

CITOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A P-BRÓM-METAMFETAMIN (V-111) HATÁSÁRA A TAVI KAGYLÓ (*ANODONTA CYGNEA* L.) KÖZPONTI IDEGRENSZERÉBEN

BARANYI ILONA

ELTE Állatszervezettani Tanszék, Budapest

A tavi kagyló idegműködése szabályozásában a szerotonin mint transzmitter anyag nagy szerepet játszik. Ezért az *Anodonta cygnea* alkalmas objektum a szerotonin anyagcserevizsgálatára.

KNOLL és munkatársai kimutatták, hogy az általuk szintetizált p-bróm-metamfetamin szelektíven gátolja a szintetizált szerotonin felvételt, másrészt fokozza az elraktározott szerotonin kiürülését a gerinces állatok idegrendszerében. (5, 6, 9) Nem ismeretes azonban az, hogy ez a folyamat milyen neurális ultrastrukturális képletekben játszódik le.

Vizsgálataink célja az volt, hogy a tavi-kagyló központi idegrendszerében található különböző morfológiájú és különböző méretű vezikulumok funkciójának ismeretéhez adatokat szolgáltatassunk azáltal, hogy azokat megfigyeljük, hogyan viselkednek a p-bróm-metamfetamin hatására (1, 7).

Vizsgálatainkhoz 3—4 éves 40 db tavi-kagylót használtunk és ezeket p-bróm-metamfetamin (V-111)-al 0.02 mgr/kg kezeltük. Az anyag beadása után 1., 2., 6., 24., 48., 96-órával az állatokból kioperáltuk a központi idegrendszert és azt elektronmikroszkópos vizsgálatok céljára feldolgoztuk. (2, 3) Ismeretes, hogy a különböző fixálószerrek befolyásolják az ultrastrukturális képleteket (4). Ezért az elektronmikroszkópos vizsgálatainkhoz az anyagot nagy körültekintéssel, azonos módszerrel dolgoztuk fel, úgy a kontrollt, mint a kísérleti anyagot.

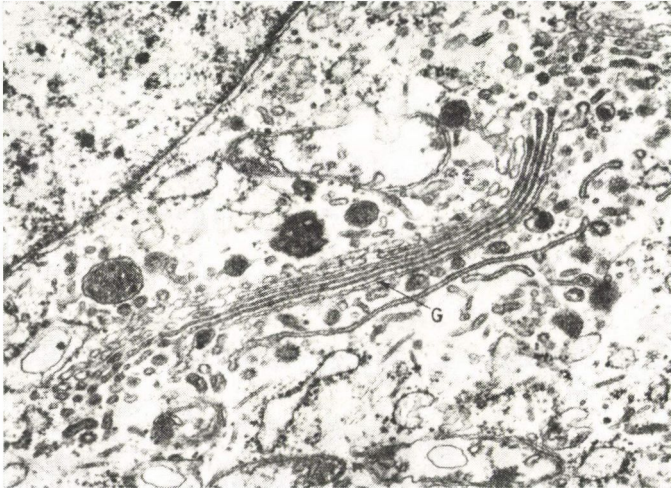
Eredmények

I. Csoport: Kontroll

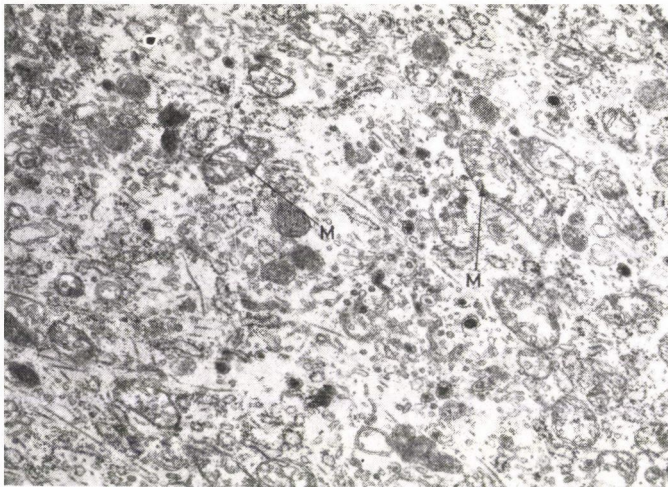
Cerebralis ganglion sejtis kéregállomány:

