

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:376321>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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

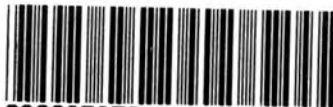


SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

ANTE SIMONIĆ

UTJECAJ BIOGENIH AMINA, HOLINERGIKA, GABA-~~e~~,
GLICINA I PIRACETAMA NA FUNKCIJU TRAUMATIZIRANE
KIČMENE MOŽDINE

SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA
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

N a s l o v	Utjecaj amina, HOLINERGIKA, GABA-e, GLICINA I PIRACETAMA NA FUNKCIJU TRAUMATIZIRANE KIČMENE MOŽDINE
Ustanova ili mjesto gdje je izradjena	Medicinski fakultet Rijeka
Broj str., slika, literatura	277 str., 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 uvijek do sada poticao, usmjeravao i pomagao u mojemu radu.

Zahvaljujem se i osoblju 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: Gradnja 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. Serotoninski 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. Spinalni 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 sistemski krvni tlak	90
G: Piracetam i beta adrenergički receptori.	91
H: Piracetam i alfa adrenergički i holi- nergički 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. Serotoninski 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-Bickewijski rezultati	167
I: Ispitivanje mehanizma djelovanja piracetana	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 daljnjem 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 tupe sile, a to dovodi do otvorenih (nepenetrančnih ili penetrantnih) te zatvorenih povreda koštano-g 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 rata (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. Gradnja kičmene moždine

Na poprečnom presjeku KM-e vidi se centralno postavljena siva masa koja oblikom podsjeća na leptira raširenih 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 rogove 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 descendentno tvoreći snopove bijele mase. Prednji rogovi primaju podražaje iz viših centara i stražnjih rogova, a pripadaju motoričkom sustavu koji kontrolira motoriku tijela.

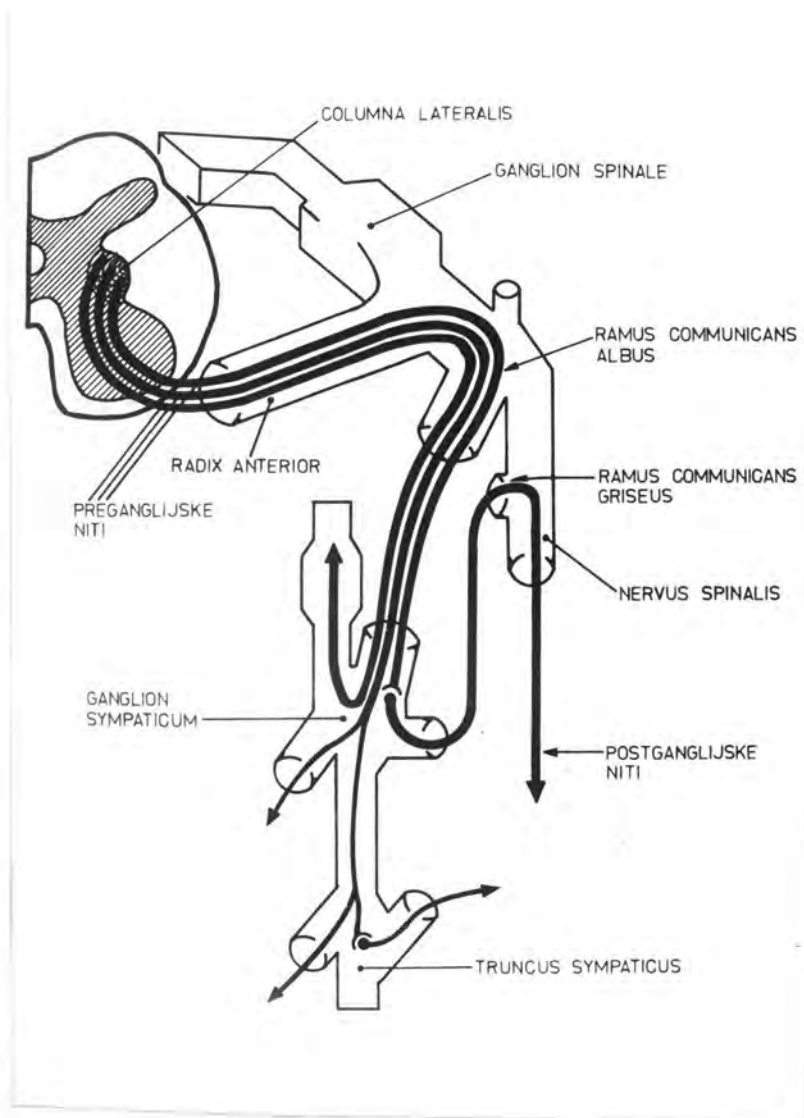
Motorički sustav sive mase dijeli se na: medijalnu motoričku kolumnu ventralnog roga, koja inervira mišiće skeletne osovine, i lateralnu motoričku kolumnu koja inervira ostali dio tjelesne muskulature (122,246,349,401).

b) Stražnji dio sive mase tvori stražnje rogove koji uglavnom sadrže funikularne i komisuralne stanice. Stražnji rogovi 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 **uglavnom** 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 $Th_1 - Th_5$ inerviraju se srce, pluća i bro...

nhi, iz Th_5 - Th_{12} želudac, crijeva, jetra i bubrezi, a iz lumbalnih segmenata mokraćni mjehur, debelo crijevo i genitalije (52, 401).

U sakralnom segmentu (S_2 - S_4) nalaze se parasimpatički centri za mokraćni mjehur, debelo crijevo i genitalije (52,401).

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

2. Bijela masa

Ascendentne i descendentne 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 descendentni 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 medianam anterior, i iz dvije aa. spinales posteriores koje su uložene u

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

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

Kičmenu moždinu obavijaju tri ovojnice: pia mater, arachnoidea i dura mater. Pia mater, koja je priljubljena uz KM-u, i perifernije postavljena arachnoidea su tanke i nježne ovojnice međusobno povezane dentikularnim ligamentima. Između 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 arachnoidea-e, 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. Medjutim 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 anatomskeg integriteta postoji precizna i medjusobno 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. Kao 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-

transmitter u vegetativnom nervnom sustavu (VNS) (52,77, 186,319,386) kao i u centralnom nervnom sustavu (CNS) (34,44,45,319,365). Brojna naučna istraživanja ukazuju na prisutnost (13,15,421) kao i na neurotransmittersku ulogu NA-a u KM-i (9,41,44,45,141,332).

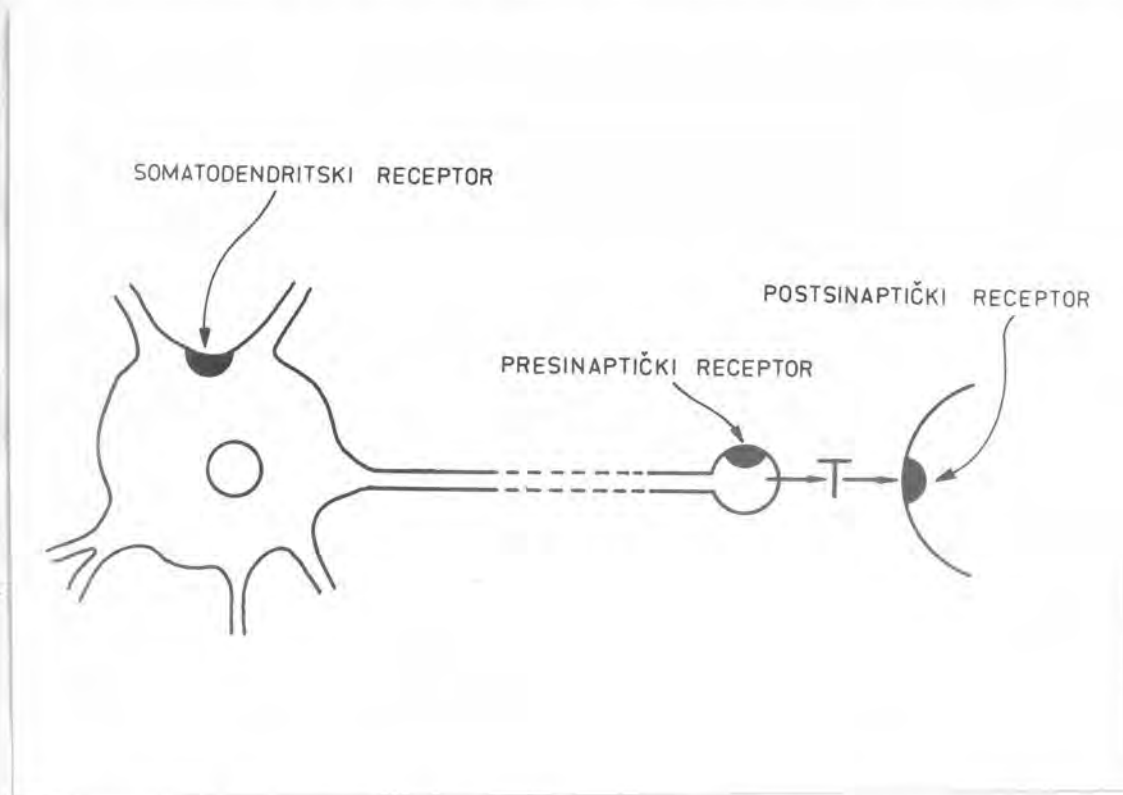
NA nije ravnomjerno raspoređen u cijeloj KM-i. Najviše ga ima u bočnim i prednjim rogovima (77,115,218,437), u nešto manjim koncentracijama je prisutan unaokolo centralnog kanala i u stražnjim rogovima (77,437), dok ga u bijeloj masi KM-e gotovo i nema. Ne postoji razlika u koncentraciji prisutnog NA-a između 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-a ergičkih neurona čiji se aksoni spuštaju u KM-u (9,41, 77, 332). Odavde NA putuje descendentno neurotubulima (327,413,426) brzinom od 400 mm na dan (416), do presinaptičkog kraja živca. Na tom mjestu se vrši njegovo deponiranje u vezikulama (77) kao i oslobađanje (77, 141), te ponovni utok (vraćanje, engl. "reuptake") kao i djelomična sinteza (251).

Pošto se oslobodi 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 ostvarenje neurotransmisije (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 oslobađanja 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. Podjela je učinjena prema njihovom položaju na nervnoj stanici.

Do danas su poznate brojne mogućnosti utjecaja na oslobađanje NA-a na završecima živaca. Zna se da angiotensin II djeluje na NA-ergičke presinaptičke receptore, uzrokujući povećano oslobađanje NA-a. Isto to svojstvo primjećeno je kod agonista β adrenergičkih i nikotinskih receptora. Nasuprot tome prostaglandini serije E, morfin, kao i agonist α adrenergičkih, dopaminergičkih i muskarinskih receptora smanjuju oslobađanje 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 neurotransmisije 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 oslobađanje NA-a, postoji u sinapsama i sustav razgradnje 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 vazokonstrikciji krvnih žila CNS-a (311), te euforiji (365).

Općenito uzevši 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 ubri- zgan 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 značajno djelovanje i na ostalim interneuronima KM-e, također

uzrokuje njihovu inhibiciju (45,141, 421). To se manifestira smanjenjem njihovog spontanog električnog izbija-
nja (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 to-
ga simpatički preganglijski neuroni smješteni u latera-
lnoj kolumni su u uskoj funkcionalnoj vezi sa noradrenergi-
čkim 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 utječu tempe-
ratura (222), vrsta prehrane (152), stupanj motoričke akti-
vnosti (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-adre-
nergičkih receptora u vegetativnom i CNS-u (62,68,90,96,132,
181,194,201,217,251,259,306,310,332,337); dihidroergoto-
ksin (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 (4,10,54,162,180); alfa-metil 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 posljedicu 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 cjelosti 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 prekursor (90,155,209). Biosinteza NA-a i A-a započinje aminokiselinama tirozinom ili fenilalaninom, koje 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 transmitterskog 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).

Međutim 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

341,389,415).

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 korea (366), rana korea (366) i torziona 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 (389), 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. Ukazuje 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). Sve 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 neurotransmitersku ulogu DA-a u KM-i, kao i postojanje DA-ergičkog transmitterskog sustava KM-e (9,13,15,41,162). Stanična ti-

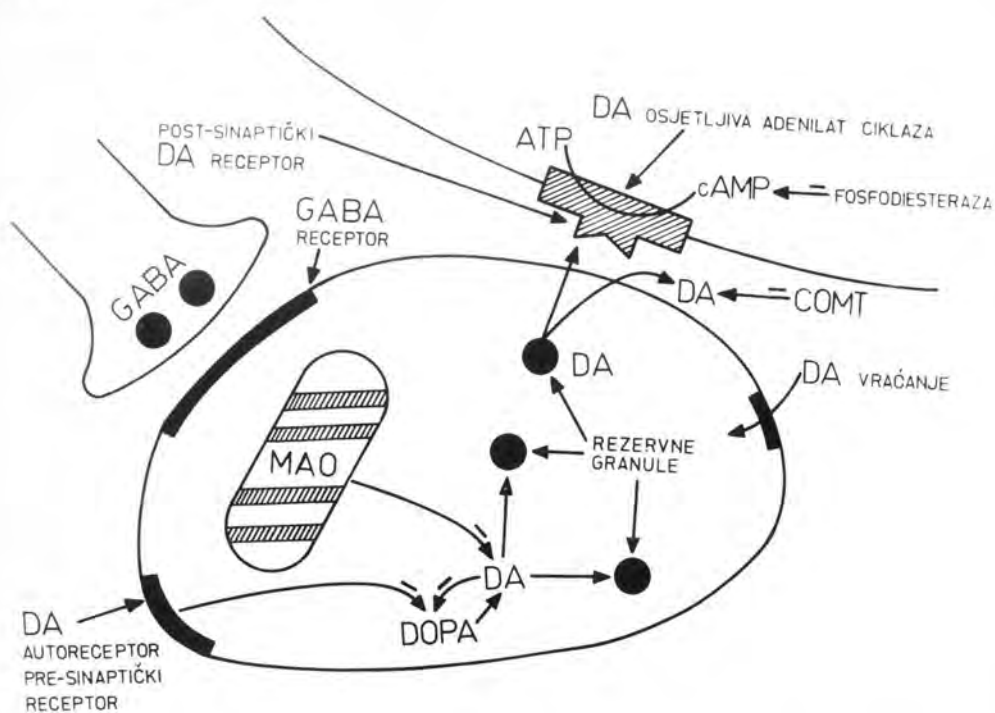
jela DA-ergičkih neurona KM-e (gdje se vrši sinteza DA-a) nalaze se u donjem dijelu moždanog debla (9,41), odakle polaze dugački aksoni koji završavaju gustom mrežom kolaterala (155,415). Nakon sinteze DA putuje descendentno neurotubularnim **sustavom** aksona brzinom od $3 - 4 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$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

Uzduž nervnih završetaka nalaze se proširenja (varikoziteti) 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 također vrši oslobađanje DA-a kao odgovor na nervni impuls (155,415). Oslobodjeni DA djeluje na postsinaptički kraj nerva, s timulirajući DA-ergičke postsinaptičke receptore (415).

Brojni "kontrolni mehanizmi" su uključeni u taj sistem neurotransmisije 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

oslobađanja 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).

Nakon 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 presinaptičkom i postsinaptičkom kraju dopaminergičkog neurona. Oznakom "—" je prikazan antagonizam u djelovanju.

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 između cervikalnog, torakalnog i lumbalnog segmenta KM-e (437).

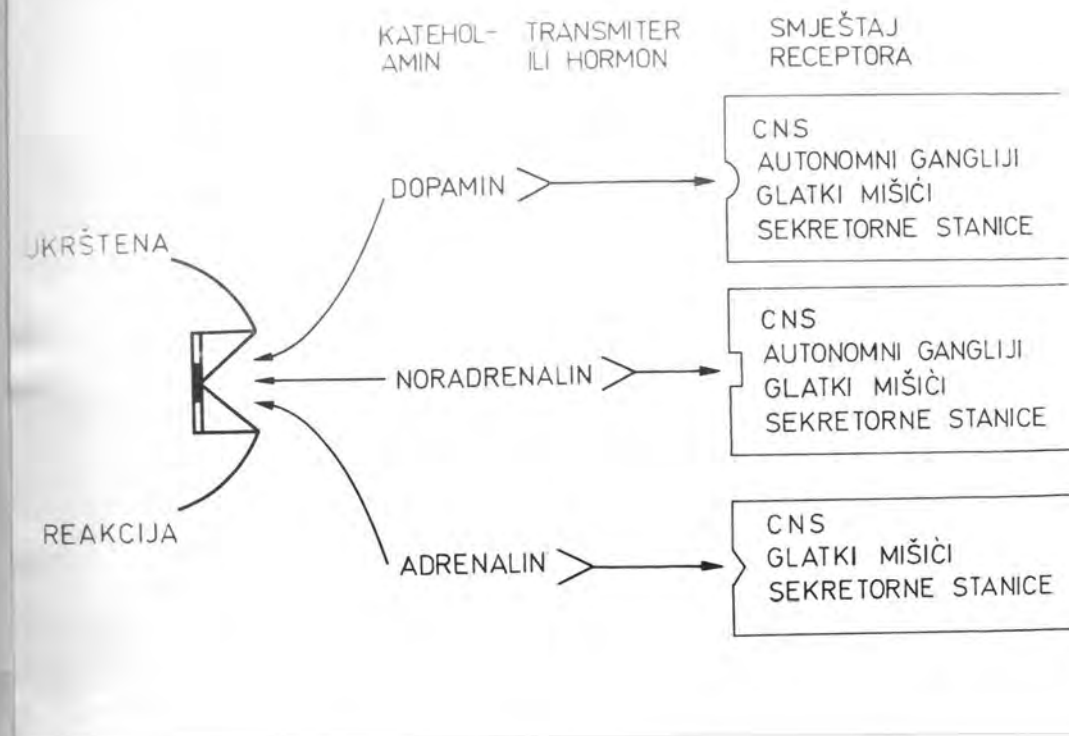
Opće je poznato da DA-ergički sustav CNS-a utječe na motoričku aktivnost (341). Tako npr. pad koncentracije DA-a je praćen porastom motoričke aktivnosti (265).

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 reflekse 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 neurotransmitterske uloge i značajnu hormonsku aktivnost (209, 341). Oni mijenjaju aktivnost sekretornih 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 između 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 mezenterija (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 takodjer 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 postojanjem funkcionalnih veza dopaminergičkog sustava s holinergičkim, GABA-ergičkim i serotoninskim sustavom CNS-a. Npr. poznato je postojanje nigrostrijalnog sustava koji kontrolira motoričku aktivnost, a sastoji se od DA-ergičkih, holinergičkih i GABA-ergičkih neurona

(227). Pojediniosti 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 (82). Apomorfin - stimulira DA-ergičke receptore u CNS-u (20,69,101,237,252,394,415), a ima značajno veći afinitet prema presinaptičkim DA-ergičkim receptorima (91,394). Apomorfin takodjer 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 presinaptičkom 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-oksidge (katalizira prijelaz DA-a u NA) pad koncentracije DA-a u CNS-u (348). Post mortem takodjer pada količina DA-a u mozgu (223).

Poznato je da stimulacija ili prekid sinaptičke transmisije može uzrokovati porast ili pad osjetljivosti receptora za neurotransmitere (341). Tako povreda nervnog tkiva kao i davanja DA-ergičkih antagonista uzrokuje preosjetljivost pre-i postsinaptičkih 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 neurotransmitter u CNS-u (35,147,196,210), a brojni autori su ukazali na specifični značaj njegove neurotransmitterske uloge u KM-i (12,279,421,437).

Serotoninski neuroni, koji se nalaze u KM-i imaju svoja tijela u nižim dijelovima moždanog debla (12,41,64,150). 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 hidrosilacijom nastaje 5-hidroksi triptofan (5HTP). Iz njega dekarboksilacijom nastaje 5-hidroksitri-

ptamin (5HT) (85,158,192).

5HT putuje neurotubularnim sustavom aksona (77) i deponira se u vezikulama (187) na završecima descendentnih vlakana KM-e (12,141,279). 5HT-a ima najviše u lateralnim (115,318) i prednjim rogovima KM-e (77,437). Značajno 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 između 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 transmitter (196,279,421) u CNS-u. Međutim najčešće dominira njegovo inhibitorno djelovanje (196).

Aktivnost 5HT-a traje relativno kratko jer ga razgrađuje 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).

Serotononski sustav je u uskoj funkcionalnoj vezi sa NA-ergičkim sustavom. Naime dokazano je da su simpatički preganglijski neuroni u uskoj anatomskoj vezi sa nervnim završecima koji sadrže 5HT (116). Smatra se da 5HT stimulira spomenute neurone (192). 5HT također stimulira 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 toga 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 serotoninskog 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 (276,387). 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 5HT-a.

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

Aktivnost serotoninskog sustava u CNS-u može se modificirati brojnim supstancama: Klorimipramin i imipramin -- pojačavaju 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 serotoninskog sustava u CNS-u. Bromokriptin i dihidroergotoksin (DHE) -- podižu koncentraciju 5HT-a u CNS-u (67). Dietilamid lizergične kiseline (LSD) -- djeluju

je dvojako na sustav 5HT-a u CNS-u, a može da ga stimulira (8,80,278,279) ili deprimira (35,85,154,158,267).

Ergokornin - smanjuje oslobadjanje 5HT na presinaptičkom kraju nerava u CNS-u (102). Paraklorfenilalanin (inhibitor 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 serotonininskog **sustava** u KM-i (77), odnosno u cijelom CNS-u (422).

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

4. Holinergički sustav kičmene moždine

Značaj i uloga acetilholina (ACh) kao neurotransmitera u VNS-u su opće poznati (52,186). Prisutnost i neke već poznate aktivnosti ACh-a u CNS-u **ukazuju** na njegovu transmittersku 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-acetiltransferaze 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). Međutim 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 takodjer mijenjati aktivnost motoneurona i posrednim putem na taj način što mijenja aktivnost internuncijskog neuronskog sustava KM-e. Naime u KM-i postoje 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 takodjer 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.

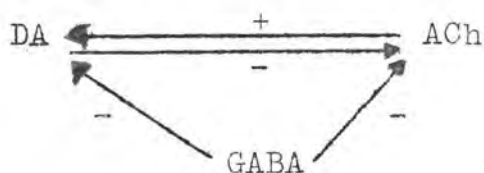
To je potvrđeno u pokusima sa holinergičkim antagonistima (atropin) i agonistima (prostigmin) (111,136, 143,421). Aktivirana Renshaw stanica oslobadja kao neurotransmiter GABA-u koja svojim inhibitornim djelovanjem smanjuje aktivnost susjednih motoneurona i Renshaw stanica (346). To uvjetuje činjenicu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

Renshaw stanice se mogu aktivirati i brojnim descendentnim 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). Medjutim ACh ne mijenja aktivnost simpatičkih preganglijskih neu-

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

Rezultati brojnih eksperimentalnih radova su ukazali na usku vezu holinergičkog sustava i sustava biogenih amina u nervnom tkivu. Zna se da ACh i ostali holinocimetiци, djelujući na muskarinske receptore koji se nalaze na ili pokraj NA-ergičkog ili DA-ergičkog nervnog završetka, smanjuju oslobađanja 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). To nalazu idu u prilog činjenice da kod Parkinson-ove bolesti postoji smanjena aktivnost DA-ergičkog ili povećana aktivnost holinergičkog sustava bazalnih ganglija, te da se povoljni terapijski efekti mogu postići davanjem DA-ergičkih tvari /L-DOPA (33,52), i bromokriptin (126,150,183,382)/, kao i davanjem antiholinergika (atropin) (341). Postoji mišljenje da je još i GABA uključena u taj mehanizam (255), te nastaje slijedeća sprega (30).



Sl.5. Prikazuje moguće funkcionalne veze između 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 kovnuzi-

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 inhibicijski 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 akcionih potencijala i smanjeno oslobađanje ekscitatorne transitorne supstance (29,137,191,261,330). Presinaptička inhibicija se ostvaruje akso-aksonalnim vezama, a vjerojatno uključuje polisinsaptički 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 transmitera 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. Naime 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 neurtransmitterska 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 transmitser 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). Medjutim 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 descendntnih puteva KM-e kada su oni električki stimulirani (94), a transmitter 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 striatuma (14,30), što može imati za posljedicu 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 također na mogućnost da NA smanjuje oslobađanje 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 oslobađanje NA-a iz raznih dijelova CNS-a (63,343) 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 oslobađanje GABA-e iz stanica CNS-a (55).

Danas se uveliko ispituje aktivnost Renshaw stanica u KM-i. Dokazano je da spomenute stanice oslobađaju inhibitorni neurotransmitter - 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 raspoređen 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 ~~propriospinalni inhi-~~

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 sa 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 kičmenog 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 kičmenog 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 iznajačne 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 pervaskularni 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 mikroglije i padanjem Nisslovih tjelešaca (332). Tokom slijedeća četiri sata nastaje hemoragična nekroza sive mase (42,75,332) praćena nastajanjem hematoma i pojavom 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 neelastičnost 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 (333,431), 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 anatomskog 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).

Međutim 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 uzrokovan traumom. Naime 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 najosjetljivije 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

Ducker 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 njih 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 ishemijska 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 lišena 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 napreduju. 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 anatomskih 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 autokontrole krvnog optoka normalno funkcionira 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 traume nastaje pad broja inter-neurona, te smanjenje koncentracije glicina i asparata u sivoj masi (119). Nakon jednog sata nastaje prekid aksonalnog transporta u neurotubulima (318). Dolazi do nekontroliranog oslobađanja 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 uveliko ovise o kemijsko-fizikalnim osobinama sredine u kojoj se nalaze. Npr. aktivnost tirozin i triptofan hidrosilaze 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 traume KM-e doći do promjene u aktivnosti transmitterskih sustava u KM-i, međutim nama dostupni eksperimen-

Stalni rezultati o utjecaju traume na neurotransmisiju KM-e pokazuju veliku šarolikost i medjusobno 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 oslobađanje NA-a. Trauma može da uzrokuje propadanje neurotubula i aksona. To uzrokuje blok aksalnog toka (418) i anterogradnu degeneraciju neurotubula (41). Opisana zbivanja neminovno dovode do nemogućnosti transporta NA-a i do njegovog nakupljanja iznad mjesta zastoja (333,334).

