

# PATOLOGIA I TERAPIA

ZBIGNIEW ROLIŃSKI

## Eksperymentalne i kliniczne znaczenie neuroleptyków pochodnych fenotiazyny

Z Zakładu Farmakologii Instytutu Nauk Fizjologicznych Wydziału Weterynaryjnego AR w Lublinie

W ostatnim dwudziestolecu odnotowano szybki rozwój psychofarmakologii jako składowej części etologii, czyli nauki o zachowaniu zwierząt. Również etologia uprawiana tylko w nielicznych ośrodkach naukowych (5), zaczyna być wprowadzana do programów nauczania na wydziałach weterynaryjnych w niektórych krajach. Wiąże się to ściśle z problemami zaburzeń psychosomatycznych, występujących u ras wysoko wyspecjalizowanych w warunkach przemysłowego chowu zwierząt gospodarskich (8, 9, 15, 23, 24, 25, 39, 51, 60). Zapobieganie szerzeniu się schorzeń psychosomatycznych w warunkach chowu przemysłowego zwierząt należy widzieć również w dalszym rozwoju psychofarmakologii oraz dalszym postępie w dziedzinie leków psychotropowych.

Lekiem psychotropowym nazywana jest taka biologicznie czynna substancja, która wpływa na funkcje psychiczne (zachowanie) ludzi i zwierząt. Ponieważ jednak szereg związków chemicznych może wywierać tego typu działanie w zależności od użytej dawki, należy w tym wypadku rozgraniczyć istotny wpływ danego związku na czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) od jego ewentualnego działania ubocznego. Efektywna dawka ( $ED_{50}$ ) określonego leku psychotropowego powinna wywierać istotne zmiany w zachowaniu i psychicznych funkcjach bez istotnego wpływu na obwodowe układy i czynności fizjologiczne organizmu. Z toksykodynamicznego punktu widzenia efektywna dawka ( $ED_{50}$ ) powinna być z namiennie niższa od 50% dawki śmiertelnej (określanej w teście toksyczności ostrej na zwierzętach jako  $LD_{50}$ ). Stosunek pomiędzy dawkami  $LD_{50}$  i  $ED_{50}$  stanowi indeks terapeutyczny danego związku.

Podział leków psychotropowych zaproponowany przez Delay i Deniker (16) i Delay i wsp. (17) z nieznacznymi modyfikacjami jest przez większość autorów nadal uznawany.

### Leki psychotropowe

#### A. Leki psycholeptyczne (*Psycholeptica*)

Leki uspokajające o działaniu nasennym (*Hypnoleptica*) np. barbiturany, bromki  
Neuroleptyki (*Neuroleptica*) albo wielkie trunkwilizatory np.: chlorpromazyna, azaperone, reserpina

Małe trunkwilizatory (*Tranquilisantia*) lub ataraktiki (*Ataractica*) np.: hydroksyzyna, meprobamat, diazepam.

#### B. Leki psychoanaleptyczne (*Psychoanaleptica*)

Leki pobudzające (*Stimulantia vigilantiae*) np. amfetamina i amfetaminopodobne psychotomiczne aminy

Leki tymoleptyczne (*Thymoleptica*) albo leki antydepresyjne (*Antidepressiva*) np.: iproniazyd, imipramina

#### C. Środki i leki psychodysleptyczne (*Psychodysleptica*)

Środki halucynogenne (*Phantastica*) np. meescalina

Środki powodujące zmianę osobowości np. LSD-25

Leki euforyzujące (*Euphorica*) np. morfina

W niniejszym opracowaniu zostaną omówione tylko wybrane grupy leków psychotropowych, przede wszystkim te, które mogą mieć znaczenie w eksperymentach naukowo-badawczych lub w lecznictwie zwierząt.

### Neuroleptyki (*Neuroleptica*)

Określenie „neuroleptyki” jest przypisywane związkowi wywołującemu tzw. zespół neuroleptyczny u ludzi i zwierząt, charakteryzujący się następującymi objawami:

a. spadkiem spontanicznej aktywności ruchowej i osłabieniem aktywności poznawczej w nowym środowisku

b. spadkiem reaktywności na bodźce środowiskowe oraz osłabieniem reakcji emocjonalnych

c. osłabieniem odruchów warunkowych

d. stłumieniem hiperaktywności ruchowej w psychomotorycznych pobudzeniach o różnej etiologii

e. zanikiem lęku, napięcia, niepokoju

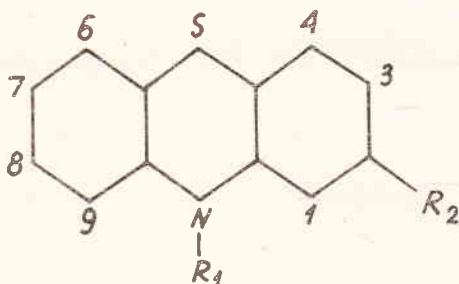
f. zanikiem agresywnego zachowania u zwierząt agresywnych i pobudzonych.

