

ORVOS-BIOLÓGIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS

AKUSZTIKUS STRESSZ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA
CFY PATKÁNYOKON

IRTA: TÓTH ERIKA

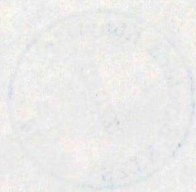
KECSKEMÉT

1984





E 2.335



TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés.....	1
Irodalmi összefoglaló.....	3
I.1. Akut intenzív hanginger kiváltotta görcsjelenség /audiogén görcs/.....	3
1.1. Audiogén görcskészség.....	4
1.2. Audiogén görcs-minta.....	5
I.2. Audiogén görcs patogenezise: hallórendszer.....	7
I.3. A központi idegrendszer és neurotransz- mitterek szerepe az audiogén görcs lét- rejöttében.....	11
I.4. Az audiogén görcs vizsgálatának általá- nos orvosi és biológiai jelentősége..	16
Vizsgálatok célkitűzései.....	18
Anyag és módszer.....	19
Eredmények.....	24
Eredmények értékelése, megbeszélés.....	42
Összefoglalás.....	48
Irodalom.....	50

BEVEZETÉS

Intenzív akusztikus ingerek hatására a specifikus hallóingerület mellett a hallóreceptorokban és az agy különböző strukturáiban anyagcsere változások jönnek létre /Vosteen, 1961/. Ilyen értelemben beszélhetünk akusztikus stressz szindrómáról.

Állatkísérletekben megfigyelték, hogy intenzív hangingererek hatására az agykéregben a központi idegrendszer állapotától függően kóros ingerületi zóna keletkezik, az állatokon nyugtalanság, menekülési reakció jelei mutatkoznak, az ingerület a sensomotoros cortex felé is kiterjed /Révész, 1969/.

Előfordul, hogy a menekülési reakciót követően, egy átmeneti nyugalmi szakasz után akut, intenzív akusztikai ingerre intenzív futás kezdődik és/vagy convulsio lép fel.

Ilyen hangingerrel kiváltott görcsjelenséget állatoknál elsőként Donaldson írt le 1924-ben, de csak a 40-es években, Morgan és Waldman megfigyelései alapján jutottak

a kutatók arra a véleményre, hogy a convulsiv reakcióért valamely hallórendszeri komponens a felelős. Tőlük származik a hangeffektus kiváltotta tünetegyüttesre alkalmazott "a u d i o g é n g ö r c s" kifejezés is /Jobe, 1981/.

IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

I.1. Akut intenzív hanginger kiváltotta görcsjelenség /audiogén görcs/:

Hangingerrel kiváltott convulsiv jelenségről számos faj, pl. egerek /Collins, 1972/, patkányok /Donaldson, 1924/, nyulak /Antonitis, 1954/, kutya /Parry, 1948/, sőt ember esetében /Forster, 1970/ megjelent számos elemző munka. Akusztikus ingerléssel kiváltott futási epizódokat megfigyeltek macskáknál /Bard, 1934/ és csirkéknél is /Ginsburg, 1954/.

Megfelelő hanginger valamennyi állatfaj egyedeinél nagyjából hasonló "g ö r c s - v á l a s z t" indukálhat, amely a következő szakaszokból áll:

- 1, start-reakció a hirtelen ingerre,
- 2, átmeneti nyugalom,
- 3, intenzív futás, amit megszakíthat
- 4, ismételt nyugalmi szakasz, majd a
- 5, futás
- 6, klonusos vagy tonusos görcsbe mehet át.

A convulsiót követően ugrálás, vokalizáció, és végül katononia megfigyelhető /Jobe, 1981/.

Embernél futási periódus nincs. Motoros komponensek nélküli lokalizált neuronális kisülések, petit és grand mal típusu görcsök jönnek létre /Jobe, 1981/.

Hangingerre görcsölő állatok megfigyelések szerint jóval érzékenyebbek a különféle környezeti ingerekkel szemben, mint a görcstevékenységet nem mutatók /Consroe, 1979/.

Kísérletesen igazolt, hogy ingerküszöbük az elektromosan vagy kémiai úton kiváltott görcsre nézve alacsonyabb /Duplisse, 1973/.

A kb. 120 decibel hangerősségű inger hatására a valamilyen oknál fogva feltehetően csökkent fájdalomküszöbű állatok tipikus görcsjelenséget produkálnak.

A görcsre való "hajlam"-ot vizsgálatok szerint genetikai tényezők határozzák meg /Jobe, 1981/.

1.1. Audiogén görcskészség:

Az akusztikai ingerrel szembeni érzékenység genetikailag meghatározott jellege /Fuller és Collins 1970/ miatt a kutatók szelektív tenyésztéssel törekednek az audiogén görcskészség előfordulásának és uniformitásának fokozására.

A kísérletesen használt állatpopulációk között vannak olyanok, melyeken belül az audiogén görcskészség gyakorisága eleve magas /pl. DBA/2J egértörzs /Jobe, 1981//

és vannak olyanok, amelyeknél alacsony; így a szovjet Krushinsky és mtsi. /1970/ Wistar eredetű törzsből, az amerikai Jobe és mtsi. / 1981/ pedig Sprague Dawley törzsből tenyésztettek ki audiogén görcskészségű kolóniákat. Az audiogén görcskészséget meghatározó gén/ek/ öröklésmenete még nem teljesen tisztázott; a szovjet kutatók az un. egyes görcsök létrejöttében egy inkomplett domináns gén, a többes görcsök esetén pedig két inkomplett penetrációjú recesszív génre gondolnak, míg amerikai kutatók egy domináns gén szerepét hangsúlyozzák /Consroe, 1979/.

Genetikailag determináltan nem érzékeny állatoknál akut intenzív hanginger akusztikus traumát, halláskárosodást idézhet elő, de görcsjelenség nem tapasztalható /Kellerhals, 1972/.

1.2. Audiogén görcs-minta /audiogenic response score, továbbiakban ARS/:

Az akut intenzív hangeffektus alatti görcs-válasz intenzitását a magatartásjegyek alapján összeállított görcsintenzitástáblázat segítségével osztályozzák.

Ilyen intenzitás-táblázatot állított össze patkányokra Jobe /1973/. Ezt mutatja be az 1. ábra.

ARS score	Válasz hangingerlésre
0	negatív válasz / nincs görcs , vagy futás/
1	csak futás; görcs nincs
2	két futási periódus átmeneti nyugalmi szakasz- szal; convulsiv végpont: klonus a mellő és hátsó végtagokon, fejen / A/
3	meg egyezik a 2-el, de nincs nyugalmi szakasz
	
4	két futási periódus átmeneti nyugalmi szakasz- szal; convulsiv végpont: tonus a mellő végtagon, nyakon, törzsön, klonus a hátsó végtagokon / B /
5	meg egyezik 4-el, de nincs nyugalmi szakasz
	
6	meg egyezik 4-el, de részleges tonusos extensio a hátsó végtagokon is / C /
7	meg egyezik 6-al, de nincs nyugalmi szakasz
	
8	meg egyezik 6-al, de teljes tonus a hátsó vég- tagokon is / D /
9	meg egyezik 8-al, de nincs nyugalmi szakasz
	

1. ábra. Akut intenzív hangingerlésre adott inger-
-válasz mintázat /audiogenic response score,
ARS/ a magatartásjegyek alapján . /Jobe, 1973/

I.2. Audiogén görcs patogenezise: hallórendszer

Genetikailag determináltan audiogén görcskészségű állatoknál cochlearis rendellenességeket figyeltek meg /Portman, 1971/.

AGS /audiogenic seizure susceptible/ egerek és patkányok cochlearis mikrofonpotenciál /CM/ küszöbe magasabb, mint a nem AGS állatoké /Glenn, 1980/.

A CM /Corti-szerv szőrsejtjeinek receptor-potenciálja/ létrejöttéért a Corti-szerv külső szőrsejtjei a felelősek főként, míg a belső szőrsejtek kapják a domináns innervációt az afferens hallódendritektől /Spoendlin, 1975/.

A csökkent CM küszöb arra enged következtetni, hogy AGS állatokban a szőrsejtek funkcionális sérüléséről van szó. E hipotézist scanning mikroszkópos vizsgálatok megerősítették /Penny, 1983/. E megfigyelések lényege az, hogy a hangérzékeny állatoknál a membrana tectoria deformálódott, a külső és belső receptor-sejteken alaki rendellenességek /tul hosszú, vagy hullámos ciliumok/ és/vagy szőrsejthiányok fordulnak elő. A membrana tectoria deformitások létrejöttében feltehetően genetikai tényezők játszanak szerepet, míg a ciliumok abnormalitásai inkább az előbbi deformitások másodlagos következményei /Penny, 1983/.

A rendellenességek miatt a ciliumok nem érintkeznek a fiziológiásnak megfelelő módon a membrana tectoriával, így



nem , vagy csak részben jöhet létre a receptor-sejtek tulajdonképpeni ingere a hangingerlés esetén. Mivel pedig a hallóideg végződése a receptor-sejtekkel vannak kontaktusban, a központ felé csökkent auditoros "input" mehet.

Megfigyelések szerint mindazok a modellek, amelyek valamilyen formában csökkentik az auditoros "input"-ot - pl. cochlearis szőrsejtsérüléseket idéznek elő krónikus kanamycin kezeléssel /Norris, 1977/, a scala tympani membránját roncsolják /Chen, 1973/, vagy otitis mediát okoznak /Niaussat, 1977/ -, audiógén görcsre való hajlamot hoznak létre.

Akut, intenzív akusztikus stimulusra az ép hallószervű állatok cochlearis receptor-sejtjeiben degeneratív elváltozások alakulnak ki /Spoendlin, 1971/. E változások egyszeri ingerlés esetén általában reverzibilisek /Kellerhals, 1972/, az ingert többször megismételve a halláskárosodás maradandó lesz, végül sükettség alakul ki, különösen hosszú időtartamu ingerlésre.

Spoendlin vizsgálati eredményei alapján értelmezhetjük az akusztikus "priming" folyamatot, melynek lényege az, hogy nem AGS állatok adott életkorban akut intenzív hangingerlésnek kitéve audiógén görcskésztségüvé tehetőek /Jobe, 1980/.

Mind az akusztikus "priming", mind a csökkent auditoros "input"-ot indukáló modellek hatékonyságukat tekintve életkortól függenek; egészen fiatal állatokon történő beavatkozás audiogén görcskésztséget kiválthat, idősebb állatokon legfeljebb csak hallószervi károsodás jön létre /Saunders, 1972/.

Az audiogén görcskésztség a korai postnatalis fejlődés során alakul ki /Jobe, 1981/.

Ezek alapján valószínű, hogy a csökkent hallószervi "input" hat a halló-pálya további szakaszainak fejlődésére, érett állatokban azonban ezek a struktúrák már kifejlődtek véglegesen, így nincs lehetőség az érzékenység kialakulására /Saunders, 1972/.