Sigurno je da hipoksija, hipoglikemija, acidoza, promjene koncentracije elektrolita i temperature kao i ostale promjene biokemizma nervne stanice, koje se redovito susreću nakon traume KM-e značajno utječu na sintezu, oslobađanje, 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 koji-

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 mjesta 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 cerebrosposinalnom likvoru (302), te na pad NA-a u tkivu KM-e kaudalno od mjesta 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 oštećenja izazvana traumom KM-e (332).

Hršulja 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). Medjutim kontuzija uzrokuje porast DA-a u tkivu KM-e na mjestu (316) i iznad mjesta (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 svježje ili stare traume CNS-a nastaje pad 5HT-a u nekrotičnom kao i u zdravom tkivu CNS-a koje se nalazi udaljeno od traume (224). Medjutim perifokalno, u području edema, nastaje porast 5HT-a (224). Koncentracija 5HT-a pada u tkivu koje se nalazi kaudalno od mjesta traume (80), a u djelu KM-e koji se nalazi kranijalno od leđiranog mjesta nastaje porast 5HT-a (12). Medjutim i tu vlada šarenilo rezultata jer se ukazuje da na mjestu traume može doći do porasta 5HT-a, te da mu je koncentracija ispod i iznad mjesta 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 mjesta 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 visceralnih 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, uz potpunu anesteziiju. Svi su refleksi ugašeni (246).

Istovremeno se javljaju vegetativni sindromi, koji nastaju kao posljedica ispada u radu VNS-a. Oštećenjem KM-e u visini Th_1-Th_7 nastaju plućne komplikacije (bronhijalna hipersekrecije, edem pluća i dispnoične krize), koje mogu olakšati nastajanje bronhopneumonije. Oštećenjem u visini $Th_{12}-L_1$ 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 sistemskog krvnog tlaka (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 porasta 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 pileta 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 mjesta povrede. 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 po život opasnom stanju. Unutar prvih par dana nakon traume smrt nastupa zbog: traumatskog šoka, respiratornih poremećaja, bronhopneumonije, paralitičkog ileusa i sindroma vegetativne hipotonije. U daljnjoj fazi oporavka fatalne 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-

tate 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 nalažu kiruršku intervenciju (246).

Treba istaći da se također i kirurški postupci kao što su imobilizacija (97,367) i trakcija kralježnice (97, 168,246,332, 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 (Joyner 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 također 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 hiperbaričkom 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). Također mogu da se nadju krvarenja, te nekroze i pupljine u anteromedija-

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

Želeći da smanje metaboličku aktivnost u traumatiziranom tkivu, radjeni su pokusi sa hipotermijom (7-20°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 popravljjenjem 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 konačni efekt cijele manipulacije od značaja i direktno otplavlivanje lokalno nakupljenih toksičnih materija (332).

U slučaju traume KM-e treba liječiti ne samo povredjenju KM-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. Vršiti se bronhijalna toaletta i ako je neophodno traheotomija. Brižljivo treba njegovati kožu, smanjiti 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 vršenje 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 metilksantina (kofein ili teofilin) i piracetana jer posjeduju, do danas još u cjelosti neispitana, djelovanja na metabolizam stanica CNS-a

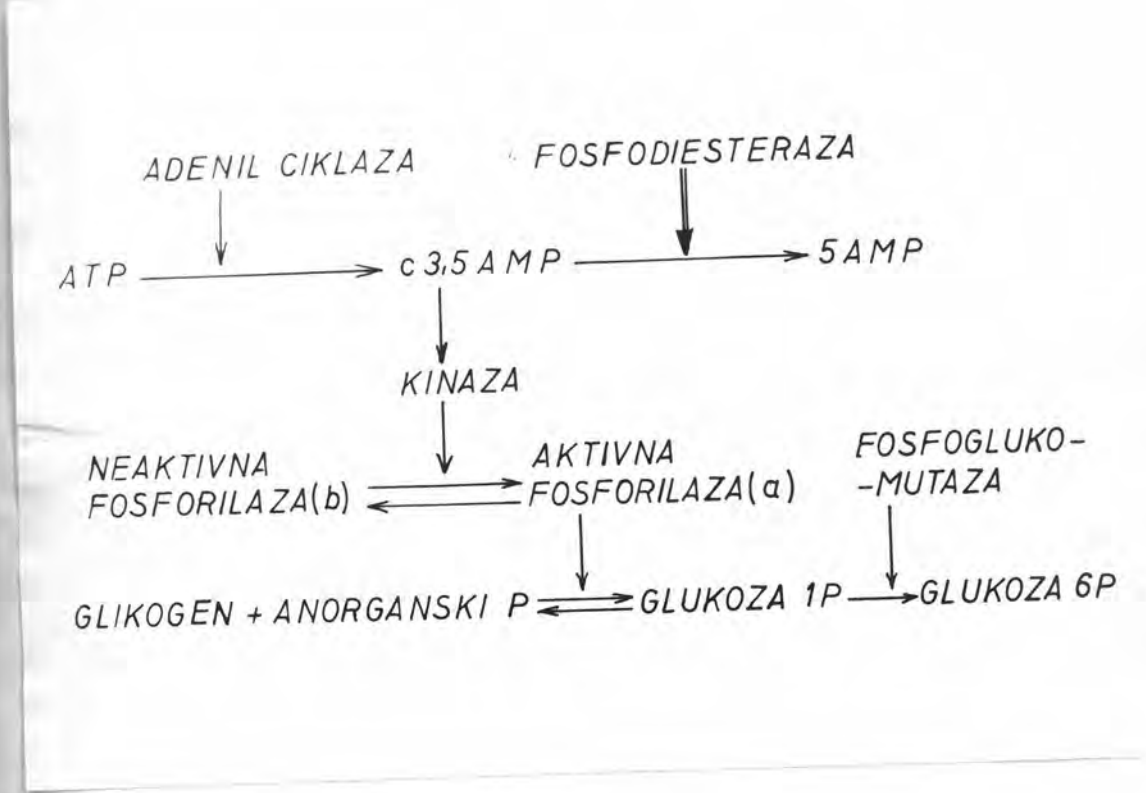
Kofein

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 c3,5AMP-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 fosforiliza kinaze); 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 stani-
ci. Sl.7.



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

Obzirom da CNS koristi isključivo glukozu za podmirivanje svojih energetske potrebe (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; name 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 oslobađanje kateholamina (54,420) iz KM-e (396) i adrenergičkih nerava (87). Također senzibiliziraju i eventualno direktno stimuliraju kateholaminske receptore CNS-a (393,420), 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 najjače 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 umora i otklanjaju nastupanje sna (52). Stimuliranjem motoričke areae kore velikog mozga metilksantini mogu da povećaju motoričku aktivnost (21,52) i da skrate vrijeme reagiranja na vanjske podražaje (21). Kofein takodjer 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 grčevina (eventualno i toničkim) koji mogu dovesti i do smrti (52,153).

Kofein takodjer utječe na propagaciju nervnih nadražaja u živčanom tkivu. On pojačava sinaptičku transmisiju u simpatičkim 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-

nje oksidativne fosforilacije (321), što neminovno dovo-
di do smetnji u nervnoj provodljivosti u KM-i. Biokemi-
jska podloga sponenutih zbivanja je slijedeća: blokira-
njen oksidativne fosforilacije sadržaj ATP-a u CNS-u pa-
da, dok AMP i ADP u početnoj fazi rastu (321). Nešto ka-
snije 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).
Sponenuti enzim vrši svoju aktivnost isključivo u prisu-
tnosti kisika.

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

Obzirom da kofein podiže koncentraciju c3,5 AMP-a u sta-
nicama CNS-a smatramo da je od interesa da se ispita da li će
taj metilksantin utjecati i na traumom smanjeni nivo c 3,5
AMP-a u oštećenim stanicama KM-e.

Piracetan

GABA je inhibitorni transniter u CNS-u, te može
da doprinira njegovu aktivnost. Budući da GABA ne prela-
zi krvno moždanu barijeru stalno se traže razne sinte-
tske zamjene za nju, s ciljem da se nadju GABA-i slični
sedativno-hipnotički lijekovi koji će prelaziti sponenu-
te prepreku (329). S tim ciljem je i Strubbe (UCB - Belgi-
ja) 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 oslobađanje 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 vertige: 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 piracetam 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 neurotransmitterskog 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 povećá oslobađanje DA-a iz nervnih završetaka, što je praćeno porastom HVA-e i padom DA-a u nervnim stanicama (159).

Neki istaživači smatraju da piracetam ima nespecifično opće 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) piracetan 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 stanici su specifični pokazatelji hipoksije CNS-a (178).

c) piracetan 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 piracetan olakšava posthipoksično oporavljanje živčanih stanica CNS-a (320,321).

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

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

Poznato je da m-RNA nosi informacije u citoplazmu;

tu se one 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. "amnesic factors") 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 popravljja 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, posttraumatske ili postoperativne (73,208,313). Medjutim kod unesrećenih koji su u nešto blažoj komi, piracetam uzrokuje brže budjenje svijesti, popravljjanje EEG-skog nalaza i normaliziranje neurološkog statusa. Popravljjanje kliničkog stanja ispitanika traje dalje i nakon prekida terapije piracetanom (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 piracetana, karakterizirano smanjenjem glavobolje i ostalih neuroloških simptoma (56,129,428).

c) Piracetam u gerijatrijskih bolesnika sa izraženom ili bez senilne demencije, uvjetuje nastanak izvjesne dinamizacije, popravljjanje samostalnosti, bolju socijalizaciju

ispitanika, te bolje rješavanje postavljenih zadataka (126, 129, 173, 347). Ustanovljeno je da piracetam ne utječe na memoriju gerijatrijskih bolesnika (2). Medjutim značajno popravljjanja 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 (transkaloznog-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 limbiki sustav ni na aktivirajuću retikularnu formaciju (172). Te činjenice su uvjetovale nastanak teorije o isključivo telecefaličkom djelovanju piracetama (171, 172). Medjutim on skraćuje vrijeme spinalne fiksacije (174). To je model elementarnog učenja na nivou KM-a, a karakteriziran je potrebnim vremenom da se nešto zapamti 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. Uskoro se spoznalo da kompresija i inflamacija baze mozga uzrokovane operacijom u kranijumu, prolaze brže nakon upotrebe piracetama (426). On uzrokuje privremeno popravljavanje smetnji svijesti kod tumora mozga (208), međjutim svi ispitivači nisu uspjeli da potvrde taj nalaz (428).

Piracetam smanjuje učestalost mokrenja kod djece sa enuresis nocturna (347,428), a takodjer pokazuje izvjesno poboljšanje kliničkog nalaza kod bolesnika sa hereditarnim oboljenjima CNS-a: korea Huntington, ataxia familiaris hereditaria, dyststonia musculorum deformans, leucodystrophia 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 inhibitorima MAO-e. Piracetam olakšava terapiju neurotskih i astenodepresivnih stanja (361), te popravlja pamćenje, spontanu aktivnost, shvaćanje i reagiranje na vanjske podražaje kod stanja psihoorganskog sindroma (262).

Piracetam se pokazao kao vrlo dobar lijek za liječenje kroničnog alkoholizma, jer uzrokuje ublažavanje

i iščezavanje 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 kome (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 (339,362). Možda je za takvu aktivnost piracetama značajna činjenica da on djeluje suprotno od spomenutih antipsihotika, 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). Medjutim smatra se da piracetam nije značajan antiparkinsonik, već da ga treba koristiti kao "protektor" kod upotrebe lijekova koji mogu uzrokovati ekstrapiramidalne 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), to 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 prećena je impresivnim neurološkim ispadima (paraplegija i gubitak senzibiliteta). Međutim od značaja je pojava da nakon snažne kontuzije ne nastaje uvijek 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 nakupljanje 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 paraplegičara. U SAD i u nekim zemljama zapadne Evrope postoje sekcije pri nacionalnim neurokirurškim 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).

Suvremeni pristup proučavanja patologije KM-e zahtjeva multidisciplinarnu djelatnost, koja traži široku suradnju stručnjaka raznih profila (neurolozi, neurokirurzi, 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, serotoninškog, 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-Na. Po potrebi im je još i.v. dodavano, u prosjeku ukupno $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 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 škalicama 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. Udarana površina utega je bila 17,35 mm². 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) oslobodjenu pri srazu utega i KM-e dobiveni su slijedeći rezultati: radu od 27 p·cm odgovara energija od $2,68 \cdot 10^{-3}$ J, a radu od 71 p·cm energija od $7,01 \cdot 10^{-3}$ J (J=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 oštrem iglom 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 određivan 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.

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

Sve eksperimentalne životinje su bile podjeljene 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 postoperativnih 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 drukčije naznačeno), dobivale istoimenu tvar. Ispitivane supstance su otapane 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 p°cm i grupa b) udarcem od 71 p°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 p°cm, te skupina

b) udarcem od 71 p°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 p°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
Apomorfina :.....	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
Strihnin :.....	0,05 mg·kg ⁻¹

Skupina kofeina

Kofein ; 10 mg·kg⁻¹

Skupina piracetama

KM-a je kod svih životinja iz ove skupine traumatizirana udarcem 71 p·cm. Piracetam je uvijek davan u dozi od 2 g·kg⁻¹. Životinje su dobivale piracetam u slijedećim uvjetima:

- piracetam je davan kontinuirano jednom dnevno tokom 9 postoperativnih dana. Početak injiciranja je bio a) neposredno 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 ml·kg⁻¹ 5%-tne glukoze, b) sa 10 ml·kg⁻¹ aqua destillatae, c) sa 0,1 mg·kg⁻¹ DHE-a, te d) sa 1 mg·kg⁻¹ atropina.

U cijelom radu se randomizacijom odredjivalo 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*cm:

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

- T=1,3 i

- T=3,4.

Ovaj dio eksperimenta je radjen po principima slijepa probe.

c) Tjelesna temperatura kunića:

Za ova ispitivanja je korišten električni univerzalni termometar ELLAB-TE₃ i aplikatori RK 2S namijenjeni za rektalno mjerenje temperature. Temperatura je ispitivana u kontrolnim uvjetima (prije narkoze) neposredno, nakon davanja narkotika (životinja 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 serotoninina - 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, cjelokupna 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 razrijeđenim 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) adsorpcija kateholamina na kolonu aluminijeva oksida kod pH 8,5 i elucije sa $0,2 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ocne kiseline; 3) oksidacije kateholamina do lutin derivata sa natrijevim tiosulfatom;
- 4) mjerenje fluorescencije kod 505 nm. Fluorescencija je aktivirana na 395 nm (105,4411). Uzorci su mjereni na spektrofluorometru Perkin Elmer 1000.

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

Ekstrakcija je učinjena pomoću etera kako bi se uklonila indoloctena 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 slijepe 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 anestetizirane 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 mjereno u brahijalnoj arteriji

Statham manometrom, a krvni protok je mjereno 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·kg⁻¹ heparina kako bi se spriječila koagulacija krvi. Svaki sat ga je još dodavano po 10^{-7} g·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 apsolutna razlika u krvnom protoku (mm stupca Hg) nastala nakon davanja ispitivanih tvari, u odnosu na njegovu početnu vrijednost.

D) Piracetam i sistemski krvni tlak

Utjecaj piracetama na sistemski krvni tlak ispitivan je na kunićima oba spola, tjelesne težine između 2,5-3,5 kg. Krvni pritisak je mjereno u arteriji uške Statham manometrom, preko Beckman R SC II pisača. Kunići su heparinizirani (10^{-6} g·kg⁻¹) na početku eksperimenta a po potrebi im je još i.v. dodavano 10^{-7} g·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 cjelosti. 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 glu
koza $2,0 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$. Otopina je obilno oksigenirana uz konstantno
mješanje i održavanje na stalnoj temperaturi od $37 \pm 0,25^\circ\text{C}$.

Akcija 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 kadu volumena 60 ml), čekalo se još 45 minuta da se
uspоставi stabilno stanje, tj. da organ počne raditi konstan-
tno i ujednačeno.

Ispitivali smo kronotropno djelovanje isopropilnoradre-
nalina (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 količi-
ni ispitivane tvari bez prethodnog ispiranja izoliranog
atrija i kade dodavana određena količina te iste supsta-
nce 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} - 10^{-6}
 $\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ za ISO, te od 10^{-10} - $10^{-3} \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ za piracetam.

Rezultati su prikazani kao apsolutna vrijednost pro-
mjene broja otkucaja atrijski u minuti u odnosu na početnu

(bazalnu) učestalost kucanja atrijsa.

H) Piracetam i alfa-adrenergički i holinergički receptori

U ovom ispitivanju je korištena modifcirana metoda Furchgott i Bhadrakona (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 između jagodica prstiju operaterove slobodne ruke i postupno rotiran i guran prema škaricama. To je omogućilo kontinuiranu spiralnu 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 razmacima od 90 minuta. U svrhu dobivanja krajnjih rezultata, korišćeni 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), piracetanom, te NA i ACh u prisustvu $2 \cdot 10^{-3}$ g·ml⁻¹ piracetama. Služili smo se kumulativnom metodom unošenja ispitivanih tvari. Njihove koncentracije su bile od 10^{-10} do $3 \cdot 10^{-5}$ g·ml⁻¹ za NA, te od 10^{-8} do $3 \cdot 10^{-5}$ g·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 bidestilirane vode. Dobivena smjesa je lagano zagrijavana uz intenzivno mješanje.

-- Haloperidol: Na 0,5 haloperidola dodaje se 0,5 ml 90% limunske kiseline i 100 ml bidestilirane 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 bidestiliranom 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 hranu) 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 zaraštavanje operativnog reza bilo uredno. Pojava dekubitusa, a naročito septičkih, 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, septički dekubitusi, porast tjelesne temperature), tada su rezultati dobiveni njihovim daljnim 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 višednevnog davanja reserpina, kunići su bili izrazito mirni i javljala 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 narkoze 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 voljnih 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 varirale 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 apsolutne kontrole (izvršena je samo laminotomija), nastaju vrlo blage i prolazne smetnje u pokretanju stražnjih 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 g·cm uzrokuje umjerene, ali tokom cijelog eksperimenta prisutne

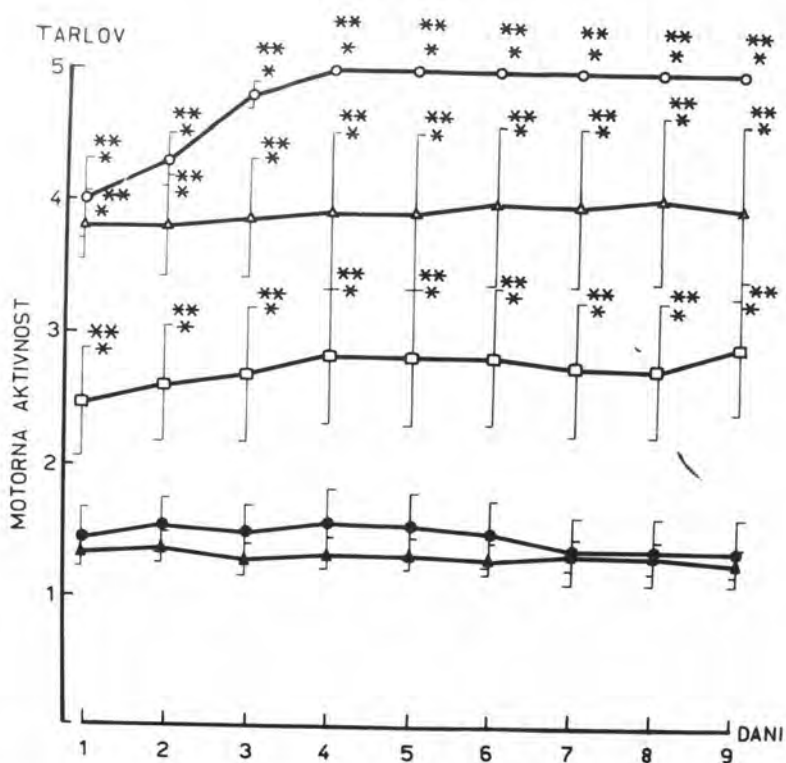
smetnje u motorici. Prvog dana nakon operacije motorna je aktivnost iznosila 3,8 jedinica po Tarlov-u. Tokom slijedećih osam dana se mogućnost aktivnog kretanja održavala na gotovo istom nivou, ali ipak uz lagano kretanje na bolje. Najbolji rezultat je zabilježen osmog postoperativnog dana: $T=4,0$ (Sl.8.).

Kontuzija KM-e izvedena udarcem od 71 p·cm uzrokuje izražene i tokom cijelog eksperimenta prisutne smetnje pokretanja stražnjih nogu. Kod 30% eksperimentalnih životinja postojala je mogućnost aktivnog micanja svih ekstremiteta, 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.9.). Slapini kunića je izvršena kontuzija KM-e silom od 71 p·cm, 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

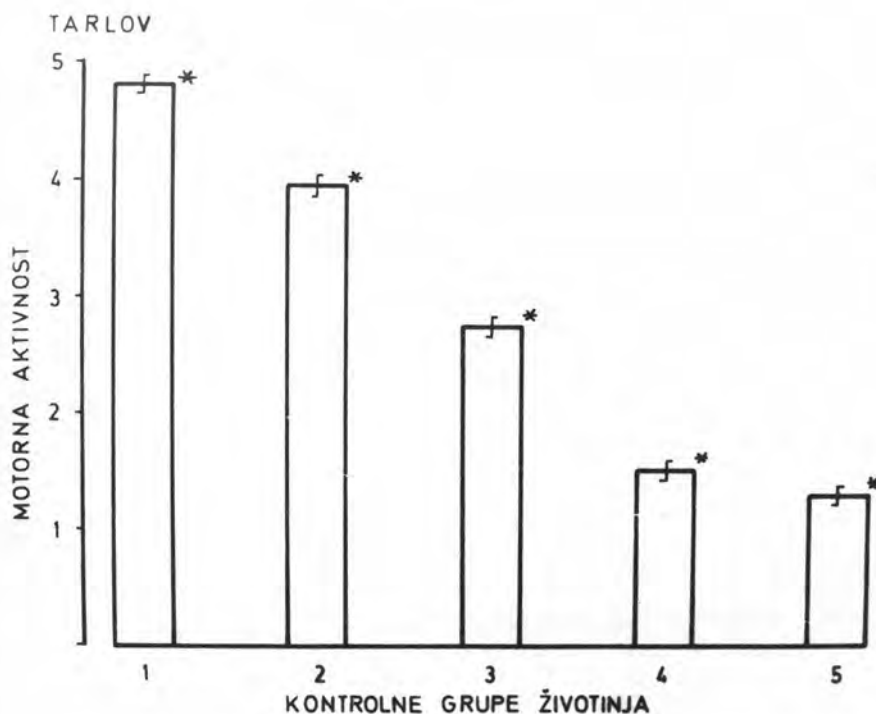
smetnji koje smo vidjeli kod svih ostalih kontrolnih grupa). Prvog dana je motorna aktivnost iznosila 1,4 jedinica, a tokom slijedećih dana se vrlo malo mijenjalo. Devetog dana je bila najniža i iznosila je 1,3 jedinica po Tarlow-u (Sl.8.).

Motorička aktivnost kunića koji su dobivali 5% glukoze, 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.3.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolnih grupa kunića, od prvog do devetog postoperativnog dana. Apsolutna kontrola (samo laminektomija) (O); kontuzija KM-e udarcem od 27 p·cm (Δ); kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm (●); kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm, a kunići su svakodnevno dobivali 10 ml·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 ml·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 (Δ), 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 apsolutne 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 između svih kontrolnih grupa životinja (Sl.9.).



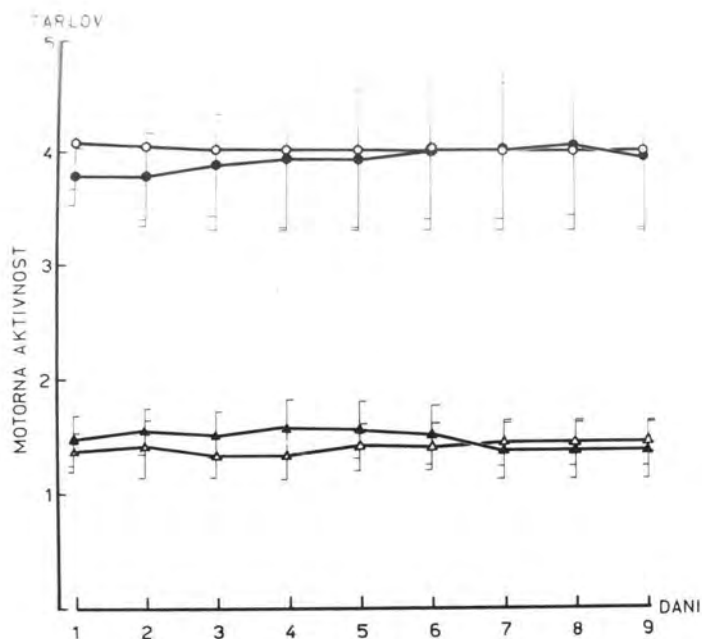
Sl. 9.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolnih grupa kunića.

- 1: apsolutna kontrola (samo laminektomija);
- 2: kontuzija KI-e udarcem od 27 p°cm;
- 3: kontuzija KI-e udarcem od 71 p°cm uz svakodnevno dobivanje 10 ml·kg⁻¹ 5% otopine glukoze i.v.;
- 4: kontuzija KI-e silom od 71 p°cm;
- 5: kontuzija KI-e silom od 171 p°cm uz svakodnevno dobivanje 10 ml·kg⁻¹ destilirane vode i.v.

