

A SYMPATHIKUS REFLEX NÉHÁNY PHYSIOLOGIAI ÉS PHARMAKOLOGIAI SAJÁTOSSÁGA

PÓRSZÁSZ JÁNOS

az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1973. III. 26.

Sell, Erdélyi és Schaefer (1958) kimutatták, hogy bármely somatikus vagy vegetatív afferens ideg ingerlése az efferens sympathikus ágakon kiváltott potenciált eredményez. A sympathikus reflex vizsgálataik szerint bulbaris szinten záródik, mert a C_1 – C_2 segmentumban történő átmetszés után nem váltható ki. Hasonló konklúzióra jutottak Weidinger és mtsai is (1961). A sympathikus reflex behatóbb analízise azonban azt mutatta, hogy abban gerincvelői szelvények is résztvesznek, és annak ún. „early response” komponensét közvetítik (Coote és Downman, 1966, 1969; Coote és mtsai, 1969; Sato és Schmidt, 1971). A bulbaris szinten záródó reflex periferiás sympathikus idegi megnyilvánulása a „late response”, melyet a „silent period” követ. Iwamura (1969) megállapítása szerint a silent period (csendes periodus) is nyúltvelői struktúrák — nevezetesen a bulbaris formatio reticularis ventromedialis részének — izgalmára vezethető vissza.

A sympathikus reflex eddig leginkább analizált kérdése az volt, hogy milyen típusú somatikus afferens rostok izgalma váltja ki azt (Fedina és mtsai, 1966; Fussey és mtsai, 1968; Koizumi és mtsai, 1968, 1970; Collin és mtsai, 1969; Coote és Perez—Gonzales, 1970; Schmidt és Schönfuss, 1970; Schmidt és Weller, 1970; Jänig és mtsai, 1972).

Úgyszintén számosan tették vizsgálat tárgyává a reflex intrabulbaris pályáinak tisztázását is. Erre vonatkozóan jó összefoglalás található Downman-nél (1972).

Keveset tudunk azonban a sympathikus reflex alapvető élettani sajátosságairól, a reflex dinamikájáról. Ilyen kérdések pl. a sympathikus reflex időbeli és térbeli facilitációja, az ingerületi és gátló folyamatok felépülésének, ill. megszűnésének időviszonyai; van-e különbség a visceralis és somatikus eredetű sympathikus reflex sajátosságai, ill. organizációja között? Milyen jellegűek a sympathikus központok transmissiók folyamatai, azaz mi lehet a transmitter anyag, mely az ingerületi, ill. gátló funkciókért felelős? A dolog természeténél fogva az utóbbi kérdéskomplexum vizsgálatára a farmakológiai megközelítés látszik a legkönnyebben megvalósíthatónak.

Miután Cannon véleménye szerint (1929) a sympathikus idegrendszer

tömegében rendszerint uniform módon reagál, jogosult az a feltételezésünk, hogy a sympathikus központok — így többek között pl. a vasomotor-központ — physiologiai vagy pharmacologiai sajátosságaira, illetve a fentemlített kérdések tisztázására a sympathikus reflexben beálló változásokból vonjunk le következtetéseket. Talán nem csökkenti e feltételezést az, hogy a sympathikus efferens csatornák válasz reakciói nem mindig mutatnak parallelitást az art. vérnyomás-változásokkal (Such és mtsai, 1973).

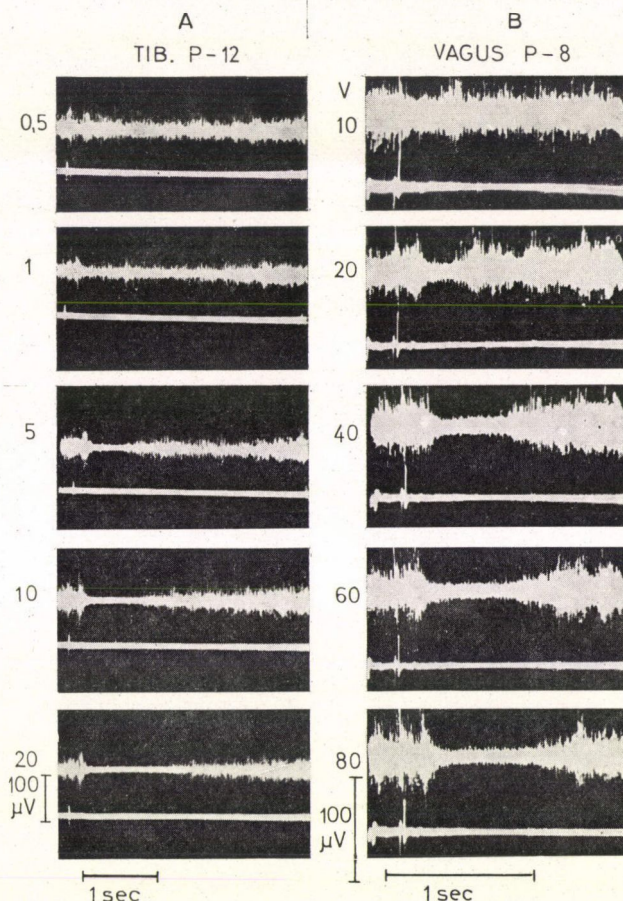
Methodikák

Kísérleteinkhez macskákat használtunk, melyeket — hacsak külön említés nem történik — 45 mg/kg chloralose + 350 mg/kg urethan keverékkel ip. narkotizáltunk. A vérnyomást rendszerint a bal art. femoralisból regisztráltuk Statham elektromanometerrel. A sympathikus aktivitást a bal oldali veséhez húzódnó, egyik vékony postganglionaris sympathikus rostról vezettük el platina elektróddal (pólustávolság 4 mm) bipolarisan, paraffin-olaj alatt. A működési áramokat nagy bemenő-ellenállású, R. C. csatolású erősítővel erősítettük (0,8—50 Hz alsó szűrés, 1—2 KHz felső szűrés). Az akciós áramokat egyrészt a kétsugaras oscilloscop egyik sugarán, másrészt pedig direkt és/vagy az aktív elemekkel működő integrátorral integrált formájukban Beckman Dynograph R polyphysiographon folyamatosan regisztráltuk. Az integrált sympathikus aktivitásban bekövetkező változások nagyságát — mindig azonos időegységet, rendszerint 15 mp-et véve alapul — az ingerlést megelőző alaptervékenység százalékában fejeztük ki. Az egyes impulzusokkal kiváltott válaszokat közvetlenül is fényképeztük, s ha az átlagolásokra szükség mutatkozott, akkor a válaszreakciókat 2×5 vagy 10 egymásra fényképezett potenciál alapján értékeltük. Négyszöghullámú generátorral ingereltük a n. ischiadicus különböző ágait, rendszerint a n. tibialis posterior, továbbá a bal vagus centralis csomkját.

Kísérleteink többségében a mozgási artefactumok elkerülése céljából az állatokat flaxedylllel kezeltük (2 mg/kg iv., 3—4 óránként). A mesterséges légzés 14/min. frekvenciával Starling-pumpával történt.

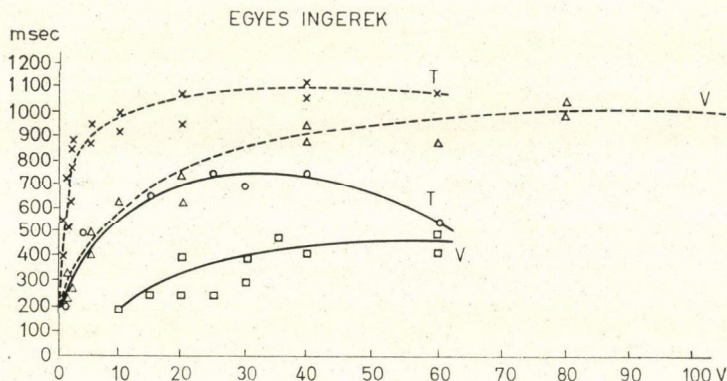
I. Somatikus és vegetatív afferentációval kiváltott csendes periódusok quantalis summatioja

E kísérletsorozatban a n. tibialis posterior, ill. a nyaki vagus centralis csomkjára alkalmazott egyes impulzusokkal — a renalis sympathikus efferensen — kiváltott csendes periódusok hosszát hasonlítottuk össze növekvő feszültségű, de mindig azonos impulzus-szélességű ingerek esetén. Az 1. ábra A oszlopában a n. tibialis, a B oszlopában a n. vagus ingerlésével nyert eredmények láthatók. Az ábrán megfigyelhető, hogy a n. tibialis centralis csomk-



1. ábra. A csendes periódusok *quantalis summatiója*. Ingerparaméterek felülről lefelé: A oszlopban 0,5–1–5–10 és 20 V, 1 msec; B oszlopban 10–20–40–60–80 V, 5 msec. 10 egymásra fényképezett potenciál

jának emelkedő feszültségű impulzusokkal történő ingerlésére a csendes periódus hossza egyre növekszik, és maximális hosszát kb. 20 V-nál éri el. Ugyancsak hosszabbodik a csendes periódus időtartama a n. vagus ingerlésével végzett kísérletekben is, a maximális hosszát azonban 80 V-nál éri el. Az ábrából az is megfigyelhető, hogy a n. tibialis ingerlésével létrehozott silent period lényegesen hosszabb tartamú, mint amit a vagus ingerlésével lehet kapni. Összesen 10 állaton végeztünk ilyen vizsgálatot, s ezekből — a jobb áttekinthetőség kedvéért — csak 2 állaton nyert eredményeinket tüntettük fel a 2. ábrán. Ennek abszcisszájára a csendes periódus kiváltásához szükséges feszültséget voltokban, ordinátájára pedig a csendes periódus időtartamát mértük fel msec-ban. Az ábráról leolvasható, hogy a n. tibialis centralis csomkjának ingerlésével kiváltott csendes periódus azonos állaton mindig hosszabb, mint



2. ábra. Összefüggés a csendes periódus hossza és az azt kiváltó feszültségek között. Abszcissza: feszültség voltokban; Ordinata: csendes periódus msec-ban; Szaggatott vonalak a 7. sz. állaton, a kihúzott vonalak a 8. sz. állaton végzett kísérletek eredményei. T = n. tib. post., V = n. vagus

amit a n. vagus felől lehet elérni. A 8. sz. állaton (szaggatott vonal) a csendes periódus maximális hossza a n. tibialis (T) ingerlésére 1100 msec, míg a vagus esetén (V) 1000 msec. A 7. sz. állaton (kihúzott vonal) ez 750, ill. 450 msec-nak adódott. Látható az is, hogy — különösen a 8. sz. állatnál — a n. tibialis növekvő feszültségű ingerlésére a csendes periódus tartama eleinte jóval gyorsabban növekszik, mint a vagus esetén.

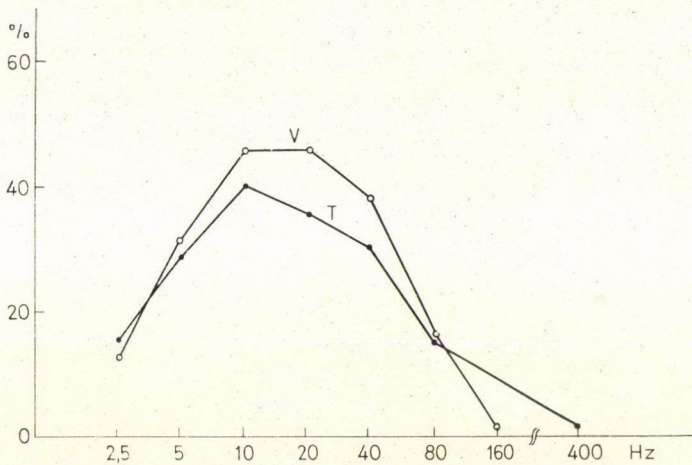
E két jellemző példával azt kívánjuk demonstrálni, hogy az afferens ideg ingerlésével kiváltott csendes periódusok hosszában állatonként meglehetősen nagyok a különbségek, s a különböző állatokat tekintve, a vagalis eredetű hosszabb is lehet, mint a somatikusé. Kísérleteinkben viszont egyetlen kivételt sem találtunk, ahol ugyanazon az állaton a vagus felől hosszabb csendes periódust tudtunk volna létrehozni, mint a n. tibialis felől. Az azonos afferentációt tekintve a csendes periódusok maximális hosszában fellelhető időkülönbségek oka feltehetően az állatok narkotikummal szemben mutatott eltérő érzékenységében kereshető. Erre vonatkozóan a továbbiakban még visszatérünk.

A csendes periódus idejének analízise alapján megállapítható, hogy a somatikus afferentációjú csendes periódus quantalis summációs képessége lényegesen nagyobb, mint a vagalisé.

II. Somatikus és vegetatív afferentációval kiváltott csendes periódusok temporalis summációjá

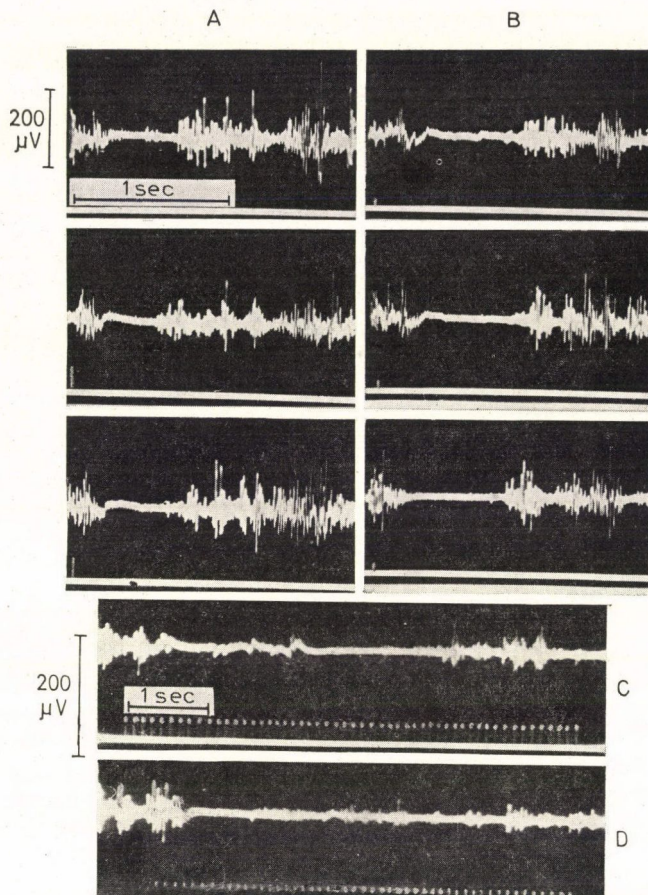
Iwamura (1969) szerint a csendes periódusban alkalmazott újabb somatikus inger csak akkor vált ki ismét late response-ot (excitációt), ha azt a kondicionáló inger után 400 msec-on túl adja le. Ezen időn belül megismételt újabb afferens impulsus a csendes periódust csak akkor nyújtja meg, ha azt éppen

400 msec múlva alkalmazza a kondicionáló stimulus után: „Changes of the silent period could not be observed with conditioning-test interval of 300 msec.” Ezen adatból kiszámítható, hogy a csendes periódus csak olyan afferentatio után nyúlna meg, melynek frekvenciája 2,5 Hz. Fedina (1966) a sympathikus efferens aktivitás teljes gátlását 5 Hz-nél szaporább impulzusoknál már nem tudta megfigyelni. Általában ismeretes az, hogy mind a vegetatív, mind a somatikus afferens ingerlés még 100 Hz esetén is vérnyomássüllyedést okoz. Ilyenkor a sympathikus efferens aktivitás ezzel párhuzamosan szintén gátlódik, mint az



3. ábra. Az efferens sympathikus aktivitás gátlása az ingerfrekvencia függvényében. ●—●—●— n. tibialis (T); ○—○—○ = n. vagus (V). Részletek a szövegben

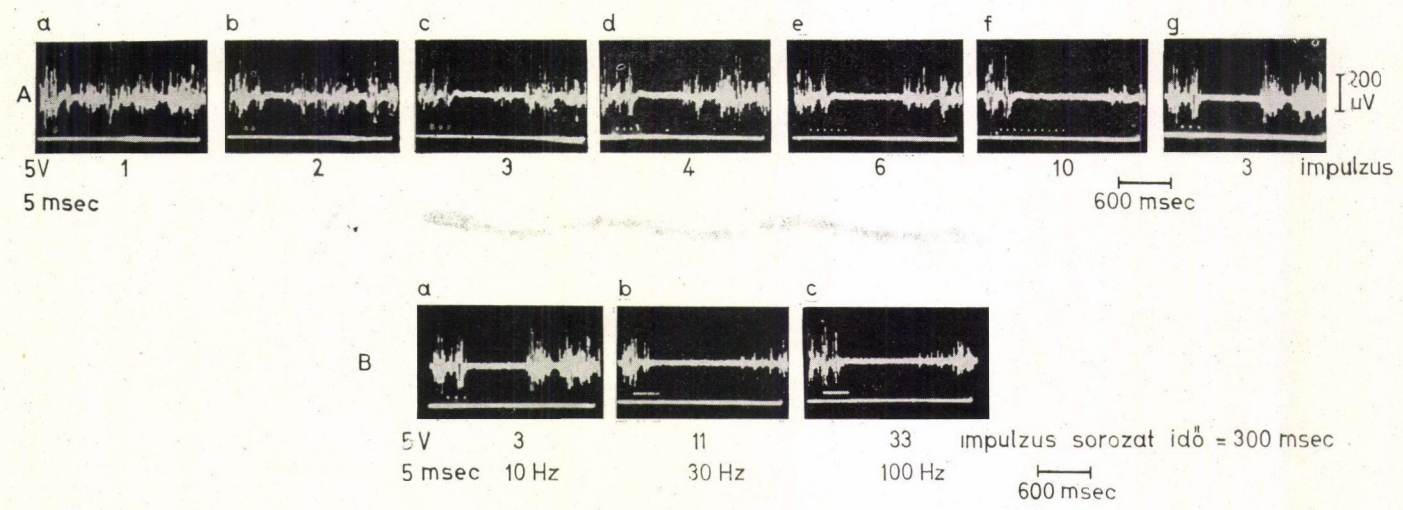
korábbi megfigyeléseinkből is kiderül (Pórszász, 1966). Gootman és Cohen (1969, 1970) szerint is a vérnyomás-süllyedés és a sympathikus aktivitás gátlása között meglehetősen jó a párhuzam. Ha feltételezzük, hogy a csendes periódusok summatiója felelős a sympathikus gátlásért, nehezen képzelhető el, hogy 5 Hz-nél szaporább afferentatiójú ingerlés ne hosszabbítaná a csendes periódus idejét. Ezért megvizsgáltuk, hogy miként változik az efferens sympathikus aktivitás a különböző frekvenciájú, somatikus és vegetatív afferens ingerekre. A n. tibialist 1–2 V-al és 1 msec-al, míg a n. vagust 5–10 V-al és 3–5 msec-al ingereltük 2,5, 5, 10, 20, 40, 80 és 160 Hz-es frekvenciákkal, 10–10 mp-ig. Ezen vizsgálataink eredményeit a 3. sz. ábrán foglaltuk össze, ahol az abszcisszán a frekvenciát, az ordinátán pedig az integrált sympathikus aktivitás-gátlást százalékban tüntettük fel. Az ábrából jól kivehető, hogy 10–20 Hz-es afferens somatikus, ill. vegetatív ingerlés gátolja legerősebben a sympathikus aktivitást és a gátlás is eléggé kifejezett. Ez utóbbi frekvenciánál az impulzusok 50 msec-ként követik egymást, tehát jóval azon időn belül, amit Iwamura (1969) vagy Fedina (1966) megjelöl.



