

Znaczenie kliniczne cholecystokininy i jej antagonistów*)

Katedra Farmakologii i Toksykologii Wydz. Wet. SGGW, ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

W poprzednim opracowaniu (28) zwrócono uwagę na obecność i rolę cholecystokininy (CCK) oraz jej receptorów specyficznych (CCK-A i CCK-B) w tkankach i płynach ustrojowych. W tym opracowaniu podano ważniejsze aspekty klinicznej roli CCK oraz nowoczesnych antagonistów kompetycyjnych receptorów cholecystokinino-ergicznych typu CCK-A i CCK-B.

CCK wpływa ośrodkowo i obwodowo na mechanizmy motoryczne mięśniówki przewodu pokarmowego hamując skurcze i ruchy żołądka jedno- i wielo-komorowego zmniejszając czas przepływu treści pokarmowej (33, 36) oraz pobudza skurcze perystaltyczne jelit na dwa odmienne sposoby: bezpośredni via receptory mięśni gładkich i pośredni – uwalniając acetylocholinę (ACh) ze śródściennych pozazwojowych neuronów cholinergicznym (4, 21). Równie ważną rolę pełni w hamowaniu zachowania pokarmowego, tzn. powoduje wystąpienie uczucia sytości. Jest zaangażowana w mediacji bólu oraz w stanach paniki i lęku. Ciągłe dyskusyjną rolę odgrywa w czynnościach dopaminergicznego układu mezolimbicznego.

W ostatnich latach opisano wiele różnych typów antagonistów receptorów CCK tak wysoce specyficznych, iż sklasyfikowano je jako blokery kompetycyjne poszczególnych podtypów receptora CCK o bardzo wysokim powinowactwie albo do receptora podtypu A bądź klasy B (tab. 1).

Ostatnio zsyntetyzowane związki to dwie pochodne kwasu glutamarowego (CR-1409 oraz R-1505) (39, 40, 49), dwie pochodne benzodiazepinowe L 364.718 (6, 38). Zupełnie ostatnio uzyskano inną pochodną benzodiazepinową JO 1754 (10). Zwłaszcza ta ostatnia substancja ma silne powinowactwo do receptora CCK-B kory mózgowej lub typu gastryny oraz nieznaczne tylko powinowactwo do receptorów klasy CCK-A (25, 37).

CCK ośrodkowym inhibitorem przyjmowania pokarmu

W doznawaniu uczucia apetytu i sytości uczestniczą liczne czynniki zewnętrzne i wewnętrzne, takie jak czynniki nerwowe i hormonalne przewodu pokarmowego, jakość fizykochemiczna paszy oraz nadrzędne ośrodki nerwowe, w tym zwłaszcza podwzgórze. Czynniki uwalnianymi przez pokarm są hormony układu żołądkowo-jelitowego oraz neuropeptydy regulacyjne uwalniane miejscowo lub neuropeptydy aktywowane w aferentnym układzie nerwowym pomiędzy układem pokarmowym a mózgiem oraz w samym mózgu.

Podanie domózgowe CCK w dawkach pikomolarnych u różnych gatunków zwierząt powoduje takie samo ograniczenie przyjmowania pokarmu (11, 47, 48), jak podanie dożylnie (19). Fakt, że u szczura zniesienie zdolności przyjmowania pokarmu powodują nanomolarne dawki CCK (46), a u owcy tak samo skuteczne są już dawki pikomolarne, świadczy o różnicach gatunkowych we wrażliwości na CCK. Działania CCK są specyficzne, gdyż obejmują one wpływ na przyjmowanie pokarmów, a nie zaburzą zdolności przyjmowania płynów (20).

To charakterystyczne zachowanie sugeruje również, że nie jest ono konsekwencją dyskomfortu występującego po podaniu CCK zwierzęciu, jak to próbowano dawniej sugerować (54).

Zwiększenie zdolności przyjmowania pokarmu po domózgowym podaniu przeciwciał anti-CCK wyjaśnia zarówno ośrodkową, jak i fizjologiczną rolę tego peptydu w kontroli zachowań pokarmowych (12) (ryc. 1). Rolę CCK w regulacjach pokarmowych potwierdza też podanie proglumidu, tj. antagonisty receptorów CCK, który nasila zdolność przyjmowania pokarmu (7).

