

**ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΩΝ ΚΩΤΟΥΛΑΣ**

---

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΤΗΝ  
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΣΤΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ  
ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΟΥΚΙΝΥΛΟΧΟΛΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΝΚΟΥΡΟΝΙΟ.  
ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ Α. ΑΝΔΡΟΝΑΔΗ  
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1997**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



826000345892



**ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΘΩΝ ΚΩΤΟΥΛΑΣ**

---

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΤΗΝ  
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΣΤΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ  
ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΟΥΚΙΝΥΛΟΧΟΛΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΝΚΟΥΡΟΝΙΟ.  
ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ Α. ΑΝΔΡΟΝΑΔΗ  
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1997**



Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως.



Στον Σεβαστό Καθηγητή μου

**κ. ΟΘΩΝΑ ΚΩΤΟΥΛΑ**



ΙΠΟΔΑΜΟΙ

ΕΝΙΦΟΡΟΙ

Στον σύζυγό μου  
Λεωνίδα

Στην κόρη μου  
Σίντυ

ΕΦΘΑΛΙΟ

Μεσογειακή φάρμακ

ΕΦΘΑΛΙΟ

Υπερμετρώπη

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ

ΕΦΘΑΛΙΟ



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

- Εμβρυολογία των γραμμωτών σκελετικών μυών .....	15
- Ανατομία των γραμμωτών σκελετικών μυών .....	15
- Ιστολογία των γραμμωτών σκελετικών μυών .....	16
- Αγγεία και νεύρα των γραμμωτών σκελετικών μυών .....	19
- Τελικές κινητικές πλάκες .....	20
- Φυσιολογία και Βιοχημεία των γραμμωτών σκελετικών μυών .....	21
- Υφή και λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης .....	25
- Αποκλεισμός διαύλων .....	31
- Τύποι νευρομυϊκού αποκλεισμού .....	33

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

- Μυοχαλαρωτικά φάρμακα .....	34
-------------------------------	----

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

- Υδροκορτιζόνη .....	37
-----------------------	----

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΑ, ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ .....	41
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ .....	43-46
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	54
ΠΕΡΙΛΗΨΗ - SUMMARY .....	61-62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	63
ΕΙΚΟΝΕΣ .....	67



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στη λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης είναι ένας τομέας όπου η έρευνα, αν και εκτεταμένη, εν τούτοις έχει προσφέρει μέχρι σήμερα μόνο αντιφατικές πληροφορίες. Έτσι, άλλοτε τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ μιας αύξησης της νευρομυϊκής διεγερσιμότητας και μιας διευκολυντικής (Facilitatory) επίδρασης στη νευρομυϊκή διαβίβαση και άλλοτε αντίθετα υποδεικνύουν μία ανασταλτική (Inhibitory) επίδραση στη διαβίβαση. Φαίνεται ότι το αποτέλεσμα των πειραμάτων επηρεάζεται σημαντικά από τη δόση των γλυκοκορτικοειδών και τις άλλες πειραματικές συνθήκες.

Από την άλλη πλευρά η ανάγκη για αποσαφήνιση της δράσης των γλυκοκορτικοειδών στη λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης είναι εξαιρετικά πιεστική λόγω των προβλημάτων τα οποία μπορούν να αναφούν κατά τη χορήγηση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων στη διάρκεια γενικής αναισθησίας στο χειρουργείο. Πολλοί ασθενείς οι οποίοι εισάγονται για χειρουργική επέμβαση έχουν τροποποιημένες τις μεταβολικές τους λειτουργίες είτε λόγω νοσημάτων που επηρεάζουν το επίπεδο των γλυκοκορτικοειδών, είτε συνηθέστερα λόγω προηγηθείσας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών.

Για τους λόγους αυτούς στην παρούσα μελέτη επιχειρείται ο προσδιορισμός του τρόπου ανταπόκρισης των σκελετικών μυών στα μυοχαλαρωτικά, σε πειραματόζωα τα οποία έλαβαν χρονίως υδροκορτιζόνη σε δόσεις εντός θεραπευτικών ορίων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ασφαλώς είναι χρήσιμα ως τμήμα της ευρύτερης διεθνούς ερευνητικής προσπάθειας για τη διαλεύκανση του ρόλου των γλυκοκορτικοειδών στη διαμόρφωση της μεταβολικής κατάστασης την οποία καλείται να αντιμετωπίσει ο ιατρός κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Η παρούσα μελέτη έγινε στο Εργαστήριο Ανατομίας, Ιστολογίας, Εμβρυολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων υπό τον Καθηγητή κ. Όθωνα Κωτούλα και εν μέρει στο Εργαστήριο Φυσιολογίας υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κ. Ανδρέα Δόνου.

Επιθυμώ να εκφράσω τις πολλές ευχαριστίες μου στο Σεβαστό μου Καθηγητή κ. Όθωνα Κωτούλα που με τη συνεχή καθοδήγησή του με στήριξε και με ενεθάρρυνε στην εκπόνηση της μελέτης αυτής. Επίσης επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Επικ. Καθηγητή κ. Ανδρέα Δόνο για την αμέριστη βοήθειά του. Ευχαριστώ ακόμη τον κ. Χρήστο Οικονόμου, μέλος Ε.Δ.Τ.Π. για τη βοήθειά του στο τεχνικό μέρος της παρούσας μελέτης. Τέλος ευχαριστώ τον σύζυγό μου ιατρό Θωρακοχειρουργό κ. Λεωνίδα Ζωγάνα για τη στήριξη και τη βοήθεια που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης.





# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

### ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Οι περισσότεροι από τους γραμμωτούς σκελετικούς μύες του σώματος κατάγονται από την μεταμερή μοίρα του μεσοδέρματος. Λίγοι γραμμωτοί μύες κατάγονται απ' ευθείας από το μεσέγχυμα όπως είναι οι μύες των βραγχιακών τόξων και του οφθαλμικού κόγχου. Η διαμόρφωση των μυών αρχίζει από την αρχή της 5ης εμβρυϊκής εβδομάδας και η πλήρης διαμόρφωσή τους τελειώνει την 8η εμβρυϊκή εβδομάδα.

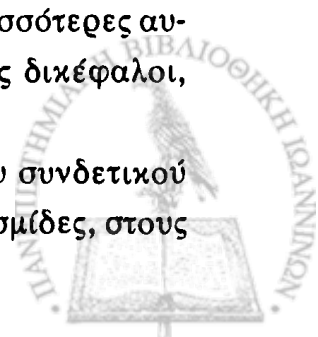
Ειδικότερα οι γραμμωτοί μύες των άκρων σχηματίζονται μετά την έναρξη της διαφοροποίησης του σκελετού από το αξονικό μεσέγχυμά του. Αρχίζουν να εισέχουν προσεκβολές από την κοιλιακή μοίρα των μυοτομιών (υπαξονικοί μύες) μέσα στις καταβολές των άκρων που εμφανίζονται την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα. Παρασύρουν μαζί τους και τους πρόσθιους κλάδους των σύστοιχων νωτιαίων νεύρων. Μερικοί όμως ερευνητές πιστεύουν ότι οι μύες των άκρων των ανωτέρων θηλαστικών δεν κατάγονται από τα μυοτόμια, αλλά διαπλάσσονται επί τόπου από το μεσέγχυμα που περιβάλλει τον αξονικό σκελετό των άκρων. Η οριστική διαμόρφωση των μυών των άκρων τελειώνει στις αρχές του τρίτου εμβρυϊκού μήνα (Moore, 1974, Langman, 1975).

### ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Οι γραμμωτοί μύες είναι όργανα συσταλά που αποτελούνται κυρίως από μυϊκό ιστό και χρησιμεύουν για τις ενεργητικές κινήσεις του σώματος. Οι γραμμωτοί μύες προσφύονται κατά κανόνα με τα δύο άκρα τους στα οστά του σκελετού. Μερικές φορές όμως το ένα από τα δύο άκρα προσφύεται σε ινώδεις χιτώνες οργάνων, σε βλεννογόνους, στο δέρμα κ.λπ. Οι μύες ανάλογα με το σχήμα τους διακρίνονται σε μακρούς, σε βραχείς, σε πλατείς και σε σφικτήρες. Οι τελευταίοι περιβάλλουν τις φυσιολογικές οπές ή σχισμές του σώματος.

Κάθε μυς εμφανίζει τρία κύρια μέρη, την έκφυση, την κατάφυση και τη γαστέρα. Έκφυση ονομάζουμε το άκρο του μυός που προσφύεται στο ακίνητο ή στο σχετικά πιο ακίνητο μέρος του σκελετού. Κατάφυση ονομάζουμε το άλλο άκρο του μυός που προσφύεται στο κινητό ή στο σχετικά πιο ευκίνητο μέρος του σκελετού. Ανάμεσα στα δύο αυτά άκρα βρίσκεται η γαστέρα του μυός. Μερικοί μύες εμφανίζουν δύο ή περισσότερες αυτοτελείς εκφυτικές μοίρες και γι' αυτό οι μύες αυτοί χαρακτηρίζονται ως δικέφαλοι, τρικέφαλοι ή και τετρακέφαλοι.

Η έκφυση και η κατάφυση του μυός πάνω στα οστά γίνεται δια μέσου συνδετικού ιστού. Αυτός στους μικρούς μύες αποτελείται από βραχείες κολλαγόνες δεσμίδες, στους



μεγάλους όμως μύες είναι πυκνότερος, εμφανίζει ιδιαίτερη δομή και ονομάζεται τένοντας. Οι τένοντες αυτοί χαρακτηρίζονται από το άσπρο, κυανωπό ή κιτρινωπό χρώμα τους και τη στιλπνότητά τους. Ανάλογα με τη θέση ή το σχήμα τους διακρίνονται: α) σε εκφυτικούς ή καταφυτικούς, β) σε αποπλατυσμένους που λέγονται απονευρώσεις και γ) σε διάμεσους που βρίσκονται συνήθως στη μέση του μυός και χωρίζουν τη γαστέρα σε δύο μικρότερες γαστέρες (διγαστορες μύες). (Σάββας, 1980).

### Κατασκευή των μυών

Ιζάθε σκελετικός μυς αποτελείται: α) από γραμμωτές μυϊκές ίνες, β) από ερειστικό υπόστρωμα, γ) από τους τένοντες και δ) από αγγεία και νεύρα.

α) Οι γραμμωτές μυϊκές ίνες αποτελούν το κύριο συστατικό της γαστέρας του μυός και σχηματίζουν λεπτές δεσμίδες που φέρονται παράλληλα.

β) Το ερειστικό υπόστρωμα του μυός. Κάθε μυς περιβάλλεται από ένα λεπτό υμένα από συνδετικό ιστό που λέγεται επιμύιο και το οποίο προσεκβάλλει μέσα στη γαστέρα του μυός και χωρίζει τις μυϊκές ίνες σε μεγάλες δεσμίδες, ύστερα σε μικρότερες και τέλος σε πολύ λεπτές δεσμίδες. Το σύνολο των προσεκβολών αυτών μέσα στη γαστέρα του μυός λέγεται περιμύιο, είναι δε ο φορέας των αρτηριδίων, των φλεβιδίων και των νεύρων. Οι λεπτότατες προσεκβολές του περιμύιου ανάμεσα στις ξεχωριστές μυϊκές ίνες αποτελούν το ενδομύιο.

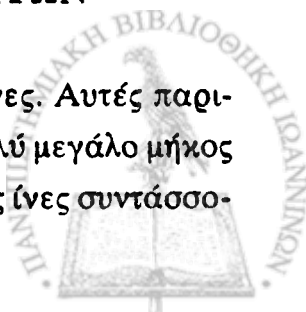
γ) Οι τένοντες αποτελούνται από πυκνό κανονικό ινώδη συνδετικό ιστό του οποίου οι κολλαγόνες ίνες φέρονται παράλληλα. Ο κάθε τένοντας περιβάλλεται από το περιτενόντιο, που παριστά τη συνέχεια του ερειστικού υποστρώματος του μυός. Οι τένοντες δεν συσπώνται αλλά ακολουθούν παθητικά τις κινήσεις της γαστέρας του μυός. Είναι πτωχοί σε αγγεία.

δ) Τα αγγεία και τα νεύρα. Οι μύες λόγω της εντατικής λειτουργίας τους έχουν άφθονα αγγεία (αρτηρίες, τριχοειδή, φλέβες, λεμφαγγεία) και νεύρα. Τα νεύρα των μυών διακρίνονται σε κινητικά, σε αισθητικά και σε αυτόνομα.

Τα κινητικά νεύρα απολήγουν στις μυϊκές ίνες με ειδικά όργανα που λέγονται τελικές κινητικές πλάκες. Τα αισθητικά νεύρα απολήγουν ή με ελεύθερες απολήξεις ή με ειδικά όργανα, τις μυϊκές ατράκτους (μέσα στο περιμύιο) και τις τενόντιες ατράκτους. Τα αυτόνομα νεύρα απολήγουν σε επαφή με τις μυϊκές ίνες. Λεπτομέρειες για τα αγγεία και νεύρα των μυών αναφέρονται παρακάτω σε ξεχωριστό κεφάλαιο. (Bourne, 1960).

### ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Ο γραμμωτός μυϊκός ιστός αποτελείται από τις γραμμωτές μυϊκές ίνες. Αυτές παριστάνουν πολυπύρηννα μυϊκά κύτταρα (συγκύτια) με κυλινδρικό σχήμα, πολύ μεγάλο μήκος (συνήθως 1-4 εκ. στον άνθρωπο) και διάμετρο 10-100 μm. Οι μυϊκές αυτές ίνες συντάσσο-



νται σε δεσμίδες που συγκροτούν τους σκελετικούς μύες. Το πάχος των γραμμωτών μυϊκών ινών ποικίλει στους διάφορους μύες. Αυξάνει με την άσκηση. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ο μυς στο σύνολό του αλλά και οι δεσμίδες ινών ίπως και κάθε μία μυϊκή ίνα ξεχωριστά, περιβάλλονται από το εκ συνδετικού ιστού ερειστικό υπόστρωμα που ανάλογα με την περίπτωση ονομάζεται επιμύιο, περιμύιο ή ενδομύιο. Ειδικότερα ο συνδετικός ιστός του ενδομυίου αποτελείται από κολλαγόνες, δικτυωτές και ελαστικές ίνες και από ινοβλάστες. Συνδέει τις ξεχωριστές μυϊκές ίνες μεταξύ τους αλλά και επιτρέπει κάποια ελευθερία κινήσεως (κίνηση ολισθήσεως) μεταξύ τους. Ο σπουδαιότερος ρόλος του ερειστικού υποστρώματος είναι η μετάδοση της ενέργειας των μυϊκών ινών στους τένοντες του μυός. Οι μυϊκές ίνες συνήθως είναι βραχύτερες από το μήκος του μυός, γι' αυτό το λόγο το ένα άκρο τους συνδέεται με τον τένοντα και το άλλο με το ερειστικό υπόστρωμα ή και τα δύο άκρα τους απολήγουν στο υπόστρωμα αυτό. Στο ερειστικό υπόστρωμα των μυών (περιμύιο και ενδομύιο) οδεύουν τα αγγεία και νεύρα. Τα αιμοφόρα αγγεία κατά την πορεία τους στο ενδομύιο αναλύονται γύρω από κάθε μυϊκή ίνα σε ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών με συνεχές ενδοθήλιο (συνεχή τριχοειδή). Στο όριο μεταξύ μυϊκών και τενοντίων ινών, οι πρώτες απολήγουν σε αποστρογγυλεμένα ή κωνοειδή άκρα, στην κυτταρική μεμβράνη των οποίων προσφύονται οι τενόντιες ίνες. (Μιχαήλ, 1986).

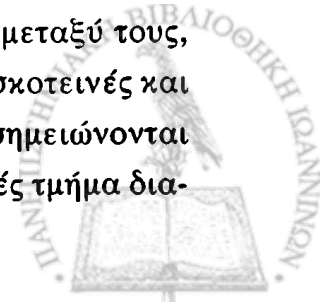
Η γραμμωτή μυϊκή ίνα εμφανίζει πολύπλοκη κατασκευή. Απαρτίζεται από ένα λεπτό περίβλημα, το σαρκείλημα, από άφθονα και λεπτά μυϊκά ινίδια που σχηματίζουν τη συστατική ουσία της μυϊκής ίνας, από το σαρκόπλασμα και από τους πυρήνες. (Junqueira et al., 1978, Κωτούλας και Κωτούλα, 1994).

#### α) Σαρκείλημα

Το σαρκείλημα περιβάλλει όλη τη μυϊκή ίνα. Είναι πολύ λεπτό και είναι ελάχιστα ορατό στο οπτικό μικροσκόπιο σαν γραμμή που περιβάλλει την ίνα. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύφθηκε ότι η γραμμή αυτή αποτελείται από τρία στοιχεία δηλαδή από την κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας, από το επένδυμα της επιφάνειας της μυϊκής ίνας και από δικτυωτές κυρίως ίνες του ενδομυίου. Το πραγματικό σαρκείλημα όπως εμφανίζεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι μόνον η κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας.

#### β) Μυϊκά ινίδια

Τα μυϊκά ινίδια εμφανίζονται στις λεπτομέρειές τους μόνο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αποτελούν την συστατική ουσία της μυϊκής ίνας και επομένως το σπουδαιότερο συστατικό στοιχείο της. Έχουν πάχος 1-2 μm και φέρονται παραλλήλως μεταξύ τους και παραλλήλως προς τον επιμήκη άξονα της ίνας. Τα μυϊκά ινίδια συγκροτούνται από διαδοχικά τμήματα διαφορετικής δκιερότητας, σκοτεινά και διαυγή. Επειδή τόσο τα σκοτεινά όσο και τα διαυγή τμήματα των παραλλήλων μυϊκών ινιδίων στοιχίζονται μεταξύ τους, δίδεται η οπτική εντύπωση ότι η μυϊκή ίνα εμφανίζει γραμμώσεις, εναλλάξ σκοτεινές και διαυγείς, κάθετες προς τον επιμήκη άξονα της ίνας. Τα σκοτεινά τμήματα σημειώνονται χάριν συντομίας με το γράμμα Α και τα διαυγή με το γράμμα Ι. Κάθε διαυγές τμήμα δια-



σχίζεται στο μέσον του από μία λεπτή, σκοτεινή γραμμή η οποία ονομάζεται γραμμή Z. Το μεταξύ δύο διαδοχικών γραμμών Z τμήμα του μυϊκού ινιδίου έχει μήκος 2,5 μm περίπου και λέγεται σαρκομέριο. Το σαρκομέριο είναι η ανατομική και λειτουργική μονάδα. Τα σκοτεινά τμήματα παρουσιάζουν στο μέσον μία σχετικώς διαυγή ζώνη, την ταινία H, που εμφανίζει στο μέσον μια σκοτεινή γραμμή, τη γραμμή M. Εναλλάσσονται έτσι σε κάθε μυϊκό ινίδιο τμήματα σκοτεινά και διαυγή, τα οποία βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο σε όλα τα παράλληλα μυϊκά ινίδια της μυϊκής ίνας, με την ακόλουθη σειρά που εκφράζει και τη σύνθεση του σαρκομερίου: Z,  $\frac{1}{2}$  I,  $\frac{1}{2}$  A, M,  $\frac{1}{2}$  A,  $\frac{1}{2}$  I, Z.

### Μυϊκά νημάτια

Τα μυϊκά ινίδια όπως αποκαλύπτει το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποτελούνται από τα μυϊκά νημάτια. Αυτά διακρίνονται σε δύο είδη, τα παχέα και τα λεπτά που διαφέρουν στη μορφή, στις διαστάσεις και στη χημική τους σύσταση. Κάθε μυϊκό ινίδιο περιέχει σχεδόν 1000 ή περισσότερα μυϊκά νημάτια, από τα οποία τα  $\frac{2}{3}$  περίπου είναι λεπτά. Τα παχέα νημάτια αποτελούνται από την πρωτεΐνη μυοσίνη, έχουν διάμετρο 10 nm και μήκος 1,6 μm. Διατίθενται παράλληλα μεταξύ τους και απέχουν μεταξύ τους 45 nm περίπου. Τα λεπτά νημάτια αποτελούνται κυρίως από την πρωτεΐνη ακτίνη, έχουν διάμετρο 5 nm και μήκος 1 μm. Το ένα άκρο τους προσφύεται στη γραμμή Z, ενώ το άλλο είναι ελεύθερο και απολήγει ανάμεσα στα παχέα νημάτια. Στα λεπτά νημάτια εκτός από την ακτίνη υπάρχουν και δύο άλλες πρωτεΐνες. Η μία ονομάζεται τροπομυοσίνη και βρίσκεται στις κοιλάνσεις που δημιουργούνται από την ελικοειδή πορεία της πρωτεϊνικής αλυσίδας της ακτίνης. Η άλλη ονομάζεται τροπονίνη, βρίσκεται πάνω στην τροπομυοσίνη και ανήκει στον τύπο των καλμοδουλίνων. Οι καλμοδουλίνες είναι πρωτεΐνες δια μέσου των οποίων εξασκείται η επίδραση του  $Ca^{++}$ . (Katz, 1966).

Στα παχέα νημάτια οφείλεται η εμφάνιση των σκοτεινών τμημάτων A ενώ στα λεπτά νημάτια οφείλεται η εμφάνιση των διαυγών τμημάτων I του μυϊκού ινιδίου. Τα λεπτά νημάτια συγκροτούν μόνα τους τα διαυγή τμήματα I. Τα ελεύθερα άκρα τους εκτείνονται και μέσα στα σκοτεινά τμήματα A, μεταξύ των παχέων νηματίων, συμβάλλοντας έτσι στη σκιερότητα των σκοτεινών αυτών τμημάτων. Τα ελεύθερα άκρα των λεπτών νηματίων δεν εισδύουν σε ολόκληρο το βάθος του σκοτεινού τμήματος A. Έτσι αφήνουν κάποια έκταση στο μέσον του σαρκομερίου όπου υπάρχουν μόνο παχέα νημάτια. Αυτή είναι η ταινία H. Στην ταινία H λοιπόν υπάρχουν μόνον τα παχέα νημάτια. Η γραμμή M παράγεται από ακτινωτές συνδέσεις που εκτείνονται μεταξύ των κεντρικών μοιρών των παχέων νηματίων. (Heuser and Reese, 1981).

Η συστολή του σαρκομερίου (και επομένως της μυϊκής ίνας) οφείλεται όπως απόδειξαν οι Hanson και Huxley (θεωρία ολίσθησης των νηματίων) στην διολίσθηση των λεπτών νηματίων βαθύτερα ανάμεσα στα παχέα νημάτια. Αυτό έχει ως συνέπεια τον περιορισμό της ταινίας H αφού κατά τη διολίσθηση, τα μεταξύ των παχέων νηματίων ελεύθερα άκρα των λεπτών νηματίων προσεγγίζουν περισσότερο το μέσον του σαρκομερίου.

Μ' αυτόν τον τρόπο προκύπτει έλξη της γραμμής Z προς το κέντρο του σαρχομερίου και βράχυνση του σαρχομερίου, που είναι αποτέλεσμα της αλληλοπροσέγγισης των γραμμών Z.

### γ) Σαρκόπλασμα

Το σαρκόπλασμα βρίσκεται μεταξύ των μυϊκών ινιδίων. Μέσα σ' αυτό απαντούν λιποσταγονίδια, κοκκία γλυκογόνου, χρωστική μυοσφαιρίνη, λίγα ριβοσωμάτια, στοιχεία κοκκώδους ενδοπλασματικού δικτύου, μικρή συσκευή Golgi, πολυάριθμα μιτοχόνδρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Η μυοσφαιρίνη λειτουργεί ως αποθήκη οξυγόνου. Βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στους μύες των θαλασσιών θηλαστικών καθώς και σε μερικούς μύες των οποίων η ενέργεια παρατείνεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα όπως π.χ. τους θωρακικούς μύες των αποδημητικών πτηνών.

Τα μιτοχόνδρια είναι αρκετά ογκώδη και με πολλές εσωτερικές ακρολοφίες. Είναι τοποθετημένα κάτω από το σαρκείλημα και σε παράλληλους στίχους ανάμεσα στα μυϊκά ινίδια. Ο αριθμός και η ανάπτυξη των μιτοχονδρίων είναι ανάλογοι των μεγάλων ενεργειακών απαιτήσεων της μυϊκής συστολής, ενώ η άμεση γειτονία τους με τα μυοϊνίδια φέρει την πηγή ενεργείας (ATP) κοντά στις θέσεις της χρησιμοποίησής της. (Ter-Keurs et al., 1976).

Το σαρκοπλασματικό δίκτυο αντιπροσωπεύει ένα ειδικό τύπο λείου ενδοπλασματικού δικτύου και περιβάλλει πρακτικώς κάθε μυϊκό ινίδιο. Το γλυκογόνο και τα λιποσταγονίδια αποτελούν μορφές αποθηκευμένης ενέργειας. Τα ελάχιστα στοιχεία του κοκκώδους ενδοπλασματικού δικτύου και η μικρή συσκευή Golgi αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι το μυϊκό κύτταρο δεν εμφανίζει αξιόλογη πρωτεϊνοσυνθετική και πρωτεϊνοεκκριτική λειτουργία.

### δ) Πυρήνες της μυϊκής ίνας

Οι πολυάριθμοι και με ωοειδές σχήμα πυρήνες των γραμμωτών μυϊκών ινών βρίσκονται στην περιφέρεια της ίνας, κάτω από το σαρκείλημα και με τον επιμήκη άξονά τους τοποθετημένο κατά μήκος της ίνας.

### ε) Σωληνίσκοι T

Αντίστοιχα προς το όριο I και A τμήματος υπάρχει ένας μικροσωληνίσκος που οδηγεί από την επιφάνεια της ίνας στο εσωτερικό της. Εκεί έρχεται σε επαφή με το σαρκοπλασματικό δίκτυο.

## ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Τα αγγεία και τα νεύρα των γραμμωτών μυών εισδύουν συνήθως από ωρισμένη θέση που αντιστοιχεί στο γεωμετρικό τους κέντρο. Οι αρτηρίες διατιτραίνουν το επιμύιο και στη συνέχεια πορεύονται μέσα στα πέταλα του περιμύιου, κατά μήκος των οποίων δια-



κλαδίζονται σε ολοένα μικρότερους κλάδους που αναστομώνονται μεταξύ τους. Οι τελικές διακλαδώσεις τους αναλύονται σε τριχοειδή που οδεύουν μέσα στο ενδομύιο σχηματίζοντας γύρω από κάθε μυϊκή ίνα ένα πυκνό δίκτυο. Λεμφαγγεία απαντούν μόνο στο επιμύιο και το περιμύιο. Τα νεύρα των μυών, πορεύονται από το επιμύιο μέσα στο περιμύιο όπου αποσχίζονται συνεχώς σε μικρότερους κλάδους. Περιέχουν κινητικές, αισθητικές και αυτόνομες ίνες από τις οποίες οι τελευταίες διανέμονται στα αγγεία του μυός. (Σάββας, 1980).

## ΤΕΛΙΚΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΠΛΑΚΕΣ

Οι κινητικές ίνες των νεύρων απολήγουν σε ειδικές διαφοροποιημένες θέσεις των μυϊκών ινών που ονομάζονται τελικές κινητικές πλάκες. Οι πλάκες αυτές εμφανίζονται σαν χαμηλά επάρματα της επιφάνειας των μυϊκών ινών, που έχουν μήκος 30-50 μm. Κάθε κινητική πλάκα βρίσκεται στο μέσο περίπου της μυϊκής ίνας και συγκροτείται από μία τοπική συνάθροιση πυρήνων κάτω από το σαρκεϊλήμα της μυϊκής ίνας. Η κινητική νευρική ίνα, λίγο πριν φθάσει στην τελική κινητική πλάκα αποστερείται από το μυελώδες έλιτρο της. Μεταξύ των απολήξεων της νευρικής ίνας και της επιφάνειας της μυϊκής ίνας υπάρχει ένας στενός σχισμοειδής αλλά σαφής χώρος όπως αποδείχτηκε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο που ονομάζεται συναπτικό διάστημα. Έτσι η κυτταρική μεμβράνη που περιβάλλει τις απολήξεις της νευρικής ίνας (προσυναπτική μεμβράνη) χωρίζεται από την κυτταρική μεμβράνη που περιβάλλει την μυϊκή ίνα δηλαδή το σαρκεϊλήμα (μετασυναπτική μεμβράνη) με μια σχισμή (συναπτικό διάστημα) που έχει πλάτος 20nm περίπου. Μέσα στις νευρικές απολήξεις υπάρχουν πολυάριθμα κυστίδια, τα συναπτικά κυστίδια (Dwyer et al, 1980).

Η παραπάνω τελική κινητική πλάκα είναι ουσιαστικά μία σύναψη μεταξύ ενός νευρικού και ενός μυϊκού κυττάρου (νευρομυϊκή σύναψη). Η νευρική (κινητική) ώση που φθάνει στις νευρικές απολήξεις, προκαλεί την έκλυση ακετυλοχολίνης που ήταν αποθηκευμένη στα συναπτικά κυστίδια. Η ακετυλοχολίνη αφού περάσει δια μέσου του συναπτικού διαστήματος φθάνει στην μετασυναπτική μεμβράνη αυξάνοντας την διαπερατότητά της στα ιόντα νατρίου. Η δίοδος ιόντων νατρίου στη μυϊκή ίνα δημιουργεί διαταραχή της προηγούμενης ηλεκτρικής ισορροπίας στις δύο επιφάνειες της κυτταρικής μεμβράνης της μυϊκής ίνας. Αυτό δημιουργεί κύμα αποπολώσεως, που διατρέχει όλη την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης της μυϊκής ίνας (σαρκεϊλήματος) και εισέρχεται στο εσωτερικό της μυϊκής ίνας δια των T-σωληνίσκων. Η ακετυλοχολίνη αμέσως μετά τη δράση της αδρανοποιείται από το ένζυμο χολινεστεράση που τη διασπά σε χολίνη και οξεικό οξύ. (Bowman, 1980).

Κάθε κινητική νευρική ίνα χορηγεί μέσα στο μυ πολλά κλωνία, το καθένα από τα οποία απολήγει σε μία μυϊκή ίνα. Το σύνολο αυτών των μυϊκών ινών μαζί με την κινητική νευρική ίνα και το αντίστοιχο νευρικό κύτταρο ονομάζεται κινητική μονάδα. Ο αριθμός των μυϊκών ινών, στις οποίες απολήγει μία κινητική ίνα, ποικίλλει ανάλογα με τους μύες και ειδι-

κώτερα ανάλογα με τη λεπτότητα των κινήσεων που επιτελούνται από τους μύες. Ο αριθμός αυτός μπορεί να είναι μικρός (για κάθε μυϊκή ίνα των μυών του βολβού του οφθαλμού υπάρχει μία χωριστή νευρική ίνα) ή μεγάλος (για 100 μυϊκές ίνες στους μύες των άκρων υπάρχει μία νευρική ίνα). (Miller, 1986).

## Τύποι μυών

Οι μύες διακρίνονται σε ερυθρούς και σε λευκούς. Οι ερυθροί περιέχουν μεγάλη ποσότητα μυοσφαιρίνης και άφθονα μιτοχόνδρια. Η σύσπασή τους είναι αργή αλλά έχουν την ικανότητα να λειτουργούν δραστήρια για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι λευκοί περιέχουν μικρότερη ποσότητα μυοσφαιρίνης, λιγότερα μιτοχόνδρια. Συσπώνται με μεγαλύτερη ταχύτητα αλλά ο μυϊκός κάματος επέρχεται νωρίτερα. Υπάρχουν ακόμα μύες ενδιάμεσου τύπου μεταξύ των δύο παραπάνω. (Sandow, 1970).

Στον άνθρωπο και γενικά στα περισσότερα θηλαστικά έχουμε και από τους τρεις τύπους μυών. Οι ερυθροί μύες είναι αυτοί που εργάζονται συνεχώς όπως είναι οι αναπνευστικοί μύες, οι επιπολής μύες της ράχης, οι μύες του βολβού του οφθαλμού κ.ά.

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

### 1. Σύσταση των γραμμωτών μυών

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της ιστολογίας, ο γραμμωτός μυς αποτελείται από ανεξάρτητες μεταξύ τους μυϊκές ίνες που εκτείνονται παράλληλα η μία προς την άλλη. Κάθε μυς περιέχει διαφορετικό αριθμό μυϊκών ινών, από  $10^4$  όπως ο ελμινθοειδής, μέχρι  $10^6$  όπως ο κροταφίτης μυς. Οι μυϊκές ίνες αποτελούνται από 1000-2000 μυϊκά ινίδια η κάθε μία. Κάθε μυϊκό ινίδιο διατίθεται παράλληλα προς τον επιμήκη άξονα της μυϊκής ίνας και περιέχει νημάτια που αποτελούνται από τέσσερις κύριες πρωτεΐνες, την μυοσίνη, την τροπομυοσίνη, την τροπονίνη και την ακτίνη. Η μυοσίνη και η ακτίνη αποτελούν το 55% της ολικής πρωτεΐνης που περιέχει ο γραμμωτός μυϊκός ιστός. Κάθε μόριο ακτίνης έχει μία θέση για να συνδέεται με τη μυοσίνη.

Η μυοσίνη είναι το μεγαλύτερο και πολυπλοκότερο μόριο. Μοιάζει με ραβδί, έχει μήκος 200 nm και διάμετρο 2-3 nm. Στη μία άκρη του ραβδιού έχει μία σφαιρική προεξοχή, την κεφαλή. Κάθε κεφαλή περιέχει μία ειδική θέση για να συνδέεται με το ATP και μία θέση για να συνδέεται με την ακτίνη. Η κεφαλή είναι το τμήμα του μορίου της μυοσίνης όπου γίνονται οι βιοχημικές αντιδράσεις που έχουν σχέση με την υδρόλυση της ATP και τη μετατροπή της χημικής ενέργειας σε μηχανικό έργο όπως θα εκτεθεί στη συνέχεια. (Kelly and Rice, 1968).

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο η γραμμωτή μυϊκή ίνα φαίνεται στο φωτομικροσκόπιο σαν να έχει διαυγείς και σκοτεινές ζώνες που εναλλάσσονται μεταξύ



τους. Οι ζώνες αυτές οφείλονται στο διαφορετικό δείκτη διάθλασης που έχουν τα διάφορα τμήματα των μυϊκών ινιδίων που απαρτίζουν στην ίνα. Το μυϊκό ινίδιο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ότι απαρτίζεται από δύο τύπους νηματίων, τα παχέα και τα λεπτά νημάτια. Στη σκοτεινή ζώνη βρίσκονται κυρίως παχέα νημάτια που αποτελούνται από μυοσίνη. Στη διαυγή ζώνη βρίσκονται λεπτά νημάτια που αποτελούνται από ακτίνη, τροπονίνη και τροπομυοσίνη. (Kelly and Rice, 1969. Desporoulos et al, 1981).

## 2. Μηχανισμός της μυϊκής συστολής

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο των μυϊκών ινιδίων κατά τη διάρκεια της μυϊκής συστολής τα λεπτά νημάτια διολισθαίνουν μέσα στη ζώνη Α ανάμεσα στα παχέα νημάτια, με αποτέλεσμα οι γραμμές Z να έλκονται προς το μέσον του σαρκομερίου και να πλησιάζουν η μία στην άλλη. Έτσι το τμήμα του ινιδίου που βρίσκεται ανάμεσα σε δύο γραμμές Z (δηλαδή το σαρκομέριο) βραχύνεται. Τελικά το συνολικό αποτέλεσμα που προκύπτει από τη βράχυνση όλων των ινιδίων, είναι η βράχυνση των ινών και γενικά ολοκλήρου του μυός.

Η ενέργεια για τη συστολή του μυός προέρχεται από την υδρόλυση του ATP. Αυτή επέρχεται μετά από την έλευση της νευρικής ώσης, που διεγείρει τον μυ. Οι σχετικές διεργασίες συνοψίζονται στα εξής: Η κεφαλή του μορίου της μυοσίνης (που βρίσκεται στο παχύ νημάτιο) μαζί με το ATP μεταβάλλονται αρχικά σε ένα ενεργοποιημένο σύμπλεγμα το οποίο έχει την τάση να ενώνεται με το μόριο της ακτίνης (που βρίσκεται στο λεπτό νημάτιο). Μόλις γίνει η ένωση της μυοσίνης με την ακτίνη διασπάται το ATP σε ADP και σε ελεύθερα φωσφορικά ιόντα, (με τη δράση ενός ενζύμου της ATPασης) και από αυτή τη διάσπαση ελευθερώνεται ενέργεια. Αυτή η ενέργεια προκαλεί μεταβολή της θέσης της κεφαλής της μυοσίνης στο χώρο και επειδή η κεφαλή της μυοσίνης είναι συνδεδεμένη με την ακτίνη, προκαλεί και την έλξη ολοκλήρου του λεπτού νηματίου της ακτίνης προς το κέντρο του σαρκομερίου, ανάμεσα και παράλληλα στα παχέα νημάτια μυοσίνης. Έτσι επέρχεται η βράχυνση του σαρκομερίου που αναφέρθηκε παραπάνω. (Floyd, 1980).

## 3. Σωληνάρια T (εγκάρσια) και σαρκοπλασματικό δίκτυο

Κάθε μυϊκό ινίδιο έρχεται σε επαφή με δύο συστήματα μεμβρανών που υπάρχουν μέσα στη μυϊκή ίνα: Το σαρκοπλασματικό δίκτυο και τα σωληνάρια T (εγκάρσια) που είναι ορατά με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα σωληνάρια T αποτελούν συνέχεια της κυτταρικής μεμβράνης της μυϊκής ίνας και σχηματίζουν δίκτυο που περιβάλλει κάθε μυϊκό ινίδιο. Έτσι ο χώρος που περιέχεται μέσα στα T σωληνάρια αποτελεί προέκταση του εξωκυτταρικού χώρου. Η λειτουργία των σωληναρίων συνίσταται στη μετάδοση του ηλεκτρικού κύματος αποπόλωσης από την κυτταρική μεμβράνη στο εσωτερικό της μυϊκής ίνας.

Το σαρκοπλασματικό δίκτυο σχηματίζει ένα σύστημα χώρων που βρίσκεται γύρω από κάθε μυοϊνίδιο. Οι μεμβράνες του σαρκοπλασματικού δικτύου έρχονται σε επαφή με τις μεμβράνες των T σωληναρίων αλλά οι δυο χώροι δεν επικοινωνούν απ' ευθείας.



#### 4. Ο ρόλος των μεταβολών στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση $Ca^{++}$

Στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου υπάρχει μηχανισμός για τη μεταφορά (απελευθέρωση ή πρόσληψη) ασβεστίου. Επομένως αυτό το σαρκοπλασματικό δίκτυο μπορεί να συγκεντρώνει  $Ca^{++}$  και με αυτό τον τρόπο να ελέγχει τη συγκέντρωση  $Ca^{++}$  μέσα στο σαρκόπλασμα. (Mullins, 1976).

Όταν το ηλεκτρικό κύμα αποπόλωσης εξαπλωθεί στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου, εισέρχεται στο εσωτερικό της ίνας με τα T σωληνάκια και από εκεί διεγείρει το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Τότε το ασβέστιο απελευθερώνεται από τους σάκκους του σαρκοπλασματικού δικτύου, διάχέεται μέσα στο σαρκόπλασμα και ενεργοποιεί το μηχανισμό της συστολής με τον ακόλουθο τρόπο: Έχει δειχθεί ότι όταν τα ιόντα Ca συνδεθούν με την τροπονίνη τότε αυτή επιδρά στην τροπομυοσίνη και την αποσυνδέει από την ακτίνη. Τότε η ακτίνη μένει ελεύθερη και μπορεί να συνδεθεί με την κεφαλή της μυοσίνης. Αυτή η σύνδεση ενεργοποιεί το μηχανισμό της μυϊκής συστολής που προαναφέρθηκε. Όταν παρέλθει το ηλεκτρικό κύμα, τότε τα ιόντα Ca επανέρχονται μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Τότε η τροπονίνη δεν επιδρά πια στην τροπομυοσίνη και αυτή επανασυνδέεται με την ακτίνη με αποτέλεσμα να μην ενεργοποιείται ο μηχανισμός της συστολής. Οι δύο πρωτεΐνες τροπονίνη και τροπομυοσίνη θεωρούνται σαν ένας διακόπτης που ελέγχει τη διαδικασία της μυϊκής συστολής.

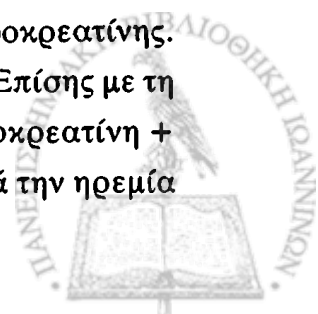
#### 5. Τύποι μυϊκής συστολής

Ο μυς που δέχεται κάποιο ερέθισμα είτε δια μέσου του νεύρου του είτε άμεσα στη μυϊκή μάζα του, αντιδρά με μυϊκή συστολή. Όταν οι τένοντες του μυός προσδεθούν σε δύο σταθερά σημεία και στη συνέχεια ο μυς δεχθεί το ερέθισμα, δεν επακολουθεί βέβαια βράχυνση αλλά αναπτύσσεται μια τάση. Τότε η συστολή καλείται ισομετρική. Κατά τη διάρκεια της ισομετρικής συστολής δεν επιτελείται εξωτερικό έργο.

Όταν ακινητοποιηθεί μόνο ο ένας τένοντας και ο μυς δεχθεί ερέθισμα, τότε ακολουθεί βράχυνση του μυός και η συστολή καλείται ισοτονική. Εάν κατά τη διάρκεια της ισοτονικής συστολής προσαρμόσουμε βάρος στο ελεύθερο άκρο του μυός, το έργο που θα παραχθεί θα είναι το γινόμενο της μετακίνησης επί το βάρος που μετακινήθηκε.

#### 6. Μεταβολισμός μυϊκής ίνας και πηγές ενέργειας

Για να γίνει η μυϊκή συστολή χρειάζεται να καταναλωθεί ενέργεια. Ο γραμμωτός μυς χαρακτηρίζεται σαν μηχανή που μετατρέπει τη χημική ενέργεια σε μηχανικό έργο. Η ενέργεια βρίσκεται αποθηκευμένη κυρίως με τη μορφή του ATP και της φωσφοκρεατίνης. Έτσι, η υδρόλυση  $ATP + H_2O \rightarrow ADP + H_3PO_4$  αποδίδει πολλές θερμίδες. Επίσης με τη διάσπαση της φωσφοκρεατίνης σε κρεατίνη και φωσφορικές ομάδες (φωσφοκρεατίνη +  $ADP \rightarrow$  κρεατίνη + ATP) απελευθερώνονται μεγάλα ποσά ενέργειας. Κατά την ηρεμία



του μυός το ATP δίνει φωσφορικές ομάδες στην κρεατίνη και ανασυντίθεται η φωσφοκρεατίνη. Η απαιτούμενη ενέργεια για την ανασύνθεση της φωσφοκρεατίνης προέρχεται μερικώς από την διάσπαση της γλυκόζης. Πηγή της γλυκόζης είναι το γλυκογόνο των σκελετικών μυών και του ήπατος. Ο καταβολισμός του γλυκογόνου και της γλυκόζης απελευθερώνει ενέργεια και ανασυντίθεται το ATP από το ADP. Ο σκελετικός μυς όμως αντλεί μεγάλα ποσά ενέργειας από τη διάσπαση των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Αυτά αποτελούν και τη σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τον μυ. (Houssey, 1974).

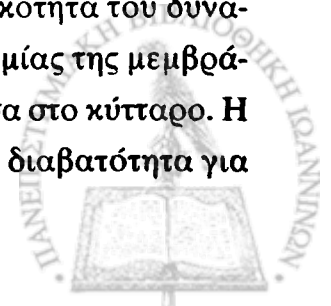
## 7. Ηλεκτρικά φαινόμενα και διακίνηση ιόντων στη γραμμωτή μυϊκή ίνα

Τα ηλεκτρικά φαινόμενα στους γραμμωτούς μυς όπως και οι διακινήσεις των ιόντων στις οποίες αυτά οφείλονται προσομοιάζουν με του νευρικού ιστού έχουν όμως διαφορές ως προς το χρόνο και το μέγεθος. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης του σκελετικού γραμμωτού μυός είναι  $-90 \text{ mV}$  περίπου (από  $70-105 \text{ mV}$ ). Παρίσταται ως αρνητικό δυναμικό γιατί το εσωτερικό του κυττάρου είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό. Το δυναμικό ενεργείας για τους γραμμωτούς μύες διαρκεί  $2-4 \text{ msec}$ , άγεται δε κατά μήκος της μυϊκής ίνας με ταχύτητα  $5 \text{ m/sec}$ . Η απόλυτος ανερέθιστη περίοδος αρχίζει σε  $1-3 \text{ msec}$ .

Διαφορά δυναμικού υπάρχει στη μεμβράνη όλων των ζώντων κυττάρων και οφείλεται στην άνιση κατανομή ιόντων ανάμεσα στο εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο υγρό. Η άνιση κατανομή των ιόντων προέρχεται από τη λειτουργία των ακολούθων μηχανισμών:

- α) Με τη δράση της αντλίας  $\text{Na}^+$ , τα ιόντα νατρίου βγαίνουν έξω από το κύτταρο και τα ιόντα καλίου εισέρχονται στο κύτταρο. Μέσα στο κύτταρο η συγκέντρωση του καλίου είναι 40 φορές μεγαλύτερη από ότι έξω και η συγκέντρωση νατρίου είναι 15 φορές μικρότερη από ότι έξω από το κύτταρο.
- β) Η διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα  $\text{Na}$  που προέρχονται από τον εξωκυττάριο χώρο είναι μικρή.
- γ) Τα περισσότερα ανιόντα μέσα στο κύτταρο είναι πρωτεΐνες αρνητικά φορτισμένες και φωσφορικές ρίζες. Η διαβατότητα της μεμβράνης και για τα δύο αυτά ανιόντα (αρνητικά φορτία) που βρίσκονται στον ενδοκυττάριο χώρο, είναι εξαιρετικά μικρή.

Δυναμικό ηρεμίας έχουν όλα τα ζώντα κύτταρα. Η διεγερσιμότητα όμως που οφείλεται στην αναστροφή της φόρτισης και μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης αποτελεί ιδιότητα πρακτικώς μόνο των μυϊκών και των νευρικών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα αντιδρούν στα ηλεκτρικά ή άλλα ερεθίσματα μεταβάλλοντας τη διαβατότητα της μεμβράνης στα ιόντα. Έτσι δημιουργούνται σημαντικές αλλαγές στο δυναμικό τους. Η είσοδος  $\text{Na}^+$ , δηλαδή θετικών φορτίων (αποπόλωση ή εκπόλωση) μειώνει την αρνητικότητα του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Όταν η αρνητικότητα του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης πέσει σε κριτικό όριο ( $-7 \text{ mV}$ ), τότε επιταχύνεται η είσοδος  $\text{Na}^+$  μέσα στο κύτταρο. Η μεμβράνη αποπολώνεται γρήγορα και αυξάνεται ακόμη περισσότερο η διαβατότητα για



τα ιόντα Na. Όταν η διαφορά δυναμικού γίνει 0 mV, συνεχίζεται η είσοδος Na<sup>+</sup> στο κύτταρο λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης (ο εξωκυττάριος χώρος έχει πολύ Na<sup>+</sup>) και το εσωτερικό του κυττάρου γίνεται θετικό. Όταν η διαφορά δυναμικού γίνει + 60 mV παύει η είσοδος Na<sup>+</sup>. Εν τω μεταξύ η έξοδος θετικών ιόντων K<sup>+</sup> από το κύτταρο αυξάνεται. Έτσι απομακρύνονται τα θετικά φορτία και μειώνεται το δυναμικό της μεμβράνης στην αρχική του τιμή (επαναπόλωση). Μέχρι να αρχίσει η επαναπόλωση το κύτταρο βρίσκεται σε απόλυτη ανερέθιστη περίοδο και δεν ανταποκρίνεται σε κανένα ερέθισμα. (Houssey, 1963, Gronert and Theye, 1975).

## ΥΦΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΤΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

### 1) Ανατομία της νευρομυϊκής σύναψης

Από τα σώματα των κυττάρων που βρίσκονται στους κινητικούς πυρήνες του νωτιαίου μυελού ξεκινούν οι νευράξονες που απαρτίζουν τα κινητικά νεύρα. Οι νευράξοντες των μικρών νεύρων ( $\leq 2\mu$ ) δεν καλύπτονται από μυελίνη. Η μυελίνη καλύπτει τους νευράξονες των μεγαλύτερων νεύρων και είναι λιποπρωτεΐνη και κακός αγωγός του ηλεκτρισμού. Όταν οποιοδήποτε σημείο του νευρικού κυττάρου ερεθιστεί, δημιουργούνται ηλεκτροχημικές μεταβολές και η νευρική διέγερση υπό μορφή ρεύματος προωθείται μέχρι το πέρας του νευράξονα και κατά συνέπεια μέχρι τις μικρότερες απολήξεις του νεύρου. Όλες οι μυϊκές ίνες που νευρώνονται από ένα κινητικό νεύρο, μαζί με τους νευρώνες από τους οποίους προέρχονται οι ίνες του νεύρου, αποτελούν την κινητική μονάδα. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο ερεθισμός του νεύρου προκαλεί τη σύσπαση όλων των μυϊκών ινών της μονάδας. Κάθε μυϊκή ίνα υπακούει στο νόμο του «όλου ή μηδενός» δηλαδή ο ερεθισμός είτε είναι ικανός να προκαλέσει δράση οπότε η μυϊκή ίνα απαντά με μεγίστη σύσπαση είτε δεν είναι ικανός να προκαλέσει δράση οπότε η μυϊκή ίνα δεν συσπάται καθόλου.

Οι νευρικές ίνες απολήγουν στις τελικές κινητικές πλάκες. Εκεί το νεύρο χάνει το έλυτρο της μυελίνης και διακλαδίζεται σε λεπτούς αμυέλους κλαδίσκους-απολήξεις, μήκους σχεδόν 100  $\mu$ . και διαμέτρου 10  $\mu$ ., οι οποίοι διανέμονται στην περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας.

Κάθε τέτοιος κλαδίσκος-απόληξη εισέρχεται σε μια υποδοχή της επιφάνειας της μυϊκής ίνας. Η νευρική απόληξη χωρίζεται από την μυϊκή ίνα με ένα σχισμοειδές διάστημα, το συναπτικό διάστημα. Η κυτταρική μεμβράνη που καλύπτει την νευρική απόληξη ονομάζεται προσυναπτική μεμβράνη και η κυτταρική μεμβράνη που καλύπτει το παρακείμενο τμήμα της μυϊκής ίνας μετασυναπτική μεμβράνη. Η προσυναπτική χαρακτηρίζεται από ειδικές διαφοροποιήσεις που ονομάστηκαν ενεργείς ζώνες και οι οποίες πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν τα σημεία όπου απελευθερώνεται η ακετυλοχολίνη που προέρχεται από τα κυστίδια του νευράξονα. Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στην επιφάνεια της μυϊκής ίνας βρίσκονται εντοπισμένοι ακριβώς απέναντι από τις ενεργείς ζώνες των νευρικών απολήξεων. (Stadaert, 1982).



