

WINCENTY WCISŁO

HEMODYNAMICZNE PRÓBY WYJAŚNIENIA PATOGENEZY HISTAMINOWEGO WSTRZĄSU

Z Zakładu Fizjologii A. M. w Krakowie
Kierownik: prof. dr J. Kaulbersz

Przedstawienie wyników eksperymentalnego opracowania krążeniowych zaburzeń zapaści histaminowej podzielono na dwie części. Pierwsza część już wcześniej opublikowana zawiera metodyczne informacje i ogólny obraz hemodynamiki wstrząsu [13]. Obecnie zaś przedstawiana część druga obejmuje szereg odpowiednio wypracowanych prób kontrolnych modyfikujących krążenie i pozwalających na bliższe poznanie istotnych przyczyn i mechanizmu rozwoju zaburzeń krążeniowych wstrząsu. Wiadomo przecież, że obok szczegółowej obserwacji i logicznego tłumaczenia przebiegu zjawisk krążeniowych jedynie tylko kontrolny eksperyment może dostarczyć bezspornych faktów dowodzących, która z przypuszczalnych głównych czy współdziałających przyczyn rzeczywiście odgrywa ważną rolę w złożonym mechanizmie rozwoju histaminowych zaburzeń hemodynamicznych.

Dysponując bowiem rozbudowaną metodyką równoczesnego pomiaru całości zjawisk krążeniowych można było stosunkowo łatwo stwarzać odpowiednio dobrane sytuacje eksperymentalne i kontrolować czy istotnie główną przyczyną rozwijającego się wstrząsu jest zmniejszanie się ilości krwi powracającej do serca, utrudnianie przepływu krwi przez poszczególne obszary naczyniowe, słabnięcie mięśnia sercowego, czy też ogólne działanie nerwowe, hormonalne, toksyczne i inne [15].

Na podstawie zaś uzyskanych eksperymentalnych dowodów można było z większym niż dotychczas prawdopodobieństwem zaryzykować próbę podania hipotezy roboczej wyjaśniającej „*modus operandi*” tych ciekawych i praktycznie ważnych zaburzeń krążeniowych (1, 4, 5, 6).

Stosując własną uprzednio już podaną metodę [13] przeprowadzono u psów jednoczesne pomiary wyrzutu sercowego, ciśnień w somatycznym i płucnym krwiobiegu, przepływu krwi w obwodowych naczyniach, objętości kończyn i oddechowych wahań śródklatkowych ciśnień. W trakcie zaś doświadczeń przeprowadzano jedną lub kilka czynnościowych prób typowo modyfikujących krążenie a uzyskane hemodynamiczne

odpowiedzi zestawiano porównawczo z krążeniowym obrazem wstrząsu uzyskiwanym najczęściej przez dosercowe podanie histaminy. Przebieg porównywanych zaburzeń krążeniowych zapisywano bądź to zwykłym mechanicznym sposobem na szeroko-taśmowym kimografie bądź to metodą optyczną przy użyciu zmodyfikowanego foto-hemotachometru Cybulskiego.

W sumie wypracowano i zastosowano w eksperymentach ponad 20 różnych czynnościowych prób krążeniowych przeprowadzonych na 67 psach mieszańcach obu płci, wagi od 13—25 kg i wieku od 3—7 lat. Każdą próbę wykonywano przynajmniej na 6—8 zwierzętach.

Wszystkie zaś przeprowadzone próby podzielono na cztery zasadnicze grupy a to według tego, czy główną przyczyną wywoływanych zaburzeń krążeniowych były: I. Zmiany ilości krwi krążącej, II. Czynniki naczyniowy, III. Czynniki sercowe, czy wreszcie IV. Regulatory krążeniowe. Każda z grup obejmuje po kilka eksperymentalnych prób, których krótki opis i wnioski z wyników przytoczono kolejno poniżej.

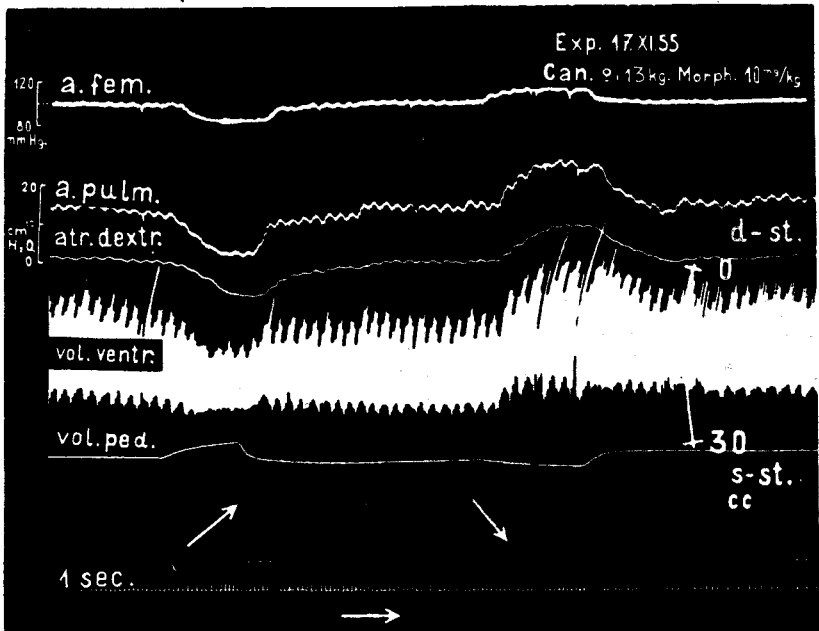
I. ZMIANY ILOŚCI KRWI KRAŻĄCEJ

Przybliżoną odpowiedź na pytanie czy zmiany objętości krwi powracającej do serca są rzeczywistą przyczyną rozwoju histaminowych zaburzeń hemodynamicznych — dają porównawcze obserwacje zaburzeń krążeniowych występujących u zwierząt w sytuacjach połączonych z typowym zmniejszaniem się lub powiększaniem ilości krwi krążącej. Dlatego też kontrolnie przebadano zachowanie się krążenia u zwierząt podczas zmian pozycji ich ciała (a), czasowej wewnątrznaczyniowej eliminacji pewnych ilości krwi z ogólnego krwiobiegu (b) i w czasie wydatnego skrwawiania z tętnic (c). Pewne znaczenie dowodowe mogą również mieć obserwacje histaminowego wstrząsu wywołanego zarówno po wstępnym przetoczeniu zwierzęciu pokaźnych ilości krwi (d), jak również w trakcie dotętnicznej transfuzji krwi z tętnic drugiego zwierzęcia (e).

a) *Zmiany pozycji ciała.* Już prosty efekt ortostatyczny był doskonałym przykładem naglej niedomogi krążeniowej, występującej u narkotyzowanych i umieszczonych na stole obrotowym zwierząt w wypadku przetrzymywania ich w pozycji prawie pionowej z głową w górę [7]. Krew grzęzła wówczas w dolnych obszarach naczyniowych, objętość dolnych kończyn wzrastała i szybko zmniejszała się ilość krwi efektywnie powracającej do serca. Ciśnienie w żyłach i przedsiódkach obniżało się a skurczowy i minutowy wyrzut serca — mimo równoczesnego przyspieszenia się jego akcji — malały a ogólne ciśnienie tętnicze wykazywało nieznacznie niską tendencję. Rozwijał się odmienny od histaminowego i powodowany tylko niedoborem krwi w sercu obraz wstrząsu ortostatycznego. Ze stanu tego można było łatwo zwierzę wyprowadzić usprawniając powrót krwi do

serca przez zmianę pozycji lub autotransfuzję, poczym wyrzut sercowy rychło się zwiększał i ogólne ciśnienie tętnicze rosło (ryc. 1).

W odróżnieniu od bardziej złożonego mechanizmu rozwoju wstrząsu histaminowego przyczyną wystąpienia objawów ortostatycznego wstrząsu jest niewątpliwie daleko idące zmniejszenie się ilości krwi faktycznie powracającej do serca, które jest niedostatecznie wyrównywane przyspieszeniem się akcji serca i szeregiem innych kompensacyjnych możliwości



Ryc. 1. Polikymogram reakcji hymeodynamicznych na zmiany pozycji ciała, zapisanych u psa z otwartą klatką piersiową i umieszczonego na stole obrotowym (→ — pozycja pozioma, ↗ — pionowa z głową w górę, ↘ — pionowa z głową w dół).

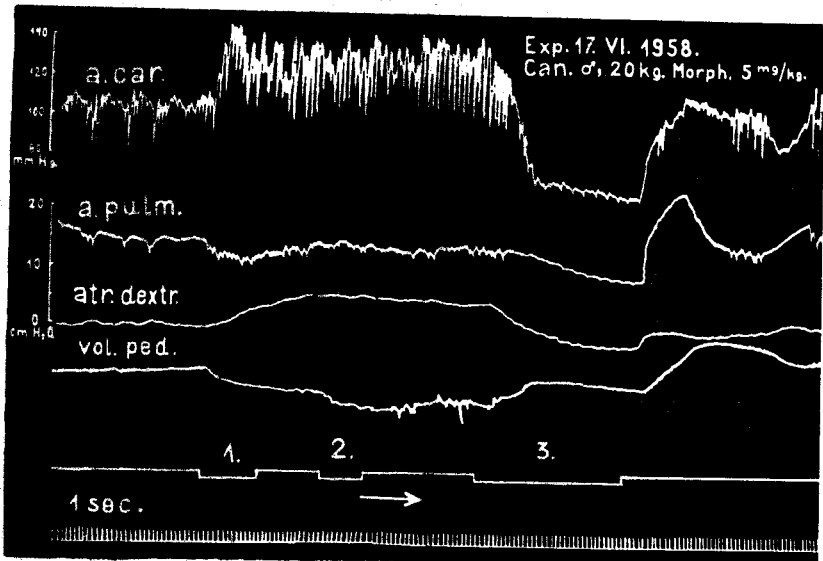
Fig. 1. Polykymogram of hemodynamic reactions to postural changes, recorded in a dog with the thorax opened and placed on a tilting table. → horizontal position, ↗ vertical, head upwards, ↘ vertical, head downwards.

krażeniowych. Nie występuje tu niedomoga czynnościowa serca, gdyż każdorazowy wzrost napływu krwi do komór — szczególnie jaskrawo zaznaczający się podczas pochylania zwierzęcia ku pozycji pionowej z głową w dół — zwiększa wyrzut komorowy wykazując istnienie nienaruszonych rezerw czynnościowych mięśnia sercowego.

b) *Nagłe wewnętrzznaczyniowe skrwawienie.* Raptowne udrożnienie aorty piersiowej, wstępnie zaczipowanej cewnikowym balonikiem przy równoczesnym zatamponowaniu balonikiem przysercowego odcinka żyły czczej dolnej, powodowało wzrost objętości tylnych kończyn i wyraźny

spadek ciśnienia w prawym przedsionku i wpadających doń żyłach a także w krążeniu płucnym i ogólnym układzie tętniczym (ryc. 2). Równocześnie zaś, jak wykazała kontrolnie przeprowadzona kardiopletysmografia, akcja serca się przyspieszała, wyrzut komorowy i minutowy malały a komory przyjmowały bardziej skurczowe ustawienie.

Rozwijał się w tych warunkach odmienny od pohistaminowego obraz nagłej niedomogi krążeniowej typowy dla ostrego braku krwi w sercu a powodowany doraźną eliminacją sporych ilości krwi z ogólnego krwioobiegu.

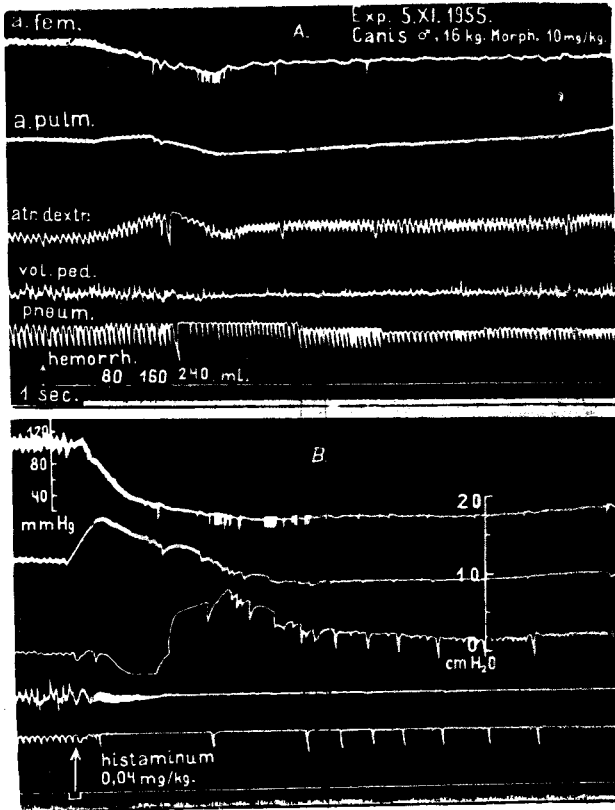


Ryc. 2. Kimogram zaburzeń krążeniowych zapisanych u psa z nienaruszoną klatką, występujących po zaczopowaniu aorty piersiowej cewnikowym balonikiem (1), a następnie także i żyły czczej dolnej (2), a wreszcie po odczopowaniu aorty z zachowaniem tamponady żyły (3).

Fig. 2. Kymogram of circulatory disturbances appearing after thoracic aorta tamponage with a balloon-ended catheter (1), succeeded by tamponage of the vena cava inferior near the heart (2), and finally after removal of the obstruction in the aorta (3), recorded in a dog with the thorax intact.

c) *Wydatny upust krwi z tętnic.* Stosując raptowny upust, wynoszący do 2% wagi ciała zwierzęcia, otrzymywano klasyczne przykłady zaburzeń hemodynamicznych wstrząsów krwotocznych, które porównawczo zestawiano z obrazem histaminowej zapaści (ryc. 3 A, B). W rozwoju wstrząsu krwotocznego ogólne ciśnienie tętnicze z wolna się obniżało, objętość kończyn malała lub pozostawała bez zmian a ciśnienie w przedsionku prawym i tętnicy płucnej przelotnie wzrastało jako wyraz czynnościowego pobudzenia zarówno niedopełnionego krwią układu naczyniowego jak i narządów wspomagających powrót krwi do serca. Wyrzut skurczowy serca ma-

łał i komory przyjmowały bardziej skurczone ustawienie. Częstość skurczów serca jednak wybitnie wzrastała i minutowy wyrzut komorowy pozostawał niezmienny lub nawet wzrastał dowodząc, że normalny układ krążenia reagował na raptowną utratę krwi doraźnie wzmożeniem cyrkulacji znajdującej się jeszcze w ustroju reszty krwi. We wstrząsie krwo-



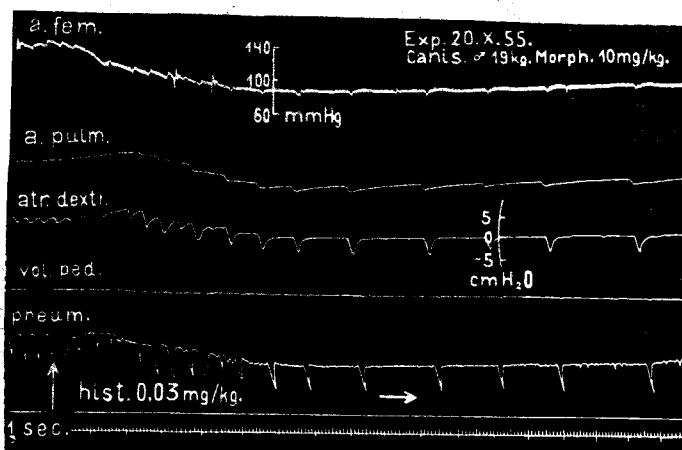
Ryc. 3. Kimogram typowych zaburzeń krążeniowych spostrzeganych u psa z nienaruszoną klatką piersiową: A. podczas upustu krwi z tętnic, B. po dosercowym podaniu histaminy.

