

REFLEX CONDIȚIONAT HIPOTERMIC PRIN CLORPROMAZINA (LARGACTIL) *

Feszt György, Bérczi András

Influența clorpromazinei (=largactil, aminazină etc.) asupra activității nervoase superioare a format deja subiectul unor cercetări experimentale, efectuate cu metoda reflexelor condiționate.

Courvoisier și colaboratorii (3), *Ludány* și *Weisz* (11) au arătat că la șobolani și șoareci reacțiile motorii condiționate la excitanți acustici sînt diminuate și stinse prin largactil. După datele lui *Sumilina*, *Kaminski* și *Savciuk* (cit. 4), *Barisnicov* și colab. (1) clorpromazina sovietică, aminazina, inhibă reflexele condiționate motorii la iepuri. *Ficru* și colab. (4) au demonstrat că și reflexul condiționat salivar la ciine este inhibat prin largactil; ei ajung la concluzia că aceasta se datorește diminuării procesului de excitație. Acest efect de deprimare a activității reflex-condiționate se încadrează bine în interpretarea acțiunii deconectante centrale a clorpromazinei.

Față de aceste rezultate experimentale nu am găsit însă date bibliografice referitoare la condiționarea însăși a acțiunii clorpromazinei. Formarea unui reflex condiționat la un efect al acestui preparat nu ni s-a părut principal imposibilă, deoarece și acțiunea altor deprimanți centrali, a hipnoticelor se poate reproduce prin reflex condiționat (v. 16). Ne-am propus

*) Comunicare prezentată la Zilele farmaceutice ale R.A.M. (10—12 decembrie 1956).

condiționarea efectului hipotermizant al largactilului, care se poate controla cantitativ ușor în împrejurările experiențelor noastre.

Condiționarea hipotermiei largactilice ni s-a părut interesantă și din următoarele motive: în experiențe anterioare colectivul nostru a cercetat sub conducerea profesorului *Obál*, reflexe condiționate elaborate prin acțiunea unor substanțe hipertermizante și hipotermizante. În aceste experiențe am constatat că efectul reflexului condiționat nu este totdeauna identic cu acțiunea substanței folosite drept excitant necondiționat, ci poate fi invers acesteia. Astfel reflexul condiționat, elaborat la șobolani, cu substanțele hipotermizante (pentazol, novocaină, alcaloizii secării cornute) s-a manifestat prin hipertermie (12, 13, 14, 15). Aceste observații le-am interpretat în așa fel că în primul caz scoarța cerebrală ia parte în mod activ la producerea efectului substanței, iar în cazul al doilea scoarța desfășoară o activitate de compensare în cursul acțiunii substanței cercetate. Acestea depind de punctul de atac, respectiv de mecanismul de acțiune al medicamentului, de capacitatea de compensare a organismului, de doză și de durata administrării. Pe baza acestor rezultate anterioare am sperat deci că experiențele de față vor da indicații asupra modului participării scoarței cerebrale în hipotermia largactilică. Prin aceasta am putea contribui nu numai la problema mecanismului de acțiune a acestui preparat, dar și la problema obișnuinței față de el, probleme pe care astăzi nu le putem considera definitiv elucidate.

Acțiunea hipotermizantă a largactilului a fost cercetată de numeroși autori (v. la 2,6). În mecanismul acestui efect se citează rolul mai multor factori, ca: scăderea excitabilității centrilor termici, accentuarea pierderii de căldură prin vasodilatația periferică, precum și diminuarea termogenezei prin scăderea tonusului muscular și a metabolismului energetic. Nu ne pare încă definitiv rezolvată chestiunea, care dintre acești factori este esențial: acțiunea efectuată asupra centrilor, sau influența asupra nivelului căilor simpatice eferente și a organelor efectoare?

