



25 109

H3169

Polska Akademia Nauk  
Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii  
Kierownik Zakładu: Prof.dr hab.med.W.Olszewski

Rozprawa doktorska pt.

BADANIA PATOGENEZY WRZODU STRESOWEGO ŻOŁĄDKA  
U SZCZURÓW PODDANYCH UNIERUCHOMIENIU.

Rozprawę przedstawia:

lekarz Marek Durlik

asystent Kliniki Chirurgii Ogólnej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplo-  
mowego

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med.

A.Kawalski

Promotor rozprawy:

Profesor dr hab.med.Waldemar Olszewski

Warszawa maj 1986

Pragnę gorąco podziękować mojemu Promotorowi Panu Profesorowi Waldemarowi Olszewskiemu, kierownikowi Zakładu Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii PAN, za cenne rady i wskazówki udzielane mi w czasie wykonywania pracy. Wyrażam również serdeczne podziękowanie Panu Profesorowi Rogerowi Benichoux, kierownikowi Kliniki Chirurgii Ogólnej i Instytutu Chirurgii Doświadczalnej Uniwersytetu w Nancy, za podsuniecie mi koncepcji pracy i umożliwienie częściowego wykonania badań.

Mojemu Nauczycielowi i kierownikowi Panu Profesorowi Andrzejowi Kawalskiemu dziękuję za stworzenie warunków, dzięki którym mogła powstać niniejsza praca, oraz Panu Docentowi Aleksandrowi Wasiutyńskiemu za umożliwienie mi wykonania dokumentacji patomorfologicznej, a Panu Doktorowi Markowi Cieciorze za wyrażenie zgody na wykonanie w kierowanym przez niego ośrodku komputerowym analizy statystycznej danych.

Moim Kolegom z Zakładu Chirurgii Doświadczalnej PAN i z Kliniki Chirurgii Ogólnej CMKP dziękuję za pomoc i stworzenie przyjacielskiej atmosfery w czasie wykonywania pracy. Szczególne podziękowanie chciałbym złożyć mojej żonie za wykazywaną mi w ciągu ostatnich dwóch lat pomoc i za wyrozumiałość, oraz za słowa zachęty, bez których nigdy nie powstałaby obecna praca.

A Monsieur le Professeur R.Benichoux

Qui a guidé nos premiers pas en chirurgie  
experimentale

Que nous remercions de l'immense aide apportée  
à la réalisation de ce travail

Que nous remercions de l'accueil chaleureux  
qu'il nous a fait

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression  
de notre profonde gratitude

## Spis treści

I. Wstęp	
1. Sformułowanie problemu .....	1
2. Rys historyczny .....	3
3. Współczesne poglądy na patogenezę wrzodu stresowego .....	5
4. Patomorfologia wrzodu stresowego .....	26
5. Aspekty kliniczne wrzodu stresowego żołądka .....	28
II. Cel pracy .....	37
III. Materiał i metody .....	38
IV. Wyniki .....	47
V. Omówienie wyników .....	57
VI. Zakończenie i wnioski .....	71
VII. Streszczenie .....	73
VIII. Piśmiennictwo .....	79
IX. Dokumentacja .....	93

## I. Wstęp

### 1. Sformułowanie problemu

Ostre krwotoczne owrzodzenie żołądka i dwunastnicy /acute hemorrhagic gastroduodenal ulceration/, krwotoczne, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka /hemorrhagic erosive gastritis/, ostre zmiany błony śluzowej żołądka i dwunastnicy / AGMI-acute gastroduodenal mucosal lesion/ są nazwami używanymi powszechnie w klinice dla określenia licznych, płaskich owrzodzeń ograniczonych początkowo do błony śluzowej i występujących głównie w żołądku i dwunastnicy, natomiast znacznie rzadziej w jelicie cienkim i grubym.

Brak typowego dla owrzodzeń trawiennych podśluzówkowego włóknienia wynika z ogromnej dynamiki tych zmian, które pojawiają się w okresie od kilku minut do kilku godzin od zadziałania czynnika stresowego, którym mogą być:

- ciężkie urazy wielonarządowe, oraz rozległe zabiegi chirurgiczne,
- zakażenia uogólnione, oraz niewydolność wielonarządowa,
- rozległe oparzenia,
- urazy czaszkowe,
- długotrwałe stresy,

Większość autorów nie zalicza do wrzodów stresowych zmian pochodzenia polekowego lub poalkoholowego pomimo ich podobnego makroskopowego i histopatologicznego charakteru motywując to odmiennym mechanizmem powstawania, który polega na miejscowym działaniu czynników drażniących, bez udziału ogólnoustrojowych mechanizmów neurohormonalnych /32,36,106,107/.

Wrzód stresowy jest powikłaniem występującym szczególnie często u chorych leczonych w oddziałach chirurgicznych i intensyw-

nej opieki medycznej. Pomimo wprowadzenia w ostatnim dziesięcioleciu do powszechnego użycia nowoczesnych metod diagnostycznych /endoskopia, angiografia/, oraz leczniczych /blokerów receptorów H<sub>2</sub>, całkowite żywienie pozajelitowe/ częstość operacji z powodu krwawienia z wrzodu stresowego wzrosła z 1,5% w 1972 r. do około 18% w 1982 r. /60/. Duża śmiertelność pooperacyjna związana z chirurgicznym leczeniem krwawienia z wrzodu stresowego / 30-50%/ /53/, oraz podawana przez większość autorów zawodność powszechnie stosowanej profilaktyki za pomocą blokerów receptorów H<sub>2</sub> /2,10,32,125,130/ inspirowuje badaczy w wielu krajach od ponad dwudziestu lat do poszukiwania skutecznej metody leczenia do której kluczem pozostaje złożona i nie do końca wyjaśniona patogeneza tej choroby.

## 2. Rys historyczny

Pierwszy opis zmian krwotocznych w żołądku u chorej zmarłej w wyniku uderzenia pogrzebaczem w głowę przedstawił w 1772 roku w Londynie John Hunter.

Następnie kolejno Baille w 1779 r., a następnie Jager w 1913 r. są autorami podobnych doniesień łączących występowanie krwotocznych owrzodzeń żołądka z wcześniejszym urazem mózgowym. Curling / 26/ w 1842 r. opisał występowanie krwotocznych zmian żołądkowych u dziesięciu ciężko oparzonych chorych. Billroth /11/ w 1867 r. opisał mnogie owrzodzenia żołądka i dunastnicy u chorej zmarłej 6 dni po operacji wola szyjnego, z powodu powikłań septycznych. Później autorami podobnych obserwacji byli Wilks i Maxer w 1889 r., von Eiselberg w 1889 r., Nietsche i Busse w 1905 r., von Winniarter w 1911 r. Geradine i Helmholtz w 1915 r. podają jako pierwsi opis licznych owrzodzeń z towarzyszącymi niekiedy przedziurawieniami jakie zaobserwowali u dzieci po przebytych operacjach śródczaszkowych. Jednocześnie pojawiają się pierwsze teorie próbujące wytłumaczyć przyczynę powstawania tych zmian. Autorem takiej pierwszej teorii był Rokitansky / 95/, który w 1841 r. stwierdził " Wrzód żołądka jest chorobą mózgową". Już w rok później Curveil - hier wysuwa " teorię naczyniową", według której za powstawanie owrzodzeń żołądka odpowiedzialne są zaburzenia czynności sieci naczyń krwionośnych błony śluzowej.

Za tą teorią opowiadają się również Virchow i jego uczeń Elsaesser w 1846 r. / 37 /. Dopiero Cushing / 25 / w 1932 roku łączy obie teorie w jedną , według której zaburzenia ukrwienia błony śluzowej żołądka mogą być spowodowane przez sty-

mulację układu nerwowego. Selye /101/ w 1936 r. wprowadza pojęcie wrzodu stresowego jako reakcji organizmu na szkodliwe bodźce zewnętrzne. Podczas II wojny światowej Stewart i Winser /113/ w 1942 r. opisują pojawienie się krwotocznych owrzodzeń żołądka u ludności cywilnej narażonej na długie bombardowania. Lillehei, Dixon i Wagensteen /76/ podkreślają rolę wstrząsu krwotocznego jako jedną z przyczyn owrzodzeń stresowych. Sibilly i Boutlier /106/ w 1974 r. występują z raportem na temat towarzyszących stresowi powikłań z zakresu przewodu pokarmowego. Od 1970 r. zagadnieniem tym zajmuje się nieprzerwanie Instytut Chirurgii Doświadczalnej w Nancy pod kierownictwem prof. Benichoux / 10 /, a od ponad 15 lat również ośrodki w Bostonie /pod kierunkiem W.Silena/ / 107/, Charlottesville /pod kierunkiem W.P.Ritchie'go/ / 94 / i w Barcelonie /pod kierunkiem I.L.Balibrei/ / 5,6,7/.



### 3. Współczesne poglądy na patogenezę owrzodzeń stresowych

#### Układ nerwowy parasympatyczny

Już od początku obecnego stulecia przypisywano nerwom błędnym ważną rolę w procesie powstawania owrzodzeń przewodu pokarmowego. Pierwsze szczegółowe opracowanie tego zagadnienia zawdzięczamy Cushingowi /25/, który w 1932 roku opisał 11 przypadków guzów mózgu ze współistniejącymi zmianami martwiczymi w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Decydującą rolę w ich powstawaniu autor ten przypisuje podwzgórzcu przedniemu i nerwom błędnym. Cushingowi zawdzięczamy również obserwacje, że podobne zmiany w błonie śluzowej żołądka mogą być spowodowane zarówno przez pobudzenie wagalne, jak również przez zablokowanie układu sympatycznego.

Następnie kolejno Sen w 1957 r. /102/, oraz Feldman w 1961 r. /39/ potwierdzają w swoich pracach możliwość występowania ostrych nadżerek błony śluzowej żołądka, poprzez pobudzenie przedniego podwzgorza.

W 1968 r. Goldmann /42/ na podstawie badań w mikroskopie świetlnym i elektronowym, oraz histochemicznych wyraża pogląd, że przyczyną ostrych zmian martwiczych w błonie śluzowej jelit u szczurów poddanych unieruchomieniu jest pobudzenie parasympatyczne i związany z tym: obrzęk błony śluzowej spowodowany zwiększoną przepuszczalnością naczyń, oraz skurcz warstwy mięśniowej błony śluzowej /lamina muscularis mucosae/ powodujący przekrwienie żyłne poprzez zewnętrzny ucisk na ścianę naczyń. Wprowadzone przez Exnera w 1911 r. do praktyki klinicznej przecięcie nerwów błędnych, zdobyło sobie w późniejszym okresie stałe miejsce wle

czeniu chirurgicznym owrzodzenia dwunastnicy ze względu na działanie hamujące wydzielanie kwasu solnego.

W 1982 r. Hanish /48/ badał wpływ różnych form wagotomii na wydzielanie żołądkowe u szczura. Wszystkie postacie wagotomii zmniejszają objętość i kwasotę wydzielanego soku. Przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka mierzony klirenssem aminopiryny był wprost proporcjonalny do zmian w wydzielaniu kwasu i ulegał obniżeniu po wagotomii. Wagotomia selektywna i superselektywna pobudzały natomiast wydzielanie pepsyny, oraz podnosiły poziom glukozy i somatostatyny w surowicy. Jedynie wagotomia pniowa obniżała poziom insuliny i glukagonu, oraz obniżała częstość występowania nadżerek w błonie śluzowej żołądka u szczurów w tym doświadczeniu, podczas gdy wagotomia selektywna pozostawała bez wpływu, a superselektywna nawet zwiększała częstość ich występowania.

Według Knighta /65/ zapobiegawczy efekt wagotomii superselektywnej na powstawanie owrzodzeń dwunastnicy polega na zwiększeniu stosunku: przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka/wydzielanie kwasu.

Wyniki uzyskane w badaniach doświadczalnych na modelach zwierzęcych nie zawsze idą w parze z doświadczeniem klinicznym. W 1982 Mc Isaac /65/ badając chorych z wrzodem dwunastnicy po przebytej wagotomii wysoce wybiórczej, oraz jako grupę kontrolną zdrowych ochotników stwierdza, że operacja ta powodowała obniżenie maksymalnego wydzielania kwasu /MAO/ po stymulacji pentagastryną, czemu towarzyszyło zwiększenie przepływu krwi w błonie śluzowej. Powyższe dane wskazują, że nie zawsze jak to się powszechnie przyjmuje wydzielanie kwasu i przepływ krwi w błonie śluzowej są ze

sobą proporcjonalnie związane.

Badają przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka świnek morskich po przebytej przed 4 tygodniami wagotomii Levine /75/ stwierdził, że żadna z postaci wagotomii nie zapobiega spadkowi przepływu krwi w błonie śluzowej w czasie wstrząsu hipowolemicznego. Taylor /118/ stwierdza obniżenie MBF /mucosal blood flow/ u szczurów w 3 dni po wagotomii pniowej.

Wpływ wagotomii na czynność komórek okładzinowych żołądka pozostaje przedmiotem kontrowersji. Podczas gdy jedni autorzy opisują zmniejszenie wielkości komórek, oraz zmiany zanikowe widoczne w badaniach ultrastruktury /disuse atrophy - zanik spowodowany brakiem bodźców stymulujących/ inni obserwują wręcz przeciwne zmiany.

Blom /13/ na podstawie badań w mikroskopie elektronowym stwierdza przyspieszenie regeneracji komórek okładzinowych, oraz zwiększenie ich gęstości komórkowej u szczurów po przebytej wagotomii. Efekt ten najwyraźniej dał się obserwować po 3 miesiącach od zabiegu.

Z przedstawionych badań wynika, że wpływ wagotomii na wydzielanie żołądkowe w bezpośrednim okresie po zabiegu i po upływie kilku tygodni lub miesięcy może się znacznie różnić.

Ostatnio doniesiono o korzystnym wpływie stosowania wagotomii łącznie z pyloroplastyką w profilaktyce owrzodzeń stresowych. Wpływ ten autorzy wiążą z zapobieganiem przez wagotomię spadkowi poziomu prostaglandyn /PGE 2/ w śluzówce żołądka unieruchomionych szczurów / 58 /.

Układ nerwowy ortosympatyczny

W 1950 r. Selye /101 / opisał stymulację układu nerwów sympatycznych poprzez drażnienie tylnego podwzgórza. Powodowało to zwiększone wydzielanie katecholamin przez rdzeń nadnerczy i w konsekwencji niedokrwienie błony śluzowej żołądka.

Jak wykazali Hase i Moss /50 / pierwszą reakcją organizmu na stress jest uogólnione niedokrwienie błony śluzowej, które w późniejszym okresie przybiera bardziej ogniskowy charakter.

Uogólnione niedokrwienie błony śluzowej rozwija się w wyniku bezpośredniego działania katecholamin na receptory w ścianie tętniczek łączących, które przebijając warstwę mięśniową błony śluzowej bezpośrednio zaopatrują naczynia włosowate u podstawy gruczołów żołądkowych. Skurcz tętniczek łączących, oraz jednoczesne otwarcie połączeń tętniczo-żylnych /AVA- arteriovenous anastomoses/ w błonie podśluzówkowej składa się na wczesny obraz pobudzenia sympatycznego. W późniejszym okresie /po kilku godzinach/, ogniska ostrego niedokrwienia w błonie śluzowej otoczone są polami przekrwienia biernego. W fazie tej na działanie układu sympatycznego nakłada się również pobudzenie wagalne / 50,129 /.

O ile wpływ pobudzenia układu sympatycznego na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego, oraz przepływ krwi w błonie śluzowej pozostaje dla większości autorów sprawą bezsporną o tyle kontrowersje budzi wpływ sympatektomii chirurgicznej na wydzielanie żołądkowe. Różnice te można wytłumaczyć niejednakową doszczętnością przeprowadzanych zabiegów, oraz faktem, że część włókien sympatycznych pochodzących przede wszystkim ze zwoju gwiaździstego może towarzyszyć gałązkom

nerwu błędnego.

Wykonana w 1979 r. przez Larsona / 1 / sympatektomia farmakologiczna u psów przy użyciu 6-hydroksydopaminy powodowała zwiększone wydzielanie kwasu w odpowiedzi na pentagastrynę. Oprócz regulacji wydzielania komórek układowych poprzez ich bezpośrednie unerwienie układ sympatyczny wpływa również na wydzielanie przez komórki D somatostatyny i częściowo gastryny przez komórki G.

W 1982 r. Hanish / 49 / opisał wpływ różnych form sympatektomii na wzrost wydzielania kwasu i pepsyny, oraz poziomu gastryny, insuliny i somatostatyny w surowicy krwi u szczurów. Choć w większości przypadków przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka był wprost proporcjonalny do wydzielania soku żołądkowego to jednak w grupie szczurów po adrenalectomii autor ten odnotował zmniejszenie przepływu przy niezmiennym w porównaniu do grupy kontrolnej wydzielaniu kwasu.

Wszystkie formy sympatektomii /chirurgiczna, chemiczna, postacie mieszane/, oprócz izolowanego wycięcia rdzenia nadnerczy zwiększały częstość tworzenia się samoistnych ostrych nadżerek błony śluzowej żołądka u szczurów poddanych doświadczeniom.

#### Niedokrwienie błony śluzowej

Niedokrwienie błony śluzowej jest uznawane przez wielu autorów za najważniejszy czynnik prowadzący do powstania owrzodzeń stresowych /3, 21, 88, 107 /.

Obecnie uwaga koncentruje się na tym jakie efekty na poziomie komórkowym związane są ze zmniejszeniem przepływu krwi w błonie śluzowej MBF / Mucosal Blood Flow/. Substancje zwiększające przepływ krwi jak np. izoproterenol, prostaglandyny zapo-

biegają rozwojowi owrzodzeń stresowych u psów we wstrząsie hipowolemicznym. Natomiast substancje zmniejszające przepływ /wazopresyna/ zwiększają wielkość i liczbę owrzodzeń /94 /.

Przepływ krwi w błonie śluzowej znajduje się pod kontrolą układu sympatycznego i parasympatycznego. Stymulacja adrenergiczna prowadzi do niedokrwienia poprzez skurcz tętniczek doprowadzających i otwarciu AVA, natomiast pobudzenie parasympatyczne prowadzi w pierwszym etapie do biernego przekrwienia błony śluzowej, a następnie zastoju i niedokrwienia /8, 46, 129/.

#### Miejscowo uwalniane polipeptydy.

Zwolnienie przepływu krwi w błonie śluzowej powoduje niedokrwienie komórek. Katecholaminy powodują uwalnianie z nich miejscowo działających aktywnych polipeptydów z których najważniejsze to: serotonina, histamina i kininy.

- Serotonina.

Znaczenie serotoniny w patogenezie owrzodzenia stresowego nie jest do końca wyjaśnione. Serotonina uwalniana jest głównie w wyniku niedokrwienia z komórek tucznych, płytek krwi i komórek srebrochłonnych. W 1961 Manjo /80 / i w 1971 Wise /126/ opisują szkodliwy wpływ serotoniny na zaburzenia mikrokrażenia w błonie śluzowej u szczurów poprzez nasilanie zastoju żylnego. Koop /67 / opisuje wzrost wydzielania gastryny w odpowiedzi na podawanie serotoniny u psów. Efekt ten był hamowany podawaniem antagonisty-methysergidu.

- Histamina.

Od czasu gdy Black / 12 / odkrył w 1972 r. obecność drugiego typu receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, zainteresowanie histaminą i jej rolą w patogenezie wrzodu stresowego znacznie wzrosło.

Histamina uwalniana jest z komórek tucznych na skutek różnych czynników do których należą: reakcje alergiczne, zmiany temperatury, pH, stres, czynniki hormonalne-ACTH, witaminy, dextran. Histamina wywiera działanie obwodowe- za pośrednictwem receptorów H<sub>1</sub>, w obrębie przewodu pokarmowego-receptory H<sub>2</sub>, oraz jako neuromediator centralnego układu nerwowego.

Pobudzenie receptorów H<sub>1</sub> powoduje: rozszerzenie naczyń krwionośnych, wzrost ich przepuszczalności, skurcz oskrzeli. Pobudzenie receptorów H<sub>2</sub> powoduje: wzrost wydzielania kwasu przez komórki okładzinowe, przyspieszenie czynności serca, skurcz macicy. Działanie na komórkę okładzinową zachodzi za pośrednictwem receptora H<sub>2</sub>. Histamina aktywuje błonową adenylocyklazę, która z kolei powoduje wzrost poziomu c-AMP pełniącego rolę drugiego wewnątrzkomórkowego przekaźnika, wpływającego bezpośrednio na wydzielanie kwasu przez komórkę

/ 45, 66 /.

- Kininy.

Uwalniane z lizosomów uszkodzonych komórek kalikininogen przekształca się w kallidynę, która z kolei ulega przemianie działającą na naczynia w bradykininę. Kininom przypisuje się główną rolę w powstawaniu obszarów przekrwienia biernego śluzówki.

Miejscowe działanie wyżej wymienionych grup polipeptydów polega na:

- działaniu rozszerzającego naczynia - szczególnie silne działanie wykazuje tu bradykinina,
- zwiększaniu przepuszczalności ściany naczyń włosowatych - jest ona związana ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrz naczynia /utrudniony powrót żylny przy normalnym napływie tętnicznym/, oraz zwiększeniem przepuszczalności połączeń międzykomórkowych w ścianie naczyń włosowatych,
- wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym,

Skurcz naczyń, oraz związane z tym zwolnienie przepływu krwi w mikrokrażeniu, niedokrwienie komórek, uwalnianie naczyniowo-czynnych polipeptydów wszystko to sprzyja aktywacji układu krzepnięcia zarówno na drodze zewnętrznej jak i wewnętrznej, co prowadzi do agregacji płytek i wytrącania włókniaka.

