

ANDRZEJ TRZEBSKI

## BADANIA NAD OŚRODKOWYM DZIAŁANIEM NEUROHORMONÓW

I. DZIAŁANIE MIEJSCOWE ADRENALINY I NORADRENALINY ORAZ INHIBITORÓW OKSYDAZY MONOAMINOWEJ NA POBUDLIWOŚĆ I AKTYWNOŚĆ BIOELEKTRYCZNĄ OŚRODKÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH PODWZGORZA I TWORU SIATKOWATEGO PNIA MÓZGU

Z Zakładu Fizjologii Człowieka AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr W. Missiuro

Zagadnienie ośrodkowego działania adrenaliny do dzisiaj jest sporne, chociaż pogląd o pobudzającym wpływie tego hormonu na ośrodki naczyniowe wysunięty został już w chwili jego odkrycia (*Cybulski* 1895, *Welecki* 1907). Badania wykonywane na psach metodą izolowanej głowy wg *Heymansa* w różnych modyfikacjach przynosiły wyniki rozbieżne. Niektórzy autorzy nie stwierdzali jakiegokolwiek ośrodkowego działania po odnerwieniu zatok szyjnych (*Heymans* 1928, *Nowak* i *Samaan* 1935), inni w podobnych warunkach obserwowali zmniejszenie tonusu ośrodków naczyniozwężających (*Tournade*, *Malmejac* 1933, *Taylor* i *Page* 1951, *Kovach* 1955) i regulujących wydzielanie spoczynkowe rdzenia nadnerczy (*Malmejac* 1955). Wprowadzenie na szerszą skalę technik makro- i mikroelektrofizjologicznych umożliwiło wykrycie pobudzającego działania dożylnie podanej adrenaliny i noradrenaliny na aktywującą zstępującą i wstępującą część tworów siatkowatych u kotów i dało podstawy teorii o obecności synaps adrenergicznych w obrębie neuronów tworów siatkowatych (*Bonvallet* i wsp. 1954, 1956, *Dell* 1958, *Rothballer* 1956, 1959). Dane te musiały ożywić dawne przypuszczenia, że również neurony tworów siatkowatych regulujące poziom ciśnienia tętniczego podlegają bezpośredniemu działaniu adrenaliny. Jednak wszystkie omówione badania nie uwzględniały słabego przenikania adrenaliny i noradrenaliny przez barierę krwionmózgową (*Stern* i *Gauthier* 1921, *Schayer* 1951 i inni). I tak, później okazało się, że reakcja wzbudzenia EEG nie daje się wywołać jeśli adrenalina lub noradrenalina wprowadzone są wprost do krążenia mózgowego kotów

(*Mantegazzini* i wsp. 1959) i królików (*Gapon* 1959). Przyspieszenie rytmu pojedynczych wyładowań neuronów tylnej części podwzgórza, obserwowane pod wpływem dożylnie podanej adrenaliny, znika jeśli zapobiec wzrostowi ciśnienia przy pomocy barostatu (*Baust* 1951). W ten sposób powstała uzasadniona wątpliwość czy efekty ośrodkowe obserwowane po wprowadzeniu adrenaliny i noradrenaliny do ogólnego krążenia zależne są w jakikolwiek sposób od bezpośredniego działania tych neurohormonów.

Bardziej uzasadnione jest przypuszczenie, że zmiany obserwowane w tych warunkach są nieswoiste i sprowadzają się do wzrostu ciśnienia tętniczego i przepływu krwi przez ośrodki lub do wtórnych efektów oddechowych bądź metabolicznych. W tych warunkach badania te nie mogą wyjaśnić, jakie jest lokalne działanie obu neurohormonów w miejscu ich naturalnego powstawania i obecności w obrębie ośrodków wegetatywnych podwzgórza i pnia mózgu (*Vogt* 1954). Z tych względów podjęto niniejsze badania posługując się uprzednio opisaną techniką (*Trzebski* 1959) lokalnego doprowadzania neurohormonów do poszczególnych punktów podwzgórza i pnia mózgu z jednoczesną rejestracją biopotencjałów i z możliwością drażnienia elektrycznego obszaru mikroiniekcji.

#### METODYKA

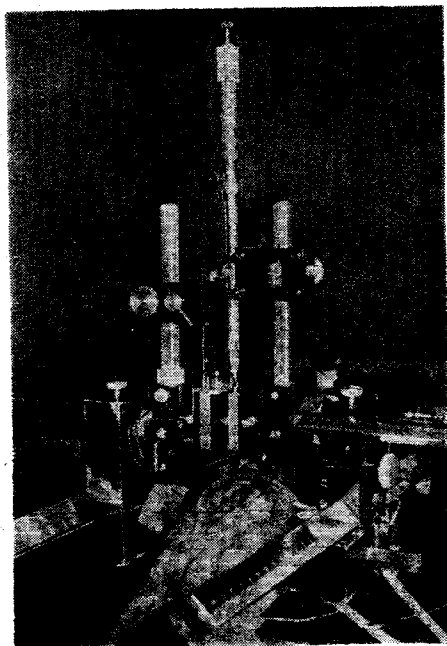
Doświadczenia wykonano na 42 kotach w lekkiej narkozie chloralozowej (60 mg  $\alpha$ -chloralozoy na kg wagi dożylnie) oraz na 28 preparatach izolowanego mózgowia („*encephale isolé*”) bez narkozy. Koty umieszczano w aparacie stereotaksycznym, wykonanym wg własnej modyfikacji, umożliwiającej swobodne obracanie zwierzęciem w osi podłużnej i prowadzenie elektrod pod dowolnym kątem w stosunku do płaszczyzny zerowej (ryc. 1). Igłoelektrody różnych typów (ryc. 2) wprowadzano do poszczególnych obszarów podwzgórza i pnia mózgu w oparciu o atlas *Jaspera* i *Ajmonemarsana* oraz własny schemat stereotaksyczny opracowany dla doogonowych partii pnia mózgu kota. Mikroiniekcji badanych substancji w roztworach zobojętnionych objętości 0,005—0,01 ml dokonywano przy użyciu mikrostrzykawki „*Agla*” osadzonej na urządzeniu do wprowadzania elektrod („*electrode carrier*”). W niektórych doświadczeniach posługiwano się metodyką implantacji drobnych kryształków badanych substancji (ryc. 2, nr 2). Technika mikroiniekcji lub implantacji neurohormonów i innych substancji wprost do ośrodków stosowana była ostatnimi laty przez szereg autorów w doświadczeniach ostrych (*Pickford* 1947, *Gellhorn* 1957, *Rothballer* 1957). Ten ostatni obserwował desynchronizację elektrokortykogramu po mikroiniekcjach adrenaliny do pewnych punktów tworzącego siatkowatego pnia mózgu u kotów. Doświadczenia chroniczne wykonywali: *Andersson* (1953), *Mc Lean* (1954), *v. Euler* i *Holmgren* (1956), *Harris* (1957), *Olds* (1958). W odróżnieniu od cytowanych autorów zastosowane przeze mnie postępowanie polega na kojarzeniu w tym samym wybranym punkcie, obok mikroiniekcji lub mikroimplantacji neurohormonu, odprowadzania biopotencjałów i drażnienia bodźcami elektrycznymi tej okolicy, która pozostaje w kontakcie bezpośrednim z neurohormonem.

