

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE
ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
SOCIETAS SCIENTIARUM BOSNAE ET HERCEGOVINAE
SECTIO SCIENTIARUM MEDICINAE

RADOVI
ACTA

I



SARAJEVO
1953

USLOVI LUČENJA RENINA

P. Stern

Još uvijek ne postoji jedinstveno gledanje u problem patofiziologije hipertonijske (H). Ima bezbroj pokušaja podjele ove tako mnogo raširene bolesti na kliničke ili patofiziološke grupe. Svi autori, iako su im sheme podjele nekad vrlo različite, govore uvijek o renalnom, neurovegetativnom i endokrinom faktoru H.

Specijalno renalni faktor ističe se kao presudan za maligne forme H, iako danas manje nego prije nekoliko godina kada je renalna komponenta, takoreći dominirala gledanjem na problem H. Tigerstedt i Bergman¹ su već krajem 19. stoljeća našli u bubregu neku supstancu koja diže krvni tlak (KT) i nazvali je renin (R). Važni radovi Volharda², Houssay-a, Braun-Menendesa, Pagea i Corcorana unijeli su mnogo svijetla u taj problem. Danas znamo da je R jedan ferment koji pretvara hipertenzinogen u hipertenzin. Godblattovi radovi, kojima je omogućeno izazivanje trajne H pomoću djelomične kompresije arteriae renalis, dali su potstreka malo prije navedenim autorima, kao i mnogim drugima, da se поближе pozabave izolacijom, fiziologijom i patologijom R.

Vrlo malo se zna iz svih tih radova o uslovima lučenja R. Do nedavno se smatralo da je ishemija bubrežnog tkiva onaj faktor koji uslovljava lučenje R, ali radovi Brulla i Divrya³ pokazali su, da nije važan nedostatak kisika (odnosno nije važan do izvjesne granice), već da je glavni faktor za lučenje R pad tlaka u bubrežnim arterijama. Bubrež bi, prema tome, imao u svojim sudovima presorni aparat u smislu ostalih presoreceptornih mehanizama organizma (sinus caroticus, depresor aorte itd.). Renin se uključuje na taj način u fiziološko reguliranje KT kao i ostali humoralni agensi. To je u osnovi novo tumačenje mehanizma lučenja i funkcije R. Na tu mogućnost pomišljali su doduše, već Tigerstedt i Bergman, ali je kasnije ta ideja napuštena⁴. U literaturi su zabilježeni eksperimenti, koji jasno potvrđuju eksperimente Brulla i Divrya, od kojih ćemo neke ovdje spomenuti. Tako je na pr. poznato da psima kojima se oduzima mnogo krvi KT raste⁵, u šoku⁶ i crush-sindromu⁷ možemo direktno dokazati R u krvi. Erspaner⁸ je opisao vanredno interesantnu činjenicu u smislu ove teorije. On je pokazao da ekstrakt biljke octopus vulgaris snizuje tlak u bubregu, ali da povisuje tlak

u ostaloj perifernoj cirkulaciji. Ovi eksperimenti ubjedljivo govore da sniženje tlaka u bubrežnim sudovima prouzrokuje povećanje KT i bez ishemije renalnog tkiva.

Kako prema svemu tome izgleda da R već djeluje u fiziološkoj regulaciji KT, pokušali smo da utvrdimo pod kojim se uslovima R izlučuje, kako brzo bubrež reagira na taj funkcionalni nadražaj, tj. pad tlaka u bubrežnim sudovima. Isto nas je tako interesiralo kako razna farmaka, specijalno ona koja utiču na neurovegetativni sistem a djeluju na promjer krvnih sudova, sprečavaju ili ubrzavaju izlučivanje R. Kao pokusnu životinju uzeli smo bijelog štakora (100—200 G, hranjena uvijek istom hranom s poznatom koncentracijom soli)*. Štakore smo uzeli u prvom redu iz ekonomskih razloga, a i zato jer se njima lakoćom može mjeriti KT beskrvnim putem. Mi smo se poslužili pletizmografskom metodom mjereći krvni tlak u repu⁰. Osim toga, štakoru možemo vrlo lako sniziti arterijski pritisak na vanredno nizak stepen vrednosti, čak do 40 mg Hg, a da mu ne oduzmemo krv, niti da mu dajemo kakva farmaka u tu svrhu. Ovako snažno sniženje arteriskog pritiska možemo postići Đajinom metodom »narkoze«¹⁰. Đaja je pokazao da će se štakor ohladiti i da mu možemo temperaturu sniziti na plus 15° C ako mu postepeno oduzimamo kisik. Iz takvog stanja štakor se bez ikakvih opasnosti po život ponovo budi i dobija normalnu temperaturu. Taj proces narkotiziranja možemo ubrzati hlađenjem, samo ne smijemo dozvoliti da se oduzimanje kisika smanjuje brže nego što odgovara određenoj temperaturi rashlađivanja, jer inače, nastaje asfiksija. Tehnički postupamo ovako: štakora zatvorimo u staklenu bocu od 1 do 1½ litre zatvorimo je čepom i sve stavimo u ledenu vodu. Poslije jedan do dva sata životinja je u stanju potpune anestezije i analgezije. Potrošnja kisika pada na svega 5% od normale, a KT često više od 50%. Đaja i njegovi saradnici pokazali su da to u principu možemo postići kod svih homoiterna, a ne samo kod štakora. (U takvom stanju štakor je vanredno pogodan za operacije, jer je u stanju potpune anestezije i analgezije i praktično ne krvari uopće, zbog niskog KT. Ova metoda omogućila nam je da zajedno s Begovićem izradimo cardio-pulmonalni preparat štakora¹¹.)

