

TARTU RIIKLIK ÜLIKOOL

Psühhiaatria kateeder

Sisehaiguste propedeutika kateeder

ÜTÜ Psühhiaatria ring

Arvo Luht ja Laur Toomaspoeg

Arstiteaduskonna raviosakonna V kursus

VEREPLASMA KATEHHOOLAMIINIDE

SISALDUSE UURIMINE SKISOFREENIA- JA DEPRESSIIVSETEL

HAIGETEL RAVIKUURI VÄLTEL

Võistlustöö

Töö teaduslikud juhendajad:

professor, med.-doktor J. Saarma

dotsent, med.-doktor J. Riiv

v. tead. töötaja, med.-kand. M. Saarma

Tartu 1972



I SISSEJUHATUS

Psüühiliste haiguste ravi, etioloogia ja patogeneesi probleemidel on tänapäeva meditsiinis küllalt suur tähtsus.

Meie vabariigis moodustavad psühhiaatriliste asutuste voodikohad 12% kõikidest haiglate kohtadest üldse, samal ajal kui USA-s, Inglismaal ja reas teistes riikides on see ligikaudu 50%. Seejuures kasutavad skisofreeniahaiged ligi ühte kümnendikku kogu vabariigi kõikide haiglate vooditest, USA-s aga umbkaudu veerandi (78).

Oluliseks piduriks vaimuhaiguste ravis on nende etioloogia ja patogeneesi ebapiisav tundmine. Skisofreenia tekkepõhjuste ja haiguse kujunemise mehhanismide kohta on tänapäeval eriti vähe midagi kindlat ja üldiselt tunnustatud teada.

Seoses teaduse tormilise arenguga viimastel aastakümnetel on tekkinud aga uued suunad ja perspektiivid skisofreenia jt. vaimuhaiguste etioloogia tundmaõppimiseks. 1950-ndatel aastatel püstitasid H o f f e r, O s m o n d ja S m y t h i e s (60, 61, 73, 83) hüpoteesi, millega omistasid skisofreenia patogeneesis suurt tähtsust adrenaliini ainevahetuse häirumisel tekkivatele psühhotomiimetilistele ainetele. Viimastel aastatel on adrenaliini ainevahetuse häireid täheldatud ka depressiivsete sei-

sundite puhul.

Oma töös me uurisime skisofreenia- ja depressiivsete haigete sümpatoadrenaalse süsteemi mediatorse ja hormonaalse lüli seisundit ravikuuri vältel. Selleks mõõtsime haigetel vereplasma valkudega seotud katehoolamiinide - adrenaliini ja noradrenaliini sisaldust.

Kasutasime K l i i m a n - R e e b e n i metoodikat, mis põhineb katehoolamiinide muutmisel fluorestseerivateks ühenditeks tugevalt aluselises keskkonnas. Mõõtmised teostasime TRÜ eksperimentaaltöökogas valmistatud fluoromeetriga. Uurisime 33 skisofreenia- ja 16 depressiivset haiget.

Meie töö eesmärgiks oli:

1. Selgitada, kas K l i i m a n - R e e b e n i meetod on sobiv ja küllalt tundlik kasutamiseks vaimuhaigete sümpatoadrenaalse süsteemi hindamiseks ja selles esinevate muutuste sedastamiseks ravi käigus.
2. Milline on katehoolamiinide tase skisofreenia- ja depressiivsete haigete veres enne ravi algust võrreldes kontrollgrupiga.
3. Kas skisofreenia- ja depressiivsetel haigetel esineb dünaamilisi muutusi vereplasma katehoolamiinide sisalduses ravikuuri käigus, ja kas neil muutustel on seos haiguse kestuse ja haiglas saavutatud remissiooni astmega.

II KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1. Ülevaade vegetatiivse närvisüsteemi sümpaatilise osa uurimisest.

Esimesena kirjeldas neerupealise medullas spetsiifilise keemilise substantsi olemasolu **V u l p i a n** 1856. aastal. See aine andis joodiga reageerides punase värvuse. Samasuguse värvusreaktsiooni joodiga andis ka neerupealise veenidest kogutud vereplasma. Selle eksperimendiga demonstreeriti katehhoolamiinide (KA) olemasolu neerupealises. Neerupealiste medulla ekstraktide füsioloogilist aktiivsust kirjeldasid üksikasjalisemalt **O l i v e r** ja **S c h ä f e r** 1895.a., **S z y m o n o w i c z** 1895.a. ja **C y b u l s k i** 1896.a. Samuti tehti kindlaks bioaktiivse substantsi olemasolu neerupealise veenides tugeva ärrituse toimele ja järeldati, et seda ainet produtseerib neerupealis.

T a k a m i n e isoleeris 1901.a. esimesena neerupealise medullast spetsiifilise toimeefektiga keemilise aine, mida hakati nimetama adrenaliiniks.

1904.a. sünteesis **S t o l z** adrenaliini koos tema

Andmed sümpato-adrenaalse süsteemi uurimise kohta on saadud **W. C a n n o n**'i (46), **U. S. E u l e r**'i (52) ja **A. V e n d s a l u** (87) töödest.

amiinohomoloogi noradrenaliiniga. Adrenaliini (A) peeti kaua aega mitte ainult neerupealise spetsiifiliseks hormooniks, vaid ka sümpaatiliste närviimpulsside neurohumaarseks ülekandjaks, mis vabaneb sümpaatilistes närvi lõpmetes.

Alles 1946.a. näitas Euler bioloogiliste uurimismeetodite abil, et sümpaatilise ganglioni ja närvi aktiivsus ning nende närvide poolt innerveeritud organite aktiivsus on tihedasti seotud noradrenaliiniga. Paljude autorite (Euler, Peart, Mann, West) uuringud näitasid, et noradrenaliin (NA) on esmajärgulise tähtsusega adrenergiliste närviimpulsside keemilises mediatsioonis.

Bergström, Euler ja Hamberg isoleerisid 1949.a. NA neerupealise ekstraktist ja näitasid, et ta on identne sünteetilise levouhendiga, mis pisut varem oli valmistatud Tullari poolt.

Blascot tegi kindlaks, et NA on vajalik A biosünteesiks. Hilisemate uurimistega täpsustati ka nende reaktsioonide olemus, mille kaudu A muutub NA-ks.

Inimese uriinist on isoleeritud ka kolmas biogeenne amiin - dopamiin (Holz, Heise, Lüdtker 1938.a.). Ka Credner ja Kroneberg näitasid, et inimese uriinis leidub nii A, NA kui ka dopamiin. Hiljem kinnitati seda ka kromatograafilise analüüsiga Euleri ja Helineri poolt.

2. Katehoolamiinide süntees ja metabolism organismis.

Katehoolamiinid (KA) on β -fenüületüülamiini derivaadid, milles fenüülhüdoksüülrühmad on 3. ja 4. positsioonis.

Adrenaliin (A) on peamiselt leitud neerupealiste säsi kromofiinsetest rakkudest. Noradrenaliini (NA) on samuti leitud neerupealiste säsist, kus teda sekreteeritakse kui endokriinset hormooni. Sellele lisaks on NA'l mediaatori funktsioon sümpaatilises närvisüsteemis. Närviimpulsid, mis tulevad postganglionaarse sümpaatilise närvi lõpmeisse, vabastavad mikrokoguses NA'i, mis stimuleerib või inhibeerib efektororgani rakke.

Uuringud fluorestsentshistokeemia ja elektronmikroskoopia abil on viimastel aastatel andnud palju andmeid KA'de paiknemise kohta organismis. KA leidub neerupealise kromofiinses koes, ajus, südames, adrenergilistes närvides ja ganglionides (64). A ja NA sisaldus neerupealiste kromofiinses koes on püsiv ja üsna liigispetsiifiline. Eemaldatud inimese näärmes on leitud 0,5 mg A ja 0,1 mg NA 1 g koe kohta. NA domineerib fetaalses ja neonataalses perioodis, hiljem A sisaldus tõuseb aastatega.

Ülevaade KA-de ainevahetusest on koostatud peamiselt L. I v e r s e n i (64) artiklite põhjal.

Histokeemilise meetodiga on saadud andmeid ka mediaatori jaotumise kohta sümpaatilistes neuronites. NA on kontsentreeritud neuronite terminaalsetesse regioonidesse, kus tema sisaldus on mitusada korda suurem kui kuskil mujal samas närvirakus. Peentel ja paljuharulistel postganglionaarsetel sümpaatilistel närvilõpmetel on mõnemikroniliste vahemaadega varikoossed paksendid. Nendes paksendites arvatakse paiknevat NA varuosakesi. NA vabaneb presünaptilistes närvilõpmetes närviimpulsside saabumisel.

Närvisüsteemis lõpeb KA'de biosüntees NA staadiumis. NA sünteesi kiirus suureneb sümpaatilise närvi elektrilisel stimulatsioonil ja langeb kui närvi aktiivsus on blokeeritud. NA tekke kiirus sõltub türosiini muutumisest 3-, 4-dioksüfenüülalaniiniks (vt. joonis 10). Seda reaktsiooni katalüüsib türosiin 3-hüdroksülaas. Esineb negatiivse tagasiside protsess, mille puhul suured NA kontsentratsioonid pidurdavad selle fermenti tegevust. Neerupealiste säsis on ka teist tüüpi KA biosünteesi kontrollmehhanism. Nimelt on ferment katehhool -N- metüültransferaas koorolluse kortikosteroidhormoonide kontrolli all.

Katehhoolamiinide katabolism on selgunud märgistatud radioaktiivsete KA ainevahetuse jälgimisel katseloomadel ja inimesel. KA degradatsioonist võtab osa kaks fermenti: monoamiinooksüdaas (MAO) ja katehhool -O- me-

tüültransferaas (KOMT). MAO katalüüsib KA oksüdatiivset desamineerimist nende aldehüüdderivaatideks. KOMT katalüüsib metüülrühmade ülekannet S-adenosüülmetioniinilt 3-hüdroksüülpositsiooni KA-1.

KOMT ja MAO inhibiitoreil pole üldiselt võimet tugevdada NA efekti. Nad ei aeglusta KA-de kiiret kadumist tsirkulatsioonist peale nende süstimist. Sellepärast näib KA-de füsioloogiline inaktivatsioon sisaldavat veel teisi - mittefermentatiivseid - protsesse. Kuigi KOMT ja MAO ei näi olevat erilise tähtsusega KA-de desaktiveerimisel - on neil fermentidel teised olulised funktsioonid, nagu NA varude kontsentratsiooni reguleerimine adrenergilistes närvilõpmetes ning toidu amiinide kajutustamine. Kaasajal arvatakse, et NA inaktivatsioon toimub spetsiifilise aktiivse transpordi mehhanismi abil, mis kõrvaldab ta oma aktsioonipaigalt postsünaptilises piirkonnas. Selle seisukoha järgi on NA neuronaalne omastamine adrenergilistes sünapsides võimeline lõpetama samas sünapsis vabastatud NA tegevust. Niisugune omandamisprotsess on samuti võimeline kõrvaldama KA-e tsirkulatsioonist ja on võibolla seotud ka neerupealiste säsist verre eritatud KA-de füsioloogilise tegevuse lõpetamisega.

Kesknärvisüsteemis on NA sisaldus suurim hüpotaalamuses. Hüpotaalamuses leiduvad NA lõpmed saavad alguse neuronite gruppidest, mille rakukehad asuvad ajutüves.

KA-de metabolismi uurimist kesknärvisüsteemis ta-

kistab hematoentsefaalne barjäär, mis takistab märgistatud KA-de kiiret läbitungimist.

Organismi viidud radioaktiivsest adrenaliinist eritub uriiniga muutumatult 5 %, metoksühenditena 90 %, millest metanefriin 40 %, vaniliinmandelhapet 45 %, 3-metoksü - 4 - hüdroksüfenüülglükooli 7 %, 3 -, 4 - di hüdroksümandelhapet ja 3 -, 4 - di hüdroksüfenüülglükooli 2 % (47). KA-de metabolismi iseloomustab joonis 10.

3. Sümpato-adrenaalse süsteemi füsioloogiline funktsioon.

L. A. Orbeli, A. V. Tonkihhi, W. Cannoni jt. (16, 29, 30) autorite arvates on sümpato-adrenaalne süsteem suure tähtsusega organismi neurohumoraalses regulatsioonis. See süsteem ühendab funktsionaalselt närvisüsteemi vegetatiivse osa ja kromofiinse koe seal produtseeritavate katehhoolamiinide rühma kuuluvate hormoonidega. Kasutades mitmesuguseid uurimisvõtteid on tehtud kindlaks, et sümpato-adrenaalsel süsteemil on 4 põhilist toimevaldkonda: ainevahetus, närvisüsteem, endokriinne süsteem ja kardiovaskulaarne süsteem.

Sümpato-adrenaalse süsteemi toime avaldub mediaatorhormoonide adrenaliini (A) ja noradrenaliini (NA) kaudu.

Katehhoolamiinidel (KA) on oluline tähtsus süsivesikute, rasvade, valkude ja mineraalainete ainevahetuses. Kaasaja seisukohtade järgi on adrenaliin^k tähtsas veresuhkru peegli reguleerijaks. Eksperimentaalselt on lei-

tud, et ekvimolekulaarsetes hulkades manustatult avaldab A süsivesikute mobiliseerimisel 10 korda aktiivsemat toimet kui NA. Glükogenolüütilise toime mehhanismi püüti esialgu seletada A otsese mõjuga glükogeenile (56), kuid hilisemad uurimused on näidanud, et glükogenolüüs vallandub tänu adrenaliini aktiveerivale toimele ferment fosforilaasile (74, 85). Mitmete autorite (59) eksperimentaalsete andmete alusel väidetakse, et A toimel intensiivistub glükoosi kasutamine perifeersete kudede poolt.

Senini pole veel päris täpselt teada, missugust osa etendavad katehoolamiinid rasvade ainevahetuses. W a r m i n g , L a r s e n i andmetel (88) kiireneb nende toimel rasvhapete β - oksüdatsioon, mis on ilmsem maksa glükogeeni sisalduse languse foonil.

A-il, väiksemal määral ka NA-il, on lipolüütiline toime. Nende manustamisel suureneb üldine lipiidide, neutraalsete rasvade ja kolesteriini sisaldus maksas (90), millele kaasneb ka neutraalsete rasvade ja fosfolipiidide kuhjumine veres (49).

KA toimel kiireneb rasvkoos rasvade lagunemine, mida saadab rasvhapete sisalduse suurenemine veres ja rasvkoos (63). S. M. L e i t e s jt. (25) näitasid, et rottidel stressi seisundis suureneb rasvhapete sisaldus vereseerumis ja tõuseb ka kudede lipolüütiline aktiivsus.

A toime valkude ainevahetusele on tõenäoliselt

mittespetsiifiline. Võimalik, et see on esilekutsutud teiste hormoonide poolt, mille sisalduse muutusi ta põhjustab (insuliin ja türoksiin). A manustamisel kiireneb organismis valkude ainevahetus. See A toime ilmneb maksa glükogeeni vähenemise korral või kui on manustatud A-i suurtes annustes korduvalt. Ühekordne A manustamine inimesele ei kutsu esile valkude ainevahetuse kiirenemist (21).

A toime kohta naatriumi ja kaaliumi ainevahetusele pole ühtseid seisukohti. A manustamine põhjustab lühiajalise hüperkaleemia. Ühed autorid (81) ei tähelda seejuures plasma naatriumi sisalduse muutusi, teised aga leiavad naatriumi kontsentratsiooni tõusu (48).

N. A. O n i t š e n k o (28) arvates on katehoolamiinide toime naatriumi ja kaaliumi ainevahetusele kahefaasiline, kusjuures üks faas võib üleminna teiseks.

Üheks põhiliseks küljeks A-i toimes ainevahetusele on tema efekt kogu organismi ja üksikute kudede hapniku neeldumisele. On teada, et A toimel tekib oksüdatsiooniprotsesside kiirenemine ja hapnikuvajaduse suurenemine kudedes.

Palju on uuritud A toimet müokardi hapnikuvajadusele. W. R a a b i (33) andmetel suureneb A toimel südamelihase hapniku tarvidus ja laienevad koronaarveresooneid. Koronaararterite laienemine võib aga osutada mitteüllaldaseks, mille tulemusena võib väljakujuneda müokardi hüpoksia seisund. M. E. R a i s k i n a (34)

tuli järeldusele, et hapnikuvajaduse suurenemine südamelihases pole seotud oksüdatsiooniprotsesside kiirenemisega. Tema arvates intensiivistab A verevoolu südamelihasesse, stimuleerides seega hapniku difusiooni. Tekib mulje, nagu suureneks kudede hapnikuvajadus, mida aga tegelikult ei toimu. A tsütotoksilise efekti tõttu rakud ei ole võimelised hapnikku täielikult kasutama.

A ja NA toime kardiovaskulaarsele süsteemile on mitmekesine. Adrenaliin toimib põhiliselt südamele, põhjustades südame kontraktsioonide tugevnemist ja kiirenemist (tahhükardiat). A kujutab endast avariihormooni, mille toime vereringele avaldub stressi tingimustes (54).

NA seevastu aga toimib perifeersetele veresoontele. Ta täidab mediaatori osa sümpaatilistes vasomotoorites ja südamenärvides ning kindlustab tsirkulatoorse homeostaasi. NA põhjustab arteriaalse vererõhu tõusu, mis tuleneb tema toimest arterioolide seintele ning reflektorset bradükardiat.

Selgroogsete südamelihases on NA ja A esinemist uurinud W. R a a b (33). Tema arvates on nad seotud sümpaatiliste närvide lõpmetega või eriliste rakkudega, mis oma ehituselt on lähedased kromofiinsele koele. Katteshoolamiinide hulk südames suureneb sümpaatiliste närvide ärritamisel ja langeb peale desümpatiseerimist.

E. B r a u n w a l d i jt. (45) järgi vabaneb südamest NA, mida seal sünteesitakse; see fakt on täht-

tõhusaks toeks arvamusele, et süda kujutab endast teatud määral ka endokriinset organit.

KA avaldavad toimet ka kesknärvisüsteemi mitmetele lülidele. Eksperimentaalselt on kindlaks tehtud (26), et nii A kui ka NA intervenoosne manustamine põhjustab küülikutel EEG tunduvald muutusi. Frontaalsagaras asendub rahuoleku rütm kiirete madalaamplituudiliste lainetega (desünkronisatsioon). Üheaegselt desünkronisatsioonile täheldati südametegevuse arütmiaid ja bradükardia teket, mis hiljem asendus tahhükardiaga. Seega A ja NA suurendavad aju retiikulo-kortikaalse süsteemi erutus seisundit. Suured KA annused võivad põhjustada selle süsteemi ülepiirilist pidurdust.

