

(32)

Wpływ dopaminy podawanej do ciał kolankowatych bocznych na wzrokowe potencjały wywołane błyskiem (FVEP) kory mózgowej u szczurów

The influence of dopamine injected into the lateral geniculate body on flash visual evoked response in rats

Agata R. Plech¹, Ewa Herba¹, Dorota Pojda-Wilczek¹,
Katarzyna Makowiecka-Obidzińska¹, Stefan M. Pojda¹, Andrzej Plech²

¹ Z Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan M. Pojda

² Z Katedry i Zakładu Farmakologii w Zabrze-Rokitnicy Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ryszard Brus

Summary: Purpose: Numerous neurotransmitters and neuromodulators operating on all levels of the visual system, influence the parameters of cortical evoked response. The aim of this study was to find the influence of dopamine (DA) injected into the lateral geniculate body (nucleus) on flash visual evoked response (FVEP).
Material and methods: The experiments were performed on adult Wistar rats. They were implanted with 1 canula conducted into the lateral geniculate body and 2 electrodes: active under the skull on dura mater in occipital region of brain and reference one on the skull in the interorbital region. FVEPs curve before and after injection into the lateral geniculate body 0.9% NaCl and DA were analyzed.
Results: DA in the lateral geniculate body causes increasing latency and amplitude of FVEP peaks.
Conclusions: Dopamine in the lateral geniculate body can improve visual perception in the occipital cortex.

Słowa kluczowe: wzrokowe potencjały wywołane, ciała kolankowate boczne, dopamina, szczury.
Key words: visual evoked potentials, lateral geniculate body, dopamine, rats.

Dopamina (DA) jest aminą katecholową o wielokierunkowym wpływie na procesy fizjologiczne zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym, a w szczególności na aktywność ruchową, procesy poznawcze, pamięć, uczenie się, myślenie, stany emocjonalne. Jest także neuromodulatorem na wielu poziomach układu wzrokowego. Najdokładniej poznany jest jej udział w odbiorze wrażeń wzrokowych na poziomie siatkówki, polegający na kontroli adaptacji do światła i ciemności. Dopamina uczestniczy też w regulacji rytmów dobowych (1). Receptory D_1 biorą udział w odbieraniu bodźców odpowiedzialnych za widzenie obwodowe, przestrzenne, widzenie tła, a więc związane z drogą wielokomórkową M. Natomiast postsynaptyczne receptory D_2 wpływają na widzenie osiowe, centralne, związane z drogą małokomórkową P, czyli warunkujące ostrość wzroku i widzenie barwne (2).

Receptory dopaminowe D_1 i D_2 znaleziono także w ciałach kolankowatych bocznych wzgórza oraz w korze mózgowej, a ich udział w procesie widzenia jest przedmiotem badań klinicznych i doświadczalnych. Oba typy receptorów nie wchodzi w skład żadnego z głównych szlaków dopaminowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przypuszcza się, że

są to kolaterale pochodzące ze szlaku czarnoprążkowego i guzkowo-lejkowego (3).

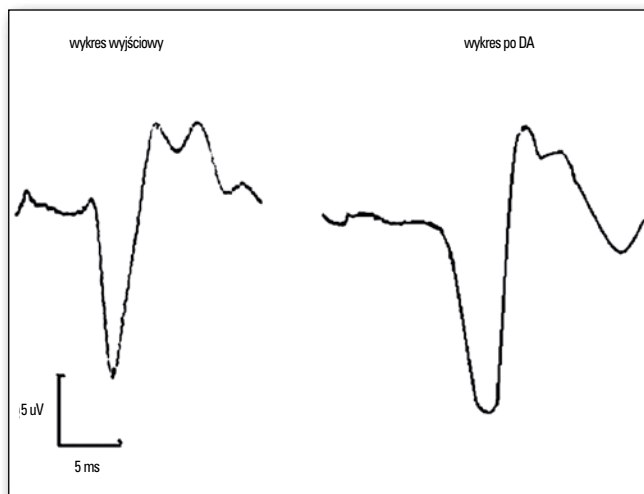
Cel pracy

Celem badań jest określenie roli dopaminy na poziomie ciał kolankowatych bocznych w mechanizmie transmisji i percepcji bodźców wzrokowych ocenianych za pomocą rejestracji wzbudzonych korowych potencjałów wzrokowych.

