

616-831.4—008.9[:547.233]—085.7

### NOVĚJŠÍ POZNATKY O BIOGENNÍCH AMINECH (Pokus o klinické využití)

Major MUDr. Otakar SKŘIVÁNEK a podplukovník MUDr. Hypolit DRAHOZAL, CSc.  
Nervové oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze  
(náčelník plukovník MUDr. František Pleskot)

Rychlý rozvoj biochemie nervového systému a psychofarmakologie přinesl v posledních desetiletích velké množství nových poznatků o biochemických podkladech řady složitých nervových pochodů, mezi jiným i bližší poznání biochemických základů centrální regulace humorálních a vegetativních funkcí.

Do r. 1953 byl znám jen jediný mediátor přenosu v centrální nervové soustavě, acetylcholin (v periferní soustavě byly kromě něho známy i adrenalin a noradrenalin). Prvé práce prokazu-

jící v mozku serotonin (5-hydroxytryptamin) vyšly z Pageovy laboratoře v r. 1953 (1). Krátce nato upozornila Vogtová (1954) (2) na zvláštní distribuci adrenalinu a noradrenalinu v mozku, která jistě není bez fyziologické důležitosti.

V téže práci rovněž dokázala, že nelze vykládat noradrenalin jako sympatin, přítomný jen ve vazomotorických nervech mozkových cév. Téhož roku podobnou studii o rozložení serotoninu v mozku publikoval Amin (3). Rovněž práce dalších autorů potvrdily, že zmíněné biogenní aminy (adrenalin, noradrenalin a serotonin) jsou nejvíce koncentrovány v hypotalamu, a to v jádrech regulujících vegetativní funkce. Počalo se tedy pomýšlet na možnost, že se tyto látky účastní na přenosu vzruchů v mozku. Dalšími pracemi byla pak dokázána jejich přítomnost v nervových zakončeních a v synapsích (Udenfried (4), Carlsson (5), Falck (6) a jiní)]. Dalším biogenním aminem, který byl později prokázán v mozku, zejména v bazálních gangliích, byl dopamin. V posledních letech, zejména po propačování precizní fluorescenční techniky skandinávskými autory [Carlson (8) a Falck (7)], se tyto domněnky potvrdily. Nemůžeme proto mluvit dnes již jen o cholinergním přenosu vzruchu v centrální nervové soustavě, ale i o přenosu adrenergním, noradrenergním, serotoninergním a dopaminergním, neboli sumárně o přenosu monoaminergním.

Tabulka 1

Rozdělení noradrenalinu v mozku (podle Vogtové):  
(v mikrogramech na gram čerstvé tkáně)

Diencefalon:	hypothalamus psa	0,6 —1,8	Ø 1,0
	hypothalamus kočky	0,9 —2,0	1,4
Mesencefalon:	centrální šed	0,3 —0,8	0,42
	tegmentum	0,2 —0,6	0,37
Prodloužená mícha:	formatio reticularis	0,3 —0,4	0,34
	area postrema	0,7 —2,0	1,0
Mozková kůra:	area 17 (zraková)	0,02—0,05	0,04
	area 20,36 (sluchová)	0,04—0,06	0,05
Mozečková kůra:		0,01—0,1	0,07
Zadní kořeny míšní:		—	0,01



monoaminů v nervovém zakončení si proto musíme představit takto: Nervovým vzruchem se uvolňují monoaminy z povrchových vezikulů, přecházejí do volné formy a pronikají k synaptické membráně, pak vstupují do reakce jako aktivní substance a pak se buď vrací zpět do zásobních vezikulů, nebo přecházejí do oběhu a metabolizují se pomocí KOMT. Cyklus pak uzavírá MAO v jaterních mitochondriích (nebo snad i v mitochondriích trombocytů). Tak však probíhá reakce jen po nervovém vzruchu.

