

O ZABURZENIACH HEMODYNAMICZNYCH I ODDECHOWYCH W PRZEBIEGU WSTRZĄSU POCYTRYNIANOWEGO U KRÓLIKÓW

Z Zakładu Fizjologii Człowieka A. M. w Warszawie

Kierownik: prof. dr *Fr. Czubalski*

oraz z Zakładu Fizjologii Instytutu Hematologii

Kierownik: dr *J. Dubrowski*

Jeszcze przed użyciem cytrynianów liczne sposoby i środki były stosowane w różnych okresach badań, aby zapobiec krzepnięciu krwi przeznaczonej do przetoczenia.

W roku 1865 rosyjski badacz *Sutugin* stwierdził doświadczalnie, że przetoczenie upłynnionej przez odwłóknienie i przechowywanej przez okres trzech do siedmiu dni krwi przywracało życie całkowicie skrwa-wionym psom. Na przełomie XIX i XX stulecia wykryto szereg środków chemicznych i biologicznych, posiadających własność hamowania procesu krzepnięcia. Do nich zaliczono: węglan lub dwuwęglan sodu, siarczan amonu, fosforan sodu, szczawiany, arsenaminy, sulfarsenol, jod, siarczan magnezu, pirofosforan sodu, hirudyne, stężony roztwór glukozy, estry sulfonowe (syntetyczna antytrombina), pneuminę, dwukumarol i heparynę.

Najszerze zastosowanie w przetaczalnictwie znalazło zapobieganie krzepliwości przez dodanie do krwi stabilizatorów chemicznych, wiążących jony wapniowe. Zapobiegające krzepnięciu krwi własności cytrynianów odkrył w roku 1891 *Freund*. Obojętny cytrynian sodu (*natrium citricum*: $2\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 + 11\text{H}_2\text{O}$) został po raz pierwszy użyty do stabilizacji krwi przez trzech badaczy, pracujących niezależnie od siebie (*Hustin, Agote, Lewisohn*).

Zjawisko odczynu, występującego po dożylnym podaniu ludziom lub zwierzętom roztworów cytrynianu interesowało badaczy w związku z zagadnieniem przetaczania dużych ilości krwi stabilizowanej cytrynianem. Związki chemiczne, wiążące jony wapniowe (cytryniany, fluorki, szczawiany) wskutek dysocjacji elektrolitycznej rozpadają się w roztworach na jony. Po podaniu dożylnym aniony tych soli łączą się z kationami wapnia krwi i tkanek na niezjonizowane lub nierozpuszczalne połączenia, wyłączając je z procesów przemian mineralnych ustroju. Szereg autorów wskazywało na występowanie tężyczki i innych objawów odczynu pocytrynianowego po szybkim dożylnym podaniu ludziom lub zwierzętom płynów zawierających cytrynian (*Adams, Thornton, Allen, Gonzales, Carlton; Brunneau i Graham; Fedorow, Ivy, Krautwald i Dorow, Lewisohn, Minot i Dodd* (cyt. wg *Szamowa*), *Neuhof i Hirshfeld, Salant i Wise*).

Zaobserwowane w praktyce laboratoryjnej zjawisko występowania burzliwych odczynów u królików, w następstwie szybkiego, dożylnego podania cytrynianowych płynów konserwujących posłużyło jako punkt wyjścia niniejszej pracy. Celem badań było: przeprowadzenie analizy odczynu pocytrynianowego u królików i występującej w jego przebiegu tężyczki, z uwzględnieniem zmian w ciśnieniu tętniczym, pracy serca i składzie chemicznym krwi oraz próba ustalenia wpływu układu nerwowego i receptorów naczyniowych na przebieg powyższego odczynu.

METODYKA

Badania przeprowadzono na 61 królikach i 5 kotach. Do badań używano: izotonicznego (3,8%) i obojętnego (pH = 7) roztworu cytrynianu sodu (firmy Baxter). Ciśnienie osmotyczne płynu sprawdzano w okresie 30 min. obserwacji, w stosunku do krwinek czerwonych badanego zwierzęcia. Odczyn płynu określano pH-metrem z elektrodą szklaną. Cytrynian sodu podawano w dawkach od 0,006 g/kg do 0,2 g/kg, w czasie 10—20 sek. lub w czasie ok. 200 sek. W części doświadczeń stosowano hipertoniczny (10%) roztwór cytrynianu w tych samych dawkach. Badane roztwory wstrzykiwano do żyły brzeżnej ucha królika, do płynu przemywającego naczynia wieńcowe izolowanego serca lub do płynu odżywiającego naczynia izolowanej kończyny.

1. W doświadczeniach ostrych na okopconej taśmie kimografu zapisywano ciśnienie tętnicze manometrem rtęciowym Ludwiga, ruchy oddechowe bębniem Mareya. Badano zmiany w ciśnieniu krwi i rytmie oddechowym, zachodzące po wstrzyknięciu, z różną szybkością, różnych dawek cytrynianu.

2. Część badań przeprowadzono na izolowanym sercu króliczym sposobem Langendorfa. Przez naczynia wieńcowe serca, umieszczonego w specjalnej, wilgotnej, ogrzewanej komorze przepuszczano płyn Ringer-Locke'a, o temp. 38°, wzbogacony w tlen. Pracę izolowanego serca zapisywano na taśmie kimografu, obserwując zmiany zachodzące po podaniu do płynu przemywającego naczynia wieńcowe różnych dawek cytrynianu.

3. Szereg badań wykonano zestawiając na taśmie kimografu krzywą tętniczego ciśnienia krwi i pracy serca tego samego królika. Ciśnienie zapisywano z tętnicy szyjnej wspólnej, pracę serca po otwarciu klatki piersiowej i zastosowaniu sztucznego oddechu, rejestrowano na drodze pneumatycznej za pomocą sprzężonych ze sobą dwóch bębneków Mareya, łącząc koniuszek serca z membraną jednego z nich. W części doświadczeń tej grupy przecinano obustronnie nerwy błędne.

4. Poziom wapnia we krwi w doświadczeniach kontrolnych oznaczano ilościowo przez miareczkowanie nadmanganianem potasu ilości kwasu szczawowego, potrzebnego do związania jonów wapniowych. Oznaczenia wykonywano przed podaniem cytrynianu, jak też dwukrotnie w czasie odczynu pocytrynianowego.

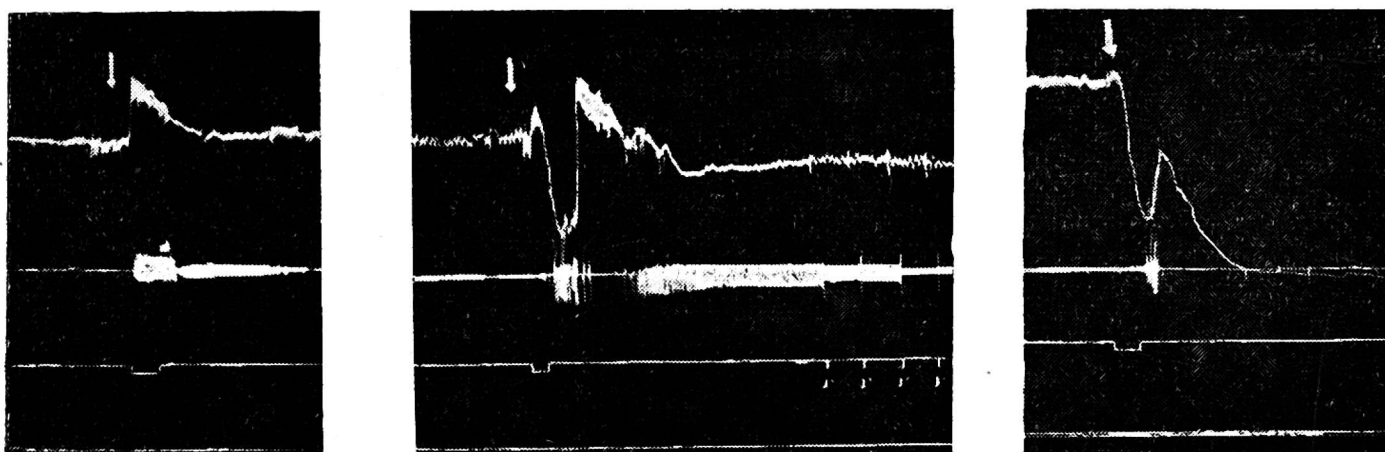
5. Odczyn z chemoreceptorów naczyniowych izolowanej kończyny tylnej królika lub kota badano sposobem Ryzewskiego. Przez odpowiedni zabieg operacyjny dokonywano całkowitej amputacji kończyny dolnej prawej, zachowując jedynie jej połączenia z ustrojem przez nerw udowy i kulszowy. Naczynia kończyny przepłukiwano płynem Ringer-Locke'a, wzbogaconym w tlen, o temp. 38°. Badane roztwory cytrynianu wstrzykiwano do odżywiającego płynu, wchodzącego do naczyń kończyny tętnicą udową, a wypływającego żyłą udową.

