

RADOVI
KNJIGA LVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
Knjiga 19.

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1975.

SEID HUKOVIĆ i ELVEDINA ZVIZDIĆ*

UTICAJ PSIHOLOGIJE HALUCINOGENA NA TONUS I KON- TRAKCIJE VEGETATIVNIH ORGANA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 30. IX 1974. god.)

U V O D

Osim psihičkih efekata, psihofarmaci imaju neurološke, vegetativne i periferne efekte. Kada se upotrebljavaju za liječenje raznih psihopatoloških poremećaja, neurološki, vegetativni i periferni efekti mogu biti snažni sporedni efekti koji ometaju primjenu lijeka. Mjesto i mehanizam djelovanja psihofarmaka za pomenute razne efekte, na raznim nivoima, mogu biti slični, tj. mada mjesto djelovanja može biti u CNS, PNS, VNS ili na perifernim organima, mehanizam djelovanja u centru ili periferiji je sličan. Prema tome, za razne efekte može biti sličan mehanizam djelovanja, kao npr. stabilizacija membrana može biti mehanizam djelovanja fenotijazina kao lokalnih anestetika, neuroleptika, antiaritmika, pa čak smanjivanja hipotonične hemolize eritrocita (Langslet, 1970; Seeman et al., 1974; Hollander and Cain, 1971; Landmark, 1971; 1972) im je slično.

Među psihofarmacima posebno mjesto zauzimaju psiholitici, -delici, -disletici ili halucinogeni, i to ne toliko s obzirom na terapijsku upotrebu, koliko imaju značaj u toksikologiji. Osim u toksikologiji, oni su značajna sredstva za istraživanja u eksperimentalnoj medicini. (Cerić, 1969; Loga, 1969; Kantarđić, 1970). Pomenute supstance mogu također imati razna mjesta a slične mehanizme djelovanja za izazivanje psihičkih, neuroloških, vegetativnih i perifernih efekata. Postoje podaci o ukrštenoj toleranciji između psilocibina, LSD i meskalina, što ukazuje na slične mehanizme djelovanja (Walbach et al., 1962).

* Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

** Izrada ovog rada je finansirana sredstvima Republičke zajednice za naučni rad SRBiH, Sarajevo. Dijelovi ovog rada su referisani na III. kongresu jugoslovenskih farmakologa u Sarajevu, oktobra 1972.

Cilj ovog rada je upoznavanje mehanizma djelovanja na raznim vegetativnim organima i transfer ovih nalaza na djelovanja u centralnom nervnom sistemu. Postoji pretpostavka da su slični mehanizmi na raznim mjestima u centru, odnosno na periferiji. Zadatak rada je da se ustanovi efekt pet vrsta halucinogena na četiri vrste izoliranih organa. Organi su tako izabrani da reprezentiraju dva tipa mišića i tri tipa nerava. Organi koji su stimulirani sa konstantnim stimulusima i koji se kontrahiraju ravnomjerno *in vitro*, mijenjaju reakciju pod uticajem psihodeličkih supstanci. Aplikacija halucinogena, ovisno od doze i vrste, mijenja visinu kontrakcija i tonus organa.

METODA

Preparirani su organi miša i štakora. Uzima se ezofagus sa vagusnim somatičkim nervom (Huković, 1973), mokraćni mjehur sa autonomnim pelvičkim holinergičkim nervom (Huković et al., 1965), duktus deferens sa hipogastričkim adrenergičkim nervom i želudac sa vanjskim i unutrašnjim nervima (Huković and Hallasmoller, 1971). Želudac se upotrebljava tako da je u jednom slučaju vani seroza, a u drugim slučajevima mukoza. Kada se želudac prevrne kao prst na rukavici i aplikacija supstanci u posudi za izolirane organe se ostvaruje prvo na mukozi.

Organi se suspendiraju u posudu za izolirane organe u kojoj se nalazi dvadeset ili četrdeset ml Tyrode-ove otopine. Otopina se zagrijava na 32°C i gasira sa harbogenom (95% O₂ i 5% CO₂). Jednim krajem se organ veže za izotonički transducer a kontrakcije se registruju na mikrodinamometru. Posuda se ispire dva puta nakon aplikacije supstance.