Kromě toho si musíme být vědomi toho, že monoaminy mohou unikat ze zásobních vezikulů prostou difúzí do cytoplazmy nervového zakončení (přes teničku subcelulární membránu vezikulu) a že proti tomu působí enzymatický aktivní transport monoaminů zpět do vezikulu, takže vše je v dynamické rovnováze. Klíčovou roli v udržení této rovnováhy má MAO, obsažená v četných mitochondriích nervového zakončení. MAO okamžitě oxidativně deaminuje monoaminy uniklé z vezikulu do cytoplazmy (pokud se neuvolní náhle velké množství jako právě při nervovém vzruchu). Můžeme si představit, že lokalizace MAO v subsynaptických mitochondriích vytváří vlastně jakousi mřížku, kterou monoaminy musí projít na cestě ze zásobního vezikulu k synapsi. Proto také jsou fyziologicky účinné jen monoaminy z povrchových vezikulů a nikoli z vezikulů v hloubce nervového zakončení. Oxidovaný metabolit (kyselina dihydroxymandlová) je již fyziologicky neúčinný, opouští nervové zakončení a je pak v cirkulaci metabolizován dále pomocí KOMT. Kdykoli se poruší fyziologická rovnováha buď chorobně nebo léčebně, dochází ke změnám, které lze sledovat klinicky a biochemicky.

Prvým uceleným výkladem účinku různých látek na zakončení monoaminoergních vláken podali Costa a Brodie (17) a Axelrod (18). Podle těchto prací si můžeme představit lékové ovlivnění takto: Reserpin a jeho homology (a syntetické látky stejného účinku, napříkl. tetrabenazin) působí na zásobní vezikuly v hloubce nervového zakončení tak, že z nich uvolňuje monoaminy a zároveň brání jejich zpětnému ukládání. Výsledkem je pomalý pokles monoaminů v nervovém zakončení, uvolněné monoaminy jsou ihned metabolizovány pomocí MAO a opouštějí nerv jako inaktivní metabolit. Proto není téměř žádná fyziologická odpověď (nenastává vzestup krevního tlaku, tachykardie atd.). Účinnost reserpinu zvyšuje skutečnost, že zároveň blokuje i průnik monoaminů z cirkulace a ze synapse zpět do zásobních vezikulů. Naopak tyramin a jiné budivé aminy vyplavují náraz velká kvanta monoaminů z povrchově uložených vezikulů a MAO je nestačí zpracovat. Výsledkem je mohutná fyziologická odpověď, zvýšení krevního tlaku, tachykardie a další projevy iritace sympatiku. Doklad pro tento výklad vidíme i v tom, že opakované podání tyraminu má postupně menší a menší účinek, až např. při čtvrté aplikaci již nenastává žádná reakce [Potter (19)]. Zřejmě došlo k vy-

plavení již všech mobilizovatelných monoaminů z povrchových vezikulů a reakce tedy nemůže nastat. V souhlase s tím jsou práce Kopina (20), který prokázal, že noradrenalin uvolněný reserpinem je metabolizován pomocí MAO, kdežto noradrenalin uvolněný tyraminem je metabolizován nejprve pomocí KOMT, tj. v cirkulaci po průchodu synaptickou membránou. Proto reserpin uvolňuje velká kvanta monoaminů s malým fyziologickým efektem, kdežto tyramin malá množství s velkým fyziologickým účinkem. Účinek reserpinu je pak vlastně v redukci zásob monoaminů na minimum. Monoaminy v povrchových vezikulech zůstávají zachovány, a proto zůstává i fyziologická funkce sympatiku.

Chlorpromazin rovněž ovlivňuje metabolismus monoaminů v nervových zakončeních v centrálním nervovém systému: zabraňuje vychytávání monoaminů nervem a návratu ze synapse zpět do zásobních vezikulů [Axelrod (21)]. Jakmile však monoamin je již v nervu, nemůže jej chlorpromazin uvolnit. Proto po podání chlorpromazinu stoupá v cirkulaci množství metabolitů typu metanefrinu a normetanefrinu, tj. O-metylovaných metabolitů [Carlson a Linquist (22)].