6. Ciepłotę ciała przed i w czasie odczynu pocytrynianowego mierzono termoelektrodą w *rectum*. Większość doświadczeń przeprowadzono na królikach nie uśpionych, stosując jedynie płytkie uśpienie eterowe na okres zabiegów wstępnych. Część badań wykonywano w warunkach głębokiego uśpienia eterowego lub ewipanowego, jak też po dożylnym znieczuleniu nowokainowym.

WYNIKI

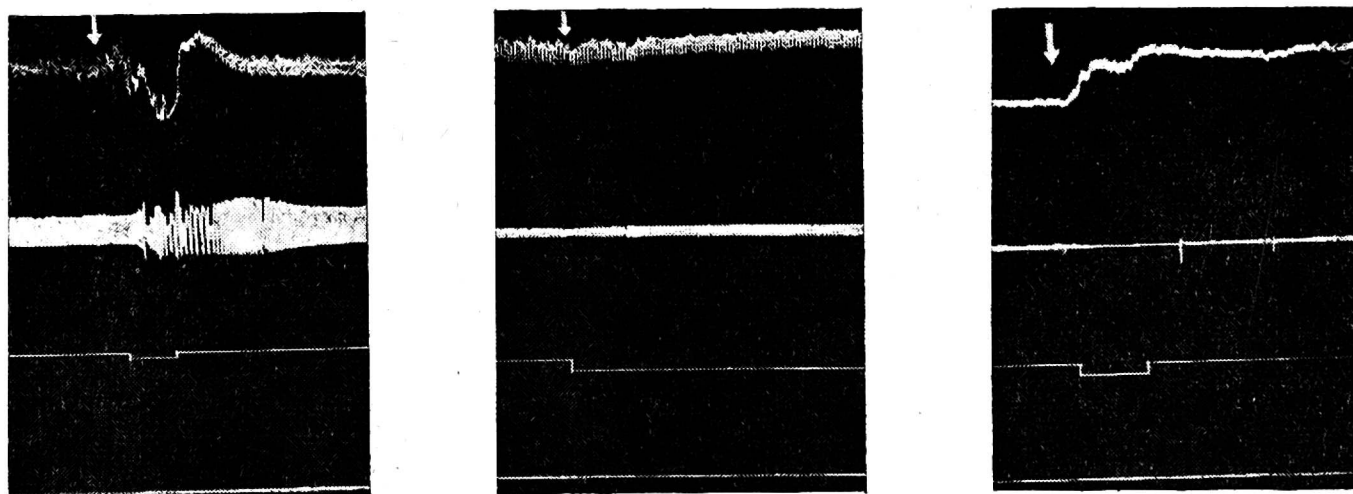
Dla ilustracji wyników załączono do pracy 5 fotografii kimogramów (ryc. 1, 2, 3, 4, 5, a, b, c).

W początkowych grupach badań chodziło o przeanalizowanie odczynu pocytrynianowego w toku doświadczeń ostrych i chronicznych, przez usta-



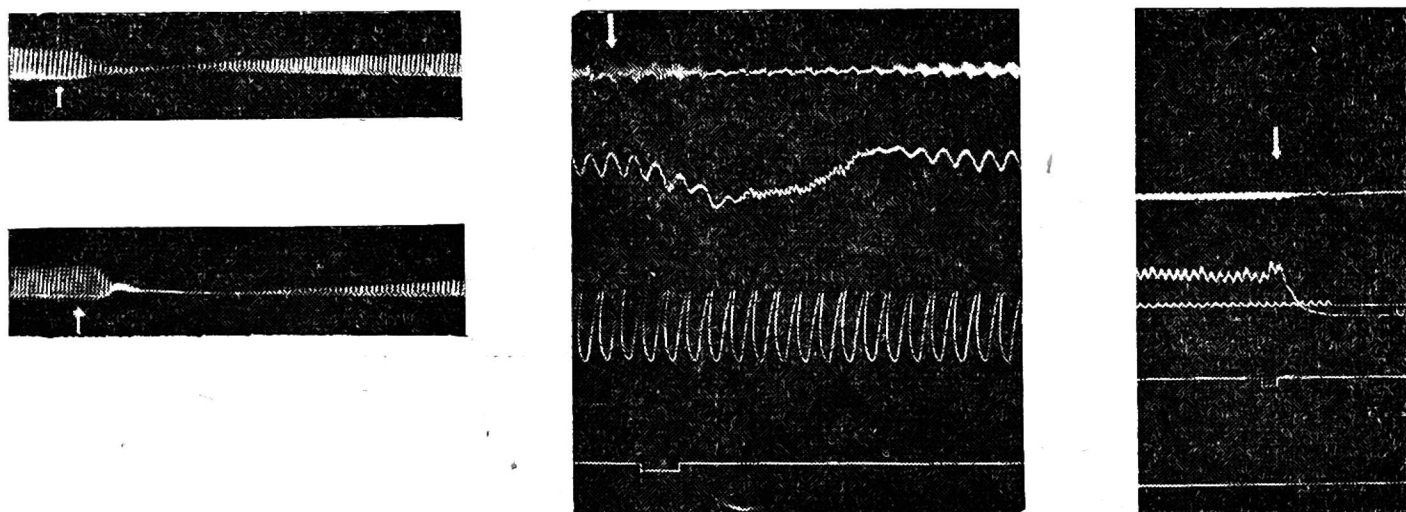
Ryc. 1. Wpływ różnych dawek izotonicznego i obojętnego roztworu cytrynianu sodu na krzywą ciśnienia krwi i oddechu u królika: a) dawka 0,024 g/kg — działanie hipertenzyjne, zaburzenia oddechowe; b) dawka 0,06 g/kg — fazowe zmiany w ciśnieniu, zaburzenia oddechowe; c) dawka 0,2 g/kg — spadek ciśnienia krwi do 0 mm Hg, nagły zgon królika. (Od góry: krzywa tętniczego ciśnienia krwi, krzywa oddechu, linia sygnału Depretza, linia czasu /1 sek.)

lenie wpływu różnych dawek cytrynianu, jego ciśnienia osmotycznego i szybkości wstrzykiwania na krzywą tętniczego ciśnienia krwi, rytm oddechowy, ciepłotę ciała i ogólne zachowanie badanych zwierząt. Doświadczenia przeprowadzono na królikach w powierzchniowym uśpieniu eterowym.



