

DOKTORI DISSZERTÁCIÓ

Készült a

Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszerhatástani Intézetében

Igazgató:

Dr. Minker Emil
egyetemi tanár

MODULATIV KÖLCSÖNHATÁSOK VIZSGÁLATA PATKÁNY MUSCULUS
TIBIALIS ANTERIOR MOTOROS VÉGKÉSZÜLÉKEN

Irta:

Gerő László
okl. biológus

S z e g e d
1985





E 2.468



9519 a

Tartalomjegyzék

	Old.
1. BEVEZETÉS	1.
1.1. A téma felvetése	1.
1.2. A harántcsikolt izom neuromuszkuláris szinapszis szerkezete, működése és farmakológiája	4.
1.3. A reverzibilis kolinészteráz bénítók hatása motoros véglemezre	8.
1.4. Célkitűzések	11.
2. MÓDSZEREK	15.
2.1. Patkány musculus tibialis anterior - nervus tibialis anterior preparátum	15.
2.2. Dózis-hatás viszonyok elemzése	18.
2.3. Idő-hatás viszonyok elemzése	21.
2.4. Felhasznált anyagok	22.
3. EREDMÉNYEK	23.
3.1. A neosztigmin RPV és kontrakciós erő fokozódás jellemzése	23.
3.1.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése	23.
3.1.2. Idő-hatás viszonyok elemzése	26.
3.2. Az ingerlési frekvencia hatása a neosztigmin RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra	29.
3.2.1. Frekvencia-hatás viszonyok elemzése	29.
3.2.2. Idő-hatás viszonyok elemzése	35.
3.3. A d-Tubokurarin hatása a neosztigmin RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra	37.
3.3.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése	37.
3.3.2. Idő-hatás viszonyok elemzése	39.
3.4. A béta blokkolók hatása a neosztigmin RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra	40.
3.4.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése	41.
3.4.2. Idő-hatás viszonyok elemzése	45.
4. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	56.
5. ÖSSZEFOGLALÁS	64.
6. IRODALOM	68.

1. BEVEZETÉS

1.1. A téma felvetése

A Gyógyszerhatástani Intézet elektrofiziológiai munkacsoportja - melynek magam is tagja vagyok - kidolgozott egy új módszert olyan interakciók vizsgálatára motoros végkészüléken amelynek kimutatását a már ismert metodikák nem teszik lehetővé.

A különböző farmakonoknak a harántcsikolt izom motoros végkészülékre gyakorolt hatását az eddigi metodikák szerint a következőképpen mutathatjuk ki:

1./ Vizsgáljuk, hogy a szóbanforgó farmakon miként befolyásolja az izom indirekt ingerlésével kiváltott elektromos és/vagy mechanikus válaszát.

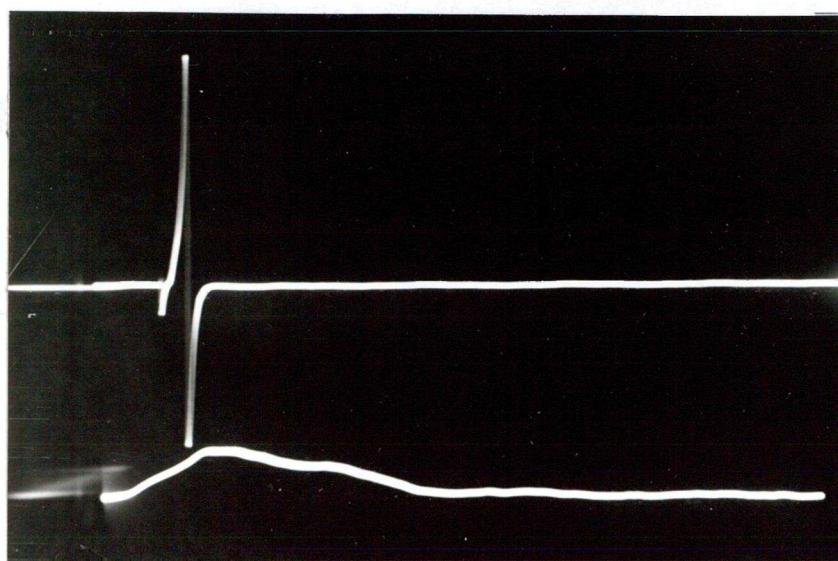
2./ Az izmot nem csak indirekt úton a motoros ideg felől ingerelhetjük, hanem valamilyen motoros véglemez támaszpontu kémiai izgatóval is ingerületbe hozhatjuk.

Ezekkel a módszerekkel egy-egy vegyületnek a motoros végkészülék transzmisszióját gátló vagy serkentő hatását tudjuk kimutatni.

Az általunk alkalmazott módszernél a kémiai ingerületkeltőt /pl. neosztigmin/ indirekt ingerléssel kombináljuk. Ennek következtében nem egyszerűen az izom szokványos elektromos és mechanikus válaszát, hanem mindkettőnek összetettebb, egyben a változások detektálására érzékenyebb

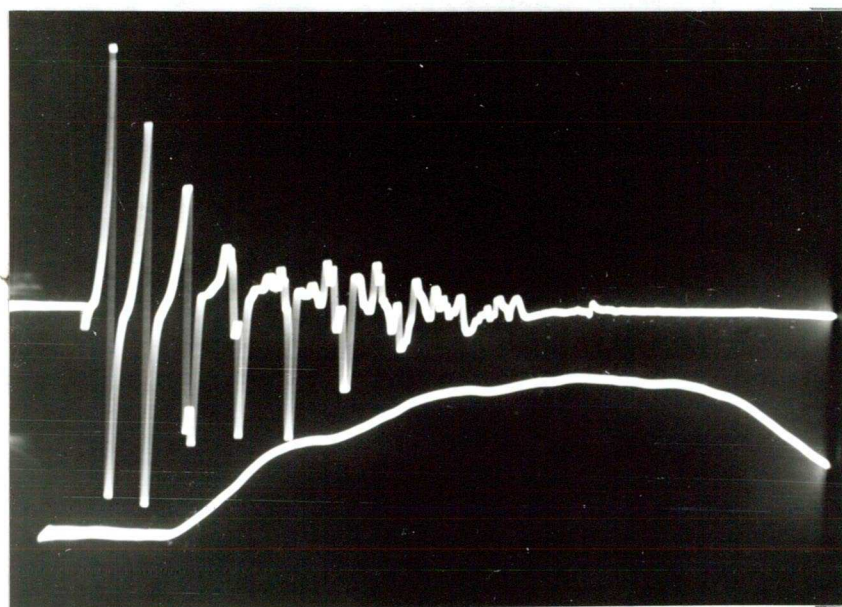
formáját regisztrálhatjuk /1.ábra B része/. Az első ábra A része a neosztigmin beadása előtt az izom elektromos és mechanikus válaszát mutatja egyetlen a motoros ideg felőli indirekt ingerlésre. Az ábra B része pedig azt, hogy hogyan változik meg az izom indirekt ingerlésre létrejött elektromos és mechanikus válasza neosztigmin jelenlétében. Láthatjuk, hogy az izom 40 µg/kg neosztigmin i.v. beadása után egyetlen indirekt ingerlésre nem a szokásos egyszeri /lsd. 1.ábra A része/ potenciál kisüléssel reagál, hanem az első /alfa/ a tulajdonképpeni transzmisszióra jellemző potenciál választ második /béta/, harmadik /gamma/, negyedik /delta/ - esetenként még több - hullám is követi extracelluláris elvezetés esetén /1,8/. Ezt a jelenséget repetitív potenciál válasznak /továbbiakban RPV-nek/ nevezzük. Kísérleteinkben kémiai ingerületként a reverzibilis kolinészteráz bénítók közül a neosztigmint használtuk. Azért választottuk ezt a farmakont, mert RPV-t generáló aktivitása igen nagy, hatásának időtartama rövid /kb. 35 perc/, egy-egy kísérleten belül jól vizsgálható, kivárható, s napjában több kísérlet végezhető.

Hasonló jelenséget figyelt meg Riker és munkatársai /11,15,16/ ökörbéka /*Rana catesbiana*/, valamint Blazsó és Minker /3,6/ kecskebéka /*Rana esculenta*/ izolált szimpatikus ganglionján extracelluláris elvezetés esetén neo-



A

1mV
10g
10ms



B

1.ábra

Patkány musculus tibialis anterior akciós potenciálja (fent) és mechanikus válasza (lent).

A : kezeletlen kontroll

B : 40 μ g/kg i.v. neosztigmin jelenlétében.

sztigmin más kolineszteráz bénítók, valamint számos egyéb farmakon jelenlétében.

Az 1. ábra B része azt is mutatja, hogy nemcsak az izom elektromos válasza változik meg neosztigmin jelenlétében egyetlen indirekt ingerlésre, hanem a mechanikus válasz is: a kontrakciós erő növekedését tapasztaljuk /1,8/.

A módszer lényege tehát az, hogy reverzibilis kolineszteráz bénítók jelenlétében ingerelt izom az egyszeri idegingerlésre létrejött válasszal szemben összetettebb elektromos jelet képes produkálni, miközben a kontrakciós erő fokozódása figyelhető meg. A több összetevő /komponens/ elemzése finomabb farmakológiai analízist enged meg.

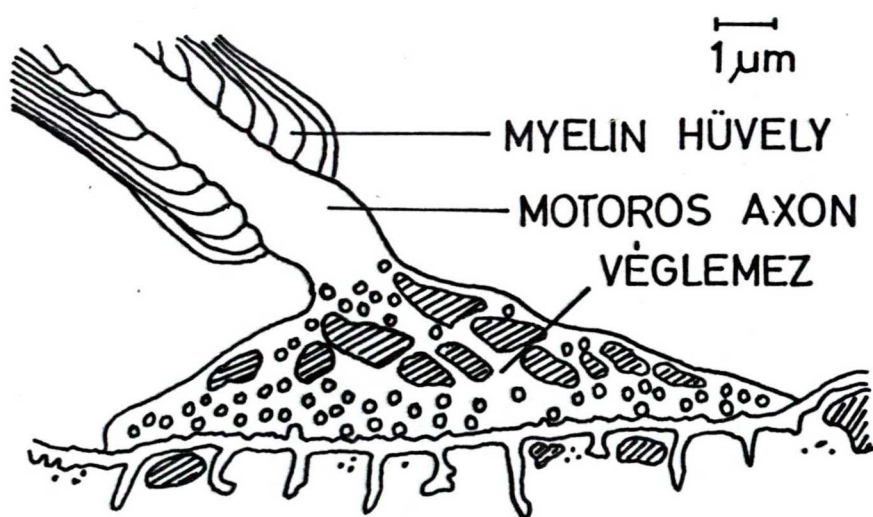
1.2. A harántcsikolt izom neuromuszkuláris szinapszis szerkezete, működése és farmakológiája

Mielőtt a kísérletek részletes leírására térnénk rá, bemutatjuk a harántcsikolt izom neuromuszkuláris szinapszisának felépítését, működését, és az izom-válasz regisztrálásának lehetőségeit.

A harántcsikolt izomba befutó idegrost, mely tulajdonképpen a gerincagy elülső szarvában elhelyezkedő mozgató idegsejt /motoneuron/ nyulványa /axonja/ az izomba belépve finom végágakra oszlik, majd elveszti velőhüvelyét. A finom ágakra oszlott idegrost egy-egy un. terminális ága kiszélesedve szinaptikus kapcsolódásba lép egy-egy izom-

rosttal. Az izom és az ideg kapcsolódásának helyén sajátos szerkezetű képződmény, az ún. neuromuszkuláris szinapszis alakul ki /ld. 2.ábra/. Ez a szinapszis rendelkezik mind-azokkal a szerkezeti elemekkel, amely egy szinapszisa általában jellemző lehet. Az idegrost végződését prészinapszisnak nevezzük, s a prészinapszisnak a kiszélesedő végén elektromikroszkóppal finom hólyagok találhatók. Ezek a hólyagok tartalmazzák a kémiai ingerületátvitelhez szükséges átvivő /transzmitter/ anyagot, mely a motoros végkészülék esetében acetilkolin. Az idegingerület hatására a prészinapszisban levő hólyagokból felszabadul az acetilkolin, s a szinaptikus résen keresztül diffundálva a szubszinaptikus, vagy más néven posztszinaptikus membránon elhelyezkedő acetilkolin receptorokkal kapcsolódik. A motoros végkészülék posztszinaptikus membránja az izom szarkolemmájának specializálódott része, melyben acetilkolin receptorok helyezkednek el. Az idegimpulzus hatására felszabaduló és a szinaptikus résen átdiffundáló acetilkolin ezekkel az acetilkolin receptorokkal kapcsolódva a szubszinaptikus membránba helyi elektromos választ hoz létre. Ez az ún. szubszinaptikus potenciál. Amennyiben ez a potenciálválasz egy bizonyos értéket elér /ingerküszöb/, akkor a szubszinaptikus membránból tovaterjedő ún. akciós potenciál indul ki, mely az izomrost összehúzódásának kísérő jelensége. Az izomrostnak az idegingerlés hatására bekövetkező válasza

A harántcsikolt izom motoros véglemezének szerkezete.



2. ábra

egyrészt az izomrost összehuzódása, azaz az izom megrövidülése, másrészt, az akciós potenciál megjelenése. Az elektromos és mechanikus válasz farmakonok hatására módosul. Azokat a farmakonokat, amelyek elektív módon gátolják az ingerület áttevődést a harántcsikolt izom neuromuszkuláris szinapszisában perifériás izomrelaxánsoknak nevezzük. Két csoportba oszthatjuk őket:

1./ Membránstabilizáló izomrelaxánsok azok a szerek amelyek a szubszinaptikus membránon lévő acetilkolin receptorok elfoglalásával gátolják az idegimpulzus során felszabaduló acetilkolinnak a receptorhoz való kötődését. Ennek következtében a szubszinaptikus membrán stabilizálódik, nem képes acetilkolin hatására megváltozni, szinaptikus potenciált generálni. Ide tartozik pl. a d-Tubokurarin /d-Tc/, pankuronium, gallamin.

2./ Depolarizáló izomrelaxánsok /pl. szukcinolkolin, dekametonium/ azok a vegyületek, amelyek a prészinapszisban lévő acetilkolin tartalmu hólyagokból a transzmitter anyagot kiűzik, és a felszabaduló acetilkolinnal együtt tartósan depolarizálják a szubszinaptikus receptorok révén a szubszinaptikus membránt. Ennek következtében az izom nem képes impulzusokat fogadni, és ugyanugy gátlódik az ingerületátvitel, mint a membránstabilizálók beadása után. A különbség a két esetben azonban lényeges, mivel a membránstabilizáló izomrelaxánsok hatását kolinészteráz

bénítókkal antagonizálni lehet, és a kölcsönhatás következménye a motoros véglemez működés visszaállása.

1.3. A reverzibilis kolinészteráz bénítók hatása motoros véglemezre

A szinapszis működésének egyik fontos feltétele a transzmisszió során felszabadult mediátor anyagok gyors eliminációja. Ez lehetővé teszi a posztzinaptikus membrán restitúcióját /repolarizációját/, s ennek következtében a szinapszis ismét működőképesé válik. Mediátor anyagok közé tartozik az acetilkolin is, mely többek között a neuromuszkuláris szinapszisban a transzmitter szerepét tölti be. Azokat az anyagokat, mely az acetilkolin és a hozzá hasonló kolinészterek hatástalanításában közreműködnek, összefoglaló néven kolinészterázoknak nevezzük. A kutatók feltárták, hogy a kolinészterázoknak két csoportjuk van, a specifikus és a nem specifikus kolinészterázok, s az egyes csoportokon belül számos izoenzim létezik. A kolinészterázok felfedezésével egyidejűleg kimutatták, hogy vannak olyan természetes eredetű anyagok, mint pl. a fizosztigmin, melyek a kolinészterázok bénításával az acetilkolin hatását utánozni képesek. Ilyen anyagok még a piri-dosztigmin /Mestimon/, ambenonium /Mytelase/, galantamin /Nivalin/, B.C.51 /Ubretid/, demekarium bromid /Tosmilin/, edrofonium bromid /Tensilon/. Ezek az ugynevezett reverzi-

bilis kolinészteráz bénítók közé tartoznak. A II. világháború előtt, ill. alatt mint vegyik fegyvert előállították az ún. irreverzibilis kolinészteráz gátlókat /Tabun, Soman, Sarin/, mely vegyületcsalád nemcsak a kolinészteráz, hanem más enzimek pl.: tripszin, s általában az endopeptidázok aktivitásának gátlására is képesek. Ezeknek a hatása nagyon hosszú ideig tart, mert tartósan képesek kapcsolódni a receptor molekulákkal, disszociációjuk rendkívül lassú, s ezért hatásuk irreverzibilisnek tekinthető. A mezőgazdasági gyakorlatban használt rovarirtók /inszekcitidek/ egy része is kolinészteráz bénító, így toxikológiai jelentőségük igen nagy.

A kolinészteráz bénítók legfontosabb hatása az, hogy az acetilkolinészteráz bénítása révén a természetes mediátor anyag felhalmozódik a felszabadulás helyén, s olyan helyzet áll elő, mintha nagyobb mennyiségű mediátort vitünk volna be a szervezetbe /indirekt kolinomimetikus hatás/. A csoportba tartozó vegyületcsalád egy része közvetlen izomhatással is rendelkezik. Ilyen pl.: a neosztigmin. A neosztigmin intraartériás befecskendezése mind a krónikusan denervált, mind pedig a normálisan innervált izomnál - melyben az acetilkolinészterázt korábban egy irreverzibilis kolinészteráz gátlóval inaktiváltak - kontrakciót okoz, míg a fizosztigmin ilyenre nem képes. Normális körülmények között valamely izom motoros idegének egyet-

len elektromos impulzussal való ingerlése kontrakcióhoz vezet, s ezt akciós potenciál kíséri. A kolinészteráz bénítók jelenlétében azonban - mint azt már korábban leírtuk - egyetlen impulzusra kisülés sorozat /RPV/ keletkezik, és ez az izom mechanikai válaszában tetanizáló jelleget mutat. Ugyanakkor izom faszcikuláció is jelentkezik, tehát elektromos ingerlés nélkül fibrilláris izomrángást tapasztalunk. Ezt a két jelenséget egymástól élesen el kell különíteni. A faszcikuláció az acetilkolin felszabadulásra, ill. a lebomlás gátlására továbbá arra vezethető vissza, hogy a felesleges mennyiségű acetilkolintól az idegben antidromos impulzusok keletkeznek /13/. Ezek axonreflexek révén áterjednek más motoros egységekre, ill. más izomrostokra is, melynek következménye a tömeges faszcikuláció. Nagy adag kolinészteráz bénító bevitele után teljes kolinészteráz bénulás van, ezért szélsőségesen nagy mennyiségű acetilkolin halmozódik fel a motoros végkészülékben. Ez az acetilkolin a depolarizáló izomrelaxánsokhoz hasonlóan tartósan kisüti a motoros végkészüléket, és ennek következtében megakadályozza az impulzusnak az áttevődését az izomra. Ezekből a mechanizmusokból levezethető a kolinészteráz bénítók antikuráre hatása is, továbbá értelmezhető, hogy miként fokozzák a depolarizálva gátló izomrelaxánsok hatását.