Za nas ovdje nije interesantna narkoza nastala hlađenjem, već pad KT i sniženje potrošnje kisika. Ta dva faktora moraju, prema svim dosadanjim iskustvima, da prouzrokuju izlučivanje R iz bubrega. Kako ćemo vidjeti iz niže navedenih eksperimenata, do toga, stvarno i dolazi. U našim eksperimentima pokušali smo da odredimo vrijeme kada se R počinje lučiti, kako dugo ostaje u krvi i koja farmaka utiču na njegovu sekreciju.

Eksperimentalni dio.

Mi smo se u svojim eksperimentima poslužili, uglavnom, dvjema metodama: mjerenjem KT i kontrolom očne pozadine. Najprije ćemo iznijeti rezultate mjerenja KT.

* Sadržaj hrane: 1.300 g kukuruznog brašna, 400 g pšeničnog brašna, 680 g mlijeka u prahu, 100 g suhog kvasca. Mješavina soli: 10 gNaCL, 10 g Calcium chromata, 1 g Kalium jodida i 1 g željeza.

Iz gotovo svih tabela vidimo da KT, mjeren u momentu nar-koze hlađenja, izrazito pada. Isto tako iz raznih tabela se vidi da 14 dana poslije uzastopnog hlađenja KT raste. Na račun čega do-lazi to povišenje KT. Rekli smo da pad KT usljed hlađenja prouzro-kuje izlučivanje R, jer nastupa jaka ishemija u svim tkivima, pa i u bubregu, kao i pad arteriskog pritiska u čitavom organizmu. To

TABELA I.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u narkozi hlađenja	K.T. poslije 14 dana	K.T. poslije mjes. dana hlađenja	Primječba
1	140	65	170	85	
2	130	80	180	95	
3	130	65	200	80	
4	140	75	200	uginuo	
5	140	75	190	105	
6	150	85	210	100	
7	135	65	190	95	
8	140	80	200	100	
9	140	75	210	85	
10	130	85	190	90	
11	110	55	150	110	
12	105	50	160	105	
13	130	45	150	110	
14	130	60	160	110	
15	110	55	150	100	
16	120	55	155	105	
17	120	60	155	110	
18	120	65	uginuo	—	
19	130	60	160	uginuo	
20	125	60	uginuo	—	
21	150	85	195	130	
22	130	65	160	130	
23	125	60	150	120	
24	120	66	150	115	
25	115	60	145	105	
26	120	65	150	115	
27	130	65	165	130	

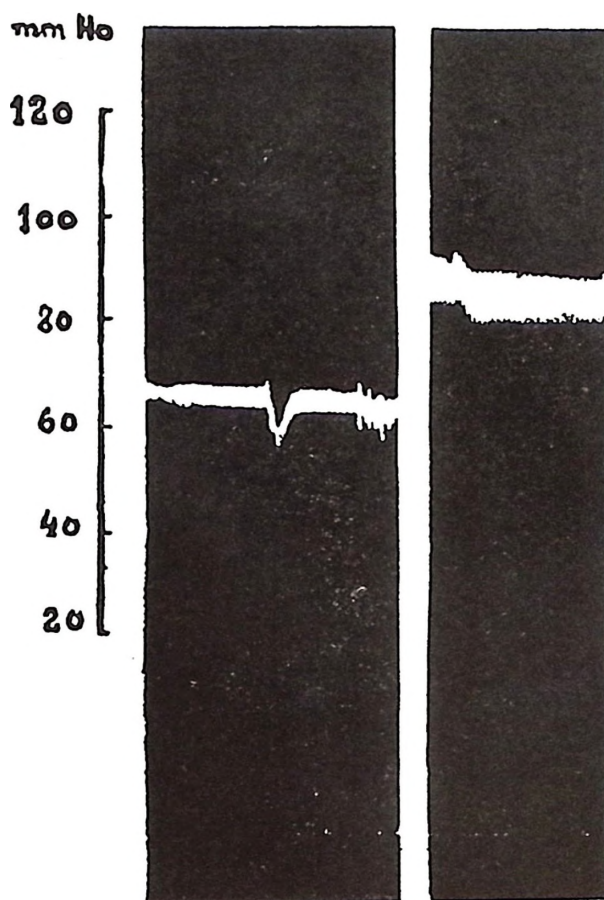
je već dovoljno da počne lučenje R. Mi ćemo potsjetiti i na druge razloge koji govore u prilog tome, a ne da se, možda, jedino radi o izlučivanju n. pr. adrenalina, arterenola ili mineralcorticoida. Raz-lozi koji govore u korist R, su slijedeći:

a) Promjer pupile se ne mijenja, što govori protiv supstanca koje stvara simpatikus.

b) U nekim eksperimentima utvrdili smo na kuniću karakteristični lagani, ali dugotrajni porast KT injiciranjem krvi rashlađenog štakora.

c) Nalaz očne pozadine rashlađenog štakora govori isto o izlučivanju R, o čemu ćemo opširnije govoriti kasnije.