Materiał i metoda

Doświadczenia były przeprowadzane na dorosłych szczurach szczepu Wistar o masie ciała 220-325 g, pochodzących z Centralnej Zwierzętarńi Doświadczalnej ŚAM w Katowicach. Zwierzęta przez cały okres doświadczenia przebywały w pomieszczeniach o stałej temperaturze $22 \pm 1^\circ\text{C}$, w 12-godzinnym cyklu oświetleniowym (światło w czasie 7.00-19.00), z dowolnym dostępem do wody i standardowej diety laboratoryjnej (Murigran, Motycz k. Lublina).

Zastosowano metodę implantacji caniuł i ich mocowania do kości opracowaną w Katedrze Farmakologii ŚAM w Zabrze (4). Siedem dni przed planowanymi doświadczeniami szczury znie-



Ryc. 1. Wzrokowe potencjały wywołane u szczura – wartości wyjściowe i po podaniu DA.

Fig. 1. Visual evoked potential in rat – initial and after DA data.

czulano wodzianem chloralu (POCH, Gliwice) (300 mg/kg m.c. ip – czyli 0,3 ml 10% roztworu/100 g m.c.). Ich głowę umieszczano w aparacie stereotaksycznym (COMT, Białystok). Po odstonięciu kości nawiercano otwór w pokrywie czaszki o średnicy 1 mm w odległości 3,5 mm w prawo od szwu strzałkowego i 3 mm do tyłu od prawego szwu wieńcowego. Przez otwór wprowadzano kaniulę prowadzącą (C315 Plastic One, Roanoke VA, USA), 1 mm ponad planowanym miejscem wstrzyknięcia do prawego ciała kolankowatego bocznego, na głębokość 4 mm. Ponadto umieszczano 2 elektrody: czynną na oponie twardej w okolicy kory wzrokowej, przez otwór w pokrywie czaszki oraz elektrodę bierną na kości pokrywy czaszki w okolicy międzyczołowej (5). Kaniulę i obie elektrody mocowano na powierzchni czaszki dwiema śrubami i całość zalewano żywicą akrylową (Duracryl, Spofa Dental, Praga, Czechy). Badania wykonano w Katedrze i na Oddziale Klinicznym Okulistyki ŚAM w Bytomiu według metody wprowadzonej i wcześniej opisanej (4-7).

Po 7 dniach od zabiegu szczury ponownie znieczulano wodzianem chloralu (300 mg/kg m.c. ip) i elektrody podłączano