Wadą mikroiniekcji jest łatwość traumatyzacji lub nieswoistego drażnienia mechanicznego, jeśli objętość roztworu jest zbyt duża lub zbyt raptownie wprowadza-

dzana. Pewnym zabezpieczeniem jest wprowadzanie igłoelektrody o  $\frac{1}{2}$ —1 mm głębiej od zamierzonego punktu i następnie cofnięcie. Wytwarza się w ten sposób pewna niewielka przestrzeń poniżej wylotu igły, służąca jako „depot” wprowadzanego roztworu. Niebezpieczeństwo traumatyzacji było mniejsze przy technice mikroimplantacji neurohormonu *in substantia* (igłoelektroda nr 2, ryc. 2), lecz tutaj z kolei trudne jest ściśle odważenie pojedynczej dawki. W każdym przypadku wykonywano doświadczenia kontrolne wprowadzając tę samą objętość roztworu fizjologicznego. Po zakończonym doświadczeniu mózgi zwierząt wyjmowano, umieszczano na 10—14 dni w 10% roztworze formaliny i następnie sporządzano skrawki parafinowe barwiąc je eozyną i hematoksyliną i lokalizując na preparacie histologicznym miejsce mikro-

Ryc. 1. Zestaw do mikroiniekcji neurohormonów do poszczególnych ośrodków mózgowych. Mikrostrzykawka wraz z mikrośrubą osadzoną w uchwycie do elektrod aparatu stereotaksycznego. Z lewej strony przy uchwycie widoczny kątomierz do regulowania kąta nachylenia igłoelektrody przy wprowadzeniu do ośrodków. W drugim uchwycie dla elektrod (z prawej strony) znajduje się zwykła elektroda koncentryczna pogrążona w sąsiedniej okolicy pnia mózgu.

Fig. 1. Instruments for microinjection of neurohormones into cerebral nerve centers. Microsyringe with metric screw in the electrode clamp of the stereotaxic apparatus. On the left side, near the clamp, a goniometer for regulating the angle of inclination of the needle-electrode when introducing it into nerve centers is seen. The second electrode clamp (on the right side) holds an ordinary concentric electrode inserted into the neighboring area of the brain stem.



iniekcji. Jeśli stwierdzono duże ognisko uszkodzenia mechanicznego doświadczenie było odrzucane jako niemiarodajne. Na ogół zmiany nieswoiste, zależne od traumatyzacji, obserwowane w przebiegu doświadczenia, można było rozpoznać po natychmiastowym pojawieniu się efektu z chwilą mikroiniekcji, po nieodwracalności efektu i niemożności powtórzenia przy powtarzanych mikroiniekcjach do tego samego punktu.

Do zapisu biopotencjałów bi- lub monopolarnego (igłoelektroda nr 1 i 3, ryc. 2) używano oscylografu z przedwzmacniaczem „Cossor”, wyposażonego w kamerę filmową. Przy odprowadzeniach monopolarnych elektrodę obojętną, zwój srebrnego druciku, wprowadzano przez wywiercony otworek do zatoki czołowej. Drażnienie elektryczne przeprowadzano przy pomocy generatora impulsów prostokątnych zazwyczaj o amplitudzie 1—5 V, częstotliwości 80—200 c/s i czasie trwania 0,1—1 msec. Kolejność postępowania była następująca: 1) ustalenie odpowiedniego położenia igłoelektrody przez dobranie punktu dającego stałą i niezmienną odpowiedź ciśnieniową przy wielokrotnym powtarzaniem drażnienia co 5 min., 2) zapis oscylograficzny biopotencjałów wybranego punktu, 3) mikroiniekcja chlorowodoru adrena-

liny lub noradrenaliny („Polfa”) w dawce  $5 \gamma - 10 \gamma$  lub inhibitorów oksydazy monoaminowej iproniazydu („Hoffmann la Roche”)  $2,5-5,0$  mg lub harminy („Merck”)  $0,3-0,5$  mg. Punkty, do których dokonywano mikroiniekcji zawierały były w większości doświadczeń pomiędzy płaszczyzną czołową Fr 10 przebiegającą przez środek podwzgórza a płaszczyzną czołową Fr 3 przecinającą tylny biegun jądra czerwienego (*pars magnocellularis*). Te okolice bogate w sympatynę (Vogt 1954) miałyby za-

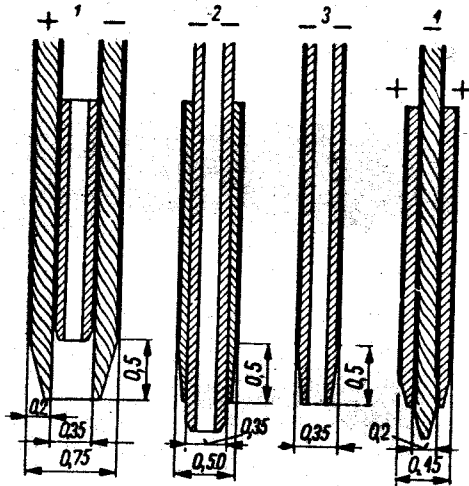


Fig. 2. Schematic presentation of all the types of steel needle electrodes used in the experiments. The heavy line denotes the layer of insulating varnish. Dimensions are given in millimeters. + — denotes the grounded pole, — the active negative electrode. Needle electrode 1 — on both sides of the steel tube run two silver wires of 0.2 mm. diameter, strictly insulated and joined with varnish. The needle electrode permits microinjections and bipolar leads of biopotentials and stimulation. Needle electrode 2 — for microimplantation of studied substances. The inside needle is strictly fitted to the needle electrode in which it is movable, permitting injection of very small amounts of the studied substances in the desired site. Needle electrode 3 — this is the simplest type, which is usually employed. Biopotentials leading and unipolar stimulation. No. 4 — steel concentric electrode.

Ryc. 2. Schematyczne zestawienie wszystkich typów igłoelektrod stalowych używanych w doświadczeniach. Grubszą linią zaznaczono warstwę lakieru izolacyjnego. Wymiary w milimetrach. + — oznacza biegun uziemiony, — elektrodę ujemną czynną. Igłoelektroda 1 — z obu stron rurki stalowej biegną ściśle odizolowane i zespolone lakierem 2 druczki srebrne o przekroju 0,2 mm. Igłoelektroda pozwala na mikroiniekcje oraz dwubiegunowe odprowadzenie biopotencjałów i drażnienie. Igłoelektroda 2 — do mikroimplantacji badanych substancji. Wewnętrzna igła ściśle dopasowana do zewnętrznej igłoelektrody może być przesuwana w tej ostatniej i pozwala na wprowadzenie drobnych ilości substancji do badanego punktu. Igłoelektroda 3 — typ najprostsz i najczęściej używany. Odprowadzenie biopotencjałów i drażnienie jednobiegunowe. Nr 4 — elektroda koncentryczna stalowa.

wierać neurony adrenoceptywne zgodnie z wynikami Portera (1952), uzyskanymi po wstrzyknięciach dożylnych adrenaliny. Następnie obserwowano nieprzerwanie zachowanie się ciśnienia tętniczego, obrazu biopotencjałów i efektów przy drażnieniu elektrycznym tego samego punktu w różnych odstępach czasu po mikroiniekcji. W części doświadczeń badane związki wprowadzano do 3 komory mózgu. W tej serii badano odpowiedzi ciśnieniowe przy drażnieniu elektrodami koncentrycznymi (ryc. 2, nr 4) przy pomocy niezmiennych bodźców elektrycznych (2—5 V, 0,2—0,5 msek., 80—120 c/s) punktów presyjnych i depresyjnych w obrębie podwzgórza i tworzącego siatkowatego śródmózgowia mostu i rdzenia przedłużonego przed i w różnym czasie po wprowadzeniu badanego związku do 3 komory mózgu. Ciśnienie tętnicze zapisywano w prawej tętnicy udowej. W serii doświadczeń bez narkozy, wykonywanych na preparacie izolowanego mózgowia oraz w niektórych doświadczeniach pod chloralozą zapobiegano zakłóceniom elektrycznym zależnym od skurczów mięśni głowy przez dożylnie podanie chlorowodoru gallaminy (Flaxedil „Specia”).