Stimulacija se vrši svake minute, osim želuca koji se stimulira svake dvije minute, preko pripadajućih vanjskih ili unutrašnjih nerava. Vanjski nervi su uvučeni u bipolarnu platinsku elektrodu potopljenu u posudu za izolirane organe. Stimulacija nerava se vrši električnim parametrima: 1 mA, 1 mSek i 10 Hz. Stimulacija želuca se vrši istim parametrima, osim što je jačina 5 mA.

Rezultati se analiziraju kao smanjenje ili povećanje izazvanih kontrakcija, spuštanje ili podizanje bazalne linije oba parametra, u odnosu na visinu kontrolnih kontrakcija. Injicirane supstance su: bulbo-kapnin hidrohloridum »MERCK«, dietilamid lizerginske kiseline (LSD), medmain, meskalin, psilocibin.

REZULTATI

Efekt električne stimulacije nerava

Stimulacija vanjskih nerava sa konstantnim električnim stimulusima u konstantnim vremenskim intervalima izaziva ravnomjerne kontrakcije svih ispitivanih organa. Kontrakcije želuca su ravnomjerne, čak

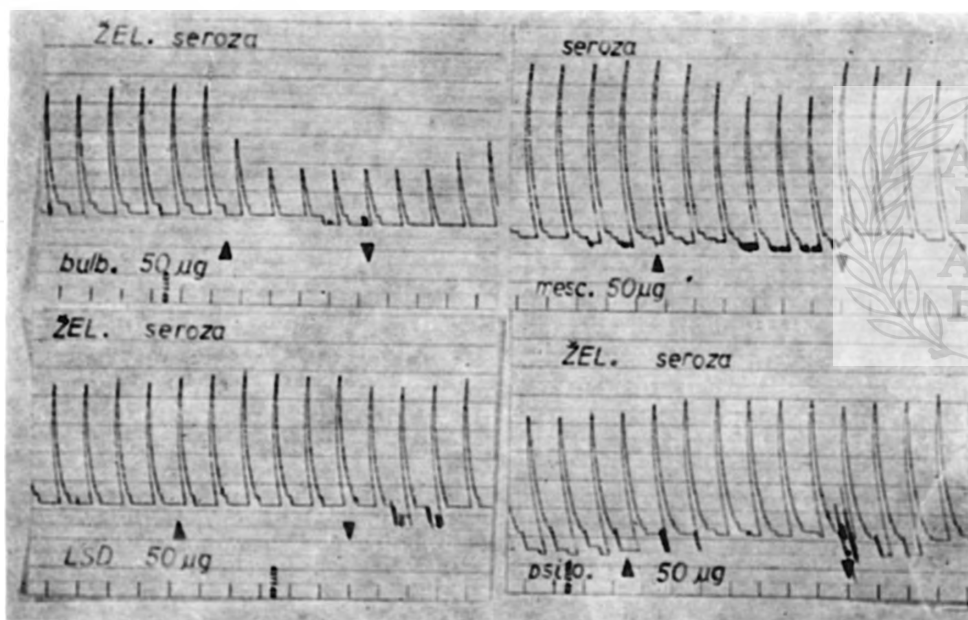
i u onim slučajevima kada je želudac prije eksperimenta prevrnut tako da mu je mukoza vani. Smanjenje dvaju susjednih kontrakcija je manje od 10% pod uslovom da se povremeno ispire posuda i da se ne skraćuje interval među stimulacijom.

Efekti psihodeličnih supstanci

Injicirane supstance u posudi za izolirane organe brzo dolaze u kontakt sa receptorima koji se nalaze na kontaktnoj površini organa. Uticaj pojedinih supstanci je ovisan od načina aplikacije, doze i vrste supstance. Isto tako, efekt pojedinih supstanci je ovisan od tipa organa.

Bulbokapnin

Bulbokapnin u koncentraciji 50 ug/ml smanjuje visinu izazvanih kontrakcija na svih 5 ispitivanih organa. Najjače je smanjivao kontrakcije želuca, ako je apliciran na seroznu stranu (sl. 1), a najslabije je