Kísérleteinkben megfigyeltük, hogy a fizosztigmin és

a neosztigmin mellett még az Ecotiophat, galantamin /Nivalin/, Piridosztigmin /Mestinson/ és az Ubretid, tehát mindazok a vegyületek, melyeket kolinészteráz gátlóként ismerünk a motoros végkészülékben repetitív potenciál választ /RPV-t/ hoznak létre /12/. Megállapítottuk, hogy ezeknek a vegyületeknek a hatása dózis függő, továbbá egy-egy jellemző adagjuk /ED₅₀/ hatástartama időben eltér /12/. A hatástartamok eltérésének szélsőséges példája az Ubretid, melynek hatástartama olyan hosszú, hogy az általa kiváltott RPV elmulása egy kísérleten belül nem is várható ki. A reverzibilis kolinészteráz bénítóknál az RPV és a kontrakciós erő fokozódás adag függő. Az RPV egyes hullámkomponenseinek amplitudója az adag növelésével egy bizonyos határig növelhető, majd maximumot ér el, s tovább az amplitudó nem fokozható /ld.: eredmények c. fejezet/. Ennek feltételezésünk szerint nem farmakológiai okai vannak. Nem a vegyületek specifikus aktivitásával áll összefüggésben, hanem mindez az izom-ideg kapcsolat fiziológiai jellemzői miatt, elsősorban a refrakter periódus hossza által meghatározott tényező.

1.4. Célkitűzések

Az irodalom által jól ismert, hogy a motoros végkészülékre ható szerek közül a kurare típusúak hatása neosztigminnel antagonizálható. Ennek az antagonisztikus kölcsön-



hatásnak a következménye a kurare hatás csökkenése, vagyis a csökkent indirekt mechanikus, ill. elektromos izom-válasz részleges vagy teljes normalizálódása lesz /18/.

Az irodalom által ugyancsak jól ismert, hogy a reverzibilis kolinészteráz gátlók jelenlétében egyetlen indirekt impulzusra összetettebb /ismételt/ elektromos jel RPV figyelhető meg, továbbá megnő a harántcsikolt izom kontrakciós ereje /1,8/.

Azonban már nincs utalás arra, hogy milyen összefüggés áll fenn az RPV kialakulása és fennállása, továbbá a kontrakciós erő növekedése és normalizálódása között.

Disszertációmban az általunk alkalmazott elektrofiziológiai módszerrel a következő feladatokat kívántuk elvégezni.

1./ Az izom RPV és a kontrakciós erő fokozódás jellemzése, összefüggésük vizsgálata.

2./ Bemutatjuk a béta-blokkolók hatását az izom-RPV-re valamint a kontrakciós erő fokozódásra.

Az 1.-es kérdésre a következő kísérletek elvégzése révén adjuk meg a választ:

1/ Izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás elemzése.

2/ Különböző neosztigmin dózisinál az izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás elemzése.

3./ A béka szimpatikus ganglionján végzett kísérletek-

ből tudjuk, hogy az RPV frekvencia függő:

1/ Az izom RPV és a kontrakciós erő fokozódás frekvencia-hatás elemzése.

2/ Különböző frekvencián az izom RPV és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás elemzése.

4./ Bemutatjuk az irodalom által jól ismert motoros véglemmez működését befolyásoló szer /d-Tc/ hatását az izom RPV-re és a kontrakciós erő fokozódásra.

1/ Az izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás elemzése d-Tc mellett.

2/ Izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás elemzése különböző dózisu d-Tc mellett.

5./ Az eredmények megbeszélése során látni fogjuk, hogy az izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás jellemzéséhez a béta-blokkolók vizsgálata is hozzájárul.

A 2.-s feladat a következő kísérletek elvégzését teszi szükségessé:

1./ Különböző béta-blokkolók mellett az izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás elemzése.

2./ A béta-blokkolók különböző dózissai mellett az izom-RPV és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás elemzése.

Röviden indokolni szeretnénk, hogy disszertációmban miért a béta-blokkolók hatását vizsgáljuk az izom-RPV-re és a kontrakciós erő fokozódására.

Indokaink a következők:

1./ A béta-blokkolók jól mérhető farmakológiai hatással rendelkeznek a béka VIII. szimpatikus ganglionján.

1/1. Kecsebéka szimpatikus ganglionján végzett kísérletekből tudjuk, hogy a béta-blokkolók specifikusan /helyi érzéstelenítő hatásuktól függetlenül/ gátolják a ganglionáris ingerület áttevődést /10/.

1/2. A két nitrogént tartalmazó béta-blokkolók, így pl. atenolol, praktolol, szotalol, pindolol, labetolol RPV-t generál a kecskebéka VIII. szimpatikus ganglionján /2/.

2./ A két struktúra /kecskebéka ganglionáris szinapszis és a patkány motoros véglemez/ farmakológiai hasonlóságára utal:

2/1. A béka VIII. szimpatikus ganglionja és a patkány motoros véglemeze egyaránt elektiven bénítható dekametóniummal és d-Tc-vel /3,4/.

2/2. Mindkét strukturán a reverzibilis kolinészteráz bénítók RPV-t képesek generálni /1,3,8,14/.

2/3. Minker, Blazsó és Gerő kimutatta, hogy a béka VIII. szimpatikus ganglionjában, hasonlóan az emlős motoros véglemezhez, dekametóniummal gátolható nikotinnal izgatható acetilkolin /ClO-tipusu nACh/ receptorok vannak, melyen keresztül az alfa-bungarotoxin / α -BTx/ is transzmissziót gátló hatást fejt ki, és mely receptor az RPV kialakulásában is szerepet játszik. Ezzel magyarázhatjuk meg azt a tényt,

hogy RPV csak béka ganglionon és patkány motoros véglemezen váltható ki, és nem generálható patkány ganglionon /9/.

3./ Öttusázóknál megfigyelték, hogy azok a sportolók, akik a lövészet előtt a kézremegés csökkentésére béta-blokkolót vettek be, s az új versenykiírás értelmében a lövészet napján futottak rosszabb idő-eredményt értek el futásban, mint akik béta-blokkolót nem alkalmaztak.

4./ Az irodalomban csak kevés utalás van - és az is ellentmondó - arra, hogy a béta-blokkolók valamilyen hatással lennének a motoros véglemezre /5,7/.

2. MÓDSZEREK

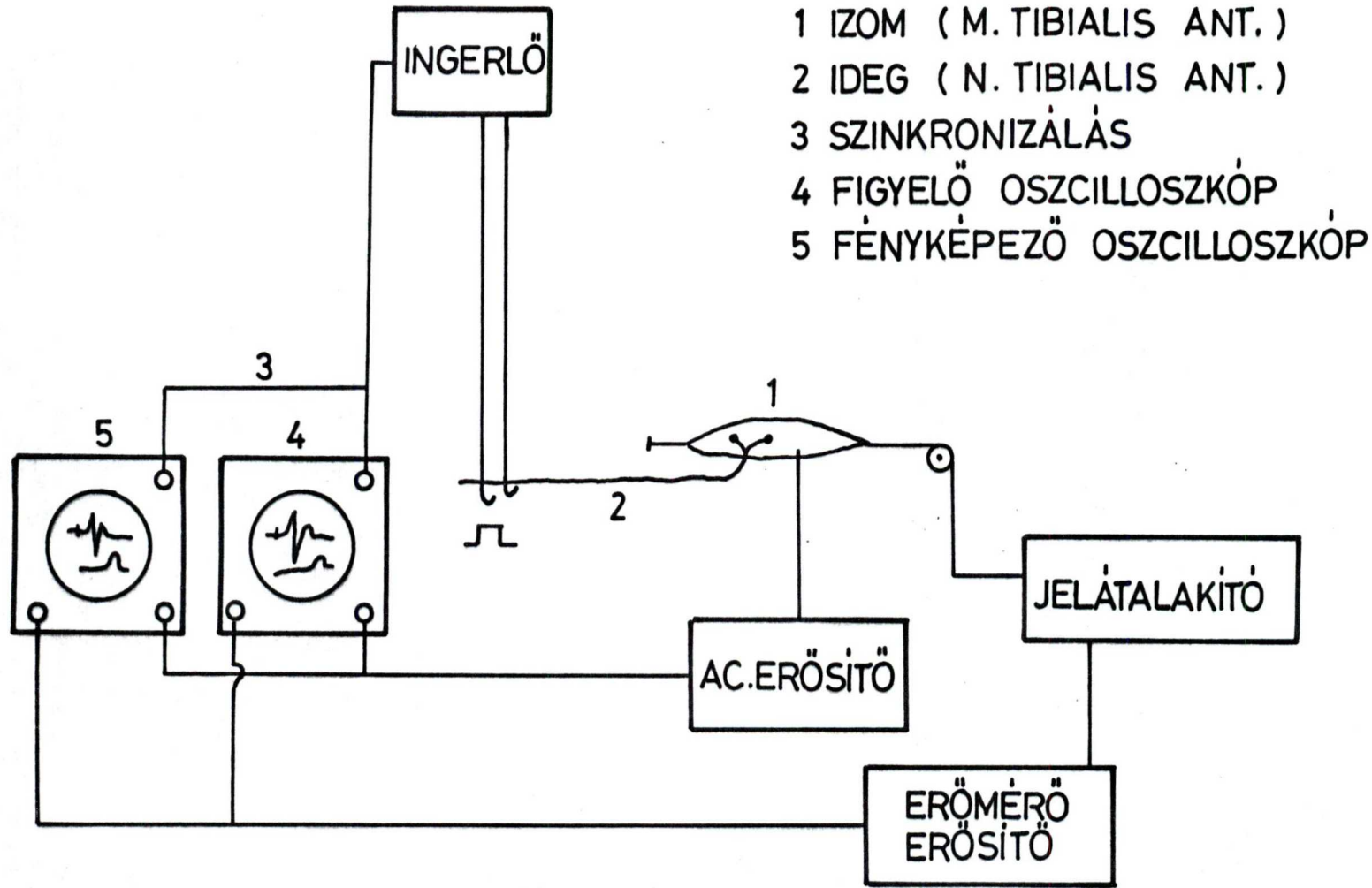
2.1. Patkány musculus tibialis anterior-nervus tibialis anterior preparátum

Kísérleteinket 1 g/kg i.p. uretánnal narkotizált 200-250 g-os CFY törzsű nőstény patkányokon végeztük. A narkotizált patkányok nervus tibialis anteriorját kipreparáltuk, felszabadítottuk a musculus tibialis anteriornak a boka felőli inát, a lábát pedig a térdizületnél rögzítettük. Az inat vékony fonállal csiga közbeiktatásával elektronikus elmozdulásmérőhöz kötöttük, és 10 g erővel előfeszítettük. Az elmozdulásmérő tulajdonképpen erőmérő,

melynek jelét felerősítés után egy kétsugaras oszcilloszkóp alsó sugarára vittük. Az ideg ingerlésére kapott izom választ, mely izotóniás összehúzódás volt, kísérleteinkben gramm-erőben fejeztük ki. Ennek megfelelően az elmozdulásmérő erőmérőt súly sorozattal kalibráltuk. Az izom megrövidülése az idegingerlés hatására 3-4 mm között mozgott. Az izomba koncentrikus tüelektródát szurtunk, melyen keresztül az izom elektromos válaszát /elektromiogramm, EMG/ váltóáramu erősítőn felerősítve kétsugaras oszcilloszkóp felső sugarára vittük. A bipoláris elvezetésnek megfelelően az oszcilloszkóp felső sugarán kétfázisu extracelluláris akciós áramot tettünk láthatóvá. Ebben az elrendezésben az izom elektromos és mechanikus válaszát egymás mellett regisztráltuk. A berendezés elvi vázlatát a 3. ábra mutatja. Az ingerimpulzusokat négyszöghullámu generátorról vettük, melyről az izom idegét szupramaximális 0,01 msec szélességű 0,1 Hz frekvenciájú jelekkel ingereltük, egyben az oszcilloszkóp működését az ingerlőről szinkronizáltuk. Az oszcilloszkóp képernyőjén kapott jeleket közvetlenül figyeltük egy EO 203-as típusu NDK oszcilloszkópon, ill. ezzel párhuzamosan egy magyar gyártmányu valódi kétsugaras oszcilloszkópon foto-feltét segítségével fényképeztük.

A kísérlet során az izomról elvezetett kétfázisu un. compound akciós potenciál /CAP/ egyes komponenseinek amplitudó-változását követtük az időben. A hatásokat a maximális

A musculus tibialis anterior elektromos és mechanikus válaszának regisztrálására szolgáló berendezés elvi vázlata.



amplitudó százalékában fejeztük ki. Az amplitudó nagyságát állandó erősítés mellett a képernyőről mm-ben olvastuk le. A kalibrálást külső kalibrátorról végeztük.

A vizsgálatra szánt anyagokat a véna jugularisba helyezett kanülön keresztül fecskendeztük be. Az agonista beadása /mely minden esetben neosztigmin volt/ az antagónista /d-Tc, béta-blokkolók/ beadása után 3. perc végén történt. Az állatokat trachea kanülön keresztül lélegeztettük kisállat lélegeztető készülék segítségével, ha szükség volt rá.

2.2. Dózis-hatás viszonyok elemzése

Minden farmakológiai hatás az öt létrehozó koncentráció /dózis/ függvénye /19/. A hatás lehet un. gradált /fokozatos/ és nem gradált /igen-nem jellegű/. A gradált hatás azt jelenti, hogy az öt létrehozó dózis /koncentráció/ fokozatos növelésével a hatás egy maximum értékig fokozatosan növekszik. A dózis és a hatás között függvénykapcsolat áll fenn. Ennek a függvénynek a grafikus ábrázolását dózis-hatás görbének nevezzük. Valamennyi az általunk végzett kísérletben a vizsgált farmakon és a hatása közötti összefüggés gradált /fokozatos/ válasz volt. A biológiai rendszerekben a dózis-hatás összefüggéseket a rendszer varienciája befolyásolja, s ezért az adagot, ill. a hozzátartozó hatást a legnagyobb valószínűség alapján próbáltuk

meghatározni, vagyis eredményeinket statisztikusan értékeltük. A statisztikus értékelés alapfeltétele a kísérletek többszöri elvégzése. A kontroll adatai az egyes dózisoknál hét kísérlet, a többi legalább 4 kísérlet átlaga. A szórást /standard deviáció S.D./ numerikusan /táblázatokban/ feltüntettük, és Rosy B80 személyi számítógéppel az alábbi képlet alapján számoltuk:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

A biometriából ismert, hogy két kísérleti csoport közötti különbség lehet valóságos, de lehet a véletlen műve is. A véletlen kizárására szignifikanciát számoltunk. A Student-féle kétmintás t-próbát alkalmaztuk, és Rosy B80 személyi számítógéppel a következő képlet alapján számoltuk:

$$t = \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 / (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 - n_2}} \cdot \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{n_1 \cdot s_1^2 + n_2 \cdot s_2^2}}$$

Két eredmény közötti különbséget akkor tekintettünk szignifikánsnak /vagyis a változás nem a véletlen műve/, ha a változás bekövetkeztének valószínűsége 95 %-ban biztos és legfeljebb 5 %-ban lehet a véletlen műve / $P < 0,05$ /.

A dózis-hatás görbéket szemilogaritmikus papíron ábrázoltuk, és csak a görbe egyenes szakaszát tüntettük fel. Ez a szigmoid /s alakú/ görbének a 30 és 70 %-os hatás közé eső

szakasza. Mivel a valóságban a 30 és a 70 % közé eső pontok sem fekszenek pontosan egy egyenesen, ezért Rosy B80 személyi számítógéppel az azonos dózisoknál kapott hatásokat átlagoltuk, majd az átlagokat Probit szerint transzformáltuk, végül a probit-log dózis függvényre egyenest illesztettünk és az illesztett dózis-hatás görbét a probit transzformáció megfordításával kaptuk. A kapott egyenest szemilogaritmikus papíron ábrázoltuk. Az egyenest legalább 3 pontból határoztuk meg. Egy pont legkevesebb 4 adatot tartalmaz. A görbék egyes pontjainak az adott dózishoz elérhető maximális hatásokat adtuk meg. A dózis-hatás görbénél megadtuk az illesztés korrelációs együtthatóját $|r|$, mely az egyenes illeszkedésének a szorosságát adja meg a mért pontokra. Értéke $-1 \leq r \leq 1$, ha $r=0$ a korreláció hiányáról beszélünk, ha $r=-1$ vagy 1 akkor teljes a korreláció, vagyis a mért és számított pontok megegyeznek. A korrelációs együttható szignifikanciáját $|Pr|$ is megadtuk a következő képlet alapján:

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}}}$$

Ezzel a képlettel arra kerestük a választ, hogy a korrelációs együttható szignifikánsan eltér-e 0-tól, vagyis az x és y változók egymással összefüggésben vannak-e? Akkor te-



kintjük a korrelációs együttthatót szignifikánsnak - a változók közötti összefüggést valóságosnak - ha a 0-tól való eltérés valószínűsége 95 %-os, vagyis 5 % lehet a véletlen müve / $Pr < 0,05$ /.

Az RPV hullámkomponenseinek változását az első hullámkomponens /alfa hullám/ %-ában, a kontrakciós erő fokozódás mértékét a kiindulási kontrakciós erő %-ában fejeztük ki.

2.3. Idő-hatás viszonyok elemzése

Minden farmakológiai hatás időben zajlik le. Így a farmakológiai hatásnak nemcsak a nagysága a jellemző, hanem annak időviszonyai is /17/. Ezek jellemezésére az idő-hatás viszonyokat használjuk. Ez ugyanugy függvény, mint a dózis-hatás összefüggés és hasonlóképpen ábrázoljuk derékszögű koordináta rendszerben. Az idő-hatás görbének jellemző pontja a hatás-maximum idő. Hatás-maximum időnek nevezzük az agonista beadása után eltelt azon időt, melynél az agonista hatása maximális. Ez az idő-hatás görbe csucspontja. A görbe jellemezésére használhatjuk még a hatás-megszünési időt, azt az időpontot, melynél a farmakon hatása már nem mérhető. Ez az időpont a biológiai variencia és a metodikai hiba következtében eléggé pontatlan. Ezért célszerűbb hatás-megszünési félidőt számolni /ahol az adatok ezt lehetővé tették, ott ezt számoltuk/. A hatás-megszünési féli-

dőt elsőrendű kinetikát feltételezve a hatás-megszűnés reakciósebességi állandójának segítségével a következő képlet alapján számoltuk:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1}$$

ahol k_1 = az időhatás görbe leszálló része 30 és 70 %-os hatása közé illesztett egyenes iránytangense a

$$k_1 = \frac{\ln h_1 - \ln h_2}{t_2 - t_1}$$

képlet alapján, ahol h_1 és h_2 a t_2 és t_1 időpontokban mért hatások /17/.