W 1968 r. Goldman / 42/ w swojej szczegółowej pracy poświęconej patogenezie wrzodu stresowego stwierdza, że wykrzepianie wewnątrznaczyniowe jest późnym procesem i wtórnym do istniejącej już martwicy i nie odgrywa istotnej roli w tworzeniu owrzodzeń stresowych.

Kumashiro / 69/ przy pomocy badań mikroskopowych wykazał, że u szczurów poddanych unieruchomieniu w niskiej temperaturze w samych owrzodzeniach i w ich otoczeniu stwierdzało się znaczną liczbę zakrzepów w mikrokrażeniu. Stosowanie leków hamujących agregację płytek /aminofilina, dipiridamol, sulfinyprazon/ zmniejszało liczbę mikrozakrzepów w błonie śluzowej u szczurów i zapobiegało tworzeniu się owrzodzeń.

#### Czynniki bakteryjne.

Niektórzy autorzy / 42 , 72 / przypisują czynnikom bakteryjnym ważną rolę w powstawaniu owrzodzeń stresowych.



Endotoksyny bakterii gramujemnych, oraz endotoksyny bakterii stanowiących fizjologiczną florę przewodu pokarmowego mogą bezpośrednio wpływać na pobudzenie podwzgórza i jąder nerwu błędnego u szczurów poddanych unieruchomieniu w czasie 24 godzin.

Podawanie tym zwierzętom antybiotyku działającego na *Escherichia coli* np. Polimyksyny B powoduje znaczne zmniejszenie liczby owrzodzeń stresowych /42/.

Podając dożylnie zawiesinę żywych bakterii *E.coli* psom Rees /93/ stwierdził spadek wewnątrzkomórkowego stężenia tlenu w błonie śluzowej i wystąpienie owrzodzeń stresowych. Posocznica wg tego autora powoduje hipoksję komórek nabłonkowych, wpływa bezpośrednio na metabolizm wewnątrzkomórkowy wywołując kwasicę metaboliczną co obniża buforujące zdolności błony śluzowej. Arvidsson w 1984 r. / 4 / stosując tę samą metodę wywoływania posocznicy u kotów, stwierdził spadek całkowitego żołądkowego i śluzówkowego przepływu krwi. Owrzodzenia w błonie śluzowej tworzyły się jednak dopiero po uprzednim dożołądkowym podaniu kwasu solnego i żółci.

Endotoksyna *E coli* może również pobudzać wydzielanie polipeptydu trzustkowego, somatostatyny i insuliny /54, 69/, oraz powodować uszkodzenie śródbłonka naczyń i aktywację procesów wykrzepiania śródnaczyniowego.

Inne mniej doceniane czynniki /ostra niewydolności oddechowa, zaburzenia metabolizmu monoamin/, mogą również wywoływać zaburzenia ukrwienia błony śluzowej żołądka sprzyjając powstawaniu ostrych owrzodzeń /125/.

#### Rola kwasu żołądkowego i pepsyny

Wpływ stresu na rodzaj i wielkość wydzielania żołądkowego jest oceniany różnie przez poszczególnych autorów /15, 68, 77/.

Przyjmuje się jednak powszechnie, że do powstania ostrych owrzodzeń żołądka niezbędna jest obecność w jego świetle kwasu i pepsyny /32,107,116 /.

Brodie /15 / w 1962 r. wykazał, że 24-godzinne unieruchomienie szczurów powoduje zmniejszenie całkowitej objętości wydzielanego kwasu żołądkowego z 20 do 15 ml, któremu towarzyszy wzrost stężenia wolnego HCl z 40 do 70 mEq/l.

Podwiązanie odźwiernika /metodą Shay'a / nie powodowało istotnych zmian objętości stężenia wydzielanego kwasu. Natomiast unieruchomienie tych szczurów zmniejszało w sposób znamieny statystycznie maksymalne wydzielanie kwasu /103/.

Goldman / 42/ wyraża przekonanie, że zwiększona aktywność nerwu błędnego w czasie unieruchomienia powoduje około dwukrotne zwiększenie wydzielania kwasu co widoczne jest zwłaszcza po ok. 4 godzinach unieruchomienia. Zwiększonemu wydzielaniu kwasu towarzyszyło widoczne w obrazie histologicznym pobudzenie wydzielnicze komórek okładzinowych.

Lucas / 77/ przeprowadzając badania wydzielania żołądkowego u 18 pacjentów po ciężkich urazach i zabiegach operacyjnych stwierdził, że w czasie pierwszych dwóch dni po operacji występuje spadek objętości i stężenia wydzielania kwasu / 300 ml/dobę, pH 5,0/. Jeżeli stan chorego nie ulegał poprawie trzeciego dnia następował spadek pH /1,0 - 2,0/ oraz wzrost objętości wydzielanego soku żołądkowego do 2-6 l/dzień. Inni autorzy/86,114/stwierdzają zmniejszenie bądź niezmienny poziom objętości kwasu i jego stężenia w zawartości żołądkowej zarówno u chorych z owrzodzeniami stresowymi, jak i u zwierząt doświadczalnych.

Weber /125/ w 1980 r. badając objętość i pH soku żołądkowego u unieruchomionych szczurów nie stwierdził, żeby unierucho-

miennie zmieniało w sposób istotny statystycznie te parametry /  $3,04 \pm 0,8$  - kontrola,  $5,56 \pm 3,0$  /  $\bar{x}$  po 48 godz. unieruchomienia /125/.

Balibrea / 6, 7/ w 1980 r. stwierdził u szczurów poddanych unieruchomieniu objawy histologiczne zwiększonej aktywności wydzielniczej czemu nie towarzyszyły jednak zmiany stężenia HCl w soku żołądkowym. Tę pozorną sprzeczność tłumaczy on zwiększoną dyfuzją jonów  $H^+$ .

Silen /107/ w 1981 r. wykazał, że zwiększenie wewnątrzżołądkowego stężenia kwasu u królików do 80 mM powodowało kompensacyjny wzrost przepływu krwi w błonie śluzowej i zapobiegało spadkowi pH w błonie śluzowej. W ostatnich latach powszechnie akceptowany jest pogląd, że nie sama obecność kwasu w żołądku lecz równowaga pomiędzy ilością zwrotną dyfundujących jonów wodorowych oraz mechanizmami obronnymi komórki: wielkością przepływu krwi w błonie śluzowej, jonami,  $HCO_3^-$ , amydrazą węglanową, ma zasadnicze znaczenie dla zachowania jej integralności.

Roli pepsyny w patogenezie owrzodzeń stresowych poświęcono znacznie mniej uwagi w porównaniu do HCl. Kivilaakso /63/ w 1979 r. wykazał, że obecność zarówno HCl jak i pepsyny jest niezbędna do powstawania nadżerek wyizolowanej śluzówki żołądka żaby /63/. Silen /107/ podkreśla, że pepsyna jest enzymem wywierającym bezpośrednie działanie proteolityczne na błonę komórek warstwy powierzchniowej, a zwiększony poziom kortykosteroidów w okresie stresu powoduje zwiększenie jej wydzielania.

Statystycznie znamiennej wzrost aktywności pepsyny w soku żołądkowym u unieruchomionych szczurów podaje Śródka /116/.

Zwrotne zarzucanie do żołądka treści dwunastniczej.

- tzw. refluks żółciowy

Uszkodzające błonę śluzową zarzucanie do żołądka treści dwunastniczej jest problemem, któremu poświęca się dużo uwagi. Guilbert i wsp. / 44 / w 1969 r. wykazali, że podwiązanie odźwiernika zapobiegało uszkodzeniom błony śluzowej u psów we wstrząsie hipowolemicznym. Podobne wyniki otrzymali również Kivilaakso / 61 /, oraz Hamza i Denbesten w 1972 / 47 /. Również w klinice czynione były obserwacje wskazujące na rolę żółci w rozwoju uszkodzeń błony śluzowej. Stremple oraz Lukas / 78,114 / zauważyli, że intensywne podbarwienie żółcią zawartości poprzedzało zwykle wystąpienie krwawienia z owrzodzeń stresowych. Davenport / 27 /, oraz Ritchie / 94 / wykazali, że miejscowe działanie żółci polega na zwiększaniu zwrotnej dyfuzji jonów wodorowych. W warunkach fizjologicznych powoduje to kompensacyjny wzrost przepływu śluzówkowego krwi. W warunkach niedokrwienia błony śluzowej wzrost zwrotnej dyfuzji jonów  $H^+$ , będący linearną funkcją stężenia kwasów żółciowych, powoduje powstawanie owrzodzeń błony śluzowej, których ilość jest zależna od stężenia kwasów żółciowych. Oprócz zwiększenia zwrotnej dyfuzji jonów  $H^+$ , kwasy żółciowe powodują nasilenie skurczu naczyń krwionośnych, destrukcję łączy międzykomórkowych, oraz przerwanie lipoproteinowej błony komórkowej. Kwasy żółciowe odgrywają więc ważną rolę w mechanizmie powstawania uszkodzeń błony śluzowej działając bezpośrednio poprzez rozpuszczanie związków lipidowych ściany komórkowej, oraz pośrednio zwiększając dyfuzję zwrotną jonów  $H^+$ , która może osiągać 7,4 mEq/godz., co powoduje powstawanie ognisk martwicy błony śluzowej żołądka już po ok. 30 min. od roz-

poczęcia doświadczenia. Dożołądkowe podawanie cholestyraminy / 4 g/l / wiążącej kwasy żółciowe zapobiegało tworzeniu się owrzodzeń błony śluzowej u psów / 94 /. Menguy / 86 / w 1974 wykazał, że zwrotne zarzucanie do żołądka żółci powoduje osłabienie fosforylacji oksydatywnej w mitochondriach błony śluzowej co powoduje wewnątrzkomórkowy deficyt energetyczny prowadzący do martwicy komórki.

Obserwacje te potwierdził Tanaka / 117 / w 1983 r. na modelu izolowanej śluzówki żołądka królików eksponowanej na działanie kwasu taurocholowego /TCA - taurocholic acid / w dwóch różnych stężeniach: 1,0 oraz 5 mM. Martwicy komórkowej, która ograniczona była głównie do komórek warstwy powierzchniowej /komórki w głębi gruczołów żołądkowych pozostawały niezmienione/ towarzyszyło uwalnianie fosfolipidów z błon komórkowych. Obecna w dużych ilościach w błonie komórek powierzchniowych anhidraza węglanowa może być unieczynniona in vitro przez działanie wielu substancji /kwas acetylosalicylowy, etanol i kwas taurocholowy/. W warunkach in vivo jedynie TCA w stężeniu 20 mM jest jej skutecznym inhibitorem / 64 /. Toksyczność żółci zmienia się w zależności od jej składu i stężenia poszczególnych kwasów żółciowych. Kwasy taurocholowe są bardziej toksyczne niż kwasy glikocholowe. Za najbardziej toksyczny uważany jest kwas taurodezoksycholowy. Mieszanina kwasów taurodezoksycholowego, taurocholowego i taurochenodezoksycholowego stanowi ok. 95 % kwasów żółciowych ludzkiej żółci / 91 /.

Kwasy żółciowe nie są jedyną przyczyną uszkodzeń błony komórkowej powodowanych przez zwrotne zarzucanie do żołądka treści dwunastniczej.

Lizolecytyna obecna w warunkach prawidłowych w dwunastnicy

/ powstająca wskutek działania fosfolipazy trzustkowej na lecytynę/ jest czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym barierę śluzową / 61 /.

Enzymy trzustkowe: lipaza, tripsyna, amylaza, karboksypeptydaza, rybonukleaza, wywierają działanie trawiące na błonę komórkową, osiągają one maksimum swojego działania w wysokim pH powyżej 4. Jeżeli więc niskie pH występujące w czasie nadmiernego wydzielania kwasu w okresie stresu sprzyja uszkodzeniom błony śluzowej, poprzez zwiększanie puli zwrotnie dyfundujących jonów  $H^+$ , to wysokie pH ułatwia działanie proteolityczne enzymów trzustkowych.

Sok trzustkowy o wysokim pH / 8,4/ dostając się do żołądka alkalizuje jego zawartość co jest bodźcem do wydzielania gastryny / 121 /. Operacyjne wytworzenie zwrotnego zarzucania do żołądka treści dwunastniczej powoduje wzrost o 68% wydzielania kwasu solnego podczas stymulacji pentagastryną / 120 /. Natomiast podwiązanie przewodu żółciowego u królików powodowało obniżenie podstawowego wydzielania HCL / 109 /. Zwiększone wydzielanie kwasu w odpowiedzi na refluks treści dwunastniczej zależne jest więc od przerostu gruczołów odźwiernikowych i związanym z tym wzmożonym uwalnianiem gastryny będącej najsilniejszym bodźcem wydzielania kwaśnego soku żołądkowego.

#### Bariera śluzówki żołądka.

Pojęcie bariery błony śluzowej żołądka zostało po raz pierwszy wprowadzone przez Teorella / 119 /, a następnie rozwinięte przez Davenporta / 27 / i Silena / 107 /. Od pojęcia bariery śluzówkowej, na którą składają się komórki warstwy powierzchniowej żołądka ich błony komórkowe, oraz złącza

między tymi komórkami należy odróżnić pojęcie bariery warstwy śluzu pokrywającej powierzchnię komórek wyściełających pólka żołądkowe. Znaczeniu ochronnemu śluzu żołądkowego przypisywano początkowo duże znaczenie, jednak liczne prace oparte na materiale klinicznym i doświadczalnym przeprowadzone w latach 1975-1980 wydają się przeczyć temu pogładowi / 78, 100, 114/. Badając wydzielanie śluzu u pacjentów po ciężkich operacjach Stremple /114/ stwierdził, że osiąga ono maksimum trzeciego, czwartego dnia po urazie zwykle tuż przed wystąpieniem krwawienia. U pacjentów, u których nie wystąpiło krwawienie z owrzodzeń stresowych wydzielanie śluzu żołądkowego było niskie osiągając najwyższe wartości pod koniec pierwszego tygodnia po urazie operacyjnym. Te spostrzeżenia są zgodne z wynikami otrzymanymi przez Lucasa /78/, który stwierdził, że zwiększonemu wydzielaniu polisacharydów śluzu żołądkowego towarzyszy wzrost wydzielania kwaśnego soku żołądkowego u chorych z owrzodzeniami stresowymi żołądka. Duże nadzieje wiązano również z zastosowaniem w profilaktyce owrzodzeń stresowych witaminy A, która działa poprzez zwiększanie ilości wydzielanego śluzu przez komórki błony śluzowej, jednak wyniki badań doświadczalnych i klinicznych, które podsumowuje praca Cozetta /24/ w 1977 przyniosły negatywne wyniki.

Śluz żołądkowy w warunkach fizjologicznych jest nieprzepuszczalny dla pepsyny. W okresie ekspozycji organizmu na czynniki stresowe zachodzą zmiany jakościowe śluzu polegające między innymi na obniżeniu poziomu glikoprotein i podwyższeniu kwasu sialowego /52/ zmiany te prowadzą do obniżenia ochronnej właściwości śluzu przeciwko trawiającemu błonę komórkową działaniu pepsyny.

Starlinger /112/ w 1981 r. wykazał, że powierzchniowa warst-

wa śluzu zawierająca duże ilości jonów  $\text{HCO}_3$  stanowi pierwszą barierę poprzez zobojętnianie zwrotnie dyfundujących jonów  $\text{H}^+$ . Podsumowując znaczenie ochronne warstwy śluzu żołądkowego należy podkreślić, że mającemu charakter ogniskowy, obnażeniu komórek nabłonka z pokrywającej warstwy śluzu, może towarzyszyć niezmiernie lub nawet podwyższone całkowite wydzielanie śluzu przez błonę śluzową żołądka i dwunastnicy.

Proteinowo-lipidowa błona komórkowa stanowi rzeczywistą barierę anatomiczną zapobiegającą dyfuzji jonów takich jak  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , które przedostają się przez pory w błonie komórkowej. Barierę tę pokonują natomiast łatwo substancje rozpuszczalne w tłuszczach. Sole żółciowe ułatwiają ten proces poprzez działanie emulgujące.

#### Deficyt energetyczny komórek błony śluzowej.

Zmniejszenie dopływu krwi do komórek błony śluzowej powoduje zmiany w ich metabolizmie wewnątrzkomórkowym na skutek niedotlenienia. Menguy / 86 / uważa, że pierwotną przyczyną powstania i rozwoju owrzodzeń stresowych są zaburzenia metabolizmu komórek błony śluzowej. Po ok. 15 min. wstrząsu hipowolemicznego poziom ATP spada w błonie śluzowej żołądka o 75% , w wątrobie o 64%, w mięśniach poprzecznie prążkowanych o 2%. Za różnice te odpowiedzialny może być niższy niż w innych tkankach poziom glikogenu w błonie śluzowej żołądka. Częstsze występowanie owrzodzeń stresowych w śluzówce dna i trzonu autor ten tłumaczy wyższym współczynnikiem oddechowym, a więc większym zapotrzebowaniem na ATP tych części żołądka w porównaniu do części odźwiernikowej. Zgodnie więc z tą koncepcją pierwotną przyczyną powstawania ognisk martwicy błony śluzowej jest niedobór energetyczny prowadzący w konsekwencji do niewydolności pompy sodowej i śmierci komórki.



Nieco inne wyniki przyniosły jednak badania prowadzone przez Balibręę ~~H~~ ~~K~~ w 1982 r. Po przejściowym spadku w 12 godzinie po rozpoczęciu unieruchomienia poziom ATP wzrasta przekraczając w 24 godzinie wartości wyjściowe. Spostrzeżenia te autor tłumaczy przez wykorzystywanie przez komórkę innych niż ATP źródeł energii, oraz spadkiem wydzielania soku żołądkowego u unieruchomionych szczurów. Autor ten stwierdza ponadto spadek poziomu cholesterolu, oraz wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej, co świadczy o wzmożonej aktywności fosfolipaz aktywowanych przez histaminę. Spadek poziomu glukozy w błonie śluzowej u unieruchomionych szczurów towarzyszący powstawaniu owrzodzeń stresowych może być odwrócony poprzez dożołądkowe jej podanie. Cytoprotekcja komórek błony śluzowej nie występuje natomiast przy dożylnym podaniu glukozy. Różnica ta jest tłumaczona przez Shorra /105/ inną dostępnością glukozy dla komórek przy tych dwóch różnych drogach podawania. Przeciwnie do poprzednio uznawanych poglądów istnieją obecnie dowody na możliwość wykorzystywania bez-tlenowej glikolizy w błonie śluzowej do produkcji energii. Dotyczy to zwłaszcza części odźwiernikowej, która zawiera duże ilości dehydrogenazy kwasu mlekowego - enzymu zamykającego łańcuch reakcji glikolizy / 52 /.

Zwiększenie współczynnika oddechowego RCI /respiratory control index/ mitochondriów pochodzących z części antralnej żołądka, oraz zwiększenie aktywności ATP-azy odpowiedzialnej za sprawne funkcjonowanie pompy protonowej u królików we wstrząsie hipowolemicznym stwierdził Martin / 82 / w 1982 r. Zdolność adaptacji mitochondriów komórek śluzowych części antralnej jest odpowiedzialna wg niego za występowanie dobrze znanego zjawiska - "antral sparing".

### Dyfuzja zwrotna jonów $H^+$ .

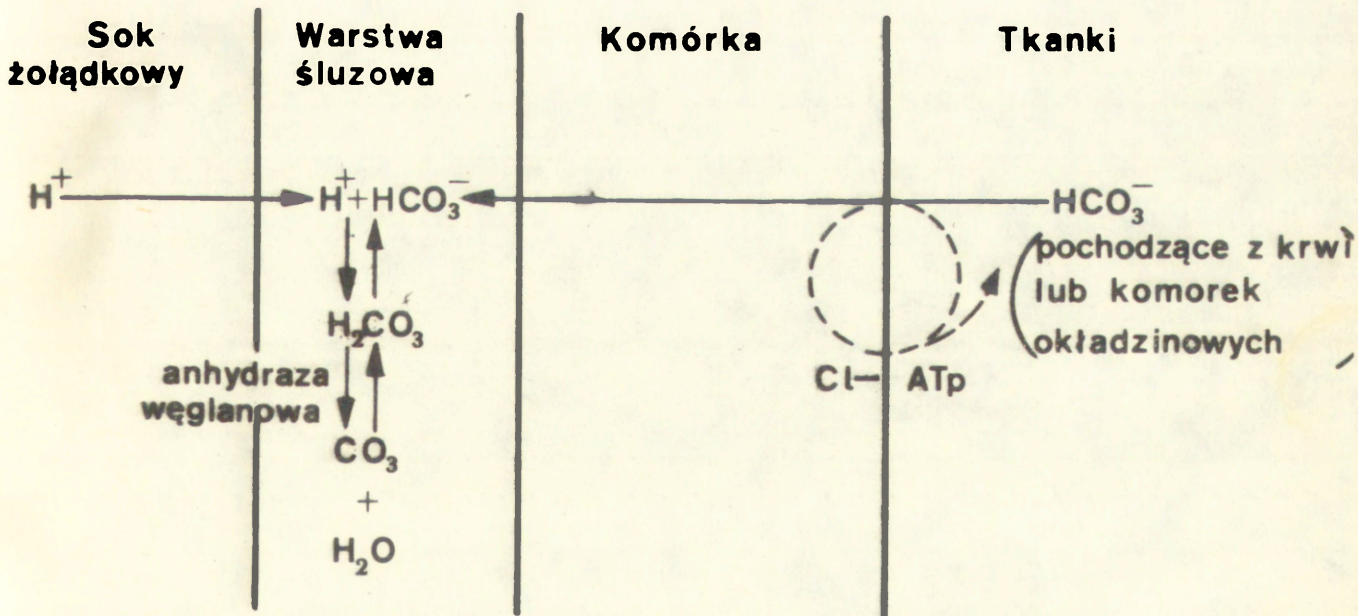
Przerwanie błony komórkowej może być wynikiem wpływu czynników działających na nią bezpośrednio: żółci, enzymów proteolitycznych, lizolecytyny, mocznika, może też być skutkiem zmian metabolicznych wewnątrzkomórkowych prowadzących do kwasicy wewnątrzkomórkowej i uwolnienia zawartości lizosomów. Wydaje się więc, że opisywana przez Davenporta / 27 / amputacja górnego bieguna komórek związana jest prawdopodobnie z działaniem czynników miejscowych. Natomiast bardziej charakterystyczny dla rozwoju prawdziwych owrzodzeń stresowych mechanizm, w którym decydujące znaczenie ma zwrotna dyfuzja jonów  $H^+$  z towarzyszącym niedokrwieniem błony śluzowej ma miejsce w drugim przypadku.