## WYNIKI

*Działanie adrenaliny i noradrenaliny, wprowadzanej do podwzgórza i układu siatkowatego pnia mózgu*

Zmiany po mikroiniekcji adrenaliny i noradrenaliny nie różniły się od siebie. Bezpośrednio po mikroiniekcji obserwowano się znaczne wahania potencjału stałego. Zmiany te nie miały jednak charakteru swoistego, ponieważ pojawiały się również po mikroiniekcji roztworu obojętnego i prawdopodobnie były wyrazem chwilowego spadku i wahań oporu elektrycznego pomiędzy elektrodami. Po dostrojeniu przedwzmacniacza wahania te zniknęły i potencjał stały pozostawał bez zmian. Rytm spontaniczny

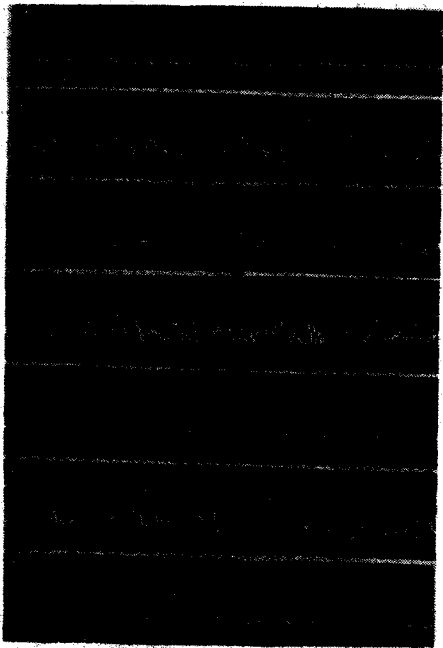
Ryc. 3. Rentgenogram czaszki kota z igłoelektrodą wprowadzoną do tylnego podwzgórza.

Fig. 3. Roentgenogram of the head of a cat with a needle electrode introduced into the posterior hypothalamus.



okolic podwzgórza i rostralnej części układu siatkowatego w narkozie chloralozowej był wolny (0,5—3 c/s). Bezpośrednio po mikroiniekcji adrenaliny lub noradrenaliny do tylnego obszaru podwzgórza obserwowałem w 5 z 16 tego typu doświadczeń krótkotrwałe serie wysokich potencjałów o amplitudzie do 1 mV. Zmiany te miały jednak charakter niestaly i krótkotrwały i rytm wracał szybko do stanu wyjściowego. Drażnienie punktu mikroiniekcji w tym wczesnym okresie nie wykazywało zmian ani wielkości reakcji presyjnej, ani w efektach następczych w stosunku do drażeń kontrolnych. Stan taki utrzymywał się w ciągu około 45 min. po pierwszej mikroiniekcji (wahania od 39 do 56 minut we wszystkich 16 doświadczeniach). Po tym czasie, który można było skrócić powtarzając mikroiniekcję 2 lub 3-krotnie, następowała wybitna zmiana aktywności

elektrycznej: pojawiały się wysokie (0,5—1 mV) i szybkie (20—50 c/s) wyładowania (ryc. 4) o typie tzw. szybkiej synchronizacji podkorowej, charakterystycznej dla pobudzenia aktywującej części układu siatkowatego (Monnier 1959). Początkowo okresy wzmożonej aktywności elektrycznej, którym towarzyszyły wahania potencjału stałego, pojawiały się z przerwami, odgródzone dłuższymi okresami wolnego i niskowoltazowego ry-



Ryc. 4. Kot wagi 3.100 g w narkozie chloralozowej (70 mg/kg wagi dootrzewnowo). Od góry ku dołowi kolejne zapisy oscylograficzne. 1. Zapis potencjału stałego (DC, linia górna) i prądów czynnościowych (linia dolna). Odprowadzenie jednobiegunową igłoelektrodą na granicy tylnego podwzgórza i śródmózgowia (pole Forela, współrzędne Fr 7, —1, L1). Cecha oscylografu uwidoczniła z lewej strony wynosi 1 mV. Drażnienie tego punktu wywoływało wzrost ciśnienia z niewielkim ujemnym (depresyjnym) efektem następczym po ustaniu działania bodźca. 2. Zapis potencjałów z tego samego punktu w 40 min. po lokalnej mikroiniekcji 0,001 ml  $10^{-3}$  roztworu noradrenaliny. Drażnienie tegoż punktu dało teraz wzrost ciśnienia z dodatnim (presyjnym) efektem następczym. 3. Zapis potencjałów z części rostralnej układu siatkowatego śródmózgowia (współrzędne: Fr 4, —1, L2). 4. Zapis potencjałów z układu siatkowatego rdzenia przedłużonego (współrzędne P 18, —7, L2). 5. Zapis potencjałów z układu siatkowatego śródmózgowia, jak w pkt. 3. bezpośrednio po dożylnym wstrzyknięciu 150 mg/kg wagi chloralozę. 6. Zapis potencjałów tego samego punktu (jak w pkt. 5) w 15 min. później, po wyrównaniu się ciśnienia. 7. Zapis potencjałów z tego samego punktu po wstrzyknięciu dożylnie 15 mg/kg wagi chlorpromazyny na tle spadku ciśnienia.

Fig. 4. Cat weighing 3.100 g. in chloralose anesthesia (70 mg. per kg. body weight intraperitoneally). From above downward consecutive oscillographic tracings. 1. Registration of the steady potential (DC, upper line) and action currents (lower line). Unipolar lead with a needle electrode on the boundary of the posterior hypothalamus and mesencephalon (Forels field, coordinates Fr 7, —1, L1). The oscillographic standard shown on the left side represents 1 mV. Stimulation of this point caused a rise in pressure with a slight negative (depressor) secondary effect after cessation of the stimulus. 2. Registration of potentials from the same point 40-minutes after local microinjection of 0.001 ml.  $10^{-3}$  solution of noradrenaline. Stimulation of this point now caused increased pressure with a positive (pressor secondary effect). 3. Registration of potentials from the rostral part of the reticular formation of the mesencephalon (coordinates: Fr 4, —1, L2). 4. Registration of potentials from the reticular formation of the medulla oblongata (coordinates P 18, —7, L2). 5. Registration of potentials from the reticular formation of the mesencephalon, as under 3, immediately after intravenous injection of 150 mg./kg. body weight of chloralose during the period of fall in pressure. 6. Registration of potentials from the same point (as under 5) 15 minutes later, after compensation of pressure. 7. Registration of potentials from the same site after intravenous injection of 15 mg./kg. body weight of chlorpromazine during fall in pressure.

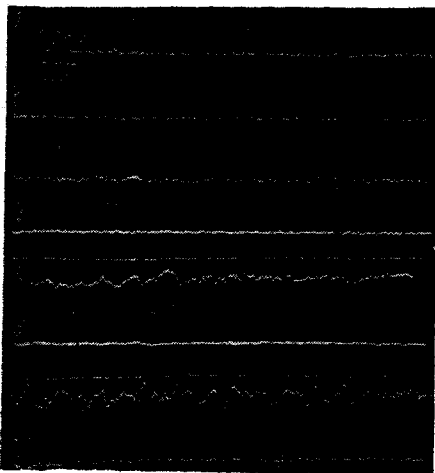
tmu, charakterystycznego dla narkozy chloralozowej. W ciągu 10—15 minut ustalał się jednak stały, szybki rytm. Rytm ten nie zniknął pod wpływem dużych dawek chloralozy — możliwe było jedynie krótkotrwałe jego zniesienie, jeśli po wstrzyknięciu dożylnie masywnej dawki wystąpił przejściowy spadek ciśnienia (ryc. 4). Chlorpromazyna w dawkach do 10 mg/kg wagi dożylnie nie znosi tej wzmożonej aktywności elektrycznej (ryc. 4). W 8 doświadczeniach obserwowałem lekką tendencję do wzrostu ciśnienia, średni wzrost wynosił 16 mm Hg. Akcja serca ze 198 uderzeń na min. w kontroli (średnio) przyspieszyła się do 210 (średnio). Wyraźnie zmieniły się natomiast efekty drażnienia układu siatkowatego: wydłużyły się w czasie i wzrosły dodatnie presyjne efekty następcze. W tych przypadkach, kiedy na początku doświadczenia obserwowałem ujemny, hipotensywny efekt następczy, zmniejszał się on, zniknął, albo nawet ulegał przekształceniu na efekt dodatni, presyjny w okresie wzmożonej aktywności elektrycznej układu siatkowatego, wywołanej mikroiniekcjami adrenaliny lub noradrenaliny. Jednocześnie obserwowałem wzrost pobudliwości struktur presyjnych układu siatkowatego. Wnioskowałem o tym na podstawie zwiększenia wysokości i czasu trwania reakcji presyjnej w porównaniu z reakcją wyjściową, ustaloną na początku doświadczenia.