V posledním desetiletí bylo sestrojeno mnoho inhibitorů MAO (patrně již několik set různých preparátů), jejich účinky se v podrobnostech liší (většina z nich neblokuje totiž jen MAO, ale i jiné enzymatické systémy), ale v zásadě lze jejich působení vysvětlit dvojitým mechanismem: blokují MAO v mitochondriích nervových zakončení a blokují uvolňování monoaminů ze zásobních vezikulů [Axelrod (23)]. Tím dochází k značnému hromadění monoaminů ve vezikulech bez výraznější fyziologické odezvy. Inhibitory MAO zabraňují pochopitelně i metabolizování monoaminů uvolněných reserpinem ze zásobních vezikulů, a proto současné podání reserpinu a inhibitorů MAO může být doprovázeno komplikacemi z výrazné aktivace sympatiku (reserpinem uvolněné monoaminy opouštějí nervové zakončení v aktivním stavu, nemetabolizovány). Jsou popsána i úmrtí po této kombinaci léků, musíme na to myslet při léčbě depresí (reserpin i inhibitory MAO jsou známá antidepresiva). Od rozboru účinku dalších látek (gaunethidinu, bretylia a jiných) upouštíme, protože jejich vliv se projevuje především na periferní sympatický systém.

Pokud jde o serotonin, platí pro něj tytéž zákony jako pro ostatní biogenní aminy, působení reserpinu, inhibitorů MAO je zcela analogické, rovněž cesty metabolické degradace (konečným metabolitem je kyselina 5-hydroxyindolactová). Existuje mnoho látek s antiserotoninovým účinkem buď převážně centrálním nebo periferním, např. kyselina lysergová, deseril, náš preparát lysenyl a jiné. V jejich účincích je dosud mnoho nejasného. Zdá se, že deseril a lysenyl působí především blokádu na serotoninových synapsích, takže serotonin nemůže vstoupit do reakce a přitom koncentrace serotoninu v mozku může i stoupat [Ryšánek, Vítek (24)].

Řadu vedlejších projevů zmíněných látek můžeme vysvětlit biochemicky, např. známý vliv reserpinu a ataraktik na extrapyramidový systém je nejspíše následkem ovlivnění hladin monoaminů (včetně dopaminu) v bazálních gangliích. Pro důležitost monoaminů pro extrapyramidový systém svědčí řada prací [Hornykiewicz (25), Sourkese (26) a jiných (27, 28)], v nichž je prokazován pokles dopaminu v nucl. caudatus a lentiformis u parkinsoniků. Prekursory monoaminů (p-tyrosin, m-tyrosin, dopa) mají antiparkinsonské účinky, snižují rigiditu a akinezu. Dopa (dihydroxyfenylalanin) má příznivý vliv na extrapyramidový syndrom po reserpinu a nikoli po chlorpromazinu, což zřejmě souvisí s odlišným působením těchto látek na monoaminový metabolismus. U některých chorob byl zjištěn zvýšený výdej dopaminu a noradrenalinu močí, např. u Wilsonovy choroby [Barbeau a Sourkes (29)], kdežto u jiných extrapyramidových lézí, např. Huntingtonovy chorey nikoli [Sourkes (26)]. Rovněž u psychotiků jsou změny: u maniomancholické psychózy je zvýšené vylučování katecholaminů ve fázi manické, u schizofrenie je zvýšené vylučování adrenalinu jen v akutní fázi [Weil—Malherbe, Ström—Olsen (30), Bergsman (31)]. I při úzkosti se zvyšuje vylučování katecholaminů (adrenalinu a noradrenalinu) močí.

Funkční závislost hypotalamu na vyšších centrech limbického systému prokázal experimentálně biochemicky Heller (32), když dokázal, že po protěti tractus olfactomesencephalicus (tj. spojí limbického systému s laterálními oblastmi hypotalamu) klesá serotonin v mozku v průměru o 36 %. Podobně protěti hrudní míchy ve výši Th 2 způsobí úplné vymizení serotoninu a noradrenalinu pod lézí [Carlsson, Magnusson a Rosengren (33)], což svědčí pro přítomnost monoaminergních drah v míše. Tito autoři injekcí prekursorů (dopa a 5-hydroxytryptofan) v těchto pokusech vyvolali zřetelnou stimulaci spinálních reflexů pod lézí.