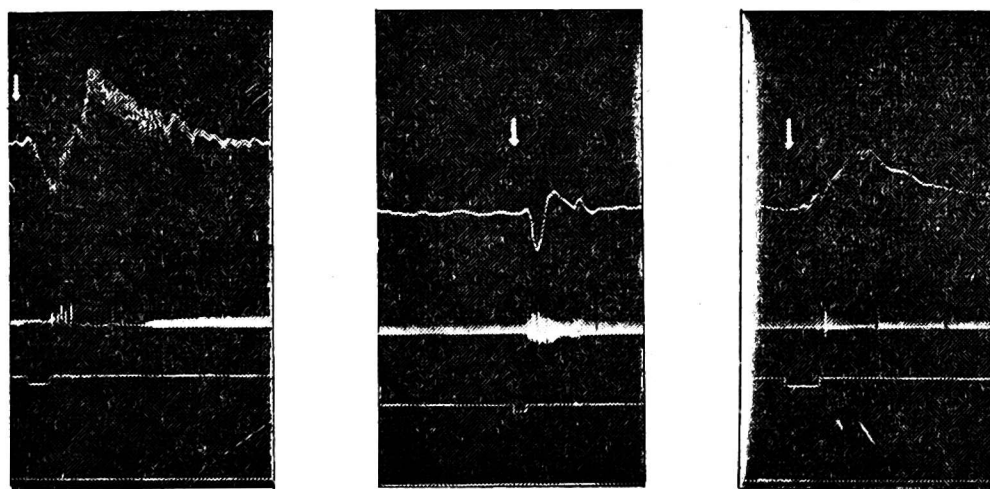
Ryc. 2. Działanie cytrynianu sodu w zależności od szybkości wstrzykiwania i stopnia zubożenia: a) dawka 0,072 g/kg wstrzyknięta w czasie 20 sek.; b) ta sama dawka wstrzyknięta w czasie 200 sek.; c) działanie cytrynianu sodu zubożonego nadmiarem chlorku wapnia

I. Stwierdzono, że izotoniczny i obojętny roztwór cytrynianu, podawany dożylnie w małych dawkach (od 0,006 g/kg do 0,024 g/kg) nie powodował wystąpienia wyraźnych zaburzeń hemodynamicznych i oddechowych, niekiedy tylko krótkotrwały efekt hipertencyjny (ryc. 1a).



Ryc. 3. Działanie cytrynianu sodu na czynność serca i ciśnienie tętnicze: a) działanie cytrynianu na krzywą pracy izolowanego serca królika; b) działanie dawki 0,092 g/kg cytrynianu na pracę serca nieizolowanego i ciśnienie krwi tego samego królika; c) działanie dawki 0,2 g/kg na pracę serca i ciśnienie krwi. (Od góry: krzywa pracy nieizolowanego serca królika, krzywa ciśnienia, krzywa sztucznego oddechu)

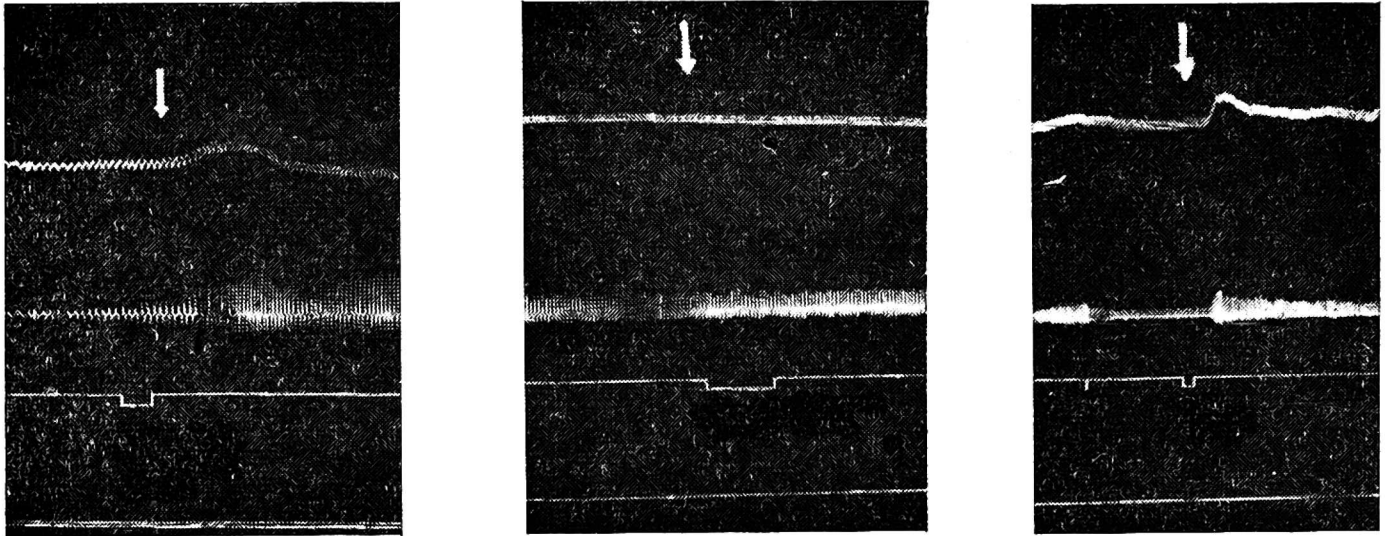
Średnie dawki cytrynianu (od 0,048 g/kg do 0,096 k/g) powodowały wystąpienie objawów silnego odczynu (wstrząsu) po cytrynianowego. W najbardziej typowych przypadkach po podaniu średnich dawek cytrynianu występowało początkowo silne pobudzenie ruchowe zwierzęcia. Oddech i czynność serca ulegały znacznemu przyśpie-



Ryc. 4. Działanie cytrynianu sodu w ogólnym uspieniu eterowym i dożylnym znieczuleniu nowokainowym królika: a) normalna fazowość krzywej ciśnienia w odczynie po cytrynianowym; b) krzywa ciśnienia w głębokim uspieniu eterowym; c) krzywa ciśnienia po dożylnym podaniu nowokainy

szeniu. Ujawniały się objawy tężyczkowe z drzeniami włókienkowymi oraz napadem drgawek toniczno-klonicznych wszystkich grup mięśniowych. Następnie pojawiał się bezdech, zwolnienie czynności serca, oddawanie moczu i kału, krwawienie z przewodów nosowych i jamy gębowej.

Ciepłota ciała, mierzona w odstępach godzinnych, wykazywała za każdym kolejnym pomiarem wyraźny spadek. Po 1—2 godz. zwierzęta powracały do stanu normalnego. Inne ginęły już w kilka minut po dożylnym



Ryc. 5. Działanie cytrynianu na receptory naczyniowe izolowanej kończyny tylnej królika: a) zmiany w ciśnieniu i oddechu po podaniu 3 ml izotonicznego i obojętnego roztworu cytrynianu, b) obraz ciśnienia i oddechu po podaniu cytrynianu zobojętnionego chlorkiem wapnia, c) zmiany w ciśnieniu i oddechu po podaniu 1 ml 1% chlorku potasu

szybkim podaniu dużych dawek cytrynianu. Krzywa tętniczego ciśnienia krwi w przebiegu wstrząsu pocytrynianowego charakteryzowała się trójfazowym przebiegiem (ryc. 1b). Bezpośrednio po szybkim dożylnym podaniu cytrynianu następowała faza nagłego spadku ciśnienia krwi przechodząca następnie w fazę stromego wzrostu powyżej wartości wyjściowych. W dalszej części tej fazy dochodziło do znacznego powiększenia amplitudy skurczowo-rozkurczowej fal sercowych (*vagus*puls). W fazie trzeciej ciśnienie powracało stopniowo do wartości wyjściowych. Poszczególnym fazom zaburzeń hemodynamicznych we wstrząsie pocytrynianowym towarzyszyły odpowiednie zmiany w rytmie oddechowym. Duże dawki cytrynianu (od 0,12 g/kg do 0,2 g/kg) powodowały w przeważającej większości przypadków, nagły spadek ciśnienia krwi do 0 mm Hg, wystąpienie zaburzeń oddechowych i gwałtownego napadu drgawek mięśniowych. Obserwowano nagły zgon królików w czasie nie przekraczającym 2—3 min. (ryc. 1c).

II. W doświadczeniach, w których zamiast roztworu izotonicznego zastosowano hipertoniczny (10%) roztwór cytrynianu, objawy odczynu pocytrynianowego występowały również, nie udało się jednak uzyskać mimo podania odpowiednich dawek fazowych zmian hemodynamicznych, a jedynie długotrwałe i głębokie objawy hypotenzyjne na krzywej tętniczego ciśnienia krwi.