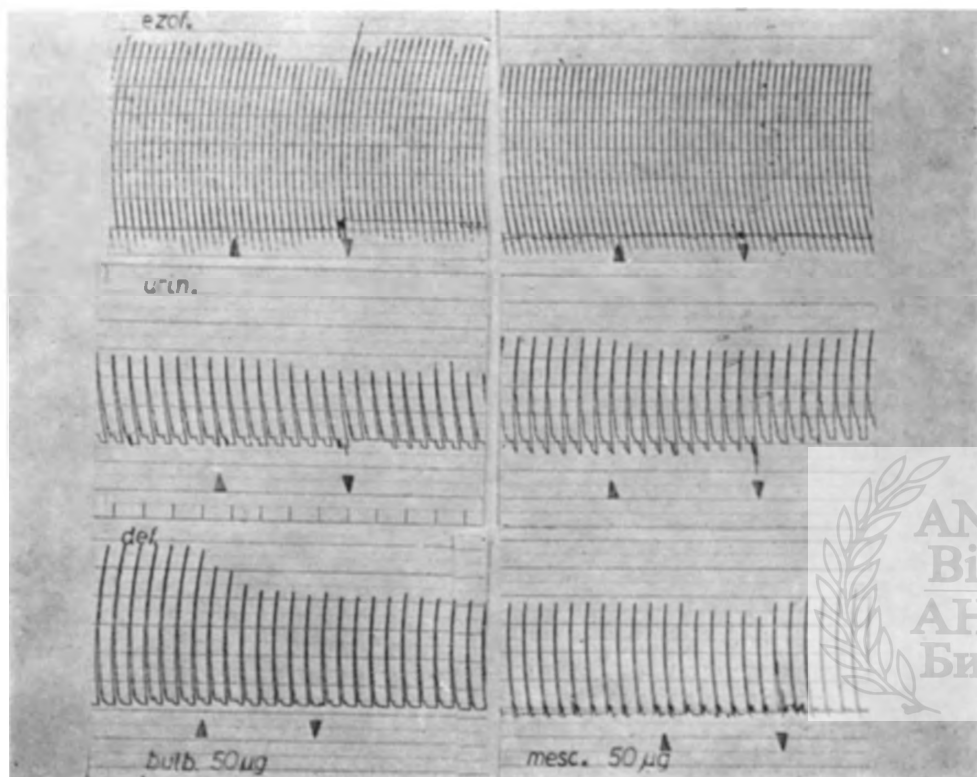
Slika 1.

Kontrakcije izoliranog želuca miša izazvane stimulacijom gastičkog vagusnog nerva. Kod prvog znaka dodata je supstanca u koncentraciji 50 ug/ml, a kod drugog znaka je isprana posuda. Supstance su: bulb. = bulbokapnin, mesc. = meskalin i psilo. = psilocibin.

djelovao na kontrakcije mjehura izazvane stimulacijom pelvičkog, holinergičnog, autonomnog nerva. Jačina djelovanja bulbokapnina na raznim organima je bila kako slijedi: želudac, duktus deferens, ezofagus, mokraćni mjehur. Bulbokapnin je praktički bez efekta ako se aplicira na mukoznu stranu želuca.

Meskalin

Meskalin u koncentraciji 50 ug/ml, slično bulbokapninu, dovodi do smanjenja efekta nervne stimulacije. U pomenutoj koncentraciji je najjače inhibirao izazvane kontrakcije na želucu (sl. 1), a najslabije na ezofagusu (sl. 2). Jačina djelovanja meskalina na raznim organima je



Slika 2.

Kontrakcije izoliranih organa izazvane stimulacijom pripadajućeg nerva. Organi su: ezof. = ezofagus, urin. = mokraćni mjehur i def. = duktus deferens. Kod prvog znaka je dodata supstanca, a kod drugog znaka posuda je isprana. Koncentracije i supstance kao na slici 1.