Endokriinsetele näärmetele võivad KA toimida vahetult või üle kesknärvisüsteemi. A võib vahetult stimuleerida hüpofüüsi, adrenaalkorteksit, kilpnääret. Aktiveerides taalamust põhjustab A ka hüpofüüsi hormoonide sekretsiooni tõusu (AKTH, TH jt.).

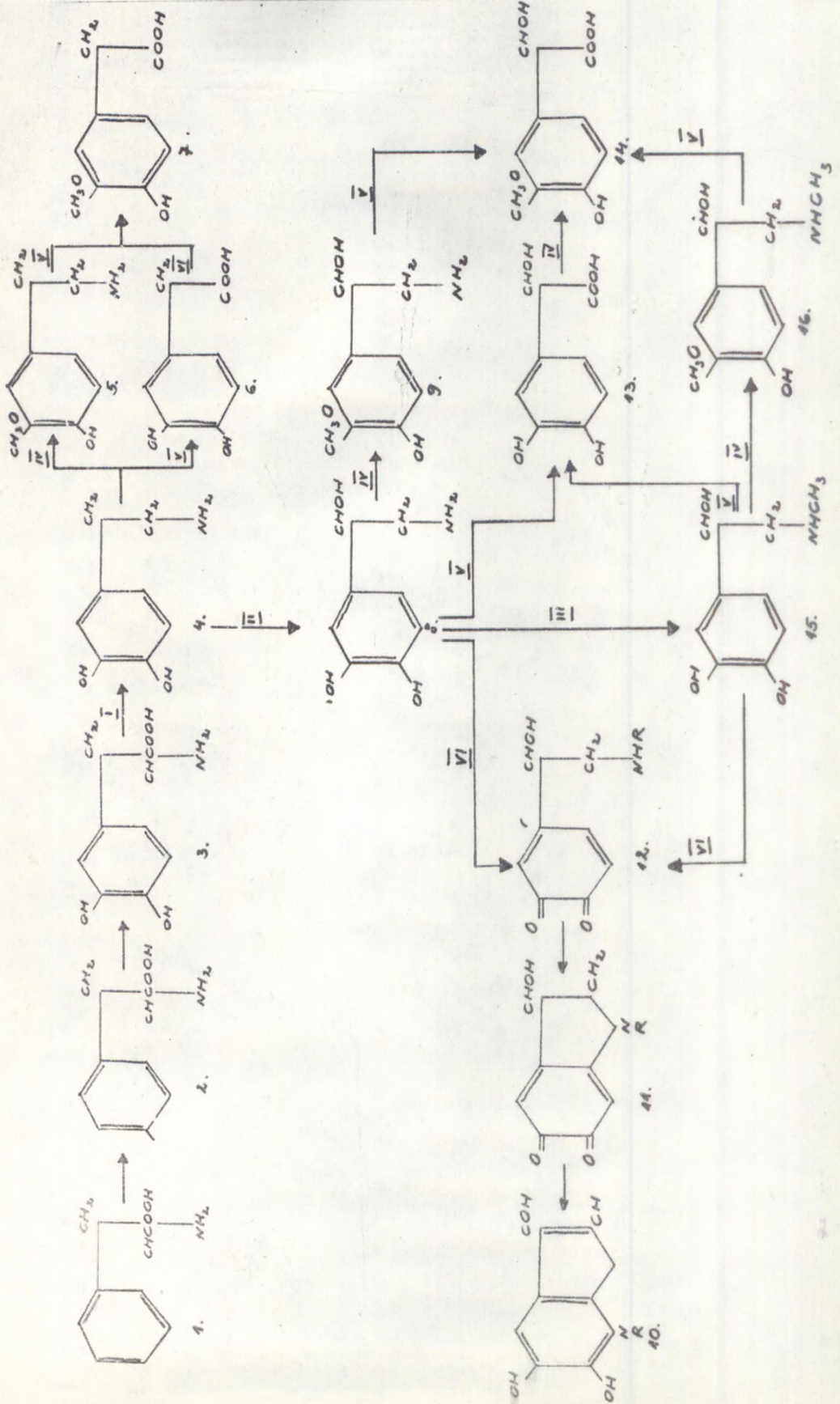
Eespool kirjeldatud mehhanismide tulemusena, millest sümpato-adrenaalne süsteem osa võtab, tugevneb üldiselt verevarustus ja ainevahetuslike protsesside aktiivsus. Sellega kaasub energia eraldumine neisse organisse, millel lasub põhiline koormus. Sel viisil kindlustatakse nende kohanemine väliskeskkonna muutunud tingimustele.

On täiesti mõistetav, et sümpato-adrenaalse süs-

teemi osavõtul võivad tekkida ka mitmesugused patoloogilised seisundid. Seisundid, mis võivad tekkida sümpaatilise süsteemi aktiivsuse langusest oleksid järgmised: osa Addisoni sündroomi nähtudest, üldine vasoregulaatsiooni puudulikkus, osa Sheehani sündroomi komponente jt. Sümpaatilise süsteemi hüperaktiivsusest võivad tuleneda: arteriaalse vererõhu tõus, veresuhkru sisalduse tõus, mis annab teatud tähtsust isegi suhkrutõve patogeneesis, muutused verehübivuses ja elektrolüütide bilansis ning ateroskleroosi kiirem arenemine. Väga oluline on hapnikuvajaduse suurenemine, seda ee eriti aktiivselt töötavates elundites, nagu müokard. Paljud autorid (33) loevad sümpato-adrenaalse süsteemi aktiivsuse tõusu südame isheemilise haiguse tekkimise peamiseks põhjuseks.

Väga oluline on sümpaatilise närvisüsteemi osa türeotoksikoosi patogeneesis. Türeotoksikoosi korral täheldatakse närvisüsteemi kõrgenenud erutatavust, seda peamiselt kerge ja keskmise raskusega vormide puhul. Hüpotüreooosi korral seevastu on tsentraalse närvisüsteemi erutatavus langenud. Paljude autorite poolt on tehtud kindlaks, et kilpnäärme funktsionaalsete häirete korral kahjustub esmajoonel vegetatiivse närvisüsteemi sümpaatiline osa. Morfoloogilised muutused teki-
vad ka sümpaatilistes ganglionides (1). Türeotoksikoosi korral on täheldatud neerupealiste medulla funktsioo-

KA-de süntees ja metabolism



1. fenüülalaniin
2. türosiin
3. 3, 4 - dioksüfenüülalaniin (DOFA)
4. dofamiin
5. 3 - metoksü - 4 - oksüfenüületüülamiin
6. 3, 4 - dioksüfenüüläädikhape
7. 3 - metoksü - 4 - oksüfenüüläädikhape (homovani-
liinhape)
8. Noradrenaliin
9. 3 - O - metüüladrenaliin (normetanefriin)
10. (nor)adrenolutiin
11. (nor)adrenokroom
12. dehüdro(nor)adrenaliin
13. 3, 4 - dioksümandelhape
14. 3 - metoksü - 4 - oksümandelhape
15. Adrenaliin
16. 3 - O - metüüladrenaliin (metanefriin)

- I DOFA - dekarboksülaas
- II dofamiin - - oksülaas
- III katehool - N - metüültransferaas
- IV katehool - O - metüültransferaas (KOMT)
- V monoamiinooksüdaas (MAO)
- VI tsütokroomooksüdaas

ni tõusu samaaegselt KA kontsentratsiooni tõusuga veres ja nende suurema eritamisega neerude kaudu (4, 17). U. S. U g o l e v a (39) andmetel on türeotoksikoosiga haigetel tõenäoline ja usaldatav NA erituse suurenemine uriiniga, seejuures A eritumine võib olla langenud. I. M. B a r t s (4) väidab, et enamasti suureneb nendel haigetel A eritus, NA eritus aga väheneb tunduvalt. Miida raskem on haiguse vorm, seda suurem on nihe.

Mitmesugused patoloogilised seisundid, mis on seotud AKTH produktsiooni tõusuga, võivad põhjustada A sisalduse tõusu plasmas ja selle eritumise suurenemist uriiniga. Pikemaajalise AKTH ja kortisooni manustamise järgselt on leitud katseloomade neerupealises A sisalduse kõrgenemist.

4. Sümpato-adrenaalne süsteem ja emotsionaalne seisund.

Neerupealiste funktsiooni reguleerimisel on juhtiv osa kesknärvisüsteemil. Järelikult peaks ka psüühiline seisund, aktiivsus või pidurdatus omakorda mõju avaldama sümpaatilisele süsteemile. Selle süsteemi funktsioon on omakorda sõltuv KA-de metabolismist. Nii peaksid psüühilise seisundi muutused peegelduma KA-de kontsentratsiooni muutustes esmajoones ajukoos, aga ka perifeerses veres, mitmesugustes organites ja uriinis. E u l e r (53) peab uriiniga erituvate KA-de kogust

kõige paremaks kesknärvisüsteemi aktiivsuse hindamise mõõdupuuks. Tõenäoliselt teostub neerupealiste funktsionaalse aktiivsuse reguleerimine üle aju retikulaarformatsiooni. Eksperimentaalsete andmete alusel on viimane olulise tähtsusega mitmesuguste emotsioonide tekkemehhanismis (38). Valuimpulsid, mis on jõudnud nägemiskühmu ja hüpotaalamuse piirkonda, levivad siit retikulaarformatsioonile, mille vahendusel avaldavad toimet kogu ajukoorele, subkortikaalsete keskuste erutusega seoses mobiliseeritakse hüpotaalamuse tagumine osa ja retikulaarformatsiooni adrenergilisi süsteeme; suureneb A, AKTH ja kortikoidide sekretsioon (38).

Tabel 1.

KA-de eritus erinevates stressisituatsioonides.

Jrk. nr.	Autor	Kirjand. sliikas	NA g/t	A g/t	stressifaktor
1.	Euler, Lundberg	50	1,4 -1,6 1,14-2,34	0,4-1,6 0,31-1,14	lend reisijana " piloodina
2.	Euler, Gemzell	51	0,92-1,25	0,41-0,70	õudusfilmid
3.	Holme jt.	58	1,01-2,46	0,18-0,56	operatsioon
4.	Zuidema jt.	91	3,89-11,9	0,89-3,03	hirm, viha

Paljud autorid on konstateerinud positiivset korrelatsiooni stressisituatsiooni ja KA-de erituse vahel, mis nähtub ka tabelist 1.

On täheldatud KA-de eritumise suurenemist üliõpilaskandidaatidel sisseastumiseksamite ajal, pilootidel vahetult enne lendu ja lennu ajal, katsetel tsentrifugaalkoormusega (50, 72). Suhe NA/A sõltub stressifaktori iseloomust: gravitatsioonistress ja külma toime kutsuvad esile peamiselt NA taoliste ainete eritumise suurenemise, mis näitab NA kui mediaatorhormooni tähtsust vereringe ja temperatuuri homeostaasi säilitamisel (53). Samasuguse reaktsiooni kutsuvad esile vaimne stress seoses viha ja agressiivsete reaktsioonidega (37, 31, 24, 15, 40). A eritumise suurenemist on tehtud kindlaks hirmu, valu ja üldise ebamugavustunde puhul, samuti seoses mentaalse pingega (51, 53).

Erinevate emotsionaalsete seisundite korral A/NA vahekorral muutus võib tuleneda sellest, et mitmesuguse iseloomuga emotsioonid aktiveerivad erinevaid hüpotaalamuse piirkondi. Psüühilise stressi toime on väga individuaalne, sõltudes treenitusest ja tsentraalnärvisüsteemi lähteseisundist. K r a u s ja R a a b (64) täheldasid füüsiliselt mittetreenitud isikutel psüühilise erutuse puhul sümpato-adrenaalse süsteemi tugevamat reaktsiooni kui treenitudel. Väiksema kesknärvisüsteemi vastupanuvõimega isikutel on kirjeldatud KA-de erituse püsimist kõrgel tasemel veel mõni aeg peale stressisituatsiooni möödumist, kuna normaalse närvisüsteemi talitluse puhul need väärtused langevad kiiresti initsiaalsele tasemele (72, 76, 77, 86).

P. P a t k a i (31) täheldas KA-de osa uurimisel psühholoogilise stressisituatsioonis, et A on seoses organismi üldise erutusseisundi esilekutsumisega, NA on aga oluline tähelepanu kontsentreerimisel. NA eritus oli positiivses korrelatsioonis tegevuse näitajate paranemisega stressi ajal. T. L. S o r k s' i (37) andmetel esineb inimestel, kes avaldavad oma viha passiivselt ehk "sisemiselt" peamiselt A, neil aga, kellel on kalduvus reageerida väliselt, "agressiivselt" NA erituse suurenemine. U t e v s k i (40) viitab A erituse suurenemisele vaimse töö ja kurbuse puhul.

5. Sümpatoadrenaalse süsteemi uurimine psühhiaatrias.

SAS osale skisofreenia etiopatogeneesis viitasid esimesena H o f f e r, O s m o n d ja ~~Smythies~~ S m y t h i e s (60, 61, 73), kes oletasid, et organismis võivad moodustuda ainevahetuse toksiilised vaheproduktid, mis oma struktuurilt on sarnased tuntud psühhotomimeetilistele ainetele. On teada ka, et psühhotomimeetilised ained sarnanevad struktuurilt mõnedele biogeensetele amiinidele.

Sellele tuginedes väitsid H o f f e r ja O s m o n d, et taolisteks psühhotomimeetiliste omadustega aineteks võivad olla neerupealiste säsiolluse hormooni A ainevahetuse produktid adrenokroom ja adrenolutiin. Nende ainete viimisel tervete inimeste organismi, teki-

vad sellised psüühika muutused nagu psühhomotoorne rahutus, nägemis- ja kuulmishallutsinatsioonid, luulumõtted jms. Need andmed on viinud paljusid uurijaid püüdele leida samasuguseid aineid (adrenokroomi ja adrenolutiini) ka skisofreeniahaigete veres ja uriinis. H o f f e r leidis skisofreeniahaigete veres adrenokroomi kontsentratsioonid 50 mg ning täheldas veelgi suuremat adrenokroomi sisaldust haigetele LSD - 25 manustamisel. Hilisemates töodes, kus kasutati tundlikku spektrofluoromeetrilist meetodikat, ei õnnestunud näidata adrenokroomi olemasolu ei skisofreeniahaigete ega ka tervete inimeste organismis (6, 64). Senised jõupingutused leida skisofreeniahaigete vere uurimisel KA-de ainevahetuse muutusi, mis oleksid spetsiifilised ainult sellele haigusele, pole veel vilja kandnud. KA-de ainevahetuse häirete mõistmist skisofreenia etiopatogeneesis raskendab ka see, et pole täit selgust küsimuses, millisel määral ja millises suunas on KA-d võimelised läbima hematoentsefaalset barjääri. Osa autoreid (64) arvab, et vere KA-d ei läbi hematoentsefaalset barjääri ning ei tungi seetõttu ajusse (v.a. hüpotaalamus). Kuid ka ajus on rakke, milles leidub KA-e (59). Seepärast võivad KA-de ainevahetuse häired aset leida ainult ajus ning mitte peegelduda veres. SAS süsteemi tihe seos emotsionaalse sfääriga ja adrenergiliste mehhanismide farmakoloogiline tundmaõppimine on andnud erilise tõuke KA-de osatähtsuse väljaselgitamiseks

afektiivsete psühhooside puhul (43).

On täheldatud, et selliste emotsionaalse sfääri polaarsete seisundite puhul, nagu depressioon ja mania-kaalne rahutus maniakaal-depressiivse psühhoosi puhul, hirm ja viha skisofreeniahaigetel - esineb hormonaal-mediatoorne dissotsiatsioon.

Psüühiliste häirete, eriti aga emotsioonide häirete täpne karakteristika KA-de ainevahetusest ja patokeemiast lähtudes ei ole tähtis ainult afektiivsete psühhooside patogeneesi, vaid ka diferentsiaaldiagnostilisest aspektist (3). On teada, et maniakaal-depressiivse psühhoosi maniakaalse faasi puhul suureneb NA ööpäevane eritus uriiniga. Skisofreeniahaigetel on maniakaalse seisundi puhul NA erituse tõi vähem seaduspärane ja väiksema ulatusega (norm $40,0 \pm 2,0$ mkg 24 t. jooksul; maniakaal-depressiivse psühhoosi maniakaalne faas - $124,9 \pm 9,1$ mkg; skisofreenia $66,5 \pm 12,0$ mkg), kuid A eritus oli tunduavam (norm $11,4 \pm 0,5$ mkg; maniakaal-depressiivne psühhoos - $19,4 \pm 1,4$ mkg; skisofreenia $28,7 \pm 3,9$ mkg).

Nagu järeldub nendest andmetest, on hüpernoradrenaluuria maniakaal-depressiivse psühhoosi maniakaalse faasi tunnuseks. Samasugune tendents esineb ka skisofreeniahaigetel maniakaalse seisundi puhul, kuid vähem tüüpilisel kujul. Kui aga maniakaal-depressiivse psühhoosi maniakaal-ses faasis NA eritsiooni tunduv suurenemine puudus, diagnoositi skisofreeniat või muid psühhoose (3).

R. V o v i n (8) uuris mõtlemishäirete ja KA-de ekskretsiooni vahelist seost skisofreeniahaigetel. Uuriti paranoiaalse, paranoitse ja apaatiko-abuulilise sündroomiga haigeid. KA-de sisaldus tervetel inimestel ööpäevases uriinis oli:

$$A - 10,8 \pm 2,0$$

$$NA - 24,4 \pm 3,2$$

R. V o v i n i poolt läbiviidud uurimiste resultaadid on kokku võetud alljärgnevas tabelis:

Tabel 2.

KA-de ekskretsioon erineva sündroomiga skisofreeniahaigetel.

Sündroom	Vorm	n	A			NA		
			M ± m	p grupi siseselt	p võrdlus normiga	M ± m	p grupi siseselt	p võrdlus normiga
paranoiaalne	äge	10	11,4 ± 1,9	> 0,05	> 0,05	41,6 ± 5,4	< 0,001	< 0,005
	kr.	11	7,5 ± 1,1		> 0,05	20,8 ± 1,5		> 0,05
paranoitse	äge	8	9,8 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	64,6 ± 15,6	< 0,05	< 0,05
	kr.	10	7,0 ± 1,08		> 0,05	> 0,05		18,9 ± 1,2
apaatiko-abuuliline		6	4,3 ± 0,5	-	< 0,05	15,0 ± 1,5	-	< 0,05

Nagu järeldub tabelist, saadi statistiliselt usaldusväärsed muutused KA-de ekskretsioonis ainult ägeda sümptomaatikaga haigetel ja haigetel apaatiko-abuulilise sündroomiga. Haigetel kelle haiguspildis prevaleerusid luulumõtted, olid statistiliselt usaldusväärsed muutused ainult NA ekskretsioonis. Skisofreeniahaigetel apaatiko-abuulilise sündroomiga, kelle haiguspildis oli emotsionaalne tuimemine, oli iseloomulik statistiliselt usaldusväärne A ja NA ekskretsiooni langus võrreldes tervete inimestega.