Moglo bi se ipak postaviti pitanje, nije li taj porast KT prvenstveno uslovljen otstranjivanju odrenalina ili arterenola, ili cortico-



Kunić 1450 g ♂ narkoza uretan 1 g/ kg. Tlak mjeran u lijevoj a. carotis. Injicirano u lijevu v. femoralis. Kod znaka u prvom dijelu slike injicirana krv dvaju velikih rashlađenih štakora. Drugi dio slike nakon 45'.

steroida. Iz tabele II vidi se da i suprarenektomirani štakori reaguju na hlađenje povišenjem KT. To govori protiv udjela simpaticusa i potvrđuje već poznatu činjenicu da se R luči bez uticaja adrenergičnog nervnog sistema, ali to istovremeno govori i protiv korticosteroida. Iz tabele III vidimo da C vitamin, koji sprečava iz-

TABELA II.

Br.	K.T. prije operacije	K.T. poslije operacije	K.T. poslije hlađenja	Primjedba
1	130	90	130	Poslije 3 dana hlađenja
2	130	100	130	
3	140	110	140	
4	130	100	uginuo	"
5	135	105	uginuo	"
6	130	105	140	"
7	120	105	uginuo	"
8	115	100	120	"
9	130	90	140	"
10	140	100	140	„ 2 dana
11	160	130	140	
12	145	110	uginuo	
13	140	90	130	"

bacivanje korticosteroida iz kore nadbubrežne žlijezde, pri rashlađivanju i zagrijavanju životinje¹² nije mogao spriječiti porast KT kod rashlađenih štakora, iako je taj porast slabiji nego u kontrolnoj grupi. Histološki nalaz pokazao nam je da je C vitamin stvarno sačuvao koru nadbubrežne žlijezde od gubitaka korticosteroida.*

TABELA III.

Br.	»C« Vitamin		Kontrola		Primjedba
	K.T. prije hlađenja	K.T. poslije hlađenja	K.T. prije hlađenja	K.T. poslije hlađenja	
1	130	165	130	180	
2	130	uginuo	120	170	
3	140	165	160	200	
4	130	150	130	160	
5	120	135	130	160	

Mi smo se uvjerali injiciranjem tuša u krv a. renalis da rashlađeni bubreg prima više tuša od normalnog, što znači da se prilikom hlađenja stvarno šire krvni sudovi u bubregu.

Vrlo su interesantni pokusi koje smo dobili poslije hlađenja od mjesec dana. Kako se vidi iz tabele I., 14 dana poslije hlađenja KT

* U kori nadbubrežnih žlijezda ovih štakora koji su dobili C vitamin (10 mg na životinju) pa onda hlađeni, nađena je mnogo manja hiperplazija i znatno manje sudanofilnih granula nego kod kontrola.

Ovaj pregled izvršio je prof. dr. R. Milin, šef Instituta za histologiju, pa mu se i na ovom mjestu najsrdačnije zahvaljujemo.

je izrazito povišen, a ako nastavimo hlađenje još 14 dana, KT pada na normalu, a negdje i ispod. Postavlja se pitanje: da li kod tih štakora ne dolazi više do lučenja R ili se iscrpio hipertenzinogen, ili je nešto drugo posrijedi? U svakom slučaju vidimo da poslije ovakvog dugog hlađenja ne dolazi do trajne hipertenzije u smislu adaptacije po Selyeu. Histološki nalaz kod ovih mjesec dana hlađenih štakora pokazao nam je da se radi o teškom oštećenju miokarda i da je to, valjda, razlog pada KT. Patološko-anatomska dijagnoza je kod svih 10 štakora koji su poslani na pregled: myoglobinemija miocardii. Ostali pregledani organi: bubreg, jetra, srce, suprarenalka (ova zadnja pregledana je običnom metodom bojenja, pa se nije moglo ni vidjeti promjena u sadržaju lipoida) ne pokazuju nikakve promjene u poređenju s kontrolnim štakorima.* Ovi naši nalazi ne slažu se s nalazima Popovića¹³, koji je hladio štakore 5—6 nedelja i nije našao nikakvih makroskopskih promjena. Prema tome, naša metoda ne bi se mogla upotrebiti za izazivanje trajne H.

Tabela IV pokazuje nam, takođe, da 14 dana poslije hlađenja KT raste, ali, ako prestanemo da dalje hladimo, kao u tab. I i mjerimo KT, opet poslije 14 dana, vidimo da se on vraća na normalu.