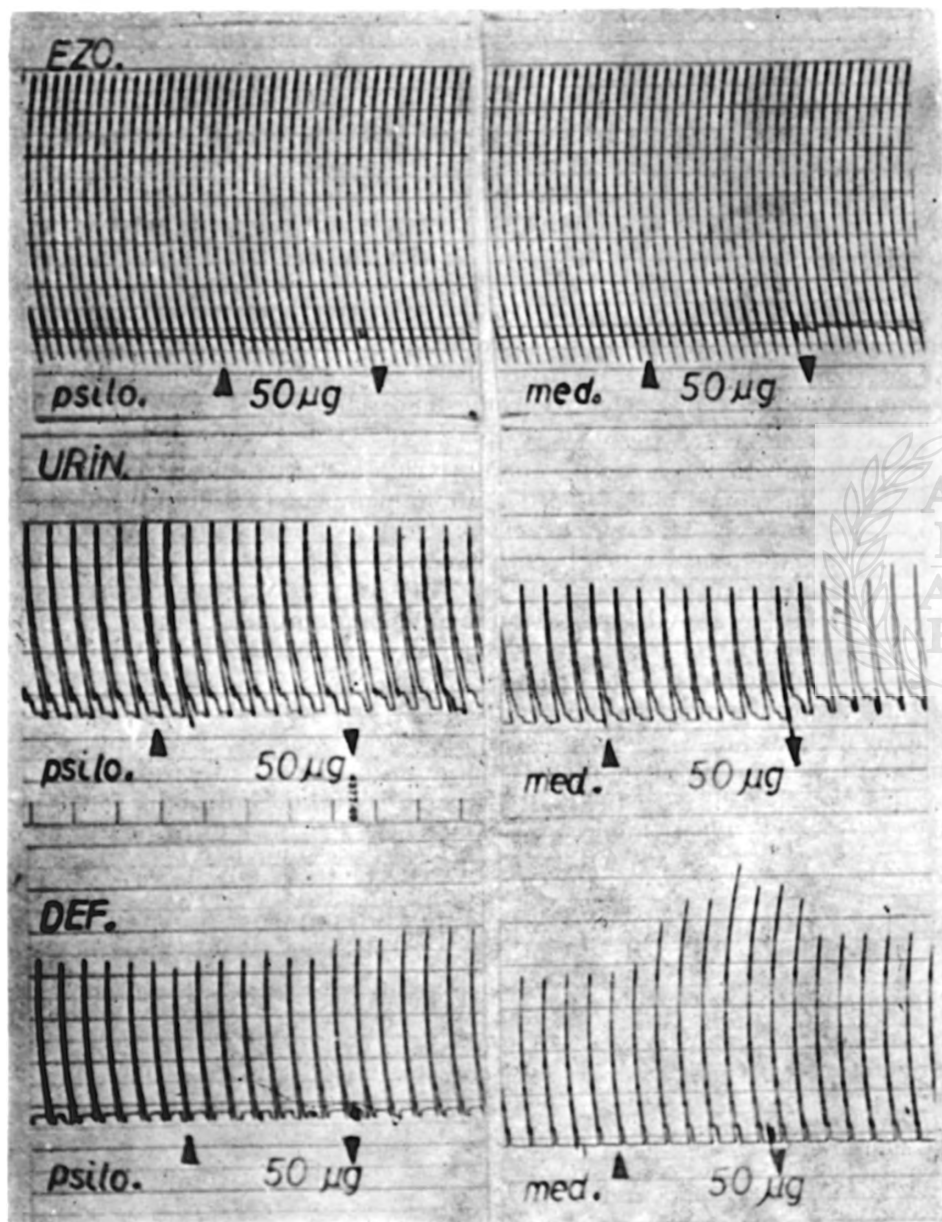
različita, i to: najosjetljiviji je želudac, zatim mokraćni mjehur, duktus deferens, ezofagus. Meskalin apliciran na mukozu želuca je bio bez efekta.

L S D

Dietilamid lizerginske kiseline u koncentraciji 50 ug/ml je malo ali signifikantno povećavao efekt stimulacije nerava na želucu. Za razliku od prva dva psihodelična spoja, LSD djeluje na želudac apliciran na serozu ili na mukozu (sl. 1). LSD u koncentraciji do 50 ug/ml nije mijenjao efekt stimulacije vagusnog nerva na ezofagusu, pelvičkog nerva na mjehuru, niti adrenergičnog hipogastričnog nerva na duktus deferensu.

Psilocibin

Psilocibin u koncentraciji 50 $\mu\text{g/ml}$ je lagano povećavao izazvane kontrakcije želuca, bilo apliciran na mukoznu, bilo na seroznu stranu. Isto tako, psilocibin je lagano povećavao efekt adrenergičnih nerava. Nije imao uticaja niti je izazvao promjene izazvanih kontrakcija ezofagusa i mokraćnog mjehura (sl. 3).



Slika 3.

Kontrakcije izoliranih organa izazvane stimulacijom pripadajućih nerava. Organi, supstance i koncentracije kao na slici 1. Med. = medmain.

