

nek zdrowych; tkanki zarażone (mięśń i przewody żółciowe) wykazują dłuższe czasy relaksacji niż tkanki zdrowe.

## Piśmiennictwo

1. Brash R. C., Nitceki D. E., Brant-Zawadzki M.: *Am. J. Radiol.* 141, 1019, 1983.
2. Fischer H., Brinkmann V., Hovestadt I., Makimura S., Mossman H., Possart-Schmitz P., Schmitz B., Smith V. W.: Immune reactions to parasites. *Internat. Symp. of the Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz*, 7—9 Oct. 1981.
3. Gordon R. E.: *Phys. Med. Biol.* 30, 741, 1985.
4. Grabiec S., Guttowa A., Cabaj W.: *Bull. Parasit. Pol.* 33, 209, 1988.
5. Grabiec S., Guttowa A., Wrancicz M.: *Bull. Pol. Acad. Sci.* 1988 (w druku).
6. Kneeland J. B., Cahill P. T., Lee B. C. P., Peterson M. E., Knowles R. J. R., Whalen J. P.: *Cornell Vet.* 75, 130, 1985.
7. Rinck P. A., Peterson S. B., Lauterbur P. C.: *Am. J. Radiol.* 239, 140, 1984.
8. Runge V. M., Clanton J. A., Lukehard Ch. M.: *Am. J. Radiol.* 141, 1209, 1983.
9. Wesbey G. E., Brash R. C., Engelstad B. L.: *Radiology* 149, 175, 1983.
10. Wrancicz M., Podbielski T., Grabiec S.: *Medycyna Wet.* 43, 131, 1987.

Adres autora: lek. wet. Mariusz Wrancicz, ul. Turbinowa m. 29, 04-028 Warszawa

Вранец М., Подбельский Т., Грабец С. — **Магнитный ядерный резонанс: применение в исследованиях тканей печени в ходе инвазии печеночной двуустки скота**

Определяли время релаксации протонов водорода

$T_1$  и  $T_2$  паренхимы и желчных протоков печени здорового скота и скота, зараженного *F. hepatica*. Применении меток магнитного ядерного резонанса, показателем которого является время релаксации. Оно является величиной, характерной для определенных физиологически и патологических состояний клеток, и свидетельствует о переменах, в них происходящих. Отметим, что ткани, зараженные печеночной двуусткой (паренхима и желчные протоки), показывают статистически существенные различия, касающиеся длины времени релаксации по сравнению с группой здоровых тканей. Зараженные ткани показывают более длительное время релаксации чем здоровые.

Wrancicz M., Podbielski T., Grabiec S. — **Nuclear magnetic resonance (NMR): application to examine liver tissues during invasion of the Liver fluke in cattle**

The  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times of protons of hydrogen in the liver parenchyma and biliary ducts in normal and parasitized by the Liver fluke cows was determined. It was applied a method of the NMR in which a length or relaxation time is an index. The value of this index is characteristic for determined physiological and pathological states of cells and it reveals changes which developed in body cells. It was found that tissues of cows parasitized by the Liver fluke (parenchyma and biliary ducts) and healthy ones differ significantly by the length of relaxation times. Parasitized tissues show a longer relaxation time than tissues of normal cows.

## PATOLOGIA I TERAPIA

BOGDAN F. KANIA

### Kwas gamma-aminomasłowy (GABA), jego rola w organizmie oraz udział w działaniu leków

Zakład Farmakologii i Toksykologii Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR,  
ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

Układ GABA-ergiczny w tkankach ludzi i zwierząt ma podstawowe znaczenie w modulacji przekaźnictwa w różnych układach neuroprzekaźnikowych, zwłaszcza w układzie dopaminergicznym (DA), noradrenergicznym (NA) oraz serotoninergicznym (5-HT). Brak jakichkolwiek danych na ten temat w zawodowej literaturze weterynaryjnej zachęcił autora do przygotowania niniejszego opracowania. Zwłaszcza, że układ ten jest zaangażowany w działaniu tak ważnych dla praktyka leków jak anksjolityki (pochodne benzodwiazepiny), neuroleptyki (pochodne butyrofenonu), czy barbiturany (pochodne kwasu barbiturowego).

GABA zajmuje badaczy od 1950 roku, w którym przedstawiono równocześnie prace pochodzące z 3 laboratoriów, które wykazały obecność GABA w wyciągu z mózgu (2, 40, 49). Uznany autorami odkrycia tego aminokwasu są Roberts i Frankel (40), którzy zidentyfikowali go w roku 1949, a opisali w rok później. Roberts (41) stwierdził wysokie stężenie tego

aminokwasu w rozpuszczalnych składnikach azotowych bulw ziemniaczanych. Właściwie to GABA odkryto w naturze już wcześniej. Akerman w 1910 r. stwierdził, że jako taka — jeszcze nieznaną — substancją jest produkowana przez działanie bakterii w mieszaninie gnilnej. Inne doniesienia wskazywały na GABA i/lub jego syntezę w bakteriach, grzybach i roślinach (41).