Stwierdzany przez niektórych autorów / 114, 125 / wzrost pH treści żołądkowej w przebiegu owrzodzeń stresowych początkowo przypisywany był jedynie zmniejszonemu wydzielaniu w okresie stresu jonów  $H^+$ . Wg Balibreń / 5 / za zjawisko to odpowiedzialne jest zwiększenie ilości zwrotnie dyfundujących jonów wodorowych / u unieruchomionych szczurów następowało zmniejszenie całkowitej kwasoty soku żołądkowego, któremu towarzyszyło zwiększenie jego aktywności proteolitycznej i wzrost stwierdzanej liczby owrzodzeń/.

Silen /107 / podsumowując dotychczasowe poglądy na patofizjologię wrzodu stresowego, oraz opierając się na wynikach własnych badań podaje teorię wyjaśniającą mechanizm obrony komórek warstwy powierzchniowej żołądka przed zwrotnie dyfundującymi jonami wodorowymi.

Zgodnie z tą teorią jony  $H^+$  są zobojętniane przez jony  $HCO_3^-$  pochodzące z krwi lub bezpośrednio z komórek okładzinowych w wyniku wymiany na  $Cl^-$  / do tego procesu niezbędna jest aktyw-

na energia zgromadzona w ATP/.  $H_2CO_3$  ulega dehydratacji na nieszkodliwy ulegający łatwemu usuwaniu  $CO_2$  i wodę. Reakcja ta odbywa się przy udziale enzymu anhidrazy węglanowej, której duże ilości wykryto w błonie zewnętrznej komórek warstwy śluzowej. Teoria ta łączy w dwa postulowane mechanizmy rozwoju owrzodzeń stresowych: teorię retrodyfuzji jonów  $H^+$  z komórkowym deficytem energetycznym /ryc.1/.



Ryc.1. Proces zobojętniania jonów  $H^+$  w warstwie śluzowej żołądka / wg Silena /107/ /.

Nadmierny napływ jonów  $H^+$  do komórki przewyższający jej możliwości buforujące prowadzi do kwasicy, zaburzeń metabolicznych, a w końcu do martwicy i powstawania owrzodzeń co ułatwia bierną dyfuzję jonów wodorowych, które powodują dodatkowe uwalnianie katecholamin, oraz skurcz naczyń.

#### Odnowa komórek błony śluzowej.

W warunkach fizjologicznych odnowa komórkowa jest ułatwiona, gdyż odbywa się pod osłoną warstwy śluzu. W przypadku urazu dotyczącego powierzchniowej warstwy błony śluzowej do zupełnego pokrycia go przez komórki migrujące z warstwy podstawnej dochodzi już po ok. 48 godz. / 55 /. W przypadku bardziej rozległych zmian okres ten wydłuża się do ok. trzech tygodni / 10 /. Natomiast w przypadku głębokich wrzodów dochodzących do mięśniówki właściwej żołądka /całkowite wygojenie osiąga się dopiero po kilku miesiącach / 13 /.

Rola sterydów w patofizjologii wrzodu stresowego pozostaje przedmiotem przeciwstawnych ocen. W wyniku urazu wzrasta w ustroju poziom krążących glikokortykoidów, zwłaszcza kortyzolu. Glikokortykoidy wpływają bezpośrednio na opóźnienie odnowy komórkowej poprzez działanie hamujące na procesy podziału komórek, ich migracji, oraz działają szkodliwie na warstwę śluzową żołądka, poprzez wpływ na zmianę jego struktury i składu. Z drugiej strony podkreślane jest stabilizujące błony lizosomalne działanie sterydów /107/.

Działanie odwracające szkodliwy wpływ nadmiaru wydzielanego kortyzolu w okresie bezpośrednio po urazie operacyjnym przypisywano witaminie A / 55, 82 /.

Jednak prowadzone w latach 1972-1978 dokładne badania doś-

wiadczalne i kliniczne nie potwierdziły tych pierwszych optymistycznych doniesień / 24 /.

### Prostaglandyny.

Basso / 9 / w 1982 r. wykazał znamienne statystycznie spadki poziomu prostaglandyn  $PGE_2$  w błonie śluzowej żołądka u unieruchomionych szczurów, oraz wykazał, że spadek ten jest odrotnie proporcjonalny do ilości i rozległości tworzących się zmian.

Stosowanie dożołądkowe pełnego mleka zawierającego ponad 3 ng  $PGE_2$ /ml zapobiegało temu spadkowi zapobiegając występowaniu owrzodzeń / 82 /.

Roberts i wsp. <sup>wg</sup> / 83 / wykazali ochronne działanie wielu naturalnych prostaglandyn  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_2$  w powstawaniu uszkodzeń żołądka przy zastosowaniu wielu silnych środków drażniących /100% alkohol, stężone zasady, kwasy, salicylany, wrząca woda, kwas taurocholowy itp./

Stosując dotętniczo prostaglandynę  $PGE_2$  Cheung i Lowry / 18 / uzyskali zahamowanie wydzielania kwasu, oraz zwiększenie całkowitego i śluzówkowego przepływu krwi u psów.

Cytoprotekcja osiągnięta przy pomocy prostaglandyny  $PGE_2$  - zwiększającej śluzówkowy przepływ krwi, oraz prostaglandyny  $PGF_2$  wywierającej działanie naczyniozężające przemawia przeciwko bezpośredniemu wpływowi na naczynia błony śluzowej jako decydującego mechanizmu działania ochronnego prostaglandyn.

16,16 prostaglandyna podana dożołądkowo zapobiegała wybiórczo ogniskowemu niedokrwieniu błony śluzowej u świnek miniaturowych, którym podwiązano odźwiernik i podawano dożołądkowo roztwór HCl w żółci / 41 /.

Postuluje się również w piśmiennictwie działanie prostaglandyn poprzez wpływ na układ cykazy adenyłowej i związaną z tym zwiększoną produkcję śluzu i jonów  $\text{HCO}_3^-$ , działanie usprawniające pompę sodową komórek śluzówki żołądka, oraz działanie uszczelniające na barierę śluzówki żołądka z których ostatnio zwłaszcza to ostatnie jest podkreślane / 83 /.

#### 4. Patomorfologia wrzodu stresowego.

Dno i trzon żołądka są najczęstszymi miejscami występowania owrzodzeń stresowych, jednak niektórzy autorzy podkreślają możliwość wystąpienia tych zmian poza żołądkiem. Sibilly i Boutelier / 106 / w 1972 r. w swojej pracy obejmującej ponad 600 przypadków "stressulcer" opisują 38,7% owrzodzeń umiejscowionych w żołądku, 32,5% w dwunastnicy i 14,5% w żołądku i dwunastnicy .

Aby owrzodzenie przewodu pokarmowego można było uznać za stresowe muszą być spełnione następujące warunki:

- pojawienie się owrzodzenia-/-eń/ poprzedza działanie na ustrój różnorodnych czynników stresowych /urazy, zabiegi operacyjne, oparzenia itd./,
- owrzodzenie pojawia się w tkance uprzednio niezmiętej,
- zmiany muszą mieć charakter ostrej: ubytki błony śluzowej z towarzyszącą niewielką reakcją zapalną i nieobecnością włóknienia.

Niektórzy autorzy podkreślają możliwość wystąpienia przedziurawienia owrzodzeń stresowych, oraz wystąpienia wrzodu podwójnego typu "kissing ulcer" / 86, 106 /.

Przeważa jednak pogląd, że zmiany te w większości przypadków są rozsiane i rzadko przekraczają błonę śluzową.

### Mikroskopia świetlna.

Według intensywności zmian spostrzeganych w błonie śluzowej wyróżniamy kolejno: 1 - obrzęk śluzówki, któremu może towarzyszyć diapedeza elementów komórkowych, 2 - przekrwienie błony śluzowej, gdzie dominującym obrazem jest rozszerzenie sieci kapilarów, 3 - zmiany krwotoczne błony śluzowej dotyczące przede wszystkim warstwy nabłonkowej, znacznie rzadziej głębszych warstw błony śluzowej: błony podstawnej i podśluzowej.

Na obraz ten składają się zarówno wybroczyny jak i zatory

w małych tętniczkach, które doprowadzają do wystąpienia ognisk martwicy błony śluzowej. Z ognisk tych, po oderwaniu się czopa martwiczego tworzą się nadżerki otoczone obszarami wybroczyn podśluzowych.

Naczynia żyłne doprowadzające krew ze zmienionej zajętej przez owrzodzenie błony śluzowej często są rozszerzone, wypełnione zakrzepami. W naczyniach tętnicznych natomiast widoczne są zatory płytkowo-włóknikowe, dotyczy to zwłaszcza tętniczek doprowadzających krew do centralnej części owrzodzenia.

Najbardziej charakterystycznym zjawiskiem dla owrzodzeń stresowych, które możemy obserwować w mikroskopie świetlnym jest brak fibroblastów i włóknienia. Obserwuje się natomiast niewielką reakcję ze strony plazmocytów i leukocytów.

### Mikroskopia elektronowa.

Goldmann /42 / badając w mikroskopie elektronowym zmiany w błonie śluzowej u unieruchomionych szczurów stwierdza po 4 godzinach skurcz i nieregularne ułożenie komórek warstwy mięśniowej błony śluzowej, oraz objawy pobudzenia wydzielnicze-

go komórek okładzinowych: zwiększenie ilości ziarnistości wydzielniczej i mikrokosmków przewodów siateczki endoplazmatycznej.

Po 8 godzinach autor ten stwierdza już oddzielenie się komórek warstwy mięśniowej, które zawierają dużą ilość wakuoli fagocytarnych. W komórkach błony śluzowej w sąsiedztwie owrzodzeń stwierdza się obrzęk śród- i zewnątrzkomórkowy, obecność dużych ciał tłuszczowych oraz znaczną ilość wakuoli autofagocytarnych.

Chiu / 22 / w 1971 r. wykazał wczesne zmiany w mitochondriach błony śluzowej polegające na ich obrzmieniu i porozrywaniu grzebieni mitochondrialnych. Balibrea / 5, 6 / w 1980 r. stwierdził pobudzenie komórek głównych polegające na zwiększeniu liczby siateczki endoplazmatycznej, co odzwierciedla zwiększenie syntezy zymogenu. Komórki entorochromatofilne zawierały natomiast nieco mniejszą liczbę ziarnistości w cytoplazmie. Stopień degranulacji tych komórek był proporcjonalny do nasilenia zmian martwiczych w błonie śluzowej.

##### 5. Aspekty kliniczne wrzodu stresowego żołądka.

Zmiany o typie owrzodzeń stresowych, oraz związane z nimi krwawienia z przewodu pokarmowego mogą wystąpić:

- u ponad 30% chorych po ciężkich urazach / 31, 33, 72, 81, 110 /
- u chorych po dużych zabiegach chirurgicznych, zwłaszcza kardiochirurgicznych / 2 /,
- u 86% chorych z rozległymi oparzeniami przekraczającymi 35% powierzchni ciała / 92 / tzw. wrzód Curlinga,
- u 100% chorych po ciężkich obrażeniach centralnego układu nerwowego / 70, 71 / tzw. wrzód Cushinga,



- u chorych z ciężkimi schorzeniami internistycznymi powikłaniami zwłaszcza: posoczniczą, niewydolnością oddechową, niewydolnością nerek, niewydolnością wątroby, zaburzeniami krzepnięcia i żółtaczką /76,77,104/
- u chorych po ciężkim stresie psychicznym, /73/
- u nadużywających niektórych leków lub używek / salicylaty, niesterydowe przeciwzapalne, alkohol/.

Większość autorów podziela pogląd, że z grupy tej należy wyłączyć zmiany polekowe i poalkoholowe. Pomimo podobnego makro- i mikroskopowego charakteru tych zmian, są one spowodowane przez znane miejscowo działające czynniki, bez udziału ogólnoustrojowych mechanizmów prowadzących do niedokrwienia błony śluzowej, jak to ma miejsce w przypadku prawdziwych owrzodzeń stresowych / 32,107 /.

Szczególne miejsce na tej liście należy się chorym przebywającym w oddziałach intensywnej opieki medycznej, u których nakładające się na chorobę podstawową: spowodowany hałasem brak snu, światło, lęk przed śmiercią odpowiadają niemalże warunkom doświadczalnego unieruchomienia / 125 /.

Częstość krwawienia z owrzodzenia stresowego jest różnie oceniana przez poszczególnych autorów. Zależy to od pierwotnej przyczyny, oraz stopnia korzystania z badania endoskopowego.

Lukas /78 / wziernikował żołądek u kolejnych 42 chorych po ciężkich urazach, u wszystkich stwierdził liczne nadżerki błony śluzowej.

Badania takie Sibilly /106 / przeprowadził u 62 chorych po ciężkich urazach czaszki i u wszystkich stwierdził liczne nadżerki błony śluzowej. Kliniczne objawy krwawienia miało sześciu /10%/ chorych. Pruitt / 92 / oceniał stan błony ślu-

zowej żołądka u 52 chorych, u których oparzenie obejmowało ponad 35% powierzchni ciała. W 86% stwierdził wybroczyny i nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Opierając się jedynie na występowaniu klinicznych objawów krwawienia z wrzodu stresowego Le Gall uważa, że "jeśli problem ten nie zniknął zupełnie, to stał się niezwykle rzadki". Wiąże to ze skutecznością stosowanego obecnie zapobiegania / 72 /.

Z prac licznych autorów wynika, że kliniczne objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowane owrzodzeniem stresowym występują u ok. 0,5 operowanych w oddziałach chirurgicznych, u 0,5-1% leczonych w oddziałach intensywnej terapii i około 10% chorych po rozległych oparzeniach / 92,94,107 /.

Nie wyjaśniona pozostaje przyczyna częstszego występowania wrzodu stresowego u mężczyzn, które podaje większość autorów. Nie stwierdza się natomiast żadnej zależności od wieku chorego. Morden / 89 / opisuje nawet wystąpienie wrzodu stresowego u trzydniowego noworodka.

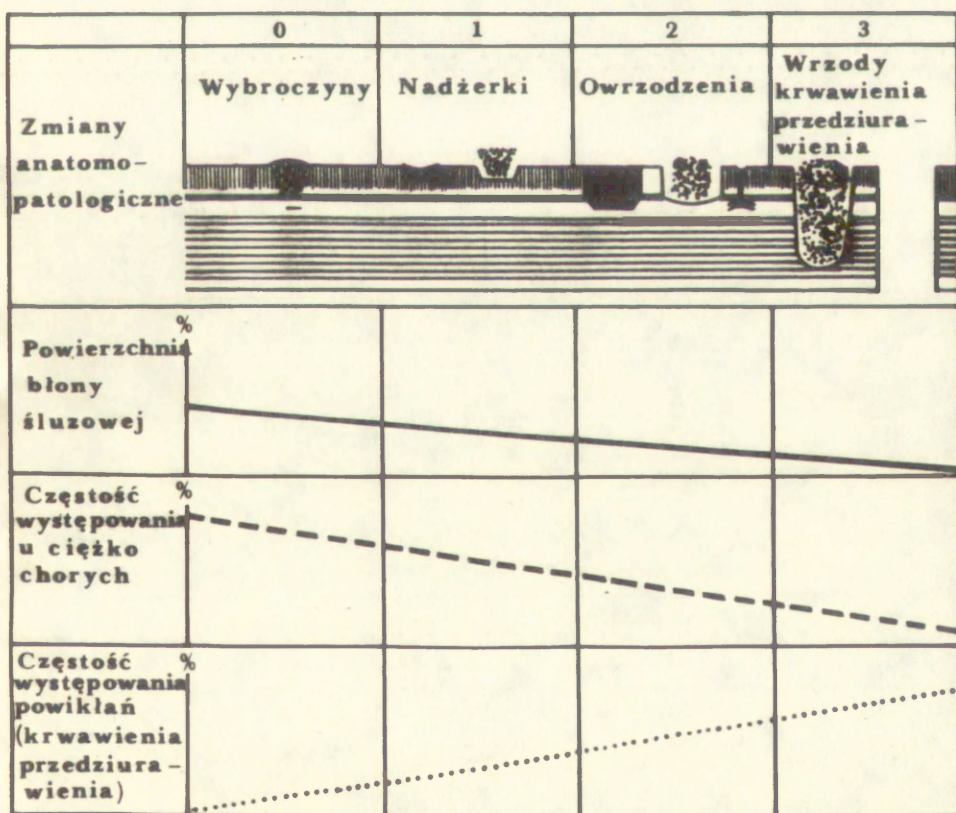
Dno i trzon są najczęstszym umiejscowieniem owrzodzeń stresowych jednak część autorów podkreśla częstszą lokalizację w dwunastnicy, jak również możliwość wystąpienia tych zmian w błonie śluzowej jelita cienkiego i grubego / 86 /.

Powszechnie obserwowane niewystępowanie zmian w błonie śluzowej odźwiernika /antral sparing/ związane jest najprawdopodobniej z jedynie niewielkiego stopnia deficytem energetycznym komórek tej części żołądka w okresie niedokrwienia w porównaniu do reszty przewodu pokarmowego.

Panuje powszechne przekonanie, że zmiany te są powierzchowne

i rzadko przekraczają warstwę mięśniową błony śluzowej / 32, 36 /.

Sibilly / 106 / w 1974 r. opublikował dane uzyskane od 1500 chirurgów francuskich.



Ryc.2 Anatomo-kliniczny podział wrzodów stresowych / wg Sibillego / 106 / /.

W pracy tej autor podał anatomo-kliniczny podział ostrych owrzodzeń stresowych: 0 - wybroczyny, 1 - nadżerki, nie dochodzące do warstwy mięśniowej błony śluzowej, 2 - owrzodzenia, które ją przekraczają, 3 - głębokie sięgające do warstwy mięśniowej wrzody / ryc.2/. Zmiany te pochodzenia naczyniowego są najczęściej rozsiane i charakteryzują się brakiem reakcji zapalnej oraz włóknienia rozwijają się w tkance uprzednio niezmięnionej co różni je od uczynnienia istniejącej uprzednio choroby wrzodowej.

Zmiany o typie obrzęku i wybroczyn w błonie śluzowej stwierdza się w klinice już po kilku godzinach od zadziałania szkodliwego bodźca. Po około 24 godzinach następuje wzrost wydzielania soku żołądkowego z jednoczesnym spadkiem jego pH poniżej 3,0, wiąże się to ze stwierdzanym makroskopowo nasileniem zmian /nadżerki,owrzodzenia/.

U chorych zwłaszcza po doznanych obrażeniach czaszki owrzodzenia stają się głębsze, w ciągu następnych dwóch dni drażą do warstwy mięśniowej i grożą przedziurawieniem. Wraz z poprawą stanu zdrowia chorego owrzodzenia te goją się już po 10 dniach dzięki dużej fizjologicznie zdolności regeneracji błony śluzowej przewodu pokarmowego / 78 /. W raporcie Sibillego spośród 882 zgłoszonych chorych u 71 doszło do przedziurawienia wrzodów. Powikłanie to wystąpiło dwa razy częściej we wrzodzie dwunastnicy niż we wrzodzie żołądka. Śmiertelność wśród chorych z krwawieniem z ostrego owrzodzenia stresowego wynosi około 45% / 36, 106 /.