4. ábra. A csendes periódusok temporalis summatioja somaticus és vegetatív afferentatio esetén. Az A oszlopban a n. vagus centr. csonk (4 V, 3 msec), míg a B-ben a n. tibialis post. centr csonk ingerlésével (2 V, 1 msec) kiváltott három csendes periódus látható. Az oscilloscop második sugarán a stimulusok láthatók. A C, ill. D neurogramon a n. tibialis, ill. a n. vagus folyamatos ingerlésére (n. vagus 4 V, 3 msec, 10 Hz; n. tibialis 2 V, 1 msec, 10 Hz) bekövetkező sympathikus aktivitás-változást tüntettük fel

A csendes periódusok temporalis summatióját mutatja a 4. ábra. Ennek A oszlopában feltüntetett 3 neurogram a n. tibialis centralis csonkjára alkalmazott egyetlen 2 V, 1 msec-os ingerrel kiváltott csendes periódusokat, míg a B oszlop a n. vagus centralis csonkjára alkalmazott egyetlen 5 V, 3 msec-os ingerrel kiváltott 3 csendes periódust mutatja. Ha most ugyanilyen paraméterű impulzusokkal, de 10 Hz-el a n. tibialis (C neurogram), ill. a n. vagus (D neurogram) centralis csonkját ingereljük, akkor a csendes periódusok summálódnak, és az efferens sympathikuson aktivitás alig figyelhető meg. A csendes periódusok summatioja eredményezi tehát a sympathikus struktúrák működésének gátlását.

A temporalis summatio pontosabb, kvantitatív viszonyait az 5. sz. ábra mutatja. Itt a n. vagus centralis csonkját 100 msec-ként (10 Hz) alkalmazott



5. ábra. A viscerosympathoinhibitoros reflex kvantitatív viszonyai. A neurogram alatti számok az afferens impulzusok számát jelentik. Bővebb magyarázat a szövegben.

Orvostudomány 24, 1973.

különböző számú, 5 V és 5 msec paraméterű afferens impulzussal ingereltük. Ez az inger éppen küszöbingernek tekinthető, mivel egyetlen impulzus még nem okoz csendes periódust. Két afferens impulzus esetén ez már kifejezett, és tartama egyre hosszabb lesz, minél több az afferens impulzus (ábra A része).

Az ábra B részén pedig azt demonstráltuk, hogy még a 33 (30 Hz), sőt 10 msec-kénti (100 Hz) ismétlődésű afferens impulzusok is jelentősen hosszabbítják a csendes periódus idejét. Ezen felül mindegyik neurogramon jól szembe-tűnik, hogy az ingerlés abbahagyása után a spontán aktivitás csak rövidebb-hosszabb idő után tér vissza. Úgy tűnik, hogy a gátlás az ingerlés után még fennáll, és így analógja a gerincvelői reflexeknél megfigyelt after-discharge-nak. A továbbiakban ezen „gátló” jellegű after-discharge-ok sajátosságainak tisztázására végzett vizsgálatainkat ismertetjük.

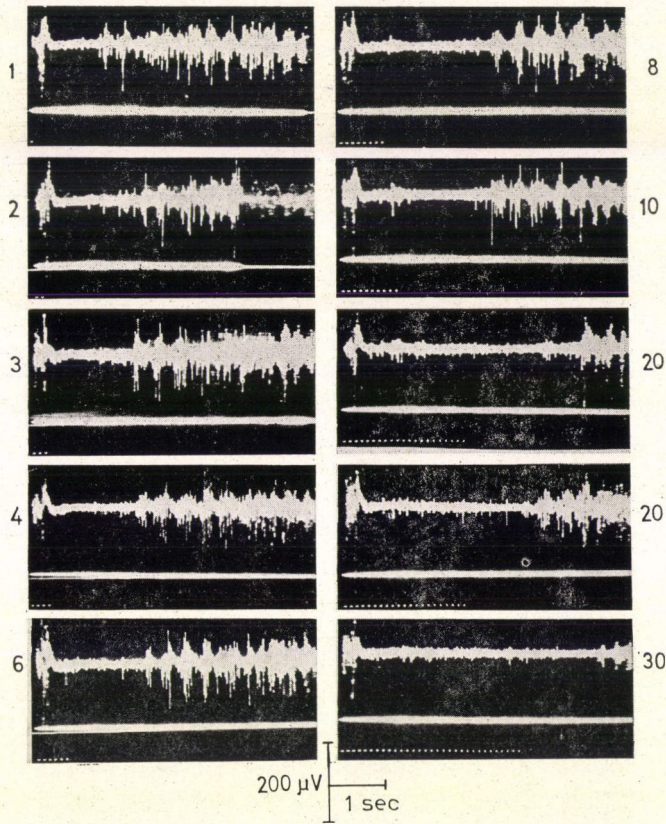
III. *A csendes periódus after-discharge jelenségei*

E kísérleteinkben a n. vagus és a n. tibialis centralis csomóit 100 msec-ként (10 Hz) alkalmazott, növekvő számú egyes impulzusokkal ingereltük és mértük az ingerlés abbahagyása utáni azon időtartamot, mely alatt a sympathikus aktivitás még teljes gátlást mutatott. Az ingerparamétereket úgy választottuk meg, hogy az első inger éppen küszöb feletti legyen, azaz olyan, mely már önmagában is csendes periódust okoz. A n. tibialis 1 msec tartamú, 2, 4, 8 V, míg a vagusokat 3–5 msec tartamú, 4, 8, 16 V-os feszültségekkel ingereltük.

A 6. sz. ábrán bemutatott kísérletben a n. tibialis centralis csomóját 2 V-os, 1 msec tartamú, növekvő számú impulzusokkal izgattuk. Ezen megfigyelhető, hogy már az első impulzus csendes periódust vált ki, s a növekvő számú impulzusok az ingerlés abbamaradása után egyre hosszabb gátlást eredményeznek, az „inhibitoros” after-discharge egyre nő. Maximális hosszát jelen esetben 20 impulzus után éri el.

A 7. sz. ábrán a n. vagus ingerlésével végzett, hasonló jellegű kísérlet látható. Itt 4 V, 3 msec-os ingerparamétereket használtunk. Az ábrából kivehető — ami különösen jellemző a vagalis afferentiációra —, hogy a csendes periódus az ún. late response nélkül jelenik meg. Megfigyelhető az is, hogy a növekvő számú afferens impulzusok egyre hosszabb, „inhibitoros” after-discharge-ot eredményeznek.

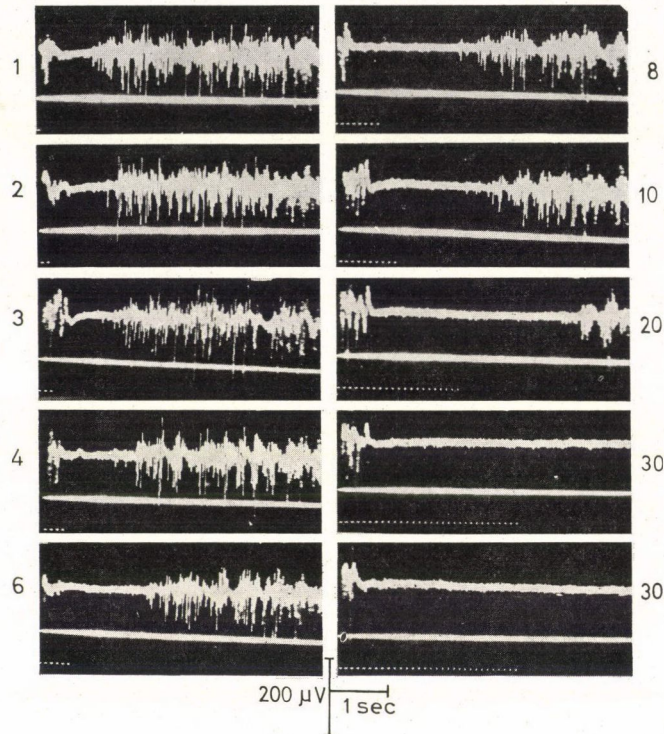
Ilyen jellegű vizsgálatokat összesen 4 állaton végeztünk. A 8. sz. ábrán ugyanazon az állaton nyert vagalis és tibialis eredetű „inhibitoros” after-discharge-ok időtartamát tüntettük fel, különböző számú afferens impulzus és különböző feszültség esetén. A növekvő feszültségek mellett végzett vizsgálatok az „inhibitoros” after-discharge *quantalissummatív* viszonyaira enged meg következtetések levonását. Az ábrán, az abszcisszára az



6. ábra. A csendes-periódus „after-discharge” jelenségei. A n. tibialis post. centralis csonkját 100 msec-ként különböző számú impulzussal ingereltük. A számok az alkalmazott impulzusszámokat jelentik. Ingerparaméter: 10 Hz, 2 V, 1 msec

afferens idegekre leadott impulzusok számát, az odinátára pedig az „inhibitoros” after-discharge-ok idejét mértük fel msec-okban. Megfigyelhető, hogy azonos feszültségek esetén a növekvő számú ingerimpulzusok egyre hosszabb after-discharge-ot eredményeznek. Ugyancsak növeli az „inhibitoros” after-discharge tartamát — azonos impulzusszámok esetén — a feszültség emelése is. Megfigyelhető továbbá, hogy a n. tibialis ingerlésével (szaggatott vonalak) nem lehet olyan tartós „inhibitoros” after-discharge-ot kiváltani, mint a vagus ingerlésével (kihúzott vonalak). A kétféle afferentiációval kiváltott reflexfolyamat közötti alapvető különbség tehát az, hogy míg a n. tibialisra alkalmazott impulzusok okozta „inhibitoros” after-discharge igen hamar tetőzik, azaz „telítési” szintet ér el, addig a n. vagus esetén ez a telítési szint — tehát az az érték, melyen túl az impulzusok számának növelésére már alig növekszik az „inhibitoros” after-discharge-ok ideje — a magasabb impulzusszámok felé tolódik el.

A 9. sz. ábrán különösen jól látszik ez az összefüggés. Itt a n. tibialis esetén (szaggatott vonalak) az 5 V-os ingerek alkalmazásakor kb. 10 impulzusnál jelenik meg a „telítési” szint és a 10 V-osnál 5 impulzus alkalmazása esetén. Ezzel szemben a vagus-izgatással létrehozott inhibitoros after-discharge-ok az



7. ábra. A csendes periódus „after-discharge” jelenségei. A n. vagus centralis csomóját 100 msec-ként különböző számú impulzussal ingereltük. Ingerparaméterek: 10 Hz, 4 V, 3 msec. A neurogramok melletti számok az alkalmazott impulzusokra vonatkoznak.

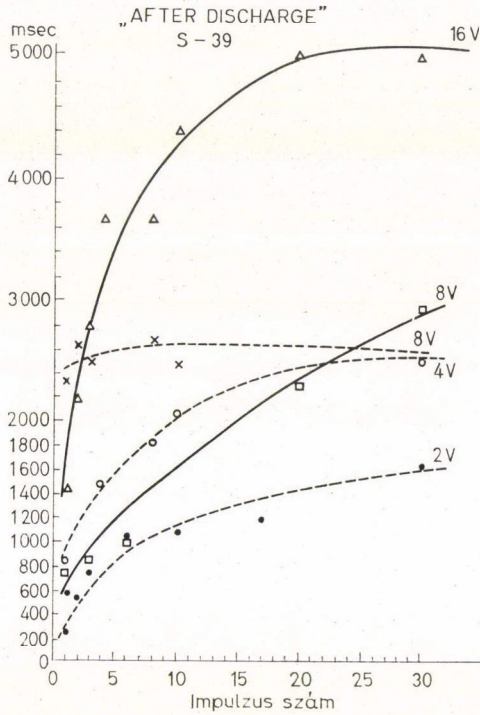
5 és 10 V-os ingerek esetén csak lassan közelítik meg a telítési szintet és azt 5 V-nál 10 impulzusnál, 10 V-nál 20 impulzusnál érik el.

Vizsgálataink eredményeit összefoglalva azt mondhatjuk, hogy mind a somaticus, mind a visceralis afferentációval kiváltott csendes periódus reflexes utóleadást, „inhibitoros” after-discharge-ot mutat, melynek időtartamát két tényező befolyásolja:

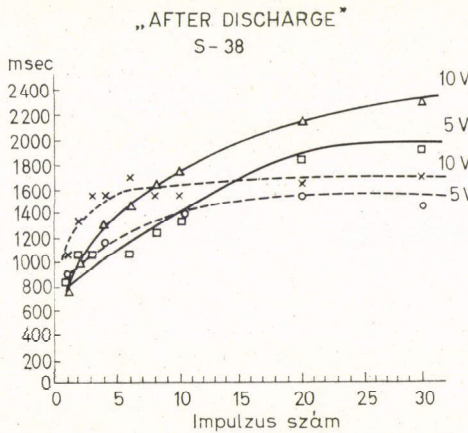
a) az ingerlés feszültsége és

b) adott frekvencia esetén az alkalmazott afferens ingerek száma.

Az „inhibitoros” after-discharge jóval kifejezettebb a vegetatív, mint a somatikus sphaera felől.



8. ábra. Különbözö számú és feszültségű afferens impulzus hatása az inhibitoros after-discharge időtartamára (macska No. S-39). ●—●—● = n. tibialis post. 2 V, 1 msec; ○—○—○ = n. tibialis post. 4 V, 1 msec; ×—×—× = n. tibialis post. 8 V, 1 msec; □—□—□ = n. vagus 8 V, 3 msec; △—△—△ = n. vagus 16 V, 3 msec. Az impulzusok követési távolsága 100 msec. Abszcissa impulzus szám, ordinata gátlási idő msec-ben



9. ábra. Különbözö számú és feszültségű afferens impulzus hatása az inhibitoros after-discharge időtartamára (macska No. S-38). Szaggatott vonalak a n. tibialis post., kihúzott vonalak a n. vagus ingerlésével nyert eredmények. Az impulzusok követési távolsága 100 msec. Abszcissa impulzus szám, ordinata gátlási idő msec-ben

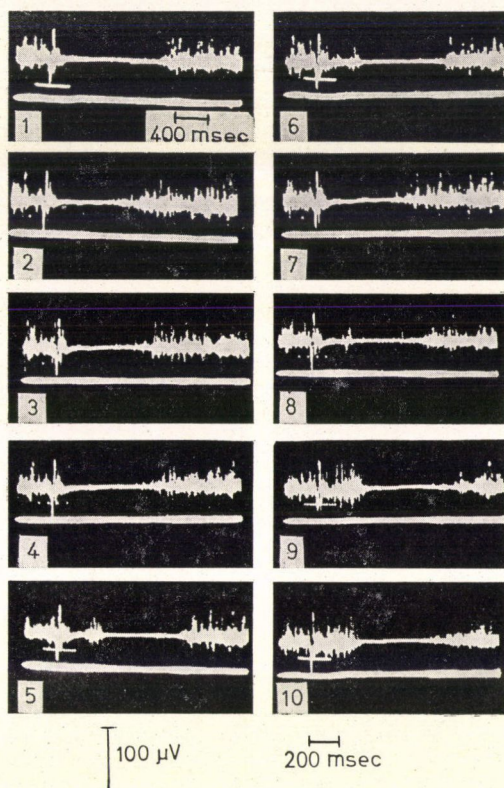
IV. *A late response reflex dinamikája*

Közismert, hogy chloralose-urethan narkotizált macskákön a n. tibialis post. centr. csonk ingerlésére alacsony feszültséggel és rövid impulzus szélességgel vérnyomás süllyedést, depressor reakciót, míg magasabb feszültséggel és szélesebb impulzusokkal ingerelve pressor reakciót lehet kapni (Molina, De és mtsai, 1953; Pórszász és Such, 1958; Laporte és mtsai, 1960; Skoglund, 1960; Johansson, 1962). A vérnyomásreakció irányát ezenfelül még az alkalmazott ingerfrekvenciák is megszabják (Gruber és mtsai, 1917; Gordon, 1943; Pórszász és Such, 1958; Johansson, 1962).

A somatikus pressor reakciók sympathikus idegi hátterét vizsgálva Fedina és mtsai (1966) megállapították, hogy abban $A\beta$ vagy δ és C rostok játszanak szerepet. Lényegében hasonló konklúzióra jutott Coote és Perez-Gonzales (1970) is. E vizsgálatok kapcsán megállapították, hogy az $A\beta$, ill. δ rostok, illetve a „group III”-hoz tartozó magasabb küszöbértékű rostok ingerülete váltja ki a late response-ot, illetőleg ezek izgalmának temporalis summatioja fokozza az efferens sympathikus aktivitást és emeli a vérnyomást. A C rostok, ill. a „group IV” izgalma okozza a sympathikus reflex „super late” komponensét, és ugyancsak ezek temporalis summatioja eredményezi a sympathikus aktivitás fokozódását és a vérnyomás további emelkedését. Ezek az eredmények kielégítően magyarázzák az ingerfrekvencia és feszültségek szerepét a vérnyomás-reakciók irányát tekintve, és konkrét neuralis magyarázatát adják annak.

A reflex dinamikáját illetően azonban hiányoznak a konkrét ismereteink. A csendes periódus felépülésének és az „inhibitoros” after-discharge analízisének mintájára megvizsgáltuk az excitatio felépülésének és megszűnésének kvantitatív viszonyait a n. tibialis centralis csonkjának ingerlésével. Eredményeinket a 10. sz. ábrán mutatjuk be. Ennek 2. sz. neurogramján 5 V, 1 msec-os egyetlen inger late response-ot és 880 msec-ig tartó gátlást eredményez. A 3. sz. neurogramon ugyanolyan inger hatására late response-ot és 1040 msec-os csendes periódust láthatunk. A 4. számún 100 msec ismétlődési frekvenciájú 4 impulzus még mindig csak late response-ot, és 1120 msec-os csendes periódust, míg az 5. számún a 33 msec-os ismétlődési frekvenciájú, 5 V-os 12 impulzus már kiváltja a „super-late” response-ot és csak ezután lép fel az 1040 msec-ig tartó gátlás. A 10 msec-on ismétlődési frekvenciájú, 5 V-os 40 impulzus nem növeli, hanem inkább csökkenti a super-late response amplitúdóját (6. sz. neurogram).

A 7., 8., 9. és 10. sz. neurogramokon 10 V-os feszültséggel ismételtük meg az előbbi kísérleteket, lényeges különbség a super-late response megjelenési formájában és tartamában van (vö. a 4-est a 8-assal, a 6-ost a 10-essel és az 5-öst a 9-essel). Megfigyelhető, hogy az efferens sympathikus aktivitás a late-response után nem csökken, hanem frekvenssé, összefüggővé válik, amplitúdója



10. ábra. A sympathikus excitatoros reflex kialakulása és megszűnése (macska No. P-15). Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg narkózis. Részletes magyarázat a szövegben]

kisebb, mint a late response-é, s magasabb, mint a super-late válaszé. Ennek magyarázata talán a super-late válaszok temporalis summációjában van.

Az excitatio az ingerlés abbahagyása után (9., 10. sz. neurogram) rövid idő alatt lezajlik, tartama 320 msec. Az „excitatoros” after-discharge tehát lényegesen rövidebb, mint amit az inhibitorosnál láttunk. Ennek oka feltehetően az excitatio után megfigyelhető gátlásban kereshető. Igen valószínű, hogy az efferens sympathikus izgalom csak a centralis gátlás háttérbe szorítása árán tud felépülni; az excitatio és a gátlás együtt van jelen és ezek vektora szabja meg a sympathikus efferens aktivitás mértékét. Mivel feltehető, hogy a végső effectusában inhibitoros tulajdonságú neuronláncokban az ingerület tovább cirkulál, mint az excitatorosban (csak ez magyarázhatja a hosszú inhibitoros utóleadást), azért az ingerlés abbahagyása után az ingerülettel együtt felépült gátlás túlélve az izgalmi folyamatokat, véget vet az excitatio cirkulálásának és létrejön ez esetben is az „inhibitoros” after-discharge.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a somatikus sphaera felől a sympathikus ingerület nehezebben épül fel, mint a gátló, sőt az ingerületi és gátló

folyamatok *egyidejű* jelenléte miatt irradiációja kisebb és rövidebb életű, mint a gátlás.

Vagus afferentációval nem tudunk a chloralose-urethan narkotizált macskákon excitációt felépíteni. Itt minden ingerparameter mellett csak gátlást kaptunk. Ez megfelelhet korábbi észlelésünknek (Pórszász és mtsai, 1960), ahol a centralis vaguscsonk ingerlésére mindig csak vérnyomás-süllyedést kaptunk a chloralose + urethan narkotizált macskákon. Csak többszörös, megismételt chloralose-injekciók után ($2 \times$, 3×20 mg/kg iv.) fordult a vago-depressor reflex pressorossá (Such és Pórszász, 1960). Ez az észlelet is felhívja a figyelmet a narkotikumok sympathikus reflexet módosító hatására. Érdemes e vonatkozásban megemlíteni Fedina (1966) eredményeit, aki szerint a C csoport centralis ingerületi effektusát, ill. azok temporalis summációs képességét az anaesthesia jelentősen befolyásolja.