Budowa chemiczna neuroleptyków. Neuroleptyki pod względem chemicznym możemy podzielić na 5 grup:

1. neuroleptyki pochodne fenotiazyny,
2. neuroleptyki pochodne tioksantenu,
3. neuroleptyki pochodne butyrofenonu,
4. alkaloidy Rauwolfii oraz pochodne benzochinolinizyny,
5. inne związki o działaniu neuroleptycznym.

## 1. Neuroleptyki fenotiazynowe

Budowa chemiczna a właściwości farmakologiczne neuroleptyków pochodnych fenotiazyny.



Ryc. 1. Trójpierścieniowa budowa fenotiazyny

Fenotiazyna ma trójpierścieniową budowę, gdzie dwa pierścienie benzeny są połączone przez atom siarki i azotu. Zachęcające efekty kliniczne po stosowaniu pierwszych neuroleptyków fenotiazynowych skłoniły chemików do syntezy dalszych związków pokrewnych.

Uzyskiwanie nowych neuroleptyków z grupy fenotiazyny odbywa się zazwyczaj przez wprowadzenie zmian w pozycji 2 i 10 pierścienia. Zastąpienie chloru lub rodnika metylowego w pozycji 2 ( $R_2$ ) pierścienia podwyższa siłę działania neuroleptyków fenotiazynowych w kierunku tłumienia aktywności ruchowej oraz osłabiania reakcji w teście „unikania — ucieczki” u zwierząt, a także w znoszeniu psychopatycznego zachowania u ludzi. Podstawienie grupy acetylowej ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) lub acetylotiometylowej ( $\text{SCH}_3$ ) przy pozycji 2 ( $R_2$ ) pierścienia, również prowadzi do uzyskania silnych związków antypsychotycznych (acetofenazyna, triodazyna). Wprowadzenie grupy trójfluorometylowej ( $\text{CF}_3$ ) w tej samej pozycji, znacznie podwyższa własności tłumienia aktywności ruchowej oraz podwyższa własności antypsychotyczne i działanie przeciwwymiotne. Jednocześnie jednak dochodzi do nasilenia objawów pozapiramidowych u ludzi (trifluopromazyna, flufenazyna).

Większość autorów dzieli neuroleptyki — pochodne fenotiazyny na trzy grupy, na podstawie różnych podstawników w pozycji 10 ( $R_1$ ) pierścienia. Grupa z alifatycznym pierścieniem bocznym obejmuje między innymi chloropromazynę i trifluopromazynę. Druga grupa z piperydynowym łańcuchem bocznym obejmuje tiorydazynę, jak również mepazynę i mesoridazynę. Okazało się, że ta grupa neuroleptyków wywołuje znacznie mniej ubocznych efektów pozapiramidowych u ludzi. Najsilniejsze fenotiazynowe neuroleptyki należą do trzeciej grupy, która cechuje się występowaniem podstawnika piperazynowego w pozycji 10 pierścienia. Należy tu między innymi perfenazyna, flufenazyna, acetofenazyna, trifluoperazyna.

Przez zastąpienie azotu węglem w pozycji 10 ( $R_1$ ) pierścienia uzyskano tioksanten. Aktualnie na rynku farmaceutycznym dostępne są cztery pochodne tioksantenu: chloroprotysksen, tiotyksen, klopiotyksol i flupotyksol. Tioksantenowym analogiem chloropromazyny w tej grupie jest chloroprotysksen. Tioksantynowym analogiem neuroleptyków fenotiazynowych z grupy 3 jest tiotyksen, lek o bardzo silnym działaniu antypsychotycznym i przeciwwymiotnym, przy jednocześnie słabszym działaniu sedatywnym.

Ustalone podobieństwo na bazie modeli stereochemicznych i badań krystalograficznych pomiędzy chloropromazyną a dopaminą, noradrenaliną potwierdza afinicję neuroleptyków fenotiazynowych do układu katecholaminowego (27).

