektomirane (0), ostalima je KM traumatizirana udarcem od 27 p. cm (△) ili 75 p. cm (□). * prikazuje statistički značajnu razliku prema ostalim skupinama životinja

Objedinjujući cjelokupnu motoričku aktivnost (iskazanu tokom 9 eksperimentalnih dana) vidi se da je kod kunića iz apsolutne kontrole mogućnost aktivnog pokretanja najviše očuvana i iznosila je 4,8 ± 0,2 TJ (sl. 2). Neznačajno slabije je bilo pokretanje životinja koje su traumatizirane udarcem od 27 p. cm (4,6 ± 0,2 TJ), dok je kontuzija KM udarcem od 71 p. cm uzrokovala statistički značajnu paraplegiju. Naime, motorička im je aktivnost iznosila 2,8 ± 0,1 TJ.

Kontuzija KM udarcem od 71 p. cm uzrokuje značajne promjene u građi KM. Neposredno nakon kontuzije nastaje krvarenje ispod moždanih ovojnica, a može se naći i manji broj eritrocita u središnjem kanalu. Nastaje ekstravazacija eritrocita u bijeloj i sivoj tvari, ali su ganglijske stanice normalnog oblika i sa očuvanim tigroidom. Glia-stanice su prisutne u uobičajenom broju.

ANU BiH АНУ БиХ

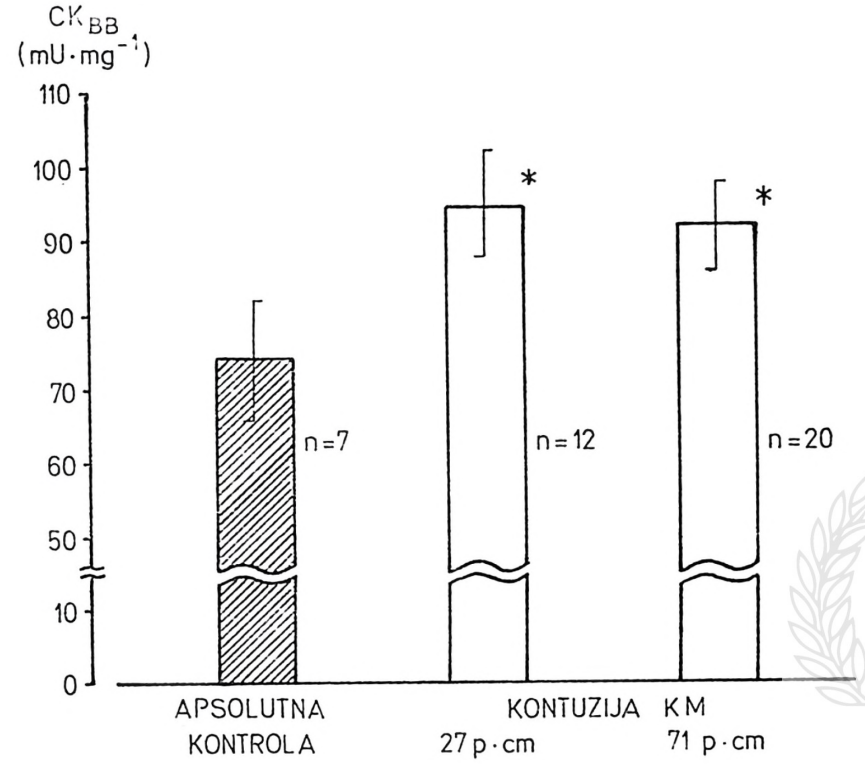


Sl. 2. — Ukupna 9-to dnevna motorička aktivnost životinja iz apsolutne kontrole (samo su laminektomirane), te životinja koje su traumatizirane udarcem od 27 p. cm ili 71 p. cm. * prikazuje statistički značajnu razliku prema ostalim skupinama životinja.