Η μετασυναπτική μεμβράνη αναδιπλώνεται και σχηματίζει μέσα στο μυ βαθιά αύλακα ή σχισμές που επικοινωνούν με το συναπτικό διάστημα με στενά στόμια. Η μυϊκή ίνα αντίστοιχα με τις σχισμές είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια. Στην περιοχή αυτή έχει εντοπισθεί το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση που διασπά την ακετυλοχολίνη. Επίσης οι Davis and Koelle (1967) έδειξαν ότι και η προσυναπτική μεμβράνη περιέχει ακετυλοχολινεστεράση.

Η γνώση της ανατομίας της τελικής κινητικής πλάκας βοηθεί ώστε να γίνει αντιληπτή η αλληλουχία των φαινομένων που συμβαίνουν κατά τη μετάδοση της νευρικής ώσης. Η διέγερση των κινητικών νευραξόνων προκαλεί την έκλυση της ακετυλοχολίνης από την προσυναπτική μεμβράνη των νευρικών απολήξεων. Η ακετυλοχολίνη διαχέεται κατά μήκος του στενού συναπτικού διαστήματος. Στη συνέχεια η ακετυλοχολίνη φθάνει στη μετασυναπτική μεμβράνη της μυϊκής ίνας όπου αντιδρά με τους υποδοχείς και προκαλεί την αποπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας. Όταν η αποπόλωση υπερβεί την κρίσιμη ουδό, προκαλεί το ηλεκτρικό δυναμικό δράσεως που οδηγεί στη μυϊκή σύσπαση. (Katz, 1966).

## 2. Φυσιολογία και φαρμακολογία της νευρομυϊκής σύναψης

Η λειτουργία της νευρομυϊκής μεταβίβασης είναι σχετικώς απλή στην κατανόησή της. Τα κύρια στάδιά της έγιναν κατανοητά εδώ και 30 χρόνια. Συνοπτικά, η ακετυλοχολίνη συντίθεται στον νευράξονα του νευρικού κυττάρου και αποθηκεύεται μέσα στις νευρικές απολήξεις του. Μία μικρή ποσότητα ακετυλοχολίνης απελευθερώνεται συνεχώς από τις νευρικές απολήξεις. Όμως, η άφιξη μιας νευρικής ώσης στις νευρικές απολήξεις προκαλεί μεγάλη έκκριση ακετυλοχολίνης από αυτές. (Waud and Waud, 1976).

Η εκκρινόμενη ακετυλοχολίνη διαχέεται διαμέσου της στενής συναπτικής σχισμής και συνδέεται στιγμιαία με τους νικοτινικούς υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας της μυϊκής ίνας. Η αλληλεπίδραση της ακετυλοχολίνης με τον υποδοχέα προκαλεί τοπική αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης. Η αποπόλωση αυτή που αποτελεί το ηλεκτρικό δυναμικό ενεργείας της τελικής πλάκας, είναι το έναυσμα μιας σειράς γεγονότων που οδηγούν στη μυϊκή σύσπαση. Η ακετυλοχολίνη καταστρέφεται με την επίδραση του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση με συνέπεια η μεμβράνη της τελικής κινητικής πλάκας να επαναπολώνεται και να είναι έτοιμη να δεχτεί ένα καινούργιο «κύμα» ακετυλοχολίνης. (Vincent and Wray, 1990).

### Σύνθεση της ακετυλοχολίνης

Η ακετυλοχολίνη συντίθεται στο κυτταρόπλασμα του τελικού τμήματος του νευράξονα, από τη χολίνη και το ακετυλοένζυμο Α με την επίδραση του ενζύμου χολίνη-Ο-ακετυλοτρανσφεράση. Μεγάλο μέρος της οξεικής ρίζας συντίθεται στα μιτοχόνδρια και συνδέεται με το συνένζυμο-Α στο κυτταρόπλασμα του νευράξονα. Η χολίνη προέρχεται από το εξωκυττάριο υγρό και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα με τη βοήθεια ενός μηχανισμού μεταφοράς που εξαρτάται από τα ιόντα νατρίου. Η περισσότερη από τη χολίνη του εξωκυττάριου υγρού προέρχεται από τις τροφές, ένα μέρος όμως συντίθεται και στο ήπαρ. (Adams, 1981, Dreyer, 1982).

Περίπου 50% της χολίνης που προέρχεται από την εκκρινόμενη και στη συνέχεια αποδομώμενη ακετυλοχολίνη, προσλαμβάνεται πάλι από τις νευρικές απολήξεις. Όταν η νευρική διέγερση φθάσει στις νευρικές απολήξεις, η μεταφορά της χολίνης και η σύνθεση της ακετυλοχολίνης αυξάνονται ανάλογα με τις ανάγκες, έτσι ώστε ο νευροδιαβιβαστής αυτός να βρίσκεται σε επαρκή ποσότητα στις νευρικές απολήξεις. Ένας από τους παράγοντες που αυξάνει τη σύνθεση ακετυλοχολίνης είναι η συγκέντρωση νατρίου στο κυτταρόπλασμα. Η συγκέντρωση νατρίου αυξάνει ανάλογα με τη συχνότητα των νευρικών ώσεων που φθάνουν στις νευρικές απολήξεις. Η μεταφορά της χολίνης και κατά συνέπεια η σύνθεση της ακετυλοχολίνης μπορεί να εμποδιστεί από ωρισμένες ουσίες που είναι χημικά ανάλογα της χολίνης και δεσμεύουν τον μεταφορέα της χολίνης. Μία από αυτές τις ουσίες είναι το ημιχολίνιο-3.

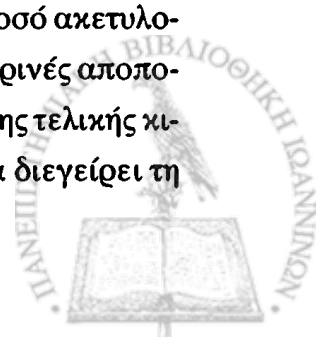
### Αποθήκευση της ακετυλοχολίνης

Περίπου 80% της συντιθεμένης ακετυλοχολίνης αποθηκεύεται μέσα σε κυστίδια στις νευρικές απολήξεις ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται διαλυμένο στο κυτταρόπλασμα του νευράξονα. Τα κυστίδια σχηματίζοντας από τη συσκευή Golgi στο κυτταρικό σώμα και μετά περνούν στις νευρικές απολήξεις πορευόμενα κατά μήκος των μικροσωληνίσκων. Στις νευρικές απολήξεις τα κυστίδια γεμίζουν με ακετυλοχολίνη. Μπορούν να αδειάσουν, να ξαναγεμίσουν και να ξαναχρησιμοποιηθούν επανειλημμένως. Η διαδικασία της πλήρωσης των κυστιδίων εξαρτάται από τη μεσολάβηση ενός μεταφορέα της ακετυλοχολίνης. Η μεμβράνη των κυστιδίων περιέχει μία διττανθρακική- $\text{Ca}^{++}$  ή  $\text{Mg}^{++}$ -ΑΤΡάση η οποία καταλύει την ενεργό πρόσληψη της ακετυλοχολίνης.

### Απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης

Όταν δεν υπάρχει νευρική διέγερση παρατηρείται μια αυτόματη, μικρή, μοριακή απελευθέρωση ακετυλοχολίνης δια μέσου της μεμβράνης των νευρικών απολήξεων. Η ακετυλοχολίνη αυτή προέρχεται από την μικρή ποσότητα που είναι διαλυμένη στο κυτταρόπλασμα. Η διαφυγή αυτή δίνει το έναυσμα για μία μικρή και συνεχή αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης της τελικής κινητικής πλάκας. Σε ηρεμία, η μικρή μοριακή διαφυγή αποτελεί και την μεγαλύτερη απώλεια του διαβιβαστή από το κυτταρόπλασμα. Η διαφυγή αυτή δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νευρικής διέγερσης. Η ακετυλοχολίνη μετά τη δράση της, υδρολύεται στο συναπτικό διάστημα και η χολίνη μαζί με το οξεικό επαναπροσλαμβάνονται μέσα στις νευρικές απολήξεις.

Ένας δεύτερος τύπος αυτόματης απελευθέρωσης, πολύ μικρότερης (περίπου 2%) από ότι η προηγούμενη μοριακή διαφυγή, συμβαίνει σε μικρές σταθερές ποσότητες, τα *quanta*. Αυτά είναι ομοιομόρφου μεγέθους (περίπου 8000 μορίων ακετυλοχολίνης σε κάθε *quantum*) και εκλύονται με συχνότητα περίπου 2 ανά sec. Ένα *quantum* είναι ουσιαστικά το ποσό ακετυλοχολίνης που περιέχεται σε ένα κυστίδιο. Τα *quanta* προκαλούν μικρές και προσωρινές αποπολώσεις (6,5 mV) της μετασυναπτικής μεμβράνης. Αυτά είναι τα μικρά δυναμικά της τελικής κινητικής πλάκας (MEPPS). Ένα MEPP είναι πολύ μικρό και έτσι δεν μπορεί να διεγείρει τη



μυϊκή ίνα έξω από την περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας. Γι' αυτό δεν προκαλεί σύσπαση. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Υπάρχει και ένας τρίτος τύπος αυτόματης απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης που επίσης γίνεται κατά quanta (Ceccarelli et al, 1980). Δεν σχετίζεται με τις νευρικές διεγέρσεις και δεν εξαρτάται από τα ιόντα ασβεστίου. Αυτός ο τρίτος τύπος αυτόματης απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης δραστηριοποιείται όταν η φυσιολογική απελευθέρωση παρεμποδίζεται όπως π.χ. από την τοξίνη *botulinum* ή κατά τη διάρκεια αναγέννησης του νεύρου. Αυτός ο τρίτος τύπος απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης μπορεί να εξυπηρετεί μία «νευροτροφική λειτουργία», η οποία βοηθεί την αναπτυσσόμενη νευρική ίνα να επάγει μία σωστή συναπτική επαφή. (Thesleff and Molgo, 1983).

Η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης όμως που γίνεται μετά από μια φυσιολογική νευρική διέγερση έχει διαφορετικούς χαρακτήρες. Η νευρική ώση προκαλεί τεράστια απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, γύρω στα 50 quanta. Η αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης που επέρχεται τότε αποτελεί το πλήρες δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας (EPP) και προκαλεί την αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν στη μυϊκή σύσπωση. Η αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου και ένα ρεύμα ιόντων ασβεστίου αρχίζει να ρέει προς το εσωτερικό της μεμβράνης αντίστοιχα προς την κινητική πλάκα. Όταν όμως επαναπολώνεται η μεμβράνη, οι διάυλοι ασβεστίου ξανακλείνουν. Οι διάυλοι ασβεστίου των γραμμωτών μυών δεν αδρανοποιούνται από τους αναστολείς ασβεστίου οι οποίοι δρουν στους διαύλους ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών και στον καρδιακό μυ (βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, κ.ά.).

### **Κυστίδια των νευρικών απολήξεων**

Τα κυστίδια των νευρικών απολήξεων μπορούν να διαιρεθούν σε ομάδες. Η πρώτη ομάδα είναι γνωστή ως άμεσα διαθέσιμη. Σ' αυτή τα κυστίδια στοιχίζονται σε περιοχές αντίστοιχα προς την τελική κινητική πλάκα. Οι δύο άλλες ομάδες αποτελούν μία μικρή και μία μεγάλη εφεδρική αποθήκη. Τα κυστίδια των εφεδρικών αποθηκών δεν είναι ελεύθερα να κινούνται στο κυτταρόπλασμα, αλλά είναι προσκολλημένα στα διάφορα στοιχεία του κυτταροσκελετού. Η ακετυλοχολίνη μόλις σχηματιστεί, γεμίζει πρώτα τα κυστίδια της άμεσα διαθέσιμης αποθήκης. Αυτά τα κυστίδια είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή σε συνθήκες που η δραστηριότητα του νεύρου είναι σχετικά χαμηλή. Οι εφεδρικές αποθήκες κινητοποιούνται όταν οι απαιτήσεις είναι μεγαλύτερες.

Η μεμβράνη των κυστιδίων φέρει τουλάχιστον τέσσερις πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τη διαδικασία της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή. Η συναψίνη I είναι μία φωσφοπρωτεΐνη που σχηματίζει μία δομή σαν καλάθι γύρω από την εξωτερική επιφάνεια των κυστιδίων. Χρησιμεύει για την προσκόλληση των κυστιδίων των εφεδρικών αποθηκών σε στοιχεία του κυτταροσκελετικού. Άλλες πρωτεΐνες είναι η συναπτοταγμίνη, οι συναπτοφουσίνες και η συναπτομπρεβίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές ενέχονται στην πρόσδεση των κυστιδίων στις θέσεις απελευθέρωσης, στο σχηματισμό του πόρου έκχυσης που επιτρέπει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης και πιθανώς στον ανασχηματισμό των κυστιδίων. Ειδικά η συναπτοταγμίνη ενέ-

χεται στη σύνδεση των ιόντων ασβεστίου. Μετά την έλευση μιας νευρικής διέγερσης παρατηρείται είσοδος ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα του νευράξονα. Όταν τα ιόντα ασβεστίου εισέλθουν, συνδέονται με τη συναπτοταγμίνη. Αυτό επάγει μία στερεοχημική αλλαγή στο μόριο της συναπτοταγμίνης που την αναγκάζει να ενωθεί με πρωτεΐνες αγγίστρωσης όπως π.χ. τις συνταξίνες. Τότε ανοίγεται ένας πόρος δια μέσου της μεμβράνης που γρήγορα διευρύνεται έτσι ώστε το περιεχόμενο των κυστιδίων δηλαδή η ακετυλοχολίνη να απελευθερωθεί μέσα στο συναπτικό διάστημα. (Miledi 1973, Bennett et al, 1992).

### **Μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης (Feedback regulation) της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης. Προσυναπτικοί υποδοχείς.**

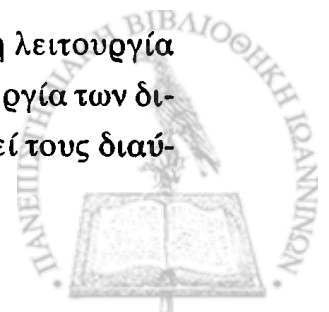
Θεωρείται ότι υπάρχουν μουσκαρινικοί και νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης στη μεμβράνη των τελικών νευρικών απολήξεων. Οι περισσότερες πληροφορίες για το ρόλο των προσυναπτικών αυτών υποδοχέων αφορούν τους νικοτινικούς υποδοχείς οι οποίοι συμμετέχουν σε ένα μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης. Θεωρείται ότι μετά από μια νευρική διέγερση ένα μέρος της απελευθερούμενης ποσότητας ακετυλοχολίνης επιδρά πίσω στις νευρικές απολήξεις. Έτσι οι απολήξεις καθίστανται έτοιμες να δεχτούν την επόμενη νευρική διέγερση και να απελευθερώσουν πάλι ακετυλοχολίνη. Οι νικοτινικοί αγωνιστές αυξάνουν την εισροή ιόντων ασβεστίου μέσα στο κυτταρόπλασμα του νευράξονα μετά την άφιξη μιας νευρικής διέγερσης. (Walton 1984, Bowman et al 1990).

### **Συμμεταβίβαση (Co-transmission)**

Οι νευρικές ίνες του εγκεφάλου και αυτές που ανήκουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, φαίνεται ότι απελευθερώνουν περισσότερους από ένα νευροδιαβιβαστές. Για παράδειγμα, η νοραδρεναλίνη μπορεί να απελευθερωθεί μαζί με ένα νευροπεπτίδιο και η ακετυλοχολίνη μαζί με το αγγειοδραστικό πολυπεπτίδιο. Γενικά, οι διάφοροι νευροδιαβιβαστές αποθηκεύονται ξεχωριστά σε διαφορετικούς τύπους κυστιδίων και απελευθερώνονται από διάφορες συχνότητες νευρικού ερεθισμού και από διαφορετικές θέσεις της μεμβράνης των νευρικών απολήξεων. Επίσης για κάθε νευροδιαβιβαστή αντιστοιχούν διαφορετικοί τύποι διαύλων. Μέχρι πρόσφατα πίστευαν ότι οι απολήξεις των κινητικών νευρών στις νευρομυϊκές συνάψεις των σκελετικών μυών, απελευθέρωναν μόνο ακετυλοχολίνη. Ωστόσο σε ωρισμένα ζωϊκά είδη έχουν ανιχνευθεί μεγάλα, πυκνά κυστίδια ( $LDCV_5$ ) που περιέχουν διάφορα άλλα πεπτίδια-διαβιβαστές. Η αριθμητική σχέση αυτών των κυστιδίων με τα κυστίδια που περιέχουν ακετυλοχολίνη είναι 1:100. Τα  $LDCV_5$  περιέχουν πεπτίδια όπως το γονάδο-εξαρτώμενο πεπτίδιο της καλσιτονίνης και την ταχυκινίνη-πεπτίδιο-P. (Bowman, 1993).

### **Η επίδραση των μυοχαλαρωτικών στους διαύλους**

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα προκαλούν άμεσα αποτελέσματα πάνω στη λειτουργία της νευρομυϊκής διαβίβασης που εξηγούνται και από τις μεταβολές στη λειτουργία των διαύλων. (Andreu and Barret 1980). Η τουβοκουραρίνη μπορεί να αδρανοποιεί τους διαύ-



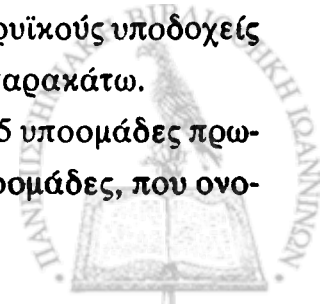
λους. Επίσης, φάρμακα που σχετίζονται με το βεκουρόνιο, όπως φαίνεται από τα πειράματα των Marshall και συν. (1987) αδρανοποιούν τους διαύλους. Αυτές και άλλες παρατηρήσεις δείχνουν ότι τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των διαύλων των ιόντων. Τα φάρμακα αυτά μπορούν επίσης να εξασθενήσουν τη ροή των ιόντων ασβεστίου δια μέσου των διαύλων ασβεστίου των εγκαρσίων σωληναρίων T των μυϊκών ινών. Περισσότερες λεπτομέρειες για την επίδραση των μυοχαλαρωτικών φαρμάκων στους διαύλους θα αναφερθούν σε άλλα κεφάλαια.

### Μετασυναπτικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης

Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στη μετασυναπτική μεμβράνη της τελικής κινητικής πλάκας είναι νικοτινικοί. Περιορίζονται ουσιαστικά στις ακρολοφίες των πτυχών της μετασυναπτικής μεμβράνης, όπου συγκρατούνται γερά προσηλωμένοι στον κυττατοσκελετό. Η πυκνότητα των υποδοχέων στις ακρολοφίες είναι  $5000 - 10000/\mu\text{m}^2$ . Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης συντίθενται ενδοκυτταρίως και αποθηκεύονται προσωρινά μέσα στη συσκευή Golgi του μυϊκού κυττάρου. Μέσα σε τρεις περίπου ώρες κάθε συντιθέμενος υποδοχέας εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη με μία ATP-εξαρτώμενη διαδικασία. Η αποδόμηση του υποδοχέα είναι επίσης ATP-εξαρτώμενη και συνίσταται σε πρόσληψη του υποδοχέα από τα λυσοσώματα και κατόπιν σε πρωτεολυτική κατάστροφη. Στις εμβρυϊκές μυϊκές ίνες (πριν να έλθουν σε επαφή με τις νευρικές) οι εμβρυϊκοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης κατανέμονται σε όλη την επιφάνεια της μεμβράνης του μυϊκού κυττάρου και είναι ελεύθεροι να διακινούνται στη λιπιδική στιβάδα. Όταν όμως μια νευρική ίνα έλθει σε επαφή με μία μυϊκή ίνα τότε εμφανίζεται μία βασική μεμβράνη στο όριο μεταξύ των δύο κυττάρων και εκεί αντίστοιχα δημιουργείται τελικά η συναπτική περιοχή. Τότε οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης που σχηματίζονται από το μυϊκό κύτταρο συναθροίζονται στη μεμβράνη, στην συναπτική περιοχή κάτω από τη βασική μεμβράνη και παραμένουν προσκολλημένοι στις ακρολοφίες των συναπτικών πτυχών. Η ανάπτυξη υποδοχέων στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου, έξω από την περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας (εξωσυναπτικοί), ουσιαστικώς αποκλείεται πλέον. (Bowman AC, 1980).

Όταν μία μυϊκή ίνα χάσει για οποιοδήποτε λόγο την επαφή της με το νεύρο, η ήδη δημιουργημένη τελική κινητική πλάκα διατηρεί τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης για αρκετές ημέρες ή εβδομάδες. Τότε όμως ο αποκλεισμός της τοποθέτησης των υποδοχέων στις εξωσυναπτικές περιοχές της μεμβράνης, αίρεται και έτσι οι νέοι υποδοχείς που συντίθενται εισχωρούν γρήγορα σε όλες τις περιοχές της μεμβράνης έστω και αν είναι μακριά από την τελική κινητική πλάκα. Οι υποδοχείς αυτοί που βρίσκονται έξω από την τελική κινητική πλάκα είναι φαρμακολογικά συναφείς με αυτούς της τελικής κινητικής πλάκας αλλά δεν είναι ακριβώς οι ίδιοι. Στην πραγματικότητα μοιάζουν πολύ με τους εμβρυϊκούς υποδοχείς όσον αφορά τις ηλεκτροφυσιολογικές τους ιδιότητες όπως εκτίθενται παρακάτω.

Κάθε μετασυναπτικός υποδοχέας ακετυλοχολίνης αποτελείται από 5 υποομάδες πρωτεϊνών οι οποίες διαπερνούν το πάχος της μεμβράνης. Δύο από τις υποομάδες, που ονο-





μάζονται α (άλφα), είναι όμοιες και έχουν MB 40000. Οι άλλες τρεις είναι λίγο μεγαλύτερες και ονομάζονται β (βήτα), γ (γάμμα), δ (δέλτα) στο έμβρυο, νεογνό και απονευρωμένο μυ και ε (έψιλον) στον ενήλικα. Κάθε υποομάδα κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο και αποτελείται από μία αλυσίδα αμινοξέων που διατάσσονται σε έλικα και διαπερνούν τη μεμβράνη τέσσερις φορές από τη μία άκρη στην άλλη. (Martyn et al. 1992).

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα από έναν αγωνιστή όπως η ακετυλοχολίνη απαιτεί και οι δύο θέσεις αναγνώρισης να είναι δεσμευμένες και να παρουσιάζουν θετική αλληλεπίδραση, δηλαδή η πρόσδεση ενός μορίου του αγωνιστή στη μία θέση διευκολύνει τη πρόσδεση του δευτέρου μορίου στην άλλη. Η πρόσδεση του αγωνιστή στις θέσεις αναγνώρισης επάγει μία στερεοχημική αλλαγή στην α-υποομάδα της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα το άνοιγμα του διαύλου ιόντων. Το δυναμικό της μεμβράνης, το ισοζύγιο δυναμικών για τα διάφορα ιόντα και οι συγκεντρώσεις αυτών των ιόντων υπαγορεύουν ώστε η κύρια αλλαγή που επάγεται από το άνοιγμα των λειτουργούντων διαύλων ιόντων του υποδοχέα ακετυλοχολίνης να είναι η εισροή ιόντων νατρίου. Το φορτίο ιόντων νατρίου που εισρέει δια μέσου των διαύλων αποπολώνει τη μεμβράνη και παράγει το δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας. Η αγωγιμότητα ενός διαύλου είναι περίπου 60 picosiemens. Ο χρόνος ανοίγματος για ένα δίαυλο, που επέρχεται από τη δράση της ακετυλοχολίνης είναι περίπου 10 msec. Ο μέσος χρόνος ανοίγματος εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης διότι οι δίαυλοι κλείνουν πιο γρήγορα όταν η μεμβράνη είναι αποπολωμένη.

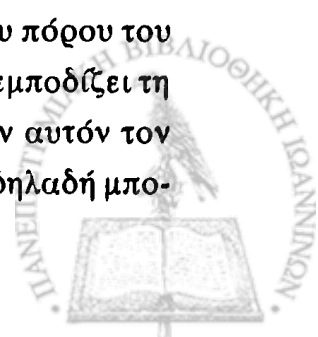
Οι υποδοχείς ακετυλοχολίνης στο έμβρυο, νεογνό και στον απονευρωμένο μυ έχουν χρόνους ανοίγματος 2 έως 10 φορές μεγαλύτερους από ότι στον ενήλικα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ότι οι ανώριμοι υποδοχείς είναι πιο ευαίσθητοι στην ακετυλοχολίνη από ότι οι ώριμοι υποδοχείς του ενήλικα.

## ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΔΙΑΥΛΩΝ

Ωρισμένα φάρμακα δρουν με παρεμβολή στη ροή των ιόντων δια μέσου των διαύλων των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης που βρίσκονται στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου στην περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας. (Waud and Waud, 1976).

Από την άποψη της παρεμβολής στη ροή των ιόντων δια μέσου του διαύλου μπορούν να διακριθούν: 1) αποκλεισμός ανοικτού διαύλου και 2) αποκλεισμός κλειστού διαύλου.