Jobe hipotézise /1981/ az, hogy az audiogén görcsöt olyan mechanizmus mediálja, amely magában foglalja a primér halló-magvakat /colliculi inferior/ és azok funkcionális kapcsolatait a formatio reticularissal. Ezt bizonyítják azok a kísérletek, melyek szerint a colliculus inferior bilaterális léziója teljes mértékben megszünteti az AGS-t /Henry, 1972/, illetve amelyek kimutatták, hogy AGS patkányok formatio reticularisában rendellenesen alacsony az elektrosokk görcsküszöb /Chen, 1973/.

Portman / 1971 / egereken, Jobe /1977 / patkányokon végzett vizsgálatok során megfigyelte, hogy a halló-pálya és cochlea-rendellenességgel bíró állatok

az akut intenzív hangingerre adott válasz alapján 2 csoportra oszthatók:

1. audiogén görcsöt mutat
2. audiogén görcsöt nem mutat

Amennyiben a második csoportot - a központi idegrendszerben monoamin-kiürülést előidéző anyaggal -Ro 4-1248-al kezelték, úgy ezen állatok nagy része is audiogén görcs-készségüvé vált /Jobe, 1977/. Ellenben ép cochleával ill. halló-pályával rendelkező állatokon hasonló hatást nem értek el Ro 4-1248-al.

Maxson és Cowan /1976/ az AGS létrejöttének elemeit a következőkben határozza meg:

- 1, auditoros input a colliculus inferiorból a formatio reticularis felé,
- 2, paroxysmalis aktivitás kialakulása a retikuláris rendszerben és végül
- 3, a görcs beindulása.

Glenn /1980/ - az Ro 4-1248-al végzett kísérletek eredményeit alkalmazva továbbfejlesztette Maxsonék hipotézisét : a genetikailag determináltan vagy kezeléssel előidézett cochlearis abnormalitás a primér halló-magvak és a retikuláris rendszer abnormális fejlődését idézi elő /fejlődő állatokban/. Ugyanakkor előfordul, hogy ugyanezen állatokban a noradrenerg rendszer genetikai tényezők által determináltan rendellenesen alacsony gát-

ló aktivitással rendelkezik. Így, amikor igen "nagy" /a túlérzékenység miatt/ auditoros "input" érkezik a retikuláris rendszerbe /az audiogén görcsöt kiváltó hangingerből adódó "input"/, ez a gátlás hiánya vagy csökkent volta miatt paroxysmalis aktivitást, a görcs beindulását eredményezi.

I.3. A központi idegrendszer és neurotranszmitterek szerepe az audiogén görcs létrejöttében:

AGS állatoknál a centrális gátló funkciók hiányára vagy csökkent voltára utal, hogy ingerküszöbük elektromos vagy kémiai úton létrehozott görcsre nézve alacsonyabb, mint a nem AGS állatoké /Duplisse, 1973/.

Az akusztikus ingerlés hatására a megfelelő subcorticalis és agykérgi areák excitatorikus és gátló neuronális rendszerei aktiválódnak, s mivel az inhibitoros funkciók labilisak, a subcorticalis régiókban /vestibularis magvak, formatio reticularis/ görcs-kisülés jön létre.

Az elsődleges görcs-fókuszról a kisülés tovaterjed a központi idegrendszer más részeire. E tovaterjedést különböző areák /hippocampus, amygdala, caudate nucleus, cerebellum/ gátló aktivitása eltérő mértékben limitálja - a gátló aktivitás eltérései determinálják, hogy milyen erősségű görcstevékenység jön létre /Consroe, 1979; Kesner, 1966/.

Neurokémiai vizsgálatok szerint reserpinnel kezelt AGS patkányok elektromosan illetve kémiaailag indukált görcsküszöbe csökkent a kezelést követően, ugyanakkor hangingerre intenzívebb görcsöket mutattak /Azzaro, 1972/. Jobe Ro-4-1248-al végzett kísérleteiről már fentiekben megemlékeztünk. A reserpin és a Ro 4-1248 kémiaailag nem azonos, de mindkettő a katekolamin-tárolás inhibitora. A velük végzett kísérletekből nyilvánvaló, hogy a központi idegrendszer gátló tényezői - a noradrenerg és/vagy szerotoninerg funkciók az audiológén görcskészség igen fontos meghatározó tényezői.

Genetikailag determináltan audiológén görcskészségű állatoknál az agyi noradrenalin-, szerotonin- és dopamin-koncentráció abnormális értékéről /csökkent NA-, 5-HT- és DA-tartalom/ számoltak be egereknél /Kellog, 1976/, csirkékénél /Johnson, 1980/ és patkányoknál /Jobe, 1982/.

Az agyi katekolamin-tartalmat befolyásoló kémiai anyagokkal végzett kísérletekből kitűnik, hogy mindazok a hatóanyagok, melyek növelik a szinaptikus noradrenalin és szerotonin-tartalmat - csökkentik az audiológén görcsök intenzitását, a szinaptikus NA- és 5-HT-tartalmat csökkentő ágensek pedig éppen ellenkezőleg hatnak, növelik a görcsök erősségét /Maynert, 1968; Jobe, 1969; Bourn, 1972; Jobe és Picchioni, 1973; Prakhya, 1973; Ko, 1982/.

A katekolaminok hanginger kiváltotta convulsióban játszott szerepét támasztja alá Bourn /1972/ megfigyelése is. 6-hidroxidopaminnal - amely a katekolaminerg neuronok szelektív degenerációját idézi elő - végzett előkezelés után AGS állatok az akusztikus ingerlésre fokozottabb görcstevékenységgel reagáltak.

Jobe /1981/ úgy véli, hogy különösen fontos az audiogén görcs determinálása szempontjából a hypothalamus NA-tárolóhelyeinek telítettségi állapota. Chernositov /1972/ EEG-vizsgálatai alapján szintén hangsúlyozza a hypothalamus szerepét a görcstevékenység létrejöttében, mivel kimutatta, hogy az akusztikus ingerlésre elsősorban a hypothalamus mediális részének neuronjai kerülnek izgalmi állapotba.

A Ro 4-1248 a noradrenalin-kiáramlás mellett befolyásolja a dopamin-ürülést is. Azonban alfa-metil-tirozin kezelésre - amely csak a dopamin-tartalom redukcióját idézi elő - az audiogén görcsök intenzitása patkányokban nem változott /Prakhye, 1973/.

Intracerebrálisan beadott NA vagy dopamin csökkenti az audiogén görcsök intenzitását /Jobe, 1981/. Jobe feltételezi, hogy ebben az esetben a dopamin anticonvulsans hatása úgy jöhet létre, hogy noradrenalinná alakul át, és noradrenalin receptorokon keresztül fejti ki hatását.

A dopaminnal kapcsolatos megfigyelések nem egyöntetűek. Megfigyelések szerint patkányoknál /Ko, 1982/ nincs számottevő szerepe az audiogén görcsök létrejöttében, ellenben egereknél /Kellog, 1976/ azt tapasztalták, hogy a dopaminerg receptor agonista apomorfin csökkenti a klonusos-tonusos görcsök gyakoriságát.

Összegezve, fentiekből kitűnik, hogy a katekolaminerg-transzmisszió deficitje esetén az akusztikus ingerlésre létrejött görcskisülések az elsődleges görcs-fókuszról tovaterjedhetnek. Jobe Ro 4-1248-al végzett kísérleteiből az is nyilvánvaló, hogy meghatározó szerepük van a görcskészség determinálásban is a katekolaminoknak.

Tapasztalatok szerint gyakori hangingerlés esetén az AGS állatok ellenállóvá válnak, vagyis nem mutatnak görcstevékenységet a továbbiakban /Duplisse, 1976/.

E jelenség izoniaziddal kivédhető. Az izoniazid GABA-ürülést idéz elő. Ebből következően felvetődik, hogy a gátló GABA hiánya is szükséges feltétele az audiogén görcskészség létrejöttének /Consroe, 1979/.

AGS csirkék esetében valóban alacsony agyi GABA-koncentrációt mértek /Chrichlow, 1973/, ellenben patkányoknál nem találtak ilyen eltérést /Jobe és Laird, 1981/.

A GABA-n kívül más aminosavak, pl. glicin, taurin is kiváltanak dózis-függő görcsintenzitáscsökkenést AGS állatoknál /Laird, 1975/.

A fenti aminosavakra vonatkozóan azonban nem bizonyított, hogy milyen módon befolyásolják az audiológén görcsöket, mivel mérések szerint agyi szintjük AGS állatokban nem tér el a görcskészséggel nem rendelkező állatok értékeitől /Huxtable, 1978/.

A kolinerg-transzmisszió abnormalitások szerepét még nem határozták meg. Jobe és Laird /1981/ megfigyelései szerint patkányok agyi acetilkolin-szintje a hangingerlés alatt az első futási periódus során csökken, az átmeneti nyugalmi szakaszban a normális értékre visszatér, majd a második futási periódusban illetve a görcsök alatt szignifikánsan csökken.

Fentiek alapján valószínű, hogy a különféle állatok epilepszia-modelljében nem egy általános neurotransmitter defektus játszik szerepet az audiológén görcsök kialakulásában, hanem a különböző típusoknál különféle abnormalitások vannak jelen /Jobe és Laird, 1981/.

I. 4. Az audiogén görcs vizsgálatának általános orvosi és biológiai jelentősége:

A humán epilepsziáknak vannak olyan - a reflex epilepsziák kategóriájába tartozó - változatai, amelyeknél a görcsöket valamely speciális szenzoros stimulus váltja ki /Daube, 1966/. Egyik ilyen rendkívül ritka epilepszia a muzikogén epilepszia, amelynél a szenzoros stimulus lehet váratlan, hirtelen zaj, vagy zenei hang /Robending, 1981/.

A hangingerrel kiváltott görcsöket tekintve ember és állat között hasonlóságokat találunk:

- 1, mindkét esetben a görcsöket valamely igen erős környezeti inger váltja ki;
- 2, a hanginger klonusos vagy generalizált tonusos görcsöket provokál;
- 3, jellemző a genetikai prediszpozíció.

Az epilepszia akusztikai ingerrel kiváltható típusánál a központi idegrendszerben a negatív feed back kontroll genetikailag determinált sérülése egy olyan mechanizmust hoz létre, ami a gátló aktivitás hiánya vagy csökkenése miatt paroxysmalis aktivitást és görcs beindulását eredményezi /Metrakos, 1974/.

AGS állatokban a hang indukálta görcsök létrejöttében hasonló mechanizmus játszik szerepet.

Előbbiek, valamint az alapján, hogy AGS állatoknál az audiogén görcs megszüntetésében a humán epilepszia kezelésére használt anticonvulsansok hatékonynak bizonyultak /Consroe és Wolkin, 1977/, felmerül annak lehetősége, hogy az AGS állatok modellként szolgálhatnak az epilepszia tanulmányozásához.

Jobe hangsúlyozza, hogy az AGS állatok alkalmasabb és egyszerűbben létrehozható modellt nyújtanak, mint bármely elektromos vagy kémiai indukcióval létrehozott modell, mert ezen állatoknál a genetikai tényezők által meghatározottan meglévő központi idegrendszeri anomáliák sokkal valóságosabban tükrözik a humán epilepsziánál feltételezett neurokémiai viszonyokat /Jobe, 1981/.

