

NAUČNO DRUŠTVO SR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 10.

Urednik
NEDO ZEC,
redovni član Naučnog društva SR BiH



SARAJEVO
1964

MILA BEVANDIĆ i PAVEL ŠTERN

PRIOLOG PATOFIZIOLOGIJI STATIČKOG TREMORA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 19. V 1964. g.)

Nas već dulje vremena interesira patofiziologija statičkog tremora (ST), specijalno u odnosu na tremorin^{1,2} (T). Iako je Parkinsonova bolest već dugo u centru pažnje neurologa, ne možemo reći da je mehanizam tremora rastumačen, premda je baš u zadnje vrijeme mnogo izvanredno važnih eksperimentalnih doprinosa dano na tom sektoru.³ Profinjene metode stereotaktičkih operacija na ljudima i eksperimentalnim životinjama pokazale su da je za mehanizam tremora neophodan nukleus niger i globus palidus jer njihovo uništenje sigurno vodi nestanku ST.⁴ S druge strane, uništenje pojedinih dijelova formacio retikularisa kod eksperimentalnih životinja vodi postanku ST. Međutim, osim eksperimentalnih zahvata u CNS, tremor se može izazvati i farmakološkim metodama. Tako je poznato da ST izaziva, primjerice, harmin, neki aminoalkoholi i LSD.⁵ Međutim, najbolje farmakološko sredstvo za izazivanje tremora predstavlja T, koji oponaša sve simptome parkinsonizma: tremor, rigiditet i akineziju.⁶ Isto tako pod utjecajem T nastupaju i periferni simptomi parkinsonizma, npr. lakrimacija i salivacija.⁷ Osim toga, tremorinski tremor može se ukloniti svim poznatim antiparkinsonskim sredstvima, što isto govori u prilog da on odlično imitira sliku parkinsonizma. Mi smo nedavno mogli pokazati da T aktivira holinacetilazu u CNS-u^{1,8} što nam dozvoljava zaključak da je ta slika koju izaziva T zaista slična slici u humanoj patologiji u slučaju parkinsona. Poznato je da injekcija acetilholina u globus palidus kod čovjeka izaziva rigiditet i tremor.⁹ Mi smo isto tako mogli pokazati da unilateralno uništenje globusa palidusa kod štakora izaziva kontralateralno smanjeni tremorinski tremor.¹⁰

Unatoč ovim jasnim znacima da T djeluje supraspinalno, najvjerojatnije na bazalne ganglije, tačno mjesto djelovanja T, a prema tome i ST, kod eksperimentalnih životinja nije još tačno određeno.

Tako, npr., mi smo pokazali da T djeluje na dekapitiranu životinju.² Chambers i Yim su pokazali da T djeluje i ispod prereza medule spinalis štakora.¹¹ Sve ovo govori i za spinalni mehanizam djelovanja ove supstancije. Vrlo vjerojatno, on djeluje direktno na alfa-stanice prednjeg roga medule spinalis (M) jer što je jače uništena M, to je slabiji tremorinski tremor, i obrnuto. Mi smo uništenje M postigli pomoću p-brom-fenil-acetil-uree.¹² Dalji dokaz da T djeluje na M je i naš eksperiment da male doze nikotina izazivaju kod miša i štakora sa već ispoljenim tremorinskim tremorom intencioni tremor.¹³ Poznato je da nikotin podražuje Renshaw-ćelije,¹⁴ a isto tako je poznato da ove stanice inhibiraju aktivitet M.¹⁵ Mi smo s priličnom sigurnošću mogli isključiti ulogu gama-motornog sistema u postanku ST.¹⁶ Specifični inhibitor gama-motornog sistema, supstancija 28882,¹⁷ nije uklonio tremorinski tremor. Isto tako ne uklanja ga ni prokain, koji također inhibira gama-motorni sistem.¹⁸ Prokain ne uklanja ni kod čovjeka tremor, nego samo rigor.¹⁹

Prema tome imamo razloga da smatramo da se mehanizam ST odigrava na nivou M. Danas se smatra da u slučaju ST. parkinsonskog tipa dolazi do automatizacije motoneurona prednjeg roga medule spinalis uslijed oslobađanja supraspinalnih kontrolnih i inhibitornih mehanizama. Čak ni prerez stražnjih rogova medule spinalis ne ukida parkinsonski tremor.²⁰

Mi smo u ovom radu pokušali pokazati novim eksperimentima da tremorinski tremor stvarno djeluje na nivou M. Pri tome smo se poslužili supstancijama za koje znamo iz literature da djeluju na pojačavanje aktiviteta M. Isto tako smo se poslužili supstancijama koje aktiviraju ili inaktiviraju holinacetilazu, jer smo rekli da T aktivira spomenuti ferment. Nadalje, upotrijebili smo i supstancije koje centralno djeluju na koru mozga u smislu ekscitacije, te one koje utiču na transport holina, i neke biogene amine za koje znamo iz prijašnjih pokusa da utiču na tremorinski tremor.