III. Stwierdzono następnie, że przebieg odczynu pocytrynianowego był zależny od szybkości podawania cytrynianu. Wstrząsoroadne dawki cytrynianu dawały zespół swoistych objawów tylko przy szybkim wstrzykiwaniu (ok. 10 — 20 sek.) (ryc. 2a). Podawane dziesięciokrotnie wolniej (200 sek.) nie wywoływały objawów odczynu pocytrynianowego (ryc. 2b).

IV. Już stosunkowo małe dawki 3,8% cytrynianu (500—1000 gamma) podawane wraz z płynem przepłukującym naczynia wieńcowe izolowanego serca królika powodowały wystąpienie przemijających (ok. 100 sek.) ujemnych zmian ino- i chronotropowych. Większe dawki cytrynianu (0,005—0,01 g) powodowały całkowite, odwracalne zahamowanie czynności serca (na czas ok. 50—200 sek.) (ryc. 3a).

V. Celem dalszej grupy doświadczeń było ustalenie, w jakim stopniu fazowe zaburzenia hemodynamiczne, charakterystyczne dla odczynu pocytrynianowego były zależne od zmian w pracy serca tego samego królika. Chodziło również o wyjaśnienie przyczyny nagłych zgonów zwierząt doświadczalnych po podaniu dużych dawek cytrynianu. Zestawiając na taśmie kimografu krzywą tętniczego ciśnienia krwi z krzywą pracy serca stwierdzono w kardiogramie ujemne zmiany ino- i chronotropowe, aż do zupełnego przemijającego zahamowania jego czynności. Okresowi zaburzeń kardiodynamicznych towarzyszyła faza spadku tętniczego ciśnienia krwi. Następującej po niej fazie wzrostu ciśnienia nie towarzyszyła jednak odpowiednia poprawa pracy serca. Następowala ona dopiero w okresie fazy trzeciej, w której serce wracało do normalnej rytmiki skurczów (ryc. 3b). Obustronne przecięcie nn. błędnych nie usuwało ujemnych ino- i chronotropowych zaburzeń w czynności serca, ani towarzyszącej im fazy spadkowej ciśnienia. W następstwie podania dużych dawek cytrynianu praca serca ulegała nagłemu zatrzymaniu z szybkim spadkiem tętniczego ciśnienia krwi do 0 mm Hg (ryc. 3c).

Doświadczenia dwu następnych grup nosiły charakter k o n t r o l n y i miały na celu wykazanie, czy przyczyną wystąpienia burzliwych objawów wstrząsu pocytrynianowego są zaburzenia w gospodarce wapniowej ustroju.

VI. Stwierdzono, że poziom wapnia krwi krążącej obniżał się w przebiegu odczynu pocytrynianowego. I tak np. w doświadczeniu nr 38 po podaniu wstrząsorodnej dawki cytrynianu poziom wapnia obniżył się z 12,22 mg% do 8,12 mg%.

VII. W następnej grupie doświadczeń kontrolnych mieszano *in vitro* wstrząsorodne dawki cytrynianu z odpowiednimi dawkami 10% chlorku wapnia. Ilości cytrynianu i wapnia były dobrane na podstawie ich ciężarów cząsteczkowych i wartościowości, celem całkowitego z o b o j ę t n i e n i a przez wapń anjonów cytrynianowych i uniknięcia nadmiaru kationów wapniowych w badanym płynie. Tak przygotowany roztwór, po wstrzyknięciu dożylnym królikom, nie wywoływał żadnych objawów wstrząsu pocytrynianowego. Jeżeli do roztworu cytrynianu dodawano większą niż poprzednio ilość CaCl_2 , uzyskiwano jedynie na krzywej tętniczego ciśnienia krwi, wskutek nadmiaru jonów wapniowych, efekt sympatomimetryczny, tj. przemijający wzrost ciśnienia (ryc. 2c).

VIII. Stwierdzono następnie, że głębokie u ś p i e n i e eterowe lub ewipanowe wywierało wpływ ochronny w stosunku do objawów wstrząsu pocytrynianowego u królików. W warunkach uśpienia zmniejszały się lub znikały zewnętrzne jego objawy. Na krzywej ciśnienia (ryc. 4a i 4b) zmniejszała się lub nie występowała druga faza zaburzeń hemodynamicznych, przy zachowaniu pierwszej fazy. W uśpieniu eterowym lub ewipanowym zwierzęta przeżywały niekiedy nawet śmiertelną dawkę cytrynianu.

IX. Dożylnie podanie 2% roztworu nowokainy (2—3,5 ml) również działało hamująco na przebieg tężyczki i innych objawów wstrząsu pocytrynianowego. Wstrząsorojne dawki cytrynianu były w niektórych przypadkach znoszone bezobjawowo. W innych na krzywej ciśnienia obserwowano objaw odwrotny niż w warunkach uspiania eterowego, tj. zanik fazy spadkowej, a utrzymywanie się fazy wzrostowej zaburzeń hemodynamicznych (ryc. 4a i 4c). Również w stosunku do dawek śmiertelnych nowokaina wykazywała pewne działanie ochronne. Dożylnie znieczulenie nowokainowe wywierało niekiedy wyraźniejsze działanie w stosunku do objawów tężyczki i odczynu pocytrynianowego niż ogólne uspianie królików.

X. W ostatniej grupie doświadczeń chodziło o stwierdzenie, czy izotoniczny i obojętny roztwór cytrynianu sodu wywoła swoisty dla zadrażnienia chemoreceptorów odczyn z naczyń izolowanej kończyny tylnej królika lub kota. Do płynu przemywającego naczynia izolowanej kończyny podawano badany roztwór w dawkach od 0,5 do 5 ml. We wszystkich wykonanych oznaczeniach (20) udało się uzyskać typowy dla pobudzenia interoreceptorów naczyniowych odczyn, charakteryzujący się przemijającym wzrostem ciśnienia i pobudzeniem oddechu (ryc. 5a). W doświadczeniach kontrolnych stwierdzono, że odczyn z interoreceptorów nie występował po uprzednim zubożeniu jonów cytrynianowych jonami wapnia (ryc. 5b). Stwierdzono ponadto, że sam 10% roztwór CaCl_2 , podany do płynu przemywającego naczynia izolowanej kończyny, nie wywoływał odczynu receptorowego. Podane po nim duże dawki cytrynianu nie wywierały działania na chemoreceptory naczyniowe. Należy zaznaczyć, że w tych warunkach nie działał również 1% lub 3% roztwór chlorku potasu, użyty jako test kontrolny. Odwrotnie, jeśli zastosowano długotrwałe przepłukiwanie roztworem cytrynianu naczyń izolowanej kończyny, pobudliwość angioreceptorów w stosunku do KCl ulegała wzmożeniu. Każdy uzyskany pod wpływem cytrynianu odczyn z interoreceptorów naczyniowych sprawdzano w stosunku do 1—3% roztworu KCl (1—3 ml) (ryc. 5c). Przemywanie naczyń izolowanej kończyny 2% roztworem nowokainy hamowało pobudliwość interoreceptorów w stosunku do cytrynianu. Przemywanie naczyń 1% roztworem cjanu potasu (KCN) dla kontroli braku połączeń naczyniowych z ogólnym krwiobiegiem nie powodowało zgonu zwierzęcia. Ten sam roztwór cjanu w pięciokrotnie mniejszych dawkach podany do ogólnego krwiobiegu powodował szybki (60 sek) zgon zwierzęcia.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

A. W ostatnich dziesiątkach lat ukazały się prace dotyczące analizy działania cytrynianu na ustrój żywy, w związku z zastosowaniem go do stabilizacji przetaczanej krwi. Przy omawianiu powyższego zagadnienia nie można pominąć wpływu dożylnie podawanego cytrynianu na gospodarkę wapniowo-fosforanową i wapniowo-potasową ustroju oraz na mechanizm powstawania tężyczki.