A maghártya szabályos lefutású, rajta befűződések nem fordulnak elő. A maghártya megkettőződése jól észrevehető, az internukleáris tér kicsi. A maghártyán belül a belső membrán felszínén dense kromatin felhalmozódás észlelhető. A magvacska denzitása egyenletes, gömb alakú és a sejtmag-centrumban helyezkedik el.

A citoplazmában a sejtmag közelében a Golgi-apparátust egymáshoz simuló, lelapult ciszternák képviselik. A Golgi ciszternák végén lefűződő vezikulumok észlelhetők, a lefűződött vezikulumok, melyek a ciszternákhoz közel helyezkednek el, centrumukban elektron dense anyagokat tartalmaznak, míg a távolabb levő vezikulumok világosak, elektron dense anyagot nem tartalmaznak. A citoplazmában az ergasztoplazmát néhány durva felszínű membrán alkotja (1. kép).



1. kép. Cerebralis ganglion. Kontroll; sejtmag és citoplazma részlet. Golgi-apparátus látható. $\times 33\ 000$



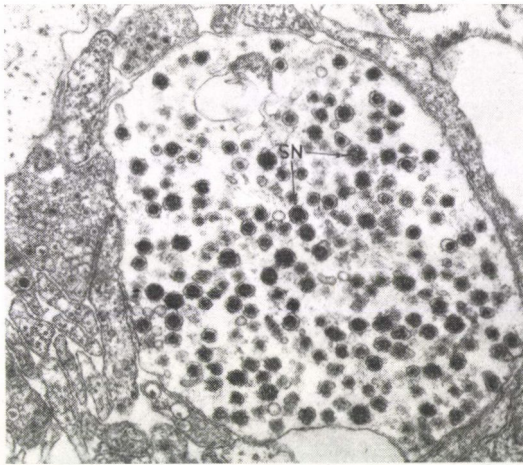
2. kép. Cerebralis ganglion. Kontroll; citoplazma részlet, számos mitokondriummal. $\times 33\ 000$

A citoplazmában számos mitokondrium figyelhető meg, alakjuk ellipszis vagy hosszúra megnyúlt. A mitokondriumok mátrixa világos, bennük a kriszta jól látható (2. kép).

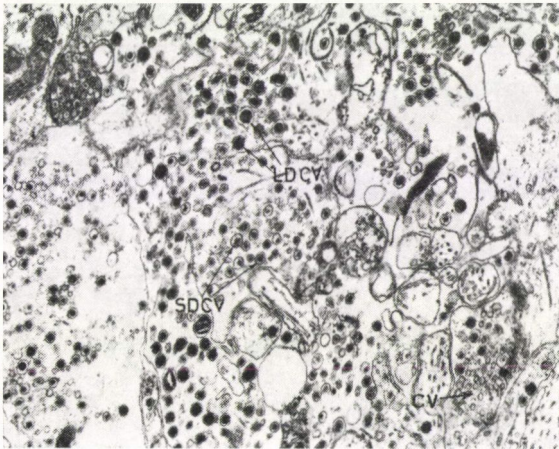
Cerebralis ganglion velőállománya (Neuropil)

A neuropilben nagyság és morfológiai változás szerint öt típusú vezikulum fordul elő, ezek a következők:

1. Neuroszekréta granulum: 2000 Å — 3000 Å (3. kép).
2. Nagyméretű dense-core vezikulumok 1200—1800 Å átmérővel bírnak.



3. kép. Cerebralis ganglion. Kontroll; neuropilből részlet, vastagabb idegrost átmetszet, benne számos neuroszekréta granulum (NS). $\times 33\ 000$