Problema obișnuinței organismului față de largactil este și mai puțin elucidată. *Huidobro* (8) în experiențe acute, nu a înregistrat fenomene de tahifilaxie. Mai mulți autori au observat însă (9, 10, 5) că în cursul administrării repetate, mai multe efecte ale largactilului se atenuează, chiar se anihilează, parcă ar fi compensate prin organism. În experiențele noastre, asociind timp de mai multe săptămâni administrarea de largactil cu excitantul condiționat, ni s-a oferit posibilitatea de a controla părerea lui *Filk* și *Loeser* (5), după care în cursul administrării mai îndelungate de largactil, efectul lui hipotermizant scade în intensitate și dispare aproape total.

Metoda de cercetare.

Experiențele noastre s-au efectuat pe 15 șobolani albi, masculi, de 150—200 grame. Dintre aceștia 3 au servit drept martori căora le-am injectat în tot cursul experienței ser fiziologic în locul soluției medicamentoase. În prima săptămână a experienței — a cărei durată era de 55 de zile — animalele au fost expuse în camera de experiență acțiunii numai a excitantului condiționat optico-acustic-tactil, în vederea stingerii reacției vestigiale. Două zile succesive le-am controlat timp de 4 ore temperatura rectală sub acțiunea excitantului necondiționat, care consta în injectarea hipodermică a 10 mg/kg-corp de largactil. Astfel ne-am convins că efectul se sfârșește în 24 ore. Asocierea administrării medicamentului cu excitantul condiționat s-a efectuat apoi din zi în zi, total de 32 ori. Între timp au fost intercalate câteva zile de pauză și de mai multe ori am încercat declanșarea reflexului condiționat. În dimineața fiecărei zile de experiență, după ce animalele au fost puse în camera de reflexe și le-am măsurat temperatura rectală, o dată cu pornirea excitantului condiționat optico-acustic li s-a injectat soluția

de largactil, controlindu-le apoi temperatura la intervale de 60 de minute timp de 4 ore. Deoarece gradul hipotermiei largactilice depinde și de temperatura ambianței (6), camera de experiență a fost încălzită totdeauna la 20°C. Alimentarea animalelor s-a făcut în fiecare zi după terminarea perioadei de experiență. Pentru provocarea reflexului condiționat am injectat în condiții de altele: identice, ser fiziologic în locul soluției medicamentoase. Am repetat decașnarea reflexului condiționat cu scopul de a observa fenomenul de stingere. Fenomenul inhibiției externe l-am cercetat aplicând în cursul provocării reflexului excitanți acustici și optici neobișnuți.

Rezultatele experiențelor

Figurile care ilustrează rezultatele experiențelor noastre prezintă date referitoare la 3 animale. Curbele fig. 1 redau diferența de temperatură

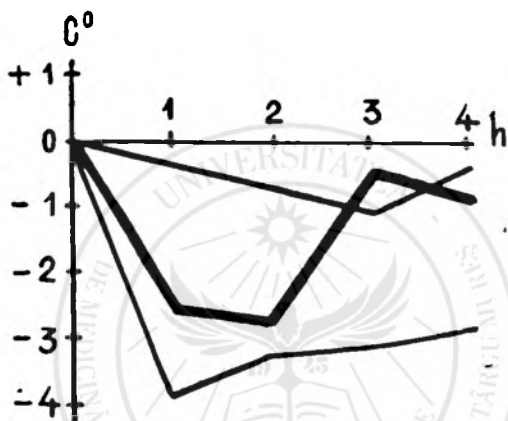


Fig. 1.

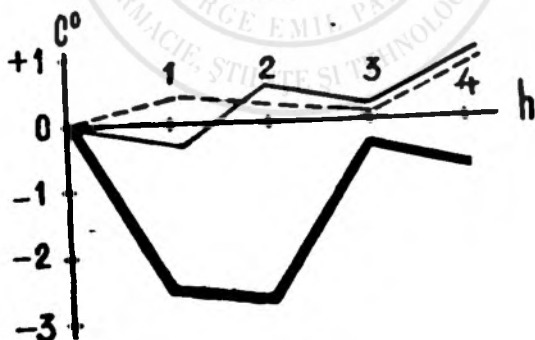


Fig. 2.

timp de 4 ore, a șobolanului Nr. 8, față de valoarea inițială. Liniile subțiri reprezintă curbele hipotermiei largactilice minime și maxime din cursul asocierilor, iar linia groasă efectul reflexului condiționat după 31 de aso-

cieri. In fig. 2. observăm lângă această curbă efectul stingerii (linie subțire) și a inhibiției externe (linie întreruptă).