2.4. Felhasznált anyagok

Uretán	Reanál
neosztigmin	Fluka
d-Tubokuráre-cl-pentahidrát	Fluka
pindolol	EGYT
propranolol	Polfa
kloranolol	Kőbányai Gyógyszerárugyár
oxprenolol	Ciba
metoprolol	EGYT
praktolol	Polfa

3. EREDMÉNYEK

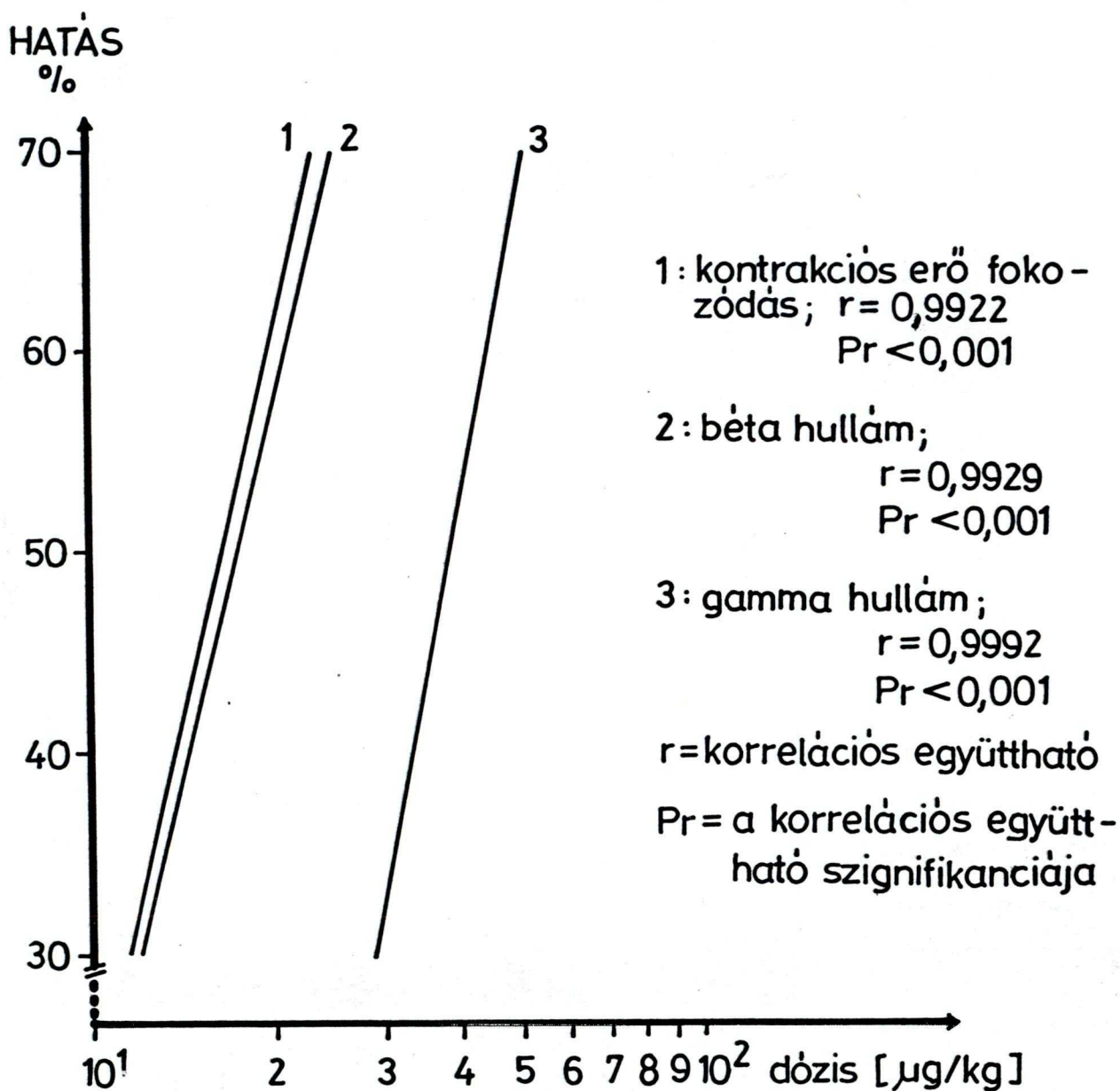
3.1. A neosztigmin RPV és kontrakciós erő fokozódás jellemzése

3.1.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése

A neosztigmin hatását 10; 20; 30 és 40 $\mu\text{g/kg}$ adagban i.v. adva vizsgáltuk az indirekt ingerlésre kialakult elektromos és mechanikus izom-válaszra.

Ugy találtuk, hogy az izom-RPV amplitudóinak nagysága és komponenseinek száma a kiváltó szer /neosztigmin/ dózisának függvénye /4.ábra és 1.táblázat/. Növekvő neosztigmin dózis mellett egyre összetettebb elektromos válasz figyelhető meg, miközben a hullámkomponensek amplitudója is növekszik, a primer válasz, az alfa hullám kivételével. Neosztigmin nélkül az izom elektromos válasza csak egy hullámból áll. Ez a primer vagy alfa hullám /ld.: 1.ábra A része/. 10 $\mu\text{g/kg}$ -nál már megjelenik egy második /szekunder vagy béta hullám/, 20 $\mu\text{g/kg}$ -nál a harmadik /tercier vagy gamma hullám/, 30 $\mu\text{g/kg}$ -nál a negyedik /quaterner vagy delta hullám/, 40 $\mu\text{g/kg}$ -nál esetleg ötödik vagy még több hullámkomponens is megjelenhet. Legnagyobb amplitudóju és legösszetettebb válaszok 40 $\mu\text{g/kg}$ neosztigmin dózis mellett figyelhető meg /ld.: 1.ábra B része és 1.táblázat/. A dózis további növelése már gátolja az izom-RPV kialakulását,

A neosztigmin RPV béta és gamma hullámkomponensének valamint a kontrakciós erő fokozódásának dózis-hatás görbéje.



A neosztigmin hatása a dózis növelésével párhuzamosan nő.

1. táblázat

Az RPV β , γ és δ hullámkomponens amplitudójának, valamint a kontrakciós erő fokozódásnak változása százalékban. Az adatok a neosztigmin beadása utáni 5. percre vonatkoznak.

Anyag neve	Adag / $\mu\text{g/kg}$ / / Hz^{XX} /	β - α -ában átlag $\pm$ SD	P	γ - α -ában átlag $\pm$ SD	P	δ - α -ában átlag $\pm$ SD	P	Kontrakciós*** erő fokozódás átlag $\pm$ SD	P
Neosztigmin	10	14,8 $\pm$ 8,2	0,001	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	32,8 $\pm$ 15,1	0,001
antagonista	20	37,5 $\pm$ 4,2	0,05	10,3 $\pm$ 8,7	0,05	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	81,3 $\pm$ 7,5	0,01
nélkül	30	57,0 $\pm$ 16,3	N.sz.	31,0 $\pm$ 13,0	N.sz.	11,3 $\pm$ 3,0	N.sz.	119,5 $\pm$ 18,2	N.sz.
	40	67,8 $\pm$ 20,7	-	55,9 $\pm$ 22,2	-	30,8 $\pm$ 26,7	-	137,3 $\pm$ 25,2	-
d-Tc /40 $\mu\text{g/kg}$	2,5	50,7 $\pm$ 7,9	N.sz.	25,5 $\pm$ 3,8	0,05	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	110,7 $\pm$ 15,6	N.sz.
Neosztigmin	5	42,5 $\pm$ 13,8	N.sz.	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	84,3 $\pm$ 12,6	0,01
mellett/	10 ^{XX}	16,3 $\pm$ 11,5	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	27,0 $\pm$ 18,5	0,001
Ingerlési	0,1	67,8 $\pm$ 20,7	-	55,9 $\pm$ 22,2	-	30,8 $\pm$ 26,7	-	137,3 $\pm$ 25,2	-
frekvencia ^X	0,2	61,3 $\pm$ 22,4	N.sz.	15,8 $\pm$ 11,0	0,05	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	103,3 $\pm$ 22,0	0,05
/40 $\mu\text{g/kg}$	0,4	43,3 $\pm$ 14,5	N.sz.	11,2 $\pm$ 11,7	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	92,3 $\pm$ 18,5	0,05
Neosztigmin	0,8	27,3 $\pm$ 17,3	0,05	1,9 $\pm$ 3,3	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	69,5 $\pm$ 26,7	0,01
mellett/	1,0	34,0 $\pm$ 12,5	0,05	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	59,0 $\pm$ 22,6	0,001
	1,2	23,5 $\pm$ 7,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	38,7 $\pm$ 18,2	0,001
	1,4 ^{****}	0,0 $\pm$ 0,0	0,001	0,0 $\pm$ 0,0	0,01	0,0 $\pm$ 0,0	0,05	0,0 $\pm$ 0,0	0,001

^{XX} A primer potenciál válasz / α hullám/ is csökken, csökkenése a kiindulási amplitudó %-ában $25,4 \pm 6,3$.

*** A kiindulási kontrakciós erő %-ában

**** A primer potenciál válasz / α hullám/ csökkenése kiindulási amplitudó %-ában $65,0 \pm 14,7$. A kontrakciós erő csökkenése a kiindulási kontrakciós erő %-ában $70,0 \pm 19,2$.

SD = standard deviation /szórás/; P = szignifikancia a 40 $\mu\text{g/kg}$ neosztigmin hatásához viszonyítva.

A neosztigmin dózisának növelésével párhuzamosan nő az általa létrehozott hatás, míg a d-Tc dózisának, valamint az ingerlési frekvenciának növelésével párhuzamosan csökken.

csökken a hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága.

Az izom kontrakciós erejének fokozódása az izom-RPV-hez hasonlóan a neosztigmin dózisának függvénye /4.ábra és 1.táblázat/. Növekvő neosztigmin dózis mellett egyre nagyobb mértékű a kontrakciós erő fokozódás. 40 µg/kg-nál - ahol az RPV-nél a legnagyobb és legösszetettebb hullámkomponensek figyelhetők meg - legnagyobb a mechanikus válasz amplitudója /1.ábra B része és 1.táblázat/. A dózis további növelése a kontrakciós erő fokozódás csökkenését eredményezi, hasonlóan az RPV-nél megállapítottakhoz.

A dózis-hatás görbék összehasonlítása során kitűnik, hogy az RPV béta és gamma hullámkomponenseinek dózis-hatás görbéi egymással és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás görbéjével párhuzamos lefutásuak /4.ábra/.

3.1.2. Idő-hatás viszonyok elemzése

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje nem dózis függő, az alkalmazott dózisok mindegyikénél az 5. percre esik /2.táblázat/.

Ezzel ellentétben az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszűnési ideje függ a kiváltó szer dózisától, a neosztigmin dózisának növelésével párhuzamosan növekszik /3.táblázat/.

Összehasonlítva adott neosztigmin dózissal felvett

2. táblázat

A neosztigmin maximális hatásának eléréséhez szükséges idő

Anyag neve	Adag /μg/kg/ /Hz ^x /	β /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	γ /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	Kontrakciós erő fokozódás /perc/ átlag±SD	P ₁
Neosztigmin	10	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	-	-	-	5,0±0,0	N.sz.
/antagonista nélkül/	20	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.
	30	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.
	40	5,4±1,5	-	N.sz.	4,7±0,5	-	N.sz.	6,5±2,7	-
d-Tc /40 μg/kg	2,5	6,2±2,0	N.sz.	N.sz.	5,4±1,5	N.sz.	N.sz.	5,6±1,3	N.sz.
neosztigmin mellett/	5	5,8±1,6	N.sz.	N.sz.	-	-	-	5,0±0,0	N.sz.
	10	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	-	-	-	5,0±0,0	N.sz.
Ingerlési frekvencia ^x	0,1	5,4±1,5	-	N.sz.	4,7±0,5	-	N.sz.	6,5±2,7	-
/40 μg/kg neosztigmin	0,2	6,6±3,9	N.sz.	N.sz.	5,4±1,5	-	N.sz.	8,1±2,4	N.sz.
mellett/	0,4	4,3±0,5	N.sz.	N.sz.	3,7±0,6	-	-	4,3±1,0	N.sz.
	0,8	7,0±2,9	N.sz.	N.sz.	-	-	-	6,9±1,3	N.sz.
	1,0	5,3±3,3	N.sz.	N.sz.	-	-	-	3,8±1,0	N.sz.
	1,2	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	-	-	-	6,3±2,5	N.sz.
	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 μg/kg neosztigmin hatás-maximum idejéhez;

P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisonál a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum idejéhez.

A hatás-maximum idő független a neosztigmin és a d-Tc dózisától, és nem függ az ingerlési frekvenciától sem. Az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje között nincs szignifikáns különbség.

3. táblázat

A neosztigmin hatás megszűnéséhez szükséges idő

Anyag neve	Adag /μg/kg/ /Hz ^X /	β /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	γ /perc/ átlag±SD	P ₁	Kontrakciós erő fokozódás /perc/ átlag±SD	P ₁
Neosztigmin	10	22,5±2,9	0,001	N.sz.	-	-	25,0±0,0	0,001
/antagonista nélkül/	20	26,3±4,8	0,01	N.sz.	15,0±4,1	0,05	26,3±2,5	0,01
	30	31,3±2,5	0,05	N.sz.	21,2±2,5	N.sz.	31,3±2,5	N.sz.
	40	35,7±1,9	-	N.sz.	22,1±2,7	-	35,0±2,9	-
d-Tc /40 μg/kg	2,5	32,5±2,9	N.sz.	N.sz.	13,4±2,5	0,01	31,2±4,8	N.sz.
Neosztigmin mellett/	5	26,3±2,5	0,001	N.sz.	-	-	27,5±2,9	0,01
	10	16,7±2,9	0,001	N.sz.	-	-	16,7±2,9	0,001
Ingerlési frekvencia ^X	0,1	35,7±1,9	-	N.sz.	22,1±2,7	-	35,0±2,9	-
/40 μg/kg Neosztigmin	0,2	28,7±2,5	0,001	N.sz.	13,7±2,5	0,001	30,0±0,0	0,001
mellett/	0,4	26,2±2,5	0,001	N.sz.	12,5±3,8	0,001	27,5±2,9	0,001
	0,8	23,7±2,5	0,001	N.sz.	3,7±7,5	0,001	28,7±2,5	0,01
	1,0	17,5±2,9	0,001	N.sz.	-	-	18,7±4,8	0,001
	1,2	16,2±2,5	0,001	N.sz.	-	-	18,7±4,8	0,001
	1,4	-	-	-	-	-	-	-

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 μg/kg neosztigmin hatás-megszűnési idejéhez;

P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisonál a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési idejéhez;

A neosztigmin hatás-megszűnési ideje a neosztigmin dózisának növelésével párhuzamosan nő, míg a d-Tc dózisának, valamint az ingerlési frekvenciának növelésére csökken. Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési ideje között nincs szignifikáns különbség.

RPV béta hullámkomponens idő-hatás görbáját az ennél a dózisonál kapott kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéjével, jól látni, hogy a két görbe hasonló lefutásu /v.ö.: 5/A és B ábrákat/:

1./ Az RPV béta hullámkomponens hatás-maximum ideje nem különbözik szignifikáns mértékben a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum idejétől a vizsgált dózisok egyikenél sem /2.táblázat/.

2./ A maximum időre tett megállapításhoz hasonlóan az RPV béta hullámkomponens hatás-megszünési félideje szignifikánsan nem különbözik a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejétől a vizsgált dózisoknál /4.táblázat/.

3.2. Az ingerlési frekvencia hatása a neosztigmin

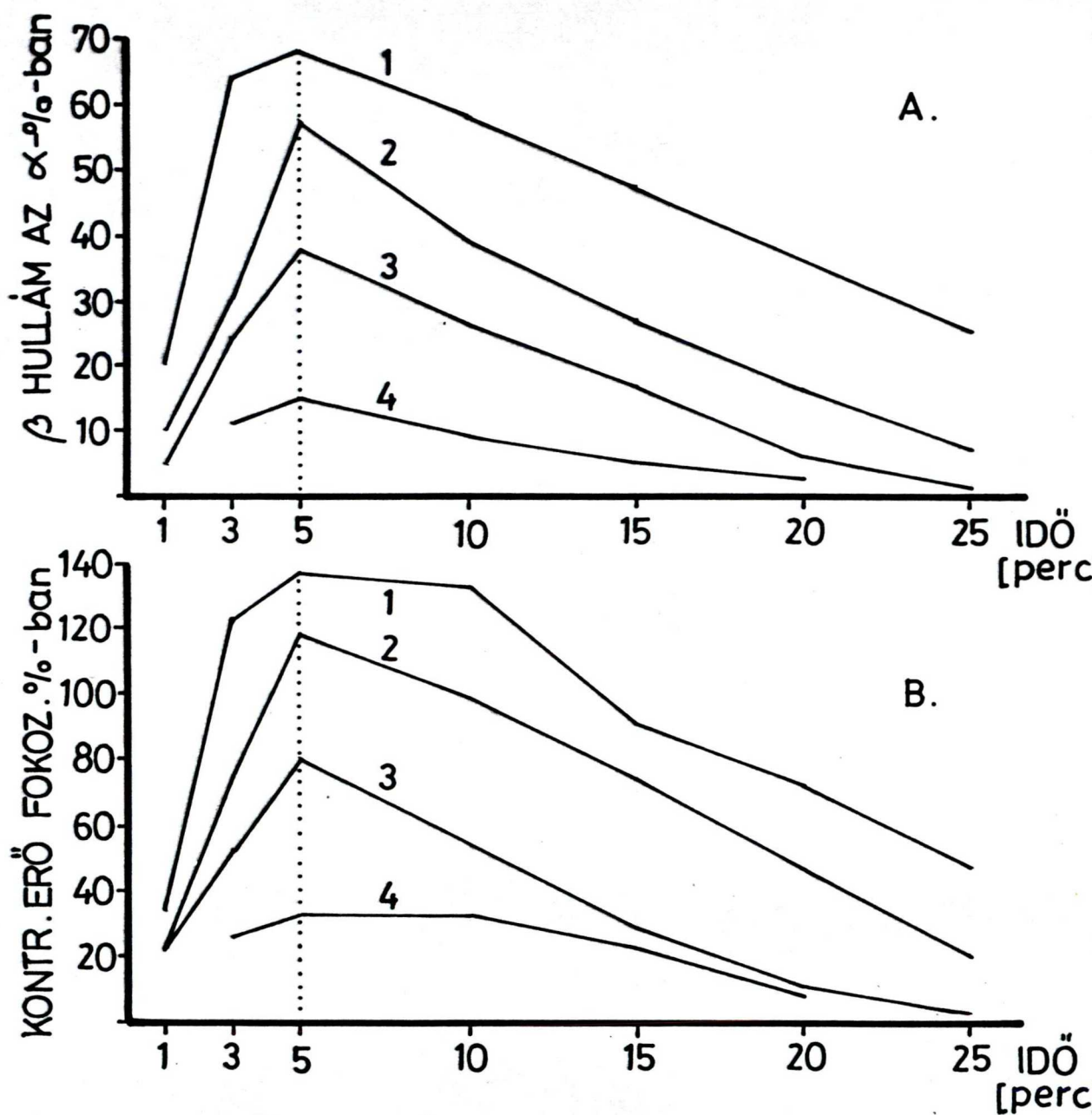
RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra

3.2.1. Frekvencia-hatás viszonyok elemzése

Az alkalmazott frekvenciák a következők voltak: 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4 Hz. A vizsgált ingerlési frekvenciák önmagukban /neosztigmin nélkül/ nem befolyásolják az izom primer elektromos válaszát és a kontrakciós erő nagyságát.