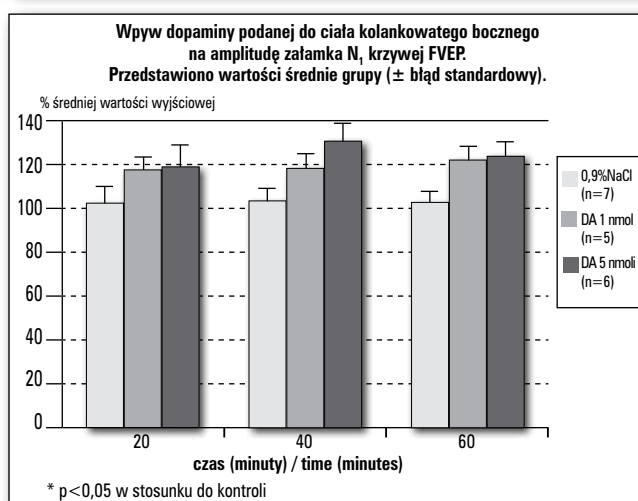
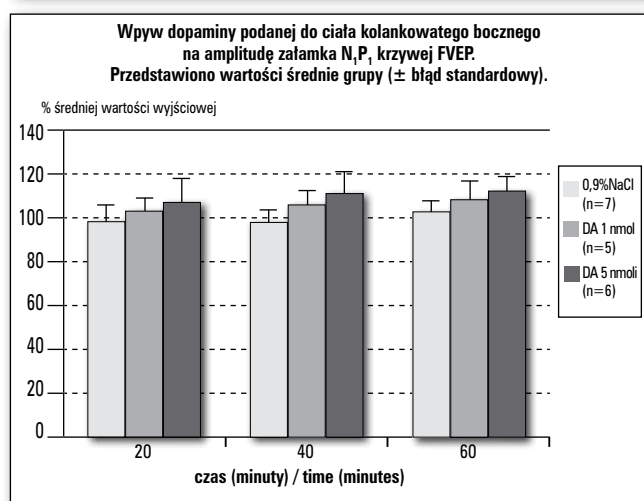
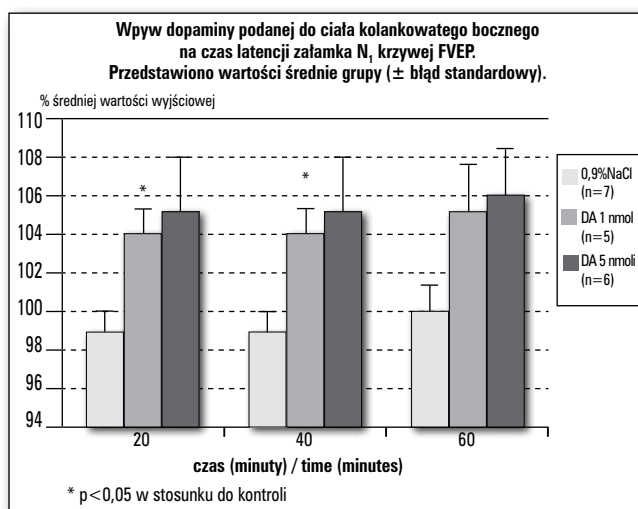
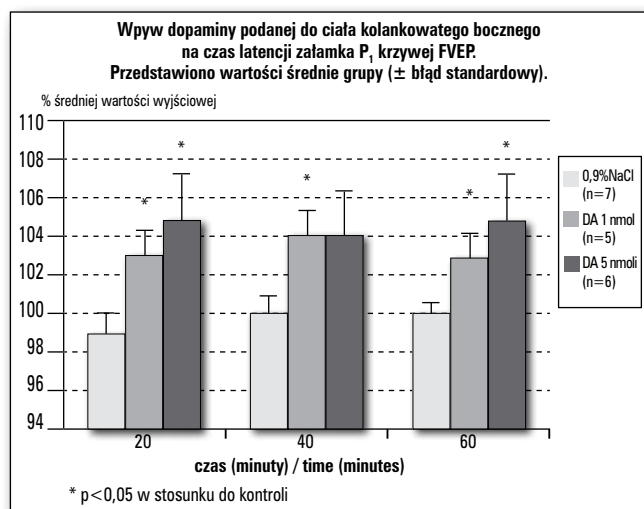
do aparatu elektrofizjologicznego UTAS-1000 (LKC Systems inc. USA), sprzężonego z komputerem zawierającym program Epic 4. Po rozszerzeniu źrenic 1% tropikamidem i 1% siarczanem atropiny oraz rozwarciu szpar powiekowych szwami założonymi na brzegi powiek zwierzę przechodziło okres adaptacji, trwający 20-30 min. Następnie przez 30 min w odstępach co 5 min rejestrowano FVEP standardowymi błyskami w pełnym polu widzenia według programu Epic-4. Wynik uśredniano ze 150 pojedynczych odpowiedzi (ryc. 1). Do kaniuli implantowanej do prawego ciała kolankowatego bocznego wprowadzano kaniulę wstrzykującą długości 6 mm i podawano mikrostrzykawką typu Hamilton 1 µl 0,9% roztworu NaCl i w odstępie 5 min ponownie rejestrowano FVEP (średnia ze 150 pojedynczych odpowiedzi), oceniając efekt stosowanego w doświadczeniu nośnika. W dalszej części doświadczenia podawano do ciała kolankowatego bocznego 1 i 5 nmoli DA w roztworze 1 µl 0,9% NaCl. Po podaniu każdej dawki DA rejestrowano FVEP przez 1 godzinę w odstępach 5-minutowych. Badanie kończono podaniem szczurom śmiertelnej dawki wodzianu chloralu (1000 mg/kg ip), a następnie wstrzykiwano przez kaniulę wstrzykującą do ciała kolankowatego bocznego 2 µl znacznika (1% roztworu żelatyny i tuszu). Mózgi utrwalano w 10% roztworze formaldehydu. Miejsce wstrzyknięcia sprawdzano mikrotomem na seryjnych czołowych skrawkach grubości 50 µm, wykonanych po zamrożeniu preparatów. Z analizy odrzucono rezultaty uzyskane u szczurów, u których miejsce wstrzyknięcia do ciała kolankowatego bocznego było nieprawidłowe lub wątpliwe.