TABELA IV.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u najdubljoj narkozi hlađenja	K.T. poslije 14 dana hlađenja	K.T. poslije 14 dana mirovanja	Primjedba
1	145	70	200	160	
2	170	80	200	180	
3	120	70	180	130	
4	140	60	170	160	
5	150	60	170	160	
6	180	60	250	190	
7	160	60	250	165	
8	180	40	350	190	
9	155	40	180	180	
10	160	60	270	160	

Dakle, ovako izazivanje H nikako ne može stvoriti trajno povišenje KT nego samo privremeno. Kako smo već rekli, kad bismo hladili štakore duže od 14 dana, tlak bi pao, ali usljed oštećenja srca.

Ako razmotrimo još jednom spomenute tabele vidimo da je srednja vrijednost KT prije hlađenja 130 mg Hg, u stadiju hlađenja 70, a iza 14 dana hlađenja 170 mg Hg.

Kontrola očne pozadine:

Abt i Bruckner¹⁴ su pokazali da kod štakora s povišenim KT nalazimo karakteristični fundus kao kod humane H. oni su izazivali

* Ove preglede izvršio je prof. dr. Z. Kopač, šef Instituta za patološku anatomiju, pa mu se i na ovom mjestu najsrdačnije zahvaljujemo.

povišenje KT kompresijom bubrega, dakle, radilo se o pravoj renalnoj H, i služili su se istom metodom mjerenja KT kao i mi⁹. Ova mogućnost pregleda fundusa štakorovog oka izvrsno nam je poslužila u radu, jer nehladenom štakoru možemo mjeriti KT samo u eter-narkozi, što znači ipak neko oštećenje, i to ne možemo ponavljati uzastopno nekoliko dana, za razliku od oftalmoskopije koju možemo ponavljati koliko hoćemo. Iz tih razloga mi smo jedan veliki broj štakora podvrgli pregledu fundusa oka. To nam je omogućilo da još bolje utvrdimo uslove lučenja R. U tu svrhu konstruisali smo specijalni držak za štakore, tako da im je glava slobodna za pregled, ali ipak fiksna. Prije pregleda oka treba nakapati u konjunktivalnu vreću 1% Atropina.*

Injiciranjem čistog renina štakoru (renin smo dobili od g. prof. Weckerlina: Depart of Physiology University of Illinois, Chicago; na čemu mu se i ovom prilikom najsrdačnije zahvaljujemo) mogli smo se uvjeriti da se slika fundusa oka rashlađenog štakora potpuno podudara sa slikom koja nastaje usljed injiciranja čistog renina. Rezultati pregleda fundusa su ovi:

a) Već u najdubljoj narkozi hlađenja fundus pokazuje promjene u smislu povišenja KT, tj. spazam retinalnih arterija, a to kako smo rekli ide prvenstveno na račun R. To znači, da se R izlučuje u momentu kad su KT i potrošnja kisika pali vrlo nisko.

b) Fundus ostaje ovako promijenjen 2—3 dana, a onda se vraća promjer arterija na normalu. To govori protiv adrenalina i arterenola, koji se brzo raspadaju.

c) Takav karakterističan nalaz dobili smo i kod suprarrenalnih a hlađenih štakora, što isto govori da se radi o R, i da se on luči i bez uticaja simpatikusa.

d) Štakori koji su dobili Atropin s. c. a onda su hlađeni, isto pokazuju fundus koji pokazuje da se R izlučio. Sam Atropin bez hlađenja ne mijenja sliku štakorova fundusa. KT ovakvih štakora, mjeren prije i poslije buđenja iz narkoze, pokazuje da se tlak nije povisio, a kako vidimo, pregledom očne pozadine R se ipak izlučio. Iz toga moramo zaključiti da Atropin nije u stanju da spriječi izlučivanje R, iako je sprečio povišenje KT.

e) Pendiomid, koji paralizira simpatičke i parasimpatičke ganglije¹⁵ (i funkciju sinus caroticusa¹⁶) djelovao je u našim eksperimentima potpuno isto kao i Atropin. I on, takođe, ne sprečava lučenje R, kako to pokazuje nalaz očne pozadine, ali sam ne mijenja sliku fundusa ukoliko štakor nije hlađen. Prema tome, vjerovatno presoreceptorni organ u bubregu, odgovoran za lučenje R, nije ganglijskog porijekla. O tome ćemo govoriti kasnije. Pendiomid u našim eksperimentima sprečava i povišenje KT uprkos hlađenju, kako se to vidi iz tabele V. Interesantno je da štakori koji dobijaju Pendiomid brzo uginu poslije hlađenja. To je i razumljivo, jer hlađenje

* Pregled fundusa štakorova oka vršio je gosp. doc. dr. P. Sokolić (Klinika prof. dr. V. Čavke) na čemu mu se najsrdačnije zahvaljujemo i na ovom mjestu