Wszystkie ważniejsze neuroleptyki fenotiazynowe zestawiono w tab. 1.

Farmakologiczne własności neuroleptyków pochodnych fenotiazyny.

Antagonistyczne działanie neuroleptyków fenotiazynowych w stosunku do efektów farmakologicznych amfetaminy, apomorfiny i l-DOPA

Tab. 1. Zestawienie najważniejszych neuroleptyków fenotiazynowych

Nazwa ogólna oraz budowa chemiczna	Nazwy firmowe
Grupa I. Alifatyczny łańcuch boczny ( $R_1$ )	
Chloropromazyna HCl ( $R_1$ )-dwumetyloaminopropyl-( $R_2$ )-chlorofenotiazyna, ( $R_2$ ) = $-\text{Cl}$	Fenactil (Polfa), Largactil, Megafen, Promactil, Promazil.
Trójfluoropromazyna HCl ( $R_1$ )-jak w chloropromazynie-( $R_2$ )-trójfluorometyl, ( $R_2$ ) = $-\text{CF}_3$	Trifluopromazine, Vespral, Vesprin, Fluopromazine, Fluomazyna, Siquil.
Promazyna HCl ( $R_1$ )-dwumetyloaminopropylfenotiazyna, brak chloru w pozycji 2 pierścienia ( $R_2$ )	Promazin (Polfa), Sparine, Verofen, Prazine.
Grupa II. Piperydynowy łańcuch boczny ( $R_1$ )	
Tiorydazyna ( $R_1$ )-metylopirydynoetylo--( $R_2$ )-merkaptofenotiazyna, ( $R_2$ ) = $-\text{SCH}_3$	Thioridazin (Polfa), Meleril, Mallorol.
Grupa III. Pieperazynowy łańcuch boczny ( $R_1$ )	
Perfenazyna ( $R_1$ )-hydroksyetylopiperazylopropyl-( $R_2$ )-chlorofenotiazyna, ( $R_2$ ) = $-\text{Cl}$	Perphenazine, Trilafon, Frenolon.
Flufenazyna ( $R_1$ )-hydroksyetylopiperazylopropyl-( $R_2$ )-trójfluorofenotiazyna, ( $R_1$ ) = $-\text{CF}_3$	Prolixin, Permitil, Sevinol, Moditen.
Trójfluoperazyna ( $R_1$ )-metylopiperazylopropyl-( $R_2$ )-trójfluorometylfenotiazyna, ( $R_2$ ) = $-\text{CF}_3$	Stelazine, Terfluzin, Trifluoropazine, Trifluoperazine.

doprowadziło do przypuszczenia, że podstawowym mechanizmem działania tych neuroleptyków jest blokada receptora dopaminowego (3, 10, 12). Efekty biochemiczne tych neuroleptyków także związane są z ich działaniem na układ dopaminowy w mózgu, ponieważ nasilają one czas obrotu dopaminy (DA) w określonych strukturach (OUN). Jednocześnie dochodzi do wzrostu ilości głównego metabolitu DA — kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym (7, 10, 20). Jako interpretację wzrostu obrotu DA przyjmuje się, że zablokowanie receptora dopaminowego powoduje wtórne pobudzenie syntezy DA (3, 11).

Dla dokładniejszego przedstawienia efektów farmakologicznych neuroleptyków dalsze objawy ich działania zostaną przedstawione układowo:

**Kora mózgowa.** Stwierdzono, że chloropromazyna i inne pokrewne jej neuroleptyki hamują wychwyty noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT) w korze mózgowej u szczura, ale nie mają wpływu na wychwyty kwasu gamma aminomasłowego (GABA). Chloropromazyna obniża próg wrażliwości na występowanie drgawek. Tak więc należy ją traktować jako potencjalny lek drgawkotwórczy u ludzi i zwierząt, u których uprzednio stwierdzano napady drgawkowe lub predyspozycję do występowania drgawek. Neuroleptyki fenotiazynowe mogą być stosowane w przypadkach epilepsji, jeżeli stosowane są jednocześnie leki przeciwdrgawkowe.

**Zwoje podstawowe.** Działaniu neuroleptyków na te struktury OUN przypisuje się występowanie objawów pozapiramidowych u ludzi oraz występowanie katalepsji u zwierząt. Za wyjątkiem reserpiny, wszystkie klasyczne neuroleptyki powodują blokadę receptorów dopaminowych i wzrost obrotu DA w *c. striatum*.

