

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

RADOVI
ACTA

I



SARAJEVO
1953

O VAZOMOTORNIM REAKCIJAMA U PLUĆIMA PASA

A. Sabovljević i B. Perić

Ispitivanju reakcija plućnih vazomotora može se prići sa raznih stanovišta. Mi smo prišli iz šire perspektive i to sa gledišta organizma kao celine. U tom cilju naročitu smo pažnju posvetili sledećim pitanjima:

1 Pronalaženju faktora koji učestvuju kao pokretači odgovora plućnih krvnih sudova u ostvarenju adekvatnog intenziteta plućne cirkulacije,

2 Pitanju da li neki od pokretača rada plućnih vazomotora mogu aktivisati i funkcije ostalih organa koji sadejstvuju u ostvarivanju razmjene gasova (bez obzira da li to čine kao pripadnici pribora za disanje ili krvnu cirkulaciju ili pak nervnog sistema). Kraće: postoje li možda zajednički aktivatori koji istovremeno pokreću rad svih učesnika u funkciji disanja?,

3 da li metaboliti, čiji se promet ostvaruje funkcijom disanja imaju udela u pokretanju reakcija plućne arterije? Da li je i u oblasti plućne arterije ostvareno Starlingovo stanovište (50, 17), da metaboliti imaju sposobnost aktivisanja onih organa koji izvršavaju njihov promet,

4 da li neki od hormona ili odgovarajuće materije deluju kao adekvatni pokretači vazomotornih reakcija u plućima, saglasno veličini razmene gasova?,

5 imaju li nervni odnosno refleksni uticaji učešća u reakcijama plućnih vazomotora?,

6 da li postoji i kako se ostvaruje u oblasti plućne cirkulacije paralelizam delovanja svih aktivatorskih sistema (metabolita, hormona, nervnih uticaja) saglasno intenzitetu gasne razmene?,

Ad. 1 Prema prikupljenim podacima iz literature pitanje reagovanja plućnih vazomotora još nije rešeno. Podaci su vrlo protivrečni, a slika o tome je prilično konfuzna. Jedan od najboljih poznavalaca ovih pitanja, Prof. Hess (28, 29), ističe da je za plućnu oblast krvnih sudova karakteristična **INDIFERENTNOST** prema hormonalnim i neurovegetativnim regulatorima.

Protivrečnost eksperimentalnih podataka proizlazi, možda, iz činjenice da su različiti autori ovom problemu prilazili na različite načine, vršili ispitivanja pod nejednakim uslovima ili na različitom eksperimentalnom materijalu (29).

Iz obilne literature o reakcijama plućne arterije, navešćemo samo glavnije podatke koji se odnose neposredno na našu problematiku.

Prema nalazu Burtona i Opitza (6), Brodie-a i Dixona (4) i drugih autora, plućna cirkulacija pokazuje široku autonomiju reagovanja u odnosu na ostale delove cirkulacionog aparata. Analogno ponašanje ustanovili su i na krvnim sudovima placente.

Ispitujući delovanje gasova na plućne vazomotore, Severini (49), Ketcham, King and Hooker (33) saopštili su nalaz da se u izolovanim plućima smanjuje perfuziona brzina kroz krvne sudove, kada se pluća naduvaju čistim kiseonikom. Nasuprot tome perfuziona brzina se znatno povećava ako se pluća naduvaju čistim ugljendioksidom. Löhr (38) je ustanovio da ugljendioksid izaziva pulmonalnu vazodilataciju, ali samo u prisustvu ADRENALINA u perfuzionoju tečnosti, ma i u najmanjoj fiziološkoj koncentraciji. Suprotne rezultate su dobili Drinker, Churchill and Ferry (14). Zanimljiv je nalaz Löhra (38) da plućni vazomotori prema samom adrenalinu ne pokazuju nikakvu pravilnost niti doslednost u reagovanju.

Weber nalazi da adrenalin primarno deluje (57) vazokonstriktorno, a da sekundarno izaziva vazodilataciju u plućima. Izlažući dejstvu adrenalina prstenaste isečke plućne arterije, uzete od goveda i konja, Rothlin (47, 48) je ustanovio neznatnu konstrikciju. On je na žabljim plućima dobio dilataciju pomoću malih doza adrenalina, a konstrikciju većim dozama, dok je pomoću velikih doza ustanovio refrakternost plućnih sudova. Brodie and Dixon (5) na izolovanim plućima, a Krawkow (34) na škrgama, dobijali su češće dilataciju a ređe konstrikciju pomoću adrenalina. Na izolovanim komadima plućne arterije Langendorf (35) je dobio konstrikciju centralnih komada. Mikroskopskim posmatranjem plućnih kapilara Toyama (51) je ustanovio vazodilataciju pri dodatku adrenalina.

Radeći na kordiopulmonalnom preparatu ili na čitavom organizmu, Velich (52), Cloetta und Anderes (8), Ducret (15), Laux (36), Daly de Burgh (12) i drugi autori su ustanovili porast krvnog pritiska u plućnoj arteriji pod uticajem adrenalina. Ovaj porast oni pripisuju povećanom radu desnog srca, a ne pulmonalnoj vazokonstrikciji. Slične rezultate dobili su pomoću eksperimenata na psima, mačkama, zečevima Gerhardt (19), Melin (40), Petitjean (44) i drugi istraživači. Svi citirani autori zastupaju stanovište da povećani pritisak u plućnoj arteriji SEKUNDARNO dovodi do pasivnog proširenja njenih sitnijih ogranaka. Prema njima takvo ponašanje nastaje tobože kao posledica slabosti zidova krvnih sudova ove oblasti. Iz tih podataka Hess (28, 29) i dr. autori izvlače opšti zaključak o adaptiranosti sudova pulmonalnog sistema da svoje funkcionalno prilagođivanje intenzitetu razmene gasova OSTVARUJU čisto PASIVNO-MEHANIČKIM putem.

Dodavanjem SEKALEA, ERGAMINA, HISTAMINA i PROPEPTONA perfuzionoju tečnosti Dale and Laidlaw (10, 11) opazili su na izolovanim plućima porast pritiska u plućnoj arteriji. Podaci

Cloette-a und Anderesa (9) također su saglasni sa nalazom da pluća toplokrvnih životinja na histamin odgovaraju vazokonstrikcijom. Hess (29) citira podatke iz literature prema kojima PITUITRIN uvek izaziva vazokonstrikciju u plućima.

Laux (36) i Daly de Burgh (13) dražeći plućne ogranke simpatikusa i parasimpatikusa dobili su sasvim heterogene vazomotorne reakcije. Hess (28) ističe da navode Le Blanca i de Lind van Wingaardena (37) treba primiti sa najvećom rezervom, zbog tvrdnje da pri draženju simpatikusa nastaje vazokonstrikcija, a pri draženju vagusa dilatacija plućnih sudova. Nasuprot tome, Carlson i Luckhardt (7) su postigli vazokonstrikciju u plućima draženjem vagusa, a vazodilataciju draženjem simpatikusa. Hall je (23) pod mikroskopom video vazokonstrikciju plućnih vena draženjem simpatikusa. Wearn, Ernstene and Bromer (56) kao i Wearn, Barr and Germann (55) ustanovili su da većina plućnih kapilara kad miruju ostaje u vazokonstrikciji, dok se kod rada svi plućni kapilari dilatiraju.

Nasuprot malom broju saopštenja o delovanju metabolita (38, 49, 35, 13) postoji mnoštvo rezultata o delovanju hormona ili vegetativnog nervnog sistema na plućne vazomotore. Dok su rezultati o dejstvu hormona i neurovegetativnih impulsa sasvim protivrečni, dotle većina saopštenja o rezultatima delovanja metabolita (CO_2 , O_2) pokazuju jednosmernost, ma da jedan rad i ovde odstupa od ostalih.

Svi radovi iz ove oblasti, izuzev Löhrovog, odlikuju se time da je uvek ispitivano delovanje samo jednog aktivatora. Jedini je Löhr istovremeno proučavao delovanje dvaju aktivatora: ugljendioksida i adrenalina, našavši da ni jedan sam za sebe ne daje tipičnu i jednosmernu reakciju, dok međutim kada oba deluju zajedno uvek nastaje vazodilatacija.

Ad. 2 i/3. U literaturi smo našli sledeće podatke o aktivisanju centra za disanje (a) bronha (b) i izmeni volumena plućne cirkulacije (c).

a) Aktivisanje centra za disanje ostvaruje se direktnim delovanjem ugljendioksida u samom centru. Ova činjenica je dokazana bezbroj puta otkako je Miescher (41) postavio hipotezu da je CO_2 aktivator pokreta disanja (13).

Geppert i Zuntz (18) pokazali su da pored CO_2 i intermedijerni proizvodi mišićnog rada mogu delovati kao aktivatori centra za disanje. Henderson (24, 25, 26, 27) je tvrdio da ugljendioksid deluju kao univerzalni aktivator mnogih organa. Geppert i Zuntz (18) zahtevali su da se ugljendioksidu kao opštem proizvodu protoplazme prizna rang disimilatornog hormona. U vezi sa ovim činjenicama važno je potsetiti da je Starling smatrao (17, 50) da se suština korelacije ostvaruje na taj način, što izvesni organi razvijaju SPECIFIČNE AFINITEETE prema METABOLITIMA drugih organa. Biedl (3) u svemu prihvata ovu koncepciju Starlinga, dodajući saglasno tome da svi intermedijerni i terminalni proizvodi de-

luju kao SPECIFIČNI AKTIVATORI funkcija onih organa KOJI
TE METABOLITE ili dalje PRERAĐUJU ILI ELIMINIŠU IZ
ORGANIZMA.

Važan je nalaz Heymansa (30, 31) da se aktivatorsko delo-
vanje ovih metabolita na disanje ostvaruje ne samo neposredno iz
samog centra i automatski već i refleksno iz predela karotidnog
sinusa. On je dalje ustanovio da ovde, pored terminalnih i inter-
medijernih metabolita, aktivatorsko delovanje ispoljava i SMANJE-
NJE KISEONIKA u krvi. Uzima se da ovo kiseonikovo delovanje
dolazi do izražaja samo kao poslednja mera odbrane protiv anok-
semije. (30, 31, 32).

b) Prema nalazu Löhra (38), BRONHI reaguju vrlo snažno
na ugljendioksid. Smer reagovanja određen je koncentracijom CO_2
u respiratornom vazduhu. Pri velikim koncentracijama kada znatno
prevazilazi fiziološke vrednosti (napr. od 30% do 100%), ugljen-
dioksid izaziva BRONHOKONSTRIKCIJU. Naprotiv u fiziološkim
granicama (napr. od 1,4% do 30%) ugljendioksid dovodi do bron-
hodilatacije.

Opšti volumen krvne cirkulacije uvek je prilagođen intenzitetu
gasnog prometa, a to znači veličini proizvodnje CO_2 i njegovoj kon-
centraciji u krvi (28).

Citirana saopštenja ukazuju da ugljendioksid ispoljava akti-
vatorsko delovanje, takoreći u većini sistema koji učestvuju u ostva-
rivanju procesa razmene gasova. Tačnije rečeno: a) u centru za
disanje to je nesporno dokazano; b) u bronhima to su pokazala
istraživanja Löhra; c) u volumenu krvne cirkulacije neosporno je
ustanovljen paralelizam sa količinom CO_2 u krvi (28). U oblasti
plućne arterije tri saopštenja govore u prilog aktivatorskog delo-
vanja CO_2 (38, 49, 33), ali postoji jedan nalaz sa suprotnim rezul-
tatima (14). Ako bismo usvojili pozitivne rezultate za plućnu arte-
riju kao tačne, onda bi se možda mogao izvesti zaključak (na osno-
vu stanovišta Hendersona (24, 26, 27, 25) Starlinga (17, 50) i
Biedla (3)) da ugljendioksid može biti smatran kao zajednički ak-
tivator SVIH ORGANA koji učestvuju u ostvarivanju njegovog
prometa (tj. u centru za disanje, u bronhima, u opštem volumenu
cirkulacije, a možda i u oblasti plućne arterije).

Sjajni razvitak nauke o hormonima, a naročito otkriće da
hormoni kao regulatori izvanredno snažno i duboko učestvuju u
procesima ostvarenja funkcija, doveli su do zaboravljanja, pa čak
možda i do zapostavljanja ovih značajnih otkrića starijih generacija
fiziologa i endokrinologa. Zato je u novijoj literaturi sve teže naći
podatke i saopštenja o ulozi metabolita u regulacionim procesima.
Tome nasuprot vrlo je velik broj publikacija o ulogama hormona
i nervnog sistema u regulacijama, što je prirodna posledica ogro-
mnih dostignuća u endokrinologiji i u saznanju o nervnim regula-
torima. Nije retka pojava da se á priori, ali bez izričitog defini-
sanja, polazi sa stanovišta (kao da je ono suštinski sadržano u
samim činjenicama) da u metaboličnim procesim METABOLITI
IGRAJU ISKJUČIVO PASIVNU ULOGU, kao gorivni ili gra-

divni materijal. Sa tavgog stanovišta KAUZALITET je izražen samo u sledećem smeru: transformacije metabolita pokreću i ostvaruju fermenti i dr. katalizatori organizma. Delovanje fermente stavlja u pokret nervni i hormonalni aktivatori. Međutim u ovoj tački postoji praznina, jer nije precizirano ŠTA POKREĆE i ŠTA OPREDELUJE hormonalne i nervne impulse na delovanje u ODREĐENOM SMERU. Moglo bi se zaključiti da se misli da se hormoni i nervni regulatori stavlja u pokret isključivo procesima koji se odigravaju unutar njihovog kruga. Na taj način neurovegetativni i hormonalni regulatorni sistem izgleda nezavisan i odvojen od svoje baze, na koju inače neprekidno deluje.

Ovakav stav je postao toliko udomaćen da na pr. eminentni istraživač u ovoj oblasti i odlični poznavalac ovih pitanja, prof. Hess u svojim priznatim monografijama o vegetativnom nervnom sistemu i o regulaciji disanja (28, 29) čak i ne ubraja metabolite, među prozrokovaoče plućnih vazomotornih reakcija, mada citira neke radove u kojima su nedvosmisleno izloženi rezultati o tome deistvu. Kao i većina endokrinologa ili neurovegetativnih istraživača, Hess regulatorne procese razmatra isključivo sa stanovišta neurovegetativnih i hormonalnih izazivača, sa izuzetkom centra za disanje, gdje je aktivatorsko učešće ugljenoksida nepobitno dokazano još pre pola veka.

Ad. 4 i 5. Pokušaćemo da izvršimo analizu glavnih podataka iz literature koji se odnose na ulogu hormona i neurovegetativnih impulsa u ostvarivanju pojedinih sektora funkcije disanja.

a) Ustanovljeno je na pr. da intravenozno unošenje većih doza adrenalina može da izazove APNOJU (42, 46). Dakle adrenalin ovde direktno inhibira disanje. Međutim, prema saopštenjima Voegtlina and Wiggersa (54), Heymansa and Boucaerta (31) i Hessa (29) ovaj efekat nije direktna posledica adrenalinskog dejstva u samom centru, već nastaje sekundarno prenošenjem impulsa sa depresornog refleksa u centar za disanje. Kako oni saopštavaju, primarno delovanje adrenalina u centru za disanje ispoljavalo bi se u povećanju njegove osetljivosti prema ugljendioksidu. Ovo se slaže sa izveštajem (22) da kod životinja tretiranih morfinom, adrenalin dovodi do dugotrajnog povećanja frekvencije disanja. Hess dalje navodi (29) da pri spavanju, kao i pri varenju hrane, centar za disanje postaje manje osetljiv prema ugljendioksidu. Ovo se ispoljava u naglom porastu parcijalnog gasnog pritiska CO_2 u ekspiracionom vazduhu. Obrnuto je prilikom mišićnog rada i uzbuđenja. Tada naglo raste osetljivost centra za disanje prema ugljendioksidu čak i pre nego što se poveća njegova koncentracija u krvi. Ove su činjenice u suglasnosti i sa podacima da nadraživanje trbušnog i vratnog simpatikusa povećava osetljivost centra za disanje prema ugljendioksidu (46, 21, 43).

Iz citiranih nalaza o uticaju adrenalina na centar za disanje može se zaključiti da on ne ispoljava direktno AKTIVATORSKO delovanje. Međutim on je ipak neophodan za normalno funkcionisanje centra za disanje, kao MODIFIKATOR njegove osjetljivosti

prema CO₂. To znači da adrenalin indirektno učestvuje u aktivisanju njegovog rada. To se može reći i za simpatikusne impulse s obzirom da su oni ADEKVATNI lokalnom delovanju adrenalina.

To dalje znači da OSNOVNO aktivatorsko delovanje u krajnjoj liniji ipak pripada samom ugljendioksidu, a ne hormonima ili nervnim uticajima. Ovo se naročito lepo ispoljava pri naglom penjanju na velike visine kad usled hipoksije dolazi ubrzo do hiperventilacije. Usled naglog gubitka ugljendioksida nastaje kratka apnoja (32, 45, 1). Kao dalja posledica nedostatka CO₂ u krvi javlja se periodično disanje (Cheyne-Stockes), pri čemu se naizmenično smenjuju periodi apnoje sa periodima disanja.