Fig. 3. Kymogram of typical circulatory disturbances recorded in a dog with the thorax intact: A — during arterial blood loss, B — after intracardiac administration of histamine.

toznym bowiem krążeniowe rezerwy czynnościowe długo pozostawały nienaruszone i niewydolność mięśnia sercowego zjawiała się dopiero w ostatniej, tzw. nieodwracalnej fazie wstrząsu [16]. Dlatego też powtarzane w trakcie rozwijającego się krwotocznego wstrząsu kontrolne przechylenie zwierzęcia ku pozycji pionowej z głową w dół i czopowanie balonikiem aorty piersiowej, wykazywało długo utrzymującą się pełną go-

towość mięśnia sercowego do zwiększania w tych warunkach częstości skurczów, wyrzutów i ciśnień.

W zapaści zaś histaminowej spadek ogólnego ciśnienia tętniczego i inne zaburzenia krążeniowe zachodziły znacznie szybciej niż w krwotocznym wstrząsie. Jednakże zasadnicza różnica między oboma wstrząsami dotyczy nie tyle ich aktualnych obrazów hemodynamicznych ile zachowania się ich potencjalnych krążeniowych możliwości, które we wstrząsie histaminowym zachowują się całkowicie odmiennie.



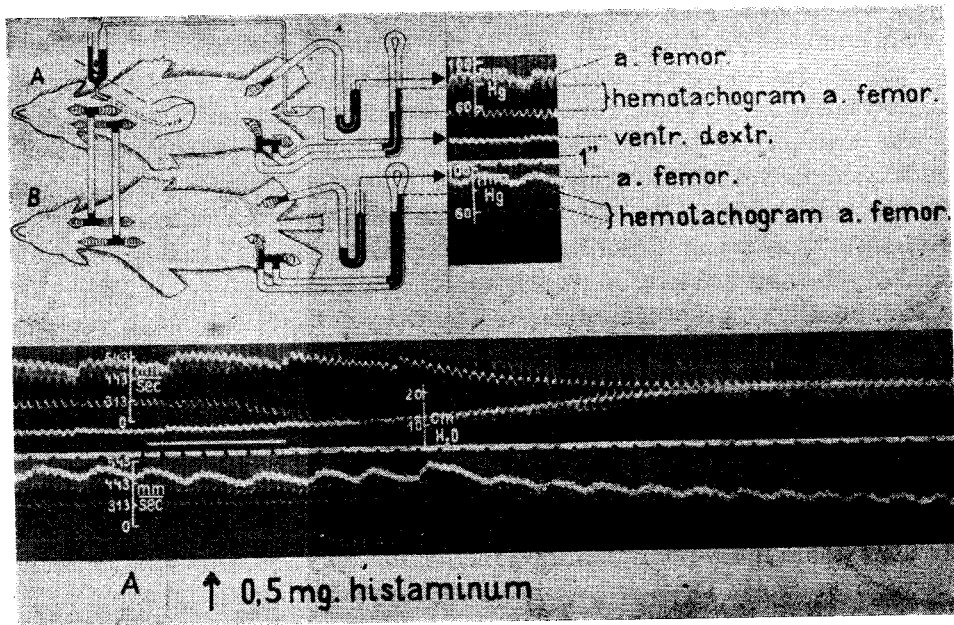
Ryc. 4. Kimogram histaminowych zaburzeń krążeniowych spostrzeganych u psa, któremu uprzednio zdwojono objętość krwi krążącej za pomocą transfuzji.
Fig. 4. Kymogram of histamine circulatory disturbances observed in a dog in which the volume of circulating blood had previously been increased twofold by transfusion.

Nawiasem można dodać, że wywołując równocześnie wstrząs krwotoczny i histaminowy nie można szybko wykrwawić zwierzęcia, gdyż opadające gwałtownie po histaminie ciśnienie tętnicze redukuje wydatnie ilość krwi wyciekającą z tętnic. Powyższy prosty eksperyment wskazuje na pewne ochronne znaczenie histaminowego wstrząsu dla zagrożonego krwotokiem ustroju.

d) *Zwiększenie ilości krwi krążącej.* Wstępne przetoczenie psu dodatkowej ilości krwi sięgającej do 100% przypuszczalnej u niego objętości krwi krążącej — nie zapobiegało wstrząsowi i w niczym nie zmieniło charakterystycznego obrazu krążeniowego wstrząsu, wywołanego następowym podaniem histaminy (ryc. 4). Także dodatkowe przechylenie zwierzęcia leżącego na stole obrotowym ku pozycji pionowej z głową w dół i wysokie przewiązanie kończyn przy kadłubie, wykonane podobnie jak w zabiegu autotransfuzji, również nie zapobiegało wstrząsowi i nie usuwało jego już rozwiniętych objawów krążeniowych.

Zmiany więc ilości krwi krążącej nie wydają się być główną przyczyną histaminowego wstrząsu. Uzupełniające zaś badania liczby hematokrytowej dowiodły, że w początku rozwoju wstrząsu również procentowa zawartość osocza i elementów morfotycznych krwi pozostawała bez zmiany. Dowodzi to, że w histaminowym wstrząsie nie tylko ilość, lecz także i skład krwi nie wykazują istotnych i ważnych dla hemodynamiki zmian.

e) *Ciągła dotętnicza transfuzja.* Otwarcie przygotowanych uprzednio międzytętnicznych anastomoz łączących dwa jednakowej wagi psy, z któ-



Ryc. 5. Schemat eksperymentalnego zestawu i fotopoligram obrazujący rozwój histaminowych zaburzeń krążeniowych u psa A zasilanego krwią z układu tętniczego psa B.

Fig. 5. Diagram of experimental set-up and photopolygram illustrating the development of histamine circulatory disturbances in dog A supplied with blood from the arterial system of dog B.

rych jednemu (psu A) podawano do serca histaminę (ryc. 5) nie zapobiegało rozwojowi u tego zwierzęcia typowego wstrząsu, aczkolwiek przebiegał on w nieco zmodyfikowanej postaci. Mianowicie wstrząsowy spadek ogólnego ciśnienia tętniczego był łagodniejszy a zwykle przelotny wzrost przepływu krwi na obwodzie wyraźniej się zaznaczał. Także ciśnienie krwi w prawym sercu i całym wiotkościennym układzie naczyń trwale wzrastało będąc wyrazem z jednej strony ciągłego napływu krwi z tętnic drugiego zwierzęcia a z drugiej strony narastania przepełnienia naczyń

krwią niedostatecznie usuwaną za słabym czerpaniem i małym wyrzutem komorowym.

Z kolei u dawcy krwi tętniczej (u psa B) rozwijała się pokrwotoczna hipotensja i transfuzja krwi się przerywała. Oba zaś psy wykazywały stan rozwiniętego wstrząsu z tym, że jeden znajdował się we wstrząsie histaminowym a drugi w krwotocznym.

Umieszczając psy na czułych wagach można było w przybliżeniu ocenić ilość przetaczanej w tych warunkach krwi. Ilość ta dochodziła zwykle do 2% wagi ciała zwierzęcia nie zapobiegając rozwojowi histaminowego wstrząsu. Także podniesienie całego stołu ze zwierzęciem, jako dawcą krwi, na wyższy poziom lub wlew krwi tętniczej pochodzącej nie z drugiego psa lecz z wysoko zawieszzonego hemobarostatu lub sztucznej pompy sercowej nie zapobiegało rozwojowi wstrząsu u biorcy krwi, mimo że objętość krążącej w jego ustroju krwi można było powyższymi sposobami zwiększać nawet kilkakrotnie.

Jak widać więc zarówno profilaktyczne jak i przeprowadzone w trakcie wstrząsu zwiększenie ilości krwi krążącej nie zapobiega rozwojowi histaminowych zaburzeń krążeniowych ani ich nie znosi.

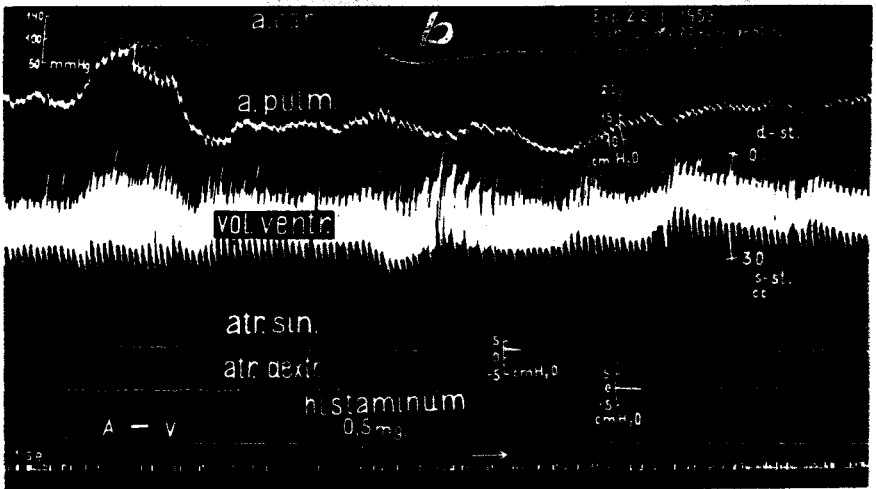
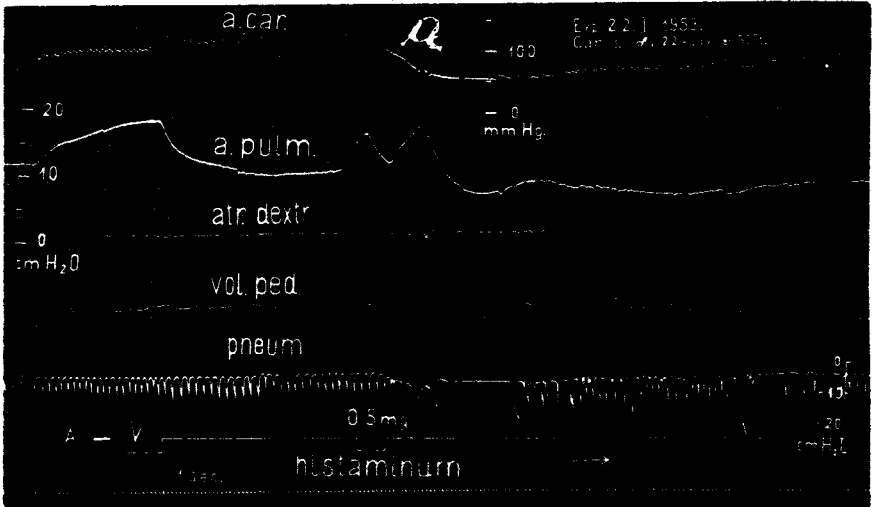
Z całości więc przytoczonych porównawczych obserwacji nad zmianami ilości krwi krążącej w ustroju wynika, że zarówno zmniejszenie całkowitej objętości krwi (*oligemia vera*) jak i efektywnie powracającej do serca (*oligemia relativa*) nie wydaje się być główną przyczyną histaminowego wstrząsu. Hemodynamiczny obraz zapaści histaminowej jest bowiem zasadniczo odmienny od zaburzeń krążeniowych typowych dla raptownego zmniejszania się ilości krwi krążącej. Zwiększanie zaś objętości krwi w ustroju ani nie zapobiega ani wyraźnie nie wpływa na przebieg histaminowego wstrząsu. Dowodzi to, że rozwoju histaminowych zaburzeń krążeniowych nie można tłumaczyć wyłącznie tylko zmianami ilości krwi krążącej.

II. CZYNNIK NACZYNIOWY

Udział czynnika naczyniowego (czyli wiotczenia lub czynnego obkurczania się naczyń w pohistaminowym przemieszczaniu się mas krwi w ustroju) kontrolowano przeprowadzając porównawcze obserwacje zaburzeń hemodynamicznych występujących na kilku przykładach typowego zmniejszania się lub zwiększania krążeniowych oporów naczyniowych. W tym celu przebadano zjawiska krążeniowe zachodzące w przypadkach otwierania przetok tętniczo-żylnych (a) i częściowego tamponowania cewnikowym balonikiem tętnicy płucnej (b) lub przysercowego odcinka żyły czczej dolnej (c). Również obserwowano reakcje krążeniowe zachodzące

po wprowadzeniu histaminy do maksymalnie zredukowanego obszaru sercowo-naczyniowego (d) i przeprowadzono szczegółową obserwację poihistaminowej hemodynamiki całego układu żylnego (e).

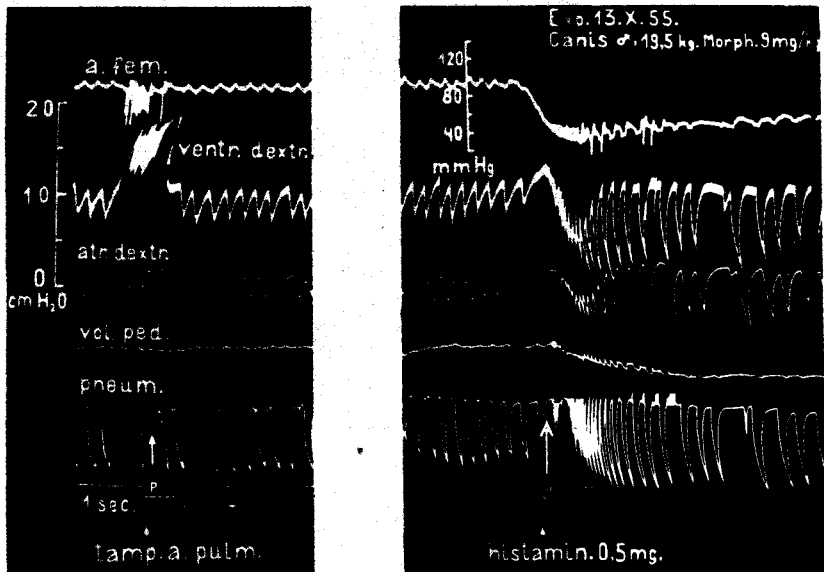
a) *Otwarcie przetok tętniczo-żylnych.* Czasowe udroźnienie eksperymentalnie wytworzonych przepustów tętniczo-żylnych pomiędzy biodro-



Ryc. 6. Porównawcze polikymogramy efektów hemodynamicznych czasowego otwarcia przetok tętniczo-żylnych (A—V) i dosercowego podania histaminy obserwowanych u psa z nienaruszoną (a) i otwartą klatką piersiową (b).