VIZSGÁLATOK CÉLKITÜZÉSEI

E munka a hazánkban kísérletes célra legelterjedtebben alkalmazott LATI:CFY patkány akusztikus ingerlése kapcsán megfigyelt jelenségekkel foglalkozik.

A vizsgálatok célja 3 fő kérdéscsoport megválaszolása:

- 1./ - meghatározni, hogy a kísérleti célra használt patkánypopulációban milyen gyakorisággal fordulnak elő hangingerlésre görcstevékenységű mutató /audiogenic seizuree susceptible, továbbiakban AGS/ állatok;
 - megvizsgálni, hogy az audiogén görcskésztség gyakoriságát milyen tényezők befolyásolják / nem, életkor, tartásviszonyok/
- 2./ - megfigyelni az audiogén görcs magatartási és EEG-kísérőjelenségeit
- 3./ - tisztázni, hogy milyen tényezők játszanak szerepet a görcs manifesztálódásában és megszűnésében

ANYAG ÉS MÓDSZER

K i s é r l e t i á l l a t o k :

Valamennyi vizsgálathoz LATI:CFY patkány-törzsbe tartozó egyedek saját állatházunkban /MN:ROVKI/ történő tenyésztéssel továbbszaporított populációit alkalmaztuk.

Az állatokat kb. 23°C hőmérsékletű, természetes megvilágítású, automatikus szellőztetésű, de nem légkondicionált helyiségekben, szabad táplálék- és folyadékfelvételen tartottuk. Az azonos koru és nemű patkányokat az elválasztás után /kb. a 3. héttől/ 10-es csoportokban /azonos ketrecbe egy alomból való egyedek lehetőleg nem kerültek/, külön helyiségben neveltük, rácsozott alju fémketrecekben. Az állatgondozó, vagy egyéb személy a ketrecben lévő állatokat csak az esetlegesen előforduló elhullás /betegség/ esetén bolygatta; egyébként a ketrecek tisztántartása és etetés-itatás céljából az állatokat megfogni, a ketrecbe nyulni nem kellett.

Az AGS gyakoriság megállapításához /milyen %-ban fordultak elő audiogén görcskészségű patkányok/ 2 hónapos him

/620 db, átlagsúly 200g/ és nőstény /380 db, 180 g/ patkányokat, valamint 3 hetes /300 db, 50 g / és 1 hónapos /300 db, 110 g/ him állatokat teszteltünk hangingerléssel.

Az összes többi vizsgálathoz 2 hónapos him, kb. 200-250 g-os állatokat használtunk.

Audiogén görcskésztségüknek tekintettük azt az állatot, amely a 2 perces hangingerlésre pozitív választ /a Jobe-skála 0-tól eltérő görcsintenzitás fokozatát / adott.

Akusztikus ingerlés, audiogén görcs-minta felvétele:

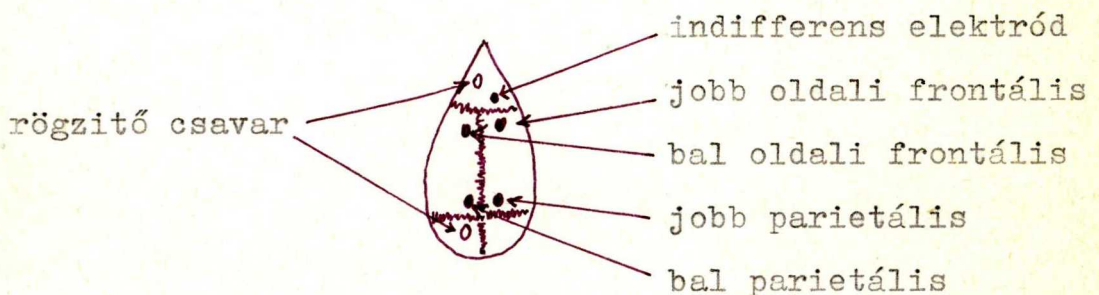
A tesztelést kb. 120 decibel erősségű hangingerrel végeztük, a hangot 50x30 x30 cm méretű acélfalu kamrába helyezett közönséges csengő szolgáltatatta a patkányok kamrába helyezésétől számított 10-15. secundumtól.

Az ingerlés a görcstevékenység megjelenéséig, illetve legfeljebb 120 secundumig tartott.

A tesztelést mindig azonos napszakban - de. 8-12^h között-hajtottuk végre.

EEG-vizsgálat:

Kb. 250 g átlagsúlyu ivarérett him patkányoknak - 40 mg/kg nembutal narkózisban - epidurális elektródákat ültettünk be. A patkányok fejét stereotaxis készülékbe helyezve, saggitalis síkban két cm hosszú levél alakú kimetszést ejtettünk a fejtetőn. A látgyrészeket eltávolítottuk, a csonthártyát raspatoriummal letoltuk, majd a feltáruuló koponyacsontot acetonnal illetve 2 %-os H_2O_2 -dal zsirtalanítottuk. Fogászati furóval lyukakat furtunk rajta a következő elrendezésben:



A furt lyukakba helyeztük az elektródákat a dura mater felszínére, és duracrillal rögzítettük a koponyacsonthoz. A patkányok 8 napig habituálódtak olyan egyszemélyes ketrecekben, ahol állandó hőmérséklet és 12-12 órás fény-sötét ciklus volt.

A hangingerlés folyamán bifrontális, jobb és bal fronto-parietális és biparietális regisztrátumokat készítettünk, valamint regisztráltuk a mozgási aktivitást is.

A hangingerlés előtt és után egy-egy órás nyugalmi felvételt is készítettünk.

Specifikus és aspecifikus stresszhez szoktatás:

Specifikus stresszként 8 napon át naponta azonos időben végzett egyszeri, 2 perces hangingerlés szolgált.

Aspecifikus stresszhez szoktatás végett az állatok egy csoportját naponta kézbe vettük, simogattuk, másik csoportját 4 cm átmérőjű műanyag ketrecbe helyeztük napi 4 órára. A ketrec hypokinéziának megfelelő mozgáskorlátozást biztosított. A szoktatás ebben az esetben is 8 napig tartott.

A kezelés előtti és utáni napokon végeztük a 2 perces hangingerrel tesztelést. A kontroll állatokat ugyanezen a napokon teszteltük.

Gyógyszeres kezelés:

Kb. 200 g átlagsúlyú ivarérett him audio-
gén görcsös patkányoknak intraperitoneálisan 2 illetve
10 mg/kg naloxont adtunk fiziológiás sóoldatban, 0,5 ml/kg
térfogatban. Majd 30 perc elteltével az állatokat hang -

ingerlésnek tettük ki. Un. placebo-kontrollt is alkalmaztunk, amely esetében az eljárás megegyezett a kezelt csoportéval, csupán a beadott oldat hatóanyagot nem tartalmazott.

S t a t i s z t i k a i e l e m z é s:

Az eredményeket táblázatban összefoglalva és grafikonon ábrázolva is megadtuk.

A táblázatban a tesztelés során azonos erősségű görcsöket mutató állatok intenzitás értékeihez hasonlítottuk ugyan-ezen állatok második illetve további tesztelés /kezelés/ során kapott intenzitás értékeit. Az eltérést %-ban adtuk meg.

Grafikus ábrázolással egyrészt megadtuk az első és második tesztelés illetve kezelés utáni hangingerlés során kapott görcsintenzitások összegének %-os eltérését, másrészt külön is feltüntettük, hogy a tesztelt állatok hány %-ánál maradt változatlan, csökkent vagy növekedett az intenzitás a kezelést követően.

A kontroll és kezelt állatok értékei közötti eltérés szignifikanciáját a Student t-teszt segítségével határoztuk meg.

EREDMÉNYEK.

1600 CFY patkány 2 perces hangingerlés során kapott görcsintenzitás értékeit - a Jobe-féle görcsintenzitás-skála fokozatai szerinti felosztásban /ARS score/, %-os megoszlásban - az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az ivarérett állatok adatait nemek szerinti felbontásban is megadtuk.

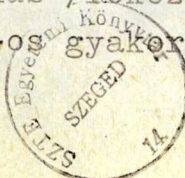
Ugyanezen állatok akusztikus ingerlés alatti magatartására vonatkozó adatokat tartalmazza a 2. táblázat. A hanginger bekapcsolását követően az ingerlés első szakaszában valamennyi patkány nagyjából azonos viselkedési reakciót mutatott. A kezdeti nyugtalanságot az új környezet megismerésével kapcsolatos aktivitás váltotta fel, normális mozgási aktivitást tapasztaltunk.

Érdekes, hogy a későbbiekben görcstevékenységet mutató állatok több, mint felénél már e kezdeti szakaszban is észlelhetünk "előjeleket" - pl. a mosakodási tevékenység hirtelen megszakítása, szokatlanul heves körbefutás, majd az előző tevékenység zavartalan folytatása -, amelyek a görcskésztségre utalnak és negatív választ adó állatoknál az ingerlés alatt sohasem figyelhetők meg.

	ARS score:									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2 hónapos /n=1000/	77	11	1,7	3	2	3	2	0,3	-	-
/n=380/	75	12	2	4	3	2	2	-	-	-
/n=620/	78	10	1,5	3	2	3	2	0,5	-	-
1 hónapos /n=300/	76	10	3	2	2	2	4	1	-	-
3 hetes /n=300/	75	8	2	3	4	5	3	-	-	-

1. táblázat. 2 perces, 120 dB erősségű hanginger hatása CFY patkányokra.

A 2 hónapos nőtény és him, valamint 1 hónapos és 3 hetes him állatok inger-válasza a Jobe-skála szerinti görcsintenzitás-minta/0: nincs futás, vagy görcs; 1: csak futás; 2-4-6-8: a 2 futás után klonusos, klonikus-tonusos, részleges tonusos ill. teljes tonusos görcs; 3-5-7-9: ugyanaz, mint 2-4-6-8, de csak egy futási periódus /fokozatainak megfelelő felbontásban, %-os gyakoriságban megadva.



HANGINGERLÉS FÁZISAI	MAGATARTÁS	NEGATIV VÁLASZ ESETÉN GYAKORISÁG/%/ /n=770/	POSITIV VÁLASZ ESETÉN GYAKORISÁG/%/ /n=230/
I. starttól futásig	önápolás, ágaskodás	65	25
	"előgörcs" /legfeljebb 1-2 kör futás/	-	75
II. görcs	latenciaidő: az ingerlés 0-30. secundumáig 30-60. secundumáig 60-90. secundumáig	- - -	21 55 24
III. hanginger kikap- csolása után	ugrálás vokalizáció	-	27
	katatónia időtartama: 1 percnél kevesebb 1-2 perc 2 percnél több		2 89 9

2. táblázat. Az akusztikus ingerlés alatt megfigyelt magatartás jellemzők %-os előfordulási gyakorisága.

Negativ válasz: hangingerre nem mutat görcsöt;

Pozitiv válasz: hangingerre görcsöt mutat.

A görcs megjelenése rendszerint az ingerlés 30-60. másodpercére tehető /ingerlés második szakasza/, de mindenképpen bekövetkezik AGS állatoknál az ingerlés első 90 másodpercében.

