

FARMAKOLOGIA
AMIN KATECHOLOWYCH
ORAZ
LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH
NA UKŁAD NERWOWY

Referaty z I Zjazdu
Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego
pod redakcją
dra habil. MARIANA ECKSTEINA



PANSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

WPLYW LSD I POCHODNYCH KARBOLINOWYCH NA ZJAWISKA BIOELEKTRYCZNE ANALIZATORA SŁUCHOWEGO

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

Klinika Laryngologiczna AM w Krakowie
Kierownik: doc. dr J. Sekuła

LSD i pochodne karbolinowe, wykazujące obwodowe i centralne działanie antyserotoninowe, wpływają na dośrodkową, odbiorczą część analizatorów mózgowych [6]. Ponadto istnieje przypuszczenie, że LSD działa na dwie składowe drogi słuchowej: na obwodową (receptor) oraz na korową (analizator słuchowy). Wyniki doświadczeń ostrzych z pniem mózgowym przecinanym na różnych poziomach przemawiają bardziej za ośrodkowym niż obwodowym miejscem działania LSD [5]. Elkes i współpracownicy [2] podsumowując badanie nad wpływem LSD na procesy warunkowania, dochodzą do wniosku, że LSD działa na subtelne mechanizmy integracyjne; na tzw. „timing-sense”. Zaburzenia poczucia czasu powstają w wyniku zniekształceń czasowo-przestrzennego układu pobudzeń i hamowań, co znajduje wyraz m. in. w ciągłym wahaniu amplitudy załamków dodatnich i ujemnych odpowiedzi wywołanych, spostrzeganym po podaniu LSD. Według Purpury [8] i Evarsta [3] działanie LSD wiąże się raczej z upośledzeniem procesu hamowania.

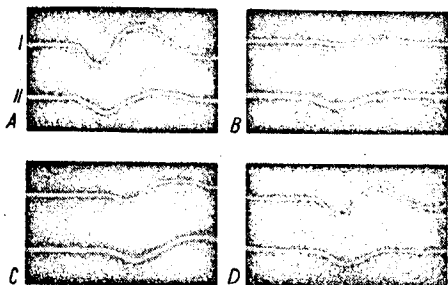
W pracy niniejszej przeprowadzono badanie wpływu LSD i pochodnych karbolinowych na zjawiska bioelektryczne powstające w części odbiorczej analizatora słuchowego, czyli na potencjały mikrofoniczne i potencjały czynnościowy nerwu słuchowego oraz na zjawiska zachodzące na najwyższym piętrze analizatora słuchowego, czyli na odpowiedzi wywołane, powstające w pierwotnej reprezentacji kory słuchowej.

METODA

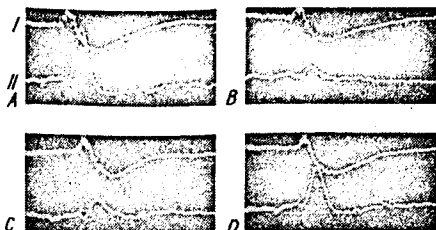
Doświadczenia ostre przeprowadzono na 26 kotach obojga płci, o ciężarze 2,5—3,0 kg. Stosowano narkozę amytalową i chloralozową. Większość szczegółów metodycznych wraz z opisem aparatury znajduje się w pracy poprzedniej [10]. Związki chemiczne podawano bezpośrednio — nakorowo oraz doukładowo. Poprzez żyłę udową wprowadzano LSD w dawkach 2,0—30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oraz pochodne 6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliny: metylową (C_1), 2-pirydyłową (C_2) i 4-pirydyłową (C_4) w dawce 0,1—1,0 mg/kg . Nakorowo nakładano przymoczki z roztworem LSD 10^{-4} g/ml oraz z roztworami C_1 , C_2 , i C_4 w stężeniu 10^{-5} — 10^{-3} g/ml . Bodźcem akustycznym był trzask wytwarzany w mikrofonie kryształowym, sterowanym przez stymulator Grassa (S4G). Źródłem tonów czystych był audiometr (Elmsford model B).

W interpretacji wyników zwracano uwagę na korowe umiejscowienie (zakręty łukowate) elektrody odbierającej słuchowe pierwotne odpowiedzi wywołane.

LSD i pochodne karbolinowe podawane nakorowo i dożylnie. W zależności od stężenia wywierały one różny wpływ na korowe odpowiedzi wywołane w pierwotnym projekcyjnym polu słuchowym. Rycina 1 przedstawia całkowitą depresję wszystkich części składowych odpowiedzi słuchowej po dożylnym podaniu 1 mg/kg C_1 .