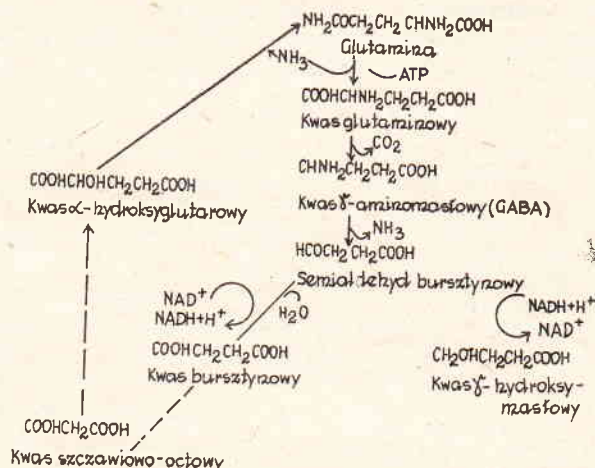
#### Synteza, uwalnianie i rozkład GABA

GABA powstaje w organizmie kręgowców z kwasu L-glutaminowego w wyniku dekarboksylacji pod wpływem dekarboksylazy kwasu glutaminowego (Glutamic Acid Decarboxylase — GAD) (10), a rozkładany przez transaminazę alfa-ketoglutarynową kwasu gammaaminomasłowego (GABA-Transaminase — GABA-T) (36). Arginina i ornityna są potencjalnymi źródłami glutaminianu, a więc i GABA w mózgu (52). Eksperymentalnie, metodą radioreceptoro-

wą stwierdzono uwalnianie GABA po drażnieniu elektrycznym mózdzku (33) i istoty czarnej mózgu. Syntezę i rozkład GABA przedstawia zamieszczony schemat (ryc. 1).

### Występowanie i rola GABA w tkankach zwierząt

GABA jest szeroko reprezentowany w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) tak kręgowców (15, 25, 34, 40), jak i bezkręgowców (49). Wiadomo jest również, iż GABA występuje w autonomicznym układzie nerwowym (AUN) (15) oraz w tkankach obwodowych zwierząt (29). Największe stężenie GABA stwierdzono w mózdzku (26), korze mózgu (19), ciałach komórek piramidowych, komórkach ziarnistych hipokampa i jądra zębatego (35), istocie czarnej oraz jądrach podstawy mózgu (1). Te dwie z ostatnio wymienionych struktur wykazywały wysoką aktywność GAD, tj. enzymu przekształcającego kwas glutaminowy do GABA. Jak już zaznaczono, wysokim stężeniem GABA najczęściej towarzyszy wysoka aktywność GAD. Wysoką aktywność dekarboksylazy kwasu glutaminowego stwierdzono w części siatkowatej istoty czarnej, która zawiera najwięcej drzew dendrytycznych komórek DA-ergicznym zlokalizowanych w części zbitej istoty czarnej (13). Przy zastosowaniu lezji wybiórczych stwierdzono, iż komórki jądra ogoniastego dają projekcję głównie do części środkowej części zbitej istoty czarnej, podczas gdy komórki (neurony) skorupy dają projekcję do bocznej części istoty czarnej (13). Udowodniono, że układ GABA-ergiczny to drogi strio-nigralne hamujące aktywność istoty czarnej. Mikrojontoforetyczne podanie GABA do komórek istoty czarnej, jak też hamowanie komórek istoty czarnej przez stymulację jądra ogoniastego, znoszone przez pikrotoksynę (antagonista GABA), potwierdza to stwierdzenie (38). Neurony GABA-ergiczne zwojów podstawy są w przeważającej większości wewnętrznymi neuronami wtrąconymi (interneuronami) tych zwojów, gdyż Mc Geer i Mc Geer (14) badaniem stężenia GABA w jądrach podstawy mózgu, nie stwierdzili zbyt dużych zmian ani w stężeniach GABA, ani w aktywności GAD. Sądzi się, iż wysokie stężenie GABA i wysoka aktywność GAD w zwojach podstawy mózgu są powodowane przez część neuronów zwojowych; te, które dają projekcję do istoty czarnej. Interneurony Golgiego II typu oraz jądra grzbietowe rdzenia kręgowego odznaczają się najwyższym stężeniem GABA i aktywnością GAD (21). GABA wydaje się być ważnym neuroprzekaźnikiem hamującym tych struktur. Ma powodować hamowanie presynaptyczne w głównych, aferentnych zakończeniach rdzenia kręgowego. Niektóre z tych zakończeń posiadają kontakt akso-aksonalny, bardzo istotny dla depolaryzacji presynaptycznej (51). Dalej stwierdzono, iż hamująca droga przedsion-



Ryc. 1. Schemat syntezy i metabolizmu GABA (szczegóły podano w tekście)

Objaśnienia: ATP — kwas adenosynotrójfosforowy;  $\text{NAD}^+$  — dinukleotyd nikotynamidoadeninowy utleniony;  $\text{NADH}+\text{H}^+$  — dinukleotyd nikotynamidoadeninowy zredukowany.

kowo-wzrokowa, dająca projekcję z przedsionka do jąder motorycznych okołoruchowego i bloczkowego, jest również GABA-ergiczna (48). Neurony wtrącone siatkówki posiadają zdolność sekrecji GABA jako ich neuroprzekaźnika (22).