Stwierdzone zjawisko szybkiej synchronizacji nie ograniczało się tylko do punktu samej mikroiniekcji, lecz po ustaleniu się zmian, ten sam typ wzmożonej aktywności elektrycznej odbierany był w tylnym podwzgórzu i w całym układzie siatkowatym pnia mózgu łącznie z rdzeniem przedłużonym. Elektrokortykogram w tym okresie nie różnił się od kontrolnego, właściwego dla narkozy chloralozowej, lub miał charakter jeszcze bardziej płaski, niskowoltażowy. Na preparatach izolowanego mózgowia bez narkozy okres utajony zmian był znacznie krótszy (10—15 min.) i rytm wysokowoltażowy wolniejszy. Podobnie jak na preparacie w narkozie chloralozowej synchronizacja poadrenalinowa ograniczona była do pnia mózgu, podczas gdy elektrokortykogram wykazywał przewagę desynchronizacji (ryc. 5).

Charakterystycznym rysem obserwowanych zmian bioelektrycznych jest ich długotrwałość. Zmiany, raz powstałe w następstwie 1—2 mikroiniekcji, utrzymywały się w ciągu całych godzin. Fakt ten stanowi o podstawowej różnicy między opisanym tu zjawiskiem a krótkotrwałą 1—3-minutową desynchronizacją korową, obserwowaną przez *Bonvallet, Della i Hugelina* (1954) po dożylnym wprowadzeniu adrenaliny. Drugim rysem stwierdzonego zjawiska jest uogólnienie szybkiej synchronizacji na cały układ siatkowaty pnia mózgu. Z chwilą, gdy to uogólnienie nastąpi przestaje zależeć ono od miejsca mikroiniekcji. Dowiodła tego seria (6) doświadczeń, w których zniszczenie okolicy mikroiniekcji przez elektro-

koagulację nie usuwało nasilonej czynności elektrycznej dalej położonych obszarów pnia mózgu.

W doświadczeniach na 5 kotach (z ogólnej liczby 16) w 1—2 minuty po mikroiniekcji adrenaliny do tylnego podwzgórza (współrzędne Fr — 8, 5, L — 0,5, H — 3) obserwowalem znaczny i długotrwały wzrost ciśnienia, przyspieszenie czynności i zwiększenie pojemności wyrzutowej serca, o ile można sądzić pośrednio na podstawie znacznego zwiększenia amplitudy skurczowo-rozkurczowej na krzywej ciśnienia (ryc. 6a). Podobny



Ryc. 5. Zapis oscylograficzny prądów czynnościowych. Preparat „encephale isole” bez narkozy, unieruchomiony „Flaxedilem”. 1. EEG z górnej części tworów siatkowatego śródmózgowia. 2. EEG z kory ciemieniowej. 3. jak 1 po dożylnym podaniu 5  $\gamma$  adrenaliny. 4. jak 2 po dożylnym podaniu 5  $\gamma$  adrenaliny. 5. EEG z tego samego punktu tworów siatkowatego śródmózgowia co w 1 po 25 min. od mikroiniekcji 0,01 lub  $10^{-3}$  adrenaliny. 6. EEG kory ciemieniowej po tejże mikroiniekcji do śródmózgowia. 7. jak po 5 dożylnym wstrzyknięciu 10 mg/kg chloropromazyny. 8. jak 6 po dożylnym wstrzyknięciu 10 mg/kg chloropromazyny.

Fig. 5. Oscillographic registration of action currents. Preparation „encephale isole” without anesthesia, immobilised with „Flaxedil”. 1. EEG from the upper part of the reticular formation of the mesencephalon. 2. EEG from the temporal cortex. 3. As under 1, after intravenous injection of 5  $\gamma$  adrenaline. 4. As under 2 after intravenous injection of 5  $\gamma$  adrenaline. 5. EEG from the same point of the reticular formation of the mesencephalon as under 1, 25 minutes after microinjection of 0.01 ml.  $10^{-3}$  adrenaline. 6. EEG from the temporal cortex after this microinjection into the mesencephalon. 7. As under 5, after intravenous injection of 10 mg./kg. body weight of chlorpromazine. 8. As under 6, after intravenous injection of 10 mg./kg. of chlorpromazine.

intravenous injection of 5  $\gamma$  adrenaline. 4. As under 2 after intravenous injection of 5  $\gamma$  adrenaline. 5. EEG from the same point of the reticular formation of the mesencephalon as under 1, 25 minutes after microinjection of 0.01 ml.  $10^{-3}$  adrenaline. 6. EEG from the temporal cortex after this microinjection into the mesencephalon. 7. As under 5, after intravenous injection of 10 mg./kg. body weight of chlorpromazine. 8. As under 6, after intravenous injection of 10 mg./kg. of chlorpromazine.

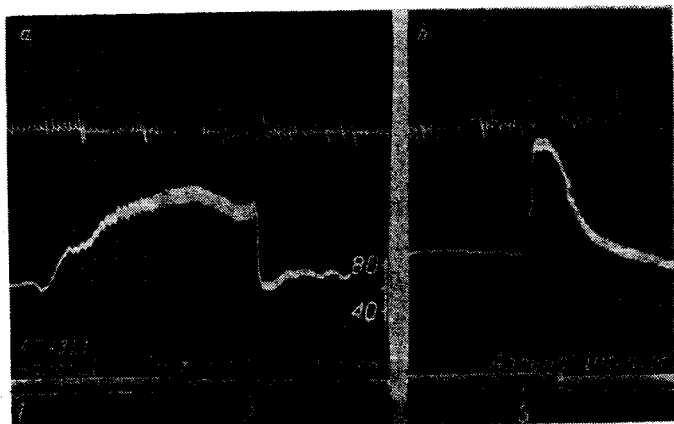
typ krzywej ciśnienia obserwowany był ostatnio przez Manninga i Peissa (1960) w wyniku drażnienia niektórych punktów podwzgórza. Podanie dożylnie 5 mg/kg wagi Hexamethonium powoduje natychmiastowy spadek podniesionego ciśnienia (ryc. 6b). Podobny wpływ wywierało przecięcie rdzenia kręgowego pod przedłużonym (przy zachowaniu sztucznego oddychania). Oba te fakty wskazują, że mechanizm wzrostu ciśnienia nie jest obwodowy i nie zależy od przenikania adrenaliny do krwiobiegu. Środki blokujące przewodnictwo w zwojach lub przecięcie rdzenia kręgowego nie zmniejszają bowiem, lecz przeciwnie nasilają i przedłużają presyjne obwodowe działanie adrenaliny (Page i Taylor 1950). Drażnienie elektryczne punktu mikroiniekcji na początku doświadczenia powodowało wzrost ci-



śnienia. Koniec igłoelektrody identyfikowano histologicznie w tylnobocznym podwzgórzu w obszarze *zona incerta* lub przysrodkowo od niego w *area hypothalamica posterior*.