Medmain

Medmain smanjuje efekt stimulacije holinergičnih vegetativnih nerava želuca i mokraćnog mjehura, a povećava efekt stimulacije adrenergičnih nerava duktus deferensa (sl. 3). Nije imao uticaja na efekt stimulacije somatičkih nerava ezofagusa.

DISKUSIJA

Kao što se može vidjeti na tabeli 1, bulbokapnin i meskalin smanjuju efekt stimulacije nerava, dok LSD, psilocibin i medmain povećavaju efekte stimulacije nerava izoliranih organa. Prema tome, 5 upotrebljavanih halucinogena mogu se klasificirati u dvije grupe: u grupu depresora i grupu ekscitatora mišićne aktivnosti vegetativnih organa. Najmanje je od ispitivanih organa bio osjetljiv ezofagus, čiji se poprečnoprugasti mišići kontrahiraju pod uticajem stimulacije somatičkog holinergičnog nerva. Najjače je osjetljiv prema pomenutim supstancama želudac, čiji se glatki mišići kontrahiraju pod uticajem stimulacije vegetativnih kolinergičkih nerava. Sličan red osjetljivosti je nađen kod fenotijazinskih derivata, jer je prema fenotijazinima najosjetljiviji želudac (Huković i Zvizdić, 1975).

S obzirom na različite efekte, vrlo je vjerovatno da se radi o različitim mehanizmima 5 ispitivanih halucinogena. Bulbokapnin apliciran životinjama izaziva eksperimentalnu katatoniju sa smanjenom inicijativom, katepsijom, negativizmom i vegetativnim fenomenima. Kantardžić (1970) je našao da bulbokapninska katatonija produžava eksperimentalne konvulzije izazvane električnom stimulacijom. Isto tako je našao veću učestalost i spremnost za kardijazolske šokove, dok je smanjio audiogene epileptičke napade. Stern i Mitrović (1958) su učinili iscrpnu analizu bulbokapninske katepsije, pokušavajući proniknuti u mehanizam djelovanja. Našli su da supstance koje djeluju sedativno produžuju bulbokapninsku katatoniju, dok je ekscitirajuće supstance skraćuju. Pretpostavlja se da su ovo efekti centralnog porijekla (Willis et al., 1968). Još uvijek se tačno ne zna mehanizam djelovanja

Tabela 1.

POVEĆAVANJE I SMANJIVANJE EFEKTA STIMULACIJE PRIPADAJUĆIH NERAVA IZOLIRANIH ORGANA POD UTICAJEM HALUCINOGENA

Mjesto aplikacije	želudac seroza	želudac mukoza	Dukt. def. seroza	Mok. mjehur seroza	Ezofagus pleura
Vrsta stimulacije	holinergični vegetativni	adrenergični	holinergični vegetativni	somatički	
Bulbokapnin	— —	0	—	—	—
Meskalin	— —	0	—	—	—
LSD	+	+	0	0	0
Psilocibin	+	+	+	0	0
Medmain	—	+	+	+	+

+ znači povećavanje tonusa ili kontrakcija, — znači smanjenje tonusa ili kontrakcija, a 0 znači supstanca nije izazvala efekt

bulbokapnina (E s p l i n, 1970). Iz ovog rada proizlazi da bulbokapnin djeluje inhibitorno na raznim neuromišićnim vezama tri tipa nerava i dva tipa mišića. Vrlo je vjerovatno da je mehanizam djelovanja blokada receptora na izvršnom organu. S ovim u vezi treba spomenuti da mnoge druge supstance koje djeluju inhibitorno i koje imaju široki spektar djelovanja na raznim tipovima neuromišićne veze imaju jake uticaje na centralni nervni sistem, kao što su to npr. fenotijazinski derivati.

U grupu sa bulbokapninom je, s obzirom na rezultate u ovom radu, svrstan i meskalin. Premda meskalin izaziva drugačije psihičke poremećaje od bulbokapnina, i premda je nađeno da ima drugačije neurološke i vegetativne efekte, meskalin je na seriji izoliranih organa pokazao slično djelovanje. Iz toga se može izvesti zaključak da ima sličan mehanizam djelovanja kao bulbokapnin, a to je inhibicija efekata sva tri tipa nerava. Razlika među njima je u većem ili manjem intenzitetu djelovanja na pojedine organe, premda je, u cjelini uzevši, njihov efekt vrlo sličan. Bulbokapnin i meskalin ne djeluju aplicirani na mukoznu stranu želuca, pa se može pretpostaviti da oba djeluju na nervne receptore na seroznoj strani.