Podkreśla się, że zwłaszcza posocznica oraz niewydolność oddechowa są czynnikami sprzyjającymi powstawaniu wrzodów stresowych oraz zwiększają śmiertelność poprzez powodowanie znacznego stopnia niedokrwienia błony śluzowej / 81, 92 /. Nie-

wydolność nerek, żółtaczką, zaburzenia krzepnięcia oraz marskość wątroby zwłaszcza ze współistniejącymi objawami klinicznymi nadciśnienia wrotnego to pozostałe czynniki ryzyka / 36, 54, 110 /. Stosunkowo częste występowanie krwawienia z owrzodzeń stresowych u chorych po operacjach na drogach żółciowych z powodu żółtaczki mechanicznej, oraz wysoka śmiertelność /ponad 50%/ w razie wystąpienia tego powikłania, związane są z zastojem żółci, endotoksemią, oraz częstszym zarzucaniem żółci do żołądka bezpośrednio po zabiegu operacyjnym / 31 /. Wszyscy autorzy przywiązują ogromną wagę do skutecznego zapobiegania wrzodowi stresowemu u chorych narażonych na jego powstanie. Miejscowe stosowanie środków alkalinizujących w celu utrzymania pH treści żołądkowej powyżej 4,5 jest powszechnie polecanym postępowaniem / 19 /. Ważne miejsce przypisuje się także odbarczaniu żołądka poprzez odsysanie jego zawartości za pomocą zgłębnika żołądkowego, lub przetoki żołądka / 72 /.

Cimetydyna, której działanie zapobiegawcze początkowo oceniane było entuzjastycznie / 74, 125 /, jest ostatnio uważana za środek o podobnej lub nawet mniejszej skuteczności w porównaniu z lekami zobojętniającymi kwas solny / 32, 33, 36, 130 /.

W przypadku czynnego krwawienia poleca się płukanie żołądka lodowatym roztworem fizjologicznym soli, które pozwala na zatrzymanie krwawienia u większości chorych.

W dobrze wyposażonych ośrodkach możliwa jest endoskopowa elektrokoagulacja miejsc krwawienia, oraz ciągły wlew wazopresyny do t.żołądkowej lewej. W razie nieskuteczności metod zachowawczych polecana jest wagotomia z pyloroplastyką jako najlepsza metoda leczenia operacyjnego / 19 /. Za jedyną

pewną metodę opanowania krwawienia uważane jest prawie całkowite wycięcie żołądka, które obarczone jest jednak dużą, sięgającą 54% śmiertelnością / 53 /.

Prowadzone ostatnio prace doświadczalne i kliniczne wskazują na korzystne działanie Prostaglandyn PGE2 i sekretyny w zapobieganiu i leczeniu wrzodu stresowego /9,99,111,130/.

Dokładniejsza ocena wyników ich działania wymaga jednak pewnego czasu.

Niektóre zmiany chorobowe w obrębie przewodu pokarmowego mogą przypominać owrzodzenia stresowe, wśród nich najczęściej wymienia się:

- wrzód Dieulafoya,
- martwicę błony śluzowej jelit noworodków,
- martwicę krwotoczną błony śluzowej przewodu pokarmowego u chorych w podeszłym wieku,
- martwicę odcinkową jelit u chorych z guzem chromochłonnym nadnerczy.

# FAZA CENTRALNA

BODŹCE ZEWNĘTRZNE

BODŹCE WEWNĘTRZNE  
POCHODZĄCE Z ORGANIZMU

KORA

MÓZGOWA

KORA

MÓZGOWA

## PODWZGÓRZE

CZĘŚĆ PRZEDNIA

CZĘŚĆ TYLNA

Jądro grzbietowe nerwu błędnego

Przysadka

Rdzeń kręgowy  
(Th6 – 10)

Nerw błędny

ADH

ACTH

Kora nadnercza

Nerw trzewny

Splot trzewny

Rdzeń nadnerczy

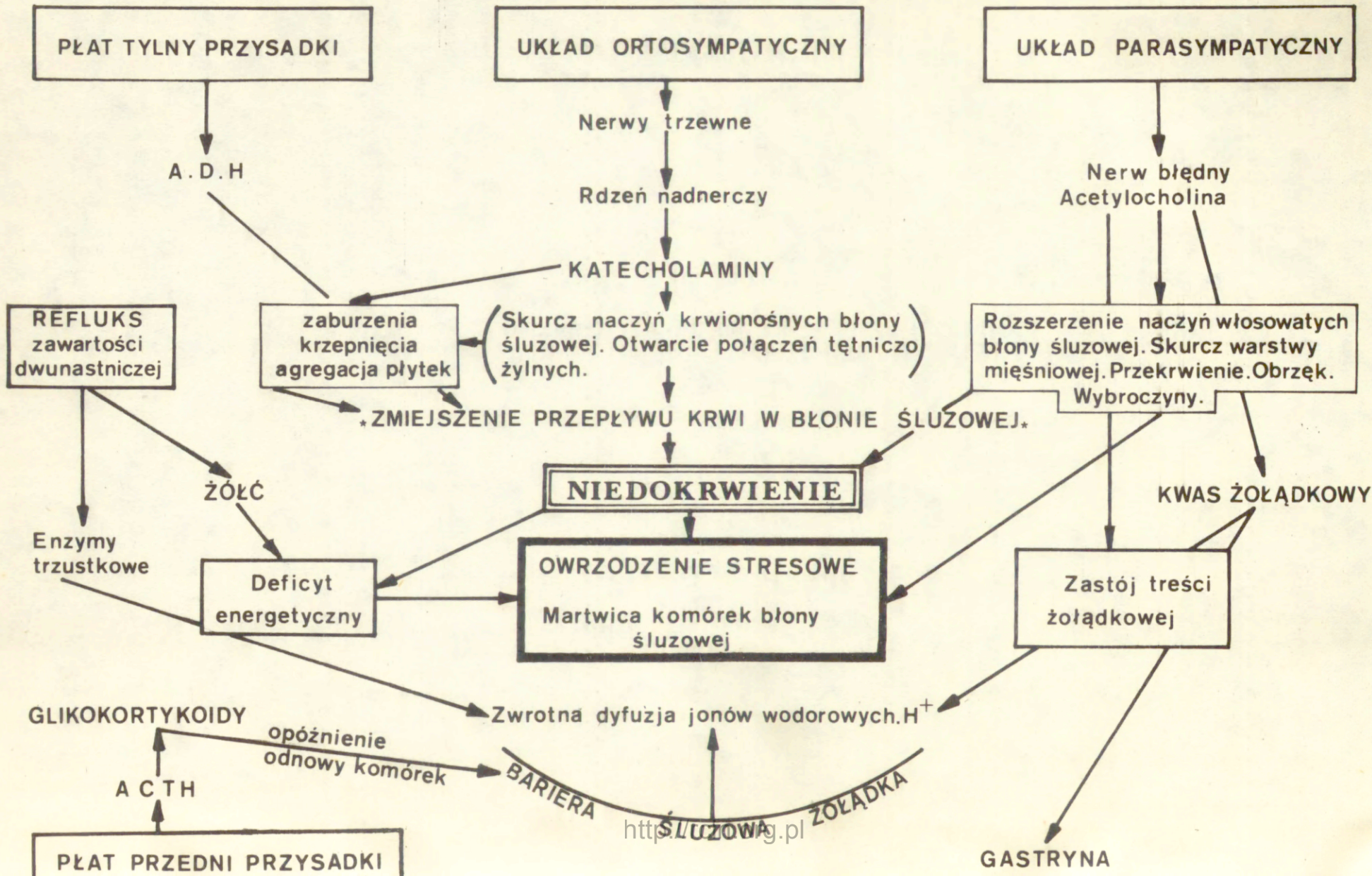
Układ parasympatyczny

Układ hormonalny

Układ ortosympatyczny

Ryc.4. Patogeneza wrzodu stresowego –

# FAZA OBWODOWA





## II. Cel pracy

Wobec kontrowersyjnych poglądów na temat złożonej patogenezy wrzodu stresowego, oraz braku skutecznych metod zapobiegania i leczenia podjęto pracę, której celem była próba wyjaśnienia wpływu niektórych czynników patogenetycznych m.in. zmniejszenia przepływu krwi przez błonę śluzową, zastoju treści żołądkowej czy zarzucania żółci do żołądka na występowanie wrzodu. Jako model wybrano wrzód stresowy występujący u szczurów poddanych unieruchomieniu. Wrzód wywołany według tej metody jest zjawiskiem prawie stałym i powtarzalnym w sensie liczby i głębokości zmian w żołądku. Drugim celem mojej pracy była próba poszukiwania metod zapobiegających powstawaniu wrzodu. Odpowiedź na to pytanie nie tylko pozwoliłaby wyjaśnić rolę niektórych czynników patogenetycznych ale także dawałaby pewne wskazówki terapeutyczne.

### III. Materiał i metody

Doświadczenia przeprowadzono na 220 samcach szczurzych rasy Wistar. Ich masa ciała wynosiła od 259 do 300 g. Zwierzęta przebywały w tych samych warunkach w zwierzętarni /po 5 w klatce/ co najmniej dziesięć dni przed rozpoczęciem doświadczenia. Szczury otrzymywały standartową karmę i wodę "ad libitum". Na 48 godzin przed rozpoczęciem doświadczenia wszystkim zwierzętom odstawiano pożywienie stałe przy zachowanym swobodnym dostępie do wody. W okresie trwania doświadczenia zwierzęta były pozbawione zarówno pokarmu stałego jak i wody.

Zwierzęta podzielono na 11 grup po 20 szczurów każda:

Grupa 1 - kontrolna, w której nie stosowano żadnych zabiegów i nie podawano leków. Służyła ona ocenie przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka w warunkach fizjologicznych.

Grupa 2 : Szczury unieruchomione opatrunkiem gipsowym w sposób podany w dalszej części pracy przez okres 48 godzin nie otrzymujące żadnych leków.

Grupa 3 : Grupę tę stanowiły szczury, u których jednocześnie z unieruchomieniem wytworzono przetokę żołądkową, umożliwiającą oznaczanie pH soku żołądkowego. Oznaczanie to wykonywano w odstępach 3 godzinnych w ciągu 48 godzin.

Grupa 4 : Obejmowała zwierzęta, którym w okresie 48 godzinowego unieruchomienia podawano roztwór 0,9% NaCl przez wytworzoną poprzedniego dnia przetokę żołądkową. Roztwór fizjologiczny soli podawano za pomocą pompy infuzyjnej z szybkością 1 ml/godz.

Grupa 5 : Szczury po wykonanej przed 3 tygodniami plastyce odźwiernika.

Grupa 6 : Szczury, u których trzy tygodnie przed unieruchomieniem wykonywano pyloroplastykę, a następnie w okresie unieruchomienia podawano przez przetokę żołądkową roztwór wodorowęglanu sodu w stężeniu 166mM/l z szybkością 1ml/godz.

Grupa 7 : Podawano w niej wodorowęglan sodu w sposób analogiczny jak w grupie nr 6, oraz stosowano podskórnie atropinę w dawce 0,1mg/kg co 6 godzin.

Grupa 8 : U szczurów w tej grupie wykonywano na trzy tygodnie przed unieruchomieniem operację zapobiegającą zwrotnemu zarzucaniu treści dwunastniczej polegającą na zespoleniu odźwiernikowo-jelitowym z wytworzeniem pętli Roux-en-Y.

W grupie tej nie stosowano żadnych leków podczas unieruchomienia.

Grupa 9 : To zwierzęta, u których po uprzednim wykonaniu PJS /pylorojejunostomia/ podawano w czasie unieruchomienia wodorowęglan sodu w sposób analogiczny jak grupach 5 i 6.

Grupa 10: To szczury po PJS u których w ciągu trwania unieruchomienia stosowano dożołądkowe podawanie kwasu taurocholowego o stężeniu 5mM/l. Infuzja ta prowadzona była również w sposób ciągły z szybkością 1ml/godz. przy użyciu pompy infuzyjnej.

Grupa 11: Szczury w tej grupie unieruchamiano podobnie jak w poprzednich grupach.

5 szczurów uśmiercano w 30 min. od założenia opatrunku gipsowego.

Po 3 szczury uśmiercano w 6, 12, 24, 36, 48 godzinie unieruchomienia. Do badania morfologicznego pobieraną błonę śluzową żołądka. Badania przeprowadzano w mikroskopie świetlnym i elektronowym.

Podział zwierząt na grupy z podaniem wykonanych zabiegów

ilustruje poniższa tabela.

Tabela I. Podział zwierząt na grupy doświadczalne.

Grupa	Unieruchomienie	postępowanie chirurgiczne	postępowanie farmakologiczne	Inne
1	-	-	-	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
2	+	-	-	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
3	+	-	-	Pomiar pH soku żołą.
4	+	-	0,9% NaCl dożołądk.	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
5	+	pyloroplastyka	-	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
6	+	pyloroplastyka	NaHCO <sub>3</sub> dożołądk.	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
7	+	-	atropina NaHCO <sub>3</sub> dożoż.	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
8	+	PJS	-	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
9	+	PJS	NaHCO <sub>3</sub> dożoż.	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
10	+	PJS	kwas taurocholowy dożoż.	Pomiar przepływu krwi w bł.śluz.
11	+			Badanie morfologiczne bł.śluz.żołą.

PJS - Pylorojejunostomia z wytworzeniem pętli Roux-en-Y

Sposób unieruchomienia szczurów

Szczury unieruchamiano poprzez założenie opatrunku gipsowego na cztery kończyny, a następnie zawieszano je poziomo na drewnianej listewce / Fot.1 /.



Fot. 1 Infuzja dożołądkowa wodorowęglanu sodu u unieruchomionych szczurów.

Po 48 godzinach szczury, które przeżyły ten okres uśmiercano przez dekapitację i następnie wykonywano sekcję, poddając szczególnie starannemu badaniu narządy trzewne. Żołądek otwierano wzdłuż dużej krzywizny, a następnie oceniano: ~~wskaz~~nik wrzodowy, który wyliczano w każdej grupie mnożąc liczbę wrzodów przez współczynnik 1,2 lub 3 w zależności od głębokości

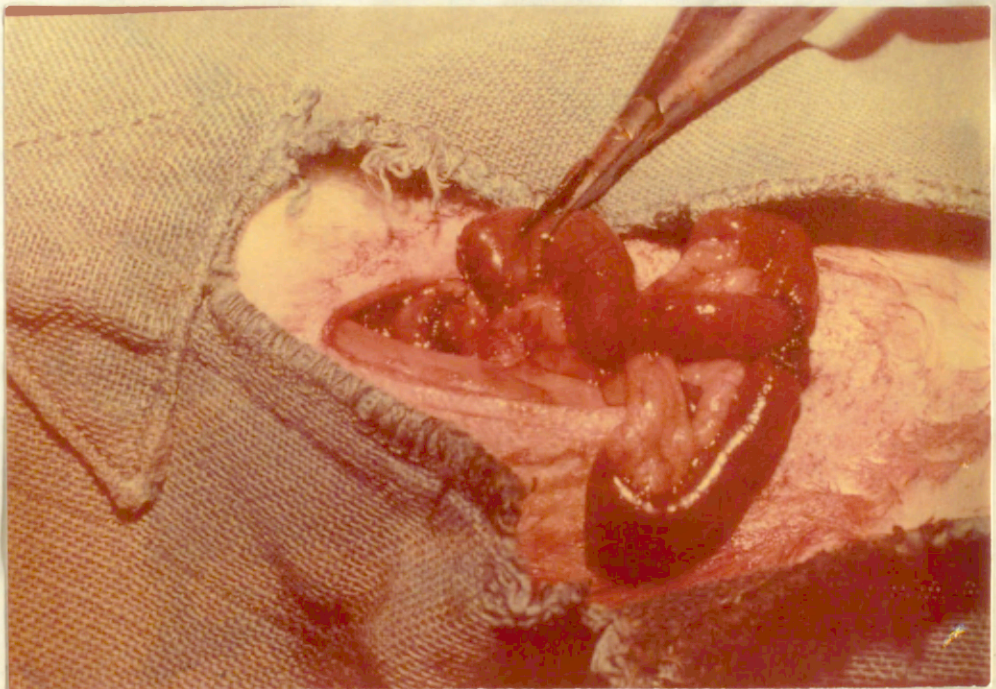
zmiany i dzieląc ten iloczyn przez 20 tzn. liczbę szczurów w grupie/; 1-powierzchnowe wybroczyny 2-ubytki błony śluzowej sięgające do warstwy mięśniowej błony śluzowej 3-wrzody drażące do mięśniówki właściwej, lub przedziurawienia wrzodów /oceny dokonywano posługując się mikroskopem operacyjnym/. Obecność refluksu żółciowego oceniano pozytywnie w przypadku inkrustacji barwnikami żółciowymi błony śluzowej okolicy odźwiernikowej. Wreszcie oceniano zawartość jelita cienkiego i grubego, a po wypłukaniu z jego światła treści jelitowej i krwi oglądano dokładnie obraz błony śluzowej jelit. Badano również makroskopowo zachowanie się innych narządów wewnętrznych.

#### Pyloroplastyka

Zabieg ten wykonano u 40 szczurów /grupa 5 i 6 / trzy tygodnie przed unieruchomieniem. Polegał on na podłużnym przecięciu błony surowiczej, mięśniowej i śluzówki odźwiernika na długości ok. 8 mm, a następnie poprzecznym zeszcyciu przy użyciu pojedynczych szwów 8-0 przechodzących przez wszystkie przecięte warstwy. Zabieg ten wykonywano przy użyciu mikroskopu operacyjnego pod powiększeniem 6x. Po zakończeniu przeprowadzano test skuteczności wykonanego zabiegu polegający na podawaniu roztworu soli kuchennej pod ciśnieniem 50 cm H<sub>2</sub>O do żołądka za pomocą wprowadzonej do przełyku kaniuli. Przechodzenie płynu do dwunastnicy obserwowano po ok. 20 sekundach w grupie kontrolnej /u szczurów z zachowanym zwieraczem odźwiernika/, natomiast po mniej niż 10 sek. w grupie po wykonanej plastyce odźwiernika /127/.

Pylorojejunostomia z wytworzeniem pętli "Roux-en-Y"

Technika tego zabiegu u szczura opisana w 1980 r. przez Aebiego /1/ pozwala na wyeliminowanie zwrotnego zarzucania do żołądka treści dwunastniczej. Zabieg operacyjny przeprowadzany był przy użyciu mikroskopu operacyjnego. Pierwsza pętla jelitowa przecinana była najpierw poniżej ujścia przewodu żółciowego, a następnie tuż poniżej odźwiernika. Bliższy koniec wyosobnionej pętli zamykano na głucho szwem dwuwarstwowym, natomiast koniec dalszy zespalano do boku jelita cienkiego, co najmniej 10 cm od odźwiernika. Zespolenie koniec do końca pododźwiernikowego odcinka dwunastnicy z jelitem cienkim przywraca ciągłość przewodu pokarmowego i kończy zabieg operacyjny / Fot. 2/.



Fot. 2 Pylorojejunostomia z wytworzeniem pętli "Roux-en-Y"

Zespolenia te były wykonywane pojedynczymi szwami 7-0. Czas operacji wynosił od 1 do 2 godzin. Szczury po operacji otrzymywały przez 48 godzin tylko wodę a następnie stopniowo powracano do podawania standartowej karmy. Zwierzęta, które w ciągu trzytygodniowego okresu obserwacji pooperacyjnej wykazywały spadek masy ciała, lub inne niepokojące objawy / np. smoliste stolce / były wyłączone z grupy doświadczalnej.

#### Wytwarzanie przetoki żołądkowej

U szczurów w grupach 3, 4, 6, 7, 9, 10 w dniu poprzedzającym unieruchomienie wytwarzano przetokę żołądkową.

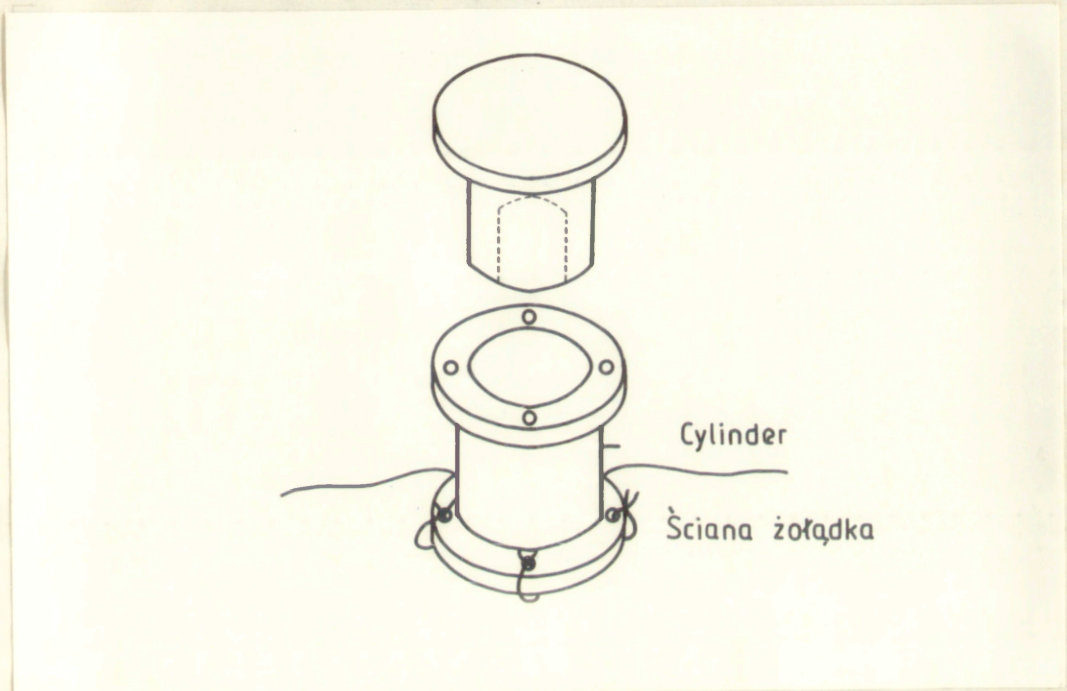
Po przecięciu powłoki jamy brzusznej dokonywano niewielkiego nacięcia przedniej ściany żołądka, przez które wprowadzano do niego cienki drenik. Drenik ten przymocowywano szwem kapciuchowym 7-0, a następnie przeprowadzano pod skórę i wyprowadzano w linii pośrodkowej na grzbiecie.

