

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.



Urednik

NEDO ZEC,
redovni član Naučnog društva BiH

SARAJEVO
1965

NEDO R. ZEC i PAVEL ŠTERN

BIOGENI AMINI U EKSPERIMENTALNOJ I KLINIČKOJ MIOTONIJI*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

Carlsson i njegovi saradnici pokazali su prije nekoliko godina da dopamin (D.) dolazi praktično isključivo u corpus striatum (1). Uskoro poslije toga Hornykiewicz i saradnici pokazali su da se u mozgu pacijenata umrlih od Parkinsonove bolesti D. nalazi u znatno smanjenim koncentracijama u striatumu i substanciji nigri (2). Kasnije je ista grupa istraživača pokazala da je i serotonin (S.) snižen u mozgu spomenutih bolesnika (3). Na osnovu ovih interesantnih biohemijskih opažanja povučene su i neke terapijske konsekvencije. Postavilo se, naime, pitanje da li će aplikacija ovih biogenih amina poboljšati kliničko stanje parkinsonskih bolesnika.

Budući da sami amini D. i S. ne prolaze hemoencefaličnu barijeru, davani su u svrhu ispitivanja njihovi prekursori, koji vrlo lako prelaze ovu barijeru, i to L-Dihydroxyphenylalanin (= L-dopa), kao i 5-Hydroxytryptophan.

Jedan od nas je već ranije pokazao da je serotonin od većeg značaja za nestanak tremora nego dopamin (4). Tako statički tremor izazvan tremorinom nestaje pod uticajem 5-Hydroxytryptophana, ali na njega ne utiče L-dopa. To se slaže i sa kliničkim opažanjem. Naime, aplikacija 5-Hydroxytryptophana poboljšava kliničku sliku kod parkinsonskih bolesnika uklanjajući simptome tremora, dok L-dopa kod istih pacijenata daleko jače utiče na simptome rigiditeta (5, 6, 7).

Iz ovih razloga mi smo postavili pitanje da li će L-dopa uticati i na rigiditet muskulature drugih oblika i druge geneze nego što je parkinsonski rigor. U tom pogledu, oslanjajući se na naše ranije radove (8, 9, 10), pomislili smo da ispitamo djeinstvo L-dope na rigiditet muskulature u slučaju miotonije. Naime, prema pretpostavkama koje smo u našim ranijim saopštenjima o miopatskim oboljenjima iznijeli, došli smo do zaključka da se u slučaju miotonije, kao i u slučaju svih ostalih miopatskih oboljenja, najprije pokazuju promjene koje po svojim manifestacijama

* Predavanje održano na 8. Međunarodnom kongresu za neurologiju, Beč, septembar, 1965.

ukazuju da se one ne odigravaju u mišićima, nego mahom u formacijama centralnog nervnog sistema oko centralnog kanala kičmene moždine i oko moždanih ventrikula.

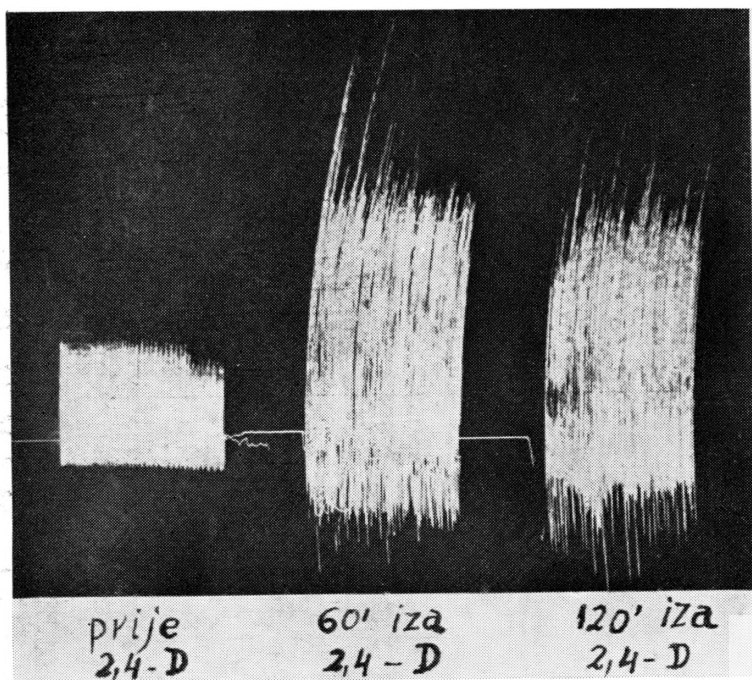
U tu svrhu izvršili smo najprije eksperimente na taj način da smo kod štakora izazvali pomoću 2,4 Dichlorphenoxy-octena kiseline (2,4 D.) rigor muskulature koji je vrlo sličan onome u slučaju miotonije kongenite (11). U eksperimentu davali smo štakorima 400 mg 2,4 D. i p. i tako postizali miotoničnu reakciju m. masetera štakora i to registrovali prema Eichholzu (12). Nakon toga davali smo intravenozno injekcije L-dope (50—100 mg/kg) i naši rezultati su pokazali da ove injekcije uklanjaju miotoničnu reakciju masetera štakora, odnosno sprečavaju da se ona razvije ukoliko se L-dopa daje prije 2,4 D. Treba napomenuti da smo mogli isto tako pokazati da 5-Hydroxytryptophan kao prekursor serotonina ima isti efekat u slučaju eksperimentalne miotonije kao i L-dopa.