Tokom sljedećih 30 minuta nastaje hiperemija i ekstravazacija eritrocita u sivoj i bijeloj tvari. Živčane stanice postaju skvrčene, a tigroid je očuvan. Mjestimice se gubi struktura sive tvari i nastaje vakuolizacija u međustaničnom prostoru. Glia-stanice su prisutne u normalnom broju.

Kod životinja sa gotovo cjelokupnom paraplegijom (motorika je bila 1,0—1,5 TJ) dvanaest dana nakon kontuzije vide se brojne krvne stanice u središnjem kanalu i izraženo je propadanje sive i bijele tvari, uz proliferaciju glia stanica. U bijeloj supstanciji nastaje razmicanje tkiva i nastaje vakuolizacija. U sivoj tvari se također vidi razmicanje tkiva, potpuno odsustvo ganglijskih stanica i umnožavanje glia-stanica. Evidentne su i upalne promjene karakterizirane pojavom perivaskularnih staničnih infiltrata, u kojima dominiraju limfociti.

Dvanaest dana nakon kontuzije KM, kod životinja koje su mogle sjediti te se i, eventualno, slabo pokretati (motorika 3,5 TJ), histološkim se pregledom isječaka KM vidi samo umjerena proliferacija glia-stanica. Ostali histološki nalaz je uredan.



Sl. 3. — Aktivnost kreatin kinaze u tkivu KM. * označava statistički značajnu razliku prema apsolutnoj kontroli.

Aktivnost CK_{BB} u tkivu KM netraumatiziranih životinja (apsolutna kontrola) bila je 74 ± 9 mU. mg^{-1} (sl. 3). Neposredno nakon kontuzije aktivnost statistički značajno raste. Ne postoji značajna razlika u aktivnosti CK_{BB} između skupina kojima je trauma izvršena udarcem od 27 p. cm ili 71 p. cm. U obadva slučaja je aktivnost CK_{BB} bila oko 95 mU. mg^{-1}.

Mijenjajući aktivnost adrenergijske, dopaminergijske, serotoninske i kolinergijske neurotransmisije, te presinaptičke i postsinaptičke inhibicije korištenjem brojnih supstancija, ustanovili smo da se ne može značajno popraviti motorički deficit kunića sa kontuzijom KM (tablica).