V. A különböző narkotikumok hatása a sympathikus reflexre

Vizsgálatainkban célul tűztük ki annak tisztázását, hogy a különböző narkotikumok mint befolyásolják a sympathikus reflex egyes komponenseit, a late response-ot és a csendes periódust. A vizsgáltokról a MÉT 1972. évi kongresszusán számoltunk be (Pórszász, P. Gibiszer, 1972). A vizsgálatok fontosságát még külön aláhúzza az a tény, hogy a narkotikumok a vasomotor-reflexeket — s így feltehetően az efferens sympathikus aktivitást — mélyrehatóan befolyásolják, sőt azok irányát meg is fordíthatják (Ranson és Billingsley, 1917; Gordon, 1943; Neil és Redwood, 1949; Douglas és Neil, 1950; Such és Pórszász, 1960; Gutman és Chaimowitz, 1962; Pavlik és mtsai, 1970).

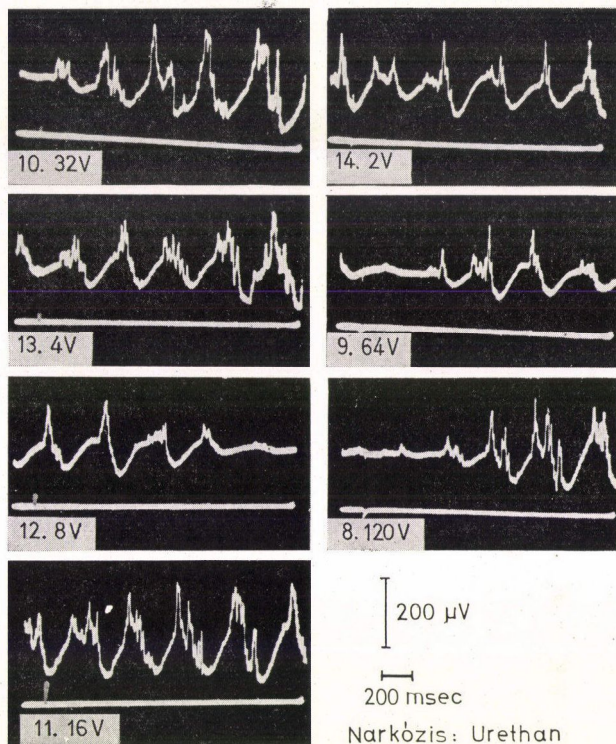
a) Urethan narkózis (800 mg/kg ip.)

E narkózisban az afferens somatikus ingerek az impulzusparaméterek legszélesebb variálása esetén is, az esetek több, mint 90%-ában *pressor* választ eredményeznek; *depressor* választ csak a legritkább esetben tudtunk megfigyelni, s annak mértéke — ellentétben a chloralose + urethan narkotizált állatokon tapasztaltakkal — igen kicsi volt. A n. vagus felől pedig regulárisan csak *depressor* reakciót lehet kiváltani.

A sympathikus reflex-válaszok — mint az jelen kísérleteinkből kiderül — hűen tükrözik a vérnyomás-válaszokat.

α) Somatic afferentatio

A 11. sz. ábrán mutatunk egy reprezentatív kísérletet. Ezen megfigyelhető, hogy a n. tibialisra alkalmazott 2–120 V-ig terjedő feszültségű, 1 msec tartamú egyes impulzusok sem late response-ot, sem csendes periódust nem eredményeznek. Ugyanezt láthatjuk a 12. sz. ábrán is,



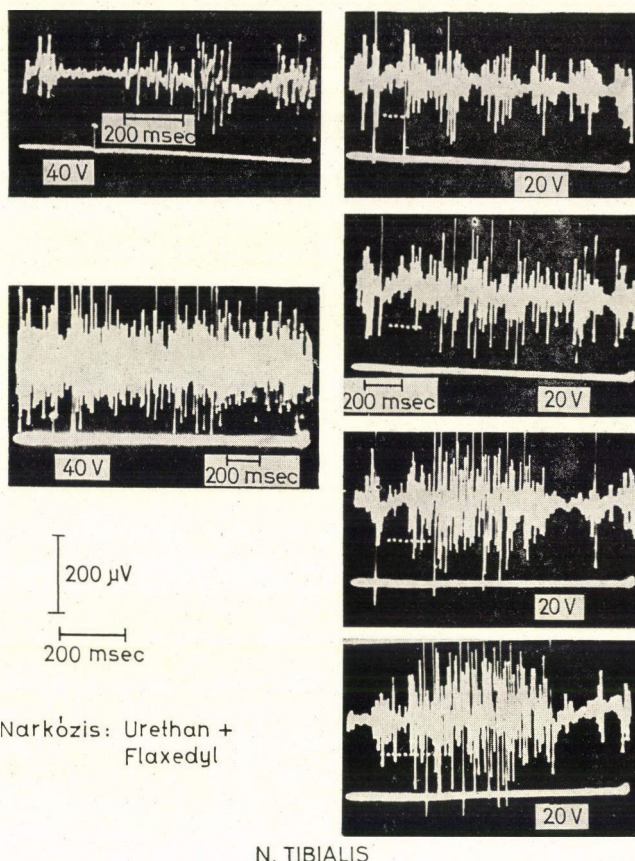
N. TIBIALIS

11. ábra. Az urethan narkózis hatása a sympathikus reflexre (macska No. P-21). Urethan 800 mg/kg ip. narkózis. Az egyes neurogramok alatti számok a felvétel számát és az alkalmazott feszültséget jelentik. Ingerelve a n. tib. post. centralis csomkja. Egyes, 1 msec. tartamú, emelkedő feszültségű impulzusok. Részletes magyarázat a szövegben

ahol az is észrevehető, hogy a növekvő számú, 1 msec tartamú afferens impulzusok (4, 6, 8, 10) nem a csendes periódust hosszabbítják — mint ahogy azt a chloralose + urethan narkotizált macskákon láttuk, — hanem az ún. late response-ok (vagy super-late response-ok) summálódnak. Az ábra bal oldalán levő 2 neurogram azt mutatja, hogy a 40 V-os egyes impulzusok sem egyszer, sem többször ismételve nem változtatják a sympathikus aktivitást. Az efferens aktivitás már észrevehető fokozódásához legalább 6 impulzus szükséges, melyek egymást 33 msec-ként követik (30 Hz). Ezen az ábrán is jól megfigyelhető, hogy az excitatoros utóleadás igen rövid idő alatt megszűnik, 10 impulzus után 327 msec múlva.

β) Vagalis afferentatio

A 13. ábrán pedig egy másik állaton végzett kísérletben egymás mellett ábrázoljuk a n. tibialis (bal oldali neurogramok) és a vagus (jobb oldali neuro-



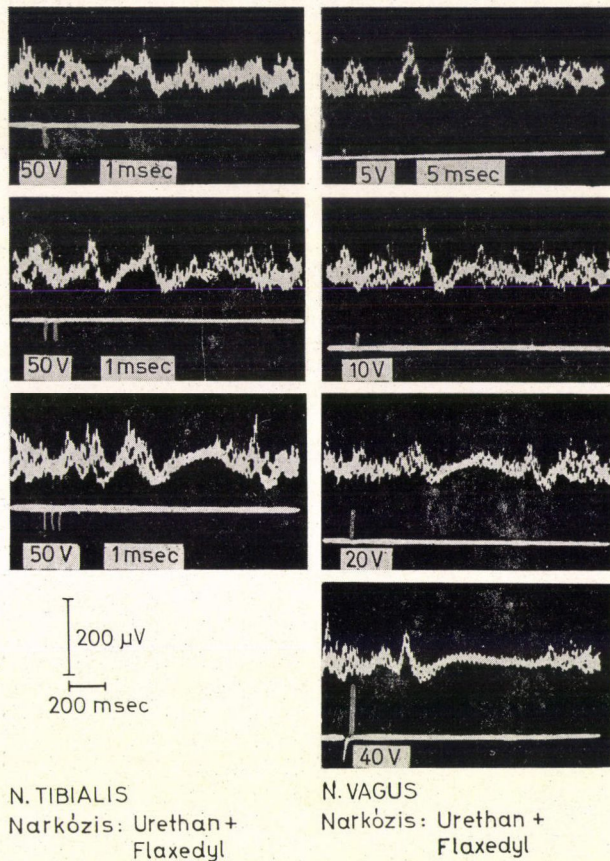
12. ábra. A sympathoexcitatoros reflex kialakulása urethan narkotizált állaton (Macska No. P-19) 800 mg/kg urethan ip. narkózis. Részletes magyarázat a szövegben.

gramok) centralis csónk ingerlésével kapott sympathikus válaszokat. Ezen megfigyelhető, hogy a n. tibialis centralis csónk ingerlésére a csendes periódus csak 3 impulzus után jelenik meg igen nagy feszültség hatására (vö. 1. ill. 4. ábrákkal), míg a vagus esetén a csendes periódus kiváltásához szükséges küszöbfeszültség alig változott (vö. 4. sz. ábra).

Urethan narkózisban tehát a somato-sympathikus reflex inhibitoros komponense igen erősen gátlódik és főleg az ingerületi jelenségek kerülnek túlsúlyba. A vagalis sympathikus reflexben az urethan narkózis nem okoz változást.

b) Chloralose narkózis (70 mg/kg ip.)

Az így narkotizált kísérleti állatokon nyert eredmények majdnem teljesen megegyeznek a chloralose + urethan-os állatokon tapasztaltakkal. A n.

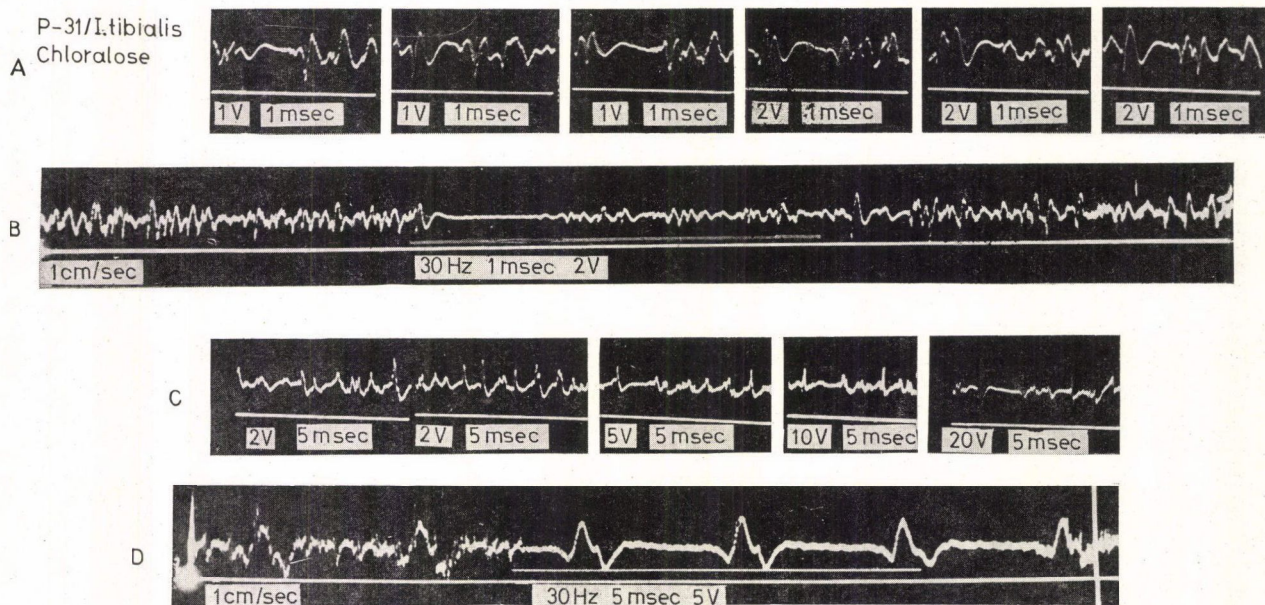


13. ábra. A somato- és viscerosympathikus reflex közötti különbség urethan-narkotizált állaton (macska No. P-25). 800 mg/kg urethan ip. narkózis. Részletes magyarázat a szövegben

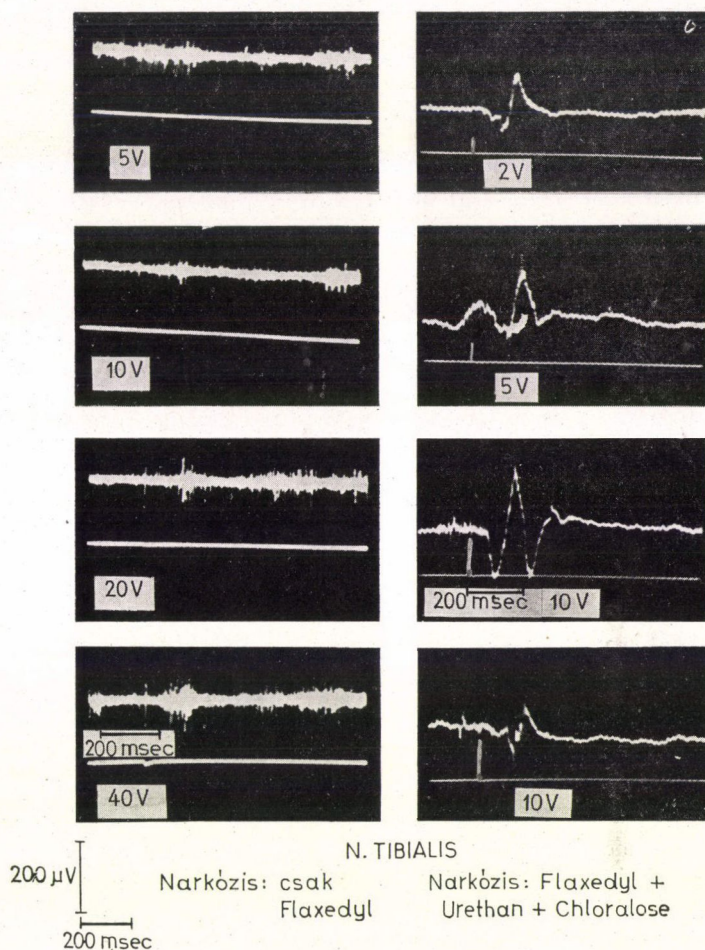
tibialis felől már alacsony (1–2 V) feszültséggel és impulzus-szélességgel (0,1–1 msec) late response-ot és csendes periódust lehet nyerni (14. sz. ábra), és a csendes periódusok az afferens impulzus train-re gyorsan summálódnak, s az efferens sympathikus aktivitás teljesen gátlódik. Még 30 Hz, 1 msec, 2 V-os ingerlés is legalább 3 sec-ig gátolja (14. ábra B neurogramja) teljesen az aktivitást. Az egyes impulzusokkal történő vagus-ingerlési effectusokban sincs változás (14. ábra C. neurogram), és a folyamatos afferens ingerlés is teljes gátlást eredményez (14. ábra D. neurogram).

c) Éber állatok

Az irodalomban csaknem egyértelmű a vélemény, hogy éber állatokon a n. ischiadicus centralis csomak legszélesebb impulzusparaméterek között történő



14. ábra. A sympathikus reflex kiválthatósága, csak chloraloséval narkotizált állaton (macska No. P-31). 75 mg/kg ip. chloralose-narkózis. A és B neurogramon a n. tibialis post., a C, D neurogramon a n. vagus centralis csomópont ingerlésével kiváltott válaszok láthatók. A D neurogramon megfigyelhető négy nagyobb potencióingadozás a mesterséges lélegeztetés okozta artefact. Részletes magyarázat a szövegben.



15. ábra. A late response fokozódik urethan + chloralose narkózisban (macska No. P-29). Részletes magyarázat a szövegben

ingerlése csak vérnyomás-emelkedést okoz. Igen precíz vizsgálatok találhatók e tekintetben Pavlik és mtsainál (Pavlik és mtsai, 1970).

A 15. sz. ábrán csak Flaxedyllel immobilizált macskán végzett kísérlet látható. Az ábra bal oldali, felülről lefelé haladó oszlopsorának neurogramjain 5, 10, 20 és 40 V, 1 msec tartamú egyes ingereket alkalmaztunk a n. tibialis centralis csomkjára. Megfigyelhető, hogy 20 V-nál lép fel late response (kb. 120 msec múlva), 40 V-nál pedig ez még kifejezettebb is. Csendes periódus egyáltalán nem figyelhető meg. Szembetűnő, hogy a sympathikus alapterékenység nem mutatja a narkotizált állatokon észlelt kifejezett pulzus-szinkronitást, és az meglehetősen „inaktív”-nak tűnik. Ha az állatot most chloralose (35) + urethan (300 mg/kg) keverékkel elaltatjuk, akkor a jobb oldali oszlop-

sorban látható neurogramokat nyerjük. Ezen, felülről lefelé haladó sorrendben 2, 5, 10 V-os egyes impulzusokkal kiváltott sympathikus reflexek láthatók.

A két neurogram-sor közötti különbség óriási. Megjelennek a „late response”-ok, amplitúdójuk a 400 μ V-tot is eléri. A sympathikus „alap”-aktivitás azonban nagyon szegényes, így az esetleges csendes periódus nem látszik.

A sorozattingerek hatását az efferens sympathikus aktivitásra a 16. sz. *ábra* mutatja. Ezen megfigyelhető, hogy a különböző számú, 33 msec követési távolságú (30 Hz-es), 10 V-os, 1 msec-os impulzusok az éber (flaxedyezett) állaton csak kb. 16–18 impulzus után fokozzák a sympathikus aktivitást (felső neurogram-sor), 10 msec követési távolságú impulzusok esetén (100 Hz) az aktivitás-fokozódás jóval kifejezettebb. Ha az állatot urethan (300 mg/kg) + chloralose (35 mg/kg ip.) keverékkel elaltatjuk, akkor a n. tibialis centralis csonk ingerlése 30 Hz, 1 msec és 5 V-tal a sympathikus aktivitást teljesen gátolja (alsó neurogram). Az a somatikus afferens inger tehát, mely éber állatban csak aktiváló hatású, chloralose + urethan narkotizált állaton gátló tulajdonságú.

Az afferens vagus ingerlése azonban még éber állatban is csendes periódust vált ki; az impulzus-sorozat a csendes periódust megnyújtja, melyek eredményeként a vérnyomás süllyed.

A narkotikumokkal végzett kísérleteink eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze:

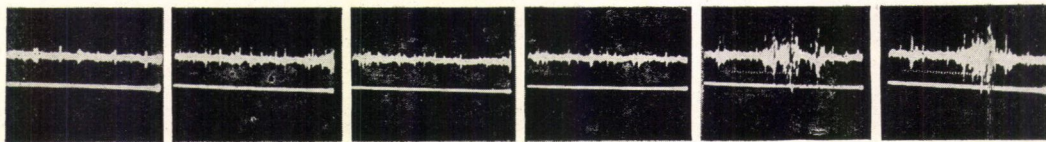
i) Éber állatban a n. tibialis felől *általában* nem lehet late response-ot, sem csendes periódust kiváltani. A somatikus afferentatio az efferens sympathikus aktivitást nem gátolja reflexesen, a vagus afferentatio viszont éber állaton is gátló hatású. Éber állatban az excitatoros folyamatok a dominánsak.

ii) A tiszta urethan narkózis nem befolyásolja a sympathikus idegrendszeri folyamatokat. A reflexválaszok gyakorlatilag ugyanolyan jellegűek, mint az éber állaté.