*Działanie inhibitorów oksydazy monoaminowej wprowadzanych na drodze mikroiniekcji do układu siatkowatego pnia mózgu*

Bezpośrednio po mikroiniekcji iproniazydu lub harminy do nakrywki śródmózgowia obserwowałem w 4 na 9 tego typu doświadczeń niewielki,



Ryc. 6. Kot wagi 2 600 g, narkoza chlorazolowa (70 mg/kg wagi dootrzewnowo). 1. Do tylnobocznej części podwzgórza dokonano mikroiniekcji 0,01 ml  $10^{-3}$  roztworu adrenaliny (współrzędne: Fr 7, -3, L1). Wstrzyknięto dożylnie 10 mg Hexamethonium. 3. Wstrzyknięto dożylnie  $10 \gamma$  adrenaliny. Oznaczenia od góry ku dołowi: zapis oddychania, zapis ciśnienia tętniczego w lewej tętnicy udowej, zapis czasu (1 działka odpowiada 6 sekundom), sygnał elektromagnetyczny Depreza.

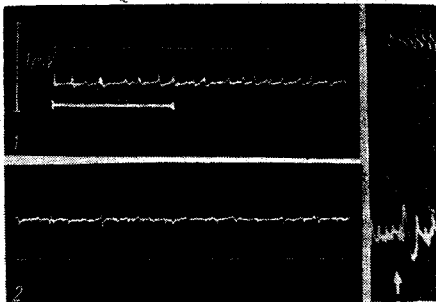
Fig. 6. Cat weighing 2.600 g. in chloralose anesthesia (70 mg./kg. body weight intravenously). 1. Microinjection of 0.01 ml.  $10^{-3}$  solution of adrenaline into the posterolateral part of the hypothalamus (coordinates: Fr 7, -3, L1). 2. Intravenous injection of 10 mg. Hexamethonium. 3. Intravenous injection of  $10 \gamma$  adrenaline. From above downward: registration of respiration, registration of arterial blood pressure in the left femoral artery, registration of time (1 unit of the scale corresponds to 6 seconds), Deprez electromagnetic signal.

krótkotrwały spadek ciśnienia. Poza niestałym efektem bezpośrednio po mikroiniekcjach występowały tylko niewielkie wahania potencjału stałego. W ciągu pierwszej godziny nie dało się zaobserwować żadnych charakterystycznych zmian ani w obrazie elektrycznym układu siatkowatego i kory mózgowej, ani w efektach ciśnieniowych przy drażnieniu badanego punktu. Dopiero po dłuższym czasie — od 98 do 118 min. w poszczególnych doświadczeniach — rozwijał się obraz szybkiej synchronizacji, obejmującej cały układ siatkowaty pnia mózgu (ryc. 7). Rytm potencjałów wynosił 30—60 cykli na sek., a amplituda 1 mV i więcej. Elektrokortykogram

nie ulegał większym zmianom w stosunku do kontroli, albo też amplituda potencjałów zmniejszała się i krzywa przybierała postać spłaszczoną. Całokształt zmian przypominał obraz obserwowany po mikroiniekcji adrenaliny i noradrenaliny. Charakteryzowała go tak samo długotrwałość efektu, obserwowanego w ciągu wielu godzin. Amplituda potencjałów była jednak wyższa niż po mikroiniekcjach adrenaliny i noradrenaliny i pojawiały się wybitniejsze wahania potencjału stałego. Również efekty presyjne przy drażnieniu punktów presyjnych podwzgórza i układu siatkowatego ulegały pewnemu wzmoczeniu i przedłużeniu w czasie.

*Działanie adrenaliny i noradrenaliny oraz inhibitorów oksydazy monoaminowej po wstrzyknięciu do 3 komory mózgu*

W doświadczeniach tej serii (na 10 kotach) drażniono 6 różnych okolic przy pomocy wprowadzonych jednocześnie 6 elektrod koncentrycznych. Postępowanie takie podyktowane było faktem, że neurohormon wprowadzony do komory mózgu może działać na rozległe, trudne do sprecyzowania obszary. Uchwycenie tego działania wymaga kontrolowania stanu czynnościowego szeregu ośrodków, z których wyzwolić można charakterystyczne reakcje ciśnieniowe. Pierwszą strukturą drażnioną była przy-

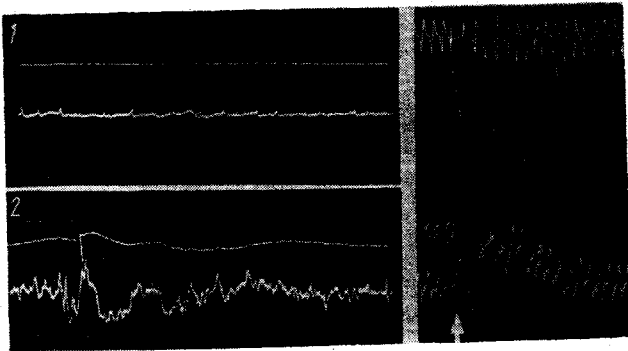


*Ryc. 7a.* Kot wagi 3,100 g, narkoza chloralozowa (80 mg/kg wagi dootrzewnowo). Po stronie lewej od góry: 1. Elektrokortykogram (linia dolna) i potencjał stały (DC) lewej okolicy ciemieniowej kota. 2. Zapis prądów czynnościowych i potencjał stały punktu w rostralnej części układu siatkowatego śródmózgowia o współrzędnych Fr 3, —1, L2. (Uwaga: dolna fotografia odwrócona). Z prawej strony zmiany ciśnienia tętniczego i oddychania przy drażnieniu tego samego punktu śródmózgowia przy pomocy tej samej igłoelektrody.

*Fig. 7a.* Cat weighing 3.100 g. in chloralose anesthesia (80 mg./kg. body weight intraperitoneally). On the left side from above: 1. Electroocortycogram (lower line) and steady potential (DC) of the temporal area of the cat. 2. Registration of functional currents and steady potential of the point in the rostral part of the reticular formation of the mesencephalon with coordinates Fr 3, —1, L2. (Note: the lower photograph is reversed). On the right side changes of arterial pressure and respiration during stimulation of the same point of the mesencephalon with the same needle electrode.

środkowa część kompleksu jądra migdałowatego. Z okolicy tej uzyskiwano efekty mieszane presyjno-depresyjne i zazwyczaj zatrzymanie czynności oddechowej podczas drażnienia. Próg reakcji ciśnieniowej i oddechowej był tutaj wyższy niż przy drażnieniu poszczególnych punktów podwzgórza. Obserwacje te zgodne były z wynikami podstawowych badań nad układem węchomózgowia (Kaada 1951).

Drugim obszarem drażnionym była okolica przedniogrzbietowa podwzgórza ku tyłowi od *commisura anterior* w połowie odległości pomiędzy



Ryc. 7b. Dalszy ciąg poprzedniego doświadczenia w godzinę i 14 minut po mikroiniekcji 3,5 mg iproniazidu do badanego punktu o współrzędnych Fr 3, —1, L2. Zapis jak na ryc. 7a.

Fig. 7b. Continuation of the previous experiment 1 hour and 14 minutes after microinjection of 3.5 mg. iproniazid into the studied point with coordinates Fr 3, —1, L2. Registration as in fig. 1a.

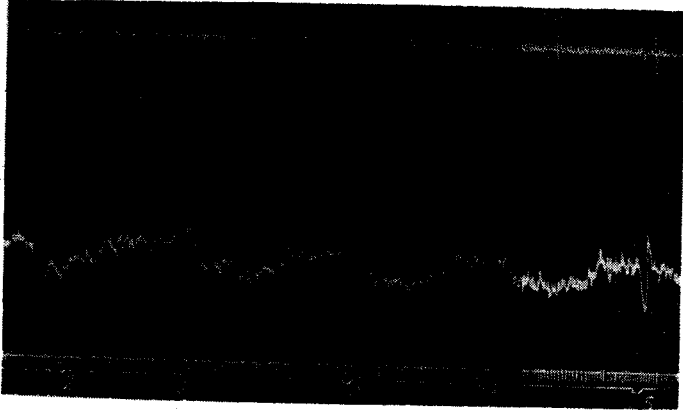
*massa intermedia* a skrzyżowaniem wzrokowym. Wystąpiły tu wyraźne spadki ciśnienia, niekiedy z lekkim presyjnym efektem następczym. Obszar ten odpowiadał ostatnio opisanym hamującym strukturom podwzgórza, stanowiącym stację pośrednią w przekazywaniu hamujących wpływów kory mózgowej na ośrodki naczyniowe pnia mózgu (Folkow i wsp. 1959).