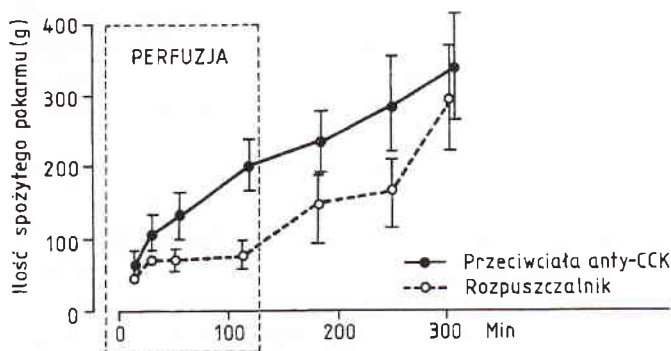
Fakt, że domózgowe podanie CCK-8S, a nie CCK-8NS powodowało wystąpienie uczucia sytości sugeruje, że za to działanie odpowiedzialne są receptory CCK-A. Podanie devazepidu (MK 329 lub L 364.718) wybiórczego antagonisty receptorów typu CCK-A zwiększało ilość przyjmowanego pokarmu (45, 55). Stwierdzono również (13) zwiększenie zdolności przyjmowania pokarmu po podaniu MK 329, ale szczególnie istotne po podaniu bardzo małych dawek antagonisty receptorów CCK-B (L 365.260). Wynika z tego, że egzogenna CCK hamuje przyjmowanie pokarmu działając na receptory CCK-A, a antagoniści CCK zwiększają zdolność przyjmowania pokarmu przez niedopuszczanie CCK endogennej do działania pobudzającego na receptory typu CCK-B. Według innych autorów CCK hamuje przyjmowanie pokarmu via mechanizm obwodowy obejmujący pobudzenie receptorów klasy CCK-A, które znajdują się głównie na doprowadzających włóknach czuciowych nerwu błędnego (51). W procesach tych bardzo ważną rolę odgrywa podwzgórze.

Podwzgórze jest strukturą mózgowia, która integruje różne czynniki zaangażowane w kontroli zachowania pokarmowego. Można domniemywać, że w procesach występującego uczucia sytości uwalniany jest jakiś czynnik podwzgórzowy i to on powoduje hamowanie zdolności przyjmowania pokarmu. Na podstawie tej hipotezy (57) wykazano, że perfuzaty zawierające wyciągi z podwzgorza zwierząt nakarmionych, podane do tych samych struktur podwzgorza zwierząt głodzonych, powodowały silne hamowanie spontanicznego przyjmowania pokarmu u głodnych zwierząt. Wyniki te potwierdziły, iż w podwzgorzu w trakcie przyjmowania pokarmu uwalniany jest jakiś czynnik dla hamowania zachowania pokarmowego. Dobrze koresponduje z tym stwierdzeniem równoczesna zmiana stężeń CCK w analizowanych strukturach podwzgorza (ryc. 2). Stężenia CCK w jądrach podwzgorza (VMH) są wyższe u szczura nakarmionego w porównaniu do szczura głodnego (32). Uwalnianie CCK w wyniku karmienia nie jest specyficzne dla określonego gatunku, lecz jest zjawiskiem ogólnym, spotykanym w czasie ewolucji u różnych gatunków zwierząt (47, 48). Jest możliwe, że zarówno CCK-A, jak i CCK-B agoniści mogliby być stosowani w kontroli nadmiernego spożywania pokarmów. Możliwość takiego zastosowania ogranicza pobudzające działanie tego peptydu na mięśnie gładkie jelit oraz inne wpływy na OUN.