A hanginger kikapcsolása után a görcs nem szűnik meg azonnal, sőt gyakran vad ugrálásba csap át, az állat sivalkodó hangokat hallat.

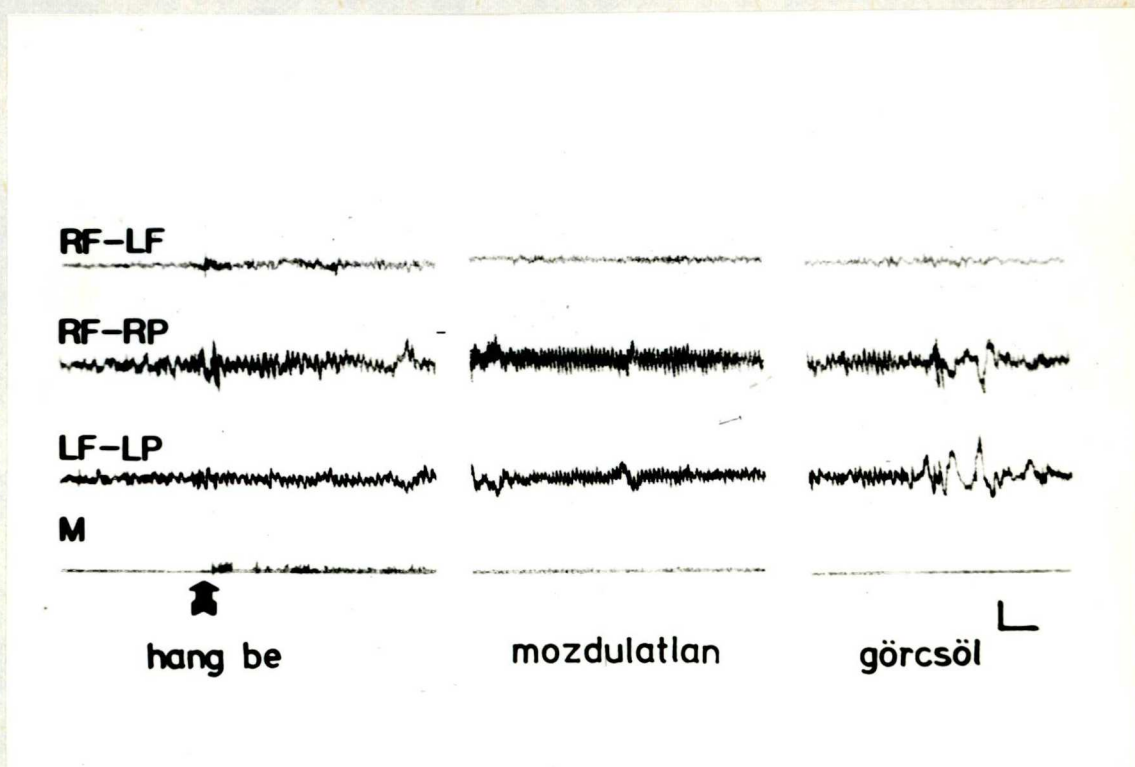
Az ingerlés teljes ideje alatt az állatok a szokásostól eltérően feltűnően sokat mosakodtak. Az önápolási tevékenység fokozódása AGS állatoknál csekélyebb mértékű, mint a görcstevékenységet nem produkáló patkányoknál.

Az akusztikus stimulálás alatti agyi elektromos tevékenységet szemlélteti a 2. ábra.

Az ábrán a jobb és bal frontális /RF-LF/, illetve kétoldali frontoparietális /RF-RP, LF-LP/ elvezetésekben készült EEG-regisztrátum, valamint a mozgásregisztrátum /M/ látható.

A hang bekapcsolásakor az állat megrezzen, majd a fentiekben leírt mozgási aktivitás figyelhető meg. Ezzel egyidőben theta hullámokkal jellemezhető "arousal" aktivitást regisztráltunk a görcsös patkánynál.

A futási periódusok közötti átmeneti nyugalmi szakaszban



2. ábra. Akusztikus ingerlés alatti agyi elektromos tevékenység /bifrontális; RF-LF és kétoldali frontoparietális: RF-RP, LF-LP elvezetésekben/ és mozgás /M/.

A hang bekapcsolásakor az állat megrezzen, majd a folyamatos mozgási aktivitással egyidejűleg theta hullámok jelennek meg. A 2 futás közötti nyugalmi szakaszban nagy amplitúdóju szinkron tevékenység jelenik meg. A görcs alatt túskepotenciálok lépnek fel.

a hosszanti elvezetésekben nagy amplitudóju szinkron aktivitás jelent meg. Mivel az elektróda-reláció pontosan a hippocampust iveli át, feltételezzük, hogy hippocampalis aktivitásról van szó.

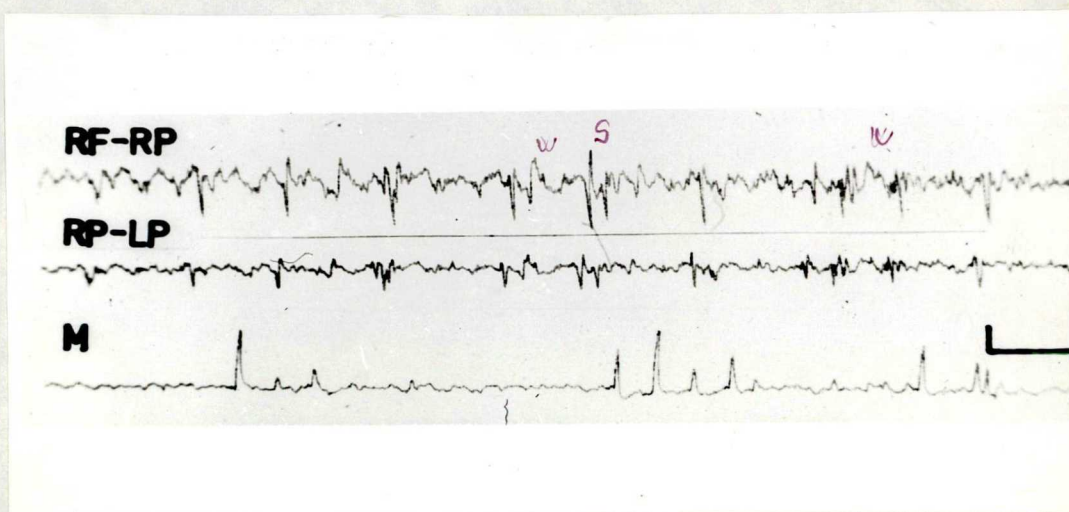
Az ezután fellépő görcsre jellemző agyi elektromos tevékenységet mutatja a 3. ábra.

A görcsös rángások alatt a hosszanti elvezetésekben tüskés és lassu hullámok jelentek meg.

8 napon át - a nap azonos szakában /de. 9-10^h/ - naponta egyszer megismételt akusztikus ingerlés görcsintenzitásra gyakorolt hatását összegeztük a 3. táblázatban.

Hasonló módon foglaltuk össze a nem specifikus stressz /"handling", azaz mindennapos kézhezvétele a patkányoknak, valamint immobilizáció/ alkalmazásakor tapasztaltakat a 4. táblázatban.

Mind a specifikus, mind a nem specifikus stresszhatások szignifikánsan / $p < 0,01$ / csökkentették a Jobe-skála fokozatainak megfelelő görcsök mindegyikét, ellenben a kontroll csoportoknál - melyeket a kezelési idő kezdetével és végével azonos időpontokban teszteltünk, de a kezelés alatt stresszmentes környezetben tartottunk - a máso-



3. ábra. Akusztikus ingerlésre fellépő görcs EEG-képe: Jobboldali frontoparietális /RF-RP/ és biparietális /RP-LP/ elvezetés, valamint mozgásregisztrálása.

A görcsös rángások alatt a hosszanti elvezetésben túskehullám /S/ illetve lassu hullám /W/ jelenik meg.

	N	1	2	ARS score:		5	6
				3	4		
Kontroll	23/26/	109	100	100	92	90	83
Hangingerlés /naponta 1 X/							
2. nap	26	150	100	122	90	95	75
3. nap	22	133	75	44	90	50	38 ^a
4. nap	20	150	63	44	75	40	25 ^a
5. nap	17	117	38	44	50	15	25 ^a
6. nap	15	67	50	11	45	5	25 ^a
7. nap	11	67	13	0	45	0	25 ^a
8. nap	12	67	13	11	40	10	21

a $p < 0,01$

3. táblázat. Ismételt akusztikus ingerlés /8 napon át naponta egyszer 2 perc/ hatása az audiógén görcsökre.

A görcsintenzitás mintázat /ARS score/ egyes fokozatainak /1-2-3-4-5-6/ megfelelő görcsökre az első teszteléshez viszonyított intenzitás-változás %-ban megadva a kezelés 2.-3.-4.-5.-6.-7. és 8. napján.

N= a tesztelés során görcsölő állatok száma
/zárójelben megadva az első tesztelésnél
görcsölő állatok száma, amennyiben van eltérés
a - az eltérés szignifikáns / $p < 0,01$ /

	N	1	2	ARS score		5	6
				3	4		
Kontroll	23/26/	109	100	100	92	90	83
"Handling"	16/17/	80	83	67	63	70	78 ^a
Immobilizáció	13/15/	50	50	50	50	60	67 ^a
a p < 0,01							

4. táblázat. Nem specifikus stressz /"handling" - 8 napon át naponta kézbevétel és simogatás; "immobilizáció" - 8 napon át napi 4 óra mozgáskorlátozás/ hatása az audiogén görcsökre.

A görcsintenzitás mintázat /ARS score/ egyes fokozatainak megfelelő /1-2-3-4-5-6/ görcsökre az első teszteléshez viszonyított intenzitás-változás %-ban megadva a kezelés után.

N= a tesztelés során görcsölő állatok száma /zárójelben megadva az első tesztelésnél, azaz kezelés előtt görcsölő állatok száma/
a - az eltérés szignifikáns /p < 0,01/

dik hangingerlés nem befolyásolta szignifikánsan a görcsintenzitást, az első teszteléshez képest csak néhány %-os eltérést tapasztaltunk.

Az esetszámnál /N/ - amennyiben volt eltérés - zárójelben feltüntettük az első tesztelésnél vizsgált állatok számát is. Ennek alapján következtetni tudunk arra, hogy az adott kezelés hatott-e a görcskészség megszűnésére.

A hangingerlés többszöri alkalmazása több, mint 50 %-kal csökkentette az akusztikus ingerre görcstevékenységet mutató patkányok számát /3. táblázat/.

Fentiekhez hasonló módon összegeztük 2 és 10 mg/kg dózisu naloxon előkezelés audiogén görcsökre gyakorolt hatását az 5. táblázatban.

Itt kontrollként alkalmaztunk un. placebo-kontrollt is /Kontroll_{II}/ amely hatóanyagot nem kapott a kezelés során. A placebo kezelés a kontrollhoz /Kontroll_I/ képest, amely semmilyen kezelést nem kapott, alig befolyásolta a görcsintenzitást.

2 mg/kg naloxon a gyengébb görcsöket valamelyest fokozta, míg az erősebb görcsöket inkább gyengítette; az eltérés nem szignifikáns.