4. kép. Cerebralis ganglion. Kontroll; neuropilből részlet, nagy méretű dense-core vezikulumok (LDCV), kis méretű dense-core vezikulumok (SDCV), világos vezikulumok (CV) láthatók. $\times 30\ 000$

3. Kisméretű dense-core vezikulumok 700—1200 Å. A kis- és nagyméretű dense-core vezikulumok centrumában látható a dense-anyag, és e körül helyezkedik el a világos udvar. Ezen vezikulumok általában a vastagabb idegrostok átmetszetében, keverten fordulnak elő, de előfordulnak külön-külön idegvégződésekben, ill. vékonyabb idegrost átmetszetben is (4. kép).

4. Világos vezikulumok 600—800 Å átmérőjűek. A vékonyabb idegrostokban észlelhetők.

5. Megfigyelhetők még olyan vezikulumok, melyeknek a centrumában a dense-anyag excentrikusan helyezkedik el. Átmérőjük 1000—2000 Å között van. Ezen vezikulumokból igen kevés látható az idegvégződésekben.

Az eredmények értékelésének leírásánál az 1 órás kísérletek adataira nem térünk ki, mivel ultrastrukturális eltérést az anyagban a kontrollhoz viszonyítva nem észleltünk.

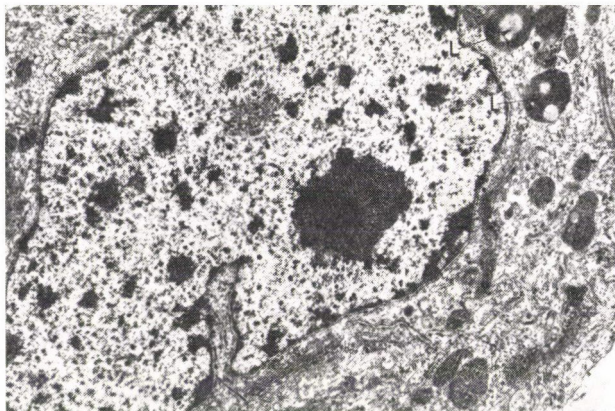
II. Csoport: V-III kezelt állatok

A: A V-III-el kezelt állatok központi idegrendszerében a beadás után 2 órával az alábbi elváltozásokat észleltük:

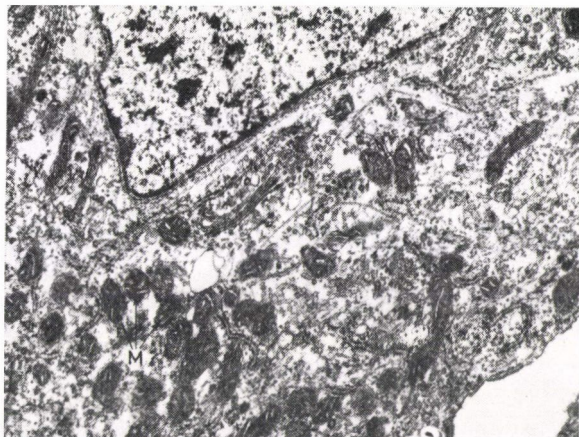
1. Cerebralis ganglion kéregállománya

A sejtmagban a dense-kromatin eloszlása változó, kisebb-nagyobb tömeget alkot. A maghártján befűződések észlelhetők (5. kép).