Każdorazowo oceniano następujące parametry krzywej FVEP: latencję fal N_1 i P_1 , amplitudy N_1 oraz P_1 mierzonego od szczytu N_1 ($\delta N_1 P_1$). Za wartość kontrolną przyjęto zapisy FVEP po podaniu roztworu soli fizjologicznej do ciała kolankowatego bocznego u wszystkich szczurów. Grupę badaną stanowiły te same zwierzęta po podaniu DA. Z uwagi na duże różnice w wartościach wyjściowych między poszczególnymi zwierzętami (tab. I) uzyskane wartości bezwzględne wyników wyrażono w odsetkach w stosunku do średniej wartości wyjściowej poszczególnych składowych FVEP dla każdego zwierzęcia oddzielnie. Każde zwierzę stanowiło więc samo dla siebie punkt odniesienia. Za średnią wartość wyjściową FVEP

	Średnia latencja N_1	Średnia latencja P_1	Średnia amplituda N_1	Średnia amplituda $\delta N_1 P_1$
wartości wyjściowe	56 (SD=9)	77 (SD=10)	36 (SD=18)	57 (SD=11)
po podaniu 0,9% NaCl – grupa kontrolna	56 (SD=8)	77 (SD=9)	35 (SD=16)	57 (SD=11)
po podaniu 1 nmola DA – grupa badana	59 (SD=8)	80 (SD=8)	43 (SD=15)	63 (SD=10)
po podaniu 5 nmoli DA – grupa badana	60 (SD=7)	81 (SD=9)	46 (SD=16)	67 (SD=11)

Tab. I. Średnie wartości bezwzględne poszczególnych parametrów FVEP oraz odchylenia standardowe.

Tab. I. Average level FVEP parameters.



Ryc. 2. Wpływ dopaminy podanej do ciała kolankowatego bocznego na parametry krzywej FVEP.
Fig. 2. Influence of dopamine injected into the lateral geniculate body on parameters FVEP.

przyjęto średnią arytmetyczną z 6 kolejnych wartości wyjściowych. Była to norma, czyli 100% odpowiedzi FVEP dla danego zwierzęcia.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą analizy wariancji (ANOVA), a znamienność różnic średnich wartości między grupą kontrolną a doświadczalną za pomocą testu U-Manna-Whitney'a. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach ŚAM w Katowicach (nr 13/00 z dnia 12.09.2000).

Wyniki badań (ryc. 2)

Po podaniu do ciała kolankowatego bocznego DA w dawce 1 nmol latencja załamków N₁ i P₁ wydłużyła się odpowiednio o 3-5% i 2-4% w stosunku do kontroli. Wyniki są statystycznie znamienne od 15.-55. min doświadczenia. Po podaniu dawki do 5 nmoli latencje N₁ i P₁ wydłużyły się jeszcze o dalszy 1%. Amplituda załamka N₁ rosła po podaniu 1 nmola DA o 11-28%. Znamienność statystyczna w stosunku do kontroli wystąpiła w 5., 50. i 60. min. Po zwiększeniu dawki do 5 nmoli wzrost amplitudy N₁ był silniej wyrażony, tzn. o 19-33%, przy istotności (p < 0,05) uzyskanej w 5., 25., 35., 40., 50. i 55. min. Amplituda załamka P₁ mierzonego od szczytu N₁ ($\delta N_1 P_1$)

wzrastała o 12% po podaniu 1 nmola DA i o 17% po dawce 5 nmoli DA.

Dyskusja

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na istotną rolę receptorów dopaminowych ciała kolankowatego bocznego w transmisji bodźców wzrokowych. Wielu badaczy wskazuje na to, że układ dopaminowy związany jest z drogą wielokomórkową M (3,8). Metodą służącą do oceny transmisji bodźców wzrokowych w obrębie tej drogi jest m.in. badanie FVEP.

Wiadomo, że wydłużony czas latencji załamków N₁, a zwłaszcza P₁, świadczy o zaburzeniach w transmisji bodźca wzrokowego, a więc przede wszystkim demielinizacji włókien nerwowych, niedoborze neuroprzekazników i utrudnionej transmisji synaptycznej. Natomiast skrócenie latencji tych załamków przemawia za szybszym przeniesieniem bodźca w drogach wzrokowych (9).

Amplituda załamka $\delta N_1 P_1$ świadczy o informacji docierającej do kory wzrokowej. Wyższa amplituda wskazuje na lepszą percepcję wzrokową (10). Amplituda załamka P₁, mierzonego w stosunku do linii izoelektrycznej, czasem może być trudna do oceny, zwłaszcza w przypadku dużej amplitudy poprzedzającego go N₁. Zastosowano więc wyciążanie jej wartości od szczytu N₁ ($\delta N_1 P_1$).