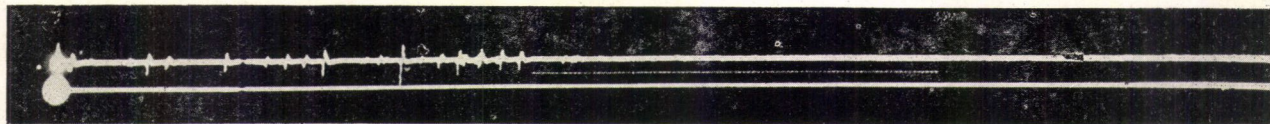
iii) A tiszta chloralose narkózis megváltoztatja az éber állaton megfigyelhető sympathikus reflexet. Somatikus afferentatio már alacsony küszöb-feszültséggel is kiváltja a late-response-ot és a csendes periódust, s az utóbbiak igen nagyfokú summációs készsége kerül előtérbe. Úgy tűnik tehát, hogy a chloralose a sympathikus központok éber állapothoz viszonyított magas ingerlékenységi szintjét a gátlás irányába tolja el.

iv) A kombinált chloralose + urethan narkózis, melyben általában a legtöbb vizsgálat történik, a sympathikus központok aktiválhatóságát szintén ugyanúgy befolyásolja, mint a chloralose narkózis.

Ezen eredmények — melyeket a discussióban még részletesen megbeszélünk — arra hívják fel a figyelmet, hogy a narkotikumok célszerű megválasztásával a központi idegrendszer sympathikus központjainak funkcionális álla-



N. TIBIALIS
Narkózis: csak Flaxedyl



N. TIBIALIS
Narkózis: Flaxedyl +
Chloralose +
Urethan

16. ábra. Chloralose + urethan keverék sympathikus reflex-fordító hatása (macska No. P-28). Részletesen a szövegben

pota szinte szabályozható, és tetszés szerinti reakció-készség állítható be. Másrészt ezen eredményekből az is kiderül, hogy a narkotizált állaton végzett vizsgálatokból csak megszorításokkal következtethetünk physiologiás mechanizmusukra.

VI. *Centrális sympathikus struktúrák neurohumoralis transmissiójának farmakológiai vizsgálata, különös tekintettel a vasomotor-szabályozásra*

A vasomotor tónus fenntartásában a sympathikus idegrendszer játssza a végrehajtó szerepet. Ezt nemcsak a sympathikus periferiás idegek elektromos izgatásával bizonyították, hanem elektrofiziológiai úton is. Az efferens sympathikus rostokban állandó tónusos aktivitás észlelhető a szívhez (Bronk és mtsai, 1936; Fischer és mtsai, 1955; Downing és Siegel, 1963; Tuttle, 1963, 1965), és erekhez (Folkow, 1955; Folkow, 1960), a splanchnicus területhez (Gernandt és mtsai, 1946; Dontas, 1955; Tang és mtsai, 1957; Peiper és Hauck, 1961), a végtagokhoz (Celander és Fokow, 1953; Fokow, 1956), a vesékhez (Engelhorn, 1957; Sell és mtsai, 1958; Weidinger és mtsai, 1961; Kehrel és mtsai, 1962; Weidinger és Leschorn, 1954; Weidinger és Huber, 1964) menő rostokban. Bizonyítják e rostok szerepét a vérnyomás-szabályozásban azok a megfigyelések is, melyekben e rostok működése a vérnyomás-változásokkal szinkron modulálódik. Vérnyomás-emelkedést és idegtevékenységfokozódást vált ki az asphyxia, chemoreceptorok izgalma, periferiás somatikus afferensek izgatása. Vérnyomás-süllyedést és aktivitás-csökkenést okoz a vegetatív (sinus ideg, vagus) és somatikus afferensek excitációja (n. ischiadicus).

A fentiek alapján a különböző sympathikus efferensekről elvezetett működési áramokkal lényegileg a vasomotor-neuronok aktivitását lehet vizsgálni (Baust és mtsai, 1962).

A vasomotor-neuronok (Pórszász és mtsai, 1962; Pórszász és mtsai, 1965) a periferia és a magasabb hypothalamikus központok felől mind ingerlő, mind gátló impulzusokat kapnak. Keveset tudunk azonban ezen kapcsolatokban szerepet játszó humoralis tényezőkről, azaz a neurohumoralis transmissióban szerepet játszó kémiai anyagok természetéről. Szisztematikus vizsgálat e téren még nem történt. Klasszikus módszerekkel a mai methodikai felkészültségünk mellett az ingeráttevődésben szerepet játszó kémiai anyagok vizsgálata itt lehetetlennek tűnik. Ehhez az lenne szükséges, hogy a vasomotor-neuronok szinapszisában ki lehessen mutatni olyan anyagot, amely az ingeráttevődéskor felszabadul, továbbá ezen anyaggal ki lehessen váltani a VM neuronok excitációját vagy gátlását. Bonyolítja még e helyzetet az is, hogy a VM neuronok nemcsak ingerlő, hanem gátló impulzusokat is kapnak. Az ingeráttevődésben szerepet játszó anyagok tisztázása egyelőre csak indirekt úton történhet. E célra jól definiált támadáspontú farmakonok lehetnek a legalkalmasabbak.

Ezen megfontolások és az irodalmi adatok ismeretében már 1965-ben vizsgálatokat kezdtünk a vasomotor-neuronok ingerlő és gátló kapcsolataiban szerepet játszó, feltehetően humoralis tényezők tisztázására (Pórszász, 1966, 1967).

Methodikák

E kísérleteinkhez több, mint 100, chloralose (35 mg/kg_o) + urethan (300 mg/kg ip.) narkotizált macskát használtunk. Vizsgáltuk a n. tibialis post. centralis csomók ingerlésére fellépő vasodepressor (IDR = ischiadicus-depressor-reflex), valamint a n. vagus centralis csomók ingerlésére fellépő depressor-válaszok (VDR = vago-depressor-reflex) változásait, illetőleg az ezeket megelőző/kísérő sympathikus aktivitás-változásokat. Ugyancsak vizsgáltuk — némely esetben — a n. tibialis post., a n. ulnaris centr. csomók ingerlésével kiváltott pressor-válaszok, ill. az ezeket megelőző/kísérő sympathikus aktivitás-változások módosulásait. Hasonló módon jártunk el a carotis pressor-reflexek vizsgálatánál. A vese postganglionaris sympathikus aktivitását RC csatolású erősítővel erősítettük (alsó szűrés 0,8–50 Hz → felső szűrés 1–2 KHz) és integrált formájukban folyamatosan regisztráltuk a Beckman Dynograph egyik csatornáján, párhuzamosan a légzéssel és a vérnyomással. Az integrátor aktív elemekkel működött és időállandója 0,2 sec volt. A sympathikus ideget állandóan paraffinolaj alatt tartottuk, és az állatot 80 cm távolságból infralámpával melegítettük. Ilyen körülmények között az ideg aktivitása órákon át kielégítő maradt. Néhány esetben a n. splanchnicusról, továbbá a n. hypogastricusról vezettünk el működési áramokat. Ezekre az idegeken is hasonló változásokat kaptunk. Az integrált neurogramok kiértékelése az I. fejezetben leírtakhoz hasonlóan történt.* a négyszög hullámú generátorral történő ingerlésnél bekövetkező „ingerbetöréseket” egy általunk épített, nagyfrekvenciás izolációs transzformátorral csökkentettük a minimumra (Pórszász és Szabó, 1959), melynek kimenetén a bemenő feszültségnek csak egyötöde jelentkezett. Az ábrák csak a bemenő feszültségértékek vannak feltüntetve, s ezt a körülményt a megfelelő ábrák szövegében feltüntettük. A mozgási artefactumok elkerülésére állatainkat flaxedyl-lel kezeltük (2–3 mg/kg iv.) és mesterségesen lélegeztettük.

A következő anyagokat használtuk: Diazepam (Seduxen^R), phentolamin (Sandoz), dihydroergotamin, Largactil (Hibernal^R, Richter), Reserpin (Rause-dyl^R, Richter), guanethidin (Sanotensin^R, EGYT), cholinphenylaether, rheo-macrodex.

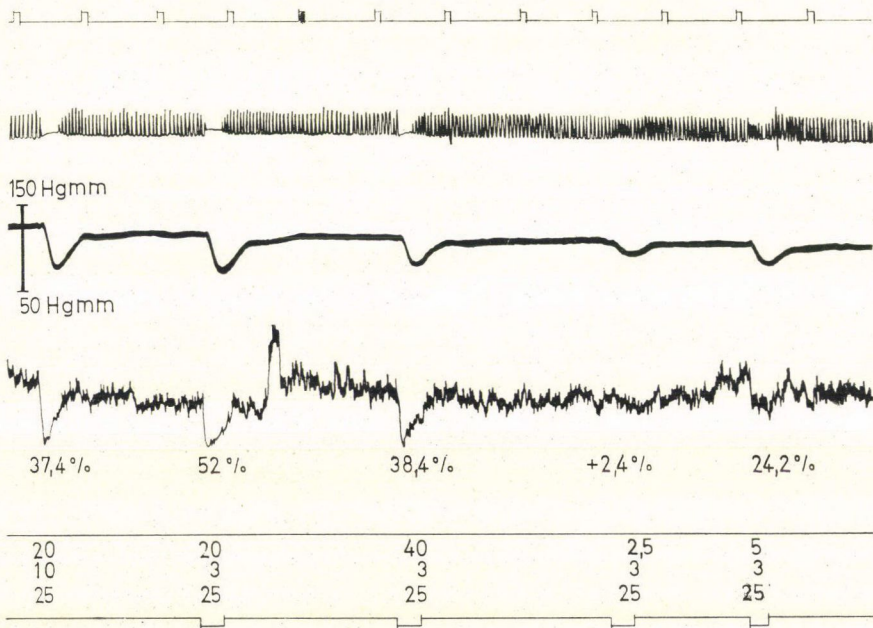
* Kísérleteink egy részénél...

Eredmények

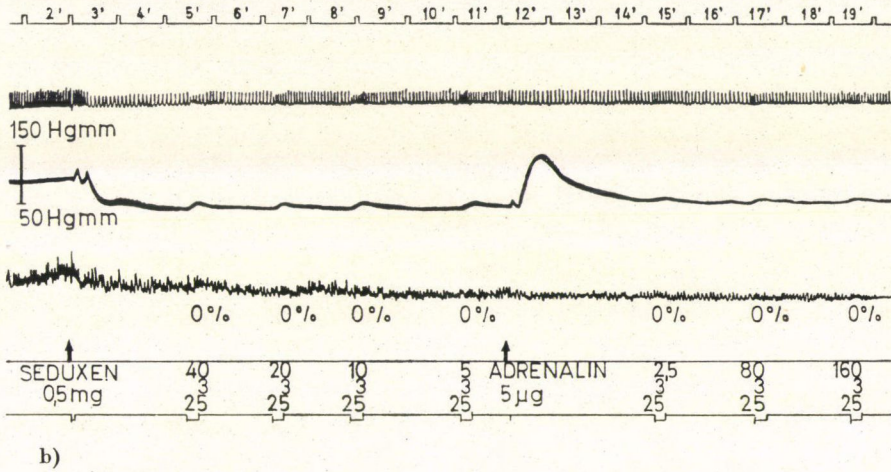
1. A vagodepressor reflex (VDR) és az azt kísérő sympathikus reflex-válaszok módosulásai.

a) Diazepam

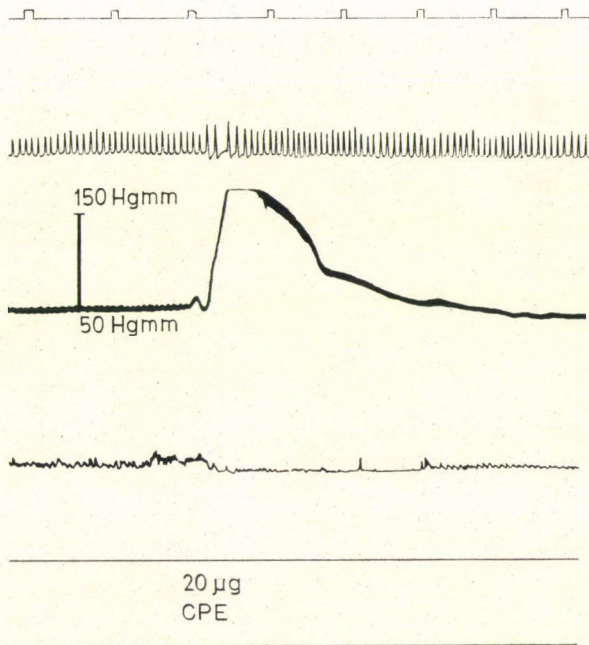
A 6 állaton végzett kísérletekből a 17. ábra mutat egy típusos regisztrátumot. Ennek a) részén 20, 40, 2,5, 5 Hz, 3 msec és 5 V-tal történő vagus centralis csont ingerlési effektusai láthatók a vérnyomásra és sympathikus integrált tevékenységre; a b) részén 0,5 mg/kg diazepam 40 Hgmm-el süllyeszti a vérnyomást, s a sympathikus aktivitás fokozatosan csökken, a vagus-ingerlések (40, 20, 10 és 5 Hz) a vérnyomást 9–10 Hgmm-rel emelik, a sympathikus aktivitás nem változik. Azt, hogy ez a dózis nem gátolja a sympathikus ganglionaris struktúrákat, bizonyítja, hogy 20 γ /kg iv. adott cholinphenylaether (CPE) jelentősen emeli a vérnyomást (ábra c) része). A diazepam 0,5–1–2 és 3 mg/kg-os iv. adagjainak hatását vizsgáltuk. A 18. ábra a 0,5 mg/kg diazepammal nyert eredményeket mutatja. Ezen — s a következő ábrákon is — az abszcisszára az ingerlés frekvenciáit mértük fel logaritmikus léptékben, míg az ordinátóra a sympathikus aktivitás gátlást százalékban. Jól szembeűnik, hogy a diazepam teljesen gátolja a sympathikus aktivitás reflexes gátlását, sőt



a)

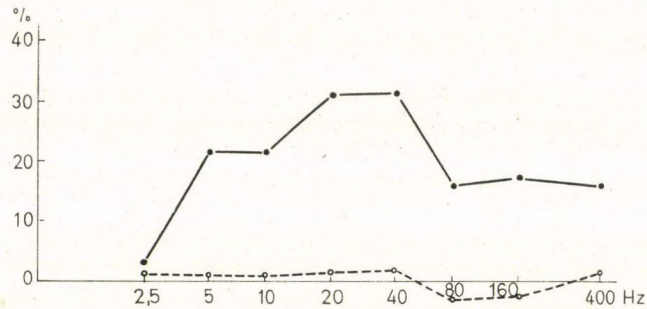


b)

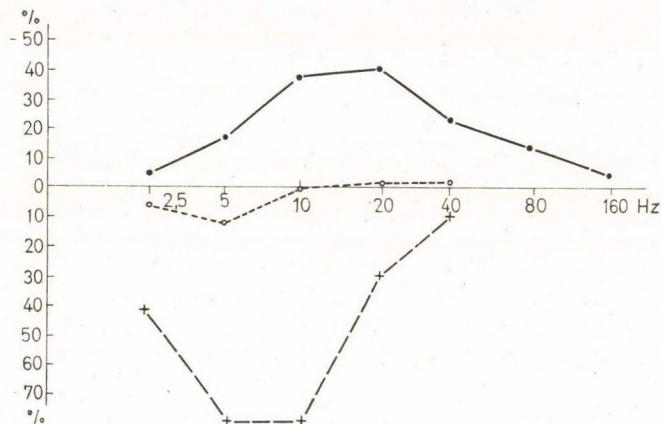


c)

17. ábra. A diazepam sympathoinhibitoros reflexet módosító hatása (macska No. Ph-462). Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg. ip. narkózis. Jelzések felülről lefelé: Idő percekben, légzés, art. vérnyomás, integrált sympathikus aktivitás. Az ez alatt levő számok a sympathikus tevékenység csökkenését jelentik %-ban. Impulzus-paraméterek felülről lefelé haladó sorrendben: Hz, msec, V. Nagyfrekvenciás izolációs transzformátort használva. Legalul a stimulus idejének jelzése. a) Diazepam előtti; b) diazepam utáni változások. CPE = cholinphenylaether; Adr. = adrenalin



18. ábra. A diazepam gátolja a viscerosympathoinhibitoros reflexet (macska No. Ph-473). Abszcissza a n. vagus centr. csomk ingerlési frekvenciája. Impulzus-szélesség 3 msec, amplitudo 5. V. Ordináta gátlás százalékban. Kihúzott vonal 0.5 mg/kg iv. diazepam előtti, szaggatott vonal pedig utáni ingerlések effektusait jelenti



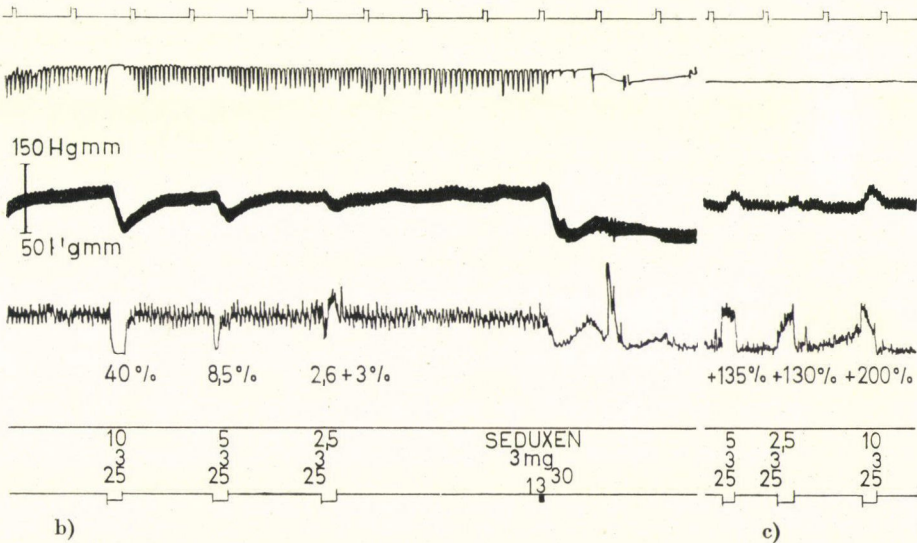
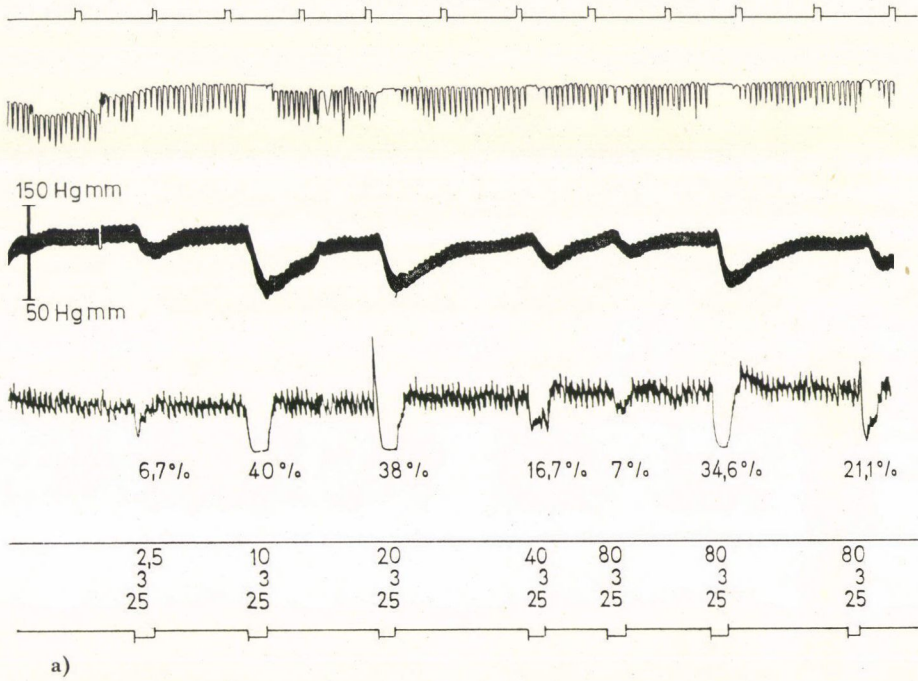
19. ábra. A diazepam a viscerosympathoinhibitoros reflexet excitatorossá fordítja (macska No. Ph-460). Jelzések, mint előbb. - % = gátlás %-ban, + % = fokozódás %-ban, Kihúzott vonal a 3 mg/kg diazepam előtti, ○—○—○ a diazepam után 30'-el, ×—+—+ és egy órával nyert eredményeket jelenti

magasabb frekvenciák esetén inkább az aktivitás-fokozódás tendenciája a szembetűnő.