#### Badanie przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka

Pomiar przepływu krwi w błonie śluzowej był prowadzony przy użyciu przepływomierza Dopplera-Lasera, który został skonstruowany w Instytucie Chirurgii Doświadczalnej w Nancy.

Cylinder o wysokości 10 mm i średnicy 5 mm dokładnie odpowiadający wymiarami końcówce optycznej aparatu przymocowywano do ściany żołądka i ściany powłoki jamy brzusznej za pomocą powierzchownie założonych szwów 8-0. Pomiar przepływu krwi dokonywano wprowadzając końcówkę aparatu do cylindra, co umożliwiało bezpośredni jej kontakt ze ścianą żołądka oraz pozwalało na utrzymywanie stałego miejsca pomiaru i siły nacisku sondy / Ryc. 5/.





Ryc. 5 Plastikowy cylinder umożliwiający utrzymywanie stałego miejsca pomiaru i siły nacisku sondy.

Pomiary prowadzono tuż po wprowadzeniu szczurów do narkozy eterowej jeszcze przed założeniem opatrunku gipsowego, a następnie w 30 min., 6, 12, 24, 36, 48 godzinie od unieruchomienia. W okresach pomiędzy pomiarami cylinder był zabezpieczony korkiem z gąbką nasyconą roztworem soli fizjologicznej, co zabezpieczało poddaną badaniu powierzchnię ściany żołądka przed wysychaniem. Powyższe badania wykonano w grupach 1,2,4,5,6,7, 8,9,10. Otrzymane wyniki pomiarów podano w jednostkach względnych IDL /Index Doppler Laser/.

### Pomiary pH soku żołądkowego

Badanie pH soku żołądkowego prowadzono w grupie Nr 3 tuż przed unieruchomieniem, następnie co 3 godziny w czasie trwania doświadczenia. Polegały one na określeniu pH soku żołądkowego uzyskanego przez przetokę przy użyciu pH-metru.

### Badania morfologiczne

Żołądek wycinano w całości, a następnie utrwalano w 10% formalinie i wykonywano preparaty, które po zabarwieniu hematoxyliną i eozyną oglądano w mikroskopie świetlnym.

Do badań w mikroskopie elektronowym pobierano materiał jak poprzednio a następnie utrwalano w 4% aldehydzie glutarowym przez 2 godziny w temperaturze 4°C. Następnie płukano go w 0,1M buforze kakodylowym o pH 7,4, a w końcu dotrwalało przez 2 godz. w 1 % czterotlenku osmu. Odwodniony we wzrastających stężeniach alkoholu etylowego preparat zatapiało w Eponie 812 i krojono na skrawki ultracienkie na ultramikrotomie LKB 3. Gotowe preparaty oglądano w mikroskopie elektronowym transmisyjnym JEM 100S.

### Analiza statystyczna danych

Analizy statystycznej danych dokonano posługując się testem Wilcoxon dla cech ilościowych tzn. dających się wyrazić liczbowo, oraz testem  $\chi^2$  dla cech jakościowych tzn. przyjmujących tylko dwie kategorie. Grupę 2 / szczury tylko unieruchamiane/ porównano najpierw z grupą 1 / bez unieruchomienia/, a następnie stanowiła ona grupę z którą porównywano pozostałe grupy doświadczalne.

Za istotne statystycznie przyjęto gdy  $p < 0,05$ . Wyniki porównywania rozkładów par prób załączono w dokumentacji pracy. Za pomocą analizy regresji zbadano zależność średnich wyników

IDL w poszczególnych pomiarach, od liczby i głębokości wrzodów w grupach 1,2,4,5,6,7,8,9,10

#### IV. Wyniki

Zwierzęta grupy pierwszej w czasie obserwacji klinicznej nie wykazywały uchwytnych różnic w zachowaniu się. U szczurów w tej grupie badanie przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka wykazało następujące wartości: po 30 min. - 5,30, po 6 godz. - 5,87, po 12 godz. - 5,7, po 24 godz. - 5,37, po 36 godz. - 6,52, po 48 godz. - 6,38. Pośmiertnym badaniem morfologicznym stwierdzono błonę śluzową żołądka o wyglądzie prawidłowym, w 4 przypadkach widoczne było słabe zabarwienie błony śluzowej okolicy odzwiernikowej.

W grupie drugiej /unieruchomienie bez podawania leków lub zabiegów chirurgicznych/ stwierdzono następujące wartości przepływu: po 30 min. - 5,43, po 6 godz. - 4,53, po 12 godz. - 3,55, po 24 godz. - 3,42, po 36 godz. - 4,39, po 48 godz. - 5,65. W grupie tej w toku doświadczenia padło 9 szczurów /45 %/. Wskaźnik wrzodowy wynosił 17,9, u szczurów obserwowano krwistą treść jelitową; natomiast u 9 szczurów spotrzegano objawy zwrotnego zarzucania żółci.

Co się tyczy szczurów grupy 3 /unieruchomienie i przetoka żołądkowa/ to średnie pH soku żołądkowego przed unieruchomieniem wynosiło 3,1, w toku trwania doświadczenia wartości te wzrastały osiągając pH=4,39 w 24 godzinie unieruchomienia jednak po 48 godzinach doświadczenia średnie pH obniżyło

się do wartości - 3,93 co ilustruje szczegółowo tabela XI. U szczurów z grupy 4 /unieruchomienie + dożołądkowe podawanie 0,9% roztworu NaCl/ przeprowadzone pomiary przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka wykazały następujące wartości po 30 min. - 6,18, po 6 godzinach - 4,75, po 12 godz. - 4,21, po 24 godz. - 4,87, po 36 godz. - 5,44, po 48 godz. - 5,91. W czasie trwania doświadczenia padły 3 /15 %/ szczury. Wskaźnik wrzodowy wynosił 6,3 ; krwista treść jelitowa była obecna u 5 /25%/ zwierząt. Oznaki zwrotnego zarzucania żółci stwierdzono u 6 /30%/ szczurów.

U szczurów z grupy 5 /unieruchomienie i pyloroplastyka/ przepływ przez błonę śluzową przedstawiał się następująco: po 30 min. - 5,81, po 6 godz. - 4,85, po 12 godz. - 4,20, po 24 godz. - 4,66, po 36 godz. - 5,93, po 48 godz. - 6,00.

W tej grupie w czasie trwania doświadczenia padło 5 /25%/ szczurów. Wskaźnik wrzodowy wynosił 14,7. Objawy krwawienia jelitowego spostrzegano u 5 /25%/ szczurów, a zarzucania zwrotnego żółci obserwowano u 18 /90%/ zwierząt.

U zwierząt w grupie 6 /unieruchomienie, pyloroplastyka i podawanie  $\text{NaHCO}_3$ / stwierdzono następujące średnie wartości przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka: po 30 min. - 5,71, po 6 godz. - 4,54, po 12 godz. - 4,65, po 24 godz. - 5,64, po 36 godz. - 6,32 i po 48 godz. - 6,61. W czasie trwania doświadczenia w grupie tej padł tylko jeden /5%/ szczur. Wskaźnik wrzodowy wynosił 1,1 krwawienie jelitowe obecne było u 6 /30%/ zwierząt i u tyluż zarzucanie zwrotne żółci.

U szczurów grupy 7 /unieruchomienie, podawanie  $\text{NaHCO}_3$ , oraz atropiny/ średnie wartości przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka przedstawiały się jak następuje: po 30 min. - 5,90, po 6 godz. - 5,16, po 12 godz. - 5,21,

po 24 godz. - 5,94, po 36 godz. - 6,21 i po 48 godz. - 6,21. W grupie tej nie było żadnego samoistnego zgonu. Wskaźnik wrzodowy wynosił 0,4. Krwawienie jelitowe obserwowano u siedmiu /35%/ zwierząt, a objawy zwrotnego zarzucania żółci obecne były u 6 /30%/ szczurów.

W grupie 8 /pylorojejunostomia + unieruchomienie/ średnia wartość przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka wynosiła: po 30 min. - 5,99, po 6 godz. - 4,30, po 12 godz. - 3,97, po 24 godz. - 4,69, po 36 godz. - 5,26, po 48 godz. - 6,43. W grupie tej padły trzy /15%/ szczury. Wskaźnik wrzodowy wynosił 7,9 a treść krwista w jelitach widoczna była u 7 /35%/ zwierząt. U żadnego zwierzęcia nie zaobserwowano objawów zwrotnego zarzucania żółci.

W grupie 9 /pylorojejunostomia, unieruchomienie i podawanie dożołądkowe  $\text{NaHCO}_3$ / średni przepływ przez błonę śluzową żołądka wynosił: po 30 min. - 5,93, po 6 godz. - 5,09, po 12 godz. - 5,28, po 24 godz. - 6,13, po 36 godz. - 6,52 i po 48 godz. - 7,05. W tej grupie nie odnotowano samoistnych zgonów. Wskaźnik wrzodowy wynosił 0,1. Treść krwistą w jelitach stwierdzono u 6 /30%/ zwierząt. U żadnego zwierzęcia nie stwierdzono objawów zwrotnego zarzucania żółci.

W grupie 10 /pylorojejunostomia, unieruchomienie i podawanie dożołądkowe kwasu taurocholowego/ przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka miał następujące średnie wartości: po 30 min. - 8,61, po 6 godz. - 8,55, po 12 godz. - 4,97, po 24 godz. - 4,27, po 36 godz. - 3,93, po 48 godz. - 5,32. W grupie tej padło 14 /70%/ szczurów. Wskaźnik wrzodowy wynosił 15,05. Krwista treść jelitowa obecna była u 8 /40%/ szczurów. U wszystkich zwierząt stwierdzono żółte zabarwie-

nie błony śluzowej żołądka.

W grupie 11 /tylko unieruchomienie/ wykonano badania morfologiczne za pomocą mikroskopu świetlnego i elektronowego.

U szczurów unieruchomionych przez okres 30 min. badanie histopatologiczne nie ujawniło uchwytnych zmian /Fot.3/.

Natomiast po 6 godzinach widoczne były powierzchowne wybroczyny i obrzęk błony śluzowej /Fot.4/.

Po 12 godzinach stwierdzono powierzchowne ogniska martwicy /Fot.5/.

Po 24 godzinach obserwowano wyraźną martwicę powierzchniową warstwy błony śluzowej żołądka /Fot.6/. Podobne zmiany stwierdzono po upływie 36 i 48 godzin unieruchomienia. Stwierdzone zmiany nie przekraczały w zasadzie błony mięśniowej śluzówki nawet wówczas gdy były liczne i rozsiane /Fot.7/.

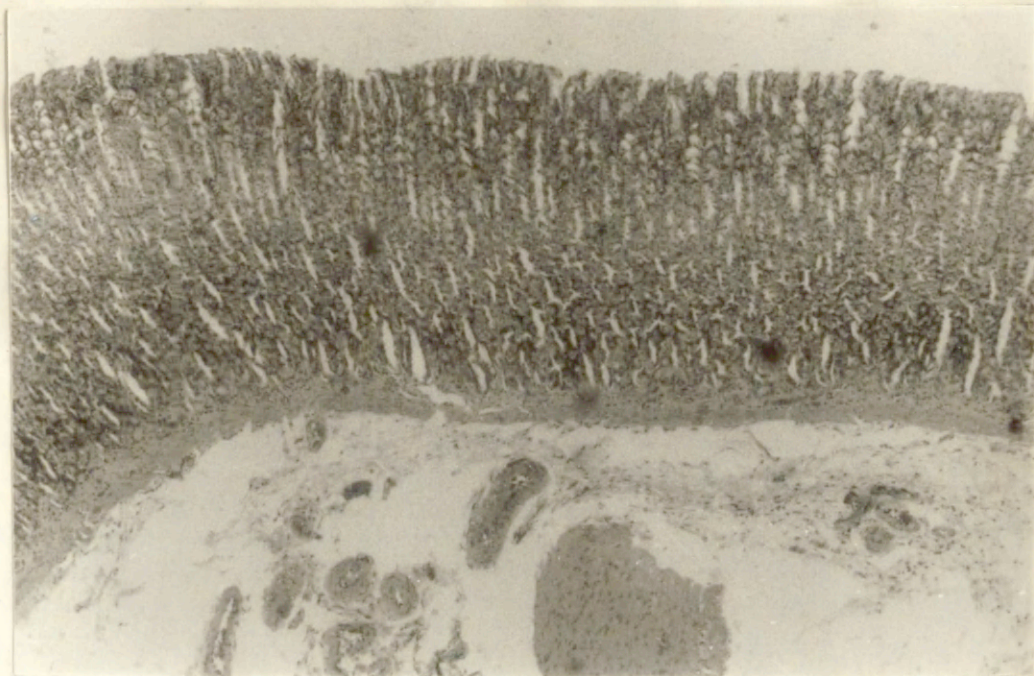
Badaniem ultrastrukturalnym po 30 min. unieruchomieniu stwierdzało się cechy pobudzenia wydzielniczego komórek głównych z wyraźnym oddzieleniem części sekrecyjnej od plazmatycznej /Fot. 8/.

W części sekrecyjnej widoczne są liczne ziarnistości wśród rozdętych kanalików gładkich. W komórkach okładzinowych mitochondria wykazywały cechy obrzmienia /Fot. 9/. Pod większym powiększeniem zaznaczała się wyraźna segregacja hetero i euchromatyny /Fot. 10/, natomiast w części cytoplazmatycznej obrzmienie mitochondriów. W niektórych z nich zniszczeniu uległy struktury błoniaste. W okolicy jądra widoczne były lizozomy /Fot. 9/.

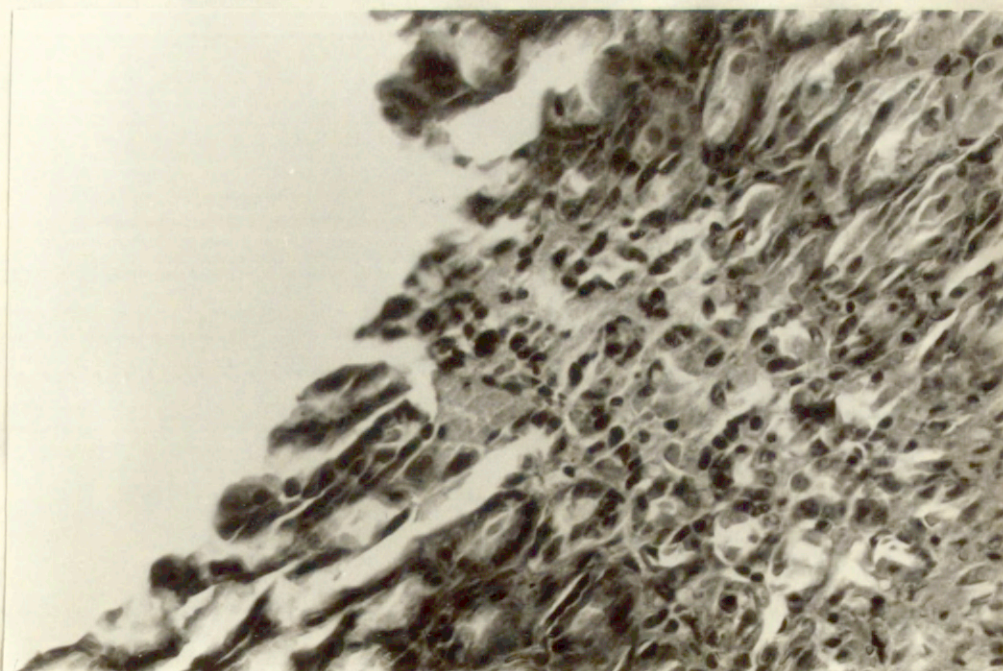
Po 6 godzinach w jądrach komórkowych widoczna była segregacja chromatyny z jednoczesnym rozrzedzeniem euchromatyny.

W cytoplazmie obserwowano elektronowoczyste struktury pochodzenia lizosomalnego. Macierz mitochondriów była rozrzedzona a ich grzebienie zatarte. Obserwowano również wyraźną wakuolizację oraz rozdęcie kanałów siateczki endoplazmatycznej gładkiej /Fot.11/.

Uzyskane przeze mnie wyniki zostały zebrane w tabelach II - X. Natomiast średnie wartości uzyskanych wyników przedstawiają tabele XI i XII. Średnie wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka w poszczególnych grupach doświadczalnych zostały zilustrowane graficznie na rycinach 6-8.

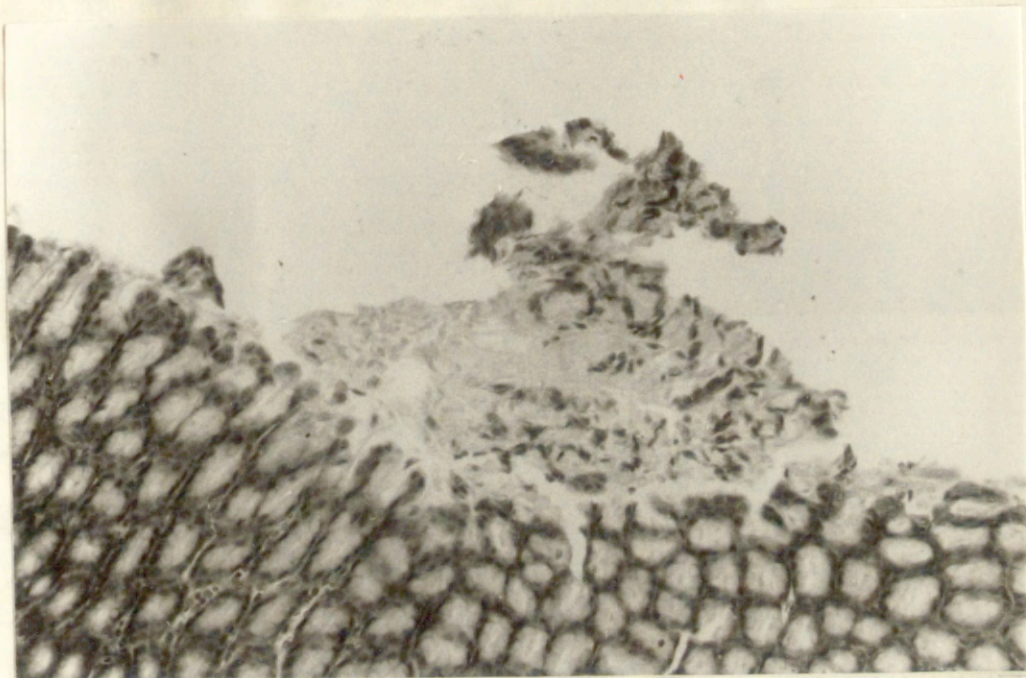


Fot.3                   Unieruchomienie 30 min.  
Prawidłowy obraz błony śluzowej żołądka /H+E x100/.

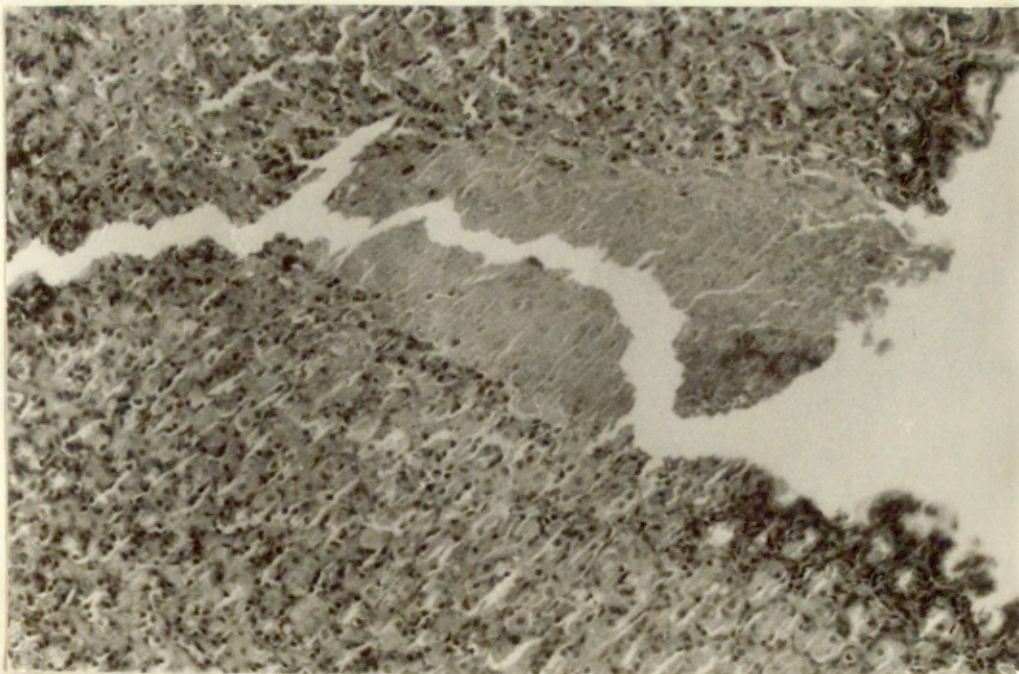


Fot.4 Unieruchomienie 6 godz.  
Ogniskowy zanik barwności komórek. Ubytek warstwy  
powierzchnowej nabłonka /H+E x200/.