W większości neurony GABA-ergiczne okazały się małymi komórkami typu Golgie II, będącymi ogniwem miejscowego przekazywania impulsów w różnych strukturach ośrodkowych. Można by więc wymienić takie drogi GABA-ergiczne, jak: strio-nigralna, pallido-nigralna oraz przedsionkowo-wzrokowa (35), w których GABA jest antagonistą DA. Znane są również szlaki łączące jądro uzdeczki z jądrem grzbietowym szwu, a więc z układem neuronów 5-HT. Neurony GABA-ergiczne docierają też do miejsca sinawego, łącząc niektóre ze struktur pnia mózgu z neuronami NA. W większości z tych dróg GABA działa jako neuroprzekaźnik hamujący albo poprzez hiperpolaryzację błon postsynaptycznych, albo przez depolaryzację zakończeń (lub ciał komórkowych) presynaptycznych (23, 26, 49). Okazało się więc — w odróżnieniu od wieloneuronalnych dróg DA — iż drogi GABA-ergiczne są krótkie i monosynaptyczne.

### Receptory GABA-ergiczne

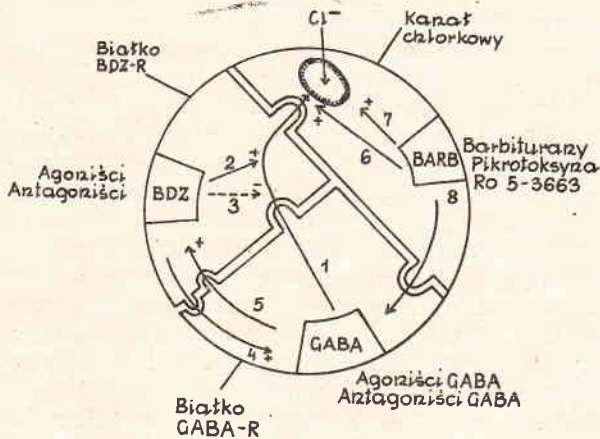
GABA, jako główny neuroprzekaźnik dróg GABA-ergicznych, swe działania fizjologiczne wykazuje poprzez działanie pobudzające (agonistyczne) stereospecyficznych receptorów znajdujących się w błonach komórkowych neuronów. Są one miejscami wychwytu i wiązania znakowanego ligandu ( $^3\text{H}$ -GABA). Receptor obejmuje zarówno miejsca wychwytu i wiązania, jak i elementy umożliwiające inicjację powtarzalnej odpowiedzi (reakcji) fizjologicznej tkanki i narządu. Reakcja wychwytu jest prze-

warzana w odpowiednią zmianę konformacyjną makrocząsteczki receptora GABA, wyzwala-  
jąc efekt farmakologiczny (39). Receptor GABA  
znajduje się w synaptosomalnej frakcji homo-  
genatów mózgu ludzi i zwierząt, pośrednicząc  
w działaniu GABA na OUN (31). Receptor  
GABA-ergiczny, przedstawiony jako struktura  
białkowa, której element wykonawczy związa-  
ny jest z kanałem chlorkowym, a związanie  
agonisty z receptorem prowadziło do aktywacji  
procesów przepływu jonów  $Cl^-$  przez błonę  
postsynaptyczną do komórki (11, 20), okazał się  
biostруктурą bardziej skomplikowaną. Stwier-  
dzono bowiem, że receptor GABA jest niejako  
strukturalnie związany z częściami białkowymi  
receptora benzodwuzepinowego (BDA) oraz  
kanałem chlorkowym (32, 39) jako fragment  
kompleksu wielkocząsteczkowego.

Badania Enna (11) oraz Johnston i Willow  
(20) wykazały ponadto obecność drugiego typu  
receptora GABA-ergicznego, nie powiązanego  
z kanałem chlorkowym i nie wiążącego się z  
typowymi antagonistami GABA (pikrotoksyna,  
bikukulina), a wiążącego się z innymi substan-  
cjami agonistycznymi GABA, np. z baclofe-  
nem. Nazwano go receptorem  $GABA_B$ , dla od-  
różnienia od poprzedniego, który nosi nazwę  
receptora  $GABA_A$ . Receptory  $GABA_B$  zlokalizo-  
wane presynaptycznie w niektórych typach  
neuronów NA i cholinergicznych (Ach), powo-  
dują hamowanie uwalniania substancji neuro-  
przebieżnikowych (4). Podane powyżej powią-  
zania strukturalne receptora GABA z recepto-  
rem BDA, a nawet i barbituranowym pociągają  
za sobą powiązania czynnościowe (ryc. 2).  
Okazało się bowiem, że BDA i barbiturany  
zwiększają zdolność receptorowego wychwy-  
tu GABA, ułatwiając przewodnictwo GABA-  
ergiczne w OUN (8, 17), albo zwiększają po-  
wiązania czynnościowe receptora GABA z ka-  
nałem chlorkowym (37). Z kolei BDA zwiększa-  
ją częstotliwość otwierania pojedynczych  
kanałów chlorkowych po podaniu GABA (47).