A 3 mg/kg diazepam után 30' múlva az alacsonyabb frekvenciájú ingerlések nem gátolják, hanem fokozzák a sympathikus aktivitást, míg 1 h múlva a 2,5—5—10—20 Hz-es centralis vagus csomk ingerlés jelentős frekvencia-fokozódást okoz, s a vérnyomás is emelkedik (19. és 20. ábra).

b) Chlorpromazin

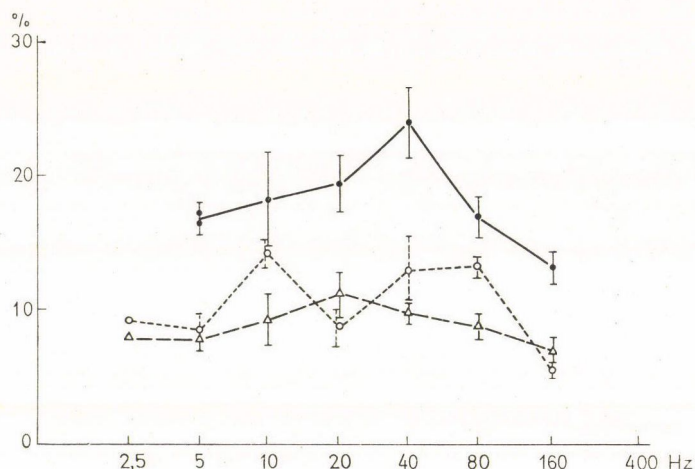
2—5 mg/kg iv. alkalmazott chlorpromazin a vérnyomást tartósan súlyosítja, s vele párhuzamosan a renalis sympathikus aktivitás fokozódik. Ez azt bizonyítja, hogy nem a VM neuronok működés-csökkenése okozza a vérnyo-



20. ábra. A diazepam viscerosympathoinhibitoros reflexet excitatorossá fordító hatása (macska No. Ph-460). Jelzések felülről lefelé, mint a 17. ábrán. Az ábra a) része a diazepam előtti, míg b) és c) része a 3 mg/kg diazepam utáni sympathikus reflexválaszokat mutatja. Ingerelve a bal n. vagus centr. csomkja. Megfigyelhető, hogy a vérnyomás-süllyedések vérnyomás-emelkedéssé fordulnak. Ingerlés nagyfrekvenciás izolációs transzformátor használatával

más-süllyedést, hanem minden bizonnyal adrenolytikus és spasmolytikus hatás a felelős ebben. A sympathikus aktivitás csak kb. 10–15' múlva kezd csökkenni, ami arra utal, hogy centrális hatása lassan fejlődik ki.

A chlorpromazin 2–5 mg/kg-ban alkalmazva 5 állat közül 4-nél gátolta a vagodepressor-reflexet megelőző sympathikus aktivitás-gátlást (21. sz. ábra). Egy állatnál a reflexes sympathikus aktivitás-gátlás még tovább fokozódott.



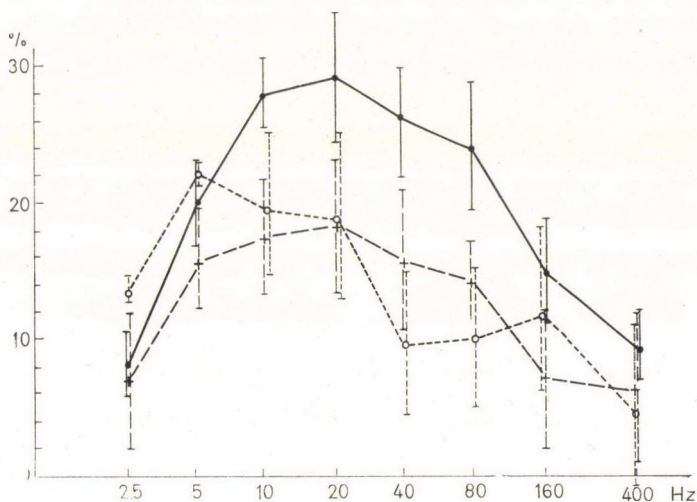
21. ábra. A chlorpromazin hatása a viscerosympathoinhibitoros reflexre. Öt kísérlet átlaga. Abszissza ingerlés frekvenciája, ordináta gátlás %-ban. — = normál, kontrolérték, ---- = 30'-el, - - - = 1 h-val a chlorpromazin után. Ingerelve a bal n. vagus centralis csomjka. Szórás \pm S. E.

c) Phentolamin

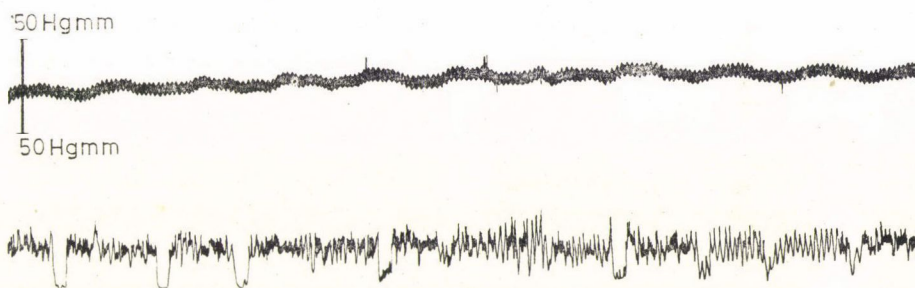
1–2 mg/kg phentolamin a vérnyomást tartósan süllyeszti és ezzel párhuzamosan a sympathikus aktivitás fokozódik. A vérnyomás-süllyedés ezért nyilván perifériás eredetű. A sympathikus aktivitás a későbbiek folyamán eléri a kiindulási szintet, de az alá nem csökken. A reflexes sympathikus aktivitás-gátlást a phentolamin gátolja (22. sz. ábra). A 6 vizsgált állat közül 4-nél gátolta és 2-nél fokozta a gátlást. Egy állatnál a reflexes gátlás a későbbiek során excitatorossá fordult, az eredetnél nagyobb feszültsége hatására.

d) Dihydroergotamin (DHE)

1–2 mg/kg DHE a vérnyomást süllyeszti, s a sympathikus aktivitás ezzel párhuzamosan eleinte fokozódik, de később a kiindulási érték alá csökken. Öt állat közül 4-nél gátolta a reflexes sympathikus aktivitás-gátlást (egynél átmeneti fokozódás után jött létre csak a gátlás), egynél pedig kizárólag csak fokozódott a gátló effektus.



22. ábra. A phentolamin hatása a viscerosympathoinhibitoros reflexre. Hat kísérleti állat átlaga. Jelölések, mint a 21. ábrán. Ingerelve a bal n. vagus centralis csomkja. Szórás \pm S. E.



V	V	V	V	V	V	TP	TP	TP	TP
20,1,7	40,1,7	80	160	5	2,5	10, 0,1,7	20	40	80

23. ábra. Reserpin hatása a sympathoinhibitoros reflexekre (macska No. Ph-497). Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg ip. narkózis. 3 mg/kg ip. reserpin-előkezelés után 24 h-val. V = bal n. vagus centralis csomk (Hz, msec, V); TP = n. tibialis post. centr. csomk (Hz, msec, V). Részletesebb magyarázat a szövegben

e) Reserpin

A kísérlet előtt 24 órával 3 mg/kg reserpinnel kezeltük elő az állatokat. Ilyen állaton végzett vizsgálatot mutat a 23. ábra. Ezen jól megfigyelhető, hogy 90 Hgmm-es alapvérnyomás mellett a centralis vaguscsomk-ingerlések a sympathikus aktivitást az ingerlés tartama alatt reflexesen teljesen gátolják, viszont a vérnyomás nem süllyed. A sympathikus aktivitásban, s a vérnyomás-

ban bekövetkező változások között tehát „dissociatio” lép fel. Már korábban kimutattuk (Such és mtsai, 1973), hogy némely esetben nincs szoros párhuzam a vérnyomás-változások és a renalis sympathikus aktivitás-változások között. Ez érthető, hiszen a vasomotor központ nemcsak a renalis, hanem egyéb sympathikus efferens-csatornákon át is modulálja a perifériás ellenállást. Ugyanezen az ábrán az is jól látszik, hogy a n. tibialis post. centr. csomk ingerlése is gátolja a sympathikus aktivitást, s a vérnyomás gyakorlatilag nem változik.

A reserpin akkor sem befolyásolja a reflexes sympathikus válaszokat, ha akut kísérletekben intravénásan adjuk.

Az atropin, deseryl és pernovin 1–1 mg/kg-os dózisokban nem befolyásolja a sympathikus reflex-válaszokat.

2. A n. ischiadicus-depressor reflex (IDR) és az azt kísérő sympathikus reflex-válaszok módosulásai.

a) Diazepam

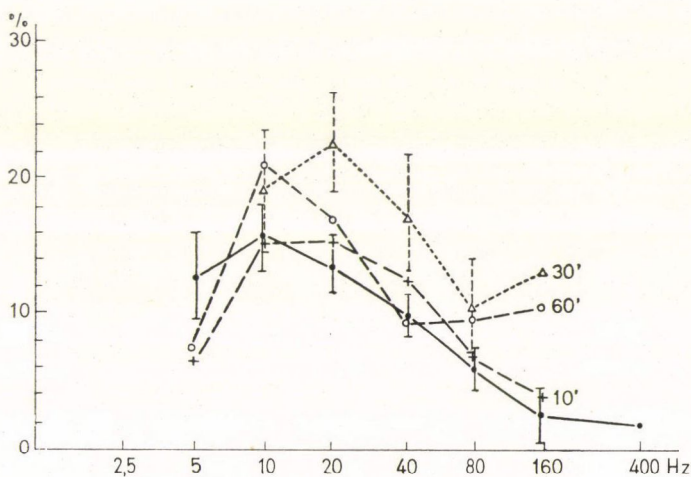
A vegyület 0,5–2 mg/kg-os iv. adagban gátolja az alap sympathikus aktivitást, és teljesen felfüggeszti a n. tibialis post. centralis csomk ingerlésével kiváltható reflexes sympathikus aktivitás-gátlást. Négy állaton egyértelműen kaptuk ezeket az eredményeket.

b) Chlorpromazin

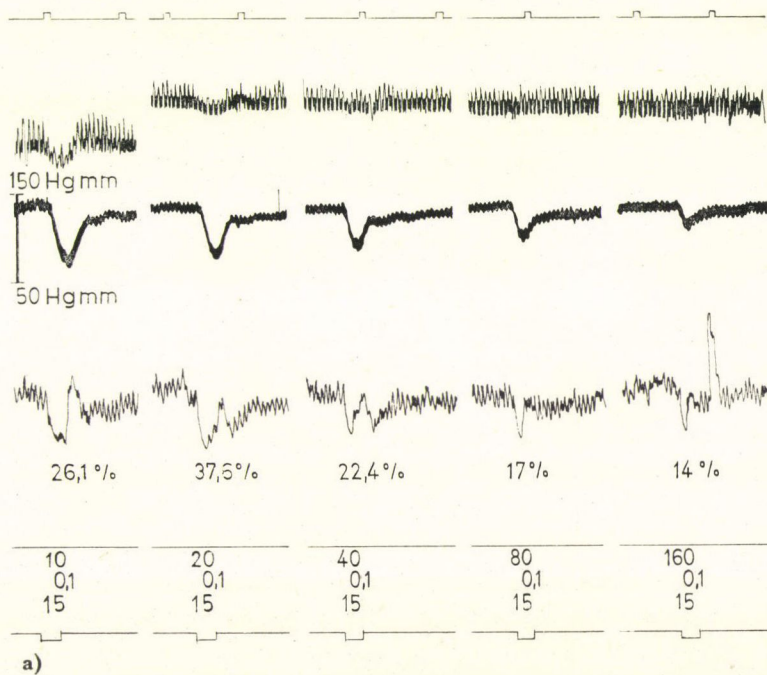
Összesen 5 állaton végzett kísérleteink szerint a chlorpromazin 2–5 mg/kg-ban a reflexes sympathikus gátlást 4 állaton fokozta, csupán 1 állatnál gátolta. A 24. ábrán — mely 4 állat összesített eredményeit tartalmazza — megfigyelhető, hogy a reflexes sympathikus aktivitás-gátlás erősödése fokozatosan fejlődik ki, már 10' múlva kimutatható, 30' múlva jelentősen fokozódik a reflexes gátlás, de még 1 óra múlva is fennáll.

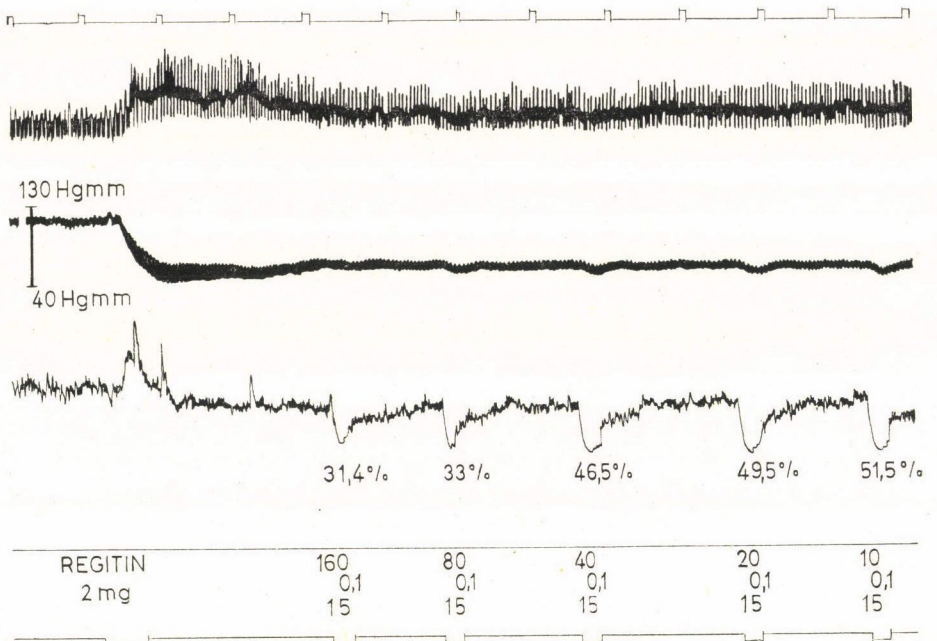
c) Phentolamin

Típusos regisztrátumot mutat a 25. sz. ábra. Ennek a. részén a n. tibialis centralis csomk ingerlésére fellépő sympathikus aktivitás-gátlások láthatók 2 mg/kg iv. phentolamin előtt, b. részén megfigyelhető, hogy közvetlen a phentolamin után a reflexes sympathikus aktivitás-gátlások fokozódnak, míg a c. szegmentumon a n. tibialis post. ingerlésére a gátlások jelentősen csökkennek, kisebbek, mint a vegyület alkalmazása előtt. Négy állaton végzett hasonló

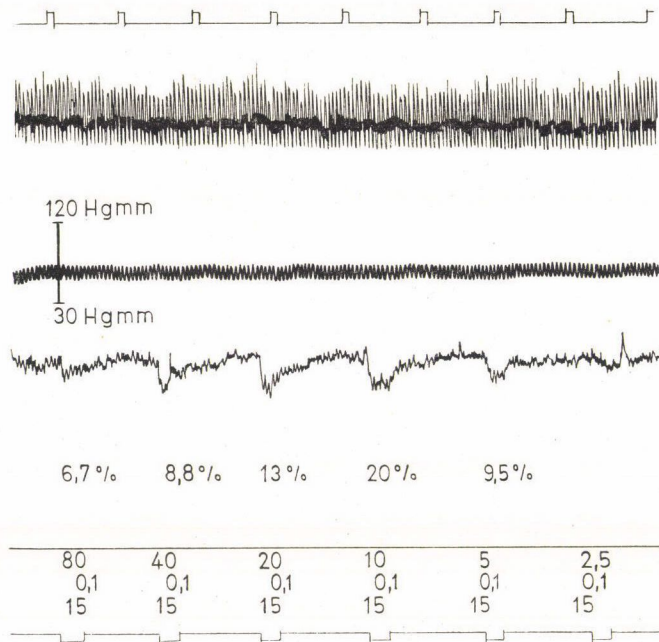


24. ábra. A chlorpromazin hatása a somato-sympathoinhibitoros reflexre. Négy kísérlet átlaga. Kihúzott vonal a kezdeti, kontroll érték, és a 10, 30, 60 perc múlva végzett kísérletek középértékei. Ingerelve a n. tibialis post. centr. csonkja. Szórás \pm S. E.





b)

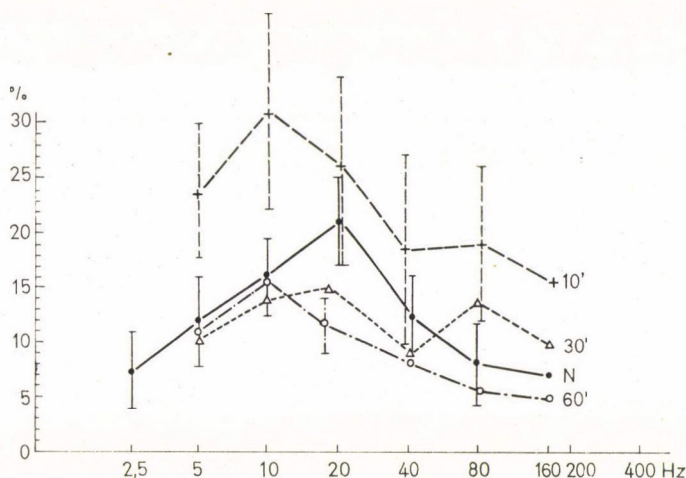


c)

25. ábra. A phentolamin (regitin) hatása a *n. tibialis post.* ingerlésével kiváltott depressor-reakciókra és a sympathoinhibitoros válaszokra (macska No. Ph-423).

Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg ip. narkózis. Jelzések felülről lefelé: Idő percekben, légzés, vérnyomás, sympathikus integrált aktivitás (gátlás %-ban). Ingerparaméterek Hz, msec, V. Ingerlés nagyfrekvenciás izolációs transzformátor használatával. a) Phentolamin előtti, b) közvetlenül a phentolamin utáni és c) 30 perccel az injekció utáni válaszok

jellegű vizsgálatok eredményét a 26. sz. ábra foglalja össze. Ezen látható, hogy a phentolamin után 10' múlva a sympathikus aktivitás reflexes gátlásai jelentősen fokozódnak, de 30', ill. 60' múlva, különösen a 20 Hz-es ingerlési effektusok, alatta maradnak a kiindulási értékeknek. Sem az ennél alacsonyabb, sem a magasabb frekvenciák alkalmazása esetén a sympathikus aktivitás reflexes gátlásának csökkenése nem jelentős.



26. ábra. Phentolamin hatása a somato-sympathoinhibitoros reflexre. Négy állaton nyert kísérleti adatok. Jelzések, mint a hasonló ábrákon. N = normál kontrollérték. Magyarázat a szövegben. Szórás \pm S. E.

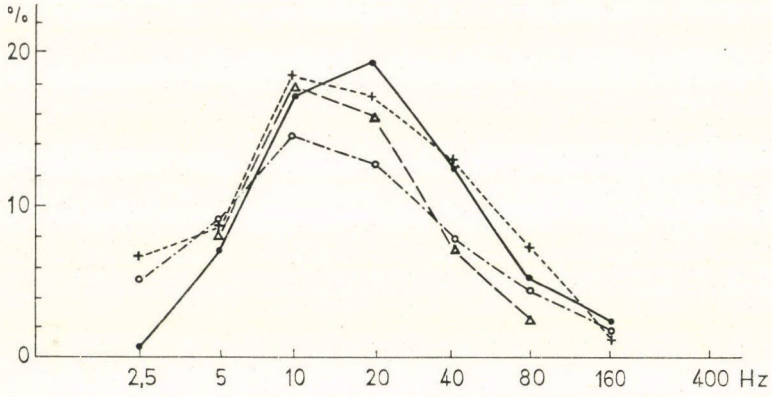
d) Dihydroergotamin (DHE)

Hat állaton nyert eredményeinket a 27. sz. ábra mutatja. Ezen megfigyelhető, hogy a DHE (1 mg/kg iv.) lényegesen nem befolyásolja a reflexes sympathikus gátlást, legalábbis a változás statisztikailag nem értékelhető. Az eredmények azonban hasonlítanak a phentolaminnal kezelt állatokéhoz. A 6 állat közül 2-nél a reflexes sympathikus gátlás csak fokozódott, 1-nél fokozódás után következett be a gátlás, míg 3 állatnál a reflexes gátlások fokozatos csökkenése volt megfigyelhető.

e) Az atropin, deseryl és pernovin 1–1 mg/kg-os dózisokban nem befolyásolja a sympathikus reflex-válaszokat.