Možemo potsetiti da je funkcionisanje centra za disanje kompleksna radnja na koju utiče mnogo raznih faktora u određenoj hijerarhiji. Osnovna pokretačka uloga pripada ugljendioksidu, zatim dolazi neophodno učešće adrenalina i simpatikusa. Dalje, važna uloga pripada Hering-Breuerovim refleksima, proprioceptorima, i t. d. Zanimljiv je nalaz Fleischa (16) da adrenalin OLAKŠAVA ostvarivanje proprioceptivnog uticaja na centar za disanje.

b) Ako pogledamo delovanje adrenalina u bronhima, možemo videti da ovo delovanje pokazuje potpuni paralelizam sa dejstvom ugljendioksida kada mu je koncentracija u fiziološkim granicama (Löhr-38). Simpatikusni impulsi deluju analogno adrenalinu i ugljendioksidu. Sve tri vrste aktivatora deluju, dakle, u istom smeru.

c) Poznato je da pri napornom mišićnom radu, uporedo sa porastom oksidacija, dolazi do volumenskog ubrzavanja krvne cirkulacije i do povišenja krvnog pritiska. U literaturi se ove reakcije svode na dejstvo hormona i nadraživanja simpatikusa (2).

Što se tiče plućne cirkulacije, izgledalo nam je neočekivano da ova oblast ostane INDIFERENTNA prema aktivatorima, koji u ostalim izvršiocima funkcije disanja deluju kao snažni pokretači njihovog rada. Neobično nam je izgledalo tvrđenje da plućni vazomotori ne odgovaraju ADEKVATNO, pa čak i NIKAKO, na dejstvo poznatih aktivatora iz reda metabolita, hormona ili nervnih impulsa. Naročito nam je izgledao čudan pokušaj da se iz eksperimentalne protivrečnosti potraži izlaz usvajanjem tumačenja da se prilagođavanje plućne arterije potrebama pojačane razmene gasova ostvaruje isključivo pasivnim popuštanjem zidova plućne arterije!

Pomislili smo da bi uzrok raznorodnosti ponašanja plućnih sudova trebalo potražiti prvenstveno u načinu kako se je prilazilo ovom problemu. Većina autora prilazila je ovom pitanju i pokušala da ga reši delujući na vozomotore uvek POJEDINAČNIM faktorima (adrenalinom, acetilholinom, simpatikusnim i parasimpatikusnim uticajima i t. d.). Međutim, Löhr je (38), kao što smo videli, dobio USMERENE pulmonalne vozomotorne reakcije samo kada je istovremeno delovao sa dva faktora (adrenalin + CO₂), dok ni jedan od ova dva faktora, delujući ponaosob, nije izazvao usmerene reakcije. Poverovali smo da treba poći Löhrovim putem, a možda ga još i više proširiti.

Da je Löhrov put ispravan zaključili smo iz još dveju analogija, od kojih smo već jednu citirali. Prva analogija postoji u sa-
deјstvu adrenalina i drugih faktora sa ugljendioksidom u centru za
disanje. Druga se odnosi na reakcije vazomatora skeletnih mišića.
Od Orbelijevog otkrića (20, 53), trofične uloge simpatikusa pri mi-
šićnom radu, nađeni su mnogi dokazi koji pokazuju da mišićni va-
zomotori menjaju smer reagovanja na simpatikusne impulse i na
adrenalin ako su istovremeno izloženi dejstvu metabolita proizvede-
nih samim mišićnim radom. Prema nalazima Verzára (53) i Reina
(45) u mišićima koji rade i adrenalin i simpatikusni impulsi dovode
do vazodilatacije. Na suprot tome, u mišićima dok miruju oba ova
aktivatora izazivaju vazokonstrikciju ili se u njima ispoljava indi-
ferentnost krvnih sudova i prema simpatikusu i prema adrenalinu.

Da bismo dobili potrebne podatke i stekli pravi uvid u te od-
nose, postavili smo sledeće

EKSPERIMENTALNE ZADATKE:

1. ispitati vazomotorne reakcije u plućima na sledeće AKTI-
VATORE:

a) na metabolite čija se razmena ne može dalje obavljati bez
funkcije disanja;

b) na vazomotorne hormone;

c) na neurovegetativne impulse, naročito na one koji dolaze
iz autoregulacionih uređaja samog cirkulacionog sistema (karotidni
i depresorni refleksi),

2. uporedo s tim registrovati vazomotorne reakcije u aortinom
sistemu;

3. istovremeno registrovati traheo-bronhialne reakcije, koje se
ispoljavaju u promenama vazdušnog pritiska,

4. sve eksperimente izvoditi na čitavom organizmu u svrhu
omogućivanja korelativnim vezama da dođu do izražaja i u reakci-
jama plućnih vazomatora.

EKSPERIMENTALNA METODIKA I TEHNIKA RADA

1. Ispitivanja smo izvodili na psima u narkozi. Razlike između
muških i ženskih pasa nismo ustanovili. Narkozu smo izvodili po-
moću HLORALOZE, s obzirom da ovo sredstvo najmanje menja
reakcije u vegetativnoj oblasti, a sama narkoza se odražava u pu-
noj jačini čitavih 5—6 časova. Doza je iznosila 0,1 gr/kg težine.
Propisana količina uretana omogućavala nam je bolju rastvorljivost
hloraloze. Narkotični efekat smo pojačavali davanjem injekcija mor-
fina u dozi od 0, 02 gr jedan sat pre narkotisanja. Težina pasa
iznosila je prosečno oko 14—15 kgr, ali se kretala i prema manjim
težinama, do 10 kgr i prema većim težinama, do 20 kgr.

2. Posle brijanja i ostalih pripremni radnji psi su operativno
pripremani za registrovanja, kao i za potrebne intervencije koje smo
vršili u svrhu postizavanja odgovarajućih reakcija.

A) Ispreparisani su sledeći organi:

a) art. femoralis dextra, u svrhu uvlačenja kanile za registrovanje krvnog pritiska aortinog sistema;

b) vena femoralis sinistra, u svrhu uvlačenja kanile za intravenozne injekcije;

c) trachea, u koju je uvučena kanila za registrovanje oscilacija vazdušnog pritiska pri disanju;

d) obe karotidne arterije radi kompresivnog izazivanja karotidnog refleksa;

e) vena jugularis dextra, kroz koju je uvlačena do desne srčane komore prepravljena duodenalna sonda radi registrovanja promena pritiska pulmunalnog sistema. Pritisak je, prema tome, registrovan indirektno: iz desne komore, a ne iz same plućne arterije;

f) oba n. vagusa, u svrhu presecanja ili nadraživanja u toku eksperimenata;

g) povremeno su ispreparisana oba n. phrenicusa radi presecanja prilikom eksperimenata.

B) Otvaranje toraksa vršeno je u sledećim slučajevima:

a) kada duodenalnu sondu nismo mogli uvući u desnu srčanu komoru bez otvaranja grudnog koša;

b) kad je bilo potrebno da se isključe respiratorni uticaji na krvni pritisak, a nismo želili da dajemo kurare;

c) prilikom ulaženja sa kanilom direktno u plućnu arteriju radi DIREKTNOG merenja krvnog pritiska iz same arterije.

3. Registraciona tehnika obuhvatala je sledeće pripreme:

a) priprema nagrađene kimografske trake duge oko 2, 3 m;

b) stavljanje u rad dva živina manometra za registrovanje krvni pritisak u aortinom i pulmonalnom sistemu. Oba manometra i dovodne cevi bile su ispunjene Tirodeovim rastvorom, uz dodatak oko 5—10 mgr % HEPARINA;

c) improvizovan je Konzett-Rössleov aparat za registrovanje intratrahealnog pritiska;

d) veštačko disanje izvodili smo respiracionom pumpom po Starlingu;

e) za registraciju vremena upotrebljavali smo signale sa električnog sata, koji su registrovani elektromagnetskim pisčem;

f) isti takav elektromagnetski pisac upotrebili smo i za označavanje početka i završetka neke naše intervencije, koju smo vršili u svrhu izazivanja reakcija.

IZVOĐENJE EKSPERIMENATA

Posle završetka pripreme, koja je prosečno trajala od 20 minuta do jednog časa, izvođeni su sledeći eksperimenti:

1. **Karotidni refleks** nam je služio kao kontrola osetljivosti, brzine i snage reagovanja cirkularnog aparata uopšte. Pokazalo se, da pomoću ove reakcije možemo dobiti izvesne podatke o tome koliko je koja životinja izmenila TIP reagovanja cirkulacionog sistema u izvesnim situacijama. Zato smo ovu reakciju vrlo često pri-

menjivali ne samo pre ostalih ispitivanja nego i posle teških opterećenja organizma ili velikih ozleđa koje nam je nametao sam eksperiment. Sam refleks smo izazvali na taj način što smo komprimovali obe karotidne arterije. Reakcija se ispoljila u skoku aortnog pritiska. Porast je trajao samo za vreme kompresije.

2. **Asfiksiju** smo izazivali radi nagomilavanja onih metabolita čije je pretvaranje ili udaljavanje nemoguće bez funkcije disanja. U ovoj eksperimentalnoj etapi nismo istraživali koji su metaboliti pored CO_2 važni u ovoj korelaciji. Glavno nam je bilo da izazovemo što tipičnije i usmerenije reakcije putem asfiksije ili pomoću drugih faktora izvan metabolita. Samu asfiksiju smo izvodili pod raznim uslovima: a) sprečavanjem ventilacije pri zatvorenom toraksu; b) prekidom veštačkog disanja kod životinje sa traumatski otvorenim toraksom; c) prekidom veštačkog disanja kurarisane životinje (pomoću INTOCOSTRINE-T, t. j. D-tubocurarine-Squibb). Otvaranje toraksa smo primenjivali da bismo izbegli remeteći uticaj inspiratornih padova intratorakalnog pritiska, a preko toga vrlo duboke inspiratorne hipotenzije. Životinje smo držali pod asfiksijom od jedan do maksimalno dva minuta. Često smo neposredno posle asfiksije izazivali jake hiperventilacije da bismo brzo odstranili CO_2 iz krvi. Pritom smo uvek registrovali arterijske pritiske i u malom i u velikom krvotoku.

3. **Depresorni refleks** smo sprečavali rezanjem oba vagalna živca, kad god nam je prikrivao osnovnu reakciju pulmonalnih vazomotora. Umesto presecanjem, u izvesnim slučajevima inhibiciju vagusa izvodili smo intravenoznom injekcijom atropina.

4. Za izazivanje vazomotornih reakcija u plućima, upotrebili smo sledeće supstance:

- a) Adrenalin (Galenika);
- b) Acethylcholin (H. la Roche);
- c) Histamin (Pliva);
- d) Hypophysin (Galenika).

5. Vegetativne otrove smo upotrebljavali u izvesnom broju eksperimenata, i to:

- a) Atropin sulfur. (Kemika);
- b) Ergotamin tart. (Gynergen-Sandoz).

6. D-Tubocurarine-Squibb (curare) smo davali radi paralize torakalne muskulature.

Vivisekcionih eksperimenata izvršeno je na oko 85 pasa, počev od maja 1950 god. do kraja januara 1953 god. Na svakom psu smo registrovali direktnim metodama: pritisak u arteriji femoralis; intraventrikularni pritisak desne komore; intratrahealni pritisak pri disanju; početak i završetak izazivanja reakcije; vremenske signale. Kasnije smo pored toga upisivali nivoe triju definisanih pritisaka radi upoređivanja promena u krvnim pritiscima. Tako smo ukupno pisali pri svakoj reakciji 8 krivulja: 3 su bile reakcione krivulje, a 5 je bilo signalizacionih ili orijentacionih. Krivulje iz 1951 god. nismo sačuvali pošto smo te godine imali jednu vrstu eksperimentalne krize, s obzirom da nam se rezultati nisu slagali sa predhodnima.

Danas raspoložemo sa oko 350 registrovanih vazomotornih reakcija dobijenih od 47 pasa. Od toga broja 38 registracija se odnosi na karotidni refleks; 157 reakcija pokazuje ponašanje krvnih pritisaka pri asfiksiji; 108 reakcija izazvano je intravenoznim davanjem adrenalina; 12 reakcija je izazvano hipofizinom; 27 reakcija dobijeno je intravenoznim davanjem acetilholina; 4 je dobijeno davanjem histamina; 22 reakcije su izvedene električnim nadraživanjem perifernih ogranaka presečenih vagusa. U ovom radu biće razmotreni samo rezultati dobijeni asfiksijom. Karotidni refleks je upotrebljen više kao indikator radi proveravanja normalnosti reakcije cirkulacionog sistema. Ostali rezultati biće naknadno dopunjeni na još većem eksperimentalnom materijalu, pa tada objavljeni.

EKSPERIMENTALNI REZULTATI

Za našu hipotezu bile su naročito značajne reakcije plućnih vazomotora izazvane asfiksijom, pošto smo očekivali da će se ovde ispoljiti aktivatorsko delovanje metabolita, ukoliko postoji takvo delovanje. Prvu seriju eksperimenata izveli smo od maja do jula 1950 god. Izvesne osnovne reakcije plućnih vazomotora pale su nam već tada u oči. Iz tog perioda sačuvali smo veliki broj rezultata registrovanih na 21. psu. Kad smo pola godine kasnije, t. j. novembra 1950 god. produžili eksperimente, vazomotorne reakcije u plućima nisu više bile ispoljene na način ustanovljen u letnjoj sezoni. Ni u decembru iste, ni u januaru i februaru sledeće godine nismo više dobili prvobitne rezultate, mada smo ispitivanja ponovili na preko 20 pasa. Već smo bili rešili da odustanemo od daljih ispitivanja. Iz tog zimskog perioda sačuvali smo oko 36 registracija dobijenih od četiri psa. Sve druge rezultate smo poništili jer smo gotovo smatrali da se radi o tehničkoj grešci.

Kada smo u maju 1951 godine izveli nekoliko demonstracionih vivisekcija za studente, pokazalo se da naši psi ponovo ispoljavaju onaj isti tip reagovanja plućne arterije kakav smo našli u ljetnjoj sezoni pre godinu dana. Izuzev u nekoliko slučajeva slične smo rezultate dobili u junu i julu iste godine. Reakcije su bile manje tipične u HLADNIM letnjim danima. To nas je navelo da pretpostavimo da, možda, hladnoća kao fizički faktor ometa ispoljavanje osnovne reakcije plućnih vazomotora. Kasnije nam je sugerisano da bi ovo ponašanje trebalo dovesti u vezu s termoregulacijom kod pasa. Zato smo rešili da ubuduće za vreme eksperimenata, životinje zagrevamo termoforom. Još za vreme ljeta izradili smo termofore za obavljanje i zagrevanje pasa. U sledećoj, 1951-52. zimskoj sezoni pokazalo se da ova mera nije efikasna. Letnji tip reakcija plućnih vazomotora nije se pojavio i pored zagrevanja pasa termoforom ili električnim sijalicama.

Ovakav ishod zbunio nas je još više. Počeli smo misliti da uzroke treba tražiti u procesima ADAPTACIJE na dugotrajnu hladnoću. Zato smo pretpostavili da bi mogla doći u obzir promena u ravnoteži proizvodnje hormona, koja bi analogno povećanju bazalnog

metabolizma u zimskoj sezoni dovela i do izmene tipa reagovanja plućnih vazomotora. Tada smo se počeli spremati da tražimo rešenje ovog pitanja na taj način što bismo sprečili pojavu ove pretpostavljene zimske ADAPTACIJE kod naših pasa. Pre svega bilo je potrebno popraviti temperaturne prilike u štali, pošto su naši psi živeli u štali sa niskom temperaturom (od $+10^{\circ}$ do -5°). Već u februaru 1952 godine uneli smo peć i počeli zagrevati štalu. Pored toga, u betonske kaveze ubacili smo drvene sanduke od debelih dasaka sa dosta slame. Ova mera nije donela nikakve izmene u toku februara i marta 1952 god. Međutim već u aprilu dobili smo letnji tip reagovanja u plućima: prvi put tako rano u proleće. Bili smo skloni da verujemo da je ovo posledica poboljšanja termičkih prilika u štali. Zato je naše ubedenje u opravdanost hipoteze o zimskoj adaptaciji i hormonskog odnosa, bilo još više pojačano. Negativni rezultati u februaru i martu potstakli su nas istovremeno na pomisao da NAŠE POPRAVKE u štali nisu bile sprovedene na dovoljno dosledan način. Zato smo bili rešeni da za sledeću zimu obezbedimo automatsku termoregulaciju štale. Međutim, iz tehničkih razloga ovo nismo uspeali da sprovedemo do oktobra 1952 godine. U međuvremenu posle pozitivne letnje sezone, počev od septembra i tokom oktobra, psi su ponovno počeli da ispoljavaju negativnu reakciju plućnih vazomotora. Sasvim iznenada dobili smo pozitivnu t. j. letnju reakciju plućnih vazomotora pri asfiksiji, krajem oktobra 1952 godine. Napolju je toga dana temperatura bila iznad 20° C, te smo bili prisiljeni da otvorimo prozore, jer je u sobi usled rada centralnog grejanja temperatura iznosila blizu 30° C.

Celi problem zimskog iščezavanja tipične vazomotorne reakcije u plućima postao je jasan tek u ovoj, trećoj zimskoj sezoni. Trebalo je sada pričekati na još hladnije dane radi proveravanja ove činjenice. Odustali smo i od zagrevavanja štala. Potvrdilo se je na 8 pasa i na 18 izvedenih asfiksija da u sobi sa toplim vazduhom, (između 27° i 30° C) dosledno dobijamo letnju reakciju, nezavisno od temperature štale ili spoljne sredine, gde su životinje duže boravile pre samog eksperimenta. Eksperimenti su uspevali ne samo u oktobru i novembru, nego i u decembru pa čak i u januaru 1953 godine. Pređašnja greška koju smo činili prilikom pokušaja zagrevanja pasa, sastojala se u tome što smo im ranije SAMO LOKALNO zagrevali kožu, dozvoljavajući istovremeno da udišu srazmerno hladan sobni vazduh, koji je bio zagrevan na svega 18° — 20° C. U tome leži uzrok našeg zimskog neuspeha. Zbog ove greške upali smo u drugu, još veću, pokušavajući da rešenje tražimo u ADAPTACIJI vazomotora u tobožnjem zimskom tipu proizvodnje hormona, analognog zimskim promenama bazalnog metabolizma.