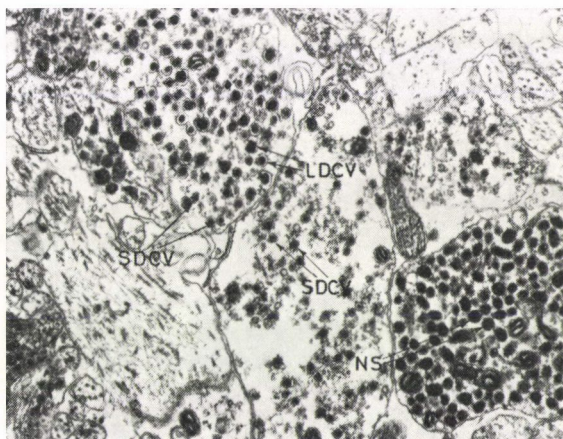
A citoplazmában számos mitokondrium észlelhető. A mitokondriumok belsejét sötét matrix tölti ki, benne a kriszták világos csík formájában észlelhetők. Az ergasztoplazma hosszanti ciszternák formájában látható, azok membránjának felszínén finom szemcsék észlelhetők. A Golgi-apparátus igen kis



5. kép. Cerebralis ganglion; 2 órával a V-III adása után. A maghártján befűződés látható. A citoplazmában lizoszómák (L) láthatók. $\times 17\ 000$



6. kép. Cerebrális ganglion: 2 órával a V-111 adása után. Citoplazma részlet, benne számos mitokondriummal (M) $\times 28\ 000$



7. kép. Cerebrális ganglion: 2 órával a V-111 adása után. Neuropilból részlet. Neuroszekréta granulumok (NS). Nagy méretű dense-core vezikulumok (LDCV), kis méretű dense-core vezikulumok (SDCV) láthatók. $\times 30\ 000$

számban van jelen. A lizoszómák száma viszonylag nagy, belsejükben világosabb foltok észlelhetők (5, 6. kép).

2. Cerebrális ganglion velőállománya (Neuropil)

Az idegrost átmetszetekben sok neuroszekréta granulum észlelhető. A nagyméretű dense-core vezikulumok és a kisméretű dense-core vezikulumok keverten egyazon idegvégződés vagy idegrost átmetszetében tömegesen fordulnak elő, hasonlóan a kontrollhoz (7. kép).

B: A V-111-el kezelt állatok központi idegrendszerében 6 órával az anyag beadása után az alábbi elváltozásokat észleltük:

1. *Cerebralis ganglion kéregállománya*

A sejtmagokban a dense-kromatin egyenlőtlen eloszlású.

A citoplazmában a mitokondriumok száma nagy, belsejüket sötét matrix tölti ki, benne a kriszták világos csík formájában észlelhetők (8. kép). A Golgi-apparátus és az ergasztoplazma háttérbe szorult. A lizoszómák száma elég magas és igen nagy méretűek, a belsejüket világosabb és sötétebb homogén anyag tölti ki (8. kép).

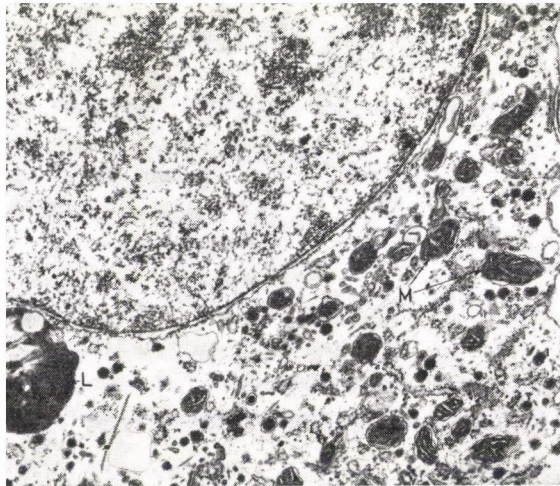
2. *Cerebralis ganglion velőállománya (Neuropil)*

A velőállományban számos olyan idegrost és idegvégződés található, amelyek tartalmaznak dense-core vezikulumokat. Különösen feltűnő volt az, hogy 6 órával az anyag beadása után a kisméretű, dense-core vezikulumok nagy többségéből az elektron-dense anyag kiürült (9. kép). A nagyméretű dense-core vezikulumok denzitásában különösebb változást a kontrollhoz viszonyítva nem észleltünk.