Psihotogeno djelovanje LSD se, uglavnom, pripisuje njegovoj sposobnosti da smanjuje ili povećava efekte neurotransmitora u CNS-u (J a r v i k, 1970). Elektrofiziološki se djelovanje LSD smješta u pojedine stanice mezencefalona, čiji električni aktivitet inhibira pomenuti halucinogen (A g h a j a n i a n e t a l., 1978). U ovom radu je moglo biti pokazano da LSD djeluje na želudac povećavajući tonus i kontrakcije ako je apliciran na seroznu stranu. LSD apliciran na mukoznu stranu također je djelovao povećavajući visinu kontrakcija. Postoji pretpostavka da je ovakav efekt rezultat inhibicije fizioloških inhibitornih činioca, što rezultira u povećanju efekta stimulacije kada se aplicira na mukoznu stranu. Vrlo je vjerovatno da jedan od mehanizama djelovanja LSD u CNS može biti slično, tj. otkočivanje nekih procesa koji se normalno nalaze pod kontrolom. Za razliku od LSD, psilocibin djeluje na taj način što direktno povećava efekt stimulacije adrenergičnih nerava. Premda je LSD 100 puta psihodelički potentniji od psilocibina (J a f f e, 1970), na periferne organe djeluju približno u istim koncentracijama. U grupu ispitivanih supstanci koji izazivaju ekscitaciju spada indolski antiserotonin medmain. Medmain je imao različit spektar djelovanja, kao i različit pravac djelovanja na različitim organima. Smanjivao je efekt stimulacije holinergičnih nerava, a povećavao je efekt stimulacije adrenergičnih nerava. Naročito je interesantno da je znatno povećavao efekt adrenergične nervne stimulacije.

Upotrebljavajući seriju izoliranih organa prepariranih sa pripadajućim nervima, učinjen je pokušaj da se ustanovi mehanizam djelovanja pet tipova halucinogena. Pomenuti mehanizam djelovanja, koji još uvijek nije poznat, različit je za razne neurološke, vegetativne, halucinogene i periferne efekte. U tom velikom broju kombinacija, nađeno je u ovom radu mnogo sličnosti, iz čega se može izvesti zaključak da će se daljnjim radom moći ustanoviti precizni mehanizmi djelovanja nekada, na izgled, vrlo različitih efekata i supstanci.

ZAKLJUČAK

Bulbokapnin, meskalin, LSD, psilocibin i medmain mijenjaju efekt stimulacije pripadajućih nerava ezofagusa, mokraćnog mjehura, duktus deferensa i želuca. Analiza efekata pomenutih supstanci na izoliranim organima je omogućila da se ustanovi njihovo djelovanje na tri tipa nerava i dva tipa mišića, odnosno četiri vrste neuromišićne transmisije.

Bulbokapnin i meskalin imaju sličan spektar djelovanja jer su inhibirali efekte stimulacije svih tipova nerava na svim ispitivanim organima. Razlika među njima je samo kvantitativna na pojedinim organima. LSD i psilocibin imaju sličan spektar djelovanja. LSD je povećavao efekt stimulacije želučanih nerava, dok je psilocibin, osim ovog povećanja, znatno povećavao efekt stimulacije adrenergičnih nerava.

Posebno treba istaći da su LSD i psilocilin djelovali aplicirani na mukoznu stranu želuca, što može ukazati na mehanizam djelovanja koji se sastoji u otkočivanju normalno zakočenih procesa. Medmain je djelovao u dva pravca: povećavao je znatno efekt adrenergične nervne stimulacije, a smanjivao je efekt holinergične nervne stimulacije.

Od svih organa najosjetljiviji je želudac, a najmanje je osjetljiv ezofagus. Proizlazi da se eksperimenti na izoliranom želucu moraju mnogo više studirati, jer je reakcija želuca na određen način »paradigma« CNS.

HUKOVIĆ, S. and ZVIZDIĆ, E.