U człowieka i większości zwierząt poziom wapnia surowicy krwi utrzymuje się w granicach od 9 mg% do 11,6 mg% (średnio 10 mg%) (*Predteczenski*). Wapń znajduje się w ustroju w dwu postaciach: zjoni-

zowanej i niezjonizowanej. Wapń zjonizowany występuje w płynach ustrojowych pozakomórkowych jako wolny, dwuwartościowy kation wapniowy (Ca^{++}). Wapń niezjonizowany, elektrycznie obojętny, występuje jako wapń koloidowy w połączeniu z cząsteczką białkową, oraz w postaci mineralnych związków wapniowych tkanki kostnej. Między wapniem zjonizowanym a koloidowym istnieje w warunkach fizjologicznych, zgodnie z prawem działania mas, stan równowagi, który warunkuje prawidłową pobudliwość nerwowo-mięśniową:

$$\text{I} \dots \dots \frac{(\text{Ca}^{++}) (\text{białko}^{--})}{(\text{białczan Ca})} = \text{const.}$$

Fizjologiczna pobudliwość nerwowo-mięśniowa ustroju byłaby jednak zależna nie tylko od poziomu wapnia zjonizowanego, ale wg *Lobe* (cyt. za *Franconim*) od stosunku kationów potasu i sodu do wapnia i magnezu:

$$\text{II} \dots \dots \frac{(\text{K}^{+}) (\text{Na}^{+})}{(\text{Ca}^{++}) (\text{Mg}^{++})} = \text{const.}$$

Wg *György*'ego fizjologiczną pobudliwość nerwowo-mięśniową warunkują również aniony węglanowe i fosforanowe, zgodnie z wzorem:

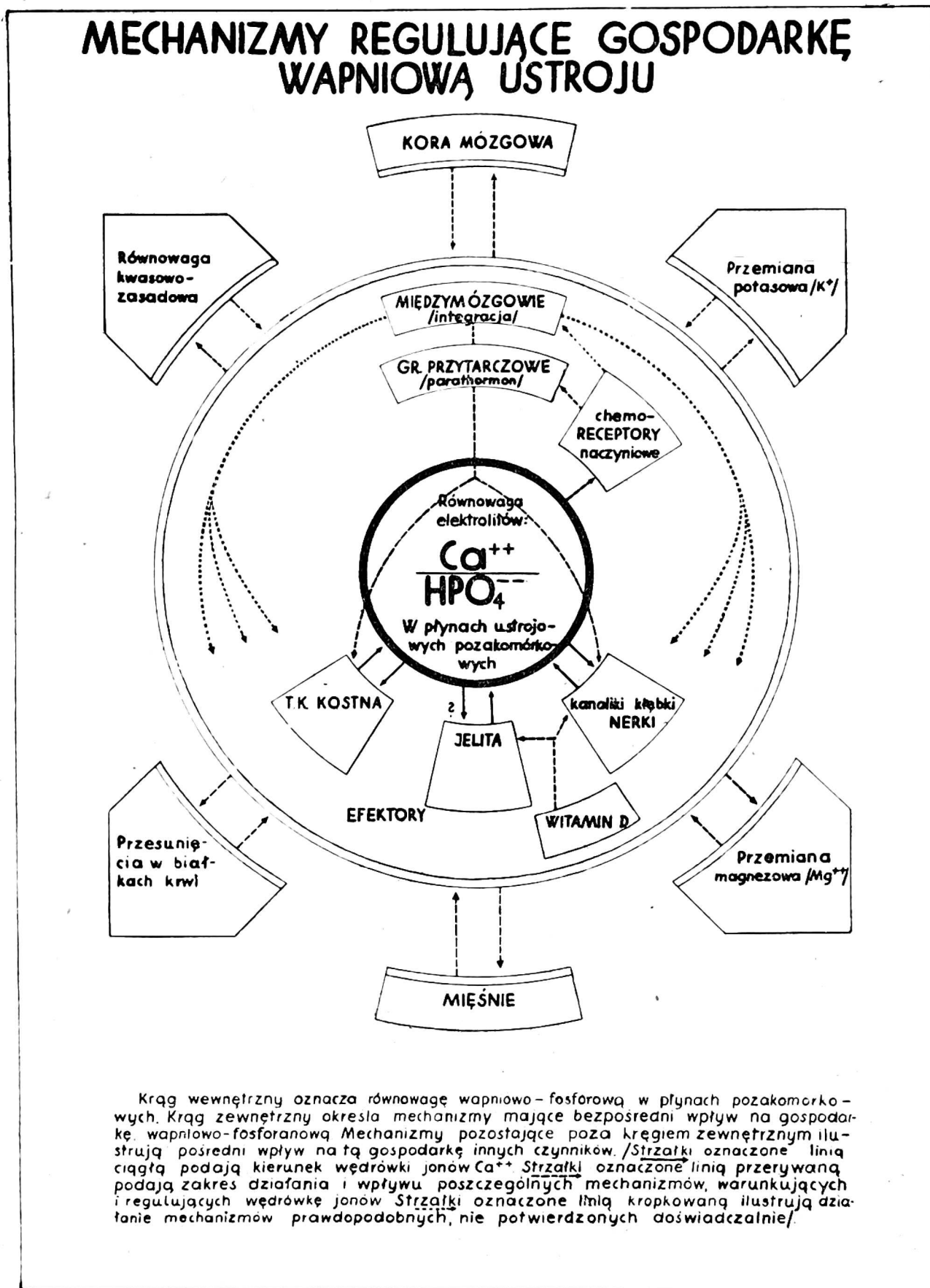
$$\text{III} \dots \dots \frac{(\text{K}^{+}) (\text{HCO}_3^{-}) (\text{HPO}_4^{--})}{(\text{Ca}^{++}) (\text{Mg}^{++}) (\text{H}^{+})} = \text{const.}$$

Przesunięcie równowagi określonej wzorem II i III w kierunku zwiększenia stężenia jonów (K^{+}) (Na^{+}) (HCO_3^{-}) (HPO_4^{--}) wzmacniałoby pobudliwość nerwowo-mięśniową, zaś przesunięcie tej równowagi w kierunku zwiększenia ilości jonów (Ca^{++}) (Mg^{++}) (H^{+}) działałoby wręcz przeciwnie.

Biochemiczne przemiany, w których biorą udział jony wapniowe nie ograniczając się do krwi, obejmują czynność wszystkich narządów i tkanek. Fizjologiczna czynność narządów jest w znacznym stopniu zależna od równowagi elektrolitycznej płynów pozakomórkowych. I tak *Czubalski* wykazał, że w roztworze zawierającym wapń (w postaci CaCl_2) najpóźniej obniżała się pobudliwość preparatu nerwowo-mięśniowego w porównaniu z innymi środowiskami mineralnymi. *Bieżański* uważał, że synteza acetylcholiny zachodzi w obecności jonów wapniowych.

Sole wapniowe są niezbędnym składnikiem protoplazmy komórkowej, współdziałają w procesie krzepnięcia krwi, tonizują mięsień sercowy, mięśnie prążkowane i gładkie, oraz ośrodkowy układ nerwowy. Zwiększenie stężenia jonów wapniowych we krwi powoduje przewagę części współczulnej, niedobór — przewagę części przywspółczulnej układu wegetatywnego. (*Supniewski*, *Dadlez* i *Kubikowski*).