TABELA V.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u najdubljoj narkozi hlađenja	K.T. poslije 14 dana davanja pendiomida	Primjedba
1	150	uginuo	—	
2	140	70	155	
3	145	70	150	
4	140	uginuo	—	
5	140	uginuo	—	
6	135	80	140	
7	145	uginuo	—	
8	140	70	150	
9	130	80	140	
10	130	70	140	

nastupa brže i intenzivnije. Životinja samim davanjem ovog sinapsolitika postaje, donekle, poikioterm.

f) Interesantni su eksperimenti pomoću Gynergena. Poput Atropina i Pendiomida on ne sprečava lučenje R kod ohlađenog štakora. To smo mogli dokazati pregledom fundusa. Ovdje su, međutim, spazmi arterija retine mnogo jači nego prilikom davanja Pendiomida i Atropina. Ali Gynergen već kod nehlađenih štakora izaziva isto tako tešku sliku: očne pozadine, kao da je štakor ohlađen. Iz toga zaključujemo da Gynergen ubrzava, u ovim relativno velikim dozama, izbacivanje R. Tu je djelovanje Adrenalina na arterije retine isključeno zbog simpatikolitičkog djelovanja, a spazam je, ipak, neobično jak. Možda bi nam to moglo rastumačiti zašto simpatikolitika nemaju znatniju ulogu u terapiji H. Kad smo uzeli 10 puta manju dozu Gynergena, nalaz očne pozadine nehlađenih štakora bio je normalan, a onih hlađenih promjenjen u smislu izbacivanja R, kao i pri uzimanju veće doze. Kako se vidi iz tabele VI., KT, poslije hlađenja štakora koji su dobili Gynergen i kojima se vratila normalna temperatura, čak je niži nego kod kontrolnih štakora koji su dobili Gynergen, a nisu hlađeni.

Međutim, iz iste tabele vidi se da je nalaz očne pozadine izrazit u smislu H, što govori o prisustvu R.

g) Mi smo ispitivali i Hydergin. On u principu djeluje kao i Gynergen, samo nalaz očne pozadine nije tako težak kao kod primjene Gynergena, ali i neohlađeni štakori pokazuju spazam arterija retine. Po mišljenju Rothlina Hydergin širi sudove djelovanjem na centralni nervni sistem, ali mu je adrenalitičko djelovanje mnogo slabije nego ono Gynergena i dolazi do izražaja samo prilikom povišenog simpatikotonusa¹⁷. To je, valjda, razlog zašto Hydergin nije izazvao tako tešku sliku kao Gynergen. Svakako, čini nam se da simpatikolitika tako jako širi sudove bubrega da već normalno izazivaju lučenje R. Za Hydergin je već uostalom dokazano da ne sprečava djelovanje hipertenzina.¹⁷

TABELA VI.

Br.	K.T. prije hlade- nja	K.T. poslije hlade- nja	Nalaz očne poza- dine	K.T. prije hlade- nja	Kontrola K.T. poslije hlade- nja	Nalaz očne poza- dine	Primjedba
1	130	105	***	120	120	***	
2	140	uginuo	**	120	120	**	
3	130	110	***	125	130	***	
4	135	uginuo	***	130	130	***	
5	140	130	***	155	150	***	
6	145	135	*	150	150	***	
7	135	120	**	130	130	****	
8	140	130	****	145	145	**	

* slabo naznačena vazokonstrikcija

** dosta naznačena vazokonstrikcija

*** jako naznačena vazokonstrikcija

**** maksimalno naznačena vazokonstrikcija

h) Mi smo aplicirali štakorima i Ergometrin. On je u dozi od 0,1 mg/kg na životinju učinio isti efekt kao na primjer, Atropin t. j. do promjene fundusa došlo je samo kod životinja koje su bile hladene.

i) I najzad, uzeli smo i indiferentne spazmolitike, Papaverin i Euphylin, koji ne djeluje na autonomni nervni sistem, nego direktno na glatku muskulaturu krvnih sudova. Pregledom fundusa došli smo do istih rezultata kao i prilikom primjene Atropina i Pendiomida, znači, nema ubrzavanja lučenja R, ali ni sprečavanja pri hlađenju. U tabeli VII. dajemo pregled djelovanja farmaka na sudove retine kao i upotrebene doze.

TABELA VII.

SUPSTANCA	DOZA	Nalaz očne pozadine		Primjeba
		Nehlađeni	Hlađeni	
Atropin	25 mg/kg	0	+	
Pendiomid	5 mg/kg	0	+	
Gynergen	0,1 mg/kg	+	+++	
Gynergen	0,01 mg/kg	0	++	
Hydergin	0,01 mg/kg	+	++	
Hydergin	0,002 mg/kg	0	+	
Papaverin	5 mg/kg	0	+	
Euphylin	5 mg/kg	0	+	
Ergometrin	0,1 mg/kg	0	+	
Histamin	3 mg/kg	+	—	

Diskusija.