Ryc. 1. Wpływ dożylnego podania 1 mg/kg THK na korowe słuchowe odpowiedzi wywołane. A — wyjściowy, B—5, C—15, D—30 min. po podaniu związku. I i II odprowadzenie z pierwotnego pola kory słuchowej. Kreska pozioma oznacza 20 msek., — pionowa — 300 μ V. (na rycinach następnych używano podobnych oznaczeń) (kot nr 25).



Ryc. 2. Wpływ nakorowego podania THK w stężeniu 10^{-4} g/ml na korowe słuchowe odpowiedzi wywołane. A — wyjściowy, B—2, C—10, D—15 min. po podaniu I — odpr. z ciała kolankowatego przyśrodkowego, II — pole pierwotne kory słuchowej (kot nr 7)

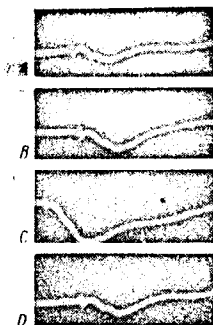
Bardziej swoisty typ oddziaływania omawianych związków przejawiał się w wybiórczym działaniu na poszczególne składniki odpowiedzi słuchowej. Pierwsza odmiana swoistego wpływu polegała na obniżeniu amplitudy lub zaniku pierwotnego ujemnego załamka odpowiedzi wywołanej. Przykład tego typu działania podano na ryc. 2, na której obserwuje się depresję załamka ujemnego o okresie utajenia 9 — 12 msek po nakorowym podaniu C_1 .

Druga odmiana swoistego działania — jak widać na ryc. 3 — wyrażała się w pogłębieniu dodatniej komponenty odpowiedzi wywołanej.

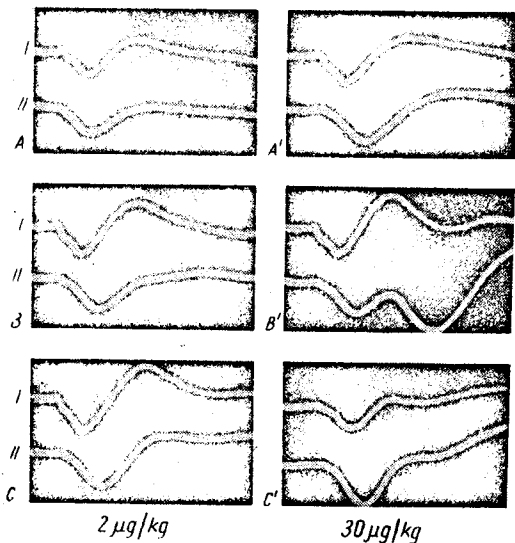
Wzrostowi amplitudy składnika dodatniego towarzyszył z reguły zanik lub tylko częściowa redukcja „ujemności pierwotnej”.

Pod wpływem obydwu związków — niezależnie od sposobu ich podawania — spostrzegano nie opisywane dotychczas późne następstwa zamykające się w przedziale czasowym 15 — 50 msek od chwili zastosowania bodźca słuchowego. Późne następstwa występowały w postaci „ujemności późnej”, lub — w wypadku istnienia ujemnego załamka pierwotnego — w postaci „ujemności wtórnej”, przez co krzywa nabierała wyglądu dwuwierzchołkowego. Wpływ dożylnego podania LSD w dawce 2 μ g/kg (ryc. 4 ABC) wiązał się z nieznacznym wzrostem ujemnego załamka późnego po 15 min. od wstrzyknięcia.

Wprowadzenie w identycznych warunkach doświadczalnych LSD w ilości 30 μ g/kg (ryc. 4 A'B'C') powodowało powstanie po 10 min. fali ujemnej o latencji 15 msek i amplitudzie 200 μ V na krzywej górnej. Wystąpieniu wyraźnej „ujemności późnej” towarzyszyło zwiększenie elektrogenyzy dodatniej na krzywej dolnej, czyli wzrost amplitudy do 300 μ V



Ryc. 3. Wpływ nakorowego podania LSD na korowe słuchowe odpowiedzi wywołane. A — wyjściowe, B—2, C—10, D—15 min. po podaniu. (kreska pozioma oznacza 10 msek., pionowa — 300 μ v) (kot nr 23).



