

Utjecaj biogenih amina, holinergika, gaba-e glicina i piracetama na funkciju traumatizirane kičmene moždine

Simonić, Ante

Doctoral thesis / Disertacija

1980

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:376321>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

ANTE SIMONIĆ

UTjecaj biogenih amina, holinergika, GABA-e,
glicina i piracetama na funkciju traumatizirane
kičmene moždine

SVEUČILIŠNA KNIŽNICA
RIJEKA



930035372

- DISERTACIJA -

Rijeka, 1980.

I AUTOR

Ime i prezime	ANTE SIMONIĆ
Datum i mjesto rođenja	19. rujna 1949. Rijeka
Naziv i mjesto završene srednje škole	Gimnazija Rijeka, 1968.
Naziv fakulteta odnosno ustanove i datum završetka	Medicinski fakultet Rijeka, 21. studeni 1973.
Sadašnje zaposlenje	asistent Medicinskog fakulteta u Rijeci

II DISERTACIJA

Naslov	Utjecaj amina, HOLINERGIKA, GABA-e, GLICINA I PIRACETAMA NA FUNKCIJU TRAU- MATIZIRANE KIČMENE MOŽDINE
Ustanova ili mjesto gdje je izradjena	Medicinski fakultet Rijeka
Broj str., slika, literatura	x1xxstr., 276., 67 grafikona
Znanstvena disciplina iz koje je postignut doktorat	MEDICINA
Fakultet na kojem je obranjena	Medicinski fakultet u Rijeci

III OCJENA I OBRANA

Datum prijave teme	9. svibnja 1979.
Datum predaje rada	14. siječnja 1980.
Datum sjednice Vijeća na kojoj je rad prihvaćen za disertaciju	14. ožujka 1980.
Sastav Komisije koja je rad ocijenila	prof. dr Dimitrije Atanacković, prof. dr Zlatko Supek, prof. dr Petar Ledić i prof. dr Predrag Eberhardt
Datum obrane rada	27. ožujka 1980.
Sastav Komisije pred kojom je rad obranjen	prof. dr Dimitrije Atanacković, prof. dr Zlatko Supek, prof. dr Petar Ledić i prof. dr Predrag Eberhardt
Datum promocije	

Veliku zahvalnost dugujem mome učitelju Prof. dr D. Atanackoviću, koji me je kao i uviјek do sada poticao, usmjeravao i pomagao u mojojmu radu.

Zahvaljujem se i osobljju Zavoda za Farmakologiju, Medicinskog fakulteta u Rijeci, kao i svima ostalima koji su mi pomagali u izradi ovog rada.

SADRŽAJ

UVOD	1
A: Značaj mehaničkih povreda kičmene moždine	1
B: Gradja kičmene moždine	2
1. Siva masa	3
2. Bijela masa	6
3. Krvne žile i ovojnice kičmene moždine	7
C: Neurokemijski transmitorni sustav kičmene moždine	9
1. Noradrenergički sustav kičmene moždine	9
2. Dopaminergički sustav kičmene moždine	15
3. Serotonininski sustav kičmene moždine	26
4. Holinergički sustav kičmene moždine	30
5. Mehanizam presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u kičmenoj moždini	35
D: Mehaničke povrede kičmene moždine	42
1. Hipoksija kičmene moždine	45
2. Ishemija kičmene moždine	46
3. Promjene u neurotransmisiji kičmene moždine	48
4. Špinalni šok	53
5. Prognoza povrede kičmene moždine ...	56
6. Terapija mehaničkih povreda kičmene moždine	57
Kofein	61
Piracetam	66

CILJA RADA	76
METODOLOGIJA	79
A: Povrede kičmene moždine	79
B: Histološka analiza isječaka kičmene moždine	86
C: Tjelesna temperatura kunića	87
D: Biokemijske analize mokraće kunića	87
E: Piracetam i dopaminergički receptori ...	89
F: Piracetam i sistemska krvni tlak	90
G: Piracetam i beta adrenergički receptori.	91
H: Piracetam i alfa adrenergički i holi- norgički receptori	93
REZULTATI	97
A: Opći status eksperimentalnih životinja .	97
B: Smrtnost eksperimentalnih životinja	98
C: Senzibilitet stražnjih ekstremiteta	98
D: Mišićni tonus stražnjih ekstremiteta ...	99
E: Motorička aktivnost stražnjih ekstremiteta	100
1. Kontrolna grupa	100
2. Noradrenergički sustav i kontuzija kičmene moždine	106
3. Dopaminergički sustav i kontuzija kičmene moždine	124
4. Serotonininski sustav i kontuzija kičmene moždine	127
5. Holinergički sustav i kontuzija kičmene moždine	130
6. Presinaptička inhibicija i kontuzija kičmene moždine	133

7. Postsinaptička inhibicija i kontuzija kičmene moždine	136
8. Kofein i kontuzija kičmene moždine ...	139
9. Piracetam i kontuzija kičmene moždine	142
F: Histološke promjene uzrokovane kontuzijom kičmene moždine	152
G: Tjelesna temperatura i kontuzija kičmene moždine	164
H: Promjene u metabolizmu serotonina, noradrenalina i adrenalina uzrokovane kontuzijom kičmene moždine-Bickeljski rezultati	167
I: Ispitivanje mehanizma djelovanja piracetama	174
1. Piracetam i dopaminergički receptori ..	174
2. Piracetam i sistemski krvni tlak	178
3. Piracetam i beta adrenergički receptori	181
4. Piracetam i alfa adrenergički receptori	184
DISKUSIJA	188
ZAKLJUČAK	238
LITERATURA	241

U V O D

A. Značaj mehaničkih povreda kičmene moždine

Povrede kičmene moždine (u dalnjem tekstu KM) predstavljaju aktuelan medicinsko-socijalni problem današnjice. Uzrok tome je velika učestalost takvih povreda, visoka smrtnost i visoki stupanj invalidnosti koji ih prati. Prema raznim svjetskim statistikama postotak bolesnika sa povredama kralježnice, KM-e i caudae equinae obuhvaća 1-4% trauma svih ostalih lokalizacija (246).

Mehaničke povrede KM-e nastaju djelovanjem nekog orudja ili tuge sile, a to dovodi do ~~atvorenih~~ (nepenetrantnih ili penetrantnih) te ~~zatvorenih~~ povreda ~~dložjavnog~~ dijela kralježnice. U ratu prevladavaju otvorene povrede. U mirnodopskim uvjetima, zatvorene su povrede mnogostruko češće, a etiološki faktor je tupa sila. Takve povrede nastaju obično u saobraćajnim, sportskim ili profesionalnim udesima (kod odrona zemlje u rudnicima, kod pada sa visine, prilikom skoka u vodu i sl.) (246).

O učestalosti smrtnosti nakon povreda KM-e najbo-

lje govore podaci iz ratnih arhiva. Tako npr. u toku rusko-turskog rada (1877-1878.) i u balkanskom ratu (1912-1913.), svi ranjenici sa povredma KM-e su umirali. U prvom svjetskom ratu takvih je ranjenika umiralo 62-80%, a u drugom svjetskom ratu smrtnost je iznosila oko 52% (246).

Kod povreda KM-e javlja se u 29% slučajeva spastična ili mlohava paraliza, u 67% slučajeva spastična ili mlohava pareza, a kod svih njih javlja se poremećaj u funkciji zdjeličnih organa, trofičke promjene na koži te tranzitorne senzitivne smetnje (246). Nabrojene posljedice traume KM-e vrlo često perzistiraju godinama (246,290), eventualno i doživotno (246).

B. Gradja kičmene moždine

Na poprečnom presjeku KM-e vidi se centralno postavljena siva masa koja oblikom podsjeća na leptira rasprenih krila, a okružena je bijelom masom. Siva masa je sastavljena od tijela neurona, potpornog tkiva i nervnih niti od kojih je većina nemijelinizirana. Bijela

masa se sastoji od nervnih niti i potpornog tkiva. Nervne niti su tu većinom mijelinizirane i izgradjuju velike tractusae KM-e (246, 349, 401).

1. Siva masa

a) Prednji dio sive mase tvori prednje robove koji sadrže radikularne motoričke i funikularne stanice. Nastavci radikularnih stanica ulaze u sastav prednjih korijenova KM-e i perifernih živaca. Nastavci funikularnih stanica ulaze u sastav bijele mase, gdje idu ascendentno ili descendantno tvoreći snopove bijele mase. Prednji robovi primaju podražaje iz viših centara i stražnjih robova, a pripadaju motoričkom sustavu koji kontrolira motoriku tijela.

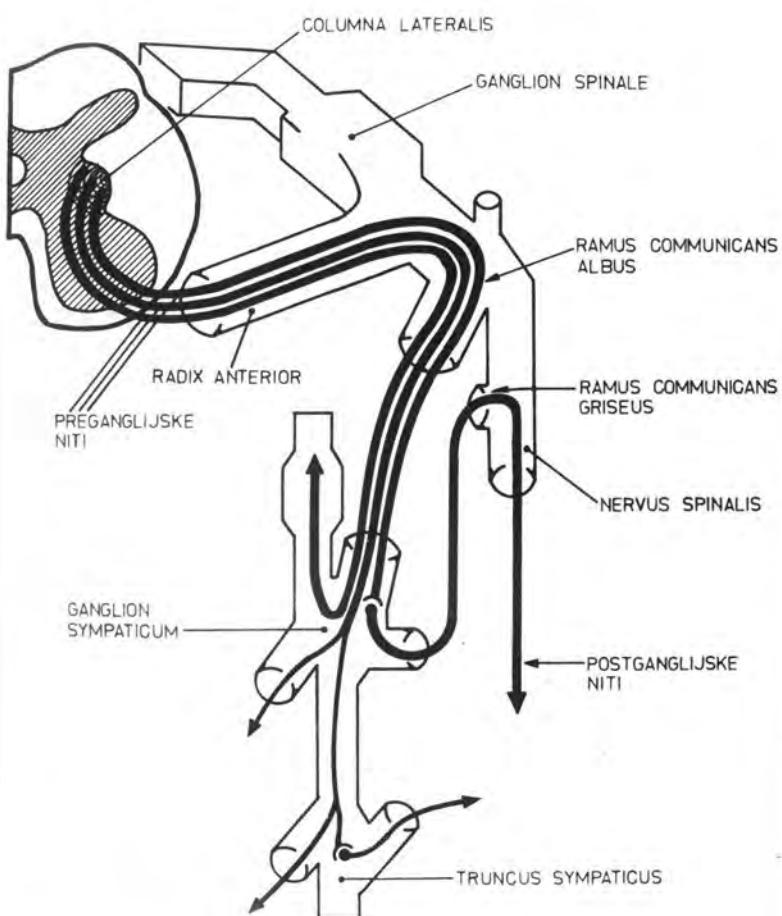
Motorički sustav sive mase dijeli se na: medialnu motoričku kolumnu ventralnog roga, koja inervira mišiće skeletne osovine, i lateralnu motoričku kolumnu koja inervira ostali dio tjelesne muskulature (122, 246, 349, 401).

b) Stražnji dio sive mase tvori stražnje robove koji uglavnom sadrže funikularne i komisuralne stanice. Stražnji robovi su sastavljeni od stanica koje primaju i pre-

nose impulse koji ulaze u KM-u stražnjim korijenovima a pripadaju senzoričkom sustavu.

Senzorički sustav sive mase čine: a) nucleus dorso-marginalis čiji aksoni formiraju intersegmentalne puteve. b) substantia gelatinosa koja formira glavni asocijativni centar dorzalnog roga za senzoričke sustave, c) nucleus proprius koji predstavlja značajni relej puteva za bol i temperaturu, te d) nucleus dorsalis koji je od odlučujućeg značaja za kontrolu položaja tijela (122, 246, 349, 401).

c) U bočnim rogovima sive mase KM-e nalaze se u glavnom vegetativne nervne stanice (52, 206, 401), čiji aksoni (to su u stvari vegetativne preganglijske niti) napuštaju sivu masu preko prednjih rogova i uključuju se u prednje korijenove spinalnog nerva (18, 50) Sl. 1.



Sl.1. Odnos preganglijskih i postganglijskih niti simpatikusa i kičmene moždine.

Od segmenta C_6 do segmenta L_2 protežu se visceromotorički i viscerosenzitivni centri simpatikusa. Iz simpatičkih segmenata $Th_1 \sim Th_5$ inerviraju se srce, pluća i bro-

nhi, iz Th₅-Th₁₂ želudac, crijeva, jetra i bubrezi, a iz lumbalnih segmenata mokraćni mjehur, debelo crijevo i genitalije (52, 401).

U sakralnom segmentu(S₂ - S₄) nalaze se parasimpatički centri za mokraćni mjehur, debelo crijevo i genitalije (52,401).

U cijeloj sivoj masi nalaze se još neuroni čiji nastavci ne napuštaju sivu masu te čine asocijativni, odnosno internuncijski sustav sive mase KM-e (122,246,349,401).

2. Bijela masa

Ascendentne i descendantne niti KM-e organizirane su uglavnom u odvojene snopove koji se nalaze u bijeloj masi. Ascendentne niti služe za prenošenje podražaja površinskog i dubokog senzibiliteta sa periferije ka centrima u moždanom deblu te velikom i malom mozgu. Descendentne niti provode nervne impulse od precentralne motoričke regije do mišića za voljne pokrete (122,401).

Bijela masa je podijeljena prednjim žlijebom, prednjim i stražnjim korijenovima i stražnjom pregradom na tri funiculus-a: dorsalis, lateralis i ventralis, a svaki od njih sadrži nekoliko fasciculus-a.

a) U funiculus dorsalis nalaze se vlakna ascendentnih

puteva i to medijalno postavljen fasciculus gracilis (Goll) i lateralno postavljen fasciculus cuneatus (Burdach).

b) Najvažniji putevi u funiculus lateralis su: tractus spinocerebellaris dorsalis (Fleshig), spinocerebellaris ventralis (Gowers), spinoolivaris i olivospinalis kao najpovršniji, dok se tractus corticospinalis lateralis, rubrospinalis, reticulospinalis, tectospinalis lateralis i spinotalamicus nalaze više u dubini funiculus-a (122,349,401).

c) Najvažniji putevi u funiculus ventralis su: tractus corticospinalis ventralis, tectospinalis medialis, longitudinalis medialis, interstitiospinalis i reticulospinalis medialis (122,401).

Važno je istaći da su putevi stražnjeg funikula isključivo ascendentni te pripadaju osjetnom sustavu, dok su neki putevi bočnog i prednjeg funikula ascendentni, a neki descendantni te pripadaju osjetnom odnosno motoričkom sustavu (122,349, 401).

3. Krvne žile i ovojnice kičmene moždine

Kičmena moždina je snabdjevena krvlju iz arteriae

(a) spinalis anterior, koja prati fissuram medianu anterior, i iz dvije aa. spinales posteriores koje su uložene u

sulci dorsolaterales KM. A spinalis anterior je ogrank a. vertebralis, dok su aa. spinales posteriores ogranci a cerebellaris inferior posterior ili a. vertebralis. Aa. spinales anteriores i posteriores povezane su medjusobno preko aa. radiculares koje ulaze u KM-u segmentalno duž nervnih korijena.

Snabdijevanje krvlju preko aa. radiculares nije stalno (246). A. spinalis anterior snabdjeva krvlju prednje dvije trećine uključujući prednje robove, kortikospinalne i bočne spinotalamičke puteve. Aa. spinales posteriores snabdjevaju krvlju stražnje robove kao i stražnje funikule (122, 246, 332, 349, 401).

Kičmenu moždinu obavijaju tri ovojnica: pia mater, arachnoidea i dura mater. Pia mater, koja je priljubljena uz KM-u, i perifernije postavljena arachnoidea su tanke i nježne ovojnica medjusobno povezane dentikularnim ligamentima. Izmedju pia-e i arachnoidea-e se nalazi subarahnoidalni prostor ispunjen likvorom čija je osnovna uloga zaštita KM-e od traume. Dura je sastavljena od fibroznog veziva i nalazi se periferno od arahnoideae, a vezivnim tračcima je spojena sa zidom kičmenog kanala.

Spomenuti sistemi ligamenata kao i spinalni korijeni ograničavaju rotaciju KM-e unutar kičmenog kanala (122, 246, 349, 401).

C. Neurokemijski transmitorni sustav u kičmenoj moždini

Kroz KM-u prolaze motorički i senzorički putovi, a u njoj se nalaze takodjer i ishodišta vegetativnog nervnog sustava. Međutim KM-a ne služi samo za provodjenje informacija prema mozgu i od mozga prema periferiji, već se u njoj odigravaju i vrlo složeni procesi refleksnih mehanizama (122, 246, 349, 401). Za ostvarivanje spomenutih aktivnosti KM-e neophodno je potrebno da uz postojanje njenog anatomskog integriteta postoji precizna i međusobno uskladjena funkcija cijelog niza funkcionalnih sustava KM-e koji određuju njenu aktivnost. Do sada još nije moguće dati konačnu procjenu aktivnosti i značaja tih sustava, ali je očito nastojanje da se na tom području učini što više.

Jedno od centralnih mjesta u tim pokušajima zauzima i problem neurokemijske transmisije u KM-i. Kad toga su od posebnog značaja proučavanja noradrenergičkog, dopaminergičkog, serotonergičkog i holinergičkog sustava, kao i presinaptičke i postsinaptičke inhibicije.

1. Noradrenergički sustav kičmene moždine

Noradrenalin (NA) je danas opće prihvaćen kao neuro-

transmiter u vegetativnom nervnom sustavu (VNS) (52,77, 186,319,336) kao i u centralnom nervnom sustavu (CNS) (34,44,45,319,365). Brojna naučna istraživanja ukazuju na prisutnost (13,15,421) kao i na neurotransmitersku ulogu NA-a u KM-i (9,41,44,45,141,332).

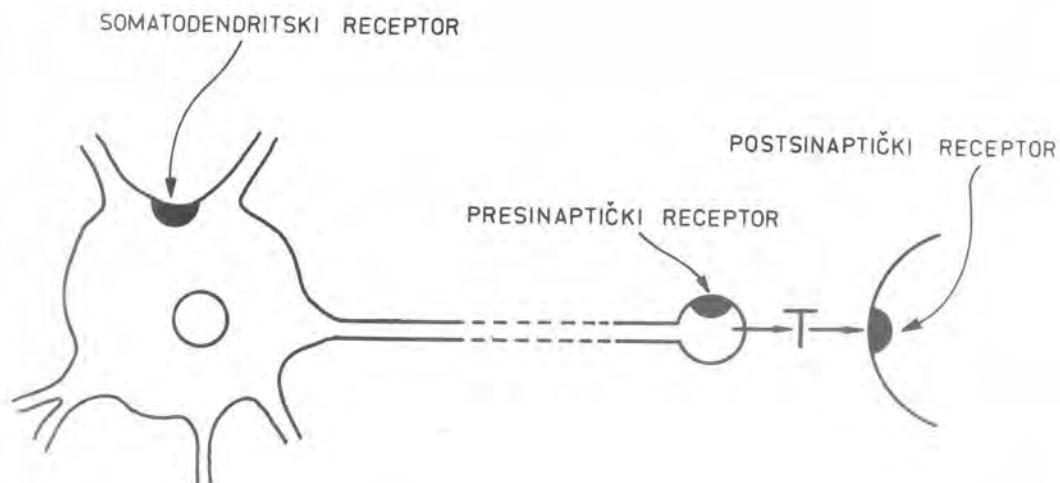
NA nije ravnomjerno rasporedjen u cijeloj KM-i. Najviše ga ima u bočnim i prednjim rogovima (77,115,218,437), u nešto manjim koncentracijama je prisutan unaokolo centralnog kanala i u stražnjim rogovima (77,437), dok ga u bijeloj masi KM-e gotovo i nema. Ne postoji razlika u koncentraciji prisutnog NA-a izmedju cervikalnog, torakalnog, lumbalnog i sakralnog segmenta KM-e (437).

Najvjerojatnije se sinteza NA-a vrši uglavnom u nižim dijelovima moždanog debla. Tu su smještena stanična tijela NA-ergičkih neurona čiji se aksoni spuštaju u KM-u (9,41, 77, 332). Odavde NA putuje descendantno neurotubulima (327,410,426) brzinom od 400 mm na dan (416), do presinaptičkog kraja živca. Na tom mjestu se vrši njegovo deponiranje u vezikulama (77) kao i oslobođenje (77, 141), te ponovni utok (vraćanje, engl. "reuptake") kao i djelomična sinteza (251).

Pošto se osloboodi na presinaptičkom kraju neurona, ulazi u intersinaptičku pukotinu, vežući se za odgovarajući receptor koji se nalazi na membrani postsinaptičkog dijela

neurona.

Postoje tri osnovne vrste receptora bitnih za ostvarivanje neurotransmisijske (386): a) somatodendritski receptori: nalaze se na somi neurona, a važni su za određivanje frekvencije impulsa, koji će biti odaslan duž aksona. b) presinaptički receptori: smješteni su na presinaptičkom kraju nerva. Služe kao kontrola sinteze i oslobadjanja transmitera. c) postsinaptički receptori: nalaze se na postsinaptičkom kraju nerva. Oni vrše prepoznavanje transmitera i omogućavaju reagiranje podražene nervne stanice (Sl.2.).



Sl.2. Shematski prikaz osnovnih vrsta receptora. Po-djela je učinjena prema njihovom položaju na nervnoj stanici.

Do danas su poznate brojne mogućnosti utjecaja na oslobadjanje NA-a na završecima živaca. Zna se da angiotensin II djeluje na NA-ergičke presinaptičke receptore, uzrokujući povećano oslobadjanje NA-a. Isto to svojstvo primjećeno je kod agonista β adrenergičkih i nikotinskih receptora. Nasuprot tome prostaglandini serije E, morfin, kao i agonist ~~i~~ adrenergičkih, dopaminergičkih i muskarinskih receptora smanjuju oslobadjanje NA-a na presinaptičkim kraju NA-ergičkih neurona (251,386).

Smatra se da je većina postsinaptičkih NA-ergičkih receptora u CNS-u slična ili jednaka alfa-adrenergičkim receptorima u VNS-u (188), unatoč tome što je u CNS-u dokazano i postojanje receptora koji su jednaki beta-adrenergičkim receptorima VNS-a (24).

Djelotvornost kemijske neurotransmisiye ovisi o prisutnosti optimalne količine i o optimalnoj dužini trajanja aktivnosti neurotransmitera u sinapsi. Treba istaći da osim opisanog mehanizma odgovornog za sintezu, uskladištenje i oslobadanje NA-a, postoji u sinapsama i sustav razgradnju za NA-a: primjerice kateholortometil transferaza (COMT) i monoaminoooksidaza (MAO). Kao konačni produkt te razgradnje nastaje 3-metoksi, 4-hidroksi fenil glikol (MHPG). COMT razgradjuje NA uglavnom ekstraneuralno (380,435), a

MAO vrši svoju ulogu pretežno intraneuralno (81,154, 435). MAO je u CNS-u smještena isključivo intramitohondrijalno, a koncentracija joj je različita u raznim dijelovima CNS-a (435).

Poznato je da povećana motorička aktivnost, stres, izlaganje hladnoći, kao i već spomenuti enzimi, povećavaju razgradnju NA-a u CNS-U (78, 263, 365).

U takvim situacijama nalazimo povećanu količinu MHPG-a u cerebrospinalnoj tekućini i urinu (235,273, 365). Promjene u koncentraciji MHPG-a mogu poslužiti kao dobar pokazatelj dinamike razgradnje NA-a. Aktivnost NA-a u CNS-u je mnogstruka a očituje se u povećanju koncentracije c3,5AMP-a, (142, 233, 374) kao i vazokonstriktivi krvnih žila CNS-a (311), te euforiji (365).

Općenito uvezši kateholamini imaju značajan utjecaj na proces učenja. Tako pad koncentracije NA-a u mozgu inhibira mehanizam aktivnog izbjegavanja životinja (245).

Poznati su i neki specifični efekti NA-a na nivou KM-e koji se očituju:
a) u hiperpolarizaciji neurona KM-e (141,421), što praktički znači da uzrokuje njihovu inhibiciju, a ubrizgan i.v. ili lokalno u tkivo KM-e, uzrokuje depresiju monosinaptičkih refleksa (259). b) NA inhibira i aktivnost Renshaw stanica in vitro (44), a osim toga ostvaruje značljivo djelovanje i na ostalim interneuronima KM-e, također

uzrokujući njihovu inhibiciju (45,141, 421). To se manifestira smanjenjem njihovog spontanog električnog izbijanja (45), premda u izvjesnim uvjetima NA može stimulirati interneurone KM-e (421). c) NA povisuje prag podražaja CNS-a za grčeve uzrokovane elektrošokom, što se tumači njegovim specifičnim djelovanjem na nivou KM-e (225). d) osim toga simpatički preganglijski neuroni smješteni u lateralnoj kolumni su u uskoj funkcionalnoj vezi sa noradrenergičkim nervnim završecima KM-e (114, 116,318). Tim putem se uglavnom inhibira aktivnost simpatičkih preganglijskih neurona KM-e (192). Medjutim treba ukazati i na postojanje izvjesnih razlika u aktivnosti NA-ergičkog sustava kod raznih životinjskih vrsta (89,131). Na nju utječe temperatura (222), vrsta prehrane (152), stupanj motoričke aktivnosti (257,353,365) kao i brojne supstance: propranolol - snažan neselektivni blokator beta adrenergičkih receptora u VNS-u i CNS-u (24,26,62,66,68,77,118,123,132,181, 267, 304,315,335); fentolamin i dibenzilin - blokatori alfa-adrenergičkih receptora u vegetativnom i CNS-u (62,68,90,96,132, 131,194,201,217,251,259,306,310,332,337); dihidroergotoksin (DHE) - snažan blokator alfa -adrenergičkih receptora u vegetativnom i u CNS-u (28,53,217,319,335,360,386) koji ostvaruje i značajne metaboličke aktivnosti u CNS-u

(211,256, 293,319,341,360); L-Dihidroksifenil alanin (L-DOPA) - povećava sintezu NA-a u vegetativnom i CNS-u (4,10,84,162,180); alfametil DOPA - smanjuje aktivnost NA-ergičkog sustava u VNS-u i CNS-u (124,146,215,269,280,398); rezerpin - sprečava inkorporiranje NA-a u vezikule na presinaptičkom kraju živaca što ima za poslijedicu pad aktivnosti NA-ergičkog sustava,vegetativnog i CNS-a (76,82,143,154,165,422).

2. Dopaminergički sustav kičmene moždine

Značaj dopamina (DA) za aktivnost CNS-a još nije u cijelosti poznat, ali rezultati brojnih ispitivanja ukazuju na njegovu višestruku ulogu u CNS-u.

DA je neophodan za biosintezu NA-a i adrenalina(A). On je njihov prekusor (90,155,209). Biosinteza NA-a i A-a započinje aminokiselinama tirozinom ili fenilalaninom, koje u hidroksilacijom prelaze u DOPA (52,186,267). Iz DOPA-a dekarboksilacijom nastaje DA koji oksidacijom prelazi u NA. Metiliranjem NA-a nastaje A. (52,186,267). Tirozin, fenilalanin i DOPA prolaze kroz krvno-moždanu barijeru, što nije slučaj sa spomenutim kateholaminima (DA,NA i A) (52,186,209).

Podaci dobiveni tokom zadnjih 20 godina ukazuju da DA, osim što je prekursor za NA i A, ima značajnu ulogu i kao neposredni neurotransmiter (155,209,389). On utječe na specifične receptore koji se razlikuju od onih za NA i A (209,371). Izneseni podaci bili su razlogom brojnih ispitivanja, čiji rezultati nedvojbeno potvrđuju postojanje dopamin-ergičkog transmитerskog sustava u CNS-u (69, 174,183,227,341,389,415).

Potvrđeno je postojanje DA-ergičkih receptora u CNS-u (20,366,388) čija je specifičnost određena postojanjem DA osjetljive adenilat ciklaze (155,234,341,366,412). Stimulacijom tih receptora DA uzrokuje porast c3,5AMP-a (234,341,371).

Medjutim treba ukazati da postoji više različitih vrsta DA-ergičkih receptora u CNS-u. Do ovog saznanja došlo se na osnovu podataka koji jasno ukazuju na postojanje DA-ergičkih receptora koji ne posjeduju DA osjetljivu adenilat ciklazu, kao i nemogućnost svih DA agonista da povise nivo c3,5AMP-a, te da stimuliraju sve DA-ergičke receptore u CNS-u (69,183,341). To i tumači činjenicu da u CNS-u postoji nekoliko odvojenih DA-ergičkih sustava: nigrostrijatalni, mezolimbički, tuberoinfundibularni, cerebrokortikalni, medularni i spinalni (30,90,155,227,234).

341,369,415).

Aktivnost navedenih sustava od bitnog je značaja za normalni rad CNS-a. Promjenjen metabolizam DA-a u spomenutim sustavima je u uskoj vezi sa slijedećim bolestima: m.parkinson (227,234,341,366,426), shizofrenija (234,341,366,426), huntington-ova koreja (366), rana koreja (366) i torsiona distonija (366). Takodjer je u uskoj funkcionalnoj vezi sa aktivnošću DA-ergičkog sustava u CNS-u i niz neuroendokrinih bolesti koje su karakterizirane poremećenom kontrolom sekrecije prolaktina (341,366,415), hormona rasta (341,366,415) i debljanja (366). I u raznim patološkim stanjima praćenim depresijom CNS-a postoji manjak DA-a u CNS-u (369), a klinička se slika popravlja stimulacijom centralnih DA-ergičkih receptora (91). Danas se smatra da brojne psihoaktivne tvari utječu na DA-ergički sustav u CNS-u. Uzbuđuje se na mogućnost da većina antipsihotičnih lijekova ostvaruje svoja terapijska djelovanja kao i svoje ekstrapiramidalne sporedne efekte blokadom DA-skih receptora u CNS-u (388). Svo to ne iscrpljuje ulogu i značaj centralnog DA-ergičkog sustava, jer npr. u CNS-u postoje i DA-ergički putevi kojima se regulira krvni tlak (90) i utječe na učenje (pad DA-a u mozgu inhibira aktivno izbjegavanje (98).

U seriji radova na KM-i uspjelo se potvrditi neurotransmittersku ulogu DA-a u KM-i, kao i postojanje DA-ergičkog transmитerskog sustava KM-e (9,13,15,41,162). Stanična ti-

jela DA-ergičkih neurona KM-e (gdje se vrši sinteza DA-a) nalaze se u donjem dijelu moždanog debla (9,41), odakle polaze dugački aksoni koji završavaju gustom mrežom kollaterala (155,415). Nakon sinteze DA putuje descendantno neurotubularnim **sustavom** aksona brzinom od $3 - 4 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ (155).

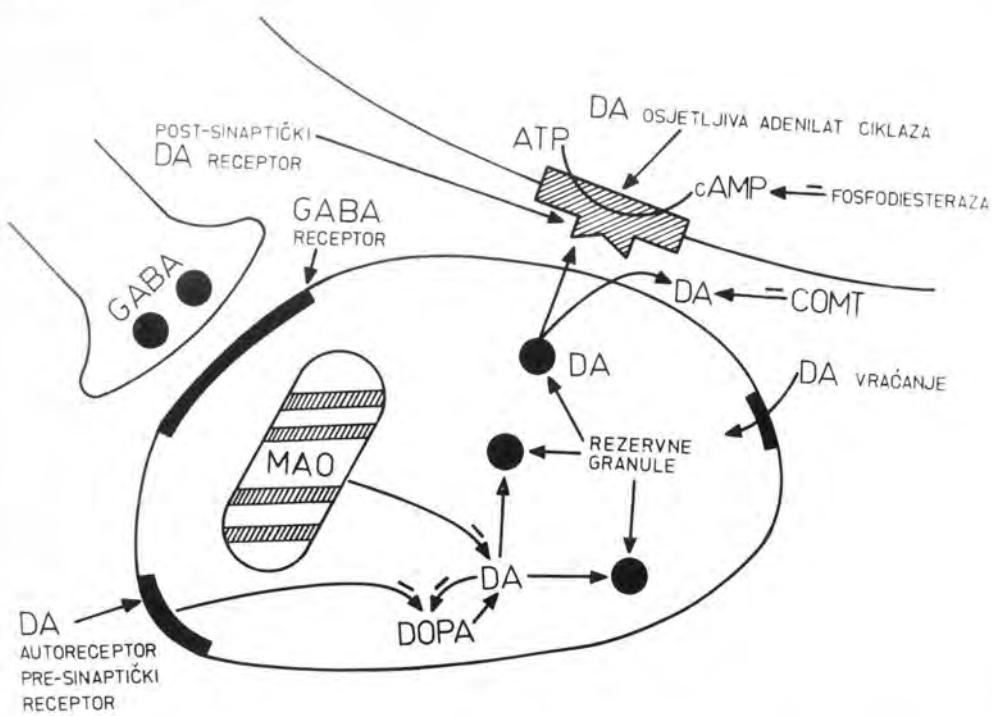
Uzduž nervnih završetaka nalaze se proširenja (varikozi-teti) koji predstavljaju presinaptički kraj neurona. Veličine su od $0,1 - 1 \times 10^{-6} \text{ m}$ (155). Jedan akson ima oko $100 - 1000$ varikoziteta. To ukazuje na mogućnost utjecaja jednog neurona na velik broj drugih nervnih stanica. U spomenutim proširenjima se nalaze vezikule u kojima se DA deponira (155) i djelomično sintetizira (155,415). U vezikulama se takodjer vrši oslobođenje DA-a kao odgovor na nervni impuls (155,415). Oslobođeni DA djeluje na postsinaptički kraj nerva, stimulirajući DA-ergičke postsinaptičke receptore (415).

Brojni "kontrolni mehanizmi" su uključeni u taj sistem neurotransmisijske s ciljem da se količina DA-a prisutnog u sinaptičkoj pukotini održi na optimalnoj visini. Npr. u DA-ergičkim sinapsama postoje DA-ergički autoreceptori (presinaptički DA-ergički receptori) (155,341,336,415). Kada DA stimulira te receptore, onda nastaje smanjenje

oslobadjanja DA-a na presinaptičkom kraju nerva (155).

Znači ako neka tvar stimulira prvenstveno DA-ergičke presinaptičke receptore, tada nastaje rezultat kao da je smanjena DA-ergička neurotransmisija. Međutim, ako neka tvar stimulira uglavnom postsinaptičke DA-ergičke receptore efekt će biti suprotan (415).

Način što je stimulirao presinaptičke i postsinaptičke receptore, DA se ili enzimski razgradi do homovanilične kiseline (HVA), ili se vraća u presinaptički kraj nerva, gdje se ponovo koristi za sintezu neurotransmitera (155,415) Sl.3.



Sl.3.: Shematski prikaz aktivnosti dopamina na pre-sinaptičkom i postsinaptičkom kraju dopaminergičkog neurona. Oznakom "—" je prikazan antagonizam u djelovanjju.

Razgradnja DA-a se vrši intraneuralno i ekstraneuralno. Intraneuralna razgradnja DA-a odvija se pod utjecajem MAO-e (81,155) a kao produkt nastaje dihidroksifenil octena kiselina (155). Ekstraneuralnu razgradnju DA-a uglavnom vrši COMT, pretvarajući ga u 3-metoksitiramin (155). U jednom i drugom slučaju kao konačni metabolit (iz dihidroksifenil octene kiseline i iz 3-metoksitiramina) nastaje HVA (155). Količina HVA-e prisutna u cerebrospinalnoj tekućini (60,84, 384) i u mokraći (353,433) je pokazatelj razgradnje DA-a u CNS-u.

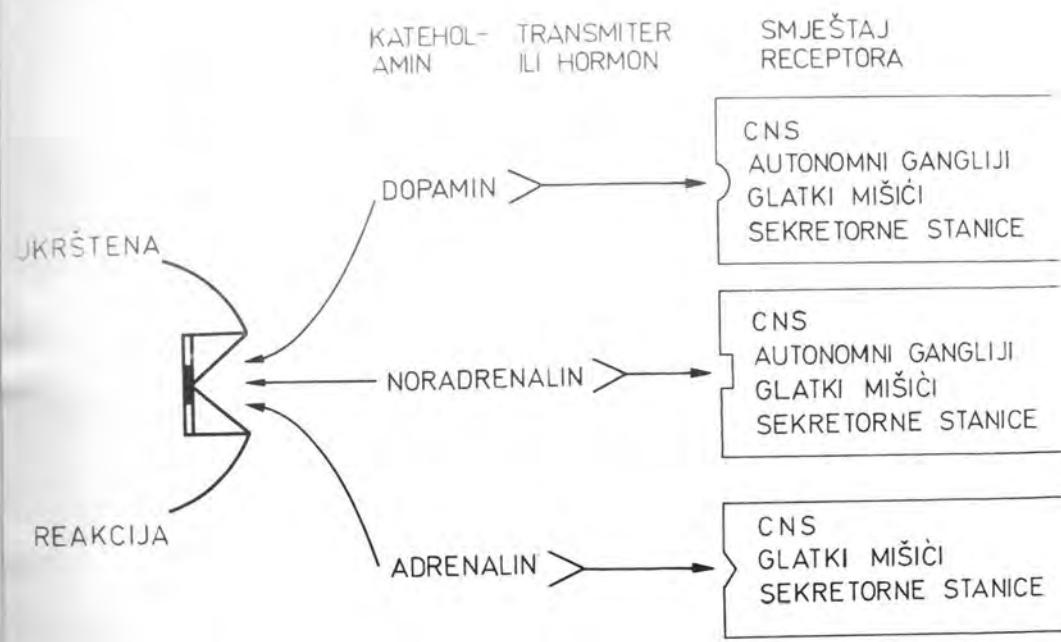
DA-a ima u KM-i najviše u lateralnim i prednjim rogovima, a nešto manje oko centralnog kanala i u stražnjim rogovima (437). U bijeloj masi ga ima najmanje (437). Ne postoji razlika u koncentraciji DA-a izmedju cervikalnog, torakalnog i lumbalnog segmenta KM-e (437).

Opće je poznato da DA-ergički sustav CNS-a utječe na motoričku aktivnost (341). Tako npr. pad koncentracije DA-a je praćen porastom motoričke aktivnosti (265). U nucleus caudatus-u g. nalazimo u visokoj koncentraciji a kontrolira i spinalnu motoričku aktivnost (227), najvjerojatnije preko direktnog alfa puta (91). Vjeruje se da je rigiditet u pacijenata s M. Parkinson posljedica hiperaktivnosti alfa motoneurona (91, 227), odnosno smanjene aktivnosti gama motoneurona KM-e (227).

Da može pojačati (162) ili smanjiti (259) monosinaptičke refleksne u KM-i, a djeluje i kao presinaptički inhibitor Renshaw stanica i ostalih interneurona u KM-i (107).

Za bolje razumijevanje aktivnosti DA-a u CNS-u treba da se još spomene slijedeće: poznato je da neki kateholamini (NA, A i DA) ostvaruju osim neurotransmiterske uloge i značajnu hormonsku aktivnost (209, 341). Oni mijenjaju aktivnost sekretrnih stanica a time i lučenje hormona, enzima i sl. (209).

Kateholamini su vrlo slični međusobno po svojim kemijskim karakteristikama (52, 186), pa se može očekivati da i njihovi receptori pokazuju brojne međusobne sličnosti. Ta činjenica o relativnoj nespecifičnosti receptora za kateholamine objašnjava nastajanje ukrštenih reakcija, što omogućava djelovanje jednog kateholamina na više vrsta sličnih receptora (209). Sl. 4.



Sl.4. Shematski prikaz nastajanja **ukrštenih reakcija** izmedju dopamina, noradrenalina i adrenalina.

DA stimulira ne samo DA-ergičke, već i alfa (32, 96, 135, 152, 180, 342) i beta adrenergičke receptore u VNS-u (32, 135, 180).

DA-ergički receptori su dokazani u glatkim mišićima krvnih žila međenterija (135, 427), bubrega (181, 427),

arterije femoralis (135,427) i krvnih žila kože (32). Stimulacijom tih receptora DA uzrokuje dilataciju spomenutih žila, što rezultira padom sistemskog krvnog tlaka (32,181,427).

Stimulacijom alfa adrenergičkih receptora krvnih žila (DA je 10-100 puta slabiji agonist od NA-a) (386), DA uzrokuje vazokonstrikciju (427). Stimulacijom beta adrenergičkih receptora (relativno je blago izražena) (96) DA uzrokuje vazodilataciju (305) i nastajanje pozitivnog inotropnog i kronotropnog djelovanja na srcu (180).

DA također inhibira transmisiju u paravertebralnim simpatičkim ganglijama (424,425) što dovodi do pada krvnog tlaka (135,305,427) i do pada simpatičkog tonusa u cijelom tijelu (252,271).

Budući da u CNS-u osim DA-ergičkih postoje i receptori poput alfa i beta adrenergičkih receptora VNS-a, za očekivati je da će DA i u CNS-u ostvariti stimulaciju svih navedenih struktura.

Aktivnost DA-a u CNS-u je još dodatno zamršena poстојanjem funkcionalnih veza dopaminergičkog sustava s holinergičkim, GABA-ergičkim i serotonininskim sustavom CNS-a. Npr. poznato je postojanje nigrostrijalnog sistema koji kontrolira motoričku aktivnost, a sastoji se od DA-ergičkih, holinergičkih i GABA-ergičkih neurona

(227). Pojedinosti tog funkcionalnog sustava su uglavnom nepoznate, ali se smatra da GABA inhibira spomenute DA-ergičke neurone (47).

DA-ergički agonisti stimuliraju i 5HT-ski sustav u CNS-u (276). Ta se stimulacija osvaruje direktnim vezivanjem DA-a za 5HT-ske receptore, ali i indirektnim putem, stimulacijom DA-ergičkog sustava koji za sada nepoznatim mehanizmom uzrokuje naknadnu stimulaciju 5HT-skog sustava (276).

Na aktivnost DA-ergičkog sustava mogu utjecati brojne tvari: haloperidol-blokator DA-ergičkih receptora u vegetativnom i u CNS-u (32,47,69,126,150,180,213,252, 271,332,388,427,430). Haloperidol takodjer povećava metabolizam DA-a u CNS-u (114). L DOPA- uzrokuje porast sinteze DA-a u vegetativnom i u CNS-u (4,10,98,162,180, 203,272,393), što je praćeno povećanjem količine HVA-e u cerebrospinalnoj tekućini (60,84). Alfametil DOPA-blokira DOPA dekarboksilazu (katalizira prjelaz DOPA-a u DA, te uzrokuje nakupljanje alfametil NA-a i alfametil-DA-a. Na taj način smanjuje se aktivnost DA-ergičkog sustava u vegetativnom i u centralnom nervnom sustavu (52,124,146,202,215,269,280). Reserpin - sprečava inkorporiranje DA-a u vezikule presinaptičkog kraja ne-

rva (76,148), uzrokujući pad DA-a u CNS-u (388). Nakon višekratnog davanja uzrokuje odsutnost svih kateholamina u CNS-u (32). Apomorfin - stimulira DA-ergičke receptore u CNS-u (20,69,101,237,252,394,415), a ima značajno veći afinitet prema presinpatičkim DA-ergičkim receptorima (91,394). Apomorfin također pojačava otpuštanje DA-a iz DA-ergičkih neurona (415) i smanjuje metabolizam DA-a u CNS-u (91,341). Bromokriptin - stimulator DA-ergičkog sustava u CNS-u (91,92,101,150,270,382,412) koji posjeduje svojstvo mješanog agonističko-antagonističko djelovanja na DA-ergičke receptore CNS-a (262,338,341,412). Stimuliranje muskarinskih receptora na presinpatičkom kraju neurona smanjuje tonus DA-ergičkog sustava. Isti efekt se postiže i djelovanjem morfina i prostaglandina (386). Stimuliranje nikotinskih receptora na presinaptičkom kraju DA-ergičkih neurona uzrokuje povećanje tonusa DA-ergičkog sustava (386).

Na aktivnost DA-ergičkog sustava u CNS-u utječe još cijeli niz drugih činilaca. Na primjer stres, kao i stimulacija perifernih nerava uzrokuje uslijed nakupljanja DA-beta-oksidaze (katalizira prijelaz DA-a u NA) pad koncentracije DA-a u CNS-u (348). Post mortem također pada količina DA-a u mozgu (223).

Poznato je da stimulacija ili prekid sira~~p~~tičke transmisije može uzrokovati porast ili pad osjetljivosti receptora za neurotransmitere (341). Tako povreda nervnog tkiva kao i davanja DA-ergičkih antagonistika uzrokuje preosjetljivost pre- i postsinpatičkih DA-ergičkih receptora (366), dok se naprotiv pri dugotrajnom davanju DA-ergičkih agonista osjetljivost DA-ergičkih receptora smanjuje (366).

3. Serotoninski sustav kičmene moždine

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5HT) je neurotransmiter u CNS-u (35,147,196,210), a brojni autori su ukazali na specifični značaj njegove neurotransmiterske uloge u KM-i (12,279,421,437).

Serotoninski neuroni, koji se nalaze u KM-i imaju svoja tijela u nižim dijelovima moždanog debla (12,41, 64,158). U tijelu neurona se vrši gotovo cjelokupna sinteza 5HT-a (12,80), mada ga se nešto sintetizira i u nervnim vlaknima (80).

Aminokiselina triptofan služi kao izvorna supstanca iz koje hidroksilacijom nastaje 5-hidroksi triptofan (5HTP). Iz njega dekarboksilacijom nastaje 5-hidroksitri-

ptamin (5HT) (35,158,192).

5HT putuje neurotubularnim sustavom aksona (77) i deponira se u vezikulama (187) na završecima descendentalnih vlakana KM-e (12,141,279). 5HT-a ima najviše u lateralnim (115,318) i prednjim rogovima KM-e (77,437). Znacajno manja koncentracija nalazi se oko centralnog kanala i u stražnjim korijenovima (437). U bijeloj masi MK-e 5HT-a gotovo da i nema (437). Ne postoji razlika u koncentraciji 5HT-a izmedju cervikalnog, torakalnog i lumbalnog segmenta KM-e (437).

5HT djeluje u CNS-u na slijedeće vrste 5HT-skih receptora: presinaptičke inhibirajuće receptore (autoreceptori) (196,267), postsinaptičke inhibirajuće receptore (196) i na postsinaptičke stimulirajuće receptore (196). Znači da 5HT može da djeluje kao inhibirajući (141,196,421) i kao ekscitirajući transmiter (196,279,421) u CNS-u. Međutim najčešće dominira njegovo inhibitorno djelovanje (196).

Aktivnost 5HT-a traje relativno kratko jer ga razgradjuje MAO (81,187,435) i kao produkt razgradnje nastaje 5-hidroksiindol octena kiselina (5HIAA) (60,187).

Promjene u koncentraciji 5HIAA-e u cerebrospinalnom likvoru su specifični pokazatelj stupnja aktivnosti 5HT-ergičkog sustava u CNS-u (68).

5HT je vrlo aktivna tvar koja utječe na: tjelesnu temperaturu (uzrokuje poikilotermiju) (85), ponašanje (uzrokuje hiperaktivnost) (187,279,341), inhibira seksualnu aktivnost (85) i stimulira izlučivanje hormona hipofize (243,341). O značaju 5HT-a za normalnu aktivnost CNS-a govori i činjenica da su neke bolesti CNS-a (M.Parkinson, **Dawn** sindrom, primarni dječji autizam i fenilketonurija) vezane uz patološke vrijednosti 5HT-a u CNS-u (85).

Serotoninски sustav je u uskoj funkcionalnoj vezi sa NA-ergičkim sustavom. Naime dokazano je da su simpatički preganglijski neuroni u uskoj anatomsкој vezi sa nervnim završecima koji sadrže 5HT (116). Smatra se da 5HT stimulira spomenute neurone (192). 5HT također stimuliра refleks fleksora nakon transekcije KM-e, a to čine i agonisti NA-a (279). Spomenuta aktivnost 5HT-a i agonista NA-a može se suzbiti blokiranjem alfa adrenergičkih receptora (279). Osim oga 5HT uzrokuje inhibiciju neurogene vazokonstrikcije i to vjerojatno djelovanjem na beta adrenergičke receptore (114). S navedenim rezultatima su u skladu podaci da neki blokatori alfa (267) i beta (187) adrenergičkih receptora smanjuju aktivnost se-

rotoninskih neurona.

O postojanju uskih funkcionalnih veza serotonininskog i dopaminergičkog sustava govore slijedeći rezultati: dekarboksilaze koje kataliziraju prijelaz DOPA-a u DA i 5HTP-a u 5HT međusobno se ne razlikuju (397), a DA-ergički agonisti direktno stimuliraju 5HT-ske receptore u KM-i (276,397). U skladu s tim su i rezultati (187) koji pokazuju da se smanjivanjem koncentracije DA-a u mozgu smanjuje povećana aktivnost CNS-a, potaknuta davanjem 5HTP-a.

GABA (187,267) i glicin (267) inhibiraju 5HT-ske neurone u CNS-u. Postoji mišljenje da su spomenute aminokiseline možda samo umetnuti medijatori između adrenergičkog i serotonergičkog (267), odnosno dopaminergičkog i serotonergičkog (187) sustava CNS-a.

Aktivnost serotonininskog sustava u CNS-u može se modificirati brojnim supstancama: Klorimipramin i imipramin - po-
~~žečavaju~~ djelovanje 5HT-a, jer sprečavaju njegov povratak u presinaptički kraj nerava (84). L-triptofan (79) i 5HTP (8) - stimuliraju sintezu 5HT-a i pojačavaju aktivnost serotonininskog sustava u CNS-u. Bromokriptin i dihidroergotoksin (DHE) - podižu koncentraciju 5HT-a u CNS-u (67). Dietilamid lizergične kiseline (LSD) - djelu-

je dvojako na sustav 5HT-a u CNS-u, a može da ga stimuli-
ra (8,80,278,279) ili deprimira (35,85,154,158,267).
Ergokornin - smanjuje oslobadjanje 5HT na presinaptičkom
kraju nerava u CNS-u (102). Paraklorfenilalanin (inhibi-
tor triptofan hidroksilaze) - uzrokuje pad koncentracije
5HT-a u CNS-u (85). Reserpin - razbija vezikule u kojima
je 5HT deponiran i uzrokuje smanjenje koncentracije 5HT-a
u CNS-u (77,407). To rezultira smanjenjem aktivnosti se-
rotoninskog **sustava** u KM-i (77), odnosno u cijelom CNS-u
(422).

Na aktivnost serotonininskog sustava u CNS-u utječe
još i vrsta **unijete hrane** (243), te razne stres situacije
(12,80,225,317,408,423). Elektro šok, hladnoća, imobili-
zacija (407), trauma (12,80,225,317) i ishemija mozga
(423) značajno **povećavaju** aktivnost 5HT-ergičkog sustava
u CNS-u. Post mortem je također nadjen porast koncentra-
cije 5HT-a u CNS-u (223).

4. Holinergički sustav kičmene moždine

Značaj i uloga acetilholina (ACh) kao neurotransmi-
tera u VNS-u su opće poznati (52,186). Prisutnost i neke
već poznate aktivnosti ACh-a u CNS-u **ukazuju** na njegovu
transmitersku ulogu i u tom dijelu nervnog sustava (30,136,
141,227,275,383,385,421).

ACh je prisutan u raznim dijelovima KM-e (421), s time da ga više ima u prednjim, a manje u stražnjim rogovima (226). Tu se vidi i značajna aktivnost holin-acetyltransferaze i acetilholinesteraze (AChE)(226), enzima koji imaju značajnu ulogu u metabolizmu ACh-a.

Rezultati brojnih eksperimentalnih radova ukazuju na postojanje muskarinskih i nikotinskih receptora za ACh u CNS-u (111,112,227,247,386). Medjutim smatra se da u CNS-u prevladavaju sinapse muskarinskog tipa (143,226, 383).

Jedna od opće poznatih karakteristika nervnih stanica je postojanje brojnih nervnih kolateralnih grančica na kraju aksona. Većina aksonalnih kolaterala za motoneurone (u KM-i) nalazi se u prednjem rogu bilo u direktnoj međusobnoj vezi ili preko interneurona (136).

ACh se oslobadja kao neurotransmiter na nervnim završecima koji čine direktne sinapse **sa motoneuronima bez umetnutih interneurona**. Tim putem ACh uzrokuje depolarizaciju motoneurona (143,226,344).

ACh može također mijenjati aktivnost motoneurona i posrednim putem na taj način što mijenja aktivnost internucijskog neuronskog sustava KM-e. Naime u KM-i postoji specifični interneuroni-Renshaw stanice (prvi

ih je opisao Renshaw 1946) (136). One su vrlo brojne u centru ventromedijalne regije prednjeg roga neposredno uz motoričke aksone. Ima ih također i dorzalno na stražnjem rubu motoričke area-e (136). Aktivnost Renshaw stanica se ne potiče impulsima preko some ili dendrita motoneurona, već preko kolaterala motoričkih aksona (136) na kojima se oslobadja ACh.