THE EFFECT OF PSYCHOLITICS-HALLUCINOGENS ON TONUS AND CONCENTRATIONS OF VEGETATIVE ORGANS

SUMMARY

It was analysed five hallucinogens on the effect of nerve stimulation of isolated organs. Bulbocapnine and Mescaline 50 ug/ml decreased the effect of nerve stimulation. LSD and Psilocibine 50 ug/ml increased the effect of gastric nerve stimulation and hypogastric adrenergic nerve stimulation. LSD and Psilocibine were effective applied on mucose side of isolated stomach also. Medmaine 50 ug/ml increased the effect of adrenergic nerve stimulation and inhibited the effect of cholinergic nerve stimulation. The most sensitive to hallucinogens were isolated stomachs. Isolated ductus deferens was less sensitive. The least sensitive were isolated urinary bladder and oesophagus.

LITERATURA

1. Aghajanian, G. K., Foote, W. E., W. E. and Sheard, M. H.: Lysergic acid diethylamide, sensitive neuronal units in the mid-brain raphe. Science, N. Y. 161, 706—708, 1968.

2. Cerić, I.: Uticaj hlorpromazina, psilocibina i njihovih kombinacija na glatki i poprečnoprugasti mišić, holinergični nerv i neuromišićnu transmisiju. Magistarski rad, Sarajevo, 1969.
3. Esplin, D. W.: Centrally acting muscle relaxants; drugs for Parkinson's disease. U »The pharmacological basis of therapeutics« L. S. Goodman and A. Gilman, MacMilan Co, London, 1970.
4. Hollander, P. B. and Cain, R. M.: Effects of thioridazine on transmembrane potential and contractile characteristics of guinea pig hearts. *European. J. Pharmacol.* **16**, 129—135, 1971.
5. Huković, S., Rand, M. J. and Vanov, S.: Observations on an isolated innervated preparation of rat urinary bladder. *Brit. J. Pharmacol.* **24**, 178—188, 1965.
6. Huković, S. and Hallasmoller, T.: The application effect of serotonin and other drugs on the mucous and serous membrane owing to the responses of the isolated stomach to electrical nerve stimulation. *Folia Medica Fac. Med. Univ. Sarajevo* **5**, 115—125, 1971.
7. Huković, S. i Zvizdić, E.: Uticaj neuroleptika i antidepresiva na efekt stimulacije autonomnih nerava želuca. (u štampi), *RADOVI Akademije nauka i umjetnosti SRBiH*, 1975.
8. Huković, S.: The response of the isolated stomach to electrical nerve stimulation and drugs. First Congress of the Hungarian Pharmacol. Soc., Hungarian Academy of Science 29—35, 1974.
9. Jaffe, J. H.: Drug addiction and drug abuse. U »The pharmacological basis of therapeutics« L. S. Goodman and A. Gilman, MacMilan CO, London, 1970.
10. Jarvik, M. E.: Drug used in the treatment of psychiatric disorders. U »The pharmacological basis of therapeutics« L. S. Goodman and A. Gilman, MacMilan CO, London, 1970.
11. Kantardžić, Dž.: Odnos katatonije i tonično kloničnih konvulzija u eksperimentu na mišu. Magistarski rad, Sarajevo 1970.
12. Landmark, K.: The action of promazine and thioridazine in isolated rat atria. *European. J. Pharmacol.* **16**, 1—7, 1971.
13. Landmark, K.: The action of promazine and thioridazine in isolated rat atria. **17**, 113—122, 1972.
14. Langslet, A.: Membrane stabilization and cardiac effects of d, l-propranolol, d-propranolol and chlorpromazine, *European. J. Pharmacol.* **13**, 6—14, 1970.
15. Loga, S.: Poluživot antipirina u plazmi bolesnika liječenih sa psihofarmacima. Disertacija, Sarajevo, 1973.
16. Seeman, P., Staiman, A., Lee, T. and Chau-Wong, M.: The membrane actions of tranquilizers in relation to neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia. »The Phenothiazines and structurally related drugs« 137—148, edited by I. S. Forrest, C. J. Carr, and E. Usdin. Raven Press, New York, 1974.
17. Stern, P. und Mitrović-Kocić, D.: Pharmakologische Analyse der Bulbocapnin-Katalepsie an der Maus. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **116**, 489—498, 1958.
18. Willis, W. D., Willis, J. C., Pocock, M. A. W. and Thompson, W. M.: The effect of bulbocapnine on spinal reflexes. *Expl. Neurol.* **20**, 469—480, 1968.