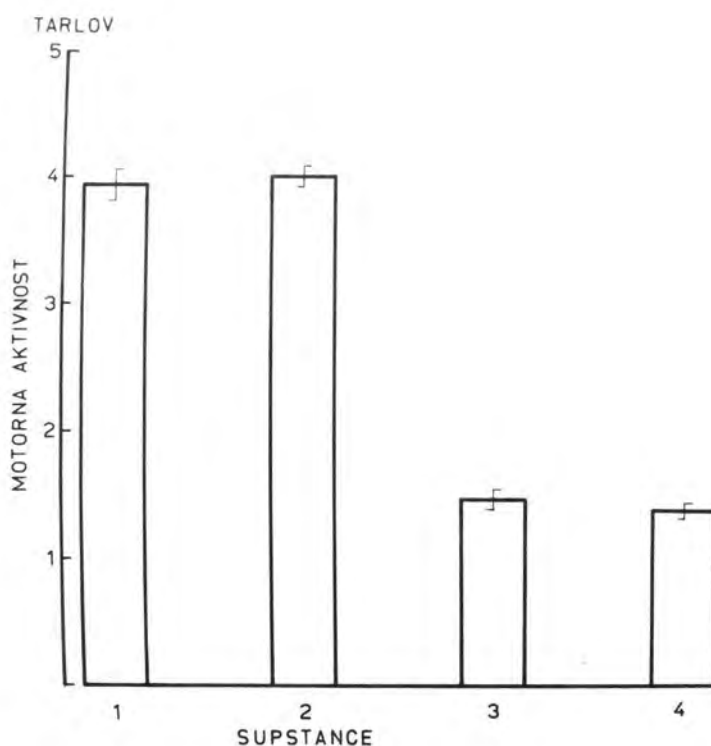
Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevno motoričke aktivnosti od 15 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku. *prikazuje statistički značajnu razliku između dva susjedna stupca ($P \leq 0,05$).

2: Moradrenenergički sustav i kontuzija kičmene
moždine

Ispraznivši endogene depoe katecholamina u CNS-u reserpinom (tri dana po $0,3-0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 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 nereserpiniziranih životinja (Sl.10.). Takodjer 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.

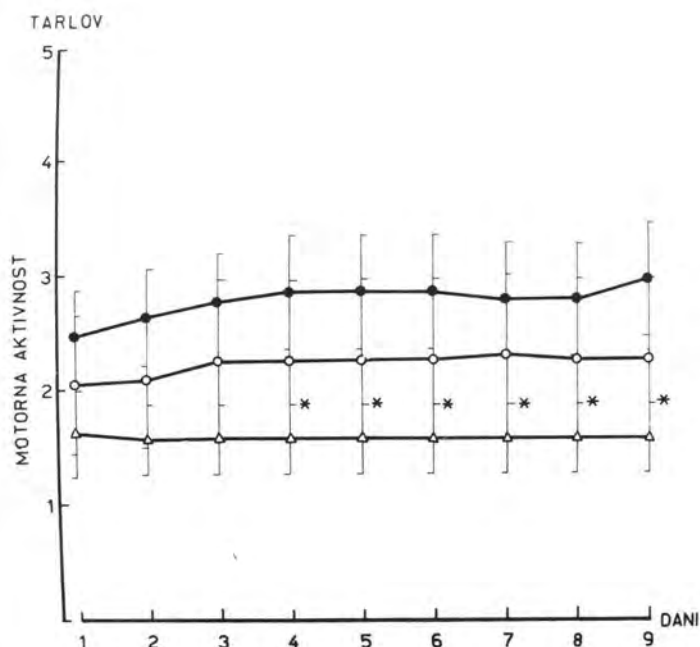


Sl.11.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 27 p°cm: (1) nereserpinizirane životinje, (2) reserpinizirane životinje (0,3-0,5 mg·kg⁻¹ tokom 3 dana prije traume); odnosno udarcem od 71 p°cm: (3) nereserpinizirane i (4) reserpinizirane životinje. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost ukupne 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku.

Levo DOPA (1 DOPA - 100 mg·kg⁻¹) i α metil DOPA (20 mg·kg⁻¹) smanjuju mogućnost aktivnog pokretanja kunića kojima je KM-a traumatizirana udarcem od 71

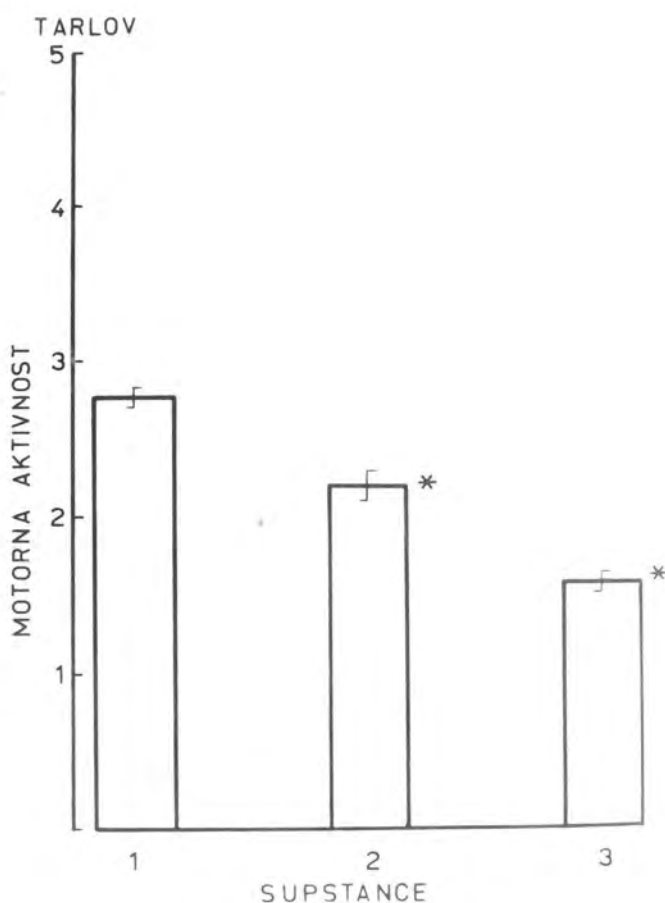
pacem. Prvog dana nakon traume, motorna je aktivnost životinja koje su dobivale metil DOPA iznosila 2,1 jedinica a trećeg dana 2,3 jedinica po Tarlov-u. Taj nivo aktivnosti je uz malena dnevna odstupanja ostao prisutan do kraja eksperimenta.

Motorna aktivnost kunića koji su dobivali 1 DOPA je bila tokom svih 9 posttraumatskih dana na razini od $M=1,5$; 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 mg·kg⁻¹ 1 DOPA (△) ili 20 mg·kg⁻¹ metil DOPA (○). Svim životinjama 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 metil DOPA ($T=2,2$) ili 1 DOPA ($T=1,7$), od aktivnosti životinja koje su dobivale 5% otopinu glukoze ($T=2,8$) ($P \leq 0,05$) (Sl.13.).

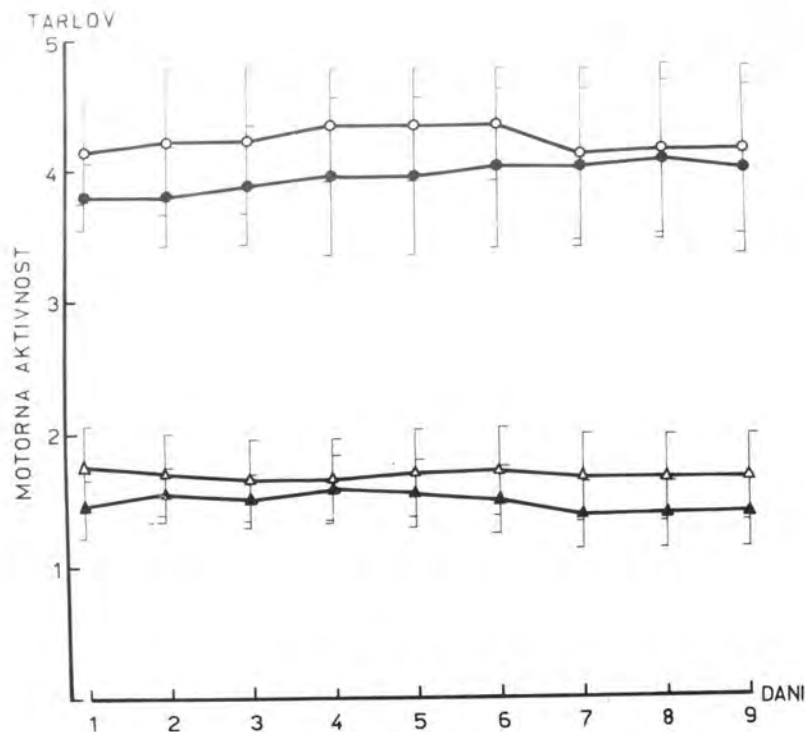


Sl.13.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su svakodnevno dobivali 20 mg·kg⁻¹ metil DOPA (2), ili 100 mg·kg⁻¹ DOPA (3). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku, a * statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi (P ≤ 0,05).

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

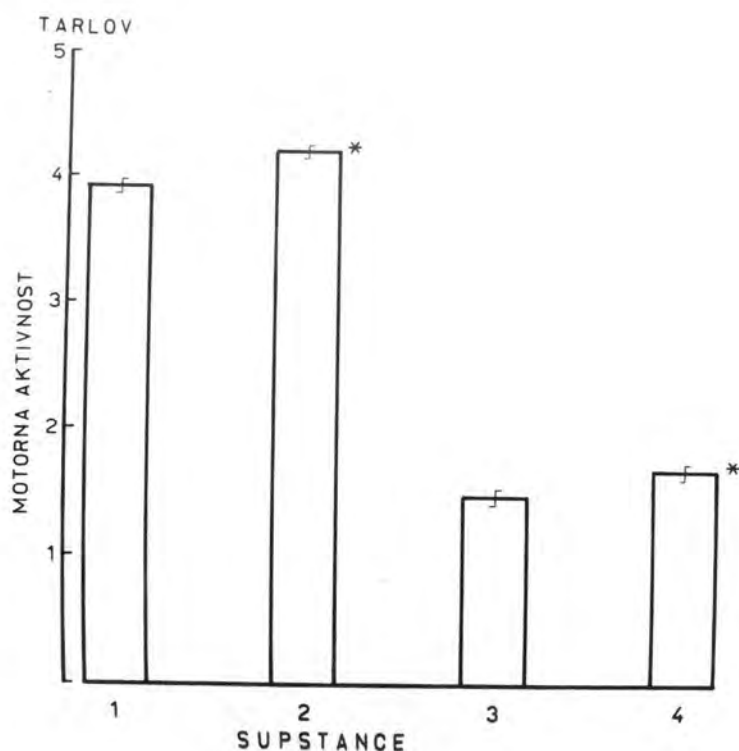
Kada je udarac iznosio 27 p°cm motorička je aktivnost prvog i devetog dana nakon traume iznosila 4,2 jedinica; ali je četvrtog, petog i šestog dana aktivnost bila nešto viša: T=izmedju 4,3 i 4,5 jedinica (Sl.14.).



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 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.

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

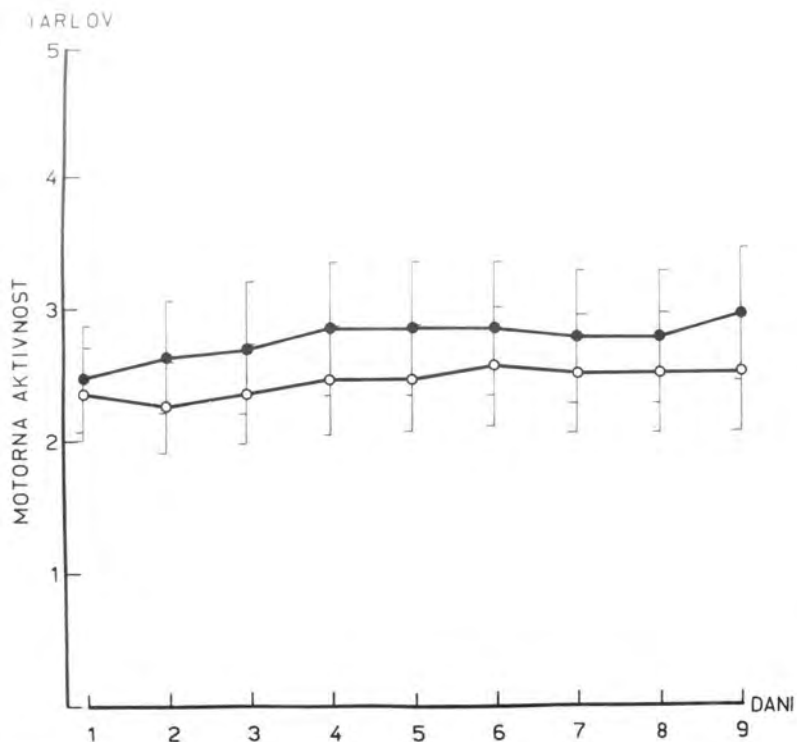


Sl.15.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je KM-a ledirana udarcem od 27 p°cm, a nisu dobivali nikakvu supstancu (kontrolna grupa) (1), ili su 30 minuta prije traume dobili 15 mg·kg⁻¹ propranolola (2); te udarcem od 71 p°cm (kontrolna grupa) (3), ili su dobili propranolol (4).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

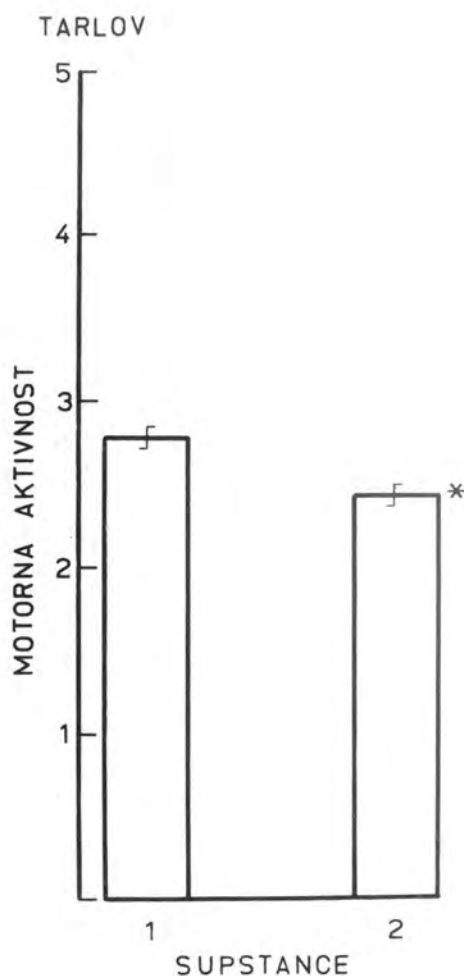
Svakodnevnim davanjem propranolola ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, u 5% otopini glukoze) kunićima s lediranom KM-cm (udarac od 71 p·cm) uzrokuje se veće smanjenje motoričke aktivnosti nego kod kontrolne grupe životinja.

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.).

Ukupna, 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.).



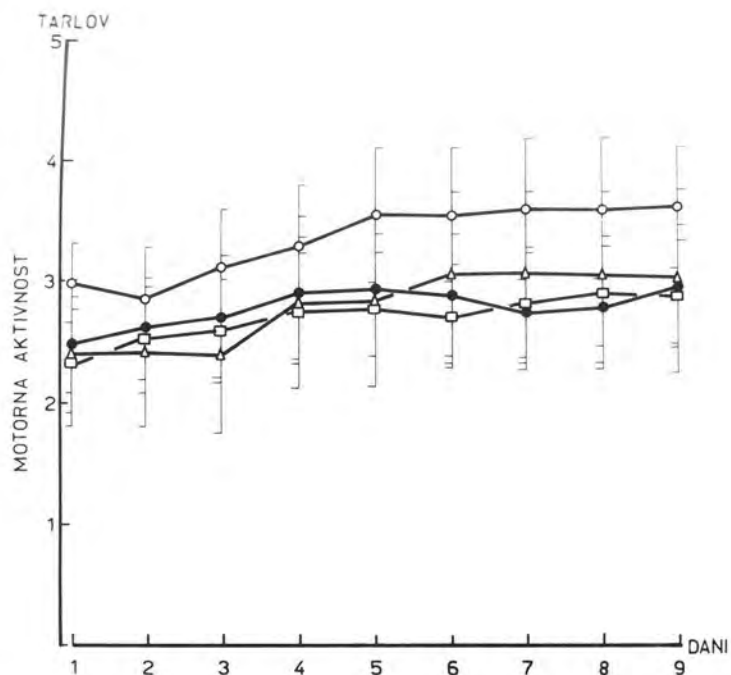
Sl.16.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali propranolol (svakodnevno $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim kunićima je KM-a ledirana udarcem od 71 p·cm. Motorička aktivnost je ispitivana tokom 9 dana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



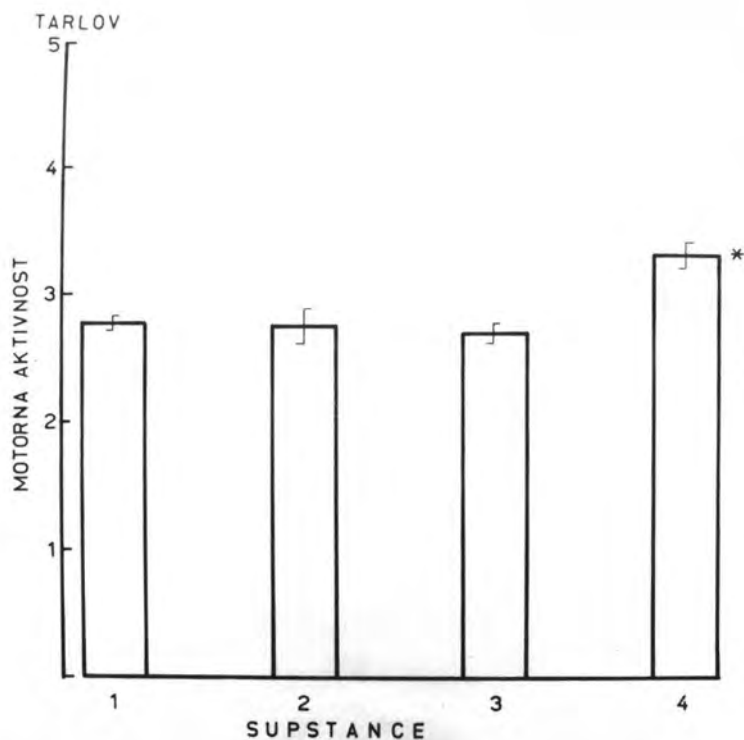
Sl.17.: Motorička aktivnost (jedinica po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% glukoze) (1), te kunića koji su dobivali propranolol (svakodnevno $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost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

Blokatori α 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·cm. 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.)).

Međutim 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 signifikantno više od kontrolne grupe ($\bar{x}=2,8$) ($P \leq 0,05$) (Sl.19.).



Sl.10.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% gluko-
zu (●), te kunića koji su svakodnevno
dobivali fentolamin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Δ), di-
benzilin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (◻) ili DHE
($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim životinjama je
izvršena kontuzija KM-e udarcem od
71 p.cm. Motorika je praćena tokom 9 dana
nakon traume. Svaka točka prikazuje srednju
vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte
oznaćavaju standardnu grešku.

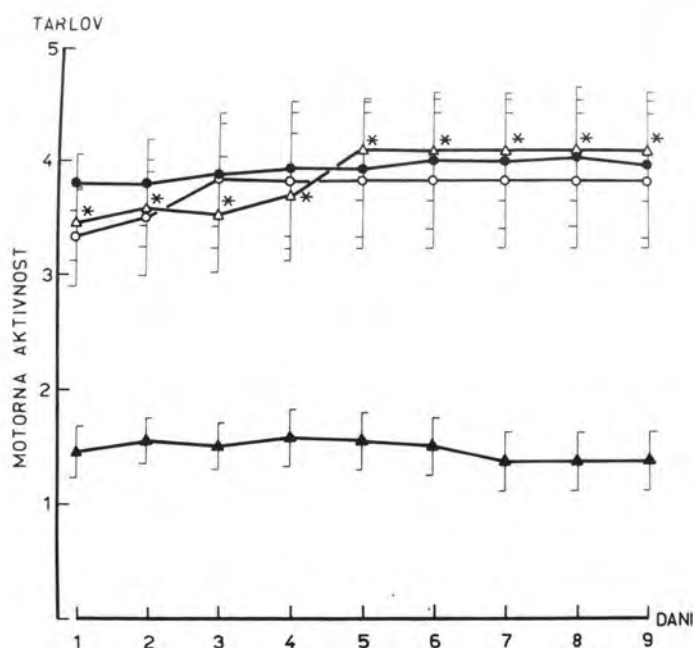


Sl.19.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su svakodnevno 5% glukozu) (1), fentolamin ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2), dibenzilin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (3) ili DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (4). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p°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 ($P \leq 0,05$).

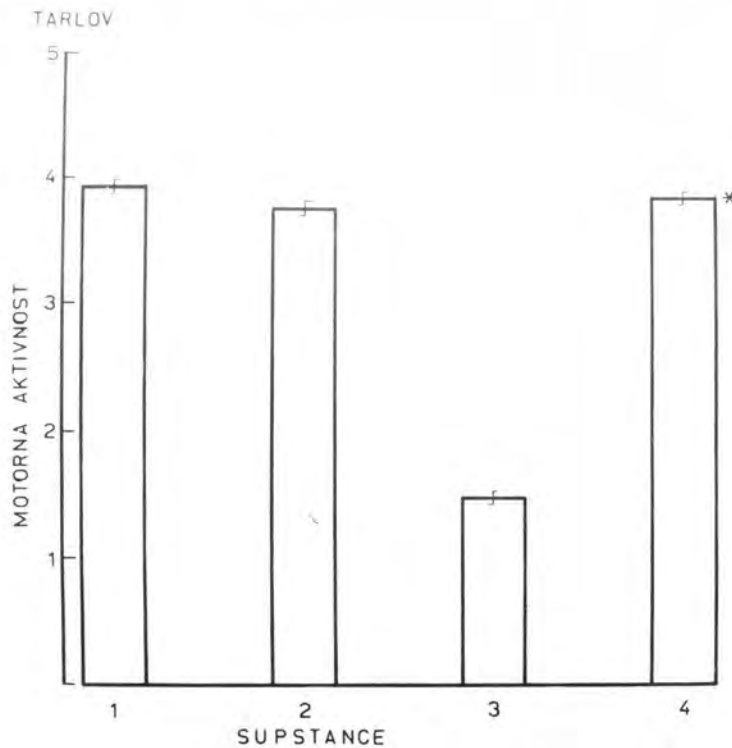
Jednokratnim davanjem DHE-a ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, vodena otopina ukupnog volumena od 2 ml, data je 30 minuta prije traume KM-e) vrlo malo smo utjecali na motoričku aktivnost kunića, kojima je KM-a pštećena udarcem od 27 p·cm, ali smo statistički značajno smanjili motorički deficit kunića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

Motorička aktivnost životinja koje su dobile DHE, prije traume od 71 g·cm, je bila slijedeća: 1, dan T-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⁻¹ 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 značajnu razliku prema odgovarajućoj kontrolnoj grupi (P ≤ 0,05).



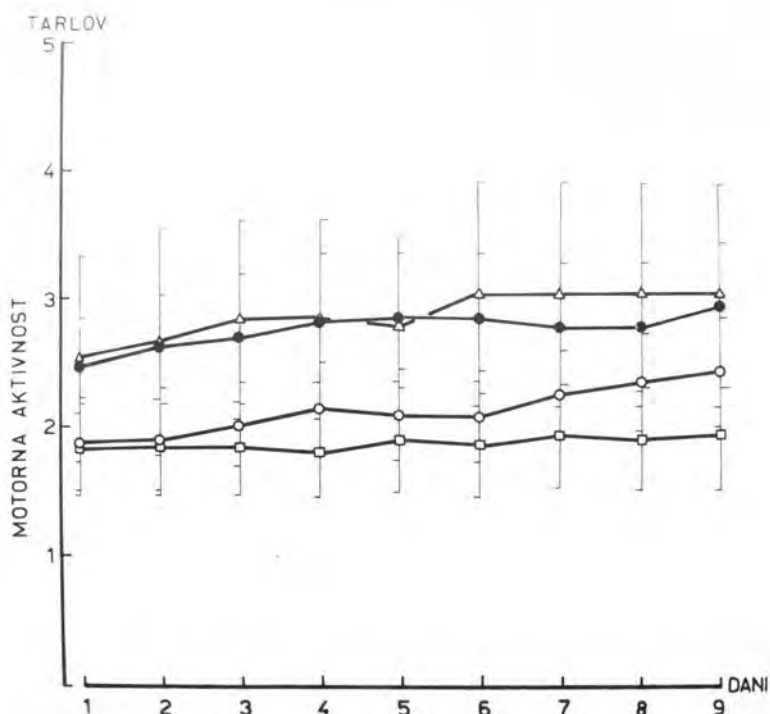
Sl.21.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića kojima je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 27 p·cm: kontrolna grupa (nije dobivala nikakvu tvar) (1), ili su dobivali DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ jednokratno 30 minuta prije traume) (2); te udarcem od 71 p·cm: kontrolna grupa (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 KM-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.