Stosunkowo niedawno wykazano istnienie DA — wrażliwej adenylocyklazy w *n. caudatus* szczura, a następnie stwierdzono również, że chloropromazyna jest silnym inhibitorem układu — dopamina — adenylocyklaza (14, 31). Wyniki tych badań potwierdzają pośredni fakt, że podanie l-DOPA u szczurów powoduje szybki wzrost cyklicznego AMP w *n. caudatus* w wyniku przekształcenia się tego prekursora w DA, co w efekcie końcowym prowadzi do aktywizacji adenylocyklazy (22).

**Podwzgórze.** Chloropromazyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu prawdopodobnie przez działania na podwzgórze, jak również może antagonizować wydzielanie hormonu hamującego sekrecję prolaktyny (45). Z tego też powodu w pewnych przypadkach chloropromazyna może powodować mlekotok. Stwierdzono również że w pewnych przypadkach stresu chloropromazyna powoduje obniżenie sekrecji (ACTH) (19).

**Układ limbiczny.** Niedawno ustalono, że neuronowy w układzie mesolimbicznym (głównie *n. accumbens*) zawierają DA a stosowanie leków antypsychotycznych powoduje wzrost obrotu DA w tym układzie. Dalej stwierdzono, że wzrost

obrotu DA w *c. striatum* jest blokowany przez leki antyparkinsonowskie, natomiast nie jest blokowany przez te leki w układzie limbicznym (2). W świetle tych danych zakłada się obecnie, że działanie antypsychotyczne neuroleptyków związane jest z układem limbicznym, a występowanie objawów pozapiramidowych (parkinsonizm polekowy, katalepsja) związane jest z blokowaniem receptorów dopaminowych w *c. striatum*.

**Pień mózgu.** Ostatecznym efektem działania chloropromazyny na pień mózgu jest depresja funkcjonalna tego obszaru. Zwykle stosowane dawki w leczeniu u ludzi i zwierząt mają słaby wpływ na oddychanie, natomiast dawki toksyczne powodują znaczne zaburzenia w oddychaniu. Należy podkreślić, że naczynio-ruchowy odruch sterowany zarówno przez podwzgórze jak i pień mózgu może ulec osłabieniu po stosunkowo niewielkich dawkach chloropromazyny. Na temat działania chloropromazyny na *f. reticularis* istnieje nadal szereg sprzecznych poglądów.

**Chemoreceptywna strefa wyzwalająca (ChSW)** wymioty w rdzeniu przedłużonym. Chloropromazyna wywiera silne działanie hamujące w stosunku do efektów wymiotnych apomorfiny, która pobudza bezpośrednio receptory dopaminowe ChSW. Działanie przeciwwymiotne występuje już po bardzo małych dawkach. Tiorydazyna hamuje również wymioty po apomorfynie, ale klinicznie nie stwierdza się działania przeciwwymiotnego tego neuroleptyku. Wymioty wywołane przez inne leki lub bodźce działające na zwój węzłowy (*ganglion nodosum*) lub miejscowo na przewód pokarmowy nie są znoszone przez chloropromazynę.

**Rdzeń kręgowy.** Istnieje szereg sprzecznych doniesień na temat efektów neuroleptyków na odruchy rdzeniowe. Niektórzy autorzy uważają, że neuroleptyki fenotiazynowe działają słabo na odruchy rdzeniowe, a inni, że na pewne odruchy działają one hamująco.

**Autonomiczny układ nerwowy (AUN).** Neuroleptyki fenotiazynowe wpływają na czynności AUN w sposób następujący: a. przez blokowanie obwodowych receptorów cholinergicznym, b. na drodze blokowania receptorów alfa adrenergicznych, c. poprzez częściową (wtórną) aktywizację układu adrenergicznego, do której dochodzi w wyniku hamowania wychwyty katecholamin.

Działanie antyadrenalinowe chloropromazyny zostało stwierdzone na psach i kotach. Mała dawka tego neuroleptyku u tych zwierząt (1 mg/kg i.v.) zapobiega zwykle ciśnieniu tętniczego po dożylnym podaniu adrenaliny. Wyższe dawki neuroleptyków fenotiazynowych odwracają działanie adrenaliny powodując spadek ciśnienia tętniczego. Uprzednie podanie neuroleptyków zabezpiecza zwierzęta od nagłego zejścia śmiertelnego po podaniu wysokich dawek adrenaliny i noradrenaliny. Ponadto chloropromazyna powoduje regularne występowanie zwię-

żenia źrenicy (*miosis*) u ludzi, co może być wynikiem blokowania alfa adrenergicznych receptorów. Inne neuroleptyki fenotiazynowe (perfenazyna, trifluperazyna) mogą powodować rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*).