T. H v i l i t s k i (41) näitas, et aminasiin-teraapia algetapil toimub sümpaatilise närvisüsteemi talitluse tõus. G e l l h o r n (10) on seisukohal, et neuroleptikumidega ravides toimuvad adrenergiliste mehhanismide muutused on kesknärvisüsteemi erinevates osades vastuolulised.

L. K o d i n e t s - M o r o z o v a (22) uuris erineva struktuuriga depressiivseid seisundeid. Ta tuli järeldusele, et agiteeritud depressiooni, foobiatega depressiooni ning paranoidse ja hüpohondrilise varjundiga depressiooni puhul toimus nii NA kui ka A ööpäevase ekskretsiooni tõus, kusjuures A ekskretsiooni tõus oli suhteliselt suurem. Apaatse ja asteenilise pildiga depressioonidel ^A ekskretsioon ei erinenud oluliselt normiväärtustest, NA ekskretsioon oli tunduvalt langenud.

Helnevad andmed ühtivad ka I. P o l i š t š u k i (432) järeldustega, kes leidis, et asteenilisele depressioonile on iseloomulik hüpoenergism ja hüpokortikalism, aga agiteeritud depressioonile sümpato-adrenaalse aktiivsuse tõus, hüperenergism ja hüperkortikalism.

Ka P. B i r j u k o v i t š (5) leidis, et KA-de ekskretsioon on depressiooni agiteeritud ja asteenilise vormi puhul erinev.

L. K r u p e n i n a (23) on uurinud haloperidooli mõju skisofreeniahaigete sümpato- adrenaalse süsteemi aktiivsusele. Kuni ravini täheldati haigetel A, NA ja DOFA madalat ekskretsiooni. Dofamiini ekskretsioon aga oli kõrge. See annab autori arvates tunnistust dofamiini aeglasest muutumisest NA-ks, samuti ka A aeglasest sünteesist. Samal ajal esinev serotoniini sisalduse langus veres ja 5 - oksüindooläädikhappe sekretsiooni endine tase viitavad fermentatiivsete protsesside vähesele aktiivsusele.

Pärast 3 - 6 päevast ravi ilmes dofamiini ekskretsiooni tõus. Kui aga ravi oli kestnud 1 - 2 nädalat, täheldati DOFA ja dofamiini ekskretsiooni tõusu. A ja NA ekskretsioon mõnevõrra langes. Pärast seda, kui ravi oli kestnud 1 kuu, toimus NA ekskretsiooni tõus ja DOFA ekskretsiooni langus. Autor teeb järelduse, et haigete ravimisel haloperidooliga toimub sümpato-adrenaalse süsteemi talitluses ümberkõlastumine, mis ravi

lõpus avaldub mediatoorse osa aktiivsuse tõus.

A. Š a t a l o v a ja E. Š t š e l k u n o v (42) uurisid KA-de sisaldust rottide ajus kroonilisel aminasiini manustamisel ja leidsid, et KA-de, eriti aga NA, kontsentratsioon tõuseb. Autorid teevad järelduse, et neuroleptikumi aminasiini kroonilisel manustamisel toimub adrenergilise mediaatori NA sisalduse suurenemine kesknärvisüsteemi sünapsides.

V. J e f i m e n k o ja Š a t a l o v a (12) uurisid sümpato-adrenaalse süsteemi aktiivsust ja reaktiivsust skisofreenihaigetel võrreldes tervetega külmaproovi (käte jahutamine vannis temperatuuriga 4°C 5 minuti jooksul) abil. Enne külmaproovi kõikus A sisaldus tervete inimeste veres 0,024 - 0,120 mkg %. Keskmise oli $0,080 \pm 0,009$ mkg %. Külmaproov kontrollgrupis põhjustas A sisalduse tõusu, näitaja kõikus 0,043 - 0,136 mkg %, keskmine väärtus $0,090 \pm 0,009$ mkg %. NA väärtused olid enne külmaproovi 0,068 - 0,270 mkg %, keskmine $0,137 \pm 0,03$ mkg %. Pärast külmutamist oli NA keskmine väärtus $0,133 \pm 0,01$ mkg %.

Autor jaotas uuritavad haiged kolme gruppi olenevalt sümptomatoloogiast:

1. alagrupis olid skisofreenihaiged, kelle haiguspildis oli juhtivaks produktiivne sümptomaatika (afektiivsuse häired, hallutsinatsioonid, paranoidsed luulumõtted). Negatiivne sümptomatoloogia oli nõrgalt väljen-

dunud.

2. alagrupis olid skisofreeniahaiged, kelle haigust iseloomustasid nii positiivsed kui ka negatiivsed sümptoomid.

3. alagrupile oli iseloomulik defektne seisund negatiivsete sümptomidega.

Uuritavad depressiivsed haiged jaotati omakorda kahte alagruppi:

1. involutsioonidepressioon. Nende haigete kaebustes domineerisid pretensioonikus, hüsteerilised käitumisjooned jms.

2. alagrupi haigetele oli iseloomulik kurvameelsus, haletsemine, enesesüüdistus; nende haigete seisund halvenes hommikuti.

V. Jefimenko ja A. Šatalova tulid järeldusele, et skisofreeniahaigetel olenemata sümptomaahtikast on sümpato-adrenaalse süsteemi aktiivsus tõusnud, kuid reaktiivsus langenud (kuna pärast ϕ külmaproovi statistiliselt usaldusväärset A ja NA tõusu vereplasmas polnud). Depressiivsetel haigetel, eriti teises alagrupis, on tendents sümpato-adrenaalse süsteemi aktiivsuse tõusule, mis väljendus NA sisalduse tõusuna nende haigete vereplasmas.

A. Hamburg (9) uuris A sisaldust skisofreeniahaigete ja tervete inimeste vereplasmas. Ta leidis 78 %-l haigetest A sisalduse veres olevat vähenenud võr-

reldes tervetega ja nende haigetega, kel olid teistsuguse geneesiga psüühilised häired. A püsiv tõus vereplasmas saavutati alles aktiivse teraapiaga ja see kulges enam-vähem paralleelselt haigete psüühilise seisundi paranemisega.

A. M. B a r u (2) täheldas, et skisofreeniahaigetel apaatiko-abuulilise sündroomiga A ööpäevane eritus uriiniga ei erinenud tervete inimeste väärtustest, aga NA produktsioon oli ligi kaks korda väiksem. Kui aga skisofreeniahaigetel prevaleerus haiguspildis afektiivsus, siis esines nii A kui ka NA ekskretsiooni tõus, kusjuures A ekskretsiooni tõus oli suhteliselt suurem.

R. S l o a n e (82) ~~eli~~ koos kaasautoritega on uurinud A ja NA ekskretsiooni skisofreeniahaigetel ja haigetel maniakaal-depressiivse psühhoosi ägenemise faasis ning remissiooniperioodil. Nad leidsid, et skisofreeniahaigetel faaside vahel KA-de ekskretsioonis erinevusi ei olnud. Maniakaal-depressiivse psühhoosi depressiivses faasis oli A ja NA ekskretsioon haiglasse saabumisel väiksem kui väljakirjutamisel.

B. L e a c h ja R. H e a t h (66) täheldasid, et A oksüdatsioon skisofreeniahaigete vereplasmas toimub kiiremini kui tervetel inimestel. Kuid seda nähtust ei lugenud autorid spetsiifiliseks ainult skisofreeniale, sest A kiiremat oksüdeerumist vereplasmas täheldasid nad ka infektsioone põdevatel ja pahaloomuliste kasvajatega haigetel (neil haigeil psüühilisi häireid ei esinenud).

Ülaltoodud andmed ei sobi kokku ka M. B e r t -
h i a u m e jt. (44) järeldustega, kes paberkromato-
graafia abil vereplasmale lisatud radioaktiivse A oksü-
deerumist uurides ei leidnud olulist erinevust 10 psüü-
hiliselt terve ja 12 skisofreeniahaige vahel.

H. W e i l - M a l h e r b e (39) ei leidnud erine-
vust vereplasma A sisalduses skisofreeniahaigetel ja
haigetel muude psühhopatoloogiliste sündroomidega ja
tervetel.

Strasbourggi uurijategrupp (71) tuli järeldusele,
et A ja NA sisaldus skisofreeniahaigete veres on tundu-
valt kõrgem kui hüpertooniahaigetel.

H. S u l k o w i t s c h ja P. P e r r i n (847)
leidsid, et epinefriinide (A, NA, oksükatehhinamiini-
de, oksüindoolide) keskmine sisaldus 17 psüühiliselt
haigel oli suurem kui 45 tervel.

A. B e r g s m a n n (43) täheldas, et ainult äge-
da skisofreenia puhul on A eritus uriiniga tõusnud,
kroonilise skisofreenia puhul aga ainult siis, kui te-
gemist oli protsessi ägenemisega; NA sisaldus neil hai-
getel jäi aga ühesuguseks võrreldes tervetega.

Kuid J. S a u n d e r s (80) täheldas, et skiso-
freeniahaigetel on muutunud vahet NA : A NA kasuks.

J. L. Z a h h a r j i n (11) uuris KA-de sisaldust
skisofreeniahaigetel, ajuveresoonte haigustega, ja psüü-
hiliselt tervetel inimestel. Autor tuli järeldusele, et

haigetel, kellel esinesid peaaegu vaskulaarsed häired, ei ületanud KA-de sisaldus veres normi piiri. Skisofreeniahaigetel oli see küll veidi kõrgem kui tervetel, kuid erinevus ei olnud statistiliselt usaldusväärne.

K. S a k o m o t o (79) ei leidnud olulist erinevust A ja NA sisalduses tervete ja skisofreeniahaigete veres.

Sellega ühtivad ka B. H o l l a n d'i ning M. G o l d e n b e r g'i (62) andmed, et skisofreeniahaigete ja tervete inimeste verre manustatud KA-de kasutamine kudedepoolt toimub ühesuguse kiirusega.

Nagu järeldub esitatud kirjanduse ülevaatest, on andmed SAS osatähtsuse kohta skisofreenia ja afektiivsete psühhooside patogeneesis vastuolulised, nagu on vasturääkivad ka andmed psühhotroopsete ainete mõju kohta SAS süsteemile.

III TÖÖ METOODIKA JA MATERJAL.

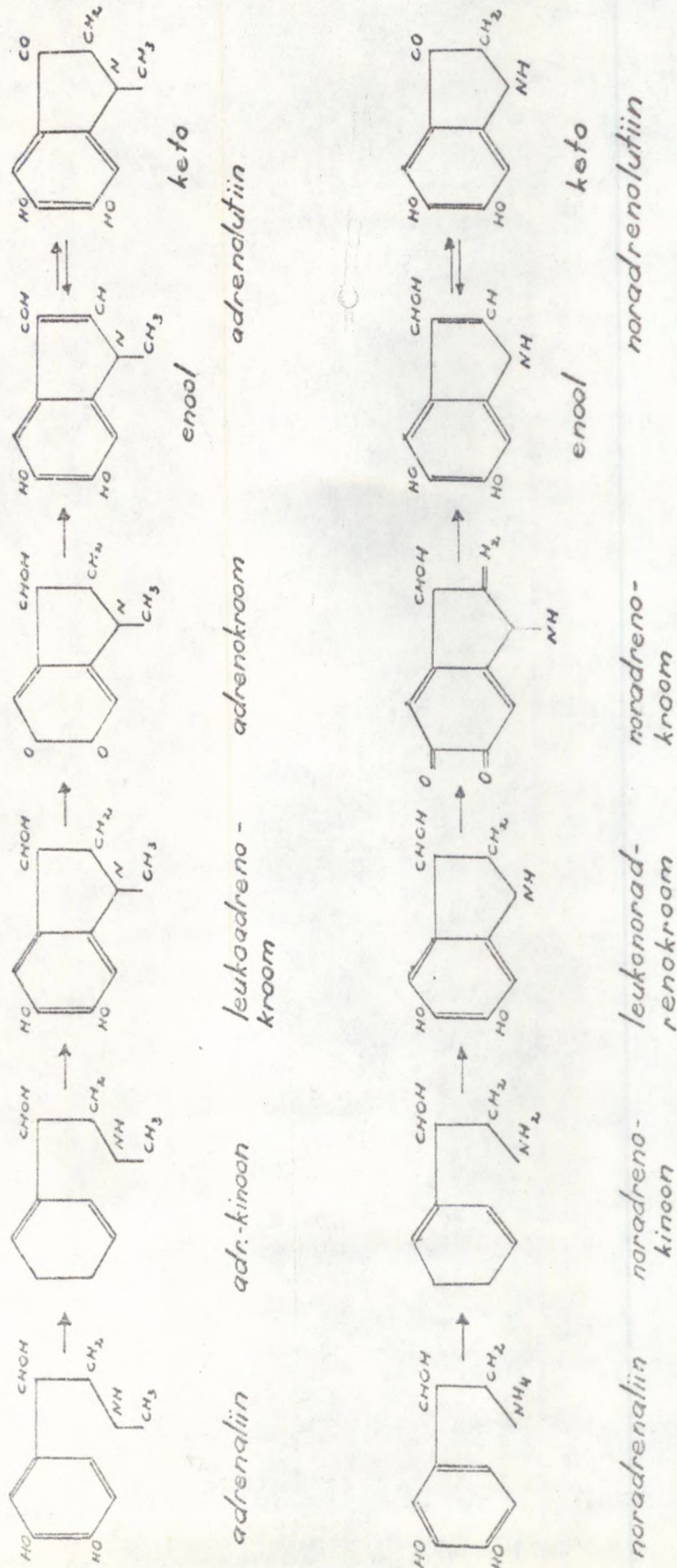
1. Kasutatud meetodi ajalugu ja põhimõte.

KA-de määramiseks vereplasmas on rohkesti füüsikalisi-keemilisi, bioloogilisi ja keemilisi meetodeid, mis erinevad üksteisest tundlikkuse, täpsuse astme ja spetsiifilisuse poolest.

Käesolevas töös on kasutatud fluoromeetrilist meetodit, millel peatume lähemalt.

1918.a. täheldas O. L o e w i (68), et kui lisada adrenaliinilahusele leelist, siis hakkab see ultraviolettkiirte toimel helenduma. Nimetatud nähtus kujutab endast kemofluorestsentsi ning see oligi fluoromeetrilise meetodi väljatöötamise aluseks. Kahjuks teokord O. Loewi tähelepanek unustati ning M. Paget' (75) poolt avastati 30-ndatel aastatel A fluorestsents aluselises keskkonnas uuesti. J. G a d d u m (55) leidis, et NA helendub aluses, kuigi vähem kui A. Helendumist leelises keskkonnas võib seletada järgmiselt: A ja NA oksüdeeruvad kergesti leelise fenooltuuma küljes paikneva kahe OH rühma arvel. Tekivadokinoonid, millest omakorda moodustuvad adrenokroomid. Leelise ja hapniku juuresolekul muutuvad nad aineteks, mis annavad fluorestsentsi ultraviolettkiirte toimel. Neid aineid nimetatakse adrenolutiiniks ja noradrenolutiiniks. Niisugust KA-de oksüdeerumise teed nimetatakse trioksidoolteeks (Joonis 2).

Adrenaliini ja noradrenaliini oksüdeerumise trioksu-
indooltee.



KA-de kvantitatiivseks määramiseks trioksuindoolmeetodi abil tuleb nad eraldada kudetest või verevalkudest. Seejärel diferentseeritakse A ja NA ning nad määratakse kvantitatiivselt. KA-de ekstraheerimine verest või koest, kus nad on seotud põhiliselt valkudega või lipiididega, toimub tavaliselt mingi happe (triklooräädik-, perkloorhappe) ja etanooli segu abil. KA-de eraldamiseks vedelikest kasutatakse kõige sagedamini Al_2O_3 , mis muudetakse $Al(OH)_3$ -ks (69). $Al(OH)_3$ või me adsorbeerida KA -e on tunduvalt suurem kui Al_2O_3 -l. Viimastel aastatel on adsorbentidena laialdast kasutamist leidnud tugevad katioonvahetajad nagu Dowex-50 ja amberliidid (87). Pärast eluatsiooni diferentseeritakse A ja NA-st kas keemiliste või füüsikaliste meetodite abil. Keemilisel diferentseerimisel oksüdeeritakse A ja NA vastavalt adrenolutiiniks ja noradrenolutiiniks erineva pH juures. Nimelt leiti, et A oksüdeerub pH 3,0-4,5 juures, kuid pH-l 6,0-6,5 nii A kui NA (70, 52). Keemilisel meetodil võib oksüdeerijatena kasutada joodi, $K_3Fe(CN)_6$, MnO_2 (4).

Paralleelselt trioksuindoolmeetodiga on kasutusel veel ka etüleendiamiinmeetod (89), mille olemus seisneb selles, et KA-del on omadus moodustada kondensatsioonil etüleendiamiiniga fluorestseeruvaid ühendeid. Nii trioksuindoolmeetodil, kui ka etüleendiamiinmeeto- dil on iseloomulik, et KA-e määratakse pärast nende

eraldamist valkudest. Ühtseks mõlemale meetodile on see, et KA eraldatakse kudedest või vereplasmast tugeva happe abil. Enamik uurijaid eelistab KA-de määramisel trioksuindoolmeetodit, selle suurema usaldusväärsuse tõttu.

G. L e h m a n n'i ja H. M i c h a e l i s'e arvates (67) tuleb kriitiliselt suhtuda meetoditesse, mille puhul KA-de eraldamiseks vereplasma valkudest kasutatakse happeid, sest seetõttu jääb suurem osa vereplasma leiduvatest KA-dest määramata. Et määrata KA-e veres, tuleb nende autorite arvates kasutada eelnevalt töötlemata vereplasma. G. L e h m a n n ja H. M i c h a e l i s leidsid et KA-de fluoromeetrilist määramist võivad segada kahevalentsed raua- ja vaseioonid. Loetletakse 39 vereplasma normaalselt leiduvat ainet (nende hulgas ka aromaatsed amiinhapped), mis kontrollkatsetes ei andnud samadel lainepikkustel segavat fluorestsentsi.