METODA

U pokusu su bili bijeli miševi oba spola težine oko 20 gr. T* je davan u dozi od 5 miligrama/kg u pokusu u kome smo očekivali potenciranje efekta T. Supstancija je davana 15 minuta prije T. U pokusu u kome smo očekivali oslabljeni efekt davali smo 25 mg/kg. To je doza koja izaziva jaki, izraziti statički tremor i koju mi redovno upotrebljavamo u našim pokusima, dok doza od 5 mg/kg izaziva jedva vidljivi tremor.

* Prof. dr G. Everettu North Chicago, zahvaljujemo na tremorinu.

TABELA
DJELOVANJE SUPSTANCIJA NA TREMOR IZVAN TREMORINOM

	Doza ispitivane supstancije mg/kg	Doza tremorina mg/kg ip	Efekt	Opaska
Dexamethason	5,0	5,0	pojačava	
Amidopyrin	5,0	„	pojačava	
Recofen	0,1 cc na 20 gr miša	„	pojačava	
Strophantin K	1,0	„	bez efekta	
Insulin	0,01 jed. na 20 gr miša	„	bez efekta	Doza koja ne izaziva grčeve; miševi 3h prije toga gladovali
L-dopa	100,0	„	bez efekta	
5-hydroxytryptofan	200,0	„	bez efekta	
Pikrotoxin	2,5	„	bez efekta	Doza koja ne izaziva grčeve
Strichnin	0,03	„	bez efekta	„
Pentazol	20,0	„	bez efekta	„
Morin	50,0	25,0	oslabljen	
Hemicholin	0,025	„	oslabljen	
Betulinnustoxin A	pola od LD ₅₀	„	oslabljen	

REZULTATI

Kako se vidi iz priložene tabele, supstancije kao rekozen koje pojačavaju djelovanje holinacelilaze²¹ pojačavaju i djelovanje sub-djelotvornih doza T. Isto tako djeluju deksametazon²² i amidopirin,²³ koji pojačavaju spinalni refleks. Mi smo isto tako ispitali i strofan-

tin²⁴ i insulin,²⁵ koji isto, prema nalazima literature, aktiviraju holinacetilazu, ali su u našim pokusima ove supstancije bile bez efekta, baš kao i farmaci koji izazivaju konvulzije, kao pikrotoksin, pentazol i strihnin.

Morin, koji inhibira holinacetilazu,²⁶ znatno oslabljuje djelovanje pune doze T. Isto tako djeluju botulinus-toksin, a i hemiholin (AC3).²⁷ To se moglo i teoretski očekivati. Budući da smo mi u jednom prijašnjem radu prije pokazali da dopamin i serotonin pretvaraju tremorinski tremor u infencioni,¹³ bilo je interesantno vidjeti kako će ova dva biogena amina djelovati na subdjelotvornu dozu T. Injekcija L-dope i 5-hidroksitriptofana, koji u organizmu prelaze u odgovarajuće amine, dokazala je da ni dopamin ni serotonin nemaju efekta na subdjelotvorne doze T. Hemiholin i botulinus-toksin, koji sprečavaju transport holina, oslabljuju efekt pune doze T.