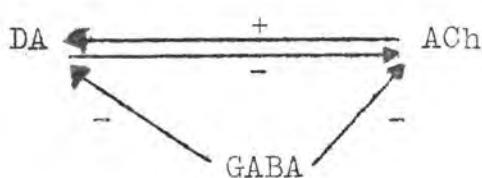
To je potvrđeno u pokusima sa holinergičkim antagonistima (atropin) i agonistima (prostigmin) (111, 136, 143, 421). Aktivirana Renshaw stanica oslobadja kao neurotransmiter GABA-u koja svojim inhibitornim djelovanjem smanjuje aktivnost susjednih motoneurona i Renshaw stanica (346). To uvjetuje činjenicu da ACh može i da stimulira i da inhibira motoričke stanice KM-e (421).

Renshaw stanice se mogu aktivirati i brojnim descendnim putevima koji imaju inhibitorno djelovanje na motoneurone (npr. inhibitorna bulbarna retikularna formacija), a uključene su i u sustave sa drugim neuronima a ne samo sa motoneuronima (136). Stimulacijom perifernih nerava aktiviraju se stražnji i prednji rogovi KM-e što je praćeno značajnim oslobadjanjem ACh-a u KM-i (226). Međutim ACh ne mijenja aktivnost simpatičkih preganglijskih neu-

rona u bočnim rogovima (192), a ne utječe ni na membra-nski potencijal u ganglijama stražnjih korijenova KM-e (330).

Rezultati brojnih eksperimentalnih radova su ukaza-li na usku vezu holinergičkog sustava i sustava biogenih amina u nervnom tkivu. Zna se da ACh i ostali holincime-tici, djelujući na muskarinske receptore koji se nalaze na ili pokraj NA-ergičkog ili DA-ergičkog nervnog završe-tka, smanjuju oslobadjanja NA-a i DA-a na presinaptičkom kraju tih nerava (141,386,387). Djelovanje holinergičkog sustava koje se ostvaruje preko nikotinskih receptora uzrokuje suprotni efekt (386).

Holinergički neuroni ekstrapiramidnog puta dobivaju DA-ergičke inhibitorne impulse (385). Tcm nalazu idu u prilog činjenice da kod Parkinson-ove bolesti postoji smanjena aktivnost DA-ergičkog ili povećana aktivnost holi-nergičkog sustava bazalnih ganglija, te da se povoljni terapijski efekti mogu postići davanjem DA-ergičkih tvari /L-DOPA (33,52), i bromokroptin (126,150,183,382)/, kao i davanjem antiholinergika (atropin) (341). Postoji mišlje-nje da je još i GABA uključena u taj mehanizam (255), te nastaje slijedeća sprega (30).



S1.5. Prikazuje moguće funkcionalne veze izmedju dopaminergičkog (DA), holinergičkog (ACh) i GABA-ergičkog (GABA) sustava u bazalnim ganglijama. "+" označava stimulaciju, a "-" inhibiciju.

Opisana zbivanja u ekstrapiramidnom putu su od važnosti za funkciju KM-e, budući da se ukazuje na postojanje funkcionalnog sustava u nucleus caudatus-u koji kontrolira spinalnu motoričku aktivnost, a sastoji se od DA-ergičkih, holinergičkih i GABA-ergičkih neurona (227).

Na aktivnost holinergičkog sustava u KM-i može se utjecati raznim supstancama. Aktivnost mu se može pojačati davanjem inhibitora ACh esteraze (npr. neostigmin) (143,247), a smanjiti blokiranjem muskarinskih receptora KM-e (npr. atropin) (112,113, 136,143,226,247,285,383).

Vjerojatno i brojni drugi faktori utječu na aktivnost holinergičkog sustava KM-e. Poznato je npr. da u toku kovnulzi-

vnih stanja nastaje otpuštanje ACh-a iz korteksa mozga (96), te da na sintezu ACh-a može utjecati vrsta hrane koju životinja konzumira, te njena starosna dob i stupanj psihomotorne aktivnosti (204, 243).

5. Mehanizmi presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u kičmenoj moždini

Postoje dva fiziološka mehanizma pomoću kojih se ostvaruje inhibicija sinapsi u KM-i (137). Jedan je presinaptički, a drugi je postsinaptički irhilitički mehanizam.

Presinaptička inhibicija je karakterizirana specifičnim zbivanjima na presinaptičkom kraju neurona. Ona uzrokuje depolarizaciju kao i hiperpolarizaciju sinaptičkog završetka primarno aferentnih vlakana. To stanje uzrokuje pad amplitude presinaptičkih akcionalih potencijala i smanjeno oslobođanje ekscitatorne transmitorne supstance (29, 137, 191, 261, 330). Presinaptička inhibicija se ostvaruje akso-aksonalnim vezama, a vjerojatno uključuje polisinaptički mehanizam (363).

Postsinaptička inhibicija se ostvaruje specifičnom

aktivnošću na postsinaptičkoj membrani some neurona. Ta aktivnost uvjetuje suzbijanje depolarizacije postsinaptičke membrane, koja u fiziološkim uvjetima nastaje pod utjecajem ekscitirajućih impulsa. (137).

I presinaptička i postsinaptička inhibicija ostvaruju se mehanizmom kemijske transmisije (137). Učinjena su brojna ispitivanja s ciljem da se utvrdi kemijski sastav inhibitornih transmittera u CNS-u sisavaca. Ti pokušaji su dobili značajan podstrek kada je Florey 1954. g. ekstrahirao inhibitornu supstancu nazvanu "faktor I" iz mozga sisavaca (363). Dokazano je da taj faktor sadrži GABA-u, te se godinama smatralo da je ona isključivi nosilac aktivnosti "faktora I". Međutim to je opovrgnuto. Žaime u nekim preparatima koji imaju značajno inhibitorno djelovanje (sadrže "faktor I") nije se uspjelo dokazati prisutnost GABA-e (363), što je ukazalo na postojanje i drugih inhibitornih tvari u sinapsama CNS-a.

Budući da je GABA po svom kemijskom sastavu aminokiselina, počela su se intenzivno ispitivati eventualne neurtransmiterska djelovanja drugih aminokiselina.

Danas se smatra da su GABA i glicin inhibitorni, a glutamat i asparat ekscitatorni transmiteri u KM-i

(106,107,117,119, 179,212,358,363,392). Iz spomenutog je vidljivo da neke aminokiseline mogu povećati, a druge smanjiti nervnu provodljivost u KM-i. Međutim i one aminokiseline koje principijelno povećavaju nervnu provodljivost mogu u većim dozama da tu aktivnost smanje (110). Npr. glutaminska kiselina stimulira refleksne odgovore u KM-i, ali ista tvar aplicirana u većoj količini može da uzrokuje njihovu depresiju (110).

Kako se pokazalo GABA i glicin imaju niz sličnih osobina: a) uzrokuju hiperpolarizaciju spinalnih motoneurona, Renshaw stanica i ostalih interneurona (363); b) djelovanje im je usko vezano za promjene u propusnosti postsinaptičke membrane za male ione (326,363); c) nalazimo ih i u glija stanicama KM-e (363).

Unatoč tome druge činjenice govore u prilog postojanju dva odvojena inhibitorna sustava(363): a) u nekim dijelovima CNS-a nalazimo veću količinu GABA-e, a u drugim veću količinu glicina (119), te b) GABA i glicin ulaze i kumuliraju u nervnim završetcima koji se međusobno razlikuju (363).

Smatra se da je GABA presinaptički (29,191,212,323, 363), a glicin postsinaptički inhibitorni transmiter u KM-i i u cijelom CNS-u sisavaca (108,363).

Prisutnost GABA-e je dokazana u brojnim dijelovima CNS-a (358), u koncentracijama koje variraju u raznim fiziološkim situacijam (razlike u spolu, dobi, i motoričkoj aktivnosti) unutar relativno uskih granica (327,358). Međutim postoje značajne razlike u koncentraciji GABA-e u raznim dijelovima CNS-a. U moždanom korteksu GABA je prisutna u 30-40% sinapsi (50), a u KM-i u 25-40% sinapsi (219). U KM-i je ima više u sivoj nego u bijeloj masi, a koncentracija joj je najveća u stražnjim korijenovima (363). Interesantno je da GABA-e gotovo nema u Renshaw stanicama (346), niti u ostalim interneuronima KM-e (119).

Ona se oslobadja na krajevima descendantnih puteva KM-e kada su oni električki stimulirani (94), a transmiter je i u aksodendritičnoj inhibiciji (363). Uzrokuje depolarizaciju (159,212,261,325) i hiperpolarizaciju (326, 363) primarno aferentnih nervnih završetaka, a može da uzrokuje i povećanu nervnu provodljivost u ganglijama stražnjih korijenova KM-e. Za spomenutu aktivnost GABA-e, od presudnog je značaja njen utjecaj na propusnost staničnih membrana za ione Na (29), Cl (326) i K (326).

GABA ostvaruje i značajnu direktnu metaboličku aktivnost u CNS-u, naime ona ulazi u Krebs-ov ciklus, i na taj način može da mijenja metaboličke aktivnosti stanica CNS-a (327).

GABA inhibira DA-ergički sustav corpus striatum (14,30), što može imati za poslijedicu nastajanje ili dodatno napredovanje već postojeće Parkinson-ove bolesti. Izgleda da su i ostali DA-ergički neuroni CNS-a u uskoj vezi s velikim brojem GABA-ergičkih nervnih završetaka. Tim mehanizmom se vjerojatno ostvaruje presinaptička inhibicija DA-ergičkih neurona (14,47,103,155, 309).

Ukazuje se takodjer na mogućnost da NA smanjuje oslobođanje GABA-e (157,267) koja može naknadno da smanji izlučivanje 5HT-a u CNS-u (63,157).



Sl.6.: Odnos u djelovanju NA-ergičkih, GABA-ergičkih i 5HT-skih neurona u CNS-u. Oznaka "—" prikazuje inhibiciju.

Ovoj mogućnosti ide u prilog slijedeće saznanje:

GABA povećava oslobođanje NA-a iz raznih dijelova CNS-a (63,345) što mehanizmom povratne sprege dovodi do smanjenja aktivnosti GABA-ergičkog sustava u CNS-u. Treba reći da postoje i suprotni rezultati po kojima NA povećava oslobođanje GABA-e iz stanica CNS-a (55).

Danas se uveliko ispituje aktivnost Renshaw stanica u KM-i. Dokazano je da spomenute stanice oslobođaju inhibitorni neurotransmiter - GABA-u, te da mogu na taj način smanjiti aktivnost susjednih motoneurona i Renshaw stanica (346), te ostalih interneurona u KM-i (107,109). To i objašnjava činjenicu da GABA smanjuje motoričku aktivnost (47) i spastičnost kod brojnih neuroloških oboljenja (109).

Koncentracija glicina je nešto veća u KM-i nego u supraspinalnim regijama CNS-a (363). U KM-i nije ravnomjerno rasporedjen u bijeloj i sivoj masi, već ga nalazimo više zastupljenog u sivoj masi i to poglavito u prednjim rogovima (363). Glicina ima najviše u cervikalnoj i lumbalnoj intumescenciji, vjerojatno zato jer je tu i masa nervnih elemenata KM-e nešto veća (345,363). Koncentracija glicina nije jednaka ni u svim dijelovima bijele mase, već je više tamo gdje su propriospiinalni inhibitori.

bitorni aksoni prisutni u većem broju (363). Valja istaći da koncentracija glicina varira u toku dana unutar relativno uskih granica (363), ali da mu je koncentracija nešto viša kod životinja sa većom motoričkom aktivnošću (345,363).

Glicin deprimira nervno okidanje (engl."firing") spinalnih interneurona i Renshaw stanica (107). Vjerojatno je medijator u aksosomatskoj inhibiciji (363), uzrokujući hiperpolarizaciju motoneurona (363). Uz navedena saznanja postoji i shvaćanje da glicin posjeduje i još neku drugu (do danas nedefiniranu) metaboličku ulogu u nervnom tkivu sisavaca (363).

Na presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju možemo utjecati brojnim tvarima, što uveliko olakšava njihovo eksperimentalno ispitivanje. Snagu presinaptičke inhibicije povećavaju slijedeće tvari: pentobarbiton, fenobarbiton, kloral-hidrat, etanol, dietileter, dušikov oksidul, kloroform, magnezijev sulfat i trimetadion (1), a možemo ju suzbiti pikrotoksinom (29,137,157,191,260,261, 267,325,330,346,363), bikukulinom (29,30,109,212,260,406), pentazolom, penicilinom i d-tubokurarinom (120,121,323). Postsinaptička inhibicija se blokira strihninom (107,108, 109,137,143,157,267,363), bruceinom i tebainom (137).

D. Mehaničke povrede kičmene moždine

Nisu svi dijelovi kičmene moždine ravnomjerno izloženi mehaničkim povredama. Statistička ispitivanja pokazuju da se najčešće susreću povrede caudae equinae (56,5%), zatim slijede povrede cervikalnog i lumbalnog segmenta (17%), te torakalnog dijela KM-e (14%) (246). Oštećenja KM-e praćena su izraženijim funkcionalnim ispadima, nastaju obično pri traumi cervikalnog i lumbalnog segmenta kičmenog stupa, tj. tamo gdje je on najpokretljiviji. Oštećenja KM-e nastaju najčešće na mjestu lezije kičemog stupa, premda to ne mora biti pravilo. Naime zbog nastupajućeg edema, krvarenja, hematomijelije, nastajanja ožiljaka i sličnih promjena u KM-i lako može doći do funkcionalnog poremećaja i iznad mjesta traume (246).

Povrede KM-e se mogu javiti i kad su koštani elementi kičmenog stupa intaktni, ali trauma najčešće dovodi do istovremenog oštećenja i koštanih i nervnih elemenata kralježnice (246).

U mirnodopskim uvjetima su povrede kičemenog stupa najčešće uzrokovane udarcem tupog predmeta. Obično nastaje komocija ili kontuzija KM-e, dok je transekcija relativno rijetka (246). Komocija je karakterizirana pojavom samo funkcionalnih smetnji, dok se kod kontuzije susreću

uz funkcionalne smetnje još iznačajne morfološke promjene (246).

Trideset sekunda nakon kontuzije KM-e nastaje edem sive mase koji se postupno širi u bijelu masu. Edem je posljedica povećane lokalne propusnosti stjenke oštećenih krvnih žila. Propustljivost je najveća u ventralnom i intermedijalnom dijelu sive mase, dok je nešto manja oko centralnog kanala (189). Unutar perioda od dvije minute javlja se krvarenje u sivoj masi (75). Intenzitet krvarenja je proporcionalan sili kojom je trauma izvršena (16,17), a kreće se od malenih petehijalnih krvarenja u centralnom dijelu sive travi (17,368,379) i u prednjim rogovima (322), te edema u bijeloj tvari, do pojave obilnih brojnih krvarenja u sivoj i bijeloj tvari (17). Sitna krvarenja u sivoj masi nastaju zbog rupture tankih stijenki krvnih žila sive mase, što je praćeno izlaskom eritrocita u perivaskularni prostor (332). U slučaju snažne traume, u toku daljnja dva sata, nastaju histološke promjene karakterizirane nastajanjem velikih krvarenja u centralnom dijelu sive mase (332,333), reakcijom mikroglijje i propadanjem Nisslovih tjelešaca (332). Tokom slijedeća četiri sata nastaje hemoragična nekroza sive mase (42,75,332) praćena nastajanjem hematoma i pojmom šupljina u nje-

nom centralnom dijelu (17), te propadanjem stražnjih korijenova (16).

Paralelno sa spomenutim patoanatomskim promjenama sive, javlja se edem bijele mase (17,75), koji nakon 5-6 sati dostiže do pia mater (189). Proteini i tekućina izlaze iz venula i kapilara, a gotovo ništa iz arterija. Oni ulaze uglavnom u ekstracelularni prostor, ali ih u malim količinama ima i u neuronima (189). Nešto kasnije dolazi do propadanja mijelina (307,332).

Očito je da svaku kontuziju KM-e prati edem sive i bijele supstance, što uz relativnu neelastičnos spinalnih membrana uzrokuje povećanje pritiska unutar spinalnog kanala i kompresiju vaskularnih elemenata KM-e (130,432). Opisano je stanje obično praćeno lokalnim vazospazmom, embolijom, trombozom, te pucanjem krvnih žila i hemoragijom (333,451), što neminovno dovodi do lokalne hipoksije i ishemije u tkivu KM-e (406,432).

Stupanj funkcionalne očuvanosti KM-e je obrnuto proporcionalan intenzitetu spomenutih histoloških promjena (17). Međutim postoje suprotna gledišta da li je pri tome bitno održavanje funkcionalnog i anatomske integriteta bijele ili sive tvari. D'Angelo-1973 g. (16) i D'Angelo i sur.-1973 (17) smatraju da je bitna očuvanost sive mase KM-e, dok Hedeman i sur.-1974. g. (201) zaključuju da je stupanj oštećenja bijele mase u korelaciji sa veli-

činom neuroloških ispada.

1. Hipoksija kičmene moždine

U traumatiziranom tkivu KM-e naglo pada parcijalni tlak kisika (236, 332, 431), koji satima ostaje na vrlo niskom nivou (236).

Oskudjevanje CNS-a kisikom jedan je od faktora koji ga najjače oštećuje. Kod deficita kisika u stanicama CNS-a drastično su poremećeni oksidativni metabolizam i metabolički procesi koji zahtjevaju kisik (300). Naime poznato je da se energija neophodno potrebna za funkcionalno održavanje procesa neurotransmisije deponira u boliku adenozin-trifosfata (ATP), koji nastaje oksidativnom fosforilacijom po principima koji su zajednički svim biološkim strukturama. Za CNS je taj proces od vitalnog značaja. Budući da su ^{rezerve} glukoze, glikogena i ATP-a u CNS-u ograničene (u čovjeka iznose 4-5 mikromola g^{-1} mozga, i mogu maksimalno podmiriti njegove potrebe samo za nekoliko minuta rada). Obzirom da CNS za razliku od drugih organa, nema sposobnost da koristi neugljikohidratne izvore za stvaranje energije, prozilazi da on apsolutno zavisi od glukoze i kisika koji putem krvi dospjevaju u ovaj organski sustav. Zato je CNS i najosjetljiviji od

svih organa na nedostatak glukoze i kisika (300,417).

Nedjutim neki istraživači (59) smatraju da za nastajanje oštećenja u KM-i nakon njene mehaničke traume, nije osnovni problem nedostatak kisika već mehanički deformitet nervnog tkiva, neposredno uzrokovani traumom. Naimo vjeruje se da je komprimirani segment KM-e ishemičan i hipoksičan ali da nije anoksičan, jer kisik može difundirati iz okolnog zdravog tkiva. Kao potvrda ovom stavu navode se podaci da su najveće fibre stražnjih kolumna i rogova najosetljivije na traumu, a malene fibre najotpornije, kao i da su sekundarni neuroni manje vulnerabilni od primarnih. Nasuprot tome kod anoksije prvo se inaktiviraju sekundarni neuroni, a manje fibre su osjetljivije od većih (164).

2. Ishemija kičmene moždine

Duckor i Perat - 1971. (332) ukazuju da krvni optok u KM-i pada nakon traume na trećinu normalne vrijednosti, što dovodi do ishemije tkiva. Ishemija označava stanje pri kojem su i dovod i odvod krvi u tkivo smanjeni (300). Znači da su stanice izložene ne samo nedostatku kisika, već su lišene i hranjivih materija, a istovremeno je spriječeno odvodjenje metaboličkih produ-

kata koji na nih štetno utječu. Naime treba istaći da putem krvi dolaze u CNS i aminokiseline (tirozin, triptofan i histidin) od kojih se vrši sinteza biogenih amina (kateholamini, serotonin i histamin), te brojne druge materije koje služe za obnavljanje i de novo izgradnju brojnih struktura u CNS-u (300). Zato ihsemija dovodi do niza neurokemijskih poremećaja, koji ukoliko se ne korigiraju, vode stanicu u smrt (300).

Veličina regionalne ishemije zavisi i od stanja kolateralne cirkulacije. U toj regiji koja je totalno lizena krvi dolazi do akutne "energetske krize" izazvane okluzijom krvne žile. Kod fokalne ishemije se razlikuju tri zone: 1. centralna zona ishemije, 2. granična zona i 3. zona kolateralne cirkulacije. Centralna zona ishemije označava regiju totalnog prekida cirkulacije; tu metaboličke i morfološke promjene napreduje. Granična zona prikazuje regiju gdje se dešavaju fluktuirajuće hemodinamske i metaboličke promjene. U zoni kolateralne cirkulacije dolazi do povišenja regionalne cirkulacije koja nastaje kao posljedica lokalne dilatacije krvnih žila (300).

O značaju ishemije kao uzroku anatomske i funkcionalnih ispada traumatizirane KM-e postoje i suprotna mišljenja. Naime neka ispitivanja su pokazala da je ona rela-

tivno rezistentna na ishemiju (242,368,369,410). Smatra se da u KM-i postoji autoregulacijski mehanizam kontrole krvnog optoka koji osigurava njenu normalnu opskrbu krvlju čak i u stanjima kada je sistemski krvni tlak mnogostruko smanjen (242,368,369,410). Taj mehanizam autokontrolne krvnog optoka normalno funkcioniра unutar 60-90 minuta nakon snažne traume KM-e (368), kao i dok sistemski krvni tlak ne padne ispod izvjesne kritične točke (242,368,369,410). Yashon i sur. 1973. ukazuju da značajna posttraumatska ishemija nastaje tek 48 sati nakon traume (432). Što više, četiri sata nakon traume krvni optok u bijeloj masi je normalan ili čak povišen (može i 200% od normale) (43,240), dok je u sivoj masi krvni optok smanjen (može da padne i na 20% od normale) (43,240). To ukazuje da ishemija nije uzrok nekroze u bijeloj masi KM-e (43,240,405). Tim stavu idu u prilog rezultati Griffitsa i sur.-1979. (190) prema kojima izraženost ishemije KM-e ne ide paralelno sa stupnjem oštećenja njene nervne provodljivosti.

3. Promjene u neurotransmisiji kičmene moždine

Opisana zbivanja uzrokovana traumom KM-e idu u korak sa **burnim** lokalnim promjenama u biokemijskim procesima i funkciji neurona KM-e (369). Nastaje propadanje krvno-moždane barijere zbog mehaničkog oštećenja stijenke

krvnih žila (185,418). U oštećenim stanicama KM-e dolazi do nakupljanja laktata i povećanja kiselosti (332) uslijed anaerobnog metabolizma (332).

Petnaest minuta nakon travme nastaje pad broja interneurona, te smanjenje koncentracije glicina i asparata u sivoj masi (119). Nakon jednog sata nastaje prekid aksonalnog transporta u neurotubulima (318). Dolazi do nekontroliranog oslobođanja neurotransmitera (302) i poremećaja u sintezi kateholamina, indolamina (58,302), GABA-e i ACh-a (302).

Brojni enzimski sustavi neophodni za sintezu spomenutih neurotransmitera su prilično vulnerabilni i u veliko ovise o kemijsko-fizikalnim osobinama sredine u kojoj se nalaze. Npr. aktivnost tirozin i triptofan hidroksilaze je usko ovisna o prisutnosti kisika (373) i o optimalnom nivou (nalazi se unutar vrlo uskih granica) intracelularne kiselosti (373). U ishemiji se smanjuje aktivnost acetilholin esteraze (AChE) (302), a povećava se aktivnost fosfodiesteraze i adenilat ciklaze (302). Za aktivnost DA beta oksidaze je neophodno postojanje intaktne stanične membrane (200).

Obzirom na iznesene činjenice, za očekivati je da će nakon travme KM-e doći do promjene u aktivnosti transmitterskih sustava u KM-i, međutim nema dosupni eksperimen-

talni rezultati o utjecaju traume na neurotransmisiju KM-e pokazuju veliku šarolikost i međusobno su različiti, pa čak i suprotni.

Budući da se biogeni amini, pa tako i NA, nalaze u relativno velikim nakupinama u vezikulama nervnih završetaka /Von Euler 1956. g. (77)/, može se očekivati da će kao posljedica kontuzije KM-e nastati pucanje granula i nekontrolirano oslobadjanje NA-a. Trauma može da uzrokuje propadanje neurotubula i aksona. To uzrokuje blok aksonalnog toka (418) i anterogradnu degeneraciju neurotubula (41). Opisana zbivanja neminovno dovode do nemogućnosti transporta NA-a i do njegovog nakupljanja iznad mješta zastoja (333,334).

Sigurno je da hipoksija, hipoglikemija, acidozra, promjene koncentracije elektrolita i temperature kao i ostale promjene biokemizma nervne stanice, koje se redovito susreću nakon traume KM-e značajno ujteču na sintezu, oslobadjanje, vraćanje i transport NA-a, aktivnost receptorskih sustava, te na aktivnos MAO-e i COMT-e (58,78, 222, 261, 292, 300, 302, 373, 408, 418). Sve to neminovno dovodi do promjena u aktivnosti NA-ergičkog sustava u KM-i, bilo direktnim utjecajem ili indirektno, mijenjanjem aktivnosti ostalih funkcionalno značajnih faktora u KM-i (holinergički, DA-ergički, 5HT-ski sustav i sl.) s kojima

ma je NA-ergički sustav KM-e u uskoj vezi (156).,

Skupina istraživača (42,164,314,431) je našla da je koncentracija NA-a na mjestu, kao i ispod i iznad mesta traume KM-e u granicama normale. Tome su u suprotnosti rezultati koji kazuju da ishemija CNS-a uzrokuje pad koncentracije NA-a u CNS-u zbog blokiranja njegove sinteze (302).

Nasuprot tome su eksperimentalni rezultati koji ukazuju na porast koncentracije NA-a lokalno na mjestu povrede KM-e (333,431) **kao i u cerebrospinalnom likvoru** (302), te na pad NA-a u tkivu KM-e kaudalno od mesta traume (11,41,77,431). Spomenuti nalazi su potkrepljeni činjenicom da NA dat lokalno u KM-u uzrokuje iste histološke promjene kao i trauma (333), te da se blokiranjem sinteze NA-a (FLa-63) značajno smanjuju histološka **očećenja** izazvana traumom KM-e (332).

Iřšulja i sur. 1978. (302) i SIESJÖ, 1978. (373) smatraju da ishemija CNS-a relativno malo utječe na promjenu koncentracije DA-a u CNS-u. (302,373). Međutim kontuzija uzrokuje porast DA-a u **tkivu** KM-e na mjestu (316) i iznad mesta (200) traume. U suprotnosti s iznesenim, su rezultati po kojima lezija CNS-a uzrokuje pad koncentracije DA-a (431), kao i da svaka aksotomija uzrokuje nestanak DA-a u neuronima zbog anterogradne de-

generacije aksona (41).

Ishemija CNS-a uzrokuje smanjenje koncentracije 5HT-a u CNS-u (373). To je djelomično u suglasnosti sa rezultatima Jellinger i sur.-1978. g. (224), po kojima nakon svježe ili stare traume CNS-a nastaje pad 5HT-a u nekrotičnom kao i u zdravom tkivu CNS-a koje se nalzi udaljeno od traume (224). Međutim perifokalno, u području edema, nastaje porast 5HT-a (224). Koncentracija 5HT-a pada u tkivu koje se nalazi kaudalno od mesta traume (80), a u djelu KM-e koji se nalazi kranijalno od lediranog mesta nastaje porast 5HT-a (12). Međutim i tu vlada šarenilo rezultata jer se ukazuje da na mestu traume može doći do porasta 5HT-a, te da mu je koncentracija ispod i iznad mesta oštećenja u granicama normale (12,317).

Značaj lokalno prisutne koncentracije 5HT-a je značajan ne samo zbog mogućnosti direktnog utjecaja na aktivnost serotoninskih neurona, već i zbog toga što 5HT uzrokuje povećanu propusnost krvno-moždane barijere (223, 423). To može imati za posljedicu nastajanje edema (223), a može i da omogući ulazak nepotrebnih i eventualno štetnih materija u CNS.

U tkivu KM-e distalno od mesta traume (unutar 6 sati od trenutka traume) raste količina ACh-a, ali tokom

slijedećih 20 sati već nastaje njen značajan pad (117). Obzirom na postojanje neurotubularnog transportnog sustava u aksonima, te budući da je 20-50% ACh-a transportibilno unutar neurona (117) onda je za očekivati; a to je i eksperimentalno potvrđeno (117), da kod oštećenja aksona nastaje nakupljanje ACh-a u njegovom proksimalnom dijelu.

Hipoksija (302, 327) kao i trauma CNS-a uzrokuju značajno povećanje sinteze GABA-e u CNS-u (302, 327). Premda trauma i prateća hipoksija mogu da uzrokuju pad glicina u sivoj masti KM-e (119), utjecaj hipoksije na ukupni nivo glicina u CNS-u je beznačajan (119).

4. Spinalni šok

Odmah nakon povrede KM-e nastaje jako izražena depresija njene funkcije poznata pod imenom spinalni šok. To stanje je karakterizirano gubitkom somatskih i viscerálnih refleksnih aktivnosti kaudalno od mjesta povrede. Prvo se razvije mlitava oduzetost ispod mjesta povrede. Paraplegija je kompletna, a ekstremiteti se obično nalaze u ekstenziji. Najčešće postoji potpuna mišićna atonija uz brzo nastupanje atrofije. Poremećaj senzibiliteta se obično manifestira parestezijama, u potpunu anesteziju. Svi su refleksi ugašeni (246).

Istovremeno se javljaju vegetativni sindromi, koji nastaju kao posljedica ispada u radu VNS-a. Oštećenjem KM-e u visini Th₁-Th₇ nastaju plućne komplikacije (bronhialna hipersekrecije, edem pluća i dispnoične krize), koje mogu olakšati nastajanje bronhopneumonije. Oštećenjem u visini Th₁₂-L₁ nastaje akutni abdominalni sindrom koji je karakteriziran jakom epigastričkom boli, promjenama u sekreciji probavnih sokova (najčešće se javlja anaciditet) te paralitičkim ileusom sa kongestijom i stazom u abdominalnim organima (246).

Svaka povreda KM-e sivaca praćena je padom sistemskog krvnog tlaka (246,410). U eksperimentima na životinjama, kojima je izvršena kontuzija KM-e nadjeno je da neposredno nakon traume nastaje prvo kratkotrajan ali značajan porast sistemske krvne tlake (traje 3-5 minuta). Nakon toga nastaje značajan pad tlaka (za cca 65%) koji traje satima (190,368,369,410).

Povredu KM-e prati i termička nestabilnost. Dolazi do povišene tjelesne temperature u paraliziranom dijelu tijela zbog lokalne vazodilatacije (246).

Nastaje anurija zbog kompletne atonije muskulature stijenke mokraćnog mjehura i pojačanog tonusa sfinktera. Crijeva su mlitava i paralizirana. Može se javiti i masovan refleks koji je karakteriziran pojavom nevoljnog mo-

krenja i defekacije, te proširenom refleksnom aktivnošću muskulature ekstremiteta (244).

Uz opisanu situaciju vrlo se često (nakon izvjesnog vremena) javljaju i trofičke promjene na koži (ulkusi), izražen katabolizam dušika i nagli pad proteina krvi, te smanjena funkcija miokarda (246).

Klinička i eksperimentalna promatranja su pokazala da je dubina i dužina trajanja spinalnog šoka ovisna o težini traume (246). Međutim postoje razlike u dužini trajanja spinalnog šoka i onda kada je KM-a oštećena identičnom traumom. Te razlike su uvjetovane specifičnostima pojedinih bioloških vrsta. Naime kod žabe i piletina spinalni šok traje par minuta, kod većine životinja nekoliko dana, a kod čovjeka 2-4 tjedna (401).

Po Goltz-u i Sherrington-u (246) spinalni šok je karakteriziran stanjem krajnje iscrpljenosti KM-e koje je uzrokovano njenom povredom. Smatra se da gubitak refleksnih aktivnosti u toku spinalnog šoka ne nastaje zbog ozljeda izoliranog dijela KM-e, već zbog funkcionalne dezorganizacije koja nastaje zbog naglog odstranjenja regulirajućih (uglavnom inhibirajućih) utjecaja viših centara CNS-a (401). To stanje dovodi do povećane nervne podražljivosti denerviranog dijela KM-e (246).

Unutar sponenutog vremenskog perioda, koliko šok

traje, smanjuju se patoanatomske promjene u KM-i i uspostavlja se optimalna cirkulacija likvora. To su razlozi koji dovode do spontanog povlačenja znakova spinalnog šoka. Uspostavlja se refleksna aktivnost mokraćnog mjehura i polako se bude neki drugi refleksi (npr. povlačenje noge na plantarne podražaje). Ova faza se završi u životinja unutar prvog tjedna, a kod čovjeka traje nekoliko tjedana (401). Nakon toga nastaje period stabilizacije svih kliničkih pojava, uz sve izraženiji spasticitet i hiperrefleksiju ispod mjestra povreda. Slijedi faza u kojoj se eventualno uspostavljaju pojedine funkcije KM-e: ta faza traje kod ljudi (po novim podacima) 5-10 godina.

5. Prognoza povrede kičmene moždine

Prognoza quoad vitam zavisi od veličine i intenziteta povrede te od pratećih komplikacija.

Pojava paraplegije je znak da se radi o teškom i pozivom opasnom stanju. Unutar prvih par dana nakon traume smrт nastupa zbog: traumatskog šoka, respiratornih poremećaja, bronhopneumonije, paralitičkog ileusa i sindroma vegetativne hipotonije. U daljnjoj fazi oporavka fatale mogu biti: nastupajuća kaheksija sa inficiranim deku-

bitusima i hipoproteinemijom, ascendentna urinarna infekcija te infekcija kičmenog kanala.

Kakva će biti funkcionalna prognoza vrlo je teško ustanoviti, jer su u početku simptomi isti, radilo se o gubitku medularne supstance parcijalnoj leziji ili o reverzibilnim promjenama nastalim uslijed komocije ili tranzitorne kompresije KM-e (123,246).

6. Terapija mehaničke povrede kičmene moždine

Penetrirajuće povrede kralježnice praćene krvarenjem i ulomcima koštanih elemenata u kičmenu moždinu svakako su indikacija za kiruršku intervenciju (123,246, 332). Kod zatvorenih povreda kralježnice obično je teško odrediti veličinu oštećenja KM-e, te često postoje dileme da li kirurški intervenirati ili ne (123,246, 332).

Posttraumatski edem KM-e je redoviti pratilac traume KM-e i on dovodi do povećanja pritiska u spinalnom kanalu, što je naročito izraženo kod zatvorenih povreda kičmenog stupa. Ducker i Hamit 1969. (130), Osterholm 1974. (332), Thierprasti i sur. 1975. (407), te Rivlin i Tator 1979. (354) ukazuju na dobre terapijske rezul-

tato postignute kirurškom dekompresijom KM-e, pa čak i u slučajevima traume kralježnice koje su praćene blagim neurološkim ispadima. To dovodi do dilema da li operirati gotovo sve povrede kralježnice, uključujući i relativno blage kontuzije.

Općenito je prihvaćen stav da u povoljnim uvjetima, operacija KM-e smanjuje neurološke posljedice koje prate povredu kičmenog stupa (246). Međutim neki istraživači nisu pronašli značajnu terapijsku vrijednost takvih kirurških intervencija (290), koje su osim toga praćene i relativno visokom smrtnošću (246).

Zato jeshvatljivo nastojanje da se točno standardiziraju posttraumatska stanja koja bi bila razlogom za izvršenje kirurških zahvata na kralježnici (246). Premda danas na tom području postoji prilično šarenilo različitih stavova (246, 290), smatra se da je odlučujući faktor veličina neurološkog ispada, s time da totalni ili subtotalni neurološki deficit (332), blokada toka spinalnog likvora, te progrediranje neuroloških simptoma nalaže kiršku intervenciju (246).

Treba istaći da se također i kirurški postupci kao što su imobilizacija (97, 367) i trakcija kralježnice (97, 160, 246, 332, 367) često primjenjuju u svrhu repozicije i sprečavanja dislokacije koštanih elemenata nakon frakture.

Za liječenje traumom oštećene KM-e koriste se i neki lijekovi. U osnovi tih farmakoloških intervencija leži želja za smanjenjem medularnog edema. Prvo se u tu svrhu koristila urea (Joynor i Freeman 1963) (322)/, koja je zbog nekih svojih loših osobina potpuno zamijenjena manitolom (277). Danas je vrlo česta upotreba kortikosteroida (deksametazon najčešće) jer oni održavaju integritet membrane lizozoma i krvnih žila, te takodjer dovode do smanjenja edema u KM-i (75,130,168,201,263, 277,290,332). Kao lijekovi izbora spominju se i antifibrinolitici (75,332), koji se daju radi smanjenja krvarenja u KM-i.

Učinjeni su i brojni eksperimentalni pokušaji da se smanji hipoksija traumatizirane medullae spinalis hyperbaričkom oksigenacijom povredjenog tkiva ili cijele životinje. Obično je primjenjivan 99-100% kisik pod pritiskom od 5 atmosfera. Morrison i sur. 1975. (307), te Ogivile i Balentine 1975. (331) ukazuju na izvjesne pozitivne efekte ovakve terapije, dok su rezultati Kelly i sur. 1972. (237) i Balentine-a 1975. (27) suprotni. Štoviše, nakon višekratnog primjenjivanja kisika često nastaje grand mal epilepsija i paraliza skeletne muskulature(paraplegija ili tetraplegija). Takodjer mogu da se nadaju krvarenja, te nekroze i pupljine u anteromedijal-

lnom i paracentralnom dijelu sive mase KM-e (27).

Želeći da smanje metaboličku aktivnost u traumatiziranom tkivu, radjeni su pokuši sa hipotermijom ($7-20^{\circ}\text{C}$) oštećene medullae spinalis (130, 236, 290, 332, 369, 407). Rezultati su podosta neujednačeni ali se najčešće ukazuje na pad lokalno nakupljenih kateholamina, te na smanjenu potrebu oštećenog tkiva za hranjivim tvarima i kisikom, što rezultira popravljenjem neurološkog deficita. Hipotermija se mora izvršavati satima, eventualno i danima, a važno je da se počne provoditi što prije nakon povrede (369). Budući se najčešće čini ispiranjem traumatiziranog dijela KM-e hladnom vodom, za pretpostaviti je da je za konični efekt cijele manipulacije od značaja i direktno otplavljanje lokalno nakupljenih toksičnih materija (332).

U slučaju traume KM-e treba liječiti ne samo povredjenu KI-u, već i ostale prateće komplikacije: traumatski šok, respiratorne poremećaje, bronhopneumoniju, disfunkciju kardiovaskularnog sustava i paralitički ileus. Zatim urogenitalne komplikacije koje su najčešće praćene ascendentnom urinarnom infekcijom, kaheksiju koja je često praćena otvorenim i inficiranim dekubitusima, te upalne procese u kičmenom kanalu.

Zato se u liječenju takvih stanja po potrebi primjenjuju metode respiratorne i kardiovaskularne reanimacije

uz upotrebu kardiotonika i antiaritmika. Vrši se bronhijalna toaleta i ako je neophodno traheotomija. Brižljivo treba njegovati kožu, ~~zmanjiti~~ konzumiranje vode, po potrebi učiniti kateterizaciju mokraćnog mjehura i što prije započeti sa obnavljanjem mišićne aktivnosti fizioterapijom. Sve se to provodi uz intenzivnu upotrebu antimikrobnih sredstava i korištenje ostalih lijekova za vršeње simptomatske terapije (analgetici, miorelaksatori, sedativi itd.).

Kao novu mogućnost farmakološkog liječenja kontuziom oštećene KM-e nameće se upotreba supstanci koje utječu na aktivnost neurotransmiterskih sustava u KM-i. Također bi trebalo ispitati eventualno korisno djelovanje metilkantina (kofein ili teofilin) i piracetama jer posjeduju, do danas još u cijelosti neispitana, djelovanja na metabolizam stanica CNS-a.

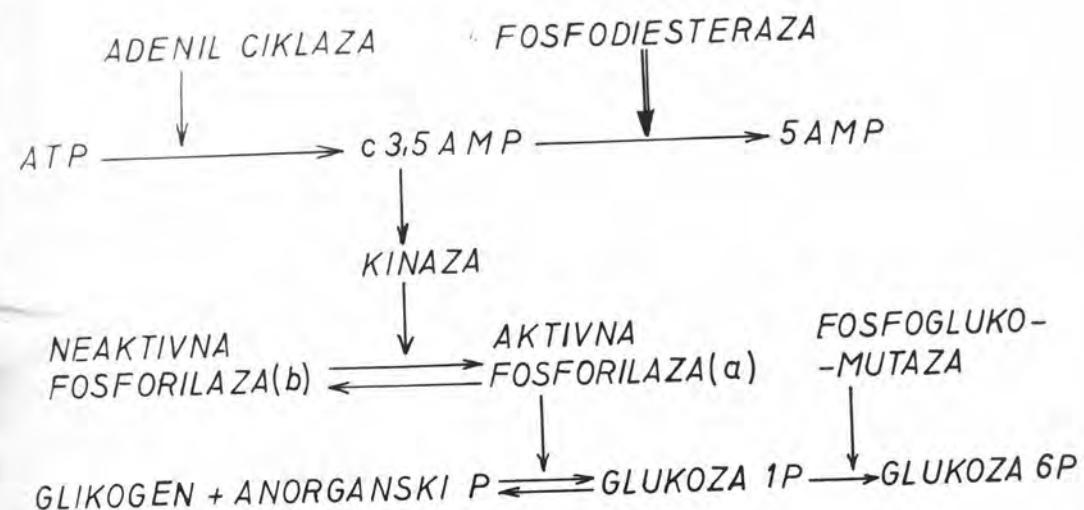
Kofein

Nakon što je Sutherland u seriji svojih radova (za koje je i dobio 1971. Nobelovu nagradu za medicinu) postavio teoriju o mehanizmu djelovanja hormona i kateholamina na nivou stanice, aktualizirao se značaj procesa i supstanci koje utječu na metabolizam cGMP-a ("second messenger") (70).

c₃,5AMP-a pokreće ili sudjeluje u mnogim procesima. Npr. utječe na teransportne mehanizme membrana najčešće pojačavajući njihovu permeabilnost; može da aktivira različite enzimske sisteme (stimulira sintezu fosforilizakinaze); pojačava lipolizu masnog tkiva; stimulira sintezu steroidnih hormona u nadbubrežnoj žlijezdi; pojačava aktivnost simpatikusa itd. (6,22,29,36,37,49,229,230,282, 316,340,351,395,396,420).

Problematična je tako velika raznolikost u djelovanju c₃,5AMP-a (230), ali nema sumnje da on ima važan opće biološki značaj.

Dokazano je da su metilksantini (kofein i teofilin) inhibitori fosfodiesteraze, enzima koji katalizira razgradnju c₃,5AMP-a (6,36,54,70,230,316). Znači da navedeni metilksantini dovode do porasta nivoa c₃,5AMP-a u stanici. Sl.7.



Sl.7. Uloga c3,5 AMP-a u metabolizmu stanice.

Obzirom da CNS koristi isključivo glukozu za podmirivanje svojih energetskih potreba (eventualno i keto tijela ako glukoze nema), te budući da su biogeni amini dokazani kao neurotransmiteri u CNS-u, za očekivati je da će sve tvari koje utječu na metabolizam glukoze i biogenih amina u nervnim stanicama, utjecati i na aktivnost cijelog CNS-a. Budući da je c3,5 AMP neophodno potreban

za normalni metabolizam glukoze u stanicama, to znači da će metilksantini, sprečavajući njegovu razgradnju, značajno utjecati i na energetske kapacitete CNS-a.

Biogeni amini također uvjetuju porast količine c3,5 AMP-a u stanicama, ali obrnutim mehanizmom od metilksantina; naime stimulacijom adenilat ciklaze pojačavaju sintezu c3,5 AMP-a iz ATP-a (54). Zato je i lako shvatljivo stimulirajuće djelovanje metilksantina na sisteme biogenih amina u tijelu sisavaca (193,229, 281,282,288,316,328,351,396). Metilksantini pojačavaju sintezu i oslobadjanje kateholamina (54,420) iz KM-e (396) i adrenergičkih nerava (87). Također senzibiliziraju i eventualno direktno stimuliraju kateholaminske receptore CNS-a (395,420), a uzrokuju i porast 5HT-a u moždanom deblu (36).

Neki eksperimentalni rezultati ukazuju i na još neke mogućnosti kojima metilksantini utječu na metabolizam biogenih amina u CNS-u: a) direktna stimulacija adenilat ciklaze (36,434); b) inhibicija O-metilacije kateholamina (inhibiraju COMT-u (229); c) interferencija metilksantina sa inhibitorima MAO-e (38).

Svi metilksantini, a naročito kofein, stimuliraju sve dijelove CNS-a. To djelovanje je najjačo izraženo na

senzoričkom dijelu kore velikog mozga, gdje pokreću psihičke i senzoričke funkcije, uzrokujući brži i jasniji tok misli. Metilksantini olakšavaju intelektualne napore, omogućavaju bržu asocijaciju ideja, ublažavaju osjećaj unora i otklanjaju nastupanje sna (52). Stimuliranjem motoričke areae kore velikog mozga metilksantini mogu da povećaju motoričku aktivnost (21,52) i da skrate vrijene reagiranja na vanjske podražaje (21). Kofein također stimulira produženu moždinu uzrokujući veću aktivnost kardiovaskularnog i respiratornog centra, te jezgre n. vagusa. Stimulativno djelovanje na produženu moždinu je naročito izraženo ako je ona prethodno bila deprimirana.

Podraživanje KM-e kofein uzrokuje refleksnu razdražljivost, koja može da se pojača ekscitiranjem motoričkih jezgara. Nastalo stanje se može manifestirati kloničkim grčevima (eventualno i toničkim) koji mogu dovesti i do smrti (52,153).

Kofein također utječe na propagaciju nervnih nadražaja u živčanom tkivu. On pojačava sinaptičku transmisiju u simpatičkinim ganglijama sisavaca (378), pojačava električno izbijanje u raznim dijelovima CNS-a (153) i utječe na propusnost staničnih membrana za Na^+ (378) i Ca^{++} (193,315).

Traumu KM-e gotovo uvijek prati hipoksija oštećenog nervnog tkiva (236,332,431). Hipoksija uzrokuje blokira-

njo oksidativne fosforilacije (321), što neminovno dovođi do smetnji u nervnoj provodljivosti u KM-i. Biokemijska podloga spomenutih zbivanja je slijedeća: blokiranjen oksidativne fosforilacije sadržaj ATP-a u CNS-u pada, dok ADP i AMP u početnoj fazi rastu (321). Nešto kasnije nastaje i trajni pad ADP-a (321). Ta situacija je uzrokovana inaktivnošću adenilat kinaze, enzima koji omogućava prijelaz AMP-a u ADP, te ADP-a u ATP (321). Spomenuti enzim vrši svoju aktivnost isključivo u prisutnosti kisika.

Pad ATP-a će neminovno smanjiti nastajanje njegovog direktnog derivata c3,5 AMP-a u CNS-u (302).

Obziron da kofein podiže koncentraciju c3,5 AMP-a u stanicama CNS-a smatramo da je od interesa da se ispita da li će taj metilkantin utjecati i na traumom smanjeni nivo c3,5 AMP-a u oštećenim stanicama KM-e.

Piracetan

GABA je inhibitorni transmiter u CNS-u, te može da doprimira njegovu aktivnost. Budući da GABA ne prelazi krvno moždanu barijeru stalno se traže razne sintetske zanjene za nju, s ciljem da se nadju GABA-i slični sedativno-hipnotički lijekovi koji će prelaziti spomenute prepreku (329). S tim ciljem je i Strubbe (UCB - Belgija) 1963. sintetizirao niz GABA-i sličnih supstanci, a

medju njima je bio i piracetam (2-pirolidin-N-acetamid), ciklički spoj koji lako penetrira kroz krvno moždanu barijeru (329).

Uskoro je dokazano da piracetam ne interferira sa GABA-ergičkim sustavom CNS-a (172,176,347). Naime on ne mijenja u CNS-u prisutnu količinu GABA-e, ne utječe na brzinu njene razgradnje (171), kao ni na ponovno vraćanje (eng. "reuptake") u stanice CNS-a (31). Ali neki noviji radovi ukazuju da piracetam smanjuje oslobođanje jednog drugog značajnog inhibitornog neurotransmitera u CNS-u; aminokiseline prolina (304,308).

Već u toku prvih ispitivanja je primjećeno da piracetam inhibira vestibularni i centralno uvjetovani nistagmus (329). To je i bio razlog da se odmah počeo primjenjivati kao lijek, i to sa priličnim uspjehom, za liječenje vertiga: kod kinetoza (172), te kod bolesnika sa traumom glave (1). Budući da su antiholinergici antihistaminici najbolji lijekovi kod kinetoza (172), sugerirano je da se djelovanje piracetama bazira na njegovom utjecaju na holinergički i histaminski sustav u CNS-u. Međutim, uvidjelo se da je ta ideja neprihvatljiva, jer priacetam uopće ne utječe na aktivnost spomenutih sustava CNS-a (171,172,347).

Piracetam vjerojatno ne mijenja aktivnost ni DA-ergičkog, NA-ergičkog i 5HT-skog neurotransmiterskog sustava u CNS-u. Naime on ne utječe na ponovno vraćanje (160) ni na količinu (159) spomenutih biogenih amina u stanicama CNS-a. Ne mijenja količinu MHPG-a (151) i 5HIAA-e u CNS-u (159), ali (samo u velikoj dozi: $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) može da poveća oslobadjanje DA-a iz nervnih završetaka, što je praćeno porastom HVA-e i padom DA-a u nervnim stanicama (159).

Neki istraživači smatraju da piracetam ima nespecifično čvrsto biološko djelovanje: da utječe na razmjenu energije u nervnim stanicama, normalizirajući brojne funkcionalne smetnje u psihičkoj i motoričkoj aktivnosti (129), da štiti i uspostavlja normalno djelovanje oštećenih stanica, da popravlja funkciju zdravih neurocita (278, 329), te da povećava energetske rezerve nervnih stanica i ubrzava njihovu mobilizaciju (273).

Piracetam podiže odnos ATP-a :ADP-u (178), te povećava aktivnost adenilat kinaze (321) u CNS-u. Međutim još nije definitivno zaključeno da li piracetam može (178), ili ne može (321) i direktno da podigne nivo c3,5 AMP-a u nervnim stanicama. Sa spomenutim rezultatima su u suglasnosti slijedeće činjenice:

- a) piracetam sprečava aktivnost lizozomskih enzima

proteinaza (npr. katepsin D) (320).

b) piracetam uzrokuje u hipoksičnim stanicama CNS-a brzo vraćanje poremećenih koncentracija glukoze, laktata i RNA-e na normalne vrijednosti (178,329). Naime porast količine glukoze i laktata, te pad RNA-e u nervnoj staniči su specifični pokazatelji hipoksije CNS-a (178).

c) piracetam smanjuje smrtnost (171,175), životinja izloženih eksperimentalno izazvanoj hipoksiji (akutno trovanje barbituratima i kurare sličnim supstancijama).

Iznesene činjenice su značajne jer ukazuju na mogućnost da piracetam olakšava posthipoksično oporavljanje živčanih stanica CNS-a (320,321).

Međutim postoje eksperimentalni rezultati koji su u suprotnosti s prije iznesenim. Ukazuje se da piracetam ne mijenja odnos laktata u cerebrospinalnom likvoru prema laktatu u krvi: odnos koji je dobar pokazatelj hipoksije CNS-a (347). Također se zna da piracetam značajno ne smanjuje štetno djelovanje elektrošoka i pentazola na učenje (429).

Piracetam također utječe i na sintezu proteina u CNS-u. On povećava odnos polizoma (poliribozoma) prema ribozomima, a taj odnos je značajan pokazatelj sinteze proteina (178,329).

Poznato je da m-RNA nosi informacije u citoplazmu;

tu se ono dešifriraju i tu se vrši sinteza proteina na osnovu prispjelih informacija. U citoplazmi se nalaze citoplazmatski organeli ribozomi, koji predstavljaju inaktivnu jedinku. Polizomi nastaju povezivanjem više ribozoma, a predstavljaju radnu grupaciju koja omogućava sintezu proteina (329). Polizom: ribozom odnos se smanjuje u prisutnosti raznih činioca koji uzrokuju amneziju (engl. "amnestic facttrs") kao što su elektrošok i hipoksija, te u starosti (178, 329). Od iznesenog se nešto razlikuju rezultati Nickolson i Wolthius-a (320) koji ukazuju da piracetam ne podiže sintezu proteina, već da pojačava utok leucina u stanice CNS-a, te da tako sprečava razgradnju novostvorenih proteina. To ukazuje na moguće korisno djelovanje piracetama u svrhu:

- a) bržeg učenja
 - b) potpunijeg i boljeg oporavljanja traumom oštećenih stanica CNS-a
 - c) kod liječenja nekih gerijatrijskih oboljenja CNS-a.
- a) Cijeli niz radova ukazuje na stimulirajuće djelovanje piracetama na proces učenja (59, 171, 312, 329). Jedna skupina istraživača ističe da je bitno stimulirano sticanje (acquisition) znanja (329, 429), a druga da je stimulirano konsolidiranje znanja (178). Ti rezultati su provjereni i na ljudima, te ukazuju da piracetam u normalnih ispi-

tanika pojačava mogućnost vizuelno-motoričkog kapaciteta učenja, brzinu odlučivanja, te da pojačava psihomotoričku aktivnost i olakšava asocijaciju ideja (298,347).