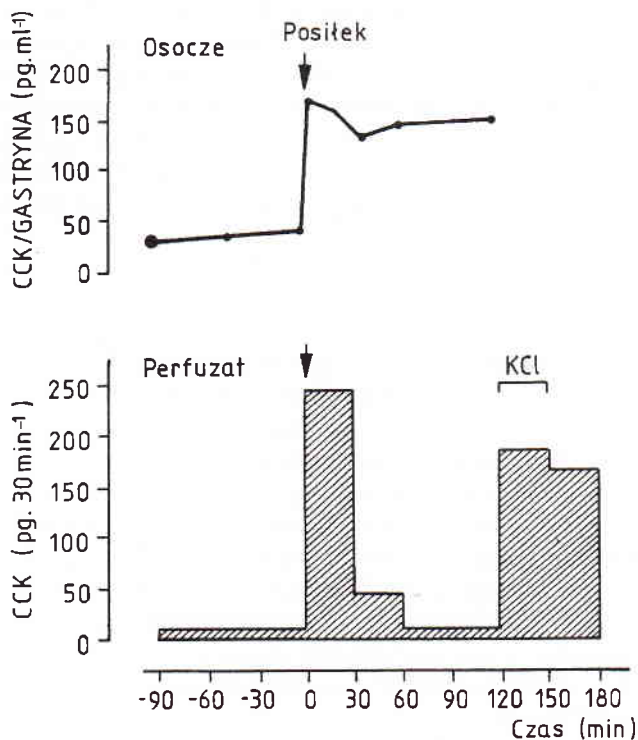
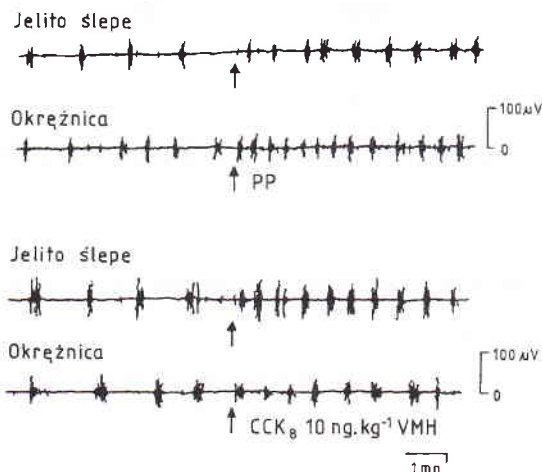
*)Praca dedykowana przedwcześnie zmarłemu Kierownikowi Katedry prof. dr hab. Stanisławowi Garwackiemu.

Tab. 1. Powinowactwo ligandów do receptorów CCK-A i CCK-B

	IC ₅₀ (nmol.l ⁻¹)	
	Kora mózgowia myszy CCK-B	Trzustka szczura CCK-A
<i>Agoniści</i>		
CCK-8S	0,27	0,12
CCK-4	2,6	5330,0
Pentagastryna	0,85	605,0
<i>Antagoniści</i>		
CI 988	1,5	2717,0
L 364.718	32,0	0,19
L 365.260	5,2	240,0
CR 1409	> 1000,0	7,1



Ryc. 1. Zwiększenie ilości spożytego pokarmu u owcy w czasie i po i.c.v. perfuzji przeciwciał przeciw-CCK (wg Della-Fera i wsp., 1981)

Ryc. 2. Wpływ dożołądkowego podawania posiłku (węglowodany/białko) na stężenie CCK podwzgórzowej (dolne grafiki) i na osocze stężenie CCK/gastryny (górny wykres) u kota. Uwalnianie CCK podwzgórzowej jako reakcja na podany pokarm jest funkcją czasu. Maksymalne stężenie podczas pierwszych 30 min. (240 pg) obniża się (do 40 pg), żeby osiągnąć poziom wyjściowy zwierzęcia nie najedzonego w 1 godz. po podaniu pokarmu. Zmniejszenie stężenia CCK nie jest spowodowane obniżeniem zawartości CCK w zakończeniach neuronów podwzgórza, ponieważ depolaryzacja tych zakończeń przez chlorek potasowy (KCl), wywołuje *de novo* uwalnianie CCK. Plazmatyczne stężenie CCK utrzymuje się na maksymalnym poziomie w czasie 2 godzin po podaniu posiłku (wg Schick i wsp., 1991).