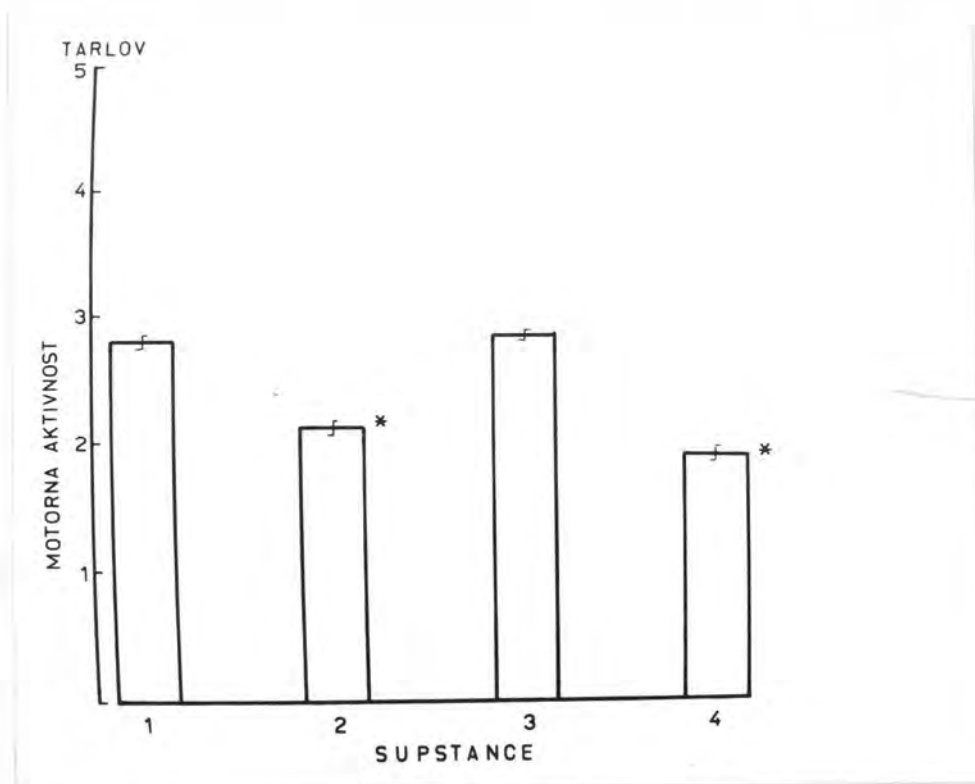
Kod životinja koje su dobivale apomorfin nastaju minimalne promjene u aktivitetu tokom slijedećih dana. Devetog dana motorička aktivnost je iznosila 1,9 jedinica po Tarlov-u. Medjutim haloperidol uzrokuje postupno i blago izraženo popravljjanje motoričkog statusa. Zadržnog dana eksperimenta spomenuta 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 kunića koji su dobivali: bromokriptin ($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (▲), apomorfine ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (◻), te haloperidol ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (○). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p°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 apomorfine statistički značajno smanjuju spomenutu aktivnost ($P \leq 0,05$). Mogućnost aktivnog kretanja kunića je bila slijedeća: kontrolna grupa $T=2,3$; 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% glukoz) (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 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ apomorfina (4) 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 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.

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

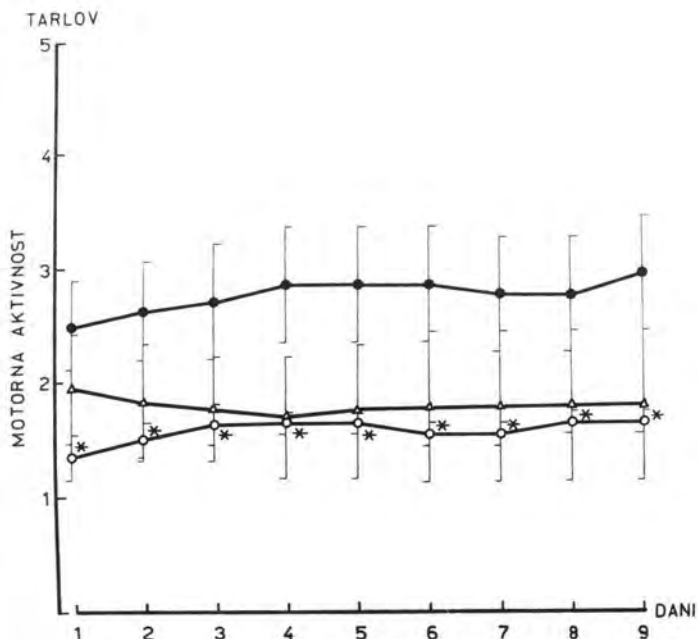
4: Serotoninski sustav i kontuzija kičmene
moždine

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 mg·kg⁻¹) i 5 hidroksi triptofan (5 HTP: 50 mg·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 poprimala 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).

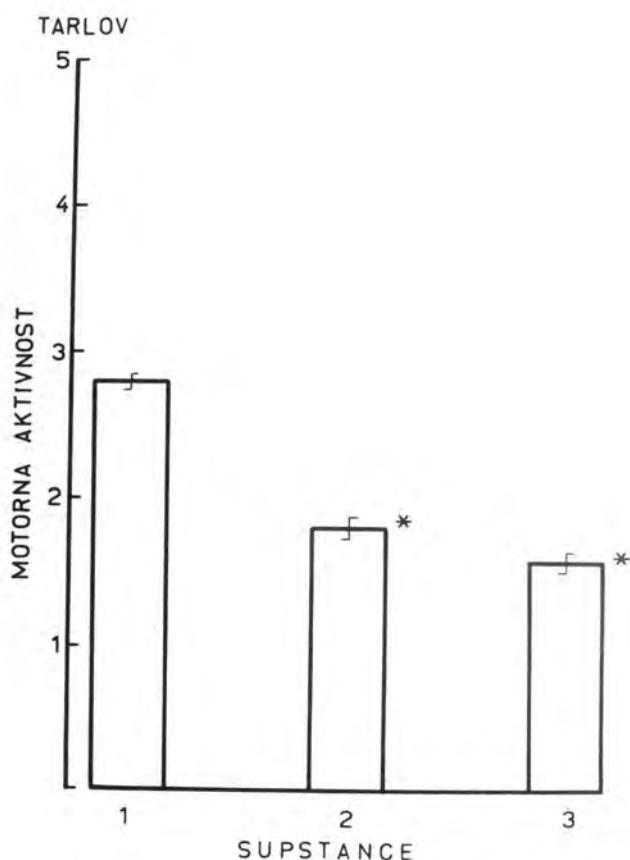
Motorički je deficit statistički značajno jače izražen ($P \leq 0,05$) kod kunića koji su dobivali 5 HTP, nego kod onih iz kontrolne grupe (Sl.24).



Sl.24.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), kunića koji su dobivali 0,14 mg·kg⁻¹ LSD-a (Δ), odnosno 50 mg·kg⁻¹ 5 HTP-a svakodnevno tokom 9 dana. Svim životinjama je izvršenakontuzija KMi-e udarcem od 71 p°cm. Motorička je aktivnost praćena tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Okomite crte prikazuju standardnu grešku. * oznaćava statistički znaćajnu razliku u odnosu na kontrolnu grupu (P ≤ 0,05).

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

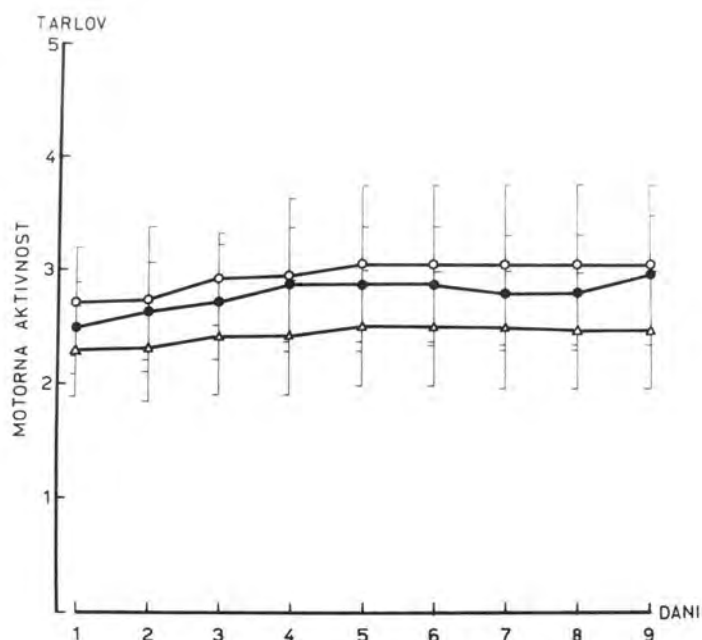


Sl.25.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su dobivali 0,14 mg·kg⁻¹ LSD-a (2) odnosno 50 mg·kg⁻¹ 5 HTP-a (3) tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KI-e udarcem od 71 p.cm. Svaki stupac 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 moždine

Atropin ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uzrokuje blago izraženo poboljšanje motoričke aktivnosti kunića, čija KM-a je ledirana udarcem od 71 p·cm. Prvog dana nakon kontuzije, motorička aktivnost je bila 2,7 jedinica po Tarlov-u. Tokom slijedećih ^{dana} tri dana stanje 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).

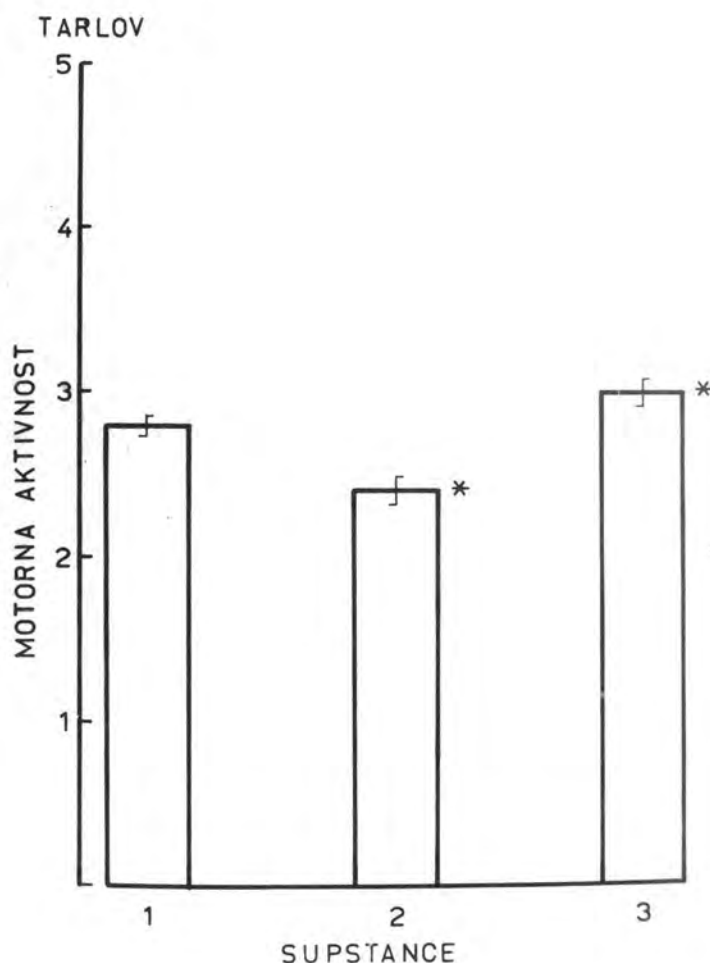
Neostigmin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uvjetuje nastajanje slabije izraženog smanjenja motoričke aktivnosti kunića s oštećenom KM-om. Prvog dana je mogućnost aktivnog pokretanja iznosila 2,3 jedinica po Tarlov-u. Nakon toga je uslijedilo izvjesno (unutar vrlo uskih granica) poboljšanje. Devetog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



Sl.26.: Motorička aktivnost (u jedinicama po Tarlovu) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (●), te kunića koji su dobivali 1 mg·kg⁻¹ atropina (○) ili 0,1 mg·kg⁻¹ 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 kretinji 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 neo-
stigmin ($T=2,4$) (Sl.27).



Sl. 27.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), 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. Svima životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od 71 p.cn. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 kunića. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
* prikazuje statistički značajnu razliku prema kontrolnoj grupi ($P \leq 0,05$).

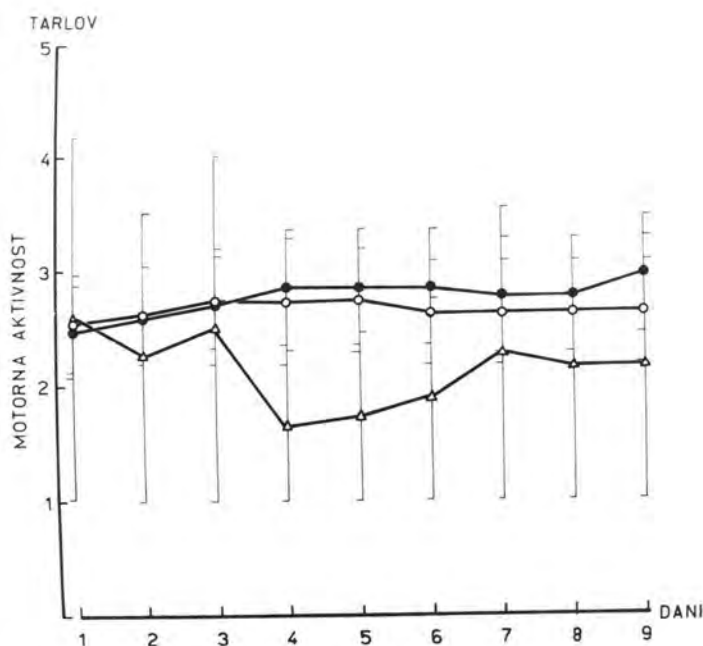
6: Presinaptička inhibicija i kontuzija kičmene
moždine

Mijenjajući aktivnost presinaptičke inhibicije pikrotoksinom ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) i gamaamino maslačnom kiselinom (GABA $1.500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 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).

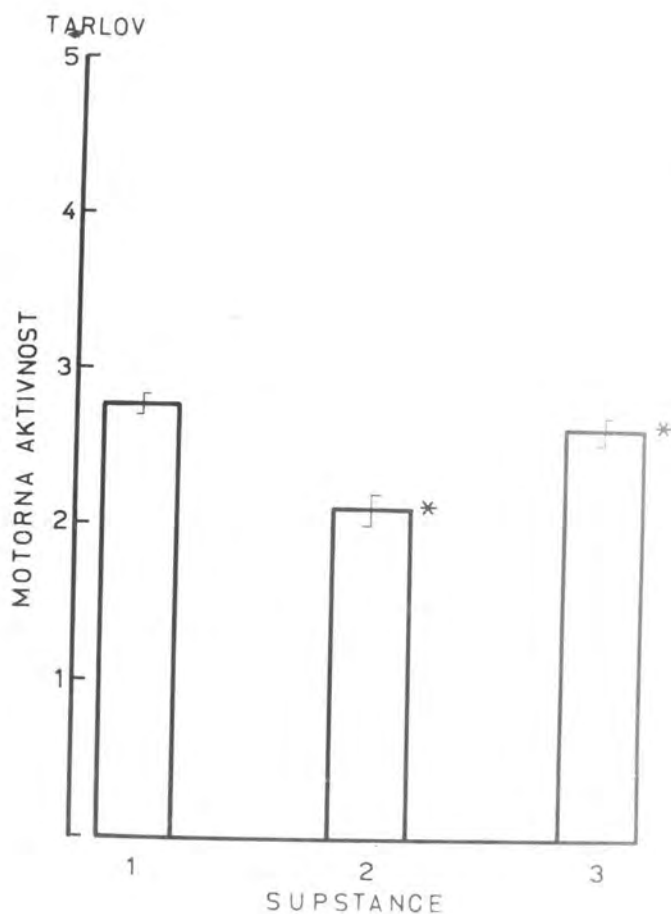
Tokom slijedećih dana mogućnost aktivnog kretanja kunića koji su dobivali pikrotoksin varirala je unutar relativno uskih granica. Devetog dana nakon traume KM-e motorika je bila opet na nivou prvog posttraumatskog dana (T=2,5).

Kod eksperimentalnih životinja koje su dobivale GABA-u očuvanost motoričke aktivnosti se mnogo mjenjala 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 ($1500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Δ) svakodnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm, a motorička aktivnost im je praćena tokom 9 dana nakon traume. Svaka točka prikazuje srednu vrijednost od deset eksperimenata. Okomite crte oznaćavaju standardnu grešku.

Ukupna, devet dnevna motorička aktivnost kunića koji su dobivali pikrotoksin i GABA-u je statistički 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).

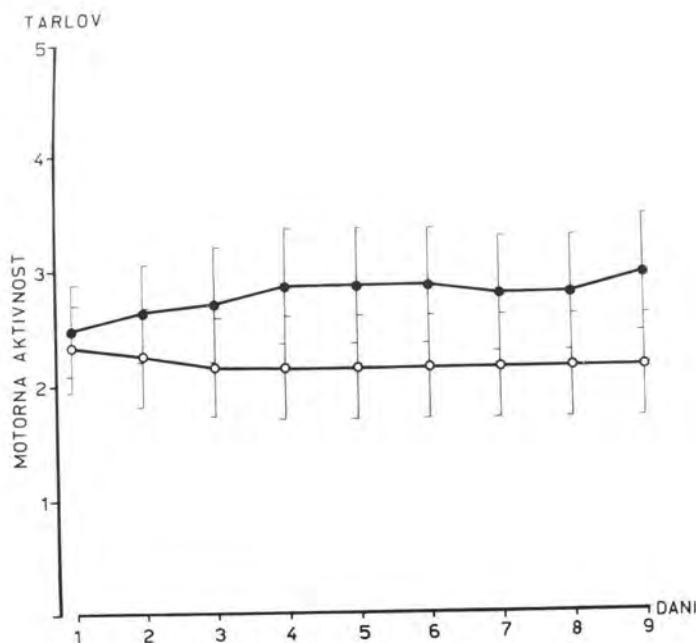


Sl.29.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kontrolne grupe kunića (dobivali su 5% otopinu glukoze) (1), te kunića koji su dobivali GABA-u ($1\ 500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) (2), odnosno pikrotoxin ($2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) (3), jednom dnevno tokom 9 posttraumatskih dana. Svim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

7: Postsinaptička inhibicija i kontuzija kičmene moždine

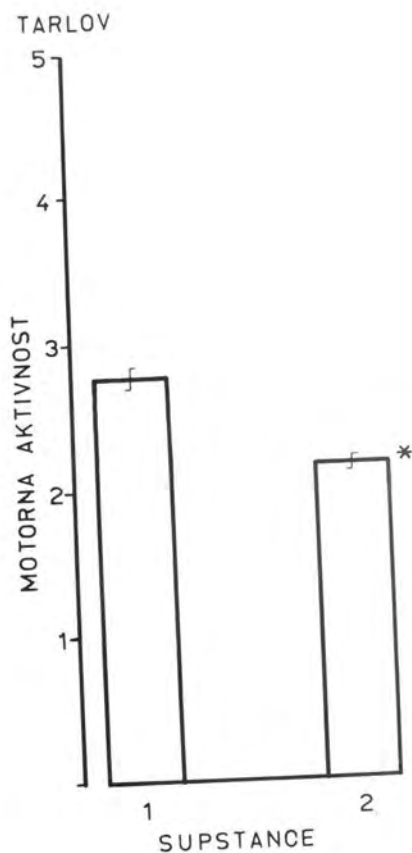
Strihnin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) uzrokuje kod kunića s oštećenom KM-om (udarac od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$) pad aktivne motoričke aktivnosti stražnjih nogu.

Prvog dana nakon traume KM-e motorička je aktivnost strihninom tretiranih kunića iznosila 2,3 jedinica po Warlov-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.

Ukupna, tokom cijelog eksperimenta iskazana motorička aktivnost životinja koje su dobivale strihnin, je statistički signifikantno manja ($T=2,2$), od istoimene aktivnosti kontrolnih životinja ($T=2,3$) ($P \leq 0,05$). (Sl.31).

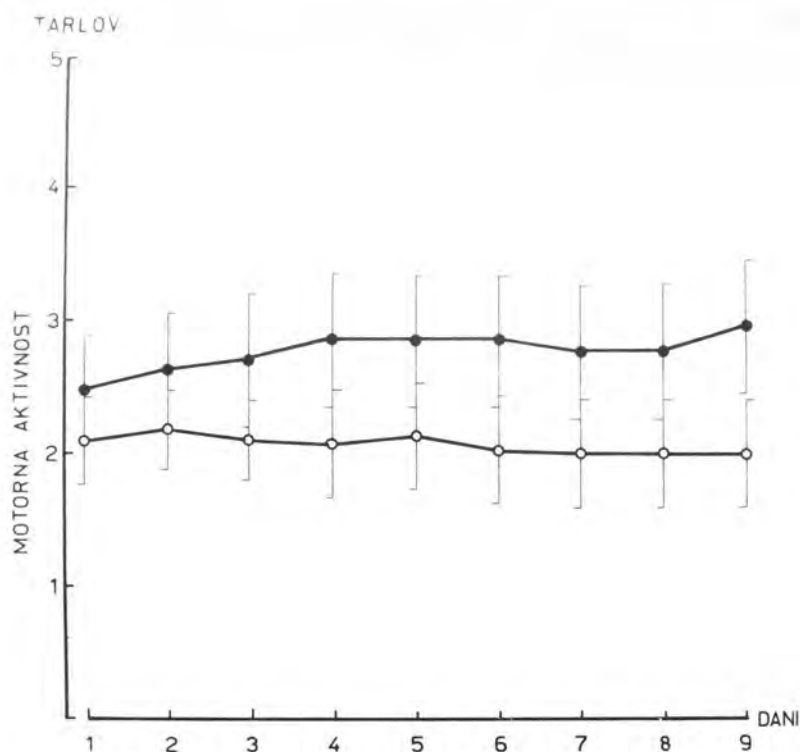


Sl. 31.: Motorička aktivnost (Tarlov jedinice) kontrolne grupe kunića (dobivale su 5% glukozu) (1), te kunića koji su tokom devet posttraumatskih dana dobivali strihnin ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (2). Svim životinjama je učinjena kontuzija KM-e udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$.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

3: Kofein i kontuzija kičmene moždine

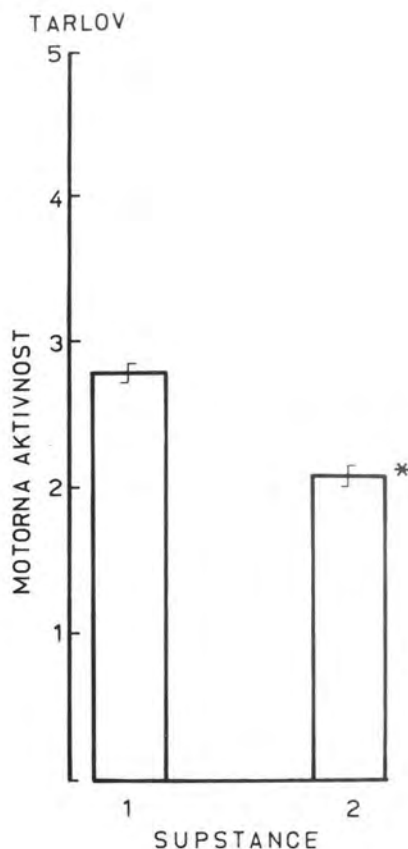
Kunići koji su dobivali kofein ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) imaju nešto veće smetnje u aktivnom pokretanju stražnjih ekstremiteta od kunića iz kontrolne grupe (dobivali su 5% glukoze). Svim životinjama je KM-a bila traumatizirana udarcem od 71 p°cm.

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 (dobivši 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 p·cm, a motorička aktivnost je praćena tokom 9 posttraumatskih dana. Svaka točka prikazuje srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte oznaćavaju 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 standardnu grešku.

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

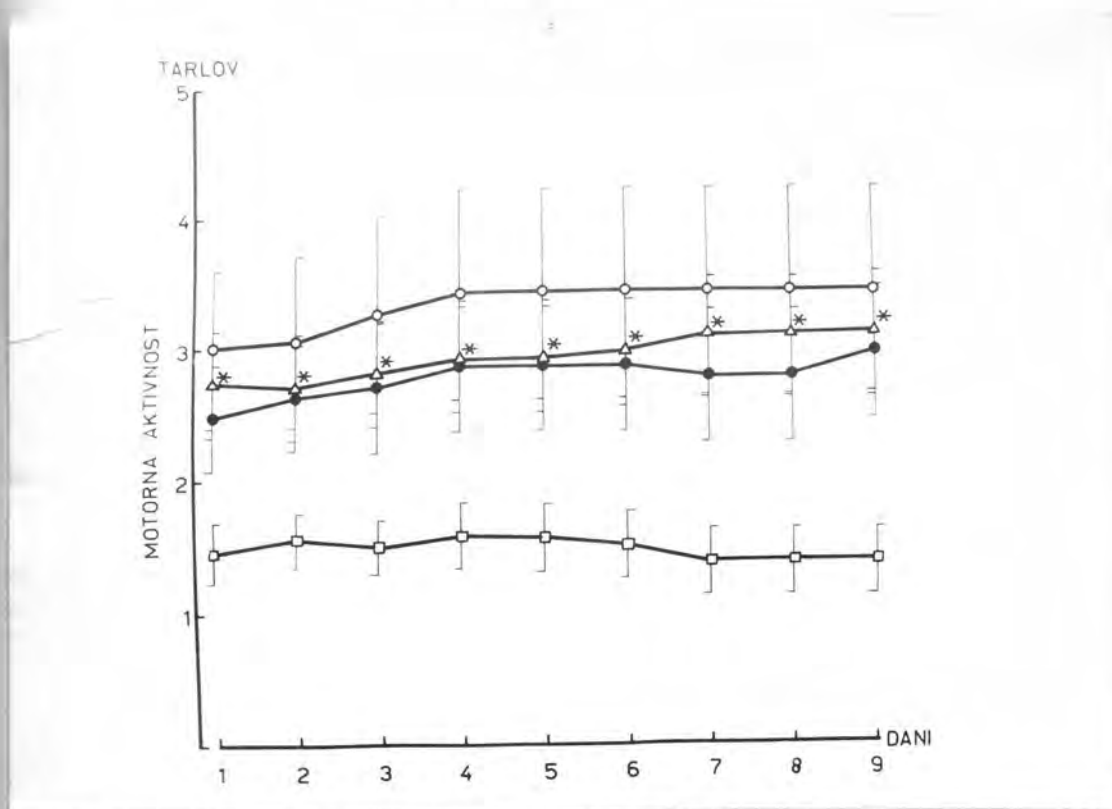
9: Piracetam i kontuzija kičmene moždine.

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 popravljaja 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.