Trzecią okolicą drażnioną były struktury poniżej dna komory trzeciej w grzbietowo-przyśrodkowej części podwzgórza w obrębie *nucleus paraventricularis*. Występowały tu zazwyczaj reakcje hipotensywne. Czwarta elektroda znajdowała się w okolicy ciał suteczkowatych, skąd najczęściej uzyskiwano reakcje presyjne. Piąta elektroda pogrążona była w różnych punktach śródmózgowia 1—2 mm poniżej poziomu wodociągu. Drażnienie tych okolic charakteryzowała duża zmienność efektów ciśnieniowych i częste efekty następcze (Trzebski 1960). Wreszcie ostatnią z elektrod umieszczano w jednym z punktów presyjnych układu siatkowatego rdzenia przedłużonego, przeważnie w odcinku brzuszno-przyśrodkowym.

Wprowadzenie chlorowodoru adrenaliny lub noradrenaliny do 3 komory w ilości 0,05—0,1 ml  $10^{-3}$  roztworu nie wywoływało zmian w ciśnie-

niu tętnicznym, ani w akcji serca. Stanowi to dodatkowy dowód trudnej przenikalności bariery hematoencefalicznej od strony płynu mózgowo-rdzeniowego, ponieważ użyta dawka adrenaliny i noradrenaliny była na tyle wysoka, że nawet niewielki jej ułamek po przeniknięciu do ogólnego krążenia musiałby wywołać poważny wzrost ciśnienia tętniczego.

Po 20—30 minutach od chwili wprowadzenia adrenaliny bądź noradrenaliny do 3 komory wystąpiły lekkie zmiany efektów ciśnieniowych przy



Ryc. 8a. Kot w narkozie chloralozowej (70 mg/kg wagi dootrzewnowo). Drażnienie prądem o sile 4V, częstotliwości 100 c/s i czasie trwania impulsu 1 msec. a) (2) przedniej części podwzgórza — regio preoptica, współrzędne Fr 14, —2, L2; b) (3) środkowej części podwzgórza (area hypothalamica dorsalis, współrzędne Fr 11, —2, L1); c) (4) przyśrodkowo-tylnej części podwzgórza (współrzędne Fr 8, —1, L1) —4; d) (1) przyśrodkowej części jądra migdałowego (współrzędne Fr 13, —5, L6); d) punktu depresyjnego układu siatkowatego rdzenia przedłużonego (współrzędne P 17, —7, L1).

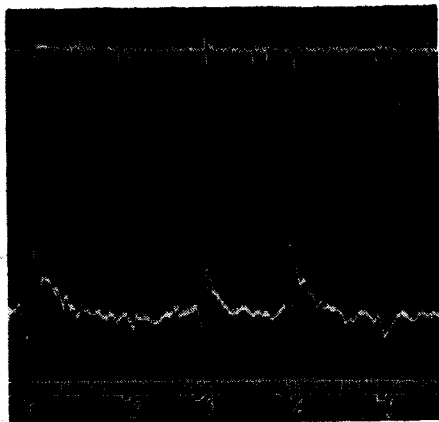
Fig. 8a. Cat in chloralose anesthesia (70 mg./kg. body weight intraperitoneally). Stimulation with a current of 4V, frequency 100 c/s and duration of impulse of 1 msec. a) (2) anterior part of the hypothalamus — regio preoptica, coordinates Fr 14, —2, L2. b) (3) central part of the hypothalamus (area hypothalamica dorsalis, coordinates Fr 11, —2, L1). c) (4) posteriomedial part of the hypothalamus (coordinates Fr 8, —1, L1) —4 d) (1) medial part of the amygdaloid nucleus (coordinates Fr 13, —5, L6). c) depressor point of the reticular formation of the medulla oblongata (coordinates P 17, —7, L1).

drażnieniu poszczególnych punktów pnia mózgu. Pojawiły się dodatnie presyjne efekty następce, jeżeli nie było ich początkowo. Jeśli presyjne efekty następce występowały już w kontroli, wówczas pod wpływem adrenaliny i noradrenaliny uległy one wzmoczeniu i niekiedy przedłużeniu (ryc. 8). Efekty hipotensywne przy drażnieniu różnych struktur lub po ustaniu działania bodźca (ujemne efekty następce) zmniejszały się lub nawet niekiedy przekształcały się w efekty presyjne. Taki wynik wskazuje na przewagę pobudliwości tych struktur pnia mózgu, które podnoszą ciśnienie tętnicze (Trzebski 1960).

Iproniazyd (w dawce ok. 100 mg) i chlorowodorek harminy (ok. 3 mg) wprowadzone do 3 komory wywierały po 20—40 min. działanie podobne, choć słabsze od opisanego powyżej. Ciśnienie tętnicze nie ulegało większym zmianom, natomiast występowała lekka przewaga efektów presyjnych przy drażnieniu. Taki efekt pozostaje w jaskrawej sprzeczności z silnym hipotensyjnym działaniem prawie wszystkich inhibitorów oksydazy monoaminowej, wprowadzonych dożylnie do ogólnego krążenia (Pellmont,

Ryc. 8b. Dalszy ciąg poprzedniego doświadczenia w 25 minut po iniekcji do 3 komory mózgu 0,1 ml  $10^{-3}$  roztworu adrenaliny. Wzrost dodatnich presyjnych efektów następujących po drażnieniu tych samych punktów.

Fig. 8b. Continuation of the previous experiment 25 minutes after injection of 0.1 ml  $10^{-3}$  solution of adrenaline into the third ventricle of the brain. Increase of positive secondary pressor effects after stimulation of the same points.



Pletscher 1958). Dowodzi to, że działanie hipotensywne inhibitorów oksydazy monoaminowej nie ma pochodzenia ośrodkowego i że istnieje zasadnicza różnica między działaniem obwodowym i ośrodkowym tych związków.

Przewaga komponenty presyjnej przy drażnieniu zaznaczała się najwyraźniej wtedy, kiedy do 3 komory wprowadzałem najpierw inhibitory oksydazy monoaminowej, a następnie adrenalinę lub noradrenalinę. Inhibitory oksydazy monoaminowej wprowadzałem z reguły o 20—30 min. wcześniej niż badane katecholaminy.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Klasyczna technika neurofizjologiczna drażeń bodźcami elektrycznymi zlokalizowanych punktów układu ośrodkowego przy pomocy elektrod wprowadzanych w aparacie stereotaksycznym nie pozwala na różnicowanie efektu pobudzenia komórek nerwowych od efektu zależnego od podrażnienia włókien wstępujących lub zstępujących. Pole elektryczne nawet najmniej rozległe nie działa wybiórczo i obejmuje różnorodne czynnościowo i morfologicznie elementy. W rezultacie efekt drażnienia stanowić może wynik pobudzenia różnych ośrodków położonych niekiedy da-

leko od punktu drażnionego. Jest to poważna wada bodźca elektrycznego. Wydaje się, że zastosowana w pracy niniejszej technika zlokalizowanych drażeń chemicznych, ograniczonych w pierwszym rzędzie do powierzchni synaptycznych, a nie do włókien osiowych (*Grundfest* 1957), posiada pod tym względem niewątpliwą przewagę, mimo pewnych stron ujemnych.