Spadek ilości wydzielanej śliny oraz potu stanowi jeszcze jeden dowód działania antycholinergicznego neuroleptyków fenotiazynowych. Wiadomo również, że neuroleptyki poch. fenotiazyny hamują ejakulację bez zakłóceń erekcji. Wśród neuroleptyków fenotiazynowych tiorydazyna najsilniej hamuje ejakulację. Przyjmuje się, że hamowanie ejakulacji może być przejawem działania antyadrenergicznego neuroleptyków fenotiazynowych.

Pomimo, że chlorpromazyna odznacza się antagonistycznym działaniem w stosunku do 5-HT, zarówno *in vivo* jak i *in vitro*, jak dotąd nie stwierdzono, czy ten antagonizm odgrywa jakąś rolę w klinicznych efektach neuroleptyków fenotiazynowych. Wpływ neuroleptyków fenotiazynowych na autonomiczny układ nerwowy został szerzej omówiony w opracowaniach monograficznych (21, 54).

Mięśnie szkieletowe. Chlorpromazyna powoduje zwiótnienie mięśni szkieletowych w pewnych stanach spastycznych. Ponieważ wywiera ona słabe działanie na rdzeń kręgowy, to jej działanie na sprawność ruchową wydaje się być sterowane z wyższego poziomu, być może ze zwojów podstawowych.

Układ hormonalny. W wyniku oddziaływania na podwzgórze chlorpromazyna powoduje znaczne zmiany w układzie hormonalnym. Między innymi chlorpromazyna zaburza wydzielanie prolaktyny. Neuroleptyk ten powoduje również obniżenie poziomu gonadotropin, estrogenów, progesteronów w moczu u ludzi i zwierząt. Jako wynik tych zaburzeń, może występować mlekotok i gynecomastia. Po stosowaniu neuroleptyków fenotiazynowych może mieć miejsce u zwierząt zahamowanie owulacji, zatrzymanie cyklu rujowego a nawet bezpłodność lub ciąża psychiczna u sук. Ponadto stwierdzono, że chlorpromazyna czasem powoduje spadek sekrecji adrenokortykosterydów jako rezultat obniżenia sekrecji (ACTH). Lek ten również może wywołać zaburzenia wzrostu poprzez hamowanie sekrecji przysadkowego hormonu wzrostu, co w praktyce jest wykorzystywane do leczenia akromegalii (32). Wiadomo również, że wszystkie neuroleptyki fenotiazynowe powodują wzrost apetytu i wzrost przyrostu ciężaru ciała.

Układ sercowo-naczyniowy. Działanie neuroleptyków fenotiazynowych na układ sercowo-naczyniowy jest złożone, ponieważ leki te wywierają bezpośrednie działanie na serce i naczynia krwionośne, jak również pośrednie działanie poprzez OUN i AUN. Po dożylnym podaniu chlorpromazyny obserwuje się ortostatyczną hypotensję w wyniku działania osrodkowego i obwodowego blokowania alfa adrenergicznych receptorów. Należy podkreślić, że roz-

wija się tolerancja na działanie hypotensyjne chlorpromazyny, tak że przy chronicznym stosowaniu ciśnienie nie ulega znacznym zmianom (52). Ortostatyczna hypotensja występuje częściej po chlorpromazynie i tiorydazynie, niż po stosowaniu piperazynowych pochodnych np. perfenazyny.

Zastosowanie w lecznictwie zwierząt neuroleptyków fenotiazynowych.