Pozostaje nadal otwartą sprawą budowy czą-  
steczkowej receptora GABA-ergicznego, mimo  
iż niektórzy autorzy podają jego wielkość, wy-  
noszącą dla receptora BDA 200 000 daltonów  
(6), podczas gdy masa cząsteczkowa receptora  
GABA i BDA razem wynosić ma 217 000 dal-  
tonów. Jest więc prawdopodobne, że miejsca  
wychwytu BDA są na receptorach GABA, albo  
oba receptory tworzą wielkocząsteczkowy kom-  
pleks białkowy (ryc. 2). Jeśli zważyć, że pen-  
tobarbital zwiększa wychwyty zarówno GABA,  
jak i BDA przez błonowo czynne receptory, to  
należy sądzić, iż istnieje GABA : BDA : barbi-  
turany kompleks receptorowy.

Ale czy to jest jedyne działanie GABA? Re-  
ceptory GABA-ergiczne znajdując się na ze-  
wnętrznej powierzchni błony neuronalnej są  
podobne do receptorów Ach typu  $N_2$  znajdujących  
się na płycie nerwowo-mięśniowej (5).  
GABA jest wychwytywany przez błonę synap-



Ryc. 2. Hipotetyczny model subsynaptycznego kompleksu receptora GABA (GABA-R) — receptora benzodwuzepinowego BDZ-R/ — kanału chlorkowego (wg Polca i wsp., 1983)

Objaśnienia: rycina przedstawia trzy części białkowe posiadające możliwość wiązania kolejno: benzodwuzepin, GABA oraz barbituranów (BARB). Pobudzenie receptora GABA powoduje otwarcie kanału chlorkowego. Zakłada się, że w procesie tym benzodwuzepina jest zaangażowana jako zespół sprzężony (1). Agoniści benzodwuzepinowi nasłaniają (2), odwrotnie agoniści obniżają (3) zjawisko połączenia. Receptor benzodwuzepinowy funkcjonuje również jako modulator stanu powinowactwa receptora GABA; agoniści benzodwuzepinowi zwiększają powinowactwo receptora GABA (4), podczas gdy agoniści GABA zwiększają wychwyty agonistów benzodwuzepinowych (5). Barbiturany nasłaniają procesy łączenia (1) zamykając kanał chlorkowy (6), a w wysokim stężeniu bezpośrednio otwierają kanał (7); prowadzi to również do zwiększenia powinowactwa receptora GABA (8). Fakt, że barbiturany również zwiększają wychwyty agonistów benzodwuzepinowych nie jest wykazany w tym modelu.

tosomalne i transportowany presynaptycznie (18). Wychwyty neuronalny GABA uzależniony od jonów  $Na^+$  może stanowić presynaptyczny model wychwyty. Uważa się, iż wychwyty GABA warunkowany jonami  $Na^+$  jest raczej związany z transportem GABA w glia, a wychwyty niezależny od tych jonów byłby związany z systemem transportu neuronalnego (53).

### Interakcje GABA z innymi receptorami i neuroprzebieżnikami

Jeśli idzie o interakcje międzyreceptorowe i międzyprzebieżnikowe GABA w OUN, to poza sygnalizowanymi już zależnościami pomiędzy receptorami GABA-ergicznymi a BDA i barbituranowymi (ryc. 1), zachodzi jeszcze szereg interakcji pomiędzy środkami GABA-ergicznymi a neuroleptykami (28). Ponadto interakcje GABA — Ach, zachodzące nie tylko w prądkowiu, miałyby odpowiednika w interakcji DA — Ach. Neurony GABA modułują również inne piętra układu pozapiramidowego, takie jak np. droga korowo-striatalna, gdyż uszkodzenie kory czołowej zwierząt prowadzi do istotnego obniżenia stopnia katalepsji po neuroleptykach. Podanie w tych warunkach GABA-mimetyków przywraca działanie kataleptyczne neuroleptyków. GABA wywiera hamujący wpływ na neurony DA-ergiczne istoty czarnej (38), co ma ważne znaczenie dla funkcjonowa-

nia układu pozapiramidowego. Zaburzenia równowagi GABA/DA powoduje wystąpienie objawów typu parkinsonoidalnego.

GABA w tzw. komórkach Purkiniego wpływa hamująco na czynność głębokich jąder mózdku oraz jąder pnia mózgu. Zwiększenie stężenia GABA powoduje obniżenie stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w tych strukturach. Aktywność tzw. komórek Purkiniego hamują neurony NA-ergiczne, pochodzące z miejsca sinawego. GABA-ergiczne neurony wstawkowe kory mózgowej hamują aktywność neuronów piramidowych. Z aktywnością tych ostatnich wiąże się występowanie drgawek, a z ich hamowaniem — działanie przeciwdrgawkowe GABA. Analogi GABA stosowane jako środki obniżające napięcie mięśni somatycznych działają bezpośrednio agonistycznie na receptory GABA-ergiczne.