Wyniki nasze wskazują, że adrenalina i noradrenalina podnoszą pobudliwość struktur presyjnych pnia mózgu kota i pobudzają bezpośrednio obszary presyjne w tylnobocznym podwzgórzu (obszar *zona incerta* i *area hypothalamica posterior*).

Mechanizm opisanych zmian może jednak mieć charakter złożony. Należy wziąć pod uwagę lokalny efekt naczyniowy w obrębie struktur, do których wprowadzono adrenalinę i noradrenalinę, pobudzenie ogólne przemiany materii neuronów lub odżywczych elementów glejowych, wreszcie działanie wtórnych produktów metabolizmu adrenaliny np. adrenochromu. Długi okres utajony przemawia za istnieniem ogniw pośrednich, ale może zależeć także od zwolnionego rozprzestrzeniania się neurohormonu poza obszar iniekcji wobec braku swobodnych przestrzeni międzykomórkowych w układzie nerwowym, wypełnionych szczelnie elementami glejowymi (*Gerschenfeldt* i wsp. 1959). Rozstrzygnięcie definitywne, która z możliwości wchodzi w grę i jaką rolę odgrywa tkanka glejowa wykracza poza możliwości przyjętej metodyki badań neurofizjologicznych.

Działanie obu użytych inhibitorów oksydazy monoaminowej — iproniazydu i harminy — chociaż zbliżone, a nawet wyraźniej zaznaczone niż działanie adrenaliny i noradrenaliny — trudno byłoby wiązać z lokalnym kumulowaniem się obu amin katecholowych w tkance mózgowej, ponieważ u kotów iproniazyd nie zwiększa ich poziomu w mózgu (*Vogt* 1959). Prawdopodobnie większe znaczenie posiada tu tor rozpadu poprzez O-metylotransferazę (*Axelrod* 1959). Być może pewną rolę w mechanizmie działania tych inhibitorów odgrywa kumulowanie w tkance nerwowej dopaminy i dyhydroksyfeniloalaniny. Zasluguje na uwagę fakt wyraźnego synergizmu w działaniu adrenaliny i noradrenaliny oraz obu inhibitorów po wprowadzeniu do 3 komory mózgu.

Chlorpromazyna nie znosi zmian elektrofizjologicznych wywołanych lokalnym doprowadzeniem adrenaliny i noradrenaliny do podwzgórza i tworzącego siatkowatego. Wskazuje to, że ośrodkowe działanie chlorpromazyny jest bardziej skomplikowane niż prosty wpływ adrenolityczny i dotyczy takich struktur, które nie są pobudzane przy bezpośrednim doprowadzeniu adrenaliny i noradrenaliny do ośrodków. Być może punkt uchwytu chlorpromazyny leży bardziej obwodowo w odgałęzieniach głównych szlaków wstępujących (*Bradley* 1957).

Działanie ośrodkowe adrenaliny i noradrenaliny przedstawia się odmiennie u różnych gatunków zwierząt doświadczalnych. *Mc Cubbin* i wsp. (1960) oraz *Kaneko* i wsp. (1960) obserwowali długotrwałe spadki ciśnienia tętniczego wprowadzając duże dawki noradrenaliny do komór bocznych u psów. Przemawia to za pewną odrębnością gatunkową transmisji synaptycznej w obrębie pnia mózgu.

Fakty stwierdzone przez nas dostarczają, jak się wydaje, mocniejszych argumentów dla teorii o adrenalinie i noradrenalinie, jako czynnikach modyfikujących bezpośrednio lub pośrednio transmisję w obrębie pewnych struktur układu siatkowatego pnia mózgu i podwzgórza, między innymi tych, od których zależy wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Nawet bowiem w badaniach wykonanych techniką mikroelektrod (*Bonvallet* i wsp. 1956, *Bradley, Mollica* 1958) wprowadzano oba neurohormony dożylnie, nie unikając przy tym możliwości uruchomienia mechanizmów ogólnych wyzwalanych krążeniem obu substancji w całym organizmie.

#### WNIOSKI

1. Adrenalina i noradrenalina wprowadzone na drodze mikroiniekcji do obszaru tylnego podwzgórza lub do układu siatkowatego pnia mózgu kota w lekkiej narkozie chloralozowej, lub na preparacie „*encephale isolé*” bez narkozy, wywołują aktywację neuronów układu siatkowatego. Zmiany te objawiają się szybką synchronizacją EEG przy odprowadzeniach z pnia mózgu i desynchronizacją przy odprowadzeniach z powierzchni kory mózgowej. W okresie tym wzmagają się reakcje presyjne przy drażnieniu ośrodków sympatycznych podwzgórza i ośrodków presyjnych układu siatkowatego pnia mózgu. Zmniejszają się ujemne (depresyjne) efekty następcze po ustaniu drażnienia badanego punktu i pojawiają się efekty następcze dodatnie (presyjne). Zmiany te nie ograniczają się do bezpośredniej okolicy mikroiniekcji, lecz rozszerzają się na cały obszar układu siatkowatego pnia mózgu.

2. W części doświadczeń mikroiniekcje ardenaliny i noradrenaliny do tylnobocznych obszarów podwzgórza powodują znaczny wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększenie siły skurczów i przyspieszenie czynności serca. Przecięcie rdzenia kręgowego pod przedłużonym lub środki blokujące przewodnictwo w synapsach zwojowych (Hexamethonium) znoszą ten efekt.

3. Inhibitory oksydazy monoaminowej — iproniazyd i harmina — wprowadzone na drodze mikroiniekcji do podwzgórza i układu siatkowatego pnia mózgu, wywołują zmiany w czynności elektrycznej i w pobudliwości podobne do efektu adrenaliny i noradrenaliny. Okres utajony tych zmian jest jednak dłuższy niż po mikroiniekcjach adrenaliny i noradre-

naliny. Bezpośrednio po mikroiniekcjach iproniazыду i harminy do obszaru nakrywki śródmózgowa występują krótkotrwale spadki ciśnienia, poprzedzające na długi czas zmiany opisanego powyżej typu.

4. Wprowadzenie adrenaliny i noradrenaliny bądź iproniazыду i harminy osobno albo łącznie do 3 komory mózgu nie zmienia poziomu ciśnienia tętniczego, ani akcji serca. Natomiast po wprowadzeniu tych związków do 3 komory mózgu przy drażnieniu szeregu punktów presyjnych podwzgórza i pnia mózgu występują nasilone dodatnie (presyjne) efekty następcze.

5. Stwierdzone fakty przemawiają za rolą adrenaliny i noradrenaliny w przewodnictwie synaptycznym w obrębie ośrodków układu siatkowatego, regulujących poziom ciśnienia tętniczego.

A. Trzebski

## ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ЦЕНТРАЛЬНЫМ ДЕЙСТВОМ НЕЙРОГОРМОНОВ

### Содержание

Представлен стереотактический метод микроинъекций нейрогормонов в различные мозговые центры у кошки с одновременной регистрацией токов действия и возможностью раздражения места микроинъекции.

Адреналин и норадреналин, вводимый путем микроинъекции в область заднего гипоталамуса или ретикулярной системы мозгового ствола кошки, находящейся в неглубоком хлоралозовом наркозе, или препарата „encephale isole“ без наркоза, вызывает активацию нейронов ретикулярной системы. Эти изменения проявляются быстрой синхронизацией ЭЭГ при отведениях из мозгового ствола, а десинхронизацией при отведениях из поверхности коры головного мозга. В этом периоде увеличиваются прессийные реакции при раздражении симпатических центров гипоталамуса и прессийных центров ретикулярной системы мозгового ствола. Уменьшаются отрицательные (депрессийные) последовательные эффекты после окончания раздражения исследованного пункта и появляются последовательные положительные (прессийные) эффекты. Наблюдаемые изменения не ограничиваются только к непосредственному месту микроинъекции, но также распространяются на всю область ретикулярной системы мозгового ствола.