S obzirom na tok istraživanja i na dobijene rezultate, posebno ćemo prikazati nalaz iz letnjih sezona, a posebno podatke iz zimskih. Zimske eksperimente ćemo, dalje, odvojeno izneti s obzirom na uslove vivisekcionne sale, tako da će se videti rezultati dobijeni pri temperaturi vazduha od 18° — 20° C izdvojeni od onih koji su postignuti pri sobnoj temperaturi između 27° i 30° C.

Vazomotorne reakcije u plućima izvođene su na isti način i pod istim uslovima kako u letnjim tako i u zimskim eksperimentima. Jedina razlika bila je u visini temperature dvorane za eksperimente. Tehničke i fiziološke uslove pod kojima smo izvodili eksperimente možemo svesti na četiri glavne grupe:

1. izvođenje asfiksija na životinjama sa zatvorenim toraksom i slobodnim pokretima respiratornih mišića;

2. delom na istim, ali većinom i na drugim životinjama asfiksija je izvođena i posle otvaranja toraksa. Pritom je ostavljeno da se depresorni refleks ispolji sasvim slobodno;

3. kod velikog broja životinja posle završenih oglada prema prethodnom opisu, presecana su oba n. vagusa, ili je davana injekcija atropina, odnosno ergotamina. Ovom merom isključivali smo depresorni refleks u svim slučajevima u kojima je ometao ispoljavanje osnovne vazomotorne reakcije u plućima. Gde se ta reakcija ispoljila i bez rezanja vagusa, retko smo isključivali depresor;

4. kurarisanjem postigli smo isključenje respiratorne muskulature i bez rezanja sternuma (otvaranja toraksa). Kurare je ujedno isključivao i depresorni refleks. Ovom merom ujedno smo izbegli TRAUMATSKO IZAZIVANJE nociceptivnih impulsa.

LETNJI EKSPERIMENTI. Od 35 pasa sačuvali smo 109 vazomotornih reakcija izazvanih asfiksijom u letnjim sezonama. Od toga 7 ih je neupotrebljivo zbog tehničkih grešaka.

1. Vazomotornih reakcija registrovanih pri zatvorenom toraksu sačuvali smo 8, sa 6 pasa. Sve tri reakcione krivulje (disanje = R, pritisak plućne arterije = P, pritisak aortinog sistema = A) pokazuju odgovarajuću analogiju u svih 8 registracija. Izvanredno snažno se ispoljava inspiratorni negativni pritisak (sl. 1) ne samo u krivulji disanja (R) već isto tako i u krivuljama pritisa plućne arterije (P) i aorte (A): Inspiratorne oscilacije krvnih pritisa pojačane su time što je posle prekida veštačkog disanja ujedno sprečen priliv vazduha u pluća. Iz slike se vidi da posle prekida veštačkog disanja može nastupiti prvo kratka apnoja (samo ako je pre toga bila hiperventilacija, inače ne!) posle koje postepeno nastupaju vrlo duboki pokreti disanja. Inspiratorni useci na aortnoj krivulji (A) u celosti se odigravaju iznad visine preasfiktičnog pritiska, dok se u pulmonalnoj krivulji (P) oscilacije nalaze pretežno ispod nivoa preasfiktičnog pritiska. Da bismo diferencirali da li je ova protivpoložnost tenzionih krivulja (P i A) posledica mehaničkog upliva toraksa na cirkulaciju, ili je možda torakalni uticaj potencirao već postojeće osnovne smerove reagovanja, otvarali smo toraks svima ovim psima, ali i mnogim drugima (traumatski) i ponovo registrovali reakcije pri asfiksiji.

2. Pri otvorenom toraksu vazomotorne reakcije izazvane asfiksijom ne ispoljavaju više one duboke inspiratorne useke. Krivulja disanja (R) (vidi sl. br. 2) pada na nulu i tako ostaje dok Starlingova pumpa ne otpočne da baca vazduh u pluća. Ali mesto insipratornih, sada nastaju nove oscilacije, kada je aortin pritisak već postigao izvesnu visinu hipertencije (koje se uvek pojavljuje pri as-

fiksiji). Ove oscilacije kao izraz autoregulacione korekture srčanog rada, ostvarene putem DEPRESORNOG refleksa, pričinjavale su nam velike smetnje za uočavanje reakcije u pulmonalnoj arteriji. Zato smo kod svih pasa, gde je depresorni refleks prikrivao tipičnu reakciju plućnih vazomotora presecali oba n. vagusa (rede trovali atropinom ili ergotaminom) i time isključivali ovu reakciju. Od 35 pasa, kojima je u letnjoj sezoni otvaran toraks, sačuvali smo 94 reakcije na asfiksiju. Od svih 35 pasa dobijeno je 66 asfiktičnih reakcija sa očuvanim depresornim refleksom. Kod 20 pasa dobili smo 28 tipičnih reakcija tek posle presecanja vagusa. Posebno ćemo opisati rezultate dobijene od životinja sa očuvanim depresornim refleksom, a posebno rezultate posle rezanja vagusa, pošto se bitno razlikuju.

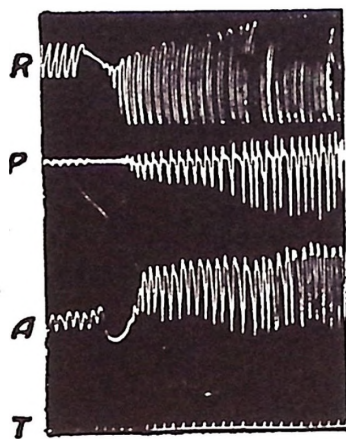
A. Asfiksije pri očuvanom depresornom refleksu karakteristične su po tipu aortine krivulje u sledećem pogledu. Ako izuzmemo neznatne individualne razlike (u intenzitetu, brzini i trajanju), možemo tvrditi da su po SMERU i TIPU ispoljavanja u glavnom iste. Pored postepenog povišenja pritiska i pojava duboko usečenih depresornih bradikardija, kod dužih asfiksija, posle 60—90 sekundi dolazi do iznenadnog smanjenja krvnog pritiska, ukoliko se pre toga ne uspostavi veštačko disanje. Odmah posle toga u aorti dolazi do još većeg porasta krvnog pritiska. Prema tome, aortin pritisak usled asfiksije dostiže dva maksimuma: prvi u samoj asfiksiji, a drugi, neposredno posle uspostavljanja disanja. Ovaj postasfiktični maksimum uvek je viši od samog asfiktičnog. Ako se veštačko disanje uspostavi na samom vrhu prvog, t. j. asfiktičnog maksimuma, tada se sasvim tipično ispolji samo ovaj drugi t. j. postasfiktični maksimum sa potpuno izraženim vrhom. Ovaj tip reagovanja nastaje kod svih pasa ne smo pre nego i posle rezanja vagusa.

Nasuprot ovim jednosmernim i tipičnim reakcijama aortinog sistema stoje heterogene reakcije pulmonalne arterije. Heterogenost je izražena u raznim vidovima: u SMERU, u TIPU, BRZINI i VREMENU ispoljavanja pulmonalnih reakcija. Začudo, posle presecanja vagusa celo ovo šarenilo u reagovanju plućne arterije iščezava, a na mjesto toga dolaze do izražaja jednosmerne i tipične reakcije. Ova činjenica nas je nagnala da pokušamo pronaći FORME RAZNORODNOSTI reakcije i UZROKE njihovog nastajanja pre isključenja depresornog refleksa, kao i uzroke iščezavanja posle presecanja vagusa. Došli smo do zaključka da se ovih 66 reakcija pri očuvanom depresornom refleksu sa stanovišta FORME ISPOLJAVANJA, mogu svrstati u pet glavnih grupa.

a) Prvu grupu sačinjava 23 registracija, dobijenih od 15 pasa u toku asfiksija. Za ove reakcije je karakteristično akutno nastajanje pulmonalne HIPOTENZIJE neposredno posle početka asfiksije (sl. br. 2 — P), tj. uporedo sa početkom aortine HIPERTENZIJE (sl. br. 2 — A). U početku sa vide depresorni useci, ali pred kraj asfiksije oni se potpuno gube (sl. 2, krivulja P) u pulmonalnoj krivulji. Neposredno posle prekida asfiksije nastaje akutni porast pulmonalnog pritiska istovremeno sa padom aortinog. Ovaj

postasfiktivni porast pulmonalnog pritiska često nadmaša preasfiktivnu vrednost. S obzirom na poznati porast volumena plućne cirkulacije pri pojačanom disanju, moramo zaključiti da pulmonalna hipotenzija pri asfiksiji nastaje svakako zbog VAZODILATACIJE ogranaka plućne arterije, što verovatno ometa da se depresorni refleks ispolji kod ove grupe pasa.

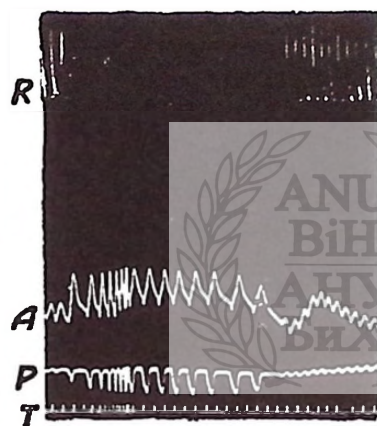
b) Drugu grupu sačinjava 15 registracija od 8 pasa. U njima je karakteristično istovremeno i uporedno ispoljavanje kako hipotenzinog smera tako i depresornih useka u krvnom pritisku pulmonalnog sistema. Kod ove grupe pasa depresorni refleksi su jače izraženi u plućnoj arteriji nego kod ostalih grupa. Hipotenzioni smer ovde nije izražen onako neposredno kao kod prve grupe, a ispoljava se PRVENSTVENO SMEROM depresornih useka. Oni se u celosti odigravaju ispod nivoa preasfiktivnog pritiska. Gornji krajevi depresornih oscilacija ili su sasvim neznatno iznad nivoa ili većinom u samom nivou, ili čak i ispod nivoa preasfiktivnog pritiska



Sl. 1.



Sl. 2.



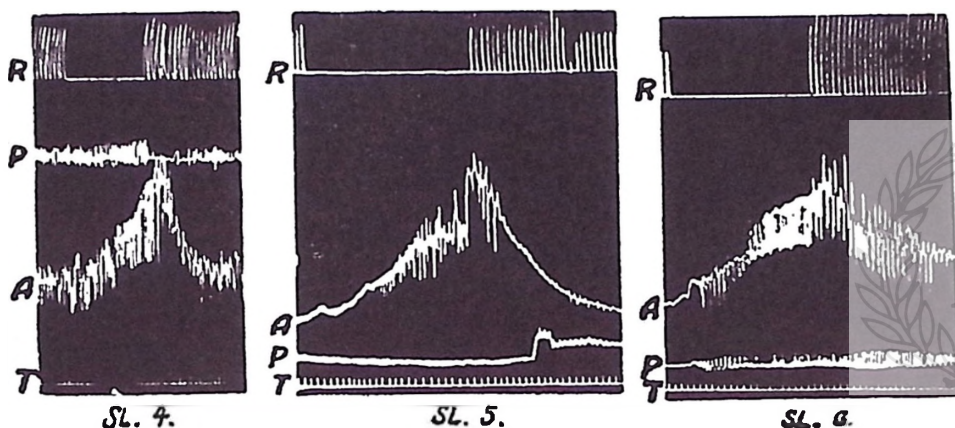
Sl. 3.

(sl. 3, — P) plućne arterije. Izgleda kao da su ovde na specifičan način istovremeno izražene dve NEZAVISNE I SUPROTNIH SMEROVA reakcije u plućnoj arteriji.

c) U trećoj grupi registracija takođe su izražene u plućnoj arteriji obe suprotne reakcije samo na drugi način (sl. 4). Od početka asfiksije, pa skoro do pred kraj dominiraju depresorni useci bez hipotenzije.

Pri samom kraju asfiksije, mada sa velikim zakašnjenjem, ipak se ispoljava i hipotenziona reakcija plućne arterije. Reklo bi se da u početku asfiksije nije bilo dovoljno metabolita da bi nadvladali delovanje depresornog refleksa, usled čega on dominira. Tek kada je koncentracija metabolita dostigla izvestan maksimum što se vidi po aortinoj reakciji, mogla je doći do izražaja hipotenzija i potisnuti depresornu reakciju u plućnoj arteriji. Čini nam se da je ovo jedino moguće objašnjenje zakašnjavanja vazomotorne reakcije u plućima, kod ove grupe eksperimenata.

d) U sl. broj 5 prikazana je vazomotorna reakcija pluća koja je registrovana 7 puta na 4 psa. Na njoj se ne vide ni depresorni useci niti dolazi do hipotenzije. Na prvi pogled moglo bi se pomisliti da je ovde plućna arterija **INDIFERENTNA** i prema metabolitima i prema depresornom refleksu. Međutim, činjenica da postoji **POSTASFIKTIČNI** skok pulmonalnog pritiska upućuje nas na pomisao da se i ovde radi o sukobu dvaju faktora. Njihova uravnoteženost bila je verovatno tako potpuna da se ni jedna od dveju reakcija nije mogla ispoljiti u plućnoj arteriji, sve dok su oba uticaja bila izražena. Tek kada je prestao depresorni refleks posle asfiksije, mogli su doći do izražaja metaboliti, koji verovatno još nisu bili odstranjeni iz tela. Zato su došli do izražaja tek posle završetka asfiksije u vidu postasfiktičnog skoka. Prema tome, iz toga bi se ipak smeo izvući zaključak, da je i ovde postojala težnja za hipotenzijom, ali da je bila potpuno prikrivena depresornom reakcijom. Presecanje vagusa potvrdilo je našu tezu: mesto indiferentnosti došlo je do jasno izražene hipotenzije.

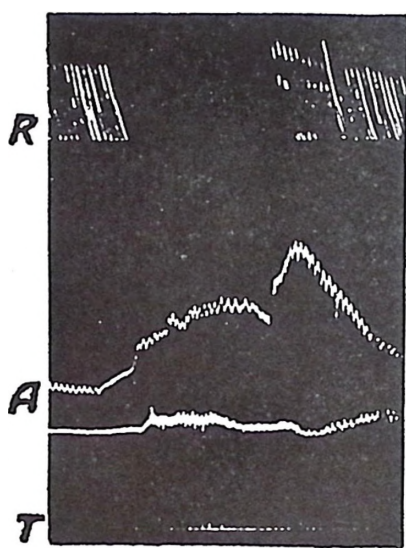


e) Slika broj 6 pretstavlja jednu od 14 reakcija grupe od 6 pasa u kojima plućna arterija nije ni malo ispoljila hipotenzionu reakciju za vreme asfiksije. Ovde, sem dubokih useka, sa bradikardijom, nije ispoljeno ništa drugo. Nivo krvnog pritiska u plućnoj arteriji ostao je neizmenjen za sve vreme trajanja asfiksije (sl. 6, — P). Da se radilo o potpunoj dominaciji depresornog refleksa, pokazalo se posle presecanja vagusa.

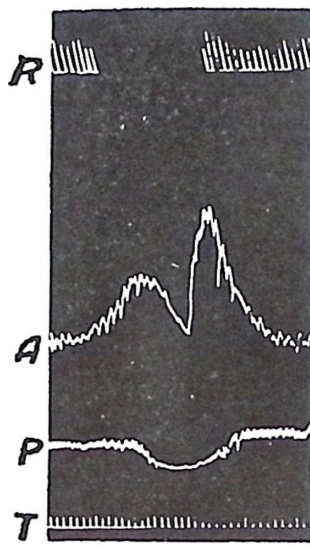
Ako pokušamo načiniti još i statistički pregled učestalosti pojedinih formi pulmonalnih vazomotornih reakcija pri asfiksiji, možemo ustanoviti sledeće činjenice (vidi grafikon br. 1). Od 35 pasa 15 je reagovalo očiglednom hipotenzijom u plućnoj arteriji; 14 je ispoljilo maskirane ili prikrivene hipotenzije; svega 6 pasa nije ispoljavalo čak ni rudimentarne znake hipotenzije, ali su kod ovih pasa depresorni useci sa bradikardijom došli do punog izražaja. Bez obzira na reagovanja koja smo kod ovih pasa ustanovili posle presecanja vagusa, već sada na osnovu **FORMI** reagovanja plućnog

krvotoka, dok u njemu deluje i depresorni refleks mogli bismo izvući sledeći zaključak: činjenica da kod 29 do 35 pasa postoji delom očigledna, a delom zamaskirana HIPOTENZIONA REAKCIJA, sa manje ili više izraženim depresornim refleksom navodi na pomisao da se ovde, ustvari, radi o dve istovremene reakcije (izgleda suprotnih smerova). Obe reakcije ostvaruje isti organ, t. j. plućna arterija. Pored dveju krajnosti u kojima dominira jedna ili druga reakcija, dobili smo i tri prelazne forme u kojima se raznim snagama i u raznim vidovima izražavaju obe reakcije u isto vreme. Ovo naše stanovište potvrđeno je reakcijama koje smo registrovali posle presecanja vagusa, čime je suzbijeno depresorno dejstvo i isključena jedna od konkurentskih reakcija.

3 Presecanje vagusa vršili smo kod svih grupa pasa koji su pokazivali maskirani ili sprečeni hipotenzioni smer i time omogućili



SL. 7.