Kako je najvjerovatnije da je dještvo L-dope centralnog porijekla i da se odigrava u centralnim regijama mozga, a po našim koncepcijama i miotonična reakcija nastaje uslijed poremećaja većinom u formacijama centralnog nervnog sistema oko moždanih ventrikula, pretpostavili smo da ćemo i kod ljudi u slučajevima Myotonije congenite postići analogne rezultate L-dopom kao i kod štakora u eksperimentima.

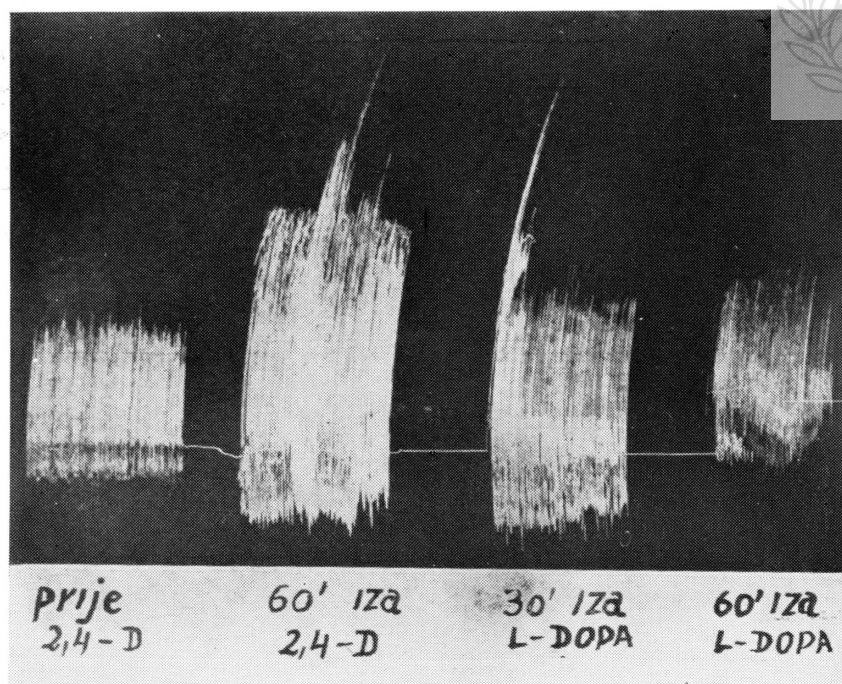
Stoga smo kod 7 bolesnika sa Myotoniom congenitom i kod jednog bolesnika sa Dystrophijom myotonicom davali L-dopu u dozama od 50—100 mg intravenozno. Rezultate smo posmatrali 5, 10, 15 min. nakon injekcije, a zatim u toku 1—3 sata poslije aplikacije. Ni kod jednog pacijenta sa Myotoniom congenitom nismo mogli da zapazimo poboljšanje stanja. U polovici slučajeva primijenili smo, pored L-dope, i inhibitori monoaminooksidaze (niamid à 100 mg), pa ni tada nije došlo ni do kakvog poboljšanja. Inhibicija monoaminooksidaze sprečava razaranje dopamina nastalog iz L-dope, pa se dopamin još više akumulira u CNS-u nego bez davanja ovog enzimskog inhibitora. Čak prvih 10 minuta nakon injekcije L-dope bolesnici su se žalili na neprijatne senzacije u šakama i distalnim dijelovima podlaktica, što je zatim nestajalo. Samo jedan bolesnik sa Dystrophijom myotonicom, koji je prvobitno ispoljavao tipičnu miotoničnu reakciju pri stisku šaka, nakon injekcije L-dope pokazao je paradoksnu reakciju, tj. neposredno iza injekcije slobodno je izvodio stiskanje i otvaranje šake, a nakon kraćeg vremena ponovo se pojavila miotonična reakcija.

Prema tome L-dopa pokazao je povoljne rezultate u slučaju eksperimentalne miotonije štakora izazvane pomoću 2,4 Dichlorphenoxy-octena kiseline. Međutim, u slučajevima kliničke Myotonije congenite ljudi L-dopa se nije pokazao kao korisno terapijsko sredstvo u dozama koje smo mi primijenili u naših bolesnika.

Iz ovog različitog ponašanja L-dope u slučajevima eksperimentalne miotonije, s jedne strane, i kliničke miotonije, s druge strane, moglo bi se, možda, zaključiti da su mehanizmi nastajanja jedne i druge reakcije različiti, pa da se prema tome odigravaju i u različitim regijama mozga. Međutim, zbog suviše velike opreznosti, kao i uslijed nedovoljne količine L-dope, kojom smo raspolagali, mi smo našim bolesnicima davali isuviše male doze, jer za postizanje pozitivnog efekta štakorima smo davali 70 puta veće doze nego čovjeku.