Fig. 6. Comparative polykymograms of the haemodynamic effects of temporarily opening an arteriovenous fistula (A—V) and the intracardiac administration of histamine observed in a dog with the thorax intact (A), and opened (B).

wymi tętnicami i żyłami zwierzęcia doprowadzało stale do raptownego przemieszczania się mas krążącej krwi z tętniczego zbiornika do niskociśnieniowych obszarów krążeniowych (ryc. 6). W tych warunkach objętość kończyn zmniejszała się i wzrastało ciśnienie w prawym sercu i krążeniu płucnym. W odróżnieniu jednak od histaminowego wstrząsu akcja serca momentalnie się ożywiła i wyrzut komorowy wzrastał. W powyższych warunkach czasowego zredukowania obwodowego oporu naczyniowego i ułatwionego w ten sposób przepływu krwi z tętnic do żył — rap-



Ryc. 7. Porównawcze zestawienie polikymogramów zaburzeń krążeniowych spostrzeczanych na psie z nienaruszoną klatką, a typowych dla częściowego tamponowania cewnikowym balonikiem tętnicy płucnej oraz dosercowego podania histaminy.

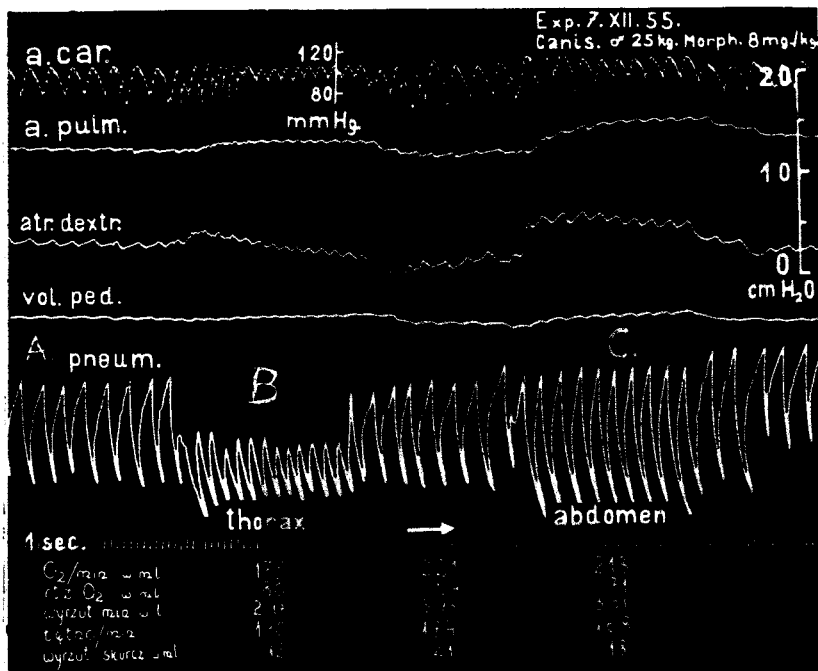
Fig. 7. Polykymogram of circulatory disturbances observed in a dog with the thorax intact and typical of partial tamponage (with a balloon-ended catheter) of the pulmonary artery composed with polykymogram of intracardiac administration of histamine

towne ożywienie się akcji serca połączone z szeregiem innych kompensacyjnych zjawisk krążeniowych zapobiegało poważniejszemu obniżeniu się ogólnego ciśnienia tętniczego.

Wynika stąd prosty wniosek, że sama redukcja oporu naczyniowego przy równoczesnym zachowaniu pełni pogotowia reaktywnego mięśnia sercowego i naczyń, a także narządów wspomagających krążenie, nie może być jedyną przyczyną histaminowego załamywania się krążenia.

b) *Płucna zapora krążeniowa.* Częściowe zacopowanie cewnikowym balonikiem tętnicy płucnej, utrudniające przepływ krwi w małym krwiobiegu, dawało charakterystyczne, lecz odmienne od histaminowych zabu-

rzenia hemodynamiczne (ryc. 7). Zaburzenia te były typowe dla stanu utrudnionego przepływu płucnego z wysokim ciśnieniem w prawym sercu, a niskim w żyłach płucnych i przedsionku lewym. Prawa komora pracowała wówczas przeciw wzmożonym oporom i wobec przepelnionego krwią przedsionka. Lewa zaś, niedostatecznie napełniana z prawie próżnego przedsionka i żył płucnych, tylko z trudem utrzymywała ciśnienie w ogólnym układzie tętniczym, które i tak zdradzało tendencję do spadku.

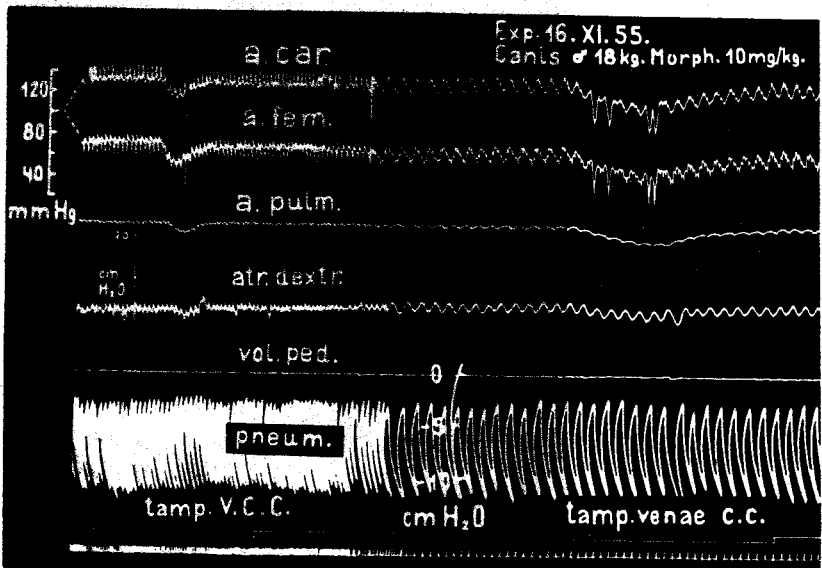


Ryc. 8. Kimogram zjawisk krążeniowych i wartości wyrzutu sercowego uzyskanych u nienaruszonego psa podczas ograniczenia uciskiem z zewnątrz ruchów oddechowych klatki piersiowej (B) oraz jamy brzusznej (C) w porównaniu ze stanem normalnym (A).
Fig. 8. Kymogram of circulatory phenomena and values of cardiac output obtained in a dog with the thorax intact during limitation of the respiratory movements of the thorax (B) and the abdomen (C) as compared with the normal condition (A).

Nie tylko czopowanie tętnicy płucnej lecz także i szereg przykładów innych zaburzeń sprawności brzuszno-klatkowej pompy oddechowej, wspomagającej przepływ krwi w ustroju dawał podobne jak „płucna zapora” zaburzenia hemodynamiczne. Można je było obserwować w różnych sytuacjach jak np. przy ograniczeniu oddechowej ruchomości klatki piersiowej lub jamy brzusznej (ryc. 8), w okresie bezdechu wywołanym drażnieniem nozdrzy zwierzęcia amoniakiem a także podczas zaciskania tchawicy itp. Wiadomo bowiem, że niskociśnieniowy i wiotkościenny obszar układu sercowo-naczyniowego, a więc i krążenie płucne, wybitnie się modyfikuje

w różnych zaburzeniach czynności oddechowych. Wydaje się więc wielce prawdopodobnym, że i w histaminowym wstrząsie często występujące zaburzenia oddechowe biorą czynny, aczkolwiek tylko dodatkowy udział w rozwoju całości zaburzeń hemodynamicznych. Główna zaś przyczyna histaminowego wstrząsu musi być inna niż zwykle utrudnienie przepływu krwi przez płuca, jako że hemodynamiczny obraz tzw. zapory płucnej nie pokrywa się całkowicie z obrazem histaminowego wstrząsu.

c) *Wątrobowa zapora krążeniowa*. Częściowe lub nawet całkowite zaczipowanie cewnikowym balonikiem przysercowego odcinka żyły czczej

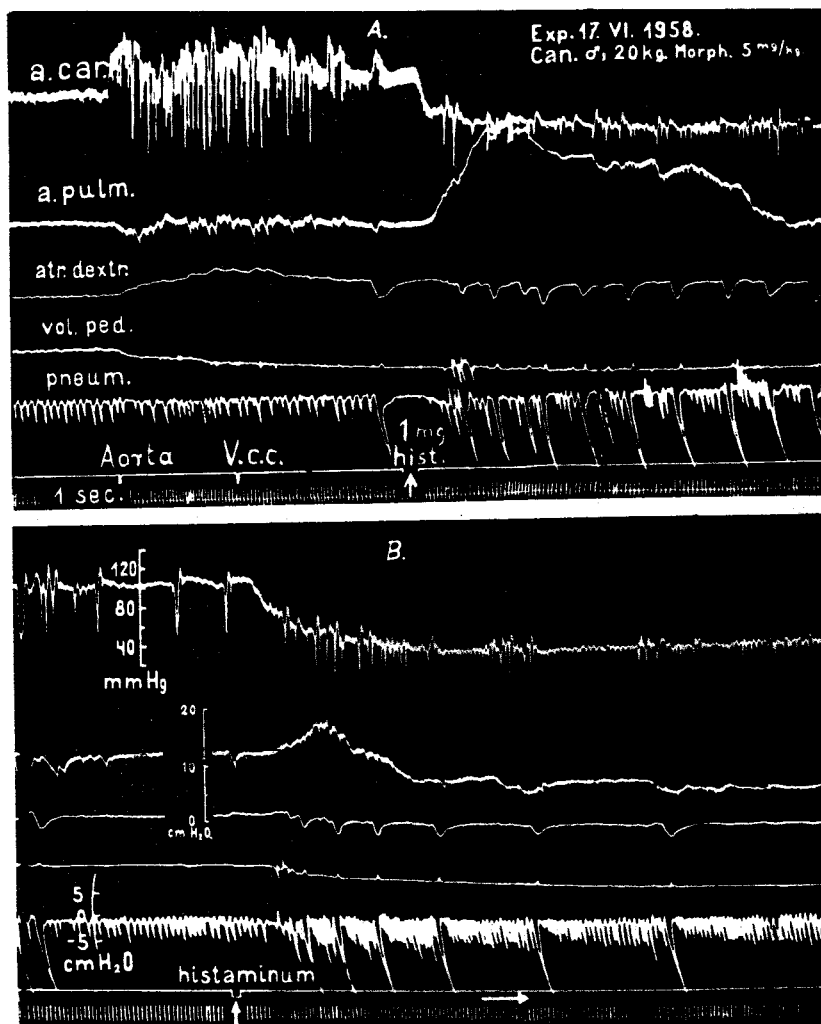


Ryc. 9. Polikimogram zaburzeń krążeniowych uzyskanych u nienaruszonego psa podczas tamponady balonikowej przysercowego odcinka żyły czczej dolnej.

Fig. 9. Polykymogram of circulatory disturbances recorded in a dog with the thorax intact during tamponade of the vena cava inferior.

dolnej, które utrudnia powrót krwi żyłnej z wątroby i dużych obszarów łożyska naczyniowego ogólnego krążenia, powodowało wyraźny spadek ciśnień w jamach sercowych, krążeniu płucnym i ogólnym układzie tętniczym wraz ze spadkiem ciśnień w żyłach centralnych i przedsionku prawym (ryc. 9). W przeciwieństwie do pohistaminowego przepełnienia krwią głównych żył i krążenia płucnego otrzymywało się tu hemodynamiczny obraz nagłego niedopełniania krwią centralnych obszarów układu sercowo-naczyniowego powodowany czasowym zatrzymaniem dużej ilości krwi w łożysku krążenia trzewiowego i pozostałym obszarze zlewiska żyły czczej dolnej.

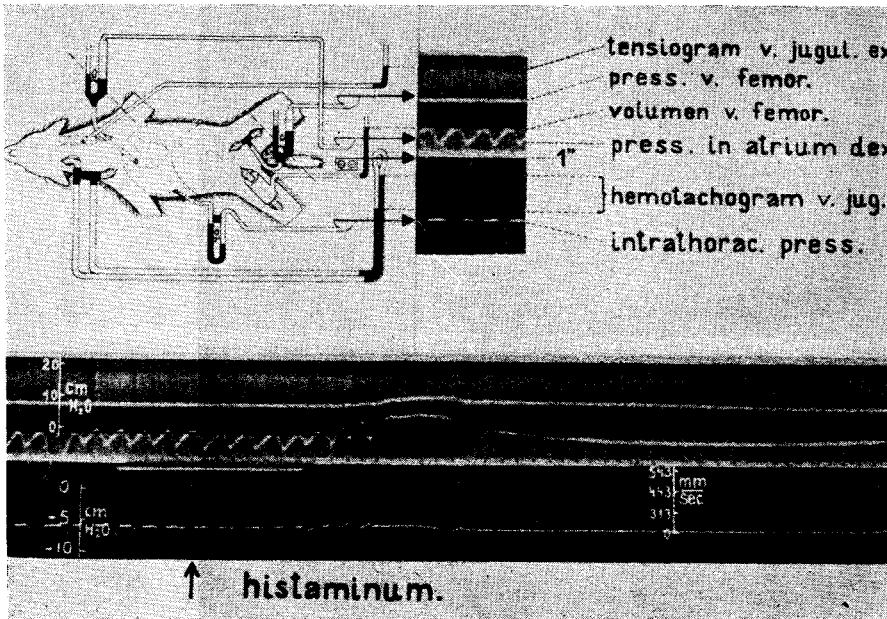
Z powyższych obserwacji wynika, że w rozwoju histaminowego wstrząsu zatrzymywanie krwi w zakresie wątroby i całym krążeniu trzewiowym, czyli tzw. zapora wątrobowa, jeśli w ogóle wchodzi w rachubę, odgrywa niewątpliwie tylko drugorzędą rolę.



Ryc. 10. Porównanie polikimogramów histaminowych zaburzeń krążeniowych otrzymanych u nienaruszonego psa przez dosercowe podanie histaminy: w pierwszym wypadku po uprzednim zaciopowaniu cewnikowym balonikiem aorty piersiowej i żyły czczej dolnej (A), a następnie w normalnych krążeniowych warunkach (B).

Fig. 10. Comparative kymograms of histamine circulatory disturbances recorded in a dog with the thorax intact during intracardiac administration of histamine, first after previously obstructing the thorax aorta and vena cava inferior with a balloon-ended catheter (A), and then in normal circulatory conditions (B).

d) *Maksymalna redukcja obszaru krążeniowego.* Zupełnie typowy wstrząsowy obraz hemodynamiczny można było otrzymać podając doustnie histaminę zwierzęciu, któremu uprzednio całkowicie zaczołowano cewnikowym balonikiem aortę piersiową i przysercowy odcinek czeczej dolnej a także dodatkowo przerwano krążenie w przednich kończynach przez ich wysokie uciskowe podwiązanie. Wstrząs rozwijał się powoli, mimo że zachodził w drastycznie zredukowanym układzie sercowo-naczyniowym, pozbawionym trzewiowego i poważnej części somatycznego obszaru krążeniowego (ryc. 10).