Ryc. 3. Porównawczy wpływ przyjmowania pokarmu (PP: 4 g karmy granulowanej) i iniekcji CCK8S do jąder boczno-przyśrodkowego podwzgórza (VMH) na czynność mioelektryczną jelita ślepego i okrężnicy rejestrowaną u nie nakarmionego szczura (wg Liberge, 1992)

Ośrodkowe i obwodowe mechanizmy działań motorycznych CCK: przełyku, żołądka, jelita cienkiego i okrężnicy

CCK odgrywa istotnie ważną rolę wśród licznych peptydów stwierdzonych w strukturach OUN, które są zaangażowane w kontrolę czynności motorycznej mięśniówki układu pokarmowego (54). Jak już uprzednio podano (28), kompleks grzbietowy nerwu błędnego (jądro grzbietowe, jądra międzikonarowe oraz pole końcowe) zawiera duże zagęszczenie receptorów CCK oraz samego peptydu i bierze udział w bardzo ważnych czynnościach związanych z zachowaniem, a zwłaszcza w kontroli przyjmowania pokarmu. CCK podana dokomorowo (i.c.v.) w dawkach pikomolarnych wpływa na motorykę jelita cienkiego. Blokowanie receptorów boczno-przyśrodkowego podwzgórza przez L 364.718 skracało poposiłkową przerwę do czasu wystąpienia wędrującego kompleksu mioelektrycznego (MMC) dwunastnicy (34). CCK uwalniana w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu podczas przyjmowania pokarmu modyfikuje czynności motoryczne jelita ślepego i okrężnicy, będące reakcją na karmienie (ryc. 3). Podanie dokomorowo L 364.718 lub asperlicyny (niepeptydowy antagonistą o jądrze benzodiazepiny, izolowany z *Aspergillus alliaceus*) zapobiega tym modyfikacjom (35). Udowodniło to również, że hamujące działanie CCK na opróżnianie żołądka nie wynika z pobudzenia receptorów ośrodkowych CCK (17).

CCK pobudza skurcze mięśni gładkich na dwa odmienne sposoby: bezpośredni, pobudzając receptory CCK mięśni gładkich i pośredni – przez uwalnianie ACh ze śródściennych, pozazwojowych neuronów cholinergicznym (4, 21).

W różnych odcinkach przewodu pokarmowego te dwa mechanizmy niekoniecznie muszą być zaangażowane na równi. Reakcje motoryczne na CCK są różne, zależne od dawki. Są one widoczne szczególnie w górnym zwieraczu przełyku oraz odźwiernika. Jest również możliwe, że receptory klasy CCK-B znajdują się w komórkach gruczołowych albo w komórkach mięśni gładkich.

CCK wpływa na czas przepływu treści pokarmowej we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego:

– zmniejsza zazwyczaj napięcie górnego odcinka zwieracza przełyku (18, 44); CCK-8 zwiększa fale ciśnienia odźwiernika i dwunastnicy,

– opóźnia opróżnianie żołądka (1, 36, 42); może być ono związane ze zmniejszeniem ciśnienia dna żołądka i odźwiernika oraz dwunastnicy,

– skraca czas przechodzenia treści w jelicie cienkim (4, 33) czyli zwalnia motoryczny profil propulsji jelita czczego przez pobudzenie splotów jelitowych (57); po podaniu CCK w dawkach nanomolarnych obserwowano nasilenie motoryki jelita czczego i nieznaczne zmniejszenie ruchów jelita biodrowego (30),

– działanie CCK na czas przechodzenia treści w okrężnicy nie jest znane, ale CCK powoduje nasilenie ruchów okrężnicy podobne do tego, jakie występuje podczas spożywania pokarmu (3, 29). Zwiększona czynność motoryczna okrężnicy po podaniu CCK może wynikać ze zwiększenia uwalniania ACh (41). W wywoływaniu skurczów okrężnicy przez CCK doniosłą rolę mogą odgrywać opioidy. Nalokson np. hamuje motorykę okrężnicy przez CCK u kota, psa i człowieka (16, 18).