Στο πρώτο είδος αποκλεισμού το φάρμακο εισέρχεται στο δίαυλο ο οποίος έχει ήδη ανοίξει μετά από την επίδραση της ακετυλοχολίνης (νευρική διέγερση), αλλά δεν μπορεί να περάσει σε όλο το μήκος του πόρου του διαύλου. Μέσα στο εσωτερικό του πόρου του διαύλου το φάρμακο εμποδίζει τη ροή των φυσιολογικών ιόντων και έτσι παρεμποδίζει τη διαδικασία της αποπόλωσης. Τα περισσότερα από τα φάρμακα που κάνουν αυτόν τον αποκλεισμό παρουσιάζουν δύο χαρακτηριστικά: α) είναι χρησιεξαρτώμενα, δηλαδή μπο-



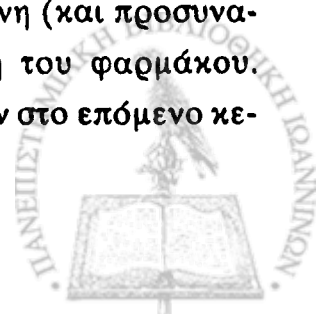
ρούν να εισέλθουν στο διάυλο μόνον εφ' όσον ο διάυλος είναι ανοικτός από προηγηθείσα νευρική διέγερση και επομένως απελευθέρωση ακετυλοχολίνης. Έτσι η ικανότητα της δράσης τους εξαρτάται από το πόσο συχνά ο διάυλος βρίσκεται ανοικτός. β) δρουν ανάλογα με το είδος του ηλεκτρικού φορτίου που φέρουν. Δράση έχουν μόνον τα κατιονικά φάρμακα. Επιπλέον η διάρκεια του αποκλεισμού μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη δομή του μορίου του φαρμάκου. Έτσι μερικά φάρμακα διαπερνούν τους ανοικτούς διαύλους και φεύγουν γρήγορα με αποτέλεσμα να αποκλείουν μόνο παροδικά τη ροή των ιόντων. Άλλα φάρμακα προσκολλώνται σε κάποιο σημείο του τοιχώματος του διαύλου και προκαλούν μεγαλύτερης διάρκειας αποκλεισμό. Μερικές φορές τα φάρμακα αυτά παγιδεύονται μέσα στο διάυλο όταν κλείνει και τότε αλλάζει τελείως η κινητική του διαύλου. (Bowman, 1993).

Στο δεύτερο είδος αποκλεισμού η διαδικασία φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκη. Ο αποκλεισμός του κλειστού διαύλου είναι πιο δύσκολος να μελετηθεί και έτσι γνωρίζουμε λιγότερα γι' αυτόν. Τα φάρμακα επιδρούν στην περιοχή που είναι γύρω από την είσοδο του πόρου του διαύλου και με την παρουσία τους εμποδίζουν τα ιόντα να περάσουν μέσα στο διάυλο. Επειδή η επίδραση αυτή ασκείται γύρω από την είσοδο του πόρου του διαύλου, η διαδικασία παρεμπόδισης γίνεται είτε είναι ανοικτός είτε είναι κλειστός ο διάυλος. Έτσι τα φάρμακα που δρουν κατ' αυτόν τον τρόπο δεν είναι χρησιμευατώμενα. Αυτός ο τύπος αποκλεισμού πιστεύεται ότι αποτελεί μέρος της φαρμακολογικής δράσης ωρισμένων αντιβιοτικών, κινιδινών, πιπεροκαΐνης, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ναλοξόνης κ.ά. (Ganauge, 1973, Bowman, 1993).

Πολλά μυοχαλαρωτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αποκλεισμό των διαύλων ως κατιόντα που μπορούν να μπουν στον ανοικτό διάυλο. Παρ' όλο που τα φάρμακα αυτά μπορούν να δράσουν τόσο στην πλευρά αναγνώρισης της ακετυλοχολίνης (εξωτερική πλευρά της μεμβράνης της μυϊκής ίνας στην περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας), όσο και μέσα στο διάυλο, ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να δράσει εκλεκτικά είτε στη μία είτε στην άλλη πλευρά.

## Φάση II

Η φάση II είναι ένα δυσεξήγητο φαινόμενο που λαμβάνει χώρα στις συνάψεις που είναι συνεχώς εκτεθειμένες σε αποπολωτικά φάρμακα. Η μεμβράνη της μυϊκής ίνας είναι αποπολωμένη αλλά μετά σιγά-σιγά επανέρχεται το δυναμικό της μεμβράνης, παρ' όλο που η έκθεση στο φάρμακο συνεχίζεται. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε ένα ιδιαίτερο είδος αποκλεισμού. Τα αίτια δεν είναι γνωστά αλλά φαίνεται να υπάρχει σχέση με ποικίλλες διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στη μετασυναπτική μεμβράνη (και προσυναπτική) και που μεταβάλλονται με το χρόνο και τη συγκέντρωση του φαρμάκου. (Bowman, 1993). Περισσότερα για το φαινόμενο αυτό θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο.



## ΤΥΠΟΙ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Από την άποψη του μηχανισμού δράσης του μυοχαλαρωτικού φαρμάκου και των φυσιοπαθολογικών χαρακτηριστικών διακρίνονται τρεις τύποι νευρομυϊκού αποκλεισμού. (Miller Anesth., 1986, Gooch et al, 1991).

- 1) Αποκλεισμός μη αποπολωτικός.
- 2) Αποκλεισμός αποπολωτικός.
- 3) Αποκλεισμός φάσης II.

### Μη αποπολωτικός αποκλεισμός. Πανκουρόνιο.

Αυτός ο τύπος αποκλεισμού προκαλείται από φάρμακα που ανταγωνίζονται τα μόρια της ακετυλοχολίνης στον μετασυναπτικό υποδοχέα. Τα μόρια του φαρμάκου εμποδίζουν τα μόρια της ακετυλοχολίνης να φθάσουν στον υποδοχέα. Τέτοια φάρμακα είναι το πανκουρόνιο, το αλκουρόνιο, το ατρακούριο, το βεκουρόνιο, η T-τουβοκουραρίνη, η μετοκουρίνη, η γαλαμίνη, κ.ά. Ο αποκλεισμός αυτός χαρακτηρίζεται από τα εξής: α) απουσία δεσμίδωσης πριν την έναρξη του αποκλεισμού, β) μη αποδεκτή απάντηση σε μονήρη ισοτονική ή τετανική ηλεκτρική διέγερση, γ) μετατετανική διευκόλυνση, δ) σειρά τεσσάρων διεγέρσεων, ε) διευκόλυνση από άλλα μη αποπολωτικά και ανταγωνισμός από αποπολωτικά φάρμακα, στ) ανταγωνισμός ή αναστροφή από αντιχολινεστεράσες.

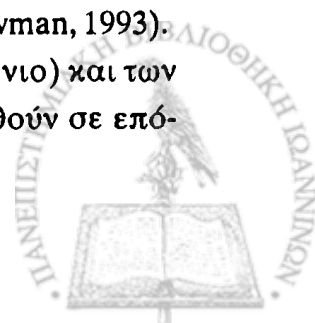
### Αποπολωτικός αποκλεισμός. Σουκινυλοχολίνη.

Αυτός ο τύπος νευρομυϊκού αποκλεισμού προκαλείται από φάρμακα που δρουν αποπολωτικά στη μεμβράνη. Ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά εισέρχονται στους διαύλους και παρεμποδίζουν τη ροή των ιόντων ώστε τελικά δεν επέρχεται αποπόλωση και μυϊκή σύσπαση. Τέτοιο φάρμακο είναι η σουκινυλοχολίνη. Ο αποπολωτικός αποκλεισμός χαρακτηρίζεται από τα εξής: α) μυϊκή δεσμίδωση που προηγείται της έναρξης του αποκλεισμού, β) αρχική απουσία εξασθένησης σε αργό και γρήγορο ρυθμό σε ηλεκτρική διέγερση, γ) απουσία μετατετανικής διευκόλυνσης, δ) διευκόλυνση από αποκλεισμό με αντιχολινεστεράσες, ε) ανταγωνισμός του αποκλεισμού από προηγούμενη επίδραση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού.

### Φάσης II αποκλεισμός

Η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη επίδραση αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαρμάκων όπως η σουκινυλοχολίνη, οδηγεί σε μεταβολή της απάντησης της νευρομυϊκής σύναψης. Τότε ο νευρομυϊκός αποκλεισμός λέγεται ότι αλλάζει σε αποκλεισμό φάσης II (η φάση I θεωρείται ότι ταυτίζεται με την αποπολωτική φάση). Η εξέλιξη σε φάση II έχει τα εξής χαρακτηριστικά: α) τετανική εξασθένηση, β) μετατετανική διευκόλυνση, γ) εξασθενημένη σειρά τεσσάρων διεγέρσεων, δ) μερική ή ολική αναστροφή με νεοστιγμίνη. (Miller, 1986, Bowman, 1993).

Περισσότερα για το μηχανισμό δράσης των μη αποπολωτικών (πανκουρόνιο) και των αποπολωτικών (σουκινυλοχολίνη) μυοχαλαρωτικών φαρμάκων θα αναφερθούν σε επόμενα κεφάλαια όπως και στη «ΣΥΖΗΤΗΣΗ».



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

## ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

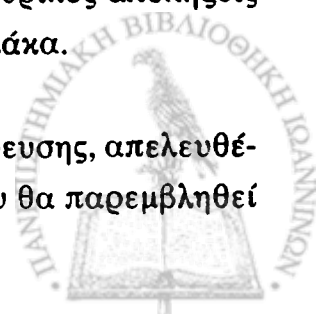
Από το 1856 χάρη στις κλασσικές εργασίες του Claude Bernard έγινε γνωστό ότι ο τόπος της εκλεκτικής δράσης του μυοχαλαρωτικού φαρμάκου κουραρίου είναι το περιφερικό νευρικό σύστημα. Με το κλασσικό πείραμά του στο βάτραχο ο Claude Bernard απέδειξε ότι το κουράριο α) δρα στη νευρομυϊκή σύναψη, β) δεν ασκεί άμεση επίδραση στους μύες και στα νεύρα, γ) δεν επηρεάζει την αισθητική οδό του νευρικού συστήματος. Διετύπωσε την άποψη ότι η παράλυση των γραμμωτών μυών μετά από χορήγηση κουραρίου είναι αποτέλεσμα της αναστολής της λειτουργίας χημικών επεξεργασιών στη νευρομυϊκή σύναψη και ότι αυτή η επίδραση είναι ανεξάρτητη από την ενέργεια του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το κουράριο και γενικά τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα παρεμβαίνουν στον κύκλο δράσης της ακετυλοχολίνης, της ουσίας δηλαδή που είναι υπεύθυνη για τη φυσιολογική λειτουργία της μεταβίβασης του ερεθίσματος από τα νεύρα στους μύες. Από την εποχή όμως του Claude Bernard πολλοί ερευνητές αμφισβήτησαν την ορθότητα των απόψεών του, ιδιαίτερα ότι το κουράριο δεν δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η αμφισβήτηση αυτή βασίστηκε σε ωρισμένες παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες σε ωρισμένες περιπτώσεις το κουράριο ενισχύει την υπνωτική και κατασταλτική δράση των γενικών αναισθητικών. Σήμερα η σύγχρονη φαρμακολογική έρευνα κατέληξε στο ότι ο τρόπος δράσης των μυοχαλαρωτικών φαρμάκων πράγματι είναι η νευρομυϊκή σύναψη, αλλά δεν απορρίπτει πλήρως το ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελεί τόπο δράσης των μυοχαλαρωτικών τουλάχιστον κάτω από ειδικές συνθήκες. Οπωσδήποτε οι χρησιμοποιούμενες στην κλινική δόσεις δεν ασκούν επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. (Bowman and Webb, 1976, Azar, 1984, Miller, 1986).

**Περιφερική ενέργεια των μυοχαλαρωτικών φαρμάκων**

Είναι γνωστό από τη φυσιολογία της νευρομυϊκής σύναψης ότι η φυσιολογική μεταβίβαση του νευρικού ερεθίσματος στους μύες εξαρτάται από πολλούς παράγοντες οι κυριώτεροι των οποίων είναι:

- α) Ανεμπόδιση και επαρκής σύνθεση ακετυλοχολίνης.
- β) Ανεμπόδιση εναπόθεση της ακετυλοχολίνης στο κυτταρόπλασμα του κινητικού νευράξονα.
- γ) Ανεμπόδιση απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις και ανεμπόδιση προσπέλαση του φαρμάκου στην τελική κινητική πλάκα.
- δ) Φυσιολογική υδρόλυση της ακετυλοχολίνης.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες αφορούν τον κύκλο παραγωγής, συσσώρευσης, απελευθέρωσης, μεταφοράς και δράσης της ακετυλοχολίνης. Κάθε εμπόδιο που θα παρεμβληθεί



στον κύκλο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της μετάδοσης του νευρικού ερεθίσματος στους μύες και επομένως την αδυναμία σύσπασης του μυός και την αδυναμία πρόκλησης μυοχάλασης.

Νευρικός αποκλεισμός μπορεί κυρίως να προκληθεί από:

- α) αδυναμία σύνθεσης και εναπόθεσης της ακετυλοχολίνης στους κινητικούς νευράξονες,
- β) παρεμπόδιση προσήλωσης της ακετυλοχολίνης στους υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας και αδυναμίας πρόκλησης αποπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης,
- γ) παράταση της αποπόλωσης ή κατάργηση της επαναπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης,
- δ) πλήρης κατάργηση της υδρόλυσης δηλαδή της εξουδετέρωσης της ακετυλοχολίνης.

Όπως γίνεται φανερό μόνο η αδυναμία σύνθεσης και εναπόθεσης της ακετυλοχολίνης σχετίζονται με την προσυναπτική μεμβράνη ενώ όλα τα άλλα είδη νευρομυϊκού αποκλεισμού αφορούν την μετασυναπτική μεμβράνη.

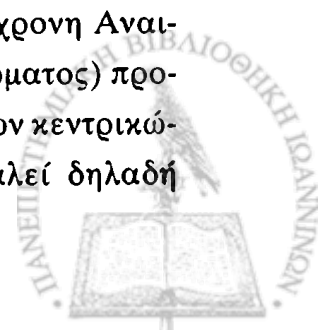
Πολλές ουσίες και φάρμακα επηρεάζουν ή και αναστέλλουν τελείως την αγωγή του νευρικού ερεθίσματος στους μύες επενεργώντας στη σύνθεση, απελευθέρωση και άλλες λειτουργίες της ακετυλοχολίνης. Τέτοια παραδείγματα ουσιών είναι το ημιχολίνιο που καταργεί τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης και προκαλεί παράλυση, η ελάττωση του ασβεστίου, η ελάττωση του μαγνησίου και των φωσφορικών στην περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας, η προκαΐνη, η αλαντική τοξίνη, η νεομυκίνη, κ.ά.

Για τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα λίγα πράγματα ήταν γνωστά πριν το 1950. Επιστεύετο πως η δράση τους αφορούσε μόνον την μετασυναπτική μεμβράνη. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα μυοχαλαρωτικά ασκούν επίδραση και στην προσυναπτική μεμβράνη. (Bowman, 1993).

### **Αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Σουκινυλοχολίνη**

Για την μετασυναπτική δράση των μυοχαλαρωτικών αναφερόμαστε σε προηγούμενο κεφάλαιο (τύποι νευρομυϊκού αποκλεισμού) και στην «ΣΥΖΗΤΗΣΗ». Όμως από έρευνες που άρχισαν το 1940 με σκοπό την ερμηνεία των μυϊκών συσπάσεων που ακολουθούν τη χορήγηση νεοστιγμίνης έγινε αντιληπτό ότι υποδοχείς εκλεκτικής προσήλωσης των μορίων της ακετυλοχολίνης υπάρχουν όχι μόνο στην μετασυναπτική μεμβράνη, όπως μέχρι τότε επιστεύετο, αλλά και στην προσυναπτική μεμβράνη. (Masland and Wigton, 1940). Παράλληλα έγινε γνωστό ότι και η σουκινυλοχολίνη, το δεκαμεθώνιο, τα ιόντα καλίου όπως και διάφορες αντιχολινεστεράσες προκαλούν ισχυρό ερεθισμό των προσυναπτικών αυτών υποδοχέων. (Standaert and Adams 1965, Blaber and Coode 1968).

Ειδικά για τη σουκινυλοχολίνη που χρησιμοποιείται ευρύτατα στη σύγχρονη Ανασθησιολογία, πιστεύεται ότι στις δόσεις που χορηγείται (1 mg/kg βάρους σώματος) προκαλεί κένωση ολοσχερή των συναπτικών κυστιδίων αλλά και κινητοποίηση των κεντρικότερα στην νευρική ίνα αποθηκευμένων μορίων ακετυλοχολίνης. Προκαλεί δηλαδή



κινητοποίηση της εφεδρικής ακετυλοχολίνης και της διαθέσιμης ακετυλοχολίνης. Η νέα εναπόθεση ακετυλοχολίνης στους χώρους αποθήκευσής της, μετά την κένωση των κυστιδίων που προκαλεί η σουκινυλοχολίνη, γίνεται με πολύ βραδύ ρυθμό. Έτσι παρόλο που η μετασυναπτική μεμβράνη έχει εν τω μεταξύ επαναπολωθεί και είναι έτοιμη να δεχθεί νέο ερεθισμό και νέα αποπόλωση, εντούτοις εξακολουθεί να υπάρχει πλήρης αναστολή της φυσιολογικής αγωγής του ερεθίσματος που αποδίδεται στην παντελή απουσία ακετυλοχολίνης λόγω εξαντλήσεως των αποθεματικών της. Η αθρόα πλήρωση του συναπτικού διαστήματος με ακετυλοχολίνη, μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης, προκαλεί αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης η οποία δεν διαρκεί πολύ. Όμως ο προκαλούμενος από την σουκινυλοχολίνη αποκλεισμός και η μυοπαράλυση διαρκεί 4-5 λεπτά. Αυτή η παράταση της μυοπαράλυσης οφείλεται στην αδυναμία νέας αποπόλωσης λόγω ανυπαρξίας ακετυλοχολίνης. Πιστεύεται ότι μετά μια πλήρη παραλυτική δόση σουκινυλοχολίνης (1 mg/kg βάρους) απαιτείται χρονικό διάστημα 4-5 λεπτών για να αναπαραχθεί επαρκής ποσότητα ακετυλοχολίνης ικανή να προκαλέσει νέα αποπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας.

Γενικά είναι παραδεκτό ότι τα αποκαλούμενα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά όπως είναι η σουκινυλοχολίνη και το δεκαμεθώνιο έχουν διπλή δράση που αφορά τόσο στη μετασυναπτική όσο και στην προσυναπτική μεμβράνη. Όμως τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι ερευνητές δέχονται ότι η δράση των δύο αυτών αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών είναι και προσυναπτική και η προκαλούμενη μυοπαράλυση είναι αποτέλεσμα και της παντελούς έλλειψης ακετυλοχολίνης που δημιουργείται από αυτήν την προσυναπτική δράση. (Standaert and Adams 1965, Riker 1966, Galindo 1971, Choi et al 1984).

### **Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Πανκουρόνιο.**

Για την μετασυναπτική δράση των μυοχαλαρωτικών αναφερόμαστε σε προηγούμενο κεφάλαιο. (Τύποι νευρομυϊκού αποκλεισμού) και στη «ΣΥΖΗΤΗΣΗ». Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας επηρεάζουν την προσυναπτική μεμβράνη και ελευθερώνουν ακετυλοχολίνη που δια μέσου του συναπτικού διαστήματος μπορεί να προσηλωθεί στη μετασυναπτική μεμβράνη. Τα πειράματα των Hubbard και Wilson (1973) αποδεικνύουν ότι οι προσυναπτικοί υποδοχείς είναι εξίσου ευαίσθητοι στη δέσμευση όσο και οι μετασυναπτικοί. (Wasser 1976, Brodsky et al 1979, Gallen and Jones 1982, Rossiter et al 1991).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

## ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

Η υδροκορτιζόνη (κορτιζόλη) και η κορτικοστερόνη είναι τα κύρια γλυκοκορτικοειδή του φλοιού των επινεφριδίων. Τα επινεφρίδια του ανθρώπου περιέχουν 2,3 – 55 μg υδροκορτιζόνης ανά γραμμάριο νωπού ιστού. Σε φυσιολογικά άτομα η συγκέντρωση του πλάσματος είναι περίπου 8 μg/100 ml. Η έκκριση παρουσιάζει ένα χαρακτηριστικό ημερήσιο ρυθμό, με την υψηλότερη τιμή τις πρώτες πρωινές ώρες και προοδευτική μείωση προς το απόγευμα. Είναι αρκετά παράδοξο το γεγονός ότι η μεγαλύτερη έκκριση γίνεται πριν ακόμη ξυπνήσει το άτομο και αρχίσει τις δραστηριότητες της ημέρας. Η φυσιολογική ημερήσια έκκριση υδροκορτιζόνης είναι περίπου 25 mg.

**Φαρμακολογικές ενέργειες**

Η υδροκορτιζόνη ασκεί τις εξής τρεις βασικές δράσεις:

- α) τροποποιεί το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών,
- β) επηρεάζει το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών και
- γ) περιορίζει τη φλεγμονώδη αντίδραση

**α) Μεταβολισμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών**

Η υδροκορτιζόνη επιτείνει την νεογλυκογένεση και ταυτόχρονα περιορίζει την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Συνέπεια αυτών είναι η εναπόθεση γλυκογόνου στο ήπαρ και η δημιουργία υπεργλυκαιμίας και γλυκοζουρίας. Έτσι επιδεινώνει το σακχαρώδη διαβήτη και προξενεί ινσουλινοάντοχες διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε άτομα με υποκλινικό διαβήτη.

Η υδροκορτιζόνη ευνοεί τη διάσπαση των πρωτεϊνών, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη σύνθεσή τους. Η χορήγηση μεγάλων δόσεων της ορμόνης σε παιδιά ή νεαρά ζώα καθυστερεί την ανάπτυξή τους και επιμηκύνει το χρόνο επούλωσης των τραυμάτων.

Η επίδραση της υδροκορτιζόνης στο μεταβολισμό των λιπών δεν έχει διερευνηθεί αρκετά. Οι ασθενείς που παίρνουν γλυκοκορτικοειδή έχουν αυξημένη εναπόθεση λίπους στις ωμοπλάτες και τον αυχένα. Η κινητοποίηση του λίπους των λιπαροθηκών αυξάνεται, ενώ η επίδραση στο μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων είναι πολύπλοκη. Η υδροκορτιζόνη διευκολύνει τη δράση των κατεχολαμινών για την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων των λιπαροθηκών.

**β) Ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών**

Γενικά τα γλυκοκορτικοειδή στα οποία ανήκει η υδροκορτιζόνη ασκούν περιορισμένη επίδραση στη νεφρική διακίνηση των ηλεκτρολυτών, σε σύγκριση με τη δεσοξυκορτικο-



στερόνη και την αλδοστερόνη. Ωστόσο η μακροχρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης οδηγεί σε αυξημένη κατακράτηση νατρίου, σε αυξημένη αποβολή καλίου και σε δημιουργία υποκαλιαιμικής αλκάλωσης. Εκτός από την επίδρασή τους στη νεφρική διακίνηση ηλεκτρολυτών, τα στεροειδή των επινεφριδίων μεταβάλλουν την κατανομή των ηλεκτρολυτών ανάμεσα στον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο. Η υδροκορτιζόνη τροποποιεί επίσης το ισοζύγιο του ασβεστίου, δεδομένου ότι επιτείνει την νεφρική απέκκρισή του ενώ μειώνει την απορρόφησή του από το έντερο.

### γ) Αντιφλεγμονώδης ενέργεια

Ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης των στεροειδών παραμένει ένα μυστήριο. Ενδεχομένως περιορίζουν την χημειοταξία των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων, μειώνουν τη συμβολή των ινοβλαστών σε διεργασίες ιστικών αποκαταστάσεων, παρεμποδίζουν την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και σταθεροποιούν τη μεμβράνη των λυσοσωμάτων.

### Λοιπές ενέργειες

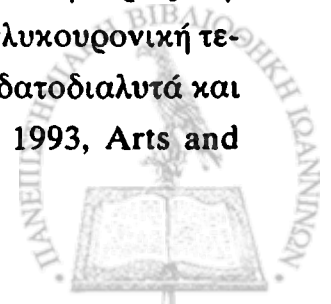
Γενικά η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μειώνει τα ηωσινόφιλα μέχρι και πλήρους εξαφάνισης. Επίσης μειώνει σημαντικά τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και υποστρέφει το λεμφικό ιστό. Ασκει επίσης επίδραση στο ΚΝΣ και δημιουργεί ευφορία και διαταραχές της συμπεριφοράς. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι ελαττώνει τον ουδό ερεθισμού των νευρώνων.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μακροχρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων υδροκορτιζόνης και γενικά των γλυκοκορτικοειδών οδηγεί στις ποικίλες εκδηλώσεις της νόσου του Cushing. Οι σοβαρότερες επιπλοκές είναι ο διαβήτης, το έλκος, η υπέρταση, η εξασθένηση των αμυντικών μηχανισμών και η καταβολική επίδραση σε υποστηρικτικούς ιστούς όπως των οστών, των μυών και του δέρματος.

### Μεταβολισμός

Η υδροκορτιζόνη γενικά αποδομείται στους ιστούς αλλά κυρίως στο ήπαρ. Ανάγεται ο διπλός δεσμός (μεταξύ 4-5) του στεροειδούς δακτυλίου και σχηματίζεται η διυδροϋδροκορτιζόνη. Στη συνέχεια ανάγεται η 3-κετονική ομάδα και σχηματίζεται η τετραϋδροκορτιζόνη. Επίσης μέρος της υδροκορτιζόνης οξειδώνεται και σχηματίζεται η κορτιζόνη. Από την αναγωγή και τη σύνθεση με γλυκουρονικό οξύ σχηματίζεται η γλυκουρονική τετραϋδροκορτιζόνη. Τα γλυκουρονίδια της τετραϋδροκορτιζόνης είναι υδατοδιαλυτά και αποβάλλονται από τους νεφρούς. (Riker 1975, Durant 1984, Bolton 1993, Arts and Oosterhuis 1975, Chastain et al 1979, Deneler et al 1979).





## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΥΛΙΚΑ, ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ

Για τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν 120 λευκοί άρρενες επίμυες βάρους περίπου 300 gr. Η υδροκορτιζόνη (Solu-cortef) χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς ανά τριήμερο σε διάλυμα 0,2 mg/ml NaCl 0,9% και σε δόσεις 1,5 mg/kg βάρους σώματος πειραματοζώου. Φυσιολογικοί επίμυες του ίδιου βάρους που διατηρήθηκαν κάτω από τις ίδιες συνθήκες χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Τα πειραματοζώα παρέμεναν χωριστά το ένα από το άλλο σε θερμοκρασία δωματίου και ελάμβαναν κανονικά τροφή (Pelets) και νερό. Κατά την 36η ημέρα (και περίπου 6 ώρες μετά την τελευταία ένεση υδροκορτιζόνης) κάθε επίμυς έλαβε νάρκωση με αιθέρα. Ο πρόσθιος κνημιαίος μυς του δεξιού οπισθίου άκρου του πειραματοζώου παρασκευάσθηκε χειρουργικά και αναρτήθηκε δια του τένοντα του κάτω άκρου του από τον ηλεκτρομυογράφο για να γίνει καταγραφή των ισοτονικών μυϊκών συσπάσεων. Παράλληλως το ισχιακό νεύρο παρασκευάσθηκε και συνδέθηκε με σύστημα παροχής ηλεκτρικών διεγέρσεων (Stimulator Narco Biosystem Inc Houston, Texas). (Εικόνα 1).

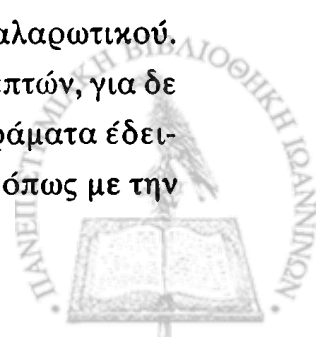
Διαδοχικές υπερμέγιστες (Supramaximal) ηλεκτρικές διεγέρσεις (0,1 Herz / 0,2 ms) εχοδηγούνται δια του ισχιακού νεύρου για την πρόκληση συσπάσεων του μυός. Στη συνέχεια ο επίμυς, είτε πειραματικός είτε μάρτυς, ελάμβανε ενδοπεριτοναϊκώς το μυοχαλαρωτικό φάρμακο. Στην περίπτωση του πανκουρονίου (Pavulon) το φάρμακο εχορηγείτο σε διάλυμα 0,1 mg/ml NaCl 0,9% και σε εφ' άπαξ δόση 0,025 mg, 0,050 mg, 0,100 mg/kg βάρους σώματος πειραματοζώου. Στην περίπτωση της σουκινυλοχολίνης (Lysitrope) το φάρμακο εχορηγείτο σε διάλυμα 2,5 mg/ml NaCl 0,9% και σε εφ' άπαξ δόση 0,625 mg, 1,250mg ή 2,500 mg/kg βάρους σώματος πειραματοζώου.

Σε κάθε περίπτωση καταγράφονταν οι ηλεκτρομυογραφικές μεταβολές των χαρακτηριστικών της μυϊκής σύσπασης τις οποίες επέφερε το μυοχαλαρωτικό. (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα καταγράφονταν οι ακόλουθες μεταβολές:

- 1) Η μέγιστη ελάττωση της σύσπασης μετρούμενη επί τοις εκατό της φυσιολογικής σύσπασης
- 2) ο χρόνος εμφάνισης του μυοχαλαρωτικού αποτελέσματος μετρούμενος από τη στιγμή της ένεσης του μυοχαλαρωτικού μέχρι τη στιγμή της μέγιστης ελάττωσης της σύσπασης και
- 3) η διάρκεια του μυοχαλαρωτικού αποτελέσματος μετρούμενη από τη στιγμή της ένεσης του μυοχαλαρωτικού μέχρι τη στιγμή της (κατά 90%) αποκατάστασης του φυσιολογικού μεγέθους της σύσπασης.

Συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα των πειραματικών επιμύων με τους μάρτυρές τους και αξιολογήθηκαν στατιστικώς με το Student T-test.

Ωρισμένες φορές εχορηγείτο πέραν της πρώτης και δεύτερη ένεση μυοχαλαρωτικού. Σ' αυτές τις περιπτώσεις για μεν την σουκινυλοχολίνη αφήνετο διάστημα 30 λεπτών, για δε το πανκουρόνιο διάστημα 2 ωρών από την πρώτη ένεση. Προκαταρκτικά πειράματα έδειξαν ότι με αυτό τον τρόπο το αποτέλεσμα του μυοχαλαρωτικού ήταν το ίδιο όπως με την



πρώτη ένεση. Σε ωρισμένες περιπτώσεις οι επίμυες εχρησιμοποιούνται για πειράματα και σε συντομότερα χρονικά διαστήματα από τις 36 ημέρες.

Μετά τη λήξη του πειράματος, το πειραματόζωο εθυσιάζεται και διενεργείται νεκροψία. Τεμάχια σκελετικών μυών (πρόσθιου κνημιαίου, πελματιαίου και γαστροκνημίου), ήπατος, σπληνός, πνεύμονα, νεφρού, στομάχου, καρδιάς, εντέρου, όρχεως, λεμφαδένων κ.ά., ετοποθετούντο σε διάλυμα φορμόλης 10%, υφίσταντο κατεργασία για την παραγωγή ιστολογικών τομών, εχρωματίζοντο με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης και εμελετούντο στο φωτομικροσκόπιο.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προκαταρκτικά πειράματα στο εργαστήριό μας έδειξαν ότι μετά την εφ' άπαξ χορήγηση μιας μόνο δόσης υδροκορτιζόνης 1.5 ng/kg βάρους σώματος πειραματοζώου και στη συνέχεια τη χορήγηση πανκουρονίου ή σουκινυλοχολίνης, (2-12 ώρες μετά το στεροειδές) δεν εμφανιζόταν μεταβολή του τρόπου αντίδρασης των σκελετικών μυών στα μυοχαλαρωτικά όσον αφορά στους βασικούς χαρακτήρες της μυϊκής σύσπασης (μέγεθος, χρόνος επέλευσης, χρόνος αποκατάστασης) κάτω από τις δικές μας πειραματικές συνθήκες. Επίσης έδειξαν ότι μετά τη χρόνια χορήγηση μόνης της υδροκορτιζόνης, όταν δεν εχορηγούνται άλλα φάρμακα, δεν εμφανιζόταν μεταβολή των χαρακτήρων της μυϊκής σύσπασης. Όμως η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης επέφερε χαρακτηριστική μεταβολή του τρόπου αντίδρασης των σκελετικών μυών όταν εν συνεχεία εχορηγούνται μυοχαλαρωτικά. Η δράση αυτή εμφανιζόταν όταν η χρόνια χορήγηση ήταν για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 15 ημερών. Δεν έγινε δυνατόν το γεγονός αυτό να συσχετισθεί επακριβώς με το χρόνο εμφάνισης των ιστολογικών αλλοιώσεων των σκελετικών μυών παρ' όλον ότι κατά γενικό κανόνα και αυτές δεν εμφανίζονταν πριν από τις 15 ημέρες. Ήταν ιδιαίτερα έκδηλες περίπου ένα μήνα μετά την έναρξη της χρόνιας χορήγησης της υδροκορτιζόνης.

Η εργασία μας έδειξε σαφώς ότι μετά τη χρόνια (ένα μήνα περίπου) χορήγηση υδροκορτιζόνης, η χορήγηση των μυοχαλαρωτικών σουκινυλοχολίνης και πανκουρονίου προκαλούσε μεγαλύτερη, ταχύτερα επερχόμενη και βραδύτερα αποκαθιστάμενη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης (μυοχάλαση) από ότι φυσιολογικά. Έτσι στη δόση των 625 γ/kg η σουκινυλοχολίνη προκαλούσε στους φυσιολογικούς επίμυες ελάττωση της μυϊκής σύσπασης κατά 38% ενώ στους επίμυες που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη προκαλούσε σημαντικά μεγαλύτερη δηλαδή 58%. Στις μεγαλύτερες όμως δόσεις μυοχαλαρωτικού το φαινόμενο αυτό εξασθενούσε ώστε στη δόση των 2500 γ/kg τόσο οι φυσιολογικοί όσο και οι επίμυες που έλαβαν υδροκορτιζόνη αντιδρούσαν με τον ίδιο τρόπο στη σουκινυλοχολίνη δηλαδή και οι δύο ομάδες εμφάνιζαν ελάττωση της μυϊκής σύσπασης κατά 90%. (Πίνακας 1, Σχήμα 1). Ο χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης στη δόση των 625 γ/kg ήταν στους φυσιολογικούς επίμυες 310 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης, ενώ στους επίμυες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν σημαντικά μικρότερος δηλαδή 210 δευτερόλεπτα. Το φαινόμενο αυτό ήταν πιο έκδηλο στις μεγάλες δόσεις μυοχαλαρωτικού. Έτσι στη δόση των 2500 γ/kg ο χρόνος επέλευσης στους φυσιολογικούς επίμυες ήταν 170 δευτερόλεπτα ενώ στους επίμυες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν μόλις 40 δευτερόλεπτα (Πίνακας 2, Σχήμα 2). Τέλος ο χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης στη δόση των 625 γ/kg ήταν στους φυσιολογικούς επίμυες 290 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης ενώ στους επίμυες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος δηλαδή 440 δευτερόλεπτα. Το φαινόμενο αυτό ήταν πιο έκδηλο στις μεγάλες δόσεις σουκινυλοχολίνης. Έτσι στη δόση των 2500 γ/kg ο χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης στους φυσιολογικούς επίμυες ήταν 420 δευτερόλεπτα ενώ στους



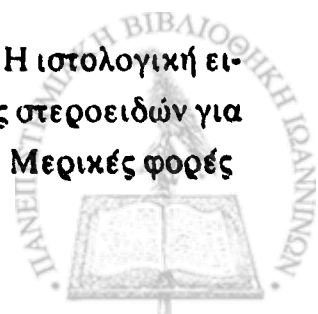
επίμνες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν πολύ μεγαλύτερος δηλαδή 660 δευτερόλεπτα (Πίνακας 3, Σχήμα 3).

Το πανκουρόνιο στη δόση 25 γ/kg προκαλούσε στους φυσιολογικούς επίμνες ελάττωση της μυϊκής σύσπασης κατά 30% ενώ στους επίμνες που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη προκαλούσε σημαντικά μεγαλύτερη δηλαδή 62%. Στις μεγαλύτερες δόσεις μυοχαλαρωτικό το φαινόμενο αυτό εξασθενούσε ώστε στη δόση των 100 γ/kg οι φυσιολογικοί και οι επίμνες που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη αντιδρούσαν με παραπλήσιο τρόπο δηλαδή εμφάνιζαν ελάττωση της μυϊκής σύσπασης κατά 86% και 90% αντιστοίχως (Πίνακας 4, Σχήμα 4). Με τη χορήγηση πανκουρονίου στη δόση των 25 γ/kg ο χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης ήταν στους φυσιολογικούς επίμνες 440 δευτερόλεπτα, ενώ στους επίμνες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν σημαντικά μικρότερος δηλαδή 300 δευτερόλεπτα. Το φαινόμενο ήταν πιο έκδηλο στις μεγάλες δόσεις ώστε στη δόση των 100 γ/kg ο χρόνος επέλευσης στους φυσιολογικούς επίμνες ήταν 350 δευτερόλεπτα και στους επίμνες που έλαβαν υδροκορτιζόνη μόνον 60 δευτερόλεπτα (Πίνακας 5, Σχήμα 5). Στη δόση των 25 γ/kg πανκουρονίου ο χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης δεν διέφερε σημαντικά στους φυσιολογικούς επίμνες από τους επίμνες που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη δηλαδή ήταν 600 και 610 δευτερόλεπτα αντιστοίχως. Στις μεγάλες δόσεις όμως παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. Έτσι στη δόση των 100 γ/kg ο χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης ήταν στους φυσιολογικούς επίμνες 870 δευτερόλεπτα ενώ στους επίμνες που έλαβαν υδροκορτιζόνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος δηλαδή 1100 δευτερόλεπτα (Πίνακας 6, Σχήμα 6).

### Ιστολογικά αποτελέσματα

Στα πειραματόζωα τα οποία έλαβαν χρονίως υδροκορτιζόνη παρατηρήθηκαν με το φωτομικροσκόπιο χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των μυϊκών δεσμίδων του προσθίου κνημιαίου μυός. Ο μυς αυτός είναι ένας ταχέως αντιδρών λευκός σκελετικός μυς (Durant et al, 1984). Προκαταρκτικές μελέτες έδωσαν ενδείξεις ύπαρξης παρομοίων βλαβών και σε άλλους σκελετικούς μύες των άκρων όπως στον πελματιαίο. Ο πελματιαίος μυς είναι ένας βραδέως αντιδρών ερυθρός σκελετικός μυς. Οι αλλοιώσεις των μυών έπαιρναν τη μορφή καταστροφής τμημάτων, πολλές φορές κεντρικών, των μυϊκών ινών και δεσμίδων και αντικατάστασής τους από χαλαρό συνδετικό ιστό. Το περιμύιο σε ωρισμένες περιπτώσεις φαινόταν να διατηρείται. Η καταστροφή του τμήματος της μυϊκής δεσμίδας μερικές φορές φαινόταν ως απλή μεταβολή των χρωστικών ιδιοτήτων της, άλλοτε ως απώλεια της φυσιολογικής δομής των μυϊκών ινών και άλλοτε έφτανε μέχρι συρρίκνωσης, πλήρους νέκρωσης και εξαφάνισης του τμήματος. (Εικόνες 3,4).

Σ' αυτές τις περιπτώσεις διεκόπτετο η συνέχεια της μυϊκής δεσμίδας. Η ιστολογική εικόνα είχε ομοιότητες προς τις παρατηρηθείσες περιπτώσεις χορηγήσεως στεροειδών για πολλές μέρες από προηγούμενους ερευνητές. (Bolton 1993, Ojera 1982). Μερικές φορές



στο σημείο της βλάβης εμφανίζονταν κύτταρα χρόνιας φλεγμονής. Σπάνια εμφανίζονταν και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα.

Η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης κάτω από τις συνθήκες των πειραμάτων μας επέφερε και ιστολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ όπου παρατηρήθηκε κενοδοπιώδης εκφύλιση των ηπατικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά παρουσίαζαν αύξηση του μεγέθους τους και πλήθος κενοδοπιών στο κυτταρόπλασμά τους χωρίς εμφανή τουλάχιστον σημεία σοβαρής νέκρωσης. (Εικόνα 5). Τα λοιπά εξετασθέντα όργανα όπως σπλήνας, πνεύμονες, νεφροί, καρδιά κ.ά. δεν εμφάνισαν αξιόλογες ιστολογικές μεταβολές. Οι ιστολογικές και λειτουργικές μεταβολές των σκελετικών μυών και του ήπατος κατά κανόνα δεν παρουσιάζονταν όταν η υδροκορτιζόνη είχε χορηγηθεί για διάστημα μικρότερο των 15 ημερών. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις των μυών ήταν ιδιαίτερα έκδηλες ένα μήνα περίπου μετά την έναρξη της χρόνιας χορήγησης υδροκορτιζόνης. Ιστολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των πειραματοζώων που έλαβαν χρονίως υδροκορτιζόνη.



## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Μέγιστη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης - μυοχάλαση (%) μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Σουκινυλοχολίνη 625 γ/kg	38 ± 14	58 ± 18	< 0,05
Σουκινυλοχολίνη 1250 γ/kg	73 ± 25	80 ± 25	> 0,05
Σουκινυλοχολίνη 2500 γ/kg	90 ± 2	90 ± 2	> 0,05

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης (σε δευτερόλεπτα) μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Σουκινυλοχολίνη 625 γ/kg	310 ± 88	210 ± 80	< 0,05
Σουκινυλοχολίνη 1250 γ/kg	220 ± 69	100 ± 28	< 0,05
Σουκινυλοχολίνη 2500 γ/kg	170 ± 42	40 ± 7	< 0,05

## ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης (σε δευτερόλεπτα) μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Σουκινυλοχολίνη 625 γ/kg	290 ± 118	440 ± 130	< 0,05
Σουκινυλοχολίνη 1250 γ/kg	390 ± 128	570 ± 150	< 0,05
Σουκινυλοχολίνη 2500 γ/kg	420 ± 152	660 ± 185	< 0,05

Οι τιμές αποτελούν τους μέσους όρους από τρία πειραματόζωα ± σταθερές αποκλίσεις.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4**

Μέγιστη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης - μυοχάλαση (%) μετά από χορήγηση πανκουρονίου σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Πανκουρόνιο 25 γ/kg	30 ± 11	62 ± 22	< 0,05
Πανκουρόνιο 50 γ/kg	60 ± 13	85 ± 19	< 0,05
Πανκουρόνιο 100 γ/kg	86 ± 12	90 ± 2	> 0,05

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5**

Χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης (σε δευτερόλεπτα) μετά από χορήγηση πανκουρονίου σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Πανκουρόνιο 25 γ/kg	440 ± 100	300 ± 90	< 0,05
Πανκουρόνιο 50 γ/kg	390 ± 95	170 ± 45	< 0,05
Πανκουρόνιο 100 γ/kg	350 ± 104	60 ± 12	< 0,05

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6**

Χρόνος αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης (σε δευτερόλεπτα) μετά από χορήγηση πανκουρονίου σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

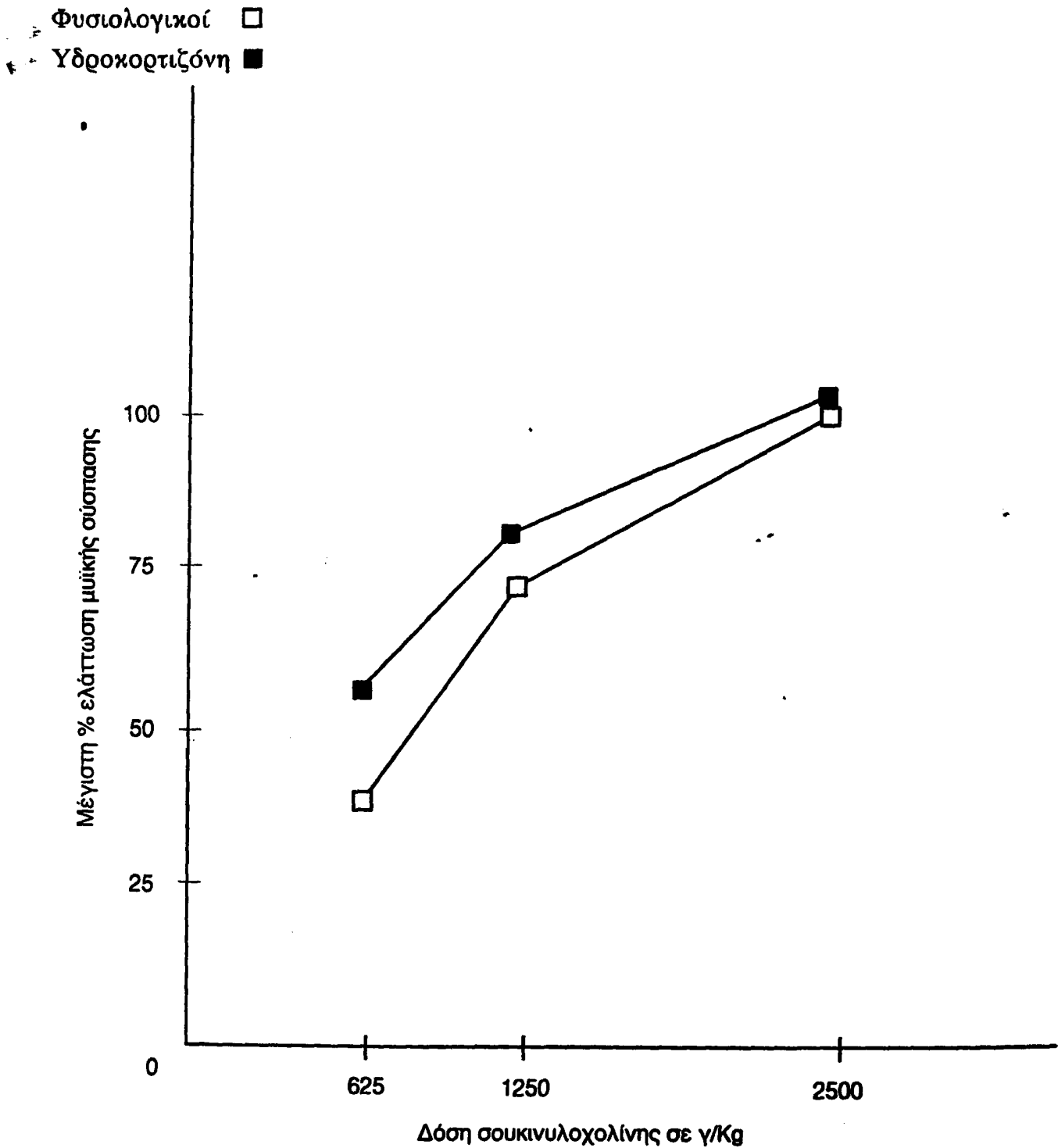
	ΕΠΙΜΥΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	ΕΠΙΜΥΕΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΧΡΟΝΙΩΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	P
Πανκουρόνιο 25 γ/kg	600 ± 190	610 ± 148	> 0,05
Πανκουρόνιο 50 γ/kg	830 ± 218	870 ± 245	> 0,05
Πανκουρόνιο 100 γ/kg	870 ± 170	1100 ± 203	< 0,05

Οι τιμές αποτελούν τους μέσους όρους από τρία πειραματόζωα ± σταθερές αποκλίσεις.