Dodać należy również hamujący wpływ GABA-ergicznych neuronów wtrąconych na neurony 5-HT-ergiczne jąder grzbietowych szwu (23) oraz NA-ergiczne miejsca sinawego w mózgu. Neurony GABA-ergiczne docierające do miejsca sinawego łączą niektóre struktury pnia mózgu z niezmiernie ważnymi dla występowania procesów snu i czuwania neuronami NA-ergicznymi (50). Zmniejszenie stężenia witaminy B<sub>6</sub> w organizmie może prowadzić do zmniejszenia syntezy GABA, a to z kolei przejawiać się może obniżeniem progu drgawkowego (24).

#### Rola układu GABA-ergicznego w farmakologii klinicznej

Stwierdzono ewidentny udział układu GABA-ergicznego i jego receptorów w działaniu hamującym na OUN anksjolityków, barbituranów oraz niektórych środków stosowanych w premedykacji chirurgicznej (28, 39). Jak już uprzednio wspomniano, nasilają one przewodnictwo w synapsach GABA-ergicznych, a mechanizm tego działania polega na potencjalizacji wpływu GABA na struktury receptorowe.

Przyjmując za kryterium ważności szeroki zakres klinicznego stosowania anksjolityków należałoby zwrócić uwagę na hipotetyczne mechanizmy ich farmakodynamiki. Istotnie ważna dla weterynarii grupa anksjolityków — leków łagodnie kojących — to BDA. Najważniejszym punktem ośrodkowego uchwytu farmakologicznego tych środków jest układ limbiczny z podwzgórzem, twór siatkowaty, kora mózgu oraz rdzeń kręgowy. Objawami klinicznego działania BDA są efekty przeciwlękowe, przeciwwagresywne, uspokajająco-nasenne, przeciwdrgawkowe oraz miorelaksacyjne.

Pierwotny mechanizm synaptycznego działania BDA polega na zwiększaniu uwalniania oraz nasilaniu działania GABA na receptory GABA-ergiczne. Aminokwas ten jest czołowym neuroprzekaznikiem hamującym w OUN. Nasilenie przez BDA synaptycznego działania

GABA wiąże się z ich wpływem na stereospecyficzne receptory błonowe powiązane z receptorami BDA (ryc. 2), co prowadzi do zmian czynnościowych tj. hamowania w innych układach neuroprzekaznikowych. Neurony NA, DA, 5-HT oraz Ach — ergiczne znajdują się pod hamującym wpływem neuronów GABA-ergicznych. Zwiększenie aktywności neuronów GABA-ergicznych prowadzi do hamowania czynności poszczególnych układów neuronów, powodując w konsekwencji wystąpienie podstawowych objawów klinicznego działania BDA.

BDA hamują obroty DA w prążkowie (blokują wpływ neuroleptyków na obrót tej aminy) i korze mózgowej (3) oraz zmniejszają obroty NA w niektórych strukturach mózgu, w tym np. w jądrze miejsca sinawego. Hamują zwiększany przez bodźce stresogenne obrót NA w mózgu (7). Podobnie hamują obroty Ach w strukturach OUN, a zwłaszcza w korze mózgowej. Mechanizmy te związane z działaniem hamującym BDA na aktywność neuronów adrenergicznych i cholinergicznych OUN stanowią podstawę przeciwwagresywnego działania BDA u zwierząt. Z tymi typami neuronów mają być bowiem związane różne reakcje agresywnego zachowania (7, 24), szczególnie ze znajdującymi się w podwzgórzcu. Z obniżeniem aktywności neuronów NA oraz DA tworzą siatkowatego i struktur korowych należałoby wiązać również uspokajająco-nasenne działania BDA.

Za mechanizm przeciwlękowego działania BDA przyjęto hamowanie obrotów i uwalniania NA oraz hamowanie obrotów 5-HT w strukturach limbicznych i podwzgórzcu (46).

Mechanizm działania zwiotczającego mięśnie somatyczne może wynikać z cholinolitycznego wpływu tych środków na motoneurony rdzenia kręgowego i hamowania odruchów polisynaptycznych.

Potęgujące działania GABA na neurony piramidowe kory mózgowej oraz powodowane przez BDA hamowanie neuronów cholinergicznych prowadzi do podniesienia progu drgawkowego. Znajduje to swój wyraz w stosowaniu tych leków w leczeniu stanów padaczkowych.

Niektórzy z autorów utrzymują, iż są dwa typy receptorów BDA w organizmie zwierząt: BDA-1 o masie 51 000 daltonów oraz BDA-2 o masie 55 000 daltonów. Receptory BDA-1 miałyby być skorelowane z działaniem anksjolitycznym i przeciwdrgawkowym BDA, a receptory BDA-2 z ich działaniem uspokajająco-nasennym (27).