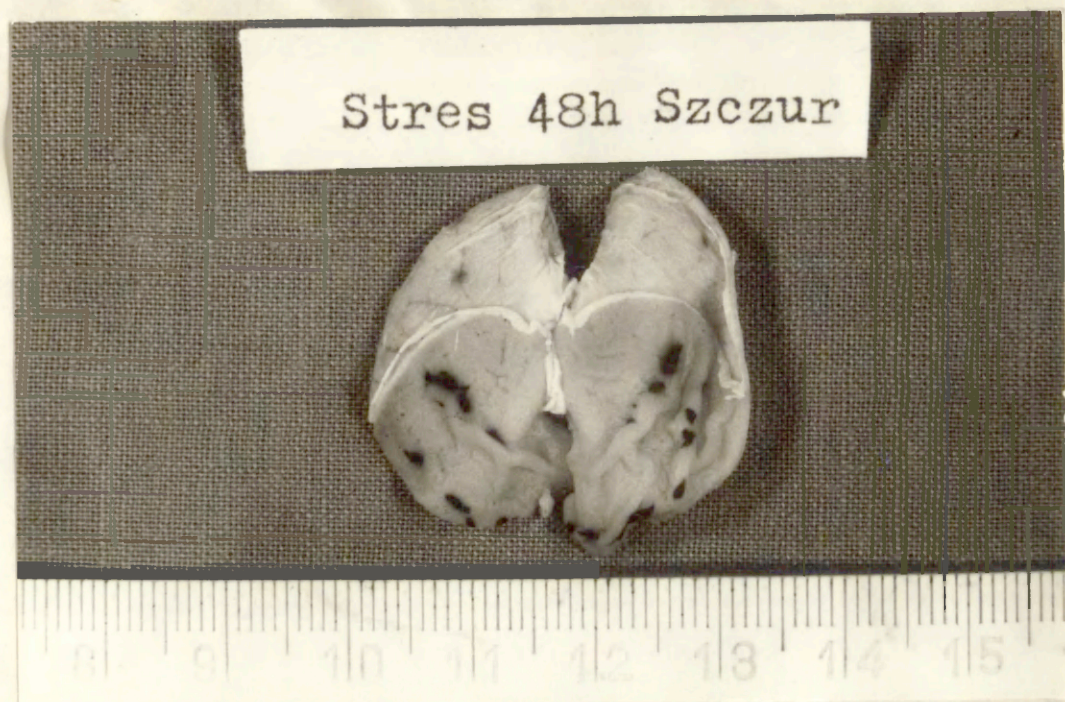




Fot.5 Unieruchomienie 12 godz.  
Ubytek nabłonka. Martwica warstwy powierzchniowej  
/ H+E x100/.



Fot.6 Unieruchomienie 24 godz.  
Głęboko drążąca martwica błony śluzowej. Tworzenie  
się niszy wrzodowej /H+E x100/.

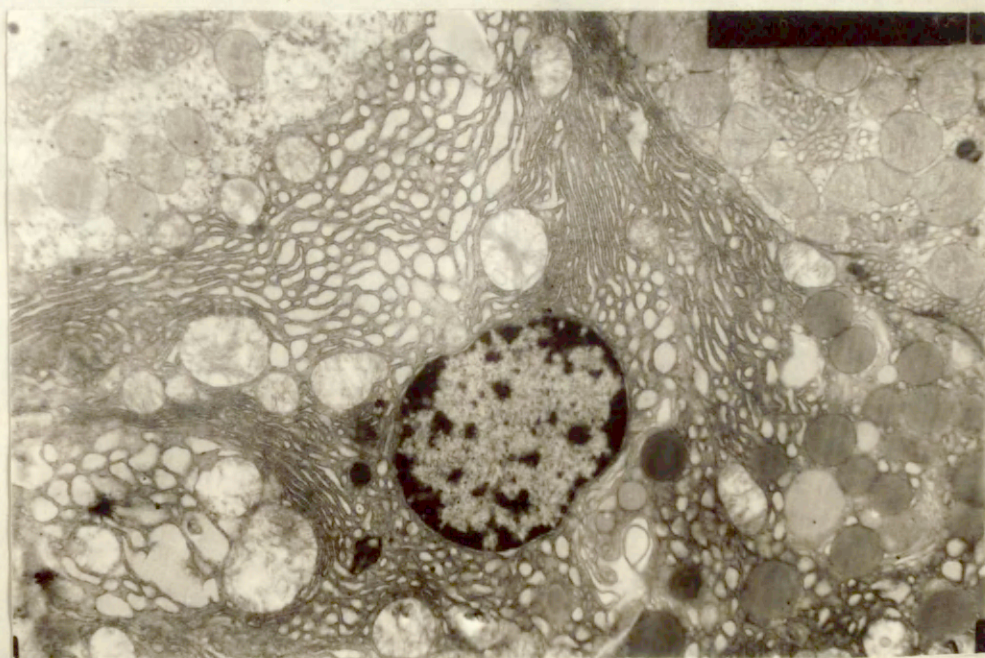


Fot.7

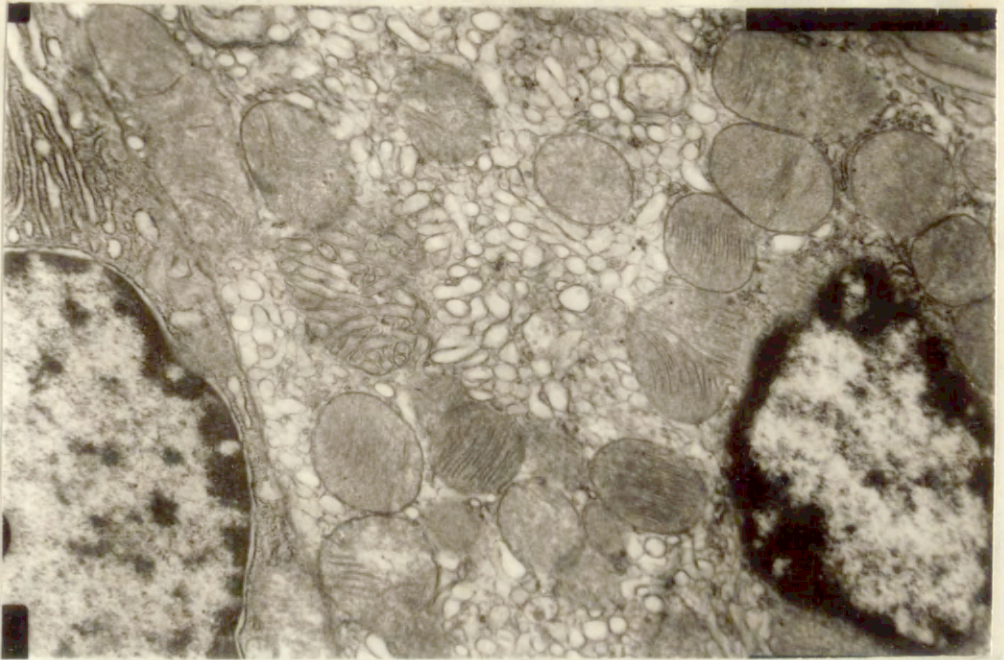
Obraz makroskopowy błony śluzowej żołądka u szczura po 48 godzinnym unieruchomieniu. Charakterystycznym zjawiskiem dla całej grupy kontrolnej, które obrazuje ta fotografia jest występowanie licznych powierzchniowych owrzodzeń błony śluzowej umiejscowionych w obrębie całej części wydzielniczej żołądka, a więc zarówno w trzonie jak i w części odzwiernikowej. W części bezgruczołowej widoczna jest jedna pojedyncza nadżerka.



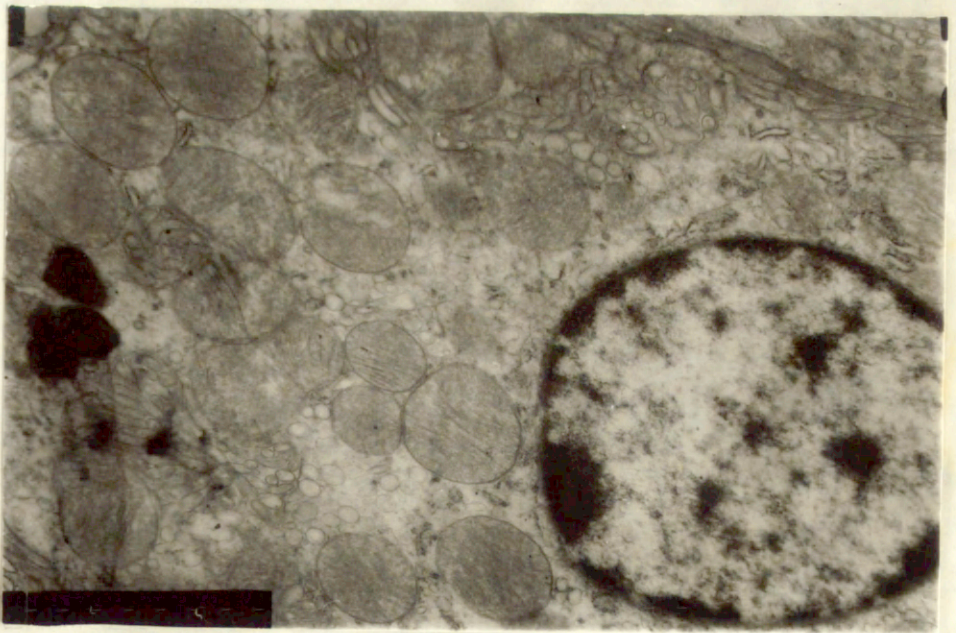
Fot.8 30 min. unieruchomienie. Na elektrogramie widoczne jest pobudzenie wydzielnicze komórek głównych, obrzmienie mitochondriów komórek okładzinowych /MEx10000/.



Fot.9 30 min. unieruchomienie. Komórka główna: uszkodzenie kanałów siateczki szorstkiej, zatarcie macierzy wewnętrznej mitochondriów. Struktury lizosomalne w pobliżu jądra /MEx10000/.



Fot. 10 30 min.unieruchomienie. Komórka okładzinowa: w jądrze widoczna segregacja hetero i euchromatyny. W cytoplazmie obrzmienie mitochondriów. /MEx50000/



Fot.11 6 godz.unieruchomienie. Komórka okładzinowa: segregacja chromatyny z równoczesnym przerzedzeniem euchromatyny. W cytoplazmie struktury pochodzenia lizosomalnego. Uszkodzenie mitochondriów. /MEx50000/.

## V. Omówienie wyników

Z poczynionych przeze mnie spostrzeżeń wynika, że 48 godzinne unieruchomienie szczura jest skuteczną metodą wywoływania wrzodu stresowego.

U zwierząt poddanych tylko samemu unieruchomieniu wskaźnik wrzodowy wynosił 17,9 i był najwyższy spośród wszystkich grup doświadczalnych. Użyta technika unieruchomienia opisana po raz pierwszy w 1960 r. /14/ jest szybka, tania i nie wymaga interwencji chirurgicznej, lub podawania substancji bezpośrednio wpływających na najważniejsze funkcje życiowe organizmu. Metoda ta prowadzi jednak do dość wysokiej śmiertelności, która w moim materiale wynosiła 45%. Podobne wyniki uzyskali Bonfils /14/ i Brodie /15,16/, którzy wykazali, że większa liczba wrzodów powstawała u szczurów poddanych 24 godzinnemu unieruchomieniu. Dalsze przedłużanie stresu powodowało wzrost śmiertelności, oraz głębokości zmian nie wpływając jednak na ich liczbę. Wspomniana metoda powodowała dość częste pojawianie się treści krwistej w świetle przewodu pokarmowego /35%, a także nierzadko była przyczyną wstecznego zarzucania żółci. Co się tyczy przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka to był on najniższy po 12 i 24 godzinach unieruchomienia, potem ulegał podwyższeniu. W dostępnym mi piśmiennictwie nie znalazłem zastosowania użytej w niniejszej pracy metody pomiaru w odniesieniu do wrzodu stresowego u szczurów. Metoda ta została opisana przeze mnie w 1985 r. /34,35/.

W odrębnej grupie szczurów unieruchomionych w sposób podobny /grupa 11/ wykonane badania histopatologiczne ujawniły, że po upływie 30 min. unieruchomienia nie ma jeszcze

uchwytnych zmian mikroskopowych natomiast po upływie 6 godzin widoczny był powierzchowny obrzęk błony śluzowej i krwinkotoki. Po upływie 12 godzin dochodziło do wytworzenia się powierzchownej martwicy, po 24 godzinach widoczne już były głębsze ogniska martwicy a nawet tworzenie się nisz wrzodowych. Ubytki błony śluzowej zazwyczaj nie przekraczały jej mięśniówki, miały więc charakter raczej powierzchowny, jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy wykonywali podobne badania /5,17,22,43,47, 57/.

Natomiast zmiany ultrastrukturalne były już widoczne po 30 min. i ulegały nasileniu w miarę przedłużania się unieruchomienia. Dotyczyły one zarówno komórek głównych jak i okładzinowych.

Początkowo była to segregacja eu- i heterochromatyny, obrzmienie mitochondriów, zanik ich grzebiemi i rozrzedzenie macierzy, poszerzenie kanalików siateczki gładkiej i pojawienie się struktur lizosomalnych. Są to zmiany świadczące o postępującym zwyrodnieniu błony śluzowej żołądka.

Podobne zmiany ultrastrukturalne obserwowali również inni autorzy /6,7,42/.

Celem dalszych badań było poszukiwanie metod zmniejszających śmiertłość i obniżających wskaźnik wrzodowy u szczurów z wrzodem stresowym żołądka wywołanym unieruchomieniem.

W tym celu przeprowadziłem doświadczenia na siedmiu grupach szczurów stosując różne warianty terapeutyczne używane na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat w profilaktyce i leczeniu wrzodu stresowego /23,33,34,44,51,56,79,

90,108,109/.

W jednej z grup /grupą 4/ równocześnie z unieruchomieniem rozpoczęto podawanie przez przetokę żołądkową 0,9% roztworu NaCl. Roztwór soli fizjologicznej podany dożołądkowo zwiększał wyraźnie przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka. Wzrost ten był znamieny statystycznie / $p < 0,05$ / po 12 i 24 godzinach. W grupie tej zmalała śmiertelność zwierząt - wynosiła 15% i trzykrotnie uległ obniżeniu wskaźnik wrzodowy. Natomiast krwawienie jelitowe i częstość zwrotnego zarzucania żółci chociaż były nieco niższe niż w grupie poprzedniej, to jednak obniżenie to nie miało cech znamienności statystycznej.

Korzystny wynik stosowania roztworu fizjologicznego soli w warunkach doświadczalnego wrzodu stresowego żołądka może moim zdaniem zależeć od wielu czynników, między innymi: zmniejszenia odwodnienia zwierząt, pobudzenia ruchów mięśniówki żołądka, zapobieganie zalegania treści żołądkowej. W przeciwieństwie do pozostałych grup, w omawianej grupie obserwowano odmienną lokalizację owrzodzeń, a mianowicie znajdowały się one najczęściej w obrębie części bezgruczołowej żołądka. Spostrzeżenia te, jak również istniejąca rozszerzenie światła żołądka wypełnionego treścią płynną w tej grupie szczurów mogą przemawiać za utrudnionym opróżnianiem się żołądka.

W następnej grupie w trzy tygodnie po unieruchomieniu wykonano pyloroplastykę. Przesłanką dla tego rodzaju postępowania były liczne spostrzeżenia kliniczne /33,78,91,123,127/ i badania doświadczalne /47,103,128/ nad rolą odźwiernika w opróżnianiu żołądka i w procesie powstawania wrzodu.

Wiadomo bowiem iż zaleganie treści żołądkowej czyli tzw. "staza żołądkowa" może być przyczyną powstawania wrzodów trawiennych. Zaproponowany przez Shaya /103/ model ostrego owrzodzenia u szczura polegający na podwiązaniu odźwiernika wykazał w bardzo wyraźny sposób znaczenie tego czynnika. Charakterystycznym zjawiskiem w tej metodzie wywoływania wrzodu jest tworzenie się zmian prawie wyłącznie w pierwszej bezgruczołowej części żołądka u szczura.

W grupie 5 /pyloroplastyka, unieruchomienie/ przepływ krwi przez błonę śluzową również był wyższy niż w grupie kontrolnej i zachowywał się podobnie jak w grupie otrzymującej dożołądkowo roztwór soli kuchennej.

Śmiertelność w tej grupie wynosiła 25%, jednak wskaźnik wrzodowy był wysoki i wynosił 14,7. W grupie tej była obserwowana najwyższa częstość zwrotnego zarzucania żółci bo aż w 90%. Wprawdzie pyloroplastyka zmniejszała śmiertelność to jednak nie wpływała w sposób istotny na obniżenie się wskaźnika wrzodowego.

W badanym materiale metoda ta okazała się mało skuteczna w profilaktyce wrzodu stresowego żołądka u szczurów.

W następnej grupie oprócz pyloroplastyki zastosowano dożołądkowe podawanie roztworu wodorowęglanu sodu. W grupie tej, przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka nie odbiegał w sposób zasadniczy od przepływu w grupach poprzednich.

W grupie tej nie zaobserwowano spowodowanego unieruchomieniem spadku przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka.

W omawianej grupie niska była śmiertelność, bo tylko 5%, również obniżeniu uległy wskaźnik wrzodowy i częstość zarzucania żółci.



A zatem połączenie pyloroplastyki z podawaniem dożołądkowo  $\text{NaHCO}_3$  wydaje się być dość skuteczną metodą zmniejszającą śmiertelność i częstość pojawiania się wrzodu stresowego. O ile mi wiadomo metody tej nie stosowano dotychczas ani w praktyce klinicznej ani w warunkach doświadczalnych. Przez długi okres czasu atropina była szeroko stosowana w terapii choroby wrzodowej / 56,108,130/. Chociaż od kilkunastu lat została ona wycofana z powodu objawów ubocznych z arsenału leków p-wrzodowych, jednak otwarty pozostaje problem stosowania atropiny u chorych narażonych na powstawanie wrzodu stresowego. Przemawiają za tym badania kliniczne, zwłaszcza prace Hirschowitza /51/, który udowodnił, że atropina podawana nawet w bardzo małych dawkach nie wywołujących objawów ubocznych jest skutecznym inhibitorem wydzielania  $\text{HCl}$  i pepsyny.

Również Shay już w 1945 r. /105/ wykazał, że podskórne podawanie atropiny u szczurów z podwiązanym odźwiernikiem blokuje wydzielanie kwasu żołądkowego i zapobiega powstawaniu wrzodów żołądka. Wiadomo ponadto, że lek ten zmniejsza syntezę katecholamin /40/ znosi odruchy z nerwu błędnego, oraz obniża napięcie mięśnia zwieracza odźwiernika /123/. W moim materiale łączne podawanie atropiny i  $\text{NaHCO}_3$  powodowało wysoki stale utrzymujący się przepływ krwi w błonie śluzowej, który odpowiadał wartościom obserwowanym u szczurów zdrowych / bez unieruchomienia/.

W grupie szczurów otrzymujących atropinę nie obserwowano zgonów a wskaźnik wrzodowy był niezwykle niski - 0,4 , jednak u ok.1/3 zwierząt zaobserwowano obecność treści krwistej w jelitach i zwrotnego zarzucania żółci.

Podawanie atropiny wzmacnia korzystny efekt  $\text{NaHCO}_3$  obserwowany w grupie poprzedniej, przypuszczalnie dzięki wyżej wspomnianym jej właściwościom.

Ponadto podawanie przez mnie atropiny szczurom spełniało rolę "wagotomii farmakologicznej", albowiem chirurgiczne wykonanie wagotomii pniowej u szczura wiąże się z dużą późną śmiertelnością pooperacyjną wskutek następowej atonii ściany żołądka /13/. W piśmiennictwie panują kontrowersyjne poglądy na temat skuteczności wagotomii we wrzodzie stresowym; od bardzo dobrych /17,58,65/, poprzez nie różniące się w sposób istotny od grupy kontrolnej /19/, do wręcz niepomysłnych /13,29,48/.

Co się tyczy jonów  $\text{HCO}_3^-$  to ich rola polega na zubożeniu zwrotnie dyfundujących jonów  $\text{H}^+$  zapobiegając powstawaniu kwasicy wewnątrzkomórkowej błony śluzowej żołądka /28, 29,62,63,87,115,128/.

Starlinger /112/ wykazał, że u szczurów we wstrząsie hipowolemicznym najważniejsze znaczenie ochronne błony śluzowej w procesie powstawania ostrych owrzodzeń mają jej zdolności buforujące w których najważniejszą rolę odgrywają jony  $\text{HCO}_3^-$ , wraz z systemem anhidrazy węglanowej. Specyficzne znaczenie tych jonów podkreśla fakt, że podawanie roztworu buforującego TRIS znosząc ogólnoustrojową kwasicę było całkowicie nieskuteczne w działaniu ochronnym błony śluzowej żołądka natomiast 1 M roztwór  $\text{HCO}_3^-$  podawany dotętniczo zapewniał bardzo skuteczną profilaktykę nawet przy niskich wartościach przepływu krwi w błonie śluzowej.