Az RPV amplitudóinak nagysága és hullámkomponenseinek száma az ingerlési frekvencia függvénye /6.ábra és 1.táblázat/. Legnagyobb és legösszetettebb válaszok 0,1 Hz frek-

A neosztigmin RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásának idő-hatás görbéje.



A: béta hullámkomponens

B: kontrakciós erő fokozódás

1: 40 µg/kg neosztigmin

2: 30 µg/kg neosztigmin

3: 20 µg/kg neosztigmin

4: 10 µg/kg neosztigmin

A neosztigmin hatás-megszűnési ideje a neosztigmin dózisának emelésével párhuzamosan nő, ugyanakkor a hatás-maximum ideje változatlan marad.

4. táblázat

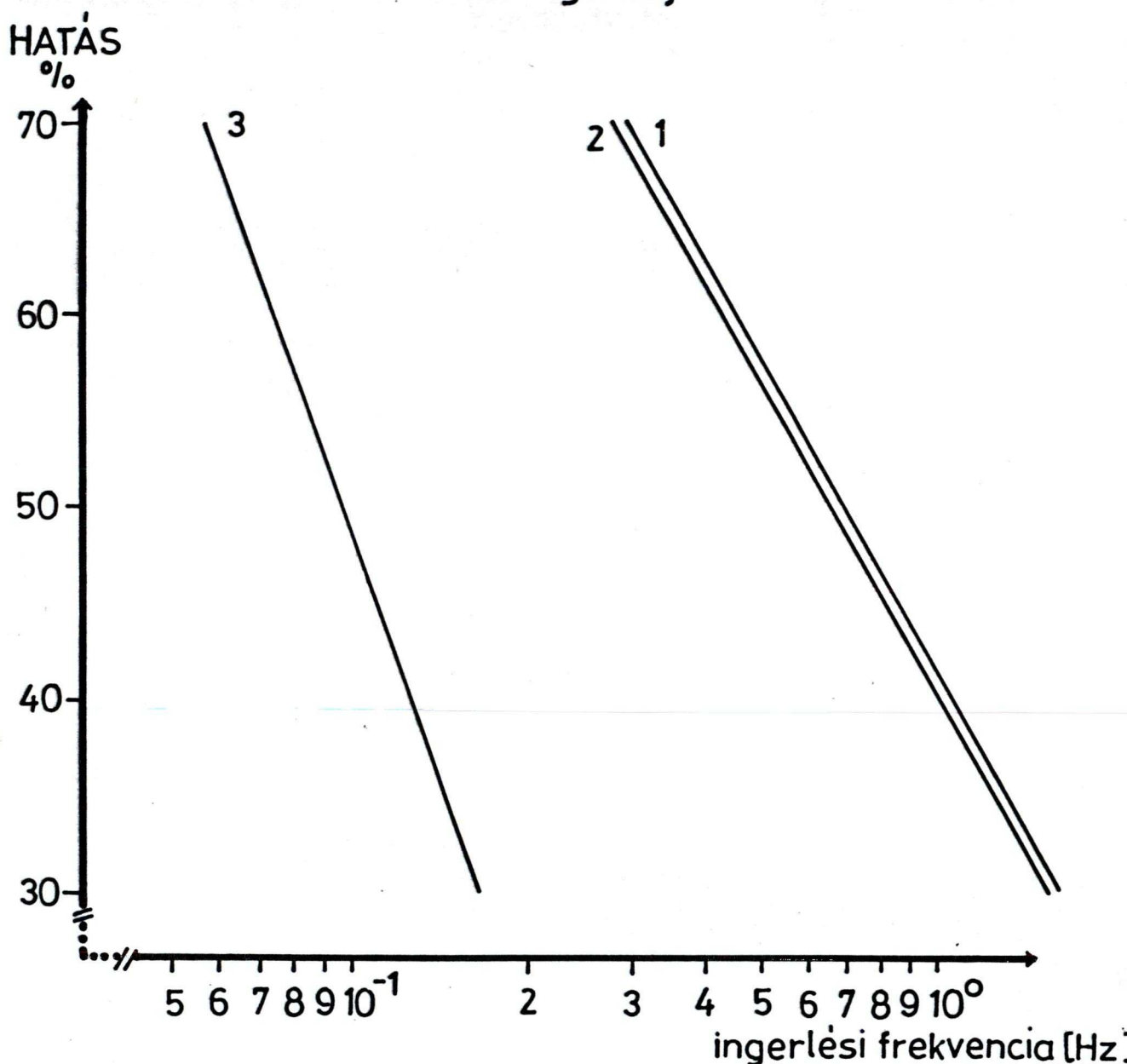
A neosztigmin RPV béta hullámkomponens és kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félideje

Anyag neve	Adag /μg/kg/ /Hz ^x /	β t _{1/2} /perc/ átlag+SD	P ₁	P ₂	Kontrakciós erő t _{1/2} fokozódás /perc/ átlag+SD	P ₁
Neosztigmin /antagonista nélkül/	10	5,1+3,3	N.sz.	N.sz.	5,5+3,3	N.sz.
	20	5,6+1,3	N.sz.	N.sz.	5,7+1,0	0,05
	30	8,3+2,7	N.sz.	N.sz.	9,3+1,7	N.sz.
	40	8,0+2,3	-	N.sz.	9,9+3,4	-
d-Tc /40 μg/kg neosztigmin mellett/	2,5	6,4+2,1	N.sz.	N.sz.	7,3+2,6	N.sz.
	5	5,1+0,7	0,05	N.sz.	5,6+0,9	0,05
	10	2,9+1,3	0,01	N.sz.	3,9+0,9	0,05
Ingerlési frekvencia ^x /40 μg/kg neosztigmin mellett/	0,1	8,0+2,3	-	N.sz.	9,9+3,4	-
	0,2	7,9+2,0	N.sz.	N.sz.	5,5+2,1	N.sz.
	0,4	4,8+1,0	0,05	N.sz.	5,1+1,3	0,05
	0,8	4,2+1,3	0,05	N.sz.	4,6+1,4	0,05
	1,0	4,1+2,2	0,05	N.sz.	3,9+2,5	0,05
	1,2	3,4+1,3	0,01	N.sz.	3,2+2,1	0,05
	1,4	-	-	-	-	-

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 μg/kg neosztigmin RPV béta hullámkomponens és kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejéhez; P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisonál a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejéhez.

A neosztigmin hatás-megszünési félideje a neosztigmin dózisának növelésével párhuzamosan nő, míg a d-Tc dózisának, valamint az ingerlési frekvenciának növelésére csökken. Az RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszünési félideje között nincs szignifikáns különbség.

Különböző ingerlési frekvencia mellett kialakult neosztigmin RPV béta és gamma hullámkomponensének valamint a kontrakciós erő fokozódásának dózis - hatás görbéje



1: béta hullám $r = 0,9491$ $Pr < 0,001$

2: kontrakciós erő fokozódás $r = 0,9422$ $Pr < 0,001$

3: gamma hullám $r = 0,9245$ $Pr < 0,01$

r = korrelációs együttható

Pr = a korrelációs együttható szignifikanciája

A neosztigmin hatása az ingerlési frekvencia növe-
lésével párhuzamosan csökken.

6. ábra

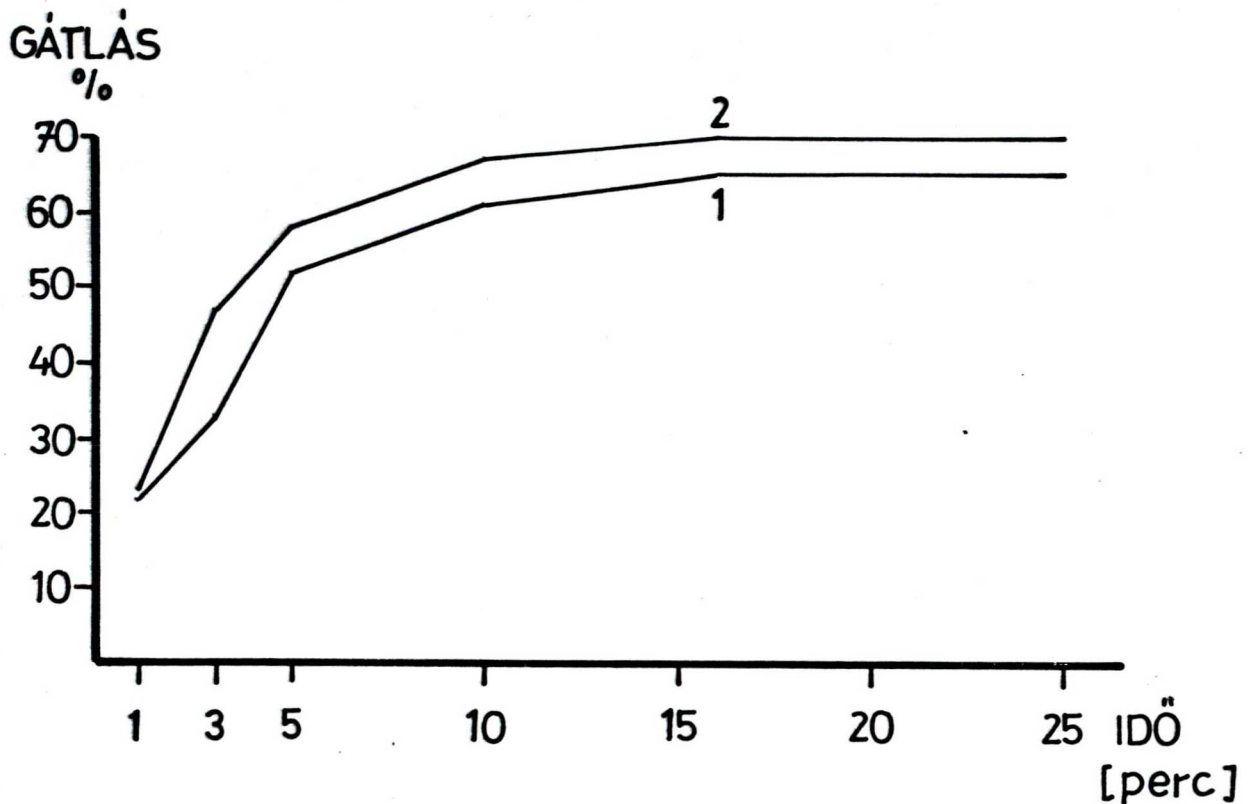


vencia mellett figyelhetők meg. Növekvő ingerlési frekvencia mellett csökken az RPV amplitudóinak nagysága és komponenseinek száma. A frekvencia növelésével párhuzamosan az RPV-ből annak a hullámkomponensnek az amplitudója gátódik nagyobb mértékben először, amely időben a legutoljára alakult ki /delta hullám/. Ezt követi sorrendben az utolsó előtt kialakult potenciál komponens /gamma hullám/, majd a béta hullám nagymértékű csökkenése figyelhető meg /1.táblázat/. 1,4 Hz-nél már nem alakul ki béta hullám. Ennél az ingerlési frekvenciánál már a primer potenciál válasz /alfa hullámkomponens/ is csökken /7.ábra és 1.táblázat/.

A kontrakciós erő fokozódás az RPV-hez hasonlóan az ingerlési frekvencia függvénye /6.ábra és 1.táblázat/. 0,1 Hz frekvencián - ahol az RPV-nél a legnagyobb és legösszetettebb válaszok figyelhetők meg - legnagyobb a mechanikus válasz amplitudója. A frekvencia növelése a kontrakciós erő fokozódás csökkenését eredményezi, hasonlóan az RPV-nél megfigyeltekhez /1.táblázat/. 1,4 Hz-nél már a kontrakciós erő nagysága is csökken a kiindulási értékhez viszonyítva /7.ábra és 1.táblázat/, hasonlóan a primer potenciál válasznál /alfa hullámkomponensnél/ megfigyeltekhez.

A 6.ábrán jól látni, hogy az RPV béta és gamma hullámkomponens, valamint a kontrakciós erő fokozódás frekvencia-hatás görbéi párhuzamos lefutásuak /6.ábra/.

1,4 Hz frekvencia hatása -40 μ g/kg neosztigmin mellett - a primer akciós potenciálra és a kontrakciós erőre.



1: Primer akciós potencial

2: kontrakciós erő

1,4 Hz-nél a primer potenciál válasz is csökken a kontrakciós erővel párhuzamosan.

7. ábra

3.2.2. Idő-hatás viszonyok elemzése

Az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje nem frekvencia függő, az ingerlési frekvencia növelésére - a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben - nem változik meg /2.táblázat/.

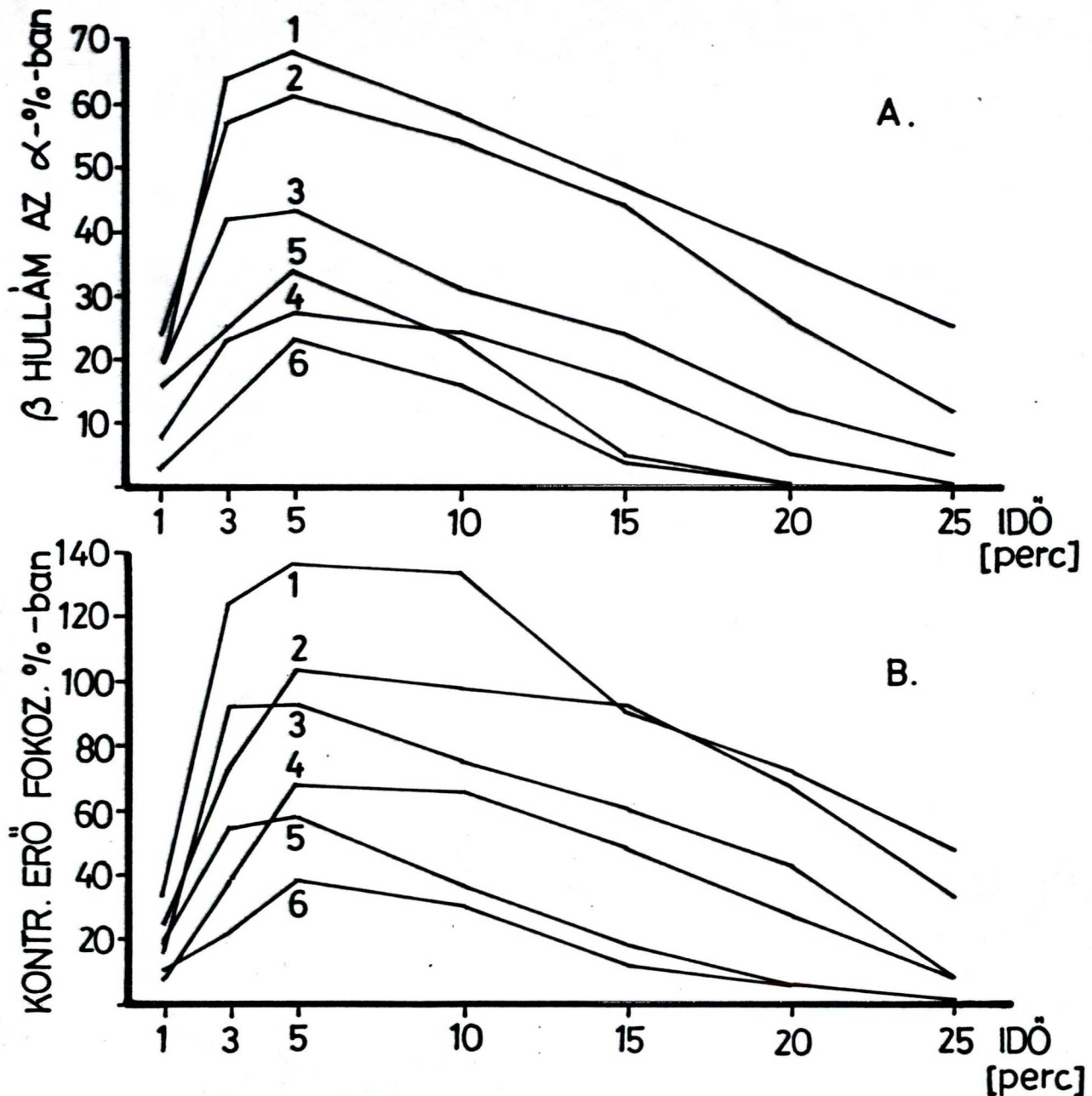
Ezzel ellentétben az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszünési ideje az ingerlési frekvencia függvénye, a frekvencia növelésével párhuzamosan csökken /3.táblázat/.

Összehasonlítva a 8/A és B ábrákat láthatjuk, hogy adott frekvencián felvett RPV béta hullámkomponens idő-hatás görbéje hasonló lefutásu az ennél a frekvencián kapott kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéjével:

1./ Az RPV béta hullámkomponens hatás-maximum ideje nem különbözik szignifikáns mértékben a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum idejétől a vizsgált frekvenciák egyikénél sem /2.táblázat/.