Pochodne butyrofenonu (azaperon) oraz dibenzodiazepiny (klozapina) nasilają również przewodnictwo GABA-ergiczne. Kliniczne objawy działania omawianych środków na poziomie pnia mózgu, kory i rdzenia kręgowego wiąże się z ich działaniem uspokajającym, przeciwdrgawkowym i miorelaksacyjnym. Wśród

neuroleptyków o działaniu podobnym BDA szczególnie miejsce zajmuje niedawno do terapii wprowadzona klozapina (Leponex). W odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków grupy pochodnych fenotiazyny (chlorpromazyna) lub butyrofenonu (azaperon) nie wykazuje ona typowego działania neuroleptycznego. Nie powoduje wystąpienia katalepsji u zwierząt, ani też nie wykazuje efektów antyapomorficznych. Cechuje ją silne działanie miorelaksacyjne. Działa głównie uspokajająco, znosząc pobudzenia motoryczne, napięcia emocjonalne i stany lękowe. Daje dobre efekty terapeutyczne w tych przypadkach klinicznych, w których zawiodą neuroleptyki klasyczne. Mechanizm jej działania odnosi się do wybiórczego wpływu hamującego środka na mezokortykolimbiczne neurony DA-ergiczne. Klozapina wykazuje najsilniejsze działanie ośrodkowe cholinolityczne. Mechanizm ośrodkowego działania jest podobny neuroleptykom klasycznym, z tym że klozapina silniej od tamtych blokuje postsynaptyczne receptory DA-2 w układzie limbicznym niż w prążkowie. Silne działanie antydopaminowe w układzie limbicznym oraz blokowanie receptorów muskarynowych szczególnie w ciele prążkowym zapobiega wystąpieniu poneuroleptycznego zespołu parkinsonoidalnego (45). Nie wywołuje tzw. późnych sztywności mięśni karku, łędwii i kończyn wynikających z nadwrażliwości receptorów DA-2 (43). Zablockowanie postsynaptycznych receptorów DA-2 powoduje zwiększenie tempa syntezy i obrotów DA zwłaszcza w prążkowie i istocie czarnej, czego dowodem jest stwierdzane zwiększone stężenie kwasu homowanilinowego (HVA) oraz innych metabolitów DA. Zwiększenie tempa obrotów DA jest konsekwencją nasilenia poklozapinowej aktywności hydroksylazy tyrozynowej (42). Zwiększenie tempa obrotów DA może być konsekwencją zmniejszenia tonicznych wpływów hamujących zstępujących (z jądra ogoniastego i gałki bladej) neuronów GABA-ergicznych na neurony DA istoty czarnej (16). Klozapina zmniejsza obroty Ach w gałce bladej, a zwiększa obroty GABA w prążkowie, jądrze półleżącym i istocie czarnej. Ten typ działania klozapiny na neurony GABA-ergiczne być może łącznie z jej działaniem cholinolitycznym sprawia, że nie występują niekorzystne objawy działania pozapiramidowego (24). Uspokajająco-nasenne działanie klozapiny niektórzy łączą z jej działaniem alfa-adrenolitycznym, działanie antypsychotyczne z hamowaniem uwalniania DA (44), a zwiększanie stężenia 5-HT oraz jej metabolitu kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) w mózgu może te działania nasilać. Klasyczne neuroleptyki bowiem obniżają stężenia 5-HT oraz 5-HIAA w mózgu zwierząt (30).

Stosowana powszechnie przeciw endo- i ektopasożytom grupa avermektyn (Ivomec) powoduje zmasowane uwalnianie GABA z neuronów

pasożyta, a w konsekwencji hamowania przekazywania impulsów motorycznych prowadzi do wiotkiego porażenia pasożyta, utraty jego kontaktu z błonami biologicznymi żywiciela, odpadnięcie od skóry lub wydalenie go z organizmu drogą naturalnego pasażu treści pokarmowej. Ten typ mechanizmu działania leku pozwala na racjonalne postępowanie w leczeniu objawów zatrucia organizmu zwierzęcia podając mu kompetycyjnych antagonistów GABA.

Antagoniści receptorów GABA-ergicznych (pikrotoksyna, bikukulina) są silnymi środkami drgawkotwórczymi. Hamujące działania barbituranów i BDA na drgawki wywołane np. pikrotoksyną uzależnione są od wymienionej powyżej stymulacji GABA-ergicznej (9).

Nie mniej ważną rolę spełnia układ GABA-ergiczny w stanach drgawkowych (padaczkowych) u ludzi i zwierząt (29). Uwolniony z neuronów wstawkowych kory GABA wpływa hamująco na aktywność komórek piramidowych. Z działaniem tym wiąże się znane działanie przeciwdrgawkowe GABA. Lepiej też poznać rolę układu GABA-ergicznego w chorobie Parkinsona (zespół hipertoniczno-akinetyczny) i płasawicy Huntingtona (zespół hiperkinetyczny) oraz schizofrenii u ludzi (26, 41). Niskie stężenia GAD w prążkowie wiążą niektórzy autorzy ze sztywnością mięśni występujących w pierwszych dwóch schorzeniach. W istocie czarnej u parkinsoników stwierdzono zmniejszenie liczby miejsc wychwytu GABA-H<sup>3</sup> (GABA znakowany trytem), czego nie potwierdzono w płasawicy Huntingtona (28), wiążąc występujące objawy płasawicze z degeneracją neuronów GABA biegnących z prążkowie do istoty czarnej oraz istotne obniżenie stężenia GABA w gałce bladej. Prowadzi to do czynnościowej przewagi układu DA-ergicznego w zwojach podstawy mózgu (38), uwidaczniającej się objawami płasawiczymi.