Figurile 3, 4 redau, prin șobolanii Nr. 9 și 10 datele întregii experiențe de la începutul asocierilor. Coloanele reprezintă suprafața inclusă între curba de temperatură și abscisa în zilele decursului experienței. Pentru calcularea suprafețelor în mm^2 am socotit în mod arbitrar 1 grad și 1 oră de câte 10 mm^2 . Coloanele albe sînt zilele de asocieri, cele negre reprezintă declanșări ale reflexului condiționat, iar cele hașurate corespund declanșărilor sub inhibiție externă.

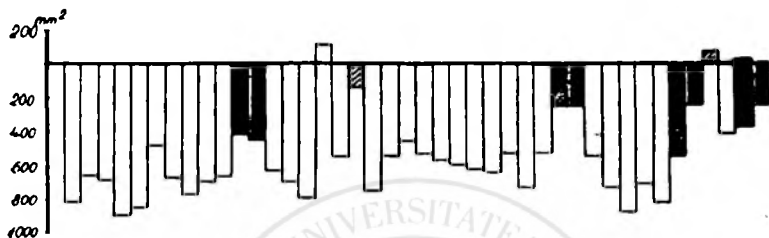


Fig. 3.

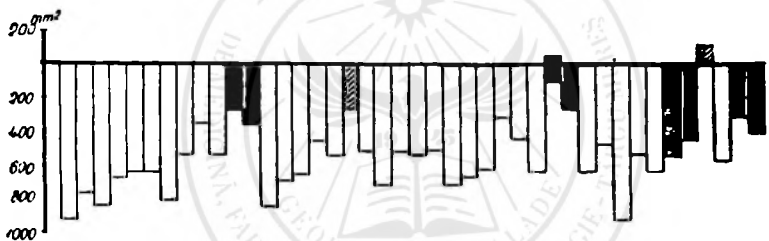


Fig. 4.

Din figuri reiese că intensitatea efectului hipotermic al largactilului prezintă variații considerabile în cursul asocierilor succesive. La început efectul are un caracter net descrescînd, apoi se accentuează, prezentînd oscilații periodice mai mult sau mai puțin regulate. Spre sfîrșitul experienței acțiunea hipotermică este mai slabă și mai neregulată decît la început, totuși este mult mai pronunțată ca în perioada intermediară a experimentului.

Mai întîi am încercat declanșarea reflexului condiționat după 10 zile de asocieri. La această dată am constatat o hipotermie de 1° la jumătate din animale, dar valoarea medie a grupei încă nu era semnificativă. Provoacă reflexul condiționat în urma celor 26 de asocieri, am înregistrat o hipotermie de un procentaj mai mare, dar la mai multe animale efectul era mai mic, decît la prima încercare (de ex. fig. 3, 4). Efectuînd declanșarea reflexului condiționat după 31 de asocieri, am observat o hipotermie care depășea 2° la 10 șobolani dintre cei 12. Acest rezultat este semnificativ. Reiese și din figuri că el se situează în zona de oscilație a hipotermiei largactilice. Singura diferență este doar că hipotermia reflex-condi-

ționată are o durată mai scurtă (3—4 ore) decît cea medicamentoasă. Este demn de remarcat că nu am obținut o hipotermie reflex-condiționată netă la cei doi șobolani, care au reacționat de la început extrem de violent la largactil.

Pentru a ne convinge că hipotermia înregistrată sub efectul excitantului condiționat este într-adevăr de origine reflex-condiționată, am studiat dacă ea corespunde legilor de stingere și de inhibiție externă.

Provocînd în zile succesive, în repetate rînduri, reflexul condiționat fără a-l întări, am observat diminuarea efectului hipotermic după formarea conexiunii temporale, deci fenomenul de stingere. Acest fenomen, care cauza la unele animale o inhibiție aproape completă a reflexului, la altele era mult mai puțin pronunțat (fig. 2, 3, 4), probabil din cauza stabilității mari a reflexelor condiționate interoceptive (*Bikov*).