Iz naših eksperimenata vidimo da metode hlađenja po Đaji pruža mogućnost da pratimo izlučivanje R kod normalnih životinja. Naši nalazi ne mogu da konstatiraju što je za izlučivanje R bitnije, ishemija ili pad KT u bubregu. Oba faktora dolaze u našem eksperimentu maksimalno do izražaja. Mi se lično slažemo s mišljenjem Brulla i Divrya, jer naši pokusi sa Hyderginom i Gynergenom uvjerljivo govore da se R izlučuje prilikom širenja sudova, odnosno pada tlak u bubregu. Za bubreg je Rothlin 18 pletizmografskim putem mogao pokazati da Gynergen i Hydergin u njemu snažno širi sudove. Djelovanje Gynergena i Hydergina na oksidativne procese u vidu opadanja potrošnje kisika nije tako izrazito da bi nam moglo objasniti nalaz koji smo dobili na oku nehladenih štakora. A osim toga, rekli smo da je tu sudjelovanje Adrenalina isključeno zbog simpatikolitika. Atropin, Pondiomid, Papaverin, Euphylin ne šire tako snažno krvne sudove bubrega kao Gynergen i Hydergin, i zato valjda i ne izazivaju lučenje R već kod nehladenih štakora. To potvrđuje i eksperimentat s Ergometrinom, koji nije simpatikolitik i ne djeluje kao Hydergin ili Gynergen u našim eksperimentima. Ovi naši nalazi dovode nas do konstatacije da ne možemo uopće mnogo očekivati od spazmolitika, isto tako ni od simpatikolitika, naročito ne kod renalne forme H. To ističe i Hadorm za Hydergin; koji je izvrstan simpatikolitik. Volhardt s pravom pita, diskutirajući o patofiziologiji i terapiji maligne H, kako bi se mogla spriječiti smetnja cirkulacije u bubregu. Prema našim eksperimentima poznatim farmaceutima, kojima raspoložemo izgledi su u tom smislu slabi, a čini nam se da se tu nalazi i ključ problema, barem za renalnu H. Ako već normalna životinja luči R, odnosno ako je u glomerulu presoreceptorni organ, onda R ima fiziološku funkciju u regulaciji KT. Interesantno je da Pondiomid ne može da blokira taj presoreceptor u bubregu, kao što može da odstrani sinus caroticus iz njegove funkcije. Čini se da je taj presoreceptorni aparat »polkissen«, ono zadebljanje u vas aferens glomerula. On je građen, kako nam je poznato, iz mišićnih elemenata, a opće je mišljenje da luči R 19. Prema tome, dalo bi se shvatiti zašto ga ne možemo blokirati Pondiomidom.

Naši eksperimenti dozvoljavaju nam da zaključimo da se R luči odmah, odnosno već za vrijeme »nadražaja« zašto govori nalaz one pozadine u stadiju hlađenja i porast KT, već jedan sat iz vraćanja na normalnu temperaturu, što znači da se je već stvorio hipertenzin. Jedna doza izlučena iz bubrega djeluje najmanje dva dana. Izgleda da je ovaj presoreceptorni aparat vrlo otporan mehanizam, koji se ne može tako lako izbaciti iz funkcije i nezavisan je od nervnog sistema, kao što je i inače proticanje krvi kroz bubreg, autonomna funkcija. Vidimo da gotovo svaki zahvat u smislu sniženja KT prouzrokuje izbacivanje R. Iako je značenje R danas prilično potisnuto u pozadinu i, kako smo rekli, nema onako opće značenje, kao što se mislilo prije nekoliko godina, važno je spome-

nuti da su najnoviji eksperimenti pokazali da se kod maligne renalne H nalazi povišena količina hipertenzina u krvi²⁰, iako su čak i to prijašnji eksperimenti negirali. Mi ne možemo negirati da u našim eksperimentima nije dijelom igrao ulogu Adrenalin ili Arterenol. U dubokoj narkozi hlađenja štakora krvni šećer je povišen²¹, što govori o izbacivanju Adrenalina, ali mi smo dobili iste efekte i sa eksperimentima na suprarrektomiranim štakorima, gdje nema govora o izlučivanju Adrenalina. Očni nalazi poslije simpatikolitika isto govore protiv Adrenalina. Mineralocorticoidi nisu mogli imati značenje iz istih razloga, a ne mogu ni objasniti nalaz u oku štakora koji su hlađeni samo jedanput.