#### Piśmiennictwo

1. Albers R. W., Braay R. O.: *J. biol. Chem.* 234, 926, 1959.
2. Awapara J., Landua A. J., Fuerst R., Seale B.: *J. biol. Chem.* 187, 35, 1950.
3. Bartholini G., Stadler H., Lloyd K. G.: The effect of diazepam on the turnover of cerebral DA. W: *Benzodiazepines*. Wyd. Garattini S., Mussini E., Randall L., Raven Press, New York, 1973.
4. Bowers N. G.: *Trends in Pharmacol. Sci.* 3, 490, 1982.
5. Del Castillo J., Katz B.: *J. Physiol.* 128, 157, 1955.
6. Chang L. R., Bernard E. A.: *J. Neurochem.* 39, 1507, 1982.
7. Corrodi H., Fuxe K., Lidbrink P.: *Brain Res.* 29, 1, 1971.
8. Costa E., Guidotti A., Mao C. C.: Evidence for the involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum W: *Mechanisms of action of benzodiazepines*. Wyd. Costa E., Greengard P. Raven Press, New York, 1975.
9. Costa E., Guidotti A., Mao C. C.: A GABA hypothesis for the action of benzodiazepines. W: *GABA in nervous system function*. Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B., Raven Press, New York, 1976.
10. Curtis D. R., Johnston G. A. R.: *Amino acid transmitters*. W: *Handbook of neurochemistry*. Wyd. Lajtha A. Plenum Press, New York, 1970.
11. Enna S. J.: *Trends in Pharmacol. Sci.* 2, 62, 1982.
12. Fahn S., Coté L. J.: *J. Neurochem.* 15, 209, 1968.
13. Fonnum F., Grofová I., Rinvik E., Storm-Mathisen J., Walberg F.: *Brain Res.* 71, 77, 1974.
14. Mc Geer P. L., Mc Geer E. G.: *Brain Res.* 91, 331, 1975.
15. De Groat P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 172, 384, 1970.

16. *Guidotti A., Gale K.*: Participation of GABA receptors in the short-term activation of striatal Tyrosine-3-monooxygenase elicited by neuroleptics. W: *Advances in Biochem. Pharmacol.* Wyd. Costa E., Gessa G. L. Raven Press, New York 1977.
17. *Haefely W., Kulcsar A., Möhler H., Pieri L., Polc P., Schaffner R.*: Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.
18. *Iversen L. L.*: The uptake, storage, release and metabolism of GABA in inhibitory nerves. W: *Perspectives in Neuropharmacology.* Wyd. Snyder S. H.: Oxford Univ. Press, New York, 1972.
19. *Jasper H. H., Koyama I.*: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 47, 889, 1969.
20. *Johnston A. R., Willow M.*: *Trends in Pharmacol. Sci.* 3, 328, 1982.
21. *Keely J. S., Dick F., Schon F.*: *Brain Res.* 85, 255, 1975.
22. *Kujima K., Mizuno K., Miyazaki M.*: *Nature (Lond)* 181, 1200, 1958.
23. *Kostowski W.*: *Pol. Tyg. lek.* 38, 793, 1983.
24. *Kostowski W., Puzynski S.*: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* PZWL Warszawa, 1986.
25. *Krzalic L., Mandic V., Mihailovic L.*: *Experientia (Basel)* 18, 368, 1962.
26. *Kuhar M. J., Atweh S. F.*: *Reviews of Neurosci.* 3, 56, 1978.
27. *Langwiński R., Malta J.*: *Farm. Pol.* 38, 65, 1982.
28. *Lloyd K. G., Worms P., Zivkovic B., Scatton B., Bartholini G.*: GABA systems and extrapyramidal function. W: *Problems in GABA research from brain to bacteria.* Wyd. Okada Y., Roberts E. R. *Excerpta Medica.* 1981.
29. *Löscher W.*: GABA in plasma, CSF and brain of dogs during acute and chronic treatment with gamma-acetylenic GABA valproic acid. *Ibid.*
30. *Maj J., Sowińska H., Baran L., Palider W.*: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 26, 425, 1974.
31. *Möhler H., Okada T.*: *Science* 193, 849, 1977.
32. *Möhler H., Richards J. G.*: Receptors for anxiolytic drugs. W: *Anxiolytics: Neurochemical Behavioural and Clinical perspectives.* Wyd. Malick J. B., Senna S. J., Yamamura H. J. Raven Press, New York, 1983.
33. *Nauta W. J. H., Mehler W. R.*: *Brain Res.* 1, 3, 1966.
34. *Okada Y., Nitsch-Hassler C., Kim J. S., Bak I. J., Hassler R.*: *Exp. Brain Res.* 13, 514, 1971.
35. *Okada Y., Shimada C.*: Intrahippocampal distribution of GABA and GAD activity in the guinea pig: Microassay method for the determination of GAD activity. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.
36. *Pat F. N., Jr., Quirk C. A., Robins E.*: *J. Neurochem.* 12, 93, 1963.
37. *Polc P., Boneth E. P., Schaffner R., Haefely W.*: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 321, 260, 1982.
38. *Precht W., Yosuda M.*: *Brain Res.* 32, 223, 1971.
39. *Richards J. G., Mohler H.*: *Neuropharmacol.* 23, 233, 1984.
40. *Roberts E. R., Frankel S.*: *J. Biol. Chem.* 187, 55, 1950.
41. *Roberts E. R.*: Introduction. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.
42. *Rollema H., Westrink B. H., Crol C.*: *J. Pharm. Pharmacol.* 28, 321, 1976.
43. *Sayers A. C., Bürki H. R., Ruch W., Asper H.*: *Psychopharmacol. (Berlin)* 41, 97, 1975.
44. *Seeman P. T., Lee M., Chan-Wong K., Wong K.*: *Nature (London)* 261, 717, 1976.
45. *Snyder S., Greenberg D., Yamamura E.*: *Arch. gen. Psychiatr.* 31, 58, 1974.
46. *Stein L., Wise C., Berger B. D.*: Antianxiety action of benzodiazepines Decrease in activity of serotonergic neurons in the Punishment System. W: *Benzodiazepines.* Wyd. Garattini S., Mussini E., Randall L. Raven Press, New York, 1973.
47. *Study R. E., Barker J. L.*: *J. Am. med. Ass.* 247, 2147, 1982.
48. *Tachibana M., Kuriyama K.*: *Brain Res.* 69, 370, 1974.
49. *Takuechi A.*: Studies in inhibitory effects of GABA in invertebrate nervous system. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.
50. *Wang R. Y., Gallager D. W., Aghajanian G. K.*: *Nature* 264, 365, 1976.
51. *Wood J. G., Mc Laughlin B. J., Vaughn J. E.*: Immunocytochemical localisation of GAD in electron microscopic preparations in rodent CNS. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.
52. *Yoneda Y., Roberts E. R.*: Synaptosomal biosynthesis of GABA from ornithine and its feedback inhibition by GABA. W: *Problems in GABA research from brain to bacteria.* Wyd. Okada Y., Roberts E. R. *Excerpta Medica.* 1981.
53. *Young A. B., Enna S. J., Zukin S. R., Snyder S. H.*: Synaptic GABA receptor in mammalian CNS. W: *GABA in nervous system function.* Wyd. Roberts E. R., Chase T. N., Tower D. B. Raven Press, New York, 1976.