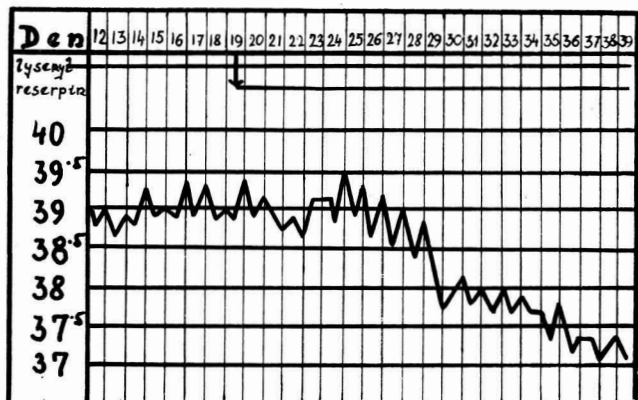
Velká řada prací prokazuje endokrinní poruchy po podávání látek snižujících koncentraci monoaminů v mozku [Weterman, Khazan, Castelnovo a spol., Pettinger a spol. (34—37)]. Pozorované změny svědčí pro stimulaci hypotalamo-hypofyzární osy: nastává zvýšený výdej ACTH, zvýšené vylučování 17-ketosteroidů a 17-hydroxysteroidů. Dochází ke galaktoroze, vzestupu váhy a dokonce k amenoroze s pozitivními testy na těhotenství. Weterman (34) prokázal, že snížení noradrenalinu tento vliv nemá, pokud není současně ovlivněna i koncentrace serotoninu.

Těchto poznatků lze podle našeho názoru využít v léčbě diencefalických syndromů. Jsme si vědomi obtížností s tím spojených. Hlavní potíží je, že dosud nedovedeme určit, zda ten který příznakový soubor hypotalamické léze je vyvolán hypofunkčním nebo hyperfunkčním stavem, a nevíme ani, zda hypofunkce nebo hyperfunkce hypotalamu vede k stimulaci hypofýzy. Výše

zmíněné pozorování svědčí však spíše pro výklad, že snížení hypotalamické funkce je stimulační pro hypofýzu (předpokládáme-li, že snížení koncentrace monoaminů v hypotalamu je výrazem snížení hypotalamických funkcí). Na případě jedné naší nemocné chceme nyní demonstrovat pokus o léčebné ovlivnění hypotalamického syndromu zásahem do metabolismu monoaminů.

Nemocná F. J., 21 l., jednovaječné dvojče, operátorka ČSD, byla přijata v r. 1965 pro tyto potíže: Z plného zdraví musela na jaře 1965 přerušit závodní činnost (lehká atletika) pro stálou únavu a malátnost. V červnu 1965 při pobytu v Rumunsku se objevily otoky kolem kloubů, které samy vymizely do 10 dnů. Po návratu z Rumunska malátnost přetrvávala. Od listopadu 1965 subfebrilní teploty, kašel, záchvaty bušení srdce s pocitem horka v celém těle a klidovou dušností, trvající až 20 minut. Brzo přešly bolesti na prsou, ostatní potíže přetrvávaly a subfebrilita přešla v horečky až 39,6. Byla opakovaně vyšetřována na různých interních pracovištích, vždy se zcela normálními výsledky pomocných vyšetření. Žádnou léčbou nebyla ovlivněna hypertermie. Proto byla nemocná přijata na interní oddělení Voj. nemocnice a pak přeložena na naše oddělení. V obrazu převládala stálá hypertermie (při zcela norm. interním nálezu a normálních pomocných vyšetřeních) a několikrát za den se objevující flushe (zrudnutí, pocit horka, zvýšení TK). Test na karcinoid (vylučování kys. 5-hydroxindol-octové) byl negativní. Také hodnoty kyseliny homovanilové a vanilmandlové byly normální. Provedli jsme obvyklá vyšetření diencefalických funkcí (nám dostupná). Výrazně byl pozitivní test podle Schliepaka (pokles glykémie po transcerebrální krátko-vlnné diatermii), byla abnormalita v elektroforéze bílkovin v séru, zvýšené vylučování kalcia močí a zvýšená hladina natria v séru, což vše (včetně nespoléhavého ukazatele diencefalické poruchy, močového iontogramu) svědčilo pro diencefalickou poruchu. Etiologicky jsme uvažovali především o možnosti zánětlivé léze, tj. diencefalitidy. Předpokládali jsme nadbytek serotoninu v hypotalamické oblasti, který vyvolával obraz flushe, který je jinak typický pro zvýšení serotoninu na periférii. Rozhodli jsme se proto pro léčbu naším preparátem Lysenylem, antagonistou serotoninu. Podávali jsme jej v dávce 3krát denně 20 gama a po 14 dnech jsme dávku zvýšili na 3krát denně 40 gama. Nemocná léčbu snášela dobře, bez vedlejších reakcí. Během léč-