Ryc. 11. Schemat eksperymentalnego zestawu i ftopoligram obrazujący zachowanie się zjawisk hemodynamicznych układu żylnego w rozwoju histaminowych zaburzeń krążeniowych.

Fig. 11. Diagram of experimental set-up, and photopolygram illustrating the hemodynamic phenomena of the venous system in histamine shock.

Eksperymenty te zdają się dowodzić, że w rozwoju histaminowego wstrząsu wszelkie koncepcje tzw. obwodowego skrwawiania się ustępują i wstrząsowego zatrzymywania się krwi na obwodzie wydają się obecnie nie mieć wystarczającego uzasadnienia mimo, że dawniej były często przyjmowane za główną przyczynę histaminowego wstrząsu krążeniowego.

e) *Hemodynamika somatycznego obszaru żylnego.* Ponieważ za głównym objawem rozwijającego się histaminowego wstrząsu jest przesłabienie się mas krwi krążącej z tętnic do zbiorczego układu żylnego,

leżało przeto bliżej zanalizować wstrząsowe warunki przepływu krwi w tym pojemnym i normalnie tylko miernie wypełnionym krwią obszarze żylnym.

Do tego celu wykorzystano odpowiedni zestaw metodyczny (ryc. 11) pozwalający jednocześnie mierzyć: 1) przepływ krwi w żyłach obwodowych, 2) ciśnienie w żyłach centralnych i obwodowych, 3) oddechowe wahania śródklatkowych ciśnień, 4) objętość odsłoniętych żył (umieszczonych w specjalnym pletyzmografie) i 5) zmiany czynnego napięcia ścian żylnych (oceniane z pomiarów wahań wewnętrzznacyniowych ciśnień, zachodzących w obrębie unerwionych i wypełnionych krwią lecz czasowo z ogólnego krwiobiegu wyłączonych klemami odcinków żylnych).

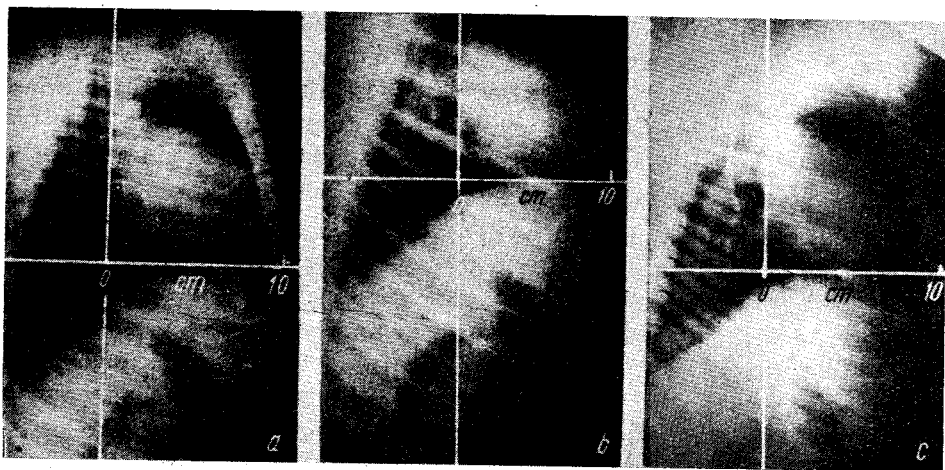
Po podaniu histaminy, jak wiadomo przepływ krwi w żyłach przelotnie wzrastał a następnie stopniowo zanikał. Efektywne ciśnienie wewnętrzznacyniowe w całym układzie żylnym podnosiło się i zanikał normalnie istniejący spadek ciśnień od żył obwodowych do przysercowych. Objętość zaś żył zdradzała tendencję do przejściowego powiększania się a napięcie ścian — przynajmniej to które mierzono w ubogich w mięśniówkę żyłach szyjnych zewnętrznych — nie wykazywało większych zmian. Jeżeli nie brać pod uwagę współdziałania innych czynników dodatkowo wspomagających i modyfikujących przepływ krwi w żyłach — obserwacje te mogą dowodzić, że w histaminowym wstrząsie zachodzi głównie bierne przepętnienie krwią układu żylnego i to zarówno na skutek wzmożonego przepływu krwi z tętnic jak też na skutek niedostatecznie nasilonego wyrzutu komorowego. Nie stwierdzono tu natomiast wyraźniejszego czynnego i drogą nerwową sterowanego obkurczania się ścian nacyniowych badanych odcinków żylnych.

Zarówno więc z ogólnego opisu hemodynamiki histaminowego wstrząsu, podanego w pierwszej części pracy, jak i z powyżej przytoczonych prób kontrolujących udział czynnika nacyniowego w rozwoju histaminowych zaburzeń krążeniowych wynika, że zachodzi tu jedynie tylko zmniejszenie się obwodowego oporu nacyniowego przyczyniające się do spadku ogólnego ciśnienia tętniczego i przemieszczania się mas krwi z tętnic somatycznych do niskociśnieniowych obszarów nacyniowych. Natomiast możliwość czynnego obkurczania się naczyń żylnych lub tętnicy płucnej i wskutek tego utrudnianie przepływu krwi przez poszczególne obszary krążeniowe, zwłaszcza w początkach rozwoju wstrząsu, wydaje się być trudną do przyjęcia.

III. CZYNNIK SERCOWY

Udział niedomogi funkcjonalnej mięśnia sercowego w rozwoju histaminowego załamywania się krążenia, kontrolowano przeprowadzając rentgenologiczne obserwacje sylwetki serca (a) i zestawiając porównawczo

histaminowe efekty krążeniowe z hemodynamicznymi zaburzeniami typowymi dla nagłej niedomogi czynnościowej bądź to całego serca (b) bądź to wybiórczo tylko prawej (c), względnie tylko lewej komory (d). Badania te uzupełniono dynamometrycznymi pomiarami siły skurczów mięśnia prawej i lewej komory (e) oraz przeprowadzono obserwacje nad zachowaniem się rezerw czynnościowych serca w przebiegu rozwijania się wstrząsowych zaburzeń krążeniowych (f). Wreszcie przebadano rozwój stanów wstrząsowych w wypadkach eliminacji obszaru krążenia wieńcowego od bezpośredniego wpływu histaminy i w czasie wprowadzania tego jadu wybiórczo tylko do tętnicy wieńcowej lewej (g).

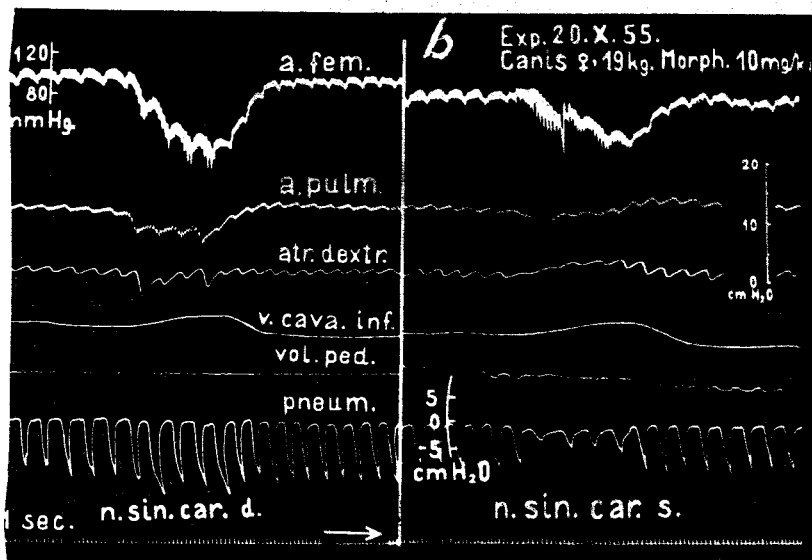
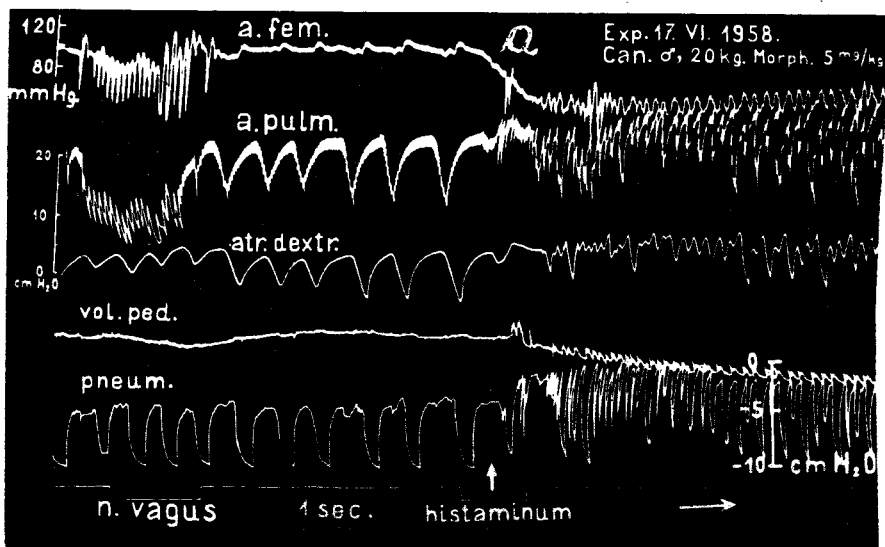


Ryc. 12. Telerentgenogramy serca wykonane w przednio-skośnej prawej pozycji psa: a) przed oraz b) w 20 sek. i c) w 40 sek. po dożylnym podaniu histaminy.

Fig. 12. Teleroentgenogram of the heart in the right anterior oblique position in a dog (a) before, (b) 20 and (c) 40 seconds after intravenous administration of histamine.

a) *Rentgenologiczne badanie serca.* Zwykła rentgenologiczna kontrola sylwetki serca przeprowadzona na całkowicie nienaruszonym psie wykazała, że bezpośrednio po dożylnym podaniu histaminy wielkość serca mierzona planimetrycznie początkowo pozostawała niezmienną a następnie wyraźnie bo prawie o 30% się zmniejszyła i serce przyjmowało konfigurację bardziej kulistą (ryc. 12). W dalszych okresach rozwijającego się wstrząsu serce pozostawało z reguły przez cały czas małe i powiększało się jedynie w wypadkach następnego pojawiania się zaburzeń rytmu i wybitnego zwolnienia akcji serca.

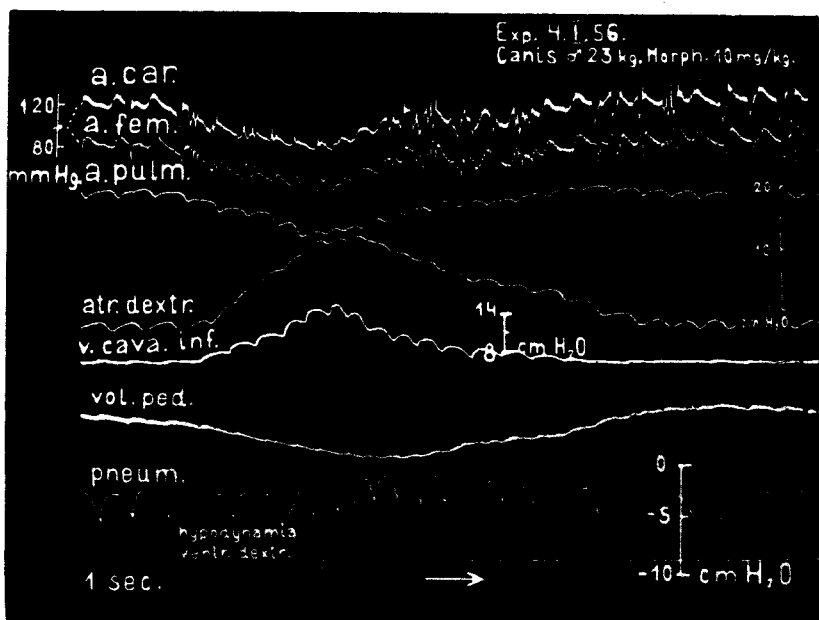
Rentgenologiczna obserwacja pohistaminowego zachowania się sylwetki serca dowodzi, że mięsień sercowy bezpośrednio po zadziałaniu histaminy nie wykazuje zwiększenia swej diastolicznej wielkości, mimo że pracuje



Ryc. 13. Kimogramy zaburzeń hemodynamicznych zapisane u psa z nienaruszoną klatką piersiową: a) po elektrycznym zdrażnieniu dosercowego odcinka przeciętego na szyi nerwu błędnego oraz po dosercowym podaniu histaminy (0,03 mg/kg), b) po elektrycznym zdrażnieniu prawego oraz lewego nerwu zatoki szyjnej.

Fig. 13. Kymograms of haemodynamic disturbances recorded in a dog with the thorax intact a) after electrical stimulation of the peripheral end of the vagus nerve severed at the neck and after intracardiac administration of histamine (0.03 mg/kg), b) after electrical stimulation of the right and then the left carotid sinus nerve.

wobec wzrastającego napływu żylnego i zwiększającego się efektywności ciśnienia napełniania komór sercowych. Zjawiska tego nie można tłumaczyć jednoczesnym występowaniem wzrostu częstości skurczów, które przeważnie jest nieznaczny a niekiedy nawet występuje bradykardia. Częściej należy tu liczyć się z możliwością czasowego upośledzenia podstawowej biologicznej właściwości mięśnia sercowego jaką jest jego rozciągliwość.



Ryc. 14. Kimogram zaburzeń hemodynamicznych zapisanych u psa z nienaruszoną klatką piersiową podczas krótkotrwałej prawokomorowej hipodynamii powodowanej częściowym nadęciem balonika tkwiącego na cewniku w tej komorze.

Fig. 14. Kymogram of haemodynamic disturbances during transient right ventricular hypodynamia caused by partial inflation of a balloon-ended catheter placed in the right ventricle recorded in a dog with the thorax intact.

b) *Hipodynamia obu komór sercowych.* Zdrażnienie prądem inductyjnym zarówno dosercowego odcinka przeciętego na szyi nerwu błędnego, jak i operacyjnie odsłoniętego nerwu zatoki szyjnej, wybitnie zmniejsza akcję serca i wywoływało całkowicie odmienny od histaminowego obraz kliniczny, a mianowicie nagłej nieświadomości krążeniowej sercowego pochodzenia (ryc. 13 a i b). W tym przypadku, na skutek zmniejszonej częstości skurczów i zredukowanego wyrzutu komór, ciśnienia w obu układach tętniczych raptownie malały a krew gromadziła się w przedsionkach i przysercowych naczyńkach żylnych.

Rozwijał się zatem pełny obraz nagłej i typowo kardiogennej hipotensji, ustępujący szybko po przerwaniu nerwowego hamowania akcji serca. Obraz ten jest całkowicie odmienny od histaminowych zaburzeń krążeniowych, których nie można tłumaczyć zwykłym załamywaniem się funkcjonalnej wydolności obu komór sercowych.