DISKUSIJA

Možemo reći da se uglavnom naši eksperimenti poklapaju sa teoretskim očekivanjima. Amidopirin, kako je to pokazala Jurna,²³ povišava prag podražljivosti alfa-motoneurona (u dozi koja je 10 puta manja od doze koja izaziva grčeve). Prije nekoliko godina su Sarvan i Stern²⁸ pokazali da amidopirin kod kunića u hiperpireksiji izaziva mnogo jače konvulzije nego kod kontrola, tj. kod kunića koji nisu u hiperpireksiji. Nikada nismo dobili takve konvulzije sa acidum acetilo-salicilikumom. Iako oba antipiretika djeluju na temperaturu jednako, poznato je da amidopirin i kod ljudi, specijalno djece sa povišenom temperaturom, lako izaziva konvulzije.²⁹ Mislimo da se ovo može lako rastumačiti djelovanjem amidopirina na alfa-motorne ćelije, kako je o tome pisala Jurna. Isti efekt smo dobili i sa deksametazonom, za koji su isto Schulte i ten Bruggencate²² pokazali da aktivira alfa-motornu ćeliju prednjeg roga u meduli spinalis. Ovi nalazi u vezi s tim derivatom kortizona, kako spomenuti autori s pravom naglašuju, imaju veliko značenje u terapiji bolesti CNS-a. Mi smo sami pokazali da rekozen aktivira holinacetilazu,²¹ dakle ferment koji sintetizira acetilholin, a tako isto, prema našim vlastitim eksperimentima, djeluje T,¹⁸ pa vidimo da se ova dva efekta sumiraju. Osim toga, obadviije ove supstancije povišuju holin u CNS-u³⁰ i na taj način još bolje omogućuju sintezu acetilholina. Alfa-motorna ćelija, sigurno, radi pomoću holinergičnog mehanizma; dokaz tome je lučenje AcH na završetcima ovog motoneurona, kao i lučenje AcH na njegovoj kolaterali koja inervira Renshaw-ćeliju.¹⁴ Interesantno je da isculin, koji također pomaže djelovanje holinacetilaze, nije potpomagao djelovanje T. Vjerojatno se to ne odigrava na nivou alfa-M. To isto možemo pretpostaviti i za strofantin, za koji su Švec i Hlavayova²⁴ pokazali da aktivira holinacetilazu u rezovima mozga zamorca. Morin, jedan inhibitor holinacetilaze,²⁶ smanjio je djelovanje tremorina, dok je, npr., mefenezin, koji izaziva relaksaciju muskulature putem medule spinalis, bez efekta na tremorinski tremor. Međutim treba znati da mefenezin ne djeluje na alfa-M, nego putem sinapsa u meduli spinalis.³¹ To isto govori u prilog pretpostavci o

sudjelovanju holinergičnog nervnog sistema u mehanizmu ST. Poznato je da hemiholin sprečava transport holina do mjesta acetilacije,²⁷ pa prema tome indirektno utiče na sintezu acetilholina, iako nema direktnog efekta na samu acetilholazu. Pretpostavlja se da slično djeluje i botulinus-toksin.²⁷ Kako vidimo iz naše tabele, obje ove supstancije oslabljuju djelovanje T i time potvrđuju našu osnovnu pretpostavku da je u proces ST uključen holinergični nervni sistem. Mi smo ispitali i djelovanje pikrotoksina, pentazola i strihnina i nismo našli nikakav efekt. To smo učinili zato jer u literaturi postoji mišljenje da pojava konvulzija ide uporedo sa povećanjem količine acetilholina u CNS-u.³² Međutim Giarmann i Pepeu³³ su primjerice pokazali da pentazol smanjuje AcH u CNS-u. Ne znamo kako utiču pikrotoksin i strihnin na količinu AcH u CNS-u. Svakako, vidimo da konvulzivni farmaci ne utiču na tremorinski tremor i ne pojačavaju subdjelotvorne doze T. To se slaže s našim prijašnjim pokusima koji pokazuju da ni audiogeni stres ne utiče na jačinu ST izazvanog sa T.³⁴ Bez efekta su, kako smo rekli, i serotonin i dopamin na male doze T, dok na razvijeni ST djeluju inhibicijom.¹³ I ovaj nalaz govori u prilog naše pretpostavke, jer je za serotonin pokazano da sprečava djelovanje acetilholina na alfa-M. Taj serotoniniski efekt mi smatramo fiziološkim, jer smo pokazali da Renshaw-ćelije³⁵ luči serotonin koji tada inhibira alfa-M. Efekt dopamina je samo farmakološki i prema tome nema fiziološkog značenja. Jasam dokaz u prilog tome je činjenica da, primjerice, dopamin i ne dolazi u meduli spinalis štakora³⁶ i prema tome ne može utjecati na alfa-M pod fiziološkim uslovima.

Prema tome naši eksperimenti potvrđuju naše ranije pretpostavke da ST djeluje prvenstveno putem alfa-M, koji postaju pod utjecajem supraspinalnih mehanizama slobodni od viših centara pa poprime određenu automatizaciju i ponašaju se kao autonomni nervi. Osim toga, ovi naši pokusi pokazuju da je u patofiziologiji ST holinergični mehanizam od bitne važnosti.

ZAKLJUČAK

Pokazano je da supstancije koje direktno aktiviraju motorne ćelije prednjeg roga medule spinalis, kao i one koje aktiviraju holinacetilazu, pojačavaju statički tremor izazvan tremorinom. Supstancije koje oslabljuju djelovanje holinacetilaze ili sprečavaju transport holina do mjesta acetiliranja oslabljuju tremorinski tremor.