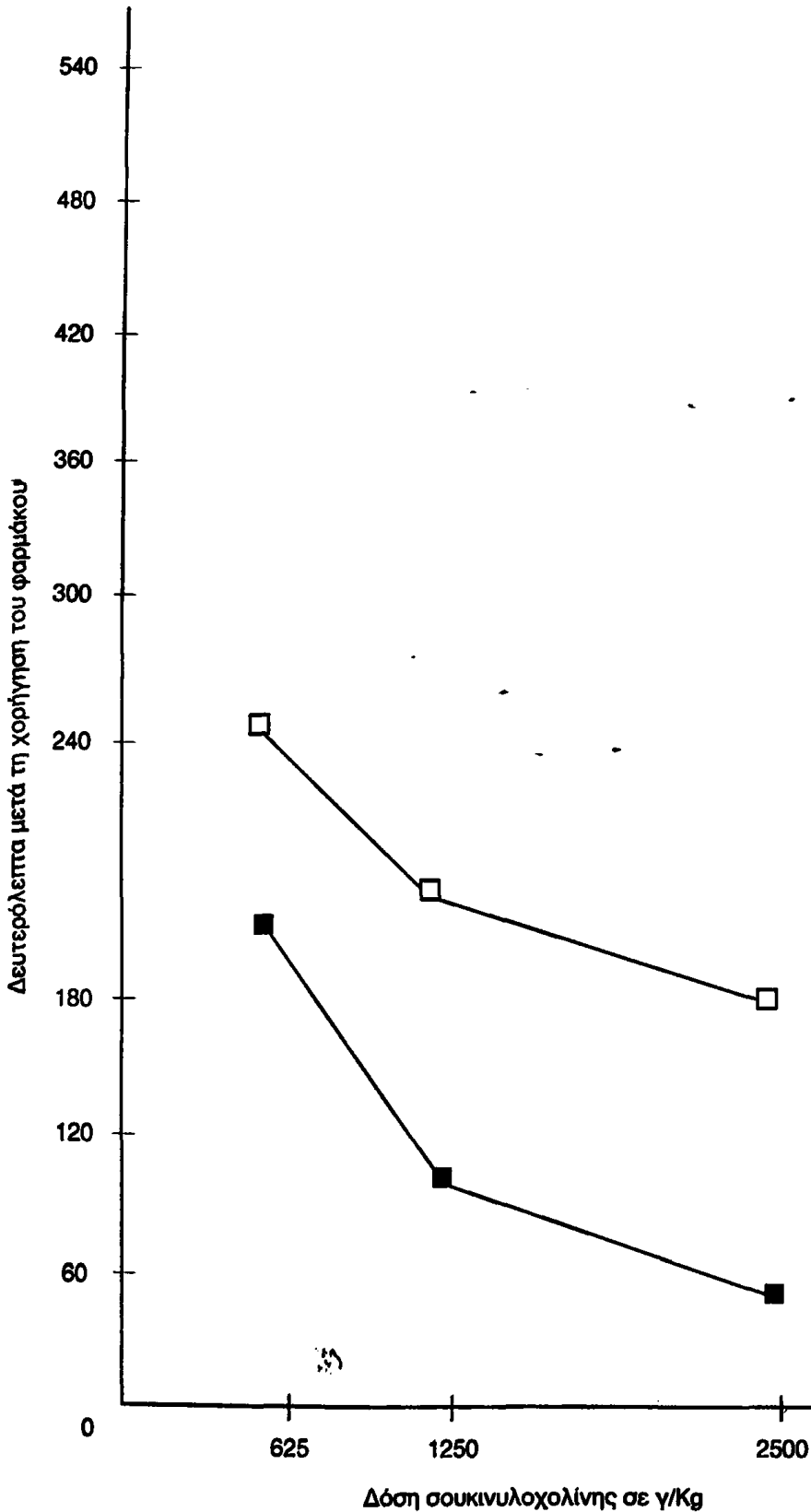


**Σχήμα 1.** Μέγιστη ελάττωση μυϊκής σύσπασης (μυοχάλαση) μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

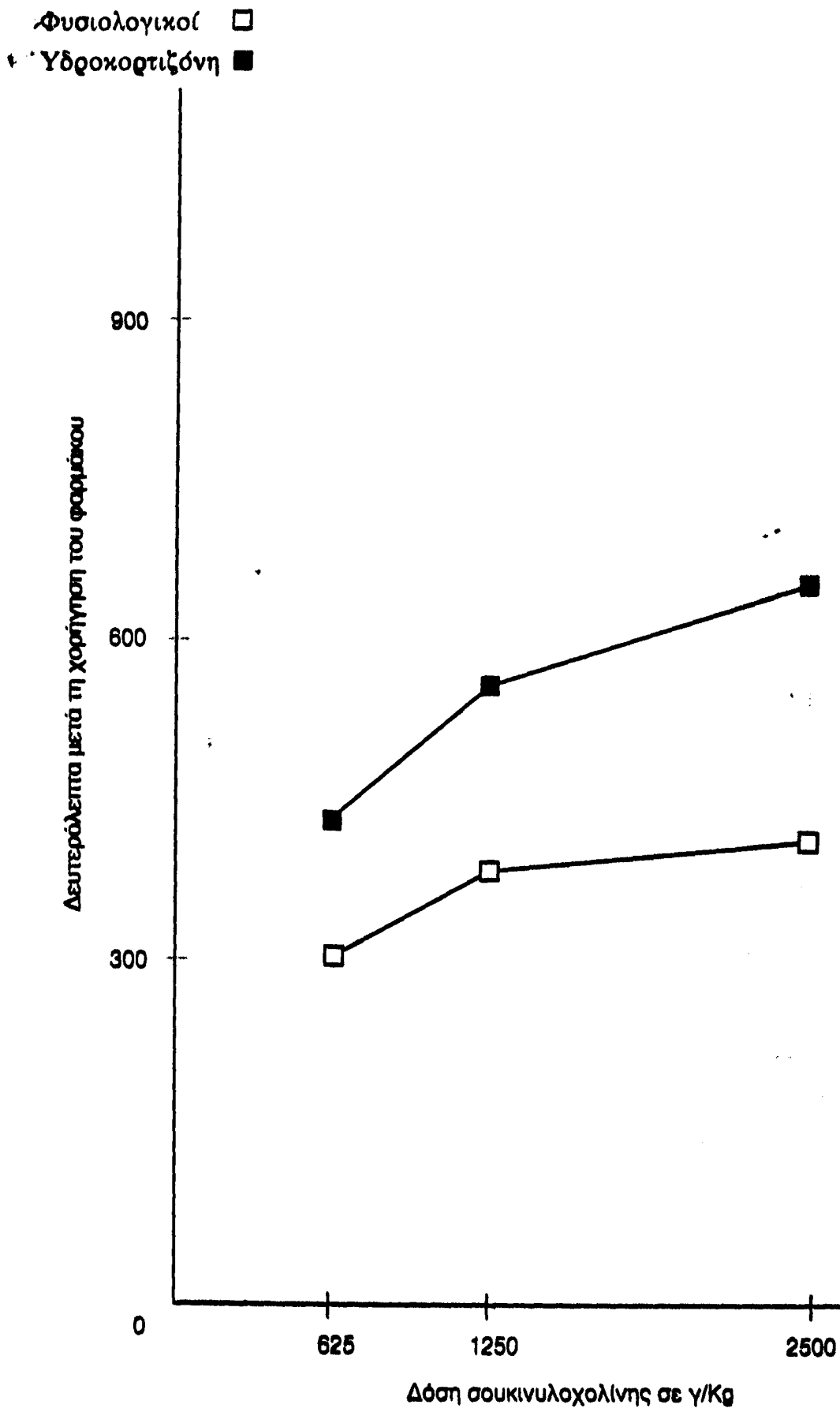


**Σχήμα 2.** Χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης μετά από τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

Φυσιολογικοί □  
Υδροκορτιζόνη ■

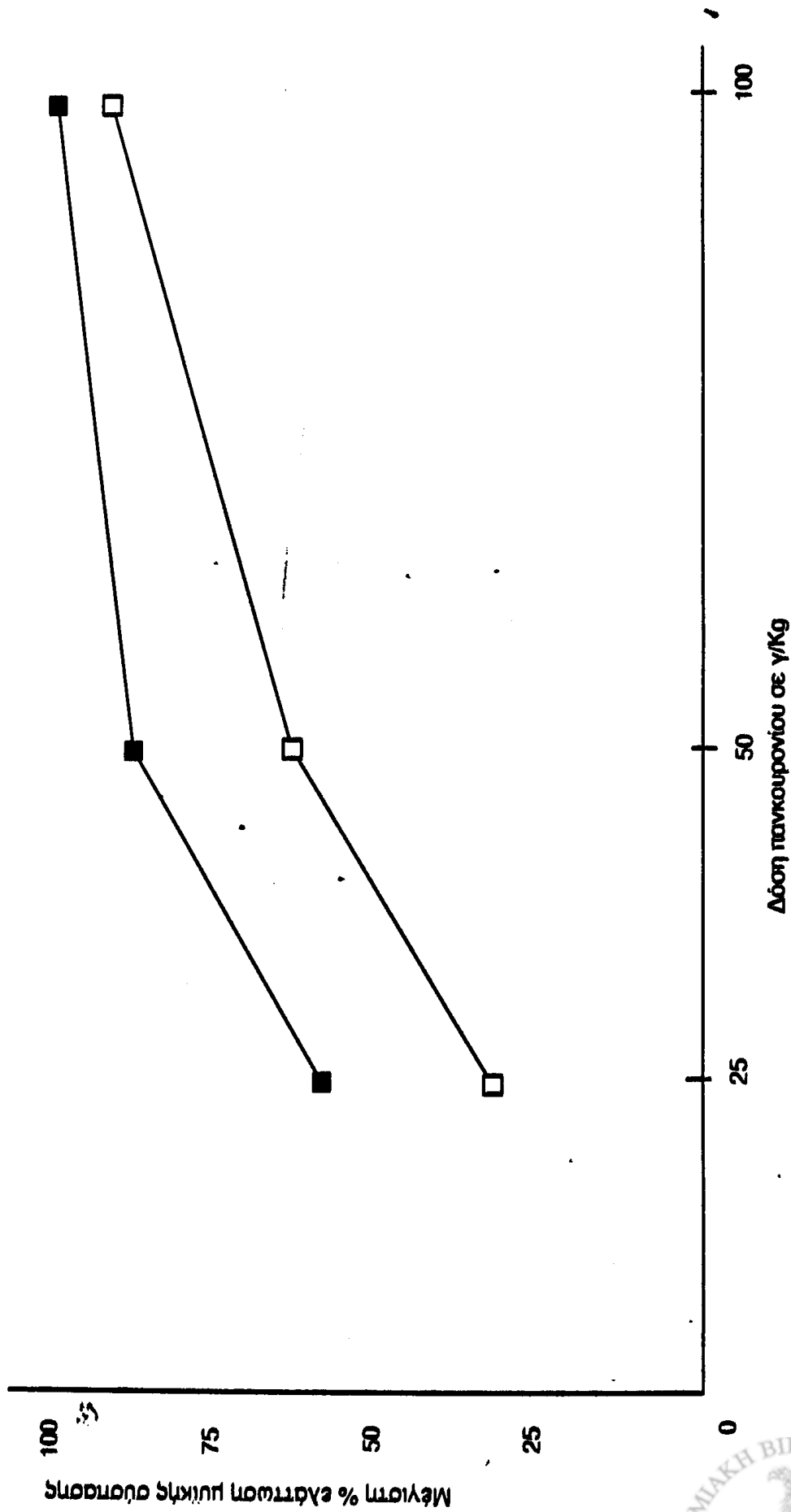


**Σχήμα 3.** Χρόνος αποκατάστασης μυϊκής σύσπασης μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης σε επίμυες φυσιολογικούς και σε επίμυες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

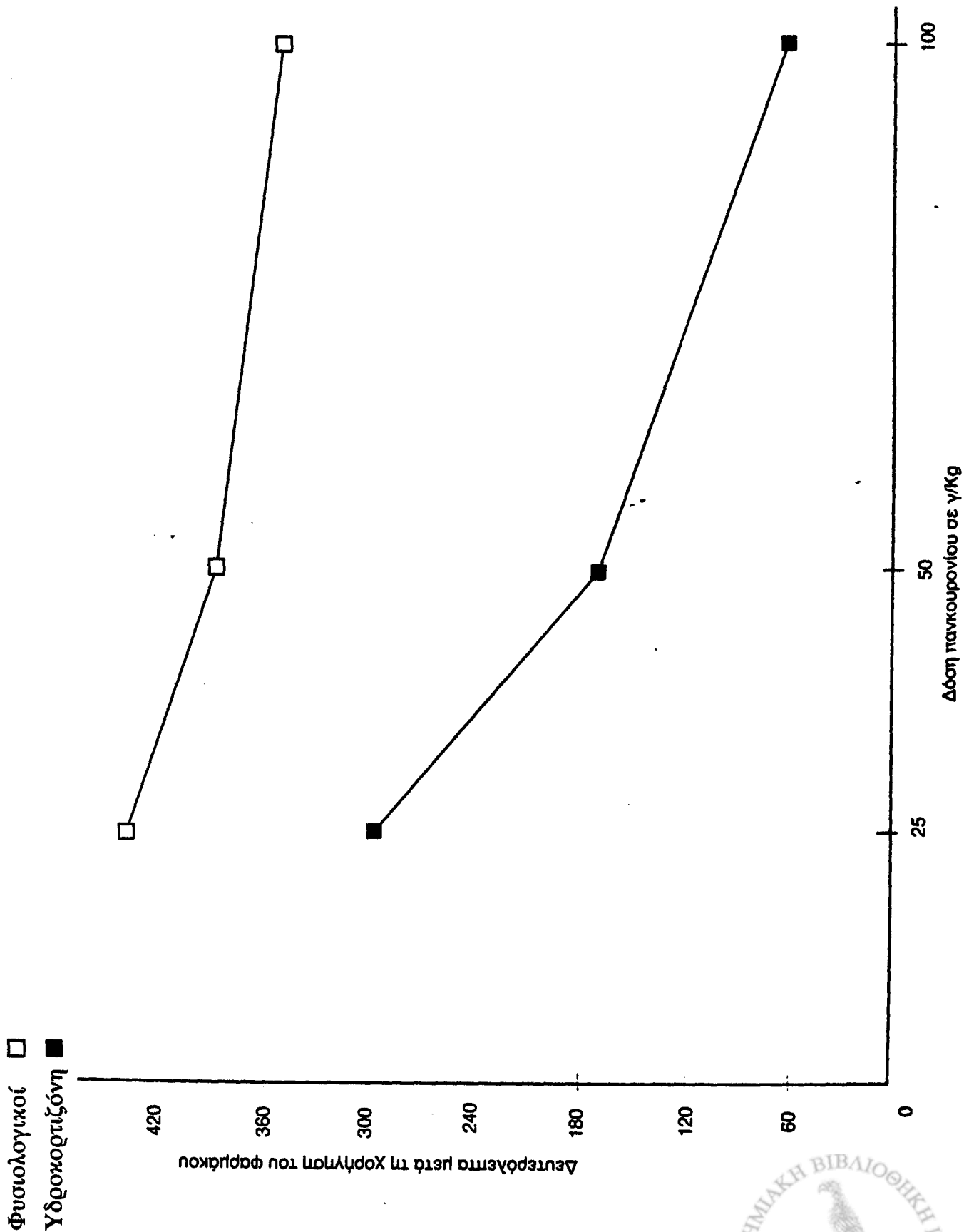


**Σχήμα 4. Μέγιστη ελάττωση μυϊκής σύσπασης (μυοχάλαση) μετά από χορήγηση παγκουρονίου σε επίμνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.**

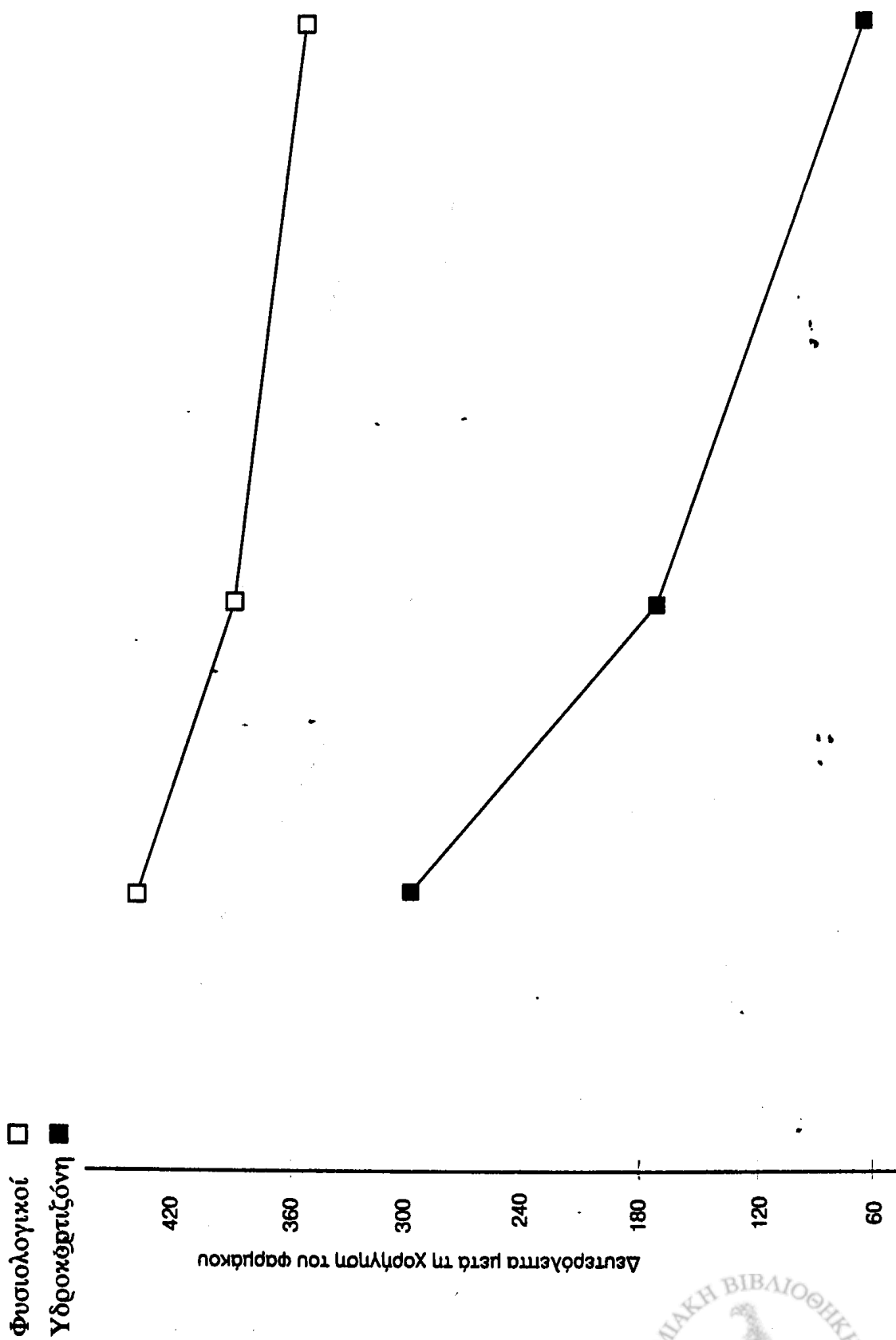
Φυσιολογικοί □  
 Υδροκορτιζόνη ■



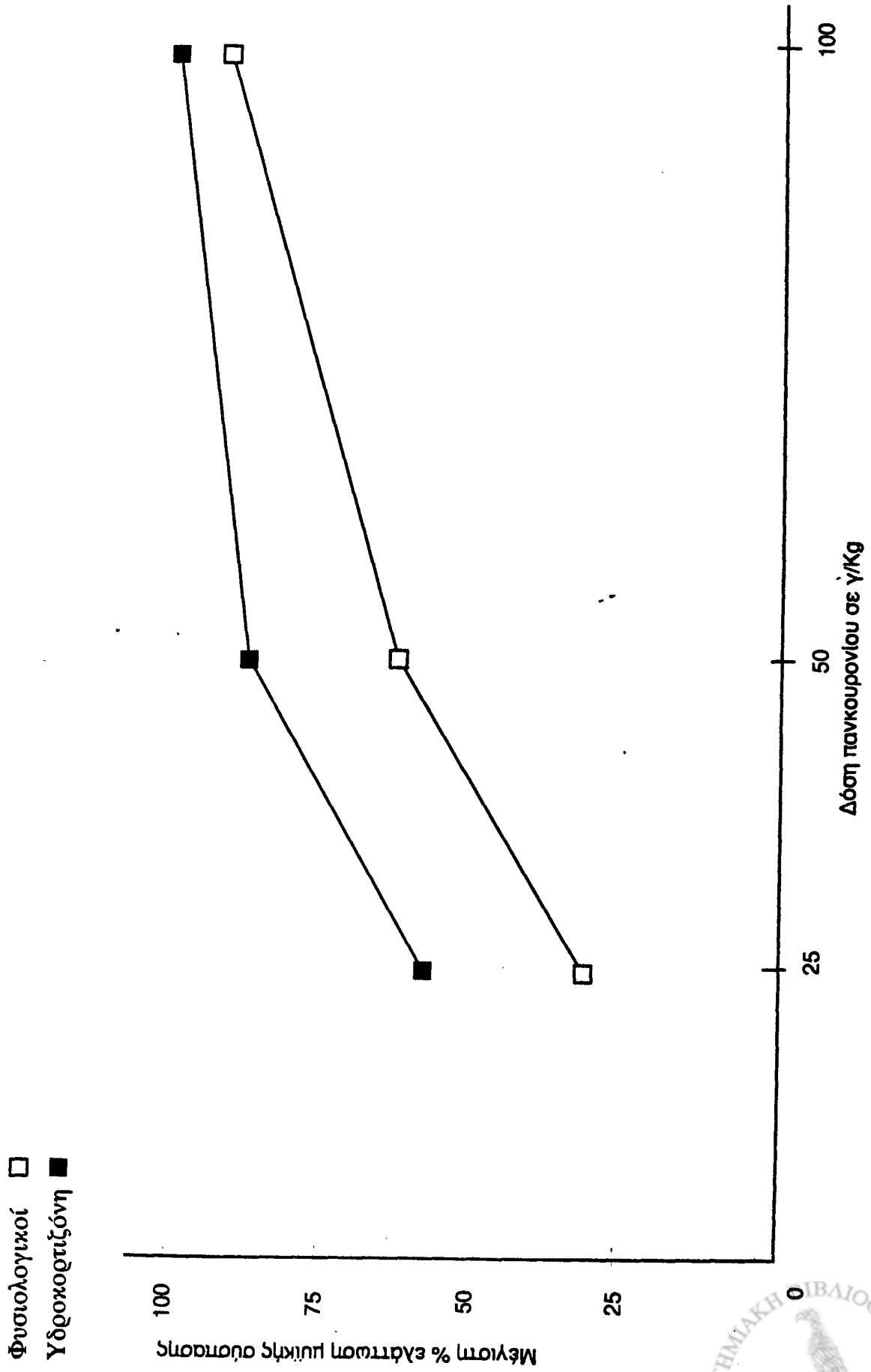
**Σχήμα 5.** Χρόνος επέλευσης της μέγιστης ελάττωσης της μυϊκής σύστασης μετά από την χορήγηση πανκουραλίου σε επί-  
μνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.



**Σχήμα 5.** Χρόνος επέλευσης της μεγίστης ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης μετά από την χορήγηση πανκουραμίου σε επί-  
μνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

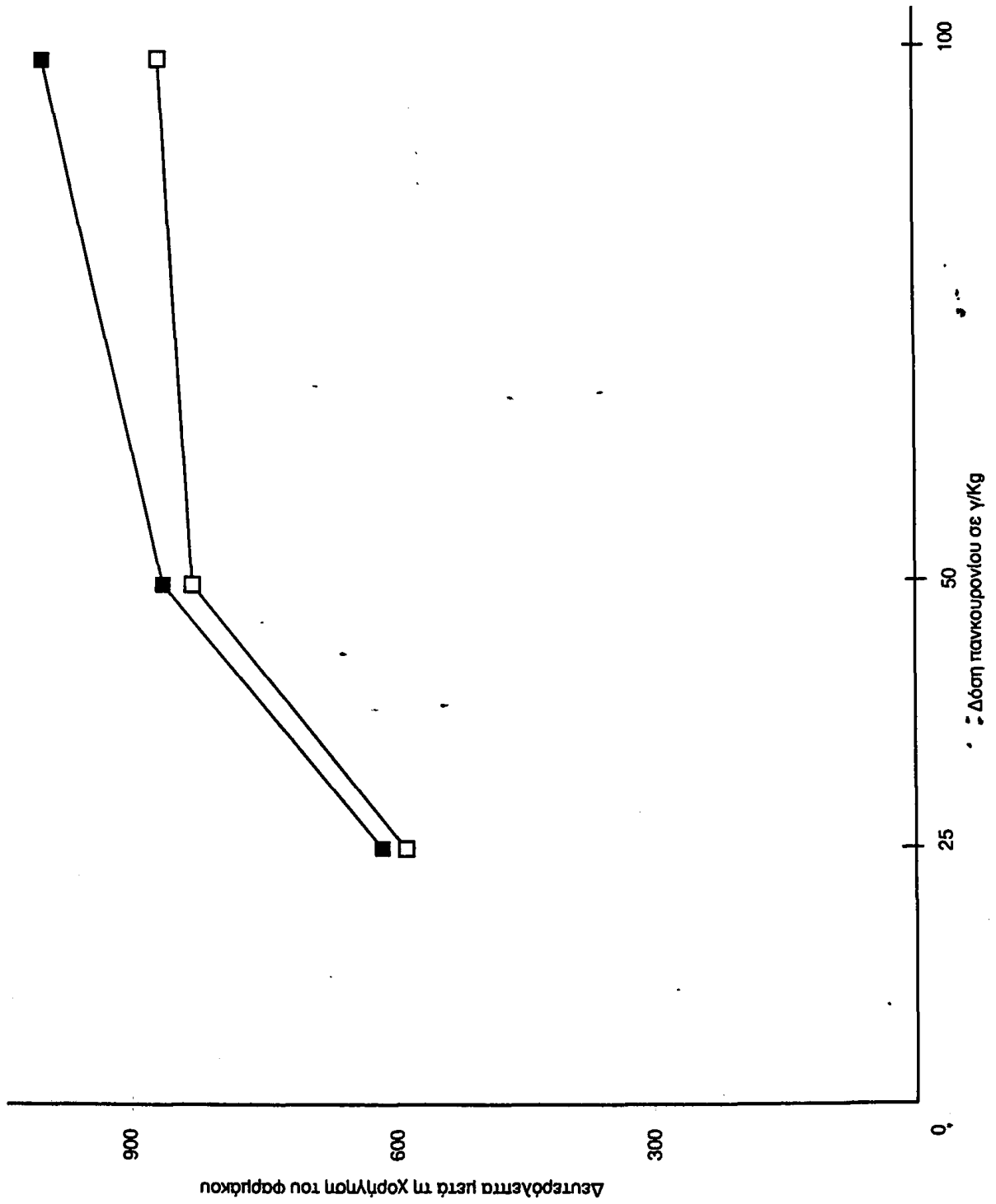


**Σχήμα 4.** Μέγιστη ελάττωση μυϊκής σύσπασης (μυοχάλαση) μετά από χορήγηση πανκουρονίου σε επίμνες φυσιολογικούς και σε επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.



επίμνες που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη.

□ Φυσιολογικοί  
■ Υδροκορτιζόνη





## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι φανερό ότι η χρόνια ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση υδροκορτιζόνης (για περίοδο άνω του μηνός - 36 ημέρες), επιφέρει σοβαρές μεταβολές τόσο στην ιστολογική δομή των σκελετικών μυών όσο και στον τρόπο λειτουργίας τους.

Μυοπάθεια των σκελετικών μυών από κορτικοειδή έχει αναφερθεί και προηγουμένως (Zirmanova et al 1982, Durant et al 1984, Bolton 1993). Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχει διαπιστωθεί απώλεια των παχέων μικρονηματίων μυοσίνης από τις σκελετικές μυϊκές ίνες - Μυοπάθεια των παχέων μικρονηματίων. (Danon and Carpenter 1991, Bolton 1993).

Τις ιστολογικές αλλοιώσεις των σκελετικών μυών στην χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης, συνοδεύουν και λειτουργικές μεταβολές των σκελετικών μυών τις οποίες αναλύουμε παρακάτω. Οι μεταβολές αυτές της λειτουργικότητας των σκελετικών μυών ασφαλώς αντικατοπτρίζουν σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις που προκάλεσε το κορτικοειδές αν και ο ακριβής συσχετισμός ιστολογικών και λειτουργικών διαταραχών δεν έγινε δυνατόν να επιτευχθεί στην παρούσα εργασία όπως αναλύεται παρακάτω. (Zochodne et al 1994).

Προηγούμενοι ερευνητές είχαν προσφέρει ενδείξεις ότι η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης μπορούσε να προκαλέσει μία αύξηση της διεγερσιμότητας των κινητικών νευρώνων των σκελετικών μυών ενδεχομένως λόγω αλλοιώσεων του νευρώνα. (Riker et al 1975, Wilson et al 1974). Στις δικές μας πειραματικές συνθήκες δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στους βασικούς χαρακτήρες της μυϊκής σύσπασης στα πειραματόζωα που έλαβαν χρονίως υδροκορτιζόνη, όταν το κορτικοειδές χορηγείτο μόνο του χωρίς άλλο φάρμακο.

Τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης μας προέρχονται από τη διαπίστωση της τροποποίησης της αντίδρασης του σκελετικού μύος όταν εδίδοντο τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα σουκινυλοχολίνη και πανκουρόνιο σε πειραματόζωα που προηγουμένως είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη. Η χορήγηση του συνδυασμού σουκινυλοχολίνης και υδροκορτιζόνης έδωσε χαρακτηριστικά ευρήματα. Παρατηρήθηκε ότι στα πειραματόζωα που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη η προκαλούμενη από την σουκινυλοχολίνη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης, δηλαδή η μυοχάλαση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ότι στα πειραματόζωα που δεν είχαν λάβει υδροκορτιζόνη. Δηλαδή η ικανότητα του σκελετικού μύος για σύσπαση ελαττωνόταν από την σουκινυλοχολίνη σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό όταν είχε χορηγηθεί προηγουμένως υδροκορτιζόνη από ότι αν δεν είχε χορηγηθεί το κορτικοειδές.

Το φαινόμενο αυτό διαπιστώθηκε μετά από τη χορήγηση διαφόρου μεγέθους δόσεων, δηλαδή 625, 1250 και 2500 μg σουκινυλοχολίνης ανά kg βάρους πειραματοζώου. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην μικρή δόση του μυοχαλαρωτικού (625 μg/kg), ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν ιδιαίτερα δραστικός και είχε ως αποτέλεσμα την κατά 47% περίπου μεγαλύτερη μυοχάλαση από ότι η χορήγηση μόνης της σουκινυλοχολίνης. Μόνη της η σουκινυλοχολίνη σ' αυτή τη δόση προκαλεί ελάττωση κατά 38% της σύσπασης των φυσιολογικών επιμύων. Στη δόση αυτή το μυοχαλαρωτικό πιθανώς καλύπτει

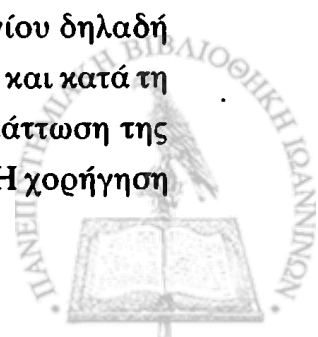
ένα σημαντικό μέρος των υποδοχέων (Paton and Wand 1967, Duran et al 1984). Όσο οι δόσεις του μυοχαλαρωτικού μεγάλωναν, τόσο ο συνδυασμός των φαρμάκων γινόταν λιγότερο δραστικός. Στη δόση 2500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ο συνδυασμός των φαρμάκων δεν είχε πια μεγαλύτερο αποτέλεσμα από ότι είχε μόνη της η σουκινυλοχολίνη.

Επίσης παρατηρήθηκε ότι στα πειραματόζωα που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη, η χορήγηση σουκινυλοχολίνης προκαλούσε βράχυνση του χρόνου στον οποίο εμφανιζόταν η μεγίστη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης. Στις μικρές δόσεις σουκινυλοχολίνης (625  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) τα πειραματόζωα που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη είχαν κατά 30% περίπου μικρότερο χρόνο εμφάνισης της μεγίστης μυοχάλασης σε σχέση με τα πειραματόζωα που δεν είχαν λάβει υδροκορτιζόνη. Σε μεγαλύτερες δόσεις ο συνδυασμός των φαρμάκων ήταν περισσότερο δραστικός και ο χρόνος εμφάνισης ήταν μέχρι και κατά 80% μικρότερος.

Η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης τροποποιούσε και το χρόνο αποκατάστασης της μυϊκής σύσπασης του σκελετικού μύος. Έτσι σε όλες τις δόσεις σουκινυλοχολίνης η αποκατάσταση της μυϊκής σύσπασης επιβραδυνόταν στα πειραματόζωα που είχαν λάβει υδροκορτιζόνη. Στις μεγαλύτερες δόσεις ο συνδυασμός των φαρμάκων ήταν περισσότερο δραστικός. (Djouha et al 1979).

Τα παραπάνω λειτουργικά φαινόμενα του σκελετικού μύος μετά από χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης είναι αμφίβολο αν απλά οφείλονται στις αδρές ιστολογικές αλλοιώσεις που περιγράφηκαν. Αυτό γιατί οι συντονισμένες μεταβολές της μυϊκής λειτουργίας όπως είναι η προοδευτική ελάττωση της μυοχαλαρωτικής επίδρασης του συνδυασμού των φαρμάκων με την αύξηση της δόσης της σουκινυλοχολίνης, η προοδευτική αύξηση της επιταχυντικής επίδρασης στην εμφάνιση της μυοχάλασης από το συνδυασμό φαρμάκων με την αύξηση της δόσης της σουκινυλοχολίνης και τα άλλα παραπλήσια φαινόμενα, δεν είναι δυνατόν να οφείλονται στις αδρές και μη ειδικές μεταβολές της κατά τόπους νέκρωσης και καταστροφής των μυϊκών ινών. Φαίνεται πιθανώτερο ότι οφείλονται σε γενικευμένες, λεπτές και διάχυτες σε όλο τον μυ ιστολογικές μεταβολές οι οποίες αφορούν το σύνολο των μυϊκών ινών και οι οποίες δεν είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μικροσκοπικά κάτω από τις συνθήκες της παρούσας μελέτης. Οι αδρές ιστολογικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν, προφανώς αποτελούν την ακραία έκφραση των λεπτοτέρων και πιο διαχύτων ιστολογικών μεταβολών, οι οποίες σε ωρισμένες μόνον θέσεις του μύος έφθασαν σε επίπεδο που μπορούν να παρατηρηθούν με το φωτομικροσκόπιο. (Dugant et al 1984, Bolton 1993).

Η χορήγηση του συνδυασμού πανκουρονίου και υδροκορτιζόνης έδωσε πολύ ενδιαφέροντα ευρήματα. Στα πειραματόζωα που είχαν λάβει χρονίως υδροκορτιζόνη, η προκαλούμενη από το πάνκουρόνιο ελάττωση της μυϊκής σύσπασης, δηλαδή η μυοχάλαση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ότι στα πειραματόζωα που δεν είχαν λάβει υδροκορτιζόνη. Αυτό παρατηρήθηκε σε όλες τις χρησιμοποιηθείσες δόσεις πανκουρονίου δηλαδή 25, 50 και 100  $\gamma/\text{kg}$ . Όπως και με τον προηγούμενο συνδυασμό φαρμάκων, έτσι και κατά τη μελέτη του συνδυασμού πανκουρονίου-υδροκορτιζόνης, πιστοποιήθηκε ελάττωση της δραστηριότητας του συνδυασμού με την αύξηση της δόσης του πανκουρονίου. Η χορήγηση



του συνδυασμού πανκουρονίου-υδροκορτιζόνης προκαλούσε βράχυνση του χρόνου στον οποίο εμφανιζόταν η μεγίστη ελάττωση της μυϊκής σύσπασης. Ο συνδυασμός πανκουρόνιο-υδροκορτιζόνη ήταν περισσότερο δραστικός στις μεγάλες δόσεις πανκουρονίου. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών φαρμάκων επιβράδυνε την αποκατάσταση της μυϊκής σύσπασης μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης πανκουρονίου. Στις άλλες δόσεις δεν υπήρξε αξιόλογη επίδραση του συνδυασμού αυτού των φαρμάκων.

Και εδώ τα παρατηρηθέντα λειτουργικά φαινόμενα του σκελετικού μυός θα μπορούσαν να εξηγηθούν καλύτερα με βάση διάχυτες αλλοιώσεις των μυϊκών ινών και δεσμίδων για τους λόγους που εκτέθηκαν παραπάνω στην περίπτωση της σουκινυλοχολίνης.

Μελέτες πάνω στην τροποποίηση της ευαισθησίας στα μυοχαλαρωτικά φάρμακα, πειραματοζώων που ελάμβαναν χρονίως υδροκορτιζόνη έχουν γίνει και στο παρελθόν. Έτσι σε πειράματα σε γάτες είχε διαπιστωθεί ότι όταν ελάμβαναν χρονίως υδροκορτιζόνη αυξανόταν η ευαισθησία στο μυοχαλαρωτικό σουκινυλοχολίνη. Για το πανκουρόνιο δεν είχε διαπιστωθεί κάτι παρόμοιο. (Durant et al 1984).

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι εμφανές ότι η δράση τόσο του πανκουρονίου όσο και της σουκινυλοχολίνης τροποποιούνται από την επίδραση της χρόνιας χορήγησης υδροκορτιζόνης. Οι μηχανισμοί όμως δια των οποίων επέρχεται αυτή η τροποποίηση είναι δύσκολο να διαλευκανθούν πλήρως με τα δεδομένα της εργασίας αυτής. Το πανκουρόνιο αποτελεί έναν μη αποπολωτικό νευρομυϊκό αδρανοποιητικό παράγοντα (Nondepolarizing neuromuscular blocking agent) δηλαδή έναν παράγοντα που από μόνος του δεν προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης της μυϊκής ίνας. Το μόριο του πανκουρονίου προσηλώνεται παροδικώς στην α-υποομάδα του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης στην μετασυναπτική μεμβράνη της νευρομυϊκής σύναψης στη μυϊκή ίνα. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζει στιγμιαίως την προσκόλληση του μορίου της ακετυλοχολίνης το οποίο έτσι αποτυγχάνει στην προσπάθειά του να προσκολληθεί στον υποδοχέα. Στη συνέχεια, το μη προσκολληθέν μόριο της ακετυλοχολίνης καταστρέφεται από την ακετυλοχολινεστεράση. Εφ' όσον τα μόρια ακετυλοχολίνης δεν μπορέσουν να προσκολληθούν στον υποδοχέα, δεν μπορούν να προκαλέσουν την αντίστοιχη φυσικοχημική μετατροπή του. Έτσι δεν ενεργοποιείται ο απαραίτητος μηχανισμός για να περάσουν ιόντα  $\text{Na}^+$  στη μεμβράνη της μυϊκής ίνας, από έξω προς τα μέσα και επομένως δεν προκαλείται αποπόλωση της μεμβράνης και δεν παράγεται η ηλεκτρική διέγερση που προκαλεί την μυϊκή σύσπαση. (Meyers, 1977, Laffin, 1977, Miller, 1986, Bowman, 1993, Pollard, 1993).

Στις μικρές και μεσαίες δόσεις πανκουρονίου ασφελώς ισχύει ο παραπάνω διαπιστωμένος από προηγούμενους ερευνητές μηχανισμός δράσης του μυοχαλαρωτικού δηλαδή η αναστολή της δράσης της ακετυλοχολίνης λόγω του ανταγωνισμού που υφίσταται από το πανκουρόνιο για την στιγμιαία προσήλωση στην α-υποομάδα του υποδοχέα (Competitive inhibition). Είναι φανερό ότι το μέγεθος αυτής της αναστολής εξαρτάται τόσο από την ποσότητα του πανκουρονίου όσο και από την ποσότητα της ακετυλοχολίνης που υπάρχει στο υγρό του συναπτικού διαστήματος. Όσο η ποσότητα του πανκουρονίου αυξάνει τόσο η

νευρομυϊκή αδρανοποίηση (Neuromuscular block) αυξάνει και η μυοχάλαση είναι μεγαλύτερη, πράγμα που έχει διαπιστωθεί στην εργασία μας και σε προηγούμενες έρευνες.

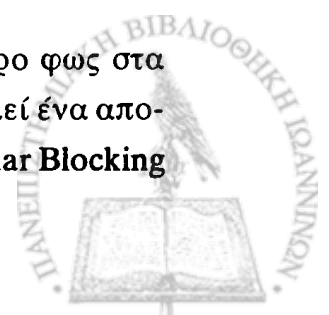
Όταν όμως χορηγηθούν μεγάλες δόσεις πανκουρονίου τότε ο μηχανισμός αλλάζει και τότε φαίνεται ότι πραγματοποιείται μόνιμη και όχι παροδική προσήλωση του πανκουρονίου στις α-υποομάδες του υποδοχέα (Bowman, 1980). Είναι φυσικό λοιπόν ότι όταν όλοι οι υποδοχείς καταληφθούν από πανκουρόνιο, τότε κάθε παραπάνω αύξηση της ποσότητας του πανκουρονίου δεν επιφέρει πλέον μεγαλύτερο αποτέλεσμα. (Στην πραγματικότητα και μόνον η μία από τις δύο α-υποομάδες του υποδοχέα αν καταληφθεί από πανκουρόνιο, τότε η δράση της ακετυλοχολίνης αναστέλλεται). Αυτό το αναμενόμενο αποτέλεσμα διαπιστώθηκε στην εργασία μας όπου η προκαλούμενη μυοχάλαση από το πανκουρόνιο στις μεγάλες δόσεις δεν αυξάνει με την ίδια ταχύτητα όπως συμβαίνει στις μικρότερες παρά την αύξηση του μυοχαλαρωτικού. Έτσι στο Σχήμα 4, η γραμμή που εκφράζει την αύξηση, τείνει να πλησιάσει περισσότερο την οριζόντια θέση στις μεγάλες δόσεις πανκουρονίου. (Waldenlind 1978, Miller 1986).

Αναστολή της δράσης της ακετυλοχολίνης θα μπορούσε να προέλθει και από την ελάττωση της ποσότητάς της στο συναπτικό διάστημα. Ο κυριώτερος παράγοντας που επηρεάζει την ποσότητα αυτή είναι το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση που καταστρέφει την ακετυλοχολίνη. Η αύξηση της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου θα προκαλούσε μεγαλύτερη καταστροφή ακετυλοχολίνης και ελάττωση της ποσότητάς της στο συναπτικό διάστημα. Αυτό θα είχε ως συνέπεια την υπερίσχυση του πανκουρονίου στον ανταγωνισμό του με την ακετυλοχολίνη και την επίταση της αδρανοποίησης (Block), δηλαδή την επίταση της μυοχάλασης (Bowman 1993). Θα μπορούσε να σκεφθεί κανείς ότι αυτός ενδεχομένως είναι και ο τρόπος δράσης της χρονίως χορηγηθείσας υδροκορτιζόνης η οποία όπως παρατηρήθηκε στην εργασία μας επιτείνει την προκαλούμενη από το πανκουρόνιο μυοχάλαση. Θα μπορούσε δηλαδή να υποθεθεί ότι η υδροκορτιζόνη αυξάνει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης. Ένας άλλος τρόπος δράσης της υδροκορτιζόνης θα μπορούσε να είναι η απευθείας επίδραση στους υποδοχείς με αποτέλεσμα την μεταβολή της δράσης τους, ώστε να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στη μυοχάλαση.

Αυτός ο δεύτερος πιθανός τρόπος δράσης της υδροκορτιζόνης δηλαδή η απ' ευθείας επίδραση στους υποδοχείς μπορεί να εξηγήσει και την εξαιρετικά ενδιαφέρουσα παρατήρηση στην εργασία μας ότι η υδροκορτιζόνη δεν έχει σημαντική επίδραση στις μεγάλες δόσεις πανκουρονίου, όπου πρακτικώς δεν επιτείνει την μυοχάλαση του πανκουρονίου.

Η μόνιμη δέσμευση των υποδοχέων από το πανκουρόνιο στις μεγάλες δόσεις δεν επιτρέπει να εκδηλωθεί καμμία παραπάνω επίδραση της υδροκορτιζόνης πάνω σε αυτούς έστω και αν η υδροκορτιζόνη ήδη έχει καταστήσει τους υποδοχείς πιο ευαίσθητους στην ακετυλοχολίνη. (Riker 1975, Miller 1986, Colquhoun 1986, Bowman 1993).

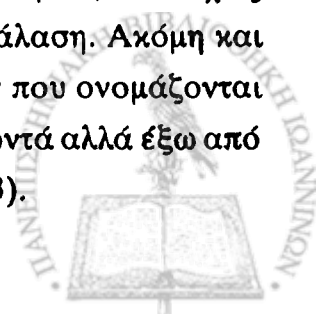
Τα αποτελέσματα της χορήγησης σουκινυλοχολίνης ρίχνουν περισσότερο φως στα φαινόμενα που παρατηρήθηκαν στην εργασία μας. Η σουκινυλοχολίνη αποτελεί ένα αποπλωτικό νευρομυϊκό αδρανοποιητικό παράγοντα (Depolarizing Neuromuscular Blocking



Agent) διότι και από μόνη της θα μπορούσε (όταν προσηλωθεί στον υποδοχέα όπως περιπου η ακετυλοχολίνη) να προκαλέσει αποπόλωση της μεμβράνης της μυϊκής ίνας. Στην πραγματικότητα όμως τα μόρια της σουκινυλοχολίνης (όπως και των άλλων αποπολωτικών παραγόντων) εισέρχονται επιπλέον και στον διάυλο του υποδοχέα και έτσι παρεμποδίζουν την δίοδο των ιόντων νατρίου από έξω προς το εσωτερικό της μυϊκής ίνας. Άρα τελικά δεν προκαλείται αποπόλωση της μεμβράνης και δεν παράγεται η ηλεκτρική διέγερση που προκαλεί την μυϊκή σύσπαση.

Στις συνήθεις δόσεις τα μόρια της σουκινυλοχολίνης δεν προσηλώνονται μονίμως μέσα στον διάυλο, αλλά εισέρχονται και εξέρχονται πολλές φορές όταν το κανάλι ανοίγει. Αυτό όμως παρεμποδίζει τα ιόντα νατρίου να περνούν κανονικά. Όπως είναι φυσικό η επίδραση αυτή εξαρτάται από την ποσότητα του φαρμάκου. Όσο αυξάνει η δόση του μυοχαλαρωτικού τόσο αυξάνει και η νευρομυϊκή αδρανοποίηση και γίνεται μεγαλύτερη η μυοχάλαση όπως έχει διαπιστωθεί στην εργασία μας και σε προηγούμενες έρευνες. Σε ωρισμένες περιπτώσεις όμως, όπως στις μεγάλες δόσεις ή στην επανειλημμένη χορήγηση του αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού, είναι δυνατόν να επέλθει μόνιμη μεταβολή των χαρακτηρισμών του υποδοχέα. Αυτό αποδίδεται σε φυσικοχημικές μεταβολές και ονομάζεται απευαισθητοποίηση του υποδοχέα ή αντίδραση φάσης II. Ίσως αυτό να αποτελεί και την εξήγηση του φαινομένου που παρατηρήθηκε στην εργασία μας, ότι σε υψηλές δόσεις σουκινυλοχολίνης προκαλείται σχετικώς μικρή αύξηση της μυοχάλασης παρά την σημαντική αύξηση της δόσης του μυοχαλαρωτικού. (Durant et al 1984, Miller 1986, Bowman 1993).

Η παρατήρηση ότι η χρονίως χορηγούμενη υδροκορτιζόνη προκαλεί επίταση της νευρομυϊκής αδρανοποίησης που επέρχεται με τη χρήση σουκινυλοχολίνης είναι πολύ σημαντική. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και με τη χρήση πανκουρονίου. Η δράση φαρμάκων που επηρεάζουν την δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης οδηγεί σε αντίθετα αποτελέσματα στις περιπτώσεις σουκινυλοχολίνης και πανκουρονίου. Έτσι η χορήγηση της νεοστιγμίνης (η οποία επηρεάζει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης), οδηγεί σε ελάττωση της νευρομυϊκής αδρανοποίησης με το πανκουρόνιο, ενώ οδηγεί σε αύξηση της νευρομυϊκής αδρανοποίησης με την σουκινυλοχολίνη. (Namba et al 1971, Bowman 1993). Επομένως η παρατήρηση ότι στα πειράματά μας η υδροκορτιζόνη συμπεριφέρεται το ίδιο και κατά τη χορήγηση πανκουρονίου και κατά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης, υποδεικνύει ότι ο τρόπος δράσης της δεν σχετίζεται με μεταβολές στο σύστημα της ακετυλοχολινεστεράσης. (Patten et al 1974, Deneler 1979). Είναι πιθανόν ότι η δράση της υδροκορτιζόνης σχετίζεται με την κατάσταση των υποδοχέων και την ανάπτυξη μεγαλύτερης ευαισθησίας τους στη νευρομυϊκή αδρανοποίηση. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ανώριμοι υποδοχείς όπως οι υποδοχείς εμβρύων, νεογεννήτων οργανισμών, υποδοχείς κατά την αναγέννηση των νεύρων κ.ά. δεν είναι ευαίσθητοι στη μυοχάλαση. Ακόμη και στους ενήλικες υπάρχει πάντοτε ένας αριθμός παρομοίων υποδοχέων που ονομάζονται «υποδοχείς εμβρυϊκού τύπου» οι οποίοι συνήθως είναι εντοπισμένοι κοντά αλλά έξω από την τελική κινητική πλάκα "Extrajunctional Receptors". (Bowman 1993).



Επειδή είναι γνωστό ότι η υδροκορτιζόνη επιτελεί ωριμοποιητικό ρόλο σε πολλά λειτουργικά συστήματα ιδίως των νεογεννήτων οργανισμών (Ashmore and Weber 1968) θα μπορούσε και εδώ να προκαλεί τη μετατροπή των άωρων υποδοχέων σε ωρίμους και να επιφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία του μυός στους μυοχαλαρωτικούς παράγοντες. Με τα παραπάνω συμφωνεί και το γεγονός ότι τα έμβρυα και οι νεογέννητοι οργανισμοί οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επαρκώς εκτεθεί στην έκκριση υδροκορτιζόνης δεν είναι ευαίσθητοι στα μυοχαλαρωτικά. (Greengard 1968, Walker 1968, Cook 1981).

Η παρατήρηση ότι η υδροκορτιζόνη δεν έχει σημαντική επίδραση στις μεγάλες δόσεις σουκινυλοχολίνης όπου πρακτικώς δεν επιτείνει τη μυοχάλαση συμφωνεί με τα προηγούμενα. Η μόνιμη φυσικοχημική μεταβολή του υποδοχέα (απευαισθητοποίηση) στις μεγάλες δόσεις σουκινυλοχολίνης δεν επιτρέπει να εκδηλωθεί καμιά επίδραση σε αυτούς έστω και αν η υδροκορτιζόνη έχει καταστήσει τους υποδοχείς πιο ευαίσθητους στο μυοχαλαρωτικό. (Wilgenbourg 1979, Durant et al 1984, Bowman 1993).

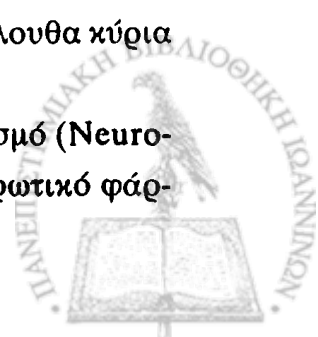
Η παρατήρηση ότι η μεταβολή της ταχύτητας επέλευσης και της διάρκειας της μυοχάλασης δεν ακολουθεί την ίδια πορεία με τη μεταβολή του μεγέθους της μυοχάλασης κατά την αύξηση των δόσεων των μυοχαλαρωτικών, δεν είναι δυνατόν να εξηγηθεί από τα ευρήματα της παρούσας εργασίας. Η επίδραση των φαρμάκων επί των υποδοχέων, είτε απ' ευθείας, είτε εμμέσως (π.χ. δια μέσου του λιποειδικού περιβάλλοντός τους) μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορες φυσικοχημικές διαδικασίες όπως διαταραχές στη ροή των ιόντων, διαταραχές στην ηλεκτρική ισορροπία της τελικής κινητικής πλάκας κ.ά. των οποίων τα τελικά αποτελέσματα επειδή οφείλονται στην αλληλεπίδραση πολλών αντιδράσεων είναι δυνατόν να μην ακολουθούν όλα την ίδια ακριβώς πορεία. (Houslay and Stanley 1982, Miller 1986).

Από την εργασία αυτή γίνεται φανερό ότι η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης ευαισθητοποιεί τους σκελετικούς μύες στη μυοχαλαρωτική επίδραση της σουκινυλοχολίνης και του πανκουρανίου. Ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών σε μετασυναπτικό επίπεδο έχει υποδειχθεί και από προηγούμενους ερευνητές. (Durant et al 1984). Τα ευρήματα αυτά συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της κατάστασης την οποία είναι δυνατόν να έχει δημιουργήσει η προηγηθείσα μιας εγχείρησης, αύξηση των επιπέδων υδροκορτιζόνης, είτε λόγω νοσήματος είτε λόγω χρόνιας χορήγησης του κορτικοειδούς. Η πληρέστερη γνώση της νευρομυϊκής λειτουργίας καθιστά τον ιατρό καλύτερα εξοπλισμένο για την αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενούς κατά την εγχειρητική αγωγή.

Επιβάλλει επίσης τον έλεγχο της νευρομυϊκής λειτουργικότητας σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υδροκορτιζόνη πριν ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με μυοχαλαρωτικά φάρμακα.

Σε γενικές γραμμές τα ευρήματα της παρούσας μελέτης οδήγησαν στα ακόλουθα κύρια συμπεράσματα:

1) Η χρονίως χορηγούμενη υδροκορτιζόνη επιτείνει το νευρομυϊκό αποκλεισμό (Neuromuscular Block) που προκαλείται τόσο από το μη αποπλωτικό μυοχαλαρωτικό φάρ-



μακο πανκουρόνιο όσο και από το αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό φάρμακο σουκινυλοχολίνη.