2./ A hatás-maximum időnél tett megfigyeléshez hasonlóan az RPV béta hullámkomponens hatás-megszünési félideje szignifikánsan nem különbözik a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejétől a vizsgált frekvenciák egyikénél sem /4.táblázat/.

Különböző ingerlési frekvencián kialakult neosztigmin RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak idő-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: 0,1 Hz

3: 0,4 Hz

5: 1,0 Hz

2: 0,2 Hz

4: 0,8 Hz

6: 1,2 Hz

A neosztigmin hatás-maximum ideje független az ingerlési frekvenciától, ezzel ellentétben a hatás-megszünési idő az ingerlési frekvencia növelésével párhuzamosan csökken.

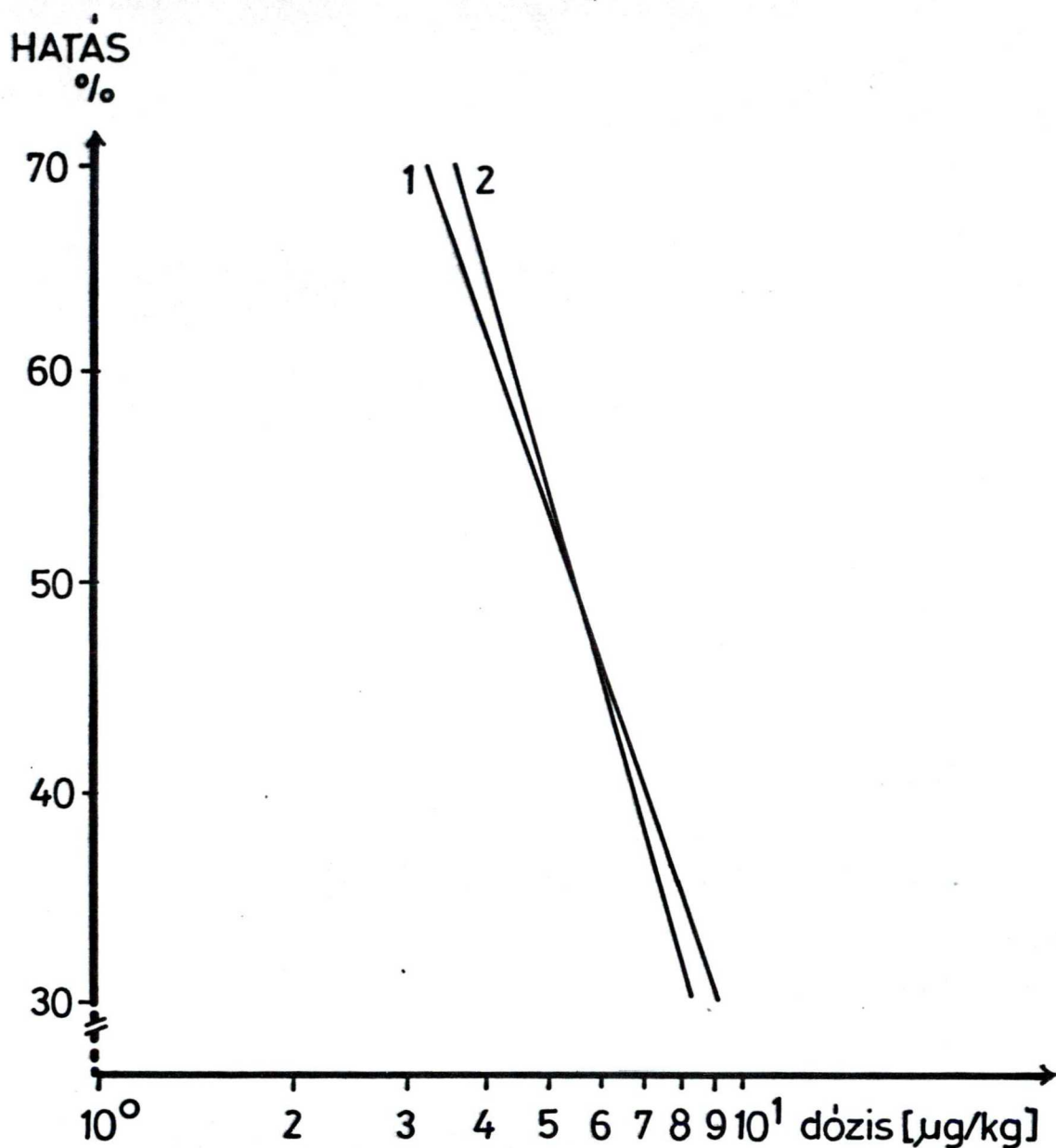
3.3. A d-Tubokurarin hatása a neosztigmin RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra

3.3.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése

A d-Tc hatását 2,5; 5,0 és 10,0 $\mu\text{g/kg}$ dózisokban a módszerben leírtak szerint vizsgáltuk meg. A vizsgált dózistartományban a d-Tc önmagában nem befolyásolja az izom primer elektromos válaszát és a kontrakciós erő nagyságát.

Az RPV amplitudóinak nagysága és komponenseinek száma a d-Tc dózisának függvénye, a dózis növelésével párhuzamosan csökken a hullámkomponensek száma és amplitudóinak nagysága /9.ábra és 1.táblázat/. Az RPV-ből annak a hullámkomponensnek az amplitudója gátlódik a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben először, amely időben a legutoljára alakult ki /delta hullám/. Ezt követi sorrendben az utolsó előtt kialakult komponens /gamma hullám/, majd a béta hullám szignifikáns csökkenése figyelhető meg /1.táblázat/. 10 $\mu\text{g/kg}$ -nál a nagymértékű RPV gátlás mellett a primer válasz /alfa hullám/ kismértékű csökkenését tapasztaljuk /1.táblázat/, azonban ezzel párhuzamosan a kontrakciós erő nem csökken, hanem kismértékben még fokozódik is /1.táblázat/. Ez azzal magyarázható, hogy az RPV úgy hat mint egy un. impulzus vonat, vagyis az izom válasza sem egyetlen impulzus hatására bekövetkező kontrakció, hanem az impulzus sorozatnak megfelelő tetanusz. Jelen esetben a csökkenő alfa

A d-Tc -neosztigmin kölcsönhatás dózis - hatás görbéje



1: béta hullám $r = 0,9998$ $Pr < 0,001$

2: kontrakciós erő fokozódás $r = 0,9989$ $Pr < 0,001$

r = korrelációs együttható;

Pr = a korrelációs együttható szignifikanciája;

Növekvő d-Tc dózis mellett a neosztigmin hatása dózistól függően csökken.

hullám mellett még meglevő béta hullám tovább növeli a kontrakciós erőt, és így annak csökkenése nem figyelhető meg /bővebb magyarázat az eredmények megbeszélése c. fejezetben/.

A kontrakciós erő fokozódás mértéke az RPV-hez hasonlóan a d-Tc dózisának függvénye /9.ábra és 1.táblázat/, a dózis növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága csökken - úgy egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás /9.ábra és 1.táblázat/.

Az RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak különböző d-Tc adagoknál felvett dózis-hatás görbéi párhuzamosak egymással /9.ábra/.

3.3.2. Idő-hatás viszonyok elemzése

Az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje nem függ a d-Tc dózisától, a d-Tc dózisának változására - a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben - nem változik meg /2.táblázat/.

Ezzel ellentétben az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszünési ideje dózis függő, a d-Tc dózisának növelésével párhuzamosan csökken /3.táblázat/.

Az összehasonlító elemzések azt mutatják, hogy adott d-Tc dózisonál felvett RPV béta hullámkomponens idő-hatás

görbéje hasonló lefutásu az ennél a dózisonál kapott kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéjéhez /v.ö.: 10/A és B ábrát/:

1./ Az RPV béta hullámkomponens hatás-maximum ideje nem különbözik szignifikáns mértékben a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum idejétől a vizsgált dózisok egyikénél sem /2.táblázat/.

2./ A hatás-maximum időhöz hasonlóan az RPV béta hullámkomponens hatás-megszűnési félideje sem különbözik szignifikáns mértékben a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési félidejétől a vizsgált dózisoknál /4.táblázat/.

3.4. A béta-blokkolók hatása a neosztigmin RPV-re és kontrakciós erő fokozódásra

3.4.1. Dózis-hatás viszonyok elemzése

A béta-blokkolók hatását a következő dózisokban vizsgáltuk meg:

pindolol 10; 20; 100 µg/kg

propranolol 1; 10; 50 µg/kg

kloranolol 1; 10; 25 µg/kg

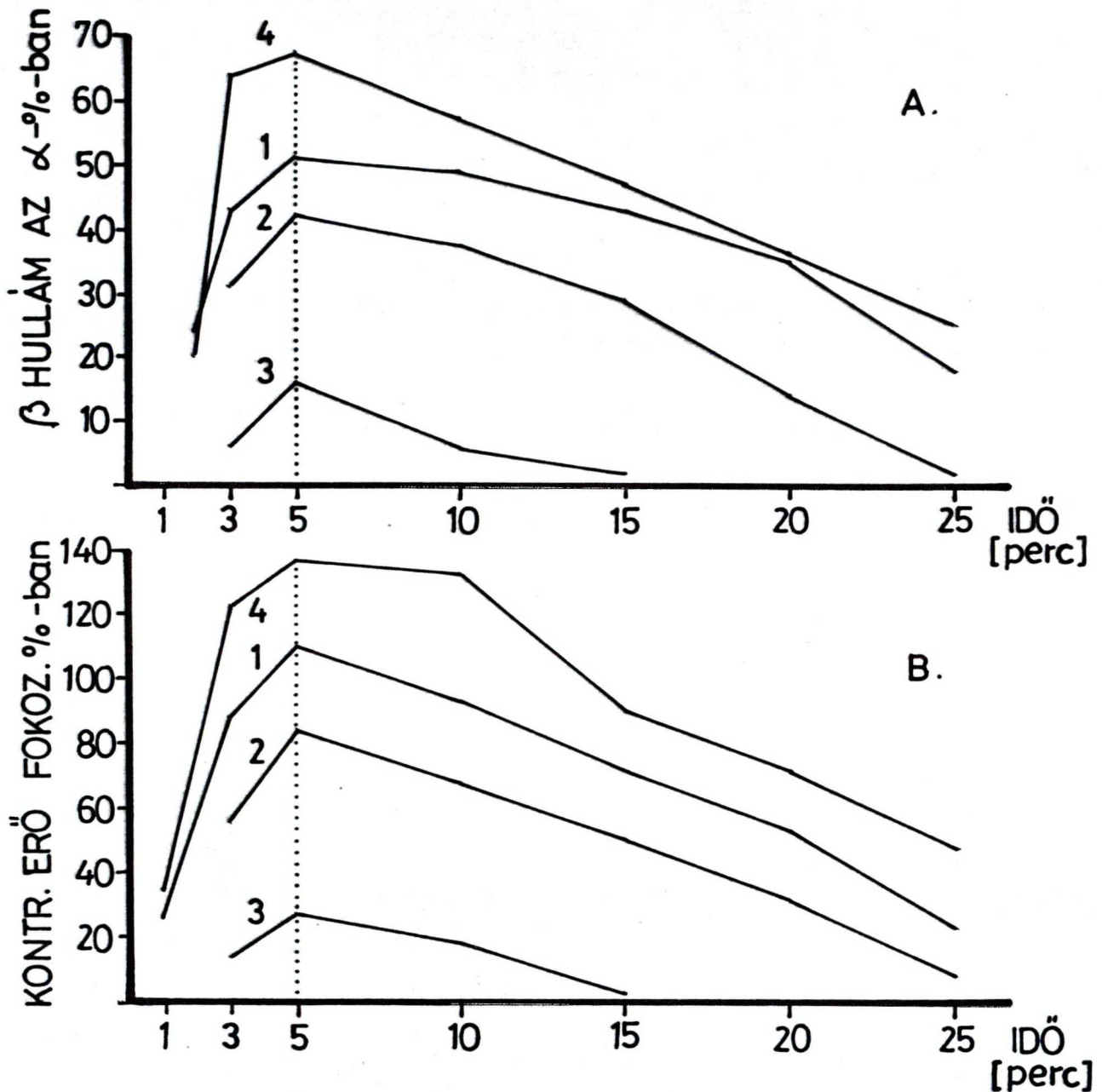
oxprenolol 1; 10; 50 µg/kg

praktolol 500; 1000; 2000 µg/kg

metoprolol 200; 400; 800 µg/kg.

Mielőtt a béta-blokkolók hatásának részletes ismertetésbe kezdenénk megjegyezni kívánjuk a következőket:

A d-Tc-neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: 2,5 μ g/kg d-Tc

3: 10 μ g/kg d-Tc

2: 5 μ g/kg d-Tc

4: d-Tc nélkül

A neosztigmin hatás-maximum ideje független a d-Tc dózistól, ezzel ellentétben a hatás-megszűnési idő a d-Tc dózisának növelésével párhuzamosan csökken.



1./ A vizsgált béta-blokkolók neosztigmin nélkül a kísérletekben alkalmazott dózisok egyikénél sem befolyásolják az izom indirekt ingerlésével kiváltott akciós potenciált és a kontrakciós erőt.

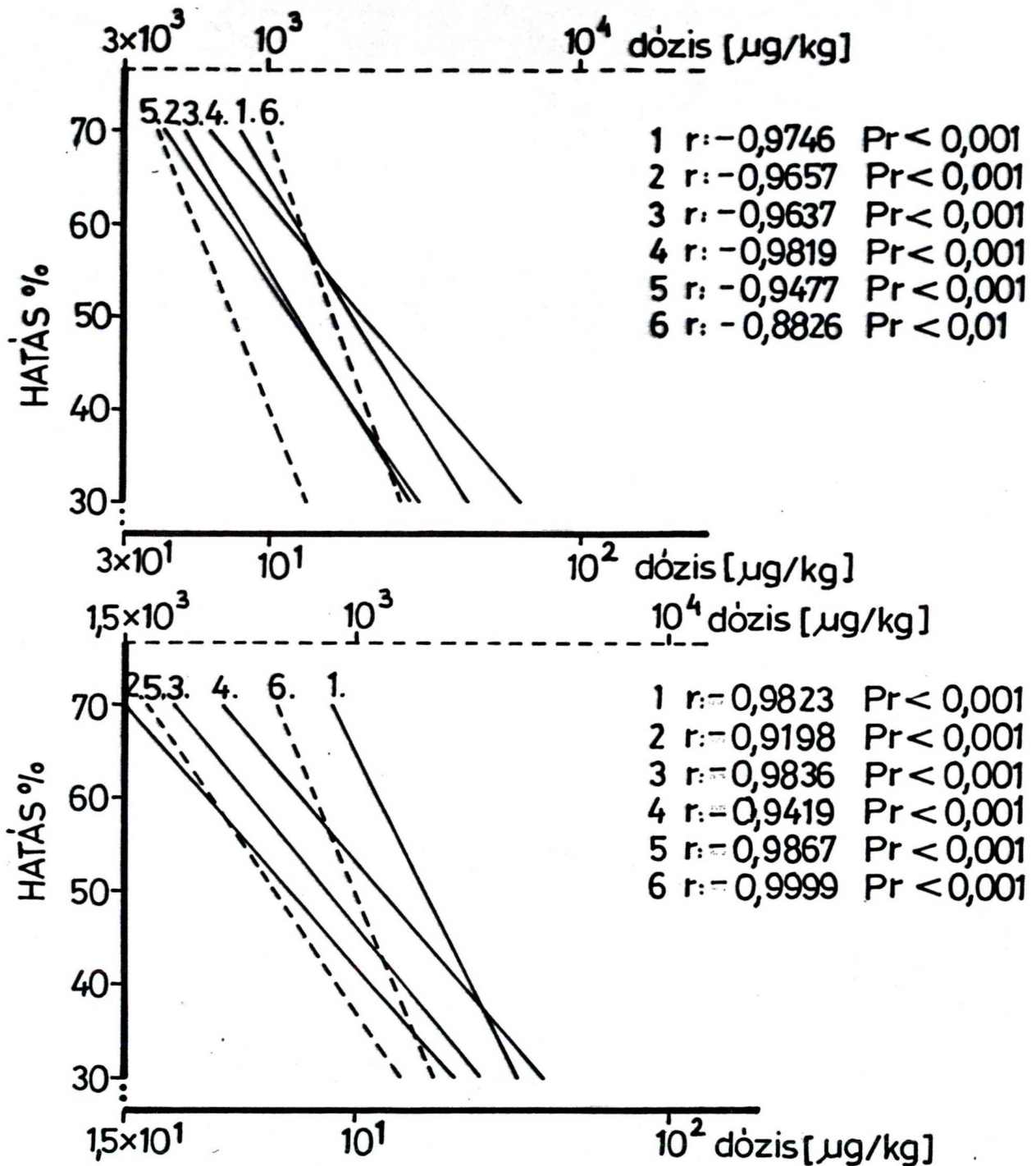
2./ A béta-blokkolók neosztigmin mellett a vizsgált dózisok egyikénél sem befolyásolják a primer potenciált /alfa hullámot/ ezért RPV-t gátló hatásuk e dózis-tartományokban elektívnek tekinthetők.

Az RPV hullámkomponenseink száma és amplitudóinak nagysága az alkalmazott béta-blokkoló dózisának függvénye, a dózis növelésével párhuzamosan csökken a hullámkomponensek száma és amplitudóinak nagysága /11/A ábra és 5.táblázat/. Az RPV-ből annak a hullámkomponensnek az amplitudója gátlódik nagyobb mértékben először, amely időben a legutoljára alakult ki /delta hullám/. Ezt követi sorrendben az utolsó előtt kialakult komponens /gamma hullám/, majd legvégül a béta hullám nagymértékű csökkenése figyelhető meg.

Az RPV béta hullámkomponens dózis-hatás görbéi a vizsgált béta-blokkolók mellett párhuzamosnak mondhatók egymással /11/A ábra/.

A kontrakciós erő fokozódás mértéke az RPV-hez hasonlóan az alkalmazott béta-blokkoló függvénye. A dózis növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága csökken - egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás /11/B ábra és 5.táblázat/.

Béta-blokkolók - neosztigmin kölcsönhatás dózis-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: Pindolol

3: Kloranlol

5: Metoprolol

2: Propranolol

4: Oxprenolol

6: Praktolol

r = korrelációs együttható;

Pr = a korrelációs együttható szignifikanciája;

A béta-blokkolók növekvő dózisa mellett a neosztigmin hatása dózistól függően csökken.