10 mg/kg dózisonál ilyen eltérések nem tapasztalhatók a kontrollhoz, illetve a kiindulási értékekhez viszonyítva.

	N	1	2	ARS score:			
				3	4	5	6
Kontroll _I	24/26/	133	100	92	95	93	71
Kontroll _{II}	27/29/	133	100	117	88	75	75
Naloxon							
2 mg/kg	19	175	133	117	63	70	75
10 mg/kg	24/27/	100	133	133	69	87	75

5. táblázat. Akut 2 ill. 10 mg/kg naloxon kezelés hatása az audiogén görcsökre.

A görcsintenzitás mintázat /ARS score/ egyes fokozatainak megfelelő/1-2-3-4-5-6/ görcsökre az első teszteléshez viszonyított intenzitásváltozás %-ban megadva a beadástól számított 30 perc múlva.

N= a tesztelés során görcsölő állatok száma /zárójelben megadva az első tesztelés során görcsölő állatok száma, amennyiben van eltérés/.

Kontroll_I: kezelést nem kapott

Kontroll_{II}: hatóanyagot nem kapott

Mindkét kontroll tesztelve a kezelt csoportokkal egyidőben.

Amennyiben a kezelés előtti és utáni görcsintenzitás értékek összegeinek %-os eltérését grafikusan ábrázoljuk, megállapítható, hogy specifikus stressz /4. ábra/ és aspecifikus stressz /5. ábra/ hatására a görcsindex szignifikánsan / $p < 0,01$ / csökkent a kontrollhoz képest.

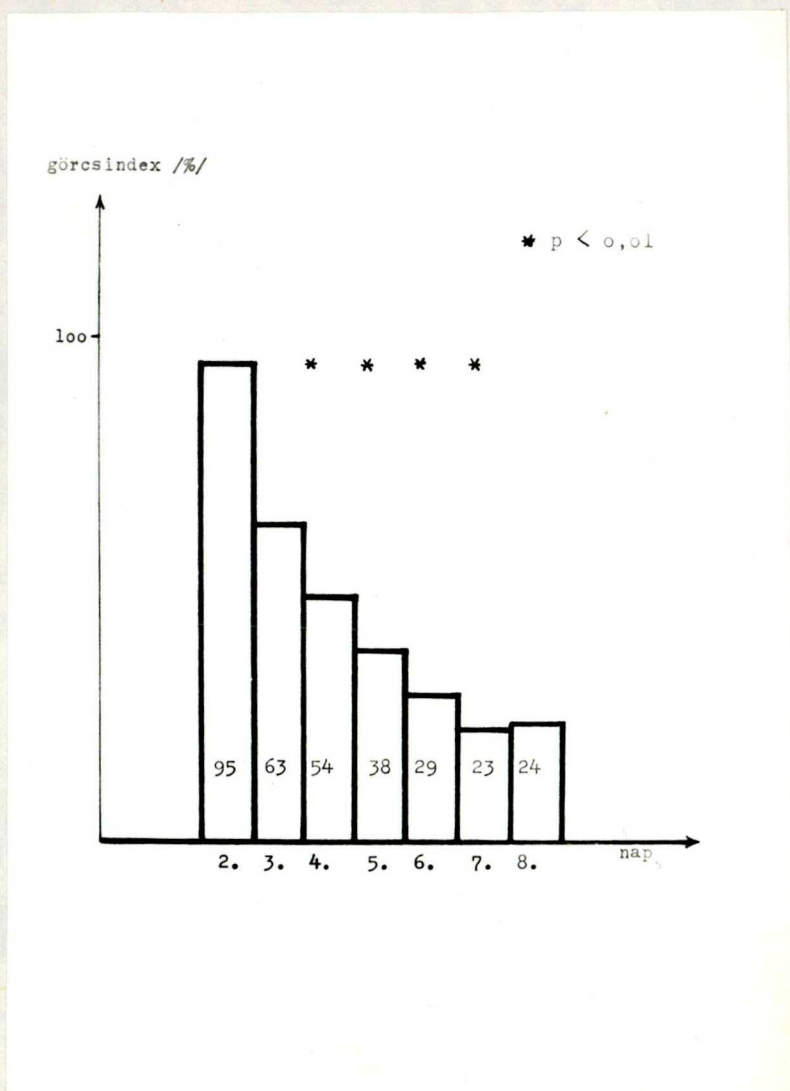
Naloxon előkezelés /6. ábra/ ellenben nem befolyásolta a görcsindexet egyik alkalmazott dózis esetén sem.

A 7., 8. és 9. ábrákon külön feltüntettük, hogy a kezelések a tesztelt állatok hány %-ánál befolyásolták és azoknál milyen irányban /"-":csökkenés, "+": növekedés/ -, illetve hány %-ánál nem változtatták meg a görcs intenzitását.

Specifikus stressz a harmadik napon hatott a legnagyobb mértékben a görcsökre - ekkor 50 %-os arányban csökkentő hatást fejtett ki -, míg a 8. napon már 90 %-ban nem gyakorolt semmilyen hatást a görcsintenzitásra /7. ábra/.

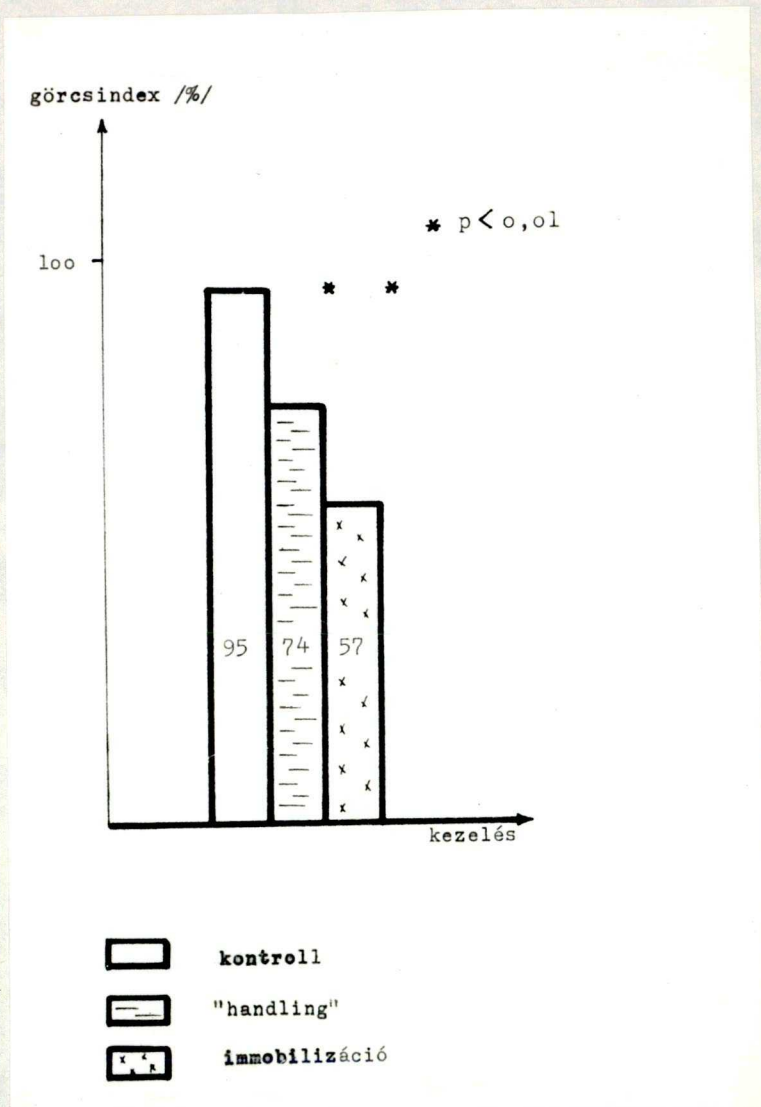
A mindennapos fogdosásnál /"handling"/ jóval nagyobb stresszt jelentő immobilizáció a görcsök 80 %-ára fejtett ki csökkentő hatást /8. ábra/.

Naloxon az alkalmazott dózisban csak a görcsök felére hatott; egyforma arányban csökkentette ill. növelte az intenzitást. Kontroll állatok eredményei ehhez hasonlóak /9. ábra/.



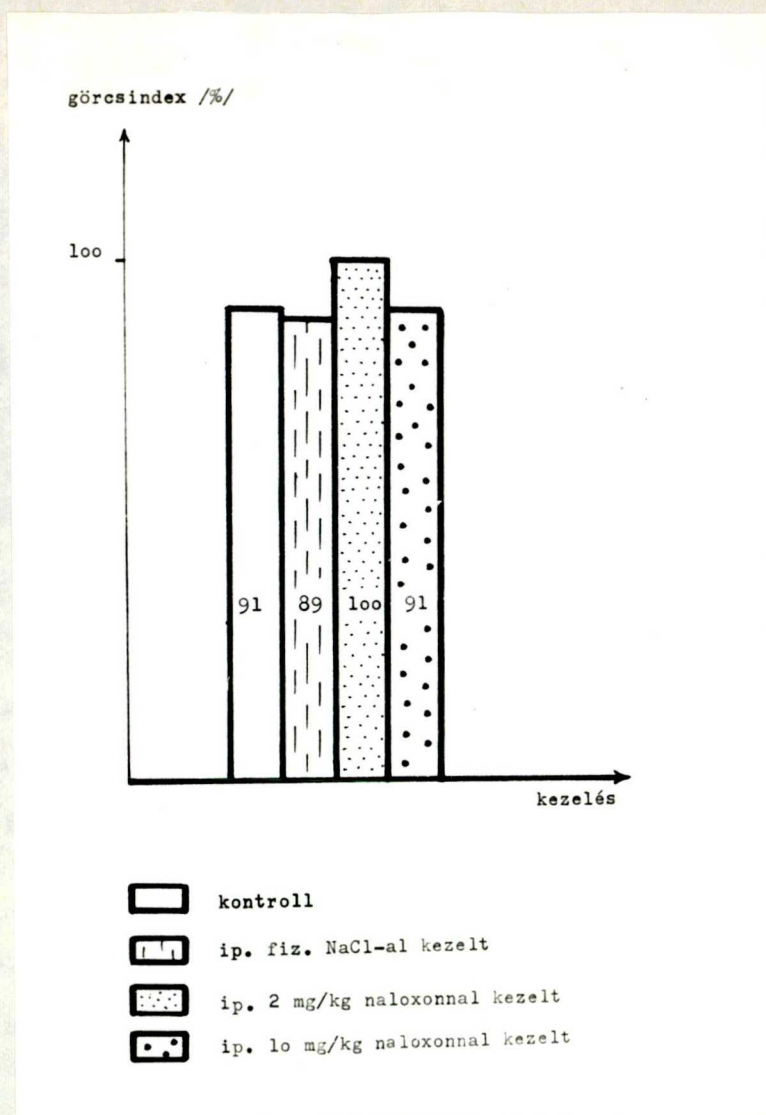
4. ábra. Specifikus stressz / 8 napon át napi egyszeri 2 perces hangingerlés / hatása a görcsök intenzitására.