Udział CCK w mediacji bólu

Są wystarczające dane, by sądzić, że układ CCK może działać jako układ antagonistyczny w stosunku do endogennych peptydów opioidowych (ang. endogenous opioid peptides – EOP) (22). Istnieje ścisła współzależność pomiędzy mechanizmami działania opioidów i CCK na poziomie anatomicznym, neurochemicznym i farmakologicznym. Dokładny mechanizm CCK-owej modulacji działania przeciwbólowego opioidów jest nieznan. Przepuszcza się, że jest to działanie postsynaptyczne. Zarówno antagoniści receptorów CCK-A, jak i CCK-B ułatwiają działanie przeciwbólowe wywierane przez opioidy za pośrednictwem receptorów opioidowych klasy μ (31) albo podane z agonistą zapobiegają rozwojowi tolerancji na przeciwbólne działanie morfiny (14, 31). Stwierdzono również, że sama CCK (27), jak i antagoniści receptora CCK-B (43) mogą wykazywać własne działanie przeciwbólne. Różnice gatunkowe oraz różne role podtypów receptora CCK w różnych regionach neuro-anatomicznych mogą być powodem tych kontrowersyjnych wyników (26).

CCK stwierdzona w rogach grzbietowych i korzonkach grzbietowych rdzenia kręgowego prawdopodobnie bierze udział w procesie przekazywania bodźców czuciowych. Substancja P (SP) jako przekaźnik bodźców bólowych, obok CCK, gastryny, VIP (naczyniowy peptyd jelitowy) i somatostatyny występuje w komórkach zwojów grzbietowych, przekazując bodźce bólowe z receptorów skórnych (oraz z innych receptorów). Jednocześnie rozszerza naczynia w wyniku przewodzenia antydromowego. Neuron enkefalinergiczny (ENK) hamuje uwalnianie SP w substancji galaretowatej rogów grzbietowych rdzenia kręgowego.

Uwalnianie CCK w stanach stresu (panika i lęk)

Dwa zupełnie różne tory badań stanowią ostatnie doniosłe implikacje dla leczenia szeroko pojętych stanów stresowych. Rozwój badań nad zupełnie nową serią CCK-antagonistów doprowadził do wniosku, że peptydy te mają większą siłę i selektywność działania od środków anksjolitycznych typu benzodiazepiny (24). W tym samym czasie opisano występowanie objawów lękowych u pacjentów leczonych CCK-4, wybiórczym agonistą receptora CCK-B. Podanie obwodowe pentagastryny u pacjentów ze stanami lękowymi powodowało działanie podobne do działania CCK-4. Mechanizm ani miejsce działania podanych na obwodzie pentagastryny lub CCK-4 nie jest znany. Jeśli się potwierdzi, że w wywoływaniu stanów lękowych

pośredniczy OUN, to można z łatwością porównać wyniki badań u ludzi z wynikami uzyskanymi u zwierząt. Pentagastryna bowiem, podana i.c.v., ma działanie anksjogeniczne (wywołujące lęk) u szczurów i myszy (52). Działanie to hamuje CI 988, wybiórczy antagonistę receptora CCK-B. We wszystkich modelach, w których CI 988 i inni antagoniści receptora CCK-B wykazywali właściwości aktywne anksjolityków (środków znoszących lęk), antagoniści receptora CCK-A nie byli skuteczni.

W niektórych okolicach mózgu pod wpływem stresu może dochodzić do uwalniania CCK (50). CCK może być mediatorem w jednym lub wielu układach mózgowych, których funkcjonowanie podczas stresu może ulec osłabieniu bądź cały układ uszkodzeniu. W tym względzie projekcje tych uszkodzonych struktur do jąder przegrody, pola brzusznej nakrywki, istoty czarnej, jąder migdałowatych, nowej kory i jąder podwzgórza mogą być istotne.

Może właśnie jest tak, że CCK może być tylko uwalniana w warunkach relatywnie nienormalnych (konfliktowych), podczas silnego pobudzenia nerwowego. Blokowanie działania CCK może być skuteczne w stanach „nienormalnych”, ale może mieć słaby lub znikomy wpływ na zachowanie zwierząt w warunkach utrzymanej homeostazy. Mogłoby to wyjaśniać wysoce selektywne działanie CI 988, substancji, która nie wykazuje ani uspokajającego ani depresyjnego działania na zachowanie zwierząt w dawkach wyższych 1000-krotnie od leczniczych dawek przeciwlękowych.