Adres autora: dr Bogdan F. Kania, ul. Capri 4/18, 02-762 Warszawa

ANDRZEJ KONCICKI

## Choroba okrągłego serca u indyków\*)

Zakład Chorób Ptaków Katedry Epizootiologii Wydziału Weterynaryjnego AR-T, 10-957 Olsztyn-Kortowo, bl. 105

Choroba okrągłego serca (round heart disease — RHD) jest stanem patologicznym objawiającym się zastoinową niewydolnością krążenia pochodzenia sercowego, zahamowaniem akcji serca i nagłym zejściem śmiertelnym ptaków.

Choroba była opisana w wielu krajach pod różnymi nazwami, zwykle odzwierciedlającymi charakterystyczne zmiany w sercu. W Niemczech (18, cyt. 24) chorobę opisano u kurcząt jako serce jajowate (Eierherzen). W Nowej Zelandii, Fischel (10) opisał przypadek toksycznego zwyrodnienia serca u kurcząt (enzootic fatal syncope). Natomiast w Danii, Andersen (cyt. 24) opisał tę chorobę jako żółte zwyrodnienie serca (yellow heart degeneration). Nazwę „choroba okrągłego serca”, która jest obecnie powszechnie używana, zaproponował w 1947 r. Luke (16). Chorobę opisano dotychczas u kurcząt, gęsi i indyków w wielu krajach Europy (1, 16, 18, 20, 26, 27) oraz w USA (14),

Kanadzie (17, 28, 30), Indiach (12) i Nowej Zelandii (10). W latach 1986—88 wystąpiła ona również u indyków w naszym kraju. Należy jednocześnie podkreślić, że w piśmiennictwie krajowym brak jest opracowania na ten temat.

Choroba dotyczy najczęściej indyków młodych, 2—3-tygodniowych, chociaż opisano również przypadki zespołu RHD u indyków starszych (17). Klinicznie u chorych indyków stwierdza się zmierzwienie upierzenia, opuszczenie skrzydeł, depresję i duszność nasilającą się po niewielkim nawet wysiłku (przebiegnięciu kilku kroków). Większość jednak indyków nie wykazuje żadnych objawów chorobowych. Śmierć następuje nagle podczas wysiłku, często w czasie karmienia (17). Godne uwagi są spostrzeżenia własne, które wskazują, że u pewnej liczby indyków występuje zahamowanie rozwoju oraz padnięcia z typowymi zmianami RHD w 2 i 3 mies. życia. Śmiertelność w stadzie jest różna, ale zwykle jest ona niska (24). W przypadkach własnych nie przekraczała 5%

\*) Opracowano w ramach CPBR 10.3.