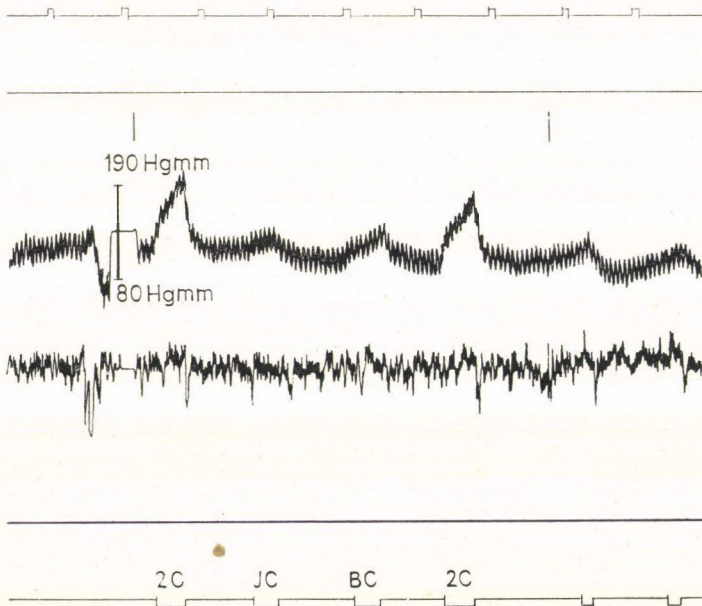
3. A pressor reflexeket kísérő sympathikus aktivitás módosulásai.

A 28. ábrán mutatjuk be a carotis-reflex módosulását chlorpromazin hatására. Ezen megfigyelhető, hogy míg chlorpromazin adása előtt a carotisok 20''-ig tartó szeparált, ill. együttes leszorítása a sympathikus aktivitást alig

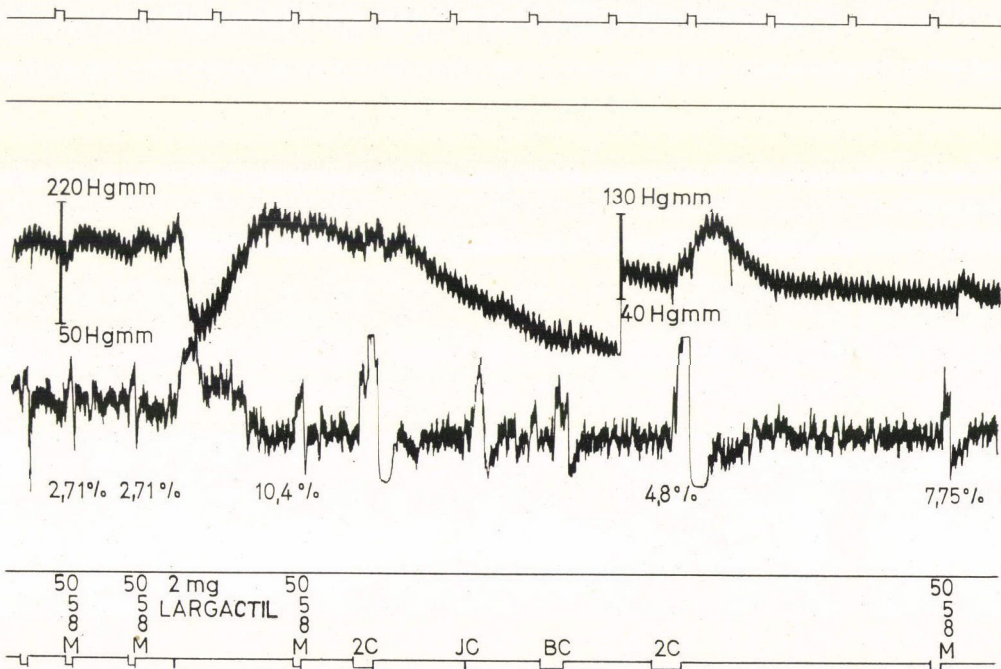


27. ábra. A dihydroergotamin hatása a somato-sympathoinhibitoros reflexre
Kihúzott vonal = kontrollérték

+ - - - + = 10 perccel
 △ - - - △ = 30 perccel
 ○ - - - ○ = 60 perccel
 } a dihydroergotamin után
 Magyarázat a szövegben



a)



b)

28. ábra. A chlorpromazin hatása a carotis oclusió reflexre és annak sympathicus válaszreakcióira (macska No. S-23). Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg ip. narkózis. Jelzsek: idő percekben, art. vérnyomás, integrált sympathikus aktivitás. 2C = 2 carotis leszorítása; JC = jobb oldali carotis-occlusio; BC = bal oldali carotis-occlusio; M = n. medianus centr. csomk ingerlése, Hz, msec, V; a) vérnyomás és sympathikus válaszok chlorpromazin előtt, b) 2 mg/kg chlorpromazin után

fokozza, noha a vérnyomás a 2 carotis leszorítására jelentősen emelkedik (ábra A része), addig chlorpromazin (2 mg/kg iv.) után a sympathikus aktivitás hasonló beavatkozásokra jelentősen fokozódik (ábra b. és c. része). Négy állaton következetesen ezt az eredményt kaptuk — ugyancsak fokozta a carotis pressor reflexet kísérő sympathikus aktivációt a phentolamin is.

A n. medianus centralis csomk ingerlésével kiváltott sympathikus aktivációt a 2 mg/kg iv. chlorpromazin (l. 28. ábra) nem befolyásolja, a phentolamin inkább fokozta (29. ábra). Reserpinelőkezelés után is a sympathikus aktiválási lehetőségek mindig megmaradtak.

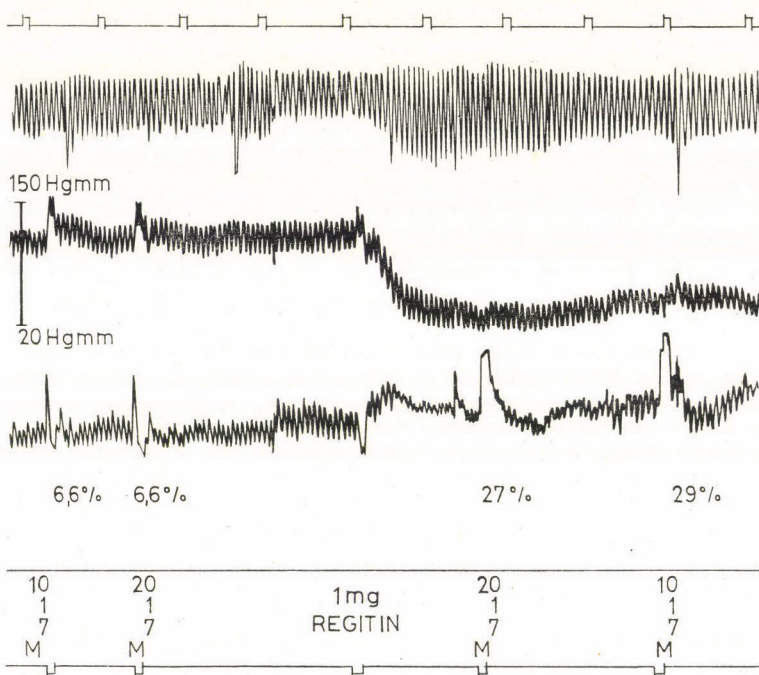
A vizsgált vegyületek közül a diazepam volt az egyetlen, mely minden esetben kissé csökkentette a somatikus afferentációval kiváltott sympathikus aktivációt.

A különböző vegyületekkel nyert eredményeket az I. táblázat foglalja össze. Ebből a következők állapíthatók meg:

a) A diazepam mind a somato-, mind a viscerosympathoinhibitoros reflexeket átmeneti fokozódás nélkül gátolja, kissé csökkenti a carotisok leszo-

rításával és a somatikus afferentációval kiváltható pressor reflexeket, ill. az azokat kiváltó sympathikus aktivitás-fokozódást. Az alap sympathikus aktivitást is csökkenti.

b) A chlorpromazin a n. tibialis post. ingerlésével kiváltható sympathoinhibitoros reflexet fokozza, míg a vagalis sympathoinhibitoros reflexet gátolja. A carotisok leszorításával kiváltható sympathikus aktivációt fokozza, míg a



29. ábra. A phentolamin hatása a somato-excitatoros reflexre (macska No. S-2). Chloralose 35 + urethan 300 mg/kg ip. narkózis. Jelzések felülről lefelé, mint a 25. ábrán. M = n. medianus centr. csontk ingerlése

somato-sympatho-excitatoros reflexet esetenként fokozhatja vagy nem befolyásolja.

c) Az α -adrenerg receptor gátló anyagok (phentolamin és dihydroergotamin) a vagalis sympathoinhibitoros reflexet általában kezdeti fokozódás után kiértékelhető módon gátolják, míg a somatosympathoinhibitoros reflexet a DHE statisztikailag értékelhető módon nem befolyásolja. Érdekes, hogy a két vegyület nem egyformán befolyásolja az alap sympathikus aktivitást, azt csak a DHE csökkenti. A phentolamin a carotis pressor reflex és a somato-sympatho-excitatoros reflex sympathikus komponensét fokozza.

d) A reserpin- és guanethidin-előkezelés a gátló és excitatoros sympathikus reflexet nem befolyásolja.

I. táblázat

Különböző vegyületek hatása az alap sympathikus tevékenységre és annak reflexes válaszaira

(60 macskán végzett kísérletek)

Vegyület	Sympathikus efferens aktivitás	IDR	VDR	CAR	SPR
DIAZEPAM 0,5–3 mg/kg	átmeneti fokozódás nélkül csökkenti	gátolja	gátolja, sőt meg is fordulhat	kissé csökkenti	kissé csökkenti
CHLORPROMAZIN 2–5 mg/kg	átmeneti fokozódás után lassan csökkenti	fokozza	esetenkénti átmeneti fokozás után gátolja	fokozza	nem befolyásolja, néha fokozza
PHENTOLAMIN 1–2 mg/kg	átmeneti fokozódás után nem változik	először nem fokozza, aztán gátolja	először fokozhatja, majd gátolja, sőt meg is fordulhat	fokozza	fokozza
DIHYDROERGO-TAMIN (DHE) 1–2 mg/kg	fokozás után csökkenti az aktivitást	fokozás után kismértékű gátlás (statisztikusan nincs változás)	először fokozhatja, majd gátolja	nincs vizsgálat	nem gátolja
RESERPIN előkezelés 3 mg/kg (24 ^h)	jó	megmarad a gátlás	megmarad a gátlás	megmarad a fokozódás	megmarad a fokozódás
GUANETHIDIN előkezelés 3 mg/kg (24 ^h)	jó	megmarad a gátlás	megmarad a gátlás	megmarad a fokozódás	megmarad a fokozódás
ATROPIN 1 mg/kg	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja
DESERYL 1 mg/kg	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja
PERNOVIN 1 mg/kg	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja	nem befolyásolja

IDR = n. tibialis post. depressor reflexet kiváltó sympathikus gátlás

VDR = vagodepressor reflexet kiváltó sympathikus gátlás

CAR = carotis occlusióra fellépő sympathikus aktiváció

SPR = somatikus afferensek izgalmit kiváltó sympathikus aktiváció

Az eredmények megbeszélése

A somatikus vagy vegetatív (vagalis) afferentációval kiváltott sympathikus reflex több komponensből tevődik össze, benne excitációra (late response, super-late response), illetve gátlásra (silent period) utaló jelenségek egyaránt megfigyelhetők. Az alábbiakban először a somatikus, ill. vagalis eredetű sympathoinhibitoros reflexek között kísérleteinkben észlelt különbségek magyarázatával foglalkozunk.

1. *Silent period*

Mint az az eredményeink alapján kitűnik, a n. tibialis és a n. vagus felől kiváltható csendes periódusok küszöb feszültségeiben és azok hosszában jelentős különbségek vannak. Azonos állaton mindig a somatikus eredetű csendes periódust lehet a kisebb feszültséggel kiváltani, és tartama is hosszabb, mint azé, amit a vagus afferentációval nyerhetünk. Ez jól látszik az 1. és 2. ábrán. A kétféle genezisű csendes periódusok közötti másik lényeges eltérés az is, hogy a n. tibialisra alkalmazott egyes impulzusokkal kiváltott csendes periódus hossza a feszültség emelésével sokkal gyorsabban növekszik, és alacsonyabb feszültségeknél éri el maximális hosszát, mint a vagalis eredetű (1., 2. ábra).

E különbségek magyarázatára periferiás (afferens idegtörzsi) és centrális tényezők egyaránt számításba jönnek.

a) *Periferiás faktorok*

A somatikus eredetű csendes periódus a vegetatívénál alacsonyabb küszöb feszültséggel történő kiválthatósága feltehetően az afferens rostok összetételeinek különbözőségeiből ered. Coote és Perez-Gonzales, (1970) kimutatta, hogy a csendes periódust kiváltó somatikus afferens rostok az alacsony küszöbértékű group III. rostcsoporthoz tartoznak. Tulajdonképpen eddig ez az egyetlen konkrét kísérletes adat, mely meggyőző vizsgálatokkal igazolja, hogy a csendes periódust csak egy meghatározott rostcsoport ingerülete váltja ki. Fedina és mtsai (1966) vizsgálataiból csak indirekt következtet arra, hogy a csendes periódust az $A\beta$, esetleg az $A\delta$ rostok ingerülete okozná, de ő nem differenciálja el egymástól a late response-ban és a csendes periódusban szerepet játszó rostokat.

A csendes periódusért felelős vegetatív afferens rostok physiológiai jellemzői nem ismertek. E téren csak feltevésekre vagyunk utalva. Fedina (Fedina és mtsai, 1966) megfigyelése szerint a n. mesenterialis felől kiváltható csendes periódus rövidebb tartamú, mint a n. tibialisé, de létrehozásában nem észlelt feszültség-különbséget a somatikus afferensekhez viszonyítva. A rövidebb silent periódust azzal magyarázza, hogy a mesenterialis afferensekben Gernandt és Zotterman (1946) szerint kevesebb az afferens $A\beta$ rost. Esetünkben azonban nem valószínű, hogy a vagalis eredetű csendes periódust *kizárólag* csak az

$A\beta$ rostok ingerülete okozná. Ugyanis a csendes periódust kiváltó afferens impulzusok küszöb feszültség-értékei és impulzus-szélességei magasabbak, mint a somatikusé (1. ábra). Ezért valószínű, hogy ebben a magasabb küszöbértékű, lassúbb vezetési sebességű C rostcsoport is résztvehet. Indokolhatja ezen feltevéseinket azon korábbi elektrophysiológiai megfigyelésünk, melyben kimutattuk, hogy a n. vagus ingerlésével kiváltott intenzív cardiovascularis depressor reflexek mindig a C potenciál megjelenésével kapcsolatosak (Pórszász és mtsai, 1960). A sympathikus efferens aktivitás pedig számos szerző véleménye szerint (Gootman és Cohen, 1969, 1970) jó megegyezést mutat a vérnyomás-változásokkal.

Említésre méltó, hogy a csendes periódusok nem minden vagy semmi jellegűek, azaz hosszúk a kiváltó feszültség függvénye. Adataink világosan mutatják ezt. Iwamura és mtsai (1969) szintén hasonló jelenséget észleltek a somatikus afferens idegek ingerlése esetén. Így nem érthetünk egyet Fedina (Fedina és mtsai, 1966) azon megállapításával, hogy: „no prolongation of the duration of the silent period produced by single shock stimulation of somatic or visceral nerves can be observed following the increase up to supramaximal level”.

A n. tibialis ingerlésével kiváltott csendes periódus magasabb feszültségek alkalmazásánál gyakran rövidül (1., 2. ábra). Ennek oka feltehetően az, hogy ilyenkor a C rostcsoport (group IV) is ingerületbe jut, mely már excitatoros impulzusokat is közvetít (Coote és Perez-Gonzales, 1970; Collin és mtsai, 1968; Fussey és mtsai, 1968), és ezek akadályozzák a gátlás szétterjedését.

b) Centrális faktorok

Az emelkedő feszültségű afferentációk esetén megfigyelhető csendes periódus megnyúlása az afferens idegtörzsi impulzusok quantalis summációjára vezethető vissza. Ez bulbaris szinten térbeli summatio révén újabb és újabb sejtcsoportok működését deprimálja direkt vagy indirekt úton. Miután a somatikus sphaera felől mindig hosszabb csendes periódusok válthatók ki, mint a vegetatív felől, fel kell tételezni, hogy az előbbieknél centrális kapcsolatai sokkal direktbbek, mint a vaguséi. Ezt a lehetőséget az inhibitoros after-discharge időviszonyainak analízise támogatja.

2. A csendes periódus after-discharge jelenségei

A csendes periódust az alábbi megfontolások alapján „inhibitoros after-discharge”-nak fogjuk fel: egyetlen afferens impulzus csak akkor eredményezhet hosszú ideig tartó gátlást az efferens sympathikuson, ha az ingerület akár zárt vagy nyitott neuronláncokon keresztül, vagy egyéb más pályákon huzamos időn át gátolja a (nyúltvelői) sympathikus effektor neuronok működését. Az after-discharge anatómiai lehetőségeit Lorente DeNó (1938), Forbes (1922),

Scheibel és Scheibel (1958) vizsgálatai tisztázták. Az after-discharge szóval az ingerület circulatióját, az inhibitoros szóval pedig azt kívánjuk jelezni, hogy az ingerület circulatiójának eredményeként a sympathikus neuron gátlás alá kerül. Célszerű azonban az egyetlen afferens ingerrel kiváltott inhibitoros after-discharge-ot továbbra is csendes periódusnak nevezni, viszont a repetitív ingerlésre bekövetkező utógátlást „inhibitoros after-discharge” terminussal jelölni, mely kifejezi a folyamat geneziséét is.

Mint láthattuk a 6–7. sz. ábrákon, a repetitív ingerléssel kiváltható inhibitoros after-discharge tartama a somatikus és viscerosympathoinhibitoros reflexnél egyaránt növelhető. E vonatkozásban azonban a somatikus afferentatio nem eredményez olyan hosszú inhibitoros after-discharge-ot, mint a vegetatív. Ez a fent kifejtettek alapján úgy képzelhető el, hogy e reflex pályarendszerében kevesebb az interneuronok száma, mint a visceralisában. E feltételezéssel több, egymásnak látszólag ellentmondó jelenség magyarázható, úgymint:

a) Miért hosszabb egyes ingerrel a somatikus eredetű csendes periódus, mint a vagalis;

b) Miért hosszabb repetitív ingerléskor az inhibitoros after-discharge a vagalis sympathoinhibitoros reflex esetén, mint a somatikus.

ad a) Az egyszerűbb synaptikus rendszerekben az egyes impulzusok hatása effektívebben érvényesül, míg a komplex struktúrájú systemák működésében a temporalis summatio elve fokozottabb mértékben játszik szerepet (Auersperg, 1934; Brücke, 1934).