Rola CCK w czynnościach dopaminergicznego układu mezolimbicznego

Szlak mezolimbiczny, zwany również układem mezo-kortyko-limbicznym łączy dopaminergiczne komórki śródmózgowia ze strukturami limbicznymi (głównie jądrami przegrody, w tym z jądrem półleżącym – *nucleus accumbens*) oraz polami korowymi. Szlak ten, obok szlaku nigrostriatalnego, pełni także istotną rolę w regulacji procesów ruchowych. Jest jednak silnie związany z procesami emocjonalnymi i jak się wydaje, również z wyższymi czynnościami psychicznymi.

Istnieją dowody na złożoną interakcję pomiędzy CCK oraz czynnościami mezolimbicznego układu dopaminergicznego (8). CCK może ułatwiać lub hamować czynności lub funkcje dopaminergiczne w zależności od miejsca jej podania oraz typu receptora, na który działa.

Ostatnio otrzymane dane elektrofizjologiczne sugerują, że CCK wykazuje działania czynnościowego antagonisty aktywności DA-ergicznej w środkowym oraz tylnym jądrze półleżącym (58), chociaż są też wystarczające dowody potwierdzające działanie CCK ułatwiające przekazywanie DA-ergiczne via receptory CCK-A w polu brzusznej nakrywki oraz istocie czarnej (8). Wydaje się, że w jądrze półleżącym przednim CCK pośredniczy w hamowaniu uwalniania DA, ale interakcje postsynaptyczne pomiędzy neuropeptydami i tą aminą katecholową w tej strukturze nie są jeszcze oczywiste (2).

CCK wpływa na liczbę i wrażliwość receptorów prądkowia. Hamuje uwalnianie DA. Działa kateleptogenicznie i przeciwdziała stereotypii poamfetaminowej, co ją upodabnia do działania neuroleptyków. Zakłada się, że CCK-8 jest endogennym neuroprzekaźnikiem sprawującym kontrolę przez hamowanie układu DA-ergicznego mózgu (przynajmniej w niektórych jego strukturach). Stwierdzono jej przeciwpsychotyczne działanie w psychozach schizofrenicznych ($0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) po podaniu jednej dawki, utrzymujące się przez 14 dni.

CCK-8 wspólnie z DA występuje w neuronach DA-ergicznych układu limbicznego pełniąc prawdopodobnie funkcje modulujące (hamujące) w procesie uwalniania DA (23).

Zmniejszenie stężenia CCK-8 w prądkowiu stwierdzono w płaszczyce Huntingtona, co może sugerować jej udział w patogenezie tej choroby. U schizofreników ostatnio stwierdzano zmniejszone stężenia CCK w korze skroniowej, hipokampie i jądrach migdałowatych. Opisano zmiany CCK w płatach skroniowych (*post mortem*), strukturach związanych z integracją procesów emocjonalnych i poznawczych (15).

Przydatność wybiórczych antagonistów receptorów CCK-A i CCK-B nie byłaby pewna dla rozstrzygnięcia wzajemnego powinowactwa, które obejmują główne działania DA na układ CCK (5). Choć bardzo złożony charakter pomiędzy interakcjami CCK ↔ DA nie pozwala na łatwą ocenę i przewidzenie zastosowań terapeutycznych agonistów lub antagonistów receptora CCK-A albo CCK-B.

Omawiane środki mogłyby być stosowane w zaburzeniach schizofrenicznych, zespołach napadowych i zaburzeniach motorycznych wynikających z dysfunkcji układu pozapiramidowego. W tym ostatnim przypadku dotyczyć to może leczenia poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych.