Rys historyczny. Chociaż fenotiazyna jako taka została syntetyzowana już w 1883 r., to jednak dopiero w 1934 r. została użyta jako lek przeciwozbaczący, odkazający silne działanie osedatywne. Jednak dopiero w 1930 r. stwierdzono, że poch. fenotiazyny — prometazyna odznacza się właściwościami antyhistaminowymi i podobnie jak szereg leków antyhistaminowych posiada silne działanie sedatywne. Jednak dopiero w 1952 r. (38) po stwierdzeniu, że prometazyna powoduje wyraźne przedłużenie snu barbiturowego u myszy wprowadzono ten związek do lecznictwa u ludzi jako lek potęgujący narkozę chirurgiczną. Fakt ten spowodował poszukiwanie dalszych pochodnych fenotiazynowych o silnym działaniu osrodkowym; w tym samym roku została syntetyzowana chlorpromazyna. Wkrótce potem opisano potęgowanie narkozy chirurgicznej przez chlorpromazynę oraz wykazano możliwość zastosowania tego związku do sztucznej hibernacji. Również w 1952 r. ukazały się pierwsze doniesienia kliniczne o zastosowaniu chlorpromazyny w zaburzeniach umysłowych u ludzi, dając początek szerokiej karierze neuroleptyków.

Pierwsze doniesienia o klinicznym zastosowaniu chlorpromazyny u zwierząt pochodzą z lat 60-tych (1, 18, 26, 43, 47, 54, 59, 60, 62). W tym samym okresie doniesiono o korzystnym działaniu chlorpromazyny w warunkach stresu (29).

Polskie piśmiennictwo weterynaryjne obejmuje szereg prac na temat klinicznego zastosowania chlorpromazyny (4, 28, 33, 34, 37, 40, 42, 44, 50, 52, 56, 58, 63), w tym cztery prace referatowe (13, 35, 36, 57).

Dla przypomnienia, w krótkim zarysie podam, że neuroleptyki fenotiazynowe stosuje się u zwierząt w przypadkach niepokoju, strachu, przestachu, narowistości, w pobudzeniach ruchowych itp. Leki tej grupy są również zalecane jako środki do premedykacji chirurgicznej, przed pobieraniem nasienia, w uporczywych wymiotach. Wspomnieć należy o stosowaniu neuroleptyków przy zatrzymywaniu mleka u krów i macior o podłożu psychicznym (41, 49). Duże znaczenie mają neuroleptyki w profilaktycznym stosowaniu dla zapobieżenia stanom stresu.

Szereg autorów odnotowało paradoksalne reakcje po stosowaniu neuroleptyków u zwierząt (26, 30, 46, 48). Stwierdzono, że konie, koty, czasami psy, reagują na chlorpromazynę i prometazynę podnieceniem. Perfenazyna powoduje również znaczne podniecenie u koni. Stwierdzono również odmienny sposób reagowania zwierząt na neuroleptyki fenotiazynowe: najpierw okres depresji, potem niepokój a nawet podniecenie oraz silne drżenie mięśni (bydło, owce, koty, mały). Przedawkowanie neuroleptyków może prowadzić do niedowładu i katalapsji (stan, w którym zwierzę pozostaje w anormalnej pozycji przez dłuższy okres czasu).

Przedłużone podawanie neuroleptyków może prowadzić do występowania szeregu objawów ubocznego działania. Pierwszym sygnałem prze-

dawkowania jest występowanie drżenia mięśni, które jest widoczne w spoczynku, a zanika u zwierząt będących w ruchu. Dalszymi sygnałami do zaprzestania podawania tych leków są objawy w postaci ciągłego niepokoju, podniecenia, drgawek. Działanie uboczne może się też objawiać spadkiem przyjmowania karmy i wody oraz spadkiem tempa przyrostu ciężaru ciała. W trakcie wielokrotnego podawania neuroleptyków może wystąpić również nadmierna sedacja, utrata odruchu korzystnej postawy, zaburzenia czynności gruczołów dokrewnych (zaburzenia w cyklu rujowym, osłabienie popędu płciowego oraz laktacji) oraz zaburzenia w układzie wegetatywnym (ślinotok, biegunka).