Piracetam popravlja pažnju i koncentraciju osoba sa blago izraženom psihomotoričkom retardacijom (413). Kod bolesnika s raznim hereditarnim bolestima CNS-a, on uzrokuje poboljšanje memorije i koncentracije (284).

b) Piracetam ne utječe na letalitet bolesnika u dubokoj komi, bez obzira koje je ona geneze (vaskularne, posttraumatске ili postoperativne (73,208,313). Međutim kod unesrećnih koji su u nešto blažoj komi, piracetam uzrokuje brže budjenje svijesti, popravljanje EEG-skog nalaza i normaliziranje neurološkog statusa. Popravljanje kliničkog stanja ispitanika traje dalje i nakon prekida terapije piracetatom (73,74,145,208,231,254,313,352, 359,361,390).

U slučajevima kroničnog moždanog sindroma (trauma se desila pred više od 2 mjeseca), kao i u stanjima neposredno nakon kontuzije mozga primjećeno je dobro terapijsko djelovanje piracetama, karakterizirano smanjenjem glavobolje i ostalih neuroloških simptoma (56,129,428).

c) Piracetam u gerijatrijskim bolesniku sa izraženom ili bez senilne demencije, uvjetuje nastanak izvjesne dinamizacije, popravljanje samostalnosti, bolju socijalizaciju

ispitanika, te bolje rješavanje postavljenih zadataka (125, 129, 175, 347). Ustanovljeno je da piracetam ne utječe na memoriju gerijatrijskih bolesnika (2). Međutim značajno popravljanja psihičke funkcije ljudi sa potencijalnim krizama cerebralne cirkulacije (obično se radi o starijim osobama koje imaju pacemaker ili pate od srčanog bloka ili bradikardije) (250).

Piracetam olakšava nastajanje monosinaptičkih potencijala (transkalognog-interhemisfernog i kortikokortikalnog) u CNS-u (140, 171, 172), što ukazuje na mogućnost da utječe na integrativne funkcije mozga (171, 329, 347).

Piracetam ne mijenja polisinaptičke potencijale (ekscitacija motornog korteksa električnom stimulacijom n. ischiadicus-a) u CNS-u (171, 329). Ne utječe na limbički sustav ni na aktivirajuću retikularnu formaciju (172). Te činjenice su uvjetovale nastanak teorije o isključivo telecefaličkom djelovanju piracetama (171, 172). Međutim on skraćuje vrijeme spinalne fiksacije (174). To je model elementarnog učenja na nivou KM-a, a karakteriziran je potrebnim vremenom da se nešto zapamtiti na razini medullae spinalis. To ukazuje da se djelovanje piracetama može ostvariti i izvan telencefalona (174).

Obzirom na spomenuto djelovanje piracetama na mozgu sisavaca, učinjeni su brojni pokušaji da se ta supstanca što više iskoristi u kliničkoj praksi. Škoro se spoznalo da kompresija i inflamacija baze mozga uzrokovane operacijom u kranijumu, prolaze brže nakon upotrebe piracetama (426). On uzrokuje privremeno popravljanje smetnji svi-jesti kod tumora mozga (208), međutim svi ispitivači nisu uspjeli da potvrde taj nalaz (428).

Piracetam smanjuje učestalost mokrenja kod djece sa enuresis nocturna (347,428), a također pokazuje izvje-sno poboljšanje kliničkog nalaza kod bolesnika sa heredi-tarnim oboljenjima CNS-a:korea Huntington,ataxia familia ris hereditaria, dystonia muscularum deformans, leuco-dystrophia i M. Little (284). Piracetam popravlja klinički nalaz bolesnika sa psihičkom depresijom (40,419), te se preporuča u njihovu liječenju. U tom slučaju daje se sam, te u kombinaciji sa elektrošok terapijom ili inhibi-torima MAO-e. Piracetam olakšava terapiju neurotskih i astenodopresivnih stanja (361), te popravlja pamćenje, spontanu aktivnost,shvaćanje i reagiranje na vanjske po-dražaje kod stanja psihorganskog sindroma (262).

Piracetam se pokazao kao vrlo dobar lijek za lije-čenje kroničnog alkoholizma, jer uzrokuje ublažavanje

i isčezavanje apstinencijalnog sindroma, anksioznosti i psihotičnih poremećaja, te uspostavlja vegetativnu stabilizaciju (129,218,273, 361). Kod osoba akutno otrovanih psihotropnim tvarima (sedativi, barbiturati) piracetam skraćuje postkomatozni oporavak , te smanjuje smetnje ponašanja koje nastupaju nakon toksične komе (25). Međutim neki autori nisu primjetili takvo djelovanje piracetama kod akutnog trovanja neurolepticima (273).

Piracetam ima i slabo izraženo antishizofreno djelovanje (25). To djelovanje je vrlo blago te je opće prihvaćen stav da je kod shizofrenije ispravno koristiti piracetam samo kao adjuvans raznim antishizofrenim lijekovima (npr. haloperidol, imipramin, amitriptilin, diazepam, derivati klorpromazina), jer sprečava razne psihomotorne komplikacije koje prate takvu terapiju (359,362). Možda je za takvu aktivnost piracetama značajna činjenica da on djeluje suprotno od spomenutih anti-psihotika, na razmjenu fosfora u fosfolipidima CNS-a. Naime piracetam olakšava ugradnju fosfora u spomenute fosfolipide, ako je ta aktivnost usporena ili blokirana davanjem nekog od antishizofrenih lijekova (356).

I kod parkinson-ove bolesti može piracetam da popravi bradipsihiju, smetnje karaktera i da smanji mi-

šićni hipertonus (25). Međutim smatra se da piracetam nije značajan antiparkinsonik, već da ga treba koristiti kao "protektor" kod upotrebe lijekova koji mogu uzrokovati ekstrapiroidalne smetnje (362).

Obzirom na spomenuta djelovanja piracetama na stanice CNS-a, za očekivati je da će ta supstanca utjecati i na funkciju i oporavak kontuzijom povredjenih stanica KM-e.

CILJ RADA

Velika učestalost povreda KM-e (246), te visok postotak invaliditeta (134,246) i smrtnosti (246) koji ih prati, ukazuju na značaj ovog problema.

Interesantna je gruba iznenadna trauma KM-e koja nema za posljedicu prekidanje njenih nervnih elemenata (kontuzija), a prečena je impresivnim neurološkim ispadima (paraplegija i gubitak senzibiliteta). Medjutim od značaja je pojava da nakon snažne kontuzije ne nastaje u vijeć trenutni neurološki deficit, već da se on može javiti nekoliko sati nakon traume (332,369). To ukazuje na mogućnost da se traumom aktivira jedan autodestruktivni proces u KM-i (332).

Patofiziološki supstrat koji stoji u pozadini zbijanja koja prate kontuziju KM-e je uglavnom nepoznat (354). Postoje dileme da li je tu bitna a) nervna disfunkcija kao direktna posljedica mehaničke traume ili se radi b) o autodestruktivnom procesu (317) koji uključuje razrušavanje ili manjak neurotransmiterskih tvari. I jedna i druga postavka mogu da rastumače nastajanje hemoragije, hemoragične nekroze, ishemije, hipoksije, porasta vaskularne propusnosti, edema, porasta intramedularne napeto-

sti u traumatiziranom nervnom tkivu, kao i iz toga proizašle smetnje u neurotransmisiji KM-e (317).

Aktualnost ovog problema je uvjetovala nastajanje medicinskih udruženja, širom svijeta, koja se bave proučavanjem povreda KM-e i iznalaženjem novih metoda u njihovom liječenju. Npr. gotovo u svim zemljama postoje udruženja paraplogičara. U SAD i u nekim zemljama zapadne Evrope postoje sekcijske pri nacionalnim neurokhirurškim i neurološkim društvima, koje se bave praćenjem traume KM-e. Tako u SAD postoji 11 regionalnih centara koji su dio Spinal Cord Injuring Care System-a, koji zajednički rade pod okriljem Rehabilitation Service Administration gdje se vrši objedinjavanja i analiza dobivenih podataka i planira daljnji medicinski rad u vezi s povredama KM-e (290). I u našoj zemlji su počela intenzivna proučavanja bolesti KM-e, te je s tim ciljem u Hrvatskoj osnovana Vertebrološka sekcija pri Zboru liječnika Hrvatske (134).

Suvremenii pristup proučavanja patologije KM-e zahtjeva multidisciplinarnu djelatnost, koja traži široku suradnju stručnjaka raznih profila (neurolozi, neurokhirurzi, rentgenolozi, neurofiziolozi, internisti, farmakolozi itd. (134). Nažalost, do sada učinjena ispitivanja istraživača, ne samo da nisu ukazala na prava rješenja, već

su dajući često potpuno suprotne rezultate, uvjetovala nastajanje novih dilema vezanih za problem kontuzije KM-e. Ta neujednačenost eksperimentalnih rezultata je naročito karakteristična za suvremena farmakološko-biokemijska ispitivanja neurokemijske transmisije u KM-i.

Zato smo smatrali da će biti od interesa da se, koristeći fiziološko-farmakološke, te histološke i biokemijske analize, pokuša utvrditi značaj adrenergičkog, serotoninskog, holinergičkog, GABA-ergičkog i glicin sistema za nastanak neuroloških deficita pri kontuziji KM-e. Osim toga želi se ispitati i djelovanje novog neuromodulatora piracetama kod kontuzije KM-e te eventualno objasniti mehanizam njegova djelovanja.

METODOLOGIJA

A) Povrede kičmene moždine

Eksperiment je radjen na 500 kunića oba spola, tjelesne težine od 2,5 - 3,5 kg.

Kunići su uspavani i.v. davanjem $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, pentobarbiton-Ha. Po potrebi im je još i.v. dodavano, u prosjeku uku po $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iste supstance.

Životinjama je podmetnut smotuljak tkanine pod ingvinum, što je uvjetovalo podizanje operativnog područja i smanjenje krvarenja u toku kirurškog zahvata.

Na svim životinjama je izvršena stražnja medijana laminektomija u torakolumbalnom dijelu kičmenog stupa.

Prvo je učinjen rez kože ledja, u medijanoj liniji, dužine oko 7-8 cm. Tupom preparacijom je odvojeno mišićje ledja od koštanih elemenata kičmenoga stupa. Odstranjen je processus spinosus pršljena koji se nalazi u visini cristae iliaceae, a nakon toga se pristupilo skidanju koštanih masa lukova istoimerog i kaudalnog pršljena. Učinjen je otvor u kosti promjera oko 7-8 mm. Zatim je pažljivo oštrim škaricama izrezana dura mater.

Nakon toga je izvršena kontuzija KM-e. To je učinjeno po modificiranoj metodi Albin i sur. (5,106) na slijedeći način: ogoljena KM-a je traumatizirana spušta-

njem utega težine 12,35 g sa visine od 21 ili 55 mm. Udarna površina utega je bila $17,35 \text{ mm}^2$. U prvom slučaju je udarac (rad) iznosio 27 p·cm, a u drugom 71 p·cm. /Sistem po: D'Angelo i sur. (17) te Croft i sur. (104)/.

Računajući energiju (E) oslobođenu pri srazu utega i KM-e dobiveni su slijedeći rezultati: radu od 27 p·cm odgovara energija od $2,68 \cdot 10^{-3} \text{ J}$, a radu od 71 p·cm energija od $7,01 \cdot 10^{-3} \text{ J}$ ($\text{J}=\text{Joul}$).

Energija je izračunata po formuli: $E=m \cdot g \cdot h$; m=masa utega, g= gravitacija, a h=visina s koje je spušten uteg.

Rad (P) je izračunat po formuli: $P=F \cdot h$; a F je sila (u našem slučaju odgovara težini utega). Nakon lediranja KM-e sašiveni su mišići i koža ledja, a zatim je svaka životinja dobila jednokratno 500 000 i.j. benzilpenicilina i.m. Svim životinjama smo tokom slijedećih 9 dana pratili opći status, izgled operiranog mjesta, očuvanost senzibiliteta i izraženost mišićnog tonusa stražnjih nogu te mogućnost njihovog aktivnog pokretanja.

Senzibilitet je ispitivan reagiranjem životinja na bolne podražaje uzrokovane laganim ubodima oštре igle u kožu natkoljenice i potkoljenice stražnjih ekstremiteta. Na osnovi tako dobivenih rezultata, životinje su svrstane u grupu sa očuvanim ili odsutnim osjetom za bol.

Tonus muskulature stražnjih ekstremiteta je označavan kao smanjen, normalan ili povećan a odredjivan je palpacijom.

Ispitivanje motornih kretnji je izvršeno po sistemu koji je predložio Tarlov (265), a izraženo je u Tarlov jedinicama: T=1: kompletna paraplegija, T=2: minimalne voljne kretnje, T=3: životinja stoji ali ne trči, T=4: životinja trči uz nešto rigiditeta i T=5: normalni nalaz (265). Želeći da dobijemo što preciznije rezultate koristili smo još i medju ocjene: "+" označava povećanje ocjene za 0,3 , a "--" smanjenje ocjene za 0,2.

Mokračni mjehur operiranih životinja je svakodnevno pražnjen blagim mehaničkim pritiskom na ingvinum.

Sve eksperimentalne životinje su bile podijeljene u više (37) eksperimentalnih grupa ovisno o tome da li su bile traumatizirane ili ne, ovisno o intenzitetu traume i o vrsti ispitivane tvari koju su dobivale. U svakoj grupi je bilo 10-15 životinja. Neke od supstanci su date jednokratno prije, a neke jednokratno nakon kontuzije ili su davane svakodnevno nakon kontuzije tokom 9 post-operativnih dana.

Životinje su bile podijeljene u slijedeće grupe:

I Kontrolna grupa:

A skupina: izvršena je laminektomija i skinuta dura, ali KM-a nije traumatizirana. Životinje nisu dobile nikakvu supstancu (apsolutna kontrola).

B skupina: KM-a je traumatizirana udarcem od 27 p°cm.

Životinje nisu dobile nikakvu supstancu.

C. skupina: KM-a je traumatizirana udarcem od 71 p°cm.

Životinje nisu dobile nikakvu supstancu.

D skupina: KM-a je traumatizirana udarcem od 71 p°cm.

Životinje su dobivale $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ aquae destillatae i.v. svakodnevno, tokom 9 postoperativnih dana.

E skupina: KM-a je traumatizirana udarcem od 71 p°cm.

Životinje su dobile $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5% glukoze i.v., svakodnevno, tokom 9 postoperativnih dana.

II Grupa koja je dobivala ispitivane supstance:

Svim kunićima ove skupine je KM-a traumatizirana silom od 71 p°cm. Životinje su neposredno nakon traume dobivale prvu dozu ispitivane supstance, a svakodnevno tokom 9 postoperativnih dana, su i dalje jednom dnevno, (osim ako u specifičnom slučaju nije drugačije naznačeno), dobivale istoimenu tvar. Ispitivane supstance su očuvane u 5%-oj otopini glukoze, a davane su i.v. (u marginalnu

venu uške) u volumenu od $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ tjelesne težine. Životinje su dobivale slijedeće tvari:

Skupina noradrenalina:

Reserpin: davan je tokom tri dana prije operacije (jednom dnevno po $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). KM-a je traumatizirana: grupa a) udarcem od $27 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$ i grupa b) udarcem od $71 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$.

Fentolamin : $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Dibenzilin (fenoksibenzamin) : .. $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

L-DOPA (dioksifenilalanin) : $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Alfa metil DOPA : $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Propranolol : $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Medjutim grupa životinja je dobila $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propranolola jednokratno, 30 min. prije kontuzije KM-e. Skupina
a) KM-a je traumatizirana udarcem od $27 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$, te skupina
b) udarcem od $71 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$.

DHE (dihidroergotoksin) : $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Medjutim, grupa životinja je dobivala DHE i pod slijedećim uvjetima:

a) dat je jednokratno 30 min. prije kontuzije KM-e.

Trauma je izvedena udarcem od $27 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$.

b) dat je jednokratno 30 minuta prije kontuzije KM-e.

Trauma je učinjena udarcem od 71 p.cm.

c) dat je jednokratno neposredno nakon traume.

Trauma je izvršena udarcem od 71 o.c.

Skupina dopamina

Haloperidol : 2 mg·kg⁻¹

Apomorfín : 3 mg·kg⁻¹

Bromokriptin : 3 mg·kg⁻¹

Skupina serotonina

LSD (dietilamid lizergučne kiseline) : 0,14 mg·kg⁻¹

5HTP (5-hidroksi triptifan) : 50 mg ·kg⁻¹

Holinergička skupina

Atropin : 1 mg·kg⁻¹

Neostigmin : 0,1 mg·kg⁻¹

Skupina presinaptičke i postsinaptičke inhibicije

Gama amino maslačna kiselina (GABA) : 1,5 g·kg⁻¹

Pikrotoksin : 0,5 mg·kg⁻¹

Strižnin : 0,05 mg·kg⁻¹

Skupina kofeina

Kofein $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Skupina piracetama

KM-a je kod svih životinja iz ove skupine traumati-zirana udarcem 71 p.cm. Piracetam je uvijek davan u dozi od $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Životinje su dobivale piracetam u slijedećim uvjetima:

- piracetam je davan kontinuirano jednom dnevno tokom 9 postoperativnih dana. Početak injiciranja je bio a) ne-posredno nakon traume KM-e b) 15 min. nakon traume c) 30 min. nakon traume, d) 1 sat nakon traume i e) 6 sati nakon traume KM-e.

Piracetam je davan skupa sa slijedećim tvarima:

- a) sa $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5%-tne glukoze, b) sa $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ aqua destillatae, c) sa $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ DHE-a, te d) sa $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ atropina.

U cijelom radu se randomizacijom određivalo koja životinja će dobiti koju od ispitivanih tvari. Cijeli eksperiment je radjen kao slijepa proba.

B) Histološka analiza traumatiziranog dijela
kičmene moždine

Pažljivo je izvadjen isječak KM-e dužine 2-2,5 cm sa traumatiziranog mjesta ili sa mjesta koje mu po položaju odgovara kod kontrolnih životinja. Izvadjeni isječci su fiksirani u 10%-tnoj otopini formalina. Nakon toga je materijal uklopljen u parafin. Rezovi, i to serijski, bojeni su hematoksilin-eozinom i to metodama: Bielschowski (impregnacija), Azan Hematoksilin SHORR S3 i Klüver-Barrera (Luxol fast blue) metoda. Histološke pretrage su vršene kod kontrolnih životinja (netraumatiziranih $T=5,0$), te kod životinja traumatiziranih udarcem od 71 p^ocm:

- a) neposredno nakon traume, b) 30 min. nakon traume,
- c) 12 dana nakon traume. Učinjena su također histološka ispitivanja KM-e životinja sa raznim stzpnjem oštećenja motorne aktivnosti:

- ~ $T=1,3$ i
- ~ $T=3,4$.

Ovaj dio eksperimenta je radjen po principima slijepе probe.

c) Tjelesna temperatura kunića:

Za ova ispitivanja je korišten električni univerzalni termometar ELLAB-TE₃ i aplikatori RK 2S namijenjeni za rektalno mjerjenje temperature. Temperatura je ispitivana u kontrolnim uvjetima (prije narkoze) neposredno, nakon davanja narkotika (životinje spava), te petnaestak minuta nakon traume KM-e. Slijedeća 4 sata temperatura je mjerena u razmacima od sat vremena, a nakon toga jednom dnevno do zaključno 5 dana. Ispitivane su promjene tjelesne temperature u kontrolnih životinja (intaktnih T=5,0) i u životinja sa raznim stupnjem oštećenja motorne aktivnosti. a) T= 1,1; b) T=2,0 i c) T=4,0.

d) Biokemijske analize mokraće kunića

Urin je skupljan 40 sati. Podijeljen je u dvije skupine:

a) u kojoj je određivana zajednička prisutnost metabolita NA i A(NA+A), te b) u kojoj je određivan metabolit se-rotonina - 5HIAA.

Da bi spriječili razgradnju NA i A, mokraći grupe a) je dodavano 6N HCl (2,5 ml/100 ml mokraće). Konačni pH mokraće je bio 2. Radi što boljeg konzerviranja, cje-lokupna mokraća (a i b) je držana u hladnjaku na +4°C.

Za kvantitativno određivanje metabolita NA i A

korištena je trihidroksiindol (THI) fluorometrijska metoda po Crout-Mc Cay-u modificirana po Lund-u. Ovaj proces uključuje adsorpciju kateholamina iz hidroliziranog urina (podešenog na pH 8,5) na koloni aluminijeva oksida. Adsorbirani kateholamini su nakon toga eluirani sa razbijenim kiselinama. Konačna kvantitativna fluorometrijska metoda je bazirana na oksidaciji kateholamina do stabilnih fluorescentnih derivata. A i NA su oksidirani do odgovarajućih adrenokroma, koji u alkalnom mediju daju fluorescentne komponente adrenolutin i noradrenolutin.

Cijela reakcija se sastoji iz nekoliko faza;

- 1) hidroliza urina kod pH 1,5; 2) adsorbcija kateholamina na kolonu aluminijeva oksida kod pH 8,5 i eluacije sa $0,2 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ocne kiseline; 3) oksidacije kateholamina do lutin derivata sa natrijevim tiosulfatom;
- 4) mjerjenje fluorescencije kod 505 nm. Fluorescencija je aktivirana na 395 nm (105,4411). Uzorci su mjereni na spektrofluorometru Perkin Elmer 1000.

Kvantitativno određivanje 5HIAA u mokraći kunića je izvršeno na slijedeći način:

Ekstrakcija je učinjena pomoću etera kako bi se uklonila indoločena kiselina. Nakon zasićenja i dehidriranja sa Na_2SO_4 , eterski je sloj uparen do suha. Za razvijanje boje specifične za 5HIAA koristio se Erlich-ov

reagens (*p*-dimetil aminobenzaldehid) i solna kiselina. Ekstinkcija dobivenog reakcionog produkta mjerena je kod 590 nm na Opton spektrofotometru PM2 DL.

Spomenuta ispitivanja su izvršena u: kontrolnoj grupi (životinje nisu podvrgnute nikakvoj intervenciji, niti su dobivale neku supstancu $T=5,0$), te skupinama sa slijedećim stupnjem motorne aktivnosti: a) $T=1,4$; b) $T=2,6$ i c) $T=4,6$.

Dobiveni rezultati su prikazani kao količina izlučenog NA + A (a) odnosno 5HIAA (b) izraženo u $10^{-6} \text{ g} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$ po kilogramu tjelesne težine kunića.

Ovaj dio eksperimenta je učinjen po principima slijedeće probe.

E) Piracetam i dopaminergički receptori

Za ispitivanje djelovanja piracetama na dopaminergičke receptore korištena je metoda po Buylae rt-u i sur. (71). Korišteni su psi mješanci muškog spola, težine 9 .. 14 kg. Životinje su anestezirane i.v. davanjem pentobarbiton NA ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), a po potrebi su dodavane manje količine iste supstance. Životinje su spontano disale, a tjelesna temperature im je održavana na 37°C . Sistemski krvni tlak je mjerен u brahijalnoj arteriji

Statham manometrom, a krvni protok je mjerен u femoralnoj arteriji Statham elektromagnetskim mjeračem protoka.

Svi rezultati su praćeni preko Bekman (Dynograf RSC-II) osam kanalnog pisača. Životinje su dobivale 10^{-6} g \cdot kg $^{-1}$ heparina kako bi se spriječila koagulacija krvi. Svaki sat ga je još dodavano po 10^{-7} g \cdot kg $^{-1}$.

Ispitivali smo djelovanje: piracetama od $4 \cdot 10^{-7}$ g do $4 \cdot 10^{-2}$ g; nitroglicerina $2 \cdot 10^{-6}$ g; te apomorfina $6 \cdot 10^{-7}$ g i dopamina $15 \cdot 10^{-6}$ g. Supstance su dodavane u a. profunda femoris kao bolus (0,2 ml).

Djelovanje ispitivanih supstanci je proučavano a) u odsutnosti, i b) u prisutnosti haloperidola ($3 \cdot 10^{-6}$ g).

Rezultati su prikazani kao absolutna razlika u krvnom protoku (mm stupca Hg) nastala nakon davanja ispitivanih tvari, u odnosu na njegovu početnu vrijednost.

F) Piracetam i sistemski krvni tlak

Utjecaj piracetama na sistemski krvni tlak ispitivan je na kunićima oba spola, tjelesne težine izmedju 2,5-3,5 kg. Krvni pritisak je mjerен u arteriji uške Statham manometrom, preko Bechkmam R SC II pisača. Kunići su heparinizirani (10^{-6} g \cdot kg $^{-1}$) na početku eksperimenta a po potrebi im je još i.v. dodavano 10^{-7} g \cdot kg $^{-1}$ heparina. Sve ispitivane

tvari su davane kao infuzije, brzinom od $15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ u marginalnu venu suprotnog uha. Ispitivano je djelovanje piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), fiziološke otopine i noradrenalina (10^{-4} g). Rezultati su prikazani kao razlika u veličini sistemskog krvnog pritiska, izražena u mm stupca Hg.

G) Piracetam i beta-adrenergički receptori

Djelovanje piracetama na beta-adrenergičke receptore je ispitivano na izoliranim desnim atrijima štakora. Detaljan opis metode je već opisan u jednom od naših ranijih radova (375). Korišteni su Wistar štakori muškog spola težine 200 - 300 g. Životinje su žrtvovane udarcem u potiljak. Zatim je izvršen brz kirurški zahvat kojim je otvorena prednja stijenka toraksa, te perikard, nakon čega je izvadjeno srce u cijelosti. Izolirani organ je metnut u Krebs-Henseleit-ovu otopinu na sobnoj temperaturi, a zatim je što je moguće brže izdvojen desni atrij. Sa atrija je uklonjeno suvišno mišićno i vezivno tkivo, a pri tome se pazilo da se ne povredi sinoatrijalni čvor. Tako dobiveni preparat je nataknut na tri platinske elektrode, čiji prostorni raspored odgovara projekcijama Einthoven-ova trokuta, i stavljen u Krebs-Henseleit-ovu otopinu slijedećeg sastava: $\text{NaCl } 6,89 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$, $\text{KCl } 0,35 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$,

CaCl_2 $0,23 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$, MgSO_4 $0,143 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$, NaHCO_3 $2,1 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ i glukoza $2,0 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$. Otopina je cabilno oksigenirana uz konstantno mješanje i održavanje na stalnoj temperaturi od $37 \pm 0,25^\circ\text{C}$.

Aktacija srca je praćena elektronski i registrirana preko osciloskopa. Da bi izbjegli artefakte nastale utjecajem okolnih električnih instalacija cijeli sistem smo stavili u Faraday-ev kavez.

Nakon što je organ stavljen u hranjivu otopinu (u kaku volumena 60 ml), šekalo se još 45 minuta da se uspostavi stabilno stanje, tj. da organ počne raditi konstantno i ujednačeno.

Ispitivali smo kronotropno djelovanje isopropilnoradrenalina (ISO), piracetama, te ISO-a u prisutnosti $1 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ piracetama. Služili smo se kumulativnom metodom unošenja ispitivanih tvari. Naime, uvijek je već prisutnoj količini ispitivane tvari bez prethodnog ispiranja izoliranog atrija i kade dodavana odredjena količina te iste supstance po određenoj matematičkoj šemi, tako da su se njihove koncentracije povećale poslije svakog davanja 3,3 puta.

Koncentracije ispitivanih tvari su bile od $10^{-9} \sim 10^{-6} \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ za ISO, te od $10^{-10} \sim 10^{-3} \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ za piracetam.

Rozultati su prikazani kao apsolutna vrijednost promjene broja otkucaja atrija u minuti u odnosu na početnu

(bazalnu) učestalost kucanja atrija.

H) Piracetam i alfa-adrenergički i holinergički receptori

U ovom ispitivanju je korištena modifcirana metoda Furchtgott i Bhadrakon-a (153).

Za svaki eksperiment korišten je kunić težine 2,5-3,5 kg. Životinje su žrtvovane udarcem u potiljak, a zatim je rezanjem karotida životinja iskrvarena. Descendentna torakalna aorta je izvadjena i metnuta u Petri-evu posudu, u kojoj se nalazila Krebs-ova otopina na sobnoj temperaturi. Suvišno vezivno i masno tkivo je odstranjeno. Cijela dužina aorte je tada uzduž izrezana u obliku zatvorene spirale. Tokom rezanja je još neizrezani dio aorte držan pažljivo izmedju jagodica prstiju operaterove slobodne ruke i postupno rotiran i guran prema škaricama. To je omogućilo kontinuiranu spinalnu sekciju. Rezultirajuća vrpca je bila oko 0,4 mm debela, 2 mm široka i 20 cm dugačka, a sadržavala je glatka mišićna vlakna orijentirana na oko 15 stupnjeva prema uzdužnoj osovini. Iz te vrpce izrezani su kraći komadi 4 - 5 cm dugački. Jedan njihov kraj je fiksiran za stakleni držač, a drugi kraj za pero

Beckman Dynograph R/503 šesnaest kanalnog pisača. Izolirani organ je stavljen u posudu volumena 30 ml u kojoj se nalazila Krebs-ova otopina koja se svaki dan radila svježa. Za njeno pripremanje služili smo se Stock otopinom slijedećeg sastava: NaCl $138,6 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$, KCl $7,2 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $5,6 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$, K_3PO_4 $3,2 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ $5,8 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$. Na 50 ml Stock otopine dodaje se 950 ml destilirane vode, te NaHCO_3 4,2 g, glukoze 3,6 g i 0,1 ml 1,5% EDTA. Otopina je uz konstantno mješanje obilno oksigenirana i održavana na stalnoj temperaturi od $37 \pm 0,25^\circ\text{C}$.

Aorta vrpca je držana pod početnom napetošću od 5,0 g, a mjerena je izometrička kontrakcija. Čekali smo 90 min. da se uspostavi stabilno stanje izoliranog organa. Ispitivanje je radjeno paralelno na 4 organa. od čega su dva bila kontrolna. Na svakom organu su izvršena 4 uzastopna "krivulja doza-odgovor" eksperimenta u razmaka od 90 minuta. U svrhu dobivanja krajnjih rezultata, korišteni su samo rezultati trećeg "krivulja-doza-odgovor" eksperimenta, a ostali su služili kao potvrda ispravnosti cijele manipulacije. Rezultati su prikazani kao postotak promjene u veličini kontrakcije u odnosu prema djelovanju NA-a.

Ispitivali smo izometričku kontrakciju izazvanu sli-

jedećim tvarima: noradrenalinom (NA), acetilholinom (ACh), piracetamom, te NA i ACh u prisustvu $2 \cdot 10^{-3}$ g \cdot ml $^{-1}$ piracetama. Služili smo se kumulativnom metodom unošenja ispitivanih tvari. Njihove koncentracije su bile od 10^{-10} do $3 \cdot 10^{-5}$ g \cdot ml $^{-1}$ za NA, te od 10^{-8} do $3 \cdot 10^{-5}$ g \cdot ml $^{-1}$ za ACh i piracetam.

Priprema otopina.-Bromokriptin: Ispitivana količina bromokriptina je otapana u 0,1 ml 90% limunske kiseline i 1 ml koncentriranog etanola kojima je dodano 9 ml bdestilirane vode. Dobivena smjesa je lagano zagrijavana uz intenzivno mješanje.

- Haloperidol: Na 0,5 haloperidola dodaje se 0,5 ml 90% lumunske kiseline i 100 ml bdestilirane vode zagrijane na 80°C . Dobivena otopina se još zagrije na 80°C i promješa. Nakon toga se meće u tamu 24 sata i dopuni bdestiliranom vodom do 100 ml. Dobivena otopina se drži stalno u mraku i na hladnom mjestu.

Ostale tvari su otapane u destiliranoj vodi, a po potrebi se dodavalo 0,5 ml 90% limunske kiseline ili su tvari lagano zagrijavane uz intenzivno mješanje.

Sve životinje korištene u ovom radu su jele (standardnu hrani) i pile (vodovodnu vodu) ad libitum, a držane

su na sobnoj temperaturi od 24°C .

Svi rezultati su statistički obradjeni Student "t" testom uz statističku nepouzdanost $P \leq 0,05$.

REZULTATI

A. Opći status eksperimentalnih životinja:

Kod svih eksperimentalnih životinja je zaraščavanje operativnog reza bilo uredno. Pojava dekubitus-a, a naročito septickih, je bila vrlo rijetka. Javljali su se na sjedalnom dijelu stražnjih ekstremiteta, i to isključivo kod kunića sa potpunom paraplegijom ($T=1,0$).

Kada se opće stanja eksperimentalnih životinja bitno izmjenilo (kaheksija, septicki dekubitusi, porast tjelesne temperature), tada su rezultati dobiveni njihovim daljnjim praćenjem eliminirani iz statističke obrade podataka, a životinje su najčešće žrtvovane.

Takva stanja s izraženim propadanjem općeg statusa smo susretali vrlo rijetko (oko 1% od svih eksperimentalnih životinja).

Životinje su uglavnom dobro podnosile date doze ispitivanih supstanci i nikakve smetnje u njihovom ponašanju nisu primjećene. Iznimke su bile kunići koji su dobivali reserpin, atropin, neostigmin, apomorfin, pikrotoksin i LSD.

Nakon višednevног davanja reserpina, kunići su bili izrazito mirni ijavljala se diarea. Ostale supstance su obično uzrokovale pojavu blagog nemira koji je u pojedinim slučajevima bio praćen motornom hiperaktivnošću i eventualno kratkotrajnim grčevima skeletne muskulature.

B. Smrtnost eksperimentalnih životinja:

Kontuzija KM-e od 27 p°cm, nije uzrokovala smrt ni jedne eksperimentalne životinje. Nasuprot tome u grupi životinja gdje je trauma izvršena udarcem od 71 p°cm, letalitet je bio prisutan u visokom postotku. Naime 10% od svih eksperimentalnih životinja iz te grupe je uginulo u toku ili neposredno nakon operacije.

C. Senzibilitet stražnjih ekstremiteta:

Ispitujući osjetljivost stražnjih ekstremiteta traumatiziranih životinja na bolne podražaje, dobiveni su prilično neujednačeni rezultati. Neposredno nakon budjenja iz nadirose kunići nisu pokazivali znakove očuvanog senzibiliteta stražnjih nogu. To stanje je trajalo različito dugo. U većini slučajeva je osjetljivost postala eviden-

tna istovremeno sa pojavom minimalnih vcljnih pokreta ($T=2,0$), a bila je prisutna u punoj mjeri kod svih životinja s izraženom očuvanošću motorne aktivnosti ($T=3,0$ do $5,0$).

D. Mišićni tonus stražnjih ekstremiteta:

Svi kunići kojima je KM-a traumatizirana udarcem od 27 p·cm, su imali normalni tonus mišića stražnjih ekstremiteta tokom cijelog eksperimenta.

Za razliku od toga je mišićni tonus bio izrazito smanjen kod životinja kojima je KM-a traumatizirana udarcem od 71 p·cm. Taj pad napetosti je trajao 2-3 dana nakon kontuzije, a zatim je bio potisnut sve izraženijim mišićnim hipertonusom. Intenzitet povećanog mišićnog tonusa je mnogo varirao čak i kod životinja iz istih eksperimentalnih grupa, ali je uglavnom bio najizraženiji kod životinja sa najvećim smetnjama u aktivnoj motornoj aktivnosti ($T=1,0$ i $T=2,0$). Treba spomenuti da su se stražnji ekstremiteti kod skoro svih kunića s paraplegijom (u 95% slučajeva) nalazili u ekstenziji. Kod preostalih 5% životinja prisutna je bila paraplegija u fleksiji.

Kod kunića sa većom očuvanošću motorne aktivnosti ($T=3,0$; $T=4,0$ i $T=5,0$), najčešće je nakon 2-3 dana prolazne mišićne hipotonije, nastajalo stanje normalnog mišićnog tonusa stražnjih ekstremiteta.

E. Motorička aktivnost stražnjih ekstremiteta:

Motoričke smetnje traumatiziranih životinja su variale od minimalnih smetnji evidentnih tek pri trčanju, koje su trajale 2 - 3 dana, pa sve do tokom cijelog eksperimenta prisutnih paraplegija praćenih povećanim tonusom ekstenzora.

1. Kontrolna grupa

Kod kunića iz absolutne kontrole (izvršena je samo laminektomija), nastaju vrlo blage i prolazne smetnje u pokretanju sražnjih ekstremiteta. Naime 24 sata nakon operacije se pri trčanju očituje izvjesna spastičnost i nesigurnost stražnjih ekstremiteta ($T=4,0$). Te smetnje se spontano povlače, i već četvrtog dana nakon operacije, se sve životinje potpuno normalno kreću ($T=5,0$) (Sl.3.).

Kontuzije K.M. uzrokovana udarcem od 27 p.cm uzrokuje umjerene, ali tokom cijelog eksperimenta prisutne

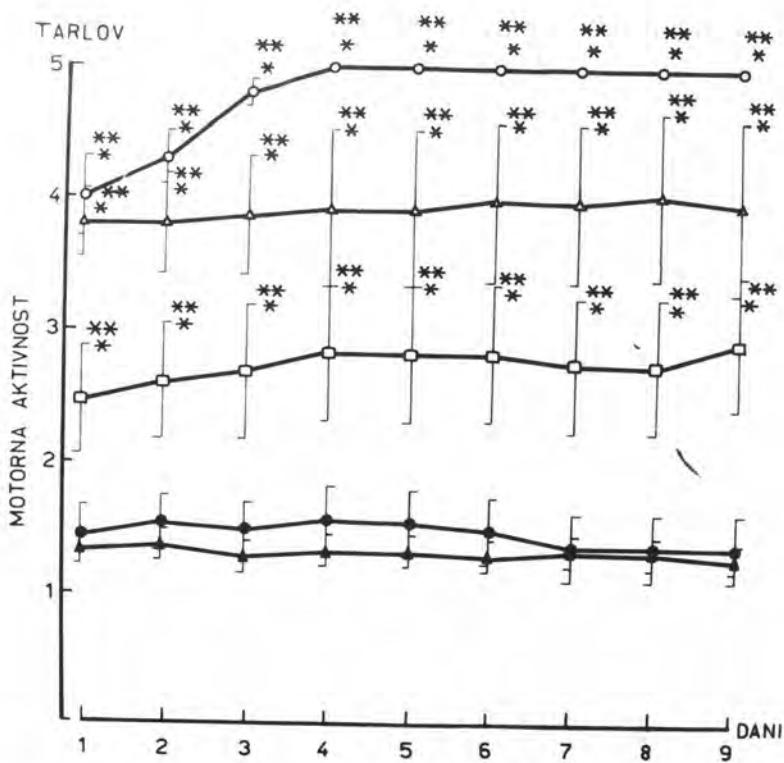
smetnje u motorici. Prvog dana nakon operacije motorna je aktivnost iznosila 3,8 jedinica po Tarlov-u. Tokom slijedećih osam dana se mogućnost aktivnog kretanja održavala na gotovo istom nivou, ali ipak uz lagano kretanje na bolje. Najbolji rezultat je zabilježen csmog postoperativnog dana: $T=4,0$ (Sl.8.).

Kontuzija KM-e izvedena udarcem od 71 p^ocm uzrokuje izražene i tokom cijelog eksperimenta prisutne smetnje pokretanja stražnjih nogu. Kod 30% eksperimentalnih životinja postojala je mogućnost aktivnog micanja svih eskstremiteta, neposredno nakon budjenja iz narkoze (3-4 sata nakon kontuzije). To stanje je bilo prisutno još par sati, a zatim se sve više mijenjalo. Daljnji razvoj motoričke aktivnosti je ovisio o vrsti supstance koju je životinja dobivala. Prvog dana^{nakon} traume motirčka je aktivnost životinja koje nisu dobivale nikakvu supstancu, iznosila 1,4 jedinica po Tarlov-u, a tokom slijedećih par dana nastaje period vrlo blagog popravljanja spomenute aktivnosti. Četvrtog dana je mogućnost aktivnog kretanja iznosila 1,6 jedinica, ali se zadnjih 3 dana eksperimenta smanjivala i pala čak ispod nivoa koji je bio prisutan prvog dana nakon traume ($T=1,3$) (Sl.7.). Službini kunića je izvršena kontuzija KM-e silom od 71 p^ocm, i zatim se odmah počelo s i.v. davanjem 10 ml/kg⁻¹ destilirane vode ili 5% glukoze (davali smo ih jednom dnevno tokom 9 postoperativnih dana).

Kod eksperimentalnih životinja koje su dobivale destiliranu vodu, bile su evidentne izrazito velike smetnje u aktivnom pokretanju stražnjih nogu (bile su veće od

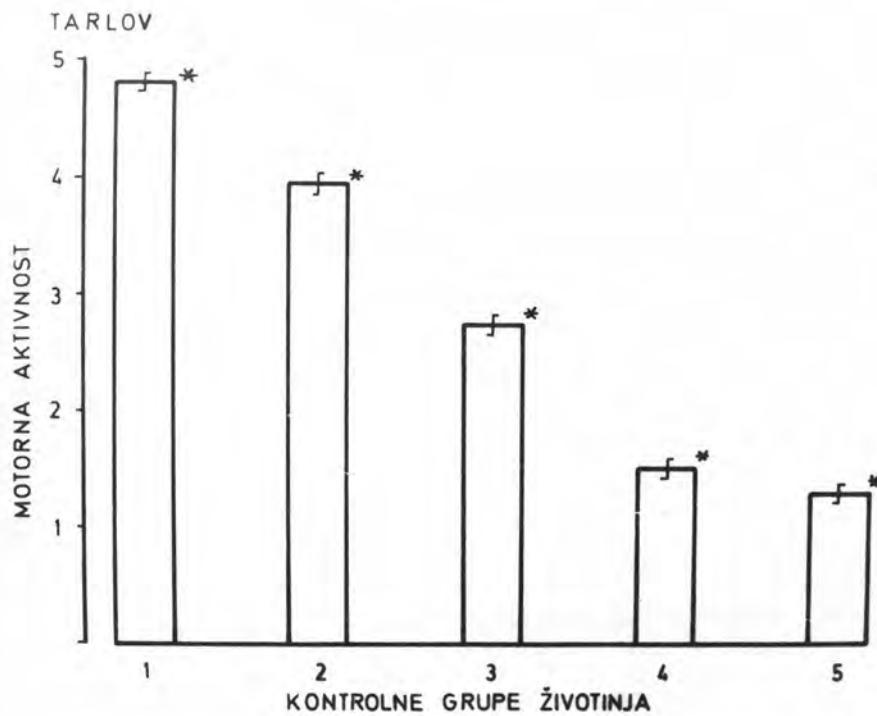
smetnji koje smo vidjeli kod svih ostalih kontrolnih grupa). Prvog dana je motorna aktivnost iznosila 1,4 jedinica, a tokom slijedećih dana se vrlo malo mijenjala. Devetog dana je bila najniža i iznosila je 1,3 jedinica po Tarlow-u (Sl.8.).

Motorička aktivnost kunića koji su dobivali 5% glukozu, bila je prvog dana nakon kontuzije KM-e relativno malena ($T=2,5$). Međutim tokom slijedećih dana se stanje postepeno popravljalo. Devetog je dana mogućnost kretanja bila najočitija: $T=2,9$. Motorička je aktivnost spomenute grupe životinja statistički značajno bolje održana ($P \leq 0,05$) od aktivnosti kunića koji su dobivali destiliranu vodu i od onih koji nisu dobivali nikakvu terapiju a traumatizirani su udarcem od 71 p°cm (Sl.8.).



SL.B.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolnih grupa kunića, od prvog do devetog postoperativnog dana. Apsolutna kontrola (samo laminektomija) (○); kontuzija KM-e udarcem od 27 p°cm (△); kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm (●); kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm, a kunići su svakodnevno dobivali $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5% otopine glukoze i.v. (□); te životinje kojima je kontuzija KM-e izvršena udarcem od 71 p°cm, a svakodnevno su dobivale $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ aquae destillatae i.v. (▲). Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 15 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.
* prikazuje statistički značajnu razliku prema grupi životinja koja je dobivala destiliranu vodu (△), a
** prema životinjama koje nisu dobivale nikakvu supstancu a traumatizirane su udarcem od 71 p°cm (●).

Objedinjujući cjelokupnu motoričku aktivnost (iskazanu tokom svih 9 dana) kunića iz kontrolne grupe, dobili smo slijedeće rezultate: kod životinja iz absolutne kontrole je mogućnost aktivnog kretanja najviše očuvana ($T=4,8$). Slijede kunići kojima je KM-a povredjena udarcem od 27 p·cm ($T=3,9$), a zatim dolaze oni kod kojih je udarac iznosio 71 p·cm. Kod životinja koje su dobivale glukozu $T=2,8$; koje nisu dobivale nikakvu tvar $T=1,5$, a na kraju je grupa koja je dobivala destiliranu vodu: $T=1,3$ (Sl.9.). Postoje statistički značajne razlike ($P \leq 0,05$) u veličini motoričke aktivnosti izmedju svih kontrolnih grupa životinja (Sl.9.).



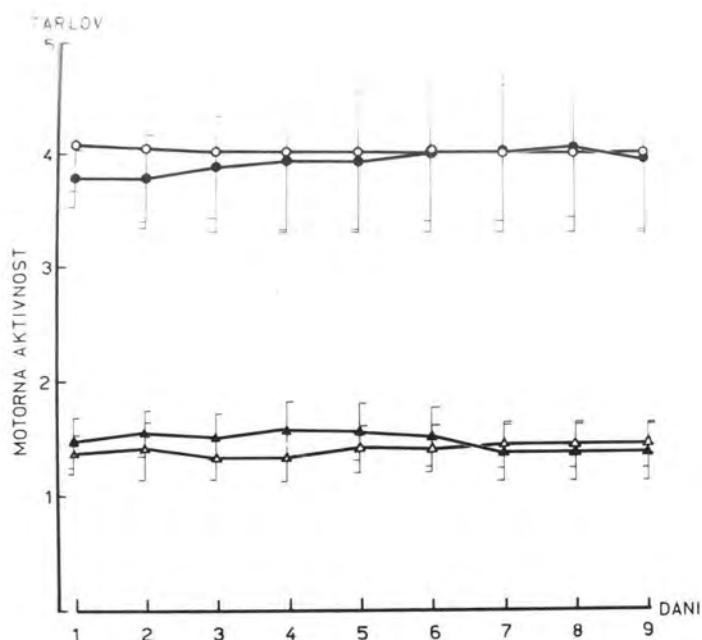
Sl.9.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolnih grupa kunića.

- 1: spsolutna kontrola (samo laminektomija);
- 2: kontuzija KM-e udarcem od 27 p°cm;
- 3: kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm uz svakodnevno dobivanje 10 ml·kg⁻¹ 5% otopine glukoze i.v.;
- 4: kontuzija KM-e silom od 71 p°cm;
- 5: kontuzija KM-e silom od 71 p°cm uz svakodnevno dobivanje 10 ml·kg⁻¹ destilirane vode i.v.

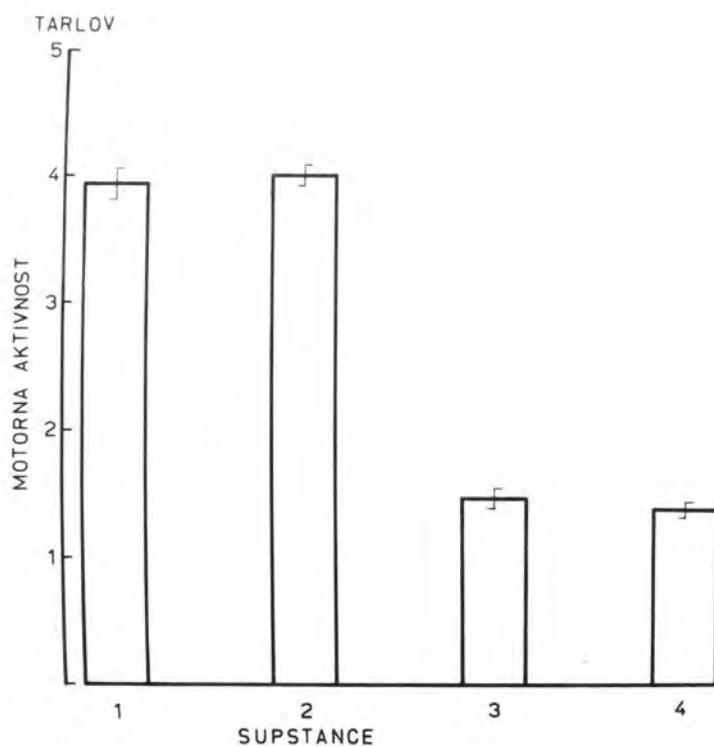
Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevno motoričke aktivnosti od 15 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku. * prikazuje statistički značajnu razliku izmedju dva susjedna stupca ($P \leq 0,05$).

2: Noradrenergički sustav i kontuzija kičmene moždine

Ispraznivši endogene depoe kateholamina u CNS-u reserpinom (tri dana po $0,3\text{--}0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), nismo značajno promjenili motoričku aktivnost kunića kojima je KM-a oštećena udarcem od 27 p°cm ili 71 p°cm. Naime mogućnost aktivnog kretanja tokom svakog od 9 posttraumatskih dana je bila gotovo jednaka kod reserpiniziranih i kod neroreserpiniziranih životinja (Sl.10.). Također je skoro identična i ukupna devet dnevna motorička aktivnost spomenutih eksperimentalnih grupa. Kod kunića sa kontuzijom od 27 p°cm: $T=3,9$ (nereserpinizirane životinje) i $T=4,0$ (reserpinizirane životinje); odnosno sa kontuzijom od 71 p°cm: $T=1,5$ (nereserpinizirane životinje) te 1,4 (reserpinizirane životinje) (Sl.11.).



Sl.10.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića. Kontuzija KM-e je izvršena udarcem od 27 p·cm:(○) reserpinizirane životinje ($0,3 - 0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ tokom tri dana prije traume), te (●) nereserpinizirane životinje); odnosno udarcem od 71 p·cm: (▲) reserpinizirane i (◆) nereserpinizirane životinje. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte označavaju standardnu grešku.



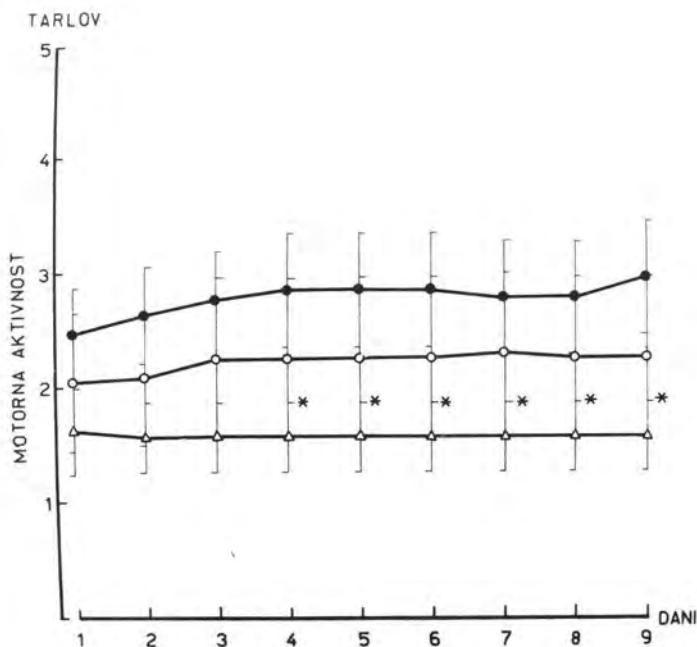
Sl.11.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 27 p°cm: (1) nereserpinizirane životinje, (2) reserpinizirane životinje ($0,3\text{--}0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tokom 3 dana prije traume); odnosno udarcem od 71 p°cm: (3) nereserpinizirane i (4) reserpinizirane životinje.

Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku.

Levo DOPA (1 DOPA = $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) i metil DOPA ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) smanjuju mogućnost aktivnog pokretanja kunića kojima je KM-a traumatizirana udarcem od 71

ym. Prvog dana nakon traume, motorna je aktivnost životinja koje su dobivale α -metil DOPA iznosila 2,1 jedinica a trećeg dana 2,3 jedinica po Tarlov-u. Taj nivo aktivnosti je uz malena dnevna odstupanja ostao prisutan do kraja eksperimenta.

Motorička aktivnost kunića koji su dobivali 1 DOPA je bila tokom svih 9 posttraumatskih dana na razini od $\bar{x}=1,5$; što je statistički značajno manje od aktivnosti kontrolnih životinja (dobivale su 5% otopinu glukoze) ($P \leq 0,05$) (Sl.12).