5. táblázat

A neosztigmin RPV β , γ és δ hullámkomponens amplitudójának, valamint a kontrakciós erő fokozódásnak változása százalékban különböző béta blokkolók mellett. Az adatok a neosztigmin beadása utáni 5. percre vonatkoznak

Anyag neve	Adag /µg/kg/	β-α%-ában átlag±SD	P	γ-α%-ában átlag±SD	P	δ-α%-ában átlag±SD	P	Kontrakciós erő fokozódás * átlag±SD	P	
Neosztigmin /antagonista nélkül/	40	67,8±20,7	-	55,9±22,2	-	30,8±26,7	-	137,3±25,2	-	
40 µg/kg Neosztigmin mellett	Pindolol	10	46,8±29,6	N.sz.	22,2±22,9	0,05	8,0± 8,5	N.sz.	82,8±36,0	0,05
		20	28,7±20,1	0,05	6,7± 4,8	0,001	2,7± 3,7	0,05	74,0±45,8	0,05
		100	12,4± 6,6	0,001	0,0± 0,0	0,001	0,0± 0,0	0,001	11,4± 8,9	0,001
	Propranolol	1	85,9±10,2	0,05	33,1± 9,2	0,05	12,2±12,2	N.sz.	107,3±28,3	N.sz.
		10	27,5±16,1	0,01	5,5± 4,8	0,001	0,0± 0,0	0,01	38,0±17,0	0,001
		50	19,2±14,7	0,01	1,4± 2,9	0,01	0,0± 0,0	0,01	35,8±21,5	0,001
	Chloranolol	1	68,4±11,9	N.sz.	47,4±18,6	N.sz.	23,3±12,9	N.sz.	104,7± 5,5	0,05
		10	44,4±17,9	N.sz.	20,7±16,3	0,05	7,4±14,8	N.sz.	84,2±20,1	0,05
		25	17,8±12,9	0,01	2,4± 4,9	0,001	0,0± 0,0	0,001	29,6±23,6	0,001
	Oxprenolol	1	64,3± 9,1	N.sz.	46,8±24,5	N.sz.	29,4±20,5	N.sz.	121,8± 2,6	N.sz.
		10	36,7±30,9	N.sz.	7,3± 7,7	0,001	0,0± 0,0	0,001	43,3±29,4	0,001
		50	26,5±17,7	0,05	0,0± 0,0	0,001	0,0± 0,0	0,001	56,5±19,1	0,001
	Practolol	500	64,8±32,7	N.sz.	36,6± 4,7	0,05	23,3±10,0	N.sz.	98,8±12,5	0,05
		1000	36,5± 4,9	0,05	6,7± 0,0	0,001	0,0± 0,0	0,001	70,0±17,7	0,01
		2000	34,6±39,5	N.sz.	0,0± 0,0	0,001	0,0± 0,0	0,001	39,4±20,4	0,001
	Metoprolol	200	60,0±23,1	N.sz.	20,5±20,9	0,05	0,0± 0,0	0,001	94,0±23,9	0,05
		400	41,3± 4,2	0,05	4,5± 7,8	0,001	0,0± 0,0	0,001	70,5±34,2	0,05
		800	34,0± 8,3	0,05	0,0± 0,0	0,001	0,0± 0,0	0,001	56,7± 8,3	0,001

*A kiindulási kontrakciós erő %-ában

SD = standard deviation /szórás/; P = szignifikancia a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neosztigmin hatásához viszonyítva.

A neosztigmin hatása az alkalmazott béta-blokkoló dózisának növelésével párhuzamosan csökken.

A 11/B ábránál láthatjuk, hogy a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás görbéi a vizsgált béta-blokkolók mellett szintén párhuzamosnak mondhatók egymással.

Összehasonlítva a 11/A és B ábrát látható, hogy az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás görbéje adott béta-blokkoló mellett párhuzamos lefutásuak.

3.4.2. Idő-hatás viszonyok elemzése

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje az alkalmazott béta-blokkoló dózisának függvénye, a dózis növelésével párhuzamosan növekszik /6.táblázat/.

Az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszünési ideje is az alkalmazott béta-blokkoló dózisának függvénye, a dózis növelésével párhuzamosan csökken /7.táblázat/.

Az összehasonlító elemzésekből kitűnik, hogy adott béta-blokkoló dózisánál felvett RPV béta hullámkomponens idő-hatás görbéje hasonló lefutásu az ennél a dózishoz kapott kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéjével /v.ö.: 12/A és B; 13/A és B; 14/A és B; 15/A és B. 16/A és B; 17/A és B ábrákat/:

1./ Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum ideje dózistól függően egyre később

6. táblázat

A neosztigmin maximális hatásának eléréséhez szükséges idő különböző béta-blokkolók mellett

Anyag neve	Adag /µg/kg/	β /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	γ /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	Kontrakciós erő fokozódás /perc/ átlag±SD	P ₁
Neosztigmin /antagonista nélkül/	40	5,4±1,5	-	N.sz.	4,7±0,5	-	N.sz.	6,5±2,7	-
Pindolol	10	11,5±3,8	0,001	N.sz.	8,5±4,2	N.sz.	N.sz.	10,5±2,7	0,05
	20	12,5±6,6	0,05	N.sz.	10,8±5,2	0,05	N.sz.	13,3±2,9	0,05
	100	9,4±1,3	0,01	N.sz.	-	-	-	10,6±3,1	0,05
Propranolol	1	10,0±2,9	0,05	N.sz.	8,3±5,4	N.sz.	N.sz.	7,5±2,9	N.sz.
	10	7,5±2,0	N.sz.	N.sz.	8,4±3,8	0,05	N.sz.	8,8±4,3	N.sz.
	50	12,5±2,9	0,001	N.sz.	10,0±0,0	0,001	N.sz.	11,9±2,4	0,05
Chloranolol	1	9,6±0,9	0,01	N.sz.	6,0±1,8	N.sz.	N.sz.	6,6±2,7	N.sz.
	10	10,6±4,3	0,05	N.sz.	8,8±2,5	0,01	N.sz.	8,8±2,5	N.sz.
	25	8,5±3,0	0,05	N.sz.	7,5±3,5	N.sz.	N.sz.	7,9±2,8	N.sz.
Oxprenolol	1	7,5±2,9	N.sz.	N.sz.	4,7±0,5	N.sz.	N.sz.	4,8±0,5	N.sz.
	10	10,0±0,0	0,01	N.sz.	8,8±1,8	0,01	N.sz.	9,2±1,4	N.sz.
	50	11,3±1,8	0,01	N.sz.	-	-	-	12,5±3,5	0,05
Practolol	500	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.
	1000	6,2±1,8	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.	N.sz.	5,0±0,0	N.sz.
	2000	10,0±3,5	0,05	N.sz.	-	-	-	10,0±7,1	N.sz.
Metoprolol	200	11,9±3,1	0,01	N.sz.	8,7±1,9	0,01	N.sz.	8,7±4,8	N.sz.
	400	14,4±1,2	0,001	N.sz.	-	-	-	11,7±5,7	N.sz.
	800	10,6±1,2	0,001	N.sz.	-	-	-	11,2±1,4	0,05

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 µg/kg neosztigmin hatás-maximum idejéhez;P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisonál a kontrakciós erő fokozódás hatás-maximum idejéhez.

A neosztigmin hatás-maximum ideje az alkalmazott béta-blokkoló dózisának növelésével párhuzamosan nő. Az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum ideje között - adott béta-blokkoló mellett - nincs szignifikáns különbség.

7. táblázat

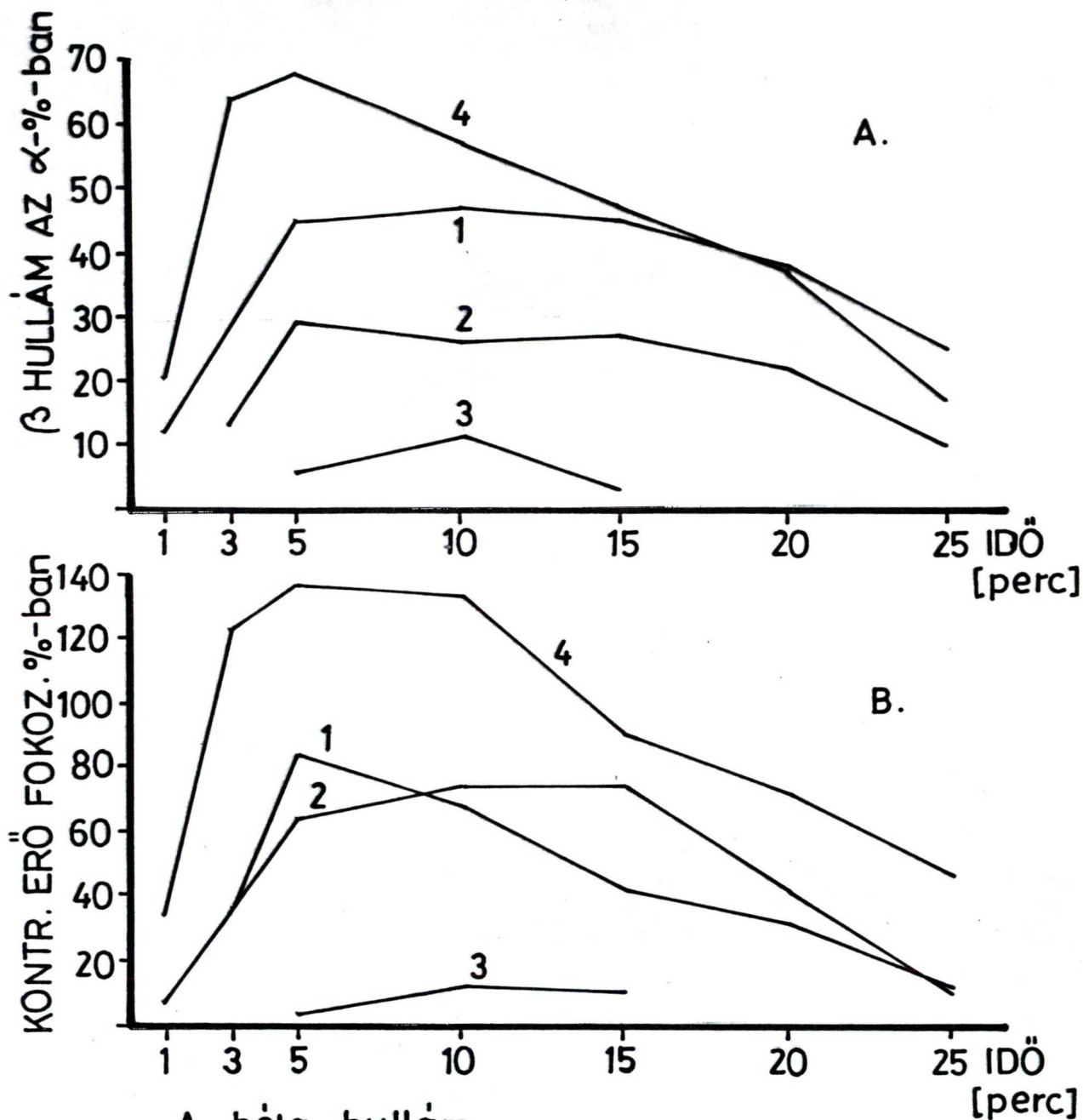
A neosztigmin hatás megszűnéséhez szükséges idő különböző béta-blokkolók mellett

Anyag neve	Adag µg/kg	β /perc/ átlag±SD	P ₁	P ₂	γ /perc/ átlag±SD	P ₁	Kontrakciós erő fokozódás /perc/ átlag±SD	P ₁
Neostigmin /antagonista nélkül/	40	35,7±1,9	-	N.sz.	22,1±2,7	-	35,0±2,9	-
40 µg/kg Neosztigmin mellett	Pindolol	10	29,0±2,2	0,001	N.sz.	16,4±5,7	30,0±3,2	0,01
		20	28,3±2,9	0,001	N.sz.	15,0±7,1	28,3±2,9	0,01
		100	16,5±2,4	0,001	N.sz.	-	20,0±5,0	0,001
	Propranolol	1	32,0±2,5	N.sz.	N.sz.	16,3±4,8	31,5±2,5	N.sz.
		10	25,0±4,1	0,001	N.sz.	16,7±2,9	25,0±8,2	0,05
		50	22,5±8,7	0,01	N.sz.	15,0±0,0	26,3±6,3	0,05
	Chloranolol	1	30,0±4,1	0,05	N.sz.	18,8±2,5	31,2±4,8	N.sz.
		10	30,0±0,0	0,001	N.sz.	15,0±0,0	30,0±0,0	0,05
		25	18,8±6,3	0,001	N.sz.	12,5±3,5	18,8±4,8	0,001
	Oxprenolol	1	36,3±2,5	N.sz.	N.sz.	17,5±2,9	35,0±4,1	N.sz.
		10	27,5±3,5	0,01	N.sz.	15,0±0,0	27,5±3,5	0,05
		50	18,3±2,9	0,001	N.sz.	-	18,3±2,9	0,001
	Practolol	500	27,5±3,5	0,01	N.sz.	20,0±0,0	27,5±3,5	0,05
		1000	22,5±3,5	0,001	N.sz.	10,0±0,0	22,5±3,5	0,01
		2000	20,0±0,0	0,001	N.sz.	-	20,0±0,0	0,001
	Metoprolol	200	31,2±2,5	N.sz.	N.sz.	15,0±0,0	31,2±2,9	N.sz.
		400	31,2±2,5	0,05	N.sz.	15,0±0,0	31,2±2,5	N.sz.
		800	23,7±2,5	0,001	N.sz.	-	23,7±2,5	0,001

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 µg/kg neosztigmin hatás-megszűnési idejéhez;P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisonál a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési idejéhez.

A neosztigmin hatás-megszűnési ideje az alkalmazott béta-blokkoló dózisának növelésével párhuzamosan csökken.
 Az RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszűnési ideje között - adott béta-blokkoló mellett - nincs szignifikáns különbség.

Pindolol - neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: 10 μ g/kg pindolol

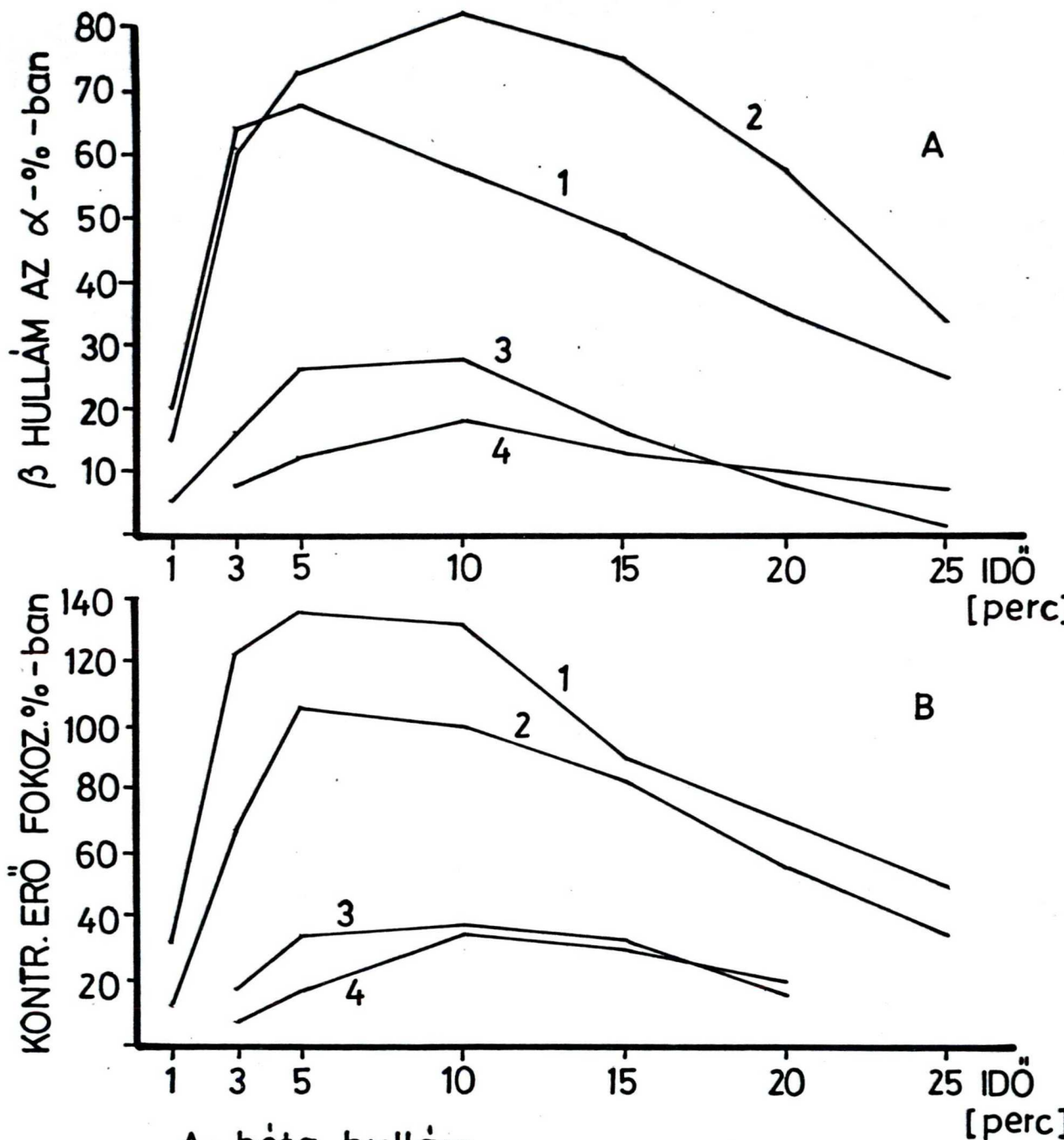
3: 100 μ g/kg pindolol

2: 20 μ g/kg pindolol

4: pindolol nélkül

A neosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken a pindolol dózisának növelésére.