Slika 1.



Slika 2.

U svakom slučaju, međutim, ostaje za sada činjenica da L-dopa, odnosno biogeni amini, ne utiče direktno na nastajanje kliničke slike miotonije, pa se prema tome ne može upotrijebiti ni u terapijske svrhe.

U prilog uticaju L-dope na rigiditet govori i činjenica da L-dopa smanjuje katatoniju miševa koja je praćena i rigiditetom izazvanim bulbokapninom (Štern, neobjavljeni rezultati).

Prema našim dosadašnjim iskustvima doze 50—100 mg L-dope ne mogu se primijeniti u terapiji miotonije sa pozitivnim rezultatom, ali na osnovu rezultata u eksperimentu sa životinjama može se očekivati da će se kod čovjeka postići povoljni efekti ukoliko se primijene znatno veće doze, što će pokazati dalja iskustva u primjeni L-dope kao terapijskog sredstva u liječenju miotonije.

ZAKLJUČAK

Pokusi na ljudima bolesnim od Parkinsonove bolesti pokazali su da dopamin (D.) vrlo slabo utiče na tremor, ali da relativno dobro uklanja rigor muskulature ovih bolesnika. Iz tih razloga autori su postavili pitanje da neće dopamin, možda, ukloniti i rigor izazvan 2,4 diklorfenoksi-octenom kiselinom (2,4 D.). Poznato je da ova substancija izaziva stanje vrlo slično kongenitalnoj miotoniji. Stoga su izvršili eksperimente na štakorima, koji su primili 400 mg 2,4 D. i. p. Rezultati su pokazali da intravenozna injekcija D. od 50—100 mg/kg i. v. uklanja miotoničku reakciju masetera štakora ili ne dozvoljava da se ona razvija ukoliko se D. daje prije 2,4 D. Treba napomenuti da smo mogli isto tako pokazati da 5-hidroksitriptofan, prekursor serotonina, ima isti efekat u slučaju eksperimentalne miotonije kao i dopamin.

Dosadašnja ispitivanja kod bolesnika sa Myotonijom congenitom pokazali su da uz doze koje smo mi davali ne dolazi do kliničkog poboljšanja. Postavlja se pitanje nije li do negativnog efekta kod ljudi došlo zbog aplikacije premalih doza L-dope.

NEDO R. ZEC and PAVEL STERN

BIOGENIC AMINES IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MYOTONYA

SUMMARY

Experimental results obtained on patients with Parkinsonism have shown that Dopamine (D) has only a slight effect on tremor and that this substance removes successfully muscular rigidity in these patients. For these reasons the present authors wanted to find out whether Dopamine might cure rigor provoked by 2,4 dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D). It is well known that 2,4 D provokes symptoms very similar to congenital myotony. Therefore the authors performed experiments with rats. The

animals were given 400 mg of 2,4 D intraperitoneally. The results have shown that an intravenous injection of Dopamine (50—100 mg/kg) removed the myotony of masseters in rats, or prevented the occurrence of it, providing D had been administered before 2,4 D. It should be pointed out that the authors also showed that 5-hydroxytryptophane, which is the precursor of serotonin, had the same effect on experimental myotony as Dopamine.

The experiments carried out so far on patients with congenital myotony have shown that the doses given failed to improve the clinical picture. The question arises whether this negative effect in man is due to the rather small doses of L-dopa.

LITERATURA

1. Carlsson, A., Linquist M., Magnusson T., Waldec B.: *Science* 127, 471 (1958).
2. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: *Wien. klin. Wschr.* 73, 787
3. Hornykiewicz, O.: *Wien. klin. Wschr.* 75, 309 (1963). (1961).
4. Štern, P., Gašparović, I.: *Proc. I. Int. Pharmacol. Meeting* 8, 149 (1962).
5. Hirschmann, J., Mayer, K.: *D. Med. Wschr.* 40, 1877—880 (1964).
6. McGeer, B. L., Zeldovicz, L. R.: *Canad. Med. J.* 90, 463—466 (1964).
7. Hornykiewicz, O.: *Proc. II. Int. Pharmacol. Meeting* 57—68 (1963).
8. Zec, N., Rajner, E., Štern, P.: *Wschr. Psychiat. Neurol.* 123, 33 (1952).
9. Zec, N., Štern, P.: *Acta Neurovegetativa* 6, 273 (1955).
10. Štern, P., Zec, N.: *Wschr. Psychiat. Neurol* 132, 381 (1956).
11. Eyzaguirre, E., Folk, B., Zierler, K., Lilienthal, J.: *Amer. J. Physiol.* 155, 69 (1948).
12. Eichholz, F., Hotovy, R., Erdmann, H.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 80, 62 (1949).