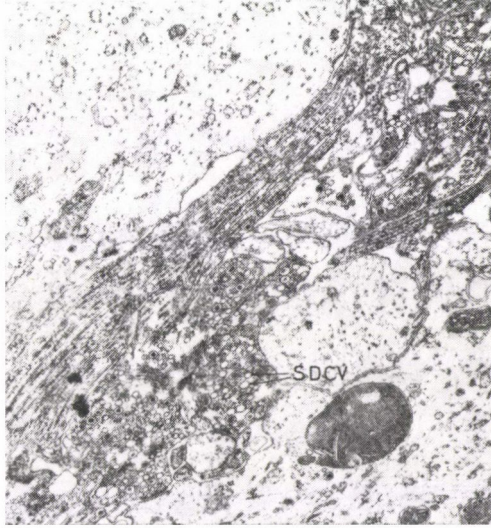
C: A V-111-el kezelt állatok központi idegrendszerében 24 óra elteltével az anyag beadása után az alábbi elváltozásokat észleltük:

1. *Cerebralis ganglion kéregállománya*

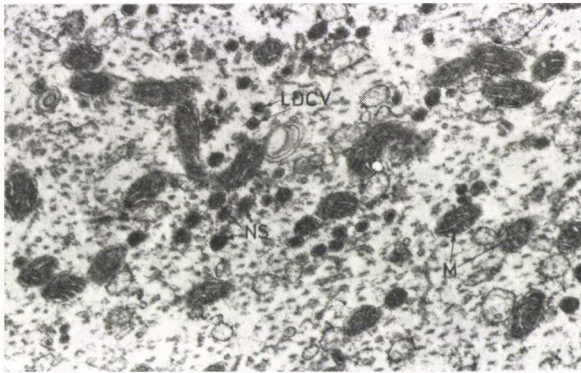
Az anyag beadása után 24 óra elteltével az idegsejtek citoplazmájában a sejtorganellumok közül a mitokondriumok vannak a legnagyobb számban.



8. kép. Cerebralis ganglion: 6 órával a V-111 adása után. Sejt részlet. Számos mitokondrium látható (M), továbbá óriás méretű lizoszómák (L). $\times 30\,000$



9. kép. Cerebralis ganglion: neuropil részlet. Kis méretű dense-core vezikulumok (SDCV) 6 órával a V-111 adása után. $\times 24\ 000$

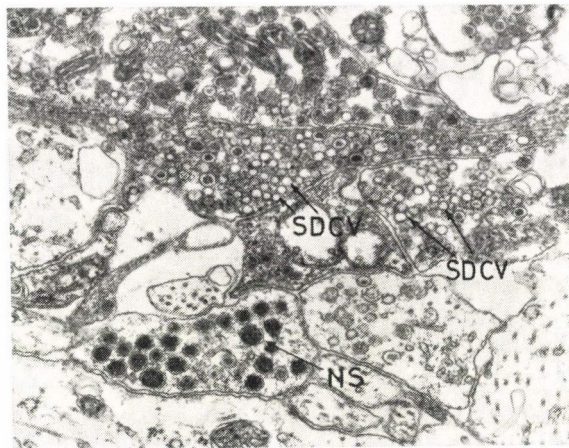


10. kép. Cerebralis ganglion: 24 órával a V-111 beadása után. Sejtrészlet. Citoplazmában számos mitokondrium (M), neuroszekréta granulum (NS), nagy méretű dense-core vezikulum (LDCV) látható. $\times 28\ 000$

A mitokondriumok belsejében a mátrix sötét, bennük a kristály világos csíkok formájában láthatók. Az ergasztoplazma és a Golgi-apparátus háttérbe szorult. A citoplazmában neuroszekréta granulumok és a nagyobb átmérőjű dense-core vezikulumok láthatók (10. kép).