SL. 8.



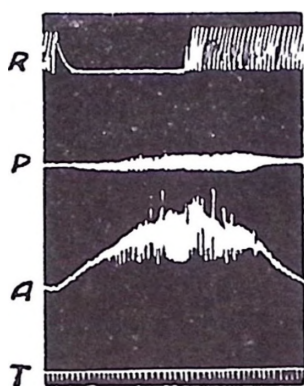
SL. 9.

da se ispolji samo jedna od dveju reakcija. Obuhvatili smo 20 pasa sa reagovanjima tipa b), c), d) i e). Rezultate ovih eksperimenata izložićemo u tri prikaza jer su karakteristični.

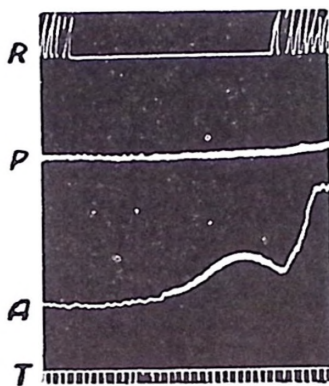
a) U tri slučaja, asfiksije smo izveli neposredno posle presecanja oba vagusa. Dobili smo u sva tri slučaja iste reakcije, ali različite od svih dosadašnjih. Kod svakog psa ponovo smo izveli reakciju, t. j. asfiksiju posle nekoliko minuta ali je sada tip reakcije bio običan: nismo više mogli reprodukovati onu reakciju koju smo dobijali odmah posle presecanja vagusa. Pošto je karakteristična prikazećemo je posebno. Pada u oči da hipotenzija zakašnjava. U tome postoji sličnost sa ranije opisanim zakasnelim reakcijama iz grupe gde depresor ometa ispoljavanje hipotenzije. Međutim, ovde postoji još jedna osobitost koja tamo nije bila izražena: početak plućne reakcije u asfiksiji izražava se HIPERTENZIJOM, t. j. kri-

vulja se prvo kreće u istom smeru sa aortinom krivuljom (sl. 7-P). Činjenica da je hipotenzija ipak nastala, makar sa zakašnjenjem, kao i to da se u sledećoj asfiksiji kod istog psa javlja hipotenzija KAO JEDINA reakcija, t. j. bez prethodne hipertenzije, dala nam je povoda da i ovde pomislimo na sukob dveju reakcija u pulmonalnoj cirkulaciji. Verovatno je da sam AKT REZANJA VAGUSA deluje NOCICEPTIVNO. Time, možda, biva za kratko vreme povećan periferni tonus vagusa, što je, izgleda, dovoljno da se ne samo spreči nego čak i obrne efekat delovanja metabolita u plućnoj arteriji i čim ovaj traumatski efekat spontano prođe dolazi do redovne reakcije plućnih vazomotora.

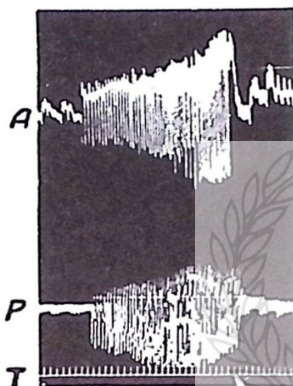
b) Kod 18 pasa (od 20, kojima je rezan vagus, a ovde ubrajamo i kasnije reakcije od tri psa iz prethodnog opisa) registrovali smo ukupno 21 vazomotornu reakciju istog tipa. U svrhu izbegavanja traumatskog toniziranja vagusa, asfiksija je redovno izdvojena tek nekoliko minuta posle njegovog rezanja.



SL. 10.



SL. 11.



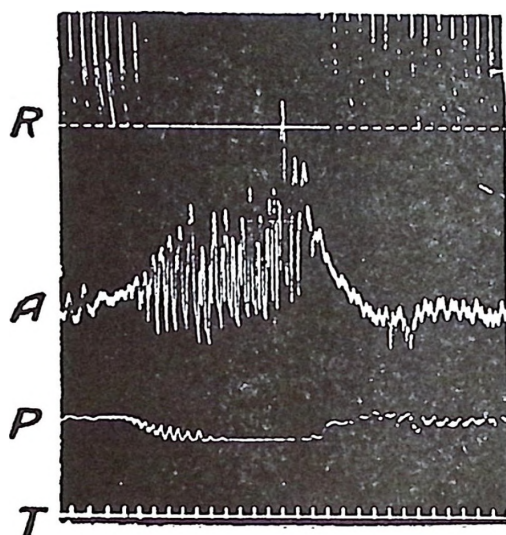
SL. 12.

Sve pulmonalne reakcije kod ovih pasa dobijene posle pauze, bile su NEDVOSMISLENO HIPOTENZIONOG SMERA (sl. 8-P).

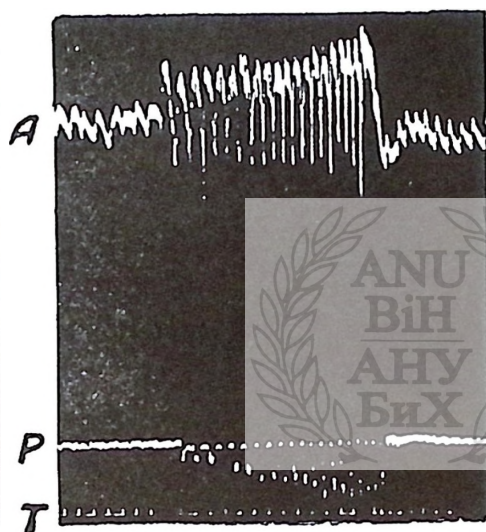
c) Svega kod 2 psa (od 20 sa presečenim vagusima) u 4 reakcije postignuti rezultati nisu bili tipični. Postasfiktivni skok bio je jedini znak da je postojala težnja za asfiksionom hipotenzijom. (sl. 9-P). Per analogiam sa ranijim rezultatima mogli bismo pretpostaviti da se u plućnu arteriju ubacila jedna nova reakcija, verovatno suprotnog smera, koja takođe ometa redovnu asfiksionu reakciju. Dakle, i posle rezanja vagusa i sprečavanja depresornog refleksa vidimo da nisu isključene mogućnosti interpoliranja novih reakcija. Zasad ne pmišljamo da istražujemo uzroke ovog uticaja na plućne vazomotore, već samo konstatujemo ovu pojavu.

Iz dosadašnjih izlaganja može se videti da kod letnjih eksperimenata, HETEROGENOST plućnih vazomotora nije osnovna karakteristika njihovog ponašanja. Ona ne postoji kod životinja sa sprečenim depresornim refleksom i otvorenim toraksom. Naprotiv, kod pasa bez depresora sve reakcije plućne arterije, izazvane asfik-

sijom, USMERENE su ka HIPOTENZIJU. Prema tome, nema ni INDIFERENTNOSTI kao što iznosi Hess 12, 13). Doduše, Hess i ostali autori (vidi uvod) polazili su od stanovišta da se osnovna reakcija postiže dejstvom adrenalina i simpatikusa, dok naši nalazi nameću zaključak da se osnovna reakcija izaziva METABOLITIMA čiji se promet ostvaruje funkcijom disanja. Naši eksperimenti pokazuju da reakcije u kojima dominira delovanje metabolita, a naročito u onima gde je to delovanje JEDINO, vidimo uvek jednu istu reakciju: HIPOTENZIJU. Na osnovu toga, smatramo, da smemo zaključiti da je hipotenzija posledica VAZODILATACIJE, a ne smanjenog volumena plućne cirkulacije. Ne samo Hess (28, 29) već i drugi autori nalaze povećani volumen plućne cirkulacije pri povećanom prometu gasova. Indiferentnost i heterogenost u našim eksperimentima bila je UVEK posledica SUKOBA DVEJU REAKCIJA



SL. 13.



SL. 14.

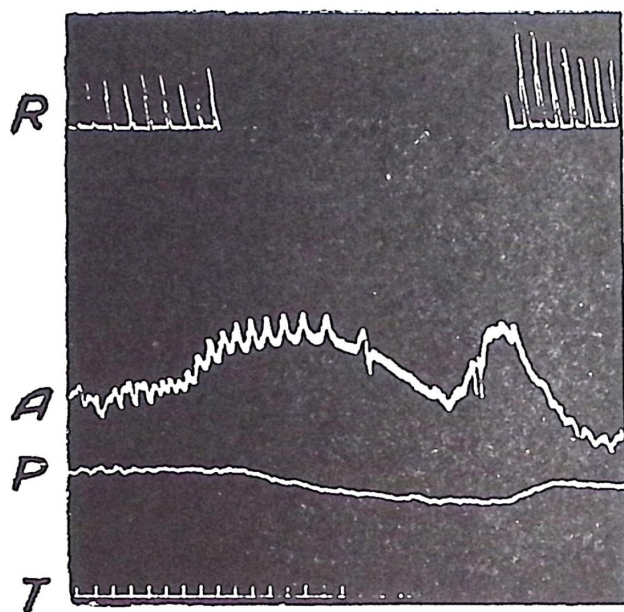
SUPROTNIH SMEROVA u plućnoj arteriji. Hipotenzionu reakciju je izazvala asfiksija, t. j. nagomilavanje metabolita u krvi. Suprotnu reakciju je pokretao vagus kao izvršilac depresornog refleksa u oblasti pluća.

ZIMSKI EKSPERIMENTI. Kao što je napred izneto, skoro tri godine trajala je naša borba za pronalaženje uzroka koji dovode do zimskog iščezavanja tipičnih asfiksionih vazomotornih reakcija. Sasvim slučajno smo otkrili uzrok tamo gde ga do tada nismo očekivali, t. j. u temperaturi respiratornog vazduha. Zasada smo dokazali samo da se u toploj sobi (27° — 30° C) sasvim lepo ispoljavaju letnji tipovi reagovanja plućne arterije. Još nismo prišli ispitivanju suštine i uslova pojavljivanja ove reakcije. Jedino smo je konstatovali kao smetnju u ispoljavanju osnovnog smera reagovanja plućne arterije na delovanje metabolita. Iz zimskih sezona sačuvali smo 48 reakcija dobijenih od 12 pasa. Od toga su 30 reak-

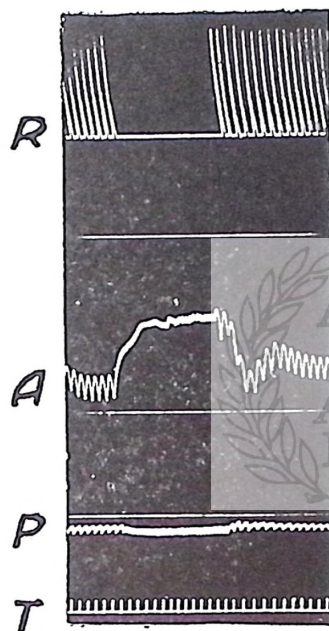
cija na asfiksiju dobijene od 4 psa pri srazmerno niskim temperaturama sobnog vazduha (18° — 20° C), a registrovane su na 6 pasa. Pored toga dva psa smo trovali kurarom. I jedno i drugo smo vršili da bismo isključili respiratorne uticaje na krivulje krvnih pritisaka. Prvo ćemo izneti zimske rezultate pri niskim sobnim temperaturama, a zatim one pri visokim temperaturama.

A) Izvođenje asfiksija pri niskim temperaturama sobe (18° — 20° C). Pri niskim temperaturama vazduha plućna arterija nikada nije reagovala vazodilatacijom i hipotenzijom, bez obzira da li je u reakciji sadejstvovao depresorni refleks ili ne.

a) Kod očuvanog depresornog refleksa, ali otvorenog toraksa, imamo 10 izvedenih registracija od 4 psa. U svim reakcijama domi-



SL. 15.



SL. 16.

nacija depresornog refleksa je tako ispoljena da se u krivulji pritiska plućne arterije ništa drugo i ne vidi (sl. 10-P).

b) Rezanje oba vagusa nije donelo nikakve izmene u smeru reakcija (sl. 11-P). Tačnije rečeno, mada najveći broj reakcija ispoljava potpunu indiferentnost plućnih vazomatora prema dejstvu metabolita, u manjem broju slučajeva bilo je neznatnih odstupanja. Ona su bila usmerena u dva pravca: i u hipotenzionom i u hipertenzionom. Pošto su ova odstupanja jedva primetna, nismo ih statistički obuhvatili, i ne mislimo za sada o njima raspravljati. Imali smo veliki broj negativnih reakcija, ali im tada nismo pridavali značaj, pa smo ih uništili smatrajući tada, da se radilo o tehničkim greškama.

B) Zimske asfiksije pri visokim sobnim temperaturama uz otvoreni toraks, izveli smo 18 puta na 6 pasa. Osim toga, nekoliko asfiksija na dva kurarisana psa potvrđuju ove rezultate, od kojih ćemo ovde iskoristiti samo jednu reakciju, s obzirom da smo tu ustanovili izvesne rezultate koji znatno proširuju celi problem. Ovde ćemo prikazati rezultate: pri zatvorenom toraksu, pri otvorenom toraksu sa izraženim depresornim refleksom, kao i rezultate bez depresornog refleksa.

a) Pri zatvorenom toraksu dobili smo iste rezultate kao i prilikom vršenja letnjih eksperimenata (sl. 12, uporedi sa sl. 1).

b) Regastrovali smo kod 6 pasa 15 asfiksija pri otvorenom toraksu sa očuvanim depresornim refleksom. S obzirom na tip reagovanja plućne arterije, ustanovili smo tri smeru. Kod jednog psa u dve reakcije dobili smo nedvosmisleno hipotenziju (sl. 13-P) pulmonalnog pritiska. U jedanaest reakcija od 4 pasa dobili smo maskirani tip pulmonalne hipotenzije (sl. 14-P) zbog kombinacije sa vrlo jakim depresornim usecima. Samo kod jednog psa u dve asfiksije depresor je toliko dominirao da je hipotenzija bila sasvim suzbijena.

c) Od tri psa, posle presecanja vagusa, dobili smo tri reakcije pri asfiksiji sa potpuno ispoljenim hipotenzionim smerom, kao i prilikom letnjih eksperimenata (sl. 15-P).

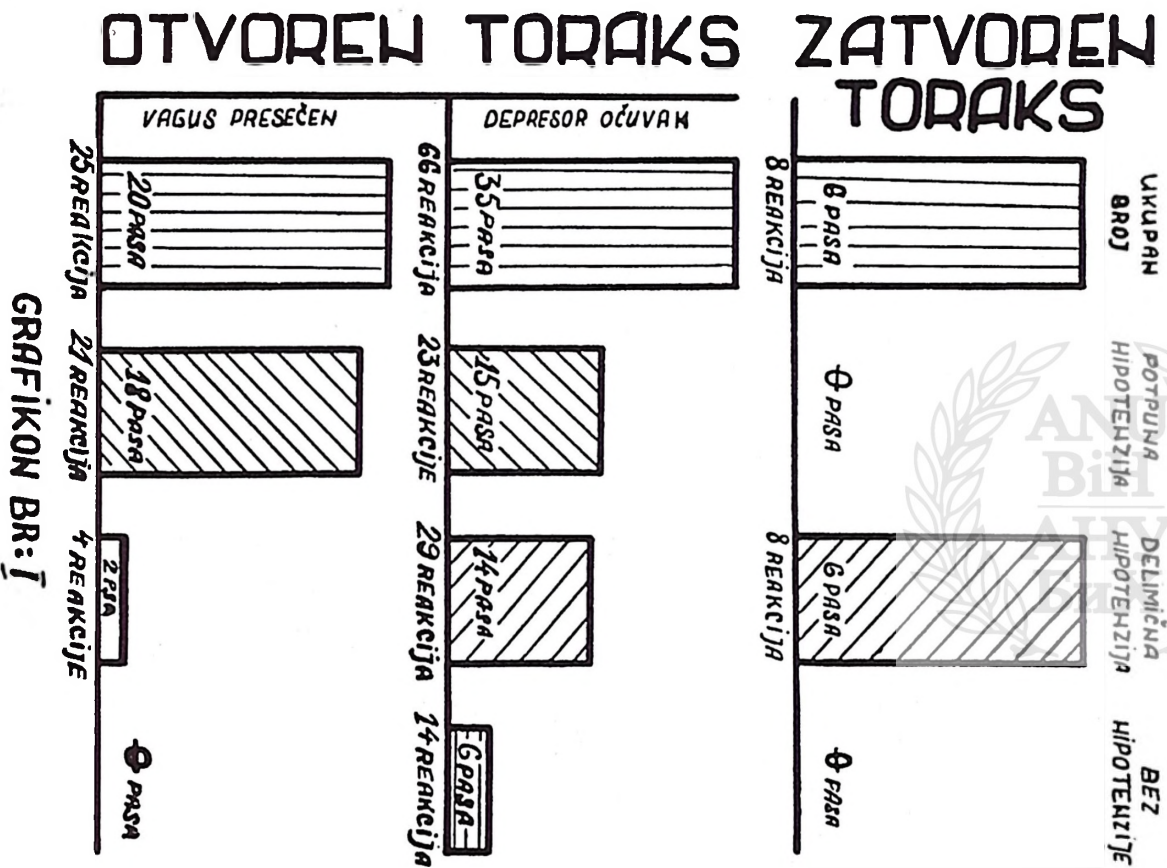
Slka broj 16 pokazuje pulmonalnu i aortinu reakciju na psu kome nismo otvarali toraks niti smo mu sekli vaguse, već smo ga trovali injekcijom D-Tubocurarina (Squibb). Time smo paralisali ne samo torakalnu muskulaturu nego smo istovremeno doveli do gašenja depresornog refleksa. Tip reagovanja u oba cirkulaciona sistema pokazuje analogije sa reakcijama dobijenim prilikom letnjih eksperimenata na psima pri otvorenom toraksu i sa ukinutim depresornim refleksom.

DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Prikazano je 157 vazomotornih reakcija u plućima izazvanih asfiksijom na 47 pasa. Od toga broja 109 reakcija je izvedeno u letnjim sezonama na 35 pasa, a 48 reakcija na 12 pasa izvedeno je u zimskim sezonama. Kod 2 psa izvedene su reakcije u zimskoj sezoni posle kurarisanja, dok su sve druge reakcije na 45 pasa izvedene u uslovima otvorenog toraksa. Osim toga, kod manjeg broja pasa reakcije su izvedene i pre otvaranja toraksa.

I) U asfiksijama za vreme letnjih sezona plućni vazomotori mogu reagovati na jedinstven i tipičan način, samo ako su posle otvaranja toraksa prerezana još i oba vagusa. Vazomotori tada reaguju na asfiksiju uvek jasnom VAZODILATACIJOM. Međutim, ako su vagusi sačuvani, u vazomotorne reakcije pluća uključuje se još i depresorni refleks koji ometa na razlažite načine i u različitim stepenima ispoljavanje reakcije, izazvane nagomalanim metabolitima u krvi. Ove osnovne reakcije pri zatvorenom toraksu prikrivene su još i time što se osim depresornog refleksa u reakcije

LETHJI EKSPERIMENTI



ГРАФИКОН BR: I

uključuje i negativni torakalni pritisak, izazvan radom respiratornih mišića. Tokom tri godine rada ustanovljeno je da posle isključenja svih konkurentskih aktivatora metaboliti mogu ispoljiti u oblasti vazomotora svoje delovanje kao jedini aktivatori.

Ako pored metabolita za vreme asfiksije deluje i refleks aortnog depresora, nastaju reakcije koje treba smatrati kao rezultat bobre dvaju uticaja na oblast plućnih vazomotora. Krajnji rezultat ove borbe može se ispoljiti pobedom jednog ili drugog aktivatora, ali mogu nastati i takvi rezultati gđje se vide uticaji oba aktivatora. U grafikonu I vide se brojne srazmere rezultata ove borbe, kao i posledice rezanja vagusa, čime se iz sukoba odstranjuje jedan partner. U grafikonu II vide se slični rezultati dobijeni od eksperimenata vršenih u zimskim sezonama, gde se pored depresora pojavljuje još i hladnoća kao antagonistički aktivator.

Iz grafikona I vidi se da su efekti u letnjim eksperimentima ispoljeni u sledećim srazmerama:

1. kod 15 pasa ispoljavaju se metaboliti kao jedini i dominirajući faktori, izazivajući vazodilataciju, kao kada je depresorni refleks ukinut (sl. 2); ovaj tip reagovanja u letnjim sezonama je najčešći.

2. kod 14 pasa se ispoljavaju u tri vida oba aktivatora, t. j. pored metabolita, i depresorni refleks (sl. 3, 4, 5).

3. od ukupno 35 svega kod 6 pasa potpuno dominira delovanje depresornog refleksa (sl. 6), vidi grafikon I.

4. kod 20 pasa sa delomično ili potpuno prikrivenom vazodilatacijom naknadno su rezana oba vagusa. Posle toga kod 18 pasa ispoljila se vazodilatacija u potpunosti (sl. 8). Kod 2 psa ispoljio se samo postasfiktivni skok (verovatno se uplela neka treća reakcija čiji uzrok nismo istraživali) (sl. 9).

II) Od zimskih eksperimenata dobijeni rezultati su različiti, što je posledica niske temperature vazduha u sobi.

1. U sobi sa temperaturom vazduha od 18° — 20° C, reakcije su karakteristične po BEZIZUZETNOM odsustvu vazodilatacije, i po apsolutnoj dominaciji depresornog refleksa u svim slučajevima gde su reakcije izazvane pre sečenja vagusa. Rezanje vagusa ne menja smer reagovanja, mada isključuje depresornu reakciju kako iz aortine tako i iz pulmonalne krivulje krvnog pritiska (vidi grafikon br. II). Ovakvih reakcija sačuvano je 30, a dobijene su od 4 psa.

- a) sačuvano je 10 registracija sa izraženom depresornom reakcijom. U svima jasno dominira depresor, bez izražene hipotenzije (sl. 10). Prema ukupnim podacima dominacija je nastala usled toga što niska temperatura respiratornog vazduha svojim vazokonstriktornim delovanjem pomaže depresornu reakciju, a ometa reakciju izazvanu delovanjem metabolita.

- b) posle presecanja vagusa kod sva 4 psa u 20 registracija iščezava depresorna reakcija. Međutim, hladnoća ometa ispoljavanje uticaja metabolita (sl. 11) (vidi grafikon br. II). Zato nema hipotenzije.

2. U sobi sa zagrejanim vazduhom na 27° — 30° C izvršili smo ispitivanja na 8 pasa. Od toga reakcije na dva psa izvedene su posle trovanja kurarom, a ostale na uobičajeni način, t. j. posle otvaranja toraksa. Od kurarisanih pasa upotrebljena je samo jedna asfiksiona reakcija, da potvrdimo da smo i pod ovim uslovima dobili adekvatne promjene pri asfiksiji. Na 6 pasa, kojima smo otvorili toraks, izvedeno je 18 asfiksija. 15 asfiksija je izvedeno sa očuvanim depresornim refleksom, a tri su izvedene posle rezanja vagusa.

Reakcije pri zatvorenom toraksu analogne su reakcijama kod eksperimenata izvršenih u letnjem periodu (sl. 12).

Pri otvorenom toraksu i sačuvanom depresornom refleksu reakcije su, uopšte uzev, analogne tipu i smeru reagovanja plućnih vazomotora sl. 13 i 14) u letnjim sezonama. Razlika je u grupi pozitivnih hipotenzija u pogledu BROJNE SRAZMERE pojedinih tipova. Dok je broj negativnih reakcija srazmeran broju negativnih reakcija u letnjim sezonama, dotle je broj čistih hipotenzija u zimskim eksperimentima mnogo manji, čak i u uslovima visoke sobne temperature. U letnjim eksperimentima čista hipotenzija je najčešća forma reakcije pri očuvanom depresoru (oko 47%). Naprotiv u zimskim eksperimentima najčešći ishod borbe između delovanja metabolita i depresora ispoljava se kompromisnim rezultatom (oko 60%). Uzrok ove razlike nismo proučavali.

Rezultati koji su izneti u ovom radu čine samo manji deo utvrđenih činjenica, koje su sadržane u 348 registrovanih vazomotornih reakcija pluća. Ovim su prikazom obuhvaćeni samo rezultati izazvani ASFIKSIJOM. Rezultati postignuti drugim uticajima, izuzev nabrojanih, biće prikazani u jednom od sledećih saopštenja, gde ćemo pokušati da pokažemo neke uzroke zbog kojih vazomotori reaguju VEOMA HETEROGENO na uticaj hormona.

Naši rezultati, dobijeni pomoću hormona, pokazuju potpunu analogiju sa nalazima raznih autora utoliko što su isto tako heterogeni i protivrečni kao i njihovi, te izgledaju haotični. Međutim, naši rezultati potstiču nas na pomisao da smo možda na putu da pronađemo uzroke ove heterogenosti, kao i da eventualno ustanovimo NAČIN I SREDSTVA ZA DOBIJANJE JEDNOSMERNIH reakcija. Zato se naši sadašnji zaključci ograničavaju samo na materijal koji je obuhvaćen u vezi sa asfiksijama.

Iz tog materijala jasno proizlazi da nagomilavanje metabolita u krvi izaziva tipične vazomotorne reakcije. Naši rezultati u glavnom se slažu sa nalazom Löhra i drugih istraživača koji su ispitivali uticaj CO₂ na reakcije plućnih vazomotora. U našim izlaganjima nije dodirnut odnos CO₂ i adrenalina kako ga je postavio Löhr, ali s obzirom da nismo nikakvim sredstvima INHIBIRALI delovanje adrenalina, jasno je da je on u našim istraživanjima UVEK BIO PRISUTAN u krvi. Prema tome, ispunjen je uslov Löhrov da je za delovanje CO₂ neophodno prisustvo adrenalina. Neki naši eksperimenti, koje ćemo kasnije saopštiti, takođe ukazuju na činjenice da je delovanje CO₂ u našim eksperimentima verovatno USLOVLJENO PRISUSTVOM adrenalina.

Ostvarenje depresornog refleksa u oblasti plućnih vazomotora, a još više akutni efekti traumatičnog prekida vagusa (sl. 7) pokazuju analogiju sa reakcijama koje su izazvali Carlson i Luckhardt (7) u plućnim krvnim sudovima nadraživanjem vagusa. Naši rezultati slažu se i sa nalazom Wearn, Ernstene and Bromera (56), odnosno Wearn, Barr and Germanna, (55) da je većina plućnih kapilara pri mirovanju u stanju vazokonstrikcije, a da pri radu dolazi do vazodilatacije.

Ako pokušamo da izvedemo zaključke iz naših eksperimenata o reagovanju plućnih vazomotora na asfiksiju, možemo izneti sledeće:

1. osnovni smer reagovanja plućnih vazomotora pod uticajem asfiksije dosledno se ispoljava NEDVOSMISLENOM I JASNOM HIPOTENZIJOM, koja je verovatno izazvana VAZODILATACIJOM grana plućne arterije;

2. ovaj osnovni smer reagovanja može biti POJAČAN, PRIKRIVEN ili POTISNUT, pa čak i OBRNUT, istovremenim SUPERPONIRANJEM ili INTERPONIRANJEM jednog ili više UTICAJA. Ovi uticaji mogu poticati iz samog respiratornog trakta (pokreti toraksa), iz cirkulatornog trakta (depresorni refleks), ali oni mogu dolaziti i direktno iz okolne prirode u vidu temperaturnih faktora udisanog vazduha (dakle EKOLOŠKI UTICAJI);

3. smer delovanja ovih AKCESORNIH uticaja može biti podudaran sa osnovnim smerom (pokreti toraksa, visoka temperatura vazduha), ali on može biti i suprotan osnovnoj reakciji (depresorni refleks, hladnoća, draženje vagusa). Krajnji efekat zavisiće od toga koji će pojedini ili udruženi uticaji nadvladati u ovom sukobu, odnosno podupiranju raznih uticaja;

4. naši eksperimenti otkrili su dosada 4 učesnika (možda i 5?) u pokretanju vazomotornih reakcija u plućima:

a) osnovni aktivator jest verovatno grupa metabolita čiji se promet neposredno ostvaruje funkcijom disanja. Ovo proizlazi iz činjenice da se ova reakcija ostvaruje sprečavanjem funkcije disanja i uklanjanjem ostalih uticaja na plućne vazomotore. Uklapanje drugih učesnika u ovu osnovnu reakciju u našim eksperimentima POJAVLJUJE SE KAO SMETNJA za otkrivanje SAME OSNOVNE REAKCIJE. Ometajuće UPLITANJE u osnovnu reakciju, dovodi do HETEROGENOSTI ili INDIFERENTNOSTI FORMI reagovanja plućnih vazomotora. Uklonivši te ometajuće faktore, OTKRILI SMO OSNOVNU REAKCIJU. Međutim, ovaj uticaj na vazomotore MOŽEMO OKARAKTERISATI kao OMETAJUĆI SAMO sa stanovišta naših ISTRAŽIVANJA. Oni sa stanovišta samog organizma pretstavljaju IZRAZ OSTVARENJA KORELATIVNE VEZE unutar njegovih funkcija.

b) respiratorni pokreti toraksa utiču izvanredno snažno na plućnu cirkulaciju. Međutim, ovo uplitanje je spoljno i pasivno te se ne uključuje u reagovanja samih vazomotora ni humoralnim ni nervnim putem, već deluje čisto mehanički preko izmena intratorakalnog pritiska.

c) depresorni refleks uključuje se u plućnu cirkulaciju sigurno preko srčane bradikardije i povećanog punjenja desne komore. Mogućno je, ipak, da se on i direktno uključuje u samu vazomotornu reakciju, izazivajući vazokonstrikciju(?). Asfiksije, izvođene neposredno posle rezanja vagusa, potstiču nas da pretpostavimo takvu mogućnost. Suprotstavljajući se po smeru dejstva osnovnoj reakciji vazomatora, on može na razne načine i u različitim stepenima izmeniti osnovnu reakciju: od čiste dominacije asfiksione reakcije preko prelaznih formi do čiste dominacije depresorne reakcije. Otuda šarenilo formi kada deluju oba faktora u isto vreme. Sečenjem vagusa, depresorni refleks se ukida, te posle toga ostaju kao jedini pokretači metaboliti koji se neposredno razmenjuju funkcijom disanja (ukoliko se iz drugih razloga nije upleo neki treći uticaj).

d) Izgleda da hladnoća respiratornog vazduha, pokrećući vazokonstriktnu reakciju plućnih krvnih sudova, ometa dejstvo metabolita nagomilanih za vreme asfiksije. Ona istovremeno olakšava dominaciju depresornog refleksa u oblasti plućne arterije zbog istog smera delovanja. Nismo posebno ispitivali delovanje same temperature vazduha van asfiksije.

Izgleda kao da se svaki od imenovanih pokretača plućnih vazomatora uklapa u reakciju iz koloseka onog procesa u čijem ostvarivanju i sam učestvuje. Delujući na plućne vazomotore, svaki od aktivatora ADEKVATNO skreće njihovu reakciju prema smeru svog procesa. Dobija se utisak kao da plućni vazomotori odjednom i istovremeno ulaze u reaktivne odnose sa više funkcionalnih sistema, obezbeđujući svakom reaktivnom toku, SRAZMERNO NJEGOVOM AKUTNOM ZNAČAJU za organizam, one nužne uslove u oblasti pluća, koji su mu NEOPHODNI za ostvarenje. Naša istraživanja otkrila su, verovatno, samo neznatan broj takvih korelativnih veza između oblasti pluća i ostalih delova organizma. Metoda kojom smo prišli proučavanju ovih korelacija sastoji se u suštini u tome što smo sukcesivno sprečavali uklapanje pojedinih funkcionalnih tokova u reakcije plućnih vazomatora. Tako smo PER EXCLUSIONEM postigli da reakcije plućnih vazomatora postanu sve jednostavnije i usmerenije.

Zato smo smatrali da je neophodno za svaki aktivator plućnih vazomatora ponaosab ustanoviti: smer delovanja i tip reakcije koju pokreće u oblasti plućne arterije; uslove pod kojima se može ostvariti adekvatna reakcija na delovanje datog aktivatora; način kako se odgovarajuća reakcija uključuje u zajednički odgovor; OSNOVNI PROCES u kome odgovarajući aktivator sudjeluje IZVAN PLUĆA i t. d.

5. eksperimenti sa kurarisanjem dali su iste rezultate kao i ispitivanja pomoću otvorenog toraksa kombinovano sa rezanjem vagusa. Kurarisanje nam je, pored toga, otkrilo da kurare ima i sposobnost inhibiranja depresornog refleksa, t. j. da deluje kao VEGETATIVNI OTROV.

6. vazodilatatorni smer reagovanja plućne arterije pri asfiksiji saglasan je i sa opštim fiziološkim pravilom da jačanje funkcije u nekom organu dovodi do uporedne VAZODILATACIJE u njemu.

7. odgovori plućnih vazomatora na dejstvo ugljendioksida i drugih metabolita, nagomilanih u krvi za vreme asfiksije, OSTVARUJE SE U ISTO VREME I POD ISTIM USLOVIMA, koji dovode do maksimalnog AKTIVISANJA CENTRA ZA DISANJE, što se vidi po izvanredno pojačanim pokretima toraksa (vidi sl. br. 1 i 12). Verovatno da ISTI AKTIVATORI, koji pokreću plućnu ventilaciju, izazivaju ADEKVATNE PROMENE i u OBLASTI PLUĆNE ARTERIJE, t. j. na samom MESTU na kome se iz organizma eliminiše CO₂, kao PROUZROKOVAČ ventilacije pluća.

A. Sabovljev and B. Perić

ON VASOMOTOR REACTIONS IN THE LUNG OF DOGS

SUMMARY

The authors report on 157 vasomotor pulmonary reactions in 47 dogs after asphyxia. From the total, 109 reactions were observed in summer months (35 dogs), and 48 in winter months (12 dogs); from the latter, 2 dogs had been curarized, while the other reactions were observed on 45 dogs after opening up the chest. and — in a few cases only — before doing so.

On the basis of results in 157 cases the authors claim (I) that in asphyxia of the summer months pulmonary vasomotors react in a uniform typical way only if opening up of the thorax is followed by vagotomy of both vagi. In this case the vasomotors always react by a distinct vasodilatation. With the vagi intact however the depressor reflex intervenes in vasomotor reactions, disturbing — in different forms and degrees — the manifestation of reaction, owing to an accumulation of metabolites in the blood. If the chest is not opened up, the basic reactions become even more masked through the interference of a negative intrathoracic pressure, in addition to the depressor reflex. The results of tests and experiments in the course of three years clearly show that in the region of pulmonary vasomotors the metabolites can — after elimination of all other concurrent stimulants — operate effectively as the sole activators.

If besides the metabolites the aortic depressor reflex operates during the asphyxia, then reactions occur which should be treated as a result of a concurrence between two effects of two different factors in the region of pulmonary vasomotors. The final result may be the victory of either activator, or again, combined efforts of both activators may become manifest. Graph. No I shows numeral proportions of the outcome of this fight, as well as consequences of vagotomy when either of the participants is moved

away. Similar results were obtained during winter experiments (Graphic table II) where, besides the depressor, the effect of cold appears as an antagonistic activator.