Szereg czynników regulujących wywiera wpływ na przemianę wapniową ustroju. Można by, za *Franconim* i *Wallgrenem* w następujący sposób (tabela I) przedstawić mechanizmy biorące udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej ustroju. Koordynujący wpływ na całokształt przemian wapniowo-fosforanowych ustroju wywierają ośrodki międzymózgowia, pozostające pod kierującym wpływem kory mózgowej. Chemoreceptory kłębka szyjnego, wrażliwe na zmianę chemizmu krwi, „informują“ międzymózgowie o przesunięciach w równowadze wapniowo-fosforanowej krwi. Ośrodki międzymózgowia wywierają swój wpływ regulujący poprzez narządy wykonawcze (efektory) odpo-



Ryc. 6

wiedzialne za magazynowanie i wydzielanie do krwi jonów wapniowych (tk. kostna, jelita, nerki). Wpływają one również na gospodarkę wapniową ustroju poprzez wydzielanie do krwiobiegu parathormonu z gruczołów przytarczycowych. Ważną rolę w regulacji gospodarki wapniowej ustroju odgrywa poziom witaminy D we krwi. Szereg innych jeszcze czynników wykazuje pośredni wpływ na krąg przemian wapniowo-fosforanowych. Wiadomo, że czynniki emocjonalne (kora mózgowa) mogą na drodze hy-

perwentylacji i alkalizacji krwi obniżać poziom wapnia i powodować występowanie objawów tetany. Wiadomo również, że praca mięśniowa wiąże się ściśle z gospodarką wapniowo-fosforanową ustroju. Przesunięcie równowagi kwasowo-zasadowej w stronę zasadową, nadmiar jonów potasu oraz niedobór jonów magnezu wzmagają, poprzez zaburzenie gospodarki wapniowej, pobudliwość nerwowo-mięśniową.

Powszechnie przyjęty jest pogląd o humoralnym mechanizmie działania cytrynianu sodu na ustrój żywy, przez wiązanie krążących we krwi zwierzęcia lub człowieka jonów wapniowych i wywoływanie w następstwie objawów tetany (*tetania*). Pierwszy jej opis kliniczny podał Clarke (1815), terminologię wprowadził Corvisart (1852). We krwi w przebiegu tetany prócz zmniejszonej ilości wapnia występuje zwiększenie poziomu fosforu mineralnego i organicznego (Binet) oraz poziomu potasu. Opisano wiele przypadków ostrej tetany, kończącej się szybkim zgonem (*Charbonelle*). W moskiewskim Instytucie Hematologii próbowano leczyć tetanę przetaczaniem krwi, wzbogaconej w jony wapniowe (cyt. wg Szamowa). Poza etiologią często przyczynową tetany może być wywołana alkalozą krwi, wskutek zmniejszenia ilości wapnia zjonizowanego, np. w następstwie przetoczenia dużych ilości krwi stabilizowanej cytrynianem. Niewyrównana alkalozę daje ciężkie objawy kliniczne, jak zwolnienie i spłytenie oddechu z okresami bezdechu, zahamowanie czynności serca i spadek ciśnienia krwi. Poziom wapnia we krwi ulega obniżeniu (hypokalcemia), poziom potasu podwyższa się ponad 5 mg%. Alkalozę krwi powoduje znaczną nadwrażliwość ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, głównie w sferze ruchowej. Dochodzi do napadu drgawek tetanicznych i włóknikowych drzeń mięśniowych. Skurcze mięśniowe obejmują zarówno układ mięśni szkieletowych, jak i gładkich. Pobudliwość układu nerwowo-mięśniowego wzmagają się w stosunku do bodźców mechanicznych, termicznych i elektrycznych.

Udział mechanizmów neurogennych w powstawaniu napadów drgawkowych w przebiegu tetany był podnoszony przez jednych autorów (Czubalski, Walawski; Spiegel), a zaprzeczany przez innych (Falta). I tak np. udało się wykazać, że przecięcie nn. błędnych obniżało poziom wapnia we krwi z 13 mg% do 7 mg%. Stwierdzono również, że poprzeczne przecięcie rdzenia kręgowego poniżej rdzenia przedłużonego u zwierząt pozbawionych przyczyn znosiło nadpobudliwość mięśniową i napady drgawek toniczno-klonicznych. Przerwanie fizjologicznego przewodnictwa w nerwach obwodowych środkami znieczulającymi u takich zwierząt również znosiło napad drgawek toniczno-klonicznych w badanej kończynie. Usunięcie ośrodków motorycznych kory mózgowej wzmagają nasilenie napadów tetanicznych. Zelenin i Kurszakov zalecają stosowanie środków działających poprzez układ nerwowy ośrodkowy (wodzian chloralu, brom i inne) celem przerwania napadów tetanicznych.

B. Na podstawie uzyskanych w niniejszej pracy wyników można by przyjąć, że działanie cytrynianu sodu na ustrój jest procesem złożonym.

Występujące w przebiegu odczynu pocytrynianowego u królików: drżenia włóknikowe mięśni, znaczne pobudzenie ruchowe dochodzące aż do napadu drgawek toniczno-klonicznych, spadek poziomu wapnia we krwi (hypokalcemia), obniżenie ogólnej ciepłoty ciała, zaburzenia w rytmie oddechowym, w pracy serca (ujemne zmiany ino- i chronotropowe) oraz

trójfazowe zaburzenia hemodynamiczne, łączyłyby się w zespół objawów charakterystycznych dla wstrząsu pocytrynianowego.

Bodźcem wywołującym zespół objawów wstrząsu pocytrynianowego byłyby zachodzące pod wpływem dożylnego podania cytrynianu nagłe zaburzenia gospodarki wapniowej ustroju w następstwie unieczynnienia i zobojętnienia jonów wapniowych krwi i tkanek. Znalazło to swoje potwierdzenie w doświadczeniach kontrolnych, wykazujących spadek poziomu wapnia we krwi w następstwie podania cytrynianu.

Wskazywały na to również doświadczenia, w których nie udawało się wywołać wstrząsu pocytrynianowego, jeśli roztwór cytrynianu zobojętniano bezpośrednio przed wstrzyknięciem jonami wapnia.

Depresyjny wpływ cytrynianu na czynność izolowanego lub nieizolowanego serca królika można by tłumaczyć unieczynnieniem zawartych we krwi lub w płynie przemywającym naczynia wieńcowe serca jonów wapniowych. Byłoby to zgodne ze spostrzeżeniami licznych autorów, między innymi — *Librechta*, który dopatrywał się przyczyny zwolnienia, a nawet całkowitego zatrzymania czynności serca po usunięciu z płynu odżywczego jonów wapniowych, w zwichnięciu równowagi jonowej, wapniowo-potasowej, warunkującej fizjologiczną dynamikę serca.

Jeśli chodzi o ujemny ino- i chronotropowy wpływ cytrynianu na czynność nieizolowanego serca królika — zwiążanie jonów wapniowych krwi mogło przesuwać także równowagę części współczulnej i przywspółczulnej układu wegetatywnego w kierunku wago-tonii i w ten sposób hamować czynność serca.

Na podstawie analizy kardiogramów serca izolowanego i nieizolowanego w zestawieniu z krzywą tętniczego ciśnienia krwi można być przypuszczać, że pierwsza spadkowa faza zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu wstrząsu pocytrynianowego była „fazą sercową“, zależną przede wszystkim od bezpośredniego zadziałania cytrynianu na serce. Przypuszczenie to potwierdzone zostało w doświadczeniach, w których obustronne przecięcie nn. błędnych nie znosiło „fazy sercowej“ zaburzeń hemodynamicznych. Ponieważ w czasie drugiej fazy zaburzeń hemodynamicznych, charakteryzującej się stromym wzrostem ciśnienia powyżej wartości wyjściowych nie stwierdzono odpowiednich zmian w pracy serca, a towarzyszyły jej duże wahania skurczowo-rozkurczowe fał sercowych, o charakterze „vagus-pulsu“ oraz napad drgawek toniczno-klonicznych i innych objawów charakterystycznych dla wstrząsu pocytrynianowego — faza ta mogłaby rozwijać się przy współdziałaniu mechanizmów nerwowo-odruchowych. Powstanie tej fazy, zapewne o charakterze naczyniowym, w następstwie skurczu naczyń obwodowych („faza naczyniowa“) mogło być uwarunkowane mechanizmami odruchowymi, wskutek zadrażnienia pressoreceptorów nagłym spadkiem ciśnienia w łożysku naczyniowym oraz pobudzenia chemoreceptorów nagłą zmianą chemizmu krwi i tkanek w następstwie podania cytrynianu. Efektorem tych mechanizmów odruchowych mogły być nadnercza, odpowiadające na silne bodźce odśrodkowe nagłym rzutem adrenaliny do krwiobiegu i stanem przejściowej sympatykotonii, mającej swój wyraz między innymi w skurczu naczyń obwodowych i wzroście tętniczego ciśnienia krwi.