2. A cerebralis ganglion velőállománya (Neuropil)

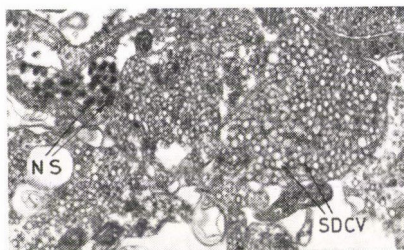
A kezelés után 24 órával az idegvégződésekben számos olyan vezikulum van, amelyik nem tartalmaz elektron-dense anyagot. Feltűnő, hogy a kicsi méretű dense-core vezikulumok denzitása teljesen megszűnt (11. kép).



11. kép. Cerebralis ganglion: 24 órával a V-111 adása után. Neuropilból részlet. Számos üres kis méretű dense-core vezikulum (SDCV), neuroszekréta granulum látható (NS). $\times 28\ 000$



12. kép. Cerebralis ganglion: 48 órával a V-111 adása után. Sejtrészlet. Citoplazmában nagy vakuolomok (V), mitokondrium (M) láthatók. $\times 28\ 000$



13. kép. Cerebralis ganglion: 48 órával a V-111 adása után. Neuropilból részlet. Neuroszekréta granulum (NS), üres kis méretű dense-core vezikulumok (SDCV) láthatók. $\times 24\ 000$

A nagyobb méretű dense-core vezikulumok, valamint a neuroszekrétaum granulumok denzitása lényeges változást nem mutatott.

D: V-111-el kezelt állatok központi idegrendszerében 48 órával a beadás után az alábbi elváltozásokat észleltük:

1. *Cerebralis ganglion kéregállománya*

A 48 órás kísérleti anyagban a cerebrális ganglion kéregállományában a sejtmagon belül a dense kromatin szétszórtan található, a maghártya közelében ez az anyag a belső membránon kisebb-nagyobb csoportokat is képezhet. Feltűnő, hogy a citoplazmában nagyobb vakuolumok keletkeztek, amelyekben világos, teljesen homogén anyag látható. A mitokondriumok sötét mátrixszal rendelkeznek, bennük a belső membrán világos csíkok formájában látható (12. kép). A Golgi-apparátus és az ergasztoplazma igen kis számban észlelhető.

2. *Cerebrális ganglion velőállománya (Neuropil)*

A 48 órás kísérleti anyagban az idegrostok és idegvégződéseken a kisebb méretű dense-core vezikulák denzitása megszűnt (13. kép). A neuroszekrétaum granulumok, valamint a nagyobb méretű dense-core vezikulumok denzitásában lényeges változást nem észleltünk.

Megjegyezni kívánjuk, hogy a pedalis és visceralis ganglionokban megfigyelt eredményt kaptunk a cerebrális ganglionokban észleltekkkel. Továbbá a 96 órás kezelések után sem kaptunk eltérő eredményt a fentiekhez viszonyítva, ezért ezek részletes leírásától eltekintünk.

Eredmények megbeszélése

KNOLL és munkatársai (5, 10, 8) gerinces állatokban kimutatták, hogy a p-bróm-metamfetamin (V-111) irreverzibilisen gátolja az 5-HT intraneurális felvételét. Ez a gátlás először szerotonerg tónus emelkedéséhez, majd nagyon hosszan tartó csökkenéséhez vezet. A tónus emelkedési szakaszában a vegyület egészen patkányon, nyúlón és macskán az LSD-hez hasonlóan hat (8, 9, 11). Továbbá az is ismeretes, hogy a p-bróm-metamfetamin kis adagban serkenti, nagyobb adagban gátolja a magasabbrendű idegműködést (6).