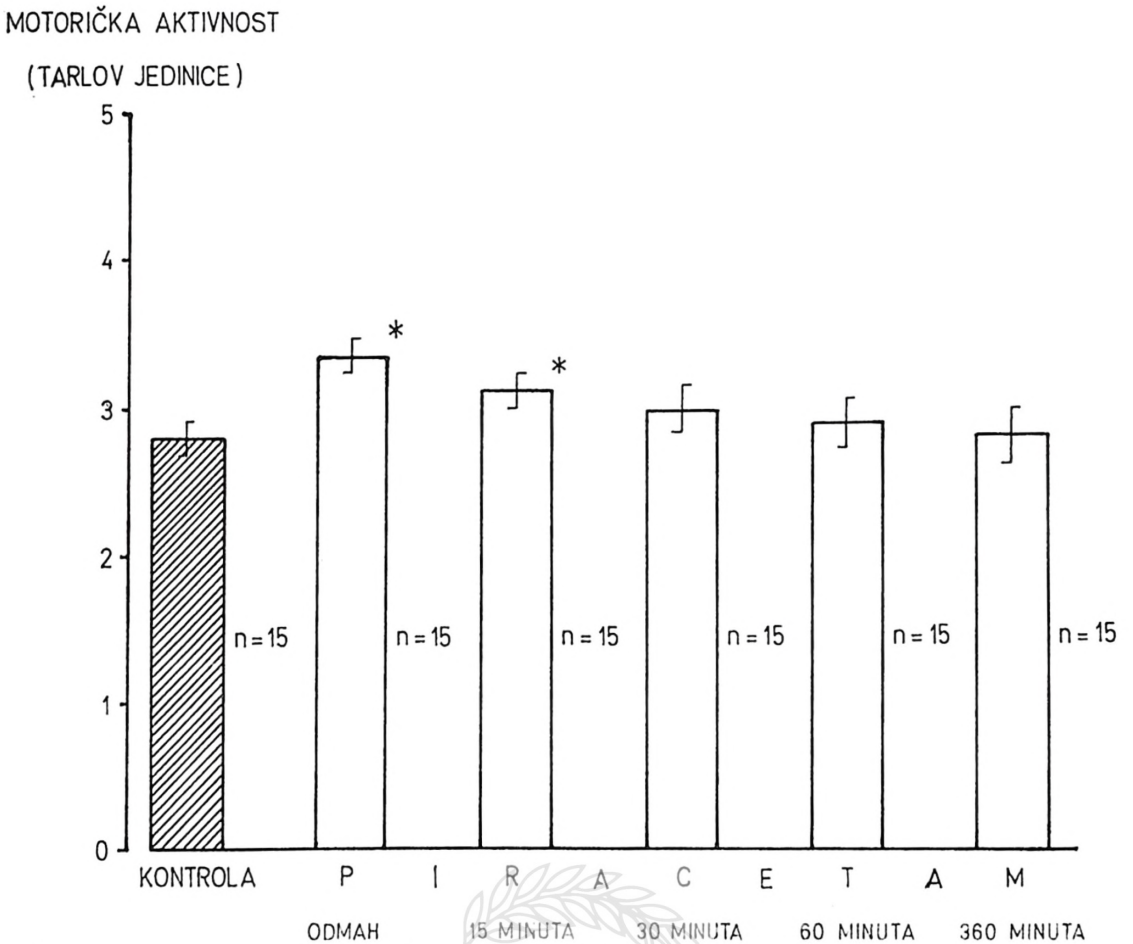
TABELA

Utjecaj različitih supstancija na motoričku aktivnost kunića kojima je KM traumatizirana udarcem od 71 p. cm. * označava statistički značajno popravljanje motoričkih aktivnosti u odnosu na kontrolu. a) rezerpin je davan jednom dnevno tokom 3 dana koja su prethodila kontuziji KM

Supstancija	Doza (mg. kg^{-1})	Motorička aktivnost (T. J. ± S. G.)	Broj životinja
Kontrola (5% otopina glukoze)	10 ml. kg^{-1}	2,8±0,1	20
Fentolamin	3,0	2,8±0,13	13
Dihidroergotoksin (DHE)	0,1	3,3±0,09*	15
Dibenzilin	2,0	2,7±0,07	15
Rezerpin a)	0,5	1,4±0,06	10
Levo Dopa	50,0	1,7±0,06	10
Metil Dopa	20,0	2,2±0,09	11
Propranolol	5,0	2,4±0,06	10
Haloperidol	2,0	2,1±0,1	12
Apomorfin	3,0	1,9±0,1	10
Bromokriptin	3,0	2,9±0,2	10
Dietilamid Lizergijske Kiseline (LSD)	0,14	1,8±0,1	10
5 Hidroksitriptofan	50,0	1,6±0,1	10
Atropin	1,0	3,0±0,08	10
Neostigmin	0,1	2,4±0,12	10
Pikrotoksin	0,5	2,6±0,16	10
Gama Aminomaslačna Kiselina (GAMK)	1500,0	2,1±0,15	10
Strihnin	0,05	2,2±0,1	10
Kofein	10,0	2,1±0,08	13
Piracetam	2000,0	3,3±0,1*	15