Graph. No I shows that during the summer experiments effects become manifest in following proportions:

1. In 15 dogs the metabolites manifest themselves as only and dominating factors, causing vasodilatation, as if the depressor reflex were eliminated (Picture 2). In summer months reactions of this kind are most frequent.

2. In 14 dogs both activators are manifest in three forms, i. e. besides the metabolites the depressor reflex too (Pictures 3, 4, 5).

3. Only in 6 dogs out of 35 the effect of the depressor reflex is completely dominant (Picture 6). See graph. 1.

4. On all of the 20 dogs with partly or completely masked vasodilatation, vagotomy of both vagi was subsequently performed with the result: (a) in 18 dogs vasodilatation was complete (Picture 8), and (b) in 2 dogs only there was a postasphyctic jump — probably a third reaction intervened, the cause of which we did not investigate (Picture 9).

II. The results of winter experiments vary according to the air-temperature of the room, as follows:

1. At a room temperature of 18° to 20° C the reactions are characterized by the absence of vasodilatation, without exception, and with an absolute domination of the depressor reflex in all cases where reactions were brought about by vagotomy.

Vagotomy does not change the direction of reaction, though it does eliminate the depressor reaction of the aortic as well as of the pulmonary curve of bloodpressure (See graph. II).

30 reactions of this kind in 4 dogs were recorded, vizé,

- a) 10 records with manifest depressor reactions; in all of these the influence of depressor is predominant without marked hypotension (See picture 10). From the data obtained, the domination occurred because the low respiratory air temperature helps the depressor reaction through its vasoconstricting effect, and hinders the reaction caused by the effect of metabolites;

- b) following vagotomy in all 4 dogs the depressor reaction disappeared in 20 records, with the cold however hindering the appearance of the effect of metabolites (fig. 11). See graphic table II. Consequently, there is no hypotension.

2. In a room with the air temperature of 20° to 30° C, tests were made on 8 dogs: on 2 of these after curarization, and on the rest of them in the usual way after opening up the thorax. From the curarized dogs one reaction only was recorded in order to prove that even under these circumstances adequate changes were obtained during asphyxia. On 16 dogs 18 asphyxies were performed with the thorax opened up, 15 with saved depressor reflex, and 3 after vagotomy.

Reactions in cases with the thorax unopened are analogous with those of the summer experiments (See picture 12).

With an opened up thorax and saved depressor reflex, the reactions in general are analogous to the type and reactive direction of pulmonary vasomotors (See fig. 13 and 14) during the summer. The only difference to be seen in the group of positive hypotensions as compared with the sommer reactions is the shift of the numerical proportion of particular types. While the number of negative reactions is proportional to the number of negative reactions in summer, the number of clear hypotensions observed in winter experiments is considerably less, even at a high room-temperature. In summer tests, clear hypotension is the most frequent reaction-form, with a saved depressor (ab. 47%). As a contrast to this, in winter experiments the concurrence between the metabolites and depressor generally results in a compromise (ab. 60%). No attempts were made to account for the difference.

The data reported here represent only a fraction of the findings from a total of 348 recorded vasomotor pulmonary reactions, i. e. the results obtained through asphyxia. Another report dealing with reactions obtained through other means is to appear shortly; it will be seen, for instance, that our results concerning hormones show complete analogy with the findings of many other investigators in that they are just as heterogenous and contradictory as theirs, in other words, chaotic. Still, some of our results lead us to believe that we are possibly on the way to discover the causes and to find a means for obtaining equal reactions. Therefore our present conclusions are limited to the material dealing with cases in connection with asphyxia.

Our experiments and the tests made go to prove that an accumulation of metabolites in the blood brings about typical vasomotor reactions. In general the results correspond with the findings of Loehr and other investigators concerning the effect of CO_2 on the reaction of pulmonary vasomotors. In this report the relation between CO_2 and adrenalin, according to Loehr, was not investigated; nevertheless, as we did not inhibit the effect of adrenalin by any agents, it is evident that it was always present in the blood during our investigations; accordingly Loehr's condition was fulfilled, viz., for the effect of CO_2 the presence of adrenalin is indispensable. Some of our experiments, to be reported on later, similarly point out that the effect of CO_2 was probably determined by the presence of adrenalin.

Manifestation of the depressor reflex in the region of pulmonary vasomotors and, moreover, the acute effect of traumatic demolition of the vagus (See picture 7) show analogies with the findings of Carlson and Luckhardt (7) in respect of pulmonary blood vessels and stimulation of the vagus, as well as with those of Wearn, Ernstene and Bromer (55), and Wearn, Barr and German (54), viz., that most pulmonary capillaries are in a state of vasoconstriction when at rest, but that vasodilatation occurs when they are in motion.

Some of the conclusions to be drawn from our experiments concerning the reaction of pulmonary vasomotors against asphyxia would be as follows:

1. The basic reaction of the pulmonary vasomotors under the effect of asphyxia consistently manifests itself in undoubted and pure hypotension which in all probability comes about owing to vasodilatation of the pulmonary arterial branches;

2. This basic reacting course may be increased, concealed or suppressed, even reversed, by simultaneous superposition or interposition of one or more effects. These effects may originate from the respiratory tract itself (thorax motions), or from the circulatory system (depressor reflex), but they also may come directly from the surrounding nature in the form of temperature of the air inhaled (oecological effects);

3. The reacting course of these effects, both accessory and secondary, corresponds to the basic course (thoracic motion, increased air temperature), but it can be reversed in opposition to the basic reaction (depressor reflex, cold, irritation of the vagus). Final effect depends on the predominance of a single stimulant, or their united effects, in this conflict for support of different influences.

4. Our observations so far have disclosed the presence of at least 4 participants in the start of vasomotor pulmonary reactions:

- a) the group of metabolites, as the principal activator, whose circulation proceeds directly through the breathing function. This follows from the fact that a discontinuation of the breathing function and elimination of other effects upon pulmonary vasomotors makes the reaction itself manifest. Intervention of other participants in our experiments is proving itself as a hindrance in determining the basic type of the reaction. This interference in the basic reaction leads to a heterogeneousness or indifference of reacting forms of the pulmonary vasomotors. After removing all interfering factors we succeeded in bringing to light the basic reaction. At the same time, this effect upon the vasomotors can only be characterized as disturbing from the standpoint of our investigations, for from the standpoint of the organism itself it rather represents an expression of a realization of correlative connections within its functions;

- b) thoracic respiratory motions greatly affect the blood circulation of the lungs; however, this intervention is external and passive, consequently the reaction of the vasomotors is not affected either through hormones or nerves, and acts quite mechanically through changes of intrathoracic pressure;

- c) the depressor reflex no doubt is involved in the pulmonary circulation by way of cardiac bradycardia and increased filling up of the right ventricle; one might suppose also a direct involvement of the depressor reflex in the vasomotor reaction, causing vasoconstriction(?) — Asphyxias produced directly after vagotomy and the reactions that follow at any rate, seem to suggest this idea. Opposing the direction of effect of the basic vasomotor reaction

the depressor reflex may change — in various ways and different degrees: — the basic character of reaction, may vary from clear domination of asphyctic reaction, over transitional forms, to clear domination of depressive reactions. Hence the variety of forms when both factors act simultaneously. After vagotomy and consequent suspension of depressor reflex metabolites remain as the only stimulants being exchanged through the breathing function (unless for some other reason a third effect asserts itself);

d) cold respiratory air, inducing a vasoconstrictor reaction of pulmonary blood vessels, seems to disturb the effects of metabolites accumulated during asphyxia; at the same time it facilitates the domination of depressor reflex in the pulmonary arterial region. No attempts were made to test the influence of air temperature itself, outside of asphyxia;

It looks as if each of the stimulants mentioned were involved in the reaction through these steps of the process, in whose accomplishment participates itself. Acting upon pulmonary vasomotors each activator adequately brings to bear its reaction in the direction of its process. One has the impression that the pulmonary vasomotors, simultaneously and seem to effect reactive relations with several functional systems, providing for each reactive course — in proportion to its momentary importance to the organism — conditions indispensable for realization of its reaction. Our investigations probably revealed only a small number of such correlations between the pulmonary region and other parts of the organism. Our method of studying these correlations consists essentially successively preventing the involvement of particular functional courses with the reaction of pulmonary vasomotors, thus ensuring *per exclusionem* an increasingly simpler and more specific reaction of the pulmonary vasomotors.

It is for this reason that we considered it indispensable to establish conclusively the direction of the effect in the region of pulmonary artery and the reaction type for each of the activators of pulmonary vasomotors; further, to establish conditions promoting an adequate reaction to the effect of a given activator; moreover, to ascertain how a certain reaction is included in the common response and to what extent the corresponding activator outside the lung participators in the basic process, etc.

5. Curarization and opened-thorax followed by vagotomy showed the same results, except that the former inhibits the depressor reflex, i. e. it acts as a vegetative poison.

6. Vasodilatory reacting course of pulmonary artery during asphyxia is consistent with the general physiologic rule that an increase in function of an organ brings about a corresponding vasodilatation.

7. The response of pulmonary vasomotors to the influence of carbondioxyde and other metabolites, accumulated in the blood during asphyxia, occurs at the same time and under the same condi-

tions, producing maximum activation of the respiratory centre, as seen from the highly increased rate of thoracic motions (See pictures 1 and 12). No doubt the same activators that induce pulmonary ventilation also determine adequate changes in the region of pulmonary artery, i. e. just where the elimination of CO₂ from the organism takes place — the cause of pulmonary ventilation.

A. Sabovljev et B. Perić

SUR LES RÉACTIONS VASOMOTRICES PULMONAIRES DE CHIENS

R É S U M É

Les auteurs exposent 157 réactions vasomotrices pulmonaires, provoquées par asphyxie chez 47 chiens. De ce nombre 109 réactions étaient exécutées sur 35 chiens, pendant la saison d'été, tandis que 48 réactions sur 12 chiens étaient exécutées pendant la saison d'hiver. Chez 2 chiens on avait exécuté les réactions pendant la saison d'hiver par la curarisation, pendant que les autres réactions sur 45 chiens étaient exécutées à la condition du thorax ouvert. Hors de cela, chez un plus petit nombre de chiens, les réactions étaient aussi exécutées avant l'ouverture du thorax.

I. Au cours des asphyxies faites pendant l'été, les vasomoteurs pulmonaires peuvent réagir d'une manière uniforme et typique, seulement sous la condition qu'après l'ouverture une vagotomie bilatérale soit faite; les vasomoteurs réagissent toujours par une claire VASODILATATION.

Cependant si les vagues sont conservés, dans les réactions vasomotrices pulmonaires s'interpose le réflexe dépressif, gênant ainsi de différente façon et en différents degrés la manifestation de la réaction provoquée par les métabolites accumulés dans le sang. Le thorax fermé, ces réactions fondamentales sont masquées par l'interproposition de la pression thoracique négative, déterminée par le travail des muscles respiratoires, hors du réflexe dépressif. Au cours de trois ans on avait constaté qu'après l'élimination de tous les activateurs concurrents, les métabolites peuvent exprimer dans la région des vasomoteurs pulmonaires leur effet en qualité d'activateurs uniques.

Si le réflexe du dépresseur aortique agit pendant l'asphyxie, à côté du métabolite, il y a apparition de réactions lesquelles doivent être traitées comme le résultat de la lutte des deux influences sur le domaine des vasomoteurs pulmonaires. Le résultat final de cete lutte peut s'exprimer par la victoire d'un ou d'autre activateur, mais ils peuvent arriver aussi des résultats, où les influences de tous les deux activateurs soient visibles. Le tableau graphique I montre les proportions numériques du résultat de cette lutte, ainsi que les conséquences de la vagotomie, par quoi un partner

devient éloigné de cette lutte. Le tableau graphique II montre des résultats semblables pendant les saisons d'hiver, où le froid apparaît, outre le dépresseur, comme activateur antagoniste.

Le tableau graphique I montre qu'au cours des expériences d'été les effets s'expriment dans les proportions suivantes:

1. Chez 15 chiens les métabolites s'expriment comme facteurs seuls et dominants, provoquant la vasodilatation, comme si le réflexe dépressif était éliminé (Fig. 2). Ce type de réaction dans les saisons d'été arrive le plus souvent.

2. Chez 14 chiens tous les deux activateurs sont manifestés sous trois formes, c'est-à-dire outre le métabolite le réflexe dépressif aussi (Fig. 3, 4, 5).

3. Chez 6 chiens seulement sur 35, l'effet du réflexe dépressif est complètement dominant (Fig. 6) — Tab. graph. I.

4. Chez 20 chiens, à vasodilatation partiellement ou complètement masquée, la vagotomie bilatérale a été faite plus tard. Après cela chez 18 chiens apparut la vasodilatation complète (Fig. 8). Chez 2 chiens seulement apparut la hausse postasphyctique de la pression pulmonaire; probablement une troisième réaction s'y interposait, dont la cause nous n'avons pas cherché (Fig. 9).

II. Au cours des expériences d'hiver, les résultats sont différents, dépendant de la température de l'air de chambre.

1. Dans la chambre, à température d'air de 18° à 20° C les réactions sont caractéristiques par l'absence, sans exception, de la vasodilatation, et par la domination absolue du réflexe dépressif dans tous les cas, où les réactions avaient été provoquées par la vagotomie. La vagotomie ne change pas la direction de réaction, bien qu'elle fasse exclusion de la réaction dépressive de la courbe aortique, aussi bien que de la courbe pulmonaire de la tension sanguine. — Tab. graph. II. On a gardé 30 telles réactions, obtenues sur 4 chiens.

a) On a gardé 10 enregistrements sur la réaction depressive prononcée. Chez tous les dépresseur est évidemment dominant, sans hypotension prononcée (Fig. 10). D'après les données obtenues, cette domination est provenue de l'effet vasoconstricteur de la température basse de l'air respiratoire qui aide la réaction dépressive et gêne la réaction provoquée par l'effet de métabolites.

b) Après la vagotomie la réaction depressive disparaît chez tous les 4 chiens en 20 enregistrements. Cependant le froid dérange l'apparition de l'influence du métabolite (Fig. 11). Tab. graph. II. C'est la cause qu'il n'y a pas d'hypotension.

2. A la température de 27° à 30° C nous avons exécuté des investigations sur 8 chiens. Deux réactions étaient exécutées après curarisation, tandis que les autres à la manière habituelle, c'est à dire après l'ouverture du thorax. Parmi les chiens curarisés la réaction d'asphyxie qui a été faite seulement sur un chien, prise au cours de la discussion n'appartenait qu'à un seul chien, comme confirmation que nous avons reçu des changements adéquats pendant l'asphy-

xie, même sous ces circonstances. Chez 6 chiens à thorax ouvert, on avait exécuté 18 asphyxies. 15 asphyxies étaient exécutées avec un réflexe dépressif gardé, et 3 étaient exécutées après une vagotomie.

Les réactions à thorax fermé sont analogues à celles pendant les expériences d'été (Fig. 12).

Le thorax ouvert et réflexe dépressif gardé, les réactions sont en général analogues au type et à la direction réactive des vasomoteurs pulmonaires (Fig. 13 et 14) pendant les saisons d'été. La différence concernant la proportion numérique des types particuliers se trouve dans le groupe des hypotensions positives. Pendant que le nombre des réactions négatives est proportionnelle au nombre des réactions négatives pendant les saisons d'été, le nombre des hypotensions pure des expériences d'hiver est moins, même sous les conditions d'une température plus haute de la chambre. Au cours des expériences d'été, l'hypotension pure est la puls fréquente forme de réaction, à l'effet dépresseur conservé (cca 47%). Au contraire, pendant les expériences d'hiver on constate le plus souvent que le résultat de la lutte entre l'effet du métabolite et celui du dépresseur se manifeste sous la forme d'un résultat compromis (cca 60%). Nous n'avons pas examiné la cause de cette différence.

Les résultats interprétés dans ce travail font seulement une partie de faits fixés, contenus dans 348 réactions vasomotrices pulmonaires enregistrées. Cette communication ne comprend que les résultats obtenus par l'asphyxie. Les résultats atteints par d'autres influences, excepté les résultats cités, seront décrits dans une des communications suivantes, ou nous avons l'intention d'essayer de montrer quelques facteurs à cause desquels les vasomoteurs reagissent d'une manière TRÈS HÉTÉROGÈNE sur l'influence des hormones. Nos résultats, obtenus à l'aide des hormones, montrent une analogie complète avec les constatations des différents auteurs, c'est-à-dire ils sont aussi hétérogènes et contradictoires comme les leurs, paraissant ainsi chaotiques. Cependant, quelques uns de nos résultats nous incitent à chercher les motifs de cette forme hétérogène, aussi bien que de fixer éventuellement LE MODE ET LES MOYENS POUR ATTEINDRE DES REACTIONS CONFORMES. Pour cela nos conclusions actuelles sont limitées sur le matériel, compris par rapport à l'asphyxie.

Dans ce matériel est clairement montré que l'accumulation des métabolites dans le sang provoque des réactions typiques vasomotrices. En général nos résultats s'accordent avec les constatations de Löhr et des autres investigateurs, qui ont fait des recherches sur l'influence de CO_2 sur les réactions des vasomoteurs pulmonaires. Dans ces interprétations le rapport de CO_2 et d'adrénaline, conçu à la manière de Löhr, n'est pas touché, mais étant donné que nous n'avons pas provoqué l'inhibition de l'effet d'adrénaline, il est bien évident qu'elle était présente dans le sang pendant nos investigations. D'après cela la condition de Löhr que la présence d'adrénaline soit indispensable pour l'effet de CO_2 est

accomplie. Quelques unes de nos expériences que nous exposerons plus tard montrent aussi que l'effet de CO_2 soit probablement conditionné par la présence d'adrénaline.