G. L e h m a n n ja H. M i c h a e l i s oksüdeerisid $0,033\text{cm}^3$ vereplasma tugevas NaOH lahuses. Tekkinud fluorestsentsi registreeriti ning fluorestsents katkestati formaliiniga. Säilinud helendust nimetati vereplasma autofluorestsentsiks. Väidetakse, et see meetod, nagu teisedki keemilised meetodid, näitab plasma leiduvat A koguhulka. Aktiivset osa A-st saab hinnata ainult bioloogilise meetodi abil.

A. G r ö n w a l l i (57) arvates teevad KA-de määramise raskeks valgud, mis põhjustavad leelises keskkonnas segava helesinise fluorestsentsi. Valkude pretsipitatsioonil kõrvaldub aga ka suur osa A-st. A. G r ö n w a l l järeldas, et osa vereplasmas leiduvast A-st on vabalt, osa aga seotud valkude poolt. Hilisemad uurijad on püüdnud A ja NA fluorestsentsi diferentseerida selle alusel, et A ja NA muutuvad lutiinideks erinevatel ajamomentidel. Ühesuguses keskkonnas muutub A kiiremini vastavaks lutiiniks kui NA.

G. L e h m a n n'i ja H. M i c h a e l i s'e (67) kogemusi aluseks võttes on TRÜ hospitaalkirurgia kateedri professori A. K l i i m a n n i ja TRÜ Eksperimentaaltöökoja kollektiivi poolt konstrueeritud uut tüüpi poolautomaatne fluoromeeter ja töötatud välja vereplasma valkudega seotud KA-de määramise meetod (18, 35).

Nimelt on ka A. K l i i m a n n i, A. L i n n u ja M. L i n n u uurimistega selgunud, et suurem osa plasma KA on seotud valkudega, põhiliselt albumiinidega (20). Uue KA määramise meetodika väljatöötamine oli vajalik real põhjustel. KA-e on võimalik määrata mitmesugustes uurimismaterjalides, nagu uriinis, koeekstraktides ja vereplasmas. Kõige enam levinenuks määramisobjektiks on uriin, milles eritunud KA-de hulk võib ligikaudselt peegeldada sümpato-adrenaal-

se süsteemi talitluslikku seisundit. Kahjuks pole KA-de uriiniga eritumise kaudu võimalik hinnata sümpaatilise närvisüsteemi talitluses kiiresti toimuvaid muutusi. Teiseks puuduseks on asjaolu, et neerude kaudu eritub väga väike osa A ja NA vabal kujul. Nii saadakse organismi viidud A-st ja NA-st uriinis kätte ainult 1 - 4 % (52). Loomulikult ei saa selline väike vabade KA-de kogus küllaldase kindlusega iseloomustada sümpato-adrenaalse süsteemi talitluslikku aktiivsust, veel vähem aga sümpaatiliste KA-de ainevahetust organismis. Kolmanda võimaliku puudusena tuleb arvestada neerude funktsiooni häiret: neerude filtratsioonivõime languse tõttu võivad KA-d organismis retineeruda.

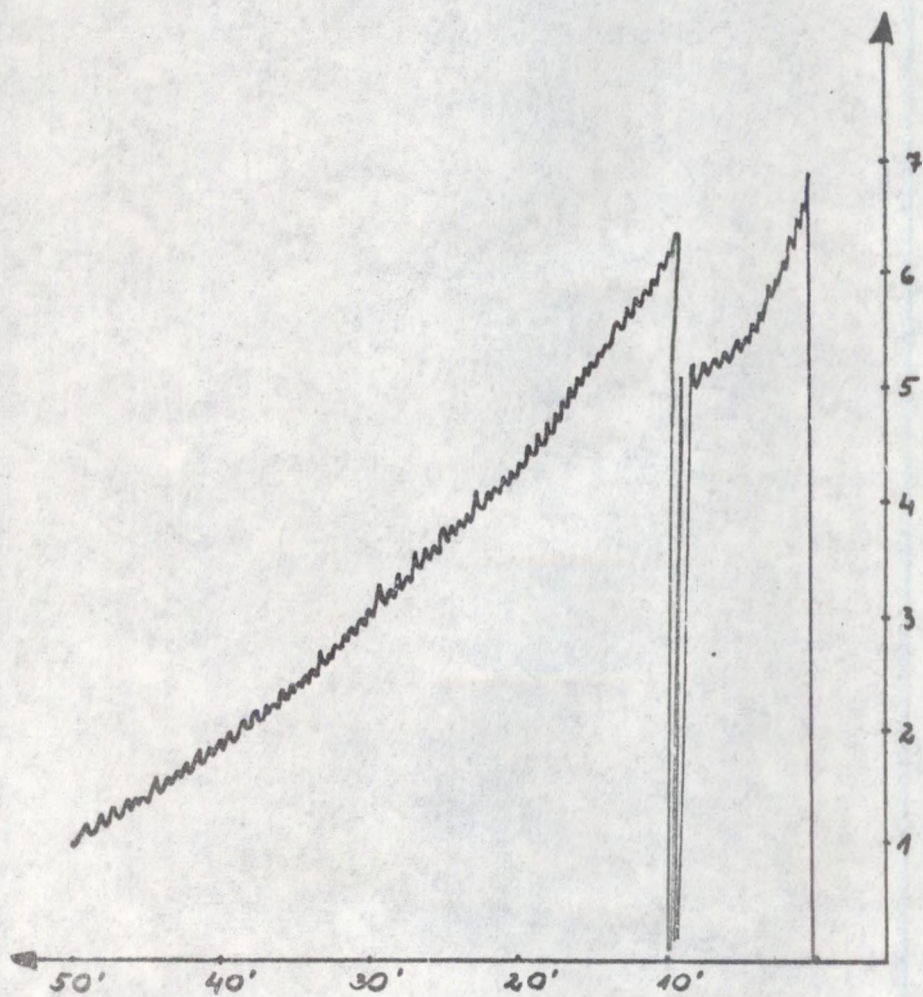
Sümpato-adrenaalse süsteemi talitluse täpsemaks uurimiseks sobib kõige kohkem KA-de määramine veres. Täpse ja usaldusväärse vereplasma vabade KA-de määramise meetodi töötas välja V e n d s a l u (37). Kuid plasma vabade KA-de määramine on väga töömahukas ja nõuab uurimise läbiviimiseks küllalt suurt verekogust (50 - 60 ml). Seepärast ei ole see meetod leidnud teed kliinikusse ja on kasutusel ainult eriuurimiste raames ja sedagi ainult väga hea sisustusega uurimiskeskustes. K l i i m a n - R e e b e n i KA-de määramise modifitseeritud meetod lihtsustab tunduvalt töö käiku ning vajalik verehulk on väiksem.

Selle meetodi põhimõtteks on ultravioletse kiir-

guse toimel tekkinud vereplasma luministsentsi graa-
filine registreerimine. Erinevalt teistest fluoromeet-
rilistest meetoditest mõõdetakse vereplasma fluorest-
sentskiirgust ilma uuritava materjali eelneva spet-
siifilise töötluseta KA-de rikastamise näol. Rikasta-
mine ei osutunud vajalikuks, sest valkudega seotud
KA-de kogus on küllalt suur, et seda määrata tavalii-
se fluoromeetriga. Aparaaadi tundlikkust suurendades
oli võimalik uuritava materjali kogus viia minimumi-
ni, mis on eriti oluline vere uurimisel. Seniste ko-
gemuste alusel (18, 19, 36) võib plasma valkudega seo-
tud KA-de määramine kliinilise uurimise vajadusi täies-
ti rahuldada. Põhiprintsiibilt on see meetod triok-
süindoolmeetod. Ka siin muudetakse KA-d tugevasse lee-
lisse keskkonda paigutatult luministseeruvat kiir-
gust andvateks luteiinühenditeks. Määramiseks lisa-
takse kvartsküvetis olevale 3 ml 10 % NaOH lahusele
0,1 ml vereplasmata. Leelise toimel oksüdeeruvad kiir-
resti, ligikaudu 10 minuti jooksul, KA-de rea ebasta-
biilsed ühendid. Nagu selle meetodi aprobeerimise se-
nised kogemused näitavad, oksüdeeruvad sel viisil töö-
näoliselt kõik vereplasmas sisalduvad vabad KA-d ja
vereplasmaga seotud adrenaliinitüüpi ained. Pärast 10
minuti möödumist lisatakse küveti 0,1 ml 30 %-list
 H_2O_2 , et oksüdeeruksid KA-de rea stabiilsemad pro-
duktid. Registreerimiskõveral kajastub see uue tõusuna.

Joonis 3

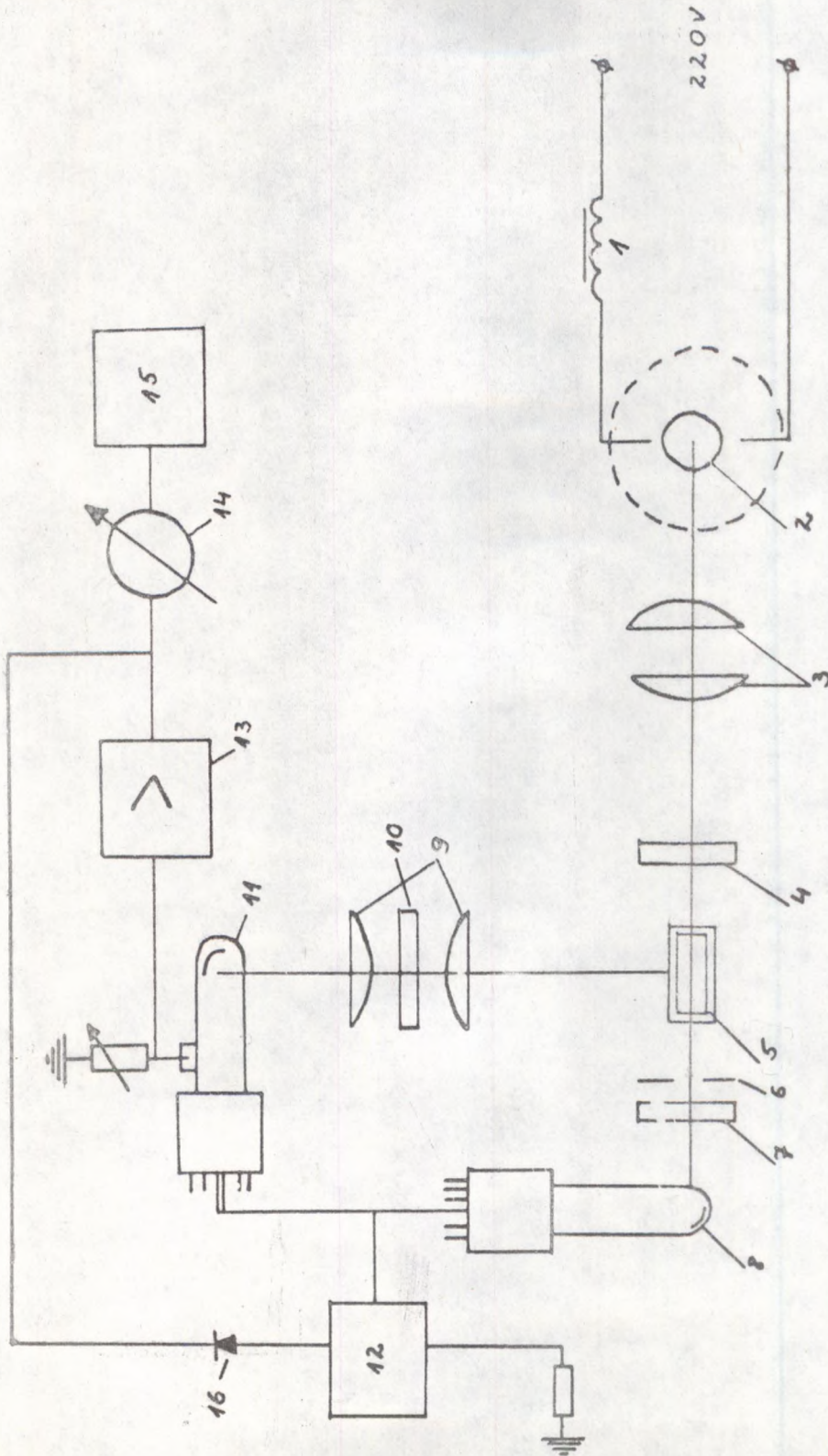
Vereplasma katehhoolamiinide
kiirgamiskõver



(vt. joonis 3). Sellisteks stabiilseteks ühenditeks on vereplasma valkudega seotud noradrenaliinitüüpi ained ja dopamiin. Üksikutel juhtudel, näit. A kõrge sisalduse puhul plasmas võib osa sellest esialgu jääda oksüdeerumata ja seetõttu mõjustada teise oksüdatsioonikõvera iseloomu.

KA-de fluorestsentsi vallandamiseks kasutatakse ergastuskiirgust, mida saadakse Hg-lambi PK - 4 (2) abil (Joonis 4). Ergastus kogutakse kaksiklätse (3) poolt ja diferentseeritakse violetse filtriga C - 1 (4) kiirgusmaksimumiga lainepikkusel 405 nm ja suunatakse kvartsküvetile (5). Küvetti läbiv valgus läheb läbi piiraja (6) ja etaloonluminofoori (7) (milleks võib kasutada filtrit C - 9 fotokordistajale (8)). See fotokordistaja töötab suunatud režiimis, reguleerides enda ja teise fotokordistaja (11) pinget nii, viimase väljundvool oleks konstantne. Kahe fotokordistaja kasutamine võimaldab loobuda kvartslambi stabiliseerimisest. KA-de luministsentsikiirgus suunatakse läbi lätse (9) ja interferentsfiltri (10) fotokordistajale (11), millest väljundvool mõõdetakse võimendi (13) abil ja registreeritakse isekirjutaja lindile. Registreerimiskõvera nulljooneks tuleb võtta 3 ml 10% NaOH lahuse fluorestsentsi väärtuse. Kõverate kõrgus mõõdetakse sentimeetrites, kusjuures 1 cm on tinglikult võetud üheks fluoromeetriliseks ühikuks. Vasta-

Fluoromeetri plokkskeem



vaid fluoromeetrilisi näitajaid on võimalik ümber arvutada absoluutseteks näitajateks, kasutades selleks A ja NA standartlahuste kalibreeriskõvera. Metoodika eripära arvestades oleksid aga ka standardlahustega saadud väärtused tegelikkusega võrreldes ligikaudsed, sest ei esimene ega ka teine oksüdatsioonikõver ei teki vastavalt ainult A ja NA oksüdeerumisest. Nimetatud kõverad tekivad parimal juhul vaid A-taoliste ja NA-taoliste ainete oksüdatiivsest muundumisest. Erinevatel oksüdatsiooniproduktidel on puhta A-ga või NA-ga võrreldes erineva lainepikkusega fluorestsentsikiirgus. Kõigest sellest tingituna polnud vajadust fluoromeetrilistes ühikutes saadud näitajaid absoluutühikutesse teisendada.

Ka määramisel triksoündoolmeetodiga kasutatakse fluorestsentskiirguse mõõtmiseks primaarseid filtreid maksimumiga 360 - 440 nm lainepikkusel, kuna ergastuse maksimumid erinevatel fluorestseeruvatel ainetel on erinevad: dopa oksüdatsiooniproduktid annavad maksimaalse kiirguse 365 nm, noradrenolutiin 385nm, adrenolutiin 390 nm. Seega meie poolt kasutatud primaarne filter (405nm) võimaldab nii A kui ka NA oksüdatsiooniprodukte ergastada. Interferentsfiltreid kasutatakse diapsoonis 500 - 550 nm, kusjuures maksimaalsed väljumisspektrid on järgmised:

dopal	lainepikkusel	490 nm
noradrenaliinil	"	510-520 nm
adrenaliinil	"	540-550 nm

Seega tänu erinevatele spektraalsetele omadustele on võimalik vastavaid filtrite süsteeme kasutades dopa poolt põhjustatud fluorestsentsi elimineerida (87).

2. Materjali võtmine.

Vere võtmine uuringuteks toimus nii haigetel kui ka kontrollgruppidesse kuulunud isikutel kohe pärast ärkamist, kusjuures uuritavad ei olnud söönud. Verd võtsime kuivatatud steriilsete veenipunktsiooninõeltega kubitaalveenist tsentrifuugikatsutitesse mahuga 5 ml. Katsutisse oli eelnevalt asetatud hemolüüsi vältimiseks 1 tilk (125)ühikut) hepariini. Uuritavatel puhastati eelnevalt nahk eetri ja 70 %-lise piirituse seguga ja lasti kuivada. Katsutites olev veri tsentrifuugiti 15 minuti jooksul kiirusega 5000 pöör/minutis. Pärast tsentrifuugimist pipeteerisime eraldunud plasma kuivade ballooniga varustatud pipettidega steriilsetesse katsutitesse, mis asetati kuni määramiseni külmutuskappi.

3. Katsealuste gruppide iseloomustus ja uuringute läbiviimine.

Uuringuid teostasime kokku 95 isikul, kes jagu-

nevad 4 gruppi:

1. skisofreeniahaiged	33 isikut
2. depressiivsed haiged	16 "
3. kontrollgrupp nr. 1	16 "
4. kontrollgrupp nr. 2	30 "

Uuritud kontingendi struktuuri iseloomustab kokkuvõtlikult tabel 3. Skisofreeniahaiged rühmitasime vastavalt haiglas saadud remissiooniastmele kahte gruppi:

haiged hea remissiooniga	18 isikut
haiged halva remissiooniga	13 "

Haigete kontingendi iseloomustamisel tuleb märkida, et kõik haiged (v.a. üks haige, kelle seisund ei muutunud) lahkusid haiglast mingisuguse remissiooni astmega. Seega selliseid haigeid, kelle psüühiline seisund oleks jäänud samaks või koguni halvenenud uuringutel ei olnud.

Jaotasime haiguse kestvuse järgi 3 gruppi:

1. haiged anamneesi pikkusega rohkem kui 2 aastat
2. " " " " 2 - 5 aastat
3. " " " " üle 10 aasta

Depressiivsete haigete grupi moodustasid 3 mees - ja 13 naishaiget, kellel oli diagnoositud involutsiooni melanhooliat ja -hüpohondriat, reaktiivset depressiooni, depressiivset-asteenilist seisundit, neurootilist depressiooni ja depressiiv-paranoilist sündroomi.