Az oszlopok a 2.-8. napi tesztelések során kapott intenzitásoknak az első napi teszteléskor kapott intenzitások összegétől való eltérését adja meg %-ban /görcsindex/.



5. ábra. Aspecifikus stressz /"handling" - 8 napon át naponkénti kézbevétele és simogatása az állatoknak; "immobilizáció"- 8 napon át napi 4 óra mozgáskorlátozás/ hatása a görcsintenzitásra.

Az oszlopok a kezelés előtti és utáni tesztelés során kapott görcsintenzitások összegeinek %-os eltérését /görcsindex/ jelölik .



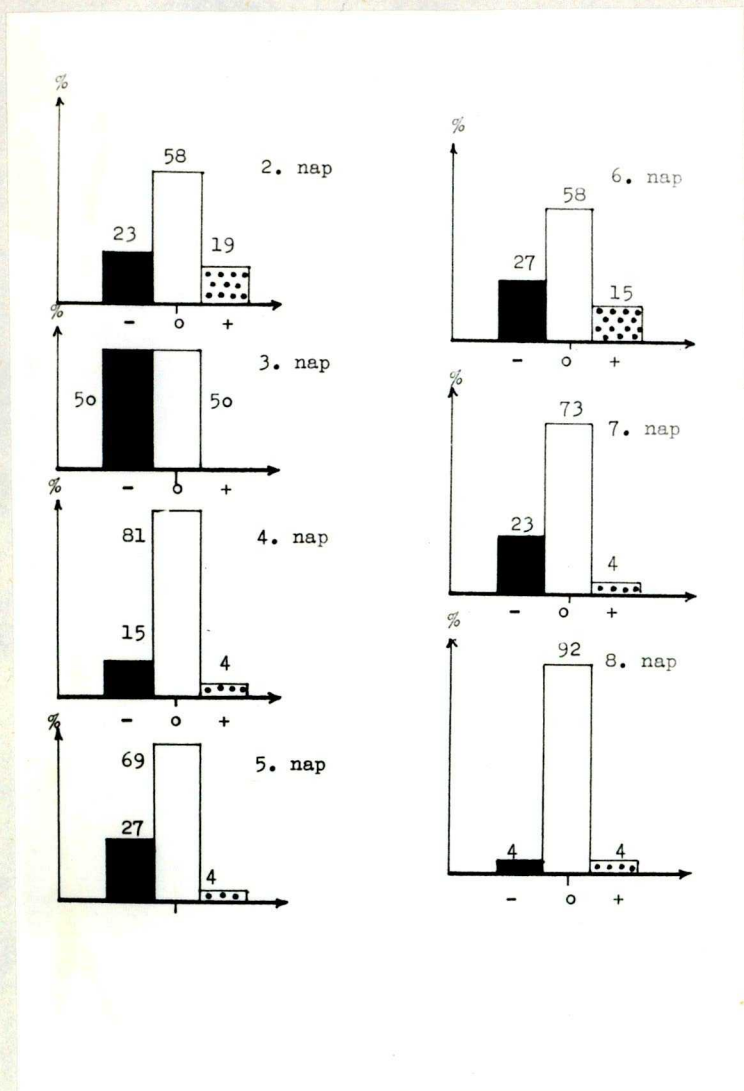
6. ábra. Akut 2 ill. 10 mg/kg naloxon előkezelés hatása a görcsintenzitásra.

Az oszlopok a kezelés előtti és a kezelés után 30 perccel kapott görcsintenzitások összegeinek %-os eltérését /görcsindex/ jelölik.

Kontroll_I: kezelést nem kapott

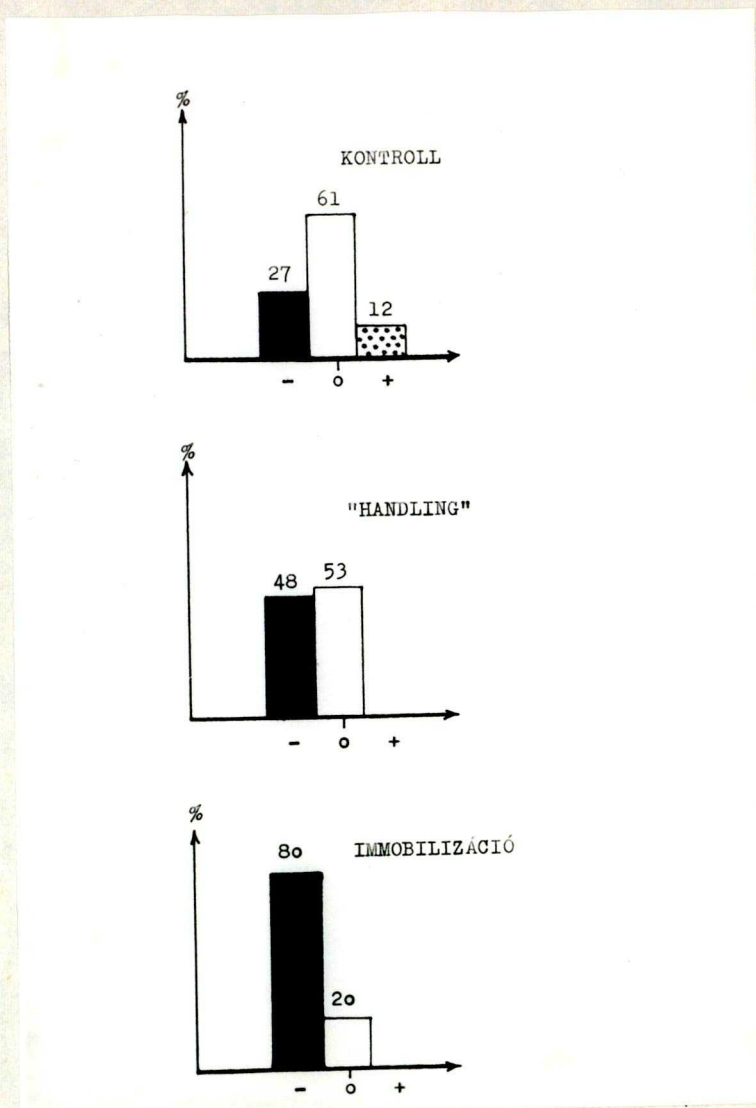
Kontroll_{II}: hatóanyagot nem kapott

Mindkét kontroll a kezelt csoportokkal azonos időpontokban tesztelve hangingerrel.



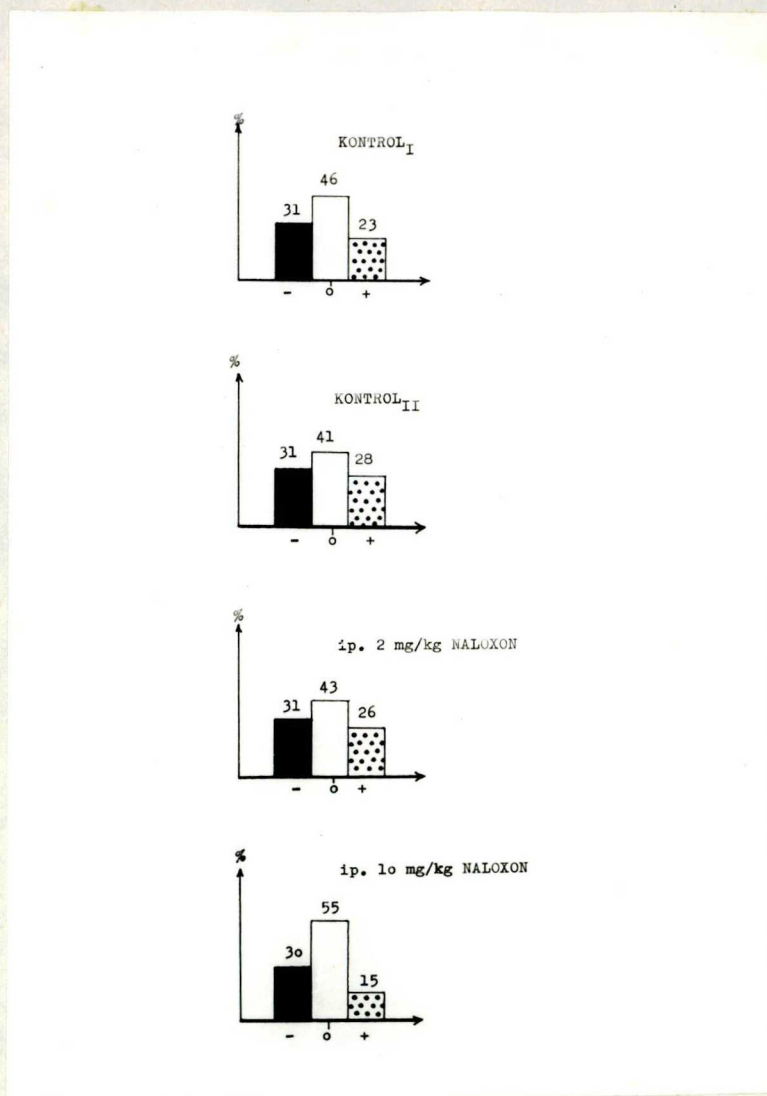
7. ábra. Specifikus stressz /8 napon át napi egyszeri 2 perces hangingerlés/ hatása a görcsök intenzitására.

Az üres, fekete ill. pettyezett oszlopok jelölik, hogy az első napi tesztelés alkalmával észlelt görcsintenzitásokat az állatok hány %-ánál nem befolyásolta /0/, csökkentette /-/, vagy növelte /+/ a 2.-8. napon a kezelés.



8. ábra. Aspecifikus stressz /"handling" - 8 napon át az állatok naponkénti kézbevétele, simogatása; "immobilizáció" - 8 napon át napi 4 óra mozgáskorlátozás/ hatása a görcsök intenzitására.

Az üres, fekete ill. pettyezett oszlopok jelölik, hogy az első napi tesztelés alkalmával észlelt görcsintenzitásokat az állatok hány %-ánál nem befolyásolta /0/, csökkentette /-/, vagy növelte /+/- a kezelés. A kontroll kezelést nem kapott, a kezelés előtti és utáni napon hangingerrel tesztelve.



9. ábra. Intraperitoneálisan adott 2 ill. 10 mg/kg naloxon előkezelés hatása a görcsintenzitásra.

Az üres, fekete ill. pettyezett oszlopok jelölik, hogy a kezelés előtti tesztelés alkalmával észlelt görcsintenzitásokat az állatok hány %-ánál nem befolyásolta /0/, csökkentette /-/, vagy növelte /+/ az akut kezelés a beadástól számított 30 perc múlva.

Kontroll_I: kezelést nem kapott

Kontroll_{II}: hatóanyagot nem kapott

Mindkét kontroll a kezelt csoportokkal azonos időpontokban tesztelve hangingerrel.

EREDMÉNYEK ÉRTÉKELESE, MEGBESZÉLÉS

Az általunk tesztelt patkánypopulációk kb. 20-25 %-a mutatott görcstevékenységet az akut, intenzív hangingerre /1. táblázat/.