A p-bróm-metamfetamin hatását a tavi-kagyló központi idegrendszerében vizsgáltuk elektronmikroszkóppal, különös tekintettel a cerebrális ganglionra. Ismeretes, hogy a cerebrális ganglionnak nagy szerepet tulajdonítanak az állat magatartásában. Vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a tavi kagylóban igen kis dózis, 0,02 mgr/kg is lényeges eltérést adott a kontrollhoz viszonyítva. A V-111 beadása után 2 órával a citoplazmában mitokondriumok fel-

szaporodása volt észlelhető. Továbbá a V-111 beadása után 6 óra elteltével a kisméretű dense-core vezikulum többségéből az electron-dense anyag kiürült. Ez a kiürülés 24, 48, 96 óra elteltével még fokozódott. A nagy méretű dense-core vezikulumok a fenti anyag hatására változást nem mutattak.

Több éves szezonális vizsgálatainkban megfigyeltük, hogy a tavi kagyló központi idegrendszeréből a V-111 szelektíven üríti a biogén aminokat. Irodalomból ismeretes, hogy a V-111 szelektív szerotonerg amfetamin (10), ennek alapján az a következtetés tehető, hogy a tavi kagyló központi idegrendszerében a kis méretű dense-core vezikulumok a szerotoning funkcióhoz kapcsolódnak.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki Dr. Knoll József akadémikusnak, hasznos tanácsaiért és a gyögyszerért, amellyel a kísérleteket végeztem.

IRODALOM

1. AXELROD, J.: Studies on sympathomimetic amines: II. Biotransformation and physiological disposition of d-amphetamine, d-p-hydroxy-amphetamine and d-methamphetamine. — J. Pharmacol. exp. Ther. **110**, 315—326 (1954).
2. BARANYI, I.: A tavi kagyló (*Anodonta cygnea* L.) központi idegrendszerének anatómiai és hisztológiai felépítése. — Biol. Közl. XVIII. 33—39 (1970).
3. BARANYI, I.: Adatok a tavi kagyló (*Anodonta cygnea* L.) neuroszekréción sejtjeinek finom szerkezetéhez. — Biol. Közl. XIX. 143—148 (1971).
4. ELEKES, K. and ZS.-NAGY, I.: Electron microscopic investigations of the vesicle populations in the central nervous system of fresh water mussel (*Anodonta cygnea* L.). — Annal. Biol. Tihany **40**, 3—25 (1973).
5. KNOLL, B., GYARMATI Zs., TIMÁR J.: Agyi szerotonin és viselkedés. A parabrom-metilamfetamin hatásmódjának további elemzése. — MTA Orvostudomány **29**, 277—284 (1979).
6. KNOLL, B.: Krónikus para-bróm-metamfetamin (V-111) kezelés hatása patkányok tanulási memóriatároló képességére. — MTA Orvostudomány **27**, 60—70 (1976).
7. KNOLL, J., VIZI, E. S., KNOLL, B., SOMOGYI, Gy.: A p-bróm-metamfetamin (V-111) farmakológiája. — MTA V. Oszt. Közl. 40—50 (1967).
8. KNOLL, J. and VIZI, E. S.: Inhibition of the effects of LSD and p-bromo methamphetamine (V-111) by p-chlorphenylalanine. — Pharmacol. Res. Comm. **2**, 67—70 (1970).
9. KNOLL, J. and VIZI, E. S.: Cross-tolerance between p-bromo-methamphetamine (V-111) and LSD-25. — Pharmacology **4**, 278—286 (1970).
10. KNOLL, J., MAGYAR, K., VIZI, E. S., KNOLL, B., TÖRÖK, T., JÓNA, G.: Az agyi szerotonin szerepe a para-bróm-metamfetamin (V-111) farmakológiai hatásában. — Orvostudomány **23**, 100—120 (1972).
11. KNOLL, J., VIZI, E. S. and KNOLL, B.: Pharmacological studies on para-bromomethamphetamine (V-111) and LSD. — Acta physiol. Acad. Sci. hung. **37**, 151 (1970).