Zaključuje se da je za postanak statičkog tremora od bitne važnosti povećani aktivitet motorne stanice prednjeg roga, kao i pojačana holinergična aktivnost ovih stanica.

MILA BEVANDIĆ AND PAVEL ŠTERN

A CONTRIBUTION TO THE PATHOPHYSIOLOGY OF
STATIC TREMOR

SUMMARY

It has been shown that substances which directly activate motoric cells of the anterior horn of the spinal cord, and also those which activate choline-esterase, increase the static tremor provoked by tremorine. Substances which weaken the action of cholineacetylase or interfere with the transportation of choline to the site of its acetylation weaken the tremorine tremor.

It is concluded that for the development of the static tremor, the increased activity of motoric cell of the anterior horn, and the increased cholinergic activity of these cells, are essential.

LITERATURA

1. Stern P., Gašparović: First Internat. Pharmacol. Meeting 8, 149 (1961).
2. Bošković B., Hadžović S., Stern P.: Arch. int. Pharmacodyn; u štampi.
3. Bordeleau Jean-Marc: Extrapyramidal system and neuroleptics, Editions Psychiatriques, Montréal (1961).
4. Kaada B. R.: Acta Neurologica Scandinavica suppl. 4, 39 (1963).
5. Bošković B., Ratković D., Stern P.: Bulletin Scientifique 5, 114 (1960).
6. Everett G. M.: Nature 177, 1238 (1956).
7. Friedman A., Smith C.: J. Pharmacol. Exper. Therap. 135, 62 (1962).
8. Ratković D., Stern P., Bošković B.: Schweiz. Med. Wschr.; u štampi.
9. Nashold B.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 101, 68 (1959).
10. Blažević A., Hadžović S., Stern P.: An Experimental Contribution to the Role of Globus Pallidus for the Occurrence of Rest Tremor, u pripremi za štampu.
11. Chalmers R. K., Yim G. K. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 109, 202 (1962).
12. Diezel P., Quadbeck G.: Arch. exp. Path. u. Pharmac. 238, 534 (1960).
13. Stern P.: II. međunarodni kongres farmakologa, Prag (1963); u štampi.
14. Eccles J. C.: First International Pharmacological Meeting 8, 157 (1962).
15. Grant R., Pascoe J. E., Steg G.: J. Physiol. 138, 381 (1957).
16. Stern P., Catović S.: Neuropsychiatrija; u štampi.
17. Bein H., Fehr H.: Brit. J. Pharm. 19, 375 (1962).
18. Matthews P. B. C., Rushworth G.: J. Physiol. 135, 245 (1957).
19. Walshe F. M. R.: Brain 47, 159 (1924).
20. Ward A. A. jr.: Iz »Extrapyramidal system and neuroleptics«, Jean-Marc Bordeleau, Editions psychiatriques, Montréal (1961); 249.
21. Bašagić E., Bošković B., Stern P.: Arch. int. Pharmacodyn. 137, 49 (1962).

22. Schulte, F. J., ten Bruggencate H. G.: *Klin. Wschr.* 40, 865 (1962).
23. Jurna I.: *Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* 246, 287 (1963).
24. Švec F., Hlavayova E.: *Československa Fysiologie*, 2, 172 (1953).
25. Feldberg W.: *Arch. Exper. Pharmacol.* 212, 64 (1950).
26. Balotin N. M., Coon J. M.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 123, 395 (1960).
27. Schueler F. W.: Pfeiffer C. C. Smythies J. R. »International Review of Neurobiology« vol 2, Academic Press, New York — London 77 (1960).
28. Sarvan M., Stern P.: Naučno društvo NRBiH, Radovi XV, knjiga 7, 17 (1960).
29. Hrbek: *Annales Paediatrici*, vol 188, No 5 (1957), i vol. 191, No 1 (1953).
30. Bošković B., Darvaš O., Stern P.: Radovi Naučnog društva SRBiH; u štampi.
31. Berger F. M., Bradley W.: *Brit. J. Pharmacol* 1, 265 (1943).
32. Richter, D., Crossland G.: *Amer. J. Physiol.* 159, 247 (1949).
33. Giarman N. J., Pepeu G.: *Brit. J. Pharmacol* 19, 226 (1962).
34. Catović S., Stern P.: *Acta pharmaceutica Jug.* 13, 51 (1963).
35. Stern P.: *Naturwissenschaft* 51, 90 (1964).
36. Magnusson T., Rosengren E.: *Experientia* 19, 229 (1963).