## Piśmiennictwo

- Alexander F.: Res. vet. Sci. 1, 355, 1960.
- Anden N. E.: J. Pharm. Pharmacol. 24, 905, 1972.
- Anden N. E., Carlsson A., Häggendal J.: Ann. Rev. Pharmacol. 9, 119, 1969.
- Badura R., Modrakowski A.: Medycyna Wet. 19, 556, 1963.
- Bareham J. R.: Br. vet. J. 131, 272, 1975.
- Biswas D. K., Craig J. V.: Poult. Sci. 50, 1063, 1971.
- Bowers M. B.: Psychopharmacologia 28, 309, 1973.
- Brouwers J.: Ann. Medicine Veterinaire. 44, 245, 1956.
- Bryant M. J., Owen E.: Anim. Prod. 13, 337, 1971.
- Bürki H. R., Ruch W., Asper H.: Psychopharmacologia (Berl.) 41, 27, 1975.
- Carlsson A., Lindqvist M.: Acta pharmacol. toxicol. 20, 140, 1963.
- Chase T.: Arch. Neurol. (Chic.) 29, 341, 1973.
- Chrusciel C.: Biul. Przem. Biowet. 47, 1962.
- Clement-Cornier Y. C., Kebabian J. W., Petzold G. L., Greengard P.: Proc. natn. Acad. Sci. USA, 71, 1113, 1974.
- Craig J. V., Biswas D. K., Guhl A. M.: Anim. Behav. 17, 498, 1969.
- Delay J., Deniker P.: Methodes Chimiotherapiques en Psychiatrie. Masson, Cie. Paris, 1961.
- Delay J., Deniker P., Tardieu Y.: Presse Med. 61, 1165, 1953.
- Estrada E.: J. Am. vet. med. Ass. 128, 292, 1956.
- Frohman L. A.: New Engl. Med. J. 286, 1391, 1972.
- Fyró B., Helgødt-Wode B., Borg S., Sedvall G.: Psychopharmacologia 35, 287, 1974.
- Gordon M.: Psychopharmacological Agents. Academic Press 1967.
- Garelis E., Neff N. H.: Science. 163, 532, 1974.
- Gross W. B., Colmano G.: Poult. Sci. 48, 514, 1969.
- Gross W. B., Siegel H. S.: Poult. Sci. 34, 998, 1965.
- Guilhon J.: Recueil de Medicine Veterinaire. 138, 839, 1962.

- Hall L. W.: Vet. Rec. 72, 65, 1960.
- Horn A. S., Snyder S. H.: Proc. natn. Acad. Sci. USA. 68, 2225, 1971.
- Jastrzębski T., Chrusciel C., Majdan S., Samorek M.: Medycyna Wet. 16, 602, 1960.
- Juszkiewicz T., Jones L. M.: J. Vet. Res. 22, 553, 1961.
- Kaelber W. W., Joynr R. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92, 399, 1956.
- Kebabian J. W., Petzold G. L., Greengard P.: Proc. natn. Acad. Sci. USA. 69, 2145, 1972.
- Kolodny H. D., Sherman L., Singh A.: New Engl. J. Med. 284, 819, 1969.
- Kostyra J.: Medycyna Wet. 20, 25, 1964.
- Kozłowski J.: Medycyna Wet. 20, 80, 1964.
- Kozłowski J.: Medycyna Wet. 20, 486, 1964.
- Kozłowski J.: Medycyna Wet. 20, 540, 1964.
- Krasinska M.: Medycyna Wet. 26, 362, 1970.
- Laborit H., Huguenard P., Alluaume R.: Presse Med. 60, 206, 1952.
- Lei K. Y., Stefanovic M. P., Slinger S. J.: Can. J. Anim. Sci. 52, 103, 1972.
- Lewandowski M.: Medycyna Wet. 17, 268, 1961.
- Lewis C. J.: Vet. Rec. 88, 380, 1971.
- Lis H.: Medycyna Wet. 18, 161, 1962.
- Macko E., Sheidy S. F., Tucker R. G.: Vet. Med. 53, 378, 1958.
- Majkut W., Marcinkowski S., Rauluszkiewicz Z., Samborski Z., Stehlik Z.: Medycyna Wet. 18, 607, 1962.
- Martin J. B.: New Engl. J. Med. 288, 1384, 1973.
- Martin J. E., Beck J. D.: Am. J. vet. Res. 17, 678, 1956.
- Mehrkens L.: Münch. tierärztl. Wschr. 73, 322, 1960.
- Moran N. C., Butler W. M., Jr.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 118, 328, 1956.
- Nurayana K., Setty D. R. L.: Indian Vet. J. 51, 159, 1974.
- Pinkiewicz E., Pietrzyk J., Rubaj B.: Medycyna Wet. 18, 488, 1962.
- Richter C. P.: Psychosom. Med. 19, 191, 1957.
- Roliński Z., Nowak J., Bobryk S.: Medycyna Wet. 23, 339, 1972.
- Sakalis G., Curry S. H., Mould G. P.: Clin. Pharmac. Ther. 13, 931, 1972.
- Schmitterlör C. G., Tufvessen G.: Nord. Veterinarmed. 8, 1, 1956.
- Shader R. J., DiMascio A.: Psychotropic drug side effects: clinical and theoretical perspectives. Williams and Williams Co. Baltimore 1970.
- Stankiewicz W., Markiewicz K.: Medycyna Wet. 16, 665, 1960.
- Staszkiewicz G.: Medycyna Wet. 11, 728, 1955.
- Studnicki W.: Medycyna Wet. 20, 544, 1964.
- Stöber M.: Dt. tierärztl. Wschr. 229, 1958.
- Stöber M., Rieger T. H.: Dt. tierärztl. Wschr. 38, 1959.
- Teague H. S.: Ohio Agric. Exp. St. An. Sci. Mimeo No. 124, 1960.
- Troughton S. E., Gould G. N., Anderson J. A.: Vet. Rec. 67, 903, 1955.
- Zurowski W.: Medycyna Wet. 26, 111, 1970.