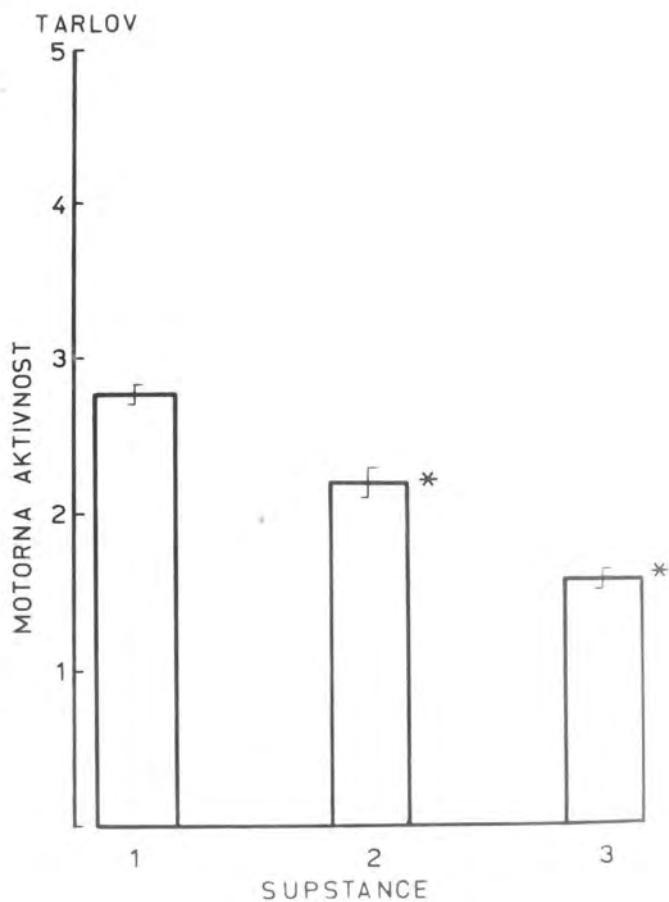


Sl.12.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivale su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali svakodnevno $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ l DOPA (△) ili $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ metil DOPA (○).

Svim životnjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p.cm. Motorička je aktivnost ispitivana tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite linije označavaju standardnu grešku, a

* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

Ukupna 9 dnevna motorička aktivnost je statistički značajno manja kod životinja koje su dobivale α metil DOPA ($T=2,2$) ili 1 DOPA ($T=1,7$), od aktivnosti životinja koje su dobivale 5% otopinu glukcze ($T=2,8$) ($P \leq 0,05$) (Sl.13.).

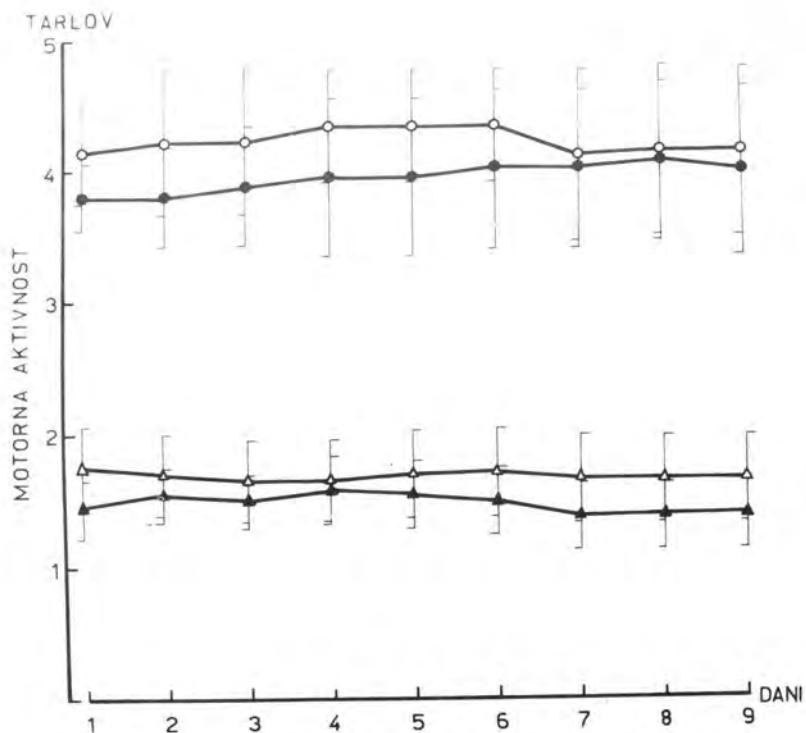


Sl.15.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su svakodnevno dobivali $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ metil DOPA (2), ili $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ DOPA (3).
Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića.
Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

Propranolol ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, otopljen u destiliranoj vodi u ulupnom volumenu od 2 ml) dat samo jednom u toku cijelog eksperimenta, i to 30 minuta prije traume KM-e, uvjetuje izvjesno popravljanje motorike stražnjih ekstremiteta.

U slučaju kada je KM-a ledirana udarcem od 71 p°cm, mogućnost aktivnih motoričkih kretnji je prvog dana iznosila 1,7 jedinica po Tarlov-u, a tokom slijedećih dana se vrlo malo mjenjala i devetog dana je opet bila na istom nivou.

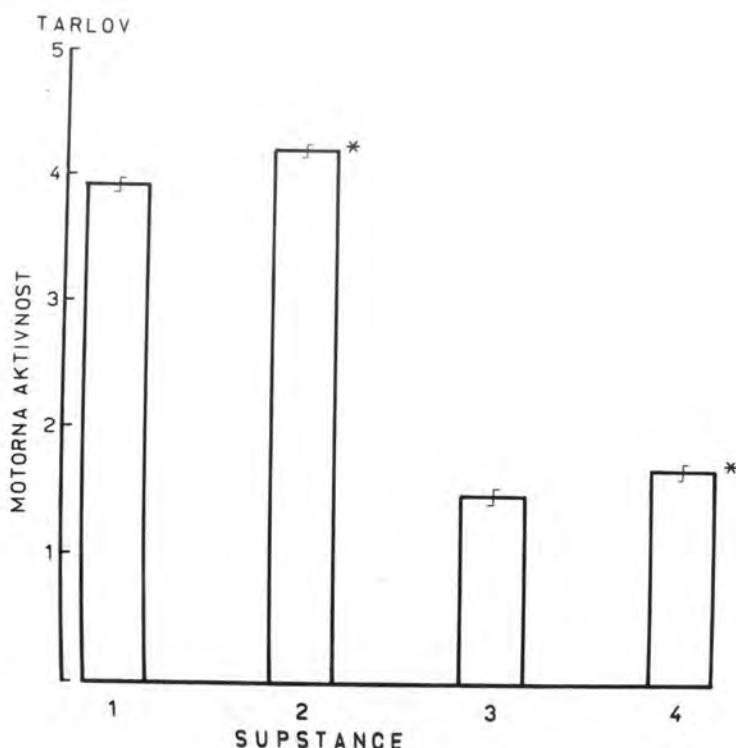
Kada je udarac iznosio 27 p°cm motorička je aktivnost prvog i devetog dana nakon traume iznosila 4,2 jedinica; ali je četvrtog, petog i šestog dana aktivnost bila nešto viša: između 4,3 i 4,5 jedinica (Sl.14.).



Sl.14.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kunića kojima je KM-a ledirana udarcem od 27 p.cm a nisu dobivali nikakvu supstancu (●), ili su u 30 minuta prije traume dobili 15 mg·kg⁻¹ propranolola (○); te udarcem od 71 p.cm, a nisu dobivali nikakvu supstancu (▲), ili su dobili propranolol (△). Motorička je aktivnost praćena tokom 9 post-traumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte označavaju standardnu grešku.

Cijelokupna, tokom 9 dana iskazana motorička aktivnost kunića koji su dobili propranolol, je statistički značajno viša nego kod kontrolne grupe (nisu dobivali nikakvu tvor) ($P \leq 0,05$). Motorička aktivnost kontrolne grupe

(udarac od 71 p°cm) je bila 1,5 jedinica, a kod grupe koja je dobila propranolol 1,7 jedinica po Tarlov-u. Motorika kunića iz kontrolne grupe (udarac od 27 p°cm) je iznosila 3,9 jedinica, a grupe sa propranololom 4,2 jedinica po Tarlov-u (Sl.15.).

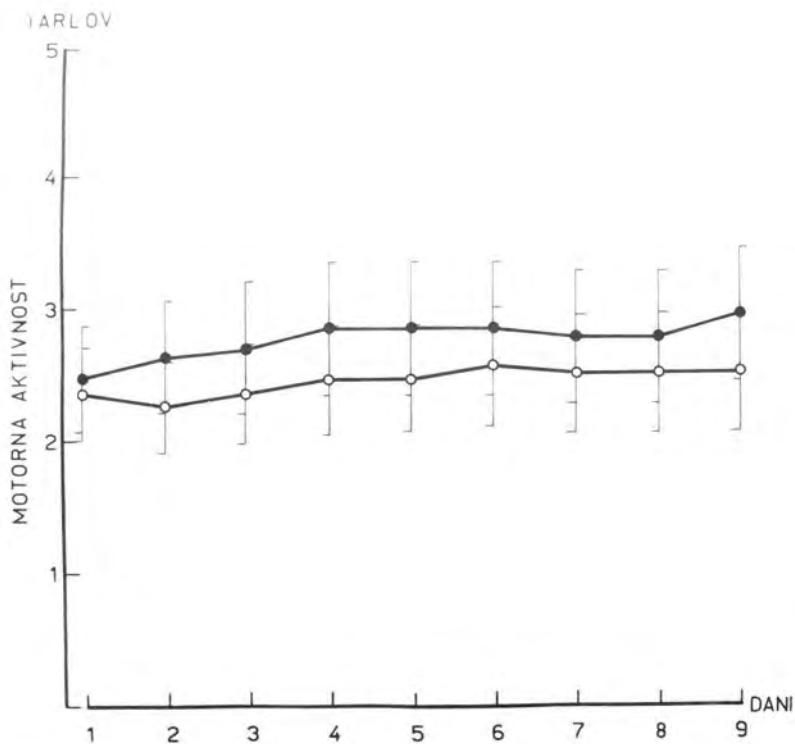


Sl.15.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je KM-a ledirana udarcem od 27 p°cm, a nisu dobivali nikakvu supstancu (kontrolna grupa) (1), ili su $\frac{1}{2}$ 30 minuta prije traume dobili 15 mg propranolola (2); te udarcem od 71 p°cm (kontrolna grupa) (3), ili su dobili propranolol (4).
Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost uključne 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a
*statistički značajnu razliku prema istovrsnoj kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

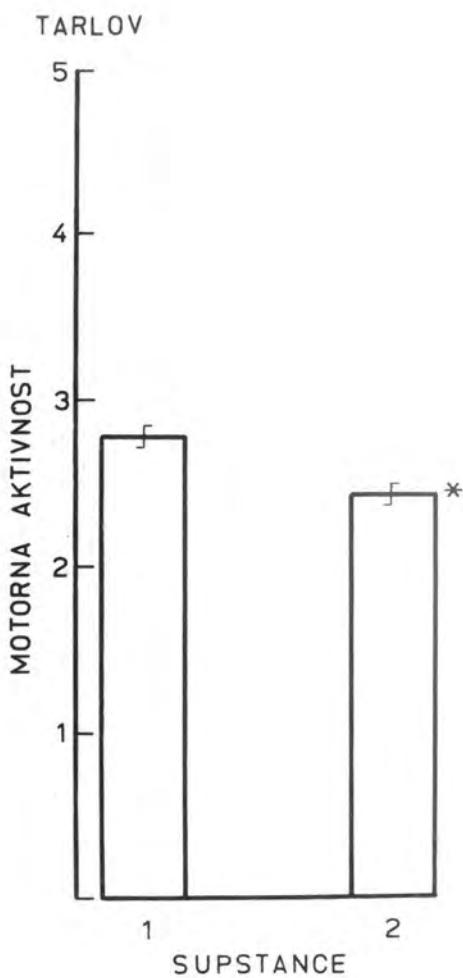
Svakodnevnim davanjem propranolola ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, u 5% otopini glukoze) kunićima s lediranom KM-cm (udarac od $71 \text{ g} \cdot \text{cm}$) uzrokuje se veće smanjenje motoričke aktivnosti nego kod kontrolne grupe životinja.

Prateći spomenutu aktivnost svakog dana nakon traume, dobili smo rezultate koji su nešto slabiji nego kod kontrolnih životinja (prvi dan $T=2,4$; četvrti dan $T=2,5$, a šesti i deveti dan $T=2,6$). (Sl.16.).

U grupa, 9 dnevna motorička aktivnost traumatiziranih životinja koje su dobivale propranolol je statistički signifikantno niža ($T=2,4$) od aktivnosti kontrolnih životinja koje su dobivale 5% otopinu glukoze ($T=2,9$) ($P \leq 0,05$) (Sl.17.).



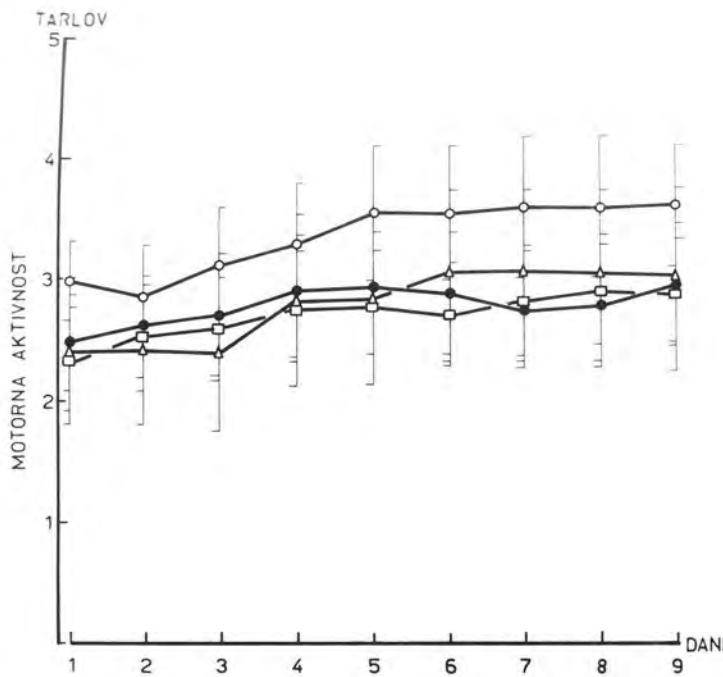
Sl.16.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali propranolol (svakodnevno $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim kunićima je KM-a ledirana udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Motorička aktivnost je ispitivana tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte označavaju standardnu grešku.



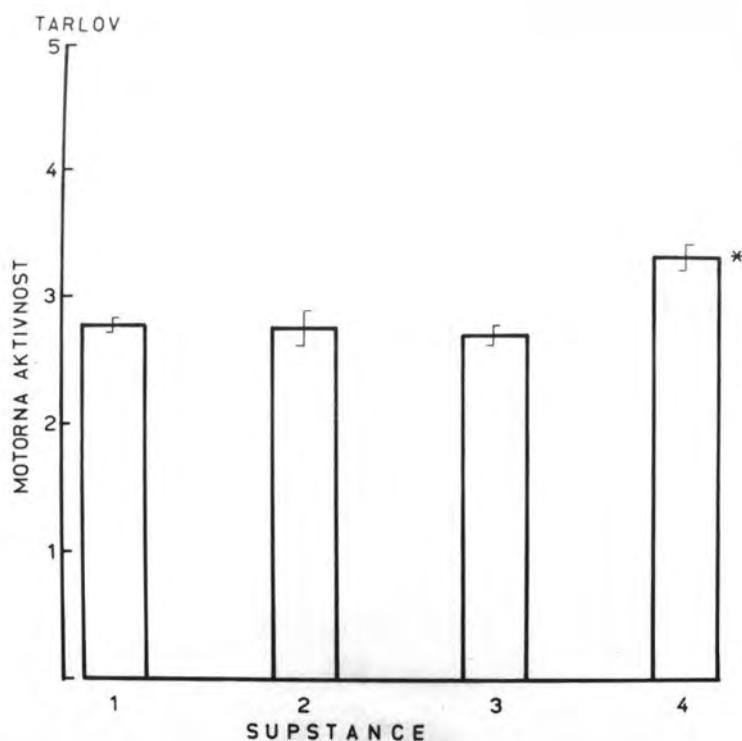
Sl.17.: Motorička aktivnost (jedinica po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% glukozu) (1), te kunića koji su dobivali propranolol (svakodnevno $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

Blokatori adrenergičkih receptora fentolamin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i dibenzilin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), ne utječu na motoričku aktivnost kunića kojima je KM-a ledirana udarcem od 71 p^ocm. Naime svakodnevna i ukupna 9 dnevna motorna aktivnost životinja koje su dobivale spomenute tvari je jednaka aktivnosti kontrolnih životinja (dobivale su 5% otopinu glukoze (Sl.18. i 19.).

Medjutim DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) popravlja motoriku ispitivanih životinja. Prvog dana nakon traume, ona je iznosila 3,0 jedinica, te uz ravnomjerni porast dostiže petog dana 3,5 jedinice po Tarlov-u. Taj stupanj motorne aktivnosti je zadržan do kraja eksperimenta (Sl.18.). Ukupna (tokom 9 dana iskazana) motorička aktivnost kunića koji su dobivali DHE je iznosila 3,3 jedinice po Tarlov-u, što je statistički signifikanto više od kontrolne grupe ($\Delta=2,8$) ($P \leq 0,05$) (Sl.19.).



Sl.1C.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% glukozu (●), te kunića koji su syakohnevno dobivali fentolamin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Δ), di-benzilin ($21 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (\square) ili DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (\circ). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Motorika je praćena tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte označavaju standardnu grešku.



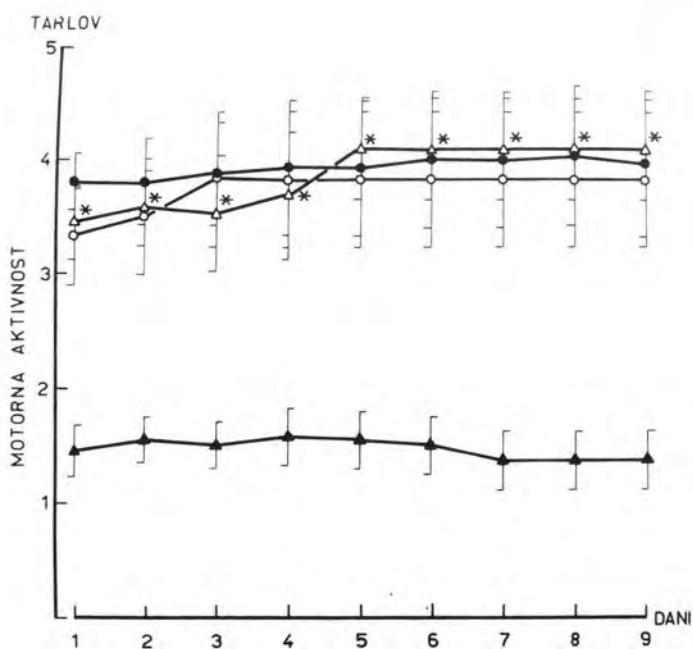
Sl.19.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su svakodnevno 5% glukozu) (1), fentolamin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2), dibenzilin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (3) ili DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (4).

Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

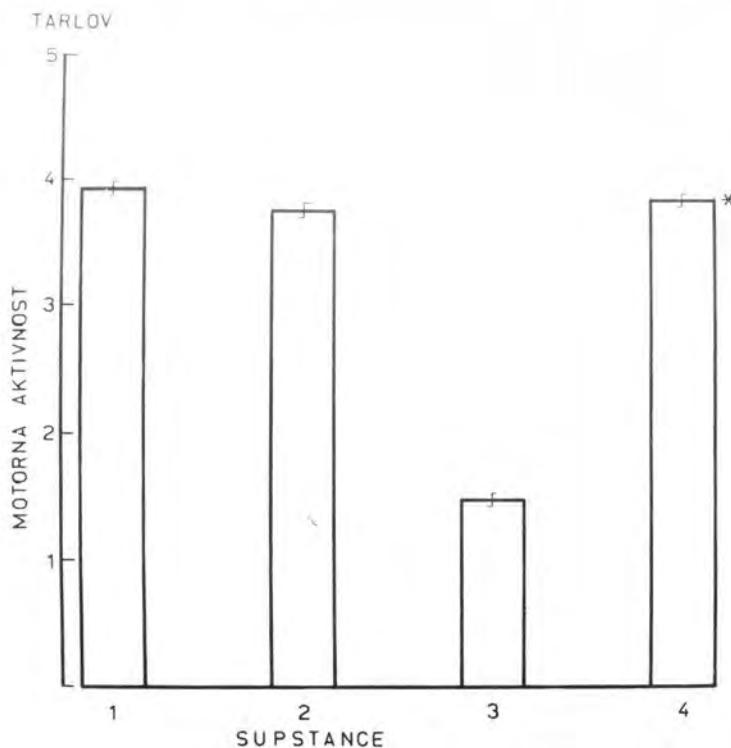
Jednokratnim davanjem DHE-a ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, vodená otopina uklupnog volumena od 2 ml, data je 30 minuta prije traume KM-e) vrlo malo smo utjecali na motoričku aktivnost kunića, kojima je KM-a pštećena udarcem od 27 g[°]cm, ali smo statistički značajno smanjili motorički deficit kunića koji nastaje nakon udarca od 71 g[°]cm.

Motorička aktivnost životinja koje su dobile DHE, prije traume od 71 g[°]cm, je bila slijedeća: 1, dan: 3,3, a tokom slijedećih 4 dana je uslijedio ravnomjerni porast motorike. Petog dana motorna aktivnost je iznosila 4,1 jedinica po Tarlov-u, i na tom nivou je zadržana do kraja eksperimenta. Spomenuta mogućnost aktivnog kretanja je bila statistički značajno veća nego kod kontrolnih životinja (nisu dobivale nikakvu tvar) ($P \leq 0,05$) (Sl.20).

Ukupna, tokom cijelog eksperimenta iskazana motorička aktivnost životinja koje su dobile DHE je iznosila 3,8 jedinica po Tarlov-u, što je statistički značajno više nego kod kontrole ($T=1,5$) ($P \leq 0,05$) (Sl.21).



Sl.20.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 27 p°cm: kontrolna grupa (nisu dobivali nikakvu tvar) (●), ili su dobili DHE (0,1 mg°kg jednokratno, 30 minuta prije traume) (○); te udarcem od 71 p°cm: kontrolna grupa (▲), ili su dobili DHE (△). Motorika je ispitivana tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku, a * statistički načajnu razliku prema odgovarajućoj kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).



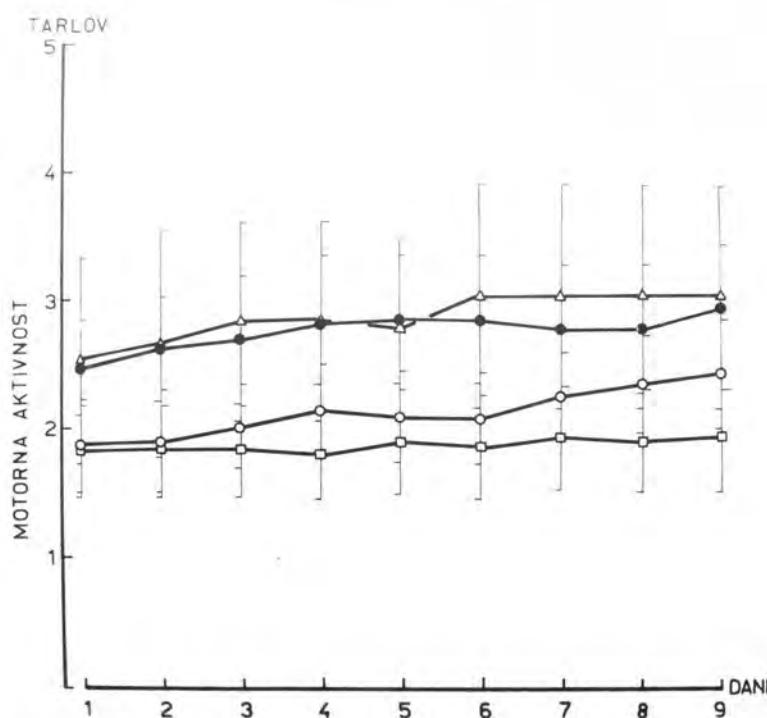
Sl.21.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 27 p·cm: kontrolna grupa (nije dobivala nikakvu tvar) (1), ili, su dobivali DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) jednokratno 30 minuta prije traume) (2); te udarcem od 71 p·cm: kontrolna grupa (3), ili su dobili DHE (4). Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema odgovarajućim kontrolnim vrijednostima ($P \leq 0,05$).

3: Dopaminergički sustav i kontuzija kičmene moždine

Bromokriptin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) vrlo malo utječe na motoričku aktivnost kunića, čija KI-a je ledirana udarcem od 71 p.cm. Tokom cijelog eksperimenta mogućnost njihovog aktivnog kretanja je bila gotovo na istom nivou s aktivnošću kontrolne grupe (dobivala je 5% otopinu glukoze). Npr. prvog dana $T=2,5$; petog $T=2,7$, a devetog dana $T=3,0$.

I apomorfin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i haloperidol ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) smanjuju motoričku aktivnost traumatiziranih kunića. Prvog dana nakon traume mogućnost njihovog aktivnog kretanja je iznosila 1,8 jedinica po Tarlov-u.

Kod životinja koje su dobivale apomorfin nastaju minimalne promjene u aktivitetu tokom sljedećih dana. Devetog dana motorička aktivnost je iznosila 1,9 jedinica po Tarlov-u. Međutim haloperidol uzrokuje postupno i blago izraženo popravljanje motoričkog statusa. Zadnjeg dana eksperimenta spomenuta aktivnost je bila 2,4 Tarlov jedinica (Sl.22).



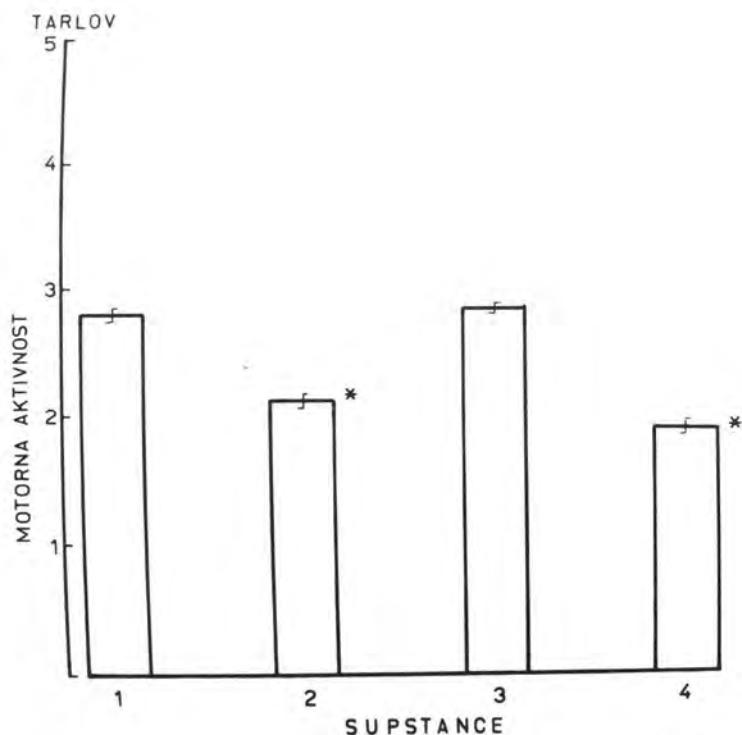
Sl.22.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze tokom 9 posttraumatskih dana) (●), te kunići koji su dobivali: bromokriptin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (△), apomorfin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (□), te haloperidol ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○).

Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motilitet je praćen tokom 9 slijedećih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata.

Okomite crte označavaju standardnu grešku.

Bromokriptin ne utječe na vrijednost ukupne devet dnevne motoričke aktivnosti kunića sa povredjenom KM-om. Haloperidol i apomorfin statistički značajno smanjuju sponoratu aktivnost ($P \leq 0,05$). Mogućnost aktivnog kretnja kunića je bila slijedeća: kontrolna grupa $T=2,8$; kunići koji su dobivali bromokriptin $T=2,9$,

te kunići koji su dobivali haloperidol $T=2,1$ odnosno apomorfin $T=1,9$ jedinica po Tarlov-u (Sl.23).



Sl.23.: Motorička aktivnost(jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% glu-koz) (1), te kunića koji su dobivali $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ haloperidola (2), $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bromokriptina (3) ili $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ anomorfina (4) tokom 9 posttraumatiskih dana.

Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.

* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

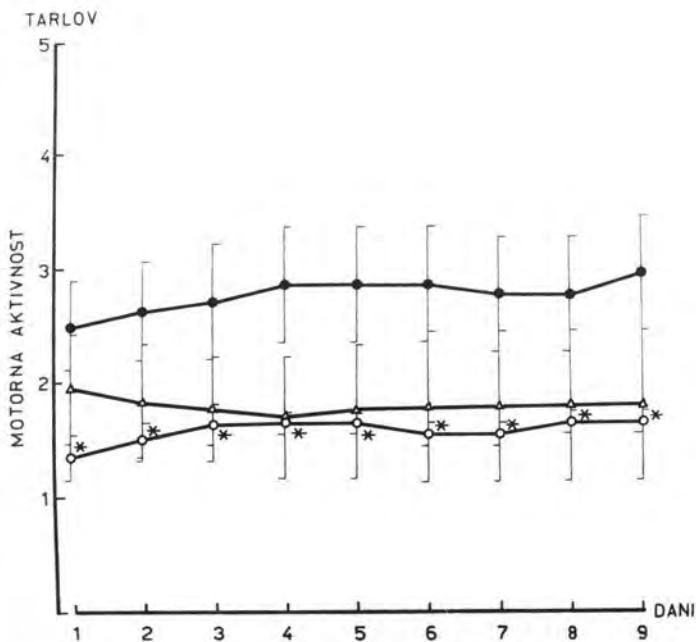
4: Serotoninski sustav i kontuzija kičnene mcždine

Smetnje motoričke aktivnosti (izazvane kontuzijom KM-e udarcem od 71 p.cm.) su bile jače izražene kod kunića koji su dobivali dietilamid lizergičke kiseline (LSD: $0,14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i 5 hidroksi triptofan (5 HTP: $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), nego kod kontrolne grupe životinja (dobivale su 5% otopinu glukoze).

Motorička aktivnost stražnjih nogu kunića, koji su dobivali LSD, iznosila je prvog dana nakon traume 2,0 jedinica po Tarlov-u. Tokom slijedeća četiri dana spomenuta aktivnost se postupno smanjivala, te je petog dana primila vrijednost koju je nepromjenjenu zadržala do kraja eksperimenta ($T=1,8$) (Sl.24).

Kod životinja koje su dobivale 5 HTP motorički je deficit bio još izrazitiji. Prvog posttraumatskog dana motorička je aktivnost iznosila 1,4 jedinica. Tokom slijedećih dana nastala su blago izražena povećanja i smanjenja mogućnosti aktivnog pokretanja. Devetog dana nakon traume KM-e spomenuta aktivnost KM-e je iznosila 1,6 jedinica po Tarlov-u (Sl.24).

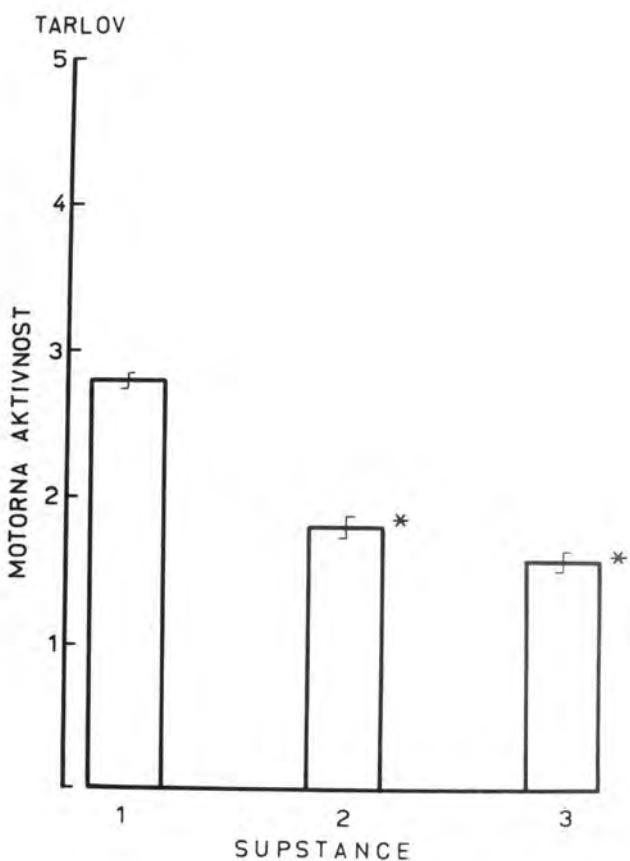
Motorički je deficit statistički značajno jače izražen ($P \leq 0,05$) kod kunića koji su dobivali 5 HTP, nego kod onih iz kontrolne grupe (Sl.24).



Sl.24.: Motorička aktivnost (jedinič po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), kunića koji su dobivali $0,14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ LSD-a (Δ), odnosno $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5 HTP-a svakodnevno tokom 9 dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija Kli-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$. Motorička je aktivnost praćena tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimentiranih životinja. Okomite crte prikazuju standardnu grešku. * označava statistički značajnu razliku u odnosu na kontrolnu grupu ($P \leq 0,05$).

Ukupna, devet dnevna motorička aktivnost stražnjih nogu kunića je statistički signifikantno niža ($P \leq 0,05$) kod kunića koji su dobivali 5 HTP ili LSD, nego kod kontrolnih životinja. Veličina motoričke aktivnosti kontrolne grupe iznosi 2,8 jedinica, eksperimentirane grupe koja je

dobivala 5 HTP iznosi 1,6 jedinica, te kod životinja koje su dobivale LSD 1,8 jedinica po Tarlov-u (Sl.25).

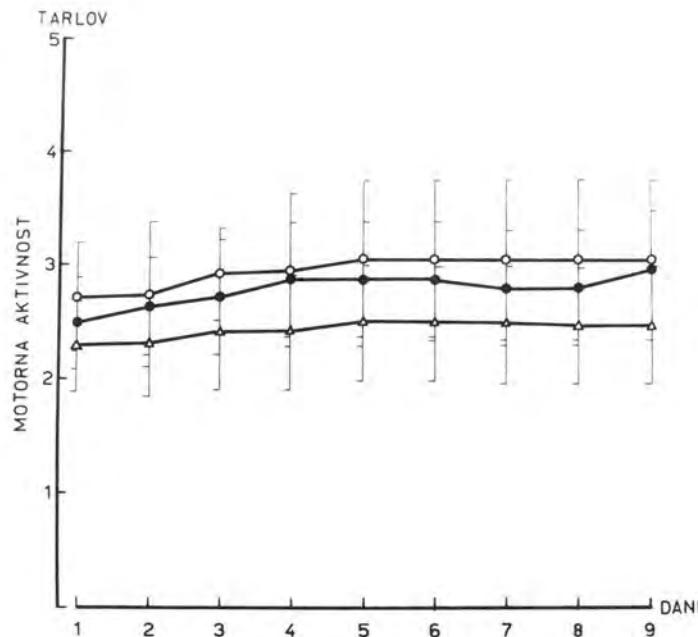


Sl.25.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su dobivali $0,14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ LSD-a (2) odnosno $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5 HTP-a (3) tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KI-e udarcem od 71 p.cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi kunića.

5: Holinergički sustav i kontuzija kičmene možedine

Atropin ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uzrokuje blago izraženo poboljšanje motoričke aktivnosti kunića, čija KM-a je ledirana udarcem od 71 p^ocm. Prvog dana nakon kontuzije, motorička aktivnost je bila 2,7 jedinica po Tarlov-u. Tokom slijedeća tri dana se postupno, ali vrlo malo popravilo, te su četvrtog dana kunići mogli da sjede (T=3,0). Taj nivo pokretanja se održao nepromjenjen do kraja eksperimenta (Sl.26).

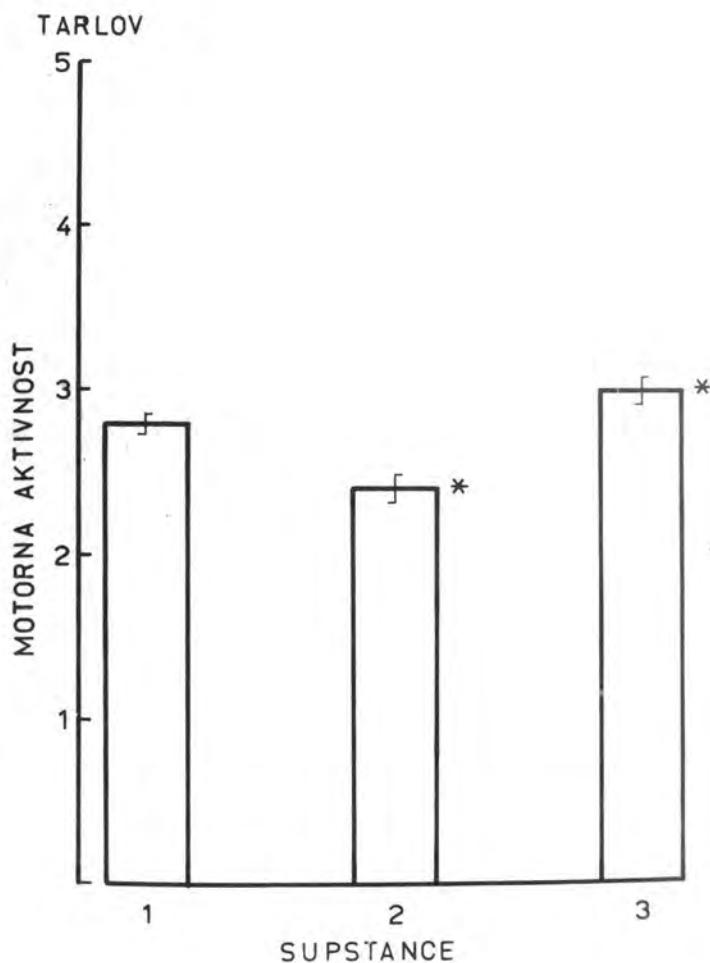
Neostigmin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uvjetuje nastajanje slabo izraženog smanjenja motoričke aktivnosti kunića s oštećenom KM-om. Prvog dana je mogućnost aktivnog pokretanja iznosila 2,3 jedinica po Tarlov-u. Nakon toga je uslijedilo izvjesno (unutar vrlo uskih granica) poboljšanje. Devetog dana nakon traume motilitet je iznosio 2,4 Tarlov jedinica (Sl.26).



Sl.26.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali 1 mg/kg atropina (○) ili 0,1 mg/kg neostigmina (▲) tokom 9 posttraumatskih dana. Svim kunićima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm, a motorika je ispitivana tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite linije označavaju standardnu grešku.

Ispitujući ukupnu, devet dnevnu motoričku aktivnost spomenutih eksperimentalnih grupa životinja dobili smo slijedeće rezultate: statistički značajno najveća očuvanost ($P \leq 0,05$) aktivnih kretanja je prisutna kod kunića koji su dobivali atropin ($T=3,0$), slijedi kontrolna grupa ($T=2,8$), a statistički značajno najslabiji rezultat

($P \leq 0,05$) je nadjen kod životinja koje su dobivale neostigmin ($\text{I}=2,4$) (Sl. 27).



Sl. 27.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze), te kunića koji su dobivali $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ neostigmina (2) ili $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ atropina (3). jednom dnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p.cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

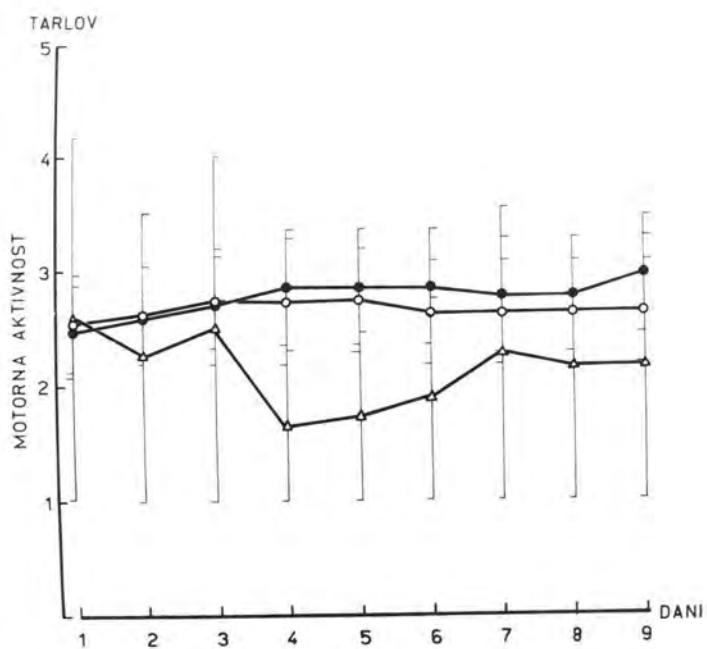
6: Presinaptička inhibicija i kontuzija kičmene moždine

Mijenjajući aktivnost presinaptičke inhibicije pikrotoksinom ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i gamaamino maslačnom kiselinom (GABA $1 \text{ } 500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), uzrokovano je nastajanje nešto većih smetnji u aktivnom pokretanju stražnjih ekstremiteta kunića, nego u kontrolnih životinja (dobivale su 5% otopinu glukoze).

Prvog dana nakon kontuzije KM-e (udarac od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$) nastaje kod kunića koji su dobivali pikrotoksin ili GABA, jednako veliko oštećenje motoričke aktivnosti kao i kod kontrolnih životinja ($T=2,5$).

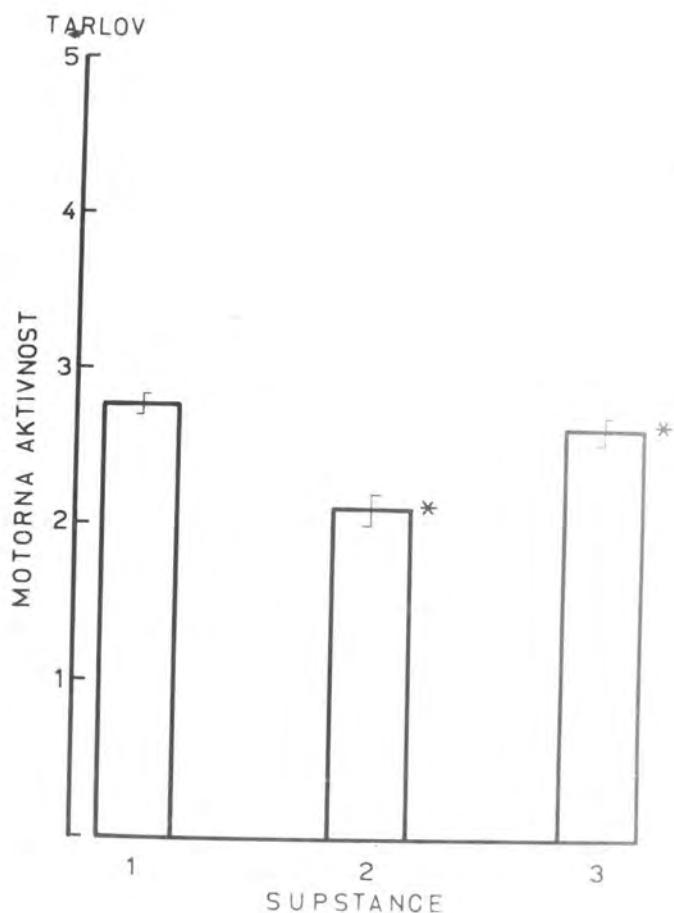
Tokom sljedećih dana mogućnost aktivnog kretanja kunića koji su dobivali pikrotoksin varirala je unutar relativno uskih granica. Devetog dana nakon traume KM-e motorika je bila opet na nivou prvog posttraumatskog dana ($T=2,5$).

Kod eksperimentalnih životinja koje su dobivale GABA-u očuvanost motoričke aktivnosti se mnogo mijenjala gotovo svakog dana. Četvrtog dana nakon traume mogućnost kretanja je bila izrazito malena ($T=1,6$), a zadnjeg dana eksperimenta je iznosila 2,1 jedinica po Tarlov-u (Sl.28).



Sl. 28.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali pikrotoksin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○) odnosno GABA-u ($1500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (△) svakodnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija K14-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motorička aktivnost im je praćena tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednu vrijednost od deset eksperimenta. Okomite crte označavaju standardnu grešku.

Ukupna, devet dnevna motorička aktivnost kunića koji su dobivali pikrotoksin i GABA-u jestatistički signifikantno manja ($P \leq 0,05$) od aktivnosti kontrolne grupe životinja. Mogućnost aktivnog kretanja kunića iz kontrolne grupe je bila 2,8 jedinica po Tarlov-u, slijede životinje koje su dobivale pikrotoksin ($T=2,6$) te GABA-u ($T=2,1$) (Sl.29).

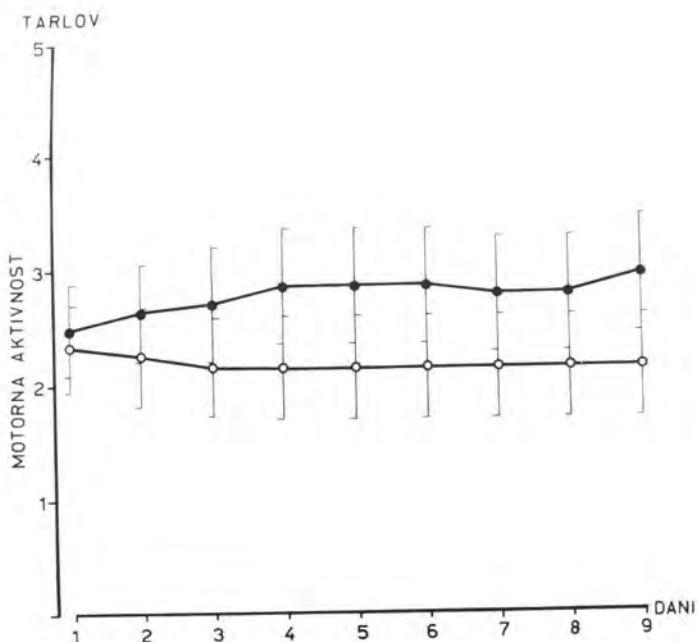


Sl.29.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su dobivali GABA-u ($1\text{--}500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) (2), odnosno pikrotoksin ($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) (3), jednom dnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71\text{ p}^{\circ}\text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Osimite crte označavaju standardnu grešku.
* statistički značajna razlika prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

7: Postsinaptička inhibicija i kontuzija kičmene moždine

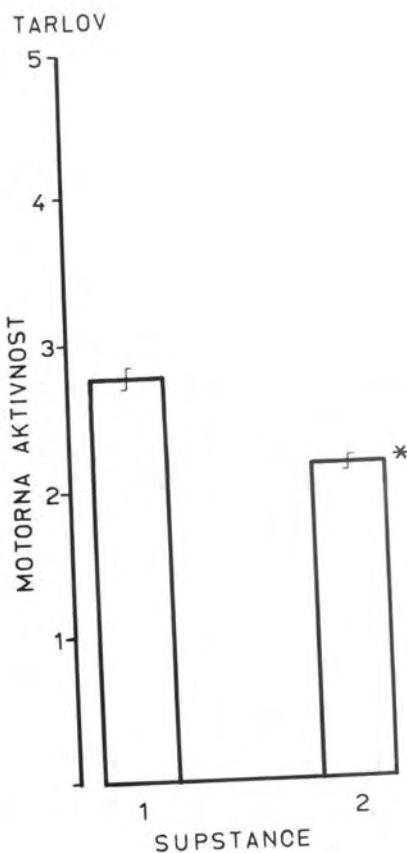
Strihnin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uzrokuje kod kunića s oštećenom KM-om (udarac od $71 \text{ p}^\circ \text{cm}$) pad aktivne motoričke aktivnosti stražnjih nogu.

Prvog dana nakon traume KM-e motorička je aktivnost strihninom tretiranih kunića iznosila $2,3$ jedinica po Tarlov-u. Trećeg dana se stanje stabiliziralo na nešto višem nivou ($T=2,1$), koji je održan do kraja eksperimenta (Sl.30).



Sl.30.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su tokom 9 posttraumatskih dana dobivali strihnin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motorička aktivnost je praćena tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite linije označavaju standardnu grešku.

Ukupno, tokom cijelog eksperimenta iskazana motorička aktivnost životinja koje su dobivale strihnin, je statistički signifikantno manja ($T=2,2$), od istoimene aktivnosti kontrolnih životinja ($T=2,0$) ($P \leq 0,05$). (Sl.31).

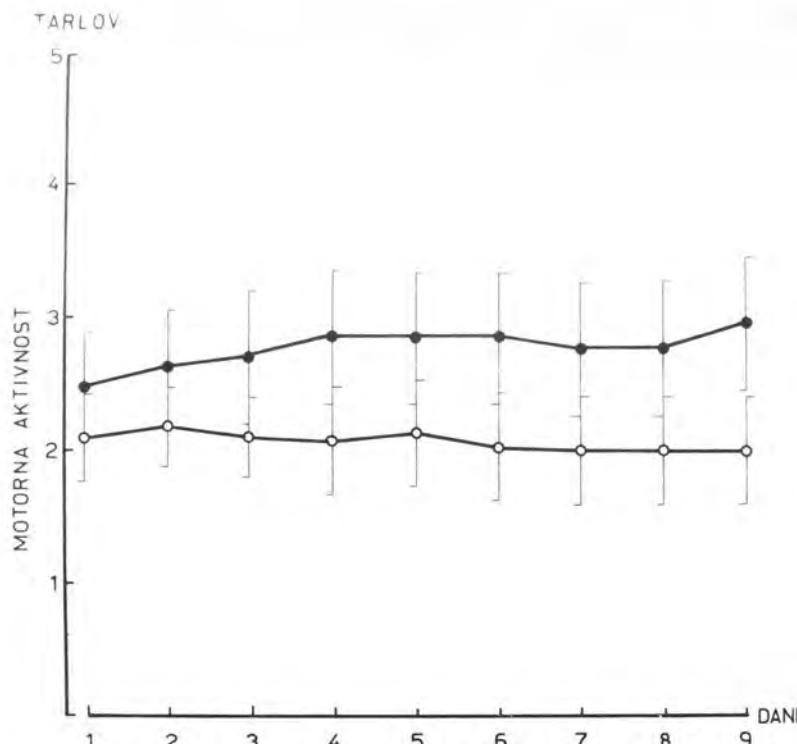


Sl. 31.: Motorička aktivnost (Tarlov jedinice) kontrolne grupe kunića (dobivale su 5% glukozu) (1), te kunića koji su tokom devet posttraumatskih dana dobivali strihnin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2). Svin životinja je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontroli ($P \leq 0,05$).

8: Kofein i kontuzija kičmene moždine

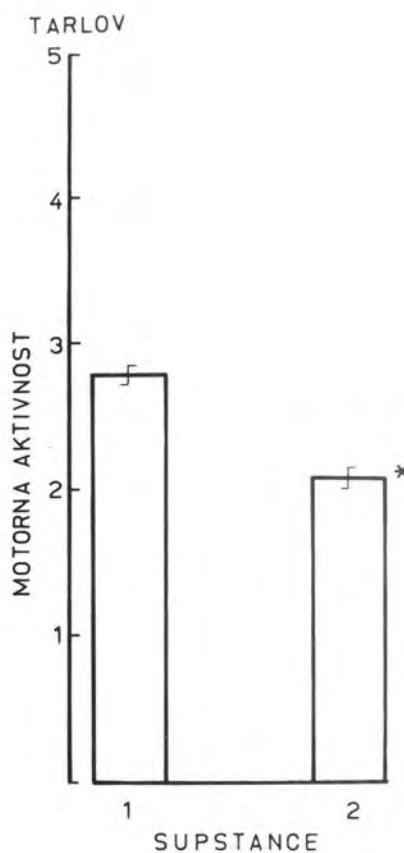
Kunići koji su dobivali kofein ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) imaju nešto veće smetnje u aktivnom pokretanju stražnjih ekstremiteta od kunića iz kontrolne grupe (dobivali su 5% glukozu). Svim životinjama je KM-a bila traumatizirana udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$.

Prvog dana nakon kontuzije motorička aktivnost životinja koje su dobivale kofein iznosila je 2,2 jedinica (Tarlov), a zatim se je minimalno mijenjala. Šestog dana se vratila na prije spomenutu početnu vrijednost, koju je zadržala do kraja eksperimenta (Sl.32).



Sl.32.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivale su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su svakodnevno tokom 9 posttraumatskih dana dobivali kofein ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motorička aktivnost je praćena tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.