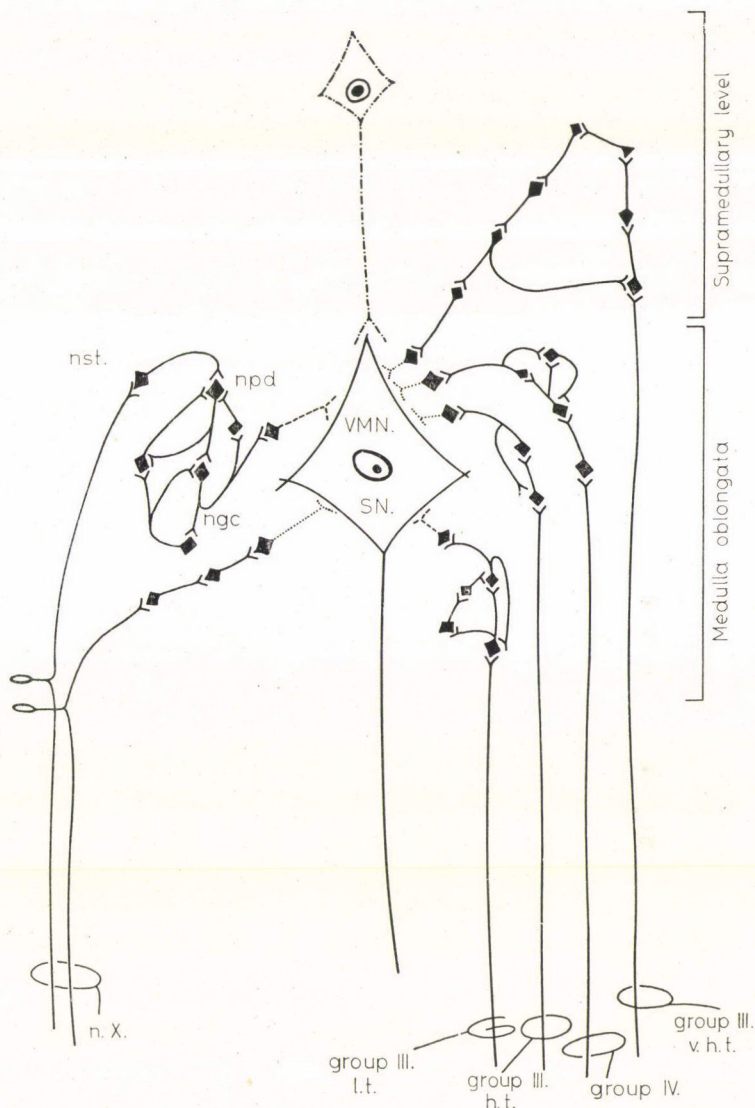
ad b) A több synapsisból álló rendszerekben az ingerület nyilván tovább marad fenn, mint a kevesebb synapsisból összetevődőkben. Ilyen lehetőségéről a n. vagus vonatkozásában már korábban említést tettünk. Kimutattuk, hogy a n. vagus nem közvetlenül, hanem több synapsisból álló rendszeren át gátolja a VM neuronok működését (Pórszász és mtsai, 1962).

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a somato- és viscerosympathoinhibitoros reflexek sajátosságai egymástól kvantitatíve különböznek és ennek oka ezek eltérő centrális szerveződésében lehet.

3. *A sympathoexcitatoros reflexek sajátosságai* sok tekintetben eltérnek az inhibitorosokétól. Mint láttuk, nehezebben épül fel az excitatio és hamarabb meg is szűnik az ingerlés abbahagyása után. E rendszerben lényegesen rövidebb az excitatoros after-discharge. Ennek lehetséges neurofiziológiai hátterét már a IV. fejezetben taglaltuk, az alábbiakban azonban részletesen megbeszéljük.

Mielőtt a narkotikumokkal, valamint a farmakonokkal nyert eredményeinket megtárgyalnánk, az alábbi ábrán (30. sz. ábra) vázoljuk az irodalmi adatok, valamint saját, most ismertetett és korábbi vizsgálataink alapján a nyúltvelői sympathikus neuron* inhibitoros és excitatoros kapcsolataira vonatkozó hypothesisünket:

* bulbaris sympathikus neuron minden valószínűség szerint ugyanaz, mint a vasomotor neuron (VMN).



30. ábra. A bulbaris sympathikus neuronok hypothetikus összeköttetései. --- jelzés = inhibitoros interneuron; jelzés = excitatoros interneuron; ···· jelzés = facilitáló rendszer; n. X. = n. vagus; group III. l. t. = alacsony küszöbérték; group III. h. t. = magas küszöbérték; group III. v. h. t. = igen magas küszöbérték (Sato, 1972); nts = n. tractus solitarius; npd = n. paramedianus dorsalis; ngc = n. gigantocellularis; VMN = vasomotor neuron; SN = sympathikus neuron

Az alacsony küszöbértékű group III. afferensek, viszonylag kevesebb synaptikus kapcsolaton keresztül aktiválják az inhibitoros interneuront mint a vagalis afferensek. Ez utóbbinak pályarendszerébe a n. tractus solitariuson kívül a nyúltvelői medialis reticularis magvak — a n. paramedianus dor-

salis, n. gigantocellularis — is bele tartoznak (Pórszász és mtsai, 1962). Csakis ilyen pályakapcsolatok feltételezésével magyarázható az, hogy miért szükséges több impulzus a vagalis csendes periódus kiváltásához, mint a somatikuséhoz, de egyszerismind megmagyarázza azt is, hogy miért hosszabb az inhibitoros after-discharge-ja, mint a somatikusé. A csendes periódust kiváltó küszöb-feszültségekből megmutatkozó különbségekben természetesen szerepet játszhat az, hogy az afferensek elektrophysiológiai jellemzői nem egyformák, de ha a csendes periódust after-discharge-nak fogjuk fel, akkor teljesen közömbös, hogy azt milyen afferens rosttípus generálta (Pórszász és mtsai, 1973).

Az ún. inhibitoros interneuron feltételezése azért szükséges, mert a neuron-láncokban fellépő ingerületi reverberatio természetesen csak excitatoros transmitter felszabadulásával képzelhető el. Ellenvetésként fel lehetne hozni azt is, hogy az a transmitter, amelyik az ingerület cirkulációért felelős, gátolhatja a bulbaris sympathikus neuronok működését. Ez esetben is kell azonban lennie egy „utolsó” gátló hatású neuronnak (ez lenne az inhibitoros interneuron), amire az összes ingerület konvergál, s melynek aktiválásával valamilyen gátló transmitter mobilizálódik.

Mindenesetre a tartós gátlás neurophysiológiai hátterének tisztázására még precíz elektrophysiológiai vizsgálatok lennének szükségesek. A VMN-ok működésének, pályáösszeköttetéseinek jobb megértését célzó mikroelektrodás vizsgálatok — főleg a nagyfokú methodikai nehézségek miatt — egy ideig adósak maradtak e probléma megoldásával (Pórszász, 1961, 1968; Salmoiraghi, 1962; Porter, 1963). Humphrey (1967) vizsgálatai előrehaladást jelentettek e téren. Ő kimutatta, hogy a sinus idegek elektromos ingerlésére potenciálok jelennek meg a bulbaris medialis formatio reticularisban (FR). Humphrey hangsúlyozza, hogy e pályáösszeköttetés igen komplex, polysynaptikus. A bulbaris medialis FR sejtjei csak temporális summációval aktiválhatók. Biscoe és Sampson (1970) is hasonló eredményeket kaptak. A Sellar és Illert (1969) által leírt descendáló sympathoinhibitoros pálya a gerincevelői struktúrák szerepét is hangsúlyozhatja a sympathoinhibitoros reflexekben (Illert és Sellar, 1969; Kirchner és mtsai, 1971).

Mint ismeretes (Coote és Perez-Gonzales, 1970), a magas küszöbértékű group III. rostok ingerülete váltja ki a sympathikus neuronok excitációját, a „late response”-ot. Az ezért felelős synaptikus struktúrák relatív egyszerűsége mellett szólhat az az adat, hogy a late response centralis késési ideje 40—50 msec (Coote és Downman, 1966). Ez, a relatíve kevés synapsist tartalmazó aktiváló rendszer magyarázhatja a rövid excitatoros after-discharge időket.

Kitűnik az ábránkból, hogy a group III. rostcsoport ingerülete egyszerre gátolja és aktiválja a sympathikus neuronokat. Ha figyelembe vesszük, hogy a gátló hatású after-discharge jóval hosszabb, mint az excitatoros, így ennek az alábbi következményei lehetnek:

- a) Az excitatio csak a gátlás „áttörése” után épülhet fel;

b) Minden excitatiót „rebound”-szerű gátlás követ;

c) Az excitatoros after-discharge szükségszerűen rövidebb, mint az inhibitoros.

E jelenségek kísérleteinkben mind demonstrálhatók voltak.

4. A *narkotikumokkal* nyert eredményeink magyarázatára feltételezzük, hogy a nyúltvelői sympathikus központok (VMN-ok) a magasabb centrumok felől állandó tónusos facilitáló impulzusokat kell, hogy kapjanak, amelyek megakadályozzák a gátló impulzusok érvényre jutását. (Az ábrán a ···-al jelzett neuron.) Mint láttuk ugyanis, éber állatban csendes periódust csak igen ritkán lehet kiváltani és a n. tibialis post. folyamatos ingerlésével a sympathikus aktivitást alig lehet gátolni és vérnyomássüllyedést sem igen lehet létrehozni. Ellenkezőleg, sympathikus excitatio és vérnyomás-emelkedés figyelhető meg. Ha azonban az állatot chloraloséval (70 mg/kg) vagy chloralose + urethan keverékkel elaltatjuk, akkor ugyanazok az ingerparaméterek, melyek éber állapotban az efferens sympathikus aktivitást fokozták és a vérnyomást emelték, most gátló hatásúvá válnak.

Figyelemre méltó, hogy a narkotikumok nem egyformán befolyásolják a sympathikus válaszreakciókat. Kimutattuk, hogy *urethan-narkózisban* a sympathikus válaszreakciók ugyanolyanok, mint az éber, nem altatott, csak flaxedylllel immobilizált állatoké. A chloralose + urethan kombinált narkózis esetén a kevés chloralose már képes a sympathikus neuronokat (VMN-okat) facilitáló effektusokat gátolni, s e narkózis már inkább a sympathoinhibitoros válaszreakcióknak kedvez. A nembutal — bár e narkotikummal végzett vizsgálatainkról nem számoltunk be — tájékoztató kísérleteink szerint ugyanúgy hat, mint a chloralose. E vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az alkalmazott narkotikum mennyisége és minősége jelentősen módosíthatja a sympathikus válaszreakciókat. Talán ezzel lehet magyarázni azt is, hogy pl. Fedina (1966) 5 Hz-nél szaporább ingerléssel nem tudott sympathikus aktivitás-gátlást és vérnyomássüllyedést kapni.

Jelen pillanatban nem tudjuk lokalizálni a chloralose vagy nembutal sympathikus reflex-módosító hatását. Elképzelhető, hogy magát, a nyúltvelői sympathikus neuronok (VMN) működését facilitáló neuron működését gátolják, de felvethető, hogy a magasabb centrumok felől jövő excitatoros impulzusok praesynaptikusan gátolják az inhibitoros neuronokat, s ezt a gátlást kapcsolná ki a chloralose v. nembutal. A chloraloséről ismeretes, hogy a gátló interneuronok effektibilitását ki tudja kapcsolni (Molnár és mtsai, 1971; Haase és Van den Meulen, 1961; Shimamura és mtsai, 1968).

Miután urethan-narkózisban a sympathikus válaszreakciók az éber állatokéval egyformák, feltételezhetjük, hogy az urethan nem rendelkezik a chloraloséhoz hasonló inhibitoros hatásokkal. A chloralose tehát úgy hat, mint a postcollicularis decerebratio. Ugyanis Bergmann és Gutman (1966),

Gutman és mtsai (1961), Bergmann és mtsai (1965), Leibowitz és mtsai (1963), valamint Khayutyin (1966) kimutatták, hogy éber állatokon a somatikus afferensek ingerlésével kiváltott pressorreakció depressorrá fordul postcollicularis decerebratio után. E szerzők szerint ez az átmetszés a VMN-okat facilitáló struktúrákat kapcsolja ki. Mivel kísérleteinkben a használt narkotikumok az alkalmazott mennyiségekben a centralis vaguscsomk ingerlésével kiváltott sympathoinhibitoros válaszokat nem befolyásolják, fel kell tételeznünk, hogy a vagalis gátló rendszer hatásosabb, mint a somatikus. Ennek biológiai jelentősége nyilvánvaló a vérnyomásshabályozásban.

Igen érdekes, hogy a late response legjobban chloralose + urethan, ill. chloralose narkotizált állatokon mutatható ki, míg éber, ill. urethanos állatokon nem (Pórszász és P. Gibiszer, 1972); Tsyrlin (1972) szintén nem tudott late response-ot kiváltani éber állaton, de chloralose-urethan narkotizált állatokon igen. Vizsgálatainkból azonban világosan kitűnik, hogy ezt nem lehet csupán a narkózis tényére visszavezetni — mint ahogy Tsyrlin állítja — mert urethan-narkózisban sincs late response.

A late response hiányát a következőképpen magyarázhatjuk kísérleti adataink alapján. A sympathikus alap aktivitás éber, ill. urethannal altatott állaton nem mutatja azt az igen jellemző pulzus-szinkron aktivitást, amit chloralose + urethan, ill. chloralose-narkózisban lehet megfigyelni. Helyette egy igen szapora, semmivel sem szinkron, alacsonyabb amplitúdójú tevékenység dominál. Ez a bulbaris sympathikus központok „desynchronisatiójának” lehet a következménye. Feltehető, hogy a nagy amplitúdójú late response csak akkor váltható ki, ha az afferens csatornán befutó inger egyszerre több sympathikus neuron kisülését váltja ki. Éber, ill. urethanos állaton a nagyfokú desynchronisatio miatt erre nincs meg a lehetőség. A jelenség analog az EEG „evoked-potential”-jaival.

5. *A farmakonokkal nyert eredmények megbeszélése*

E kísérletek kiinduló pontja a következő elképzelés volt. Ha ismerjük a bulbaris sympathikus központokba befutó afferens ingerekre kapott efferens válaszok közötti összefüggéseket, ill. ezen összefüggések neurophysiológiai hátterét (fekete doboz elv), akkor bizonyos, jól definiált támadáspontú farmakonok alkalmazásával esetleg felvilágosítást kaphatunk az ingerlő, ill. gátló kapcsolatokban szerepet játszó neurohumoralis transzmitterek természetét illetően. Farmakológiai szempontból pedig jelentősek lehetnek ezek a vizsgálatok bizonyos gyógyszerek vasomotor központra gyakorolt hatásainak kiderítése, ill. pontosabb lokalizációjuknak megállapítása céljából. Közleményünk 1—4. fejezeteiben a bulbaris sympathikus struktúrák ingerlő és gátló kapcsolatainak organizációjához szolgáltatunk adatokat. Rámutatunk e neuralis kapcsolatok komplex voltára és azokra az elvégzendő vizsgálatokra, melyek ered-

ményeként még mélyebb bepillantást kaphatnánk e neuralis hálózat organizációjára nézve.

Elsőként olyan farmakonokkal végeztünk vizsgálatokat, amelyekről gyanítható volt, hogy befolyásolhatják a nyúltvelői sympathikus struktúrákban az ingeráttevődést. Az ergotaminról Rothlin (1923) említi először, hogy az nyúlón a depressor ideg ingerlésével kiváltott vérnyomás-süllyedést gátolni tudja. Wright (1930) e megfigyelést megerősítette és indirekt úton (a kimenő csatorna jeleinek analysise nélkül) az ergotamin centralis hatásával magyarázta a depressor reakció elmaradását. Konzett és Rothlin (1953) a hidrált anyarozs-alkaloidákról mutatta ki ugyanezt.

Ebből kiindulva végeztünk megfigyeléseket a dihidroergotammal, valamint más, α -receptor-bénító anyaggal, a phentolammal is.

Az adrenolytikumokkal végzett vizsgálataink alapjául szolgáltak Dell (1957) eredményei is, aki szerint a formatio reticularis aktivitásának fenntartásában adrenerg mechanizmusok játszanak szerepet.

A chlorpromazinról ismeretes, hogy igen erősen gátolja az ascendáló formatio reticularis működését és deprimalja a descendáló facilitáló pályákat is (Killam és Killam, 1957; Bradley, 1957; Domino, 1957). Kreppel (1966), továbbá Elliott (1967) kimutatta, hogy a chlorpromazin csökkenti a nyaki sympathikus spontán aktivitását.

A diazepamról Morpurgo (1968) mutatta ki indirekt módszerekkel, hogy gátolja a hypothalamus-ingerléssel kiváltott sympathikus aktivációt (vérnyomás-emelkedést). Akciós áram analysisissal hasonló következtetésre jutott Sigg és Sigg (1969); Przybyla és Wang (1968) szerint a diazepam gerinevelői reflexeket gátló hatásában az agytörzsi formatio reticularis játszik szerepet.

A reserpinről Iggo és Vogt állapította meg, hogy nem gátolja az asphyxiára fellépő sympathikus aktivációt, nem befolyásolja az adrenalin-okozta sympathikus gátlást, s nem befolyásolja a spontán sympathikus aktivitást sem (Iggo és Vogt, 1958).

A guanethidin csak intraventricularisan alkalmazva csökkenti az efferens sympathikus aktivitást, mert nem jut be az agyba (Kaneko és mtsai, 1962).

E felsorolt anyagoknak — melyekkel kísérleteinket végeztük — relatíve jól definiált támadáspontjuk van. Ezen adatok birtokában eredményeinket a következőképpen magyarázhatjuk.

A diazepam deprimalja a centralis sympathikus struktúrák működését. Ezt alátámasztja az, hogy a vele kiváltott vérnyomássüllyedést a sympathikus efferens aktivitás csökkenése idézi elő. Mindazonáltal a vasomotor-központ reflexes aktiválhatósága megmarad. Ezt bizonyítja, hogy a n. tibialis posterior ingerlésével, a carotisok leszorításával az efferens sympathikus aktivitás csökkentebb mértékben bár, de fokozódik. A vagodepressor és ischiadicus depressor reflexek csökkenését valószínűleg a multisynaptikus kapcsolatokat gátló hatására lehet visszavezetni. Ebben esetleg szerepet játszhat az is, hogy csök-

kenti a NA turnover-t. Ilyen lehetőségről a thalamusban és a köztiagyban Taylor és Laverty (1969) tesz említést.

A chlorpromazin, phentolamin és dihydroergotamin egyaránt gátolja a VDR-reflexet, illetve a reflexes sympathikus gátlást. Ezt a hatást közös mechanizmusra, az adrenolytikus tulajdonságra vezetjük vissza (Pórszász, 1966). E feltételezésre — úgy véljük — Fuxe (1965) histofluorescenciás vizsgálatai is szolgáltatnak alapot. Szerinte a n. tractus solitariusban, a n. mot. dors. vagiban, a mesencephalis formatio reticularisban (tehát a vasomotor-reakciókat kiváltó helyeken) számos nagy, catecholamint tartalmazó idegsejtet és rostot lehet találni. Feltehető tehát, hogy a vagodepressor reflex pályarendszerében a catecholaminok játsszák a transmitter szerepet (Pórszász, 1966; Schmitt és mtsai, 1972). Ezért az α -receptorgátló anyagok megakadályozhatják, hogy az ingerület e neuronláncon végigterjedjen. Azt jelen pillanatban nem lehet eldönteni, hogy a catecholaminok közvetlenül gátolni tudják-e a bulbaris sympathikus neuronokat (VMN-okat). Újabban számos adat szól azonban e mellett. Így pl. néhány indirekt sympathomimetikus amin — amphetamin, ephedrin stb. — az art. vertebralisba injiciálva csökkenti a systemás vérnyomást. E hatásukat piperoxannal vagy yohimbinnel meg lehet gátolni (Hoyer és Van Zwieten, 1972). Az L-DOPA is centrális úton csökkenti az efferens sympathikus aktivitást (Kaplan és mtsai, 1972; Watanabe és Cardon, 1971).

A vagodepressor reflex gátlása, ill. a reflexes sympathikus aktivitás gátlás gátlása nem fejlődik ki azonnal. Számos esetben a sympathikus gátlás eleinte fokozódik. Ennek magyarázata talán az lehet, hogy az α -receptorgátlók alkalmazása után a NA turnover fokozódik. Ezt phenoxybenzamin alkalmazása után ki is mutatták (Bigelow, 1969). A chlorpromazin gátolja a NA-visszavételt és fokozza a synthesist is (Gey, 1961; Carlsson, 1963; Anden, 1964).