Adres autora: doc. dr habil. Zbigniew Roliński, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin.

**HADLOK R., SAMSON R. A., STOLK A. C., SCHIPPER M. A. A.: Pleśnie a mięso: flora zakażająca. (Schimmelpilze und Fleisch: Kontaminationsflora).** Fleischwirtschaft 56, 372, 1976.

W okresie 10 lat (1965—1974) przeprowadzono w RFN badania nad charakterem mikroflory występującej w 207 produktach mięsnych pochodzących od 153 różnych producentów. Badania objęły 137 kielbas surowych twardych, 30 szynek, 36 wyrobów mięsnych parzonych i 4 próbki surowego mięsa. Ogółem wyizolowano 425 szczepów pleśni należących głównie do rodzajów *Penicillium* (239 szczepów = 56,2%) oraz *Aspergillus* (144 szczepy = 33,9%). Pozostałe 42 szczepy (9,9%) stanowiły rodzaje *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus*, *Chaetostylum*, *Scopulariopsis*, *Ulocladium*, *Paecilomyces*, *Monilia*, *Trichothecium*, *Geotrichum*, *Cladosporium* i *Sporendonema*. Wyizolowane szczepy rodzaju *Penicillium* należały w przeważającej mierze do serii *Penicillium cyclopium*, *P. viridicatum*, *P. chrysogenum* i *P. frequentans* a wyizolowane szczepy rodzaju *Aspergillus* do gatunków *Aspergillus glaucus*, *A. versicolor*, *A. flavus* i *A. fumigatus*.

a.a

**HINZE R., HULL B.: Mięśaki limfatyczne u bydła. (Bovine lymphosarcoma).** Iowa State Vet. 38, 69—75, 1976 (2).

Mięśaki limfatyczne stanowią ważny problem w hodowli krów mlecznych na terenie USA. Na 100 000 krów stwierdza się je u 17,5 sztuk. Z krwi chorych

sztuk wyizolowano wirus białaczki typu C posiadający kwas RNA. Wirus ten wywołuje białaczkę u bydła i owiec i może być przeniesiony z bydła na owce i vice versa. U zakażonych krów w licznych przypadkach dochodzi do zmian przerzutowych do mięśni szkieletowych i tkanek oczodołu. Do najczęściej zaatakowanych narządów należą: przedżołądki (90%), serce (76%), nerki (53%), śledziona (48%), macica i pochwa (45%), wątroba (33%), jelita (31%). W rozprzestrzenieniu choroby istotną rolę odgrywa łożysko, mleko i siara. Rozpoznanie choroby opiera się na badaniach klinicznych (powiększenie krezkowych i obwodowych węzłów chłonnych), badaniu laboratoryjnym krwi i szpiku kostnego oraz węzłów chłonnych, hodowli wirusa oraz na obecność specyficznych przeciwciał w surowicy zakażonych zwierząt.

G.

**BUSSIÉRAS J.: Epidemiologia włośnicy. (L'épidémiologie de la trichinose).** Réc. Méd. Vét. 152, 229—234, 1976 (4).

Autor w sposób zwięzły przypomina biologię *Trichinella spiralis* oraz cykl epidemiologiczny tego pasożyta u ssaków domowych (świnia, pies, kot) oraz dzikich. Omawia związek pomiędzy włośnicą zwierząt domowych, włośnicą zwierząt dzikich oraz zakażaniem się ludzi. Na zakończenie podano szereg profilaktycznych zamierzeń mających na celu ochronę ludności Francji przed tym poważnym schorzeniem pasożytniczym.

d.i.