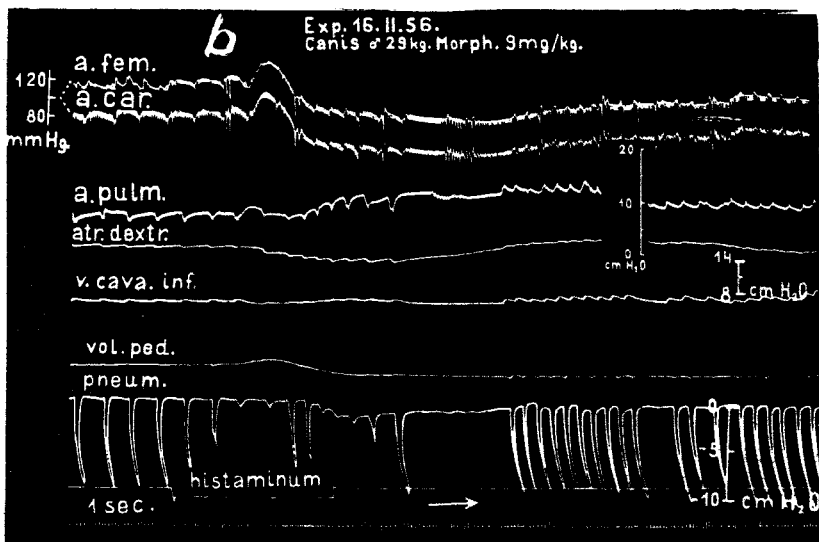
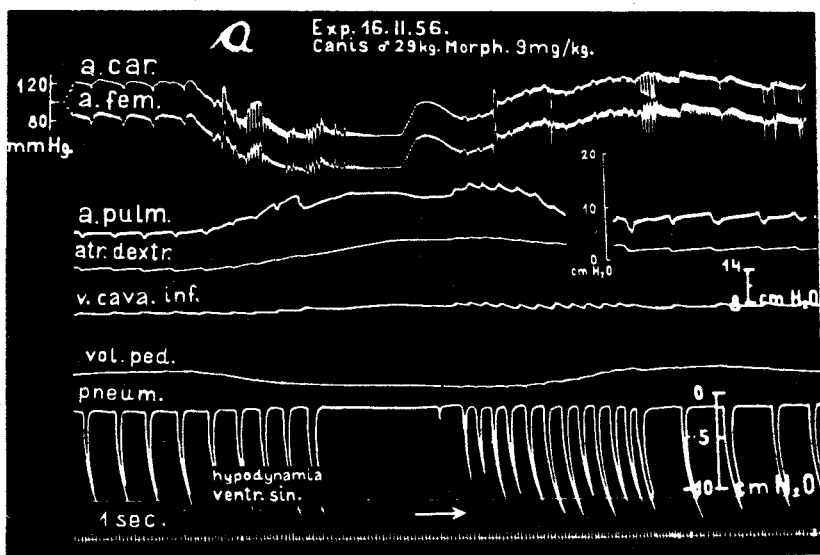
c) *Wybiórcza hipodynamia prawej komory serca.* Jeżeli czasowym nadeściem balonika tkwiącego na cewniku w prawej komorze częściowo wypełniono jej światło i w ten sposób upośledzono napełnianie i wyrzutność komory, wówczas uzyskano hemodynamiczny obraz, typowy dla eksperymentalnej niedomogi czynnościowej tej objętościowej i niskociśnieniowej pompy sercowej (ryc. 14). Na skutek upośledzonego w tych warunkach czerpania i wyrzutu komorowego krew gromadziła się w prawym przedsiionku i wpadających doń żyłach, a ciśnienia krwi w tętnicy płucnej, lewym sercu i ogólnym układzie tętniczym wyraźnie się obniżyły, będąc wyrazem jaskrawego niedopełnienia krwią tych obszarów krążeniowych.

Ponieważ powyższy obraz prawokomorowej hipodynamii jest jak widać całkowicie różny od histaminowych zaburzeń krążeniowych, dlatego przypuszczać należy, że prawokomorowe słabnięcie nie może odgrywać głównej roli w rozwoju histaminowego wstrząsu.

d) *Wybiórcza hipodynamia lewej komory.* Otrzymano ją w analogiczny sposób jak hipodynamię prawokomorową. Do komory lewej wprowadzono przez tętnicę szyjną sztywny cewnik zakończony balonikiem, który po wypełnieniu płynem upośledzał w mniejszym lub większym stopniu napełnianie i wyrzut lewej komory, powodując funkcjonalną niedomogę tej wysokociśnieniowej pompy sercowej. W konsekwencji zjawienia się lewokomorowej hipodynamii obniżało się raptownie ciśnienie w dużym krwiobiegu a wzrastało w ogólnym zlewisku żylnym, prawym sercu, krążeniu płucnym i przedsiionku lewym. Przepływ krwi przez narządy zniknął, objętość kończyn malała a oddech często się zatrzymywał (ryc. 15). Rozwijał się hemodynamiczny obraz nagłej hipotensji i hipokinemii bardzo podobny jeśli nie identyczny z histaminowym obrazem wstrząsowym ustępującym jednak szybko po zlikwidowaniu upośledzenia funkcjonalnego lewej komory.

Tak więc okazuje się, że z przytoczonych przykładowo nagłych niedomóg krążeniowych sercowego pochodzenia jedynie tylko lewokomorowa hipodynamia posiada przebieg najbardziej podobny do histaminowych zaburzeń hemodynamicznych. Można więc wnioskować, że i w rozwoju histaminowego wstrząsu niedomoga funkcjonalna lewej komory serca odgrywa doniosłą rolę.

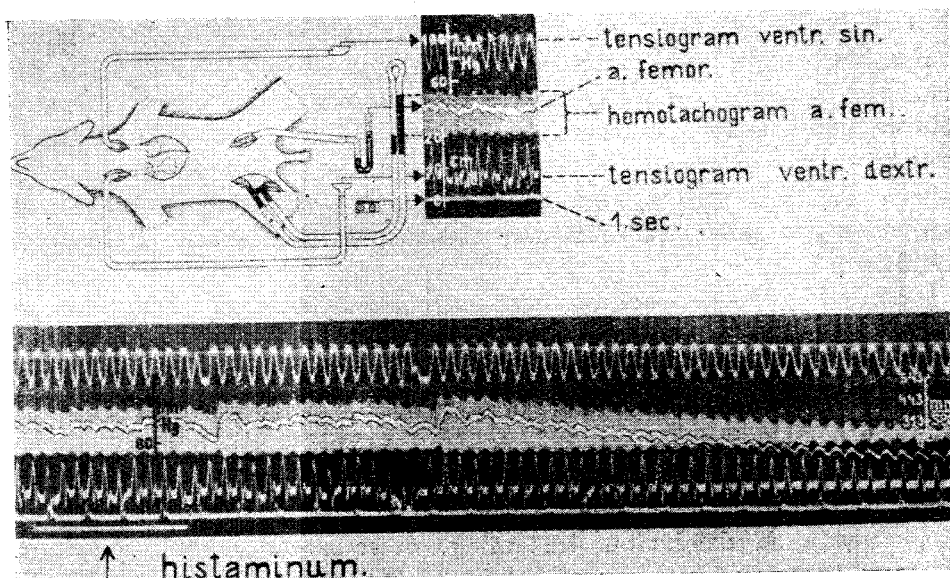
e) *Dynamometria komór sercowych.* Siłę i raptowność skurczów mięśnia komór sercowych podczas histaminowego wstrząsu można było



Ryc. 15. Kimogram zaburzeń hemodynamicznych zapisanych u psa z nienaruszoną klatką piersiową: a) podczas krótkotrwałej lewokomorowej hipodynamii wywołanej częściowym wypełnieniem płynem balonika tkwiącego na cewniku w tej komorze, b) po dośrodkowym podaniu histaminy (0,03 mg/kg).

Fig. 15. Kymograms of haemodynamic disturbances recorded in a dog with the thorax intact, a) during transient hypodynamia of the left ventricle caused by partial inflation of a balloon placed in its cavity, b) after intracardiac administration of histamine (0.03 mg/kg).

stosunkowo dokładnie ocenić wprowadzając do lewej i prawej komory tkwiące na szerokokanałowych cewnikach baloniki, z których każdy po wypełnieniu powietrzem i połączeniu z wycechowanym sprężystym manometrem wiernie odzwierciedlał skurczowo-rozkurczowe wahania wewnątrzkomorowych ciśnień (ryc. 16). Oscylacje tych ciśnień rejestrowano z jednoczesnym pomiarem średnich wartości ogólnego ciśnienia tętniczego oraz przepływu krwi w obwodowych naczyniach z wykorzystaniem do tego celu fotohemotachometru Cybulskiego.



Ryc. 16. Schemat eksperymentalnego zestawu i fotopoligram dynamometrii komór sercowych i przepływu krwi na obwodzie w histaminowym wstrząsie psa.

Fig. 16. Diagram of experimental set-up and photopolygram of dynamometria of cardiac ventricles and of peripheral blood-flow in histamine shock.

Już w kilka sekund po dosercowym podaniu histaminy skurczowo-rozkurczowe oscylacje ciśnień stwarzanych pracą lewej komory stopniowo malały i to równoległe z rozpoczynającym się obniżaniem ciśnienia tętniczego i redukcją przepływu krwi na obwodzie. Prawa zaś komora bezpośrednio po zadziałaniu histaminy wykazywała nawet początkowo zaznaczający się wzrost skurczowo-rozkurczowych oscylacji wewnątrzkomorowych ciśnień, a następnie dopiero ich zmniejszanie. Raptowność poszczególnych skurczów obrazująca klinotropizm mięśnia sercowego, która była dostępniejsza dla obserwacji przy szybszym posuwie taśmy fotokimografu, wykazywała również zwalnianie szybkości skracania się mięśnia sercowego.

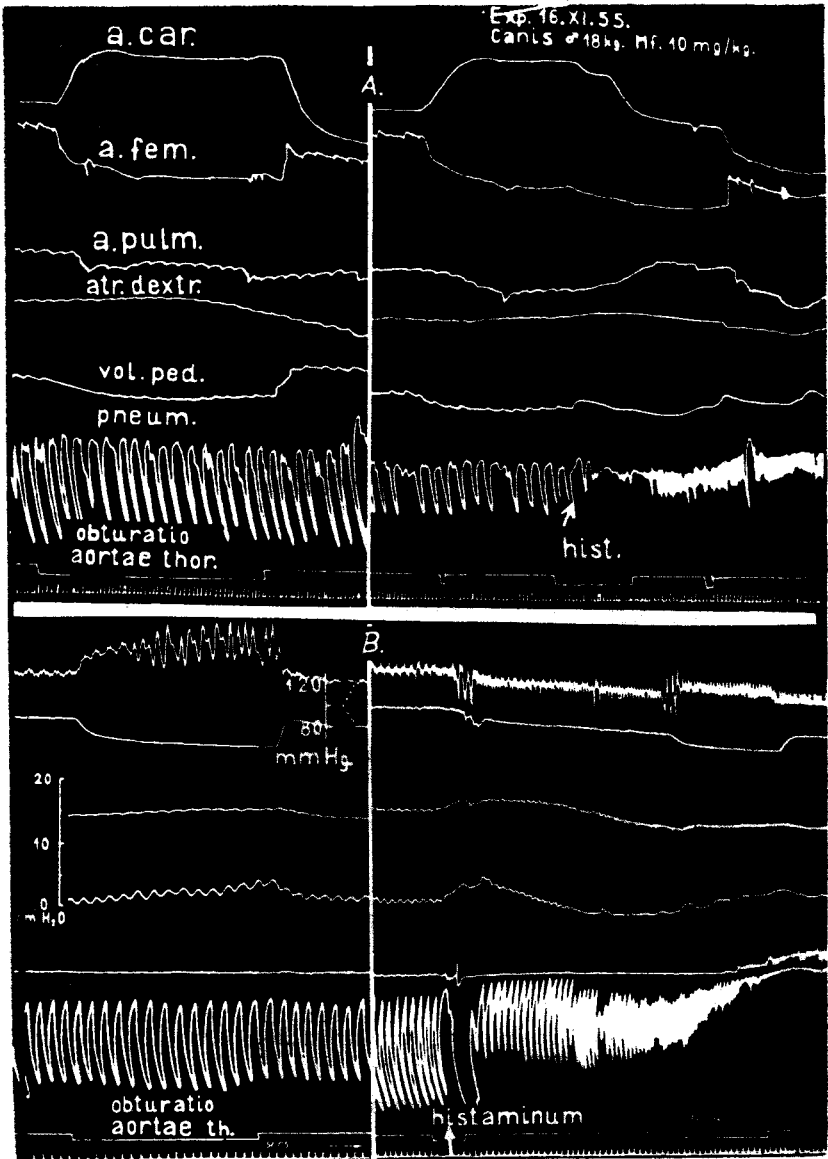
Obserwacje „dynamometrii” komór sercowych wykazują więc, że podaniu histaminy słabnie zarówno siła jak i raptowność skurczów czino- i klinotropizm mięśnia sercowego.

f) *Kontrola zachowania się rezerw czynnościowych serca.* Jak wiadomo w każdym wypadku dodatkowego obciążenia serca wzmożonym napływem krwi do komór lub też utrudnieniem tętniczego odpływu normalne serce zwiększa bezzwłocznie swój wyrzut i podnosi ciśnienie tętnicze ujawniając istnienie drzemiających w nim rezerw czynnościowych. W czasie trwania eksperymentu można było przelotnie zwiększać napływ krwi do komór lub utrudniać tętniczy odpływ krwi i w ten sposób w krótkich odstępach czasu kontrolować zachowanie się rezerw czynnościowych serca [10, 11]. Kontrolę tę przeprowadzano przechylając zwierzę leżące poziomo na stojącym obrotowym ku pozycji pionowej z głową w dół lub robiąc wydatną infuzję wprost do przedsionków (do lewego po otwarciu klatki). Zwiększenie oporu tętniczego wywoływano przez chwilową tamponadę tętnicy płucnej lub aorty piersiowej powodowaną nadymaniem tkwiących w nich celulozowych baloników.

Powtarzając w krótkich odstępach czasu taką kontrolę zachowania rezerw czynnościowych serca okazało się, że w odróżnieniu od krwotocznych stanów wstrząsowych rezerwy mięśnia sercowego, a zwłaszcza lewej komory wybitnie maleją i znikają bezpośrednio po zadziałaniu histaminy a nie w końcowej fazie wstrząsu (ryc. 17 a, b).

Nie tyle więc bezpośrednia obserwacja aktualnej pracy mięśnia sercowego ile kontrola zachowania się jego potencjalnych możliwości, wybitnie zredukowanych działaniem histaminy, dowodzi, że istotnie histamina pierwotnie upośledza sprawność funkcjonalną mięśnia sercowego. Mięsień sercowy pozbawiony działaniem histaminy swych rezerwowych możliwości wzmagania pracy, nie ujawniał typowej pełni pogotowia reaktywnego i nie wzmagał należycie swego wysiłku wobec groźnie obniżającego się ciśnienia tętniczego i wzrastającego napływu krwi do serca. Hipotenzja mięśnia sercowego, zwłaszcza lewej komory, bierze więc czynny udział w rozwoju złożonego obrazu histaminowych zaburzeń hemodynamicznych.