Za udziałem mechanizmów nerwowych w rozwoju wstrząsu pocytrynianowego, towarzyszących mu ciężkich objawów drgawkowych i fazy odruchowego wzrostu ciśnienia przemawiał również fakt

ochronnego działania głębokiego uśpienia eterowego w stosunku do tej fazy, jak i do innych objawów wstrząsu. Obserwowany w dalszych doświadczeniach, po podaniu dużych dawek cytrynianu, szybki zgon zwierząt doświadczalnych mógł być zależny od nagłego porażenia czynności serca.

Hamujący wpływ uśpienia eterowego w stosunku do pobudzenia ruchowego i „fazy naczyniowej“ zaburzeń hemodynamicznych we wstrząsie pocytrynianowym mógł zależeć od narkotycznego wyłączenia kory mózgowej i ośrodków podkorowych, zaś wpływ dożylnego podania nowokainy w stosunku do „fazy sercowej“ od znieczulenia chemoreceptorów łożyska naczyniowego.

Uzyskanie odczynu swoistego dla zadrażnienia chemoreceptorów naczyniowych izolowanej kończyny w następstwie podania cytrynianu, a brak tego odczynu po uprzednim zobojętnieniu anionów cytrynianowych kationami wapnia mogłoby być jeszcze jednym dowodem, że na zmianę chemizmu krwi są wrażliwe nie tylko chemoreceptory kłębka szyjnego, ale i innych obszarów naczyniowych. Przesunięcia w równowadze wapniowo-fosforanowej i wapniowo-potasowej byłyby bodźcem dla rozległej powierzchni chemoreceptyjnej całego układu naczyniowego. Mechanizm działania cytrynianu na chemoreceptory naczyniowe mógł polegać na wiązaniu jonów wapniowych przemywającego izolowane naczynia płynu Ringera oraz na zobojętnianiu wapnia koloidowego ścianki naczyniowej, a zwłaszcza wapnia koloidowego jej zakończeń czuciowych, wzmagając przez to pobudliwość tych chemoreceptorów na wszelkiego rodzaju bodźce. Powyższe przypuszczenia potwierdziły się w doświadczeniach, w których długotrwałe przemywanie naczyń izolowanej kończyny dużymi dawkami cytrynianu wzmagало pobudliwość, zaś takie samo przemywanie roztworem zawierającym jony wapniowe obniżało pobudliwość angioreceptorów w stosunku do roztworu chlorku potasu, jako testu sprawdzającego.

Zależność stopnia nasilenia wstrząsu pocytrynianowego od szybkości i dawki wprowadzonego cytrynianu możnaby, w świetle powyższych badań, tłumaczyć ilością i nagłością zobojętniania przez cytrynian krążących we krwi jonów wapniowych. Szybkie związanie dużej ilości jonów wapniowych mogło stanowić silny bodziec dla chemoreceptorów naczyniowych i wywoływać w następstwie burzliwe objawy wstrząsu pocytrynianowego.

Na podstawie doświadczeń, w których głębokie uśpienie eterowe oraz dożylnie znieczulenie nowokainowe zmniejszało lub znosiło objawy wstrząsu pocytrynianowego, jak też na podstawie uzyskania odczynu z chemoreceptorów naczyń izolowanych kończyn w następstwie podania cytrynianu, można by przypuszczać, że wstrząs pocytrynianowy, jak też towarzyszące mu napady tężyczkowe rozwijają się przy współdziałaniu receptorów naczyniowych, oraz układu nerwowego ośrodkowego.

Wypływające z niniejszej pracy problemy o pewnym znaczeniu praktycznym, jak np. zagadnienie, czy cytrynian sodu, użyty w stężeniach podawanych w płynach konserwujących wraz z krwią do ustroju biorcy, wywoła u królików objawy wstrząsu pocytrynianowego oraz zagadnienie sposobu przeprowadzania badań biologicznej przydatności pod względem

działania pyrogennego i toksycznego płynów zawierających cytrynian — wymagają oddzielnego opracowania.

WNIOSKI

1. Obojętny i izotoniczny roztwór cytrynianu sodu, podawany dożylnie królikom w dawkach od 0,05 g/kg do 0,15 g/kg, w czasie od 10 sek. do 25 sek. wywoływał zespół objawów charakterystycznych dla odczynu (wstrząsu) pocytrynianowego.

2. Zaburzenia hemodynamiczne w przebiegu wstrząsu pocytrynianowego ujawniały się fazowymi zmianami na krzywej tętniczego ciśnienia krwi (faza sercowa i naczyniowa).

3. Roztwór cytrynianu użyty w dawkach 500 do 1500 gamma powodował ujemne zmiany ino- i chronotropowe w kardiogramie izolowanego serca królika.

4. Głębokie usypienie eterowe i dożylne znieczulenie nowokainowe badanych zwierząt wywierało działanie ochronne w stosunku do napadu drgawek tężyczkowych i innych objawów wstrząsu pocytrynianowego.

5. Obojętny i izotoniczny roztwór cytrynianu wywoływał charakterystyczny dla zadrażnienia chemoreceptorów odczyn z naczyń izolowanej kończyny tylnej królika lub kota. Zobojętnienie cytrynianu jonami wapnia hamowało wystąpienie powyższego odczynu.

И. Панаевич

О ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ В ПРОЦЕССЕ ЦИТРАТНОГО ШОКА У КРОЛИКОВ

Содержание

Исходной точкой настоящих исследований явилось выступление у кроликов бурных реакций в результате интравенозного введения консервирующих цитратных жидкостей. В течение работы констатировано, что токсические дозы изотонического и нейтрального раствора лимоннокислого натрия, вводимого интравенозно кроликам, начинались с 0,05 г/кг, вызывая, кроме тетании, комплекс иных симптомов, характерных для цитратных шоков. В процессе гемодинамических расстройств при таком шоке кривая артериального давления крови характеризовалась присутствием падающей сердечной фазы и возрастающей сосудистой фазы. Уже в незначительных дозах раствор лимоннокислой соли оказывал отрицательное ино- и хронотропное влияние на деятельность изолированного и не изолированного сердца кролика. Глубокое усыпление эфиром, венозная анестезия новокаином производили по отношению к тетании, как и к другим симптомам цитратного шока, предохранительное действие. Нейтральный и изотонический раствор лимоннокислой соли давал свойственную раздражениям химиорецепторов сосудов гемодинамическую и дыхательную реакцию. Предшествующая нейтрализация цитрата ионом кальция тормозила появление

этой реакции. Лимоннокислий натр в концентрациях, обыкновенно вводимых в консервирующих жидкостях вместе с кровью человеку, не вызвал у кроликов после его венозной инъекции симптомов цитратного шока.

На основании приведенных исследований можно принять, что тетания, как и другие симптомы цитратного шока, развиваются рефлекторным путём при активном участии рецепторов сосудов и центральной нервной системы.

J. P a n a s e w i c z

HEMODYNAMIC DISTURBANCES IN THE POST-CITRATE SHOCK IN RABBIT

S u m m a r y

The work deals with the phenomenon of vigorous reactions in rabbits resulting from the intravenous administration of citrate preserving solution. It has been pointed out, that 0,05 g/kg and the higher doses of the isotonic, neutral solution of sodium citrate, introduced intravenously, proved toxic, giving tetania and other characteristic symptoms of the post-citrate shock. The arterial pressure curve shows the decreasing heart phase and the increasing vascular phase, as measured in the course of the experimental hemodynamic disturbances. Even the small dosage of citrate solution shows the negative ino- and chronotropic influence on the action of isolated, and not isolated, rabbit heart. Deep ether narcosis, or the intravenous novocain anaesthesia, has a protective action against tetania and the other symptoms of the post citrate shock. Neutral isotonic citrate solution gives the hemodynamic and respiration reaction, typical for the stimulation of vascular chemoreceptors. Previous neutralisation of the citrate solution with calcium ions inhibits reactions. Sodium citrate solution in concentrations used in the preserving solutions administered with blood to the humans show no symptoms of the post citrate shock when administered intravenously to rabbit.