Kontrollgrupp nr. 2 uuriti eesmärgiga jälgida verevõtmise kui stressi tekitava faktori mõju KA-de

sisaldusele tervete inimeste vereplasmas. Töös kasutatud aparadi kõrvaldamatu rikke tõttu on kontrollgrupi nr. 2 uuringud läbiviidud jaapani spektrofotomeetriga "Hitachi". Selle aparadi töö põhimõte ja muu metoodika on identne eelnevatel uuringutel kasutatuga.

Haigete ja kontrollgrupi isikute vanus ja sooline koostis on toodud tabelis nr. 3. Toidurežiim oli kõigil haigetel ühesugune. Mingeid erilisi kõrvalekaldumisi toidus ei olnud. Uuringute läbiviimise ajal ei täheldatud uuritavaal kontingendil somaatilisi ega neuroloogilisi häireid.

Skisofreenia- ja depressiivsetel haigetel määrati enne ravikuuri algust KA-de fooniväärtused. Seejärel mõõtsime A ja NA sisaldust haigete vereplasmas ravikuuri käigus 2 kuu vältel 2 nädalaste vaheaegadega.

Kuna SAS on väga tundlik ja kergesti mõjutatav (72, 76, 77), siis püüdsime kõigil isikutel verd võtta võimalikult ühesugustes tingimustes (vahetult peale ärkamist, tühja kõhuga).

Kontrollgrupi nr. 1 isikutel on määratud ainult fooniväärtused. Kontrollgrupis nr. 2 on kõigil uuritava tel tehtud 2 KA-de määramist 2 nädalase vaheajaga.

Kokku tehti 95 uuringutel olnud isikul 480 fluoro-meetrilist määramist.

Uuritavad	Kokku	Vanus			Sooline koostis		Remissioon		Haiguse kestvus		
		<30	30-45	>45	mehi	naisi	hea	halb	<2a.	2-10	>10a.
Skisofreeniahaiged	33	8	15	10	13	20	18	13	9	10	11
Depressiivsed haiged	16	3	2	11	3	13	6	7	—	—	—
Kontrollgrupp nr. 1	16	4	6	6	10	6	—	—	—	—	—
Kontrollgrupp nr. 2	30	30	—	—	16	14	—	—	—	—	—

Uuritud kontingendi struktuur.

Tabel 5

IV UURIMISTULEMUSED.

Kõigil haigetel määrasime KA-de fooniväärtused enne ravi algust.

Tabel 4.

Uuritud gruppide vereplasma KA-de fooniväärtuste võrdlus.

	$\bar{x} \pm m$	ruut- hälve	kõikumis- piirid
<u>A väärtused</u>			
Kontrollgrupp nr.1	4,0±0,3	±1,2	2,5-6,5
Skisofreeniahaiged	4,6±0,4	±1,7	2,3-9,2
Depressiivsed haiged	4,7±0,4	±1,6	2,1-7,2
<u>NA väärtused</u>			
Kontrollgrupp nr.1	6,7±0,4	±1,6	4,7-9,2
Skisofreeniahaiged	7,5±0,4	±2,1	3,2-12,3
Depressiivsed haiged	8,0±0,6	±2,6	3,9-13,0

p väärtuste võrdlus.

	kontrollgr. - skisofreeniah.	kontrollgr. - depr. haiged	skisofreeniah.- depr. haiged
A	>0,05	>0,05	>0,05
NA	>0,05	>0,05	>0,05

Tabel 5

Ka-de sisaldus vererplasmas skisofreenia ja depressiivsetel haigetel ja kontrollgruppi nr. 1 kuulunud haigetel.

		Adrenaliini väärtused					Noradrenaliini väärtused				
		Foon	2.nädal	4.nädal	6.nädal	8.nädal	Foon	2.nädal	4.nädal	6.nädal	8.nädal
Skisofreenia- haiged	\bar{x}	4,6	3,7	3,9	3,4	3,2	7,5	6,1	6,2	5,9	5,2
	σ	$\pm 1,7$	$\pm 1,3$	$\pm 1,3$	$\pm 1,1$	$\pm 1,0$	$\pm 2,4$	$\pm 2,1$	$\pm 1,8$	$\pm 1,6$	$\pm 1,4$
	m	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$
	n	33	2,6	23	20	21	33	26	23	20	21
Depressiiv- sed haiged	\bar{x}	4,7	3,8	3,5	3,2	2,6	8,0	5,5	5,2	4,9	3,9
	σ	$\pm 1,6$	$\pm 1,6$	$\pm 1,5$	$\pm 1,9$	$\pm 0,6$	$\pm 2,4$	$\pm 2,6$	$\pm 1,8$	$\pm 2,0$	$\pm 0,5$
	m	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,8$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,7$	$\pm 0,2$
	n	16	12	8	7	6	16	12	8	7	6
Kontrollgrupp nr. 1.	\bar{x}	4,0					6,7				
	σ	$\pm 1,2$					$\pm 1,6$				
	m	$\pm 0,3$					$\pm 0,4$				
	n	16					16				

Nagu ilmneb tabelist 4, esinevad kõigis gruppides suured individuaalsed kõikumised. Nii näiteks kõiguvad A väärtused skisofreeniahaigete vereplasmas piirides 2,3 - 9,2 fluoromeetrilist ühikut, kusjuures keskmiseks väärtuseks on $4,6 \pm 0,4$; NA väärtused kõiguvad vahemikus 23,2 - 12,3, keskmise väärtusega $7,5 \pm 0,4$.

Tabelist 4 nähtub ka, et depressiivsetel ja skisofreeniahaigetel on KA-de grupisiseste kõikumiste amplituud suurem kui esimese kontrollgrupi isikutel.

Katsetulemustest ilmnes, et depressiivsetel haigetel on A ja NA fooniväärtused veidi kõrgemad (kuid mitte statistiliselt olulisel määral), kui skisofreeniahaigetel ja kontrollgrupi isikutel. (Tabelid 4 ja 5, joonis 5).

Nii skisofreenia- kui ka depressiivsetel haigetel ilmnes vereplasma A ja NA väärtuste püsiv alanemistendents ravikuuri vältel (Joonis 6). KA-de kõige suurem langus ilmnes ravikuuri 2.- 3. nädalal. Nagu nähtub tabelist 4 esines skisofreeniahaigetel vereplasma A ja NA langus juba teise ravinädala lõpuks.

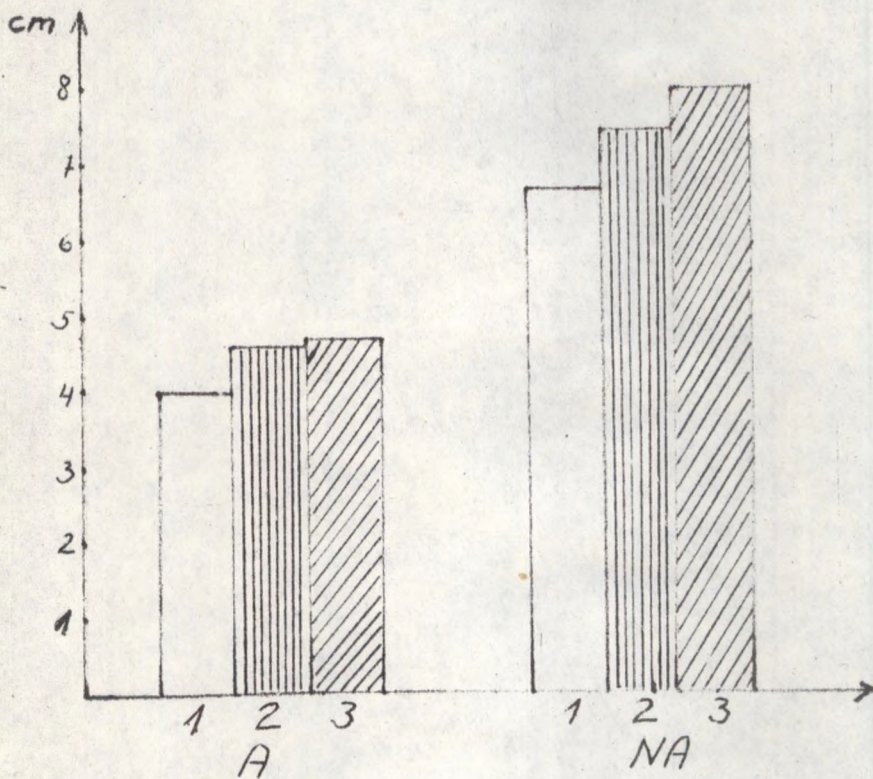
Tabel 6.

Skisofreenia- ja depressiivsete haigete vereplasma KA-de muutused II ravinädala lõpuks.

	Foon	II nädal	p
Skisofr. haiged			
A	$4,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,3$	$< 0,02$
NA	$7,5 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,4$	$< 0,02$
Depr. haiged			
A	$4,7 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,5$	$> 0,05$
NA	$8,0 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,8$	$< 0,01$

Joonis 5

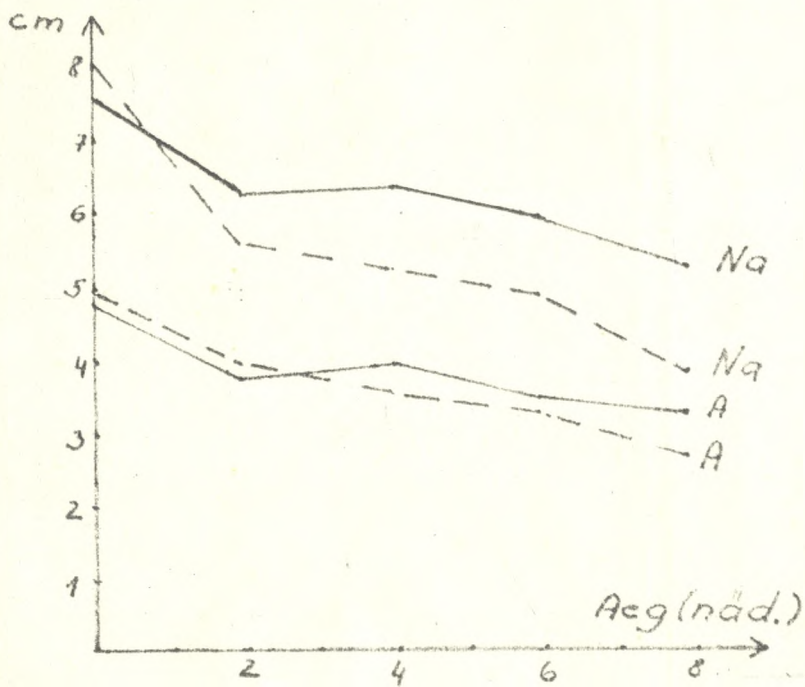
Vereplasma KA fooniväärtused
vaimuhaigetel ja kontrollgrupil.



A - adrenaliin
NA - noradrenaliin
1 - kontrollgrupp
2 - skisofreenihaiged
3 - depressiivsed haiged

Joonis 6

Vereplasma KA-de dünaamika
skisofreenia- ja depressiivsetel hai-
getel ravikuuri vältel.



Na - noradrenaliin
A - adrenaliin
— skisofreenia haiged
--- depressiivsed haiged

Kui skisofreeniahaigete A fooniväärtus võtta 100 %-na, siis 2 nädala pärast on A nivoo langenud 80 %-le ning ravikuuri lõpus 66 %-le.

Depressiivsetel haigetel esines NA statistiliselt oluline langus samuti II ravinädalal, A-l aga IV ravinädala lõpuks.

Ravikuuri vältel esines skisofreeniahaigetel A sisalduse langus 4,6-~~lt~~3,2-le fluoromeetrilisele ühikule ja NA langus 7,5-~~lt~~ 5,2-le ühikule (Tabel 5, joonis 6).

Depressiivsetel haigetel olid need nihked pisut suuremad: A langes 4,7-~~lt~~ 2,6-le ja NA 8,0-~~lt~~ 3,9-le. Seega esineb nii depressiivsetel kui ka skisofreeniahaigetel ravikuuri käigus vereplasma KA-de sisalduse statistiliselt oluline langus. Skisofreeniahaigetel on A langus 1,4 ja NA 2,3 fluoromeetrilist ühikut ning depressiivsetel haigetel vastavalt 2,1 ja 4,1 ühikut. Ilmneb, et depressiivsetel haigetel on vereplasma KA-de langus ravikuuri vältel mõnevõrra suurema ulatusega, kui skisofreeniahaigetel. Need erinevused ei ole aga statistiliselt olulised.

Kui depressiivsetel haigetel esineb pidev KA-de sisalduse langus alates ravi algusest kuni 8-nda ravinädalani, siis skisofreeniahaigetel tekib peale tunduvat KA-de sisalduse langust 2. nädalal mõningane tõus 4-ndal nädalal, mis ei ületa aga fooniväärtusi

ning alates 4-ndast nädalast langevad nii A kui ka NA väärtused püsivalt kuni 8-nda ravinädalani.

Võrreldes vereplasma A ja NA sisaldust ravikuuri lõpus (8-ndal ravinädalal), selgus et depressiivsetel haigetel on KA-de väärtused mõnevõrra madalamad kui skisofreeniahaigetel, kuid mitte statistiliselt olulisel määral. Võrreldes haigete vereplasma KA-de väärtusi ravikuuri lõpul kontrollgrupi andmetega, saime tabelis 7 toodud tulemused.

Tabel 7.

Skisofreenia- ja depressiivsete haigete vereplasma KA-de väärtused ravikuuri lõpus võrrelduna kontrollgrupi väärtustega.

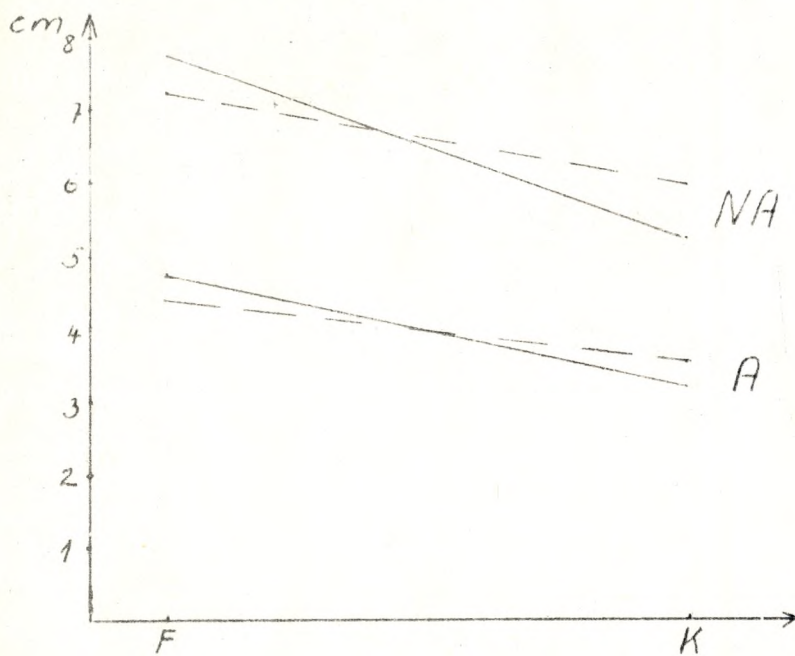
	A	p	NA	p
Kontrollgrupp	4,0±0,3	< 0,05	6,7±0,4	< 0,05
Skisofr. haiged	3,2±0,2		5,2±0,3	
Depr. haiged	2,6±0,3	< 0,01	3,9±0,2	< 0,01

Seega, kui ravikuuri alguses KA-de väärtused vaimuhaigetel ei erinenud oluliselt kontrollgrupist, siis ravikuuri lõpus on haigetel toimunud KA-de tunduv lan-
gus, mis on kontrollgrupi väärtustest statistiliselt oluliselt madalam nii A kui ka NA osas.

Mitte kõigil skisofreenia- ja depressiivsetel

Joonis 7

Vereplasma KA-de dünaamika erineva remissiooniga haigetel ravikuuri vältel.



- NA - noradrenaliin
- A - adrenaliin
- F - fooniväärtused
- K - väärtused kuuri lõpus
- hea remissiooniga haiged
- halva remissiooniga haiged



haigetel ei esinenud aga vereplasma KA-de väärtuste langus ravikuuri vältel. Viiel skisofreeniahaigel tõusid ravi vältel nii A kui ka NA väärtused, kahel haigel NA ning ühel ainult A väärtused. Depressiivsetest haigetest esines ainult ühel minimaalne KA-de sisalduse tõus ravikuuri vältel.

Vereplasma KA-de sisalduse muutuste dünaamika struktuuri uurimiseks skisofreeniahaigetel kasutasime haigete jaotamist gruppidesse sõltuvalt haiglas saavutatud remissioonist ja anamneesi pikkusest.

Hea remissiooniga lahkus haiglast 18 ning halva remissiooniga 13 haiget. Selgus, et hea remissiooni saavutanud haigetel on fooniväärtused veidi suuremad, kui halva remissiooniga haigetel, kuid mitte statistiliselt olulises ulatuses.

Tabel 8.

Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete ning kontrollgrupi isikute vereplasma KA-de fooniväärtuste võrdlus.

	n	A	p	NA	p
Kontrollgrupp	16	4,0		6,7	
Hea remissioon	18	4,7	>0,05	7,7	>0,05
Halb remissioon	13	4,5	>0,05	7,1	>0,05

Ravikuuri lõpuks langeb hea remissiooni saavutanud haigetel vereplasma KA-de sisaldus rohkem kui halva remissiooniga haigetel. Seejuures on hea remissiooniga haigetel vereplasma KA-de sisaldus ravikuuri lõpus statistiliselt oluliselt madalam kui kontrollgrupil. Halva remissiooniga skisofreeniahaigete ja kontrollgrupi haigete vahel aga statistiliselt olulist erinevust pole. (Joonis 7).

Tabel 9.

Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete vereplasma KA-de sisaldus ravikuuri lõpus võrrelduna kontrollgrupi väärtustega.

	n	A	p	NA	p
Kontrollgrupp	16	4,0		6,7	
Hea remissioon	18	3,1	< 0,05	5,1	< 0,05
Halb remissioon	13	3,5	> 0,05	5,9	> 0,05

Hea ja halva remissiooniga haigetel on ka märgatavalt erinev KA-de dünaamika ravikuuri käigus (Joonis 7., tabel 10). Tabelist 10 nähtub, et hea remissiooniga haigetel on KA-de langus ravikuuri vältel statistiliselt olulise suurusega. Halva remissiooniga haigetel aga langus ravikuuri vältel on märgatavalt väiksem ning see pole statistiliselt olulise ulatusega.

Tabel 10.

Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete KA-de dünaamika ravikuuri vältel.