- 2) Η δράση της υδροκορτιζόνης είναι εντονότερη στις μικρότερες δόσεις των φαρμάκων αυτών ενώ εξασθενεί στις μεγαλύτερες. Παρόμοιο φαινόμενο σχετικά με την ταχύτητα επέλευσης και τη διάρκεια μυοχάλασης δεν παρατηρήθηκε.
- 3) Ο μηχανισμός δράσης της χρονίως χορηγουμένης υδροκορτιζόνης φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μεταβολή των ιδιοτήτων των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.
- 4) Η επίδραση της υδροκορτιζόνης εκδηλώνεται σε ιστολογικό επίπεδο με χαρακτηριστικές βλάβες των σκελετικών μυών που συνίστανται σε αλλοίωση της φυσιολογικής δομής μέχρι και πλήρους νέκρωσης και εξαφάνισης τμημάτων των μυϊκών ινών και δεσμίδων και άλλα σημεία μυοπάθειας. Τα λειτουργικά φαινόμενα είναι δυνατόν να εξηγηθούν με βάση αυτή τη μυοπάθεια.
- 5) Τα ευρήματα της μελέτης αυτής συμβάλλουν στην κατανόηση και καλύτερη αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενούς κατά την εγχειρητική αγωγή.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λειτουργικά και ιστολογικά αποτελέσματα της χρόνιας χορήγησης υδροκορτιζόνης επί του νευρομυϊκού αποκλεισμού ο οποίος εξασκείται από το αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό σουκινυλοχολίνη και το μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό πανκουρόνιο, μελετήθηκαν στον αναισθητοποιημένο άρρενα επίμυα. Το κορτικοειδές (1,5 mg/Kg κάθε τρεις ημέρες επί 36 ημέρες, ενδοπεριτοναϊκώς) επέτεινε σημαντικά την ελάττωση, τη ταχύτητα επέλευσης και τη διάρκεια της ελάττωσης της έμμεσα εκλυόμενης ιστονικής σύσπασης του προσθίου κνημιαίου μύος, η οποία ελάττωση προκαλείτο από την οξεία ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση των μυοχαλαρωτικών σουκινυλοχολίνη (625γ, 1250γ, και 2500γ/Kg) ή πανκουρόνιο (25γ, 50γ και 100γ/Kg). Η επίταση της ελάττωσης της μυϊκής σύσπασης ήταν περισσότερο εμφανής σε μικρές δόσεις μυοχαλαρωτικών ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις η δράση αυτή ελαχιστοποιείτο. Παρόμοιο φαινόμενο που να αφορά τη ταχύτητα επέλευσης και τη διάρκεια της ελάττωσης της σύσπασης, δεν παρατηρήθηκε.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις των πειραματόζων που έλαβαν υδροκορτιζόνη περιελάμβαναν μεταβολή του χρωματισμού, απώλεια της φυσιολογικής δομής, συρρίκνωση και νέκρωση κεντρικών τμημάτων των μυϊκών ινών και άλλα σημεία μυοπάθειας.

Συμπερασματικά η χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης προκαλεί τροποποίηση της ανταπόκρισης του μύος στα μυοχαλαρωτικά σουκινυλοχολίνη και πανκουρόνιο, η δε επίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται σε μυοπάθεια.





## SUMMARY

The functional and histological effects of chronic hydrocortisone treatment on the neuromuscular blockade exerted by the depolarizing agent succinylcholine and the non-depolarizing agent pancuronium, was studied in the anesthetized male rat. The corticosteroid (1,5 mg/Kg every three days for 36 days, intraperitoneally) significantly enhanced the depression rate of onset and duration of the depression, of the indirectly elicited isotonic contraction of the tibialis-anterior muscle, produced by the acute intraperitoneal administration of the muscle relaxants succinylcholine (625  $\gamma$ , 1250  $\gamma$  and 2.500  $\gamma$ /Kg) or pancuronium (25  $\gamma$ , 50  $\gamma$  and 100  $\gamma$ /Kg).

The enhancement of the depression of the muscle contraction was more evident at low doses of the relaxants while at larger doses this action was minimized. A similar phenomenon concerning the rate of onset and duration of the depression, was not observed.

Histological changes of the hydrocortisone-treated animals included change of color, loss of the normal structure, shrinkage and necrosis centrally in muscle fibers and other signs of myopathy.

It is concluded that chronic treatment with hydrocortisone causes a modification of the muscle response to the muscle relaxants succinylcholine and pancuronium. This effect may be due to myopathy.

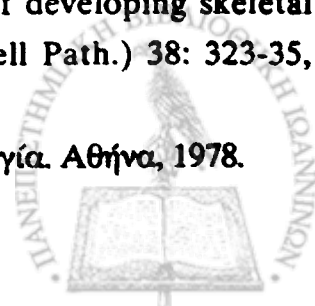


## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

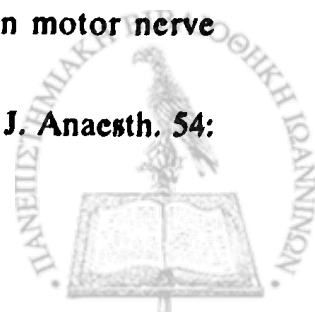
- ADAMS P. R.: Achetylocholine receptor. Kinetics. *J. Membrane Biol.* 58: 161, 1981.
- ANDREU R. and BARRET E. F.: Calcium dependence of evoked transmitter release at very low quantal contents at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 308: 79, 1980.
- ARTS W. F., OOSTERHUIS H. J.: Effects of prednisolone on neuromuscular blocking in mice in vivo. *Neurology* 25: 1088-1090, 1975.
- ASHMORE and WEBER: Hormonal Control. In F. Dickens and W. J. Whelan: *Carbohydrate Metabolism*. Academic Press, London, 1968.
- AZAR U.: The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants. *Anesth.* 61: 173-187 1984.
- BENN ETT. MKK., GALAKOS N., SCHELLER R. H.: Syntaxin; a synaptic protein implicated in docking of synaptic vesicles at presynaptic active zone science. 257: 255-259, 1992.
- BOLTON C. F.: Neuromuscular complication of sepsis. *Int. Care Medicine* 19: 58-63, 1993.
- BLABER L. C. and GOODE J. W.: A comparison of the action of Facilitatory and depolarizing drugs at the mamalian motor nerve terminal. *Int. J. Neur.* 7, 429, 1968.
- BOURNE G. H.: The structure and function of muscle. Academic Press, New York, 1960.
- BOWMAN A. C.: Prejunctional and postjunctional cholineceptors at the neuromuscular junction. *Anesth. Analg.* 59: 935, 1980.
- BOWMAN M. V. and WEBB S. N.: Tetanic fade during patrial transmission failure, produced by nondeporizing nuer blocking drugs in the cat. *Clin. Exp. Pharmacol. Toxicol.* 8: 149, 1976.
- BOWMAN W. C., PRIOR C., MARSHALL I. G.: Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 604: 69-81, 1990.
- BOWMAN W.C.: Physiology and Pharmacology of neuromuscular transmission with special reference to the possiple consequences of prolonged blockade *Int. Care. Med.* 1993.
- BRODSKY J. B., BROCK-UTNE J. G., SAMUELS S. I.: Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. *Anesth.* 51: 259-61, 1979.
- CECCARELLI B. and HURIBU T. W. P.: The vehicle hypothesis of the release of quanta of acetylcholine. *Physiol. Rev.* 60: 396, 1980.
- CHASTAIN C. B., GRAHAM C. L.: Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. *Am. J. Vet. Res.* 40: 936-41, 1979.
- CHOI W. W., GERGIS S. D., SOKOLI M. D.: Effects of succinylcholine, chloride on the response of fast and slow muscle in the cat. *Acta Anesth, Scand.* 28: 516-20, 1984.
- COLQUHOUN D.: On the principles of postsynaptic action of neuromuscular blocking agents. In Karkevich D. A. *New neuromuscular blocking agents. Handbook of Experimental Pharmacology*, V. 79. Springer-Verlag, Berlin 1986.
- COOK D. R.: Muscle relaxants in infants and children. *Anesth. Analg.* 60: 335-43, 1981.
- CULLEN L. K., JONES R. S.: Residual non-depolarising neuromuscular block assessed by train of four stimulation in the dog. *Res. Vet. Sci.* 32: 121-3 1982.



- DANON M. and CARPENTER S.: Myopathy with thick filament myosin loss, following prolonged paralysis during steroid treatment. *Muscle Nerve*. 14: 1131, 1991.
- DAVIS and KOELLE G.B.: Electromicroscopic localisation of acetylcholinesterase and non specific cholinesterase at the neuromuscular junction by gold thiocholine and gold thioacetic acid methods. *J. Cell. Biol.* 34: 157, 1967.
- DENEKER R., RÜDEL R., WARELAS J., BIRNBERGER K. L.: Corticosteroids and neuromuscular transmission: Electrophysiological investigation of the effects of prednisolone on normal and anticholinesterase treated neuromuscular junction. *Pflügers Arch.* 380: 145-151, 1979.
- DESPOPOULOS A., SILBENAGL S.: *Color Atlas of Physiology*. Gerg. Thieme Verlag, N. York 1981.
- DIOUHA H., VYSCOCIL F.: The effect of cortisol on the excitability of the rat muscle fibre membrane and neuromuscular transmission. *Physiol. Bohemoslov.* 28: 485-94, 1979.
- DREYER F.: Acetylcholine receptor. *Brit. J. Anaesth.* 54: 115, 1982.
- DURANT N. N., BRISCOE J. R., KATZ R. L.: The effects of Acute and Chronic Hydrocortisone Treatment on Neuromuscular Blockade in the Anesthetized Cat. *J. Anest.* 61: 144-150, 1984.
- DWYER TM., ADAMS GJ. and HILLE B.: The permeability of the end plate channel to organic cations in frog muscle *J. Gen. Physiol.* 75: 469, 1980.
- FLOYD K.: The physiology of striated muscle. *Br. J. Anaesth.* 52: 111, 1980.
- GALINDO A.: Depolarizing neuromuscular block. *Pharm. Exp. Ther.* 178, 339, 1971.
- GANONG W. F.: *Review of medical Physiology*. Lange Medical Publication, USA, 1973.
- GOOCH J. L., SUCHUYTA M. R., BALBIERZ J. J.: Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agent. *Crit. Care Med.* 19: 1125-1131, 1991.
- GREENGARD O. Enzymic differentiation *J. Cell. Biol.* 39: 55, 1968.
- GRONERT G. A., THEYE R.: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 43: 89-99 1975.
- HEUSER J. E. and REESE T. S.: Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J. Cell. Biol.* 88: 564, 1981.
- HOSSLAY M. D. and STANLEY K. K.: *Dynamics of biological membranes*. J. Wiley, Chichester, U.K., 1982.
- HOUSSEY B.: *Φυσιολογία του ανθρώπου*. Εκδόσεις Παρισιάνου, 1963.
- HOUSSEY A. F.: Muscular contraction. *J. Physiol. London* 243: 1, 1974.
- HUI BARD J. I. and WILSON D. F.: Neuromuscular transmission in a mammalian preparation in the absence of blocking drugs and the effect of d-Tc. In. *Phys.* 228: 307, 1973.
- JIRMANOVA J., SOUKUP I., ZELENÁ J.: The pathomorphology of developing skeletal muscle of rabbits treated with glucocorticoids. *Virch. Arch. (Cell Path.)* 38: 323-35, 1982.
- JUNQUEIRA J. G., CARNEIRO J., CONTOPOULOS A.: *Βασική Ιστολογία*. Αθήνα, 1978.
- KATZ. B.: *Nerve, Muscle and Synapse*: Mc Graw Hill, New York, 1966.



- KELLY R. E. and RICE R. V.: Localization of myocin filaments in smooth muscle. *J. Cell. Biol.* 37: 105 1968.
- KELLY R. E. and RICE R. V.: Ultrastructural studies on the contractile mechanism of smooth muscle. *J. Cell Biol.* 42: 683, 1969.
- ΚΩΤΟΥΛΑΣ Ο. και ΚΩΤΤΟΥΛΑ Α.: Ιστολογία. Το κύτταρο και οι ιστοί. Οθ. Κωττούλας, Ιωάννινα, 1994.
- LAFFIN M. J.: Interaction of pancuronium and corticosteroids. *Anesthesiology* 47: 471-472, 1977.
- LANGMAN J.: *Medical Embryology*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
- MARSHALL I. G., PARSONS S. M.: The vesicular acetylcholine transport, system. *Trends in Neurosciences* 10: 174-177, 1987.
- MARTYN J. A. J., WHITE D. A., GRONERT G. A., JAFFE R. S., WARD J. M.: Up and down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anaesth.* 76: 822-843, 1992.
- MASLAND Q. L. and WINGTON R. S.: Nerve activity accompanying fasciculation produced by prostigmin. *J. Neuroph.* 3, 269, 1940.
- MEYERS E. F.: Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. *Anesthesiology* 46: 148-150, 1977.
- MILEDI R.: Transmitter release induced by injection of calcium ions into the nerve terminals. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 183: 421, 1973.
- MILLER ANESTHESIA. Churchill Livingstone, N. York, 1986.
- MIXAHA Σ.: Ιστολογία. Θεσσαλονίκη, 1986.
- MOORE L. K.: *Basic Embryology and Birth defects*. Saunders W. B., Co, London, 1974.
- MULLINS L. J.: Steady-State calcium fluxes: membrane versus mitochondrial control of ionized calcium in axoplasm. *Fed. Boc.* 35: 2538, 1976.
- NAMBA T., BRUNER N. G., SHAPIRO M. S.: Corticotropin therapy in myasthenia gravis. *Neurology* 21: 1008-1018, 1971.
- OJERA V. J.: Necrotizing myopathy associated with steroid therapy. Report of two cases. *Pathology* 14: 435-8, 1982.
- PATTEN B. M., OLIVER R. L., ENGEL W. K.: Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 24: 442-449, 1974.
- POLLARD B. J.: Which dru-steroid or benzyliisoquinolinium? *Int. Care. Med.* 19: 86-90, 1993.
- RIKER W. F. J.: Actions of Ach. on mamalian motor nerve terminal *J. Pharm. Exp. Ther.* 152, 317, 1966.
- ROSSITER A., SOUNEY P. F., Mc GOWAN J. M., CARVAJAL P.: Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit. care. Med.* 19: 1583-1587, 1991.
- ΣΑΒΒΑΣ Α.: *Ανατομική του Ανθρώπου*, Εκδοτικός Οίκος Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη, 1980.
- SANDOW A.: Skeletal Muscle: *Ann. Rev. Physiol.* 32: 87, 1970.
- STANDAERT F. G. and ADAMS J. E.: The action of such on the mamalian motor nerve terminal. *J. Pharm. Exp. Ther.* 149, 113, 1965.
- STANDAERT F. G.: Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Brit. J. Anaesth.* 54: 131, 1982.

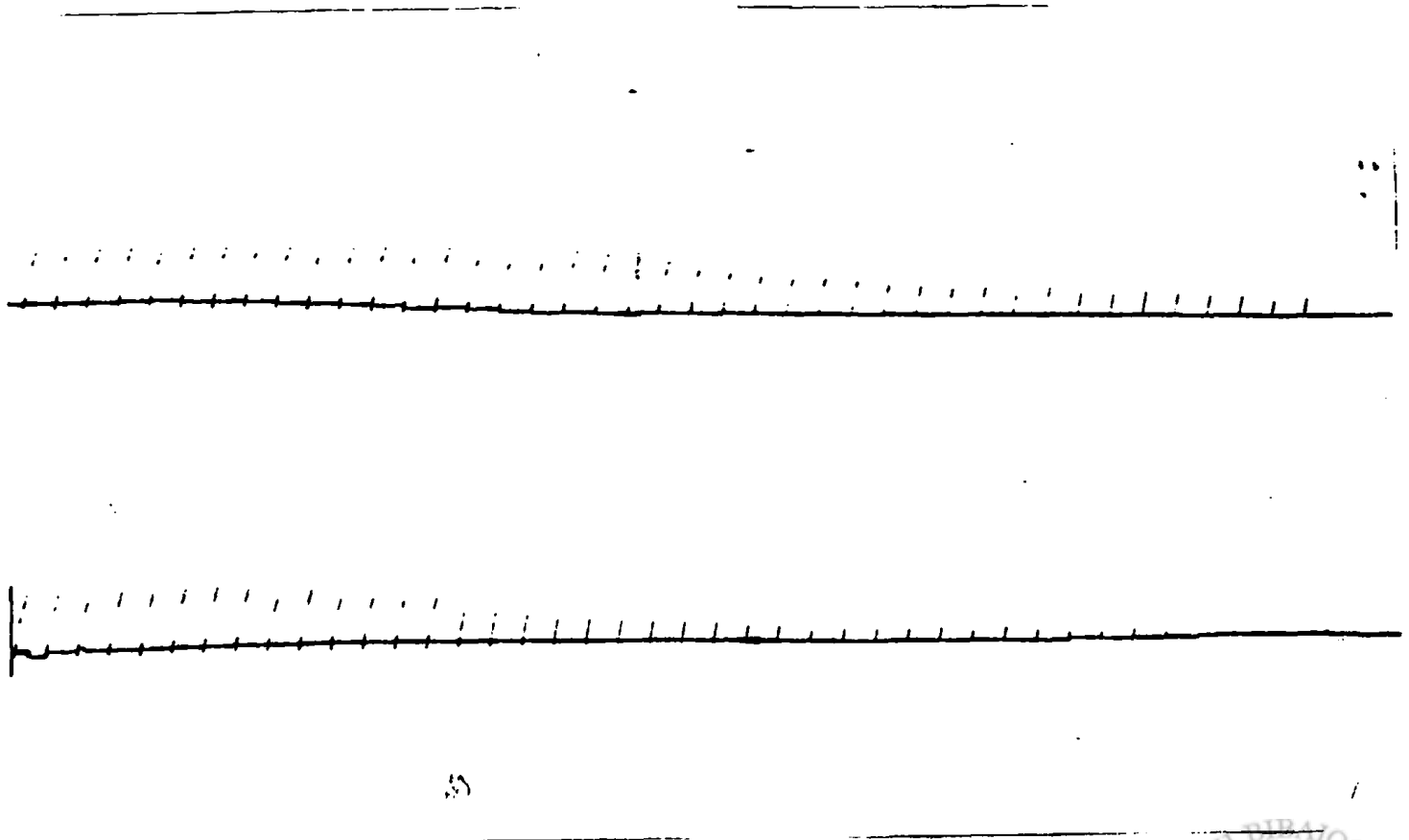


- TER KEURS H. E. O., IWASUMI T. and POLLACK G. H.: The sarcomere length-tension relation in skeletal muscle. *J. Gen Physiol.* 72: 565, 1976.
- THESLEFF S., MOLGO J.: A new type of transmitter release at the neuromuscular junction. *Neuroscience* 9: 1-8, 1983.
- VINCENT A., WRAY D. (eds.): *Neuromuscular transmission, basic and applied aspects.* Manchester, 1990.
- WALKER D. G.: Developmental aspects in. F. Dickens and W. I. Whelan: *Carbohydrate Metabolism.* Academic Press, London, 1968.
- WALDENLIND L.: Pharmacological properties of curare-sensitive receptors mediating post-tetanic potentiation in rat malseter muscle. *Acta. Physiol. Scand.* 103: 160-164, 1978.
- WALTON J.: *Νευρολογία.* Εκδ. Λίτσα, Αθήνα, 1984.
- WASSER P. G.: Molecular basis of curare action. In R. L. Katz: *Muscle relaxants.* *Experta Medica,* Amsterdam, 1976.
- WAUD B. E. and WAUD D. R.: Physiology and Pharmacology of neuromuscular blocking agents in R. L. Katz: *Muscle relaxants Amsterdam Exp. Media,* Amsterdam, 1976.
- WILGENBURG A. V.: The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *Eur. J. Pharmacol.* 55: 355-361, 1979.
- WILSON R. W., WARD M. D., JOHNS T. R.: Corticosteroids. A direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 24: 1091-1095, 1974.
- ZOCHODNE D. W., RAMSAY D.A., SALY V., SHELLEY S., MOFFATT S.: Acute necrotizing myopathy of intensive care. *Muscle and nerve* 17: 285-92, 1994.

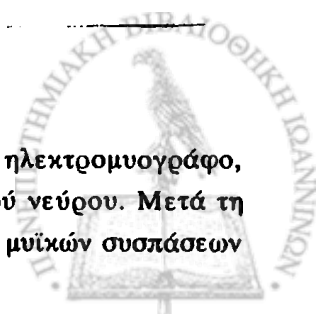




**ΕΙΚΟΝΑ 1:** Επίμυς του οποίου ο πρόσθιος κνημιαίος μυς έχει παρασκευασθεί χειρουργικώς και αναρτηθεί από τον ηλεκτρομυογράφο για να γίνει καταγραφή των μυϊκών συσπάσεων. Το ισχιακό νεύρο έχει παρασκευασθεί και συνδεθεί με σύστημα παροχής ηλεκτρικών διεγέρσεων.



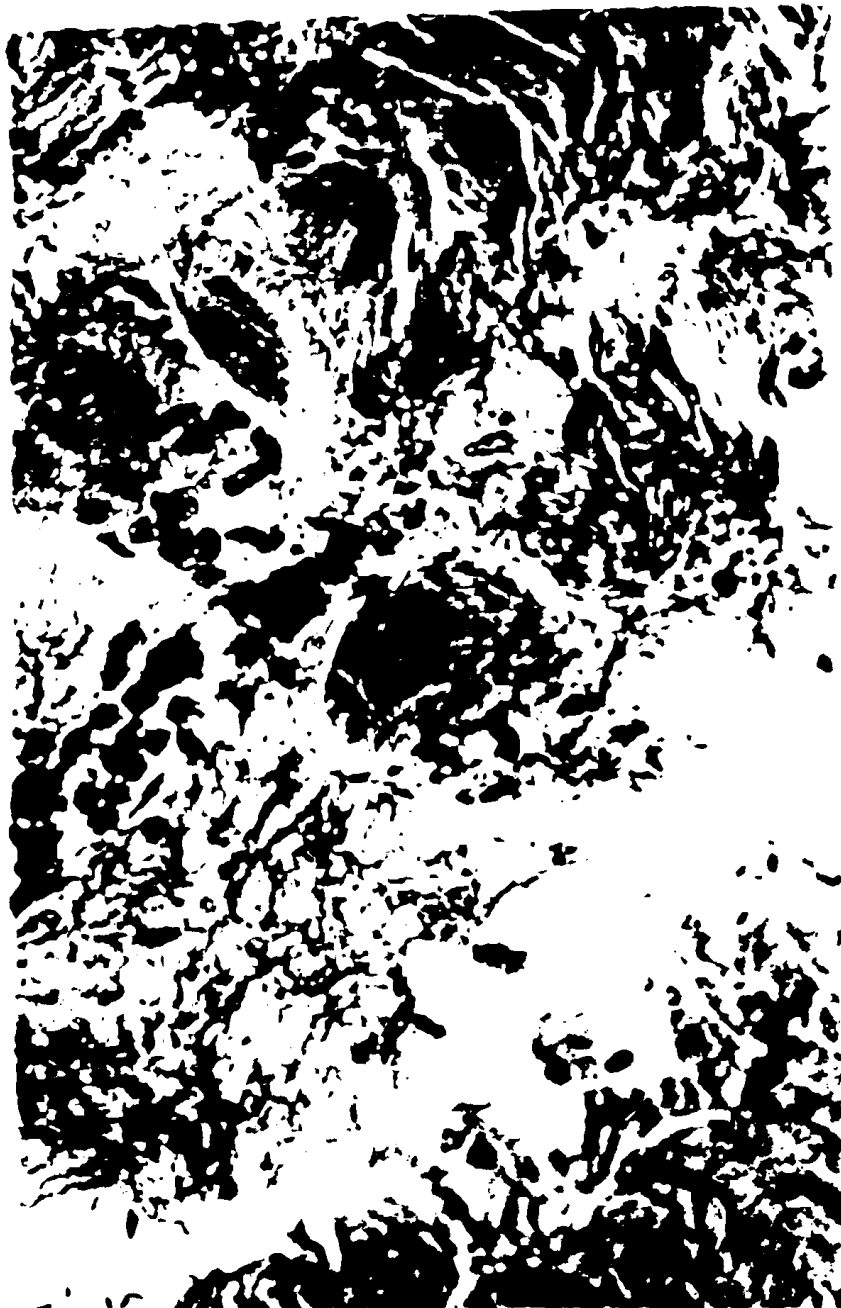
**ΕΙΚΟΝΑ 2:** Καταγραφή των συσπάσεων του προσθίου κνημιαίου μυός επίμυος στον ηλεκτρομυογράφο, προκαλουμένων από διαδοχικές ηλεκτρικές διεγέρσεις διά του ισχιακού νεύρου. Μετά τη χορήγηση του μυοχαλαρωτικού, παρατηρείται ελάττωση του μεγέθους των μυϊκών συσπάσεων σχεδόν μέχρι εξαφάνισης (δεξιό μέρος της εικόνας).





**ΕΙΚΟΝΑ 3:** Τμήμα προσθίου κνημιαίου μυός επίμονος μετά από χρόνια χορήγηση Παρατηρείται καταστροφή τμημάτων μυϊκής δεσμίδας, η οποία εμφανίζει χρωστικών ιδιοτήτων τους. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 250.





EIKONA 4: Τμήμα προσθίου κνημιαίου μυός ε.ΐμνος μετά από χρόνια χορήγι  
Παρατηρείται καταστροφή τμημάτων μυϊκής δεσμίδας, η οποία εμφανι  
φυσιολογικής δομής μέχρι πλήρους νεκρώσεως και εξαφανίσεως τους. 2  
ηωσίνης X 400.







ΕΙΚΟΝΑ 5: Τμήμα ήπατος επίμυος μετά από χρόνια χορήγηση υδροκορτιζόνης. Τα ηπατικά κύτταρα παρουσιάζουν αύξηση του μεγέθους και πολλά κενοτόπια στο κυτταρόπλασμά τους. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 1000.