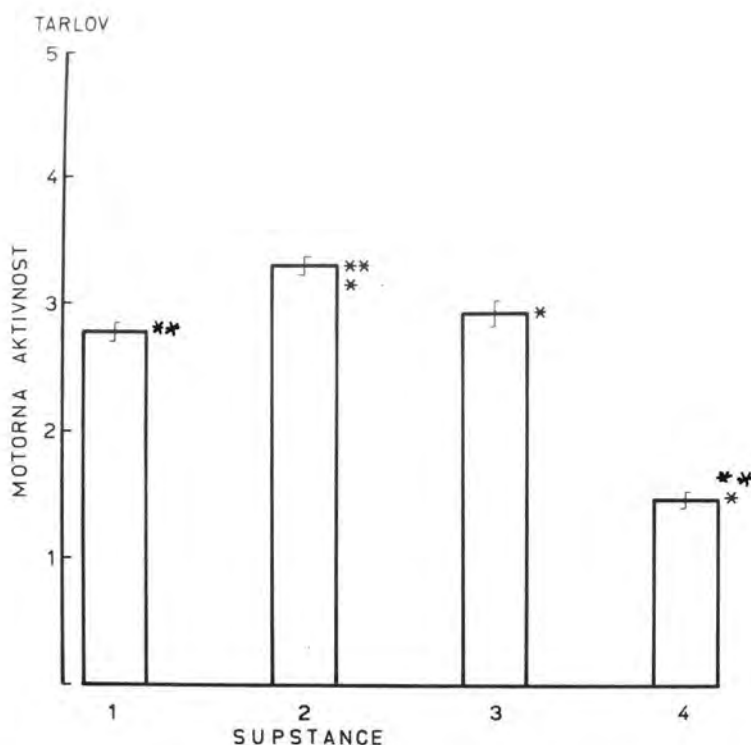
Kunići kojima je davan piracetam sa 5% otopinom glukoze, su imali prilično očuvanu mogućnost aktivnog kretanja već i prvog dana nakon traume (T=3,0). Tokom slijedećih dana je nastalo još dodatno popravljjanje motorike, koja je četvrtog dana iznosila 3,4 jedinice a devetog 3,5 jedinica po Tarlov-u (Sl.34).



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⁻¹ piracetama otopljenog u destiliranoj vodi (Δ) 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 oznaćavaju standardnu grešku. *prikazuje statistički znaćajnu razliku prema životinjama koje nisu dobivale nikakvu supstancu (P ≤ 0,05).

Kunići s povredjenom KM-om, a koji su dobivali piracetam, imaju statistički znaćajno veću očuvanost ukupne devedne motoričke aktivnosti, od onih koji su dobivali samo glukoze ili nisu dobivali nikakvu supstancu (P ≤ 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 životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost devet dnevne motoričke aktivnosti od 10 životinja. Okomite crte označavaju standardnu grešku.
*prikazuje statistički značajnu razliku prema životinjama koje su dobivale samo glukoze (1), a
**prema životinjama koje su dobivale piracetam otopljen u destiliranoj vodi (3) ($P \leq 0,05$).

Što je veći vremenski razmak između 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 popravljjanje motoričke aktivnosti kunića.

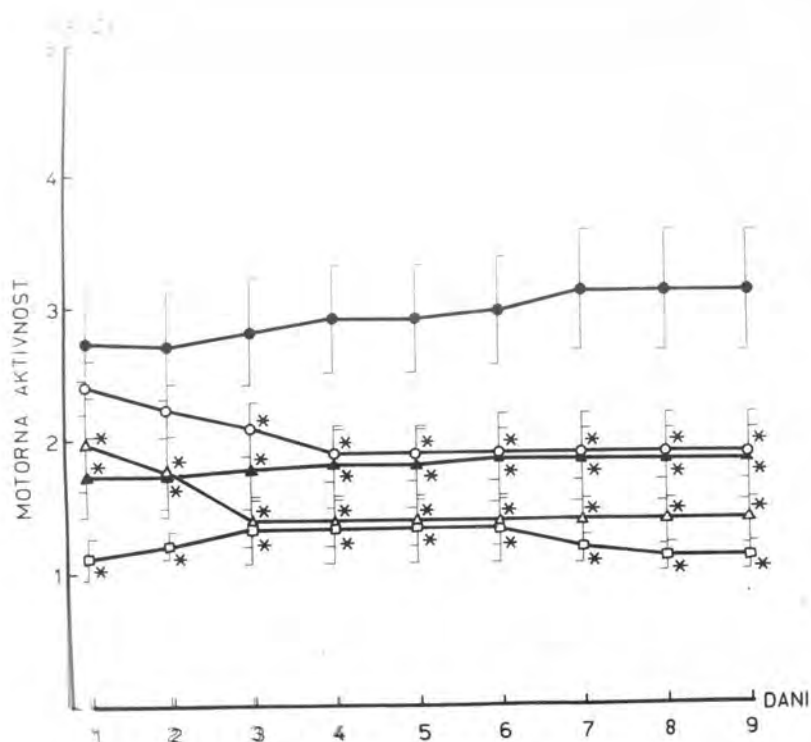
Kada je razmak iznosio 15 minuta, tada je motorička aktivnost prvog dana nakon kontuzije iznosila 2,4 jedinica po Tarlov-u. Tokom lijedećih dana nastao je ravnomjerni pad aktivnog pokretanja. Četvrtog dana nakon kontuzije, stanje se stabiliziralo na konačnoj vrijednosti od 1,9 jedinica po Tarlov-u, koja 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 između kontuzije KM-e i trenutka davanja piracetama bio šest sati, motorička je aktivnost bila najmanja. Prvog dana je iznosila 1,1 jedinica, te je uz maleni porast u toku slijedećih 6 dana opet došla (deveti^{dan}) na početni nivo od 1,1 jedinica po Tarlovu.

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



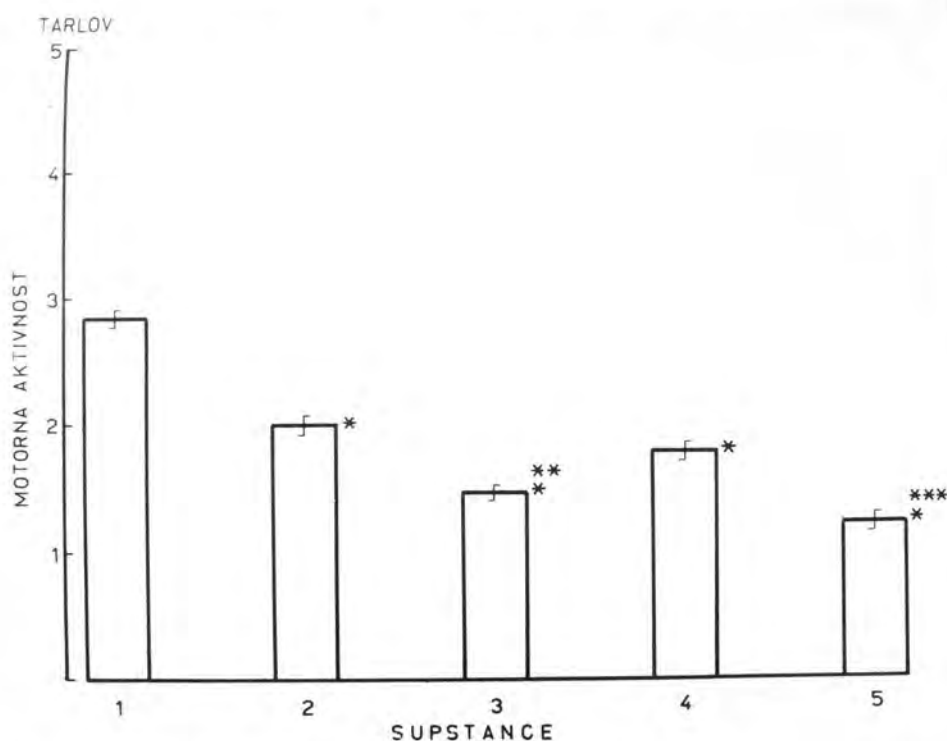
Sl. 36.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ piracetama (otopljen u destiliranoj vodi). Svim životinjama je KM-a ledirana udarcem od $71 \text{ p} \cdot \text{cm}$, a motorna aktivnost je praćena tokom slijedećih devet dana. Prva doza 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 životinjama 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 između

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

Ukupna 9 dnevna motorička aktivnost je bila slijedeća: 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).

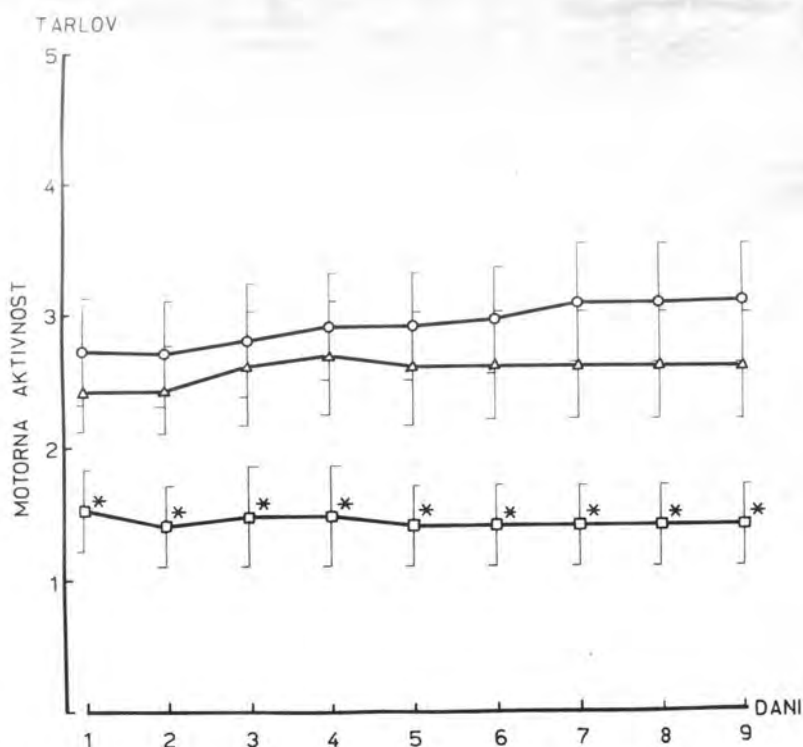


Sl.37.: Motorička aktivnost (jedinice po Tarlov-u) kunića koji su dobivali 2 g·kg⁻¹ piracetama (otopljen u destiliranoj vodi). Svim životinjama je izvršena kontuzija KM-e udarcem od 71 p·cm. Prva doza je data neposredno nakon traume (1), 15 minuta nakon traume (2), 30 minuta nakon traume (3), 1 sat nakon 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 davanjem 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 dobivale ispitivane kombinacije lijekova se tokom 9 dana relativno malo mjenjalo. 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.

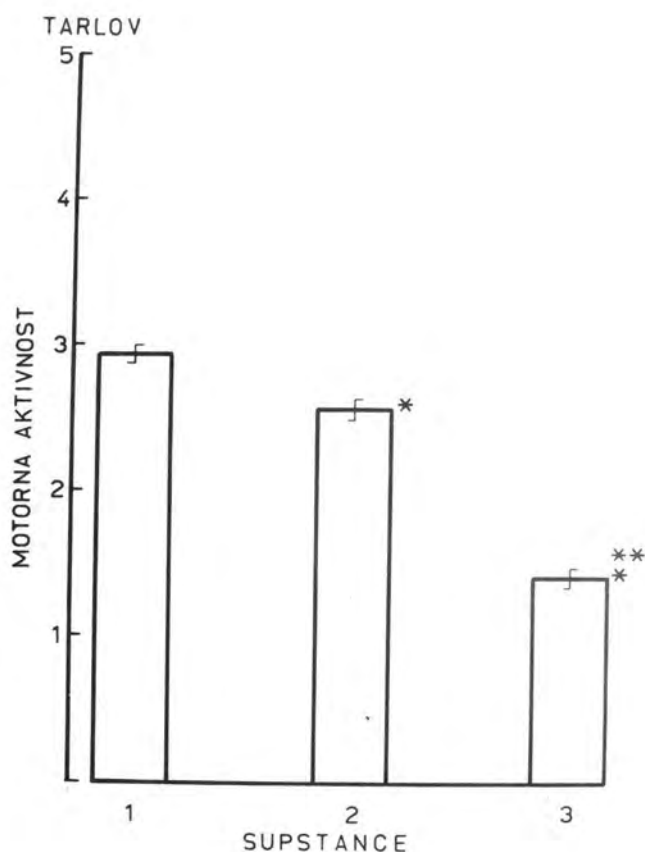
Kod kunića koji su dobivali piracetam s DHE, motorička je prvog dana bila 1,5, a zadnjeg dana eksperimenta 1,4 Tarlov jedinica, što je statistički značajno manje od aktivnosti životinja koje su dobivale samo piracetam ($P \leq 0,05$) (Sl.38).



Sl. 38.: 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 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Δ) ili piracetam + DHE ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (\square). 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 između životinja koje su dobivale piracetam s atropinom ($T=2,6$) i onih koje su dobivale piracetam s PHE-om ($T=1,4$) ($P \leq 0,05$) (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 p°cm. Svaki stupac prikazuje srednju vrijednost 9 dnevne motoričke 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
kičmene moždine

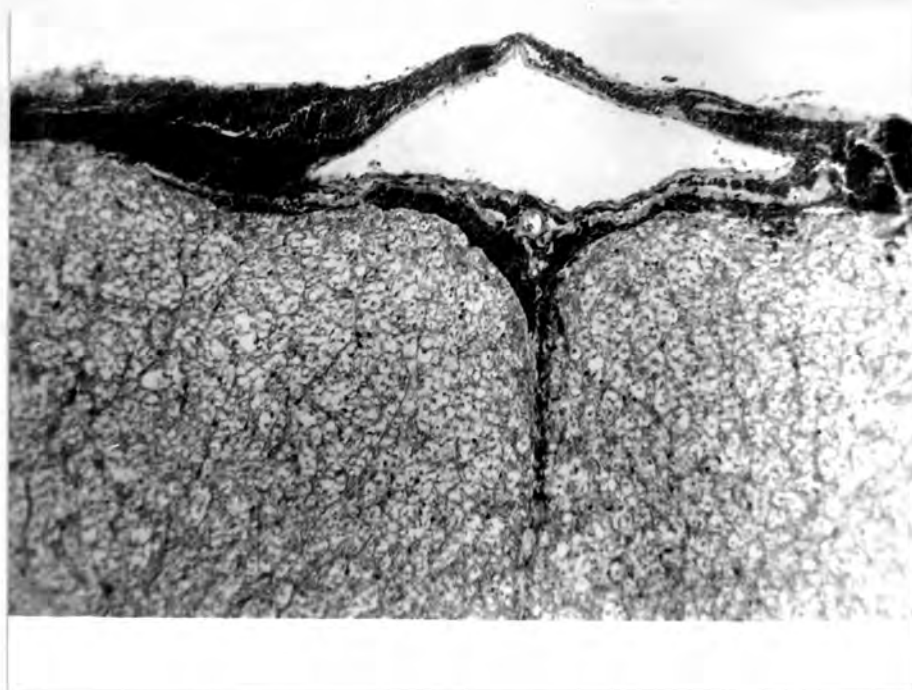
U toku histološkog istraživanja siječaka KM-e kunića dobili smo slijedeće rezultate:

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).

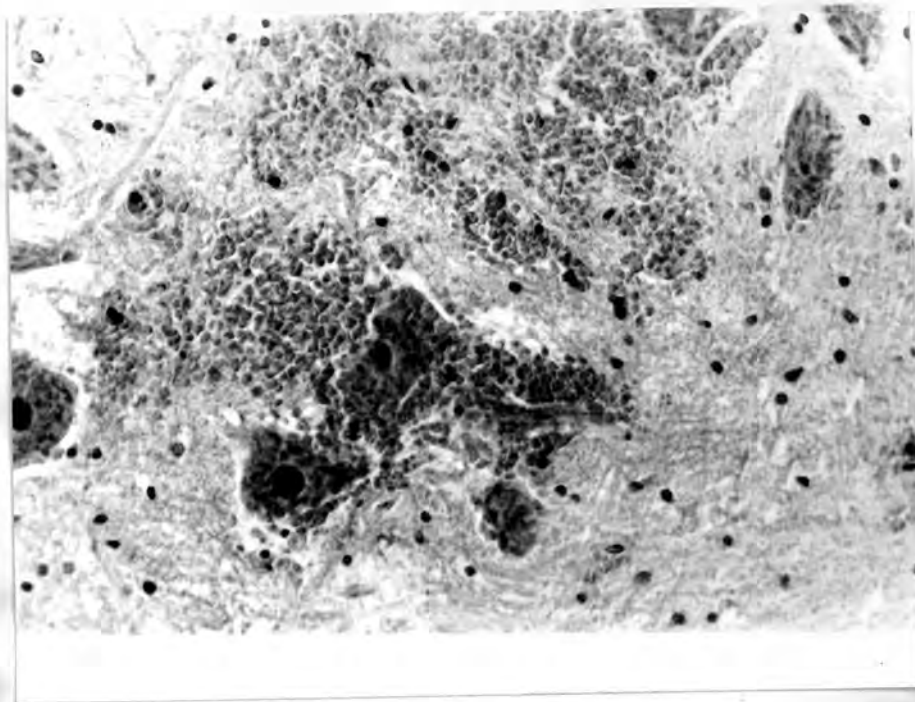
Neposredno nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm nastaje krvarenje ispod moždanih ovojnica medijalno i dorzalno (Sl.41), a može se naći i prisustvo malog broja eritrocita u centralnom kanalu (Sl.42). Uvijek se javlja ekstravazacija eritrocita u sivoj i bijeloj masi (Sl.42 i Sl.43), dok su ganglijske stanice 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.

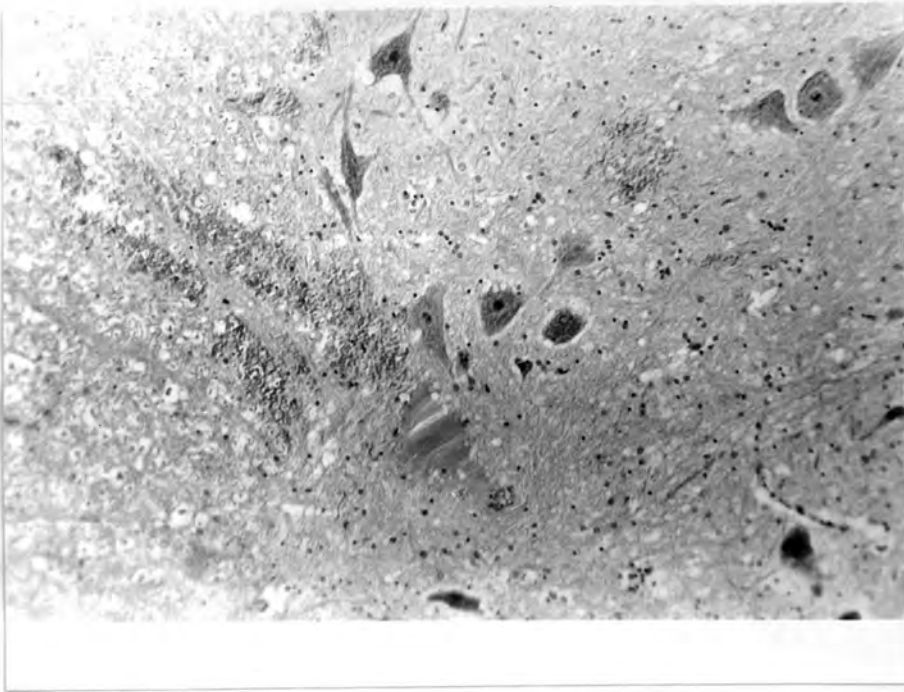


Sl. 42.: Histološka slika poprečnog presjeka centralnog dijela KM-e kunića neposredno nakon traume učinjene udarcem od 71 p·cm. Prikazani su centralni kanal, sa malo eritrocita u lumenu, siva masa sa živčanim stanicama, jezgrama glija stanica i ekstravazacijom eritrocita. HE.

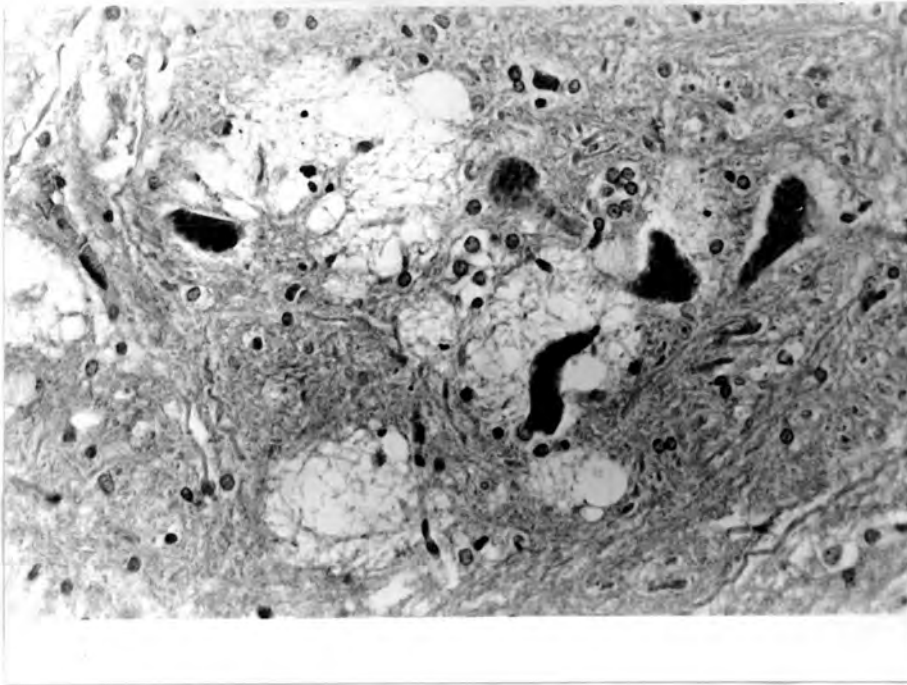


Sl.43.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića neposredno nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm. (Detalj sa slike 42 - veće povećanje). Vidi se siva masa sa živčanim stanicama, jezgrama glija stanica te ekstravazacijom eritrocita. HE.

U toku 30 minuta nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p°cm nastaje hiperemija 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).

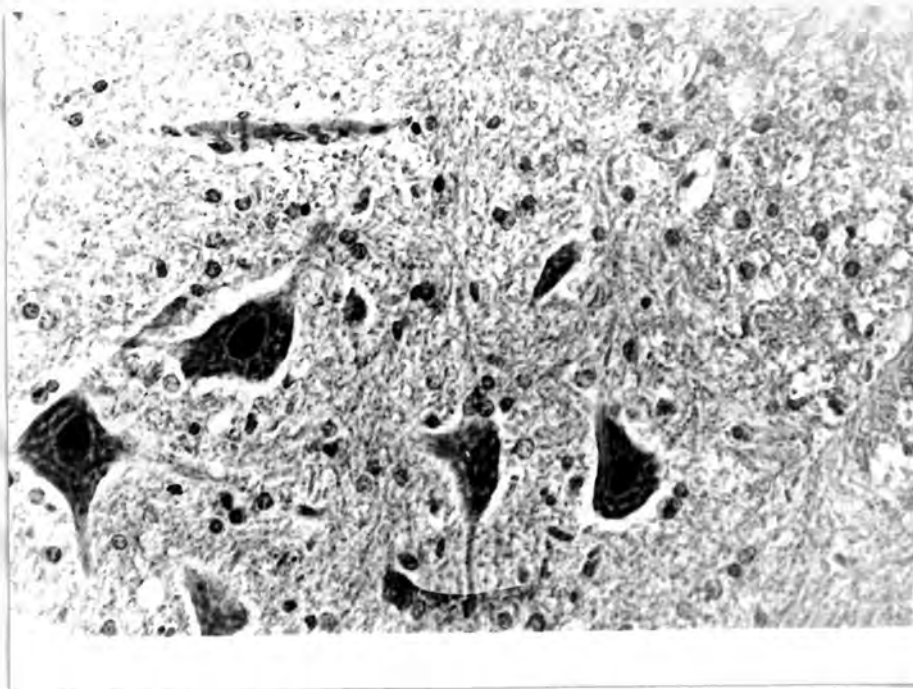


Sl.44.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 30 minuta nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p·cm. Prikazana je bijela i siva masa, živčane stanice, jezgra glija stanica, te hiperemija i ekstravazacija eritrocita. HE



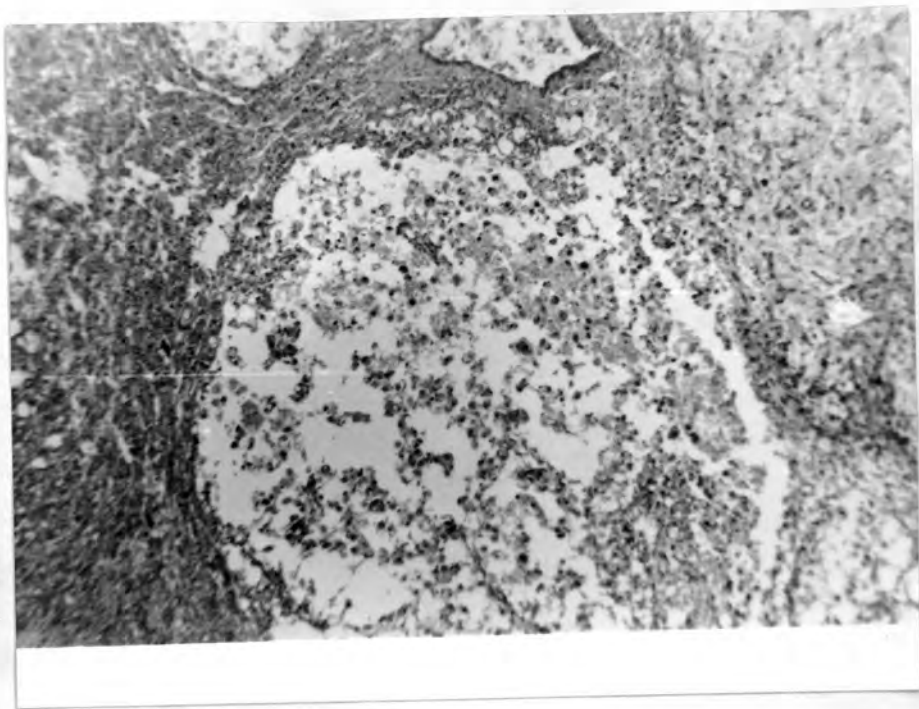
Sl.45.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 30 minuta nakon traume izvršene udarcem od 71 p°cm. (Detalj sa slike 44 - veće povećanje) Vide se živčane stanice i jezgre glija stanica. Oko živčanih stanica vidljiv je nestanak normalne strukture sive supstance i vakuolizacija medjustanične tvari.