Postavlja se pitanje da li su ti presoreptori u bubregu istovremeno i kemoreptori. Mi to ne možemo sa sigurnošću utvrditi ali smatramo da je to vrlo vjerovatno. U šoku i prilikom »crush-sindroma«²² izlučuje se Histamin, a rekli smo da u šoku ima povećanih količina R u krvi. Isto tako i prilikom »crush sindroma«. Pri eklampsiji luči se takođe više R, a to je bolest alergičke geneze, gdje se, prema tome, ponovo stvara i povišena količina Histamina. Pitanje je stvarno: da li Histamin uslovljava lučenje R kod nabrojanih bolesti. Histamin, doduše, prije steže, nego što širi krvne sudove u bubregu²³? Intersantno je da svaka dalja injekcija sve slabije steže sudove bubrega. To govori o izbacivanju R, koji pokazuje svojstva tahifilaksije. Nemamo razloga da mislimo da ovaj presoreptorni aparat djeluje kao na primjer sinus caroticus izbacivanjem neke depresorne supstance na suprotni podražaj kao što je na primjer konstrikcija sudova bubrega usljed Histamina. Mi smo već naglasili da je taj aparat u bubregu mišićne građe, a ne nervne i da se neda izbaciti iz funkcije sa sinapsoliticima. Ali nije bitno u ovom slučaju sužavanje ili širenje sudova u bubregu ako diskutiramo o Histaminu kao agensu, koji djeluje na kemoreptorni aparat. Lako možemo zamisliti da i drugi metaboliti, usljed ishemije i polaganije cirkulacije u bubregu, nastaju u većoj količini i izazivaju lučenje R. Corelli²⁴ je pokazao da injekcija Histamina izaziva u bubregu histološku sliku kao prilikom »crush sindroma«. Glomerulo-nephritis acuta rezultat je alergičke reakcije bubrega, a praćen je, takođe snažnim porastom KT i izbacivanjem R. Pitanje je da li, možda, i ovdje Histamin ne sudjeluje u izbacivanju R. Naši posljednji eksperimenti pokazuju ovo: Ako štakoru damo relativno veliku dozu od 3 mg Histamina to, istina, dovodi do pada KT, ali nalaz očne pozadine pokazuje spazam retinalnih arterija. Treba, doduše, naglasiti da je štakor vanredno slabo osjetljiv prema Histaminu. Ovi pokusi govore ipak o izlučivanju R, budući da Histamin steže krvne sudove bubrega.²³

Z a k l j u č a k.

1) Đajinom metodom postepenog oduzimanja kisika i s tim u vezi povezanog rashlađivanja pada KT štakora više od 50%, a potrošnja kisika pada u tkivu još više.

2) Ova dva faktora prouzrokuju izlučivanje R iz bubrega i omogućavaju da se prate uslovi njegovog lučenja: momenat izbacivanja, vrijeme zadržavanja u krvotoku i uticaj farmaka na eventualno ubrzavanje ili sprečavanje lučenja.

3) eksperimenti su pokazali da se R luči odmah, još za vrijeme hlađenja, a da KT raste već poslije nekoliko dana hlađenja. Poslije 14 dana hlađenja KT se izrazito povišuje. Hladi li se životinja daljih 14 dana, KT pada usljed oštećenja miokarda.

4) Suprarenektomirani štakori pokazuju iste promjene kao i ne operirani.

5) Promatranje očne pozadine pokazuje da se stvarno radi o spazmu sudova retine, kao i prilikom renalne hipertonijske, i da taj spazam nastaje još u stadiju rashlađivanja.

6) Atropin, Pendiomid, Papaverin i Euphylin ne sprečavaju izbacivanje R kod rashlađenih štakora, što se vidi po tome da fundus pokazuje iste promjene poslije aplikacije nabrojenih farmaka, kao i prilikom rashlađivanja.

7) Gynergen i Hydergin čine istu sliku fundusa i kod nerashlađenih štakora, iz čega se zaključuje da oni ubrzavaju lučenje R. Vjerovatno, oni paralizom simpatikusa snižavaju toliko KT u bubregu da se izlučuje R. Ergometrin ne ubrzava lučenje R.

8) Postavlja se pitanje: da li je presoreptorni aparat u bubregu istovremeno i kemoreptorni? Iza nalaza R kod »crush sindroma«, nalaza R u šoku i glomerulonephritisa, eklampsije, pretpostavlja se da bi to moglo biti. Histamin, injiciran štakoru s. c., izaziva takođe spazam arterija retine, što opravdava pretpostavku da se radi o presoreptornom i kemoreptornom aparatu, koji izlučuje R u bubregu.

SUMMARY

1) Gradual deprivation of oxygen with consequent cooling by Gjaja's method lowers blood pressure (BP) of rats for more than 50 per cent, and oxygen consumption in their tissues even more.

2) These two factors bring about the secretion of renin in the kidney and they make it possible to follow the conditions of its secretion: the moment of its discharge, the duration of its circulation and the eventual stimulatory or inhibitory effects of drugs on the secretion.

3) The experiments showed that the secretion of renin begins immediately during the cooling and that BP rises during the first few weeks of cooling. After 14 days' cooling BP is markedly enhanced. If the animal is cooled 14 days more, BP decreases because of myocardial damage.

4) The adrenalectomized rats exhibit the same changes as the intact ones.

Laborantici Bajagić Branki i Kon Kristini zahvaljujem se na tehničkoj saradnji.

5) The examination of fundus oculi shows a constriction of retinal blood vessels similar to that of renal hypertension; these spasms of retinal vessels appear already during the stage of cooling.

6) Atropine, Pendiomide, Papverine and Euphiline prevent the discharge of renin in cooled rats, for the fundus oculi shows during cooling the same changes with these drugs as without them.