W serii prac poświęconych roli jonów  $\text{HCO}_3^-$  w patogenezie

ostrzych uszkodzeń błony śluzowej Svanes /115/ wykazał, że uszkodzona błona śluzowa reaguje na uszkodzenie o charakterze mechanicznym lub chemicznym wydzieleniem  $\text{HCO}_3^-$  do światła żołądka. Proces ten utrzymuje się przez około 4-5 godzin, w którym to czasie wydzielenie jonów  $\text{H}^+$  jest prawie całkowicie zablokowane. Podobnie błona śluzowa poddana działaniu hipersomolarnego roztworu NaCl odzyskuje swoje parametry fizjologiczne - TPD /Transmucosal Potential Difference/, elektryczną oporność tkankową, oraz anatomiczne proces reepitelializacji w obecności 18mM roztworu  $\text{HCO}_3^-$  przy pH 7,4, 5,0 i 4,0 a przy stężeniu 47,8mM nawet przy pH 3,0.

Dane te podkreślają rolę egzogennych i endogennych jonów  $\text{HCO}_3^-$  w procesie zachowania integracji błony śluzowej w przypadku narażenia jej na działanie czynników uszkadzających.

W następnej grupie doświadczalnej /grupa 8/ wykonano na 3 tygodnie przed unieruchomieniem pylorojejunostomię z wytworzeniem pętli Roux-en-Y.

W grupie tej po 6 godzinach unieruchomienia nastąpił spadek średniego przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka, który powrócił do stanu wyjściowego w 48 godzinie unieruchomienia. Podobnie jak u szczurów w pozostałych grupach zjawisko to zależy może między innymi od tego, że pomiary przepływu po 48 godz. wykonywano u najsilniejszych zwierząt, które przeżyły okres unieruchomienia.

Śmiertelność w tej grupie była niska wynosiła tylko 15%. Natomiast wskaźnik wrzodowy był dość wysoki bo - 7,9, aczkolwiek niższy o połowę niż u szczurów z samym tylko

unieruchomieniem. W grupie tej nie obserwowano zupełnie zwrotnego zarzucania żółci. Natomiast obecność treści krwistej w jelitach stwierdzono u 1/3 zwierząt.

Wykonanie pylorojejunostomii jest zabiegiem mającym zapobiegać zwrotnemu zarzucaniu żółci do światła żołądka, czyli jest tzw. zabiegiem antyrefluksowym.

Brak zażółcenia błony śluzowej żołądka w omawianej grupie świadczy o skuteczności wykonanego zabiegu.

Wiadomo, że do wystąpienia ostrych owrzodzeń błony śluzowej żołądka konieczne jest wspólne działanie żółci, soku żołądkowego oraz niedokrwienie błony śluzowej /35,107/.

W serii prac poświęconych patogenezie wrzodu stresowego Ritchie /94/ wykazał, że obecność jednego lub nawet dwóch z tych czynników jest niewystarczająca do przerwania bariery śluzówki i powstania ostrego wrzodu.

Ponieważ w moim materiale samo wyłączenie żółci nie zapobiegło chorobie wrzodowej, w następnej grupie /grupa 9/ zastosowałem dodatkowo dożołądkowe podawanie roztworu wodorowęglanu sodu. W grupie tej uzyskałem najkorzystniejsze wyniki: żadnego zgonu, wyjątkowo niski wskaźnik wrzodowy - 0,1. Podobnie jak w innych grupach około 1/3 szczurów obecna była treść krwista w jelitach.

Przepływ krwi przez błonę śluzową utrzymywał się na bardzo wysokim poziomie. Ponieważ jest faktem znanym, że patogenezą wrzodu stresowego jest wieloczynnikowa i złożona /32,99,107/ dlatego wyeliminowanie poszczególnych czynników patogenetycznych przynosi poprawę. W omawianej grupie wyłączono dwa znane czynniki patogene tzn. działanie żółci i zmniejszenie puli zwrotnie dyfundujących

jonów wodorowych. Za słusznością tych poglądów może przemawiać fakt że stosując ten sam mikrochirurgiczny rodzaj operacji antyrefluksowej u szczura Clemencon i Fehr /23/ uzyskali jedynie zmniejszenie częstości występowania owrzodzeń wywoływanych podawaniem cysteaminy z 90% w grupie kontrolnej do 10% w grupie po przebytych zabiegu.

Największą śmiertelność wynoszącą 70%, oraz indeks wrzodowy 15,05 otrzymano w grupie zwierząt po przebytej operacji antyrefluksowej /grupa 10/, które otrzymywały w okresie unieruchomienia ciągły wlew dożołądkowy 5M kwasu taurocholowego. W grupie tej wrzody drażyły najgłębiej dochodząc często do warstwy mięśniowej, a w dwóch przypadkach nawet ją przekroczyły. U tych zwierząt zaobserwowano wyraźny wrzodotwórczy wpływ kwasu taurocholowego. Kwas ten jest jak to wynika z badań Kivilaakso /64/ inhibitorem anhidrazy węglanowej, zarówno w warunkach in vivo jak i in vitro.

Stosując miejscowo 1mM kwas taurocholowy na wyizolowaną błonę śluzową królika Tanaka /117/ udowodnił, że stężenie 1mM powoduje zniszczenie 45% komórek powierzchniowych błony śluzowej, natomiast stężenie 5mM martwicę wszystkich komórek powierzchniowych błony śluzowej, oraz 51% komórek tworzących gruczoły żołądkowe.

Miejscowe stosowanie kwasu taurocholowego powoduje również powstawanie ostrych nadżerek błony śluzowej u szczurów z wytworzonym nadciśnieniem wrotnym /79/. Podkreślana jest zdolność wywoływania uszkodzeń błony śluzowej przez wysokie stężenia kwasów żółciowych nawet w obojętnym pH. Uszkodzające barierę śluzówkową działanie kwasów żółciowych spowodowane

jest uwalnianiem fosfolipidów z błon komórkowych, oraz zaburzeniem procesów fosforylacji oksydatywnej w mitochondriach komórek błony powierzchniowej i zwiększaniem dyfuzji zwrotnej jonów  $H^+$  /86,117/. Uszkodzające działanie kwasów żółciowych na błonę śluzową żołądka jest podkreślane przez wielu autorów /27,31,44,91/.

W moim materiale w grupie zwierząt otrzymujących kwas taurocholowy obserwowano w początkowym okresie unieruchomienia statystycznie znamienne podwyższenie w stosunku do innych grup przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka, jednak w drugim dniu uległ on wyraźnemu obniżeniu i nie odbiegał w zasadzie od grupy 2.

Ten początkowy wzrost przepływu był najprawdopodobniej reakcją ochronną na szkodliwe działanie stosowanego miejscowo kwas taurocholowego.

Znaczenie znalezienia metody skutecznie zabezpieczającej błonę śluzową żołądka przed szkodliwym działaniem zwrotnie zarzucanej treści dwunastniczej /kwasy żółciowe i niektóre enzymy np. lizolecytyna/ nabiera szczególnego znaczenia w świetle wyników badań endoskopowych u chorych narażonych na powstanie wrzodu stresowego. U chorych tych obserwuje się znacznie częstszą obecność domieszki treści żółciowej w żołądku / 78,114/.

Pomiary pH soku żołądkowego, które prowadzone w grupie trzeciej szczurów nie wykazały istotnych statystycznie zmian treści żołądkowej w okresie 48 godzinnego unieruchomienia. pH treści żołądkowej wynoszące 3,1 w momencie rozpoczęcia doświadczenia nieznacznie podnosi się do 3,93 po 47 godzinach unieruchomienia. Wyniki te są zgodne z podawanymi przez innych autorów /5,24,125/.

Brodie /15/ badając wpływ unieruchomienia na wydzielanie żołądkowe u szczurów odnotował zmniejszenie objętości wydzielanego soku, lecz wzrost całkowitego i wolnego stężenia kwasu.

Ostatni średni pomiar pH treści żołądkowej u szczurów, które zginęły w okresie trwania doświadczenia wynosił 5,24. Za wysokie pH u tych osobników może być odpowiedzialne zanieczyszczenie soku żołądkowego treścią krwistą, oraz złuszczonej komórkami śluzowymi i innymi fragmentami tkanek pochodzącymi z licznych ognisk uszkodzonej błony śluzowej. Z tych względów nie stosowano oznaczania pH treści żołądkowej u szczurów we wszystkich pozostałych grupach.

Obecność treści krwistej w jelitach stwierdzono u ok. 50% szczurów poddanych unieruchomieniu. W większości przypadków znajdowała się ona w żołądku i w początkowych pętlach jelita czczego. W razie stwierdzenia obecności treści krwistej w dalszej części przewodu pokarmowego błonę śluzową jelita poddawano szczegółowym oględzinom i badaniu histopatologicznemu. Nie znaleziono jednak dowodów na opisywane przez niektórych autorów występowanie ostrych wrzodów stresowych poza żołądkiem a zwłaszcza w dwunastnicy, jelicie krętym i w jelicie grubym /86,114/. Z uwagi jednak na to, że nie cały przewód pokarmowy był poddawany zawsze badaniom histopatologicznym nie można wykluczyć istnienia tej możliwości.

W mojej pracy do oceny przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka zastosowałem przepływomierz Dopplera-Lasera, który umożliwia przeprowadzenie u jednej osoby wielu pomiarów. Jednocześnie wyeliminowałem opisywane przez innych auto-

rów niekorzystne zjawiska związane z endoskopowym wprowadzeniem sondy /38,96,122/.

Jedynym mankamentem stosowanej metody jest możliwość odkładania się warstwy włókniaka na nierównej powierzchni ściany żołądka /34/. Zastosowana przeze mnie metoda przewyższa metodę klirensu aminopiryny oraz metody radioizotopowe, które były dotychczas powszechnie stosowane /3,18,20,30,59,118/.

Posługując się komputerową analizą statystyczną danych liczbowych we wszystkich grupach starano się odpowiedzieć na pytanie jaki wpływ na powstawanie wrzodów stresowych mają średnie wartości przepływu przez błonę śluzową żołądka uzyskane w poszczególnych pomiarach. Zebrane wyniki /patrz załącznik wydruków komputerowych/ pozwalają na stwierdzenie że istnieje ścisła zależność pomiędzy wskaźnikiem wrzodowym w poszczególnych grupach a wielkością przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka w 30 min., 6 godz. i 12 godzinę od rozpoczęcia unieruchomienia - współczynnik regresji odpowiednio / 0,9, 1,0, 1,06 /. Dane te świadczą o tym, że mierzone wartościami względnymi IDL, przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka jest bezpośrednim wskaźnikiem tworzenia się wrzodów stresowych w okresie pierwszych 12 godzin unieruchomienia.

Wielu autorów sądzi iż bardzo ważną rolę w patogenezie wrzodu stresowego odgrywa zmniejszenie przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka /8,21,38,107/. Cheung /18,19,20,21/ niewystępowanie owrzodzeń w części odźwiernikowej żołądka tzw. "antral sparing" tłumaczy wyższym przepływem krwi w tej części żołądka w porównaniu z jego trzonem i dnem.



Za słusnością tych poglądów przemawiają również prace doświadczalne Moody'ego /88/, Taylora /118/, a także części pozostałych autorów / 57, 74/.

Inni autorzy podważają jednak rolę zwiększonego przepływu krwi w błonie śluzowej, jako najważniejszego czynnika ochronnego śluzówki żołądka:

Varhaug /124 / twierdzi, że zasadnicze znaczenie dla ochrony błony śluzowej ma stosunek wielkości przepływu krwi w błonie śluzowej do wydzielania kwasu, który w warunkach prawidłowych wynosi od 0,15 do 0,29 . Jego wzrost powoduje ochronę błony śluzowej, natomiast obniżenie sprzyja powstawaniu wrzodów.

Starlinger /112 / podając prostacyklinę PGI<sub>2</sub> we wstrząsie krwotocznym uzyskał poprawę przepływu krwi w błonie śluzowej, lecz nie miało to wpływu na powstawanie jej ostrych owrzodzeń.

Arvidson / 4 / podając dożylnie szczurom żywe bakterie E.coli odnotował znaczny spadek przepływu krwi w błonie śluzowej.

Wrzód stresowy jednak mógł wywołać dopiero po jednoczesnym podaniu tym zwierzętom dożołądkowo roztworu 80 mM HCl w żółci.

Wyniki moich badań przemawiają za słusnością hipotezy o roli upośledzonego przepływu krwi w patomechanizmie wrzodu stresowego.

W piśmiennictwie istnieją różne poglądy często kontrolersyjne na temat etiopatogenezy wrzodu stresowego.

Podjęte przeze mnie badania stanowiły próbę choćby

częściowego wyjaśnienia tego problemu.

Rzuciły one nieco światła na ważną rolę jaką odgrywa obniżenie przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka.

Istnieją jeszcze inne czynniki dość istotne, których rola jest jeszcze niedostatecznie poznana. Jednym z nich jest bez wątpienia zwrotne zarzucanie żółci, a także dyfuzja zwrotna jonów wodorowych i zastój treści żołądkowej. Dlatego profilaktyka i leczenie wrzodu stresowego powinno być wielokierunkowe i wieloprzyczynowe. Z zastosowanych przeze mnie metod zapobiegawczych najskuteczniejsze okazało się jednoczesne podawanie dożołądkowe jonów  $\text{HCO}_3^-$  u zwierząt u których wykonano uprzednio operację antyrefluksową tzn. pylorojejunostomię z wytworzeniem pętli Roux-en-Y. Dość skuteczne było także jednoczesne podawanie wodorowęglanu sodu i atropiny. Nieco mniejszą skuteczność uzyskałem w grupie zwierząt, u których po uprzednio wykonanej pyloroplastyce stosowano dożołądkowo roztwór wodorowęglanu sodu.

Aczkolwiek wyniki badań doświadczalnych nie zawsze dają się przenieść do kliniki człowieka "in toto" to jednak moje badania mogą mieć pewne implikacje dla myślenia i postępowania klinicznego.

## VI. Zakończenie i wnioski

Z wykonanych przeze mnie badań na szczurach u których wywołano doświadczalny wrzód stresowy, za pomocą unieruchomienia, oraz z podjętych prób zapobiegających powstawaniu wrzodu wynikają następujące wnioski:

1. W procesie powstawania wrzodu stresowego ważną rolę patogenetyczną odgrywa zmniejszony przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka zwłaszcza w okresie pierwszych 12 godzin unieruchomienia.
2. Dalszymi czynnikami patogenetycznymi mogą być: dyfuzja zwrotna jonów wodorowych, obecność kwasów żółciowych z zarzucanej do żołądka treści dwunastniczej i zastój treści żołądkowej.
3. Uchwytne zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej żołądka pojawiają się po upływie 6 godz. unieruchomienia. Natomiast zmiany ultrastrukturalne w komórkach błony śluzowej żołądka są już widoczne po upływie 30 min. unieruchomienia.
4. Najlepsze efekty zapobiegawcze uzyskano stosując podawanie dożołądkowe wodorowęglanu sodu po uprzednio wykonanym zespoleniu odźwiernikowo-jelitowym z wytworzeniem pętli Roux-en-Y.
5. Dość dobre wyniki uzyskano również stosując dożołądkowo roztwór wodorowęglanu sodu u szczurów po uprzednio wykonanej pyloroplastyce, albo podając jednocześnie w czasie trwania doświadczenia atropinę i  $\text{NaHCO}_3$ .

6. Nie stwierdzono wyraźnego wpływu obniżonego pH treści żołądkowej na powstawanie wrzodu stresowego u unieruchomionych szczurów.

## Streszczenie

Wrzód stresowy jest zwyczajowo używanym w klinice określeniem licznych, najczęściej powierzchownych owrzodzeń występujących głównie w żołądku i dwunastnicy. Brak typowego dla wrzodów trawiennych podśluzówkowego włóknienia wynika z ogromnej dynamiki tych zmian, pojawiających się już w okresie kilku godzin od działania czynnika stresowego, którym mogą być: ciężkie urazy wielonarządowe, rozległe zabiegi chirurgiczne, uogólnione zakażenia, niewydolność wielonarządowa, oparzenia, urazy czaszkowe, oraz długotrwałe stresy psychiczne.

Duża śmiertelność pooperacyjna związana z chirurgicznym leczeniem krwawienia z wrzodu stresowego /30-50%/, oraz zawodność powszechnie stosowanej profilaktyki przy użyciu blokerów receptorów H<sub>2</sub> inspiruje badaczy w wielu krajach do poszukiwania skutecznej metody zapobiegania i leczenia tej jednostki chorobowej. W procesie powstawania wrzodu stresowego odgrywają rolę nadmierne wyrażone reakcje układu nerwowego współczulnego i przywspółczulnego, aktywacja układu hormonalnego, oraz czynniki miejscowe jak działanie HCl i pepsyny, zwrotne zarzucanie do żołądka treści dwunastniczej /kwasy żółciowe/ i opóźnione opróżnianie żołądka. Wobec kontrowersyjnych poglądów na temat złożonej patogenezy wrzodu stresowego, oraz braku skutecznych metod zapobiegania i leczenia podjęto pracę, której celem była próba wyjaśnienia wpływu niektórych czynników patogenetycznych m.in. zmniejszenia przepływu krwi przez błonę śluzową, zastoju treści żołądkowej czy zarzucania żółci do żołądka na występowanie wrzodu. Jako model wybrano wrzód stresowy występujący u szczurów poddanych unieruchomieniu. Wrzód wywołany według tej metody jest zjawiskiem prawie stałym i powtarzalnym w sensie liczby i głębokości zmian w żołądku.

Drugim celem pracy było poszukiwanie metod zapobiegających powstawaniu wrzodu. Odpowiedź na to pytanie nie tylko pozwoliłaby wyjaśnić rolę niektórych czynników patogenetycznych ale także dawałaby pewne wskazówki terapeutyczne.

Stres wywoływano u szczurów poprzez unieruchomienie przez okres 48 godzin przy pomocy opatrunku gipsowego. W okresie tym zwierzęta pozbawione były pokarmu stałego oraz wody.

Badania przeprowadzono na 220 szczurach rasy Wistar, które podzielono na 11 grup po 20 osobników każda:

Grupa 1 - bez unieruchomienia.

Grupa 2 - szczury unieruchomione nie otrzymujące żadnych leków.

Grupa 3 - szczury unieruchomione, u których oznaczano co 3 godziny pH treści żołądkowej poprzez wytworzoną poprzedniego dnia przetokę żołądkową.

Grupa 4 - szczury, którym w czasie unieruchomienia podawano w ciągłym wlewie 0,9% NaCl przez przetokę żołądkową.

Grupa 5 - szczury unieruchomione po wykonanej przed 3 tygodniami pyloroplastyce.

Grupa 6 - szczury po pyloroplastyce, którym podawano dożołądkowo wodorowęglan sodu w stężeniu 166,6 mmol/l /1ml/godz./.

Grupa 7 - szczury unieruchomione, u których dożołądkowe podawanie  $\text{NaHCO}_3$  łączono z podskórnymi wstrzyknięciami atropiny 0,1mg/kg co 6 godzin.

Grupa 8 - szczury, którym na trzy tygodnie przed unieruchomieniem wykonano operację zapobiegającą zwrotnemu zarzucaniu do żołądka treści dwunastniczej -PJS /Pylorojejunostomia z wytworzeniem pętli Roux-en-Y/.

Grupa 9 - szczury unieruchomione po wykonanej PJS, którym podawano wodorowęglan sodu w sposób analogiczny jak w grupach 6 i 7.

Grupa 10- szczury po PJS, którym podawano dożołądkowo roztwór kwasu taurocholowego w stężeniu 5mM/l / 1ml/godz./.

Grupa 11- szczury unieruchomione, u których przeprowadzano badania patomorfologiczne błony śluzowej żołądka po 30 min., 6, 12, 24, 36, 48 godzinach unieruchomienia w mikroskopie świetlnym i elektronowym.

Szczury, które padły w okresie doświadczenia oraz te, które usypiano po 48 godzinach unieruchomienia poddawano badaniu sekcijnemu obliczając w każdej grupie śmiertelność, wskaźnik wrzodowy, obecność zarzucania żółci do żołądka, a także obecność treści krwistej w żołądku i jelitach. Wskaźnik wrzodowy obliczano mnożąc liczbę wrzodów przez współczynnik głębokości zmiany /1, 2 lub 3/ a następnie dzieląc ten iloczyn przez 20 tzn. liczbę szczurów w grupie.

W grupach 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mierzono przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka przy użyciu przepływomierza Dopplera-Lasera tuż przed, a następnie w 30 min., 6, 12, 24, 36, 48 godz. unieruchomienia.

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników posłużono się testami Wilcoxon'a i  $\chi^2$ .

W grupie kontrolnej/grupa 2/, 48-godzinne unieruchomienie przeżyło 11 z 20 zwierząt/45% śmiertelność/. Wskaźnik wrzodowy w grupie tej wyniósł 17,9. Unieruchomienie prowadziło w sposób statystycznie istotny do obniżenia wielkości przepływu krwi w błonie śluzowej w 6 godzinie do 4,53; w 12 do 3,55; w 24 do 3,42; w 36 do 4,39, w porównaniu z 5,87, 5,2, 5,37 i 6,52 odpowiednio w grupie kontrolnej /gr.1 - bez unieruchomienia/.

W grupach, w których dożoładkowe podawanie w ciągłym wlewie roztworu wodorowęglanu sodu skojarzone było z pyloroplastyką /gr.6/, blokadą cholinergiczną /gr.7/, lub operacją zapobiegającą refluksowi żółciowemu osiągnięto najniższą śmiertelność, oraz wskaźnik wrzodowy.