Dvanaest dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm, a u životinja koje su mogle sjediti te eventualno se ponošće same kretati (T= između 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).

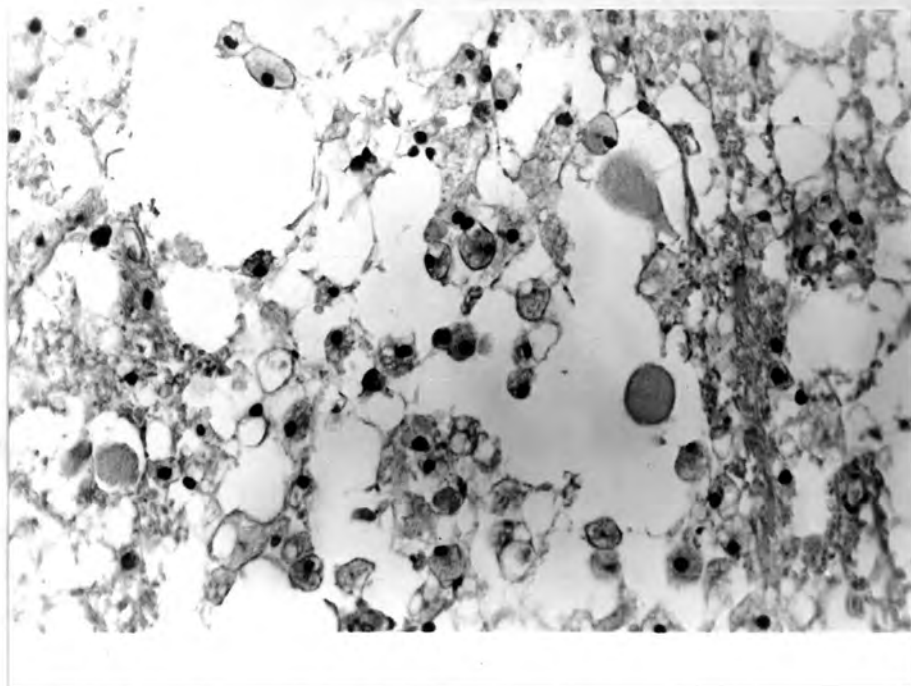


Sl.46.: Histološka slika poprečnog presjeka KM-e kunića, 12 dana nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p°cm. Prikazana je pretežno siva tvar s živčanim stanicama, u kojima je vidljiv tigroid. Zapaža se umjerena proliferacija glija stanica. T=3,4. HE.

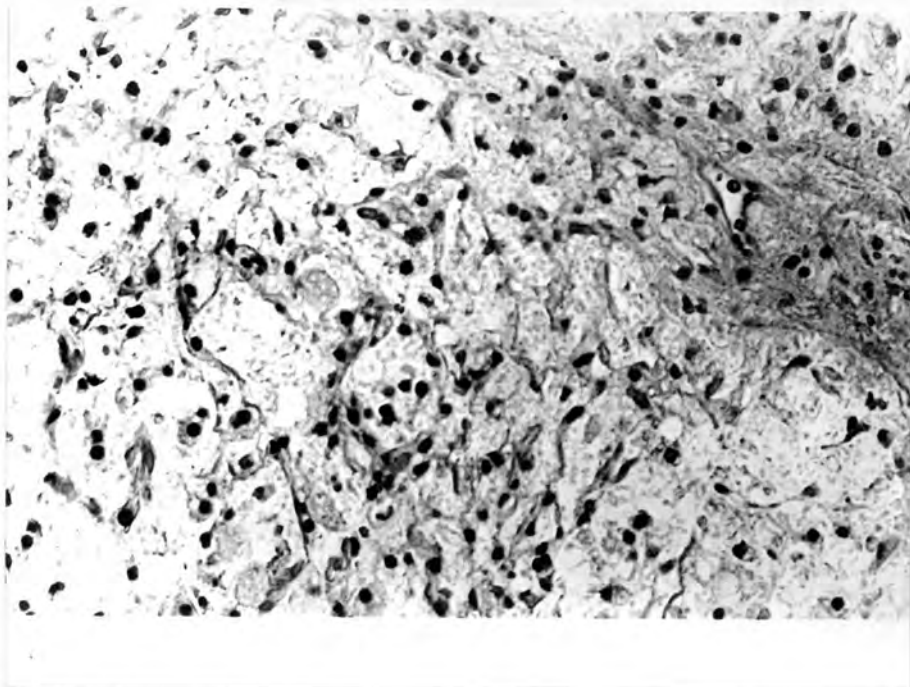
Dvanaest dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p°cm, a u životinja s gotovo potpunom paraplegijom (T=između 1,0 i 1,5) nadjene su slijedeće histološke promjene na mjestu traume KM-e: u centralnom kanalu se nalaze brojne krvne stanice i izraženo je propadanje sive i bijele mase uz proliferaciju glija stanica (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).



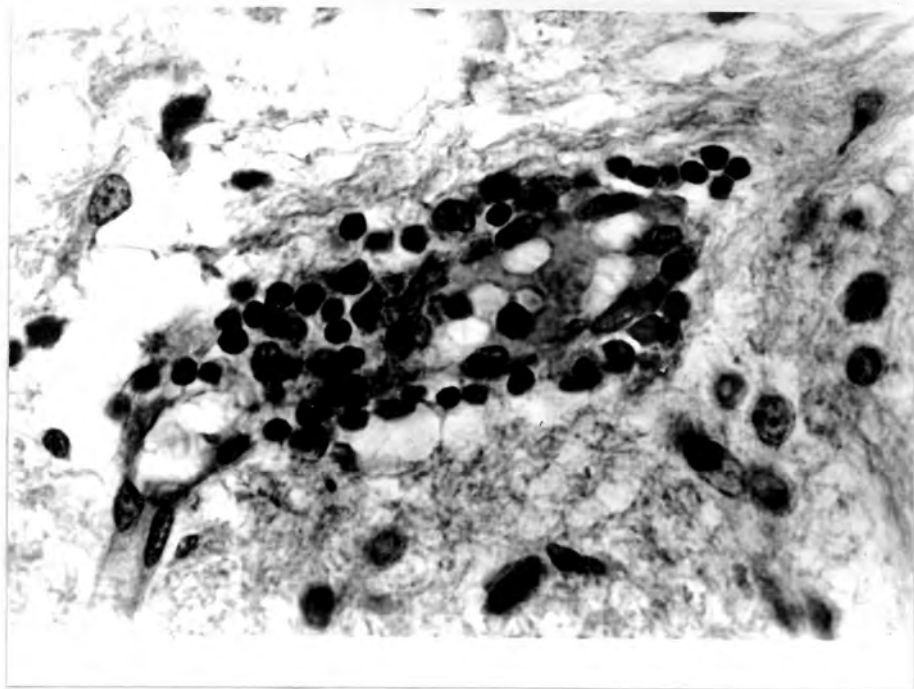
Sl. 47. Histološka slika poprečnog presjeka centralnog dijela KM-e kunića, 12 dana nakon traume KM-e udarcem od 71 p·cm. Vide se centralni kanal u čijem lumenu se nalaze krvne stanice, te siva i bijela masa. Izrazito je propadanje sive i bijele mase i aktivacija glija stanica. T=1,3. Bojenje po Klüver-Barrera.



Sl. 48.: Histološka slika poprečnog presjeka bijele tvari KM-e kunića, 12 dana nakon kontuzije KM-e udarcem od 71 p°cn. (Detalj preparata koji je prikazan na slici 47 — veće povećanje). Prikazani su ostaci živčanih vlakana, jezgre glija stanica, te vakuolizacija 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 povećanje). Uočljivo je razmicanje tkiva, potpuni nestanak živčanih stanica i vrlo umnožene glija stanice T-1,3. HE.

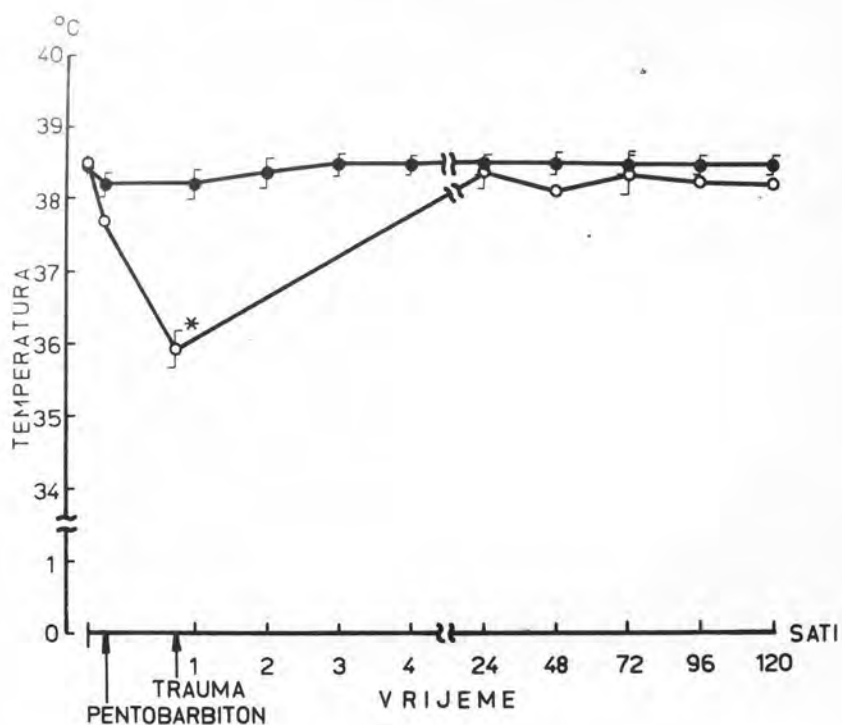


Sl.50.: Histološka slika poprečnog presjeka sive tvari KM-e kunića 12 dana nakon kontuzije udarcem od 71 p°cm. (Detalj preparata koji prikazuje slika 47 - veće povećanje). Vide se pervaskularni stanični infiltrati u sivoj tvari. T=1,3.HE.

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).

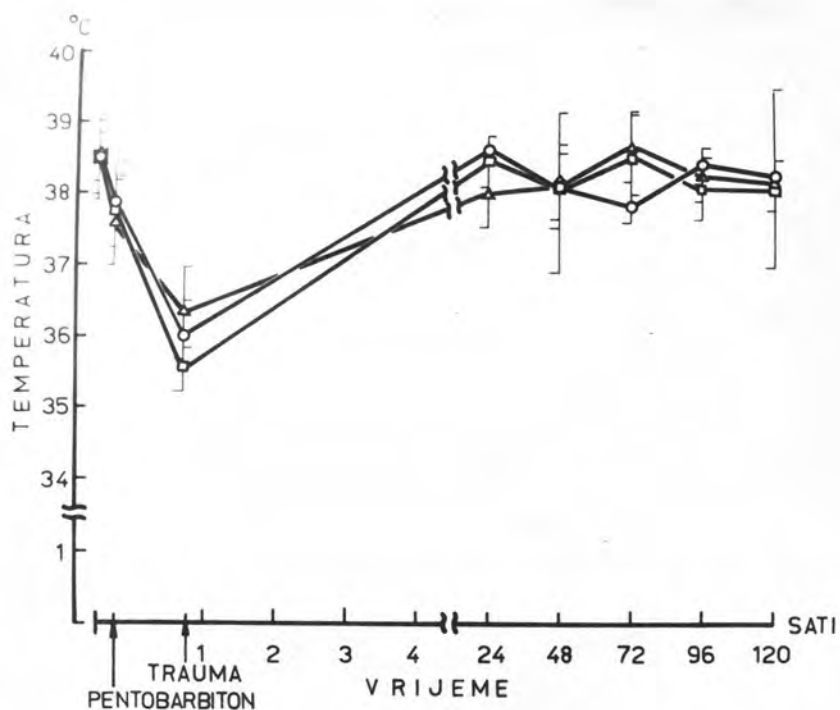
Uspavljivanje životinja pentobarbitonom uzrokuje slabo izražen (statistički ne signifikantan, $P \leq 0,05$) pad temperatura (Sl.51). Medjutim kontuzija KM-e (udarcac od $71 \text{ p}\cdot\text{cm}$) je praćena statistički značajnim ($P \leq 0,05$) smanjenjem rektalne temperature, koja u tom slučaju 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·cm (○). 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 postoje statistički značajne ($P \leq 0,05$) razlike u promjenama temperature između 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); $T=2,0$ (O) 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:

Ispitajući kolučivanje 5-hidroksiindol octene kiseline (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 dobile neku od ispitivanih supstanci (T=5,0), nađeno 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 ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)	NA + A ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)
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
$\bar{x} \pm \text{s.g.}$	$5 \pm \emptyset$	$0,41 \pm 0,07$	$3,75 \pm 1,33$

Sl.53.: Tabela 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 kontuzia KM-e udarcem od 71 p^ocm), paralelno sa veličinom motoričkog deficita pada i koncentracija 5 HIAA-e. Kod životinja iz grupe sa minimalnim motoričkim smetnjama (T=4,6) koncentracija 5HIAA-e je bila $0,41 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (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)	MOTORNIA AKTIVNOST (TARLOV)	5HIAA ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)	NA + A ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)
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
$\bar{x} \pm \text{s.g.}$	$4,58 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,12$	$14,27 \pm 2,62$

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; $T=4,6$.

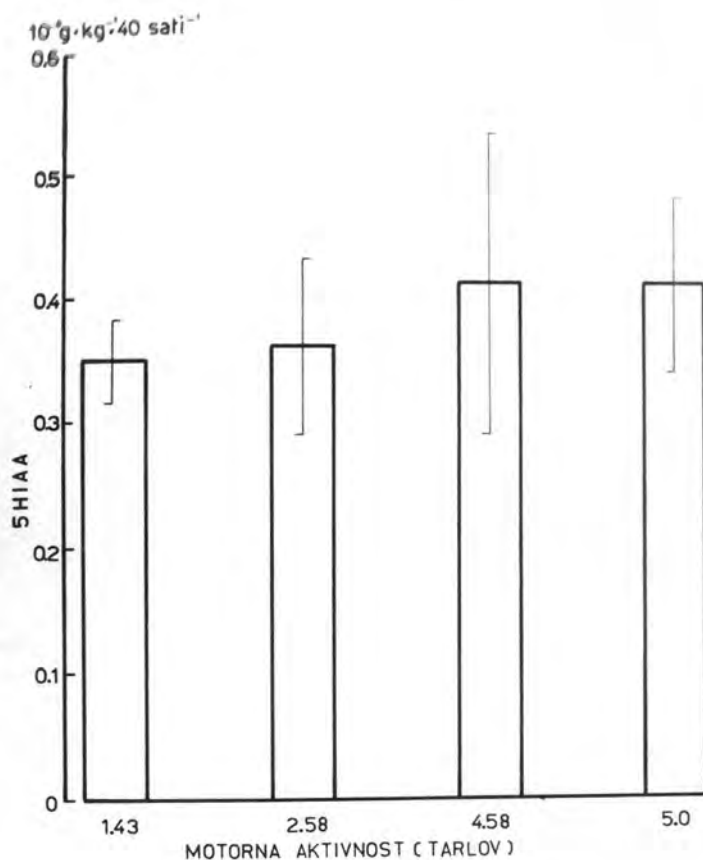
Ne postoji i statistički značajna razlika u količini izlučene 5 HIAA-e izmedju kunića iz kontrolne grupe i životinja sa raznim intenzitetom motoričkog oštećenja ($P \leq 0,05$).

BROJ ŽIVOTINJE (n)	MOTORNA AKTIVNOST (Tarlov)	5HIAA (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

Sl.55.: Tabelarni prikaz količine izlučene 5 HIAA-e te 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)	5HIAA ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)	NA + A ($10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 40 \text{ sati}^{-1}$)
1	1/-2	0,25	26,00
2	1/2	0,54	18,35
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
$\bar{x} \pm \text{s. g.}$	$1,43 \pm 0,049$	$0,35 \pm 0,033$	$15,34 \pm 1,73$

Sl.56.: Tabelarni prikaz količine izlučene 5 HIAA i te NA + A u 40 satnom uirnu kunića. Kičmena moždina je traumatizirana udarcem od 71 p°cm; T=1,4.

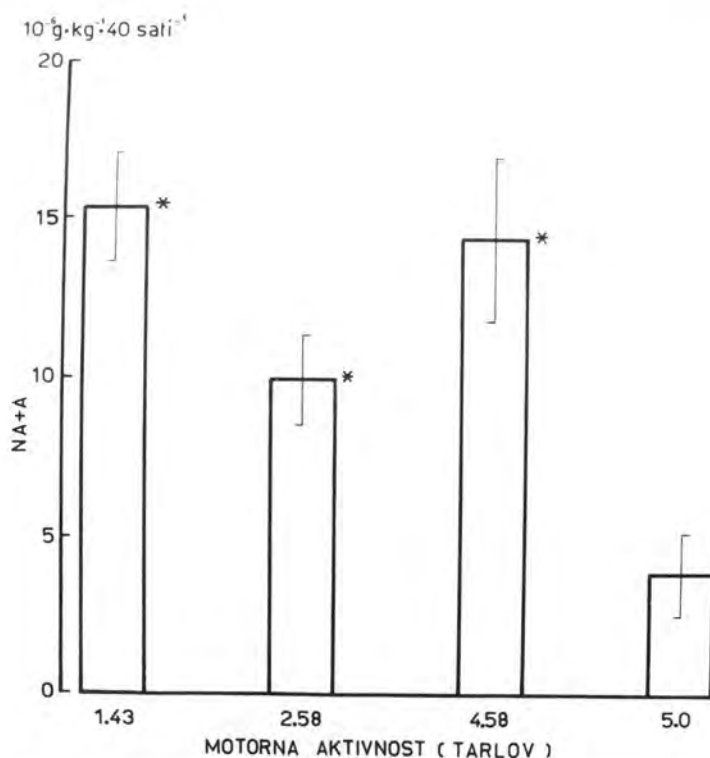


Sl.57.: Odnos količine izlučene 5 HIAA-a (u 40-satnom urinu kunića) i veličine motoričke aktivnosti. Histogram prikazuje rezultate sa slika 53,54, 55 i 56. Svim životinjama (osim kontrolne grupe ; T=5,0) izvršena je kontuzija KM-e udarcem od 71 p°cm. Okomite crte prikazuju standardnu grešku.

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 $14,26 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ NA} + \text{A}$ (Sl.54).

U mokraći kunića iz eksperimentalnih grupa sa značajnim smetnjama u motorici stražnjih ekstremiteta ($T=2,6$ i $T=1,4$) nadjeno je $9,83 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, odnosno $15,34 \cdot 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ NA} + \text{A}$ (Sl. 55 i 56).



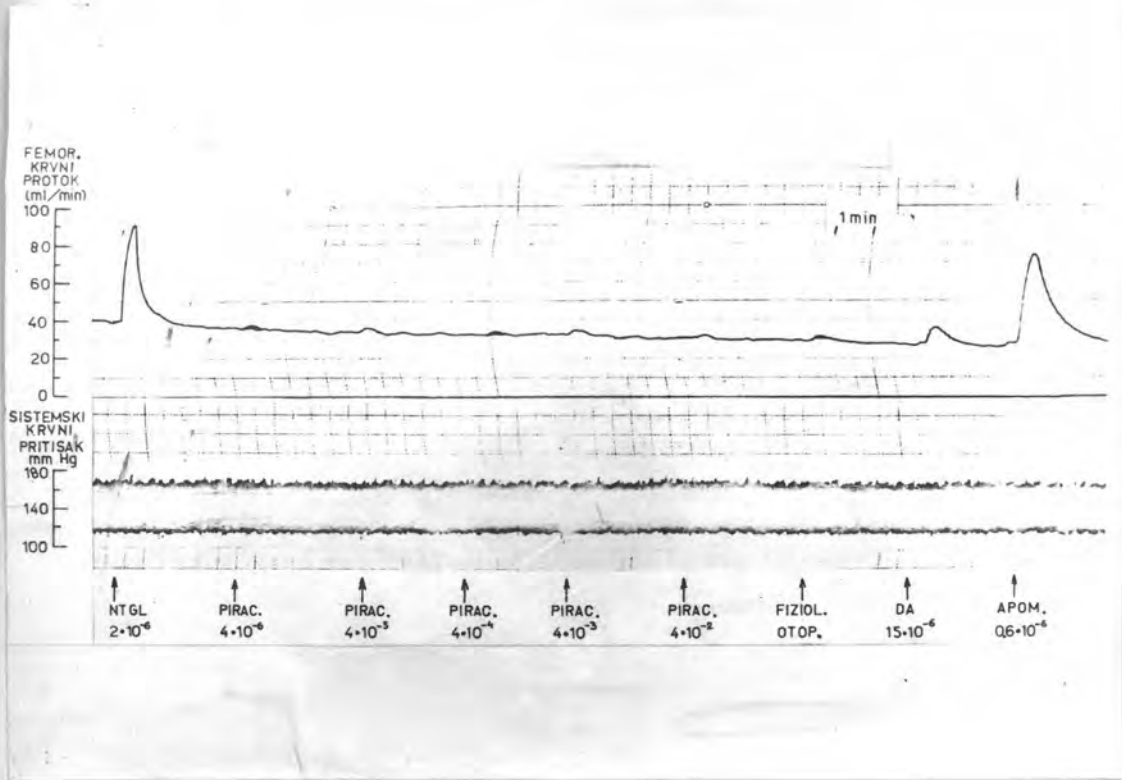
Sl.58.: Histogram prikazuje odnos količine izlučenih $\text{NA} + \text{A}$ (u 40-satnom urinu kunića) i veličine motoričke aktivnosti. Svim životinjama (osim kontrolne grupe; $T=5,0$), KM-a je traumatizirana udarcem od 71 p·cm. Vertikalne linije označavaju standardnu grešku.
* statistički značajna razlika prema kontroli ($P \leq 0,05$).

I: Ispitivanje mehanizma djelovanja piracetama

1. Piracetam i DA-ergički receptori:

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

Nitroglicerina ($2 \cdot 10^{-6}$ 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. (S1.59 i S1.60). Niti jedna od spomenutih supstanci, data u ispitivanoj dozi, ne mijenja sistemski krvni tlak. (S1.59).