Rezultatele inhibiției externe au fost mult mai convingătoare. Incercînd declanșarea reflexului condiționat sub acțiunea unor excitanți neobișnuiți (zgomot și lumină), am observat că după 15 asocieri se produce încă o hipotermie oarecare, însă în urma celor 31 de asocieri aceasta era anihilată pe deplin (coloanele hașurate pe fig. 3, 4), dar a fost de ajuns o singură întărire ca hipotermia reflexcondiționată să reapară din nou.

Discuția rezultatelor experimentale.

Din rezultatele relatate reiese că asociînd administrarea substanței cu un excitant condiționat a reușit condiționarea hipotermiei largactilice. Mai departe este de remarcat faptul că în cursul celor 32 de administrări repetate efectul hipotermizant al preparatului nu a dispărut, ci prezenta o oscilație caracteristică în intensitatea lui. Considerînd aceste rezultate sub aspectul celor expuse în introducere, ajungem la următoarele concluzii.

În sensul cercetărilor noastre anterioare (13, 14, 15) rezultatul pozitiv al reflexului condiționat hipotermic pledează pentru originea centrală a hipotermiei largactilice. Dar mecanismul acestei acțiuni a largactilului nu poate fi asemănat cu cel al hipotermiei pentazolice, ergotaminice, dihidroergotoxinice și novocainice, deoarece în cazul acestor toxice hipotermizante efectul reflexului condiționat elaborat la acțiunea lor s-a manifestat într-o schimbare inversă, în hipertermie. Respectînd principiul reflexului nu putem interpreta aceasta divergență numai dacă afirmăm că largactilul își are punctul de atac în formațiuni centrale aferente, iar toxicele hipotermizante amintite acționează asupra sistemelor neuronale eferente ale centrilor. Astfel în cazul largactilului conexiunea temporală pune în mișcare aceleași mecanisme nervoase ca și acțiunea substanței. În cazul altor toxice hipotermizante însă, excitantul necondiționat fiind de fapt semnalizarea în scoarță a schimbărilor funcționale produse de medicament, excitantul condiționat va mobiliza acele mecanisme centrale, care reprezintă răspunsul reflectoric la această semnalizare interoceptivă și, care au în general un caracter compensator. Interpretarea rezultatelor noastre experimentale relevă deci diferență în punctul de atac respectiv în mecanismul de acțiune a largactilului și a altor toxice hipotermizante. Aceasta interpretare coincide și cu concepțiile lui *Hiebel* și colab. (7), *Terzian* (17). Acești autori au ajuns prin cercetările lor electroencefalografice la concluzia că mecanismul acțiunii sedative a largactilului constă în deprimarea funcției activatoare a siste-

melor neuronale aferente-ascendente din formația reticulară mezo-diencefalică.

În ceea ce privește problema obișnuinței față de largactil, rezultatele noastre contrazic în aparență constatările lui *Filk* și *Loeser* (5). Considerând însă oscilațiile caracteristice ale intensității hipotermiei largactilice din cursul asocierilor, ni se pare că tocmai formarea conexiunii temporale este acel factor care menține efectul medicamentului, contrabalansînd procesul de obișnuință. Dar problema obișnuinței rămîne încă deschisă. Acei autori care au studiat-o, comunică în parte observații divergente. Astfel, după *Kopf* (10) leucopenia largactilică — considerată drept consecință a acțiunii simpaticolitice — descrește și dispare la șobolani în urma administrării repetate, dar *Krause* (9) afirmă că cel puțin la ciine acțiunea simpaticolitice a largactilului nu descrește ca efectul său sedativ. Părerea sugerată de noi este sprijinită de următoarele date bibliografice: *Barisnikov* și colab. (1) constată că administrarea repetată de aminazină mărește sensibilitatea scoarței cerebrale față de acest preparat, iar după *Werner* (18) sensibilitatea pisicii la largactil crește în urma decorticării.