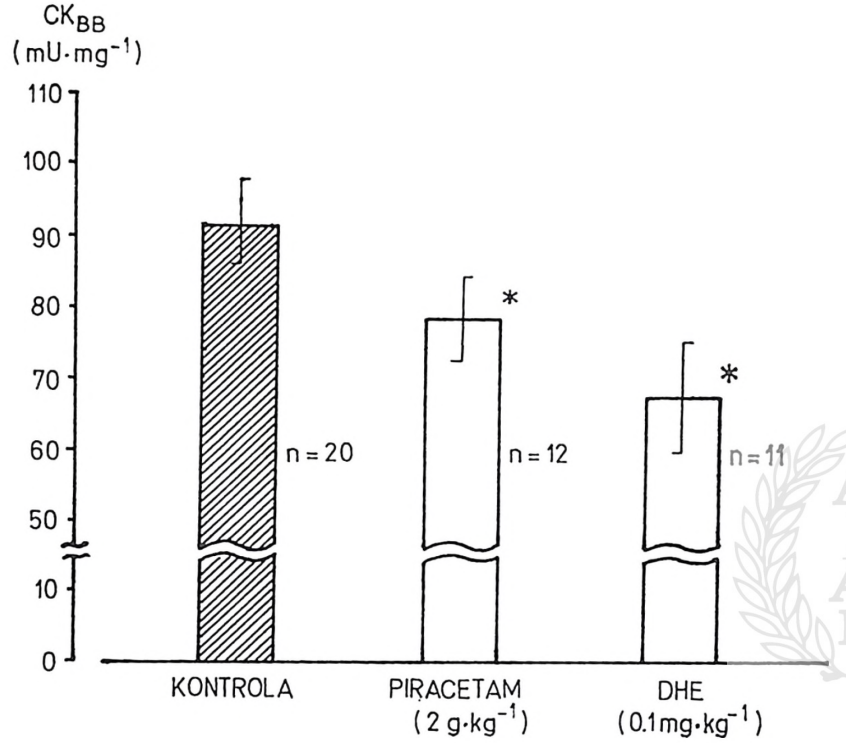
Naime, u prisutnosti ispitivanih tvari motorička aktivnost traumatiziranih životinja ili nije značajno promijenjena ili je čak bila smanjena. Samo su DHE i piracetam statistički značajno popravili motorički deficit uzrokovan traumom KM. Prosječna 9-todnevna motorička aktivnost životinja, koje su dobivale jednom dnevno 0,1 mg. kg^{-1} DHE-a ili 2,0 g. kg^{-1} piracetama i. v., bila je 3,3 ± 0,1 TJ.

Spomenuto djelovanje piracetama je bilo utoliko jače izraženo što je taj nootropik bio dat brže nakon traume. Ako se da 6 sati nakon kontuzije KM, djelovanje mu je beznačajno (Sl. 4).



Sl. 4. — Utjecaj piracetama na motoričku aktivnost kunića čija je KM traumatizirana udarcem od 71 p. cm. Piracetam je dat neposredno nakon kontuzije ili 15 minuta, 30 minuta- 60 minuta, odnosno 360 minuta nakon kontuzije. * označava statistički značajnu razliku prema kontroli

Piracetam i DHE statistički značajno smanjuju aktivnost CK_{BB} u tkivu KM traumatizirane udarcem od 71 p. cm. Naime, aktivnost CK_{BB} kontuzioniranih životinja koje su dobile samo 5-postotnu otopinu glukoze je bila 92 ± 8 mU. mg^{-1}, a kod životinja koje su dobile piracetam 78 ± 6 mU. ml^{-1}, odnosno DHE 68 ± 8 mU. mg^{-1}. Ne postoji statistički značajna razlika u aktivnosti CK_{BB} između životinja koje su dobile piracetam ili DHE (Sl. 5).



Sl. 5. — Aktivnost CK_{BB} u tkivu KM koja je prethodno bila traumatizirana udarcem od 71 p. cm. Kontrolne životinje su dobile 5-postotnu otopinu glukoze, a ostale piracetam ili DHE. * označava statistički značajnu razliku prema kontroli

U toku cijelog eksperimenta niti kod jedne životinje nismo primijetili bilo kakvo nepoželjno djelovanje piracetama ili DHE.