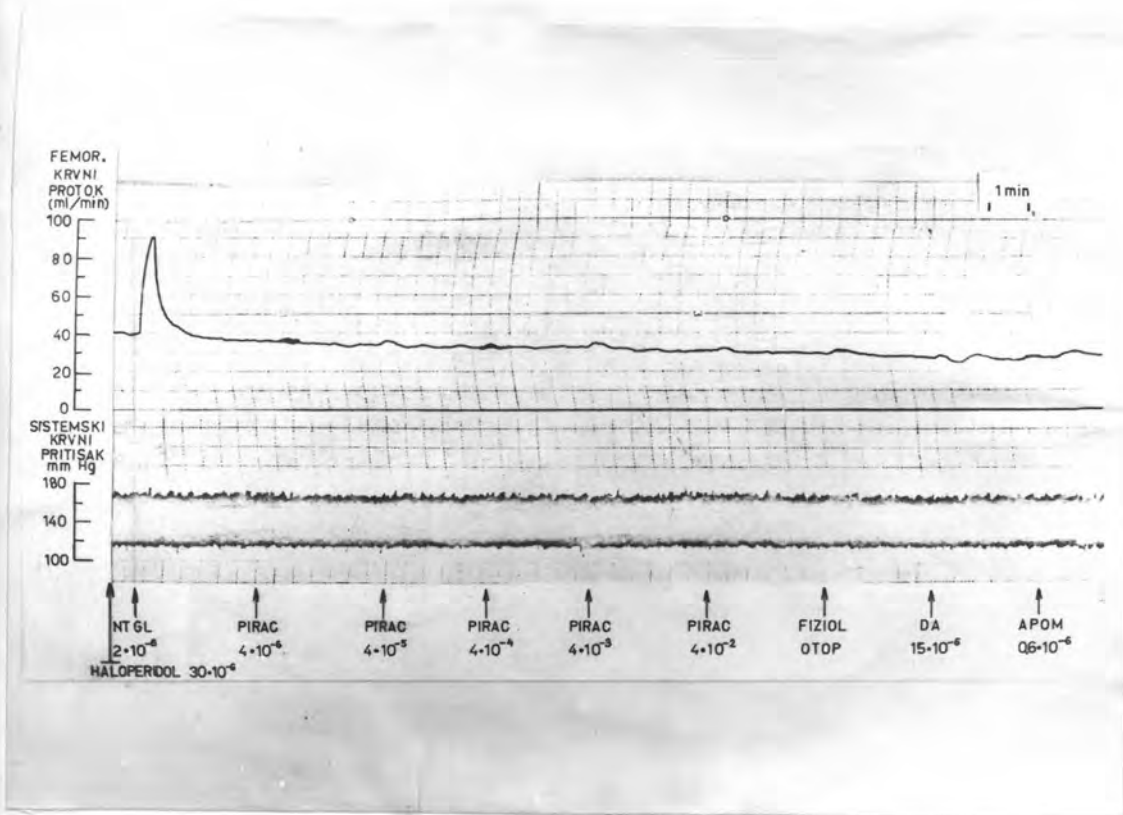


Sl.59.: Tipični grafički prikaz djelovanja nitroglicerina (NTGL: $2 \cdot 10^{-6}$ g); piracetama (PIRAC: $4 \cdot 10^{-6}$ - $4 \cdot 10^{-2}$ g); fiziološke otopine (FIZIOL.OTOP.); dopamina (DA: $15 \cdot 10^{-6}$ g); te apomorfina (APOM: $0,6 \cdot 10^{-6}$ g), na femoralni krvni protok ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) 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		P2S (SPOL I TEŽI-NA)
KONTROLA						+HALOPERIDOL $3 \cdot 10^{-5}$ g						KON-TROLA	+HALO-PERIDOL $3 \cdot 10^{-5}$ g	KON-TROLA	+HALO-PERIDOL $3 \cdot 10^{-5}$ g	KON-TROLA	+HALO-PERIDOL $3 \cdot 10^{-5}$ g	
0,4	4	40	$4 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^3$	$4 \cdot 10^4$	0,4	4	40	$4 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^3$	$4 \cdot 10^4$							
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	5	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	$\pm 2,7$	$\pm 2,8$	$\pm 3,5$	Ø	$\pm 1,9$	Ø	

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

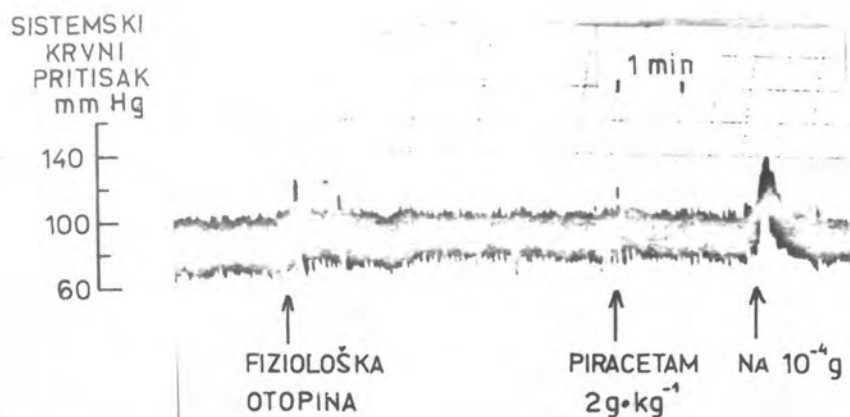
Blokiranjem dopaminergičkih receptora pomoću haloperidola ($30 \cdot 10^{-6}$ g) ne utječe se na vazodilatacijsko djelovanje nitroglicerina, a piracetam i fiziološka otopina su opet bez utjecaja na krvni protok. Haloperidol u potpunosti suzbija vazodilatacijsko djelovanje dopamina i apomorfina (Sl.60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



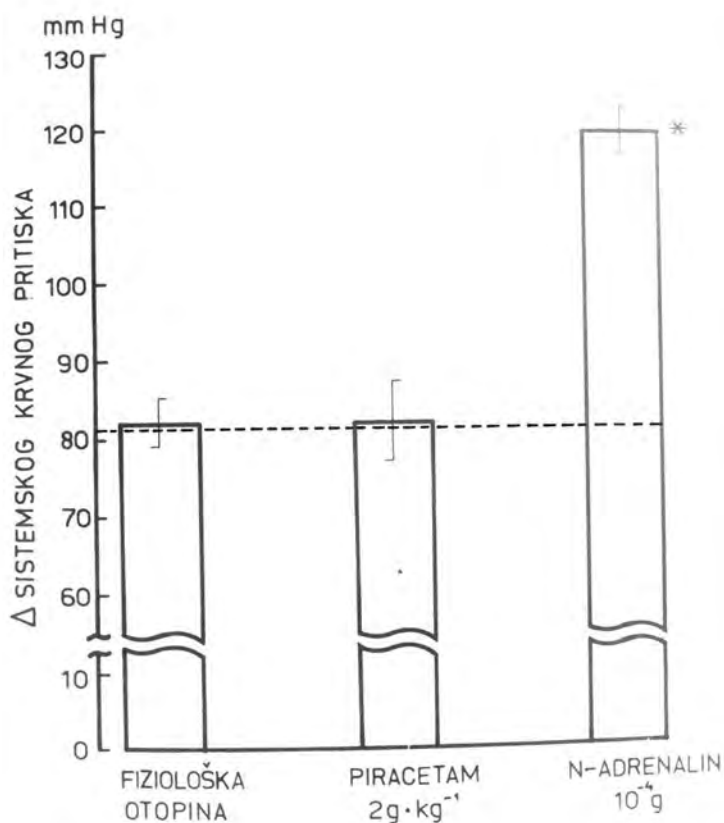
Sl. 61.: Tipični grafički prikaz djelovanja nitroglicerina (NTGL: $2 \cdot 10^{-5}$ g), piracetama (PIRAC: $4 \cdot 10^{-6}$ - $4 \cdot 10^{-2}$ g); fiziološke otopine (FIZIOL-OTOP.); dopamina (DA: $15 \cdot 10^{-6}$ g), te apomorfina (APOM: $0,6 \cdot 10^{-6}$ g) na femoralni krvni protok ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) i na sistemski krvni tlak (mmHg) kod psa premediciranog haloperidolom ($30 \cdot 10^{-6}$ g). 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 usporedbe 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 sistemačkog 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.

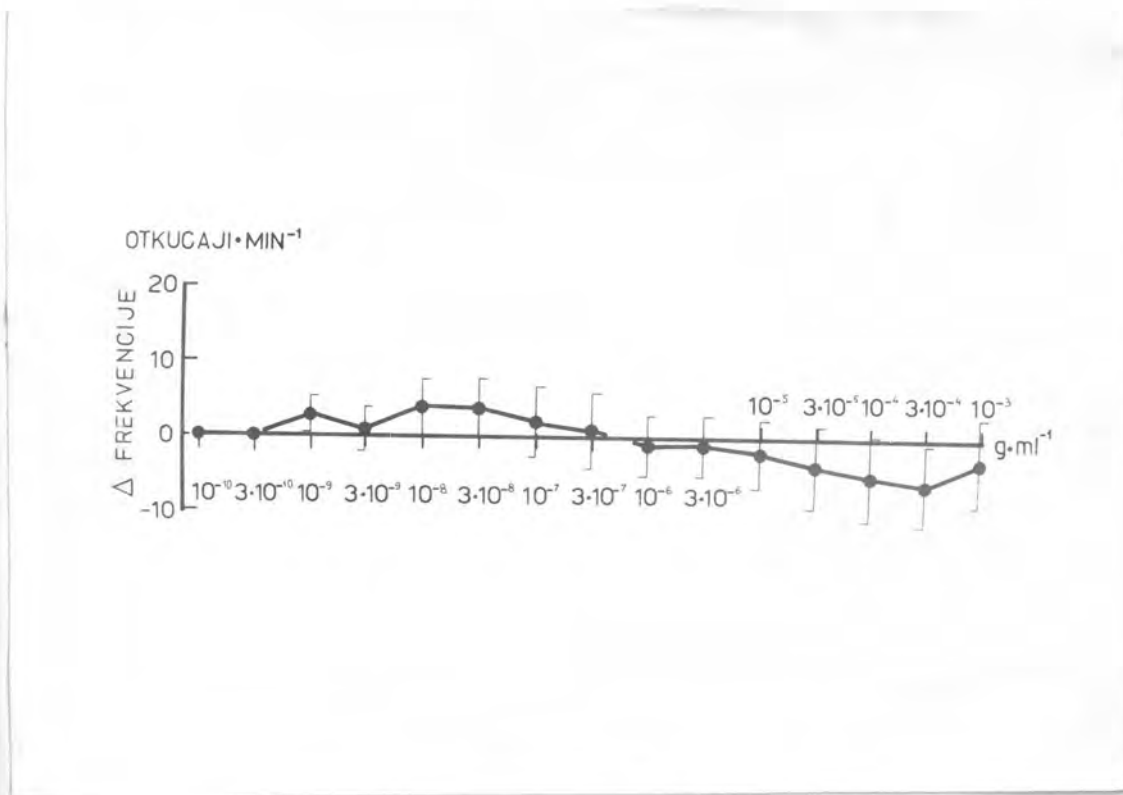


Sl. 63.: Utjecaj fiziološke otopine, piracetama ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) i noradrenalina (NA: 10^{-4} g) na sistemski krvni tlak kunića. Svaki stupac prikazuje apsolutnu vrijednost krvnog tlaka iskazanu u mmHg, a označava srednju vrijednost od 10 eksperimenata. Vertikalne crte prikazuju standardnu grešku. * označava statistički značajnu razliku ($P \leq 0,05$) prema bazalnoj (kontrolnoj) vrijednosti sistemskog krvnog tlaka (-----).

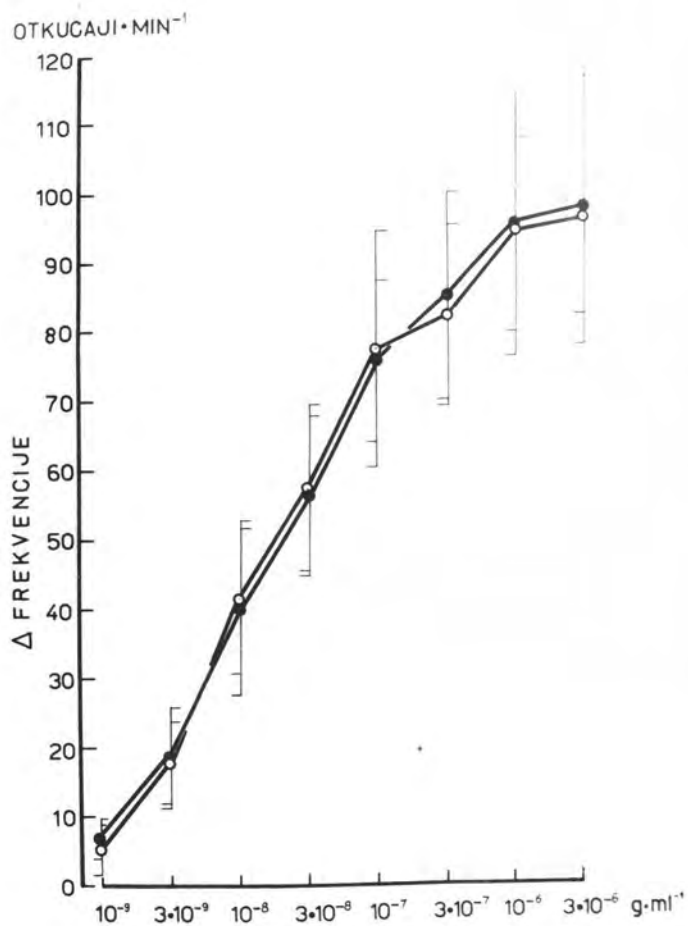
Piracetam i beta adrenergički receptori:

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 odgovor kronotropnog djelovanja ISO-a i ISO-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-3}$ g piracetama su gotovo identične. Između njih ne postoji statistički značajna razlika ($P \leq 0,05$).



Sl.64.: Utjecaj piracetama₁ (u koncentracijama od 10⁻¹⁰ - 10⁻³ g • ml⁻¹) na frekvenciju kucanja 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.



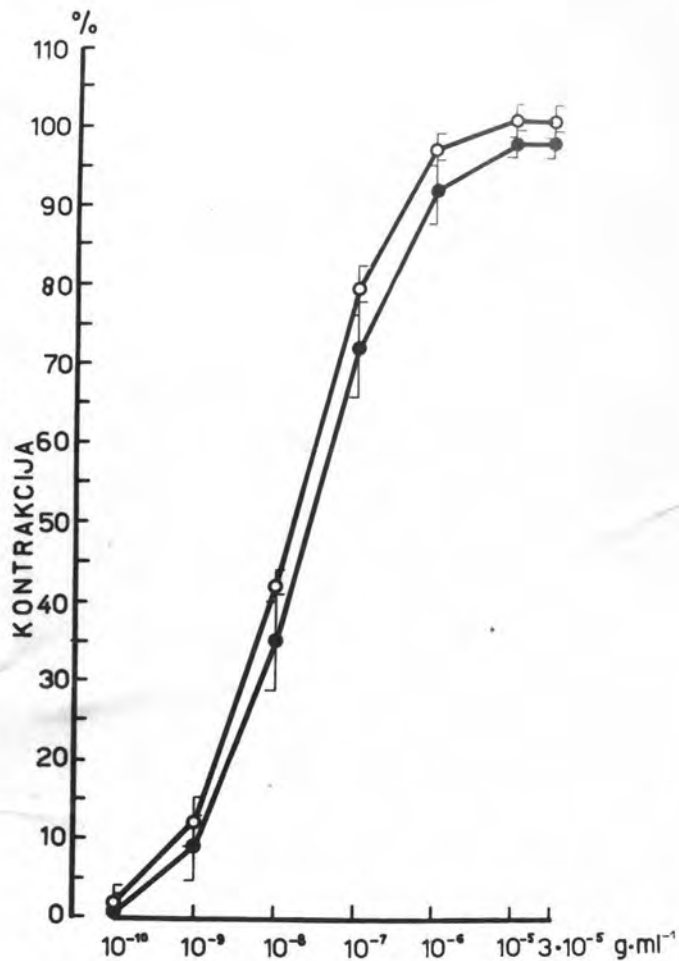
Sl. 65.: Krivulje doza odgovor kronotropnog djelovanja izopropil noradrenalina (●), te izopropil noradrenalina u prisutnosti 10⁻³ g·ml⁻¹ piracetama (○), na izoliranom desnom atriju štakora. Svaka točka označava promjenu frekvencije u odnosu na početnu (bazalnu) učestalost srčane akcije, a prikazuje srednju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

Piracetam i alfa adrenergički i holinergički receptori

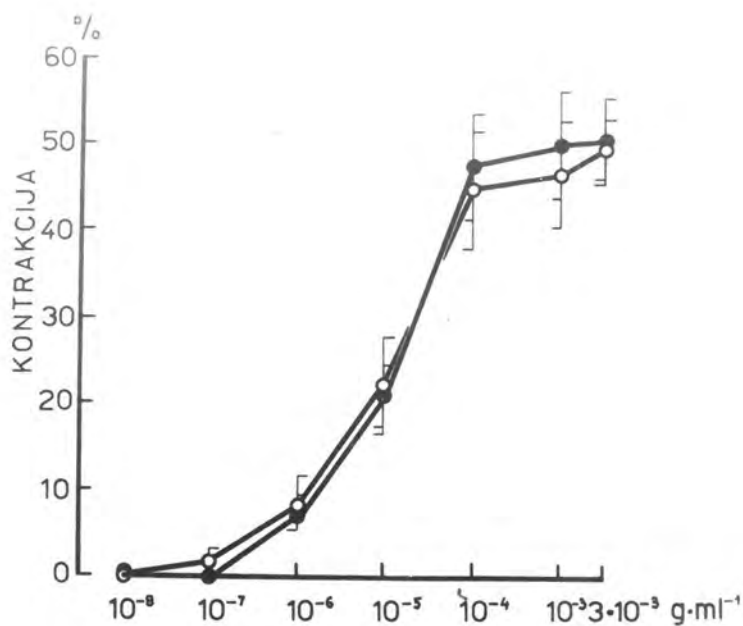
Noradrenalin (NA) i acetilholin (ACh) uzrokuju kontrakciju mišića u isječku aorte kunića. Kontrakcija izazvana sa NA-om je označena kao 100% aktivnosti (Sl.66), dok je djelovanje ACh-a za polovicu slabije (nastaje 50% manja kontrakcija (Sl.67)).

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).

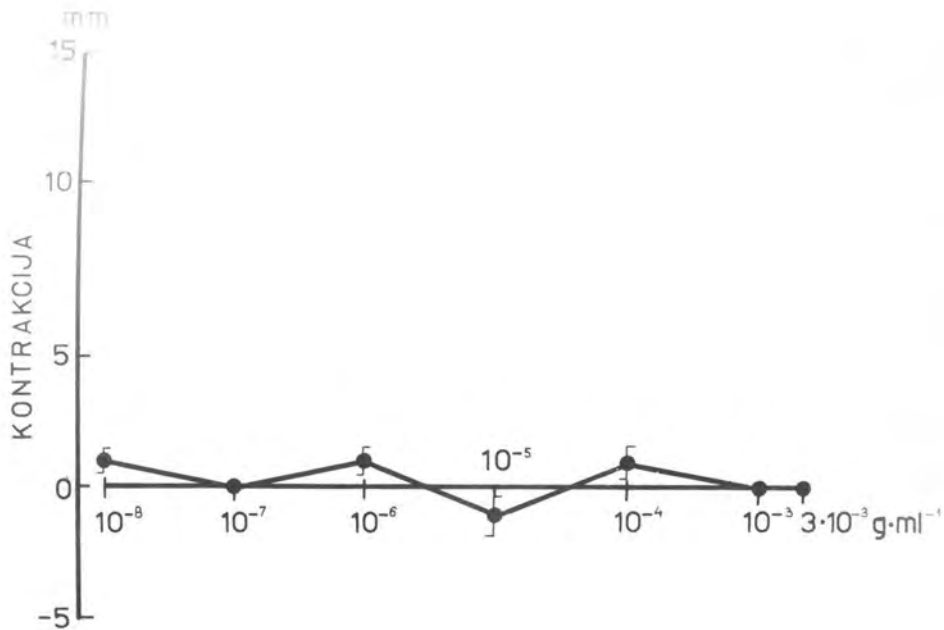
Piracetam takodjer ne utječe na prije opisanu kontraktilnu aktivnost NA-a i ACh-a. Naime, krivulje doza odgovor kontraktilnog djelovanja NA-a i ACh-a su gotovo identične s istoimenim krivuljama (između njih ne postoji statistički značajna razlika) ($P \leq 0,05$) nastalim pri ispitivanju kontraktilnog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



Sl. 66.: Krivulje doza odgovor kontraktalnog (izometričkog) djelovanja NA-a (○) i NA-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-9}$ g piracetama (●), na izoliranom isječku aorte kunića. Kontraktacija 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 (O) i ACh-a u prisutnosti $2 \cdot 10^{-3}$ g piracetama (□), na izoliranom isječku aorte kunića. Kontraktija 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 eksperimenata. 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 (ventralno) 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, ^{tež} doći okolnih koštanih elemenata, veličini operativnog otvora u koštanom djelu kralježnice, o 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 i 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 lijepo 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). Svemu 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 kunića.

Mi 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 KM-e označava kao izvršena radnja izražena u g^ocm (16,17,42,104,139,200,245,263,332,333,413). U našem radu smo dali prednost novijoj jedinici za rad: p^ocm.

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. stupca).

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

Zbog lakše 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^ocm, odnosno 400 p^ocm ekvivalentan udarac od 27 p^ocm odnosno 71 p^ocm 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. Po-
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 vredno-
vanje motiričke aktivnosti učinjeno po sistemu predloženom

od Tarlov-a (405) jer je on opće prihvaćen kao dovoljno egzaktna, a vrlo je jednostavan za primjenu. Kao potvrda iznesenog stava može nam poslužiti nastojanje da se u kliniku 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 motorike učinjeno tehnikom slijepe probe smatramo da je spomenuti postupak vrednovanja u cijelosti dovoljno egzaktna. To je potvrđeno i provjerom našeg ocjenjivanja motorike pomoću spomenutog testa; praćenjem odnosa veličine motoričkog deficita i veličine histoloških promjena KM-e na mjestu kontuzije. Naime ustanovili smo da je intenzitet motoričkog deficita 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. (368), 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, 185,263,368,432).

Promjene neurona (mjenjanje njihovog oblika i gubitak tigroida) nastaju tek kasnije (nekoliko sati nakon kontuzije), što je u skladu s radom Osterholm i Mathews-a 1972. (334). Spomenuta zbivanja su praćena progrediranjem edema i hemoragija u sivoj i bijeloj masi (263), koji tokom slijedećih desetak dana dodatno progrediraju. Vide se (kod kunića sa potpunom paraplegijom) izražene hemoragičke nekroze, hematomi, propadanje sive i bijele tvari uz mjestinice potpuno odsustvo 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 rijetko) paraplegiju pratio fleksija stražnjih nogu, može se pretpostaviti da se tu radilo o potpunom prekidu nerвне provodljivosti u KM-i, što znači da se KM-a u cijelosti oslobodila inhibitornih impulsa iz viših centara (349). Medjutim 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 samostalan (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. Medjutim treba reći da se njegov nalaz bazira na praćenju jednog bolesnika.

Ekperimentalna 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 vjerojatno 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 mjesta 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

Rezultati dobiveni praćenjem općeg statusa kunića, te određivanjem očuvanosti senzibiliteta i mišićnog tonusa su bili neujednačeni 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 zaraštavanje 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. dostatno.

Sve životinje su dobivale jednak volumen i.v. datih 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 nama 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 posljedice.

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 motorički ispadi nastali nakon kontuzije KM-e uzrokovani traumom, i da nisu nespecifična posljedica operativne manipulacije.

Iz prikazanih rezultata je evidentno da kontuzija KM-e izvršena udarcem od 27 p^ocm 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 spustana, naime u toku trčanja su iskazivali nesigurnost (T=4,0).

Kontuzija od 71 p^ocm uzrokuje izraženu i tokom cijelog eksperimenta prisutnu paraplegiju koja je bila praćena gubitkom 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-

muna, koristeći blagu, (150 p°cm) ili snažnu (400 p°cm) kontuziju KM-e uzrokovati: u prvom slučaju blago izražene i reverzibilne neurološke ispade 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 kunićama uzrokuje dodatno smanjenje njihove motoričke aktivnosti. Smatramo da je to posljedica olakšanog stvaranja posttraumatskog edema KM-e, koji obzirom na neelastičnost stjenke kičmenog kanala značajno povećava intramedularni pritisak, i tako dovodi do dodatnog pogoršanja patcanatskih i patofizioloških zbivanja u leđiranom segmentu KM-e.

Nasuprot tome 5% otopina glukoze uzrokuje izvanredno smanjenje motoričkog deficita 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 dvójaka:

a) nastaje suzbijanje eventualnog posttraumatskog (i hipovolemijskog) šoka (uzrokovanog intra - i postoperati-

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 energetske 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 uzrokuje njeno pucanje (154,165). To dovodi do kratkotrajno povećanog oslobađanja spomenutih biogenih amina, što je praćeno povećanom prisutnošću njihovih metabolita u cerebrospinalnom likvoru (175). Reserpin takodjer sprečava inkorporiranje NA-a, A-a i 5HT-a u spomenute granule (76,148).

Medjutim on ne utječe na tirozin hidroksilazu i DOFA dekarboksilazu, što znači da nema specifičnog djelovanja na sintezu DA-a (76), a ne mjenja ni aktivnost presinap-

tičke inhibicije CNS-a (291,403).

Opetovanim davanjem reserpina uzrokuje se potpuno ispražnjavanje endogenih rezervi CNS-a za NA, A i 5HT (82). Medjutim 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 pucaanje membrane granula u kojima su spomenuti neurotransmiteri deponirani.

Ovi rezultati nisu potvrdili histološke nalaze Majni i Palade-a , 1961. (332), po kojima reserpin smanjuje hemoragične nekroze u KM-i uzrokovane mehaničkom traumom. Medjutim 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. Medjutim postoji i shvaćnje, koje je nešto manje vjerojatno: da su α metil kateholamini i nemetili-

rani katecholamini ekvipotentni (380,398).

α metil DOPA takodjer 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 transmitterskog 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 uzrokovan kontuzijom KM-e. Obzirom 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 transmitterskog sistema nije moguće davanjem DA-a, jer on ne prolazi kroz krvno moždanu barijeru (52,186). Uobičajeno je da se u tu svrhu daje l DOPA, jer lako prolazi kroz spomenutu prepreku (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 (393).

Sve što ima za posljedicu povećanu aktivnost DA- i NA-ergičkog transmitterskog 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).

Spomenutim saznanjima idu u prilog i brojni eksperimentalni rezultati koji nedvosmisleno pokazuju da se davanjem l DOPA-a povećava i količina HVA-e 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 mnogostruko obilnijih rezervi DA-a u CNS-u (10). Medjutim postoje i rezultati koji su u suprotnosti s iznesenim: ukazuje se da l DOPA 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 hidrosilaze) (397). Ali l DOPA uzrokuje porast 5HT-a u CNS-u, vjerojatno povećavanjem njegovog oslobađanja 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 (47,69,99,332,366,389,394), 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 takodjer blokira postsinaptičke receptore na NA u KMI i u cijelom CNS-u (9,79,99), što mehanizmom 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 njegovi intracelularni efekti. Naime pokazano je da on smanjuje porast c 3,5 AMP-a u CNS-u koji je uzrokovan kateholaninima (37).

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

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

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

To je u suprotnosti s radom Hedeman i sur. 1974. (201) koji su pronašli da haloperidol popravlja motirički deficit uzrokovan 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.

Apomorfina je snažan agonist DA-ergičkih receptora u CNS-u (20,69,101,252,388,394,415), 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 obiluju se (91); te povraćanja (52).

Potvrdu o stimulacijskom djelovanju apomorfinu 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 sustava, 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).

Bromokriptin (2 bromo alfa ergokriptin mesilat) je semisintetski ergot alkaloid sintetiziran nekoliko godina unatrag (90,91,150,338,341,412). 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).

Mo je potvrđeno biokemijsko-farmakološkim ispitivanjima koja su pokazala da on podiže koncentraciju c 3,5 AMP-a (338,341,412), da stimulira DA osjetljivu adenilat ciklazu (338), te da može smanjiti aktivnost fosfodiesteraze u CNS-u (338,341). Opće je poznato da bromokriptin kao i svi ostali DA-ergički agonisti smanjuje protok DA-a u CNS-u (67,91,341). To se vjerojatno ostvaruje mehanizmom povratne veze na osnovi njegovog inhibitornog djelovanja na sintezu DA-a (341).