7) Gynergen and hydergin condition the same changes in fundus oculi both of cooled and non-cooled rats, which leads to the conclusion that they stimulate the secretion of renin; they probably lower BP, by a paralysis of the sympathetic, in the kidney so much that renin is secreted. Ergometrine does not stimulate the secretion of renin.

8) The question had arisen whether the pressoreceptive mechanisms might not be at the same time chemoreceptive. After renin was found in crush syndrome, shock glomerulonephritis and in eclampsy, it was supposed that it could be so. S. c. injections of histamine caused in rats also a spasm of retinal vessels, which justifies the assumption that pressore- and chemoreceptors play a role in the secretion of renin by the kidney.

R É S U M É

La méthode Djaja (privation progressive d'oxygène et refroidissement consécutif) amène chez les rats une baisse de tension de plus de 50% et une baisse, d'un pourcentage encore plus élevé, de la consommation d'oxygène dans les tissus.

2) Ces deux facteurs déterminent dans le rein un écoulement de rénine et nous permettent de suivre les conditions de cet écoulement; d'en déterminer le moment; d'évaluer la durée du séjour de la rénine dans la circulation et d'étudier l'influence de divers produits pharmaceutiques sur l'activation ou le ralentissement de cet écoulement.

3) Des expériences montrent que l'écoulement de la rénine est instantané et se produit déjà au cours du refroidissement; et que quelques jours de refroidissement suffisent à amener une élévation de la tension. Après un refroidissement de 15 jours, on constate une augmentation considérable de la tension. Si l'on prolonge le refroidissement pendant encore deux semaines, la tension diminue, par suite des lésions des muscles cardiaques.

4) Des rats ayant subi la suprarénectomie montrent les mêmes modifications que ceux qui n'ont pas subi d'opération.

5) L'examen du fundus oculaire montre qu'il s'agit, en fait comme dans l'hypertonie rénale, d'une contraction des vaisseaux rétiniens, contraction se produisant dès le cours du refroidissement.

6) L'atropine, le Pendiomide, la Papaverine et l'Euphylline n'empêchent pas, chez les rats soumis au refroidissement, l'écoulement de la rénine. Cela ressort du fait que, même après emploi des produits pharmaceutiques cités, on peut constater les mêmes modi-

fications du fundus que lors du seul refroidissement, non suivi de leur emploi.

7) Le Gynergene et l' Hydergine amènent, même chez les rats non soumis au refroidissement, un même état du fundus. On peut en conclure qu' ils provoquent un écoulement de rénine. Leur action paralysante sur le sympathique entraîne probablement une telle baisse de tension dans les reins qu' il s'ensuit un écoulement de rénine.

L' Ergométrine ne provoque pas d' écoulement de rénine.

8) La question est de savoir si la fonction pressoreceptrice des reins n' est pas, en même temps, chimioreceptrice. Les teneurs en rénine, lors du syndrome du Crush, du choc, de la néphrite gloméruleuse et de l' éclampsie, viennent à l' appui de cette hypothèse. L' injection sous-cutanée d' Histamine provoque de même chez les rats une contraction des artères rétinienne, ce qui justifie également l' hypothèse d' une fonction d' écoulement de la rénine réagissant aussi bien à la pression qu' à des excitations chimiques.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Djaja's Methode des sukzessiven Sauerstoffentzugs und der damit verbundenen Abkühlung ruft bei Ratten einen Fall des Blutdruckes um mehr als 50%, des Sauerstoffverbrauches im Gewebe in noch grösserem Prozent hervor.

2) Diese zwei Faktoren verursachen eine Reninausscheidung in der Niere und ermöglichen uns die Verfolgung der Bedingungen seiner Ausscheidung: den Moment der Ausscheidung, die Dauer seines Aufenthaltes im Kreislauf, sowie den Einfluss verschiedener Pharmaka auf die Förderung bzw. Hemmung der Ausscheidung.

3. Versuche zeigten, dass Renin sogleich, noch während der Kühlung ausgeschieden wird und der Blutdruck schon nach einigen Tagen Kühlung steigt. Nach 14 Tagen Kühlung ist der Blutdruck beträchtlich gestiegen. Wird die Kühlung weitere zwei Wochen fortgesetzt, so fällt, wegen der Herzmuskelschädigung, der Blutdruck wieder herab.

4) Suprarenektomierte Ratten zeigen gleiche Veränderungen wie nichtoperierte.

5) Die Fundus-Untersuchung zeigt, dass es sich tatsächlich um einen Krampf der Netzhautgefässe, gleich wie bei renaler Hypertonie handelt, der noch während der Kühlung erfolgt.

6) Atropin, Pendiomid, Papaverin und Euphyllin hindern bei abgekühlten Ratten die Reninausscheidung nicht. Dies sieht man aus der Tatsache, dass auch nach der Anwendung, der erwähnten Farmaka, wie bei der Kühlung allein, die gleichen Veränderungen am Fundus zu sehen sind.

7) Gynergen und Hydergin verursachen auch bei nichtgekühlten Ratten ein gleiches Fundusbild, woraus zu schliessen ist, dass sie die Reninausscheidung fördern. Ihre Lähmung des Sym-