Ukupna, tokom 9 dana iskazana motorička aktivnost je statistički signifikantno niža ($P \leq 0,05$) kod životinja koje su dobivale kofein nego kod kontrolne grupe. Mogućnost kretanja kunića iz kontrole je iznosila 2,8 jedinica, a kod onih koji su dobivali kofein 2,1 jedinica po Tarlov-u (Sl.33).



Sl. 33.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su svakodnevno 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su dobivali kofein ($10 \text{ mg} \cdot 10^{-1}$) (2). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p.cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevne motiričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standarnu grešku.

* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

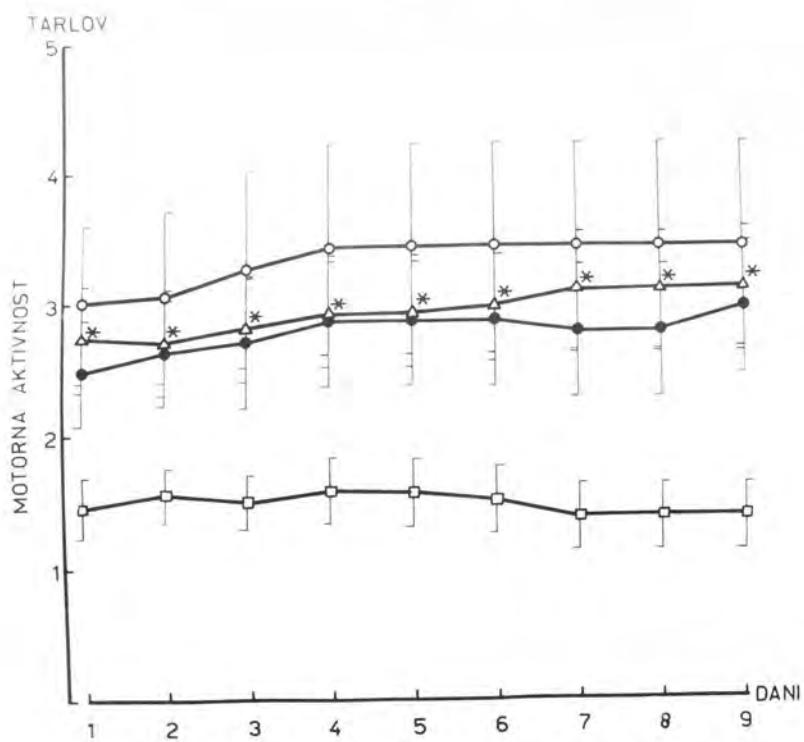
9: Piracetam i kontuzija kičmene moždine.

Ispitujući mogućnost aktivnog pokretanja stražnjih ekstremiteta kunića kojima je KM-a traumatizirana udarcem od 71 p^ocm, a dobivali su piracetam, dobiveni su slijedeći rezultati:

Piracetam popravlja motorički deficit kunića i kada je otopljen u destiliranoj vodi i u 5% otopini glukoze.

Motorička aktivnost životinja koje su dobivale piracetam u vodenoj otopini, prvog dana je iznosila 2,7 jedinica po Tarlov-u. Slijedećih dana je bila prisutna sve veća mogućnost aktivnog kretanja, koja dostiže svoj maksimum devetog dana nakon kontuzije KM-e ($T=3,1$). Spomenuta aktivnost je statistički značajno veća od aktivnosti kod životinja koje nisu dobivale nikakvu supstancu.

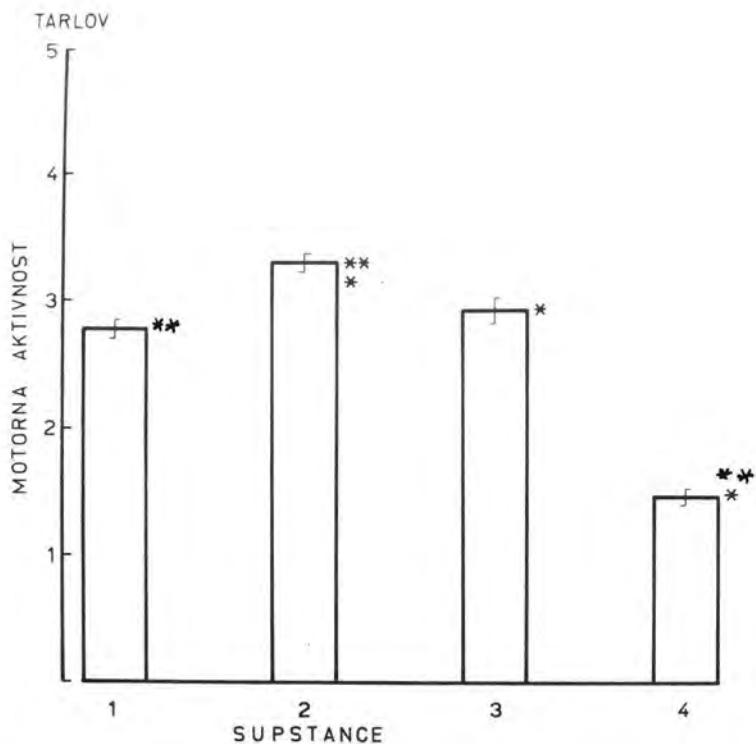
Kunići kojima je davan piracetam sa 5% otopinom glukoze, su imali prilično očuvanu mogućnost aktivnog kretanja već i prvog dana nakon traume ($T=3,0$). Tokom slijedećih dana je nastalo još dodatno popravljanje motorike, koja je četvrtog dana iznosila 3,4 jedinice a devetog 3,5 jedinica po Tarlov-u (Sl.34).



Sl. 34.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali 5% otopinu glukoze (◎), koji nisu dobivali nikakvu supstancu (□), te kunića koji su dobivali 2 g·kg piracetama otopljenog u destiliranoj vodi (△) ili u 5% otopini glukoze (○), tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm, a motorika je praćena tokom slijedećih 9 dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 15 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
*prikazuje statistički značajnu razliku prema životinjama koje nisu dobivale nikakvu supstancu ($P \leq 0,05$).

Kunići s povredjenom KM-om, a koji su dobivali piracetam, imaju statistički značajno veću očuvanost ukupne devet dnevne motoričke aktivnosti, od onih koji su dobivali samo glukozu ili nisu dobivali nikakvu supstancu ($P \leq 0,05$). Piracetam otopljen u 5% otopini glukoze uzrokuje statistički

značajno veću mogućnost aktivnih kretnji kunića a povredjenom KM-om, nego piracetam otopljen u destiliranoj vodi ($P \leq 0,05$). Mogućnosti pokretanja stražnjih nogu su bile slijedeće: piracetam + glukoza $T=3,3$; piracetam + aqua $T=2,9$; 5% glukoza $T=2,8$ i kod životinja koje nisu dobivale nikakvu supstancu $T=1,5$ (Sl.35).



Sl.35.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali 5% otopinu glukoze (1); 2 g·kg⁻¹ piracetama otopljenog u 5% otopini glukoze (2), 2 g·kg⁻¹ piracetama otopljenog u destiliranoj vodi (3) te kunića koji nisu dobivali nikakvu supstancu (4).

Svim životnjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Svaki stupac prikazuje srodnju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.

* prikazuje statistički značajnu razliku prema životnjama koje su dobivale samo glukozu (1), a ** prema životnjama koje su dobivale piracetam otopljen u destiliranoj vodi (3) ($P \leq 0,05$).

Što je veći vremenski razmak izmedju trenutka traume KM-e (udarac od 71 p°cm) i početka administriranja piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, otopljen u destiliranoj vodi), to je slabije popravljanje motoričke aktivnosti kunića.

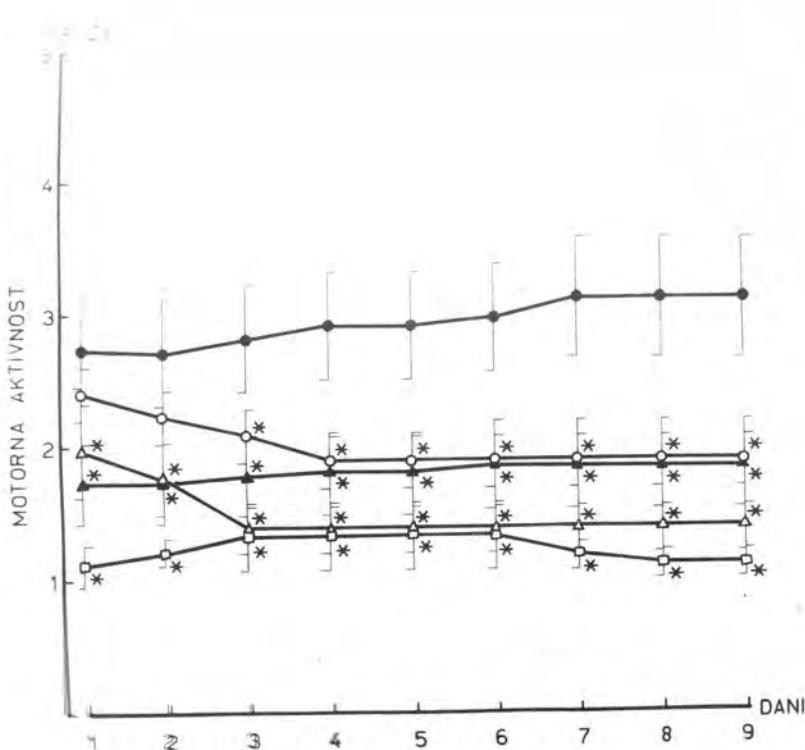
Kada je razmak iznosio 15 minuta, tada je motorička aktivnost prvog dana nakon kontuzije iznosila 2,4 jedinica po Tarlov-u. Tokom lijedećih dana nastao je ravnomjerni pad aktivnog pokretanja. Četvrtog dana nakon kontuzije, stanje se stabiliziralo na konačnoj vrijednosti od 1,9 jedinica po Tarlov-u, koja je ostala nepromjenjena sve do kraja eksperimenta.

Kod kunića koji su dobili prvu dozu piracetama 30 minuta nakon traume, motorička je aktivnost bila slijedeća: prvog dana $T=2,0$, a tokom slijedeća dva dana nastaje ravnomjerni pad aktivnosti. Treći dan se mogućnost aktivnog pokretanja stražnjih nogu ustalila na nivou koji je zadržan do kraja cijelog ispitivanja ($T=1,4$).

Motorička aktivnost životinja kojima je prva doza piracetama data jedan sat nakon traume, iznosila je prvog dana 1,7 jedinica po Tarlov-u. Slijedećih dana je minimalno porasla i devetog dana je bila 1,9 jedinica po Tarlov-u.

Kad je vremenski razmak izmedju kontuzije KM-e i tre-nutka davanja piracetama bio šest sati, motorička je aktivnost bila najmanja. Prvog dana je iznosila 1,1 jedinica, te jo uz maleni porast u toku sljedećih 6 da-na ^{dan} opet došla (deveti) na početni nivo od 1,1 jedinica po Tarlov-u.

Hogućnost aktivnih kretnji stražnjih ekstremiteta kunića koji su počeli dobivati piracetam 15 ili 30 mi-nuta te 1 ili 6 sati nakon kontuzije KM-e, je statistički značajno manja od aktivnosti životinja kada je pirace-tam dat neposredno nakon traume ($P \leq 0,05$) (Sl. 36).



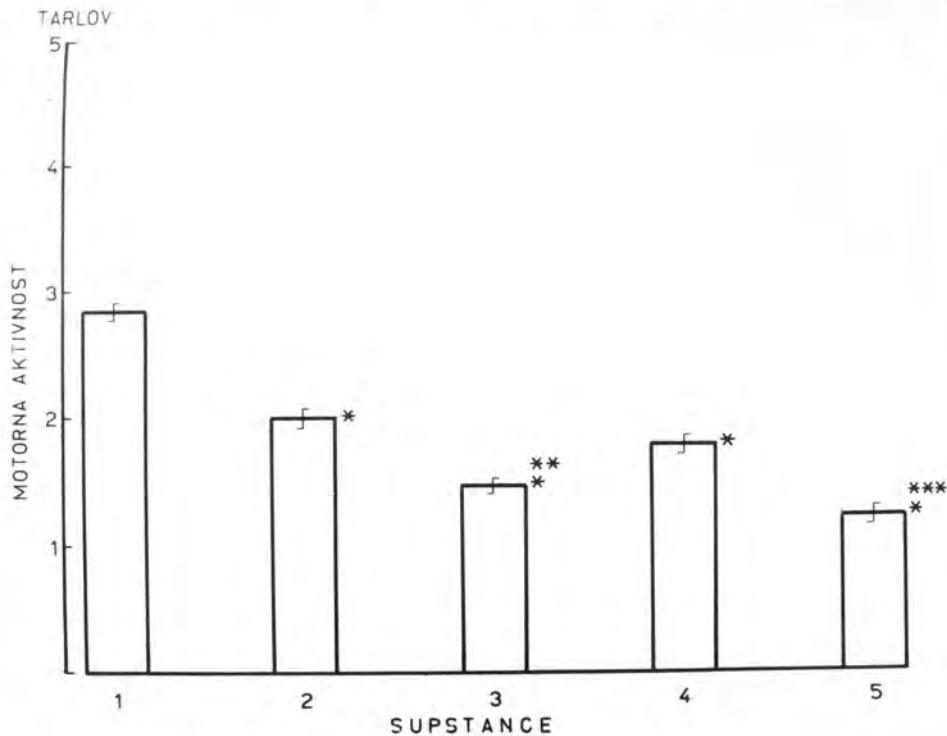
Sl. 36.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali 2 g/kg piracetama (otopljen u destiliranoj vodi). Svim životnjama je KM-a ledirana udarcem od 71 p/cm, a motorna aktivnost je praćena tokom sljedećih devet dana. Prva doza piracetama je data neposredno nakon traume (●); 15 minuta nakon traume (○), 30 minuta nakon traume (△), te 1 sat (▲) i 6 sati (■) nakon traume KM-e. Piracetam je davan jednom dnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema životnjama kojima je prva doza piracetama data neposredno nakon traume ($P \leq 0,05$).

Ukupna 9 dnevna motorička aktivnost kunića, koji su počeli dobivati piracetam neposredno nakon kontuzije KM-e, je statistički značajno veća od one, kad su kunići dobili prvu dozu piracetama 15, 30, 60 minuta ili 6 sati nakon traume ($P \leq 0,05$).

Statistički je značajna razlika u motorici izmedju

životinja koje su počele piracetam dobivati 15 odnosno 30 minuta nakon traume, te izmedju onih gdje je pauza iznosila 1 odnosno 6 sati ($P \leq 0,05$).

Ukupna 9 dnevna motorička aktivnost je bila slijedеćа: kod kunića gdje je piracetam dat **odmah** nakon traume KM-e $T=2,9$; 15 minuta nakon traume $T=2,0$; 30 minuta nakon traume $T=1,4$; 1 sat nakon traume $T=1,8$; te 6 sati nakon traume $T=1,2$ (Sl. 37).

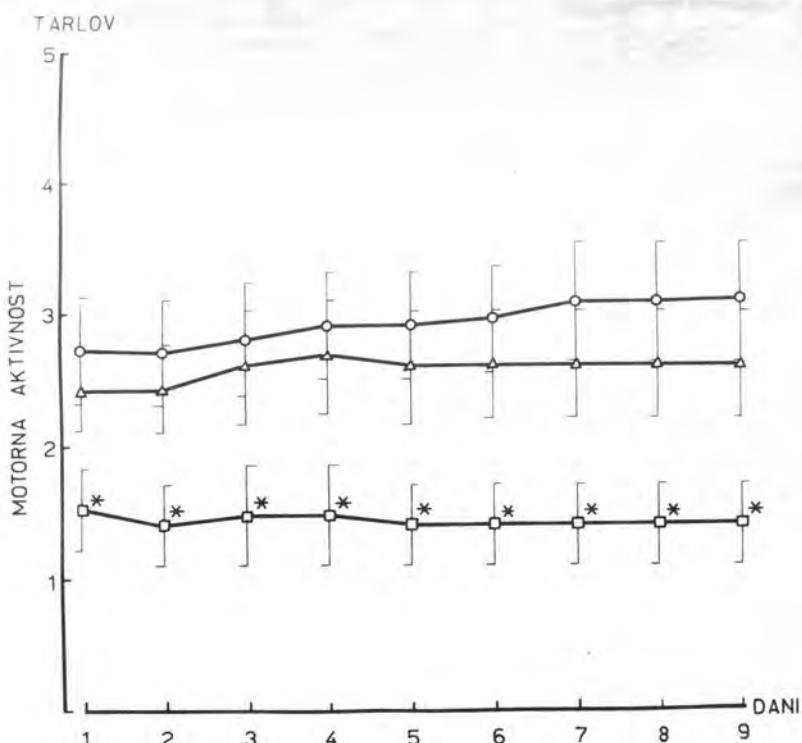


Sl. 37.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali 2 g/kg piracetama (otopljen u destiliranoj vodi). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p.cm. Prva doza je data neposredno nakon traume (1), 15 minuta nakon traume (2), 30 minuta nakon traume (3), 1 sat nakon traume (4), te 6 sati nakon traume (5). Piracetam je davan tokom 9 postoperativnih dana. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema grupi (1), ** prema grupi (2), a *** prema grupi (3) ($P \leq 0,05$).

Istovremenim davanjen piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-2}$ vodene otopine) sa DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ili sa atropinom ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), nastaje veće smanjene motoričke aktivnosti traumatiziranih kunića (udarac od $71 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$) nego kod kunića koji su dobivali samo piracetam.

Mogućnost aktivnog kretanja životinja koje su dobivalo ispitivane kombinacije lijekova se tokom 9 dana relativno malo mijenjalo. Kod kunića koji su dobivali piracetam s atropinom, motorička je aktivnost prvog dana iznosila 2,4, a devetog dana 2,6 jedinica po Tarlov-u.

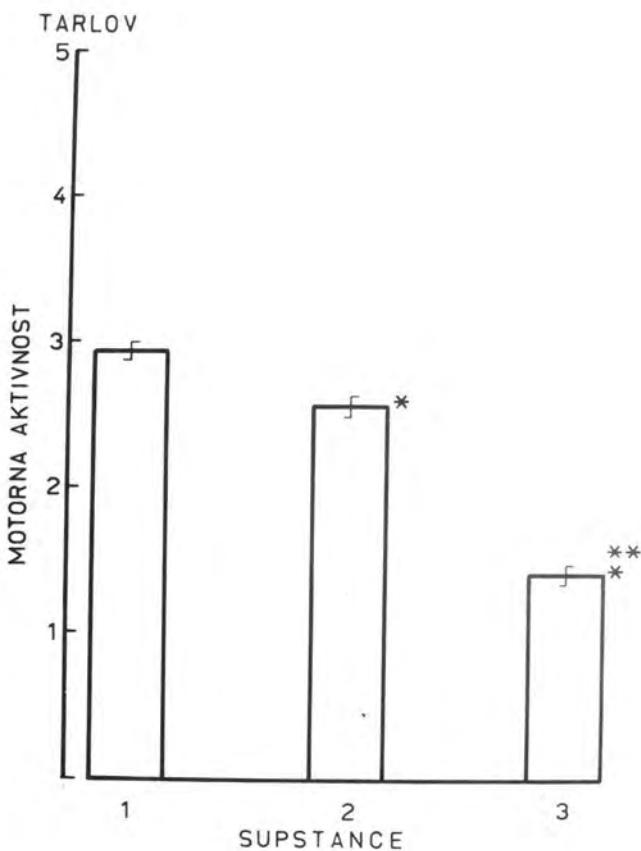
Kod kunića koji su dobivali piracetam s DHE, motorička je prvog dana bila 1,5, a zadnjeg dana eksperimenta 1,4 Tarlov jedinica, što je statistički značajno manje od aktivnosti životinja koje su dobivale samo piracetam ($P \leq 0,05$) (Sl.38).



Sl.58.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali samo piracetam ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ vodena otopina) (O), ili piracetam + atropin ($\frac{1}{2} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Δ) ili piracetam + DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (□). Ispitivane supstance su davane tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motorika je traćena tokom 9 dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 životinja. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku, a statistički značajnu razliku prema grupi koja je dobivala samo piracetam ($P \leq 0,05$).

Ukupna 9 dnevna motorička aktivnost kunića koji su dobivali ispitivane kombinacije supstanci, je statistički značajno niža od istoimene aktivnosti kunića koji su dobivali samo piracetam ($T=2,9$) ($P \leq 0,05$).

Statistički je značajna razlika izmedju životinja koje su dobivale piracetam s atropinom ($T=2,6$) i onih koje su dobivali piracetam s PHE-cm ($T=1,4$) ($P \leq 0,05$) (Sl.39).



Sl.39.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u), kunića koji su dobivali samo piracetam ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, vodena otopina) (1), te kunića koji su dobivali piracetam s atropinom ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2) ili s DHE-om ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (3) jednom dnevno tokom 9 postoperativnih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e, udarcem od $71 \text{ p}^{\circ}\text{cm}$. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevnih motoričkih aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema grupi (1), a ** prema grupi (2) ($P \leq 0,05$).

F. Histološke promjene uzrokovane kontuzijom
kričmene moždine

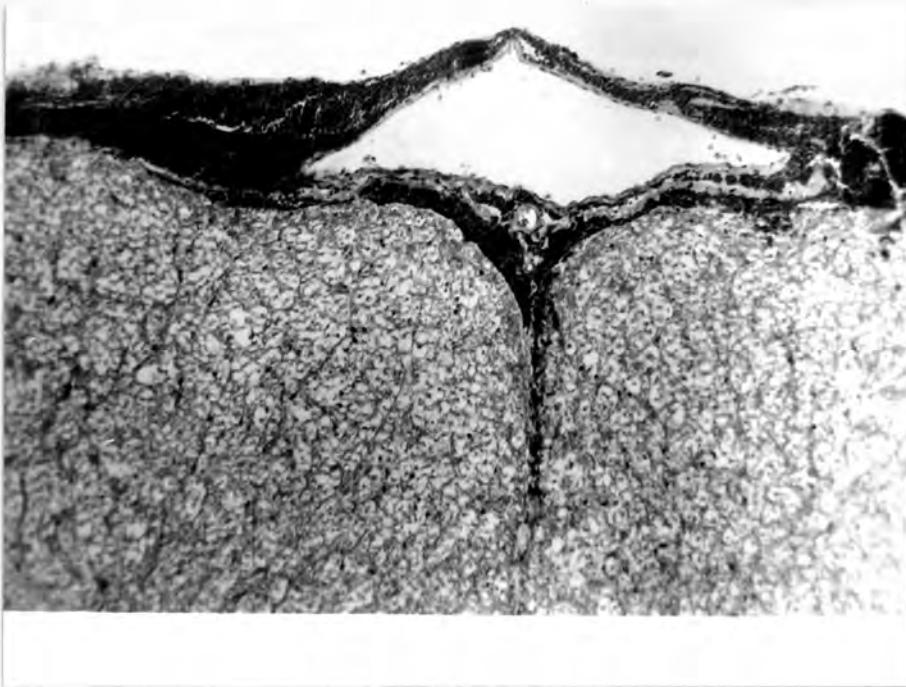
U toku histološkog istraživanja siječaka KM-e kunića dobili smo slijedeće rezultate:

U kontrolnih životinja (KM-a nije traumatizirana; T=5,0) svi elementi KM-e su u granicama normale, histološki je nalaz b.o. (Sl.40).

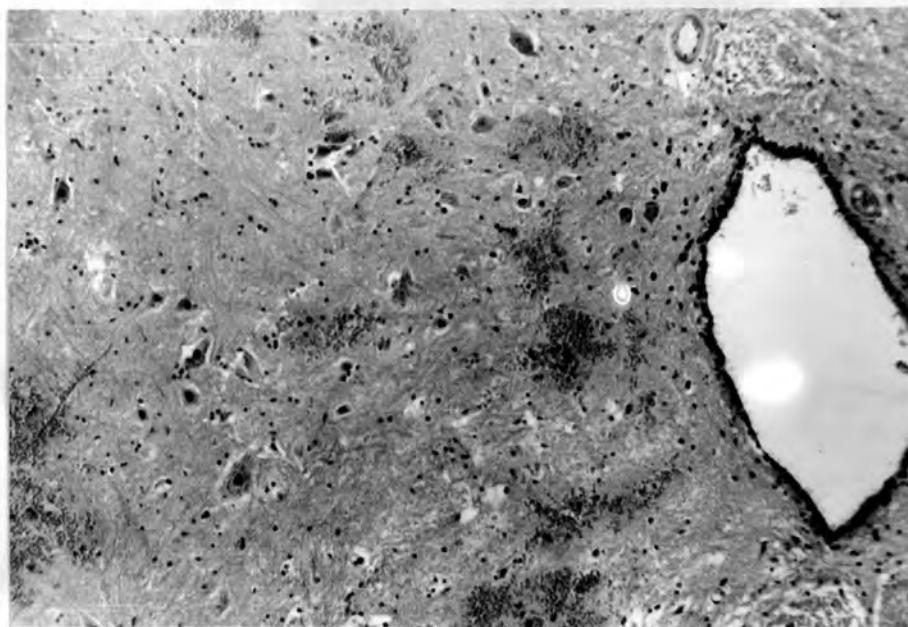


Sl.40.: Histološka slika poprečnog presjeka stražnje strane KM-e kunića iz kontrolne grupe (bez traume KM-e). Vide se moždane ovojnice, krvna žila, te siva i bijela masa. Hemalaun-eozin (HE).

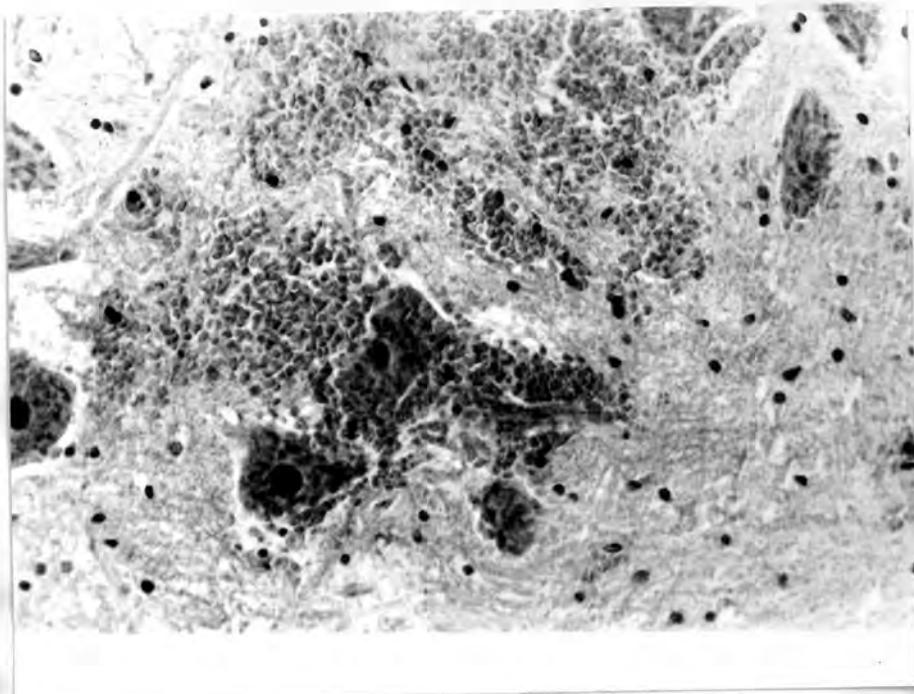
Neposredno nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm nastaje krvarenje ispod moždanih ovojnica medijalno i dorzalno (Sl.41), a može se naći i prusustvo malog broja eritrocita u centralnom kanalu (Sl.42). Uvijek se javlja okstravazacija eritrocita u sivoj i bijeloj masi (Sl.42 i Sl.43), dok su ganglijske stanice normalnog oblika i sa očuvanim tigroidom (Sl.42 i Sl.43). Glija stanice su prisutne u uobičajenom broju (Sl.42 i Sl.43).



Sl.41.: Histološka slika poprečnog presjeka stražnje strane KM-e kunića neposredno nakon traume izvršene udarcem od 71 p°cm. Evidentno je krvarenje u subarahnoidalnom prostoru, a prikazane su još krvna žila, moždane ovojnice i bijela masa. Hematoksilin-Shorr S 3.

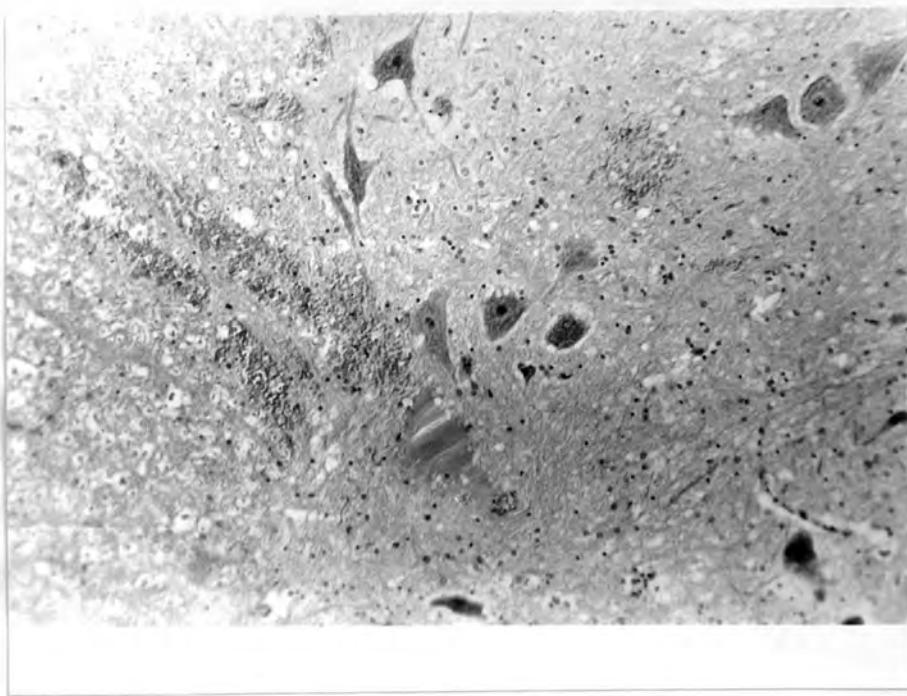


Sl. 42.: Histološka slika poprečnog presjeka centralnog dijela KM-e kunića neposredno nakon traume učinjene udarcem od 71 p·cm.
Prikazani su centralni kanal, sa malo eritrocita u lumenu, siva masa sa živčanim stanicama, jezgrama glija stanica i ekstravazacijom eritrocita. HE.

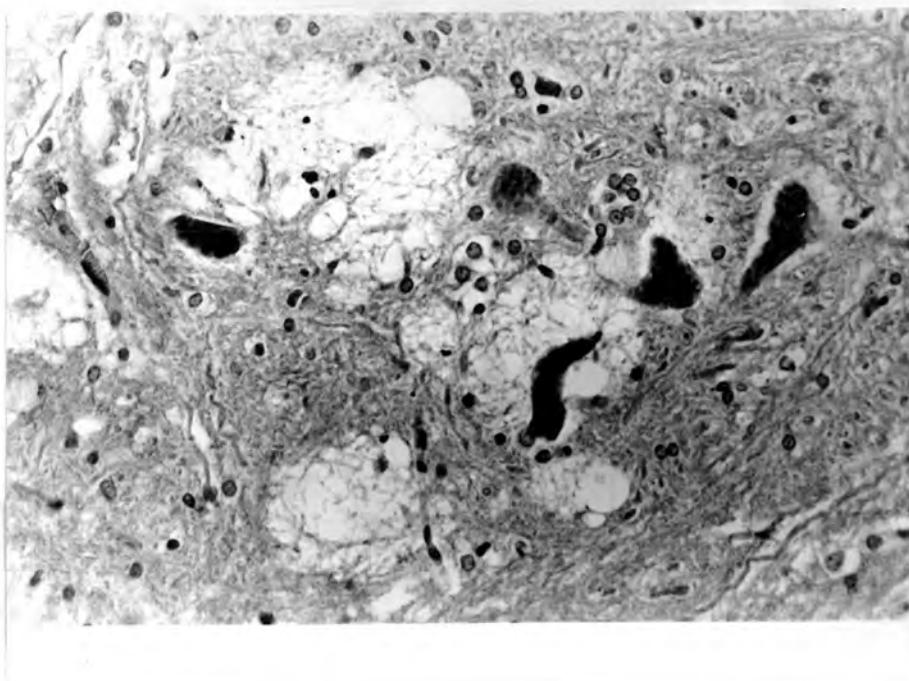


Sl.43.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića neposredno nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm. (Detalj sa slike 42 - veće pozvećanje). Vidi se siva masa sa živčanim stanicama, jezgrama glija stanica te ekstravazacijom eritrocita. HE.

U toku 30 minuta nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p°cm nastaje hiperenija i ekstravazacija eritrocita u sivoj i bijeloj tvari (Sl.44). Mijenja se izgled živčanih stanica, one postaju nešto skvrčene, premda je tigroid očuvan (Sl.45). Mjestimice se gubi struktura sive supstance i nastaje vakuolizacija u medjustaničnom prostoru (Sl.46). Glija stanice su prisutne u normalnom broju (Sl.44 i Sl.45).

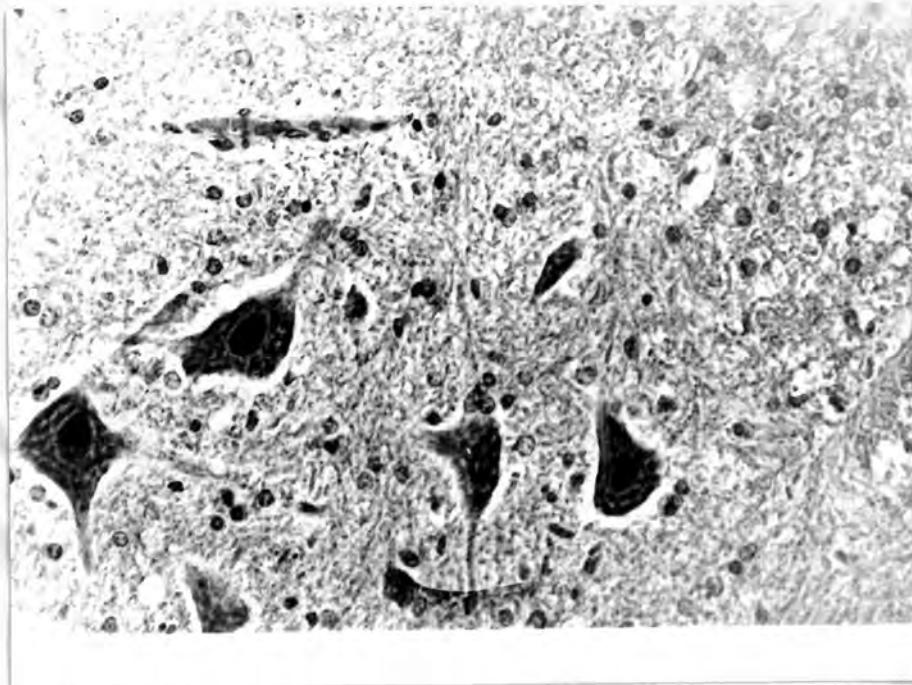


Sl. 44.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 30 minuta nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p.cm. Prikazana je bijela i siva masa, živčane stanice, jezgra glija stanica, te hiperemija i ekstravazacija eritrocita. HE



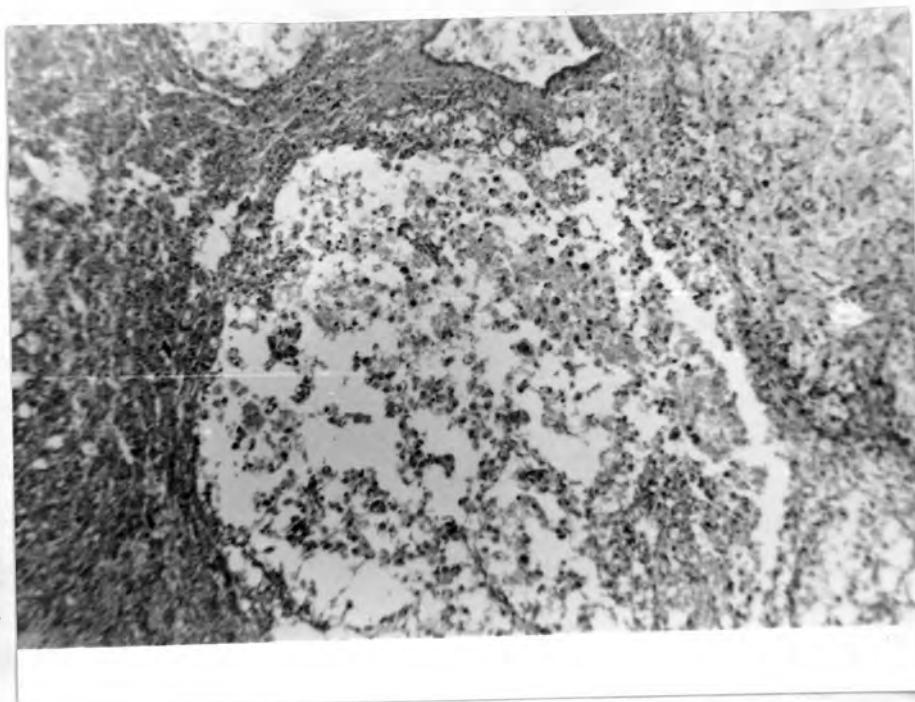
Sl.45.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 30 minuta nakon traume izvršene udarcem od 71 p°cm. (Detalj sa slike 44 - veće povećanje) Vide se živčane stanice i jezgre glija stanica. Oko živčanih stanica vidljiv je nestanak normalne strukture sive supstance i vakuolizacija medjustanične tvari.

Dvanaest dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm, a u životinja koje su mogle sjediti te eventualno se ponešto same kretati ($T=$ izmedju 3 i 4), histološkim pregledom isječaka KM-e zapažena je samo umjerena proliferacija glija stanica. Ostali histološki nalaz je uredan; ganglijske stanice su normalnog oblika i sa očuvanim tigroidom, ne postoji niti razmicanje tkiva, niti vakuolizacija (Sl.46).

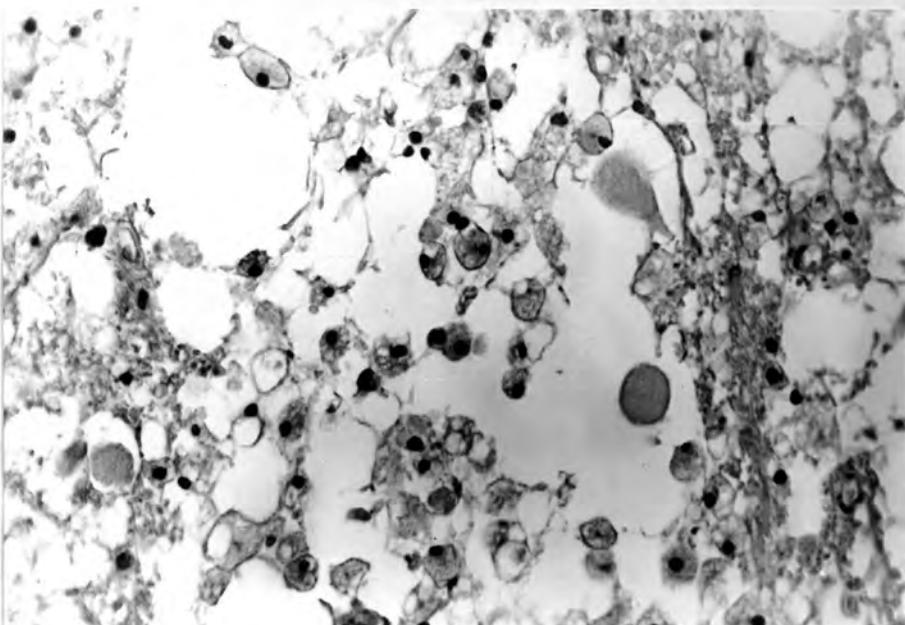


Sl.46.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 12 dana nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p°cm. Prikazana je pretežno siva tvar s živčanim stanicama, u kojima je vidljiv tigroid. Zapaža se umjerena proliferacija glija stanica. $T=3,4$. HE.

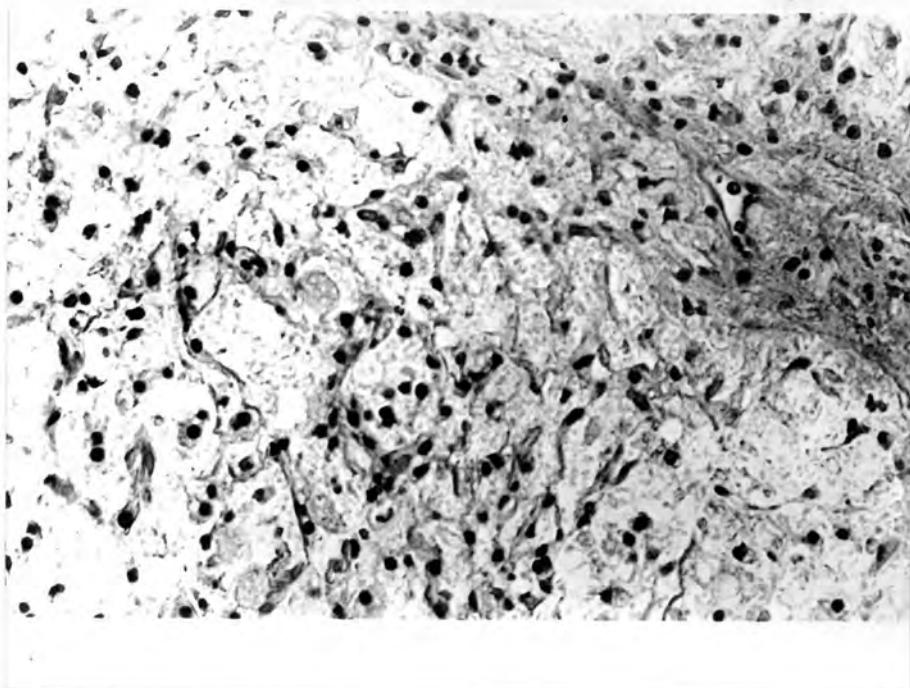
Dvanaest dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm, a u životinja s gotovo potpunom paraplegijom (T=između 1,0 i 1,5) nadjene su slijedeće histološke promjene na mjestu traume KM-e: u centralnom kanalu se nalaze brojne krvne stanice i izraženo je propadanje sive i bijele mase uz proliferaciju glija stanica (Sl. 47). U bijeloj masi nastaje disocijacija i razmicanje tkiva sa nastankom većih prostora u kojima su ostaci bijele mase (vakuolizacija) (Sl. 48), a prisutna je i homogenizacija pojedinih područja medjustaničnih i medjuvlaknatnih dijelova sive i bijele mase (Sl. 48 i Sl. 49). U sivoj tvari se također vidi razmicanje tkiva, potpuni nedostatak ganglijskih stanica i veliko umnožavanje glija stanica (Sl. 49). Vidljive su i upalne promjene, karakterizirane pojavom perivaskularnih staničnih infiltrata u kojima dominiraju limfociti (Sl. 50).



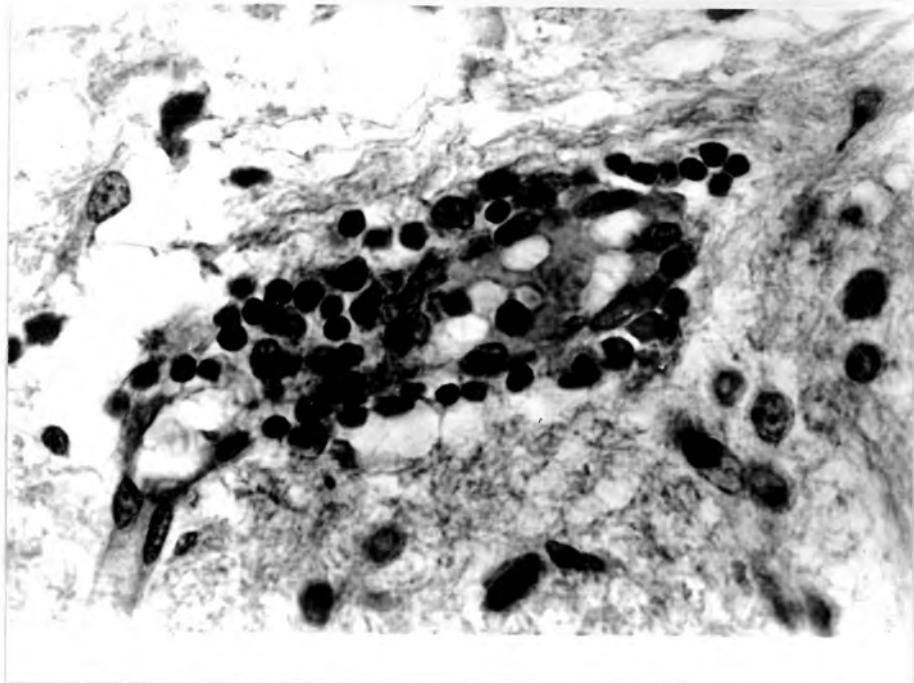
Sl. 47. Histološka slika poprečnog presjeka centralnog dijela KM-e kunića, 12 dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p.cm. Vide se centralni kanal u čijem lumenu se nalaze krvne stanice, te siva i bijela masa. Izrazito je propadanje sive i bijele mase i aktivacija glija stanica. T=1,3. Bojenje po Klüver-Barrera.



Sl. 48.: Histološka slika poprečnog presjeka bijele tvari KM-e kunića, 12 dana nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p.cm.(Detalj preprepara-
ta koji je prikazan na slici 47 — veće povećanje). Prikazani su ostaci živčanih vlakana, jezgre glijskih stanica, te vakuoli-
zacija tkiva. T=1,3. HE.



Sl.49.: Histološka slika poprečnog presjeka sive tvari KM-e kunića 12 dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm. (Detalj preparata koji prikazuje slika 47 - veće povoćanje). Uočljivo je razmicanje tkiva, potpuni nestanak živčanih stanica i vrlo umnožene glija stanice T=1,3. HE.

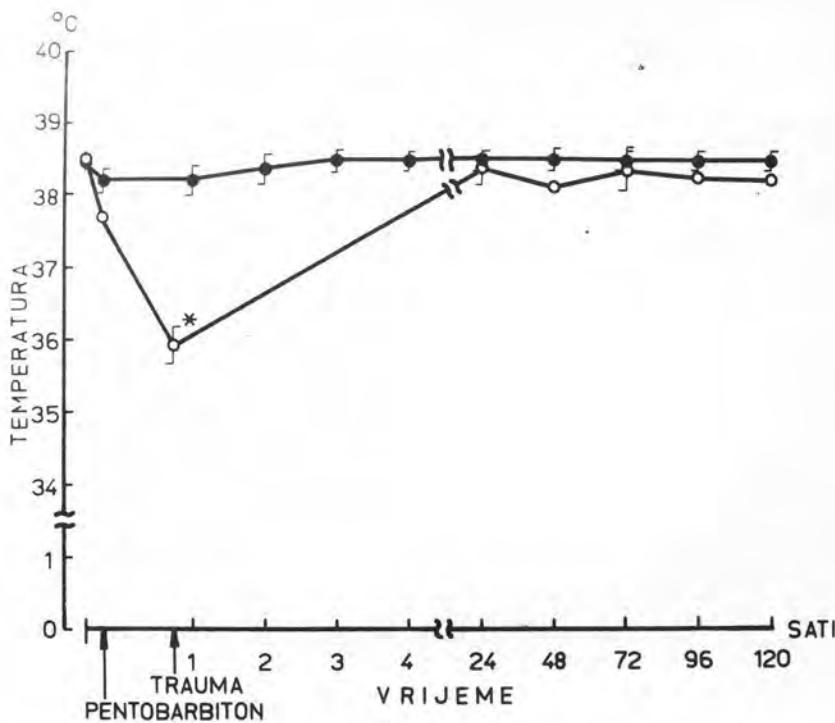


Sl.50.: Histološka slika poprečnog presjeka sive tvari KM-e kunića 12 dana nakon kontuzije udarcem od 71 p°cm. (Detalj preparata koji prikazuje slika 47 - veće povećanje). Vide se pervaskularni stanični infiltrati u sivoj tvari. T=1,3.HE.

G: Tjelesna temperatura i kontuzija kičmene moždine

Rektalna temperatura kontrolne grupe kunića (na životinjama nije izvršen nikakav zahvat, niti su dobivale neku supstancu, $T=5,0$) je relativno stabilna i kreće se unutar uskih granica od $37,8 - 38,3^{\circ}\text{C}$ (Sl.51).

Uspavljivanje životinja pentobarbitonom uzrokuje slabo izražen (statistički ne signifikantan, $P \leq 0,05$) pad temperatuta (Sl.51). Međutim kontuzija KM-e (udarac od 71 p^ocm) je praćena statistički značajnim ($P \leq 0,05$) smanjenjem rektalne temperature, koja u tom slučaju iznosi $35,9^{\circ}\text{C}$, što je za 2°C manje od vrijednosti kod životinja iz kontrolne grupe (Sl. 51). Tokom slijedećih 24 sata, rektalna temperatura traumatiziranih kunića se vraća na kontrolni nivo, na kojem ostaje do kraja eksperimenta (Sl.51).

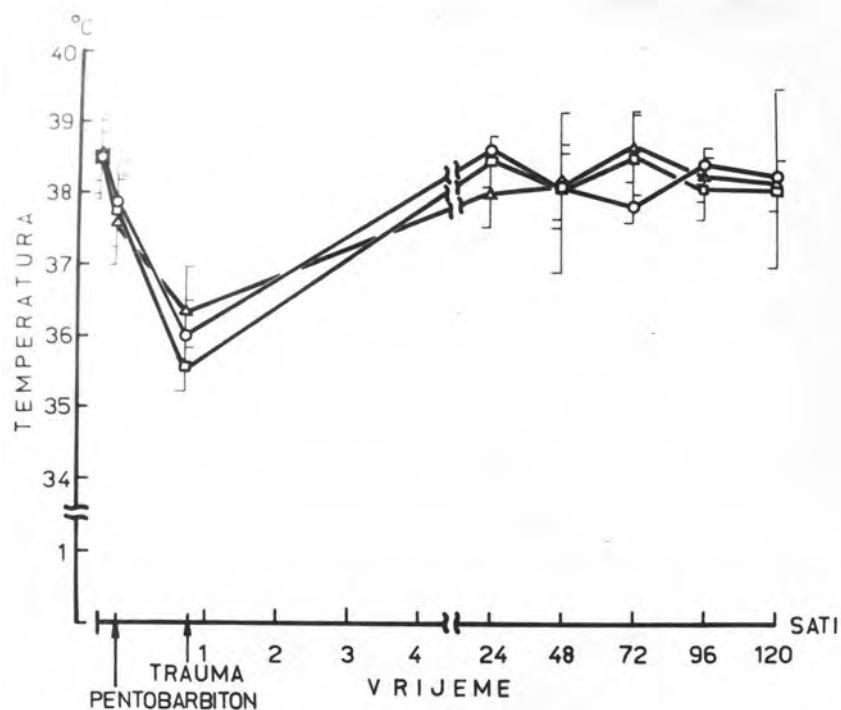


Sl.51.: Rektalna temperatura kunića iz kontrolne grupe (●) i nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p^ocm (○). Strelicom je označen trenutak injiciranja pentobarbitona i trenutak kontuzije KM-e. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 15 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.

* označava statistički značajnu razliku prema kontroli.

Ispitujući odnos promjena rektalne temperature i stupanja očuvanosti motoričke aktivnosti, dobiveni su rezultati koje prikazuje Sl.52. Vidljivo je da ne postoji statistički značajne ($P \leq 0,05$) razlike u promjenama temperature izmedju traumatiziranih životinja s različitim

stupnjevima motoričke aktivnosti: $T=1,1$; $T=2,0$ i $T=4,0$ (Sl.52).



Sl.52.: Promjene rektalne temperature kunića nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p·cm. Očuvanost motoričke aktivnosti je slijedeća: $T=1,1$ (Δ); $T=2,0$ (\circ) i $T=4,0$ (\square). Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 15 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.

H: Promjene u metabolizmu serotonina, noradrenalina i adrenalina uzrokovane kontuzijom kičmene moždine

Biokemijski rezultati:

Ispitujući istraživanje 5-hidroksiindol octene kiselina (5 HIAA) te noradrenalina skupa s adrenalinom (NA+A) u mokraći kontrolnih i kontuzioniranih kunića dobili smo slijedeće rezultate:

U 40-satnom urinu kontrolne grupe životinja koje nisu operirane, niti su dobjale neku od ispitivanih supstanci ($T=5,0$), nadjeno je $0,41 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5 HIAA i $3,75 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ NA + A (Sl. 53).