Interesantno je da bromokriptin ostvaruje većinu 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 rezultatima: 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 bromokriptina je u uskoj vezi s intaktnim endogenim rezervama kateholamina (91), a takvu funkcionalnu vezu je moguće ostvariti samo in vivo.

Ujeli niz centralno uvjetovanih efekata bromokriptina 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, oblizivanje, ujedanje) (91,150), manijakalno ponašanje (57), hipotenzija (92,150,264,266,296,308,324,373), te dugotrajno antitremorsko djelovanje (183). 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 chorea-e (382), kod prevelikog stvaranja prolaktina i galaktoreje (150,183,296) i kod akromegalije (324).

Međutim 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 sistema i kada je on previše ili pak pre malo 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).

Međutim 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 (20,67,91,102,150,166,183,262,264,278,296,308,324,376). Činjenice da bromokriptin posjeduje mješana agonističko-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 deficita kontuzioniranih životinja s druge strane; potvrđuje naše rezultate dobivene ispitivanjem 1 DOPA-a, L metil DOPA-a haloperidola i apomorfina, da kontuzija KI-e ne utječe na aktivnost centralnog DA-ergičkog sustava. Što više to pokazuje da se mjenjanjem aktivnosti spomenutog sustava (nakon

traume je vjerojatno u stanju dinamičke ravnoteže) motorna aktivnost može još dodatno pogoršati . To se u cjelosti slaže s radovima Bingham i sur. 1975.(42); Maršulja i sur. 1978.(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 oslobađanje DA-a u CNS-u (30), a naši rezultati su pokazali da on takodjer smanjuje motoriku kunića sa traumatiziranom KM-om.

Propranolol je snažni neselktivni blokator β adrenergičkih receptora u centralnom i u vegetativnom nervnom sustavu (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 α motoneuronima KM-e (24).

Djelovanje propranolola je usko vezano za njegov utjecaj na intracelularni protok Ca^{++} (315), a treba istaći da ne utječe na nivo c 3,5 AMP-a i c 3,5 GMP-a i MHFG-a u cerebrospinalnoj tekućini (33), kao i da ne mijenja nervno oksidiranje iz 5 HT-skih neurona (267). U većim dozama propranolol djeluje i kao lokalni anestetik (Fitzlerlad i

sur. 1969.), i Hellenbrecht i sur. 1973) (258), sprečavajući membransku 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 uzrokovan kontuzijom KM-e. Međutim svakodnevnim davanjem propranolola nakon kontuzije KM-e ne uzrokuje se popravljanje, već nastaje pogoršanje motoričkog deficita.

Vjerojatno u prvom slučaju efekt propranolola nije uzrokovan 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 membranske propustljivosti za biogene amine i ione (256). Drugi dio eksperimenta ukazuje da se blokiranjem (β) adrenergičkih receptora ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propranolola) ne popravlja motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM-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 dugotrajnog djelovanja (52, 90, 132, 131, 194, 217, 337), koji prodire 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 utječu 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 utječu 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, 1 DOPA-a, α metil DOPA-a, haloperidola, propranolola, 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. Koristile su se međusobno različite operative 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 antagonista NA-a i DA-ergičkog sustava) (89,131,167,243,248,265,292,295,319).

Interesantno je da su i razni segmenti KM-e nejednako osjetljivi na traumatu. 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 traumatu (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). Iznese čimbenice 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 biokemijske analize uzimani dijelovi 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 razgrađuju (332). Obzirom da na nivo biogenih amina nespecifično utječu i brojni stres faktori (npr. operacija) (265,292,343,403), 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.

Dodatni problem predstavlja činjenica da se koriste brojne i međusobno različite biokemijske metode za kvantitativno određivanje NA-a i DA-a. Zato brojna ispitivanja nekad 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 godina	NA	Da
Mc Geen 1962	0,19	0,45
Laverty 1965	0,08	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 serotonina (85,158,192), te se njegovim davanjem povećava sinteza spomenutog biogenog amina (597), što se manifestira povećanom aktivnošću 5 HT-škog sustava u KM-i i cijelom CNS-u (8). Naime CNS

sadrži mnogo (u suvišku) enzima potrebnih za sintezu 5 HTP-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). Medjutim treba spomenuti da 5 HT može i da smanji nervno izbijanje 5 HT-skih neurona u CNS-u (158). To se vjerojatno uzrokuje povećanjem aktivnosti 5 HT-skih autoreceptora (267), što je uzrokovano prisutnošću visoke koncentracije 5 HT-a u sinaptičkoj pukotini (158). Naime dobro je poznata činjica da postoji obrnuta korelacija izmedju količine u intra-sinaptičkom prostoru prisutnih biogenih amina s jedne strane, te veličine nervnog izbijanja i sinteze biogenih amina na presinaptičkom kraju neurona s druge strane (67). U svrhu povećanja tonusa serotoninskog sustava 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 preteća 5 HT-a, dok je triptofan jednu stepenicu dalje. Naime on mora prvo da predje u 5 HTP.

U našem radu nismo koristili poznate blokatore serotoninskih receptora: metisergid i ciproheptadin (52,85), jer je 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 sprege da povećava sintezu (235,40), presinaptičke oslobađanje (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 oslobađanja 5 HT-a u CNS-u (102). Spomenuto djelovanje se vjerojatno ostvaruje stimulacijom 5 HT-skih autoreceptora (267).

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

na nalupljanje 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 auto-receptora, te zbog toga što LSD utječe i na aktivnost NA- i DA-ergičkih transmitterskih sustava u CNS-u, ne znamo gdje počinje specifična aktivnost LSD-a, a gdje se uključuju regulacijske feet back reakcije 5 HT-skeg 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, propranolola i LSD-a uvijek uzrokuje dodatno pogoršanje motoričke aktivnosti traumatiziranih kunića, smatramo da kontuzija ne utječe značajno na aktivnost serotoninskog sustava KM-e. To potvrđuju i naši rezultati da: višekra-

tno davanje rezerpina (dovodi do izrazitog osiromašenja 5 HT-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. (1970) koji su ustanovili da 5 HT ne utječe na promjene motoričke aktivnosti uzrokovane elektrošokom (225) i Neštchi i sur. (1974) koji su našli da je koncentracija 5 HT-a na mjestu i iznad mjesta kontuzije KM-e na normalnom nivou (714).

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 mjesta traume (80,243) njihova koncentracija ne mijenja. Međutim ustanovili su da im se koncentracija smanjuje ispod (80), te da raste na mjestu (243) i iznad mjesta traume KM-e (12).

Neostigmin (prostigmin) je reverzibilni inhibitor ACh esteraze (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 holinergičkog 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) ishemija uzrokuje porast koncentracije ACh-a u CNS-u uslijed smanjene aktivnosti AChE-a (302), te b) više-kratnim davanjem haloperidola nastaje hipersenzitivnost centralnih muskarinskih receptora (133), a naši su rezultati pokazali da u tom slučaju nastaje dodatno pogoršanje motoričkog deficita.

GABA je presinaptički inhibitorni transmitter 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 ($2.000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) (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 njeno potpuno kidanje (185).

Zato (a i na osnovu ispitivanja Bunatian i Yessain-a 1966. (63), smatramo da je parenteralno davanje GABA-e uzrokovalo porast njene koncentracije u KM-i kod kunića s kontuzioniranom 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 i DOPA stimulira sintezu GABA-e (stimulira GAD - glutamin dekarboksilaza) (268,274). GAD je enzim koji omogućava sintezu GABA-e iz glutaminske kiseline (404).

Pikrotoksin 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 oslobađanje GABA-e iz njenih ~~an~~ endogenih depoa (94). Medjutim bitno je da suzbija presinaptičku inhibiciju u KM-i (137,261,340), te da nema utjecaja na postsinaptičku ~~in~~ inhibiciju (29).

Naši rezultati pokazuju da pikrotoksin pogoršava

motorni deficit uzrokovan 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 deficita. 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 na osnovi naših rezultata) da pogorša motorički deficit.

Strihnin je antagonist postsinaptičke inhibicije CNS-a, s izraženim djelovanjem na KM-u (46,107,137,358). Strihnin ostvaruje svoje djelovanje kompetitivnim antagonizmom (107) prema glicinu (107,108,137,143,157,267,363), a ne utječe na njegovu sintezu (137,363). Strihnin ne mijenja 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 transmitsorskog sustava u CNS-u (157).

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

Ergot alkaloida 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 direktne 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 α 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 nadržanjima strukture ergot alkaloida dobivene su polusintetske supstance, koje su u odnosu na izvorne alkaloida manje toksične (52,186). Slabiji su vazokonstriktori (52,186), jači su blokatori α adrenergičkih receptora (52), a posjeduju i snažno uterotoničko djelovanje (52,186). Obzirom na 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), parkinsonova 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 polivaleantne aktivnosti, te ih nazivamo "prljavim supstancama" (engl. "dirty substance").

Obzirom da je dihidroergotamin (DHE) spoj jednakih djelova dihidro-ergokristina, 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 deficita 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 (28,52,53,186,211,217,267,319,335,341,360,4⁵). 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 (69,101,187,238,262,341,360,366,430). 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). Medjutim značajno je da svi oni vrlo malo utječu na nivo DA-a u CNS-u (101,341). DHE sprečava 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 takodjer inhibitor fosfodiesteraze u CNS-u (295,341,360).

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

5 MM skom 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, je kofein^{ne} popravlj^{ne}ja motorički deficit uzrokovan 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), mjenja 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 (256). Utječe na tjelesnu temperaturu (319,360) inhibirajući aktivnost termoregulationog centra (360), a djeluje i emocijski (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), mjenja aktivnost vazomotornog centra (244), značajno stimulira motoneurone KM-e (319) i podiže prag nadražaja

za elektrošokom uzrokovane grčeve (319).

DHE povećava 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 c AMP-a u CNS-u (266). DHE nema utjecaja na normalnu bazalnu aktivnost adenilat ciklaze, ali sprečava njeno prekomjerno aktiviranje kateholaminima (211), što je značajna prednost pred ostalim inhibitorima adenilat ciklaze (211).

Is ovog slijedi da DHE popravljaja 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 glukoze i tako sudjeluju u stvaranju energije neophodne za rad nervnih stanica (211,360). Njegovo je djelovanje jako 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 traumatiziranih kunića bilo bolje izraženo kada je bio dat prije traume nego nakon nje. Naime trauma uzrokuje usljed nastale ishemije, embolije, tromboze, lokalnog edema i hematoma slabije i polakše dotjecanje

date supstance u traumatizirano tkivo KM-e To ima za posljedicu da se efikasna koncentracija DHE-a nađe 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 (procesu 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 c AMP-a (360). To je vrlo značajna razlika prema djelovanju kofeina koji može samo da poveća sintezu c AMP-a (36,54,230) i ne popravlja motorički deficit kontuzioniranih kunića.

DHE popravlja i homeostatsku ravnotežu u nervnim stanicama (293), omogućavajući 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 uvijek prate smetnje cirkulacije, embolija, tromboza, hematom, 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, shvatljivo je i njegovo pozitivno djelovanje na oporavak kontuzijom uzrokovanih motoričkih ispada.

Iz 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 transmitterskog sustava uzrokuje pogoršavanje motoričkog deficita.

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 kontuzioniranom KM-om (354).

U našem radu je pokazano da i piracetam vrlo dobro popravljiva motorički deficit traumatiziranih kunića. Djelovanje mu je snažnije ako se daje otopljen u 5% otopini glukoze, nego u destiliranoj vodi. To tumačimo činjenicom da piracetam evidentno podiže koncentraciju glukoze u hipoksičnim 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 između trenutka traume KM-e i momenta injiciranja prve doze piracetama kraći, to je njegovo djelovanje na motoriku snažnije. Ako se prva doza piracetama daje 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 sviježe 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 dijelova ili do njene smrti (300). Obzirom da je regeneracija nervnog tkiva KM-e, funkcionalno jednako 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 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 i β adrenergičke te holinergičke receptore, godinama se koriste u eksperimentalnoj farmakologiji i sveopće su prihvaćene kao specifične, točne i dovoljno egzaktne (22,23,51,71,72,155,375,376,425,427).

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 uzrokuju vazodilataciju a. femoralis psa, koja se može u cijelosti suzbiti haloperidolom. Ti rezultati su u skladu s rezul-

tatina Boghart-a, Willems-a i Buylaert-a (51,72,424,425, 427). Oni smatraju da se stimulacijom presinaptičkih DA-ergičkih receptora uzrokuje depresija nervnog izbivanja NA-ergičkih neurona, što je praćeno padom tonusa simpatikusa 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.

Izopropilnoradrenalin (ISO) uzrokuje snažno pozitivno kronotropno djelovanje na izoliranom desnom atriju štakora, što je u skladu s brojnim eksperimentalnim rezultatima (22,25,52,186). 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 oporavljanje (320,321) i normaliziranje razmjene energije u neuronima (129), da uspostavlja normalnu aktivnost oštećenih nervnih stanica (273,329), da sprečava aktivnost lizozomskih enzima (320) i da stimulira sintezu proteina u stanicama CNS-a (178,329); bilo je i za očeki-

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 ide i činjenica da obje supstance ostvaruju gotovo jednako jako izražene efekte u smislu popravljivanja motoričkog deficita.

Obzirom da DHE, piracetam i atropin popravljaju motoriku traumatiziranih kunića, te budući da se piracetam može bez ikakvih negativnih posljedica kombinirati sa nizom supstanci (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. Mehanizam ostvarivanja tog antagonističkog efekta je vjerojatno kompleksne prirode. Pretpostavljamo da se radi o fiziološkom (nekompetitivnom) antagonizmu, jer obzirom na iznesene činjenice

nije 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 nama dostupnoj literaturi nismo našli podataka da je netko 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 oskudna 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, farmakokinetike i toksikološke karakteristike spomenutih tvari, ne predstavljaju smetnju njihovog daljnjeg ispitivanja i eventualnoj primjeni kod osoba s kontuzijom KM-e. U prilog tome govore brojna eksperimentalna ispitivanja i dugogodišnje kliničke 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 (2,56,74,129,254,313,329,347,352,413,428), 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, kromotropnoj 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 sna (336), nije teratogen i ne uzrokuje efekte dopinga (329). Iz toga je vidljivo da terapija piracetamom ne krije gotovo nikakvu opasnost od neke jatrogene komplikacije. Piracetam nije neuroleptik, antidopresiv 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=prena) (170,347).

ZAKLJUČAK

Naši rezultati dozvoljavaju nam da zaključivmo slijedeće:

- 1.. Kontuzija KM-e kunića učinjena udarcem 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 deficita je upravo proporcionalan s veličinom histoloških promjena KM-e na mjestu traume.
- 3.. Kontuzija KM-e uzrokuje promjene u termoregulaciji tijela kaudalno od mjesta 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 glukoze ($10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) 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 utječe ni na presinaptičku inhibiciju a ne uzrokuje ni povećanje postsinaptičke inhibicije u KM-i.
- 6.- Mijenjanjem 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 traumatiziranih 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 između dužine vremenskog raznaka onedjenog trenutkom traume KM-e i momentom davanja prve doze piracetama s jedne strane, i veličinom djelovanja piracetana na popravljjanje 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 deficita. Od značaja nije ni blokatorsko djelovanje DHE-a na adrenergičke α receptore. Piracetam ne 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 daje zasebno.

LITERATURA

1. AANTAA E. and MEURMAN O.H.: J.Int.Med.Res. 3(352-355),1975
2. ABUZZAHAB F.S. MERWIN G.E., ZIMMERMANN R.L. and al.:
Pharmakopsych.10 (49-56)/1977.
3. ACCETO B., STEGNAR M. i SKET D.: Simpozium o cerebralnoj
insuficijenciji (39-48), Beograd/1979.
4. AILLENIUS 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 BELOZERTSEV 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. AELAS D. and MELAMED E.: Brain Research 150 (377-385)/1978.
25. AVFUTSKY 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 (880-885)/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. BEARE P.M. and JOHNSTON G.A.R.: J. Neurochem. 20 (319-323)/
1973.
32. BELL C. and STUBBS A.: Br.J.Pharmacol. 64 (253-257)/1978.
33. BELMAKER R.H., EPSTEIN R.P., BIEDERMAN J. and al:
Psychopharmacol. 53 (307-310)/1978.
34. BENJAMIN J., De POTTER W.P. and SCHAEFDRIYVER 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. BERTIARDI L., BOSISIO G., GROCI M. and al.: Il Pharmaco-Ed.
Sc.33/2 (118-125)/1977.
40. BERNER P., KRYSPIK-EXNER K. and POELDINGER W.: Pharmaco-
psychiat. Neuro-Psychopharmakol. 7 (189-193)/1974.

41. BERGLER 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. Neuro-
pharmacol. 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. BOGART M.G., BUYLAERT W.A. and WILLEMS J.L.:
Br.J. Pharmacol. 63 (481-484)/1978.
52. BOGDANOVIĆ 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. BRIDCKENBRIDGE B.: An.Rev. Pharmacol. 10 (19-30)/1970.
55. BRENNELLS 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 RADULOVAČKI 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, Procee-
dings 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 M. Acta Anaesthesiol. Belg.
1 (51 - 59)/1975.
74. CALLIAUW L. and MARCHAU M.: UCB, Pharmaceutical division
Clinical Development CE 73C142/Brussels, 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 LINDQVIST 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. Psychotropic 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. CHERESHIAROV L., OVTSCHAROFF 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 Science 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. COLBURN 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 R. and HÖKFELT K.: 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. COFF J. and ENGEL J.: J. Neural Transm. 40 (253-268)/1977.
104. GROFF 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 JOHNSTON 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. DÄHLSTRÖM A. and FUXE K.: Acta Physiol. Scand.
64 Suppl. 247 (38-85) /1965.
117. DÄHLSTRÖM 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.Neurochem. 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. DRUMMOND 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. EBLE 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 (298-322)/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 HERSOMA 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. FLÜCKINGER 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. FURCHGOTT R.F.: Pharmacol. Rev 7 (183-266)/1955.

153. MURCHGOTT R.F. and BHADRAKOM S.: J.Pharmacol.Exp.Ther.
108 (129-143)/1953.
154. MURCHGOTT R.F. and GAR CIA P.S.: J.Pharmacol. Exp.
Ther. 163 (98-122)/1968.
155. FUXE 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 DE76HO21/1976.
160. GARATTINI S.: UCB, Pharmaceutical Division Clinical
Development DE77B153/1977.
161. GARDNER C.R. and WEBSTER R.A.: Br.J.Pharmacol. 47:652 p/
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 F.: 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. GOMI A.: Medical Pharmacology, 7-th ed., C.V. Mosby
Co., St Louis.1974.
187. GREEN A.R. and GBAHAME-SMITH D.G.: Pharmacopsychiat.
11 (3-16)/1978.

188. GREENBERG D.A. and SNYDER S.H.: Mol. Pharmacol.
14 (33-49)/1978.
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. GUMIAN Y. and BOONYAVIROJ P.: Neural Transm.
40 (245-252)/1977.
195. GYAX 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. HARTMAN 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. MENNIG M. and RUBENSON A.: J.Pharm. Pharmacol.
22 (553-560)/1970.
204. HUGHTEN. 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. MORI G., ROSE S.P.R. and BATESON P.P.G.: Science
181 (505-514)/1974.
208. HÖRMANS J.M., THIRY S.G., FARINA M. and al.:
Reunion Commune de Neurologie et de Neurochirurgie,
Brusseles, 1971.
209. HÖKFELT B.: Acta Endocrinol. 88 Suppl. 216 (9-12)/1978.
210. HÖKFELT 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. ILLIAN M., LONG J.P. and CANNON: Arch.Int.Pharmacodyn.
219 (193-204)/1976.
214. ILLINGWORTH R.D. and MOLINA-NEGRO P.: J. Neurosurg.
40 (58-64)/1974.
215. INGENITO J. A., BARRETT P.J. and PROCITA L.: J. Pharma-
col Exp. Ther. 175 (593-599)/1970.
216. INGVAR D.H. and LASSEN N.A.: Acta Neurol.Scand. Suppl.
14 (147)/1965.
217. ILLIES 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. JACOBOWITZ D. and KOSTRZEWA R.: Life Sci. 10 (1329-1342)/
1971.
221. JACOBY J.H., FOULAKOS J.J. and BRYCE G.F.: Neurophar-
macol. 17 (299-306)/1978.
222. JANSSENS 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.T., RAY T.B. and al.: Neuropharmacol 17 (185-190)/1978.
226. JORDAN G.C. and WEBSTER R.A.: Neuropharmacol. 17 (321-327)/1978.
227. JURNA I., BRENNER M. and DRUM P.: Neuropharmacol. 17 (35-44)/1978.
228. KALOVSEK M., HUDOLIN V., MUBKIN 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., SCHAAP M. and FRANZ A.G.: Fed.
Proc. 37 (2197-2201)/1978.
239. KLINGE E. and ARO S.: Eur. J.Pharmacol. 14 (121-129)/
1971.
240. KOBRINE A.I., DOYLE T.F. and MARTINS A.M.: J. Neuro-
surg. 42 (143-149)/1975.
241. KOBRINE A.I., DOYLE T.F., NEWELL H. and al.: J. Neuro-
surg. 44 (425-428)/1976.
242. KOBRINE 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. KOSTIĆ S.: Hirurgija centralnog nervnog sistema,
Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb/1976.
247. KUDO Y., KIM K. and FUKUDA H.: Neuropharmacol. 17
(29-33)/1978.

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. LAGERGREN 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. LEITNER E. and SALLER R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282 (75-84)/1974.
258. LEITNER 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 PAPPUS 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. LINCHE D.C., Shaw K.M., MUHLEMANN M.F. and al.: Lancet 2 (320-321)/1978.
267. LIPSON M. A., Di MASCIO A. and KILLAM K.F.: Psychopharmacol.: 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. LYNLE L.D., HURKO O., APMERO J.A. and al.: J. Neural Transm. 33 (63-71)/1972.

273. MAAS 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. HARLEY 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. MEYTLER F.A. and LISS H.: J. Neuropathol. Exp. Neurol. 18 (509-516)/1959.
296. MEYTLER 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 Dyhydroergotoxine on Enzyme 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. MURPHY K.: J. Neural Transm. 36 (19-32)/1975.
304. HORATINOS 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-Schmiede-
berg's Arch. Pharmacol. 290 (335-346)/1975.
307. MORRISON G., LORIG R.J., BRODKEY J.S. and al.: J. Neuro-
surg. 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 HASSMANOVA J.: Activ. Nerv. Suppl.
15 (151-153)/1973.
313. NAESSENS P.J. and De WAELE L.: Ars. Medici 2 (1205-1211)/
1973.
314. NAFTCHI 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. NEILL Mc J.J., NASSAR M. and BRODY M.T.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 165 (234-241)/1961.
317. NEMEČEK S., ŠUBA P. and CERMAN J.: Acta Neurochir. 39 (53-58)/1977.
318. NEUNAYR 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. NISERI A. and CORRADETTI R.: Neuropharmacol. 17 (13-19)/1978.
326. NISERI A. and MORELLI P.: Neuropharmacol. 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, Bruxelles 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-44CP)/1970.
338. PAGNINI G., GAMANNI F., CRISPINO A. and al.:
J. Pharm. Pharmacol. 30 (92-95)/1978.
339. PANTELEEEVA G.P., TSUTSULKOVSLAYA M. Ya., MAZURSKY M.B.
and al.: Clinical Significance of Nootropil (44-52).
UCB, Moscow, 1976.

340. PAOLINI H.J. and WILCKEN D.E.: Br. J. Pharmacol.
53 (163-171)/1975.
341. PARKES D.: Advances in Drug Research, 12 (247-344)/1978.
342. PATIL P.N., BURKMAN A.M., YAMAUCH D. and al.: J. Pharm.
Pharmacol. 25 (221-228)/1973.
343. PHILIPP 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. PLEPHO R.W. and FRIEDMAN A.H.: Life Sci. 10 (1335-1362)/
1971.
346. PIERCEY M.F., GOLDFARB J. and RYALL R.W.: Neuropharma-
col. 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.: Neu-
rosci 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. RALL T.W. and WEST T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther-
139 (263-274)/1953.

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. ROGHUS 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.: Symposium 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. SEITZER H.J. and VENES J.L.: J. Neurosurg. 50 (198-206)/
1979.
369. SEITZER 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., KUCHAR 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. SZEINSLAND O.S., FURCHGOT R.F. and KIRPEKAR S.M.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184 (346-356)/1973.
388. SZEINSLAND 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., KRNJEVIĆ 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. STRÖMBOM 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. Neurophysiol. 1 (558)/1938.
398. SUGARMAN S.R., MARGOLIUS H.S., GAFFNEY S.T. and al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 162 (115-120)/1968.
399. SUWAULT 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. TAPLA 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. TEBECIUS A.K., HÖSLI L. and HAAS H.L.: Experientia 27 (574)/1971.
407. THIERRPRASIT 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. Neurosurg. 50 (629-632)/1979.
410. TIBBS P. A. YOUNG B., ZIEGLER M.G. and al.: J. Neurosurg. 50 (633-638)/1979.
411. TIETZ N.W.: Fundamentals of Clinical Chemistry, Saunders Co., Philadelphia/1976.

412. ERABUCCHI M., SPANO P.F., TONON G.C. and al.: Life Sci. 19 (225-232)/1976.
413. ERACZYNSKA-KUBBIN H. and MICHALOWICZ R.: Clinical Significance of Nootropil (72-77), UCB, Moscow, 1976.
414. FURENER 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. VACILER J.M. and MILLER A.T.: Psychopharmacol. 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.: Neuropharmacol. 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 Vasodilatation. Satellite Symp., 27th. Int. Congr. Physiol. Sci., Wilrijk 1977 pp 241-247, Karger, Basel, 1978.
428. WCCJAN 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. WURTHIAN 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. YINRAK WOO, MANERY J.F. and DRYDIN E.E.: Scand. J. Physiol. Pharmacol. 52 (1063-1073)/1974.
435. YUDDIM 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.