Po podaniu DA do ciała kolankowatego bocznego stwierdzono z jednej strony zwolnienie przewodnictwa, za czym mogą przemawiać wydłużone latencje załamków negatywnych i pozytywnych, a z drugiej strony poprawę odpowiedzi wzrokowej kory mózgowej manifestującą się zwiększeniem amplitudy N_1 oraz $\delta N_1 P_1$.

Uzyskane wyniki skłaniają do stawiania dalszych ciekawych pytań, np.: czy DA może modulować widzenie? Opierając się na doświadczeniach klinicznych, można przypuszczać, że słaba odpowiedź korowa (VEP) stwierdzana w przypadku niedowidzenia może się poprawić po podaniu DA. Zaobserwowano mianowicie krótkotrwały efekt polegający na wzroście amplitudy fali P_{100} (w pattern VEP) po podaniu doustnym preparatu lewodopa – prekursora DA (Basmak, 11), a także po dożylniej iniekcji preparatów lewodopa i karbidopa (Lequire i Rogers, 12). Wiele jest jednak pytań i wątpliwości, na które należy znaleźć odpowiedź, zanim lek poprawiający widzenie stanie się dostępny.

Wnioski

Dopamina w ciałach kolankowatych bocznych poprzez wydłużenie latencji oraz wzrost amplitudy załamków krzywej FVEP może wpływać na percepcję wzrokową na poziomie kory potylicznej mózgowia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Dowling J.E.: *Retinal neuromodulation: the role of dopamine*. Vis. Neurosci., 1991, 7, 87-97.
2. Bodis-Wollner I., Antal A.: *On the functional significance of primate retinal dopamine receptors*. J. Neural. Transm. Suppl., 1995, 45, 67-74.
3. Masson G., Mestre D., Blin O.: *Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man*. Fundam. Clin. Pharmacol., 1993, 7, 449-63.
4. Plech A., Rykaczewska-Czerwińska M., Bechowski B., Lombarska-Śliwińska D., Małota M., Szewczyk M., Brus R., Konońska D.: *Insect neuropeptide leucopyrokinin (LPK, or Lem-PK) analogues— synthesis and antinociceptive effect in rats*. Pol. J. Pharmacol., 1997, 49, 119-126.
5. Pojda S.M., Plech A.: *Wzbudzone potencjały wzrokowe (VER) czuwających szczurów oznaczone za pomocą zmodyfikowanej komputerowej metody klinicznej*. Ann. Acad. Med. Siles., 1993, 11 suppl., 73-78.
6. Pojda S.M., Plech A.: *The effect of intracerebroventricular injections of betaendorphine on flash visual evoked cortical response (FVER) of rats*. Joint European Research Meeting of Ophthalmology and Vision, Abstract Book, Montpellier, 1994, 15, 17.
7. Herba E., Pojda-Wilczek D., Pojda S.M., Brus R., Plech A.: *Wpływ kadmu stosowanego prenatalnie na wywołane błyskami potencjały kory potylicznej potomstwa szczurów przed i po podaniu norepinefryny do komory bocznej mózgu*. Klin. Oczna, 2000, 102, 233-236.
8. Daniels R., Harding G.F., Anderson F.J.: *Effect of dopamine and acetylcholine on the visual evoked potential*. Int. J. Psychophysiol., 1994, 16, 251-161.
9. Sobieszkańska-Łampika M., Jagielski J., Pilecki W.: *Wzrokowe potencjały wywołane w diagnostyce klinicznej*. Neur. Neurochir. Pol., 1994, 28, 883-890.
10. Pojda S.M., Pojda D.: *Pattern Visual Evoked Responses in amblyopic and cured children*. Transactions 18th meeting European Strabismological Association, Kraków, 1989, Oct., 401-405.
11. Basmak H., Yildirim N., Erdinc O., Yurkadul S., Ozdemir G.: *Effect of levodopa therapy on visual evoked potentials and visual acuity in amblyopia*. Ophthalmologica, 1999, 213, 110-113.
12. Lequire L.E., Rogers G.L., Bremer D.L., Walson P., Hadjiconstantinou-Neff M.: *Levodopa and childhood amblyopia*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strab., 1992, 29, 290-298.

Praca wpłynęła do Redakcji 1.04.2005 r. (746).
Zakwalifikowano do druku 24.04.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agata R. Plech
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki ŚAM
w Katowicach
Szpital Specjalistyczny nr 1
ul. Żeromskiego 7
41-902 Bytom