A görcsintenzitás mintázat alapján megállapíthatjuk, hogy legnagyobb gyakorisággal a Jobe-skála második fokozatának megfelelő /1-es/ intenzitású görcs fordult elő, az intenzitás-skála legmagasabb fokozatainak megfelelő /8-as, 9-es/ görcsöket nem észleltünk.

A nemek között sem az incidenciára, sem a görcsintenzitás mintázatra vonatkozóan eltérést nem találtunk. Ezt az eredményt igazolják irodalmi adatok is /Jobe, 1981/.

Az életkor előrehaladtával a görcskészség illetve intenzitás némiképp csökken. Ez irodalmi adatoknak ellentmond /Jobe, 1981/, azonban magyarázható az állatokat az első tesztelést követően esetlegesen ért kisebb stresszek hatásával /tolerancia, kereszttolerancia/.

Az akusztikus ingerlés alatti viselkedés alapján megkülönböztetünk:

- 1./ negatív választ /a hanginger görcsöt nem indukál/:
- az ingerlés alatt intenzív orientációs aktivitás, gyakori ágaskodás, mosakodás.



2./ pozitív válasz /a hanginger görcsöt indukál/:

- az ingerlés első 10-20 másodpercében intenzív orientációs mozgás, ágaskodás, mosakodás, "előgörcsök" az esetek 75 %-ában
- az ingerlés 20-30. másodpercében intenzív futás kezdődik /min. 5 körbefutás/
- a futást a patkányok egy részénél rövid, mozdulatlansággal járó szünet szakítja meg, majd
- újabb intenzív futási periódus, amit végül
- klonusos, vagy klonikus-tonusos görcstevékenység zárhat le
- a hanginger megszűnte után ugrálás, vokalizáció az esetek kb. 30 %-ában, az állatok ingerekre reagálnak, de egy feszes katalepsziás tartásba kerülnek, ami 1-2 percre tart.

A görcs utáni állapot jellegzetes vonása a pozitív Straub-reakció, zászlószerűen álló farok.

Érdemes megjegyezni, hogy egy alkalommal a szokásostól eltérő görcsintenzitás mintát kaptunk a hangingerlésre, jól lehet az ingerlés időpontja, körülményei nem tértek el a standardtól. Aznap igen magas környezeti hőmérséklet és páratartalom volt időjárási meleg-front következtében.

A pozitív választ adó patkányok mind erős görcsöket produkáltak, a hang kikapcsolása után a görcs heves ugrálás-

ban folytatódott, az állatok rendkívül agresszívak voltak, egymásba haraptak.

Mindez utalhat hormonhatásoknak a görcs kialakulásában illetve erősségének szabályozásában játszott szerepére. Ezt irodalmi adatok is alátámasztják, melyek szerint az audiogén görcs cirkadián patternt mutat /Wada, 1970/: éjszaka erősebb görcstevékenységgel; valamint korreláció mutatkozik hypoparathyreosissal /Krushinsky, 1970/ és hyperadrenalcorticismussal /Weltman, 1968/: mindkettő fokozott görcsintenzitást eredményez.

A klonusos-tonusos görcstevékenység az emberi grand mal epilepszia képének felel meg a magatartási és EEG-jelenségek alapján.

Az EEG-regisztrátumon látható magas frekvenciájú deszinkronizációs szakaszok tulajdonképpen bármely fiziológias ingerületi állapot kifejeződése. A nagyfokú hippocampalis aktiváció során létrejövő theta hullámok már a rohamkiváltási jelenségek kifejeződése. A túskepotenciálok, a hiperszinkron kisülések megjelenési formái azonban utalnak a specifikus epilepsziás ingerületi állapotra. Elektromosan kiváltott epilepsziás roham esetén hasonló gyors deszinkron és hiperszinkron szakaszok jelennek meg az EEG-n.

Manifeszt motoros görcsöket opiát agonisták intracerebrális adása is előidézhethet /Sneed, 1982/.

Morfium nagy dózisban μ -receptorokon generalizált convulsiót és epileptiform kortikális EEG-változásokat hoz létre kísérleti állatokon /Rónai, 1981/, amely jelenségek opiát antagonistá naloxxonnal illetve antiepileptikumokkal /Diazepam, Phenobarbital stb./ kivédhetők.

Fentiek alapján vizsgáltuk, hogy van-e szerepe az endogén opiátrendszernek az akusztikus ingerlésre létrejövő görcstevékenységekben.

A roham végén a pozitív Straub-reakció, a katatonia jelensége az opiátrendszer vagy azzal rokon mechanizmusok aktiválódására utal. Az önápolási tevékenység fokozódása szintén kapcsolatos endorfinok hatásával /Rónai, 1981/.

A stresszhatásokra kialakuló tolerancia és kereszttolerancia jelenségét kísérletesen ki tudtuk mutatni. 8 napon át napi egyszeri hangingerlés csökkentette a görcsintenzitást /3. táblázat/. Ez összhangban áll Duplisse /1976/ és Griffiths /1962/ korábbi tapasztalataival. Izoniazid kezeléssel az ismételt hangingerlések hatása kivédhető, a görcsök intenzitása nem csökken /Consroe, 1979/. Az izoniazid GABA-kiáramlást idéz elő a központi idegrendszerben, így feltételezhető, hogy GABA mechanizmusok játszanak szerepet az ismételt hangingerlésre jelentkező intenzitáscsökkenésben. Jobe /1981/ feltételezi, hogy a jelenség a colliculi inferior területén létrejövő magasszintű

GABA-erg transzmisszióval magyarázható. tekintettel arra, hogy - mint az irodalomból ismert /Rónai, 1981/ - endogén opiátok az ingerléssel kiváltott GABA-felszabadulást gátolják, valószínűleg szerepük van az akusztikus ingerre létrejövő görcsök intenzitásának csökkentésében.

8 napon át napi 4 óra immobilizáció szintén csökkentette a görcsintenzitást, illetve -készséget /4. táblázat/, sőt ennél kisebb mértékű stressz, az állatok 8 napon keresztül mindennapos kézbevétele is már szignifikánsan $p < 0,01$ csökkentette a görcsök erősségét. Kísérleti eredményeinkből nyilvánvaló, hogy lehetséges kerszttoleranciát létrehozni a hangstressz és egyéb stresszhatások között. Ezek alapján felvetődik, hogy az endogén opiátrendszernek szerepe van az akusztikus ingerlésre megjelenő gürccstevékenység kialakulásában is.

Akut naloxon előkezelés az általunk alkalmazott dózisokban nem idézett elő egyértelmű intenzitáscsökkenést vagy -növekedést /5. táblázat/. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kapott eredményt metodikai okok befolyásolják. Schreiber /1979/ akut naloxon kezelést követően /2 ill. 4 mg/kg dózissal/ a bevitel után 5-10 perccel az audiogén görcsök intenzitásának növekedését tapasztalta ege-reknél. Chen /1976/ ellenben már 20 perc elteltével nem észlelt eltérést a kezelés előtti értékekhez képest.

A hatás tehát valószínűleg igen rövid idő alatt megszűnik.

Schreiber hipotézise szerint az audiogén görcsök oka az, hogy az agyi energia rezervek az agy gátló areáiban AGS állatoknál nem képesek pótolni gyorsan az ingerlés során az intenzív energiafelhasználásból adódó hiányt. Naloxon feltehetően valamely - az energia fluxust befolyásoló - endogén peptid receptorával lép kölcsönhatásba, így a rendelkezésre álló energiát átmenetileg tovább csökkenti az agy adott gátló areáiban, és nagyobb intenzitású görcsök jelentkeznek /Schreiber, 1978/.

Kísérleti eredményeink nem igazolták, hogy az endogén opiátoknak szerepük van az audiogén görcs manifestálódásában, ugyanakkor specifikus és aspecifikus stresszhez szoktatás következményei alátámasztják, hogy az opiátrendszernek szerepe van a görcs kialakulásában. /Stressz β -endorfinok felszabadításával kapcsolatos hatása és a fájdalomküszöböt emelő hatása irodalomból ismert /Mueller, 1981/./

ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálataink során CFY patkányokon 25 %-ban manifesztálódó görcskészséget mutattunk ki.

Az ezen állatokon akusztikus ingerlés folyamán megfigyelt magatartási és EEG-jelenségek egyrészt humán grand mal epilepsziához való hasonlóságra, másrészt az audiogén görcstevékenységnek endogén opiátrendszerekkel való kölcsönhatására utalnak.

Opiát antagonistá naloxon előkezelés a görcsöket nem védte ki, ellenben specifikus és aspecifikus stresszhez szoktatás a görcsök erősségét szignifikánsan $p < 0,01$ csökkentette, illetve a görcskészséget megszüntette. Mindez arra utal, hogy a görcsök kialakulása nem áll közvetlen kapcsolatban μ -receptorok aktivációjával, de az endorfinoknak a görcs kialakulásában szerepük lehet.

Epilepsziát kísérletesen többféle módon elő lehet idézni /hippocampus elektromos ingerlése, tetracor kezelés, barbiturát megvonás stb./. Az intenzív akusztikai ingerrel kiváltott görcs jelenség annyiban különbözik a fenti epilepszia-modellektől, hogy

1. az audiogén görcsre való hajlam örökletes tényezők által meghatározott

2. a roham kiváltásához nem szükséges
gyógyszeres kezelés, vagy műtéti
beavatkozás

Mindezek alapján az audiogén görcs használható modellként szolgál az epilepszia patogenezisének és terápiájának kutatásában.

Másrészt bizonyos környezeti szituációkban /pl. ürrepülés/ az ember intenzív, hirtelen hanghatásoknak lehet kitéve. Az erre az ingerre adott fiziológiai és patológias reakciók vizsgálata alapvető a hirtelen hangártalmak kivédésében.

I R O D A L O M

1. ANTONITIS, J.J., D.D. Crary, P.B. Sawin, C.Cohen:
Sound-induced convulsions in rabbits.
J. Heredity 45. 1954. 278.
2. AZZARO, A.J., G.R. Wenger, C.R. Craig, R.E. Stitzel:
Reserpine-induced alterations in brain amines
and their relationship to changes in the incidence
of minimal electroshock seizures in mice.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 180. 1972. 558.
3. BARD, P.: Emotion: I. The neuro-hormonal basis of
emotional reactions. In: A handbook of general
experimental psychology /Ed.: C. Murchison/
Clark University Press, Worchester, Mass. 1934. 264.
4. BOURN, W.M., L.Chin, A.L. Picchioni: Enhancement of
audiogenic seizure by 6-hydroxydopamine.
J. Pharm. Pharmacol. 24. 1972. 913-914.
5. CHEN, C.S., R. Gates, G.R. Bock: Effect of priming and
tympanic membrane destruction on development of
audiogenic seizure susceptibility in BALB-c mice.
Exp. Neurol. 39. 1973. 277-284.
6. CHEN, C.S., R. Gates, J.A. Reynoldson: Effect of morphine
and naloxone on priming-induced audiogenic seizures
in BALB/c mice.
Br. J. Pharmacol. 58. 1976. 517-520.