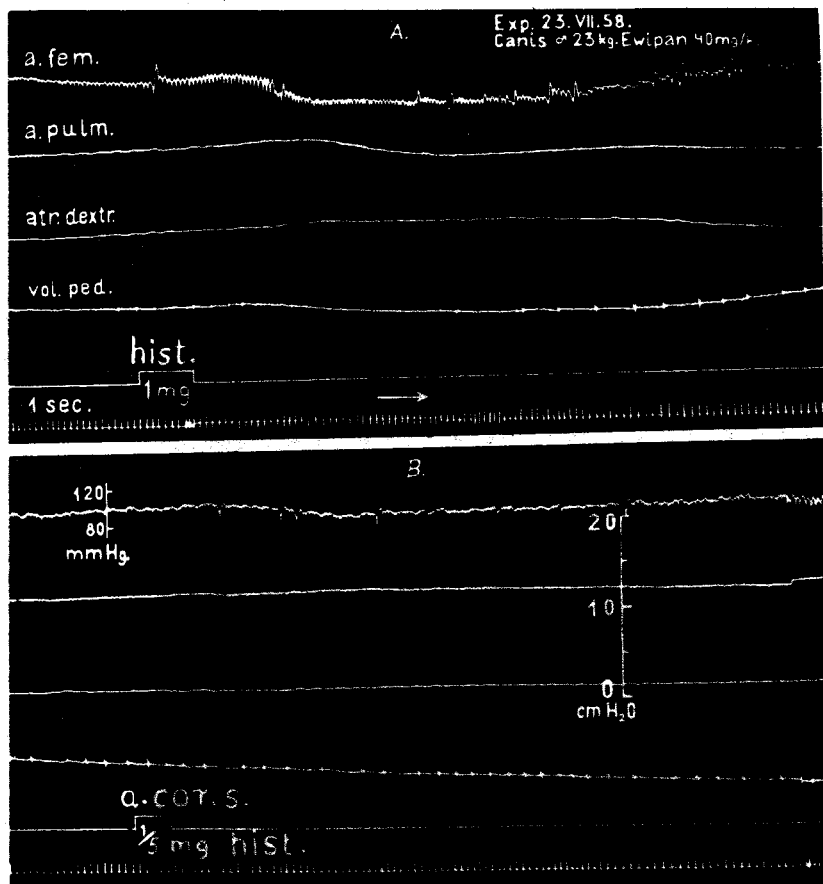
g) *Eliminacja krążenia wieńcowego z ogólnego krwiobiegu.* Jak wynika z metody podanej w pracy pt. Hemodynamika wstrząsu histaminowego [13], krew tętnicza mogła wpływać do lewej tętnicy wieńcowej bezpośrednio z opuszki aorty lecz także poprzez odpowiedni cewnik. Cewnik on wklinowany końcówką do aortalnego odejścia tętnicy wieńcowej i wiódł krew z innych tętnic lub nawet z hemobarostatu, czyli zbiornika rezerwowej krwi tętniczej, znajdującej się pod dowolnie ustalonym ciśnieniem. Podczas przepuszczania przez lewą tętnicę wieńcową krwi z her-



Ryc. 17. Polikimogramy uzyskane u psa podczas dwukrotnego tamponowania aorty piersiowej cewnikowym balonikiem: a) z dosercowym podaniem histaminy w trakcie trwania drugiej tamponady; b) z wykonaniem drugiej tamponady po dosercowym podaniu histaminy.

Fig. 17. Polykymograms recorded in a dog during twice repeated tamponade of the thoracic aorta with a balloon-ended catheter. a — with intracardiac histamine injection during second tamponade. b — with second tamponade performed after histamine injection.

barostatu wprowadzano jak zwykle wstrząsordaną dawkę histaminy prawego serca i ogólnego krwiobiegu uzyskując prawie całkowicie typ obraz hemodynamiczny histaminowego wstrząsu, mimo, że obszar na



Ryc. 18. Polikimogramy histaminowych zaburzeń krążeniowych spostrzeganych u po otwarciu klatki piersiowej i wklonowaniu do aortalnego otworu tętnicy wieńcowej lewej końcówki sztywnego cewnika, wprowadzonego do aorty przez tętnicę szyjną i wiodącego krew tętniczą z hemobarostatu. a — efekt podania histaminy do prawej komory serca, b — efekt podania histaminy do tętnicy wieńcowej lewej.

Fig. 18. Polykymograms of histamine haemodynamic disturbances recorded in a dog after opening the thorax and wedging the end of a stiff catheter, introduced into the a. carotis, into the aortic orifice of the left coronary artery in order to conduct blood from the haemobarostat. a — effect of introducing histamine into the right ventricle, b — effect of introducing histamine into the left coronary artery.

niowy tętnicy wieńcowej lewej pozostawał całkowicie wyeliminowany bezpośredniego wpływu histaminy krążącej w ustroju (ryc. 18). Wprowadzenie zaś histaminy nie do ogólnego krwiobiegu lecz tylko do krwi wpływającej do tętnicy wieńcowej lewej, wywoływało tylko le

zaznaczone i w dodatku odległe w czasie, niejako śladowe, pohistaminowe efekty krążeniowe.

Jak widać z powyższego obszar krążeniowy lewej tętnicy wieńcowej, wiodącej normalnie u psa ponad $\frac{4}{5}$ z całości krwi przepływu wieńcowego, zdaje się nie posiadać jakiegoś szczególnego znaczenia w wywoływaniu histaminowych zaburzeń krążeniowych.

Z eksperymentalnych więc prób wyjaśnienia roli czynnika sercowego w rozwoju histaminowego wstrząsu wynika, że pracujące myokardium reaguje na podanie histaminy pierwotną zmianą częstości skurczów, rozciągliwości i kurczliwości oraz innych swych biologiczno-energetycznych właściwości. Jego rezerwy czynnościowe, zwłaszcza lewej komory, już z samego początku wyraźnie maleją a porównawcza obserwacja całości pohistaminowych zaburzeń hemodynamicznych wskazuje, że jest to typ nagłej niedomogi krążeniowej bardzo podobnej, jeśli nie identycznej, z typem ostrej hipodynamii lewokomorowej.

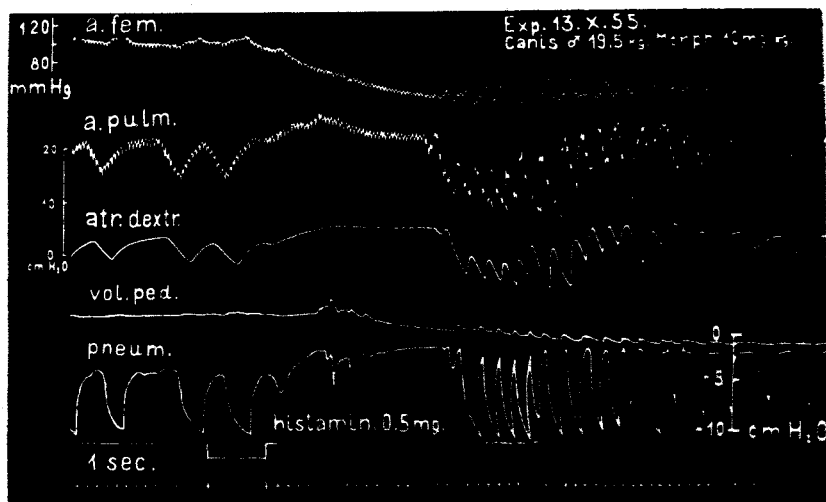
IV. REGULATORY KRAŻENIOWE

Z pośród czynników regulujących krążenie, które mogą odgrywać rolę w rozwoju histaminowych zaburzeń wstrząsowych zwrócono uwagę na czynnik nerwowy i humoralny, a także wypróbowano dodatkowo skuteczność niektórych leków w leczeniu histaminowych zaburzeń krążeniowych. Badając rolę czynnika nerwowego kontrolowano jak przebiega rozwój zapadłości histaminowej po przecięciu zwierzęciu obu nerwów błędnych lub wykluczeniu zatok szyjnych. Z kolei wykonano badania histaminowych zaburzeń hemodynamicznych u psa z unerwioną lecz całkowicie odłączoną od ogólnego krwiobiegu kończyną odżywianą krwią z drugiego zwierzęcia (a). Pohistaminowe zaburzenia krążeniowe zestawiono następnie porównawczo z hemodynamicznymi obrazami typowymi dla innych amin biogennych posiadających lepiej poznany mechanizm działania (b). Wreszcie wykonano jeszcze kilka prób z zastosowaniem niektórych środków farmakologicznych posiadających stosunkowo proste i bliżej znane działanie a przeciwdziałających histaminowemu wpływom na krążenie (c).

a) *Czynnik nerwowy.* Znaczenie czynnika nerwowego w rozwoju histaminowych zaburzeń krążeniowych próbowano zbadać wywołując eksperymentalnie wstrząsy histaminowe u psów, którym uprzednio przecinano na szyi oba nerwy błędne lub obustronnie odnerwiano zatoki szyjne. W tych warunkach rozwój wstrząsów był jednak nadal typowy i wykazywał tylko nieznaczne różnice charakterystyczne zresztą dla przebiegu oddychania i krążenia zmienionego przez wagotomię (ryc. 19) lub odnerwienie zatok szyjnych.

Wreszcie celem wnikliwszego poznania roli czynnika nerwowego w regulacji krążenia podawano histaminę bądź to do serca, bądź to do naczyniowej lecz izolowanej od ogólnego krwiobiegu kończyny odżywiającej się wspomagającym krążeniem drugiego zwierzęcia (ryc. 20).

Dosercowe podanie histaminy wywoływało jak zwykle typowe wstrząsowe zaburzenia w całym sercowo-naczyniowym układzie zwierzęcia. W izolowanej zaś kończynie nie dostrzegano najczęściej większych zmian w krążeniu względnie występował tylko nieznaczny wzrost przepływu krwi. Wprowadzenie natomiast histaminy bezpośrednio do tętnicy iz-



Ryc. 19. Polikimogram histaminowych zaburzeń hemodynamicznych obserwowanych u psa, któremu przecięto na szyi oba nerwy błędne.

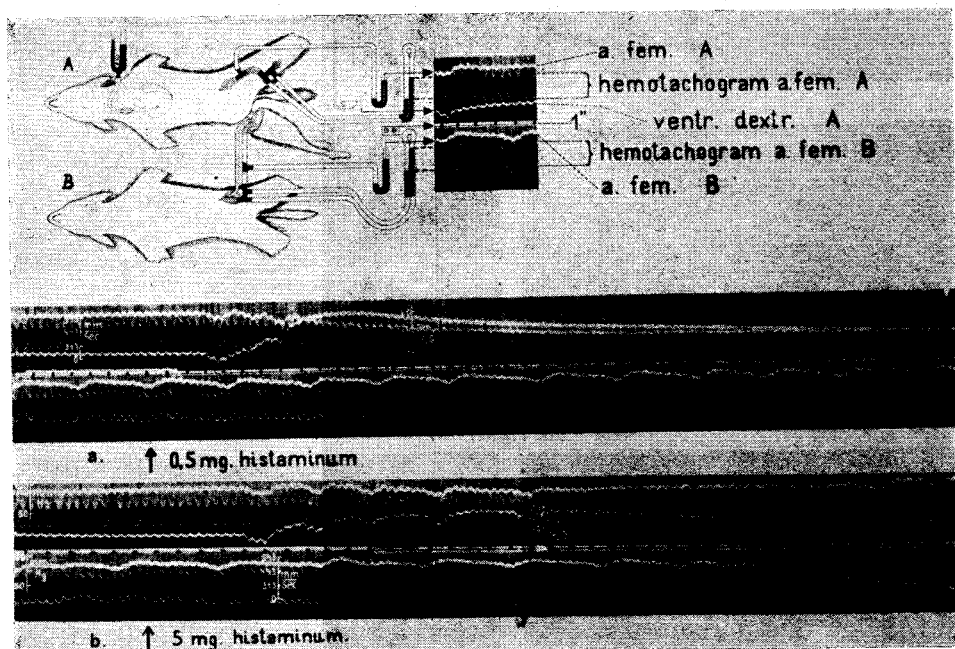
Fig. 19. Polykymogram of histamine haemodynamic disturbances after bilateral cervical vagotomy.

wanej kończyny wybitnie zmniejszało jej obwodowy opór naczyniowy i przepływ krwi przez kończynę wyraźnie wzrastał. Równocześnie jednak w ogólnym krwiobiegu zwierzęcia, mimo braku krążącej w nim histaminy, zaznaczały się niekiedy oznaki histaminowego wstrząsu.

Obserwacje powyższe dowodzą, że oprócz bezpośredniego działania histaminy na narządy, czynnik nerwowy może również odgrywać czynną rolę w złożonym mechanizmie rozwoju histaminowych zaburzeń krążenia. Przedstawione zaś w pierwszej części pracy obserwacje nad wprowadzeniem histaminy do różnych odcinków układu sercowo-naczyniowego a ostatnio także i do naczyń wieńcowych — wykazują, że głównym miejscem recepcyjnym pohistaminowych zaburzeń krążeniowych są ra-

jamy sercowe i przysercowe główne pnie naczyniowe, a w mniejszym stopniu naczynia obwodowe i wieńcowe.

b) *Aminy biogenne*. Z czynników regulujących utrzymanie równowagi krążeniowej przebadano z kolei niektóre zasadnicze aminy, które wprowadzone do krwiobiegu w skutecznych dawkach wywołują charaktery-

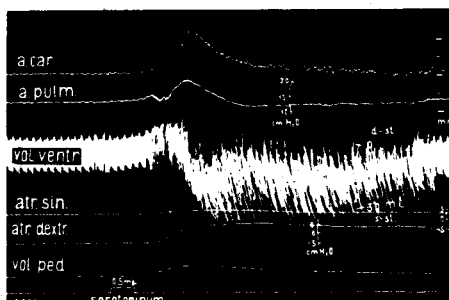
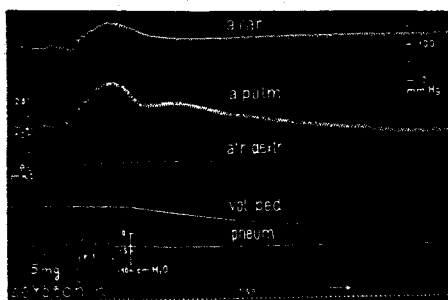
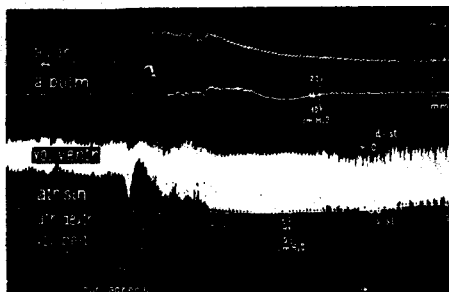
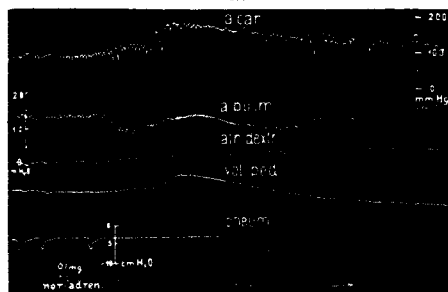
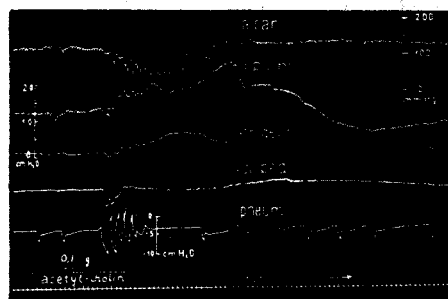
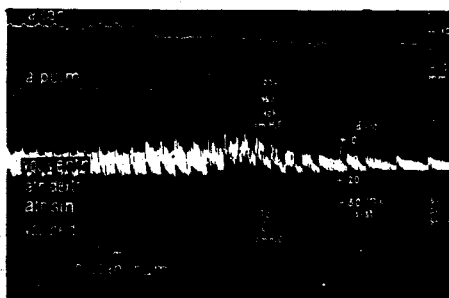
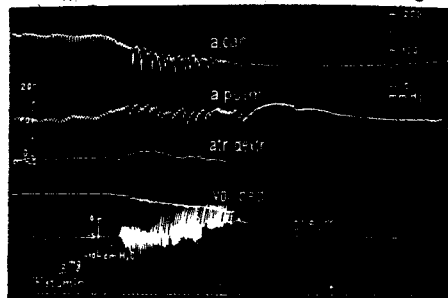


Ryc. 20. Schemat eksperymentalnego zestawu i fotopoligramy zjawisk krążeniowych zachodzących w normalnej kończynie psa A oraz w unerwionej, lecz całkowicie od ustroju odciętej drugiej nodze odżywianej krwią pochodzącą z układu naczyniowego drugiego psa B. a — efekt dosercowego podania histaminy psu A; b — efekt podania histaminy do tętnicy udowej izolowanej kończyny.