Tab. 4



by se postupně normalizoval močový iontogram, iontogram v séru, vymizely přechodné hyperglykémie a v objektivním nálezu vymizely flushe. Subjektivně se nemocná cítila podstatně lépe, zejména vymizely četné vegetativní příznaky. Teploty však zůstaly neovlivněny. Není známo, zda se serotonin podílí nějak podstatně na funkci termoregulačního centra, z našeho pozorování vyplývalo, že patrně nijak silně. Proto jsme se rozhodli snížit koncentraci všech monoaminů léčbou reserpinem v dávce 3krát denně 0,1 mg. Přechodně si nemocná stěžovala na ztížené dýchání nosem. Osmý den po nasazení reserpinu došlo k pozvolnému poklesu teplot o celý stupeň, po dalším týdnu teploty dostupovaly již jen 37,6 °C (maximálně). Bohužel pak jsme museli léčbu lysenylem přerušit pro nedostatek tohoto preparátu (nebyl tehdy vyráběn ve velkém, omezené množství bylo nám poskytnuto výrobcem, Výzkumným ústavem pro farmakologii a biochemii, ke klinickým zkouškám).

Při kontrolní hospitalizaci za 1/2 roku měla nemocná minimální subjektivní potíže (jen nepatrné pocity únavy a nevelké bolesti hlavy), zřídka se objevily subfebrility mírného stupně (do 37,4°). Vyšetření diencefalických funkcí bylo již normální. Bližší sledování metabolitů monoaminů při kontrolní hospitalizaci nebylo možné.

Lze jistě namítnout, že náš výklad je hypotetický a nedokazatelný, že všechno zjednodušujeme (účinek reserpinu redukuje na ovlivnění koncentrace monoaminů). Při svých úvahách nad nemocnou jsme však vycházeli z dokázaných fakt a při dosud kusých znalostech o funkcích diencefala je tato simplifikace nutná. Ověření nebo zamítnutí těchto názorů přinese další pokrok na tomto poli.

### Souhrn

Autoři podávají přehled dosavadních znalostí o biochemii monoaminů (adrenalinu, noradrenalinu, serotoninu a dopaminu) se zřetelem k diencefalickým regulacím vegetativních funkcí. Rozebírají vliv různých farmak na mozkové monoaminy a na příkladu jedné nemocné ukazují na možnost léčebného ovlivnění diencefalického syndromu léky (lyseny-

lem a reserpinem) ovlivňujícími metabolismus monoaminů v mozku. Podávaný lysenyl ovlivnil flushe a další vegetativní příznaky, kdežto hypertermii ovlivnilo až kombinované podávání lysenylu s reserpinem.