7. CHERNOSITOV, A.V.: Participation of the hypothalamus in the formation of audiogenic epilepsy.
Byull. Exp. Biol. Med. 74. 1972. 12-15.
8. COLLINS, L.R., D.P. Purpura, J.K. Penry, D.B. Tower, D.M. Woodbury, R.D. Walter: Experimental models of epilepsy.
Raven. New York. 1972. 347-372.
9. CONSROE, P., A. Wolkin: Cannabidiol-antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201. 1977. 26.
10. CONSROE, P., A. Picchioni, L. Chin: Audiogenic seizure susceptible rats.
Fed. Proc. 38. 1979. 2411-2416.
11. CHRICHLOW, E.C., V.S. Gupta, R.D. Crawford: The role of GABA in epileptic Fayoumi fowl.
Proc. Can. Fed. Biol. Soc. 16. 1973. 107.
12. DAUBE, J.R.: Sensory precipitated seizures: A review.
J. of Ment. Nerv. Ment. Disease 141. 1966. 524-539.
13. DONALDSON, H.H.: The rat: Data and Reference Tables.
Wistar Institute, Philadelphia. 1924. 134.
14. DUPLISSE, B.R., A.L. Picchioni, L.Chin, P. Consroe: Electroshock seizure thresholds : Differences between audiogenic and non-audiogenic rats.
J. Int. Res. Commun. 1. 1973. 9.

15. DUPLISSE, B. R.: Mechanism of susceptibility of rats to audiogenic seizure.
/Doctoral dissertation/ Tucson: Univ. of Arizona. 1976
16. FORSTER, F.M.: Physiological Effects of Noise.
/Ed.: B.L. Welch, A.S. Welch/
Plenum, New York. 1970. 151-158.
17. FULLER, J.L., R.L. Collins: Genetic and temporal characteristics of audiogenic seizures in mice.
In: Physiological Effects of Noise. /Ed.: B.L. Welch, A.S. Welch/
Plenum, New York. 1970. 203-210.
18. GINSBURG, B.E.: Genetic and physiology of the nervous system.
Proc. Assoc. Res. Nerv. Dis. 33. 1954. 39.
19. GLENN, D.W., R.D. Brown, P.C. Jobe, J.E. Penny:
A comparison of cochlear microphonics and N_1 in audiogenic-seizure-susceptible and control rat.
Neurol. Research. 2. 1980. 85-100.
20. GRIFFITHS, W.J.: Effects of stress on susceptibility of albino rats to sound-induced convulsion.
Psychol. Rep. 11. 1962. 633-665.
21. HENRY, K.R., M. Wallick, M. Davis: Inferior collicular lesions: Effects on audiogenic seizure and Preyer-reflex.
Physiol. Behav. 9. 1972. 885-887.

22. HUXTABLE, R., H. Laird: Are amino acid patterns necessarily abnormal in epileptic brains? Studies on the genetically seizure-susceptible rat.
Neurosci. Letters 10. 1978. 341-345.
23. HUXTABLE, R., H. Laird: The prolonged anticonvulsant action of taurine on genetically determined seizure susceptibility.
Can. J. Neurol. Sci. 5. 1958. 215-221.
24. JOBE, P.C., A.L. Picchioni, L. Chin: Enhancement of audiogenic seizure by modification of brain amine metabolism.
Fed. Proc. 28. 1969. 795.
25. JOBE, P.C., R.D. Brown, J.W. Dailey: Effect of Ro 4-1248 on audiogenic seizure susceptibility and intensity in epilepsy-prone rats.
Neurosci. Abstr. 3. 1977. 141.
26. JOBE, P.C., A.L. Picchioni, L. Chin: Role of brain nor-epinephrine in audiogenic seizure in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184. 1973. 1-10.
27. JOBE, P.C., H. Laird: Neurotransmitter abnormalities as determinants of seizure susceptibility and intensity in the genetic models of epilepsy.
Biochem. Pharmacol. 30. 1981. 3137-3144.
28. JOBE, P.C.: Pharmacology of audiogenic seizures. In: Pharmacology of Hearing: Experimental and Clinical Bases /Ed.: R.D. Brown, E.A. Daigneault/.
Wiley Interscience. New York. 1981. 271-304.



29. JOBE, P.C., R.D. Brown: Auditory pharmacology.
Trend Pharmacol. Sci. 1. 1980. 202-206.
30. JOBE, P.C., H. Laird, K.H. Ko, T. Ray, J.W. Dailey:
Abnormalities in monoamine levels in the central
nervous system of the genetically epilepsy-prone
rat.
Epilepsia 23. 1982. 359-366.
31. JOHNSON, D.D., A.T. Jaju, L. Ness, J.S. Richardson,
R.D. Crawford: Brain norepinephrine, dopamine, and
5-hydroxytryptamine concentration abnormalities
and their role in the high seizure susceptibility
of epileptic chickens.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 59. 1980. 144-149.
32. KELLERHALS, B: Acoustic trauma and cochlear micro-
circulation.
Adv. Oto-Rhyno-Laryng. 18. 1972. 91-168.
33. KELLOG, C.: Audiogenic seizures: Relation to age and
mechanisms of monoamine neurotransmission.
Brain Res. 106, 1976. 87-130.
34. KESNER, R.P.: Subcortical mechanisms of audiogenic
seizures.
Exp. Neurol. 15. 1966. 192-205.
35. KO, K.H., J.W. Dailey, P.C. Jobe: Effect of increments
in norepinephrine concentrations on seizure intens-
ity in the genetically epilepsy-prone rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 222. 1982. 662-669.

36. KRUSHINSKY, L.V., L.N. Molodkina, B.A. Fless, L.P.
Debrokhotova, A.P. Steshenko, A.F. Semiokhina,
A.Z. Zorina, L.B. Romanova: The functional state
of the brain during sonic stimulation. In: Physiol-
ogical Effects of Noise. /Ed.: B.L. Welch, A.S. Welch/
Plenum, New York. 1970. 159-183.
37. LAIRD, H.E., R. Huxtable, B.C. Jones, L. Chin:
Suppression of audiogenic seizure in rats by taurine
gamma-aminobutyric acid, glycine and amino-iso-
butyric acid.
Neurosci. Abstr. 1. 1975. 709.
38. MAXSON, S.C., J.S. Cowen: Electroencephalographic
correlates of the audiogenic seizure response of
inbred mice.
Physiol. Behav. 16. 1976. 623-629.
39. MAYNERT, E.W.; The role of biochemical and neurochemical
factors in the laboratory evaluation of antiepileptic
drugs.
Epilepsia 10. 1968. 145-162.
40. METRAKOS, K., J.D. Metrakos: Genetics of epilepsy. In:
Handbook of Clinical Neurology Vol. 15. /Ed.:
P.J. Winken, G.W. Bruyn/
Amsterdam. North-Holland. 1974. 429-439.
41. MUELLER, G.P.: Beta-endorphine in rat plasma: variations
in response to different physical stimuli.
Life Sci. 29. 1981. 1669-1674.

42. NIAUSSAT, M.M.: Experimentally induced otitis media and audiogenic seizure in the mouse.
Experientia 33. 1977. 473-474.
43. NORRIS, C.H., T.H. Cawthon, R.C. Carroll: Kanamycin priming for audiogenic seizures in mice.
Neuropharmacol. 16. 1977. 375-380.
44. PARRY, H.: Canine hysteria and wheat.
Lancet 1. 1948. 32.
45. PENNY, J.E., R.D. Brown, K.B. Hodges, S.A. Kupetz, D.W. Glenn, P.C. Jobe: Cochlear morphology of the audiogenic-seizure susceptible /AGS/ or genetically epilepsy prone rat /GEPR/.
Acta Otolaryngol. 95, 1983.1-12.
46. PORTMAN, M., J. Darrouzet, M.M. Niauxsat: L'organe de corti chez la souris swiss/RB.
Audiology 10. 1971. 298.
47. PRAKHYE, I.B.: Effect of substances changing the monoamine level on audiogenic fits in rats.
Byull. Eksp. Biol. Med. 76. 1973. 23-26.
48. RABENDING, G., K. Jahrig, W. Fischer: Epilepsien. Leitfaden für die Praxis.
VEB Georg Thieme. Leipzig . 1981. 132.
49. RÉVÉSZ, Gy.: Akusztikus stressz.
Fül-orr-gégegyógy. 15. 1969. 198-205.
50. RÓNAI, A: Az ópioid peptidek biológiája.
A biológia aktuális problémái 22.
Medicina. Budapest. 1981. 75-152.

51. SAUNDERS, J.C., G.R. Bock, C.S. Chen, G.R. Gates:
The effects of priming for audiogenic seizures
on cochlear and behavioral responses in BALB/c
mice.
Exp. Neurol. 36. 1972. 426-436.
52. SCHREIBER, R.A.: Energy reserves in brain and audiogenic
seizures: The time course of protection by glucose
and insuline.
Res. Commun. Psychol. Psychiatr. Behav. 3. 1978. 27-32.
53. SCHREIBER, R.A.: Effect of naloxone on audiogenic
seizures.
Psychopharmacol. 66. 1979. 205-206.
54. SNEAD, O.C., L.J. Bearden: The epileptogenic spectrum
of opiate agonists.
Neuropharmacol. 21. 1982. 1137-1144.
55. SPOENDLIN, H.: Primary structural changes in the organ
of Corti after acoustic overstimulation.
Acta Otolaryngol. 71. 1971. 166.
56. SPOENDLIN, H.: Neuroanatomical basis of cochlear coding
mechanisms.
Audiology. 14. 1975. 383-407.
57. VOSTEEN, K. H.: Neue Aspekte zur Biologie und Pathologie
des Innenohres.
Arch. Ohr-Nas.-KehlkHeilk. 178. 1961. 1.

58. WADA, J.A., H. Ikeda: The susceptibility to auditory stimuli of animals treated with methionine sulfoximine.
Exp. Neurol. 15. 1966. 157-165.
59. WELTMAN, A.S., A.M. Sackler, H. Ovens: Effects of levels of audiogenic seizure susceptibility on endocrine function in rats.
Physiol. Behav. 3. 1968. 281-284.

Ezuton mondok köszönetet mindazoknak, akik dolgozatom összeállításában önzetlenül segítettek.

Dr. Hideg János orvosezredesnek a témafelvetésért, tudományos ötleteiért, szakmai tanácsaiért, és szigorú kritikáiért, melyek segítettek kutatómunkámban.

Dr. Benedek Györgynek, aki kezdettől fogva szakmai tanácsaival, ötleteivel irányított, akitől szakmai és emberi vonatkozásban igen sokat tanultam.

Dr. Obál Ferenc professzor urnak, aki lehetővé tette hogy kísérleteim egy részét a SZOTE Élettani Intézetben folytathassam, és az ott dolgozó munkatársak önzetlen segítségét igénybe vehessem.

Dr. Kovács Jenő orvosezredesnek, parancsnokomnak, aki a feltételek biztosításával munkám végzésében messze-menően támogatott.

Demeter Miklósnénak, aki a kísérletek előkészítésében, lebonyolításában, a dolgozat formai kivitelezésében igen sokat segített.

Közvetlen munkatársaimnak a MN. ROVKI-ban, valamint a SZOTE Élettani Intézet minden munkatársának, akik megértéssel, készséggel és hozzáértéssel nyújtottak segítséget munkámban.