	A	p	NA	p
Hea remissioon				
a) foon	4,7	< 0,05	7,7	< 0,05
b) kuuri lõpp	3,1		5,1	
Halb remissioon				
a) foon	4,5	> 0,05	7,1	> 0,05
b) kuuri lõpp	3,5		5,9	

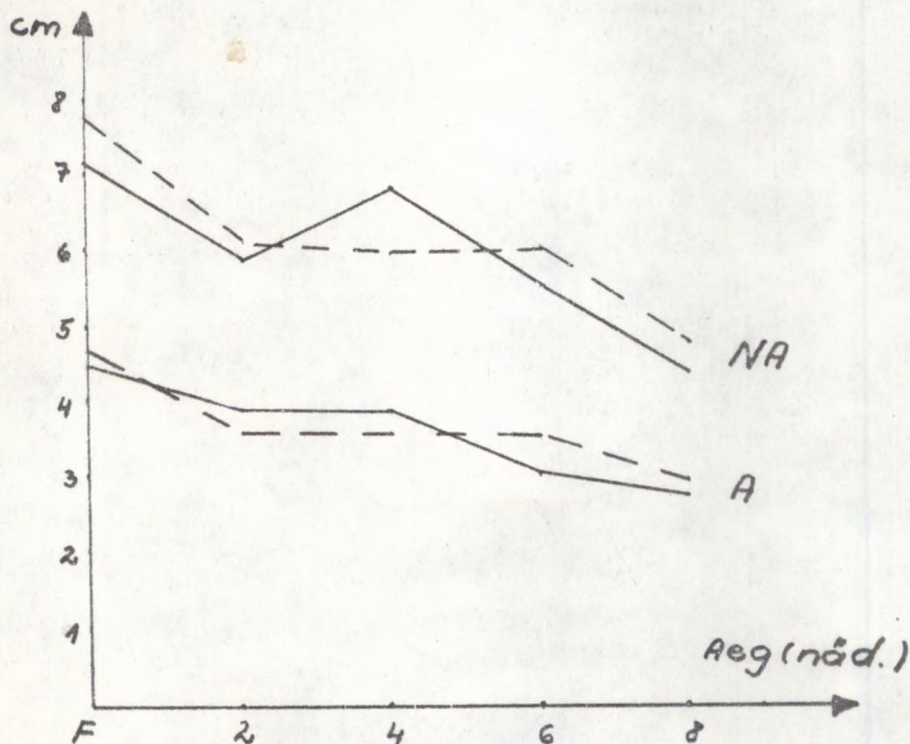
Hea remissiooniga haigetel on KA-de langus ravikuuri vältel suhteliselt püsiv. Halva remissioonida haigetel on IV ravinädalal aga mõningane A ja NA tõus võrreldes II nädalaga (Joonis 8).

Ilmes ka rida seaduspärasusi seoses haiguse kestvusega. Jaotasime haiged anamneesi pikkuse järgi kolme gruppi.

Selgus, et A ja NA fooniväärtused on kõige suuremad lühima haigusekestvusega grupis, anamneesi pikkusega kuni 2 aastat (Joonis 9). Selle grupi KA-de fooniväärtused on statistiliselt oluliselt kõrgemad kui kontrollgrupil.

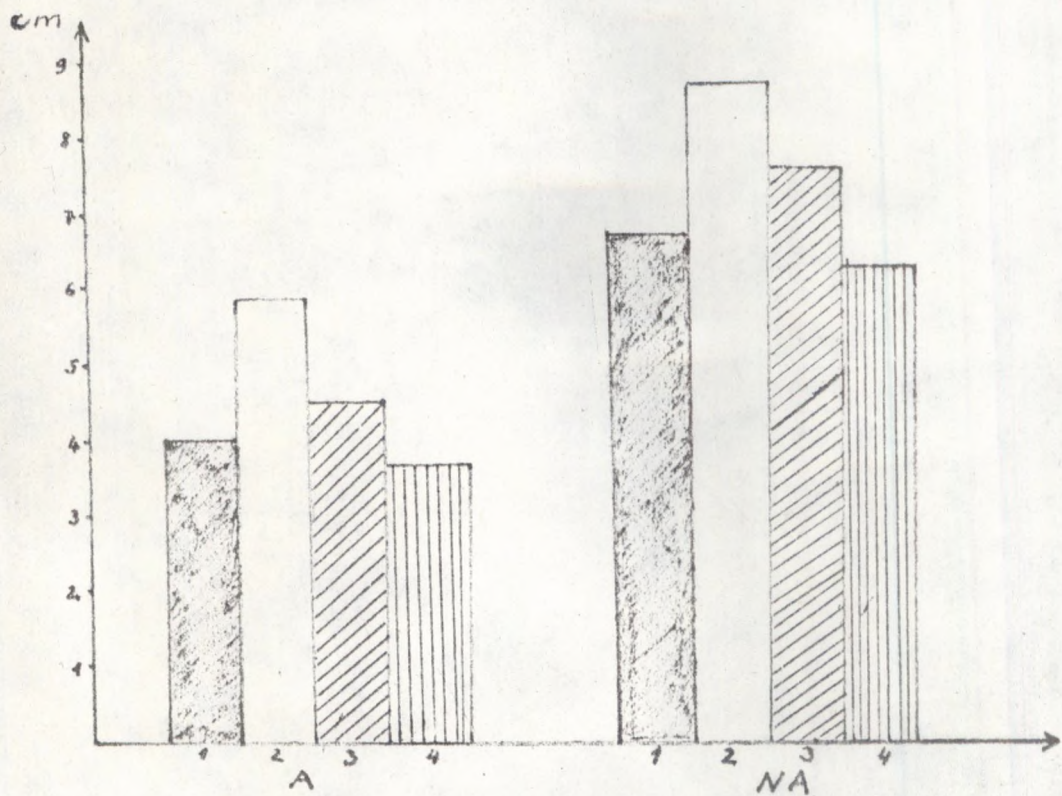
Joonis 8

Vereplasma KA-de dünaamika
hea ja halva remissiooniga haige-
tel ravikuuri vältel



NA - noradrenaliin
A - adrenaliin
-- hea remissiooniga haiged
— halva remissiooniga haiged
F - foon

Vereplasma KA fooniväärtuste sõltuvus haiguse kestvusest



1. kontrollgrupp

2. haiguse kestvus < 2 a.

3. haiguse kestvus 2-10 a.

4. haiguse kestvus > 10 a.

A - adrenaliin

NA - noradrenaliin

Haigetel anamneesi pikkusega 2 - 10 aastat on samuti veidi suuremad väärtused kui kontrollgrupil, kuid mitte statistiliselt oluliselt.

Neil, kelle haigus on väldanud üle 10 aasta on aga fooniväärtused väiksemad kui kontrollgrupil.

Tabel 11.

Erineva anamneesi pikkusega skisofreeniahaigete KA-de fooniväärtuste võrdlus kontrollgrupiga.

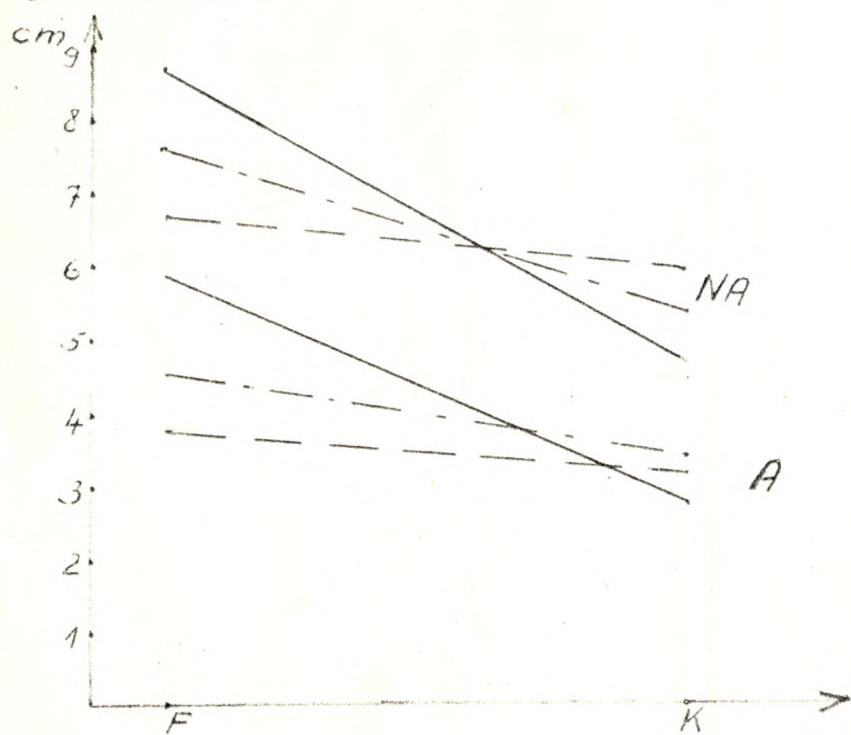
	A	p	NA	p
Kontrollgrupp	4,0	< 0,01	6,7	< 0,02
2 a.	5,9	> 0,05	8,6	> 0,05
2 - 10 a.	4,5	> 0,05	7,5	> 0,05
10 a.	3,8	> 0,05	6,6	> 0,05

Võrreldes erineva anamneesi pikkusega haigete gruppide fooniväärtusi omavahel, ilmneb et haigetel anamneesi pikkusega alla 2 aasta on A väärtused statistiliselt oluliselt kõrgemad kui pikema anamneesiga haigetel. Pikema anamneesi kestvusega haigete gruppidel statistiliselt olulist erinevust vereplasma A fooniväärtustes pole.

NA fooniväärtustes erineva anamneesi pikkusega haigete gruppidel statistiliselt olulist erinevust pole.

Joonis 10

Vereplasma KA dünaamika erineva
anamneesi pikkusega haigetel ravi -
kuuri vältel.



A - adrenaliin F - foon
NA - noradrenaliin K - kuuri lõpp
— anamneesi pikkus < 2 a.
--- anamneesi pikkus 2-10 a.
- - anamneesi pikkus > 10 a.

Ilmekaid tulemusi saime ka erineva anamneesi pikkusega haigete vereplasma KA-de dünaamika jälgimisel ravikuuri vältel (Joonis 10).

Selgub, et haigetel, kelle haigus pole kestnud üle 2 aasta, esineb ravikuuri käigus kõige tugevam KA-de sisalduse langus, mis on statistiliselt oluline nii A kui ka NA osas (Tabel 12).

Tabel 12.

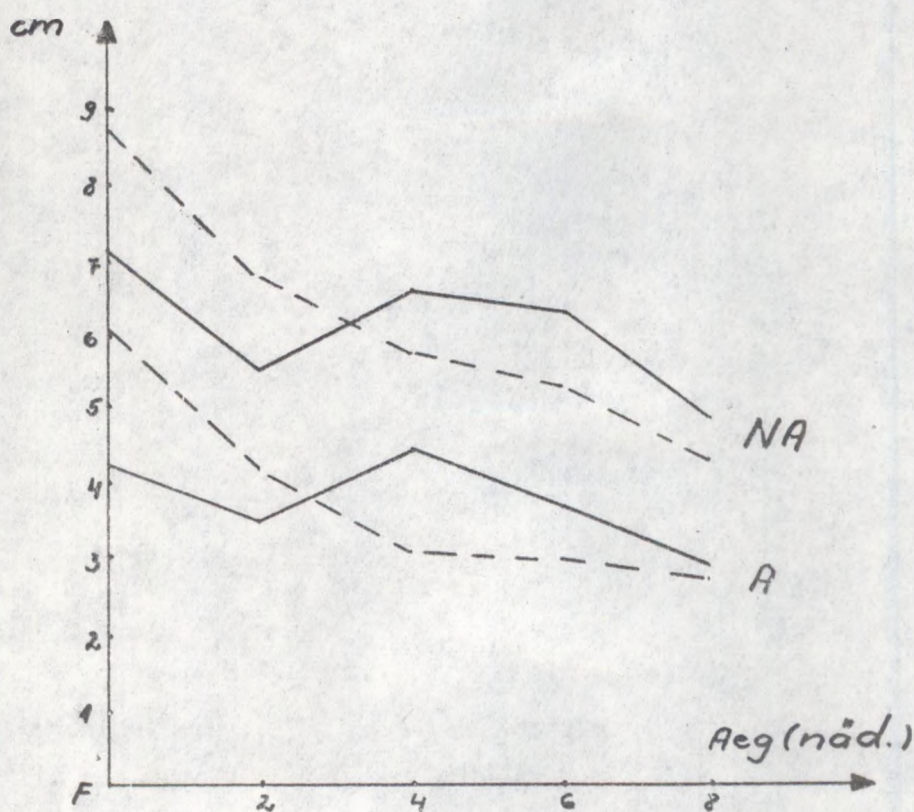
Vereplasma KA-de dünaamika erineva anamneesi pikkusega haigetel ravikuuri vältel.

	n	A	P		NA	P	
			grupi sisene	gruppide vaheline		grupi sisene	gruppide vaheline
Alla 2a.	9						
a)foon		5,9	< 0,01		8,6	< 0,01	
b)kyuri lopp	2,8			4,7			
				< 0,01			> 0,05
2-10 a.	10						
a)foon		4,5	> 0,05		7,5	< 0,05	
b)kyuri lopp	3,4			5,3			
				> 0,05			> 0,05
Üle 10.a.	11						
a)foon		3,8	> 0,05		6,7	> 0,05	
b)kyuri lopp	3,3			6,0			

Näeme, et ka haigetel anamneesi pikkusega 2 - 10 aastat väkenesid KA-de väärtused ravi käigus, kuid statisti-

Joonis 11

Vereplasma KA-de dünaamika erineva anamneesi pikkusega haigete ravikuuri vältel



NA - noradrenaliin

A - adrenaliin

--- anamnees pikkusega < 2 a.

— anamnees pikkusega > 2 a.

F - foon

liselt oluline oli see vaid NA osas. Nendel haigetel, kes on olnud haiged üle 10 aasta, puudub statistiliselt oluline KA-de dünaamika vereplasmas hoopis.

Erineva anamneesi pikkusega haigete vereplasma KA-de languse omavahelisel võrdlusel selgus samuti rida erinevusi.

Nagu nähtub tabelist 12, on haigete grupil anamneesi pikkusega < 2 aastat statistiliselt oluliselt suurem A ja NA langus võrreldes pikema haiguse kestvusega gruppidega.

Grupil anamneesi pikkusega 2 - 10 aastat ei ole vereplasma KA-de sisalduses statistiliselt olulisi erinevusi võrreldes haigetega, kelle anamneesi pikkus ületab 10 aastat.

Ühendades haigetegrupid anamneesi pikkusega 2-10 aastat ja üle 10 aasta ning võrreldes seda gruppi haigetega, kes on olnud haiged vähem kui 2 aastat, näeme et esimesel grupil esineb pidev ja ühtlane KA-de langus kogu ravikuuri vältel. Haigetel anamneesi pikkusega üle 2 aasta aga esineb vereplasma KA-de sisalduse tõus 2-6 ravinädalal, minnes siis uuesti üle languseks (Joonis 11).

Punktsioon stressifaktorina ja selle toime vereplasma KA-de sisaldusele.

Teise kontrollgrupi, mis oli moodustatud selleks, et selgitada veenipunktsiooni kui stressi mõju, uuringud

tegime fluoromeetri kõrvaldamatu rikke tõttu jaapani spektrofotomeetriga "Hitachi".

Kuna enne aparaaadi riket ei olnud tehtud kalibreerimiskõveraid, siis ei saa erinevate aparaatidega tehtud uuringuid kahjuka omavahel võrrelda.

Saadud tulemused on esitatud joonisel 12 ja alljärgnevas tabelis.

Tabel 13.

Kontrollgrupi nr. 2 KA-de väärtused I ja II uuringul.

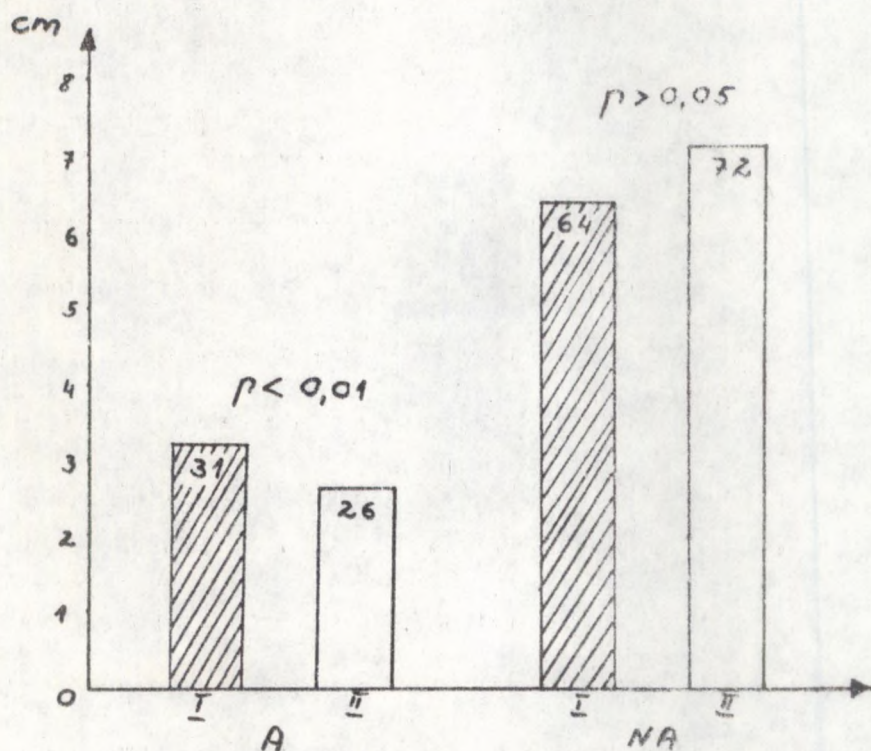
	n	A	P	NA	P
I uuring	30	$31 \pm 1,3$	$< 0,01$	$64 \pm 4,4$	$> 0,05$
II uuring	30	$26 \pm 1,2$		$72 \pm 3,6$	

Ilmneb, et tervete inimeste vereplasmas A sisaldus on II uuringul statistiliselt oluliselt madalam; NA väärtused on teisel verevõtmisel veidi kõrgemad, kuid mitte statistiliselt oluliselt.

Esimesel veenipunktsioonil ulatuvad vereplasma KA-de individuaalsed kõikumised A osas 21-st - 45-e ja NA osas 32-st - 120-e fluoromeetrilise ühikuni. Teisel punktsioonil on individuaalsed erinevused mõnevõrra väiksemad: A väärtused kõiguvad piirides 17 - 41

Joonis 12

KA dünaamika kontrollgrupis nr. 2



I - esimene uuring

II - teine uuring

A - adrenaliin

NA - noradrenaliin

fluoromeetrilist ühikut ja NA 35 - 132 ühikut.