Propranolol-neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: propranolol nélkül

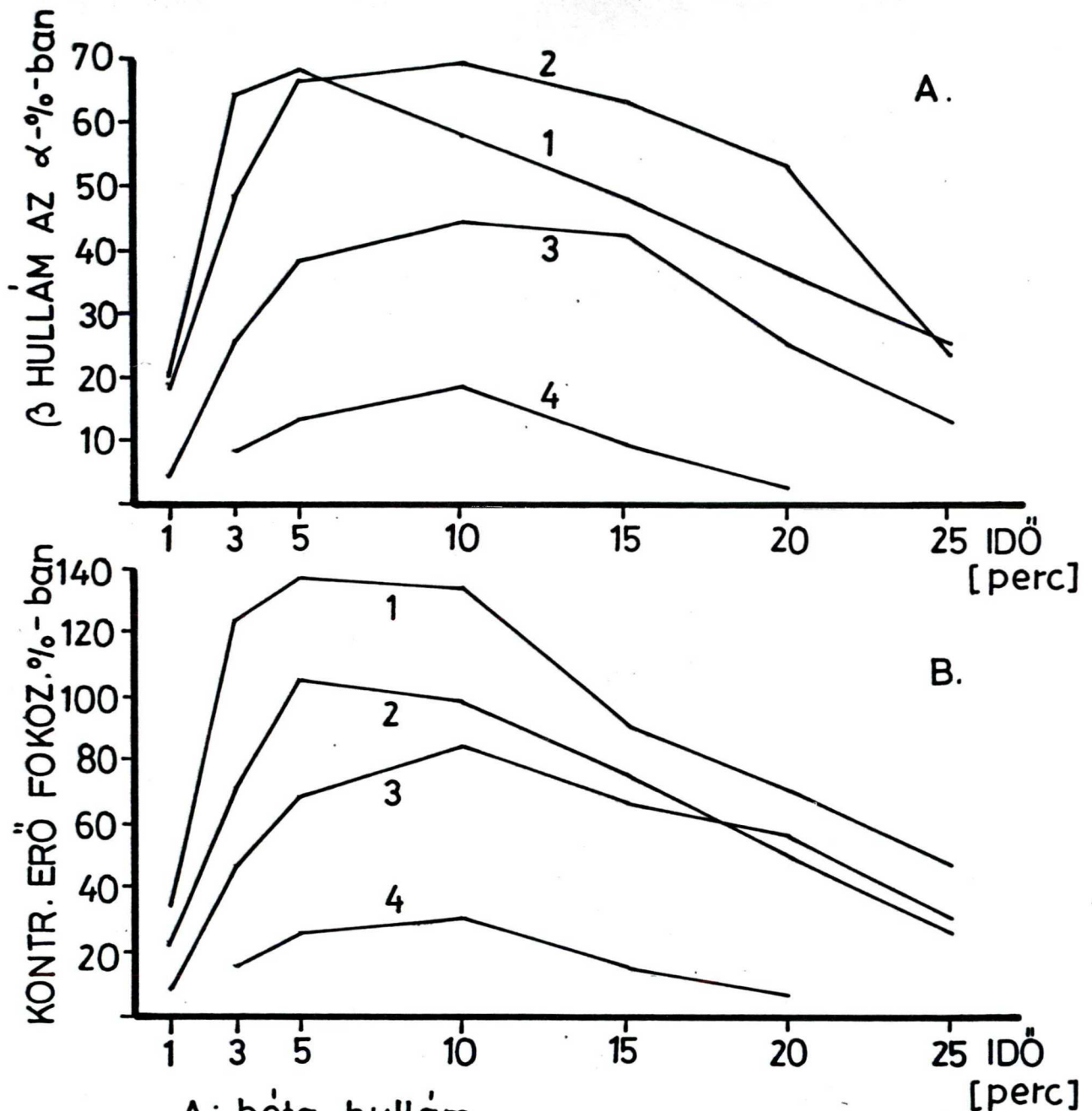
3: 10 μ g/kg propranolol

2: 1 μ g/kg propranolol

4: 50 μ g/kg propranolol

A neosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken a propranolol dózisának növelésére.

Kloranol-neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: kloranolol nélkül

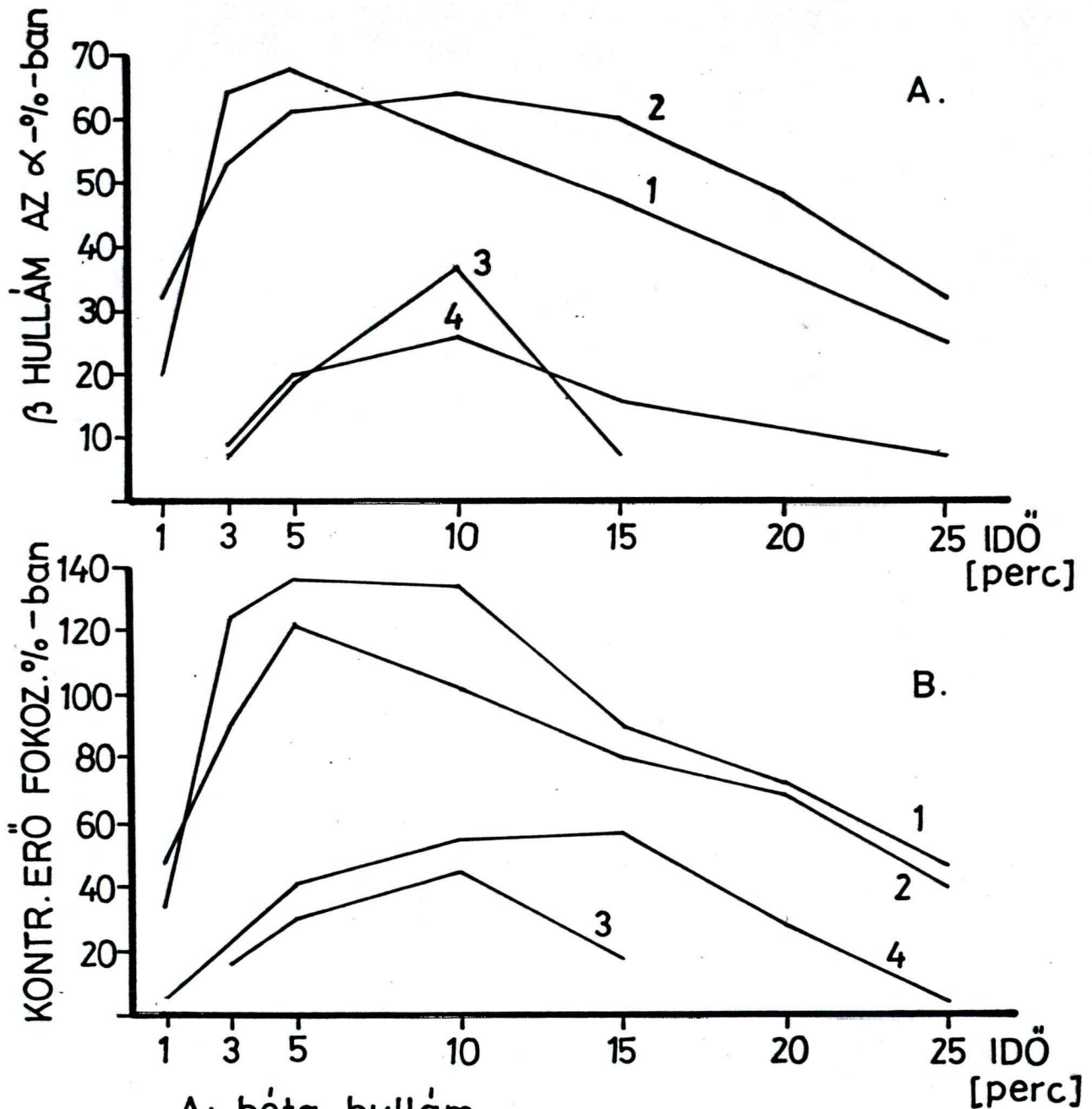
3: 10 μg/kg kloranolol

2: 1 μg/kg kloranolol

4: 25 μg/kg kloranolol

Aneosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken a kloranolol dózisának növelésére.

Oxprenolol-neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: oxprenolol nélkül

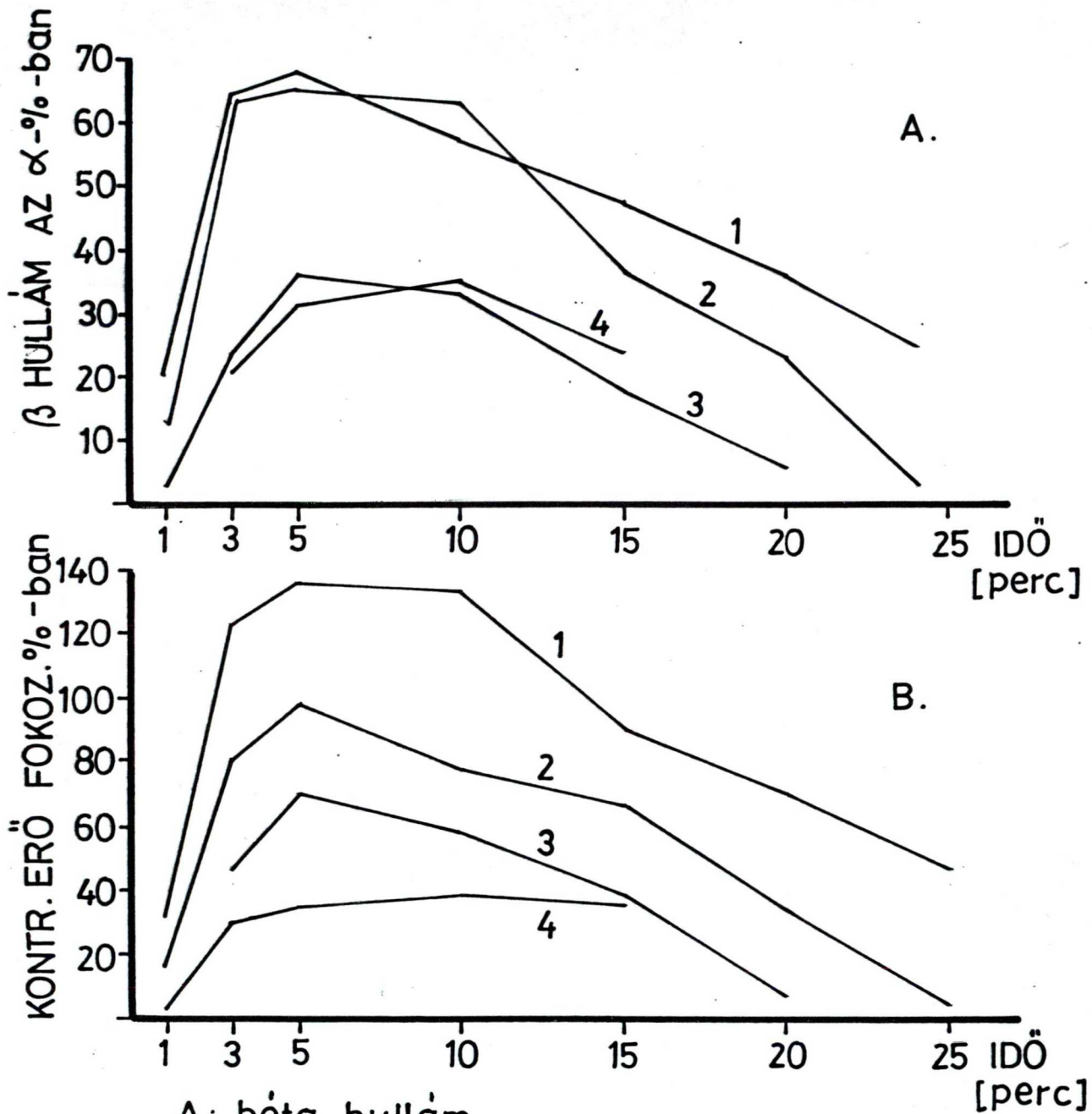
3: 10 μ g/kg oxprenolol

2: 1 μ g/kg oxprenolol

4: 50 μ g/kg oxprenolol

A neosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken az oxprenolol dózisának növelésére.

Praktolol - neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: praktolol nélkül

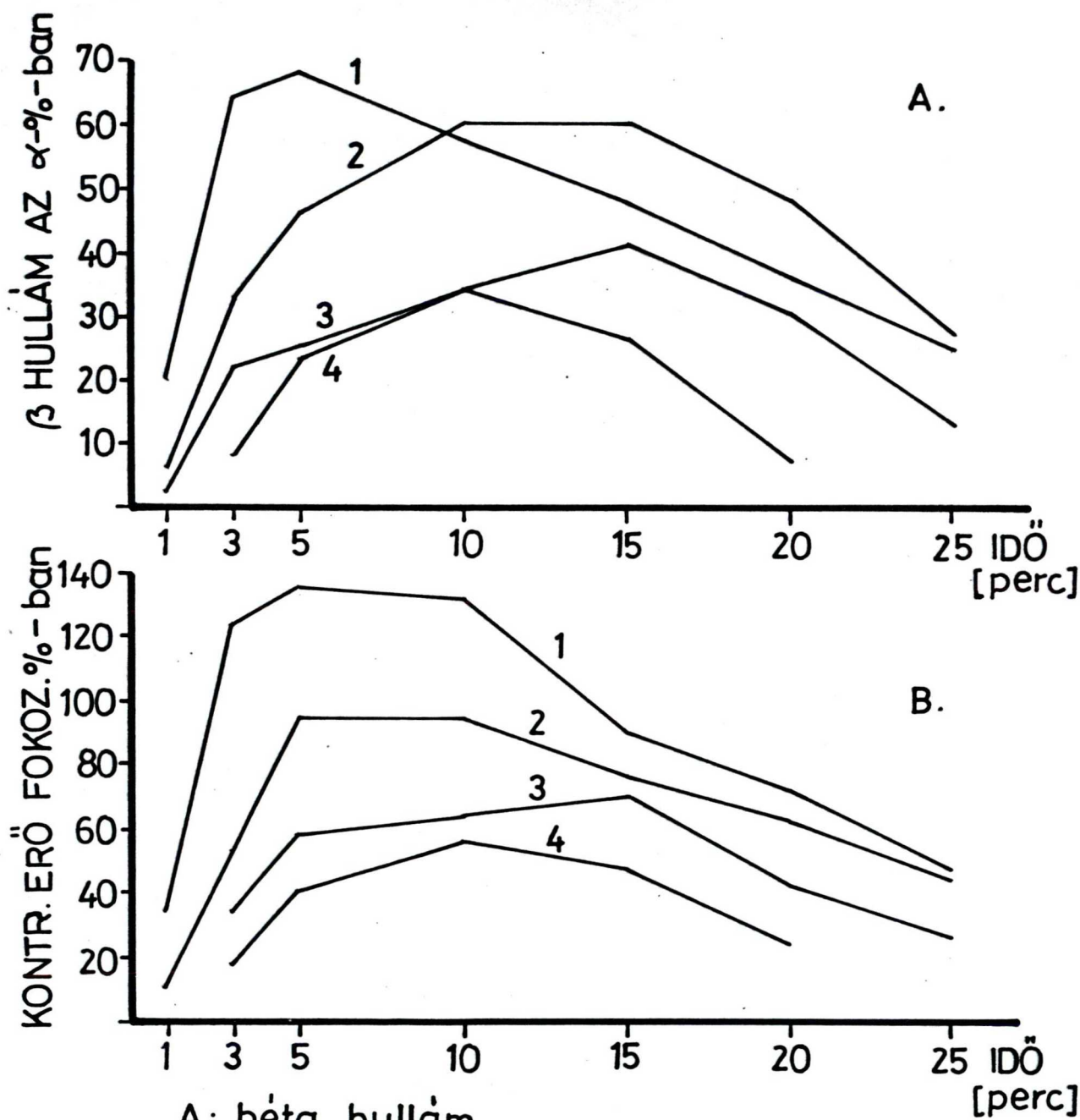
3: 1000 µg/kg praktolol

2: 500 µg/kg praktolol

4: 2000 µg/kg praktolol

A neosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken a Praktolol dózisének növelésére.

Metoprolol-neosztigmin kölcsönhatás idő-hatás görbéje.



A: béta hullám

B: kontrakciós erő fokozódás

1: metoprolol nélkül

3: 400 μg/kg metoprolol

2: 200 μg/kg metoprolol

4: 800 μg/kg metoprolol

A neosztigmin hatás-maximum ideje növekszik, míg a hatás-megszűnési ideje csökken a metoprolol dózisának növelésére.

alakul ki, és az adott béta-blokkoló azonos dózisánál nincs közöttük szignifikáns különbség /6.táblázat/.

2./ A hatás-maximum időhöz hasonlóan az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési félideje is az alkalmazott béta-blokkoló dózisának függvénye, a dózis növelésével párhuzamosan a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben csökken. A vizsgált béta-blokkoló adott dózisánál nincs közöttük szignifikáns különbség /8.táblázat/.

8. táblázat

A neosztigmin RPV béta hullámkomponens és kontrakciós erő fokozódás
hatás-megszünési félideje különböző béta-blokkoló mellett

Anyag neve	Adag /μg/kg/	β /perc t _{1/2} / átlag±SD	P ₁	P ₂	Kontrakciós erő fokozódás /perc t _{1/2} / átlag±SD	P ₁
Neosztigmin /antagonista nélkül/	40	8,0±2,3	-	N.sz.	9,9±3,4	-
Pindolol	10	5,6±2,5	0,05	N.sz.	5,3±2,4	0,05
	20	4,0±1,3	0,05	N.sz.	3,1±2,4	0,05
	100	1,4±0,3	0,001	N.sz.	2,4±1,1	0,05
Propranolol	1	5,9±1,7	N.sz.	N.sz.	8,4±1,2	N.sz.
	10	4,2±1,8	0,05	N.sz.	4,4±2,6	0,05
	50	2,4±0,9	0,01	N.sz.	3,2±1,2	0,01
Chloranolol	1	4,4±1,6	0,05	N.sz.	7,4±2,0	N.sz.
	10	3,6±1,2	0,01	N.sz.	4,3±2,0	0,05
	25	2,9±0,9	0,001	N.sz.	3,4±0,8	0,01
Oxprenolol	1	7,1±2,2	N.sz.	N.sz.	9,2±3,2	N.sz.
	10	3,4±1,8	0,05	N.sz.	4,2±2,2	0,05
	50	3,0±1,3	0,01	N.sz.	2,7±0,4	0,01
Practolol	500	4,7±1,1	0,05	0,05	9,3±1,5	N.sz.
	1000	3,5±1,1	0,01	N.sz.	3,8±1,3	0,05
	2000	1,8±0,7	0,001	N.sz.	2,1±1,1	0,01
Metoprolol	200	5,9±2,1	N.sz.	N.sz.	9,7±6,0	N.sz.
	400	3,4±1,1	0,01	N.sz.	5,1±1,5	0,05
	800	3,2±1,0	0,01	N.sz.	3,8±1,7	0,05

SD = standard deviation /szórás/; P₁ = szignifikancia a 40 μg/kg neosztigmin RPV béta hullámkomponens és kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejéhez; P₂ = szignifikancia a megfelelő dózisinál a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félidejéhez.

A neosztigmin hatás-megszünési félideje az alkalmazott béta-blokkoló dózisának növelésével párhuzamosan csökken. Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félideje között - adott béta-blokkoló mellett - nincs szignifikáns különbség.

4. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

A célkitűzésekben megfogalmazottak szerint disszertációmban az i.v. adott neosztigmin hatására indirekt ingerléssel kialakult izom-RPV és kontrakciós erő fokozódás jellemzését és a közöttük levő összefüggést irtuk le, továbbá ismertettük a d-Tc és a béta-blokkolók hatását az előbb említett izomválaszra.