Diskusija i zaključci

Iz naših je rezultata vidljivo da se korištenom metodom može uzrokovati dozirano oštećenje KM, što je u suglasnosti sa rezultatima brojnih istraživanja (2, 3, 5, 7, 8, 10, 19 i 24). Udarac od 27 p. cm uzrokuje prolazne motoričke smetnje, a udarac od 71 p. cm trajnu paraplegiju.

Histološki nalaz ukazuje da su smetnje u motorici uzrokovane propadanjem i sive i bijele tvari KM. To u izvjesnom smislu objedinjuje nalaze Angeloa (2), te Angeloa i sur. (3), koji kazuju da je

propadanje sive supstancije od presudnog značaja, te Hedemana i sur. (13) i Sentera i sur. (22), koji smatraju da je oštećenje bijele tvari kod kontuzije KM od najveće važnosti za nastajanje neurološkog deficita. Naši rezultati također ukazuju da kontuzija KM značajno povećava aktivnost CK_{BB} u tkivu moždine. Zato smatramo da nam aktivnost spomenutog encima može poslužiti kao dobar pokazatelj oštećenja ne samo mozga (7, 9) već i tkiva KM.

Naši rezultati ukazuju da se povećavanjem ili smanjivanjem aktivnosti adrenergijskog, dopaminskog, serotoninskog, kolinergijskog neurotransmiterskog sustava, te mijenjanjem tonusa presinaptičke i postsinaptičke inhibicije pomoću tvari koje značajno utječu na aktivnost spomenutih sustava (4, 18, 19, 20, 21, 24), ne može značajno utjecati na motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM. S obzirom na izrazito neujednačene, te vrlo često i potpuno suprotne rezultate sličnih eksperimenata, naši su nalazi potvrdili mišljenje jedne skupine istraživača, a u suprotnosti su sa rezultatima drugih. Naime, prezentirani nalazi su u suglasnosti sa rezultatima da se kontuzijom ne mijenja značajno koncentracija noradrenalina (8) i serotonina u KM (8, 17), ali nismo potvrdili nalaze Osterholma i sur. (19, 20) te Hedemana i sur. (13) da se smanjivanjem aktivnosti adrenergijskog i dopaminskog sustava smanjuje motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM.

Za razliku od svih ostalih ispitivanih supstancija, piracetam i DHE značajno smanjuju motorički deficit. Njihovo djelovanje je potvrđeno i značajnim smanjivanjem aktivnosti CK_{BB} u traumatiziranom tkivu. Mehanizam kojim piracetam i DHE smanjuju motoričke smetnje uzrokovane traumom KM nije poznat, ali očito nije vezan za promjene u aktivnosti spomenutih neurotransmiterskih sustava. To se slaže i sa postojećim znanjima o piracetamu, koja kazuju da on nema značajnog utjecaja na aktivnost ispitivanih neurotransmiterskih sustava (6, 12, 23).

Međutim, to isključuje mogućnost da DHE smanjuje motorički deficit dokazanim utjecajem na aktivnost alfa adrenergijskih, serotoninskih i dopaminskih receptora u CNS-u (15, 16, 23).

Piracetam i DHE imaju snažan anabolički učinak na bioenergetski metabolizam (glukoze, adenozintrifosfata, proteina, ribonukleinske kiseline i lipida) u živčanim stanicama. Oni olakšavaju nakupljanje energetskih rezervi jer stimuliraju prijelaz adenozindifosfata u adenozintrifosfat, povećavaju aktivnost adenilat kinaze, te smanjuju nepoželjno djelovanje hipoksije, starenja i traume na aktivnost živčanih stanica (7, 12, 15, 16, 23).

Piracetam smanjuje motorički deficit kontuzioniranih životinja ako se dade brzo nakon traume. Ako se dade nekoliko sati kasnije, djelovanje mu je beznačajno. Razlog tome je, vjerojatno, nastajanje značajnog energetskog deficita i ireverzibilnih funkcionalnih, a možda i strukturalnih promjena u živčanim stanicama, koje nastaju nakon dugotrajnih metaboličkih promjena uzrokovanih kontuzijom KM. U takvim uvjetima piracetam ne može popraviti aktivnost živčanog tkiva.