Piśmiennictwo

- Allescher H. D., Daniel E. E., Fox J. E. T., Kostolanska F., Rovati L. A.: J. Pharm. Exp. Ther. 251, 1134, 1989.
- Altar C. A., Boyar W. C.: Brain Res. 483, 1989.
- Barone F. C., Bondinell W. E., Labosh T. J., White R. F., Ormcohee H. S.: Life Sci. 44, 533, 1989.
- Behar J., Biancani P.: Gastroenterology 92, 764, 1987.
- Butcher S. P., Varro A., Kelly J. S., Dockray G. J.: Brain Res. 505, 119, 1989.
- Chang R. S. L., Lotti V. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 4923, 1986.
- Collins S., Walker D., Forsyth P., Belbeck L.: Life Sci. 32, 2223, 1983.
- Crawley J. N.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 488, 1, 1985.
- Crawley J. N.: Tips. 12, 232, 1991.
- Defaux J. P., Pascaud X., Soulard P., Junien J. L.: Gastroenterol. Clin. Biol. 14, A61, 1990.
- Della Fera M. A., Baile C. A.: Science 206, 471, 1979.
- Della Fera M. A., Baile C. A.: Physiol. Behav. 26, 979, 1981.
- Dourisch C. T., Rycroft W., Iversen S. D.: Science 245, 1509, 1989.
- Dourisch C. T., O'Neil M. F., Coughlan J., Kitchener S. J., Hawley D., Iversen S. D.: Eur. J. Pharmacol. 176, 35, 1990.
- Ferrier N.: Life Sci. 33, 475, 1983.
- Fargeas M. J., Bassotti G., Fioramonti J., Buéno L.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 67, 1205, 1988.
- Fioramonti J., Fargeas M. J., Buéno L.: Am. J. Physiol. 255, 6158, 1988.
- Fischer R. S., Dimarino A. J., Cohen S.: Am. J. Physiol. 228, 1469, 1975.
- Gibbs J., Young R. C., Smith G. P.: J. Comp. Physiol. 84, 488, 1973a.
- Gibbs J., Young R. C., Smith G. P.: Nature 245, 323, 1973b.
- Grider J. R., Makhlof G. M.: Gastroenterology 92, 175, 1987.
- Han J. S., Ding X. Z., Fan S. G.: Neuropeptides 5, 399, 1985.
- Hökfelt T.: Nature 284, 515, 1980.
- Horwell D. C., Birchmore B., Boden P. R., Higginbottom M., Ping Ho Y., Hughes J., Hunter J. C., Richardson R. S.: Eur. J. Med. Chem. 25, 53, 1990.
- Huang S. C., Zhang L., Chiang H. C. V., Wank S. A., Maton P. N., Gardner J. D., Jensen R. T.: Am. J. Physiol. 257, G 169, 1989.
- Hughes J., Woodruff G. N.: Arzneim. Forsch. 42, 250, 1992.
- Jurna I., Zetler G.: Eur. J. Pharmacol. 73, 323, 1981.
- Kania B. F.: Fiziologia i farmakologia cholecystokininy (CCK). Med. Wet. 1993 (przesłano do druku).
- Karus M., Niederau C.: Gastroenterology 96, A 248, 1989.
- Kellow J. E., Phillips S. F., Miller L. J., Zinsmeister A. R.: Gut 29, 1236, 1988.
- Kellstein D. E., Mayer D. J.: Brain Res. 516, 263, 1990.
- Mc Laughlin C. L., Baile C. A., Della Fera M. A.: Physiol. Behav. 36, 477, 1986.
- Levant J. A., Kun T. L., Jachna J., Sturdevant R. A. L., Isenberg J. I.: Am. J. Dig. Dis. 19, 207, 1974.
- Liberge M., Arruebo P., Buéno L.: Brain Res. 508, 118, 1990.
- Liberge M.: Contrôle hypothalamique de la motricité gastrointestinale chez le rat. Role de la cholecystokinine, de la neurotensine et des enképhalines. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse. 1992, s. 190.
- Liddle R. A., Morita E. T., Conrad C. K., Williams J. A.: J. Clin. Invest. 77, 992, 1986.
- Lotti V. J., Chang R. S. L.: Eur. J. Pharmacol. 162, 273, 1989.
- Louie D. S., May D., Miller P., Owyang C.: Am. J. Physiol. 250, G 252, 1986.
- Makovec F., Chiste R., Bani M., Pacini M. A., Semikar I., Rovati L. A.: Arzneim. Forsch. 35, 1048, 1985.
- Makovec F., Bani M., Cereda R., Chiste R., Pacini M. A., Revel L., Rovati L. A., Rovati L. C., Semikar I.: Arzneim. Forsch. 37, 1265, 1987.
- Mangel A. W.: Eur. J. Pharmacol. 100, 285, 1984.
- Maran T. H., Mc Hugh P. R.: Am. J. Physiol. 242, R 491, 1982.
- O'Neill M. F., Dourisch C. T., Tye S. J., Iversen S. D.: Brain Res. 534, 287, 1990.
- Rattan S., Goyal R. K.: Gastroenterology 90, 94, 1986.
- Reidelberger R. D., O'Rourke M. F., Solomon T. E.: Soc. Neurosci. Abstr. 14, 1196, 1988.
- Schick R. R., Yaksh T. L., Go V. L. W.: Regul. Peptides 14, 277, 1986.
- Schick R. R., Yaksh T. L., Roddy D. R., Go V. L. W.: Am. J. Physiol. 256, R 248, 1989.
- Schick R. R., Harty G. J., Yaksh T. L., Go V. L. W.: Neuropharmacology 29, 109, 1990.
- Semikar I., Bani M., Cereda R., Chiste R., Makovec F., Pacini M. A., Revel L.: Arzneim. Forsch. 37, 1168, 1987.
- Siegel R. A., Duker E. M., Fuchs E., Pahnke U., Wuttke W.: Neurochem. Int. 6, 783, 1984.
- Silver A. J., Morley J. E.: Prog. Neurobiol. 36, 23, 1991.
- Singh L., Lewis A. S., Feild M. J., Hughes J., Woodruff G. N.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 1130, 1991.
- Smith G. P., Gibbs J., Kulkosky P. J.: Relationships between brain-gut peptides and neurons in the control of food intake. W: The neuronal basis of feeding and reward. Wyd.: Hoebel B. G., i Novin D., Hear Institute, Brunswick, ME, 149-156, 1982.
- Tache Y., Garrick T., Raybould G.: Gastroenterology 98, 517, 1990.
- Watson C. A., Schneider L. M., Corp E. S., Weatherford S. C., Shindler-decker F., Murphy R. B., Smith G. P., Gibbs J.: Soc. Neurosci. Abstr. 14, 1196, 1988.
- Weems W. A., Seidel E. R., Johnson L. R.: Am. J. Physiol. 248, G 470, 1985.
- Yaksh T. L., Myers R. D.: Am. J. Physiol. 222, 503, 1972.
- Yim C. C., Mogenson G. J.: Brain Res. 541, 12, 1991.