On the basis of above experiments tetania and the other symptoms of the post citrate shock are belived to develop in the reflex way with active participation of vascular receptors and the central nervous system.

PIŚMIENNICTWO

1. *Abderhalden E.*: Methoden zur Untersuchung des izolierten Säugtierherzens. Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. 1923, Abt. V. Teil 4, I, 801. — 2. *Adams W. E., Thornton T. F., Allen J. G., Gonzales D. E.*: Danger and prevention of citrate intoxication in massive transfusions of whole blood. Ann. Surg. 1944, 120, 656. — 3. *Agote L.*: Ann. Inst. Clin. Med. B. Aires. 1925, 1, 25. — 4. *Allen J. G., Clark D. E., Thornton T. F., Adams W. E.*: The transfusion of massive volumes of citrated whole blood and plasma in man surgery. Surgery 1944, 15, 824. — 5. *Bagdasarow A. A., Gulaew A. W.*: Konserwowanie krwi. Pereliwanie krwi. Medgiz. Moskwa, 1951, 157. — 6. *Biernacki A.*: Teżyczka. Choroby wewn. Podr. pod red. M. Semerau-Siemianowskiego. PZWL 1953, 1069. — 7. *Bieżański W.*: Acta Physiol. Polon. 1952, vol. III, 3. — 8. *Binet A.*: X Congr. Soc. Internat. de Chir. La Presse Med. 1936, 6. — 9. *Bołdyrew W. B.*: Rol ionnych i mediatornych komponentow w jawlenii wagusnogo tormożenija serdca. Wopr. Fizjoł. 1950, 199. — *Bruneau J., Graham E. A.*: A caution against too liberal use of citrated blood in transfusion. Arch. Surgery, 1943, 47, 319.

11. *Charbonelle E.*: Journ. de Chir. 1925, t. XXV, 2. — 12. *Czubalski Fr.*: Die chemischen Reize der Nerven Biul. P. A. U. ser. B. 1916. — 13. *Czubalski Fr.*: Wydzielanie wewnętrzne. Podręcznik fizjologii pod red. A. Becka, 1924, s. 370. — 14. *Dadlez J., Kubikowski P.*: Środki obniżające krzepliwość krwi. Farmakologia i toksykologia leków. PZWL 1953, 310. — 15. *Dubrowski J., Panasewicz J.*: Udział receptorów w patogenezie wstrząsu. Referat w komisji wstrząsowej PAN, 1954. — 16. *Falta W.*: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Hndb. d. in. Med. Bd. IV. 12. Springer Verlag 1927 (cyt. wg 17). — 17. *Fanconi G.*: Schw. Med. Wschr. 1954, 17, 459. — 18. *Fedorow I. I.*: Patofizjologiczkie osnovy pereliwanija krwi. Medgiz. Kiew. 1951, 94. — 19. *Hausman A.*: Konserwowanie i przetaczanie krwi. Stabilizatory. PZWL 1954, 158. — 20. *Hustin A.*: J. med. Brux. 1914, 12, 436.

21. *Ivy A.*: The Effect of Various blood substitutes in resuscitation after and otherwise fatal hemorrhage. Surg. Gynec. Obst. 1943, 76, 65. — 22. *Krajewski Fr., Krajewska A.*: Pol. Tyg. Lek. 1952, 22, 708. — 23. *Krautwald A., Dorow H.*: Arch. exp. path. a. pharm. 1940, 194, 691. — 24. *Krüger P.*: Tetanus und tonus der gestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere und des Menschen. Leipzig 1953. — 25. *Landois L.*: Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875. — 26. *Langenhager*: Schweiz. Chir. Kongr. Zntbl. f. Chir. 1935, 11. — 27. *Lewisohn R.*: Twenty years. experience with the citrate method. Ann. Surg. 1937, 602. — 28. *Martin E.*: Calcium. Role physiologique. Etude pharmacologique. Publ. de Bureau Scientif. Sandoz 1952. — 29. *Neuhof H., Hirshfeld S.*: The slow intravenous administration of large doses of sodium citrate. N. Y. med. J. 1921, 113, 95. — 30. *Panasewicz J.*: O środkach hamujących krzepliwość przetaczanej krwi. Wiad. Lek. 1953, 168, 4. — 31. *Predteczenski W., Borowskaja H. M., Margolina K. T.*: Oznaczanie wapnia we krwi. Metody badań labor. PZWL, 1953, 234. — 32. *Ryżewski J.*: Acta Physiol. Polon. 1955, 1—2, 85. — 33. *Salant W., Wise L. E.*: J. biol. chem. 1916, 28, 27. — 34. *Spiegel E. A., Nishikawa J.*: Arb. neurol. Inst. Univ. Wien 1923, 4, 225, (cyt. wg 17). — 35. *Supniewski J.*: Farmakologia, 1947, 508. — 36. *Sutugin W.*: O pereliwanii krwi. Diss. 1865 (cyt. wg 38). — 37. *Szamow W. N., Filatow A. N.*: Rukowodstwo po pereliwaniju krwi Stabilizatory. Moskwa 1840, 208. — 38. *Thornton T. F., Adams N. E., Carlton L. M.*: Studies on the mechanism of citrate intoxication in massive transfusions of whole blood. Surgery 1948, 18, 595. — 39. *Trawiński M.*: Pol. Tyg. Lek. 1947, 36, 1023. — 40. *Tzanck A.*: Problemes theoriques et pratiques de la transfusion sanguine. Masson. Paris, 1933. — 41. *Walawski J.*: Pol. Tyg. Lek. 1946, 34—35. — 42. *Zelenin W. F., Kurszakow N. A.*: Tetania. Etiologia i patogeneza. Przewodnik terapeutyczny 1952, t. I, 346.

Otrzymano: 4 VII. 1954 r.

Z ŻYCIA NAUKI

Redakcje czasopism otrzymują nieraz prace oryginalne, nie nadające się do ogłoszenia w druku albo z powodu ich dużej objętości, albo mniejszej wartości naukowej. Poza tym redakcje muszą dość często skracać niektóre prace lub zmniejszyć liczbę tablic i rycin dołączonych do pracy.

Prace nie ogłoszone w druku z różnych przyczyn lub ogłoszone w skróceniu mogą być jednak wartościowym źródłem dla badacza naukowego, jeśli znajdują się w nich obliczenia statystyczne, ciekawe metody badań lub ciekawa kazuistyka. Będą również miały niewątpliwą wartość dla badacza dziejów medycyny w Polsce. Prace nieogłoszone należy więc przechowywać i udostępniać.

W związku z tym Główna Biblioteka Lekarska w Warszawie, ul. Chocimska 22 prosi wszystkie redakcje o nadsyłanie maszynopisów prac nie ogłoszonych w druku lub ogłoszonych w skróceniu. Nadesłane maszynopisy będą katalogowane i ich tytuły ogłaszane w Biuletynie miesięcznym Głównej Biblioteki Lekarskiej, który jest rozsyłany wszystkim zakładom naukowym.

Do każdego maszynopisu prosimy dołączyć wyjaśnienie* dlaczego praca nie została ogłoszona w druku.

Nadmieniamy, że pracownik naukowy, korzystający z prac nieogłoszonych w druku, będzie obowiązany wymienić te prace w piśmiennictwie, na równi z pracami drukowanymi, z wyjaśnieniem, że praca znajduje się w rękopisie w zbiorach Ośrodka Dokumentacji Głównej Biblioteki Lekarskiej.

Dyrektor
Prof. dr *Stanisław Konopka*