Az IDR-t, ill. a n. tibialis posterior ingerlésével kiváltott reflexes sympathikus gátlást a chlorpromazin csak fokozza, a dihydroergotamin alig befolyásolja, míg a phentolamin átmeneti fokozás után gátolja. Nagyjából hasonló eredményt kapott phentolaminnal Bergmann és Ramu (1968). Szerintük, vérnyomás-kísérletekben, az intraventricularisan alkalmazott phentolamin a vagodepressor reflexet gátolja, sőt pressorossá fordítja, míg az ischiadicus pressor reflex nem változik, s az ischiadicus depressor reflexet sem befolyásolja. Ha a phentolamint iv. alkalmazzák, akkor mind a vagalis, mind a somatikus depressor reakció gátolhatónak bizonyult (Bergmann és mtsai, 1967). Kísérleti eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a somatikus afferensek gátló rendszere érzéketlenebb a sympatholytikumokkal szemben, mint a vagalis. A kétféle gátló rendszer tehát nemcsak physiológiai jellemzőiben, hanem a farmakológiai jellemzőikben is kvantitatíve különbözik egymástól.

A reserpinnel nyert eredményekből arra következtethetünk, hogy a catecholamin-depletio nem lehet teljes. Dahlström és Fuxe (1965) kimutatta, hogy a medullaris A_1 és A_2 típusú neuronok fluorescens intenzitása 10 mg/kg-mal

történő kezelés után (!) már 12 h múlva eléri, sőt meghaladhatja a kiindulási szintet. Mi kísérleteink legnagyobb részét 3 mg/kg reserpin után 24 órával végeztük, nyilván, hogy ekkor már nem lehetett változás a medulla katecholamin-tartalmában.

Kísérleteink meglepő adata, hogy a diazepamon kívül egyetlen egy anyag sem képes a reflexes sympathoexcitatoros válaszokat megszüntetni, sőt azok még fokozódnak is. A fokozódás legvalószínűbb oka az, hogy e reflexfolyamatok inhomogének. Erre egy korábbi közleményünkben már rámutattunk (Such és mtsai, 1973). Mivel a gátló kapcsolatok a vizsgált anyagokkal béníthatók, érthető, hogy miért fokozódnak az excitatoros folyamatok. Annyi mindenestre levonható e kísérletekből, hogy az excitatoros transmissiók folyamatokban noradrenalin (esetleg adrenalin) nem játszhat döntő szerepet.

Az atropinnal végzett kísérletek kizárják azt, hogy az excitatoros vagy gátló folyamatokban az ACh muscarin-szerű hatása játszhatna szerepet. Ezzel összefüggésben érdemes megemlíteni Such és Mátrai eredményeit (1972), akik szerint a IV. agykamra fenekére alkalmazott, vagy a medulla oblongata medialis területeibe infiltrált curare a somatikus és visceralis depressor reflexet chloralose + urethan narkotizált macskákon megszünteti és pressorossá fordítja. Elképzelhető tehát, hogy az adrenerg gátló rendszert „nikotinszerű” cholinerg mechanizmusok aktiválják, vagy valamilyen módon szerepet játszanak benne.

A sympathoinhibitoros, ill. sympathoexcitatoros válaszokban a serotonin szerepe is kizárható, sőt pernovinnal végzett vizsgálatok szerint a histamin szerepe is.

A farmakonokkal nyert eredményeinket röviden összefoglalva a következőket mondhatjuk: A viscerosympathoinhibitoros reflexív erősen gátolható α -receptorbénító anyagokkal, míg a somatosympathoinhibitoros reflex ezzel szemben kevésbé érzékeny. Az inhibitoros transmitter feltehetően NA. A sympathoexcitatoros reflexek transmitter anyagát nem sikerült jelen kísérleti körülményeink között farmakológiai antagonistákkal felderíteni.

Általános összefoglalás

A szerző különböző kísérleti feltételek mellett elektrofiziológiai módszerekkel vizsgálta a somato- és viscerosympathoinhibitoros, valamint a somatoexcitatoros sympathikus reflexek sajátosságait és a kapott változásokból vont le következtetéseket a reflexek neurális szerveződését illetően. Farmakológiai agensek használatával pedig az excitatoros és inhibitoros sympathikus reflexekért felelős transmitter anyagok mibenlétét analizálta. Eredményeit az alábbiakban foglalja össze:

1. A somato- és viscerosympatho-inhibitoros reflexek között a neurális pályaösszeköttetést illetően az a lényeges különbség, hogy az előbbi reflex

pályarendszere sokkal kevesebb synapsist tartalmaz, mint az utóbbié. A bulbaris sympathikus neuron ingerlő és gátló kapcsolataira vonatkozó hypothesisünket a 30. ábrán tüntetjük fel. A dolgozat részletesen ismerteti azokat a kísérleti eredményeket, melyek e hypothesis felállításához vezettek. A főbb kísérleti bizonyítékok a következők:

a) A somatikus afferentációval kiváltott silent period (csendes periódus) sokkal kisebb feszültséggel váltható ki, mint a vagalis, viszont maximális hosszát tekintve mindig rövidebb annál.

b) A csendes periódusok mind quantalis, mind temporalis summatiós készséggel rendelkeznek. A somatikus eredetű csendes periódus quantalis summatiós készsége nagyobb a visceralis afferentációval kiváltotténál.

c) A sympathikus efferens aktivitás mind egyes, mind sorozatos afferens somaticus és vagalis ingerlés hatására tartósan gátolható. A gátlás az ingerlés abbahagyása után is hosszú ideig fennmarad. Ez az „utógátlás” (inhibitoros after-discharge) vagalis afferentatio esetén mindig hosszabb a somaticusénál.

2. A sympatho-excitatoros reflex „after-discharge”-ja lényegesen rövidebb a gátló jellegűeknél.

3. Éber, csak flaxedylllel immobilizált állatok sympathikus reflexei eltérnek a chloralose + urethan narkotizált állatokétól. Éber állatban somaticus afferentációval majdnem mindig csak sympatho-excitatoros reflex váltható ki, míg a vagalis afferentatio továbbra is gátló hatású. Tiszta urethan narkózis nem változtatja meg az éber állatokon tapasztalt sympathikus reflexeket. Chloralose-narkózis a somato-sympatho-excitatoros reflexeket gátló jellegűvé alakítja.

4. A viscerosympatho-inhibitoros reflexet alfa-adrenerg receptor-bénító anyagokkal átmeneti fokozódás után gátolni lehet. A somato-sympatho-inhibitoros reflex viszont kevésbé érzékeny ezen anyagokkal szemben. A viscerosympatho-inhibitoros reflex transmitter anyaga minden bizonnyal noradrenalin. A farmakonokkal nyert eredmények is arra mutatnak, hogy a somaticus és vagalis sympatho-inhibitoros reflexek eltérő neuronális szervezethez kapcsolódnak.

A sympatho-excitatoros reflex nem gátolható alfa-adrenerg receptor-blokkoló anyagokkal, és hasonlóan a sympatho-inhibitoros reflexhez nem befolyásolja sem atropin, sem deseryl és antihistamin sem.

5. A vizsgált anyagok közül egyedül a seduxen gátolta kifejezetten a sympathikus efferens aktivitást, gátolta a somato- és viscerosympatho-inhibitoros reflexeket, míg a sympatho-excitatoros reflexeket csak kevésbé mérsékelte.

A szerző a vizsgálatok jelentőségét abban látja, hogy sikerült a bulbaris sympathikus neuronális hálózat szerveződését közelítően tisztázni. Eredményei nagy mértékben hozzájárulhatnak a centralis sympathikus struktúrákra ható

farmakonok kutatásához, amely az élettani mechanizmusok birtokában lényegesen racionalisabbá válik. A végzett vizsgálatok alapján lehetőség nyílik a bulbaris sympathikus hálózat elektronikus vagy matematikai modellezésére, ill. szimulálására, és esetleg ezen keresztül gyógyszerhatások tanulmányozására.

IRODALOM

- Anden, N. E., Ross, B. E., Werdinius, B.: *Life Sci.* **3**, 149 (1964)
- Auersperg, A.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **233**, 549 (1934)
- Baust, W., Schaeffer, H. és Weidinger, H.: *Cardiologia*, **40**, 229 (1962)
- Bergmann, F., Catano, R. és Korczyn, A. D.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **168**, 278 (1967).
- Bergmann, F. és Gutman, Y.: *Acta Physiol. lat-amer.* **16**, 49 (1966) suppl.
- Bergmann, F. és Korczyn, A. D.: *Israel J. Med. Sci.* **1**, 979 (1965).
- Bergmann, F. és Ramu, F.: *Europ. J. Pharmacol.* **4**, 363 (1968).
- Bigelow, L. B., Dairman, W., Weil-Malherbe, H. és Udenfriend, S.: *Mol. Pharmacol.* **5**, 565 (1969).
- Biscoe, T. J. és Sampson, S. R.: *J. Physiol.* **209**, 359 (1970).
- Bradley, P. G.: The central action of certain drugs in relation to the reticular formation of the brain. In: Henry Ford Hosp. Internat. Symp. on reticular formation of the brain, ed. H. H. Jasper et al., Little Brown, Boston, Toronto, pp. 123—149 (1958).
- Bronk, D. W., Fergusson, L. K., Margaria, R. és Solandt, Y.: *Amer. J. Physiol.* **117**, 237 (1936).
- Brücke, F.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **233**, 777 (1934).
- Cannon, W. B.: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. 2nd ed. D. Appleton and Co., New York (1929).
- Carlsson, A. és Lindquist, M.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* **20**, 140 (1963).
- Celander, O. és Folkow, B.: *Acta Physiol. Scand.* **29**, 241 (1953).
- Collin, R. és Kaufman, A. Koizumi, K.: *J. Physiol.* **201**, 49 (1969).
- Coote, J. H. és Downman, C. B. B.: *J. Physiol.* **183**, 714 (1966).
- Coote, J. H. és Downman, C. B. B.: *J. Physiol.* **202**, 161 (1969).
- Coote, J. H., Downman, C. B. B. és Weber, W. V.: *J. Physiol.* **202**, 147 (1969).
- Coote, J. H. és Perez-Gonzales, J. F.: *J. Physiol.* **208**, 261 (1970).
- Dahlström, A. és Fuxe, K.: *Acta physiol. Scand.* **62**, Suppl. 232, 5—55. (1965)
- Dell, P. C.: Humoral effects on the brain stem reticular formation In: Henry Ford Hosp. Internat. Symp. on reticular formation of the brain, ed. H. H. Jasper et al., Little Brown, Boston, Toronto, pp. 365—379 (1958).
- Domino, E. F.: A pharmacologic analysis of some reticular and spinal cord systems. In: Henry Ford Hosp. Internat. Symp. on reticular formation of the brain, ed. H. H. Jasper et al., Little Brown, Boston, Toronto, pp. 285—312 (1958).
- Dontas, A. S.: *Circ. Res.* **3**, 363 (1955).
- Downman, C. B. B.: The vasomotor centre. *Modern Trends in Physiology*. Ed.: C. B. B. Downman, Butterworths, London, pp. 292—308 (1972).
- Downing, S. E. és Siegel, J. H.: *Amer. J. Physiol.* **204**, 471 (1963).
- Elliott, R. C.: *J. Physiol.*, **192**, 44 (1967).
- Engelhorn, R.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **231**, 219 (1957).
- Fedina, L., Katunskii, A. Ya., Khajutin, V. M., Mitsányi, A.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **29**, 157 (1966).
- Fischer, Th., Raule, W. és Seraphin, R.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **262**, 72 (1955).
- Folkow, B.: *Physiol. Rev.* **25**, 49 (1955).
- Folkow, B.: The nervous control of the blood vessels. In: McDowall: The control of the circulation of the blood. Suppl. Wm. Dawson and Sons Ltd., London, pp. 1—85 (1956).
- Folkow, B.: *Physiol. Rev.* **40**, 93 (1960), Suppl. 4.
- Forbes, A.: *Physiol. Rev.* **2**, 361 (1922).
- Fussey, I., Kidd, C., Whitnam, J. G.: *J. Physiol.* **200**, 77 (1969).
- Fuxe, K.: *Z. Zellforsch.* **65**, 573 (1965).
- Gernandt, B. E., Liljestrand, G. és Zotterman, Y.: *Acta Physiol. Scand.* **11**, 230 (1946).
- Gernandt, B. és Zotterman, Y.: *Acta Physiol. Scand.* **12**, 56 (1946)
- Gey, K. F. és Pletscher, A.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **133**, 18 (1961)
- Gordon, G.: *J. Physiol.* **102**, 95 (1943).

- Gootman, P. M. és Cohen, M. I.: Amer. J. Physiol. **219**, 897 (1970).
- Gootman, P. M. és Cohen, M. I.: Bull. of the New York Acad. Sci. Second Series, **45**, 97 (1969).
- Gruber, C. M.: Amer. J. Physiol. **42**, 214 (1917).
- Gutman, J., Bergmann, F. és Chaimovitz, M.: Arch. int. Physiol. **69**, 509 (1961).
- Gutman, J. és Chaimovitz, M.: Arch. int. Pharmacodyn. **137**, 39 (1962).
- Haase, J. és Van der Meulen, J. P.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **274**, 272 (1961).
- Hoyer, I. és VanZwieten, P. A.: J. Pharm. Pharmacol. **23**, 892 (1971).
- Humphrey, D. R.: Neuronal activity in the medulla oblongata of the cat evoked by stimulation of the carotid sinus nerve. In: Baroreceptors and Hypertension, ed.: P. Kezdi, Pergamon Press, New York, pp. 131–167 (1967).
- Iggo, A. és Vogt, M.: J. Physiol. **150**, 114 (1960).
- Illert, M. és Seller, H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **313**, 343 (1969).
- Iwamura, Y., Uchino, Y., Ozawa, S. és Kudo, N.: Brain Res. **16**, 351 (1969).
- Jänig, W., Sato, A. és Schmidt, R. F.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **331**, 244 (1972).
- Johansson, B.: Acta Physiol. Scand. **57**, 1 (1962), Suppl. 198.
- Kaneko, Y., McCubin, J. W. és Page, I. H.: J. Pharmac. exp. Ther. **135**, 21 (1962).
- Kaplan, H. R., Barker, J. W. és La Sala, A.: Europ. J. Pharmacol. **17**, 273 (1972).
- Kehrel, H., Mutharoglu, N. és Weidinger, H.: Z. Kreislaufforsch. **51**, 334 (1962).
- Khayutin, V. M.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **29**, 145 (1966).
- Killam, K. F. és Killam, E. K.: Drug action on pathways involving the reticular formation. In: Henry Ford Hosp. Internat. Symp. on reticular formation of the brain, ed.: H. H. Jasper et al., Little Brown, Boston, Toronto, pp. 111–122 (1958).
- Kirchner, F., Sato, A. és Weidinger, H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **326**, 324 (1971).
- Koizumi, K., Collin, R., Kaufman, A. és Brooks, Ch. McC.: Brain Res. **20**, 99 (1970).
- Koizumi, K., Sato, A., Kaufman, A., Brooks, Ch. McC.: Brain Res. (Osaka) **11**, 212 (1968).
- Konzett, H., Rothlin, E.: Brit. J. Pharmacol. **8**, 201 (1953).
- Kreppel, E.: Arch. exp. Path. Pharmacol. **253**, 58 (1966).
- Laporte, Y., Besson, P., Bouisset, S.: Arch. ital. Biol. **98**, 206 (1960).
- Leibowitz, V., Bergmann, F. és Korczyn, A. D.: Arch. int. Physiol. et Biochem. **71**, 662 (1963).
- Lorente De Nó, R.: J. Neurophysiol. **1**, 187 (1938).
- Molina, De, A. F., Achard, O. és Wyss, O. A. M.: Helv. Physiol. Acta **11**, 1 (1953).
- Molnár, P., Anutyunov, V. S. és Narikashvili, S. P.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **40**, 387 (1971).
- Morpurgo, C.: Brit. J. Pharmacol. **34**, 532 (1968).
- Neil, E., Redwood, C. M. R. és Schweitzer, A.: J. Physiol. **109**, 392 (1949).
- Pavlik, G., Morava, I., Mitsányi, A. és Erdélyi, A.: Kísérl. Orvostud. **22**, 327 (1970).
- Peiper, V. és Hauck, G.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **273**, 335 (1961).
- Pórszász, J.: Vasomotor és légzési reflex-mechanizmusok pharmacophysiológiája. Doktori értekezés. p. 219. Szeged (1966).
- Pórszász, J., Barankay, T. és P. Gibiszer, K.: Acta Physiol. Hung. **27**, 119 (1965).
- Pórszász, J., Barankay, T., P. Gibiszer, K., Szolcsányi, J.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. Suppl. **18**, 7 (1961).
- Pórszász, J., Barankay, T., Szolcsányi, J., P. Gibiszer, K. és Madarász, J.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **22**, 29 (1962).
- Pórszász, J. és P. Gibiszer, K.: Előadás. 9. Jahrestagung der Pharmakol. Gesellschaft der DDR, Dresden, (1967).
- Pórszász, J. és P. Gibiszer, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **34**, 249 (1968).
- Pórszász, J. és P. Gibiszer, K.: Előadás. Magyar Élettani Társ. XXXVIII. Kongr., Budapest (1972).
- Pórszász, J. és Such, Gy.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **14**, 13 (1958)
- Pórszász, J., Such, Gy., Madarász, I., Berta, M., és P. Gibiszer, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **17**, 23 (1960).
- Pórszász, J., Such, G. és P. Gibiszer, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (1973). Közlés alatt.
- Pórszász, J. és Szabó, F.: Kísérl. Orvostud. **11**, 671 (1959).
- Porter, R.: J. Physiol. **168**, 717 (1963).
- Przybyla, A. C. és Wang, S. C.: J. Pharmac. exp. Ther. **163**, 439 (1968).
- Ranson, S. W. és Billingsley, P. R.: Amer. J. Physiol. **41**, 85 (1916).
- Rothlin, E.: Klin. Wschr. **4**, 1437 (1925).
- Rothlin, E.: Bull. Acad. Suisse Sci. Med. **2**, 1 (1946/47).
- Salmoiraghi, G. C.: J. Neurophysiol. **25**, 182 (1962).
- Sato, A.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **332**, 117 (1972).
- Sato, A. és Schmidt, R. F.: J. Physiol. **212**, 839 (1971).

- Scheibel, M. E. és Scheibel, A. B.: Structural substrates for integrative patterns in the brainstem reticular core. In: Henry Ford Hosp. Internat. Symp. on reticular formation of the brain. Ed.: H. H. Jasper et al., Little Brown, Boston, Toronto, pp. 31–35 (1958).
- Schmitt, H., Schmitt, H. és Fenard, S.: Europ. J. Pharmacol. **17**, 293 (1972).
- Schmidt, R. F., és Schönfuss, K.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **314**, 175 (1970).
- Schmidt, R. F. és Weller, E.: Brain Res. **24**, 207 (1970).
- Sell, R., Erdélyi, A. és Schaefer, H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **267**, 566 (1958).
- Seller, H. és Illert, M.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **306**, 1 (1969).
- Shimamura, M., Yamauchi, T. és Aoki, M.: Jap. J. Physiol. **27**, 855 (1968).
- Sigg, E. B. és Sigg, T. D.: Int. J. Neuropharmac. **8**, 567 (1969).
- Skoglund, C. R.: Acta Physiol. Scand. **50**, 311 (1960).
- Such, G., Mátrai, E.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **41**, 99 (1972).
- Such, Gy. és Pórszász, J.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **17**, 35 (1960).
- Such, G., Pórszász, J. és P. Gibiszer, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (1973). Közlés alatt.
- Tang, P. C., Maire, F. W. és Amassian, V. E.: Amer. J. Physiol. **191**, 218 (1957).
- Taylor, K. M. és Laverty, R.: Europ. J. Pharmacol. **8**, 296 (1969).
- Tsyrlin, V. A.: Bull. exper. biol. **1**, 3–6. (1972).
- Tuttle, R. S.: Amer. J. Physiol. **209**, 745 (1965).
- Tuttle, R. S.: Amer. J. Physiol. **205**, 754 (1963).
- Watanabe, A. M. és Cardon, P. V.: Circulation, **44**, Suppl. II, 93 (1971).
- Weidinger, H., Fedina, L., Kehrel, H. és Schaefer, H.: Z. Kreislaufforsch. **50**, 229 (1961).
- Weidinger, H. és Huber, V.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **281**, 259 (1964).
- Weidinger, H. és Leschorn, V.: Z. Kreislaufforsch. **53**, 985 (1964).
- Wright, S.: J. Physiol. **69**, 331 (1930).