Adres autora: dr hab. Bogdan F. Kania, ul. Capri 4 m. 18, 02-762 Warszawa

JEFFREY M., DUFF J. P., HIGGINS R. J., SIMPSON V. R., JACKMAN R., JONES T. O., MECHIE S. C., LIVESEY C. T.: Poliencefalomalacja u owiec i bydła na tle zatrucia siarczanem amonowym (Poliencephalomalacia associated with the ingestion of ammonium sulphate by sheep and cattle). Vet. Rec. 134, 343-348, 1994 (14)

W drugiej połowie 1991 r. na kilku fermach w Anglii wystąpiły u cieląt i jagniąt w wieku 2-44 tyg. zaburzenia neurologiczne o bliżej nie ustalonej etiologii. Badaniem objęto 6 cieląt i 2 jagnięta z 5 farm. W preparatach histologicznych stwierdzono martwicę kory mózgowej, ostrą obustronną martwicę wzgórza i ciała prądkowanego prowadzącą do ubytków. Zmiany te bardzo przypomniały symptomy stwierdzone w doświadczalnym zatruciu siarczanem. Przy zachorowalności wynoszącej 16-48%, śmiertelność wahała się od 0 do 8%. Po stosowaniu witaminy B₁₂ nie uzyskano polepszenia. Na wszystkich fermach, gdzie chorowały zwierzęta wprowadzono koncentraty, w których dwuwęglan amonowy zastąpiono siarczanem amonu. Po wycofaniu paszy zawierającej ten koncentrat zachorowania ustały. W oparciu o badania histologiczne można w części przypadków odróżnić poliencefalomalację na tle zatrucia siarczanem od sporadycznie występującej martwicy kory mózgowej na tle niedoboru tiaminy.