On oluline märkida ka seda, et 5-1 katsealusel olid A väärtused teisel uuringul suuremad kui esimesel.

V ARUTLUS.

Kirjanduse ülevaatest selgus, et erinevad autorid on skisofreenia- ja depressiivsete haigete vere ja uriini KA-de sisalduse ja selle dünaamika uurimisel saanud küllalt erinevaid ja vasturääkivaid tulemusi. Selleks, et võrrelda meie tulemusi kirjanduses leiduvate väga mitmesuguste uurimisandmetega, peatume lühidalt asjaoludel, mis võiksid olla erinevuste põhjuseks:

1. Erinevused kasutatavates uurimismetoodikates.
2. Enamik autoreid on uurinud KA-de sisaldust uriinis, mis on tunduvalt mugavam, kuid ei peegelda SAS-s toimuvaid nihkeid nii täpselt kui vereuuringud. Samuti on uriini kaotamine võimalus. Vereuuringute juures on aga negatiivseks momendiks veenipunktsioon, mis meie teise kontrollgrupi tulemuste põhjal võib ise põhjustada nihkeid SAS-s.
3. Katsetulemused peavad olema võimalikult konstantsed, kuna SAS on väga tundlik. KA-de kontsentratsiooni muutumist veres põhjustab juba kasvõi ainult kehaasendi muutumine (76).
4. KA-de kontsentratsiooni veres võivad mõjustada mitmed toiduained. L. I v e r s e n i (64) andmetel põhjustavad sellised toiduained nagu banaanid, juust, vein jt. biogeensete amiinide kontsentratsioo-

ni tõusu veres.

4. Erinevatel autoritel võivad olla erinevad kriteeriumid haiguspildi raskuse, remissiooni jne. hindamisel.

5. Enamus autoreid vaatleb haigeid summaarselt, diferentseerimata neid haiguse kestvuse, raviga saavutatud remissiooni või kliinilise pildi ägeduse järgi.

6. Sageli tehakse järeldusi krooniliste, ravile enam mittealluvate haigete põhjal.

7. Paljud uurijad on teinud vaid ühekordseid KA-de määramisi juba käimasoleva ravi ajal. Seepärast on nende poolt saadud andmed meie arvates olenevalt ravi kestvusest mitmesuunalised ja nende järgi on riskantne teha järeldusi haigete SAS aktiivsuse kohta.

Seega võib kokkuvõtteks öelda, et enamuses meile kättesaadavas kirjanduses on skisofreenia- ja depressiivseid haigeid uuritud vaid üldises plaanis ja summaarselt.

Meie katsetest ilmnes, et skisofreenia- ja depressiivsete haigete vereplasma KA-de sisaldus enne ravi alustamist ei ole statistiliselt oluliselt erinev kontrollgrupi s.t. mittevaamuhaigete väärtustest (Joonis 5, tabel 4). Nende andmete põhjal võiks järeldada, et ei skisofreeniale ega depressiivsetele seisunditele pole iseloomulik SAS-i aktiivsuse näitajate A ja NA tõus ve-

replasma.

Pisut teistsuguse pildi saime aga siis, kui diferentseerisime skisofreeniahaigeid prognoosi järgi, s.t. haiglas hiljem saavutatud remissiooni põhjal. Hea prognoosiga haigete KA-de fooniväärtused olid kõrgemad (kuigi mitte statistiliselt oluliselt) nii kontrollgrupi kui ka halva remissiooniga haigete väärtustest (Tabel 8, joonis 7).

Hoopis suuremad erinevused fooniväärtustes saime skisofreeniahaigete jaotamisel haiguse kestvuse järgi (Tabel 11, joonis 9). Näeme, et mida väiksem KA-de on haiguse kestvus, seda suuremad on KA-de fooniväärtused. Haigetel anamneesi pikkusega vähem kui 2 aastat on fooniväärtused statistiliselt oluliselt suuremad ke kontrollgrupi väärtustest ning samuti grupist, kelle haigus on kestnud üle 10 aasta. Seega ilmneb skisofreeniahaigetel teatud korrelatsioon haiguse kestvuse ja vereplasma KA-de kontsentratsiooni vahel. Lühema anamneesi pikkusega haigetel on SAS-i aktiivsus enne ravi algust tunduvalt tõusnud - organism on häireseisundis. Mida kauem on haigus kestnud, seda väiksem on organismi ühe tundlikuma indikaatori - SAS-i reaktsioon haigusele. Kui haigetel anamneesi pikkusega 2-10 aastat on A ja NA fooniväärtused veel pisut kõrgemad kui kontrollgrupis, siis üle 10 aasta kestnud kroonilise haigusega patsientidel ei tõuse SAS-i aktiivsus uue retsi-

diivi alul enam vaimselt tervete isikute vereplasma KA-de sisalduse tasemeni.

R. V o v i n i (8) andmetel on ägeda vormiga skisofreeniahaigete fooniväärtused minimaalselt, NA väärtused aga statistiliselt oluliselt kõrgemad kui kroonilistel haigetel. Kõige madalamad väärtused sai ta apaatiko-abuulilise sündroomiga haigetel.

L. K o d i n e t s - M o r o z o v a (22) täheldas agiteeritud depressiooni manifestses perioodis KA-de ekskretsiooni tõusu. Apaatse haiguspildiga haigetel oli aga KA-de summaarne ekskretsioon tunduvalt langenud. Artiklist ei selgu, kas uuringud on läbi viidud enne ravi algust või selle ajal. Meie depressiivsete haigete grupp oli kahjuks liiga väike, et diferentseerida depressiooni erinevaid vorme.

Erinevalt teistest autoritest täheldas L. K r u p e n i n a (23) skisofreeniahaigetel enne ravi algust NA ja A väärtuste langust. Tema haigete grupi moodustasid aga põhiliselt üle 5 - 10 a. anamneesi pikkusega haiged. Meie katseandmete põhjal võib sellise haigete kontingendi korral pidada sarnaseid tulemusi küllalt seaduspärasteks.

KA-de ekskretsiooni tõusu nii skisofreenia- kui ka depressiivsetel haigetel on täheldanud veel V. J e f i m e n k o ja A. Š a t a l o v a (12). Skisofreeniahaigetel on KA-de ekskretsiooni tõusu täheldanud veel M a u r e l (71) ja J. Z a h h a r j i n (11).

K. Sakamoto (79), B. Holland ja M. Goldenberg (62) ning H. Weil-Malherbe (89) ei leidnud erinevusi tervete inimeste ja skisofreeniahaigete SAS-i uurimisel. A. Bergsmann (43) leidis, et ägeda skisofreenia ning kroonilise protsessi ägenemise puhul on A eritus tõusnud. Paljud autorid omistavad suurt tähtsust afektiivsusele kui tegurile, millest sõltub KA-de ekskretsiooni suurus. Oma tulemuste põhjal võime eriti rõhutada KA-de fooniväärtuste olenevust haiguse kestvusest ja haiglas saavutatud remissioonist.

Me täheldasime nii depressiivsetel kui ka skisofreeniahaigetel vereplasma KA-de sisalduse langust ravikuuri vältel (Joonis 6). Depressiivsetel haigetel olid need nihked suuremad, kuid ilmselt pole KA-de sisalduse langus spetsiifiliseks tunnuseks ei skisofreeniale ega depressiivsetele seisunditele, vaid on seoses afektiivsuse ja emotsionaalse pinge langusega ravikuuri käigus. Vereplasma KA-de langus oli suurim 2.-3. ravinädalal (Tabel 6, joonis 6).

Huvitav on see, et kui depressiivsetel haigetel esineb kogu ravikuuri vältel pidev KA-de sisalduse langus, siis skisofreeniahaigetel esineb peale tunduvat KA-de langust 1.-2. nädalal mõningane tõus 2.-4. nädalal, mis siis languseks üle läheb. Skisofreeniahaigete jaotamisel hea ja halva prognoosiga rühmadesse ning

rühmadesse anamneesi pikkusega alla või üle 2 aasta, ilmneb, et vereplasma KA-de sisalduse tõus 2.- 4. nädalal on iseloomulik just halva prognoosiga haigetele ning haigetele anamneesi pikkusega üle 2 aasta (Joonis 8, 11). Lühikese haiguse kestvusega haigetel on vereplasma KA-de kontsentratsiooni languse kõver küllalt ühtlaselt langev.

R. V o v i n (8) seletab sellist seaduspärasust luulusüsteemi afektiivse komponendi väljenduvuse seisukohalt. Ta leidis, et ägedatele vähekestnud luuluseisunditele, millele on iseloomulik emotsionaalne pinge ja luulule adekvaatne afektiivsus, kaasneb KA-de erituse tõus. Seisunditel, mida iseloomustab aga luulu afektiivsuse komponendi vähene väljenduvus ning ebaadekvaatsus, esineb KA-de ekskretsiooni langus.

K. V o v i n selgitab, et luulusüsteemi regressioon võib toimuda kahes variandis.

Värskelt haigestunudel on afektiivsus tugevalt väljendunud ning ilmneb adekvaatne seos afektiivsuse ja luululiste elamuste vahel. Nendel haigetel tekib paranemisperioodi esimese etapina afektiivsete häirete taandumine ja psühhomotoorne rahunemine. Edaspidi saabub luulu järk-järguline desaktualiseerumine; luululised elamused muutuvad väheolulisteks, nad ei häiri enam haige käitumist ja lõpuks luulumõtted kaovad täiesti.

Luulusüsteemi regressiooni etappide võrdlemisel KA-de ekskretsiooni dünaamikaga, täheldab R. V o-
v i n esimese etapina tunduvat A ja NA langust uriinis, mis toimub paralleelselt sümptomaatika taandarenemisega. 1.- 2. nädalal.

Ülalkirjeldatud haigete grupp vastab KA-de dünaamika seisukohalt meie hea prognoosiga haigete grupile ning haigetele, kelle anamneesi pikkus on alla 2 aasta. Ka meie katsetes esines nail haigetel tunduv KA-de sisalduse langus ravi algetapil ning sellele järgnev ühtlane langus, mis ulatus allapoole kontrollgrupi väärtusi.

Kroonilistel skisofreeniahaigetel täheldas R. V o-
v i n teistsugust kliinilist kulgu ja sellega paralleelsekt KA-de ekskretsiooni. Nendel haigetel oli luulusüsteem formeerunud juba kaua enne uuringuid ning oli omandanud autistliku iseloomu. Ravi alguses ilmes neil mõningane pidurdatus. Ravi käigus hakkas luulu autistlik iseloom järk-järgult kaduma ning arenes luululiste elamuste motiveering ja argumentatsioon. Tekkis ka elamustele vastav afektiivsus. Edaspidi järgnes luululiste elamuste desaktualisatsioon. Afektiivsuse adekvatiseerumine toimus 2.- 5. nädalal. Neil haigeil ilmes ajutine - 1 -3 nädal kestev KA-de ekskretsiooni tõus, mille algus langes kokku afektiivsuse adekvatiseerumi-

sega. Samasugused vereplasma KA-de dünaamika muutused leidsid aset ka meie poolt uuritud halva prognoosiga haigetel ning haigetel, kelle anamneesi pikkus oli üle 2 aasta.

On teada, et neuroleptikumid stimuleerivad hüpotaalamuse tagaosa (8). Võib arvata, et olenevalt neist funktsionaalsetest muutustest, mis toimuvad peaaug psühhootilise seisundi erinevatel etappidel, avaldavad psühhotroopsed ained erinevat toimet, mille suund ja efekt on põhjustatud kas sümpaatilisest või parasümpaatilisest häälstatusest (10). Luulu ägedas perioodis ilmneb peamiselt ravimpreparaadi sümpatolüütiline toime, mis avaldub afektiivsuse mahasurumises ning paralleelses vereplasma KA-de kontsentratsiooni languses. Kroonilistel haigetel, kellel on madal afektiivsuse tase ja hüpotaalamuse sümpaatilise osa toonus on langenud, avaldavad psühhotroopsed ained stimuleerivat mõju. Selle tagajärjel toimub luulu afektiivse komponendi taastumine ja adekvatiseerumine ning paralleelselt sellega KA-de kontsentratsiooni tõus. (8).

Võib-olla, et nendel skisofreeniahaigetel, kellel meie katsetel KA-de sisaldus vereplasmas ravikuuri vältel hoopis tõusis oli tegemist haiguse algfaasis mahasurutud afektiivsuse vallandumisega ravi käigus.

Kuna depressiivsetel haigetel ei esinenud ühelgi

juhul KA-de ajutist tõusu vereplasmas ravikuuri vältel, siis võiksid KA-de uuringud võib-olla omada krooniliste depressioonide puhul mõningat diagnostilist tähendust.

Mõtlemapanevaks faktiks on hea ja halva remissiooniga skisofreeniahaigete vereplasma KA-de erinev dünaamika ravikuuri vältel. Hea remissiooniga haigetel on KA-de langus ravikuuri vältel statistiliselt olulise suurusega, halva remissiooniga haigetel aga mitte. Seejuures on hea remissiooniga haigetel suurem KA-de väärtuste langus seotud nii kõrgemate fooniväärtustega kui ka madalamate väärtustega ravikuuri lõpus. See näib peegeldavat hea remissiooni saavutanud haigete SAS-i suuremat aktiivsust ja reaktiivsust.

Meie katsetulemustest nähtub, et kõige olulisemaks SAS-i aktiivsuse mõjustajaks skisofreeniahaigetel on ajafaktor s.t. haiguse kestus. Nagu eelpool kirjeldatud, on SAS-i aktiivsus suurim lühima anamneesiga haigetel s.t. haiguse algfaasis. Ravi käigus toimub neil haigetel SAS-i nivoo näitajate A ja NA järsk langus vereplasmas (Joonis 10). Alla 2 aastase anamneesiga haigetel on KA-de väärtuste langus ravikuuri vältel statistiliselt olulise suurusega nii A kui NA osas. Neil aga, kes on olnud haiged üle 10 aasta ei esine ravikuuri käigus SAS-i seisundis praktiliselt mingeid muutusi.

Vereplasma KA-de sisalduse märgatav langus lühikese anamneesiga ja hea remissiooniga haigetel koosneb tinglikult kahest komponendist. Esimeseks komponendiks on langus "normi" s.t. mittevaimuhaigetest isikutest koosneva kontrollgrupi väärtusteni. Seda langust võiks vaadelda kui SAS-i tegevuse normaliseerumist. Teiseks komponendiks on KA-de nivoo langemine allapoole kontrollgrupi väärtusi. See langus on hea remissiooniga ning lühikese anamneesiga haigetel statistiliselt olulise suurusega ning võib peegeldada ühelt poolt ravimpreparaatide sedatiivset toimet ning teiselt poolt võib olla tingitud haiglas kehtivast säästerežiimist ja soodsast psühhoterapeutilisest miljööst.

Hea remissiooni saavutanud haigetel ning lühikese anamneesiga haigetel esinev KA-de langus, nagu eelpoolöeldud, on tingitud kõrgetest fooniväärtustest, mis ravikuuri lõpuks langevad madalamale halva remissiooniga ning pika haiguskestvusega haigete väärtustest, kelle SAS on ilmselt pidevas alatalitluse seisundis. Madalad fooniväärtused kroonilistel haigetel viitavad A-i produtseeriva neerupealiste säsiolluse kurnatusele; kui ka SAS-i neuromediatoorse lüli talitluse langusele, mida peegeldab NA langus nende haigete vereplasmas. Madalaid A ja NA väärtusi skisofree-

nia defektseisundite puhul kirjeldab ka A. H a m b u r g (9). KA-de languse teise komponendi vähene ulatus võib olla tingitud psühhotroopsete vahendite vähesemast sedatiivsest efektist kroonilistel haigetel. Arvestades seda, et lühikese haiguse kestusega ja hea remissiooniga haigetel on kõrged fooniväärtused, võiks tulla kõne alla KA-de uuringud skisofreeniahaigetel prognostilise ja protsessi ägedust näitava kriteeriumina. Eriti efektiivne oleks see siis, kui on teada antud haige vastavate uuringute andmed eelnevatel haiglasviibimistel.

Teise kontrollgrupi katsetulemustest ilmneb huvitav hormonaal-mediatoorne dissotsiatsioon, mida me ei täheldanud skisofreenia- ja depressiivsete haigete gruppides ega ka skisofreeniahaigete katsetulemuste diferentseeritud läbitöötamisel olenevalt remissioonist ja haiguse kestvusest (Tabel 13, Joonis 12).

Püstitades hüpoteesi, et veenipunktsioon ei oma stressi esilekutsuvat toimet, tuleks eeldada, et me ei saa teises kontrollgrupis mingit olulist dünaamikat KA-de sisalduses. Kuid uurides samu katsealuseid 2-nädalase vaheajaga, ilmes üldise tendentsina A statistiliselt oluline langus teisel uuringul ning NA mõningane (kuigi mitte statistiliselt oluline) tõus. Kui A langustendents oli küllalt ühtlane, siis NA väärtuste individuaalne kõikumine oli väga suur, ulatudes erine-

vatel isikutel kuni 100 %-ni.

Enamus uurijaid seostab A-i tõusu vereplasmas hirmu, rahutuse, üldise ebamugavustunde ja kurbusega (50, 51, 24). NA tõusu seostatakse viha, meeleheite ja kahetsusega. P. P a t k a i (31) väidab eksperimentaalsete andmete põhjal, et A-1 ja NA-1 on erinev kesk-närvisüsteemi erutav toime. A kutsub esile üldise erutusseisundi, samal ajal kui NA omab toimet tähelepanu kontsentreerimisele spetsiifilistele momentidele kompleksse stimulatsiooni tingimustes. Seega näitab A langus teistkordsel veenipunktsioonil stressiseisundi (valu-kartuse, üldise ebamugavustunde, mentaalse pinge) vähenemist. Me ei saa aga väita, et veenipunktsiooni stressi põhjustav toime korduvatel veenipunktsioonidel kaob täiesti. Küll saame öelda, et uurimused, kus verevõtmiseks kasutatakse veenipunktsiooni on seotud vea-ga, tingituna valuärritusest põhjustatud stressist. Se-da viga saaks ette arvestada kui kõigil katsealustel esineks vastusena valuärritusele ühetaoline reaktsioon. SAS-i poolt. Meie katsetest selgus aga, et kuigi A-i väärtuste tunduv tõus esines ainult viiel isikul, siis suurel osal katsealustest oli A langus minimaalne ning ainult umbes kolmandikul katsealustest oli see väga suu-re ulatusega. Üldistusena võib väita, et järelduste te-gemine igasuguste uuringute põhjal, mis tingituna valu-

ärritustest põhjustavad küllalt individuaalseid ja erisuunalisi muutusi SAS talitluses, on seotud suurte veavõimalustega.