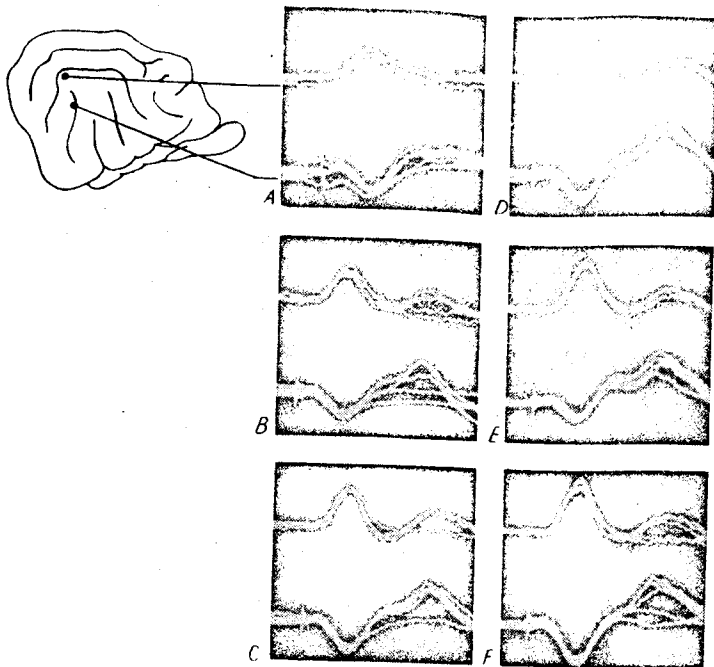
Ryc. 4. Wpływ dożylnych podań LSD na korowe słuchowe odpowiedzi wywołane — A, B, C — po 2 μ g/kg — A' B' C' — po 30 μ g/kg. A A' — wyjściowe, B B' — 5 min., C C' — 15 min. po podaniu związku. I i II odpr. z pierwotnego pola kory słuchowej (kot nr 24)

i czasu trwania załamka dodatniego do 50 msek. Ponadto na dodatniej komponentie pojawiła się dwufazowość wskazująca na złożony charakter tego załamka. Na ryc. 5 spostrzega się stopniowe narastanie ujemności wtórnej po nakorowym zastosowaniu C_{11} , przez co górna krzywa staje się dwuwierzchołkowa.

Ponadto zarówno w okresie narastania, jak i zaniku późnych następstw, ujawniają się znaczne wahania amplitudy załamków. Następstwa późne w postaci ujemności późnej lub wtórnej nie zawsze pociągały za sobą zmiany w wyglądzie załamków poprzedzających. Na obydwu krzywych, niezależnie od ich pochodzenia (zakrętowego czy bruzdowego) zauważono równoczesny rozwój późnej fali ujemnej. Późna komponenta ujemna odpowiedzi słuchowej w odróżnieniu od załamków wcześniejszych (ujemnego i dodatniego) utrzymywała się znacznie dłużej. Zanikanie ujemnego odkształcenia późnego obserwowano przeciętnie dopiero po upływie 30 min. od usunięcia związku.

Badane związki podawane dożylnie, poza jednym przypadkiem, w którym wystąpiło działanie depresyjne, nie wywoływały żadnych zmian w potencjałach mikrofonicznych ani w potencjale czynnościowym nerwu słuchowego.

Wszystkie pochodne karbolinowe pod względem jakościowym wykazywały jednakowe działanie. Istniały natomiast nieznaczne różnice ilościowe — najaktywniejsza okazała się bowiem C_2 , a najłagodniejszy wpływ depresyjny spostrzegano po zastosowaniu C_1 .



Ryc. 5. Wpływ nakorowego podania THK w stężeniu 10^{-3} g/ml na korowe słuchowe odpowiedzi wywołane. A — wyjściowe, B—2, C—5, D—15, E—20, F—30 min. po podaniu związku (kot nr 19)

OMÓWIENIE

Według opinii Elkesa i współprac. [2] „bodźce słuchowe po podaniu LSD stają się bardziej efektywne”, z czym ma się właśnie wiązać wzrost wrażliwości na otoczenie. Innymi objawami intoksykacji LSD są: zniesienie zachowania adaptacyjnego, masywna izolacja czuciowa oraz powstawanie typu wyobraźni hipnagogicznej [4]. Pomimo tak znacznych zmian w zachowaniu, do chwili obecnej nie ustalono ani punktu zaczepienia ani mechanizmu działania LSD.