Sosit la redacție: la 15 iunie 1957.

Bibliografie

1. *Barisnikov I. I., Vinogradov V. M., Nikiĵorov M. I., Sanin I. N.*: Jurnal Vissei Nervnoi Deiatelnosti 1956/6, 881; 2. *Brunaud M.*: Rev. de Path. gén. 1955, 55, 892; 3. *Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetschet P.*: Arch. intern. Pharmacodyn. 1953, 92, 305; 4. *Floru R., Herjeanu H., Sterescu-Volanschi M., Popescu I.*: Rev. de Fiziologie norm. și patol. 1956, 3, 308; 5. *Filk H., Loeser A.*: Klin. Wchr. 1954, 32, 661; 6. *Feszt Gy., F. Mózes M., Sz. Erdei P., Bécsi A.*: Revista Medicală 1957, 4—5; 7. *Hiebel G., Bonvallet M., Dell P.*: Sem. Hop. de Paris 1954, 30, 2346; 8. *Huidobro F.*: Arch. intern. Pharmacodyn. 1954, 98, 308; 9. *Krause D.*: Arzneim. Forsch. 1956, 6, 374; 10. *Kopf R.*: Arzneim. Forsch. 1956, 6, 220; 11. *Ludány, Wáisz*: cit. de *Böszörményi Z., Gimes M., Orthmayr A.*: Orv. Hetilap 1955, 38, 1039; 12. *Obál F., Mózes M., Kelemen A., Fall S., Ravasz J.*: Studii și Cercetări Științifice, Acad. R.P.R., Fil. Cluj 1953, 3—4, 189; 13. *Obál F., Feszt Gy., Kelemen A., Fall S.*: Studii și Cercetări Științifice, seria II. Acad. R.P.R., Fil. Cluj 1955, 1—2, 133; 14. *Obál D., Feszt Gy., Mózes M., Kelemen A., Fall S., Erdei P.*: Revista Medicală 1955, 3, 18; 15. *Obál F., Kelemen A., Feszt Gy.*: Acta Physiol. Hung. 1955, 7, 199; 16. *Samoilova Z. T.*: Jurnal Vissei Nervnoi Deiatelnosti 1952, 2; 17. *Werner G.*: Arch. f. exp. Path. Pharmacol. 1954, 222, 168.

УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС НА СНИЖЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ, ВЫРАБОТАННЫЙ ХЛОРПРОМАЗИНОМ (ЛАРГАКТИЛОМ)

Г. Фест, А. Берии

Хотя ларгактил тормозит деятельность условного рефлекса, все-таки удалось выработать условный рефлекс на снижение температуры (действие ларгактила). Следует думать о том, что гипотермия, вызываемая ларгактилом, центрального происхождения и в противоположность другим температурно-снижающим средствам, происходит через центральную афферентную структуру под влиянием его (ларгактила) успокаивающего действия по мнению Гибела (*Hiebel*), Бонвалле (*Bonvallet*) и Делла (*Dell*).

Это действие укрепляет выработанную временную корковую связь.

Поэтому мы не наблюдали выработки толерантности (выносливости) у экспериментальных крыс, а только колебание силы гипотермии во время сочетания.

RÉFLEXE CONDITIONNEL HYPOTHERMIQUE CAUSÉ PAR LE LARGACTIL (CHLORPROMAZINE)

G. Feszt, A. Bérczy

Quoique le Largactil empêche la formation des réflexes conditionnels, les auteurs ont réussi à conditionner, dans leurs expériences de rats, l'effet hypothermique de ce médicament. En conséquence ils concluaient, que l'hypothermie produite par le Largactil est surtout d'origine centrale, le siège de l'action se situant — à l'opposé d'autres substances hypothermiques — au niveau des structures centrales afférentes, qui forment le substrat, selon *Hiebel* et colab., de son effet sédatif aussi. C'est par la formation d'une connection temporaire corticale que les auteurs parviennent à expliquer le manque de tolérance dans leurs expériences, lorsque l'administration prolongée du Largactil est associée à un excitant conditionnel.