### Literatura

1. Twarog, B. M., Page, I. H.: *Am. J. Physiol.* 175, 157, 1953.
2. Vogt, M.: *J. Physiol.* 123, 451, 1954.
3. Amin, A. H., Crawford, T. B. G., Gaddum, J. H.: *J. Physiol.* 126, 596, 1954.
4. Udenfriend, S., Bogdanski, D. F., Weissbach, H.: kapitola o serotoninu v D. Richter: *Biochemistry of the Nervous System*. Pergamon Press, Oxford 1957.
5. Carlsson, A., Falck, B., Hillarp, N.-A.: *Acta physiol. scand.* 56, Suppl. 196, 1—27, 1962.
6. Falck, B.: *Acta physiol. scand.* 56, Suppl. 197, 1—25, 1962.
7. Falck, B.: *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, 28—44 (Elsevier Publ. Comp., Amsterdam—London—New York, 1964).
8. Carlsson, A., *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, 9—27 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
9. Whittaker, V. P.: *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, 90—117 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
10. De Robertis, E., Pellegrino de Iraldi, A., Rodriguez de Lores Arnaiz, G., Salganicoff, L.: *J. Neurochem.*, 9, 23—25, 1962.
11. De Robertis, E., *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, 118—136 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
12. Ryšánek, K., Vojtěchovský, M.: *Čs. fyziologie* 4, 282—295, 1966.
13. Weil-Malherbe, H., Bone, A. D.: *Nature (Lond.)* 180, 1051, 1957.
14. Hebb, C. O., Whittaker, V. P.: *J. Physiol. (Lond.)*, 142, 181—196, 1958.
15. Giarman, N. J., Schanberg, S.: *Biochemic. Pharmacol.* 1, 301—306, 1959.
16. Giarman, N. J., Freeman, D. X., Schanberg, S. M., *Progress in Brain Research*, vol. 8 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
17. Costa, E., Brodie, B. B.: *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines 168—185 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
18. Axelrod, J.: *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, 81—89 (Elsevier Publ. Comp., 1964).
19. Potter, L. T., Axelrod, J., Kopin, I. J.: *Biochem. Pharmacol.* 11, 254—256, 1962.
20. Kopin, I. J., Hertzting, G., Gordon, E. K.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 138, 34—40, 1962.
21. Axelrod, J., Whitby, L. G., Hertzting, G.: *Science* 133, 383—384, 1961.
22. Carlsson, A., Linquist, M.: *Acta pharmacol. (Kbh)* 20, 143, 1963.
23. Axelrod, J., Hertzting, D., Patrick, R. W.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 134, 325—328, 1961.
24. Ryšánek, K., Vítek, V.: *Activ. Nerv. sup.* 5, 2, 210, 1963.
25. Hornykiewicz, O.: *Dtsch. med. Wschr.* 87, 1807, 1962.
26. Sourkes, T. L.: *Progress in Brain Research*, vol. 8, Biogenic Amines, str. 186—200, Elsevier, 1964.
27. Bernheimer, H., Hornykiewicz, O.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 247, 305, 1964.
28. Vogt, M.: Sdělení na 23. mezinár. kongresu fyziol. věd, Tokio, 1965.
29. Barbeau, A., Murphy, G. F., Sourkes, T. L.: *Science* 133, 1706, 1961.
30. Strom-Olsen, R., Weil-Malherbe, H.: *J. ment. Sci.* 104, 696, 1958.
31. Bergsman, A.: *Acta psychiat. scand.* 34, Suppl. 133, 1959.
32. Heller, A., Harvey, J. A., Moore, R. Y.: *Biochem. Pharmacol.* 11, 859, 1962.
33. Carlsson, A., Magnusson, T., Rosengren, E.: *Experientia* 19, 359, 1963.
34. Weterman, E.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 241, 189, 1961.
35. Khazan, N. et al.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 106, 579, 1961.
36. Castelnuovo-Tedesco, P. et al.: *Amer. J. Psychiat.* 119, 1178, 1963.
37. Pettinger, W. A. et al.: *Brit. med. J.* 1, 1460, 1963.

### ZLEPŠOVACÍ NÁVRHY

**ZN ev. č.**

**Název ZN:**

**Autoři:**

**Stručný popis:**

49 HT/ZS-65

**Hygienický box pro zubní ambulanci**

o. p. Fr. Havelka, plk. MUDr. L. Frýba, o. p. F. Zvěřina, civ. inž. Jelínek,  
Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Box umožňuje pacientům zubních ordinací vyčistit si chrup v odděleném boxu čekárny. Při vstupu na podlažku boxu otevře elektromagnetický ventil přívod vody do výlevky a současně druhý ventil otevírá přívod vody z kohoutku, z něhož si pacient plní papírový kalíšek, který obdržel při přihlášení v kanceláři. Teplota vody je regulovatelná. Voda splachující výlevku strhává s sebou dezinfekční roztok, kterým je výlevka oplachována. Po opuštění boxu se přívod vody automaticky uzavírá.

Úprava je náročnější, vyžaduje odborné pracovníky.

Odměna v místě realizace: 1800,— Kčs včetně realizace

Informace: Stomatologické odd. ÚVN