Z przedstawionych badań wynika, że zarówno LSD, jak i pochodne karbolinowe wywierają złożony wpływ na elektrogenzę korową, powodując tłumienie załamek ujemnych oraz wzrost amplitudy i czasu trwania składników dodatnich. Na zróżnicowany charakter działania LSD zwraca uwagę Purpura [8] przeprowadzając analizę procesu hamowania korowego. Według Purpury LSD działa blokująco na styki aksodendryczne, a ułatwiająco na styki aksosomatyczne. Wyrazem czynności synaps aksodendrycznych są załamki ujemne odpowiedzi wywołanych, ulegające depresji pod wpływem LSD lub pochodnych karbolinowych, natomiast działanie styków aksosomatycznych przejawia się m. in. w korowej elektrogenzie dodatniej, która ulega wzmoczeniu po podaniu obydwu związków. Znacznie trudniej podać interpretację uzyskanych wyników, które dotyczą nie opisywanych dotychczas późnych następstw w postaci tzw. ujemności późnej lub wtórnej. Zgodnie z poglądem Ecclesa [1] i O'Learyego [7] ujemność późna lub wtórna bezpośrednich odpowiedzi korowych

stanowi objaw hamowania przedstykowego, powstającego na hamulcowych stykach akso-aksonalnych.

Przeniesienie tego poglądu na grunt słuchowych odpowiedzi wywołanych umożliwia do pewnego stopnia tłumaczenie przedstawionych tu wyników. Mianowicie, pojawienie się lub wzrost załamka ujemnego późnego lub wtórnego po zastosowaniu LSD i pochodnych karbolinowych przemawiałyby za ich udziałem w wytwarzaniu jeszcze jednej odmiany złożonego procesu hamowania ośrodkowego. Bliższe określenie rodzaju działania (blokującego czy ułatwiającego) wyżej wymienionych związków na styki akso-aksonalne wymaga dalszych badań.

Ponadto niniejsze badania świadczą o wyłącznym ośrodkowym charakterze działania LSD i pochodnych β -karbolinowych.

Wyjątkowo spostrzegana depresja potencjałów mikrofonicznych i potencjału czynnościowego nerwu słuchowego wydaje się stanowić zaburzenia nieswoiste, rozwijające się wtórnie pod wpływem zmian krążeniowych.

Summary

J. Trąbka, J. Sekuła

THE INFLUENCE OF LSD AND PYRIDOINDOLE DERIVATIVES ON BIOELECTRIC PHENOMENA IN THE ACOUSTIC ANALYSOR

It has been suggested that LSD acts on the most peripheric receptor part of the acoustic analyser and on the most central mechanisms of the acoustic cortex. The investigations on the influence of this drug on the cochlear microphonic potentials, on the acoustic nerve action potentials, and on the primary evoked responses in the acoustic area of the cortex in cats were thus undertaken.

The effects of pyridoindole derivatives on the above listed bioelectric phenomena in the acoustic analyser were also investigated, as the studied previously by one of us (J. T.) methyl (C_1), 2-pyridyl (C_2), and 4-pyridyl (C_3) pyridoindole derivatives have shown the similar to LSD central affects in behavioral and EEG tests.

The acute experiments were carried out on 24 cats anesthetized with barbiturates or chloralose. Drugs were administered intravenously or — in the experiments in which acoustic primary evoked responses were recorded — locally in supracortical tampons.

LSD and the investigated pyridoindoles slightly depressed the cochlear microphonic potentials, and exerted no effect on the action potentials in the acoustic nerve. The compounds markedly depressed the acoustic evoked responses.

After the systemic (intravenous) administration their effect was differentiated — the amplitude of negative deflections of the cortical responses was lowered, when the surface-positive deflexions were deepened. After the local, supracortical application the reaction was less specific, as the drugs caused reduction of the amplitude of all the deflexions of the evoked response.

Piśmiennictwo

1. Eccles J. C.: Brain Mechanisms, ed. G. Moruzzi, A. Fessard, H. H. Jasper, Elsevier — N. Y. 1963, 263. — 2. Elkes J., Elkes C., Bradley P. B.: J. Ment. Sci., 1954, 100, 125. — 3. Evarts E. V.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956/57, 66, 479. — 4. Hebb D. C.: The Organization of Behavior — a neuropsychological theory. J. Wiley and Sons Inc., New York 1949. — 5. Killam K. F., Killam E. K.: J. Pharmacol., 1956, 166, 35. — 6. King E., Naquet R., Maguon H. W.: J. Pharmacol., 1957, 119, 48. — 7. O'Leary J. L.: — Brain Mechanisms, ed. G. Moruzzi, A. Fessard, H. H. Jasper, Elsevier — N. Y. 1963, 258—261. — 8. Purpura D. P.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956/57, 66, 515. — 9. Purpura D. P.: Arch. Neurol. Psych., 1956, 75, 122, 132, 143. — 10. Sekuła J., Trąbka J.: Acta Physiol. Polon., 1966.