A vizsgálati eredmények azt bizonyítják, hogy az RPV és a kontrakciós erő fokozódás között szoros korreláció áll fenn:

1./ Az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága, valamint a kontrakciós erő fokozódás mértéke a neosztigmin adagjának függvénye. 40 µg/kg neosztigmin mellett - ahol az RPV-nél a legnagyobb és legösszetettebb hullámkomponensek figyelhetők meg - legnagyobb a mechanikus válasz amplitudója. Az RPV béta és gamma hullámkomponensének dózis-hatás görbéje párhuzamos a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás görbéjével.

2./ Adott neosztigmin dózisonál az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéje hasonló lefutásu.

2/1. A hatás-maximum idejük egybeesik közöttük nincs szignifikáns különbség.

2/2. A hatás-megszünési-félidejük között sem talál-

tunk szignifikáns különbséget.

3./ Az ingerlési frekvencia változása egyforma mértékben befolyásolja az RPV-t és a kontrakciós erő fokozódást. A frekvencia növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága csökken - egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás. Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás frekvencia-hatás görbéje párhuzamosak egymással.

4./ Adott ingerlési frekvencián az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéje hasonló lefutásu.

4/1. A hatás-maximum idejük között nincs szignifikáns különbség.

4/2. A hatás-megszünési félidejük között sem találunk szignifikáns különbséget.

5./ A d-Tc mellett is hasonlóképpen változik meg az RPV és a kontrakciós erő fokozódás. A d-Tc dózisának növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága csökken - egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás. Az RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak dózis-hatás görbéje d-Tc mellett párhuzamosak egymással.

6./ Adott d-Tc dózisinál kialakult RPV és kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéje párhuzamosak egymással.

6/1. A hatás-maximum idejük között nincs szignifi-

káns különbség.

6/2. A hatás-megszünési félidejük között sem találtunk szignifikáns különbséget.

7./ A béta-blokkolók vizsgálatánál is szoros korrelációt állapítottunk meg az RPV és a kontrakciós erő fokozódás között. A dózis növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága csökken - egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás. A béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás dózis-hatás görbéje párhuzamosak egymással.

8./ Béta-blokkoló adott dózisánál az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás idő-hatás görbéje hasonló lefutásu.

8/1. A hatás-maximum idők között nincs szignifikáns különbség.

8/2. A hatás-megszünési félidek között sem találtunk szignifikáns különbséget.

A béta-blokkolók hatásának vizsgálatánál azt találtuk, hogy az adott kísérleti elrendezésben jól mérhető kuráre szerű hatással rendelkeznek: már igen kis dózisban csökkentik az RPV hullámkomponenseinek számát és amplitudóinak nagyságát, valamint a kontrakciós erő fokozódás mértékét. Valószínűleg ez az oka annak, hogy azok az öttusázók, akik lövészet előtt a kézremegés csökkentése miatt béta-blokkolót vettek be - és az új versenykiírások értelmében

még ezen a napon kellett futniuk is - rosszabb időeredményt értek el mint azok akik béta-blokkolót nem alkalmaztak.

Lényeges eltérés mutatkozik meg az ingerlési frekvencia és a d-Tc hatásához viszonyítva az RPV és a kontrakciós erő fokozódás időbeli alakulásánál béta-blokkolók mellett. Ez az eltérés a hatás-maximum idő változásában van. Sem az ingerlési frekvencia változása sem a d-Tc különböző adagjai nem befolyásolják az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum idejét, hasonlóan antagonistá jelenléte nélkül neosztigmin mellett kialakult izom-válaszhoz. Itt a hatás-maximum idő az 5. percre esik. A béta-blokkolók viszont adagtól függően a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben mintegy 2, 3-szorosára /10, 15 percre/ növelik az RPV hullámkomponenseinek és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-maximum idejét.

A hatás-megszűnési idők változása már hasonló az ingerlési frekvencia növelésénél és a d-Tc mellett tapasztaltakkal, a béta-blokkolók adagtól függően csökkentik az izom RPV és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési idejét.

A d-Tc hatásának a vizsgálatánál egy érdekes jelenséget figyeltünk meg /ld.: 3.3.1. fejezetet/. A d-Tc 10 µg/kg adagban már a primér potenciál /alfa hullám/ csökkenését okozza. Az alfa hullám csökkenéséből transzmissziós blokkra, izomrelaxáns hatásra lehet következtetni, ugyan-

akkor a párhuzamosan vizsgált mechanikus válasz nemhogy csökkenne, még kismértékben fokozódik is. Ez azzal magyarázható - mint ahogy a 3.3.1. fejezetben utaltunk is rá -, hogy az alfa hullám csökkenése időben egybeesik az RPV béta hullámkomponensének a megjelenésével /a többi hullámkomponens ennél a dózishoz már teljes mértékben gátlódik/. Feltételezzük, hogy a kontrakciós erőnek a növekedése, ill. a primer potenciál válasz csökkenésével járó izomrelaxáns hatás elmaradása a béta hullám kialakulására vezethető vissza. Hisz az RPV lényegében azt jelenti, hogy egyetlen idegimpulzus megtöbbszöröződik, és az izom az ideg felől egy olyan ingerületsorozatot kap, amely egy un. impulzus train-nel egyenértékű. Ezért az izom válasza sem egyetlen impulzus hatására bekövetkező kontrakció, hanem az impulzus sorozatnak megfelelő tetanusz. Tehát az eredmény az lesz, hogy a neosztigmin okozta RPV antagonizálja a d-Tc izomrelaxáns hatását. A neosztigminnek a d-Tc-t antagonizáló hatását az irodalom azzal magyarázza, hogy az a vegyület kolinészteráz bénító hatásával van összefüggésben. Ez azt eredményezi, hogy a kolinészteráz bénulás következtében felhalmozódott acetilkolin a posztszinaptikus receptorokról kompetitív antagonizmus révén leszorítja az izomrelaxáns vegyületet. Itt erről nem lehet szó, mert ebben az esetben - atropin jelenlétében - mindazon vegyületeknek antagonizálni kellene a d-Tc hatását motoros vég-

lemezen, amelyek acetilkolinszerű hatással rendelkeznek, így pl.: a karbamil-béta-metil-kolin v. acetyl-béta-metil-kolin. Ezeknek azonban nincs antikuráre hatásuk. Így e vegyületek hatásmechanizmusáról alkotott elképzeléseinket módosítani kell. Valószínűleg a reverzibilis kolinészteráz bénítók nem az acetil-kolin felhalmozódás révén gátolják a kuráre hatását, hanem annak következtében, hogy RPV-t képesek generálni, és így az ideg felől érkező impulzusokat megsokszorozzák, tetanizálják az izmot. Ezt a hipotézist a következő megfigyelésekkel támasztjuk alá.

1./ A ganglionáris elektrofiziológiából ismert, hogy a d-Tc transzmissziót gátló hatása béka ganglionon tetanizációval gyengíthető, illetve meg is szüntethető /2,12/.

2./ Ugyancsak ismert a ganglionáris elektrofiziológiából, hogy a kurarizáció a transzmisszió refrakter idejének megnyúlását is jelenti. Ha a parciálisan kurarizált ganglionon repetitív elektromos impulzusokat alkalmazunk, akkor a 2., 3. vagy a 4. impulzus amplitudójának nagysága attól függ, hogy a relatív refrakter fázisnak melyik időpontjában érkezett a 2., 3., vagy a 4. impulzus. Így az RPV-hez hasonló elektromos válasz hozható létre /2,12/.

3./ Az RPV-hez hasonló hullámeagyüttes alakul ki a m. tibiális anterior preparátumon, ha 2, 3, vagy 4 impulzusból álló impulzus vonatokkal /trainekkel/ ingereljük indirekt módon az izmot. Ilyenkor, ugyanazt látjuk, mint a

neosztigmin beadása után: az izom kontrakciós ereje annak arányában nő, ahogy szaporodik az impulzusok száma /12/.

A fent említettek véleményünk szerint azt bizonyítják, hogy a neosztigmin jelenlétében az izomerő fokozódás annak következménye lehet, hogy a praeszinapszis egyetlen indirekt impulzus hatására időben többször egymás után kisül. Ezek a kisülések a relatív refrakter fázisba esve amplitudóban kisebbek, mint a legelső, ugyanakkor a transzmissziós blokkot képesek antagonizálni, sőt a kontrakciós erő növekedését idézik elő.

A neosztigmin beadása után az RPV kialakulása és a kontrakciós erő növekedése mellett izom faszczikuláció is jelentkezik, tehát elektromos ingerlés nélkül fibrilláris izomrángást tapasztalunk. Az RPV hatására kialakult kontrakciós erő növekedést és az izom faszczikulációt élesen el kell különíteni. A faszczikuláció az acetilkolin felszabadulásra, ill. a lebomlás gátlására továbbá arra vezethető vissza, hogy a felesleges mennyiségű acetilkolintól az idegben antidromos impulzusok keletkeznek. Ezek axon-reflexek révén áttérjednek más motoros egységekre, ill. más izomrostokra is, melynek következménye a tömeges faszczikuláció. A faszczikuláció folyamatosan minden ingerlés nélkül hosszú ideig fennáll, míg az RPV és a vele együtt jelentkező kontrakciós erő növekedés csak idegingerlés hatására keletkezik. Megfigyeltük azt is, hogy az

izom direkt ingerlésével RPV nem váltható ki. A ganglionáris vizsgálatok is bizonyítják, hogy RPV csakis preszinaptikus ingerlés révén jön létre, antidromos ingerléssel nem. Mindezek véleményünk szerint azt bizonyítják, hogy az RPV kialakulásában a neosztigminnek és általában a reverzibilis kolinészteráz bénítóknak nem az acetilkolin felhalmozódását okozó hatása szerepel - amely végső soron az izom faszcikulációért lenne felelős - hanem az, hogy hatásukra a preszinapszis /dózistól függően/ egyetlen ingerlésre egymás után többször kisül, és az egyes kisülések az előző kisülés refrakter fázisára esve amplitudóban kisebbek lesznek mint a megelőző kisülés hatására kialakult repetitív potenciál válasz. A prészinapszis többszöri kisütése posztetanus facilitációt okoz, aminek az eredménye a kontrakciós erő növekedése.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertációban bemutatott eredményeket az alábbiakban foglalhatjuk össze.

1./ Uj módszert alkalmaztunk olyan interakciók vizsgálatára motoros végkészüléken, melynek kimutatását a már ismert metodikák nem teszik lehetővé. A módszer lényege az, hogy reverzibilis kolinészteráz gátlók jelenlétében ingerelt izom az egyszeri idegingerléssel kialakult válasszal szemben összetettebb elektromos jelet /RPV-t/ képes produkálni, miközben a kontrakciós erő fokozódása figyelhető meg. A több összetevő /komponens/ elemzése finomabb farmakológiai analízist tesz lehetővé.

2./ Megállapítottuk, hogy szoros összefüggés van a neosztigmin hatására indirekt ingerléssel kialakult RPV és a kontrakciós erő fokozódás között.

2/1. Kialakulásuk egyforma mértékben függ a neosztigmin dózisától. A dózis növelésével párhuzamosan növekszik az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitudóinak nagysága, valamint a kontrakciós erő fokozódás mértéke.

2/2. A neosztigmin dózisának növelése /a maximum eléréséig/ növeli az RPV és a kontrakciós erő fokozódás fennállásának idejét. Adott neosztigmin dózissal nincs szignifikáns különbség az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félideje között. A

hatás-maximum kialakulásához szükséges idő változatlan marad.

2/3. Az ingerlési frekvencia növelésével párhuzamosan - ahogy az RPV hullámkomponenseinek száma és amplitúdóinak nagysága csökken - egyre kisebb mértékű a kontrakciós erő fokozódás.

2/4. Az ingerlési frekvencia növelése csökkenti a neosztigmin RPV és a kontrakciós erő fokozódás fennállásának időtartamát. Adott ingerlési frekvencián az RPV béta hullámkomponensének és a kontrakciós erő fokozódásnak hatás-megszünési félideje között nincs szignifikáns különbség /a dózis növelésével párhuzamosan csökken/. A hatás-maximum kialakulásához szükséges időt az ingerlési frekvencia változása nem befolyásolja.

2/5. A d-Tc dózisának a növelésével párhuzamosan csökken a neosztigmin RPV hullámkomponenseinek száma és amplitúdóinak nagysága, valamint a kontrakciós erő fokozódás mértéke is.

2/6. A d-Tc dózisának növelése csökkenti a neosztigmin RPV és a kontrakciós erő fokozódás fennállásának időtartamát. Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszünési félideje között nincs szignifikáns különbség /a dózis növelésével párhuzamosan csökken/. A hatás-maximum kialakulásához szükséges időt a d-Tc a vizsgált dózisokban nem befolyásolja.

2/7. A béta-blokkolók már igen kis adagban csökkentik a neosztigmin RPV hullámkomponenseinek számát és a kontrakciós erő fokozódás mértékét.

2/8. A béta-blokkolók dózisának növelése csökkenti a neosztigmin RPV és a kontrakciós erő fokozódás fennállásának időtartamát /hasonlóan a d-Tc-nél és az ingerlési frekvencia változásánál megfigyeltekhez/. Az RPV béta hullámkomponens és a kontrakciós erő fokozódás hatás-megszűnési félideje között nincs szignifikáns különbség /a dózis növelésével párhuzamosan csökken/. A neosztigmin RPV hatás-maximum ideje ellentétben a különböző ingerlési frekvenciákon és a d-Tc dózisainál tapasztaltakkal /ahol változatlan/ megnő, a maximális hatás a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben később alakul ki.

2/9. A 2/7. és a 2/8. pontokból következik, hogy adott kísérleti elrendezésben a béta-blokkolók jól mérhető kurare szerű hatással rendelkeznek, s valószínűleg ez az oka annak, hogy azok az öttusázók, akik lövészet előtt a kézremegés csökkentése miatt béta-blokkolót vettek be - és az új versenykiírások értelmében még ezen a napon kellett futniuk is - rosszabb időeredményt értek el, mint azok akik béta-blokkolót nem alkalmaztak.

3./ Valószínűleg a reverzibilis kolinészteráz bénítók nem az acetilkolin felhalmozódás révén gátolják a kurare hatását, hanem annak következtében, hogy RPV-t képesek

generálni, és így az ideg felől érkező impulzusokat megsokszorozzák, tetanizálják az izmot. A neosztigmin RPV a prészinapszis egymás utáni többszöri kisütése révén poszt-tetániás facilitációval egyenértékű hatást hoz létre.

4./ Az RPV teljesen független jelenség a kolinészteráz gátlók faszcikulációt okozó hatásától.

6. IRODALOM

1. Blaber, L.C., Bowman, W.C.: Studies on repetitive discharges evoked in motor nerve and skeletal muscle after injection of anticholinesterase drugs, 326-344, Brit.J.Pharmacol. 20, 326 /1963/.
2. Blazsó, G.: Szóbeli közlés /1983/.
3. Blazsó, G., Minker, E.: Isolated sympathetic ganglion from *Rana esculenta* and its pharmacologic reactivity. Acta Pharm. hung. 49, 160-167 /1979/.
4. Cheymol, J. /ed/: Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents. Vol. 1. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 14. Pergamon Press Ltd., Oxford, /1972/.
5. Clark, J. Barbara: Pharmacology of beta-adrenoceptor blocking agents, In: Beta-adrenoceptor blocking agents /The pharmacological basis of clinical use/, eds.: Pramod R. Saxena and Ralph P. Forsyth, North-holland publishing company-Amsterdam-Oxford, /1976/, 45-76 p.
6. Gerő, L., Blazsó, G., Végh Ágnes, Minker, E.: Study on the generation of stimulus-bound repetition evoked by PGE₁, PGE₂ and PGI₂ in the frog sympathetic ganglion. XLVI. Congress of the Hungarian Physiological Society, Budapest, 1981. Abstract No. 95.
7. Jefferson, W.J.: Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in psychiatry, In: Beta-adrenoceptor blocking agents /The pharmacological basis of clinical use/, eds.: Pramod R. Saxena and Ralph P. Forsyth, North-Holland publishing company-Amsterdam-Oxford, /1976/, 239-271 p.

8. Masland, R.L., Wigton, R.S.: Nerve activity accompanying fasciculation produce by prostigmin. J. Neurophysiol. 3, 269-275 /1940/.
9. Minker, E., Blazsó, G., Gerő, L.: Alpha-Bungarotoxin selectively inhibits stimulus bound repetition in isolated frog sympathetic ganglion. Acta Physiol. hung., 64 /1/, pp. 81-89 /1984/.
10. Minker, E., Blazsó, G. and Kőhegyi, F.: Ganglionic effect of beta adrenergic receptor blocking agents. Acta Physiol. Acad.Sci.hung. 55, 63-70 /1980/.
11. Montoya, A., Riker, W.K., Russel, N.J.: Stimulus-bound repetitive synaptics firing caused by ethanol in sympathetic ganglia. J.Pharmacol.Exp.Ther. 200, 320 /1976/.
12. Phan Kac: Kandidátusi értekezés, Szeged, /1982/.
13. Riker, W.F. jr., Okamoto, M.: Pharmacology of motor nerve terminalis, Ann. Rev. Pharmacol. 9, 173 /1969/.
14. Riker, W.K., Guerrero, S.: The production of stimulus bound repetition by neostigmine in sympathetic ganglion cells. J. Pharm. exp. Ther. 163, 54-63 /1968/.
15. Riker, W.K., Kosay, S.: Drug induction and supression of stimulus-bound repetition in sympathetic ganglia. J. Pharm. exp. Ther. 173, 284-292 /1978/.
16. Riker, W.K., Russel, N.J., Peterman, D.: Pharmacologist 16, 234 /1974/.

17. von Rossum, J.M.: Kinetics of drug action. Handbook of exp. Pharmacology Vol. 47. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York /1977/.
18. Szekeres, L.: Orvosi gyógyszerteran. Medicina Könyvkiadó, 139.old., Budapest /1980/.
19. Tallarida, R.J., Jacob, L.S.: The dose-response relation in pharmacology. Springer Verlag New York Heidelberg Berlin, /1979/.

KÖSZÖNETET MONDOK

Dr. MINKER EMIL

egyetemi tanár urnak, a SZOTE Gyógyszerhatástani Intézet igazgatójának, hogy munkámat mindvégig önzetlenül figyelemmel kísérte, gyakorlati és elméleti tanácsaival segítette a disszertáció elkészítését.

Köszönetet mondok az elektrofiziológiai laboratóriumban dolgozó munkatársaimnak, akik munkámban segítségemre voltak.