BROJ ŽIVOTINJE (n)	MOTORNA AKTIVNOST (Tarlov)	5HIAA (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 sati $^{-1}$)	NA + A (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 sati $^{-1}$)
1	5	0,26	0,77
2	5	0,26	0,77
3	5	0,66	1,50
4	5	0,38	6,45
5	5	0,66	7,14
6	5	0,41	0,93
7	5	0,25	8,67
$\bar{x} \pm s.g.$	$5 \pm \emptyset$	$0,41 \pm 0,07$	$3,75 \pm 1,33$

Sl.53.: Tabelarni prikaz količine izlučene 5 HIAA, te NA + A u 40-satnom urinu kunića. Kontrolna grupa životinja ($T=5,0$).

U 40-satnom urinu životinja iz ostalih eksperimentalnih grupa (svim kunićima je izvršena kontuzija KM-e udarcom od 71 p°cm), paralelno sa veličinom motoričkog deficitata pada i koncentracija 5 HIAA-e. Kod životinja iz grupe sa minimalnim motoričkim smetnjama ($T=4,6$) koncentracija 5HIAA-e je bila $0,41 \cdot 10^{-6}$ g · kg $^{-1}$ (Sl.54).

U eksperimentalnim grupama životinja s izraženijim

motoričkim deficitom ($T=2,6$ odnosno $T=1,4$) nadjeno je veće smanjenje 5 HIAA u urinu ($0,36 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, odnosno $0,35 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Sl.55 o Sl.56).

BROJ ŽIVOTINJE (n)	MOTORNA AKTIVNOST (TARLOV)	5HIAA ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$. 40 sati $^{-1}$)	$\text{NA} + \text{A}$ ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$. 40 sati $^{-1}$)
1	4	0,42	5,22
2	4/-5	0,28	33,30
3	+4/5	1,59	12,38
4	+4	0,12	3,88
5	4	0,227	13,76
6	4/5	0,227	15,00
7	4/+4	0,28	6,9
8	4/+4	0,47	17,60
9	-4/4	0,4	11,1
10	4/+4	0,16	12,5
11	-4	0,16	27,36
12	+4	0,14	22,22
$\bar{x} \pm s.e.$	$4,58 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,12$	$14,27 \pm 2,62$

Sl.54.: Tabelarni prikaz količine izlučene 5 HIAA-e, te NA + A u 40-satnom urinu kunića. Kičmena moždina je ledirana udarcem od 71 p°cm; $T=4,6$.

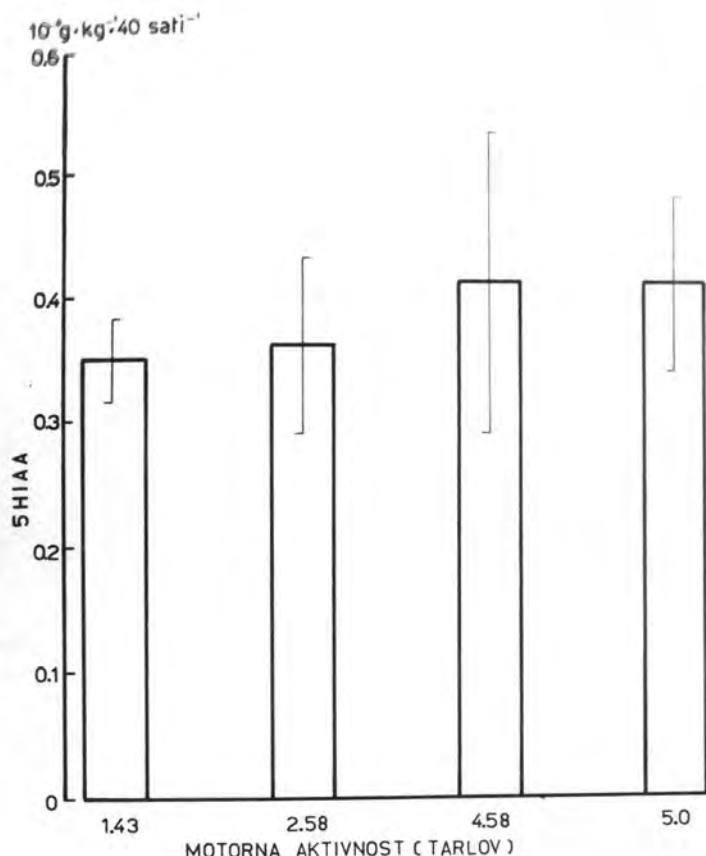
Ne postoji i statistički značajna razlika u količini izlučene 5 HIAA-e izmedju kunića iz kontrolne grupe i životinja sa raznim intenzitetom motoričkog oštećenja ($P \leq 0,05$).

BROJ ŽIVOTINJE (n)	MOTORNA AKTIVNOST (Tarlov)	SHIAA (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 sati $^{-1}$)	NA + A (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 sati $^{-1}$)
1	3/4	0,08	7,06
2	3/4	0,31	6,20
3	2++/2+	0,08	13,14
4	2++/2+	0,16	6,24
5	2/+2	0,46	10,44
6	+2	0,07	8,15
7	2/+2	0,79	9,40
8	3++	0,34	15,40
9	+2	0,42	2,48
10	-2/+2	0,70	13,5
11	+2	0,09	4,64
12	2/+2	0,73	10,25
13	+2	0,44	21,6
$\bar{x} \pm s.g.$	$2,58 \pm 0,15$	$0,36 \pm 0,07$	$9,88 \pm 1,41$

S1.55.: Tabelarni prikaz količine izlučene 5 HIAA-ćete NA + NA u 40-satnom urinu kunića.
Kičmena moždina je oštećena udarcem od 71 p°cm; T=2,6.

BROJ ŽIVOTINJE (n)	MOTORNA AKTIVNOST (TARLOV)	SHIAA (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 · sati $^{-1}$)	NA + A (10^{-6} g · kg $^{-1}$ · 40 · sati $^{-1}$)
1	1/-2	0,25	26,00
2	1/2	0,54	18,33
3	+1	0,32	7,27
4	-2	0,32	31,1
5	-2/2	0,25	13,50
6	-2	0,76	10,91
7	1	0,08	11,35
8	-2/2	0,62	20,00
9	-2/+1	0,72	28,00
10	1	0,51	1,82
11	1	0,27	12,3
12	+1/-2	0,12	23,8
13	1	0,19	10,0
14	+1/2	0,25	12,12
15	+1	0,5	7,27
16	1++/2	0,25	11,5
17	+1	0,13	10,12
18	1	0,29	5,49
19	+1	0,21	24,49
20	+1/-2	0,38	11,89
21	1/-2	0,58	22,88
22	1/2	0,57	3,92
23	1++	0,12	10,76
24	1/+1	0,27	0,92
25	1	0,08	16,0
26	1/+1	0,35	29,56
27	+1	0,08	40,00
28	1/2	0,32	15,15
29	-2	0,55	36,9
30	+1	0,33	0,83
31	1/2	0,14	8,00
32	1/2	0,47	18,75
33	-2	0,63	4,69
34	+1	0,46	15,79
Z ± s. E.	1,43 ± 0,049	0,35 ± 0,033	15,34 ± 1,73

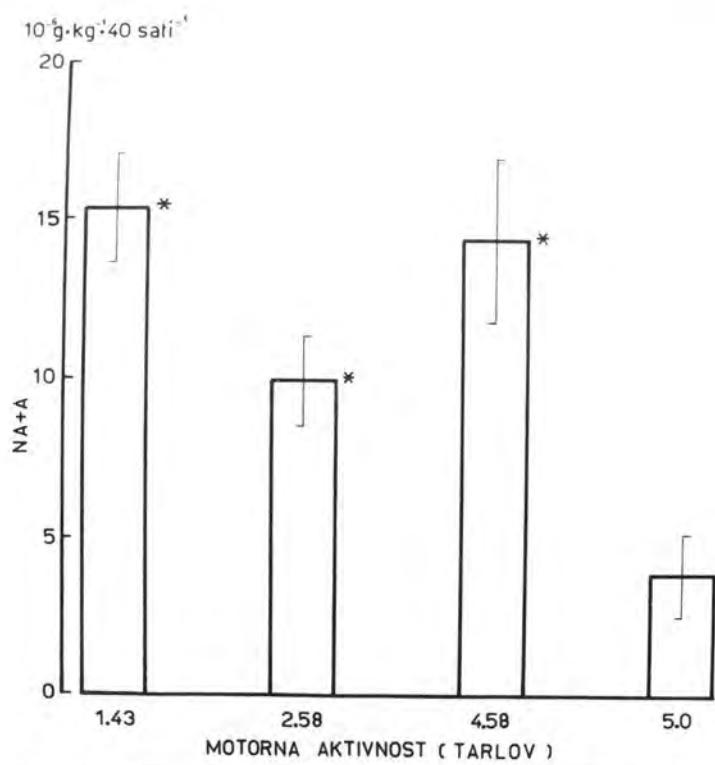
S1.56.: Tabelarni prikaz količine izlučene SHIAA te NA + A u 40 satnom uirnu kunića. Kičmena moždina je traumatizirana udarcem od 71 p°cm; T=1,4.



Sl.57.: Odnos količine izlučene 5 HIAA-ja (u 40-satnom urinu kunića) i veličine motoričke aktivnosti. Histogram prikazuje rezultate sa slika 53, 54, 55 i 56. Svim životinjama (osim kontrolne grupe ; T=5,0) izvršena je kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm. Okomite crte prikazuju standarnu grešku.

U 40-satnom urinu životinja kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm nadjen je statistički značajan porast izlučenih NA + A u odnosu na kontrolnu grupu ($P \leq 0,05$)

(Sl.58). U urinu životinja sa minimalnim motoričkim deficitom ($T=4,6$) nadjeno je $14,26 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ NA + A (Sl.54). U mokraći kunića iz eksperimentalnih grupa sa značajnim smetnjama u motorici stražnjih ekstremiteta ($T=2,6$ i $T=1,4$) nadjeno je $9,88 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, odnosno $15,34 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ NA + A (Sl. 55 i 56).



Sl.58.: Histogram prikazuje odnos količine izlučenih NA + A (u 40-satnom urinu kunića) i veličine motoričke aktivnosti. Svim životinjama(osim kontrolne grupe; $T=5,0$), KM-a je traumatizirana udarcem od 71 p·cm. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku.

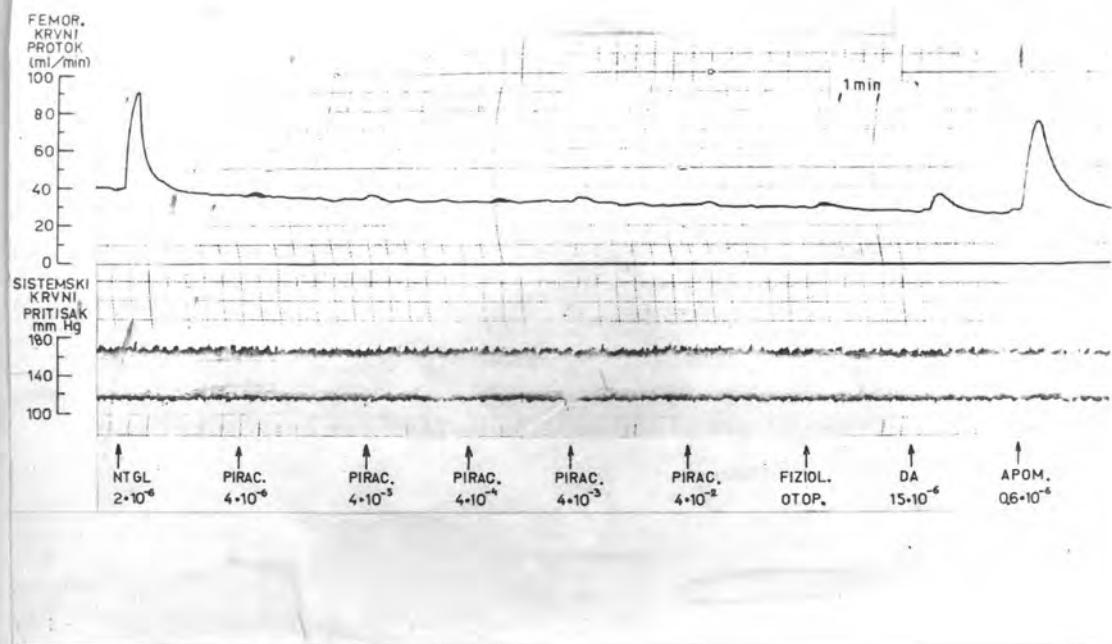
* statistički značajna razlika prema kontroli ($P \leq 0,05$).

I: Ispitivanje mehanizma djelovanje piracetama

1. Piracetam i DA-ergički receptori:

Usporedjujući djelovanje piracetama sa djelovanjem nitroglicerina, apomorfina i dopamina na dopaminergičke receptore u stjenci a. femoralis psa, dobili smo slijedeće rezultate:

Nitroglycerin ($2 \cdot 10^{-6}$ g) uzrokuje značajno povećanje (za $22 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) krvnog protoka u a. femoralis. Piracetam ($4 \cdot 10^{-6}$ g - $4 \cdot 10^{-2}$ g) i fiziološka otopina ne utječu na krvni protok. Dopamin ($15 \cdot 10^{-6}$ g) umjereno (za $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$), te apomorfin ($0,6 \cdot 10^{-6}$) značajno (za $21 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) povećavaju krvni protok. (Sl.59 i Sl.60). Niti jedna od spomenutih supstanci, data u ispitivanoj dozzi, ne mijenja sistemski krvni tl. (Sl.59).

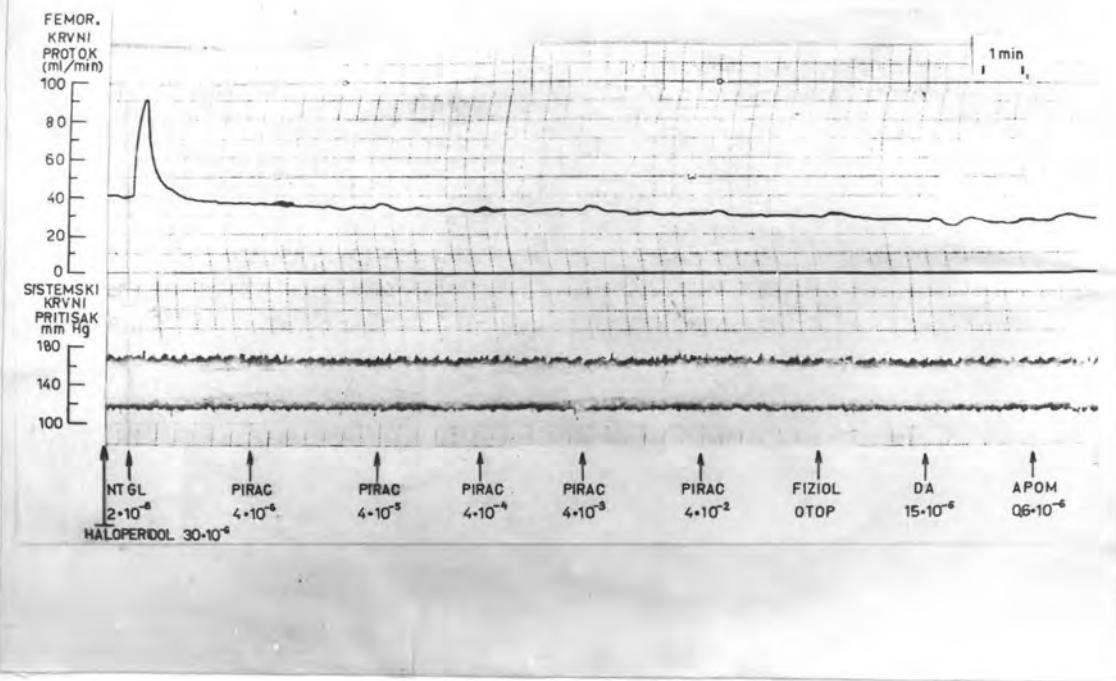


Sl.59.: Tipični grafički prikaz djelovanja nitroglicerina (NTGL: $2 \cdot 10^{-6}$ g); piracetama (PIRAC: $4 \cdot 10^{-6}$ - $4 \cdot 10^{-2}$ g); fiziološke otopine (FIZIOL. OTOP.); dopamina (DA: $15 \cdot 10^{-6}$ g); te apomorfina (APOM: $0,6 \cdot 10^{-6}$ g), na femoralni krvni protok ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) i na sistemski krvni tlak (mmHg), kod psa.
Strelice označavaju trenutak injiciranja spomenutih supstanci.

PIRACETAM $n \cdot 10^{-6}$ g										NITROGLICERIN $2 \cdot 10^{-6}$ g		APOMORFIN $6 \cdot 10^{-7}$ g		DOPAMIN $15 \cdot 10^{-6}$ g		PAS			
KONTROLA					+HALOPERIDOL $3 \cdot 10^{-5}$ g					KON-	+HALO-	KON-	+HALO-	KON-	+HALO-	(SPOLI-			
0,4	4	40	$4 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^3$	0,4	4	40	$4 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^3$	3	10 ⁻³ g	TROLA	PERI-	TROLA	PERI-	DOL	PERI-	TEŽI-	NA)
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	18	17	17	Ø	12	Ø	11 kg	
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	10	10	7	Ø	Ø	Ø	11 kg	
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	27	28	30	Ø	Ø	Ø	11 kg	
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	27	27	30	Ø	5	Ø	11,5 kg	
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	25	23	23	Ø	3	Ø	14 kg	
Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	25	24	22	Ø	Ø	Ø	9 kg	
\bar{x} $\pm s_g$	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	22 $\pm 2,7$	215 ± 28	21,5 $\pm 3,5$	Ø	33 $\pm 1,9$	Ø		

Sl. 60.: Utjecaj piracetama, nitroglicerina, apomorfina i dopamina na krvni protok u arteriji femoralis psa, u kontrolnim uvjetima i u prisutnosti haloperidola.

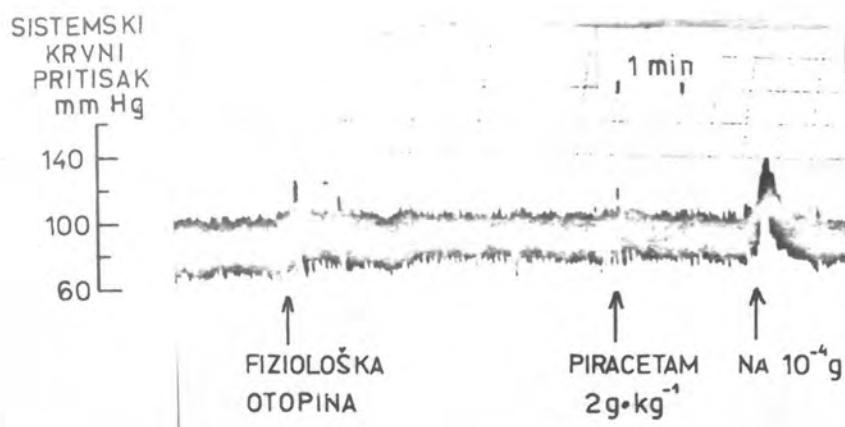
Blokiranjem dopaminergičkih receptora pomoću haloperidola ($30 \cdot 10^{-6}$ g) ne utječe se na vazodilatačijsko djelovanje nitroglicerina, a piracetam i fiziološka otopina su opet bez utjecaja na krvni protok. Haloperidol u potpuniosti suzbija vazodilatačijsko djelovanje dopamina i apomorfina (Sl. 60 i 61). U prisutnosti haloperidola, niti jedna od ispitivanih supstancija ne utječe na sistemski krvni tlak (Sl. 61).



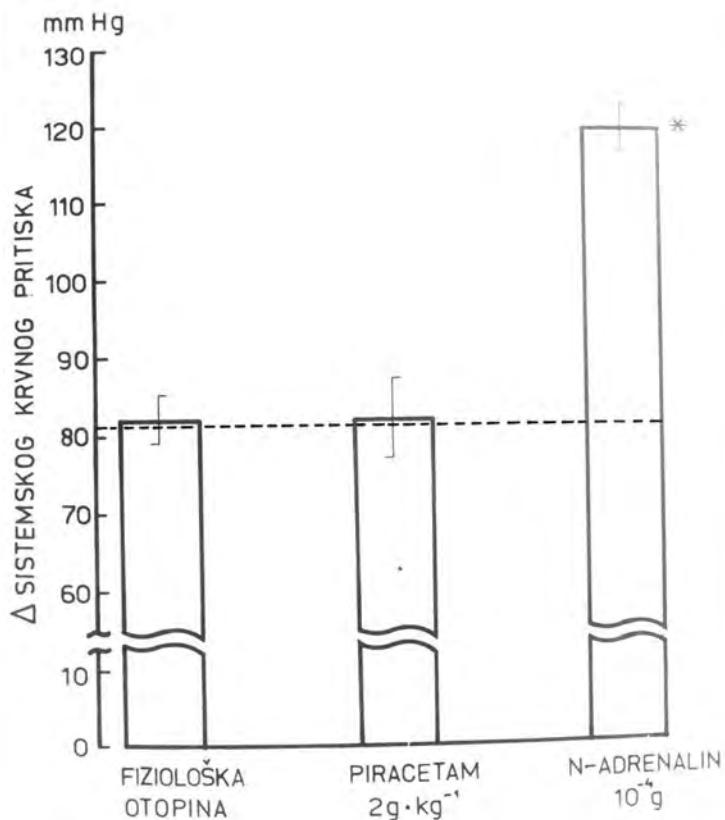
Sl. 61.: Tipični grafički prikaz djelovanja nitroglicerina (NTGL: $2 \cdot 10^{-6}$ g), piracetama (PIRAC: $4 \cdot 10^{-6}$ - $4 \cdot 10^{-2}$ g); fiziološke otopine (FIZIOL-OTOP.); dopamina (DA: $15 \cdot 10^{-6}$ g), te apomorfina (APOM: $0,6 \cdot 10^{-6}$ g) na femoralni krvni protok (ml/min⁻¹) i na sistemska krvni tlak (mmHg) kod psa premediciranog haloperidolom ($30 \cdot 10^{-6}$). Strelice označavaju trenutak injiciranja spomenutih supstanci.

Piracetam i sistemski krvni tlak

Piracetam u dozi od $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (mnogostruko je veća od doza korištenih u prije opisanom eksperimentu, a jednaka je dozi korištenoj u ispitivanjima piracetama na kunićima sa traumatiziranom KM-om), ne utječe na sistemski krvni tlak kunića (Sl. 62 i Sl. 63). Radi usporedbе i kontrole eksperimenta ispitivan je i utjecaj fiziološke otopine i noradrenalina (10^{-4} g) na krvni tlak. Fiziološka otopina ne utječe, dok NA uzrokuje značajno podizanje sistemskog krvnog tlaka za 40 mmHg (Sl. 62 i Sl. 63).



Sl.62.: Tipični grafički prikaz djelovanja piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$); fiziološke otopine i noradrenalina (NA: 10^{-4} g) na sistemski krvni tlak (mmHg) kod kunića. Strelice označavaju trenutak injiciranja ispitivanih supstanci.



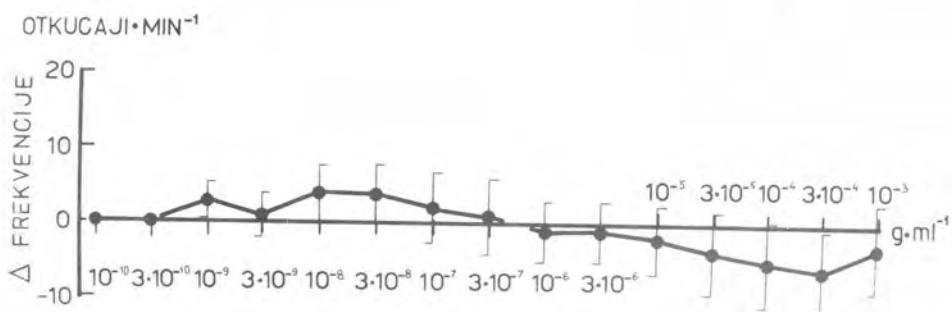
Sl. 63.: Utjecaj fiziološke otopine, piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) i noradrenalina (NA: 10^{-4} g) na sistemski krvni tlak kunića. Svaki stupac prikazuje apsolutnu vrijednost krvnog tlaka iskanu u mmHg, a označava srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte prikazuju standardnu grešku.

* označava statistički značajnu razliku ($P \leq 0,05$) prema bazalnoj (kontrolnoj) vrijednosti sistemske krvnog tlaka (—).

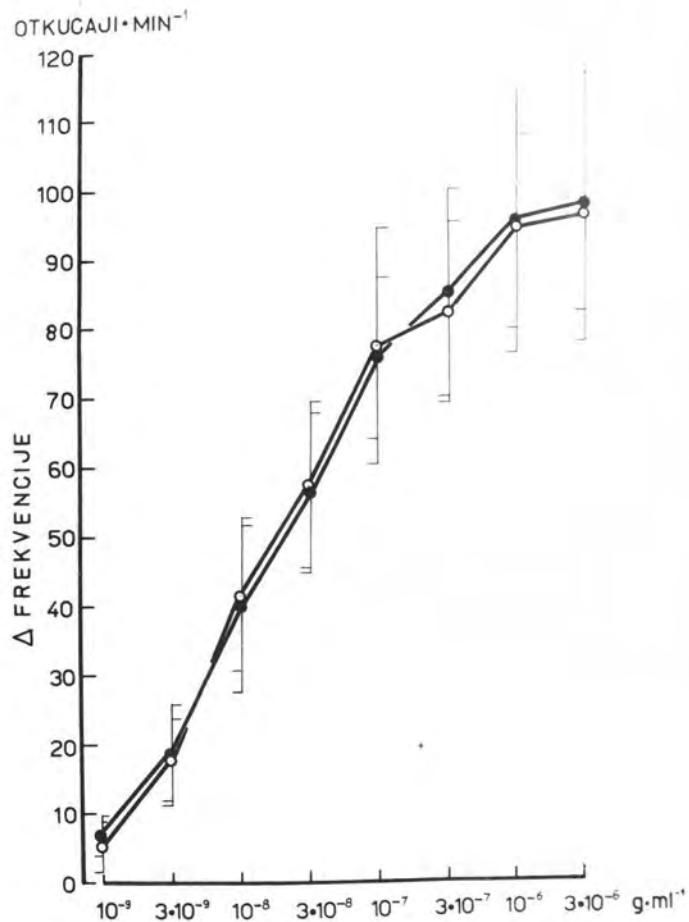
Piracetam i beta adrenergički receptori:

Spontana kronotropna aktivnost izoliranog desnog atrija štakora značajno se ne mijenja pod utjecajem piracetama (ispitivane koncentracije su bile od 10^{-10} - 10^{-3} g/ml). On uzrokuje povremene, minimalne i o upotrebljenoj dozi potpuno neovisne promjene učestalosti kucanja atrija (Sl.64).

Izopropil noradrenalin (ISO) uzrokuje značajno ubrzanje akcije izoliranog atrija (maksimalno ubrzanje iznosi 98 otkucaja u minuti) (Sl.64). Piracetam ne utječe na njegovu kronotropnu aktivnost. Naime krivulje doza-igvor kronotropnog djelovanja ISO-a i ISO-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-3}$ g piracetama su gutovo identične. Između njih ne postoji statistički značajna razlika ($P \leq 0,05$).



Sl. 64.: Utjecaj piracetama (u koncentracijama od 10^{-10} - 10^{-3} g·ml $^{-1}$) na frekvenciju kucaњa izoliranog desnog atrija štakora. Svaka točka prikazuje promjenu frekvenciju u odnosu na početnu (bazalnu) učestalost srčane akcije, a označava srednju vrijednost od 10 eksperimenata.
Vertikalne crte prikazuju standardnu grešku.



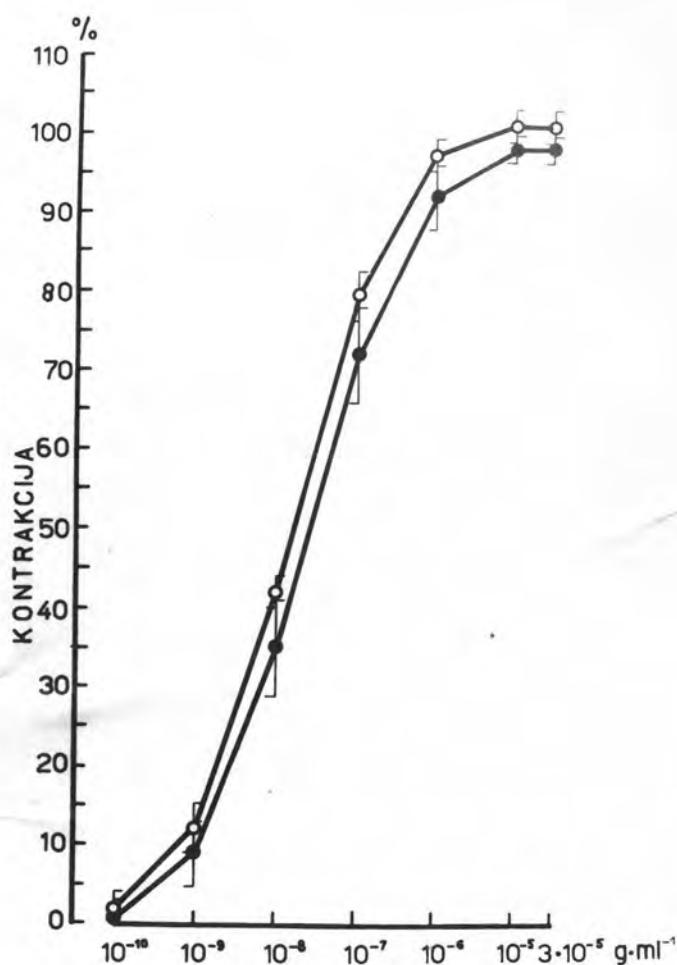
Sl. 65.: Krivulje doza odgovor kronotropnog djelovanja izopropil noradrenalina (●), te izopropil noradrenalina u prisutnosti 10^{-3} $\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ piracetama (○), na izoliranom desnom atriju štakora. Svaka točka označava promjenu frekvencije u odnosu na početnu (bazalnu) učestalost srčane akcije, a prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.

Piracetam i alfa adrenergički i holinergički receptori

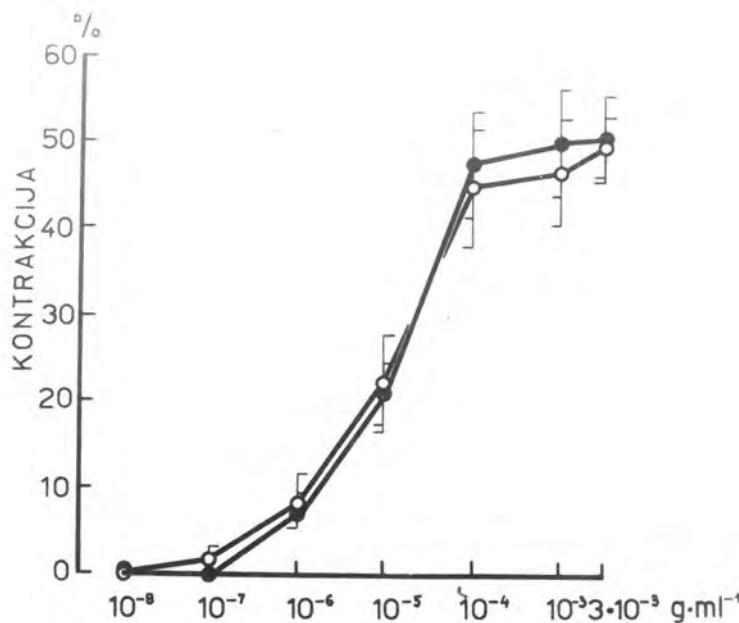
Noradrenalin (NA) i acetilholin (ACh) uzrokuju kontraktiju mišića u isječku aorte kunića. Kontrakcija izazvana sa NA-om je označena kao 100% aktivnosti (Sl.66), dok je djelovanje ACH-a za polovicu slabije (nastaje 50% manja kontrakcija (Sl.67).

Djelovanje piracetama na kontrakcije isječka aorte kunića je beznačajno. On uzrokuje povremena, minimalna i o upotrebljenim dozama potpuno neovisna smanjenja i povećanja mišićne napetosti (Sl.69).

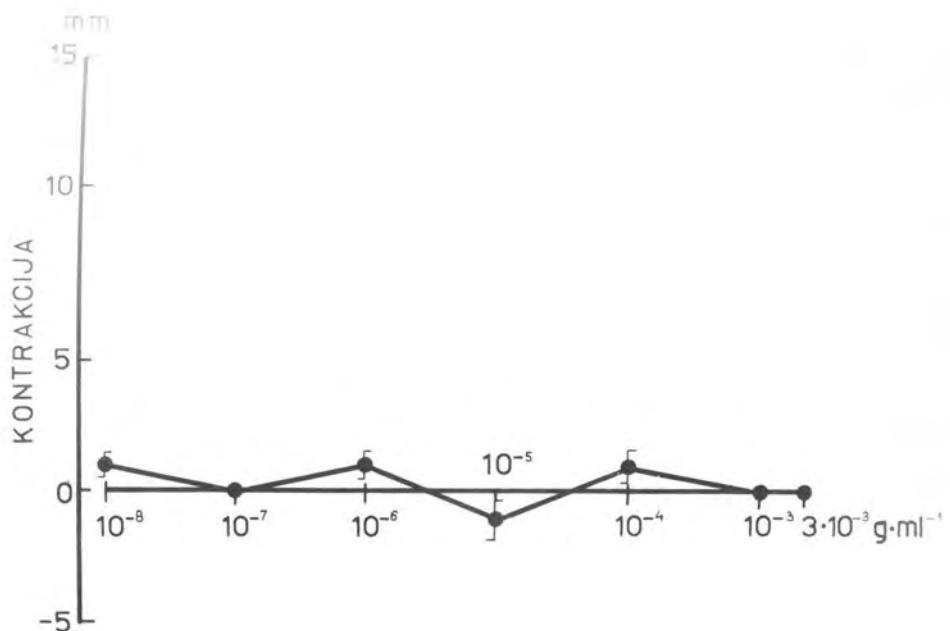
Piracetam također ne utječe na prije opisanu kontraktilnu aktivnost NA-a i ACh-a. Naime, krivulje doza odgovor kontraktilnog djelovanja NA-a i ACh-a su gotovo identične s istoimenim krivuljama (izmedju njih ne postoji statistički značajna razlika) ($P \leq 0,05$) nastalim pri ispitivanju kontraktilnog djelovanja NA-a i ACh-a u prisustvu piracetama ($2 \cdot 10^{-3}$ g) (Sl.66 i Sl.67).



SL.66.: Krivulje doza odgovor kontraktilnog (izometričkog) djelovanja NA-a (●) i NA-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-5}$ g piracetama (○), na izoliranom isječku aorte kunića. Kontrakcija je računata kao postotak promjene u veličini kontrakcije u odnosu prema djelovanju NA-a.
Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.



Sl. 67.: Krivulje doza odgovor kontraktilnog (izometričkog) djelovanja ACh-a (●) i ACh-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-3}$ g piracetama (○), na izoliranom isječku aorte kunića. Kontrakcija je računata kao postotak promjene u veličini kontrakcije u odnosu prema djelovanju NA-a (Sl. 66). Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.



Sl.68.: Krivulje doza odgovor kontraktilnog (izometričkog) djelovanja piracetama na izoliranom isječku aorte kunića. Svaka točka prikazuje apsolutnu vrijednost kontrakcije izraženu u mm, i označava srednju vrijednost od 10 eksperimenta. Vertikalne crte označavaju standardnu grešku.

DISKUSIJA

Metoda Albin i sur. (5), koja nam je poslužila kao eksperimentalni model, po čijem uzoru smo izvodili kontuziju KM-e ima neke nedostatke: udarac utegom uzrokuje potiskivanje mase KM-e prema napred (ventrazno) i na stranu. Veličina sraza utega i KM-e zato ovisi o dimenzijama utega (težina, visina s koje je spušten, površina udarne plohe i njena elastičnost), te o promjeru spinalnog kanala, ~~tuž~~ doći okolnih koštanih elemenata, veličini operativnog otvora u koštanom djelu kralježnice, debljini KM-e i o njenoj elastičnosti, te o veličini ugibanja cijele životinje i podloge ispod nje u trenutku udarca utega u KM-u (245).

Obzirom da se eksperiment uvijek radio na istoj životinjskoj vrsti (kunići), te budući da su sve životinje imale tjelesnu težinu oko 3 kg, za očekivati je da su dimenzije i kvalitativne karakteristike KM-e cijele kralježnice bile kod svih njih gotovo iste. Uvijek je korišten isti uteg, operiralo se na istovjetni način, a trauma je izvršena po ustaljenoj proceduri. Zato smatramo da spomenuti nedostaci korištene metode nisu značajno utje-

cali na dobivene rezultate.

Ukazuje se i na neke druge tehničke mogućnosti vršenja akutne mehaničke traume KM-e (127,164). Međutim metoda Albina i sur. je vrlo jednostavna za izvođenje, rezultati dobiveni na taj način se vrlo ljepe mogu reproducirati, a sve ostale sugerirane metodološke mogućnosti su u stvari modifikacije spomenute eksperimentalne procedure i sadržavaju također slične nedostatke. Zato je shvatljivo da se danas, u eksperimentalnoj medicini, gotovo isključivo koristi metoda Albin i sur. (16,17,42,104,200,245,263,332,333,412,413). Svomu tome idu u prilog i naša preliminarna ispitivanja i podaci iz literature: Davidoff i sur. 1967. (119), koji ukazuju da se pomoću nje mogu, ovisno o upotrebljenoj veličini udarca KM-e uzrokovati točno dozirane reverzibilne ili trajne senzomotorne smetnje stražnjih nogu kučića.

Ni smo prikazali veličinu kontuzije kao izvršenu radnju ili kao predanu energiju u trenutku sraza utega s KM-om. Najčešće se veličina udarca kojim je učinjena trauma IT-e označava kao izvršena radnja izražena u g°cm (16,17,42,104,139,200,245,263,332,333,413). U našem radu smo dali prednost novijoj jedinici za rad: p°cm.

Optimalno rješenje bi možda bilo izračunavanje impulsa sile udarca, ali to je vrlo teško mjerljivo, naime trebali bi znati: vrijeme trajanja sraza, odnosno promjenu impulsa pri sudaru (ovisno o podlozi ispod eksperimentalne životinje, elastičnosti KM-e, elastičnosti ovojnica KM-e i ostalog tkiva koje se nalazi ventralno od k. stup).

Da bi to stanje mogli točno definirati trebali bismo mjeriti vrijeme trajanja sraza i znati koeficijent uspostavljanja nedeformabilnog stanja spomenutih tkiva i materijala.

Zbog lakoće komparacije naših rezultata sa rezultatima dobivenim na mački ili psu, a na osnovu naših preliminarnih ispitivanja i podataka iz literature (332), ističemo da je udarcu KM-e mačke ili psa od 150 p°cm, odnosno 400 g°cm ekvivalentan udarac od 27 p°cm odnosno 71 p°cm po KM-i Kunića.

Obzirom da je gubitak ili smanjenje motiričke aktivnosti najupečatljivija, a istovremeno i funkcionalno najvažnija posljedica traume KM-e, većina prikazanih rezultata se bazira baš na promjenama spomenute aktivnosti kunića. To me ide u prilog mišljenje Hedeman i sur. 1974. (201) koji smatraju da je praćenje motorike najbolji pokazatelj funkcionalne očuvanosti KM-e. U našem radu je vrednovanje motoričke aktivnosti učinjeno po sistemu predloženom

od Tarlov-a (405) jer je on opće prihvaćen kao dovoljno egzaktan, a vrlo je jednostavan za primjenu. Kao potvrda iznesenog stava može nam poslužiti nastojanje da se u kliničku uvede gotovo identična klasifikacija povreda KM-e (po Frankel-u), koja ima također 5 stupnjeva (290). Smatramo da je sistem Tarlov-a dodatno dobio na kvaliteti korištenjem medjuocjena, jer je to omogućilo preciznije ocjenjivanje motoričkog statusa eksperimentalnih životinja. Budući da je vrednovanje motirke učinjeno tehnikom slijepce probe smatramo da je spomenuti postupak vrednovanja u cijelosti dovoljno egzaktan. To je potvrđeno i provjerom našeg ocjenjivanja motorike pomoću spomenutog testa; praćenjem odnosa veličine motoričkog deficit-a i veličine histoloških promjena KM-e na mjestu kontuzije. Naime ustanovili smo da je intenzitet motoričkog deficit-a upravo proporcionalan veličini histoloških promjena KM-e.

Značajno je da su histološke promjene evidentne i u bijeloj i u sivoj masi KM-e što u cijelosti potvrđuju Senter i Venes 1979. (363), a nije u suprotnosti s mišljenjem Hedman i sur. 1974 te D'Angelo 1973. i D'Angelo i sur 1973., koji su pronašli da kontuziju KM-e prate promjene u bijeloj (201) odnosno u sivoj masi KM-e (16,17).

Naši rezultati ukazuju da neposredno nakon traume nastaje propadanje stjenke krvnih žila KM-e, što je praćeno izlaženjem korpuskularnih elemenata i tekućine (nastaje edem) iz lumena krvnih žila. To je u suglasnosti s rezultatima brojnih eksperimentalnih radova (17,75, 185,263,360,432).

romjene neurona (mjenjanje njihovog oblika i gubitak tigroida) nastaju tek kasnije (nekoliko sati nakon kontuzije), što je u skladu s radom Österholm i Mathews-a 1972. (334). Spomenuta zbivanja su praćena progrediranjem edema i hemoragija u sivoj i bijeloj masi (263), koji tokom sljedećih desetak dana dodatno progrediraju. Vide se (kod lunića sa potpunom paraplegijom) izražene hemoragičke nukrose, hematomi, propadanje sive i bijele tvari uz mjestinice potpuno otsustvo nervnih stanica. Ti nalazi su u cijelosti istovjetni s rezultatima brojnih eksperimentalnih radova (16,17,43,198,332,368).

Činjenica da je većina paraplegičkih životinja držala stražnje ekstremitete u ekstenziji, ukazuje da je kod njih postojao samo djelomični prekid nervnog toka u KM-i (349). Naime to ukazuje da su vestibulospinalni i prednji retikulospinalni put bili očuvani, što znači da je bila očuvana veza između retikularne formacije i KM-e (123,349).

Obzirom da je u izvjesnim slučajevima (istina vrlo rješljivo) paraplegiju pratil fleksija stražnjih nogu, može se pretpostaviti da se tu radilo o potpunom prekidu nervne provodljivosti u KM-i, što znači da se KM-a u cijelosti oslobodila inhibitornih impulsa iz viših centara (349). Međutim treba istaći da se fleksija može naći i kod nepotpunog presjeka KM-e, i to češće ako je trauma učinjena više kranijalno, jer tada veći dio KM-e ostaje sanostalan (349). Obzirom da je u radu uvijek učinjena torakolumbalna kontuzija KM-e, smatramo da je spomenuta mogućnost od značaja.

Iz naših rezultata je vidljivo da kontuzija uzrokuje smanjenje rektalne temperature. To je u suprotnosti s rezultatom koji je dobio Guiot 1944 (246), koji je pronašao porast rektalne temperature. Međutim treba reći da se njegov nalaz bazira na praćenju jednog bolesnika.

Uspjehsperimentalna oprema koju smo mi koristili za praćenje rektalne temperature kunića je specijalno konstruirana baš za spomenutu namjenu, i širom cijele Evrope i u našoj zemlji, pa tako i na našem institutu se već godinama koristi za praćenje temperaturnog statusa kunića.

Smatramo da je hipotermija vjerovatno uzrokovana lokalnim poremećajem u odavanju topline u sjedalnom djelu traumatiziranih kunića. Naime kontuzija uzrokuje oštećenje nervnih niti KM-e koje su direktno uključene u vazoaktivne procese a time i u proces odavanja topline. Znači da trauma KM-e neminovno dovodi do promjena u termoregulaciji kaudalno od mesta traume.

Obzirom da hipotermija nastaje vrlo brzo nakon kontuzije i da joj ne prethodi hipertermija, smatramo da ona nije uzrokovana povećanim odavanjem topline (vazodilatacija) što bi moglo naknadno dovesti do pada temperature, već da se radi o lokalnoj vazokonstrikciji koja uzrokuje hipotermiju prisutnu samo ispod nivoa kontuzije KM-e.

Resultati dobiveni praćenjem općeg statusa kunića, te određivanjem očuvanosti senzibiliteta i mišićnog tonusa su bili neu jednačeni i teško ih je bilo kvantitativno odrediti, te su uglavnom korišteni kao dopuna rezultata dobivenih ispitivanjem motoričke aktivnosti.

Relativno rijetko ugibanje kunića s kontuzijom KM-e, te uredno zaraščavanje operativne rane i zadovoljavajući opći status većine životinja (rijetki su bili septički dekubitusi i febrilitet) ukazuju da je davanje benzil penicilina bilo opravdano, a njegovo jednokratno ubrizgava-

nje u dozi od 500 000 i.j. dostačno.

Sve životinje su dobivale jednak volumen i.v. dativih supstanci. Na taj način se odstranila mogućnost nespecifičnog utjecaja ispitivanih tvari na razvitak edema KM-e, što bi moglo nastati zbog dobivanja veće ili manje količine tekućine. Životinjama su supstance injicirane u ukupnom volumenu od $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ jer:

- a) željeli smo dati značajnu količinu tekućine kako bi spriječili nastajanje posttraumatskog šoka.
- b) da bi dali neke od ispitivanih supstanci u željenoj dozi, morali smo zbog nema dostupnog pakovanja lijeka (mala koncentracija) da ih injiciramo u velikom volumenu.
- c) nismo davali više od spomenute ukupne mase ispitivanih tvari, jer bi onda prešli količinu od 10% volumena krvi kunića, a to bi moglo uzrokovati neželjene kardiovaskularne poslijedice.

Životinje su praćene tokom 9 postoperativnih dana, jer se smatra da spinalni šok traje kod kunića 5 - 7 dana (401). Tom vremenskom periodu je dodano još nekoliko dana, kako bi bili sigurni da su životinje ispitivane tokom cijelog postoperativnog perioda koji prethodi stabilizaciji neuroloških ispada.

Činjenica da se motorička aktivnost kunića kojima je izvršena samo laminektomija vrlo malo promjenila, te da je već četvrtog postoperativnog dana ponovo na kontrolnom nivou, ukazuje da operativna procedura i narkoza ne utječu na krajnju vrijednost motorike eksperimentalnih životinja. Na osnovu iznesenog smatramo da su motocički ispadci nastali nakon kontuzije KM-e uzrokovani traumom, i da nisu nespecifična poslijedica operativne manipulacije.

Iz prikazanih rezultata je evidentno da kontuzija KM-e izvršena udarcem od 27 p°cm nije uzrokovala ugibanje kunića. Opći status im je bio ureda, a senzibilitet i mišićni tonus stražnjih ekstremiteta su se nalazili na nivou kontrole. Motorička aktivnost im je bila nešto sputana, nime u toku trčanja su iskazivali nesigurnost ($T=4,0$).

Kontuzija od 71 p°cm uzrokuje izraženu i tokom cijelog eksperimenta prisutnu paraplegiju koja je bila prćena žubitkom osjeta za bol stražnjih ekstremiteta. Opće stanje eksperimentalnih životinja je često bilo narušeno pojavom dekubitusa, pa i septičkih, a smrtnost je iznosila oko 10%.

Spomenuti rezultati su u suglasnosti s brojnim ispitivanjima koja ukazuju da je moguće kod mačke, psa i maj-

munu, koristeći blagu, (150 p°cm) ili snažnu (400 p°cm) kontuziju KM-e uzrokovati: u prvom slučaju blago izražene i reverzibilne neurološke ispadne stražnjih ekstremiteta, koji su u drugom slučaju mnogo upečatljiviji (paraplegija i gubitak senzibiliteta) i trajne su prirode (16,17,42,104,200,245,263,332,333, 418).

Svakodnevno i.v. davanje destilirane vode traumatiziranim kunićima uzrokuje dodatno smanjenje njihove motoričke aktivnosti. Smatramo da je to posljedica olakšanog stvaranja posttraumatskog edema KM-e, koji obzirom na nelastičnost stjenke kičmenog kanala značajno povećava intramedularni pritisak, i tako dovodi do dodatnog pogoršanja patanatomskih i patofizioloških zbivanja u lerdiranom segmentu KM-e.

Nasuprot tome 5% otopina glukoze uzrokuje izvanredno smanjenje motoričkog deficit-a paraplegičnih kunića. To je od značaja, jer se obično za smanjenje edema u CNS-u (i pratećih neuroloških smetnji) koriste hipertonične otopine (urea i manitol), koje svojom osmotskom aktivnošću smanjuju sadržaj vode u tkivu CNS-a. Vjerojatno je osnova djelovanja normotonične otopine glukoze dvjekaka:
a) nastaje suzbijanje eventualnog posttraumatskog (i hipovolemijskog) šoka (uzrokovanih intra - i postoperativ-

vnim krvarenjem). To djelovanje je svakako vremenski i kvantitativno ograničeno zbog brzog metaboliziranja glukoze i tendencije preostale vode da potencira stvaranje medularnog edema.

b) ostvaruje se direktno korisno djelovanje glukoze na energetski potencijal i oporavak traumom oštećenih nervnih elemenata KIf-e. Naime kontuzija uzrokuje smanjenje krvnog optoka u povredjenom tkivu (vazokonstrikcija, edem, tromboza, krvarenje), što svakako dovodi i do pada glukoze u stanicama. To dovodi do zastoja u oksidativnoj fosforilaciji i do energetske krize (321), koja se barem djelomično može smanjiti davanjem glukoze.

Reserpin se vezuje specifično i ireverzibilno za membranu granula u kojima se deponiraju NA, A i 5HT na presinaptičkom kraju neurona (165), te uzrckuje njeno pucanje (154,165). To dovodi do kratkotrajno povećanog oslobođanja spomenutih biogenih amina, što je praćeno povećanom prisutnošću njihovih metabolita u cerebrospinalnom lilivoru (175). Reserpin također sprečava inkorporiranje NA-a,A-a i 5HT-a u spomenute granule (76,148). Međutim on ne utječe na tirozin hidroksilazu i DOFA dekarboksilazu, što znači da nema specifičnog djelovanja na sintezu DA-a (76), a ne mijenja ni aktivnost presinap-

tičke inhibicije CNS-a (291, 403).

Opetovanim davanjem reserpina uzrokuje se potpuno ispraznjavanje endogenih rezervi CNS-a za NA, A i 5HT (82). Međutim to nije utjecalo na očuvanost motoričke aktivnosti traumatiziranih kunića. Znači da prosutnost spomenutih biogenih amina u njihovim endogenim depoima nije značajna za nastajanje motoričkih ispada nakon kontuzije KM-e. To ukazuje da trauma ne uzrokuje puštanje membrane granula u kojima su spomenuti neurotransmiteri deponirani.

Ti rezultati nisu potvrdili histološke nalaze Majni i Palade-a, 1961. (332), po kojima reserpin smanjuje hemoragične nekroze u KM-i uzrokovane mehaničkom traumom. Međutim naša opažanja su u suglasnosti s mišljenjem Vise i sur., 1974. (418), koji smatraju da trauma KM-e ne utječe na eliminaciju NA-a iz presinaptičkih vezikula.

α metil DOPA uzrokuje sintezu i nakupljanje α metil NA-a, α metil A-a i α metil DA-a u VNS-u i u CNS-u (Carlson i Lindquist 1962) (124), što je potvrđeno u brojnim kasnijim radovima (124, 146, 202, 215, 269). Vjeruje se da su spomenuti α metil kateholamini nekoliko puta manje aktivni od njihovih istoimenih nemetiliranih kateholamina (280), što uvjetuje da se davanjem α metil DA-a uzrokuje smanjenje tonusa NA, A i Da-ergičkog sistema u CNS-u. Međutim postoji i shavaćnje, koje je nešto manje vjerojatno: da su α metil kateholamini i nemetili-

rani kateholamini ekvipotentni (380,398).

α metil DOPA također smanjuje sintezu NA-a, A-a i DA-a (269) blokiranjem DOPA dekarboksilaze (52,186), enzima neophodno potrebnog za sintezu DA-a, NA-a i A-a.

Na osnovu iznesenih podataka nastala je opće prihvaćena teza da α metil DOPA značajno smanjuje aktivnost NA-, A- i DA-ergičkog transmитerskog sistema u VNS-u i u CNS-u (52,124,146,202,215,269,280,398).

Iz naših rezultata je vidljivo da α metil DOPA statistički značajno pogoršava motorički deficit uzrokovani kontuzijom KM-e. Šabzirom da α metil DOPA smanjuje aktivnost NA- i DA-ergičkog sistema u cijelom CNS-u, smatramo da kontuzija KM-e ne uzrokuje porast aktivnosti spomenutih sistema u KM-i.