Fig. 20. Diagram of experimental set-up and photopolygrams of the circulatory phenomena occurring in a normal limb of dog A and in an innervated limb separated from the animal and nourished by blood from a second dog B. a — effect of intracardiac histamine injection in dog A; b — effect of histamine injection into the femoral artery of the isolated limb.

styczne zaburzenia hemodynamiczne. Porównawcze zestawienie tych reakcji z hemodynamicznym obrazem histaminowego wstrząsu, otrzymanego u tych samych zwierząt i w identycznych warunkach doświadczalnych, może być pomocne w wyjaśnieniu działania histaminy na układ krążenia.

Wstępne wyniki obserwacji przeprowadzonych w powyższym zakresie podano już w krótkim doniesieniu pt. Hemodynamiczne reakcje u psa po podaniu amin biogennych, serotoniny, noradrenaliny, acetylocholin i histaminy [14]. Złożony zaś przebieg zaburzeń krążeniowych występujących

*Serotonin**Nor-adrenalinum**Acetylcholinum*

Ryc. 21. Polikimogramy reakcji hemodynamicznych amin biogennych (serotoniny, adrenaliny, acetylcholinu i histaminy) podanych dosercowo psu z niezaruszoną klatką piersiową i także z otwartą klatką piersiową.

Fig. 21. Polykymograms of haemodynamic reactions to biogenous amines (serotonin, nor-epinephrine, acetylcholine, and histamine) administered intracardially to a dog with the thorax intact and also opened.

po zadziałaniu na ustrój tych amin przedstawiono w dokumentalnym filmie pt. Hemodynamika, kardioenergetyka i przepływ wieńcowy u psa [12].

Ogólnie biorąc z obserwacji tych można wnioskować, że histamina daje charakterystyczne lecz tylko dla siebie swoiste zaburzenia hemodynamiczne (ryc. 21) mimo, że z grubsza można je uznać jako przeciwstawne adrenalinie i nieco podobne do pierwszych momentów działania acetylocholiny.

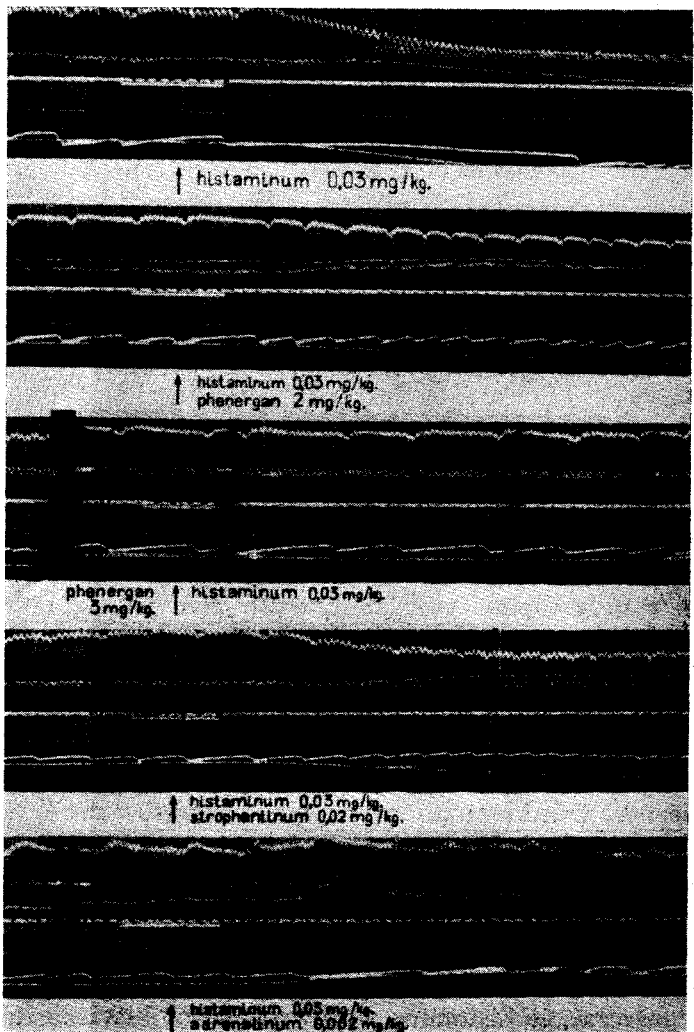
c) *Inne substancje farmakologiczne.* Podczas wywoływania histaminowych wstrząsów zastosowano również niektóre chemiczne substancje posiadające względnie prosty mechanizm działania na krążenie i zdolne niekiedy modyfikować przebieg histaminowych zaburzeń krążeniowych (ryc. 22).

Dożylne podanie strychniny, kofeiny i koraminy pozostawało bez wpływu na rozwój histaminowego wstrząsu. Strofantina nawet w dużych dawkach tylko nieznacznie osłabiała wstrząs. Noweolina podana dosercowo lub dożylnie również miała bardzo nieznaczny wpływ na przebieg wstrząsu.

Niektóre z grupy przeciwhistaminowych ciał jak fenegan, podane uprzednio dożylnie w dużych dawkach mogły częściowo, a nawet całkowicie zapobiegać rozwojowi histaminowego wstrząsu. Podane zaś równocześnie lub po histaminie, nie działały. Efetonina podobnie jak adrenalina i inne sympatykomimetyczne substancje nie tylko zapobiegały histaminowym wstrząsom lecz również doraźnie je znosiły i leczyły.

Nieskuteczność w leczeniu histaminowych wstrząsów szeregiem środków normalnie ożywiających krążenie może dowodzić, że histamina paraliżuje te nerwowo-humoralne mechanizmy, za pośrednictwem których leki stosowane wywierają swe działanie w ustroju. Oczywisty zaś fakt zapobiegania histaminowym wstrząsom przez niektóre przeciwhistaminowe środki i doraźnego ich leczenia szeregiem ciał sympatykomimetycznych — pozwala przypuszczać, że histamina wprowadzona do krwiobiegu wywołuje, być może na drodze humoralno-odruchowej, zespół objawów wstrząsowych z czasowym ograniczeniem naturalnych wpływów sympatycznych na układ krążenia.

Z przedstawionych obserwacji zdaje się wynikać, że nerwowe, hormonalne a być może i metaboliczne czynniki odgrywają bezspornie ważną rolę w rozwoju histaminowych zaburzeń krążeniowych. Obok bowiem samej krwi, układu naczyń i pompy sercowej, te złożone regulatory nerwowo-hormonalne, które nieustannie dostosowują krążenie do zmiennych potrzeb ustrojowych — decydują o załamywaniu się wydolności krążeniowej także i po podaniu histaminy.



Ryc. 22. Fotopoligrame zaburzeń krążeniowych obserwowanych u psa z nienaruszoną klatką po dośrocowym podaniu histaminy i niektórych farmakologicznych substancji. Każdy fotopoligram zawiera w części górnej zapis ciśnienia i przepływu krwi w tętnicy udowej oraz ciśnienia w prawej komorze — w środku rejestrację czasu w Depreza, a w części dolnej zapis przepływu w żyłę udowej, ciśnienie w przysięczku prawym i objętości kończyny).

Fig. 22. Photopolykymograms of circulatory disturbances after intracardiac injections of histamine and some pharmacological substances recorded in a dog with the thorax intact. (Each photopolygram contains, in the upper part, a record of the blood pressure and flow in the femoral artery and the right ventricular pressure; in the middle part, a record of the time in seconds and the Deprez signal; in the lower part, the right auricular pressure and limb volume).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przytoczony eksperymentalny materiał dowodowy, aczkolwiek ze względu na ramy niniejszej publikacji podany w formie bardzo ogólnej, wykazuje, że wyjaśnienie wstrząsowych reakcji hemodynamicznych obserwowanych u zwierząt prawie nienaruszonych nie jest sprawą prostą ani łatwą. Do ich tłumaczenia nie można bowiem stosować dawnych pojęć i tradycyjnych praw krążeniowych, gdyż są one zbyt uproszczone i często bazują na sztucznie kontrolowanych eksperymentach. Trzeba tu raczej wykorzystać osiągnięcia współczesnej hemodynamiki, która jak wiadomo wskazuje coraz częściej na wielką złożoność regulacji zjawisk krążeniowych, a szczególnie ściśle funkcjonalnie powiązanych ze sobą czynności serca i naczyń.

Podkreślają one również dominującą rolę nerwowo-hormonalnego czynnika w szybkim i skoordynowanym dostrajaniu się przepływu krwi do ciągle zmienionych sytuacji w ustroju. Wreszcie staje się coraz bardziej oczywistym, że pełne zrozumienie sercowo-naczyniowych reakcji na szkodliwy czynnik wstrząsorodny nie może się obejść bez rozważenia zachowania się drzemiających już w normalnym ustroju rezerwowych mechanizmów krążeniowych, dostosowujących pracę układu sercowo-naczyniowego do różnych życiowych warunków. Nie trzeba też chyba dodawać, że w nowoczesnej hemodynamice wszelki podział złożonych zjawisk krążeniowych na sercowe lub naczyniowe, dyktowany tylko nieudolnością naszych możliwości badawczych, w rzeczywistości nie może mieć praktycznego zastosowania [9].

Takie syntetyczno-dynamiczne pojmowanie fizjologii krążenia oparte na całkowicie obiektywnej i wszechstronnej dokumentacji zjawisk ruchu krwi i pracy układu sercowo-naczyniowego u zwierząt poddanych działaniu histaminy, zdaje się upoważniało do ponownego rozważenia przebiegu i próby wyjaśnienia mechanizmu rozwoju histaminowych wstrząsów, tych wielce interesujących, eksperymentalnie już wielokrotnie badanych a często różnorodnie tłumaczonych zjawisk krążeniowych.

W pracy pt. „Hemodynamika wstrząsu histaminowego” przytoczono już ogólny obraz przebiegu i niektóre próby wyjaśnienia przyczyn rozwoju całokształtu zaburzeń krążeniowych. Niniejsza zaś praca dostarcza szeregu odpowiednio dobranych eksperymentalnych faktów dowodowych ułatwiających bliższe poznanie i uzasadnienie działania istotnych przyczyn i skutków pohistaminowych zaburzeń hemodynamicznych.

Z faktów tych zdaje się niewątpliwie wynikać, że z szeregu możliwych do przyjęcia bezpośrednich przyczyn stanów wstrząsowych (Weil) zmniejszenie objętości krwi krążącej lub efektywnie powracającej do serca [2], jak również wszelkie ewentualne utrudnienia przepływu krwi przez czyn-

nie obkurczające się obszary naczyniowe np. płuc [3] lub wątroby [8], j w ogóle wchodzą w rachubę, to posiadają nie główne lecz tylko drugorzędne znaczenie.

Obserwując bowiem typowy obraz zapaści histaminowej oraz bezspowodowane wyniki szeregu dowodowych prób kontrolnych nabiera się przekonanie, że główne znaczenie w charakterystycznym załamaniu się równowagi krążeniowej po histaminie zdaje się posiadać czynnik nerwowo-humoralny i sercowo-naczyniowy.

Z całości krytycznie ocenianych eksperymentalnych obserwacji wynika, że histamina a zapewne i niektóre jej podobne substancje, zdolne są w wprowadzeniu do krwioobiegu wyzwać, najprawdopodobniej na drodze humoralno-odruchowej, typowy zespół wstrząsowych zaburzeń krążeniowych z dominacją upośledzenia sprawności funkcjonalnej mięśnia sercowego i równoczesnego zanikania oporu naczyniowego na obwodzie.

Raptownie zjawia się ogólna hipodynamia ściśle funkcjonalnie ze sobą powiązanych elementów kurczliwych naczyń i mięśnia sercowego, które normalnie dysponując pełnią pogotowia reaktywnego, zdolne są utrzymać ciśnienia i równowagę krążeniową w różnych wypadkach czasowego zmniejszania się oporu naczyniowego czy słabnięcia akcji serca, doraźnie zwiększając wyrzut sercowy lub obkurczając obwodowe łożysko naczyniowe.

W stanie histaminowej zapaści naczynia obwodowe są niejako globalnie sparalizowane i niezdolne do reagowania obkurczaniem wobec groźnie obciążającego się ciśnienia. Mięsień sercowy, zwłaszcza zaś lewokomorowy, wykazuje obniżoną kurczliwość i rozciągliwość jako wyraz funkcjonalnej poergii, przeciwnej niejako wzmoczonej reaktywności jego włókien, następującej po sympatycznym lub adrenalinowym pobudzeniu. Rezerwy mięśnia sercowego jaskrawo maleją i rozwijają się wstrząs pod typowym obrazem lewokomorowej niedomogi krążeniowej przechodzący w niedomogę typową dla rozwiniętego wstrząsu równowagę krążeniową.

Prawa komora, jako objętościowa i niskociśnieniowa pompa, z natury przystosowana do przyjmowania dużych i zmiennych ilości krwi wtłaczanej przeciw niskim oporom odpływu przy niewielkim skracaniu się lewokomorowych włókien, łatwo przystosowuje się do wzmoczonego napelnienia i jak długo płucny opór naczyniowy tylko nieznacznie się podnosi — wykazuje znaczniejszej dilatacji.