La réalisation du réflexe dépressif dans la région des vasomoteurs pulmonaires, les effets aigus de la rupture traumatique du vague même d'avantage (Fig. 7), montrent une analogie avec les résultats atteints par Carlson et Luckhardt (7) dans les vaisseaux sanguins pulmonaires par stimulation du vague. Nos résultats s'accordent aussi avec la constatation de Wearn, Ernstene et Bromer (55), c'est-à-dire de Wearn, Barr et Germann (54), que la plupart de capillaires pulmonaires en repos, sont à l'état de vasoconstriction et en état de vasodilatation au cours du travail.

En essayant de faire quelques conclusions sur nos expériences concernant la réaction des vasomoteurs pulmonaires sur l'asphyxie, nous pouvons faire l'exposé suivant:

1. La direction élémentaire de réaction des vasomoteurs pulmonaires sous l'influence d'asphyxie, se manifeste consecutivement par une hypotension non équivoque et claire, provoquée probablement par la VASODILATATION des branches des artères pulmonaires.

2. Cette direction élémentaire peut être AUGMENTÉE, CACHÉE, ou SUPPRIMÉE, même inversée, par la SUPERPOSITION ou INTERPOSITION d'une ou de quelques influences. Ces influences peuvent provenir de l'appareil respiratoire (mouvements du thorax) de la circulation sanguine (réflexe dépressif), mais elles peuvent aussi arriver directement de l'extérieur sous forme de facteurs de température de l'air respiré (INFLUENCE OECOLOGIQUE).

3. La direction d'activité de ces influences ACCESSOIRES ou SECONDAIRES peut s'accorder avec la direction élémentaire (mouvements du thorax, haute température de l'air), mais la direction peut être aussi contraire à la réaction élémentaire (réflexe dépressif, froid, irritation du vague). L'effet final dépendra de la victoire d'une influence unique ou d'influences réunies, même renforcées par d'autres influences).

4. Nos expériences nous ont montré jusqu'à présent 4 participants (peut-être même 5?) dans l'agitation des réactions vasomotrices pulmonaires:

a) L'activateur élémentaire est probablement le groupe de métabolites, dont la circulation se réalise directement par la fonction respiratoire. Ceci résulte du fait, que cette réaction devient réalisée grâce à l'empêchement de la fonction respiratoire et par éloignement d'autres influences sur les vasomoteurs pulmonaires. L'intervention d'autres participants dans cette réaction élémentaire au cours de nos expériences se présente COMME UN DÉRANGEMENT pour la découverte de la RÉACTION ÉLÉMENTAIRE ELLE-MÊME. L'intervention dérangement dans la réaction élémentaire provoque une DES FORMES HÉTÉROGÈNES ou INDIFFÉRENTES de réaction des vasomoteurs pulmonaires. En

écartant ces facteurs dérangeants NOUS AVONS DÉCOUVERT LA RÉACTION ÉLÉMENTAIRE. Cependant cette influence sur les vasomoteurs peut ÊTRE DESIGNÉE comme DÉRANGEANTE SEULEMENT du point de vue de nos INVESTIGATIONS. Du point de vue de l'organisme elle présente l'expression de la RÉALISATION D'UNE RELATION CORRELATIVE dans ses fonctions.

b) Les mouvements respiratoires du thorax ont un grand effet sur la circulation pulmonaire. Cependant cette intervention est externe et passive sans effet sur la réaction des vasomoteurs ni par la voie humarale ni par la voie nerveuse, mais à un effet tout à fait mécanique, par le changement de la pression intrathoracique.

c) Le réflexe dépressif entre dans la circulation pulmonaire certainement par la bradycardie cardiaque et par remplissage augmenté du ventricule gauche. Pourtant il est possible qu'il entre directement dans la réaction vasomotrice en provoquant la vasoconstriction (?). Les asphyxies qui étaient exécutées immédiatement après la vagotomie, nous laissent croire sur cette possibilité. En s'opposant à la direction d'effet de la réaction élémentaire des vasomoteurs, il peut changer la direction élémentaire aux degrés différents et à des manières diverses: de la domination claire de la réaction asphyctique, par l'intermédiaire de formes passantes, jusqu'à la domination claire de la réaction dépressive. C'est pour cela qu'il y a une variété de formes quand les deux facteurs agissent en même temps. Par la vagotomie, le réflexe dépressif devient suspendu, après quoi les métabolites restent comme seuls stimulants, en faisant des échanges directement par la fonction respiratoire (si une troisième influence n'arrivait pas).

d) La température froide de l'air respiré, agitant la réaction vasoconstrictrice des vaisseaux sanguins pulmonaires, dérange l'effet des métabolites, accumulés pendant l'asphyxie. En même temps elle facilite la domination du réflexe dépressif dans la région de l'artère pulmonaire. Nous n'avons pas recherché l'effet de la température d'air hors de l'asphyxie.

Il paraît que chacun des stimulants nommés de vasomoteurs pulmonaires s'inclut dans la réaction du procès dans la réalisation du quel il participe lui-même. Ayant effet sur les vasomoteurs pulmonaires, chacun d'entre les activateurs dirige, à une manière ADÉQUATE, leur réaction vers la direction de son procès. On a l'impression que les vasomoteurs pulmonaires entrent subitement et simultanément en relations réactives avec plusieurs systèmes fonctionnels, en assurant à chaque cours réactifs, proportionnellement à SA SIGNIFICATION AIGUE pour l'organisme, les conditions nécessaires dans la région pulmonaire, INDISPENSABLES pour sa réalisation. Nos investigations n'ont découvert probablement qu'un nombre insignifiant de liaisons corrélatives entre la région pulmonaire et les autres parties de l'organisme. La méthode dont nous nous sommes servi pendant l'examen de ces corrélatives, consiste principalement en cela, que nous avons empêché successive-

ment que les cours fonctionels particuliers prennent contact avec la réaction des vasomoteurs pulmonaires. Nous avons ainsi atteint **PER EXCLUSIONEM** que les réactions des vasomoteurs pulmonaires deviennent encore plus simples et plus spécifiques.

C'est pour cela que nous avons considéré qu'il est en particulier indispensable d'établir pour chacun des activateurs de vasomoteurs pulmonaires: la direction d'effet et le type de réaction, qu'il agite dans la région de l'artère pulmonaire; les conditions sous lesquelles se peut réaliser la réaction adéquate sur l'effet de l'activateur en question; le mode d'inclusion de la réaction dans la réponse commune; **LE PROCES ELEMENTAIRE**, dans le quel l'activateur correspondant participe **HORS DU POUMON**; etc.

5. Les expériences avec la curarisation donnaient les mêmes résultats. comme les investigations à thorax ouvert combiné avec la vagotomie. La curarisation nous a découvert en dehors de cela, que curare possède aussi la capacité d'inhibition du réflexe dépressif, c'est-à-dire, qu'il a l'effet d'un **POISON VÉGÉTATIF**.

6. La direction de réaction vasodilatatrice de l'artère pulmonaire pendant l'asphyxie, s'accorde avec la règle générale physiologique, que l'augmentation de la fonction d'un organe, mène à une **VASODILATATION** parallèle.

7. Les réponses des vasomoteurs pulmonaires sur l'effet de carbodioxyde et d'autres métabolites, accumulés dans le sang pendant l'asphyxie, **SE RÉALISENT EN MÊME TEMPS ET SOUS LES MÊMES CONDITIONS**, lesquelles mènent à **L'ACTIVATION MAXIMALE DU CENTRE RESPIRATOIRE**, qu'on voit d'après les mouvements augmentés du thorax (Fig. 1 et 12). Cela veut dire, que **LES MÊMES ACTIVATEURS**, qui agitent la ventilation pulmonaire, déterminent des **CHANGEMENTS ADÉQUATS** aussi dans la région **DE L'ARTÈRE PULMONAIRE**, c'est-à-dire au même endroit où s'élimine le CO_2 de l'organisme, comme la **CAUSE** de la ventilation pulmonaire.

A. Saboljev und B. Perić

ÜBER VASOMOTORISCHE REAKTIONEN AN DER HUNDELUNGE

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit ist aus einer Reihe von Untersuchungen hervorgegangen, die mit der Absicht unternommen waren, die Ansicht namhafter Physiologen der älteren Schule, wie Schäffer, Starling, Biedl, Miescher und anderen, — experimentel zu bestätigen, dass nämlich die Metaboliten die Eigenschaft besitzen, auf jene Organe wie Aktivoren zu wirken die sich an ihren Umbau und Abbau beteiligen. Aus zwei Gründen haben wir dabei die Lungenarterie als

Prüfungsobjekt gewählt: 1. Wir wissen aus der Literatur, besonders aus der Monographie über die Regulierung der Atmung von Hess (29) dass die Arteria pulmonalis und ihre Äste, weder auf bestimmte Hormone, noch auf vegetative Impulse ADÄQUAT mit ausgeprägten vasomotorischen Effekten reagiert. Und 2. hat schon Miescher (41) mit seinen Experimenten nachgewiesen, dass die Funktion der Lunge unter dem Einfluss des CO₂ im Blute entsprechend aktiviert zu werden pflegt. Deshalb haben wir erwartet dass das CO₂ auch im Gebiete der Lunge, d. h. den Arterien und Bronchien eine entsprechende Wirkung äussern wird.

Aus diesen Gründen haben wir den Organismus des Hundes in eine solche Situation überführt, in der eine maximale Aktivität des Brustkorbes, bzw. der Atmungsmechanik besteht. Dies erreichten wir durch Unterbrechung, bzw. Verhinderung der Atmung, also durch Herstellung einer Asphyxie. Es interessierte uns wie die Lungenvasomotoren unter denjenigen Einflüssen, die eine maximale Aktivität der respiratorischen Motorik des Thorax hervorrufen, reagieren. Zu diesem Zwecke registrierten wir die Bewegungen des Thorax, und zwar die Bewegung der Respirationsluft nach der Methode von Konzett—Rössler (39) und gleichzeitig die Blutdruckänderungen in der Art. femoralis und in der rechten Herzkammer. Die Blutdruckkurven haben wir mittels eines Quecksilbermanometers auf eine Kimographiontrommel projiziert, auf der überdies Zeitsignale festgehalten wurden.

Bei allen Versuchen an den Hunden haben wir nicht nur den Einfluss der Asphyxie, sondern auch die Wirkung einiger Hormone und solcher ihnen verwandten Substanzen studiert. Indes wollen wir im Rahmen dieser Arbeit nur die Resultate besprechen, die wir mit Hilfe von Asphyxie erzielen konnten, während von jenen, die unter den Einfluss von Hormonen entstanden, in einer späteren Arbeit die Rede sein wird. Diese Publikation stellt nur einen kurzen Auszug und vorläufige Mitteilung über eine mühevollen und jahrelangen Arbeit dar, über die ausführlicher in nächster Zeit berichtet werden wird.

Es wird über Versuche an 47 Hunden berichtet, bei denen durch Asphyxie 157 vasomotorische Reaktionen ausgelöst wurden. Bei dieser Untersuchungsreihe wurden 109 Reaktionen an 35 Hunden in den Sommermonaten und 48 Reaktionen an 12 Hunden in den Wintermonaten beobachtet. Bei 2 Hunden aus den Wintermonaten wurden solche Reaktionen nach Kurarisieren ausgeführt. Alle anderen Reaktionen, also an 45 Hunden, wurden bei geöffnetem Thorax und darüber hinaus bei einer kleineren Anzahl von Hunden auch vor der Eröffnung des Thorax beobachtet.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen die Verfasser zu folgenden Ergebnissen:

I. Bei den Asphyxien in den Sommermonaten reagieren die Lungenvasomotoren nur dann auf einzigartige und typische Weise, wenn nach der Eröffnung des Thorax beide Vaguse durchschnitten wurden. In diesen Falle reagieren die Vasomotoren auf die Asphy-

xie gesetzmässig mit einer deutlichen Vasodilatation. Bleiben hingegen die Vaguse intakt, dann schaltet sich in die vasomotorische Reaktion der Lunge durch Anhäufung der Metaboliten im Blute noch der depressorische Reflex ein. Dieser Depressor-reflex stört dann auf verschiedene Weise und auf den verschiedenen Reaktionsstufen die Auswirkung der Reaktion. Bei geschlossenem Thorax sind die Besonderheiten der Reaktionen noch dadurch verdeckt, dass sich neben dem Depressorreflex noch der negative intrathorakale Druck einschaltet. Nach 3-jährigen Versuchen kann festgestellt werden, dass nach Eliminierung aller anderen eventuell konkurrierenden Aktivatoren, die Metaboliten sich als alleinige Aktivatoren im Gebiete der Lungenvasomotoren auswirken können.

Wenn z. B. während der Asphyxie, ausser den Metaboliten auch noch der Aortendepressor wirkt, so entstehen Reaktionen, die wir als das Endergebnisse eines Kampfes aufzufassen haben, der sich zwischen zwei verschiedenen Faktoren mit ihren Einwirkungen auf die Lungenvasomotoren abspielt. Bei diesem Kampfe kann der eine oder der andere Aktivator einen reinen und graphisch darstellbaren Sieg davontreiben. Es können aber andererseits auch Reaktionen entstehen, bei denen die Einwirkung beider zum Ausdruck gelangt. In der graphischen Darstellung Nr. I. wird das Zahlenverhältnis der Resultate bei diesem Kampfe, sowie auch der Effekt der Ausschaltung eines Teilnehmers an dem Kampfe durch Vagotomie ausgedrückt. In der Graphischen Darstellung II. sind ähnliche Ergebnisse bei den Tierversuchen in der Wintermonaten erkennbar, bei denen neben dem Depressor als antagonistischer Aktivator auch noch die Kälte in Erscheinung tritt.

Aus der graphischen Darstellung I erkennen wir weiterhin, dass sich die Effekte bei den Sommerexperimenten in folgenden Besonderheiten äussern:

1. Bei 15 Hunden sind es die Metaboliten allein, die als einzige und dominierende Faktoren Vasodilatation hervorrufen. Der Depressorreflex scheint völlig zu fehlen. (Fig. 2) In den Sommermonaten ist dieser Reaktionstypus der häufigste.

2. Bei 14 Hunden kommt neben den Metaboliten auch der Depressorreflex zur Auswirkung, was sich in drei verschiedenen Formen dokumentiert. (Fig. 3, 4, 5)

3. Nur bei 6 von insgesamt 35 Hunden dominiert die Wirkung des Depressorreflex. (Fig. 6)

4. Bei den 20 Hunden mit teilweiser oder gänzlich verdeckter Vasodilatation wurde nachträglich die beiderseitige Vagotomie ausgeführt. Daraufhin kam es bei nicht weniger als 18 Hunden zu einer maximalen Vasodilatation. (Fig. 8) Bei den übrigen 2 Hunden manifestiert sich, wahrscheinlich unter dem Einfluss eines dritten, von uns aber nicht erforschten Faktors, ein postasphytischer Druckanstieg. Fig. 9)

II. Im Gegensatz zu den Sommerexperimenten, sind die Ergebnisse bei den Winterversuchen verschieden. Sie sind abhängig von

der Zimmerlufttemperatur. Dabei lässt sich im Besonderen folgendes feststellen:

1. Bei einer Zimmerlufttemperatur von 18 bis 20 Grad Celsius sind die Reaktionen ausnahmslos durch das Fehlen einer Vasodilatation charakterisiert. Die Vasodilatation fehlt in allen jenen Fällen bei denen Vagotomie unterblieben war; es dominiert dann absolut der Depressorreflex. Zwar verändert die Vagotomie nicht die Richtung der Reaktion, sie schliesst aber die Depressorwirkung aus, was sowohl aus der Blutdruckkurve der Aorta, sowie auch der Pulmonalis deutlich hervorgeht. (Graphische Darstellung Nr. 2.)

Bei 4 Versuchstieren wurden 30 solche Reaktionen registriert und zwar:

a) 10 Registrierungen mit ausgesprochener Depressorreaktion. Bei allen dominiert deutlich der Einfluss des Depressors, wobei eine Hypotonie nicht festzustellen ist. (Fig. 10) Nach allem entstand die Dominanz des Depressors dadurch, dass die niedrige Temperatur der Respirationsluft mit ihrer vasokonstriktorischen Wirkung den Depressor unterstützt und gleichzeitig den Einfluss der Metaboliten verhindert.

b) Bei allen 20 Registrierungen, die nach Vagotomie an den 4 Hunden vorgenommen wurden, zeigt sich der Verlust jeder depressorischen Reaktion. Doch verhindert die Kälte die Auswirkung des Metaboliteneinflusses. (Fig. 11) Es besteht daher keine Hypotonie.

2) Nach Erwärmung der Zimmerlufttemperatur auf 27 bis 30 Grad Celsius führten wir Untersuchungen bei 8 Hunden durch. Von diesen wurden Reaktionen an 2 Hunden nach der Vergiftung mit Kurare, während alle anderen in der üblichen Weise nach der Eröffnung des Thorax vorgenommen wurden. Im Rahmen dieser Veröffentlichung wird nur eine Asphyxie-Reaktion beim kurarisierten Hund mit der Absicht, den Nachweis zu erbringen, demonstriert, dass wir unter solchen Voraussetzungen adäquate Veränderungen erzielen können. Bei den anderen 6 Hunden nahmen wir 18 Asphyxie nach Thoracotomie vor. Davon 15 mit erhaltenem Depressor und 3 nach Vagotomie.