P. P a t k a i andmete põhjal võib järeldada, et NA tõus meie katsealustel on tingitud üldise ebamugavustunde ja erutusseisundi asendumisest tähelepänu kontsentreerumisega punktsioonile kui valuärrituse põhjustajale.

VI JÄRELDUSED.

1. K l i i m a n - R e e b e n i KA-de määramise fluo-
romeetiline meetod on sobiv ja küllalt tundlik, et
kasutada seda vaimuhaigete SAS-i ja selle muutuste
hindamiseks ravi vältel.
2. Lühikese haiguse kestusega ning hea prognoosiga ski-
sofreeniahaigete KA-de fooniväärtused on suuremad kui
halva prognoosiga ja pika anamneesiga haigetel ning
kontrollgrupi isikutel.
3. Nii skisofreenia- kui ka depressiivsetel haigetel lan-
geb ravikuuri vältel vereplasma KA-de sisaldus. See
langus on eriti tugev lühikese haigusekestusega ja
raviga hea remissiooni saavutavatel skisofreeniahaig-
getel.
4. Vereplasma KA-de korduvatel uuringutel võib skisofree-
nia- ja depressiivsete haigete puhul olla mõningane pro-
gnostiline ja diagnostiline tähendus.
5. Veenipunktsioon vallandab individuaalselt erinevaid
nihkeid SAS-i talitluses, mida peab arvestama kui
katsetulemustes viga põhjustada võivad faktorit.

VII TABELITE JA JOONISTE LOETELU.

Tabel 1 - KA-de eritus erinevates stressisituatsioonides.	17
Tabel 2 - KA-de ekskretsioon erineva sündroomiga skisofreeniahaigetel.	22
Tabel 3 - Uuritud kontingendi struktuur.	43 ^a
Tabel 4 - Uuritud gruppide vereplasma KA-de fooniväärtuste võrdlus.	44
Tabel 5 - KA-de sisaldus vereplasmas skisofreenia- ja depressiivsetel haigetel ning kontrollgruppi nr.1 kuulunud haigetel.	45
Tabel 6 - Skisofreenia- ja depressiivsete haigete vereplasma KA-de muutused 2. ravinäädala lõpuks.	46
Tabel 7 - Skisofreenia- ja depressiivsete haigete vereplasma KA-de väärtused ravikuuri lõpus, võrrelduna kontrollgrupi väärtustega.	50
Tabel 8 - Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete ning kontrollgrupi isikute vereplasma KA-de fooniväärtuste võrdlus.	52
Tabel 9 - Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete KA-de sisaldus ravikuuri lõpus võrrelduna kontrollgrupi väärtustega.	53

Tabel 10 - Erineva remissiooniga skisofreeniahaigete KA-de dünaamika ravikuuri vältel.	54
Tabel 11 - Erineva anamneesi pikkusega skisofreeniahaigete KA-de fooniväärtuste võrdlus kontrollgrupiga.	56
Tabel 12 - Vereplasma KA-de dünaamika erineva anamneesi pikkusega haigetel ravikuuri vältel.	58
Tabel 13 - Kontrollgrupi nr. 2 KA-de väärtused I ja II uuringul.	61
Joonis 1 - KA-de süntees ja metabolism.	15
Joonis 2 - Adrenaliini ja noradrenaliini oksüdeerumise trioksuindooltee.	31
Joonis 3 - KA-de kiirgamiskõver (näidis).	37
Joonis 4 - Fluoromeetri plokk skeem.	39
Joonis 5 - Vereplasma KA-de fooniväärtused vaimuhaigetel ja kontrollgrupil.	47
Joonis 6 - Vereplasma KA-de dünaamika skisofreenia- ja depressiivsetel haigetel ravikuuri vältel.	48

- Joonis 7 - Vereplasma KA-de dünaamika erineva remissiooniga haigetel ravikuuri vältel. 51
- Joonis 8 - Vereplasma KA-de dünaamika hea ja halva remissiooniga haigetel ravikuuri vältel. 55
- Joonis 9 - Vereplasma KA-de fooniväärtuste sõltuvus haiguse kestusest. 55^a
- Joonis 10 - Vereplasma KA-de dünaamika erineva anamneesi pikkusega haigetel ravikuuris(I). 57
- Joonis 11 - Vereplasma KA-de dünaamika erineva anamneesi pikkusega haigetel ravikuuri vältel (II). 59
- Joonis 12- KA-de dünaamika kontrollgrupis nr.2. 62

VIII KIRJANDUS.

1. А к и ш и н а К.И., Л и ц е н к о, Г.С.: В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция, Харьков, 1963.
2. Б а р у А.М.: В кн.: Адреналин и норадреналин, М., 1964, 179.
3. Б а р у А.М.: Катехоламины и патология психической деятельности. В сб.: Биогенные амины в клинике. Мат. Всесоюзн. конф., М., 1967, 129 - 140.
4. Б а р ц И. М.: Физиология и патология эндокрин. системы. Мат. I съезда эндокрин., 1965, 13 - 154.
5. Б и р ю к о в и ч П.В.: В кн.: Проблемы патологии высшей нервной деятельности, соматических нарушений, клиники и терапии психозов, Киев, 1965, 167.
6. В а р т а н я н М.Е.: Современные представления об этиопатогенезе шизофрений и некоторых других психических болезней. II. всесоюзного хим. общества Менделеева, 1964, 4, 362.
7. В е р е щ а к о в а Э.П.: Проблемы эндокринологий и гормонотерапий, 1964, 3, 62 - 65.

8. В а в и н Р.Я.: Динамика психопатологической структуры и экскреция катехоламинов в процессе лечения больных с параноидальными синдромами. *И. невропат. и психиатрии*, 1967, 12, 1825 - 1830.
9. Г а м б у р г А. Л.: Адреналин в крови и шизофрения. *И. невропат. и психиатрии*, 1961, 8, 1216 - 1221.
10. Г е л ь г о р и Э., Л у ф б о р р о у Дж.: Эмоции и Эмоциональные расстройства., М., 1966.
11. З а х а р ь и н Ю. Л.: Содержание катехоламинов в крови психически больных и его изменение под влиянием аминазина и инсулина. *И. невропат. и психиатрии*, 1963, 8, 1198 - 1207.
12. Е ф и м е н к о В.Л., Ш а т а л о в а А.А.: Состояние симпатико-адреналовой системы у больных с хронически протекающими психозами в процессе восстановительной терапии. *И. невропат. и психиатрии*, 1971, 3, 447.
13. И л ь и н В.С.: Методы исследования нейро-эндокринных систем. *Научные труды института*, Л., 1971, 105, 3.

14. Кабанов М.М.: Опыт восстановительной терапии и социальной реадaptации психически больных. Ж. невропат. и психиатрии, 1967, 7, 1072 - 1077.
15. Карльсон Л., Леви Л.: Липиды плазмы и выделение катехоламинов с мочой во время острого эмоционального стресса у человека и воздействие на них никотиновой кислоты. В сб.: Эмоциональный стресс, М., 1970, 152 - 160.
16. Кеннон В.: Физиология эмоций, Л., 1927.
17. Клиймаи А. Е.: Оперативное лечение тиреотоксикозов и состояние адаптационно-трофической функции симпато-адреналовой системы. Тарту, 1956.
18. Клиймаи А., Резбен В.А.: Раздельное определение адреналинового и норадреналинового ряда флуоресцирующих веществ в плазме и в моче. Уч. записки ТГУ, Тарту, 1964, 163, 356 - 361.
19. Клиймаи А., Рийв Я., Кярстна М., Леэнер М.: Клиническое значение опре-

- деления катехоламинов. Уч. записки ТГУ, Тарту, 1964, 9, 71.
20. К л и й м а н А., Л и н д М., Л и н д А.: О связывании катехоламинов с белками плазмы крови. Уч. записки ТГУ, Тарту, 1965, 178, 244 - 250.
21. К о в а к о в с к а Е.С.: Арх. биол. наук. 1937, 47, 1, 76.
22. К о д и н е ц - М о р о з о в а Л.Г.: Некоторые особенности экскреции катехоламинов при депрессивных состояниях. Ж. невропат. и психиатрии, 1967, 12, 1815 - 1819.
23. К р у п е н и н а Л. Б.: Исследование некоторых биогенных аминов у больных шизофренией в процессе лечения галоперидолом. В сб.: Биогенные амины в клинике. Мат. Всесоюзн. конф., М., 1970, 140 - 145.
24. Л е в и Л.: Эндокринные реакции во время эмоционального стресса. В сб.: Эмоциональный стресс, М., 1970, 129 - 132.
25. Л е й т е с С.М., Ч ж о у Ц.В.: В кн.: Кортиковисцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, 1963, 164.

26. М а р к о в А.М.: Адреналин и норадреналин. М., 1964, 95 - 103.
27. М а т л и н а Э.Ш.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпатoadреналовой системы в клинике и эксперименте. Методы и аппаратура. М., 1963, 142.
28. О н и ц е н к о Н.Л., Ш а р л о д а т с к и й Г.М.: В кн.: Гормоны и ферменты в кардиологии. Тезисы докл., М., 1964, 5.
29. О р б е л и Л.А.: В кн.: Лекций по физиологии нервной системы. Л., 1938, 287.
30. О р б е л и Л.А., Ш о н к и х А.В.: Физиол. ж. 1938, 24, 249.
31. П а т к а й П.: Выделение катехоламинов и деятельность. В сб.: Эмоциональный стресс, М., 1970, 63.
32. П о л и щ у к И.А.: Взаимосвязь процессов энергетического обмена с функцией коры надпочечников при шизофрении и маниакально-депрессивном психозе. И. невропат. и психиатрии, 1958, 61, 55 - 66.

33. Рааб В.: В кн.: Востихения кардиологий: М., 1959, 67 - 9-.
34. Райскина М.Е.: Адреналин и норадреналин. М., 1964, 192 - 196.
35. Резбен В.А., Климан А.Г., Лоог П.Т., Ягосильд А.Д.: Флуорометр для раздельного определения адреналинового и норадреналинового ряда флуоресцирующих веществ плазмы крови и мочи. Уч. записки ТГУ, Тарту, 1964, 163, 363 - 368.
36. Рийв Я., Климан А., Леепер М., Кярстна Х.: Влияние изменения положения тела на содержание катехоламинов в плазме при различных вазорегуляторных нарушениях. Уч. записки ТГУ, Тарту, 1964, 9, 71.
37. Соркс Г.Л.: Катехоламины центральной нервной системы. Обмен катехоламинов в связи с нервными и психическими заболеваниями. I. Всесоюзного хим. общества Менделеева, 1964, 9, 4, 433.
38. Соловьев Г.М., Меньшиков В.В., Усватова И.Я., Мещеряков А.В.:

Биологическое действие катехоламинов.

В кн.: Гормоны надпочечников в хирургии,
М., 1965, 32 - 35.

39. Уголева В.С.: Пробл. эндокр. и гормонотерапии,
1963, 4, 3 - 6.

40. Утевский А.М., Бару А.М.: Некоторые
аспекты биохимии катехоламинов в физиологии
и патологии нервной системы. В. Всесоюзного
хим. общества Менделеева, 1964, 9, 4, 374.

41. Хвилицкий Т.Я.: В кн.: Вопросы лечения
пизофрении. Харьков, 1958, 247.

42. Шаталова А.А., Шелкунов Е.Л.: Изменения
содержания пирокатехиновых аминов в мозгу
крыс при хроническом введении аминазина.
В. невропат. и психиатрии, 1968, I, 106.

43. Bergsman, A.: Acta psychiat. scand., 1959,
34, 133, 107.

44. Berthiaume, M., Leduc, J., D'Jorio,
A.: Arch. gen. Psychiat., 1960, 2,
468.

45. Braunwald, E., Harrison, E., Child-
sey, C. A.: The Amer. Journ. of Med.,
1964, 36, 1 - 4.

46. C a n n o n, W.: Wisdom of the body. London, 1932.
47. C o h e n, R. A., B r i d g u s, W. E., A x e l -
r o d, J.: Amer. Int., Med., 1962, 56, 960-
-987.
48. D u r y, A., F r e a d w e l l, C. R.: Proc. Soc.
exp. Biol., 1953, 4, 82, 719.
49. D u r y, A.: Circulat. Res., 1957, 5, 47.
50. E u l e r, U. S., L u n d b e r g, U.: Effect of
flying on the epinephrine excretion in air
force personnel. J. appl. Physiol., 1954,
6, 551.
51. E u l e r, U. S., G e m z e l l, C. A., L e v i, L.,
S t r ö m, G.: Acta Endocrin., 1959, 30,
367-573.
52. E u l e r, U. S.: Noradrenaline. Springfield, 1956.
53. E u l e r, U. S.: Quantitation of stress by cate-
cholamine analysis. Clin. Pharm. and Therap.
1964, 5, 398 - 404.
54. E u l e r, U. S.: Am. Heart Journ., 1958, 56, 3,
469 - 477.
55. G a d d u m, J. H., S o l u l d, H.: A sensitive
physical test for adrenaline. J. Physiol.,
London, 1934, 80, 9.

56. Geiger, E.: *Bioch. ztschr.*, 1935, 281, 86.
57. Grönwall, A.: Of the adrenalin concentration in the blood. *Acta medica scand.*, 1949, 407, 41.
58. Halme, A., Pekkarinen, A., Turunen, M.: *Acta Endocrin.*, 1957, 32, 24.
59. Himsworth, H. P., Scott, D. B.: *J. Physiol.*, 1938, 93, 159.
60. Hoffer, A., Osmond, H.: *J. Ment. Sci.*, 1954, 100, 418, 2945.
61. Hoffer, A.: Adrenochrome and adrenolutin and their relationship to mental disease. Saskatchewan (Canada), 1958.
62. Holland, B., Goldenberg, M., Cohen, G.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1958, 80, 484.
63. Hännö, J. P., Larson, A. M.: *Am. J. Physiol.*, 1962, 203, 1055.
64. Iversen, L. L.: The Catecholamines. *Nature*, 1967, 214.
65. Kraus, H., Raab, W.: Krankheiten durch Bewegungsmangel. Johann Ambrosius Barth, München, 1964.
66. Leach, B. E., Heath, G. G.: *Ibid.*, 1956, 76, 444.

67. L e h m a n n, G., M i c h a e l i s, H. F.: Adrenaline und Arbeit II. Mitteilung. Der normale Adrenalingehalt des Blutes. Arbeitsphysiologie, 1943, 12, 264.
68. L o e w, O.: Über die Natur der Giftwinnung des Suprarenins. Biochem. Z., 1918, 85, 295.
69. L u n d, A.: Fluorometric determination of adrenaline in blood. I. Isolation of the fluorescent oxidation product of adrenaline. Acta Pharmacol., 1949, 5, 75.
70. L u n d, A.: Simultaneous fluorimetric determinations of adrenaline and noradrenaline in blood. Acta Pharmacol., 1950, 6, 137.
71. M a u r e l, E.: Ann. Med.-psychol., 1960, 118, 2.
72. M o k s, M., R a u k, E.: Psüühilise erutusseisundi mõju sümpaatiliste katehoolamiinide sisaldusele vereplasmas. TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1966.
73. G s m o n d, H., S m y t h i e s, J. R.: J. Ment. Sci., 1952, 98, 309.
74. O s t e r n, P., H e r b e r t, D., H o l m e s, E.: Biochem Journ., 1939, 33, 1858.
75. P a g e t, M.: Nouvelle reaction coloree de l'adrenaline et de l'noradrenaline. Bull. Sc. pharmacol., 1930, 37, 537.

76. R a u k, E., M o k s, M.: Vereplasma sümpaatiliste katehoolamiinide sisalduse muutustest füsioloogilistes tingimustes. TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1966.
77. R a u k, E., M o k s, M.: Vereplasma sümpaatiliste katehoolamiinide sisaldus südame isheemilise tõvega haigetel. TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1967.
78. S a a r m a, J.: Skisofreenia. Tallinn, 1971, 4-5.
79. S a k o m o t o, K.: Psychiat. Neurol. Jap., 1959, 61, 1497.
80. S a u n d e r s, J.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959.
81. D'S i l v a, J. L.: J. Physiol., London, 1936, 86, 219.
82. S l o a n e, R. B., H u g h e s, W., H a u s t, H. L.: Canad. Psychiat. Ass. J., 1966, 11, 6.
83. S m y t h i e s, J. R.: Lancet, 1958, 2, 308.
84. S u l k o w i t s c h, H., P e r r i n, P. M.: Altschule M. Proc. Soc. exp. Biol., 1957, 95.
85. S u t h e r l a n d, E. W., C o r i, C. F.: Journ. Med. Chem., 1951, 188, 531.

86. Trima, J., Stusma, A., Konturek, V.:
A psychophysiological and biochemical study in university students during exams.
Activ. nervosa sup., 1965, 7, 2, 181 - 183.
87. Veandsalu, A.: Studies an adrenaline and noradrenaline in human plasma. *Acta physiol. scand.*, 1960, 49, 173.
88. Warming - Larsen, A.: *Acta med. scand.*, 149, 132, 507.
89. Weil - Malherbe, H., Bone, A. D.: The fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma. *Biochem. J.*, 1957, 67, 65.
90. Wool, I. G., Goldstein, M. S., Ramey, E. R.: *Am. Physiol.*, 1954, 178, 427.
91. Zuidema, G. D., Silverman, A. J., Cohen, S. J.: *J. Med.*, 1957, 256, 976 -979.

S I S U K O R D

	lk.
I SISSEJUHATUS	2
II KIRJANDUSE ÜLEVAADE	4
1. Ülevaade vegetatiivse närvisüsteemi sümpaatilise osa uurimisest	4
2. Katehoolamiinide süntees ja metebo- bolism organismis	6
3. Sümpato-adrenaalse süsteemi füsio- loogiline funktsioon	9
4. Sümpato-adrenaalne süsteem ja emot- sionaalne seisund	16
5. Sümpato-adrenaalse süsteemi uurimine psühhiaatrias	19
III TÖÖ METOODIKA JA MATERJAL	30
1. Kasutatud meetodi ajalugu ja uurin- gute läbiviimine	30
2. Materjali võtmine	41
3. Katsealuste gruppide iseloomustus ja uuringute läbiviimine	41
IV UURIMISTULEMUSED	44
V ARUTLUS	64
VI JÄRELDUSED	77
VII TABELITE JA JOONISTE LOETELU	78
VIII KIRJANDUS	81