Povećati količinu DA-a u CNS-u ina taj način stimulirati aktivnost centralnog DA- i NA-ergičkog transmитerskog sistema nije moguće davanjem DA-a, jer on ne prolazi kroz krvno moždanu barijeru (52,186). Uobičajeno je da se u svrhu daje L DOPA, jer lako prolazi kroz spomenutu preproku (52,186,365), i direktni je prekursor za DA (52, 84,162,180). To je i razlog da se davanjem L DOPA-a uzrokuje povećana sinteza DA-a (10,98,180,203,272,393) i NA-a (10,98,180,341) u CNS-u. Porast njihove sinteze je evidentan već 30 minuta nakon davanja L DOPA-a, a traje sa-

tima (795).

Sve to ima za poslijedicu povećanu aktivnost DA- i NA-ergičkog transmитerskog sistema u CNS-u (4), koja se manifestira (kod toksičnih doza) s povećanom iritabilnošću i agresivnošću, te smanjenjem mogućnosti učenja (aktivnog izbjegavanje) (4). Nastaje stereotipija u ponašanju (životinja grize, njuška i oblizuje se) (91). Ti efekti se mogu susbiti blokiranjem DA-ergičkih receptora haloperidolom (4).

Sjomenutim saznanjima idu u prilog i brojni eksperimentalni rezultati koji nedvosmisleno pokazuju da se davanjem l DOPA-a povećava i količina HVA-c u cerebrospinalnom likvoru (84). Iznesene činjenice su i klinički potvrđene višegodišnjim pozitivnim iskustvom s upotrebom l DOPA-a kod bolesnika s parkinsonovom bolešću (52,180,183,186).

Davanjem l DOPA-a ostvaruje se i povećana stimulacija centralnog NA-ergičkog sistema (10,180,203), što je vjerojatno uzrokovano povećanom sintezom NA-a iz mnogostrukobilnijih rezervi DA-a u CNS-u (10). Medjutim postoje i rezultati koji su u suprotnosti s iznesenim: ukazuje se da l DCPA ne mijenja količinu NA-a u CNS-u (393), te da ne utječe na nivo c AMP-a i c GMP-a u CNS-u (33).

Medjutim treba naglasiti da premda postoje ova

medjusobna suprotna saznanja, da je danas uglavnom prihvaćen stav da l DOPA povećava aktivnost centralnog DA- i NA-ergičkog sistema.

l DOPA vjerojatno ne utječe na sintezu 5 HT-a u CNS-u (ni nakon višekratnog davanja ne mijenja aktivnost tirozin hidroksilaze) (397). Ali l DOPA uzrokuje porast 5HT-a u CNS-u, vjerojatno povećavanjem njegovog oslobođanja iz 5HT-skih neurona (18). To uzrokuje depresiju spinalnih refleksa (18), te potencira hipotenzivno djelovanje l DOPA-a (18).

Nasuprot tome stoje rezultati da l DOPA smanjuje količinu 5 HT-a u CNS-u (393) ili pak da na njega ne djeluje (60).

U našem radu je pokazao da l DOPA statistički značajno povećava motorički deficit kunića s kontuzijom KM-e. Obzirom da l DOPA povećava aktivnost DA- i NA-ergičkog sistema KM-e, smatramo da kontuzija ne smanjuje aktivnost spomenutih transmitterskih sustava ili pak da ne dovodi do pomanjkanja DA-a ili NA-a u KM-i.

Naši rezultati nisu potvrdili nalaz Osteholm-a 1974., (332), po kojem bi l DOPA mogao da smanji motorni deficit popravljajući histološke promjene koje prate mehaničku traumu KM-e (332).

Haloperidol je blokator DA-ergičkih receptora u CNS-u (47,60,99,332,366,389,394), s nešto izrazitijim afinitetom prema postsinaptičkim receptorima (47,394). On sprečava djelovanje DA-a i apomorfina (14), te ergotalkaloida (126, 430) na centralne DA-ergičke receptore, što je vjerojatno uvjetovano njegovim blokiranjem DA isjetljive adenilat ciklaze (366). Haloperidol ni u velikim dozama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) ne mijenja količinu tirozina, DA-a, NA-a, 5 HTP-a, 5 HT-a, 5 HIAA-u CNS-u (81) ali vjerojatno mehanizmom povratne veze uzrokuje povećanu sintezu DA-a (47,99).

Haloperidol također blokira postsinaptičke receptore na NA u Kti-i i u cijelom CNS-u (9,79,99), što mehaničkom povratne veze uzrokuje porast sinteze, razgradnje i eliminacije NA-a u CNS-u (9,79,99). Haloperidol ne utječe na presinaptičku inhibiciju (291,403). Za objašnjenje brojnih aktivnosti haloperidola od značaja su novi intracelularni efekti. Naime pokazano je da on smanjuje porast cAMP-a u CNS-u koji je uzrokovan kateholaminima (37).

Sponenuta djelovanja haloperidola su razlog da se on danas mnogo koristi u humanoj medicini kao neuroleptik i anksiolitik (52,251,389).

Naši rezultati nedvosmisleno ukazuju da haloperidol smanjuje mogućnost motoričkih kretnji traumatiziranih kunića.

Obzirom na prije spomenuta djelovanja haloperidola, smatramo da kontuzija KM-e ^{ne}uzrokuje porast koncentracije DA-a ili NA-a, odnosno da ne uzrokuje povećanu stimulaciju DA- i NA-ergičkih receptora u KM-i.

Ec je u suprotnosti s radom Hedeman i sur. 1974. (201) koji su pronašli da haloperidol popravlja motirički deficit uzrokovani traumom KM-e, ali je u skladu s radom Senter i sur. 1979.(369), koji su ustanovili da haloperidol ne popravlja krvni protok u kontuzioniranoj KM-i.

Apomorfín je snažan agonist DA-ergičkih receptora u CNS-u (20,69,101,252,382,394,415), s nešto većim afinitetom prema presinaptičkim receptorima (386,394), što ima za posljedicu smanjen protok (engl. "turnover") DA-a u CNS-u (91). Stimulacijom presinaptičkih -inhibitornih DA-ergičkih autoreceptora uzrokuje se smanjenje motoričke aktivnosti (394), te depresija CNS-a karakterizirana pojavom hipnoze i eventualno sopora(399) te padom krvnog tlaka (147). S druge strane vjerojatno se stimulacijom postsinaptičkih DA-ergičkih receptora uvjetuje nastanak stereotopije u ponašanju: životinje grizu, njuškaju i oblizuju se (91); te povraćanja (52).

Potvrdu o stimulacijskom djelovanju apomorfina na DA-ergičke receptore su dala i ispitivanja u kojima je dokazano da on stimulira DA osjetljivu adenilat ciklazu

(20,412), to da uzrokuje povećano stvaranje c 3,5 AMP-a u CNS-u (341).

Obzirom da je u našem radu pokazano da apomorfin smanjuje motoriku kunića s kontuzijom KM-e, smatramo da kontuzija ne uzrokuje smanjenje aktivnosti DA-ergičkog sistema, odnosno da vjerojatno ne smanjuje količinu DA-a prisutnog u KM-i. To je u skladu s radom Senter i sur. 1979., koji su pronašli da apomorfin ne može da popravi smetnje krvnog protoka uzrokovane traumom KM-e (369).

Dromokriptin (2 bromo alfa ergokriptin nesilat) je semisintetski ergot alkaloid sintetiziran nekoliko godina unatrag (90,91,150,333,341,412). Prolazi kroz krvno-moždanu barijeru (209) i dobro prodire u brojne strukture CNS-a (341), gdje uzrokuje dugotrajnu stimulaciju DA-ergičkih receptora (69,91,92,101,150,264, 332,412).

To je potvrđeno biokemijsko-farmakološkim ispitiva-
njima koja su pokazala da on podiže koncentraciju
c 3,5 AMP-a (338,341,412), da stimulira DA osjetljivi-
vu adenilat ciklazu (338), te da može smanjiti aktiv-
nost fosfodiesteraze u CNS-u (338,341). Opće je po-
znato da bromokriptin kao i svi ostali DA-ergički ago-
nisti smanjuje protok DA-a u CNS-u (67,91,341). To
se vjerojatno ostvaruje mehanizmom povratne veze
na osnovi njegovog inhibitornog djelovanja na sinte-
zu DA-a (341).

Interesantno je da bromokriptin ostvaruje ve-
ćinu spomenutih aktivnosti tek in vivo, dok in vitro
one nisu izražene (341).

Postoje dvije mogućnosti tumačenja tog fenomena,
a svaka od njih je potkrepljena eksperimentalnim rezul-
tatima: a) možda bromokriptin tek in vivo prelazi u
aktivni oblik, koji djeluje na centralne DA-ergičke
receptore (20,126,183,341,412), te b) djelovanje bromo-
kriptina je u uskoj vezi s intaktnim endogenim rezervama
cateholamina (91), a takvu funkcionalnu vezu je moguće
ostvariti samo in vivo.

Cijeli niz centralno uvjetovanih efekata bromokripti-
na tumači se njegovim agonističkim djelovanjem na

DA-ergičke receptore: snažna stimulacija cijelog CNS-a (poput antidepresiva) (150), midrijaza i hipotermija (150), nauzeja i povraćanje (57,150), stereotipija u ponašanju (njuškanje, obлизivanje, ujedanje) (91,150), manjatralno ponašanje (57), hipotenzija (92,150,264,266, 296,303,324,373), te dugotrajno antitremorsko djelovanje (185). Činjenica da bromokriptin u malim dozama smanjuje spontanu motornu aktivnost, a da ju u većim dozama povećava (91,150,382), tumači se njegovim većim afinitetom za presinaptičke receptore, čija se aktivnost prekriva postsinaptičkim djelovanjem većih koncentracija bromokriptina (382).

Spomenuta djelovanja na DA-ergičke receptore uvjetovala su njegovu široku kliničku upotrebu kao lijeka kod parkinsonove bolesti (20,126,150 183,296,341,412), huntington-ove bolesti (382), kod prevelikog stvaranja prolaktina i galaktoreje (150,183,296) i kod akromegalije (324).

Nedjutim treba istaći da se djelovanje bromokriptina bitno razlikuje od djelovanja apomorfina jer bromokriptin nije "čist agonist" već posjeduje "mješovito agonističko-antagonističko" djelovanje na DA-ergičke pre- i postsinaptičke receptore u CNS-u (20,91,183,341,412).

Zato se smatra da bromokriptin može da normalizira aktivnost

DA-ergičkog ~~sustava~~ i kada je on previše ili pak prema-lo toniziran.

Ovim nalazima ide u prilog činjenica da bromokriptin vrlo malo menja koncentraciju DA-a u CNS-u kontrolnih životinja (214), te da je nastanak tolerancije prema njegovim terapijskim djelovanjima manje izražen nego prema ostalim "čistim" DA-ergičkih agonistima (183).

Nedjutim valja istaći da bromokriptin posjeduje još neka nedovoljno ispitana djelovanja na NA- i 5 HT-ski sustav, te zato postoje i brojni potpuno suprotni rezultati o tome da li bromokriptin stimulira ili blokira receptore spomenutih sustava (20,67,91,102,150, 166, 163,262,264,278,296,308,324,376). Činjenice da bromokriptin posjeduje mješana angonističko-antagonistička djelovanja na centralne DA-ergičke receptore, te da principjelno održava DA-ergičku aktivnost na optimalnom nivou s jedne strane, te naši rezultati koji pokazuju da ne mijenja stupanj motoričkog deficit-a kontuzioniranih životinja s druge strane; potvrđuje naše rezultate obiveno ispitivanjem l DOPA-e, α metil DOPA-a haloperidola i apomorfina, da kontuzija KI-e ne utječe na aktivnost centralnog DA-ergičkog sustava. Što više to pokazuje da se mijenjanjem aktivnosti spomenutog sustava (nakon

traume je vjerojatno u stanju dinamičke ravnoteže) motorna aktivnost može još dodatno pogoršati. To se u cijelosti slaže s radovima Bingham i sur. 1975. (42); Maršulja i sur. 1973. (302), te Sicsjö-a 1978. (373); koji su pronašli da se na mjestu kontuzije ne mijenja količina lokalno prisutnog DA-a, te činjenicom da DA značajno utječe na motornu aktivnost (91, 265, 341). Tome ide u prilog i slijedeća činjenica: pikrotoksin povećava oslobođjanje DA-a u CNS-u (30), a naši rezultati su pokazali da on takodjer smanjuje motoriku kunića sa traumatiziranom KM-om.

Pr-pranolol je snažni neselktivni blokator β adrenergičkih receptora u centralnom i u vegetativnom nervnom sistemu (24, 26, 52, 62, 66, 68, 118, 123, 181, 304, 315, 335). O njegovom specifičnom djelovanju na KM-u ukazuje podatak da blokira β adrenergičke receptore u motoneuronima KM-e (24).

Djelovanje propranolola je usko vezano za njegov utjecaj na intracellularni protok Ca^{++} (315), a treba istaći da ne utječe na nivo cAMP-a i cGMP-a i MIFG-a u cerebrospinalnoj tekućini (33), kao i da ne mijenja nervno okidanje iz 5 HT-skih neurona (267). U većim dozama propranolol djeluje i kao lokalni anestetik (Fitzgerald i

sur. 1969., i Hellenbrecht i sur. 1973) (258), sprečavajući membraansku propustljivost za biogene amine i ione (Farrant i sur. 1964. i Lemmer i sur. 1972) (258).

Naši rezultati ukazuju da pretretman kunića propranololom smanjuje motorički deficit uzrokovani kontuzijom Kf-e. Međutim svakodnevnim davanjem propranolola nakon kontuzije Kf-e ne uzrokuje se popravljanje, već nastaje pogoršanje motoričkog deficit-a.

Vjerojatno u prvom slučaju efekt propranolola nije uzrokován specifičnom blokadom β adrenergičkih receptora, jer su životnije dobivale veliku dozu od $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propranolola, što je dovoljno da se uzrokuje nespecifični blok membraanske propustljivosti za biogene amine i ione (258). Drugi dio eksperimenta ukazuje da se blokiranjem β adrenergičkih receptora ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propranolola) ne popravlja motorički deficit uzrokovani kontuzijom Kf-e, što znači da kontuzija ne uzrokuje povećanu aktivnost spomenutih adrenergičkih receptora.

Dibenzilin i fentolamin su blokatori α adrenergičkih receptora. Dibenzilin je visokospecifičan i snažan blokator dugotrajanog djelovanja (52,90,132,131,194,217,337), koji *prodice u CNS* (52), gdje također blokira centralne α adrenergičke receptore (259). Za razliku od toga fentolamin je nešto slabiji blokator, relativno kratkotrajnog

djelovanja (52, 62, 68, 96, 132, 194, 257, 306), ali također posjeduje centralno α blokatorsko djelovanje (272).

Ni dibenzilin ni fentolamin nemaju afinitet prema β adrenergičkim receptorima (415), a ne utječe značajno ni na produkciju ni na razgradnju NA-a i DA-a u CNS-u (79, 292).

Naši rezultati pokazuju da ni dibenzilin ni fentolamin ne utječe na motoričku aktivnost traumatiziranih kunića. To ukazuje da kontuziju KM-e ne prati povećana aktivnost njenih α adrenergičkih receptora. To je u suprotnosti s rezultatima Majno i Palade-a 1961. (332), te Hedeman i sur. 1974. (201), koji smatraju da dibenzilin može da bude koristan lijek za liječenje kontuzijom uzrokovanih oštećenja KM-e.

Sumirajući naše rezultate dobivene ispitivanjem reserpina, l DOPA-a, α metil DOPA-a, haloperidola, propanolola, dibenzilina i fentolamina; možemo zaključiti da kontuzija KM-e ne uzrokuje promjene u aktivnosti adrenergičkog sistema KM-e. Tom zaključku idu u prilog i naši biokemijski rezultati po kojima kontuzija KM-e nije specifični uzrok promjena u metabolizmu NA-a u CNS-u, kao i nalaz Bingham i sur. 1975. (42); Gelfan i Tarlov-a 1956. (164); Naftchi i sur. 1974. (314) te Wurtman i

Zervas-a 1974. (431) koji su pronašli da nakon kontuzije, lokalno prisutna koncentracija NA-a u KM-i ostaje na kontrolnom nivou.

Činjenica da kontuzija KM-e ne utječe na aktivnost NA-ergičkog sustava KM-e je dobila dodatnu potvrdu u našim rezultatima po kojima kontuzija ne utječe ni na aktivnost DA-ergičkog sustava; budući da je DA jedan od prekursora NA-a.

U literaturi postoje i brojni suprotni rezultati, po kojima trauma KM-e uzrokuje smanjenje ili pak povećanje aktivnosti spomenutih bioloških sustava (11,41,77, 200,302,316,333,431). To se bar djelomično može objasniti slijedećim činjenicama: spomenuti radovi su učinjeni na različitim životinjskim vrstama (mačka, pas, kunić, majmun), na životinjama razne dobi i spola. Koristilo su se međusobno različite operativne metode, te različiti narkotički agensi, a životinje su se hranile raznom vrstom hrane. Opće je poznato da spomenute pojedinosti uveliko utječu na metabolizam NA-a i DA-a u CNS-u, kao i na djelovanje ispitivanih supstanci (agonista i antagonist-a NA-a i DA-ergičkog sustava) (89,151,167,243,248,265,292,295,319).

Interesantno je da su i razni segmenti KM-e nejednako osjetljivi na traumu. Npr. torakalni dio je osjetljiviji od cervikalnog (17), jer je cervikalni bolje irigiran krvlju (ima razgranatiju mrežu kolateralnog optoka) (43); a lumbalni dio je bolje irigiran od torakalnog (43). Također se zna da krvne žile bijele mase KM-e imaju nešto jaču stijenku od žila sive mase (nešto je jača veza sa glia stanicama), te su zato otpornije na traumu (43).

Siva masa je bolje irigirana krvlju (43,332), ($40,4 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) od bijele mase KM-e ($18,3 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (43). Iznesene činjenice dobivaju na značaju ako se zna da su brojni eksperimentalni rezultati dobiveni proučavanjem traume koja je učinjena na raznim nivoima KM-e, te da su za biohemiske analize uzimani djelovi KM-e koji sadrže nejednak odnos sive i bijele tvari.

Vrlo je teško egzaktno izmjeriti koncentraciju NA-a i DA-a u tkivu, jer se oni vrlo brzo razgraduju (332). Obzirom da na nivo biogenih amina nespecifično utječu i brojni stres faktori (npr. operacija) (265,292,340,408), teško je onda reći da li je neka promjena u metabolizmu NA-a i DA-a uzrokovana kontuzijom KM-e ili je posljedica

operativne procedure.

Dodatajni problem predstavlja činjenica da se koriste brojne i međusobno različite biokemijske metode za kvantitativno određivanje NA-a i DA-a. Zato brojna ispitivanja čakad daju potpuno drukčije rezultate, te je njihova međusobna komparacija često nemoguća. Kao primjer navodimo dio tablice koju su sastavili Hedeman i sur. 1974. (201), a ilustrira razlike u koncentraciji DA-a i NA-a u KM-i intaktnih mačaka koje su dobili razni autori:

Autor i	gudina	NA	Da
Mc Geen	1962	0,19	0,45
Laverty	1965	0,03	0,003
Anden	1966	0,23	
Reis	1970	0,17-0,37	
King	1971	0,19-0,28	
Osterholm	1972	0,25-0,64	0,20
Hedeman	1973	0,03-0,3	0,05

5 HTP je prekursor serotoninina (85,158,192), te se njegovim davanjem povećava sinteza spomenutog biogenog amina (597), što se manifestira povećanom aktivnošću 5 HTP-og sistema u KM-i i cijelom CNS-u (8). Naime CNS

sadrži mnogo (u suvišku) enzima potrebnih za sintezu 5 HT-a, te se ona brže odvija ako je 5 HTP prisutan u većoj količini (249). Spomenuti rezultati su potkrepljeni saznanjem da 5 HTP uzrokuje i porast koncentracije 5 HIAA-a u cerebrospinalnom likvoru (60). Međutim treba spomenuti da 5 HT može i da smanji nervno izbijanje 5 HT-skih neurona u CNS-u (158). To se vjerojatno uzrokuje povećanjem alitivnosti 5 HT-skih autoreceptora (267), što je uzrokovano prisutnošću visoke koncentracije 5 HT-a u sinaptičkoj pukotini (153). Naime dobro je poznata činjica da postoji obrnuta korelacija između količine u intrasinaptičkom prostoru prisutnih biogenih amina s jedne strane, te veličine nervnog izbijanja i sinteze biogenih amina na presinpatičkom kraju neurona s druge strane (67). U svrhu povećanja tonusa serotoninskog sistema CNS-a koriste se 5 HTP i triptofan, jer prolaze kroz krvno-moždanu barijeru (365), što nije slučaj s 5 HT-om (85). Mi smo koristili 5 HTP jer je on neposredna preteča 5 HT-a, dok je triptofan jednu stepenicu dalje. Naime on mora prvo da predje u 5 HTP.

Liči u našem radu nismo koristili poznate blokatore serotoninskih receptora: metisergid i ciproheptadin (52,85), jer jo njihovo djelovanje na 5 HT-ske receptore u CNS-u

dovedeno u pitanje (221). Upotrebljavali smo propranolol koji osim blokatorskog djelovanja na β adrenergičke, iskazuju i snažno antagonističko djelovanje na 5 HT-ske receptore u CNS-u (R.Green,^{lično} saopćenje; Gent 1978).

LSD ima veliki afinitet prema centralnim 5 HT-skim receptorima (128,235,366), a brojni međusobno suprotni eksperimentalni rezultati stvaraju nedoumice, da li je on stimulator ili blokator spomenutih receptora.

Skupina autora smatra da je LSD blokator 5 HT-skih postsinaptičkih receptora u CNS-u (35,80,157,243), što bi moglo mehanizmom povratne spreže da prveća: sintezu (235,10), presinaptičke oslobođenje (80), te nakupljanje 5 HT-a u CNS-u (67,80).

Kao suprotnost tome stoje podaci da je LSD agonist centralnih receptora za 5 HT (12,278,279), što bi mehanizmom povratne veze moglo da uzrokuje inhibiciju 5 HT-skih neurona (158,267), pad akumulacije (235) i oslobođenja 5 HT-a u CNS-u (102). Spomenuto djelovanje se vjerojatno ostvaruje stimulacijom 5 HT-skih autoreceptora (267).

Nedjutim sve to ne iscrpljuje fond neusaglašenih rezultata o djelovanju LSD-a na centralni serotonininski sustav, naime Anden i sur. (1968) su našli da LSD ne utječe.

na naltupljanje 5 HT-a u mozgu i KM-i (8).

Ustanoviti utjecaj LSD-a na 5 HT-ski sustav u CNS-u nije jednostavno. Naime zbog postojanja 5 HT-skih autoreceptora, te zbog toga što LSD utječe i na aktivnost NA- i DA-ergičkih transmeterskih sustava u CNS-u, ne znamo gdje počinje specifična aktivnost LSD-a, a gdje se uključuju regulacijske feed back reakcije 5 HT-skog sustava. Naime on uzrokuje porast tirozina i DOPA-a (235). LSD aktivira (ali može i da deprimira) DA osjetljivu adenilat ciklazu CNS-a (371), što ukazuje na njegov značajni afinitet prema centralnim DA-ergičkim receptorima (69,366). LSD može da ih stimulira (128,235) ali u većim dozama i da ih blokira (239).

Pretpostavlja se da LSD ostvaruje i blokadu centralnih α adrenergičkih receptora (67).

Očito da je utjecaj LSD-a na centralni serotoninski sustav kompleksan, te on može da uzrokuje povećanje ili pak pad aktivnosti spomenutog sustava.

Obzirom da se povećavanjem ili smanjivanjem aktivnosti centralnog serotoninskog sustava korištenjem: 5 HTP-a, propixanolola i LSD-a uvijek uzrokuje dodatno pogoršanje motoričke aktivnosti traumatiziranih kunića, smatramo da kontuzija ne utječe značajno na aktivnost serotoninskog sustava KI-e. To potvrđuju i naši rezultati da: višekra-

tno davanje rezerpina (dovodi do izrazitog osiromašenja 5 H₁-skih rezervi u CNS-u) ne utječe na motoričku aktivnost traumatiziranih životinja, te da kontuzija KM-e ne utječe na količinu mokraćom izlučene 5 HIAA-e.,

Naš nalaz je u suglasnosti s rezultatima Jobe i sur. (1971.) koji su ustanovili da 5 HT ne utječe na promjene motoričke aktivnosti uzrokovane elektrošokom (225) i Neftchi i sur. (1974.) koji su našli da je koncentracija 5 HT-a na mjestu i iznad mjesta kontuzije KM-e na normalnom nivou (214).

U nama dostupnoj literaturi našli smo i nekoliko biokemijskih rezultata, koji se djelomično slažu s našima, ali su u mnogočemu međusobno suprotni, a odnose se na promjene u koncentraciji 5 HT-a i 5 HTP-a nakon traume KM-e.

Anden i sur (1972), Carlsson i Lindqvist (1972), te Kolata (1976) su našli da se ispod (12,243), kao i iznad mjestra traume (80,243) njihova koncentracija ne mijenja. Međutim ustanovili su da im se koncentracija smanjuje ispod (30), te da raste na mjestu (243) i iznad mjesta traume KM-e (12).

Neostigmin (prostigmin) je reverzibilni inhibitor ACh esterasaze (50,176), koji dovodi do porasta aktivnosti holinergičkog sustava u vegetativnom i u centralnom nervnom sustavu (52,136,143,186,247,350), pa tako i u KM-i (143,247).

Naši eksperimentalni rezultati pokazuju da se povećanjem aktivnosti holinegickega sustava neostigminom, ne smanjuje, već pogoršava motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM-e. Znači da kontuzija ne uzrokuje smanjenje holinergičke aktivnosti u KM-i.

Atropin je antagonist ACh-a (52,186,387). Tu aktivnost ostvaruje specifičnom blokadom muskarinskih receptora, koja je dokazana u brojnim regijama CNS-a (285) i u KM-i (112,113,136,143,226,247,383).

Naši rezultati ukazuju da atropin značajno popravlja motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM-e. Znači da nakon kontuzije nastaje stanje povećane aktivnosti holinergičkih receptora.

Obzirom da se podizanje tonusa holinergičkog sustava pogoršava motorički deficit, možemo pretpostaviti da kontuzija KM-e uzrokuje povećanje holinergičke aktivnosti u KM-i, koja stimulacijom muskarinskih receptora dovodi do pogoršanja motoričkih smetnji.

U prilog spomenutoj ideji idu i slijedeće činjenice:

a) ishemijska uzrokuje porast koncentracije ACh-a u CNS-u uslijed smanjene aktivnosti AChE-e (302), te b) višekratnim davanjem haloperidola nastaje hipersenzitivnost centralnih muskarinskih receptora (133), a naši su rezultati pokazali da u tom slučaju nastaje dodatno pogoršanje motoričkog deficit-a.

GABA je presinaptički inhibitorni transmiter u KM-i (29,191,212,323,363). Premda je izražena sumnja u mogućnost njene penetracije kroz intaktnu krvno moždanu barijeru (117,163,391), ipak brojni autori smatraju da GABA kroz nju prolazi ako se daje parenteralno u velikoj dozi ($2\cdot000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (47,48,63). U našem eksperimentu taj problem nije značajan (ipak smo dali spomenutu dozu GABA-e), budući da kontuzija uzrokuje lokalno povećanje propusnosti kroz spomenutu barijeru (223,423), a vjerojatno i njeni potpuno kidanje (185).

Zato (a i na osnovu ispitivanja Bunatian i Yessain-đ 1960. (63), smatramo da je parenteralno davanje GABA-e uzrokovalo porast njene koncentracije u KM-i kod kunića s kontuzioniranim KM-om. Smatramo da efekti GABA-e nisu bili bitno potisnuti djelovanjem njenog relativno blagog antagonista penicilinom (120,171), i da to nije značajno

utjecalo na prikazane rezultate. Naime životinje su dobile penicilin G (aktivnost mu je izražena nekoliko sati) samo jednom, neposredno nakon traume KM-e, a GABA je davana svakodnevno tokom 9 postkontuzionih dana.

Obzirom da je u našem eksperimentu pokazano da GABA smanjuje motoričku aktivnost traumatiziranih kunića, mislimo da kontuzija ne uzrokuje smanjenje presinaptičke inhibicije u KM-i. To je potkrepljeno našim rezultatima koji pokazuju da DOPA pogoršava motorni deficit koji nastaje nakon kontuzije KM-e, a zna se da l DOPA stimulira sintezu GABA-e (stimulira GAD -- glutamin dekarboksilazu) (263,274). GAD je enzim koji omogućava sintezu GABA-e iz glutaminske kiseline (404).

Pirotoksin je GABA-e antagonist, čije se djelovanje vrlo evidentno iskazuje u KM-i (29,30,137,157,191,260, 261,267,325,330,346,363). Ne zna se da li je pikrotoksin kompetitivni (137), ili pak nekompetitivni (325) GABA-e antagonist koji samo sprečava oslobadjanje GABA-e iz njenih endogenih depoa (94). Međutim bitno je da suzbiže presinaptičku inhibiciju u KM-i (137,261,340), te da nema utjecaja na postsinaptičku inhibiciju (29).

Naši rezultati pokazuju da pikrotoksin pogoršava

motorni deficit uzrokovani kontuzijom KM-e. Znači da kontuzija ne podiže intenzitet presinaptičke inhibicije.

Objedinjujući naše rezultate dobivene ispitivanjem GABA-e i pikrotoksina možemo zaključiti da kontuzija KM-e ne mijenja aktivnost presinaptičke inhibicije. Također je evidentno da se mjenjanjem aktivnosti presinaptičke inhibicije (davanjem GABA-e i pikrotoksina) uzrokuje dodatno pogoršanje motornog deficit-a. Tome idu u prilog i naši slijedeći nalazi:

- a) da haloperidol pogoršava motorički deficit, a zna se da on može inhibirati GABA-u (47), te
- b) da GABA povećava (343) ili smanjuje (48,63,157) količinu NA-a u CNS-u, da povećava količinu DA-a (14, 48,157) i 5 HT-a (63) u CNS-u, a vjerojatno utječe i na aktivnost centralnog holinergičkog sustava (327); što može dodatno (a ne osnovi naših rezultata) da pogorša motorički deficit.

Striphin je antagonist postsinaptičke inhibicije CNS-a, s izraženim djelovanjem na KM-u (46,107,137,358). Striphin ostvaruje svoje djelovanje kompetitivnim antagonizmom (107) prema glicinu (107,108,137,143,157,267,363), a ne utječe na njegovu sintezu (137,363). Striphin ne mjenja koncentraciju i djelovanje GABA-e u CNS-u (107,191,291),

ali u enormno velikim dozama može da i prema njoj iskaže kompetitivno antagonističko djelovanje (247). Strihnin ne utječe ni na aktivnost 5 HT-, NA- ni DA-ergičkog transmитerskog sustava u CNS-u (157).

Naši rezultati ukazuju da strihnin ne popravlja, već da pogoršava motorički deficit uzrokovani kontuzijom KM-e. Zato smatramo da kontuzija ne uzrokuje povećanu aktivnost postsinaptičke inhibicije u KM-i.

Ergot alkaloidi nalazimo u prirodi jer ih stvara *Secale cornutum* (trajni micelij gljive *Claviceps purpurea*) koji se nalazi kao parazit na raži i mnogim drugim žitaricama (28, 52, 256). Po svom kemijskom sastavu oni su derivati lizergičke kiseline (28, 52, 256). Izazivaju snažnu vazokonstrikciju zbog direktnе tonizacije glatkih mišića arterija, što je praćeno povišenjem krvnog tlaka i eventualno gangrenom na ekstremitetima (52, 217, 296, 310). Ergot alkaloidi uzrokuju i grčenje glatke muskulature maternice (52, 186), imaju kompleksno stimulirajuće-inhibitorno djelovanje na CNS (28, 52, 101, 256, 313, 319), a u velikim dozama mogu da blokiraju adrenergičke receptore (52). Obzirom da postoji više ergot alkaloida (52, 186, 341), treba istaći da svaki od njih ima jače izražene neke od spomenutih aktivnosti, dok su druge slabo izražene ili ne postoje (52).

Hidriranjem, metiliranjem i drugim relativno malenim kemijskim nagnjenjima strukture ergot alkaloida dobivene su polusintetske supstance, koje su u odnosu na izvorne alkaloide manje toksične (52,186). Slabiji su vazokonstriktori (52,186), jači su blokatori adrenergičkih receptora (52), a posjeduju i snažno uterotoničko djelovanje (52, 186). Obziron ra brojnost polusintetskih derivata ergot alkaloida (341) (jedan od njih je i već spomenuti bromokriptin) (90,91,150,338,341), treba opet istaći da neki od njih imaju jače izražene samo neke od spomenutih aktivnosti, a da su druge djelomično ili potpuno odsutne (52).

Danas su sintetski i polusintetski ergot alkaloidi našli široku primjenu u klinici i koriste se kao lijekovi kod brojnih patoloških stanja: migrena (52,186), parkinsnova bolest (20,126,150,256,341), akromegalija (238,256,321) i amonorea-galaktorea stanje (150,183,256). Koriste se kao uterotonici (52,256), te kod liječenja karcinoma dojke (256) i prostate (256).

Dihidroergot alkaloid su supstance koje iskazuju brojna djelovanja, čiji je mehanizam često vrlo teško objasniti baš zbog njihove "polivaležne aktivnosti", te ih nazivamo "prljavim supstancama" (engl. "dirty substance").

Obzirom da je dihidroergotamin (DHE) spoj jednakih djelova dihidroergokristina, kriptina i kornina (52,67,186,244, 360,430) za očekivati je da će i on posjedovati brojna, često i nepredvidiva djelovanja.

U našem radu je DHE iskazao izvanredno protektivno i kurativno djelovanje u smislu smanjenja motoričkog deficit-a u životinja sa kontuzioniranom KM-om, te će spomenutom spoju biti posvećeno nešto više prostora.

DHE je blokator α adrenergičkih receptora u VNS-u, a dobro prodire i u CNS gdje uzrokuje istovrsno djelovanje (28,52,53,106,211,217,267,319,335,341,360,435). Blokiranje α receptora je prilično snažno, ali traje kraće i nešto je slabije od djelovanja dibenzilina (217,335). Treba spomenuti da neki eksperimentalni rezultati ukazuju na mogućnost da on ostvaruje i mješovito agonističko-antagonističko djelovanje na centralne α adrenergičke receptore (188). DHE je bez afiniteta prema β adrenergičkim receptorima (341,415).

On smanjuje sistemski krvni tlak (28,39,53,244, 256,319) što se vjerojatno ostvaruje i preko centralne simpatolitičke aktivnosti (28,39,53,244,256,360). DHE smanjuje ponovno vraćanje NA-a u presinaptički kraj neurona (293,337,360), ruši nivo NA-a u CNS-u (341),

smanjuje aktiviranje ATP-aze i adenilat ciklaze pod utjecajem kateholamina (21,293), što vjerojatno mehanizmom povratne veze povećava protok NA-a u CNS-u (67).

Ergot alkaloidi i njihovi derivati, pa tako i DHE imaju veliki afinitet prema DA-ergičkim receptorima u CNS-u (69,101,107,238,262,341,360,366,430). Oni su njihovi agonisti (20,101,238,270,430), ukazuje se da neki od njih mogu da iskažu i mješano agonističko-antagonističko djelovanje na centralne DA-ergičke receptore (20,91,183, 262,341,412). Međutim značajno je da svi oni vrlo malo utječu na nivo DA-a u CNS-u (101,341). DHE spriječava povratak DA-a u presinaptički kraj neurona (360) i smanjuje ukupni protok DA-a u CNS-u (67,341), što rezultira smanjenjem sinteze HVA-e u CNS-u (341).

DHE utječe i na centralni 5 HT-ski sustav (256,360), ostvarujući stimulirajuće 5 HT-sko djelovanje (256). On direktno podiže koncentraciju 5 HT-a u CNS-u (67), što mehanizmom povratne veze može da smanji nervno izbijanje 5 HT-skih neurona (267).

DHE je također inhibitor fosfodiesteraze u CNS-u (255,341,360).

Obzirom na naše već spomenute rezultate smatramo da aktivnosti koje DHE iskazuje na centralnom NA-,DA- i

5 MM sistem sustavu i na fosfodiesterazu nisu od značaja za njegovo djelovanje na motoričku aktivnost kunića s kontuzijom KM-e. Naime pokazali smo da aktivnost centralnog NA-DA i 5 HT-skog sustava nije značajno poremećena kod traumatiziranih životinja. To isto smatramo i za aktivnost fosfodiesteraze, jer kofein ne popravlja motorički deficit uzrokovani kontuzijom KM-e.

Medjutim ostaju još brojna druga, kompleksna inhibitorno-stimulirajuća djelovanja DHE-a na CNS (256, 319). On utječe na stanje budnosti i sna (270), djeluje na retikularnu formaciju (360), mijenja motoričku aktivnost ali ne uzrokuje stereotipije u ponašanju (270). Pod utjecajem DHE-a može nastati somnolencija, sedacija, eventualno i san (319,360). Medjutim za njega se ne može reći da je hipnotik (360), jer katkada uzrokuje i stimulaciju CNS-a koja je praćena mentalnom konfuzijom i konvulzijama (255). Utječe na tjelesnu temperaturu (319,360) inhibirajući aktivnost termoregulacionog centra (360), a djeluje i emetički (52,256,319,360).

DHE ne djeluje samo na više djelove CNS-a već ostvaruje svoju aktivnost i na nivou produžene moždine i KM-e. On smanjuje reagiranje medulla oblongata-e na CO₂ (319), mijenja aktivnost vazomotornog centra (244), značajno stimulira motoneurone KM-e (319) i podiže prag nadražaja

za električnošokom uzrokovane grčeve (319).

DHE povoćava sintezu proteina (stimulira inkorporiranje leucina) u CNS-u (266), podiže količinu glikogena, fosfokreatina, ATP-aze i ATP-a u CNS-u (266), a ruši nivo laktata i cAMP-a u CNS-u (266). DHE nema utjecaja na normalnu bazalnu aktivnost adenilat ciklaze, ali sprečava njeno prekomjerno aktiviranje kateholamirina (211), što je značajna prednost pred ostalim inhibitorima adenilat ciklaze (211).

U ovog slijedi da DHE popravlja metabolički status funkcionalno oštećenih neurona (300), što je svakako od značaja za tumačenje naših rezultata. On smanjuje metaboličke promjene izazvane ishemijom (300). Djeluje na aktivnost ključnih enzima koji utječu na metabolizam glukozne i tako sudjeluju u stvaranju energije neophodne za rad nervnih stanica (211,360). Njegovo je djelovanje jalo izraženo na kratkotrajnu ishemiju, ali slabo utječe na promjene koje je ishemija već izazvala (300). To objašnjava činjenicu da je djelovanje DHE-a na motoričke ispade traumatisiranih kunića bilo bolje izraženo kada je bio dat prije traume nego nakon nje. Naime trauma uzrokuje uslijed nastale ishemije embolije, tromboze, lokalnog edema i hematoma slabije i polakše dotjecanje

datc supstancce u traumatizirano tkivo KM-e To ima za poslijedicu da se efikasna koncentracija DHE-a nadje na mjestu oštećenja KM-e relativno kasno; u trenutku kada su patofiziološke i patoanatomske promjene već progredirane.

DHE pokazuje značajno zaštitno djelovanje u toku oporavka postraumatske cirkulacije (300,360). To se naročito dobro vidi kod ponovljenog tretmana s DHE-om (300), što je pokazano i u našem radu.

DHE ne utječe značajno na ekvilibrirane metaboličke procese (procesi u zdravoj nervnoj stanici), već djeluje na stanice s poremećenom metaboličkom funkcijom (starost, trauma, hipoksija i hladnoća) (300,360), jer utječe i na sintezu i na razgradnju ATP-a (293) i cAMP-a (360). To je vrlo značajna razlika prema djelovanju kofeina koji može samo da poveća sintezu cAMP-a (36,54,230) i ne popravlja motorički deficit kontuzioniranih kunića.

DHE popravlja i homeostatsku ravnotežu u nervnim stanicama (293), onogućavajući njihov brži i uspješniji oporavak nakon ishemičkog insultata (300). DHE djeluje na metabolizam astrocita koji su odgovorni za održavanje optimalnog tonusa najmanjih krvnih žila u CNS-u (195), što uz njegovo antikoagulantno djelovanje (sprečava

agregaciju trombocita) (3,360), može biti jedan od važnih činilaca u njegovom djelovanju u smislu smanjivanja paraplegije nakon kontuzije KM-e. Naime mehaničku traumu KM-e u vijeku prate smetnje cirkulacije, embolija, tromboza, hematomi, nastaje porast aktivnosti adenilat ciklaze, pad ATP-a i laktata, porast AMP-a i smetnje u sintezi proteina (236,300,301,321,332,333,431,432). Obzirom da DHE može da utječe na sve spomenute metaboličke poremećaje, slyatljivo je i njegovo pozitivno djelovanje na oporavak kontuzijom uzrokovanih motoričkih ispada.

U naših rezultata je vidljivo da kofeina smanjuje mogućnost aktivnog pokretanja traumatiziranih kunića. Spomenuto djelovanje je kompleksne prirode, a vjerojatno je uzrokovano prvenstveno njegovim utjecajem na metabolizam DA-a,NA-a,i 5 HT-a u CNS-u (36,393,420). Naime obzirom na već spomenute rezultate, evidentno je da se mjenjanjem aktivnosti centralnog DA-,NA i 5 HT-skog transmитerskog sustava uzrokuje pogoršavanje motocičkog deficit-a.

Inhibitorno djelovanje kofeina na fosfodiesterazu vjerojatno nije značajno utjecalo na motoriku eksperimentalnih životinja, što je u skladu s radovima Senter i sur., 1979. (369), te Rivlin i Tator-a, 1979. (354), po kojima Teofilin (jači inhibitor fosfodiesteraze u CNS-u od kofeina) (52) ne utječe na krvni protok ledirane KM-e

(369); to da papaverin (jedan od najjačih inhibitora fosfodiesteraze - snažniji i od teofilina) (52,369) ne utječe na neurološki status životinja s kontuzioniranim KM-om (354).

U našem radu je pokazano da i piracetam vrlo dobro popravlja motorički deficit traumatiziranih kunića. Djelovanje mu je snažnije ako se dade otopljen u 5% otoplini glukoze, nego u destiliranoj vodi. To tumačimo činjenicom da piracetam evidentno podiže koncentraciju glukoze u hipotsičnim stanicama CNS-a (178,329); što znači da će u slučaju većeg dotoka glukoze u CNS, piracetam lakše ostvariti svoje djelovanje.

Što je vremenski interval izmedju trenutka traume KM-e i momenta injiciranja prve doze piracetama kraći, to je njegovo djelovanje na motoriku snažnije. Ako se prva doza piracetama doda tek 6 sati nakon kontuzije, njegovo djelovanje je u cijelosti odsutno i efekt mu je na nivou aktivnosti kontrolne supstance (5% glukoza).

Očito je dakle da piracetam kao i DHE (300), djeluje na svijože metaboličke smetnje u nervnim stanicama ali da ne utječe na promjene koje iz metaboličkog disbalansa prozilaze. To je i bilo za očekivati budući da nedugo nakon pojave metaboličkih promjenama nastaju takva pato-

fiziološka i patoanatomska zbivanja u nervnim stanicama, koja najčešće dovode do degeneracije njenih pojedinih djelova ili do njene smrti (300). Obzirom da je regeneracija nervnog tkiva KM-e, funkcionalno jednača kvalitetnim strukturama, gotovo u cijelosti odsutna (197), jasno je nema lijeka koji bi tako uznapredovalo stanje nervnog propadanja popravio.

U želji da ispitamo mehanizam djelovanja piracetama, pokazali smo da on ne utječe na DA-, α_1 i β NA-ergičke i holinergičke receptore, što je u skladu s brojnim eksperimentalnim rezultatima (159,160,171,172,347).

Eksperimentalne metode koje smo koristili za ispitivanje djelovanja piracetama na DA-ergičke, α_1 i β adrenergičke te holinergičke receptore, godinama se koriste u eksperimentalnoj farmakologiji i sveopće su prihvaćene kao specifične, točne i dovoljno egzaktne (22,23,51, 71,72,153,375,376,425,427).

Obzirom da je tehnika spomenutih metoda razradjena za eksperimente na psu i štakoru, mi smo u našem radu koristili spomenute životinjske vrste.

Naši rezultati su pokazali da apomorfin i DA uzrikuju vazodilataciju a. femoralis psa, koja se može u cijelosti suzbiti haloperidolom. Ti rezultati su u skladu s rezul-

tatima Boghart-a, Willems-a i Buyleaert-a (51,72,424,425, 427). Oni smatraju da se stimulacijom presinaptičkih DA-ergičkih receptora uzrokuje depresija nervnog izbijanja NA-ergičkih neurona, što je praćeno padom tonusa simpatika i vazodilatacijom (51,72,425,427). Spomenuta pretpostavka je potkrepljena saznanjem da nitroglicerol također uzrokuje značajnu vazodilataciju, koja se ne mijenja davanjem haloperidola. To je u skladu s opće poznatim znanjima o mehanizmu djelovanja spomenutih supstanci (52,186,414). Naime smatra se da nitroglicerol uzrokuje direktno opuštanje glatke muskulature krvnih žila, koje nije vezano za aktivnost DA- i NA-ergičkih receptora.

Na spomenutom eksperimentalnom modelu je nedvojbeno pokazano da piracetam ne utječe na DA-ergičke receptore, jer ne mijenja femoralni krvni protok ni u odsutnosti ni u prisutnosti haloperidola.

Tz:propilnoradrenalin (ISO) uzrokuje snažno pozitivno kronotropno djelovanje na izoliranom desnom atriju štakora, što je u skladu s brojnim eksperimentalnim rezultatima (22,23,52,186). Smatra se da je ta aktivnost ostvarena direktno stimulacijom β adrenergičkih receptora (52,186). Piracetam ne utječe na kronotropnu aktivnost atrija, a ne mijenja ni kronotropno djelovanje ISO-a. Znači da

piracetam ne utječe na aktivnost β adrenergičkih receptora.

NA i ACh uzrokuju kontrakciju izolirane vrpce aorte kunića, što je već pokazano i prije u radovima Furchgot i sur. (152,153,154). Oni smatraju da se ta aktivnost ostvaruje direktno stimulacijom α adrenergičkih, odnosno muskarinskih holinergičkih receptora. Piracetam ne utječe na tonus spomenutog organa, a ne mijenja ni djelovanje NA-a i ACh-a, što ukazuje da piracetam ne djeluje na aktivnost α adrenergičkih i muskarinskih holinergičkih receptora.

Činjenica da piracetam ne utječe na aktivnost 5 HT-skog (159,160), GABA-ergičkog (172,176,347) te NA- i DA-ergičkog sustava, a da popravlja motorički deficit još je jednom potvrdila naše eksperimentalne rezultate da aktivnost spomenutih transmitterskih sustava nije poremećena kontuzijom KM-e.

Obzirom da piracetam znatno olakšava posthipoksično oporavljavanje (320,321) i normaliziranje razmjene energije u neuronima (129), da uspostavlja normalnu aktivnost oštećenih nervnih stanica (273,329), da da sprečava aktivnost lizozomskih enzima (320) i da stimulira sintezu proteinu u stanicama CNS-a (178,329); bilo je i za očekivati

vati korisno djelovanje piracetama kod životinja s paraplegijom.

Iznesene činjenice ukazuju da su vjerojatni mehanizmi kojima se ostvaruje utjecaj piracetama i DHE-a na kontuzijom oštećenu KM-u vrlo slični ili jednaki. U prilog tome idu i činjenica da obje supstance ostvaruju gotovo jednako jako izražene efekte u smislu popravljanja motoričkog deficitata.

Obzirom da DHE, piracetam i atropin popravljaju motoriku traumatisiranih kunića, te budući da se piracetam može bez ikakvih negativnih posljedica kombinirati sa nizom supstanци (kortikosteroidi, antibiotici, antikonvulzivi, kardiotonici, hipertonične otopine, analeptici, antihistaminici i neuroleptici) (129,208,284,313,329,347,352,423), proučavali smo i kombinirano djelovanje spomenutih tvari. Neočekivani rezultati ukazuju da spomenute kombinacije imaju slabije djelovanje od svake posebno ispitane komponente. Treba spomenuti da je to prvi put primjećen antagonizam u djelovanju piracetama i neke supstance. Mechanizam ostvarivanja tog antagonistickog efekta je vjerojatno kompleksne prirode. Pretpostavljamo da se radi o fiziološkom (nekompeticitivnom) antagonizmu, jer obzirom na iznesene činjenice

niće za očekivati da je u pitanju kemijska ili kompetitivna inhibicija a to je u suprotnosti s idejom da piracetam i DHE ostvaruje korisno djelovanje kod paraplegičnih životinja istim mehanizmom.

Smatramo da su rezultati ovog rada značajni jer u našoj dostupnoj literaturi nismo našli podataka da je nekto ispitivao djelovanje DHE-a, piracetama i atropina na neurološke smetnje uzrokovane kontuzijom KM-e. Budući da se danas susrećemo s pravim epidemijama trauma KM-e, čija je terapija krajnje oskudra i nedostatna, smatramo da naši rezultati daju izvjestan doprinos medicinskim stremljenjima, da se nadju neke nove mogućnosti terapijskog pristupa spomenutom problemu.

Značajno je da DHE, piracetam i atropin nisu supstance čije je djelovanje samo od teoretskog značaja, te da one nemaju primjenu samo u eksperimentalnim ispitivanjima; već da se često koriste kao lijekovi u humanoj medicini. Naime farmakodinamske, farmakokinetske i toksikološke karakteristike spomenutih tvari, ne predstavljaju smetnju njihovog daljnog ispitivanja i eventualnoj primjeni kod osoba s kontuzijom KM-e. U prilog tome govore brojna eksperimentalna ispitivanja i dugogodišnje kliničko iskustvo s upotrebom DHE-a i atropina (52,186,341,414), o čemu

postoji obilna bibliografija.

Piracetam je nasuprot tome relativno novi lijek i njegova klinička ispitivanja su danas vrlo aktuelna i svakim danom pružaju nove i korisne informacije o njegovim terapijskim karakteristikama. Zna se da mu je akutna i kronična toksičnost beznačajna (2, 56, 74, 129, 254, 313, 329, 347, 352, 413, 426), a to je i potvrđeno u našem radu. Naime ni kod jedne eksperimentalne životinje nije primjećena nikakva promjena u ponašanju ili stanju svijesti, niti su evidentirane ikakve promjene u veličini sistemskog krvnog tlaka, kronotropnoj aktivnosti srca i funkciji probavnog trakta.

U literaturi se spominju kao izuzetno rijetke ali kao moguće slijedeće toksične pojave vezane uz upotrebu piracetama: tahikardija, psihomotorni nemir, smetnje od strane digestivnog trakta i insomnia (208, 329).

Piracetam ne utječe na neurofiziološke i neurobiokemijske mehanizme snega (336), nije teratogen i ne uzrokuje efekte dopinga (329). Iz toga je vidljivo da terapija piracetatom ne krije gotovo nikakvu opasnost od nekoj jatrogene komplikacije. Piracetam nije neuroleptik, antidoprosiv ni anksiolitik. Nema sedativno, katatoničko niti antiinflamatorno djelovanje. Ni u ljudi ni u životinja ne pokazuje psihostimulirajuće niti psihodisleptičko djelovanje. Zato piracetam otvara novu grupu supstanci koje djeluju na aktivnost CNS-a: engl. "nootropic drugs" (grčki noos=misao, a tropein=prema) (170, 347).

ZAKLJUČAK

Naši rezultati dozvoljavaju nam da zaključivmo slijedeće:

- 1.- Kontuzija KM-e kunića učinjena udarcom od 27 p°cm uzrokuje blago izražene neurološke smetnje, koje ostaju djelomično prisutne tokom cijelog eksperimenta. Udarac od 71 p°cm uzrokuje paraplegiju i gubitak senzibiliteta s postupnim razvojem hipertonusa skeletne muskulature. Spomenute neurološke smetnje su ostale u cijelosti prisutne do kraja eksperimenta.
- 2.- Kontuziju KM-e prate značajne histološke promjene i u bijeloj i u sivoj masi KM-e. Stupanj nastalog motoričkog deficit-a je upravo proporcionalan s veličinom histoloških promjena KM-e na mjestu traume.
- 3.- Kontuzija KM-e uzrokuje promjene u termoregulaciji tijela kaudalno od mesta traume, praćene padom rektalne temperature.
- 4.- I.v. davanje destilirane vode ($10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) pogoršava motorički deficit, dok i.v. davanje 5% otopine glukoz-a ($10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) značajno popravlja spomenuto stanje uzrokovano kontuzijom KM-e.