Die Reaktionen bei Hunden mit geschlossenem Thorax entsprechen jenen der Sommerexperimente. (Fig. 12)

Bei offenem Thorax und erhaltenem Depressorreflex verhalten sich die Reaktionen im allgemeinen analog dem Typus und der Richtung pulmonaler Vasomotorenreaktion in der Sommersaison. Der Unterschied liegt nur in der Gruppe ausgesprochener Hypotonien im Hinblick auf das Zahlenverhältnis der einzelnen Typen. Während die Zahl der negativen Reaktionen im Winter der Zahl der negativen Reaktionen im Sommer proportional ist, ist die Anzahl reiner Hypotonien bei den Winterexperimenten viel kleiner, selbst unter der Voraussetzung hoher Zimmerlufttemperatur. Bei den Sommerexperimenten ist die reine Hypotension die häufigste Reaktionsform, bei erhaltenen Depressor (ungefähr 47%). Dazu im Gegensatz endet der Wettstreit zwischen Metaboliten und dem Depres-

sor im Winter mit einem Resultat des Kompromisses (ca 60%). Die Causa dieses Unterschiedes haben wir indes nicht näher untersucht.

Die in dieser Arbeit gezeigten Resultate stellen nur einen Bruchteil der Ergebnisse dar, die wir in nicht weniger als 348 Registrierungen vasomotorischer Reaktionen der Lunge fest stellen konnten. Hier sind nur jene festgehalten, die durch Asphyxie hervorgerufen wurden. Die durch andere Einflüsse erzielten Resultate werden wir in einer späteren Mitteilung darlegen, in der wir versuchen wollen, die Gründe aufzuzeigen, warum die Vasomotoren so heterogen auf den Einfluss von Hormonen reagieren. Hier sei vorläufig nur so viel erwähnt, dass sich unsere Resultate bei der Verwendung von Hormonen vollkommen mit denen anderer Autoren decken, jedenfalls insofern, als sie genau so heterogen und widerspruchsvoll, das heisst geradezu chaotisch sind. Inzwischen erwecken einige unserer Resultate in uns die Hoffnung, dass wir nicht nur die Ursache dieser Heterogenität aufklären, sondern auch die Art und die Mittel zur Erzielung einheitlicher Reaktionen finden könnten. Da unsere Versuche in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen sind, beschränken wir uns heute bewusst nur auf die Ergebnisse, die wir mit Asphyxie erzielten.

Aus dem uns zur Verfügung stehenden Material geht hervor, dass eine Anhäufung von Metaboliten im Blute typische vasomotorische Reaktionen hervorruft. Dabei stimmen unsere Ergebnisse im Wesentlichen mit denen Löhrs und anderer Forscher überein, die den Einfluss des CO_2 auf die Reaktion der Lungenvasomotoren untersuchten. Bei unseren Ausführungen haben wir das Verhältnis des CO_2 zum Adrenalin, wie es Löhr forderte, nicht berührt. Aber da wir die Adrenalinwirkung durch nichts ausschalteten oder einschränkten, ist die Annahme berechtigt, dass das Adrenalin bei unseren Versuchen im Blute immer zugegen war. Est ist daher die Bedingung Löhr's erfüllt gewesen, derzufolge das Adrenalin für die Wirkung des CO_2 unumgänglich notwendig ist. So scheinen auch einige unserer Experimente zu beweisen, dass die CO_2 — Wirkung nur durch die Anwesenheit des Adrenalins ermöglicht war.

Die Manifestierung des Depressorreflexes im Gebiete der Lungenvasomotoren und noch mehr der akute Effekt der Vagotomie (Fig. 7) zeigt Analogien zu den Folgen, die Carlson und Luckhardt durch blossen Vagusreiz in den Lungengefässen hervorriefen. Des Weiteren stehen unsere Ergebnisse mit den Befunden von Wearn, Ernestene und Bromer, Wearn, Barr und German im Einklang, dass nämlich der Grossteil der Lungenkapillaren bei Körperruhe sich im Zustand der Vasokonstriktion befindet und dass es bei Bewegung und bei der Arbeit zur Vasodilatation kommt.

Wen wir versuchen aus unseren Experimenten in Bezug auf die Reaktion der Lungenvasomotoren durch Asphyxie Schlüsse zu ziehen, dann kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Unter dem Einfluss der Asphyxie äussert sich die Reaktion der Lungenvasomotoren grundsätzlich in einer eindeutigen und rei-

nen Hypotonie, welche aller Warscheinlichkeit nach durch Vasodilatation der Lungenarterien zustande kommt.

2. Diese Reaktionsform kann durch gleichzeitige Superposition oder Interposition eines oder auch mehrerer Einflüsse verstärkt, verdeckt oder auch unterdrückt werden, ja sie kann sogar in verkehrter Richtung erfolgen. Solche Einflüsse stammen entweder aus dem Respirationstrakt selbst (Thoraxbewegungen) oder aus dem Kreislaufapparat (Depressorreflex) oder aber sie gelangen direkt aus der Umgebung in der Form der Temperatur der eingeatmeten Luft zur Auswirkung (also der ökologische Faktor).

3. Die Wirkungsart dieser akzessorischen oder sekundären Einflüsse kann dem Grundtypus entsprechen, d. h. mit ihm übereinstimmen (Thoraxbewegungen, hohe Zimmerlufttemperatur), sie kan aber auch in umgekehrter Richtung erfolgen (Depressorreflex, Kälte, Vagusreizung). Der Endeffekt hängt davon ab, welche Einflüsse, und zwar ein einzelner oder mehrere gemeinsam, als Sieger aus dem erwähnten Kampfe hervorgehen, respektive davon, inwieweit sich verschiedene solcher Faktoren gegenseitig dabei unterstützen.

4. Unsere Experimente liessen uns bisher mit Sicherheit 4 Teilnehmer (möglicherweise sind es auch 5) aufdecken, die die vasomotorischen Reaktionen in der Lunge massgeblich beeinflussen.

a) Der Hauptaktivator ist ohne Zweifel jene Gruppe von Metaboliten, deren Austausch sich unmittelbar durch die Atmung vollzieht. Dies geht aus der Tatsache hervor, dass die Reaktion bei Verhinderung der Atmung und bei Ausschaltung der anderen, auf die Lungenvasomotoren wirkenden Einflüsse in Erscheinung tritt. Die Einschaltung anderer Teilnehmer bei unseren Experimenten wirkt sich bei der Darstellung des Grundtypus der Reaktion als Störung aus. Diese Störung der Grundreaktion führt zu einer Heterogenese oder Indifferenz der Reaktionsformen der Lungenvasomotoren. Indem wir alle störenden Faktoren ausschalteten, gelang es uns die Grundreaktion auszulösen und darzustellen. Unterdessen dürfen wir diesen Einfluss auf die Lungenvasomotoren nur vom Gesichtspunkte unserer Untersuchungen als störung charakterisieren. Vom Standpunkt des Organismus selbst, stelen sie den Ausdruck der Realisierung korellativer Verbindungen innerhalb seiner Funktionen dar.

b) Die thorakalen Respirationsbewegungen wirken aussergewöhnlich intensiv auf die Blutzirkulation in der Lunge. Jedoch wirkt dieser Einfluss von aussen und ist passiv, so dass die Reaktion der Lungenvasomotoren selbst, weder auf hormonalem Wege noch über die Nervenbahnen beeinflusst wird, sondern sich vielmehr rein mechanisch durch die Veränderungen des intrathorakalen Druckes auswirkt.

c) Der Depressorreflex schaltet sich sicherlich durch Herzbradicardie und die erhöhte Füllung der rechten Herzkammer in Lungenkreislauf ein. Es ist jedoch möglich, dass er direkt auf die Vasomotorenaktion einwirkt, indem er Vasokonstriktion hervorruft

(?). Die unmittelbar nach der Vagotomie erzeugten Asphyxien und die dabei beobachteten reaktionen lassen uns jedenfalls eine solche Möglichkeit vermuten. Indem er sich der Wirkungsrichtung der Grundreaktion der Vasomotoren entgegenstellt, kann er auf verschiedene Art und auf verschiedenen Stufen den Grundtypus der Reaktion, und zwar von reiner Dominanz asphyktischer Reaktion über Übergangsformen bis zur reinen Dominanz depressorischer Reaktionen verändern. Daher die Buntheit der Formen bei gleichzeitiger Wirkung beider Faktoren. Nach der Durchschneidung des Vagus, also nach Wegfall des Depressors, bleiben als einzige Aktivatoren die Metaboliten bestehen, die sich durch die Atmungsfunktion unmittelbar austauschen (sobald sich nicht aus anderen Gründen irgendein dritter Einfluss Geltung verschafft).

d) Es scheint uns, dass die Kälte der Respirationsluft, die ja an sich die Vasokonstriktion an den Lungengefäßen fördert, den Einfluss der Metaboliten, die sich zur Zeit der Asphyxie im Blute angehäuft haben, hemmt. Die Kälte ist es auch, die gleichzeitig die Vorherrschaft des Depressorreflexes im arteriellen Lungenbereiche unterstützt. Ausserhalb der Asphyxie haben wir den Einfluss der Lufttemperatur allein für sich nicht untersucht.

Es sieht so aus, wie wenn sich jeder der genannten Aktivatoren der Lungenvasomotoren in die Reaktion und in jenes Geleise des Prozesses einschaltet, an dessen Verwirklichung er selbst interessiert ist. Bei der Wirkung auf die Lungenvasomotoren dirigiert jeder Aktivator adäquat seine Reaktion in die Richtung seines Prozesses. Man erhält den Eindruck, als wenn die Lungenvasomotoren gleichzeitig zu den Reaktions-verhältnissen mehrerer funktionaler Systeme in Beziehung treten, indem sie durch Sicherstellung der zur Realisierung notwendigen Voraussetzungen jedem System den Ablauf seiner Reaktion, entsprechend seiner momentanen Bedeutung für den Organismus, garantieren. Unsere Untersuchungen deckten wahrscheinlich nur eine unbedeutende Anzahl solcher korellativer Verbindungen zwischen der Lunge einerseits und dem übrigen Organismus andererseits auf. Die Methode, die wir beim Studium dieser Korellation anwändeten, bestand in Grunde darin, dass wir sukzessive die einzelnen funktionalen Abläufe auf die Reaktion der Lungenvasomotoren verhinderten. Auf diese Weise erreichten wir, so zu sagen per Exclusionem, dass die Vasomotorenreaktionen an der Lunge immer einfacher und in Beziehung auf Richtung geordneter wurden.

Deshalb hielten wir es für unumgänglich notwendig, für jeden Aktivator die Richtung seiner Wirkung und die Art seiner Reaktion festzustellen, die er auf die Lungenarterien ausübt. Ferner die Bedingungen festzustellen, unter denen sich eine adäquate Reaktion auf die Wirkung des betreffenden Aktivators erzielen lässt, des weiteren die Art und Weise zu erkennen, wie sich die entsprechende Reaktion am gemeinsamen Ausgang derselben beteiligt. Schliesslich ist es von Interesse gewesen, inwieweit der entspre-

chende Aktivator ausserhalb der Lunge am Urprozess mitwirkt und s. w.

5. Die Experimente nach dem Kurarisieren ergaben dieselben Resultate wie die Untersuchungen am offenem Thorax in Kombination mit der Vagotomie. Das Kurarisieren klärte uns ausserdem darüber auf, dass das Kurare die Eigenschaft besitzt, den Depressorreflex zu hemmen, d. h. es wirkt als vegetatives Gift.

6. Die vasodilatatorische Richtung des Reagierens der Lungenarterien bei Asphyxie stimmt mit dem allgemein gültigen physiologischen Gesetz überein, demzufolge eine Steigerung der funktion irgendeines Organes zur reaktiven Vasodilatation führt.

7. Die Antwort der Lungenvasomotoren auf die Einwirkung des Kohlendioxydes und anderer Metaboliten, die sich während der Asphyxie im Blute vermehrten, erfolgt zur gleichen Zeit und unter denselben Umständen, die zur höchsten Aktivierung des Atemzentrums führen. Dies geht aus den maximalen Exkursionen des Thorax hervor (Fig. 1 und 12). Ohne Zweifel verursachen dieselben Aktivatoren, die die Lungenventilation regulieren, adäquate Veränderungen auch an den Lungenarterien, also am gleichen Orte, an dem das CO₂ als der Urheber der Lungenventilation ausgeschieden wird, sobald sie nicht durch konkurrierende Einflüsse verhindert werden.

BIBLIOGRAFIJA

1. Bayer G.—Bethe—Bergmann: Handbuch der normalen und pathologische Physiologie, Bd. II Atmung — 264. Berlin, Springer-Verlag. 1925 g.
2. Bethe—Bergmann — 57 (VII) 2.
3. Biedl A.: Innere Sekretion, Dritte Auflage, I Theil — 16. Berlin, Urban & Schwarzenburg Verlag. 1915 g.
4. Brodie, T. G. and W. E. Dixon—J. of. Physiol. Bd. 30 S. 487. 1904 g.
5. Brodie, T. G. and W. E. Dixon: J. of Physiol. 30 S. 487. 1904 g.
6. Burton—Opitz, R.: Zbl. für Physiol. Bd 21 S. 95. 1907 g.
7. Carlson, A. J. and Luckhardt, A. B.: Amer J. Physiol. 54—55. 1920/21 g.
8. Cloetta, M. und Anderes, E.: Arch. f. exp. Pathol., 76, — 125 — 1918 g.
9. Cloetta, M. und Anderes, E.: Arch. f. exp. Pathol. 77, — 251. 1914 g.
10. Dale, H. H.: J. of Physiol. 34, — 163. 1906 g.
11. Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: J. of. Physiol. 41, — 318. 1910 g.
12. Daly, I. de Burgh: J. of Physiol. 65, — 422. 1928 g.
13. Daly, I. de Burgh: J. of Physiol. 69, — 238. 1930 g.
14. Drinker, C. K. Churchill, E. D., and Ferry, R. M.: Amer. J. of. Physiol. 77, — 950. 1926 g.
15. Ducret, S.: Pflügers Arch. 225, — 669. 1930 g.
16. Fleisch, A.: Pflügers Arch. 224, — 399. 1930 g.
17. Fühner, R. and Starling, E. H.: J. of. Physiol. 47, — 286. 1913 g.
18. Geppert, J. und Zuntz, N.: Pflügers Arch. 42, — 189. 1888 g.
19. Gerhardt, D.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 44, — 161 — 1900 g.
21. Graham: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 25, — 1881 g.
22. Guber, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 75, — 1914 g.
23. Hall, H. L.: Amer. J. of Physiol. 72, — 446. 1925 g.
24. Henderson, L. J.: Ergebnisse Physiol., 8, — 254. 1909 g.
25. Henderson, L. J.: Amer. J. of. Physiol. 25, — 5, 1910 g.
26. Henderson, L. J.: Amer. J. of. Physiol. 28, — 250. 1910 g.
27. Henderson, L. J.: Amer. J. of Physiol. 27, — 1. 1910 g.

28. Hess, W. R.: Die Funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems, Basel — 1948 g.
29. Hess, W. R.: Die Regulierung der Atmung, Leipzig. 1931 g.
30. Heymans, C. Klin. Wschr. 9 (15), — 637. 1930 g.
31. Heymans, C.: And Bouckaert J. J.: J. of Physiol. 69, 254. 1930 g.
32. Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bern 1939 g.
33. Ketcham, C. S. King.: J. and Hooker, D. R.: Amer. J. of Physiol. 31, — 64. 1912/13 g.
34. Krawkow, N. P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 151. 583. 1913 g.
35. Langendorf, O.: Zbl. f. Physiol. Bd. 21. 551. — 1907 g.
36. Laux, I.: Pflügers Arch. 224. — 110. 1930 g.
37. Le Blanc, E. und de Lind van Wyngaarden: Pflügers Arch. 204, 601. — 1924 g.
38. Löhr, H.: Zschr. f. ges. exp. medizin, Bd. 39, — 67. 1923 g.
39. Konzett-Rössler, R., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 195, — 71. 1940.
40. Mellin, G.: Skandinav Arch. f. Physiol. u. Pharmacol. Bd. 15. — 147. — 1904 g.
41. Miescher-Rüsch: Arch. f. Physiol. 1885. — 355.
42. Oliver and Schafer: J. of Physiol. 18. 230. 1895 g.
43. Papilian et Cruceanu: Journ. de Physiol. et Pathol. gen. 2, — 330. 1930 g.
44. Petitjean, G.: Journ. de Physiol. et Pathol. gen. 10, — 412, 1908 g.
45. Rein: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Siebente Auflage, Berlin, Springer-Verlag, 1943 g.
46. Roberts, Fr.: J. of Physiol. 55, — 346. 1921 g.
47. Rothlin, E.: Klin. Wschr. 9, — 1925 g.
48. Rothlin, E.: Biochem. Zschr. 111. 257. 1920 g.
49. Severini, L.: Zentralblatt, d. med. Wiss. 1882. — 165.
50. Starling, E. H.: Lancet. 1905 g.
51. Toyama, R.: Z. f. exp. medizin. 46, — 168. — 1925 g.
52. Velich, A.: Wien, med. Wschr., 1898 g. No 26.
53. Verzar, F.: Innere Sekretion, Basel, 1948.
54. Voegtlin and Wiggers J.: J. Pharmacology, 11, — 168. 1918 g.
55. Vearn, J. T. Barr, J. S. and Germann, W. J.: Proc. Soc. exp. Biol. and Medic. 24, — 114. 1929 g.
56. Wearn, J. T. Ernsten, A. C. and Bromer, A. W.: Amer. J. of Physio. 85, — 419. 1928 g.
57. Weber, E.: Arch. f. anat. u. Physiol. 1910/11. — 337. 1912. 383.