SUMMARY

NEW ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF SPINAL CORD CONTUSION

The contusion of toracolumbal segment of spinal cord in rabbits caused by a strike of 27 p. cm caused a spontaneously reversible motor disfunction of hind legs, while provoked by a strike of 71 p. cm caused spontaneously irreversible paraplegy.

The intensity of motor deficit was parallel with the degree of histological changes in gray and white matter of spinal cord. The contusin of the cord caused an increase in CK_{BB} activity in this tissue.

By changing the activity of adrenergic, dopaminergic, serotonergic, cholinergic neurotransmission and presynaptic and postsynaptic inhibition in the spinal cord, we were unable to improve motor activity of traumatised animals.

Piracetam and DHE significantly reduced mentioned disfunctions of hind legs, and significantly diminished the increase in CK_{BB} activity in contusioned cord tissue. Piracetam and DHE caused their effect without influencing the activity of tested neurotransmittory systems.

LITERATURA

(1) Albin M. S., White R. H., Acosta-Rua G. and al. (1968): J. Neurosurg. 29 (113—120).
(2) Angelo D'C. M. (1973): J. Neurosurg. 39 (209—213).
(3) Angelo D'C. M., Van Gilder J. C. and Taub A. (1973): J. Neurosurg. 38 (332—335).
(4) Atanacković D. and Simonić A. (1978): Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta 14/1 (6—8).
(5) Atanacković D., Batistić B. i Simonić A. (1979): Medicina, Rijeka suppl. l. (Acta. Fac. Med. Fluminensis) (5—8).
(6) Atanackov ić D. i Simonić A. (1981): Lij. vjesnik 103 (545—549).
(7) Atanacković D., Simonić A. and Jamnicky B. (1980): Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 250 (266—272).
(8) Bingham W., Goldman H., Friedman S. J. and al. (1975): J. Neurosurg. 43 (162—178).
(9) Cao A., De Virgilis S., Lippi C. and Trabalza N. (1969): Clin. Chim. Acta 23 (475—478).
(10) Croft T. J., Brodkey J. S. and Nulsen F. E. (1972): J. Neurosurg. 36 (402—406).
(11) Gelfan S. and Tarlov I. M. (1956): Am. J. Physiol. 185 (217—229).
(12) Giurgea C. (1976): Current Developments in Psychopharmacol. 3 (223—273). Spectrum Publications, Inc.
(13) Hedeman L. S., Shellenberger M. K. and Gordon J. H. (1974): J. Neurosurg. 40 (44—51).
(14) Kraus J. F. (1980): J. Neurosurg. 53 Suppl. (S 3-S 10).
(15) Loew D. M., Vigouert J. M. and Jaton A. L. (1976): Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 1 (40—46).
(16) Meier-Ruge W. and Iwangoff P. (1976): Postgrad. Med. J, 52 Suppl. 1 (45—47).
(17) Naftchi N. E., Demeny M., De Crescito V. and al. (1974): J. Neurosurg. 40 (52—57).
(18) Nemeček S., Šuba P. and Cerman J. (1977): Acta Neurochir. 39 (53—58).
(19) Osterholm J. L. and Mathews G. (1972): J. Neurosurg. 36 (386—394).
(20) Osterholm J. L. and Mathews G. (1972): J. Neurosurg. 36 (395—402).
(21) Osterholm J. L. (1974): J. Neurosurg. 40 (5—33).
(22) Senter H. J., Venes J. L. and Kauer J. S. (1979): J. Neurosurg. 50 (207—216).
(23) Simonić A. (1980): Ph. D. Thesis, Rijeka.
(24) Tarlov J. M,. Gelfan S. and Jensen A. V. (1955): J. Neuropathol. Exp. Neurol. 14 (108—109).
(25) Wurtman R. J. and Zervas N. T. (1974): J. Neurosurg. 40 (34—36).