Lewa komora zaś, jako bogatsza w elementy kurczliwe pompa wysociskociśnieniowa, z jej dominującym znaczeniem w utrzymaniu równowagi krążeniowej, zdradza poszlaki pojawiającej się niedomogi czynnościowej. Wzrost lewokomorowych skurczów, a także objętość ich poszczególnych wyrzutów komorowych i ogólne ciśnienie tętnicze zgodnie maleją. Równocześnie słabnie czerpanie lewokomorowe, a ciśnienie w przedsionku lewym

i krążeniu płucnym wzrasta, natomiast sylwetka serca wykazuje skurczową tendencję. Zarówno więc kurczliwość jak i rozciągliwość lewokomorowego mięśnia sercowego jest upośledzona, a jego rezerwy czynnościowe, kontrolowane w przebiegu eksperymentu, są doraźnie zredukowane.

W efekcie zadziałania histaminy ogólnie pojęta regulacja czynności serca — zawierająca liczne współdziałające mechanizmy — ulega nagłemu zaburzeniu. Częstość skurczów serca maleje lub częściej wzrasta. Diastoliczne ciśnienie napełniania komór podnosi się, objętość komór sercowych zwykle się zmniejsza. Ogólne ciśnienie tętnicze obniża się, krążenie wieńcowe zanika i zmieniają się podstawowe własności fizjologiczne mięśnia sercowego, zwłaszcza zmniejsza się jego rozciągliwość i kurczliwość.

Z tych też przyczyn lewokomorowy wyrzut maleje i zmniejsza się napełnienie krwią tętniczego zbiornika pogłębiane równoczesnym zanikaniem naczyniowego oporu obwodowego. Tętniczo-żylna różnica ciśnień i przepływ krwi na obwodzie szybko zanika.

Już nieznaczna ilość krwi przemieszczająca się w rozwoju wstrząsu z wiotczących tętnic do żył wydaje się być przyczyną wybitnego spadku ciśnienia w ogólnym zbiorniku tętniczym. Zbiornik ten, zawierając normalnie tylko około 14% krwi ustrojowej, wykazuje już przy zwykłej objętości komorowych wyrzutów wielkie bo ponad $\frac{1}{3}$ średniego ciśnienia tętniczego wynoszące pulsowe wahania ciśnień. Pozostałe zaś obszary układu sercowo-naczyniowego zawierające resztę krwi wykazują tymczasem przejściową zwyżkę ciśnień powodowaną raczej nagłym dopełnieniem krwi niż ewentualną wazokonstrykcją ścian naczyniowych łożyska krążeniowego.

Zasadniczo więc odpowiedź krążeniowa ustroju na zadziałanie histaminy wywołana jest zarówno przez obwodowy mechanizm naczyniowy jak i przez bezpośredni wpływ na serce, z jego dominującą rolą dla ruchu krwi w ustroju.

Pohistaminowe zaburzenia pracy serca i ruchu krwi w układzie naczyniowym występują regularnie i równocześnie z typowymi zaburzeniami czynnościowymi innych narządów ustroju. Mają one prawdopodobnie metaboliczno-nerwowy mechanizm powstawania, jakkolwiek dośrodkowe i odśrodkowe drogi oraz centralna integracja tego hipotetycznego i złożonego odruchu jest jeszcze na razie mało znana.

Wstrząs histaminowy, jak widać, jest zjawiskiem wielce złożonym i należyte poznanie działania jego mechanizmów nie jest jeszcze zagadnieniem łatwym. Powyższa zaś praca, ogólnie podana, bynajmniej nie wyczerpuje rozległej tematyki omawianego zagadnienia. Co najwyżej, nawiązując rolę układu krążenia w patogenezie histaminowego wstrząsu, może stanowić skromne ognisko w łańcuchu dalszych badań.

2) Кровеносные сосуды также не являются единственной и основной причиной развития послегистаминовых расстройств кровообращения. Правда, после введения гистамина сопротивление периферийных сосудов несомненно заметно ослабевает и кровь из артерий легче переходит в вены, но все же в участках кровообращения с низким кровяным давлением, кажется, не выступает заметное активное суживание диаметра сосудов и затруднения в движении крови. Это показывают контрольные и сопоставительные наблюдения кровообращения при открытии артериально венозного анастомоза (а), в случае частичного тампонажа легочной артерии баллоном, укрепленным на микрокатетере (б) или присердечного участка нижней полой вены (в). Равным образом типичное развитие шока после введения гистамина в предельно сокращенную сердечно-сосудистую область (г), как и подробные наблюдения гемодинамики всей венозной системы (д) показывают, что всякие затруднения в движении крови, вызванные суживанием кровеносных сосудов, не играют более значительной роли в развитии послегистаминовых расстройств кровообращения.

3) Сердце имеет весьма важное значение в послегистаминовом нарушении нормального кровообращения. Регуляция деятельности сердца резко нарушается и изменяются основные физиологические свойства сердечной мышцы, особенно редуцируется ее способность сжиматься и растягиваться. Развивается состояние гипозергии и ухудшается функциональная деятельность сердца, прежде всего деятельность богатого сжимающимися элементами насоса высокого давления левого желудочка, так как объемный насос низкого давления правого желудочка относительно легче приспособляется к работе в изменившихся условиях кровообращения. Наряду с другими доказательствами важная роль сердечного элемента в развитии послегистаминовых расстройств кровообращения подтверждается также рентгенологическими наблюдениями за поведением контуров сердца (а) и контрольными экспериментами с вызовом внезапной гемодинамии обоих желудочков (б), а также резко выступающей недостаточностью правого желудочка (в) и левого желудочка (г), из которых последняя показывает явное сходство с гемодинамической картиной послегистаминового коллапса. В процессе развития послегистаминового шока сила и резкость сокращений левого желудочка уменьшаются (д), а способность сердечной мышцы левого желудочка повышать свою дееспособность при затруднении артериального движения крови или ее венозного возврата ослабевает, то есть функциональные резервы сердца заметно уменьшаются (е). Развитие гиподинамии сердечной мышцы и шока происходит несмотря на изолированность коронарного кровообращения от влияния гистамина, тогда как селекционное введение этого яда исключительно в левую коронарную артерию вызывает слабо выступающие эффекты шока (ж).

4) Регуляторы кровообращения нервно-гуморального, а возможно и метаболического характера несомненно тоже играют важную роль в развитии послегистаминовых расстройств кровообращения. Совокупность проведенных наблюдений и ряд дополнительных контрольных испытаний показывают, что гистамин, а вероятно также и некоторые другие сходные с ним вещества, после введения их в систему кровообращения, способны вызывать, вернее всего гуморально-рефлекторным путем, типичный для шока комплекс признаков, показывающих нарушение кровообращения. Ваготомия и элиминация каротидных синусов в общем не меняют, а лишь частично модифицируют типичную картину послегистаминовых расстройств кровообращения. Наблюдения за кровообращением в конечности, сохраняющей связь с общей нервной системой, но изолированной от общего кровообращения, питаемой кровью другого животного, показывают, что гистамин, кроме непосредственного действия, может также нервно-рефлекторным путем оказывать влияние на развитие послегистаминовых расстройств кровообращения (а). Сравнение гемодинамических

картин, типичных для других биогенных аминов (б), показывать, что гиста присуща своеобразная, только ему свойственная картина расстройств крово обращения. Только в самых общих чертах можно рассматривать эту картину, противоположную картине расстройств, наблюдаемых после введения адреналина или других симпатико-миметических средств. Эти средства, также как и некоторые фармакологические противогистаминовые соединения (в) противодействуют гистамину и имеют значение при предотвращении или лечении послегистаминовых шоковых состояний.

Из изложенного следует, что и подробные наблюдения за развитием послегистаминовых расстройств кровообращения, приведенные в вступительной работе казанские выше результаты ряда соответственно подобранных контрольных экспериментов, связанных с кровообращением, дают, кажется, бесспорные доказательства, что гистамин, введенный в кровообращение, вызывает у собаки, вероятно не гуморально-рефлекторным путем, типичный комплекс шоковых расстройств с обладанием функционального ослабления сердечной мышцы и одновременно уменьшением периферийного сопротивления сосудов.

В представленной работе, посвященной вопросу кровообращения при гистаминовом шоке, показано практическое применение разработанного в нашей лаборатории метода измерения гемодинамических явлений в целом. Этот метод уже был представлен в документальных научных фильмах под названием: „Регистрация сердца и движение крови в сердечно-сосудистой системе” и „Гемодинамика, диэнэргетика и коронарный проток крови у собаки”

W. Wcisło

TENTATIVE HAEMODYNAMIC EXPLANATION OF HISTAMINE SHOCK PATHOGENESIS

Summary

The haemodynamic phenomena in histamine shock having been investigated as a whole in the first part of this study [13], dogs were subjected to a number of suitably devised functional tests, which modified circulation and gave better insight into the essential causes and mechanism of circulatory disturbances after histamine. Over twenty control experiments, divided into four basic groups, were made on 67 dogs. They were to help elucidate whether histamine shock is attributable chiefly 1) diminished venous return, 2) impeded blood flow in specific parts of the vascular system, 3) weakening of the heart muscle, or 4) general nervous, hormonal or other effects.

1) Changes in the volume of the circulating blood and effective venous return are not the main cause of histamine circulatory disturbances. This is borne out by comparative studies on the haemodynamic disturbances noted in animals: (a) on change of position, (b) on temporary intravascular elimination of blood from the general circulation, and (c) on extensive bleeding from arteries. Furthermore, increasing of the circulating blood volume by (d) preliminary transfusion of a normal volume of blood or (e) continuous artery-to-artery transfusion from another animal fails to prevent histamine-induced circulatory collapse.

2) Nor is the vascular factor the only or basic cause of histamine-induced circulatory disturbances. Peripheral resistance does indeed diminish conspicuously

histamine, and blood flows more freely from arteries into veins, but the low-pressure circulatory regions do not seem to exhibit any symptoms of active constriction and obstruction of blood flow. This is proved by control and comparative observations in (a) cases of arteriovenous fistula opening, and partial blocking with a balloon-tipped catheter of (b) the pulmonary artery or (c) the proximal section of the inferior vena cava. Also (d) the development of a typical shock condition following introduction of histamine into a maximally restricted cardiovascular region, as well as (e) detailed observations of the entire venous bed's haemodynamics show that any obstruction of blood flow due to possible vasoconstriction plays no major role in the development of histamine-induced circulatory disturbances.

3) The cardiac factor is important in the circulatory equilibrium breakdown after histamine. Heart function control is abruptly upset, and the heart muscle's fundamental physiological properties are modified, especially in that its extensibility and contractility diminish. A hypoergic condition develops with cardiac functional impairment affecting primarily the left high-pressure ventricular pump, which is richer in contractile elements, whereas the right, volumetric low-pressure pump adjusts itself more readily to changes in circulatory conditions. Evidence of the cardiac factor's contribution in the development of circulatory disturbances after histamine is supplied, among others, by (a) radiological observations of heart shape behaviour, as well as control experiments involving (b) abrupt hypodynamia of both ventricles, and sudden circulatory failure of the (c) right and (d) left ventricle, of which the last-named shows a haemodynamic pattern strikingly similar to that of histamine collapse. In histamine shock, (e) the contractions of the left ventricle diminish in force and abruptness, and (f) the left ventricle's ability to respond by increased effort to any obstruction of arterial outflow or increased venous return, in other words the cardiac reserve, distinctly declines. Hypodynamia of the heart and shock develop even when the coronary circulation is eliminated from the influence of histamine, whereas selective introduction of the poison exclusively into the left coronary artery produces only weak shock symptoms (g).

4) Circulatory regulators — neurohumoral and possibly also metabolic in nature — also play undoubtedly an important role in the development of histamine-induced circulatory disturbances. For the observations and a number of controls have shown that when introduced into the circulation, histamine, and probably some other similar substances too, may produce a circulatory syndrome typical for shock, probably via humoral reflexes. Vagotomy and elimination of carotid sinuses only partly modifies the course of histamine circulatory disturbances without altering the general pattern. On the other hand, circulation in an innervated extremity connected exclusively to the circulatory system of another animal shows that histamine may play an important role in the development of shock circulatory symptoms not only directly but through nervous reflexes as well (a). It follows from a comparison of the haemodynamic patterns typical for other biogenous amines (b) that histamine produces its own specific pattern of circulatory disturbances, which only in rough outlines may be regarded as the reverse of that produced by adrenaline and other sympathomimetic agents. These agents, as well as some pharmacological antihistaminics (c) counteract histamine and are useful in preventing or relieving histamine shocks.

As may be seen, detailed observation of the complete pattern of histamine-induced circulatory disturbances, referred to in the first communication, as well as the results referred to above of suitably devised control experiments seem to supply unequivocal evidence that introduced into the circulation, histamine releases in dog a typical

shock in which functional impairment of the heart muscle and simultaneous diminution of peripheral resistance constitute a dominant feature.

In this study of the circulatory aspects of histamine shock, the author gives his own method for comprehensive measurement of the haemodynamic phenomenon. This method has already been presented in part in two scientific documentary films, on „Heart function and blood flow in the vascular system” and „Haemodynamics, cardiovascular energetics and coronary flow in dog”.

PIŚMIENNICTWO

1. *Allgöwer M.*: Le problème du choc dans la pratique chirurgicale. Schweiz. Wochenschrift 1956, 43, 1211.
2. *Dahle H. H., Laidlaw P. P.*: J. Physiol. 1910/11, 41, 318.
3. *Dale H. H., Laidlaw P. P.*: J. Physiol. 1918/19, 52, 355.
4. *Feldberg W., Schilf E.*: Histamin, Berlin, Verlag von Julius Springer 1930.
5. *Haddy F. J.*: Circulation 1958, 18, 4, 2.
6. *Klisiecki A., Hołobut W.*: Archiv. Exp. Pathol. u. Pharmak. 1937, 186, 57.
7. *MacLean A. R., Allen E. V.*: J. A. M. A., 1940, 115, 2162.
8. *Mautner H., Pick E. P.*: Arch. Exper. Path. u. Pharmakol., 1929, 142, 271.
9. *Rushmer R. F.*: Cardiac Diagnosis, a Physiologic Approach. Saunders Company Philadelphia and London, 1955, 53.
10. *Wcisło W. J.*: Abstracts of Communications, Brussels, XX-th International Physiological Congress, 1956, 950.
11. *Wcisło W. J.*: Acta Physiologica Pol., 1957, 8, 3.—3a, 561.
12. *Wcisło W. J.*: Hemodynamika, kardioenergetyka i przepływ wieńcowy u zwierząt. Dokumentalny film naukowy. Biblioteka Zakładu Fizjologii A. M. w Krakowie 1958.
13. *Wcisło W. J.*: Acta Physiol. Pol., 1959, 10, 2, 141.
14. *Wcisło W. J.*: Acta Physiol. Pol., 1959, 10, 2, 279.
15. *Weil M. H.*: Circulation, Vol. 10, 6, 1957, 1097.
16. *Wiggers C. J.*: Physiology of Shock. New York, The Commonwealth Fund., 1950.

Otrzymano: 30. 5. 1960.

Adres autora: Kraków, Grzegórzecka 16, Zakł. Fizj. A. M.