- 5.- Kontuzija KM-e ne mijenja značajno aktivnost NA-, DA-ergičkog i 5 HT-skog sustava KM-e. Kontuzija ne utjče ni na presinaptičku inhibiciju a ne uzrokuje ni povećanje postsinaptičke inhibicije u KM-i.
- 6.- Pjenjanjem aktivnosti (stimulacija ili depresija) NA ,DA-ergičkog, 5 HT-skog sustava, te pre-i post-sinaptičke inhibicije, uzrokuje se dodatno pogoršanje posttraumatske paraplegije.
- 7.- Kontuzija KM-e uzrokuje povećanu aktivnost holinergičkog sustava KM-e koji stimulacijom muskarinskih receptora dodatno pogoršava neurološki status traumatisiranih kunića. To djelovanje holinergičkog sustava se može suzbiti atropinom($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).
- 8.- DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i piracetam ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) u velikoj mjeri mogu suzbiti motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM-e. Postoji obrnuta korelacija izmeđju dužine vremenskog razmaka omedjenog trenutkom traume KM-e i momentom davanja prve doze piracetama s jedne strane,i veličinom djelovanja piracetama na popravljanje motoričkog statusa s druge strane.

- 9... Inhibiranje aktivnosti fosfodiesteraze CNS-a nije od značaja za ostvarivanje djelovanja piracetama i DHE-a u smislu smanjivanja postraumatskog motoričkog deficit-a. Od značaja nije ni blokatorsko djelovanje DHE-a na adrenergičke α receptore. Piracetam no djeluje na α i β adrenergičke, te DA-ergičke i holinergičke receptore.
- 10... Istovremenim davanjem piracetama s DHE-om ili s atropinom, manje se utječe na postraumatsku paraplegiju, nego kada se svaka od spomenutih supstanci dade zasebno.

LITERATURA

1. AANTAA E. and MEURMAN O.H.: J.Int.Med.Res. 3(352-355), 1975
2. ABUZZAFAH F.S., MERWIN G.E., ZIMMERMANN R.L. and al.: Pharmak psych. 10 (49-56)/1977.
3. ACCETO B., STEGNAR M. i SKET D.: Simpozium o cerebralnoj insuficijenciji (39-48), Beograd/1979.
4. ALDENIUS S. and ENGEL J.: J.Neural Transm. 36 (43-49)/1975.
5. ALBIN M.S., WHITE R.H., ACOSTA-RUA G. and al.: J. Neurosurg. 29 (113-120)/1968.
6. ALLEN D.O., CLARK G.J. and ASHMORE J.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 185 (379-385)/1973.
7. ANDEN N.E., ATACK C.V. and SVENSSON T.H.: J. Neural Transm. 34 (93-100)/1973.
8. ANDEN N.E., CORRODI H., FUXE K. and al.: Br.J.Pharmacol. 34(1-7) 1968.
9. ANDEN N.E., CORRODI H., FUXE K. and al.: Eur.J.Pharmacol. 2 (59-64)/1967.
10. ANDEN N., ENGEL J. and RUBENSON A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273 (1-10)/1972.
11. ANDEN N.E., ENGEL J. and RUBENSON A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273 (11-26)/1972.
12. ANDEN N.E. and MODIGH K.: J.Neural Transm. 33 (221-222)/1972.

13. ANDEN N.E., ROSS B.E. and WERDINIUS B.: Life Sci.
3 (149-158)/1964.
14. ANDEN N.E., STOCK G.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.
279 (89-92)/1973.
15. ANDEN N.E. and SVENSON T.H.: J.Neural Transm. 34 (23-30)/
1973.
16. ANGELO D'C.M.: J. Neurosurg. 39 (209-213)/1973.
17. ANGELO D'C.M.: Van GILDER J.C. and TAUB A.: J. Neurosurg.
38 (332-335)/1973.
18. ANTONACCIO M.J. and ROBSON R.D.: Arch.Int. Pharmacodyn.
212 (89-102)/1974.
19. APPENZELLER O.: The Autonomic Nervous System, North-Holland
Co. Amsterdam /1976.
20. ARCARI G., BERNARDI L., CODA S. and al.: Experientia
28 (819-820)/1972.
21. ARUSHANIAN E.B. and BLOZERIS V.Yu.B.: Neuropharmacol.
17 (1-6)/1978.
22. ATANACKOVIĆ D. i SIMONIĆ A.: Medicina 1 (5-8)/1978.
23. ATANACKOVIĆ D. i SIMONIĆ A.: Medicina 1 (9-13)/1978.
24. ATLAS D. and MELAMED E.: Brain Research 150 (377-385)/1978.
25. AVPUTSKY G.Ya. and LASKOVA N.B.: Clinical Significance
of Nootropil (30-35), UCB, Moscow/1976.
26. BAIRD J.R.C. and LINNELL J.: J.Pharmacol. 24 (830-835)/1972.

27. VALENTINE J.D.: J. Neurosurg. 43 (150-154)/1975.
28. BARCROFT H., KONZETT H. and SWAN H. J.C.: J. Physiol. 112 (273-291)/1951.
29. BARKER J.L. and NICCOL R.A.: Science 176 (1043-1045)/1972.
30. BARTHOLINI G. and STADLER H.: Neuropharmacol. 16 (343-347)/1977.
31. BEART P.M. and JOHNSTON G.A.R.: J. Neurochem. 20 (319-320)/1973.
32. BELL C. and STUBBS A.: Br.J.Pharmacol. 64 (253-257)/1978.
33. BELNAKER R.H., EPSTEIN R.P., BIEDERMAN J. and al.: Psychopharmacol. 53 (307-310)/1978.
34. BELMAR J., De POTTER W.P. and SCHAEFDRYVER A.F.: J. Neurochem. 23 (607-609)/1974.
35. BENNETT J.P. and SNYDER S.: Fed. Proc. 37 (137-138)/1978.
36. BERKOWITZ B.A., SPECTOR S.: Eur.J.Pharmacol. 16 (322-325)/1971.
37. BERKOWITZ B.A., TARVER J.H. and SPECTOR S.: Eur.J. Pharmacol. 10 (64-71)/1970.
38. BERKOWITZ B.A., SPECTOR S. and POOL W.: Eur.J.Pharmacol. 16 (315-321)/1971.
39. BERNARDI L., BOSISIO G., GROCI M. and al.: Il Pharmac-Ed. Sc. 33/2 (118-125)/1977.
40. BERNER P., KRYSPIN-EXNER K. and POELDINGER W.: Pharmacopsychiat. Neuro-Psychopharmakol. 7 (189-193)/1974.

41. BERNLER A., ROSENGREN N.: Acta Pharmacol. 20 (317-321)/1963.
42. BINGHAM G.W., RUFFOLO D.R. and FRIEDMAN S.J.: Neurosurg. 42 (174-178)/1975.
43. BINGHAM W., GOLDMAN H., FRIEDMAN S.J. and al.: J. Neurosur. 43 (162-171)/1975.
44. BISCOE T.J. and CURTIS D.R.: Science 151 (1230-1231)/1966.
45. BISCOE T.J., CURTIS D.R. and RYALL R.W.: Int.J. Neuropharmacol. 5 (429-434)/1966.
46. BISCOE T.J. and CURTIS D.R.: Nature 214 (914-915)/1967.
47. BISWAS B. and CARLSSON A.: Psychopharmacol. 59 (91-94)/1978.
48. BISWAS B. and CARLSSON A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 299 (47-51)/1977.
49. BLINKS J.R., OLSON B.C. and JEWEL B.R.: Circul. Res. 4 (367-392)/1972.
50. BLOOM F. and IVERSEN L.: Nature 229 (628)/1971.
51. BOGAERT M.G., BUYLAERT W.A. and WILLEMS J.L.: Br.J. Pharmacol. 63 (481-484)/1978.
52. BOGDANOVIC S. B.: Farmakologija, Naučna knjiga, Beograd 1975.
53. BONNEVAUX De S.C., CARRILLO L. and PATETTA Q.M.A.: Acta Cient. Venez. 17 (6-8)/1966.

54. BRECKENBRIDGE B.: An. Rew. Pharmacol. 10 (19-30)/1970.
55. BRENELLS A.B.: Br. J. Pharmacol. 47 (667-668 P)/1973.
56. BRET Ph., LECUIRE J. and BARRIER P.V.: Lyon Medical
230 (105-108)/1973.
57. BROOK N.M. and COOKSON I.B.: Brit. Med. J. 1 (790)/1978.
58. BROWN R., DAVIS J.N. and CARLSSON A.: J. Pharmacol.
25 (412-414)/1973.
59. BRYANT R.C., PETTY P. and BYRNE W.L.: Psychopharmacol.
29 (121-130)/1973.
60. BUCHINGHAM R.L. and RADULOVACKI M.: Neuropharmacol.
15 (389-392)/1976.
61. BUCK De R.: Clinical significance of Nootropil (18-20)
UCB, Moscow, 1976.
62. BUCKLEY G.A. and JORDAN G.C.: Br. J. Pharmacol. 37, Proceedings of the British Pharmacological Society, (522 P)/1969.
63. BUNIATIAN H.C. and YESSAIN N.H.: Neurocham 15 (1007-1011),
1968.
64. BUREŠOVA O. and BUREŠ J.: Psychopharmacol. 46 (93-102)/
1976.
65. BUREŠOVA O. and BUREŠ J.: Acta Neurobiol. Exp. 33 (673-
688)/1973.
66. BUREGES R.A. and BLACKBURN K.J.: Nature New Biol.
235 (249-250)/1972.

67. BURKI H.R., ASPER H., RUCH W. and al.: Psychopharmacol.
57 (227-237)/1978.
68. BURNS T.W. and Langley P.E.: Clin. Res. 18 (86)/1970.
69. BURT D.R., CREESE I. and SNYDER S.B.: Mol. Pharmacol.
12 (800-812)/1976.
70. BUTCHER R.W. and SUTHERLAND E.E.: J. Biol. Chem. 237
(1244 - 1250)/1962.
71. BUYLAERT W.A., WILLEMS J.L. and BOGAERT M.G.: Symposium
"Peripheral Dopamine Receptors", Strasbourg, 1978.
72. BUYLAERT W.A., WILLEMS J. and BOGAERT M.G.: J. Pharmacol.
Exp. Ther. 201 (738-746)/1977.
73. CALLIAUW L. and MARCHAU Acta Anaesthesiol. Belg.
1 (51 - 59)/1975.
74. CALLIAUW L. and MARCHAU M.: UCB, Pharmaceutical division
Clinical Development CE 73C142/Brussel, Belgium.
75. CAMPBELL J.B., De CRFSCITO V., TOMASULA J.J. and al.:
J. Neurosurg. 40(726-733)/1974.
76. CARLSSON A.: Handbook of experimental pharmacology Vol. 19,
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
77. CARLSSON A., FALCK B. and HILLARP N.A.: Acta Physiol.
Scand. 56 suppl. 196 (1-27)/1962.
78. CARLSSON A., FALCK B., FUXE K. and HILLARP N.A.: Acta Physiol.
Scand. 60 (122-132)/1964.

79. CARLSSON A., and LINDQUIST M.: Acta Pharmacol. Toxicol.
20 (140-144)/1963.
80. CARLSSON A. and LINDQVIST M.: J. Neural. Transm.
33 (23-43)/1972.
81. CARLSSON A., KEHR W. and LINDQVIST M.: J. Neural. Transm.
39 (1-19)/1976.
82. CARLSSON A., ROSENGREN E., BERTLER A. and al.: J. Psycho-
tropic Drugs, Garattini S. and Ghetti V.: Elsevier,
Amsterdam/1957.
83. CARLSSON A. and WALDECK B.: Acta Pharmacol. 20 (371-374)/
1963.
84. CHASE T.N., Ng L.K.Y.: Arch. Neurol. 27 (486-491)/1972.
85. CHASE T.N. and MURPHY D.J.: Ann. Rev. Pharmacol.
13 (181-198)/1973.
86. CHENESHIAROV L., OVTCHAROFF W. and MANOLOV S.:
J. Neural. Transm. 42 (9-21)/1978.
87. CHIBA S., HASHIMOTO K.: Eur. J. Pharmacol. 18 (116-120)/
1972.
88. CHIBA S., HIROSHI O. and IWATSUKI K.: Jap. Heart. J.
16 (143-147)/1975.
89. CIARANELLO R.O., BARCHAS R., KESSLER S. and. al.:
Life Scier e 11 (565-572)/1972.

90. CLARK B. J.: Acta Med. Scand. Suppl. 606 (95-100)/1977.
91. CLARK B.J., FLÜCKIGER E., LOEW D.M. and al.: Triangle 17 (21-31)/1978.
92. CLARK B. J., SCHOLTYSIK G. and FLÜCKIGER E.: Acta Endokrinol. Suppl. 216, 88 (75-81)/1978.
93. COLEBURN R.W. and KOPIN I.J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 183 (316-325)/1972
94. COLLINS G. G.S.: Br.J.Pharmacol. 47, 641 p)/1973.
95. COLLINS G.G.S.: Biochem.Pharmacol 22 (101-111)/1972.
96. CONWAY E.L., LANG W.J. and PADANYI R.: Br. J.Pharmacol. 55 (167-172)/1975.
97. COOPER P.R., MARAVILLA K.R., SKLAR F.H. and al.: J. Neurosurg. 50 (603-610)/1979.
98. CORRODI H. and HANSON L.C.F.: Psychopharmacol. 10 (116-125)/1966.
99. CORRODI H., FUXE K. and HÖKFELT T.: Life Sci. 6 (767-774)/1967.
100. CORRODI H. and FUXE K.: Eur.J.Pharmacol. 7 (56-59)/1969.
101. CORRODI H., FUXE K., HÖKFELT T. and al.: J.Pharm. Pharmacol. 25 (409-411)/1973.
102. CORRODI H., FARNEBO L., FUXE K. and al.: Eur.J.Pharmacol. 30 (172-181)/1975.

103. COTT J. and ENGEL J.: J. Neural Transm. 40 (253-268)/1977.
104. CROFT T.J., BRODKEY J.S. and NULSEN F.E.: J. Neurosurg. 36 (402-406)/1972.
105. CROUT J. R.: Stand. Meth.Clin.Chem. 3 (62)/1960.
106. CURTIS D.R., DUGGAN A.W., FELIX D. and al.: Nature 228 (676-677)/1970.
107. CURTIS D.R., DUGGAN A.W. and JOHNSTON G.A.R.: Exp. Brain Res. 12 (547-565)/1971.
108. CURTIS D.R. and JONSTON G.A.R.: Nature 225 (1258-1259)/1970.
109. CURTIS D.R., GAME C.J.A., JOHNSTON G.A.R. and al.: Brain Res. 70 (493-499)/1974.
110. CURTIS D.R., PHILLIS J.W. and WATKINS J.C.: Br. J. Pharmacol. 16 (262-283)/1961.
111. CURTIS D.R., RYALL R.W.: Exp. Brain Res. 2 (49-65)/1966.
112. CURTIS D.R. and RYALL R.W.: Exp. Brain Res. 2 (81-96)/1966.
113. CURTIS D.R., RYALL R.W. and WATKINS J.C.: Exp. Brain Res. 2 (97-106)/1966.
114. CUBBIN Mc J.W., YOSHIHIRO K. and PAGE I.H.: Circ. Res. 11 (74-83)/1962.
115. DÄHLSTRÖM A. and FUXE K.: Acta Physiol. Scand. 64 Suppl. 247 (1-37)/1965.

116. DAHLSTRÖM A. and FUXE K.: Acta Physiol. Scand.
64 Suppl. 247 (38-85) /1965.
117. DAHLSTRÖM A. and HEIWALL P.O.: J. Neural Transm.
Suppl. 12 (97-114) /1973.
118. DALY M.J., FLOOK J. and LEVY G.: Br.J.Pharmacol.
53(173-181)/1975.
119. DAVIDOFF R. A., GRAHAM L.T., SKANK H.P. and al.:
J.Nurochem. 14(1025-1031)/1967.
120. DAVIDOFF R.A.: Brain Res. 36(218-222) /1972.
121. DAVIDOFF R.A.: Brain Res. 45 (638-642)/1972.
122. DAVIS L. i DAVIS R.A.: Principi neurokirurgija,
Vuk Karadžić, Beograd, 1970.
123. DAVIS G.W., Mc DONALD D.C. and MASON D.F.J.: Br. J.
Pharmacol. 37 (338-356)/1969.
124. DAY N.D., ROACH A.G. and WHITING R.L.: Eur. J.
Pharmacol. 21 (271--280)/1973.
125. DEWAIDE P.J. YLIEFF M., GYSELYNCK-MARBOURG A.M. and al.:
Clinical Significance of Nootropil, (59-62) , UCB,
Moscow, 1976.
126. DEVITT Mc J.T. and SETLER P.E.: Fed. Proc. 37 (3366) /
1978.
127. DOPPMAN J.L., REMSEY R. and THIES R.J.: J. Neurosurg.
38 (438-447) /1973.

128. DRUITIOND A.H., BUCHER F. and LEVITAN I.B.:
Nature, 272 (368-370)/1978.
129. DRUZHININA T.A. and KONTSEVOY V.A.: Clinical
Significance of Nootropil (63-65), UCB, Moscow, 1976.
130. DUCKER T.B. and HAMIT H.F.: J. Neurosurg.
30 (693-697)/1969.
131. DUCKLES S.P., BEVAN J.A.: J.Pharmacol. Exp. Ther.
197 (371-378)/1976.
132. DUNLOP D. and SHANKS R.G.: Br.J.Pharmacol.Chemother.
32 (201-218)/1968.
133. DUNSTAN R. and JACKSON D.M.: J. Neural Transm.
40 (181-189) 1977.
134. DÜRRIGL P.: Liječn. novine 34 (7)/1979.
135. EBEL J.N.: J. Pharmacol.Exp. Therap. 145 (64-70)/1964.
136. ECCLES J.C., FATT P. and KOKETSU K.: J.Physiol.
126 (524-562)/1954.
137. ECCLES J.C., SCHMIDT R. and WILLIS W.D.:
J. Physiol. 168 (500-530)/1963.
138. EDWARDS C.R.W. and JEFFCOATE W.J.: Proceedings of a
Symposium held at the Royal College of Physicians,
(43-49), London, 1976.
139. EIDELBERG E.E.: J. Neurosurg. 38 (326-331)/1973.

140. ENNA S.J. and SHORE P.A.: Br. J.Pharmacol. 50 (271-276)/
1974.
141. ENGBERG J. and RYALL R.W.: J.Physiol. 185 (293-322)/1976.
142. EPSTEIN S.E. and LEVY G.S.: Circulation 3 (437-450)/1971.
143. EVANS R.H.: Neuropharmacol. 17 (277-279)/1978.
144. EVERETT G.M. and BORCHERDING J.W.: Science 168 (849-850)/
1970.
145. FILIPESCU Z., BUSE-EPURE S. and SITCAI N.: Clinical
Significance of Nootropil (78-83), UCB, Moscow, 1976.
146. FINCH L. and HAUSLER G.: Br. J. Pharmacol. 47 (217-228)/
1973.
147. FINCH L. and HERSONA A.: Proceedings of the B.P.S.,
December 1375, Br. J. Physiol. 56 (366 P)/1976.
148. FISHER J.E., KOPIN I.J. and AXELROD J.: J.Pharmacol.
Exp. Therap. 147 (181-185)/1965.
149. FISHER J.E., MUSACCHIO J., KOPIN I.J. and AXELROD J.:
Life Sci. 3 (413-419)/1964.
150. FLUCKINGER E.: Proceedings of a Symposium held at the
Royal College of Physicians, London, 1976.
151. FOOTE E.W., HOLMES P., PRITCHARD A. and al.:
Neuropharmacol. 17 (7-12)/1978.
152. MURCHISON R.F.: Pharmacol. Rev 7 (183-266)/1955.

153. FURCHGOTT R.F. and BHADRAKOM S.: J.Pharmacol.Exp.Ther.
108 (129-143)/1953.
154. FURCHGOTT R.F. and CARCIA P.S.: J.Pharmacol. Exp.
Ther. 163 (98-122)/1968.
155. FUKE K.: Triangle 17 (1-11)/1978.
156. GALLAGER D.W. and AGHJANIAN G.K.: Eur. J.Pharmacol.
39 (341-355)/1976.
157. GALLAGER D.W. and AGHJANIAN G.K.: Eur.J.Pharmacol.
39 (357-364)/1976.
158. GALLAGER D.W. and AGHAJANIAN G.K.: Neuropharmacol
15 (149-156)/1976.
159. GARATTINI S.: UCB, Pharmaceutical Division Clinical
Development DE76H021/1976.
160. GARATTINI S.: UCB, Pharmaceutical Division Clinical
Development DE77B153/1977.
161. GARDNER C.R. and WEBSTER R.A.: Br.J.Pharmacol. 47:652 /
1973.
162. GEBER J., DUPELJ M. and SUPEK Z.: 7-th Intern.Congr.
Pharmacol., Paris, 1978.
163. GELDER Van N.M. and ELLIOT K.A.C.: J.Neurochem.
3 (139-143)/1958.
164. GELFAN S. and TARLOV I.M.: Am. J.Physiol. 185 (217-229)/
1956.

165. GIACETTI A., SHORE P.A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 228 (345-354)/1975.
166. GIBSON A. and SAMINI M.: J.Pharm. Pharmacol. 30 (314-315)/1978.
167. GILLES R.: Life Sci. 11 (565-572)/1972.
168. GILLINGHAM F.J., Steers J. and Mc Clemont E.: Acta Neurochir. 41 (73-85)/1978.
169. GIURGEA C.: Symposium "Clinical Significance of Nootropil" (1-10), UCB, Moscow, 1976.
170. GIURGEA C.: 3-rd Congress of the International College of Psychosomatic Medicine, Roma, 1975.
171. GIURGEA C.: Current Developments in Psychopharmacol. Vol.3, Spectrum Publications Inc., Chapter IX (223-273)/1976.
172. GIURGEA C.: 5-th Intern. Symp. on Medical Chemistry, Paris/1976.
173. GIURGEA C.: Proceedings of the X-th Inter. Congr. of Coll. Inter. Neuro-psych. Pergamon Press Oxford and New York (67-72)/1978.
174. GIURGEA C., DALIERS J. and RIGAUX M.L.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 191 (292-300)/1971.
175. GIURGEA C. and MAURAVIEFF-LESUISSE P.: Neuro-Psychopharmacol. (1623-1631)/1978.

176. GOBERT J.: "Clinical Significance of Nootropil"
(11-13), UCB, Masvow, 1976.
177. GOBERT J.G.: J.Pharmacol. Belg. 27 (281)/1972.
178. GOBERT J. and Temmerman J.: Fourth International
Meeting of the International Society for Neurochemistry,
Tokyo, 1973.
179. GODFRIEND J.N., KRNJEVIĆ K. and PUMAIN R.: Nature
228 (675-676)/1970.
180. GOLDBERG L.: Pharmacol. Rev. 24 (1-29)/1972.
181. GOLDBERG L.I., SONNEVILLE P.F. and Nay Mc J.L.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163 (188-197)/1968.
182. GOLDSTEIN M., ANAGNOSTE B. and LAUBER E.: Life Sci.
3 (763-767)/1964.
183. GODSTEIN M., LIEBERMAN A., BATTISTA A.F. and at.:
Acta Endocrinol. Suppl. 216, 83 (57-66)/1978.
184. GOMES C., FLYGHT C., HENING M. and al.: J. Neural
Transm. 38 (123-129)/1976.
185. GOODMAN J.H., BINGHAM W.G. and HUNT W.E.: J. Neurosurg.
44 (418-424)/1976.
186. GOTTFRIED A.: Medical Pharmacology, 7-th ed., C.V. Mosby
Co., St Louis.1974.
187. GREEN A.R. and GRAHAME-SMITH D.G.: Pharmacopsychiat.
11 (3-16)/1970.

188. GREENBERG D.A. and SNYDER S.H.: Mol. Pharmacol.
14 (33-49)/1973.
189. GRIFFITS I.R.: J. Neurosurg. 42 (155-165)/1975.
190. GRIFFITS I.R., TRENCH J.G. and CRAWFORD R.A.: J.
Neurosurg. 50 (353-360)/1979.
191. GROAT De W.C., LALLEY P.M. and SAUM W.R.: Brain Res.
44 (273-277)/1972.
192. GROAT De W. C. and RYALL R.W.: Exp. Brain Res.
3 (299-305)/1967.
193. GUBAREFF De T. and SLEATOR E. jr.: J. Pharmacol. Exp.
Ther. 148 (202-214)/1965.
194. GUTMAN Y. and BOONYAVIROJ P.: Neural Transm.
40 (245-252)/1977.
195. GYAK P., HINZIKER O., SCHULZ U. and al.: Triangle
14 (80)/1975.
196. HAIGLER H.J. and AGHAJANIAN G.K.: Fed. Prof. 36
(2159-2164)/1977.
197. HAMBURGER V.: Neuroscience Res. Program. Bull. 15 (1-37)/
1977.
198. HAMENVELD Van A. and KHATTAB F.J.: J. Neuropathol.
Exp. Neurol. 26 (521-536)/1967.

199. HANTIAN J.F. and BECKER R.A.: J. Neural Transm.
34 (73-77)/1973.
200. HEDEMAN L.S., SHELLENBERGER M.K. and GORDON J.H.: J.
Neurosurg. 40 (37-43)/1974.
201. HEDEMAN L.S., SHELLENBERGER M. K. and GORDON J.H.:
J. Neurosurg. 40 (44-51)/1974.
202. HELSE A. and KRONEBERG G.: Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmacol. 279 (285-300)/1973.
203. HENNIG M. and RUBENSON A.: J.Pharm. Pharmacol.
22 (553-560)/1970.
204. HIGHTON. J.N., SMITH J.E., SHEA P.A. and al.:
Science 193 (332-334)/1976.
205. HOELDTKE R., ROGAWSKI M. and WURTMAN R.J.: Br. J.
Pharmacol. 50 (265-270)/1974.
206. HONGO T. and RYALL R.W.: J. Physiol. 183 (43 P)/1966.
207. HORII G., ROSE S.P.R. and BATESON P.P.G.: Science
181 (505-514)/1974.
208. HOTERMANS J.M., THIRY S.G., FARINA M. and al.:
Reunion Commune de Neurologie et de Neurochirurgie,
Brusseles, 1971.
209. HÖKELT B.: Acta Endocrinol. 88 Suppl. 216 (9-12)/1973.
210. HÖKELT T., LJUNGDAHL A., STEINBUSCH H. and al:
Neurosc. 3 (517-538)/1978.

211. HUANG M. and DALY J.W.: J.Med.Chem. 15 (543)/1972.
212. HUFFMAN R.D. and Mc. FADIN L.S.: Life Sci.
. 11 (113-121)/1972.
213. HILLIAN M., LONG J.P. and CANNON: Arch.Int.Pharmacodyn.
219 (193-204)/1976.
214. MILLINGWORTH R.D. and MOLINA-NEGRO P.: J. Neurosurg.
40 (58-64)/1974.
215. INGENITO J. A., BARRETT P.J. and PROCITA L.: J. Pharmacol Exp. Ther. 175 (593-599)/1970.
216. INGVAR D.H. and LASSEN N.A.: Acta Neurol.Scand. Suppl.
14 (147)/1965.
217. KELLES I.R.: Br. J.Pharmacol. 19 (120-128)/1962.
218. IVANETS N.N., IGONIN A.L., SAVCHENKO L.M. and al.:
Clinical significance of Nootropil. UCB, Moscow, 1976.
219. IVERSEN L. and BLOOM F.: Brain Res.: 41 (131-137)/1969.
220. JACOBOVITZ D. and KOSTRZEWA R.: Life Sci. 10 (1329-1342)/
1971.
221. JACODY J.H., POULAKOS J.J. and BRYCE G.F.: Neuropharmacol. 17 (299-306)/1978.
222. JANSGENS W. and Van HOUTTE P.M.: Meeting of the Belgian
Physiol. and Pharmacol. Society, Leuven, 1978.
223. JELLINGER K. and REIDERER P.: J. Neural Transm.
41 (275-285)/1977.

224. JELLINGER K., RIEDERER P. and KOTHBAUER P.: J. Neural Transm. Suppl. 14 (31-44)/1978.
225. JOBE P.C., GEIGER P.W., RAY T.B. and al.: Neuropharmacol 17 (185-190)/1978.
226. JORDAN C.C. and WEBSTER R.A.: Neuropharmacol. 17 (321-327)/1978.
227. JURNA I., BRENNER M. and DRUM P.: Neuropharmacol. 17 (55-44)/1978.
228. KALOVSEK M., HUDOLIN V., MUBRIN i sur : Lij. vjes.
100 (654-658)/1978.
229. KALSNER S.: Br.J.Pharmacol. 43 (379-388)/1971.
230. KARLSON P.: Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, /1971.
231. KARTIN P. and POVSE M.: Clinical Significance of Nootropil (84-85), UCB, Moscow, 1976.
232. KAYE S.B., SHAW K.M. and ROSS E.J.: Lancet, 1 (1176)/
1976.
233. KEBABIAN J.W., PETZOLD G. and GREENGARD P.: Proc.Nat.
Acad. Sci. U.S.A., 69 (2145-2149)/1972.
234. KEBABIAN J.W. and SAAVEDRA J.M.: Science 193 (683-685)/
1976.
235. KEHR. W. and SPECKENBACH W.: Naunyn-Schmiedeberg's
Arch.Pharmacol 301 (163-169)/1978.

236. KELLY D.L., KENETH J., LASSITER R. and al.:
J. Neurosurg. 33 (554-565)/1970.
237. KELLY D.L., KENETH J., LASSITER R.L. and al.:
J. Neurosurg. 36 (425-429)/1972.
238. KLEINBERG D.L., SCHAAF M. and FRANTZ A. G.: Fed.
Proc. 37 (2197-2201)/1978.
239. KLINGE E. and ARO S.: Eur. J. Pharmacol. 54 (121-129)/
1971.
240. KOBRIKE A.I., DOYLE T.F. and MARTINS A.N.: J. Neuro-
surg. 42 (143-149)/1975.
241. KOBRIKE A.I., DOYLE T.F., NEWTON N. and al.: J. Neuro-
surg. 44 (425-428)/1976.
242. KOBRIKE A.I., EVANS D.E. and RIZZOLI H.V.: J. Neuro-
surg. 50 (639-644)/1979.
243. KOLATA G.B.: Science 192 (41-42)/1976.
244. KONZETT H. and ROTHLIN E.: Br. J. Pharmacol. 3(201-207)/
1955.
245. KOOZEKANANI S.H., VISE M.V., HASHEMI R.M. and al.:
J. Neurosurg. 44 (429-434)/1976.
246. KOSTIC S.: Hirurgija centralnog nervnog sistema,
Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb/1976.
247. KUDO Y., KIM K. and FUKUDA H.: Neurcpharmacol. 17
(29-33)/1976.

248. KULKARINI A.S. and SHIDEMAN F.E.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 153 (428-433)/1966.
249. LADISICH W.: J. Neural Transm. 36 (33-42)/1975.
250. LAGMRGREN K. and LEVANDER S.: Psychopharmacol. 39 (97-104)/1974.
251. LANGER S.Z., ADLER-GRASCHINSKY E. and GIORGI O.: Nature 265 (648-670)/1977.
252. LAUBIE M., SCHMITT H. and FALO E.: Eur. J.Pharmacol. 42 (307-310)/1977.
253. LEBEDEVA N.V.: Clinical Significance of Nootropil (119), UCB, Moscow, 1976.
254. LEBEDEVA N.V., ZARETSKAYA I. Kh. and VOLKOV V.N.: Clinical Significance of Nootropil (66-71), UCB, Moscow, 1976.
255. LEFKOWITZ R.J.: J. Mol. Cell. Cardiol. 7 (237-248)/1975.
256. LEIBERGER L.: Fed. Proc. 37/8 (2176-2180)/1978.
257. LEMMER E. and SALLER R.: Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282 (75-84)/1974.
258. LEMMER B. and SALLER R.: Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol. 282 (85-96)/1974.
259. LENNAN Mc H.: J.Physiol. 158 (411-425)/1961.
260. LENNAN Mc. H.: Nature 228 (674-675)/1970.
261. LEVY R.A.: Fed. Proc. 31:231/1972.

- 262 LEW J.Y., HATA F., OHASHI T. and al.: J. Neural Transm. 41 (109-121)/1977.
263. LEWIN M.G., HANSEBOUT R.R. and PAPPIUS H.M.: J. Neurosurg. 40 (65-75)/1974.
264. LEWIS M.J.: Proceedings of a Symposium hold at the Royal College of Physicians (92-95), London, 1976.
265. LEWY A.J. and SEIDEN L.S.: Science 175 (454-455)/1972.
266. LINCH D.C., Shaw K.M., MUHLEMANN M.F. and al.: Lancet 2 (320-321)/1978.
267. LIPTON M. A., Di MASCIO A. and KILLAM K.F.: Psycho-pharmacol.: A. Generation of Progress, Raven Press, New York/1978.
268. Lloyd K.G. and HORNYKIEWITZ O.: Nature 243 (521-523)/1973.
269. Lo C.M., KWOK M.L. and WURTMAN R.J.: Neuropharmacol. 15 (395-402)/1976.
270. LOEW D.M., VIGCUERT J.M. and JATON A.L.: Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 1 (40-46)/1976.
271. LONG J.P., HEINTZ S., CANNON J.G. and KIM J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 192 (336-342)/1974.
272. LYTHE L.D., HURKO O., APMERO J.A. and al.: J. Neural Transm. 33 (63-71)/1972.

273. HAAS J.W. and LANDIS D.H.: J.Pharmacol. Exp. Ther.
16 (147-162)/1968.
274. MACAIONE S., MATTALIANO G. and LIVREA P.: Boll. Soc.
Ital. Biol. Sper. 48 (216-221)/1972.
275. MACKADO A.B. M. and WRAGG L.E.: Endocrinology
85/5 (846-848)/1969.
276. MAGILNICKA E., KLIMEK. V. and GOLEMBIOWSKA-NIKITIN K.:
J. Neural Transm. 40 (195-204)/1977.
277. MAGNAES B.: Acta Neurochir. 39 (59-61)/1977.
278. MAJ J., GANCATCZYK L. and RAWLOW A.: J. Neural
Transm. 41 (253-264)/1977.
279. MAJ J., PALIDER W. and BARAN L.: J. Neural Transm.
38 (131-147)/1976.
280. MALIK K.U. and MUSCHOLL E.: Arzneimittel-Forschung
7 (1111-1113)/1969.
281. MARCUS L.M., SKELTON C.L. and EPSTEIN S.E.:
Fed. Proc. 30 (632)/1971.
282. MARCUS L.M., SKELTON C.L., GRUER E. and al.:
Am. J. Physiol. 226 (1361-1365)/1972.
283. MARIĆ J., JAŠOVIĆ M., HAJDUKOVIĆ Č. i sur.:
Piracetam (Kalikor) -- novi metabolički moderator --
naša iskustva, Lek, Ljubljana, 1977.

284. MARKOVA E.D., GURSKAYA N.Z., INSAROVA N.G. and al.:
Clinical Significance of Nootropil (99-102), UCB,
Moscow, 1976.
285. MARLEY E. and SELLER T.J.: Br. J. Pharmacol. 51
(335-346)/1974.
286. MARSHALL I., NASMYTH P.A., RUSSEL G.K. and al.:
Proceed. of the B.P.S. 129 P/1977.
287. MASSIEU G.H., TUENA M., ORTEGA B. and al.:
An. Inst. Biol. (Univ. Mexico) 32 (11-20)/1961.
288. MASSAINGHAM R. and NASMYTH P.A.: Br. J. Pharmacol.
45 (229-239)/1972.
289. MAYER S.E., De COTTEN V. and MORAN C.N.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 139 (275-282)/1963.
290. MAYNARD F.M., REYNOLDS G.G., FOUNTAIN S. and al.:
J. Neurosurg. 50 (611-616)/1979.
291. MAYNERT E.W. and KAJI H.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther.
137 (114-121)/1962.
292. MAYNERT E.W. and LEVI R.: J. Pharmacol. Exp. Ther.
143 (90-95)/1964.
293. MEIER-RUGE W. and IWANGOFF P.: Postgrad. Med. J.
52 (Suppl. 1 (45-47)/1976.
294. MELLANDER S. and NORDENFELT I.: Postgrad. Med. J.
52 Suppl. 1 (17-20)/1976.

295. NETTLER F.A. and LISS H.: J. Neuropathol. Exp. Neurol. 18 (509-516)/1959.
296. NETTLER F.A.: J. Neuropathol. Exp. Neurol. 14 (115-141)/1955.
297. MEYERS F.H., JAWETZ E. and GOLDFIEN A.: Review of Medical Pharmacology 4th ed., Lange Medical Publication, Los Altos, California, 1974.
298. MINDUS P., CRONHOLM D., LEVANDER S.E. and al.: Acta Psychiat. Scand. 54 (150-160)/1976.
299. MIYHARA J.T., ESPLIN D.W. and ZABLOCKA B.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 154 (119-127)/1966.
300. MRŠULJA B.: Simpozium o cerebralnoj insuficijenciji (47-59), Beograd, 1979.
301. MRŠULJA B.B., DJURIČIĆ B.M., MRŠULJA B.J. and al.: Brain Microvessels II Effect of Ischemia and Dihydroergotoxine on Enzymatic Activities. Advances in Neurology, Vol. 20., Cervos-Navarro et al.: Raven Press, New York/1978.
302. MRŠULJA B.B., MRŠULJA B.J., CVEJIĆ V. and al.: J. Neural Transm. Suppl. 14 (23-30)/1978.
303. MOLUGH:K.: J. Neural Transm. 36 (19-32)/1975.
304. MORATINOS J., POTTER D.E. and ELLIS S.: Eur. J. Pharmacol. 32 (186-194)/1975.

305. MORISHITA H. and FURUKAWA T.: Arch. Int. Pharmacodyn.
212 (317-327)/1974.
306. MONPURGO C., FAINI D. and FALCONE A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 290 (335-346)/1975.
307. MORRISON G., LORIG R.J., BRODKEY J.S. and al.: J. Neurosurg. 43 (737-741)/1975.
308. MULLANE'O N.M., DAVIS J.C., HIPKIN L.J. and al.: Lancet 2 (1358)/1976.
309. MURRIN L.C., ROTH R.H.: Arch. Pharmacol. 295 (15-20)/
1976.
310. MÜLLER-SCHWEINTZER E. and STÜMER E.: Blood Vessels
11 (183-190)/1974.
311. MÜLLER-SCHWEINITZER E.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Pharmacol. 292 (113-118)/1976.
312. NYSLIVEČEK J. and HASMANOVA J.: Activ. Nerv. Suppl.
15 (151-153)/1973.
313. HAESSENS P.J. and De WAELE L.: Ars. Medici 2 (1205-1211)/
1973.
314. HAJITCHI N.E., DEMENY M., De CRESCITO V. and al.:
J. Neurosurg. 40 (52-57)/1974.
315. NAYLER W.G., STONE J., CARSON V. and al.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 165 (225-233)/1969.

316. NEIL Mc J.J., NASSAR M. and BRODY M.T.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 165 (234-241)/1961.
317. NEČEK S., ŠUBA P. and CERMAN J.: Acta Neurochir. 39 (53-58)/1977.
318. NEUMAYR R.J., HARE B.D. and FRANC D.N.: Life Sci. 14 (793-805)/1974.
319. NICKERSON M.: Pharmacol. Rev. 1 (27-54)/1949.
320. NICKOLSON V.J. and WOLTHIUS O.L.: Biochem. Pharmacol. 25 (2237-2240)/1976.
321. NICKOLSON V.J. and WOLTHIUS O.L.: Biochem. Pharmacol. 25 (2241-2244)/1976.
322. NICKOLSON V.J. and WOLTHIUS O.L.: Brain Res. 113 (616-619)/1976.
323. NICOLL R.A. and PADJEN A.: Neuropharmacol. 15 (69-71)/1976.
324. NILSSON A. and HÖKFELT: Acta Endocrinol. Suppl. 212 (95)/1977.
325. NISTERI A. and CORRADETTI R.: Neuropharmacol. 17 (13-19)/1978.
326. NISTERI A. and MORELLI P.: Neurpharmacol. 17 (21-27)/1978.
327. NITSCH C. and OKADA Y.: Brain Res. 105 (173-178)/1976.
328. NOLLY L.H., REID O.A. and GANONG F.W.: Circul. Res. 35 (575-579)/1974.

329. Nootropil-basic scientific and clinical data
(UCB-Pharmaceutical Division, Brusseles and its.
subsidiaries)/1977.
330. OBATA K.: Fed. Proc. 31:231/1972.
331. OGIVILE R.W. and Balentine J.D.: J. Neurosurg.
43 (156-161)/1975.
332. OSTERHOLM J.L.: J. Neurosurg. 40 (5-33)/1974.
333. OSTERHOLM J.L. and MATHEWS G.: J. Neurosurg. 36 (386-394)/
1972.
334. OSTERHOLM J.L. and MATHEWS G.: J. Neurosurg. 36 (395-402)/
1972.
335. OSSWALD W., GUIMARAES S. and GARRETT J.: J. Pharma-
col. Exp. Ther. 174 (315-322)/1970.
336. OSWALD I. and LEWIS S.A.: UCB, Pharmaceutical Division,
Clinical Development. Brussels, Belgium.
337. PACHA W. and SALZMANN R.: Proceedings of the British
Pharmacol. Sci. Br. J. Pharmacol. 40 (439 P-440P)/1970.
338. PAGNIINI G., GAMANNI F., CRISPINO A. and al.:
J. Pharm. Pharmacol. 30 (92-95)/1978.
339. PANTELEEVA G.P., TSUTSULKOVSLAYA M. Ya., MAZURSKY N.B.
and al.: Clinical Significance of Nootropil (41-52).
UCB, Moscow, 1976.

340. PAOLINI H.J. and WILCKEN D.E.: Br. J. Pharmacol. 53 (163-171)/1975.
341. PARKS D.: Advances in Drug Research, 12 (247-344)/1973.
342. PATIL P.N., BURKMAN A.M., YAMAUCHI D. and al.: J. Pharm. Pharmacol. 25 (221-228)/1973.
343. PHILIPPU A., PRZUNTEK H. and ROESBERG W.: Arch. Pharmacol. 276 (103-118)/1973.
344. PHILLIS J.W. and TEBECIS A.K.: Comp. Biochem. Physiol. 23 (541-552)/1967.
345. PIEPHO R.W. and FRIEDMAN A.H.: Life Sci. 10 (1335-1362)/1971.
346. PIERCEY M.F., GOLDFARB J. and RYALL R.W.: Neuropharmacol. 12 (975-982)/1973.
347. POGADY J.: Clinical Significance of Nootropil (36-43), UCB, Moscow, 1976.
348. POTTER De W.P., CHANH PNAM-HUU, SMET De F. and al.: Neurosci. 1. (523-529)/1976.
349. RADOJIČIĆ B. Klinička neurologija, Med. Knjiga, Beograd -- Zagreb, 1974.
350. RAKIĆ M. M., BELESLIN D.M.: Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta. 2-3 (95-104)/1965.
351. RAILE T.W. and WEST T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 139 (263-274)/1963.

352. RICHARDSON A.E. and BEREEN F.J.: Lancet 2 (1110-1111)/
1977.
353. RIEDERER P., BIRKMAYER E., AMBROZI L. and al.:
J. Neural. Transm. 35 (23-45)/1974.
354. RIVLIN A.S. and TATOR C.H.: J. Neurosurg. 50 (349-352)/
1979.
355. ROBERGE A.G. and POIRIER L.J.: J. Neural Transm.
34 (171-185)/1973.
356. ROCHE L. and REUSE J.J.: Arch. Int. Physiol. Bioch.
82 (1010-1011)/1974.
357. ROPER S. and DIAMOND J.: Nature 225 (1259)/1970.
358. ROPER S. and DIAMOND J.: Nature 223 (1168-1169)/1969.
359. ROQUEFEUIL B., ESCURET E. and VIGUIE E.: Clinical
Significance of Nootropil (96-98), UCB, Moscow, 1976.
360. ROŠIĆ N.: Simposium o cerebralnoj insuficijenciji
(29-38), Beograd, 1979.
361. RUDENKO G.M., ROKANOVA I.S., BOYARINTSEVA S.D. and
al.: Clinical Significance of Nootropil (21-29)/,
UCB, Moscow, 1976.
362. RUDENKO G.M., ZVEZDIN A.V., VRUBLEVSKI A.G. and al.:
Clinical Significance of Nootropil (53-58), UCB,
Moscow, 1976.

363. RYALL R.W.: Handbook of Psychopharmacology, Vol.4,
Amino Acid Neurotransmitters, Iversen L.L. and
Snyder S.H.; Plenum Press, New York/1975.
364. SASAKI J.: Jap. J. Pharmacol. 25 (311-324)/1975.
365. SCHILDKRAUT J.J.: Ann. Review Pharmacol. 13 (427-449)/
1973.
366. SEEMAN P., TEDESCO J.L., LEE T. and al.: Fed. Proc.
37 (130-136)/1978.
367. SELJESKOG E.L.: Acta Neurochir. 41 (87-100)/1978.
368. SENTER H.J. and VENES J.L.: J. Neurosurg. 50 (198-206)/
1979.
369. SENTER H.J., VENES J.L. and KAUER J.S.: J. Neurosurg.
50 (207-216)/1979.
370. SHELDON M. and WOLF M.D.: J. Neurosurg. 38 (221-225)/
1973.
371. SHEPPARD H. and NUTLEY N.J.: Ann. Rev. Med. Chem.
12 (172-181)/1977.
372. SHIMIZU Y. and HANDA Y.: First Annual Meeting of the
Japan Neuroscience Society, Tokyo, 1978.
373. SIESJÖ B.K.: J. Neural Transm. Suppl. 14 (17-22)/1978.
374. SIGGINS G.R., OLIVER A.P., HOFFER B.J. and al:
Science 171 (192)/1971.

375. SIMONIĆ A.: Magistarski rad, Rijeka, 1977.
376. SIMONIĆ A., BUYLAERT W.A. and BOGAERT M.G.: Arch.
Int. Pharmacodyn. Ther. 236 (323-324)/1978.
377. SIMONDS M.A. and STRAUGHAN D.W.: Nature 240 (51-52)/1972.
378. SKOK V.I., STORCH N.N. and NISHI S.: Neuroscience
3 (697-708)/1978.
379. SKONDIA V.: Clinical Significance of Nootropil
(14-17), UCB, Moscow, 1976.
380. SMITH C.B.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 151 (207-220)/1966.
381. SMITH J.A. and HARTLEY R.: J.Pharm. Pharmacol.
25 (415-416)/1973.
382. SNIDER S.R., HUTT C., STEIN B. and al.: J.Pharm.
Pharmacol. 28 (563-566)/1976.
383. SNYDER S.H., CHANG K.J., KUHAR M.J. and al.: Fed. Proc.
34 (1915-1921)/1975.
384. SOURKES T.L.: J. Neural Transm. 34 (153-157)/1973.
385. STADLER H., GADEA-CIRLA M. and BARTHOLINI G.: Naunyn-
Smiedeberg's Arch.Pharmacol. 238 (1-6)/1976.
386. STARKE K., TAUBE H.D. and BOROWSKI E.: Biochem.
Pharmacol. 26 (259-268)/1977.
387. STEINSLAND O.S., FURCHGOT R.F. and KIRPEKAR S.M.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 164 (346-356)/1973.
388. STEINSLAND S. and HIEBLE J.P.: Science 199 (443-445)/
1978.

389. STILLE G. and CHRIST W.: Triangle 17 (14-19)/1978.
390. STOLYAROVA L.G., KADYKOV A.S., KISTENYOV B.A. and al.: Clinical Significance of Nootropil (103-106), UCB, Moscow, 1976.
391. STRASBERG P., KRNEVIC K., SCHWARTZ S. and al.: J. Neurochem. 14 (755-760)/1967.
392. STRAUGHAN D.W., NEAL M.J., SIMMONDS M.A. and al.: Nature 233 (352-354)/1971.
393. STROMBERG U., WALDECK B.: J. Neural Transm. 34 (241-252)/1973.
394. STROMBOM U.: J. Neural. Transm. 40 (191-194)/1977.
395. STRUBELT O.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 261 (176-179)/1968.
396. STUART R., SNIDER M. and WALDOCK B.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 281 (257-260)/1974.
397. SUGAR O. and GERARD R.W.: J. Neurphysiol. 1 (558)/1938.
398. SUGARMAN S.R., MARGOLIUS H.S., GAFFNEY S.T. and al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 162 (115-120)/1968.
399. SUIMAUT M.: Federal Security Agency, United States Public Health Serv.: The Pharmacol. of the Opium Alkaloids, Part 2., Suppl. 165. (919-941)/1965.
400. SVENSSON T.H. and WALDECK B.: Eur. J. Pharmacol. 7 (278-282)/1969.

401. SWENSON M.J.: Djuksova fiziologija domaćih životinja,
Svjetlost, Sarajevo/ 1975.
402. SVETEK F. i LEDERER V.: Lij. vjesnik 100 (652-654)/1978.
403. TALLAN H.A.: Amino Acid Pools, J.T. Holeden ed. pp.
465-470, Elsevier, Amsterdam/1962.
404. TAPIA R.: Handbook of Psychopharmacology. Vol. 4.
Amino Acid Neurotransmitters. pp. 1-58 Plenum Press-
New York/1975.
405. TARLOV J.M., GELFAN S. and JENSEN A.V.: J. Neuropathol.
Exp. Neurol. 14 (108-109)/1955.
406. NEBECIUS A.K., HÖSLI L. and HAAS H.L.: Experientia
27 (574)/1971.
407. THIERRASIT P., BANTLI H., BROEDEL J.R. and CHOU S.N.:
J. Neurosurg. 42 (150-154)/1975.
408. THIERRY A.M., JAVOY F., GLOWINSKI J. and al.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163 (163-171)/1968.
409. TIBBS P.A., YOUNG B., ZIEGLER M.G. and al.: J. Neuro-
surg. 50 (629-632)/1979.
410. TIBBS P. A. YOUNG B., ZIEGLER M.G. and al.: J. Neuro-
surg. 50 (633-638)/1979.
411. TIETZ N.W.: Fundamentals of Clinical Chemistry,
Saunders Co., Philadelphia/1976.

412. TRABUCCHI M., SPANO P.F., TONON G.C. and al.: Life Sci. 19 (225-232)/1976.
413. TRACZYNSKA-KUBBIN H. and MICHALOWICZ R.: Clinical Significance of Nootropil (72-77), UCB, Moscow, 1976.
414. TURNER P. and RICHENS A.: Clinical Pharmacology, Churchill Livingstone Medical Text, New York/1978.
415. UNGERSTEDT U.: Acta Endocrinol. 88. Suppl. 216 (13-26)/1978.
416. UNSICKER K., DRENCKHAHN D., GRÖSCHEL-STEWART U. and al.: Neuriscience 3 (301-306)/1978.
417. VACHER J.M. and MILLER A.T.: Psychocharmacol. 12 (250-257)/1968.
418. VISE W.M., YASHON D. and HUNT W.: J. Neurosurg. 40 (77-82)/1974.
419. WALCHER W.: Pharmacopsychiatr. Neuro-Psychopharmacol. 7 (207-210)/1974.
420. WALDECK B.: J. Neural Transm. 34 (61-72)/1973.
421. WEIGHT F.F., SALMORIAGHI G.C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 153 (420-427)/1966.
422. WEGNER G.R., STITZEL R.E. and CRAIG C.R.: Neuro-pharmacol. 12 (693-703)/1973.
423. WESTERGAARD E.: J. Neural Transm. 14 (9-15)/1978.
424. WILLEMS J.L.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279 (115-126)/1973.

425. WILLEMS J.L., BUYLAERT W.A. and BOGAERT M.G.: Symposium "Peripheral Dopamine Receptors", Straatsbourg, 1978.
426. WILKIE D.: J. Pharm. Exp. Ther. 34 (1-14)/1928.
427. WILLEMS J.L. and BOGAERT M.G.: Mechanisms of Vaso-dilatation. Satelite Symp., 27th. Int.Congr. Physiol. Sci., Wilrijk 1977 pp 241-247, Karger, Basel, 1978.
428. WOCJAN J., CZMIEL B., EIBL M. and al.: Clinical Significance of Nootropil (86-95), UCB, Moscow, 1976.
429. WOTHIUS O.L.: Eur. J. Pharmacol. 16 (283-297)/1971.
430. WOODRUFF G.N., ELKHAWAD A.O. and CROSSMAN A.R.: J. Pharm. Pharmacol. 26 (455-456)/1974.
431. WURTZIAN R.J. and ZERVAS N.T.: J.Neurosurg. 40 (34-36)/1974.
432. YASHON D., BINGHAM W.G., FADDOUL E.M. and al.: J. Neurosurg. 38 (693-697)/1973.
433. YEO J.D., STADBACK S. and Mc KENZIE B.: Med. J. Aust. 2 (145)/1977.
434. YIMNAK WOO, MANERY J.F. and DRYDIN E.E.: Scand. J. Physiol. Pharmacol. 52 (1063-1073)/1974.
435. YOUSIM M.B.H. and HOLZBAUER M.: J. Neural Transm. 38 (197-229)/1976.
436. ZIMMERMAN B.G. and WHITMORE L.: Am.J.Physiol. 212 (1043-1054)/1967.
437. ZIVIN J.A., REID J.L., SAAVEDRA J.M. and al.: Brain Res. 99 (293-301)/1975.