В ряде экспериментов микроинъекции адреналина и норадреналина в области заднебоковых районов гипоталамуса вызывают значительное повышение артериального давления, увеличение силы систолы и ускорение сердечной деятельности. Пересечение спинного мозга ниже продолговатого мозга, а также введение препаратов, блокирующих проводимость в ганглиозных синапсах (гексаметоний) уничтожают этот эффект.

Ингибиторы моноаминовой оксидазы — ипрониазид и гармин — введенные путем микроинъекции в гипоталамус и ретикулярную систему мозгового ствола, вызывают изменения возбудимости и электрической функции похожие к влиянию адреналина и норадреналина. Латентная фаза этих изменений однако более продолжительна, чем при инъекциях адреналина и норадреналина. Непосредственно после микроинъекции ипрониазида и гармина в области крыши среднего мозга наблюдаются кратковременные периоды падения давления, которые на долго предшествуют изменениям описанным прежде.



Введение адреналина и норадреналина либо ипрониазида и гармина отдельно или совместно в третий мозговой желудочек не вызывает изменений ни кровяного давления, ни сердечной деятельности.

Зато, после введения тех самых препаратов в третий мозговой желудочек при одновременном раздражении прессийных областей гипоталамуса и мозгового ствола появляются, выраженные положительные (прессийные) последовательные эффекты).

Обнаруженные факты указывают на роль адреналина и норадреналина в синаптической проводимости в области центров ретикулярной системы регулирующих уровень артериального давления.

A. Trzebski

## STUDIES ON THE CENTRAL ACTION OF NEUROHORMONES

### Summary

The stereotaxic method is described, which permits microinjections of neurohormones into various cerebral centers of the cat with registration at the same time of action currents and stimulation of the site of the microinjection.

Adrenaline and noradrenaline injected into the posterior area of the hypothalamus or the reticular formation of the brain stem of cats under light chloralose anesthesia, or into the „encephale isole” without anesthesia, cause activation of the neurones of the reticular formation. These changes are manifested by a rapid synchronization of the EEG lead from the brain stem, and desynchronization in leads from the surface of the cerebral cortex. At this time pressor responses to stimulation of the sympathetic centers in the hypothalamus and pressor centers in the reticular formation of the brain stem increased. The negative (depressor) effect after cessation of stimulation of the studied site diminished, and positive secondary pressor effects appeared. These changes were not limited to the immediate neighborhood of the site of microinjection, but spread throughout the entire reticular formation of the brain stem.

In part of the experiments microinjections of adrenaline and noradrenaline into the posterolateral area of the hypothalamus caused a marked rise in arterial blood pressure, increased strength of heart contractions, and accelerated its rate. Transection of the spinal cord below the medulla oblongata or drugs blocking conduction in the ganglionic synapses (Hexamethonium) abolished this effect.

Inhibitors of monoamine oxidase — iproniazid and harmine — introduced in microinjections into the hypothalamus and reticular formation of the brain stem evoke changes in the electric function and excitability similar to those caused by adrenaline or noradrenaline. The latent period of these changes, however, is longer than after microinjections of adrenaline and noradrenaline. Microinjections of iproniazid and harmine into the area of the tectum of the mesencephalon are followed immediately by a short-lasting drop in blood pressure and afterwards longer-lasting changes of the type described above.

Introduction of adrenaline and noradrenaline or iproniazid and harmine separately or together into the third ventricle does not cause any change in blood pressure or action of the heart. On the other hand, introduction of these compounds into the third

ventricle while stimulating several pressor points in the hypothalamus and brain stem causes intense positive (pressor) secondary effects.

The observed facts indicate that adrenaline and noradrenaline play a part in synaptic conduction in the blood pressure regulating centers in the reticular formation.

#### PISMIENICTWO

1. Andersson B.: *Experientia*, 1952, 8, 157.
2. Axelrod J.: *Pharmacological Rev.* 1959, 11, 402.
3. Baust W., Katz P.: *Pflügers Archiv.*, 1961, 272, 575.
4. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 119.
5. Bonvallet M., Hugelin A., Dell P.: *J. Physiol.*, Paris, 1956, 48, 403.
6. Bradley P. B.: W zbiorze „Reticular Formation of the Brain” Henry Ford Hospital International Symposium, 1958, 123.
7. Bradley P. B., Mollica A.: *Arch. Italienn. Biol.*, 1958, 96, 168.
8. Capon A. J.: *J. Physiol.*, Paris, 1958, 50, 201.
9. Cybulski N.: *Gazeta Lekarska*, 1895, T. XV, Nr 12, 299.
10. Dell P.: W zbiorze „Reticular Formation of the Brain” Henry Ford Hospital International Symposium, 1958, 365.
11. Von Euler C., Höllgren B.: *J. Physiol.*, 1956, 131, 125.
12. Folkow B., Johansson B., Bengt O.: *Acta Physiol. Scan.*, 1959, 47, 262.
13. Gellhorn E.: *The Autonomic Imbalance and the Hypothalamus*. University Minnesota Press, 1957.
14. Grundfest H.: *Physiol. Rev.*, 1957, 37, 337.
15. Gerschenfeld H. M., Wald F.:
16. Zadunaisky J. A., de Robertis E. D. P.: XXI Congreso Internacional de Ciencias Fisiologicas. Buenos Aires, 1959, 106.
17. Harris G. W.: W zbiorze „Reticular Formation of the Brain” Henry Ford Hospital International Symposium, 1958, 207.
18. Heyman C.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1928, 35, 307.
19. Jasper H. H., Ajmone-Marsan C.: *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat*. Ottawa.
20. Kaada B. R.: *Acta Physiol. Scandin.*, 1954, 23 (Suppl. 83).
21. Kaneko Y., McCubbin J. W., Page J. H.: *Circulation Research*, 1960, 8, 1228.
22. Kovach A. G. B.: *Acta Physiol. Pol.*, 1955, 6, 241.
23. Malmejac J.: *J. Physiol.*, 1955, 130, 497.
24. Manning J. W., Peiss C. H.: *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 366.
25. Mantegazzini P., Poeck K., Santibanez G. H.: *Arch. Ital. de Biol.*, 1959, 97, 222.
26. McLean D. P.: *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 29.
27. McCubbin J. W., Kaneko V., Page J. H.: *Circulation Res.*, 1960, 8, 849.
28. Nowak S. J. G., Samaan A.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1935, 51, 463.
29. Olds J., Olds M. E.: *Science*, 1958, 127, 1175.
30. Pellmont B., Pletscher A.: *Helv. Physiol. Pharm. Acta*, 1958, 16, Fasc. 2, C 25.
31. Pickford M.: *J. Physiol.*, 1947, 106, 264.
32. Porter R. W.: *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 629.
33. Rothballer A. B.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 413. *Anat. Record*, 1957, 127, 359.
34. Stern L., Gauthier R.: *Arch. Int. Physiol.*, 1921, 17, 138, 391.

35. Schayer R. W.: J. Biol. Chem., 1951, 189, 301.
36. Taylor R. D., Page J. H.: Circulation, 1951, 4, 563.
37. Tournade M.: Bull. Acad. Med. Belg., 1933, 13, 271.
38. Trzebski A.: Acta Physiol. Pol., 1959, 10, 269.
39. Trzebski A.: W zbiorze „The Pathogenesis of Essential Hypertension. Proceedings of Praque Symposium, 1961, 232.
40. Trzebski A.: Acta Physiol. Pol., 1960, 11, 503.
41. Vogt M.: J. Physiol., 1954, 123, 451.
42. Walecki St.: Rozprawy Wydziału Matem.-Przyrodn. Akad. Umiejętn. S. III, Dział B, 1907, 47, 337.

Otrzymano: 26. 6. 1961.

Adres autora: Zakład Fizjol. Czł. A. M. Warszawa, Krak. Przedm. 26/28.