Wartości te kształtowały się w sposób następujący:

grupa 6-śmiertelność 5%, wskaźnik wrzodowy-1,1

grupa 7-śmiertelność 0, wskaźnik wrzodowy-0,4

grupa 9-śmiertelność 0, wskaźnik wrzodowy-0,1

W grupach tych zaobserwowano równolegle statystycznie znamienne mniejszy spadek przepływu krwi w błonie śluzowej w okresie unieruchomienia w porównaniu do grupy kontrolnej - /gr.2/ w 6 godzinie: gr.6 - 4,54, gr.7 - 5,16, gr.9 - 5,09.

w 12 godzinie: gr.6 - 4,65, gr.7 - 5,27, gr.9 - 5,28

w 24 godzinie: gr.6 - 5,64, gr.7 - 5,94, gr.9 - 6,13

w 36 godzinie: gr.6 - 6,32, gr.7 - 6,21, gr.9 - 6,52

W grupach tych wyniki pomiarów IDL /Index Doppler-Laser/ kształtowały się w poszczególnych pomiarach na poziomie grupy 1 /szczurów bez unieruchomienia/.

W grupie, w której u szczurów po PJS prowadzono dożoładkowe podawanie kwasu taurocholowego w okresie unieruchomienia /gr.10/ otrzymano najwyższą śmiertelność wynoszącą 70% oraz wskaźnik wrzodowy 15,05.

W grupach: 4 - w której prowadzono wlew dożoładkowy 0,9 NaCl oraz 5, którą stanowiły szczury po uprzednio wykonanej plastyce odźwiernika wartości badanych parametrów nie odbiegały w sposób statystycznie istotny od otrzymanych w grupie kontrolnej / gr.2/.



Posługując się analizą regresji badano zależności średnich wyników IDL w poszczególnych pomiarach od liczby i głębokości wrzodów w grupach 1,2,4,5,6,7,8,9,10.

Stwierdzony współczynnik regresji wynosił odpowiednio: w 30 min. -0,9, w 6 godzinie-1,05, w 12 godzinie-1,06, w 24 godzinie - 0,000055, w 36 godzinie -0,00125, w 48 godzinie - 0,0084.

Z przeprowadzonych badań można wyciągnąć następujące wnioski:

1. W procesie powstawania wrzodu stresowego ważną rolę patogenetyczną odgrywa zmniejszony przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka zwłaszcza w okresie pierwszych 12 godzin unieruchomienia.
2. Dalszymi czynnikami patogenetycznymi mogą być: dyfuzja zwrotna jonów wodorowych, obecność kwasów żółciowych z zarzucanej do żołądka treści dwunastniczej i zastój treści żołądkowej.
3. Uchwytne zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej żołądka pojawiają się po upływie 6 godz.unieruchomienia. Natomiast zmiany ultrastrukturalne w komórkach błony śluzowej żołądka są już widoczne po upływie 30 min. unieruchomienia.
4. Najlepsze efekty zapobiegawcze uzyskano stosując podawanie dożołądkowe wodorowęglanu sodu po uprzednio wykonanym zespoleniu odźwiernikowo-jelitowym z wytworzeniem pętli Roux-en-Y.
5. Dość dobre wyniki uzyskano również stosując dożołądkowo roztwór wodorowęglanu sodu u szczurów po uprzednio

wykonanej pyloroplastyce, albo podają jednocześnie w czasie trwania doświadczenia atropinę i  $\text{NaHCO}_3$ .

6. Nie stwierdzono wyraźnego wpływu obniżonego pH treści żołądkowej na powstawanie wrzodu stresowego u unieruchomionych szczurów.

PISMIENNICHTWO

1. Aebi M., Fehr H., Finger J., Clemençon G.: Experimental microsurgical model in rats preventing duodenogastric reflux. *Eur.Surg.Res.*, 1980, 12, 294.
2. Aranha G.V., Pickleman J., Pifarre R., Scanlon P.J., Gunnar R.M.: The reasons for gastrointestinal consultation after cardiac surgery. *Am.Surg.* 1984, 50, 301.
3. Archibald L.H., Moody F.G., Simons M.A.: Comparison of gastric mucosal blood flow as determined by aminopyrine clearance and -labeled microspheres. *Gastroenterology* 1975, 69, 630.
4. Arvidsson S., Falt K., Haglund U.: Acute gastric mucosal ulceration in septic shock. *Acta Chir.Scand.* 1984, 150, 541.
5. Balibrea J.L., Gomez J.A., Alemany J., Fernandez P.G., Barreno J.R.: Restraint-induced stress ulcer. I. Hypothalamic, urinary and biochemical studies. *World J.Surg.* 1980, 4, 83
6. Balibrea J.L., Marchan J., Gomez J.A., Alemany J., Aznar J., Farina J., Barreno J.R., Fernandez P.G., Prado J.: Restraint induced stress ulcer. II. Biochemical and ultrastructural studies of gastric mucosa. *World J.Surg.* 1980, 4, 91.
7. Balibrea J.L., Canela M., Salva J.A., Puig M., Schwartz S., Rull M.: Gastric mucosal energy metabolism in stress ulcer. *Eur.Surg.Res.* 1982, 14, 377.
8. Barlow T.E., Bentley F.H., Walder D.N.: Arteries, veins and arteriovenous anastomoses in the human stomach. *Surg.Gyn.Obst.* 1951, 93, 657.
9. Basso N., Materia A., Forlini A., Jaffe B.: Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 1980, 94, 104.
10. Benichoux D., Baptiste D., Floquet J., Benicoux R.: Effets de la cimetidine sur l'ulcère de stress chez le rat. *J.Chir./Paris/*

- 1979,116,605.
11. Billroth T.: Aus kinischen Vorträgen.I.,Wien.Med.Wochenschr. 1867,17,705.
  12. Black J.W.,Duncan W.A.M.,Durant C.J.,Ganellim C.R.,Barsons E.M.: Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub> receptors. Nature,1972,236,385.
  13. Blom H.: Parietal cell regeneration in rat gastric mucosal wounds.Umea University,1982,81.
  14. Bonfils S.,Liefoghe G.,Gelle X.,Dubrasquet M.,Lambling A.: Ulcere experimantal de contrainte du rat blanc: Mise en evidence et analyse du role de certains facteurs psychologiques.Rev.Franc.Et.Clin.Biol.,1960,5,571.
  15. Brodie D.A.,Hanson H.M.: A study of the factors involved in production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroeneterology,1960,38,353.
  16. Brodie D.A.,Marshall R.W.,Moreno O.M.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat. Amer.J.Physiol.,1962,202,812.
  17. Bruch D.,Cheung R.S.: Impaired efficiency of duodenal acid disposal is preceded by a blunted response in mucosal blood flow.Surg.Forum 1985,36,130.
  18. Cheung L.,Lowry S.: Effects of intra-arterial infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> on gastric secretion and blood flow. Surgery,1978,83,699.
  19. Cheung L.Y.: Treatment of established stress ulcer disease. World J.Surg.,1981,5,235.
  20. Cheung L.Y.,Sonnenschein L.A.: Measurement of regional gastric mucosal blood flow by hydrogen gas clearance.Am.J.Surg. 1984,147,32.
  21. Cheung L.Y.: Gastric mucosal blood flow: Its measurement and importance in mucosal defence mechanisms.J.Surg.Res., 1984,36,282.

22. Chiu C.J., Mc Ardale A.H., Brown R.A., Scott H.J., Gurd F.M.: Gastric mucosal changes following burns in rats. A morphological and metabolic approach to the stress ulcer problem. Arch.Surg.,1971,103,147.
23. Clemencon G., Fehr H.: Inhibition of cysteamine induced duodenal ulcer in the rat by bile diversion. Enhancement of the ulcerogenic effect of cyteamine by taurocholic and glycocholic acids.Scand.J.Gastroenterol.,1983,18,13.
24. Cozette P.: L'ulcere de contrainte chez le rat.Essai therapeutique par la Vitamine A. These Med.Nancy,1976.
25. Cushing H.: Peptic ulcers and the interbrain.Surg.Gyn.Obst.,1932,55,1.
26. Curling T.B.: On acute ulceration of the duodenum in case of burns. Med.Chir.Tr. London,1842,25,260.
27. Davenport H.W.:Physiologie de l'appareil digestif. Masson edit. Paris,1968,94.
28. Dayton M.T.,Schlegel J.: The effect of secretion on canine gastric mucosal  $\text{HCO}_3^-$  production.J.Surg.Res.,1983,35,319.
29. De L'Ashley S.N.,Loybel D.J.,Cheung L.Y.: Relative permeability of the apical cell membrane to sodium and other cations. Surg.Forum,1985,36,125.
30. Delaney J.P.,Grim E.: Canine gastric blood flow and its distribution. Am.J.Physiol.,1964,207,1195.
31. Dixon J.M. i wsp.: Upper gastrointestinal bleeding. A significant complication after surgery for relief of obstructive jaundice. Ann Surg.,1984,199,271.
32. Drożdż M.,Szyszko S.: Ostre krwotoczne owrzodzenie żołądka. Pol.Przeg.Chir.,1984,56,871.
33. Druart M.L. i wsp.: Prevention des ulceres aigus du tube digestif.Acta gastro-ent.belg.,1982,45,32.

34. Durlík M., Benichoux R., Lopez-Gollonet J.M., Karcher G.: A new Laser Doppler interface for the continuous measurement of the rat gastric mucosal blood flow. *Eur.Surg.Res.*, 1986, 18, 41.
35. Durlík M., Benichoux R., Mainard D.: The gastric stress ulcer of the rat: contribution of pyloric sphincter,  $\text{HCO}_3^-$  bile reflux and mucosal blood flow. *Eur.Surg.Res.*, 1985, 17, S1, 39. Abstract 20th Congress ESSR Rotterdam 1985.
36. Durlík M., Schier J., Kowalski A.: Owrzodzenie stresowe żołądka i dwunastnicy. *Pol.Tyg.Lek. /w druku/*.
37. Elsaesser C.L.: Die Magenerweichung des Säuflinge. Stuttgart und Tübingen, 1846, 172.
38. Feld A., Fondacaro J., Holloway A. and Jacobson E.: Measurement of mucosal blood flow in the canine intestine with laser doppler velocimetry. *Life Sciences*, 1982, 31, 1509.
39. Feldman S., Bernbaum D., Behar A.: Gastric secretion and acute gastroduodenal lesions following hypothalamic and preoptic stimulation. An experimental study in cats. *J.Neurosurg.*, 1961, 18, 661
40. Filczewski M.: A comparative search for the influence of vagotomy and atropinization on the level and biosynthesis of catecholamines in heart, stomach and suprarenal glands in rats. *Pol.J.Pharmacol.Pharm.* 1974, 26, 505.
41. Gaskill III H., Sirinek K., Levine B.: 16,16-Dimethylprostaglandin E2 reverses focal mucosal ischemia associated with stress ulcers. *J.Surg.Res.*, 1984, 37, 83.
42. Goldman H., Rosoff C.B.: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *Amer.J.Pathol.*, 1968, 52, 227.
43. Graef J.de, Gerard A., Lev R., Glass G.B.J.: La secretion de glycoprotéines sulfatées par la muqueuse gastrique fundique chez le chien. *Biologie et Gastroentérologie* 1968, 1, 88.

44. Guilbert J., Bounous G., Gurd F.N.: Role of intestinal chyme in the pathogenesis of gastric ulceration. *J.Trauma.*, 1969,9,723.
45. Gurll N.J. i Damianos A.J.: The role of histamine and histamine receptors in the pathogenesis and treatment of erosive gastritis. *World J.Surg.*, 1981,5,181.
46. Guth P.H., Smith E.: Neural control of gastric mucosal blood flow in rat. *Gastroenterology*, 1975,69,935.
47. Hamza K.N., Denbensten L.: Bile salts producing stress ulcers during experimental shock. *Surg.*, 1972,71,161.
48. Hanisch E., Schwille P.O.: Basal gastric secretion, mucosal blood flow and associated fasting blood hormones in the rat. Effects of various forms of vagotomy. *Eur.Surg. Res.*, 1982,14,368.
49. Hanisch E., Schwille P.O. and Engelhardt W.: Basal gastric secretion, mucosal blood flow and associated fasting blood hormones in the rat. Effects of various forms of sympathectomy. *Eur.Surg.Res.*, 1982,14,358.
50. Hase T., Moss B.: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology*, 1973,65,224.
51. Hirschowitz B.I., Molina E., Ou Tim L., Helman C.: Effects of very low doses of atropine on basal acid pepsin secretion, gastrin and heart rate in normal and DU. *Dig.Dis.Sci.*, 1984,29,790.
52. Hollander F.: Physiology and chemistry of the gastric mucous secretion. *Gastroenterology*, 1962,43,304.
53. Hubert J.P. i wsp.: The surgical management of bleeding stress ulcers. *Ann Surg.*, 1980,191,672.
54. Hunt D. i wsp.: Endotoxemia, disturbance of coagulation and obstructive jaundice. *Am.J.Surg.*, 1973,125,12.

55. Hunt T.K.: Injury and repair in acute gastroduodenal ulceration. *Am. J. Surg.*, 1973, 125, 12.
56. Innes I.R. and Nickerson : Drugs inhibiting the action of acetylcholine on structures innervated by postganglionic parasympathetic nerves /antimuscarine or atropinic drugs/. *The Pharmacological basis of therapeutics* Edit. L. Goodman and A. Gilman - 3rd edition- The Macmillan Company, New York, 1968, 522.
57. Jeppson B., Li A. and Jamieson C.: Synergistic action of cimetidine and chlorpheniramine in prevention of restraint stress gastric ulceration in rats. *Acta Chir. Scand.*, 1983, 149, 199.
58. Kassin M.A. i wsp.: Effect of vagotomy on gastric mucosal prostaglandin E2 in stress ulceration. *Surg. Forum.*, 1985, 6, 123.
59. Kauffman G. and D'Alecy L.: Redistribution of canine splanchnic blood flow following normotensive hemorrhage. *J. Surg. Res.*, 1977, 22, 580.
60. Kim B., Wright H.K., Bordan D., Fielding P., Swaney R.: Risks of surgery for upper gastrointestinal hemorrhage 1972 versus 1982. *Am. J. Surg.*, 1985, 149, 474.
61. Kivilaakso E., Ehnholm C., Kalima T., Lempinen M.: Duodeno-gastric reflux of lysolecithin in the pathogenesis of experimental porcine stress ulcer. *Eur. Surg. Res.*, 1976, 8, 63.
62. Kivilaakso E., Fromm D., Silen W.: Relationship between ulceration and intramural pH of gastric mucosa during hemorrhagic shock. *Surgery*, 1978, 84, 70.
63. Kivilaakso E., Barzilai A., Schiessel R., Crass R., Silen W.: Ulceration of isolated amphibian gastric mucosa. *Gastro-*



- enterology, 1979, 77, 31.
64. Kivilaakso E.: Inhibition of gastric mucosal carbonic anhydrase by taurocholic acid and other ulcerogenic agents. *Am.J.Surg.*, 1982, 144, 554.
  65. Knight S.E., Mc Isaac R.L. and Fielding L.P.: The effect of highly selective vagotomy on the relationship between gastric mucosal blood flow and acid secretion in man. *Br.J.Surg.*, 1978, 65, 721.
  66. Konturek S.: *Fizjologia układu trawiennego*. PZWL, 1985, Warszawa.
  67. Koop H. i wsp.: Adrenergic Control of rat gastric somatostatin and gastrin release. *Scand.J.Gastroenterol.*, 1983, 18, 65.
  68. Kvetansky R.: Recent progress in catecholamines under stress. Elsevier North Holland Inc., 1980.
  69. Kumashiro R., Piotrowski J., Kholoussy A.M., Hashimoto W., Matsumoto T.: Antiplatelet aggregation inhibit development of stress ulcers in Sprague-Dawley rats. *Eur.Surg. Res.*, 1985, 17, 44.
  70. Larson G. i wsp.: Gastric acid secretion after chemical sympathectomy. *Surgery*, 1979, 85, 534.
  71. Larson G. i wsp.: Gastric response to severe head injury. *Am.J.Surg.*, 1984, 147, 97.
  72. Le Gall J.R. i wsp.: Les ulcères aigus des réanimés. Aspects étiologiques, cliniques et thérapeutiques. Essai de physiopathologie. *Reanimation*, 1978, 28, 1279.
  73. Lecompte J., Franchimon P., Juschmes J., Frankignoul M.: Stress a point de départ périphérique et stress psychologique. *Rev.Med.de Liege*, 1977, 32, 403.

74. Levine B., Schwesinger W., Sirinek K., Jones D. and Pruitt B.: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. *Surgery*, 1978, 84, 113.
75. Levine B., Gaskill III H., Sirinek K.: Lack of sustained vagal control of gastric mucosal blood flow. Why vagotomy is not effective in preventing recurrent hemorrhage from stress ulcers. *Surgery*, 1981, 90, 631.
76. Lillehei C.W., Dixon J.L., Wagensteen O.H.: Relation of anemia and hemorrhagic shock to experimental ulcer production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 68, 125.
77. Lucas Ch.E. i wsp.: Natural history and Surgical dilemma of stress gastric bleeding. *Arch Surg.*, 1971, 102, 266.
78. Lucas Ch.E.: Stress ulceration: the clinical problem. *World J. Surg.*, 1981, 5, 139.
79. Maeda R., Guilmette E., Tarnawski A., Ssrfeh J.: Bile acid induced mucosal injury: significance of portal hypertension and mucosal capillary permeability. *J. Surg. Res.*, 1984, 36, 312.
80. Manjo G., Palade G.E., Schoefl G.F.: Studies on inflammation: the site of action of histamine and serotonin along the vascular tree; a topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cyt I*, 1961, 11, 607.
81. Manship L. i wsp.: The influence of sepsis and multisystem organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *Am. Surg.*, 1984, 50, 94.
82. Martin L.F. i wsp.: Bioenergy metabolism of gastric mucosa during stress. *Surgery*, 1982, 92, 337.
83. Maśliński S., Wojtecka-Łukasik E.: Mechanizmy cytoprotekcyjnego działania prostaglandyn. *Acta Physiol. Pol.*, 1983, 34, 53.

84. Materia A., Jaffe B., Money S.R., Rossi P.: Prostaglandins in commercial milk preparation. *Arch. Surg.*, 1984, 119, 290.
85. Mc Isaac R., Johnston B., Fielding L. and Dudley H.: Basal and dose response studies of gastric mucosal blood flow: comparison of duodenal ulcer patients before and after highly selective vagotomy with normal volunteers. *World J. Surg.*, 1982, 6, 427.
86. Menguy R.: Role of gastric mucosal energy metabolism in the etiology of stress ulceration. *World J. Surg.*, 1981, 5, 175.
87. Mersereau W.A., Hinchey E.J.: Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology*, 1973, 64, 1130.
88. Moody F.G., Greevy J., Zalewsky Ch., Cheung L.Y.: The cytoprotective effect of mucosal blood flow in experimental gastritis. *Acta Physiol. Scand.*, 1978, Special Suppl., 35,
89. Morden R.S. i wsp.: Operative management of stress ulcers in children. *Ann Surg.*, 1982, 196, 18.
90. De Oliveira R.B., Ceneviva R., De Almeida Troncon L.E., Castro e Silva Jr O. and Meneghelli U.G.: The effect of a segmental gastrectomy with proximal gastric vagotomy on gastric secretion and gastric emptying. *Br. J. Surg.*, 1984, 71, 431.
91. Papazian A., Nguyen-Phuock K.: Le reflux duodenogastrique: mise en evidence, affection associees, consequences, traitement. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1982, 6, 1020.
92. Pruitt B. i Goodwin C.W.: Stress ulcer disease in the burned patient. *World J. Surg.*, 1981, 5, 209.

93. Rees M., Bowen J.: Stress ulcers during live *Escherichia coli* sepsis. The role of acid and bile. *Ann. Surg.*, 1982, 195, 646.
94. Ritchie W.P.: Role of bile acid reflux in acute hemorrhagic gastritis. *World J. Surg.*, 1981, 5, 189.
95. Rokitansky C.: *Hand buch der pathologischen anatomie.* Braumuller, Wien, 1842, 195.
96. Rotering R., Larsen K., Dixon J. and Moody F.: The measurement of canine gastric mucosal blood flow with a laser doppler velocimeter. *The Physiologist*, 1981, 24, 15 /abstr./.
97. Roze C.: L'innervation inhibitrice du pylore. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1980, 4, 104.
98. Saffouri B., Du Val J.W., Makhout G.M.: Stimulation of gastrin secretion in vitro by intraluminal chemicals: regulation by intramural cholinergic and noncholinergic neurons. *Gastroenterology*, 1984, 87, 557.
99. Sakamoto T., Świerczek J., Ogden D., Thompson J.: Cytoprotective effect of pentagastrin and epidermal growth factor on stress ulcer formation: Possible role of somatostatine. *Ann. Surg.*, 1985, 201, 290.
100. Samloff I.M., Liebman W.M., Pamitch A.M.: Serum group I pepsinogens by radio immuno assay in control subject and patients with peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1975, 69, 83.
101. Selye H.: Stress sans detresse. Symposium "Stress, maladies de civilisation et vieillissement". Labor. Robert et Carriere edit. Paris, 1975, 13.
102. Sen R., Anand B.K.: Effect of electrical stimulation of the hypothalamus on gastric secretory activity and ulceration. *Ind. J. Med. Res.*, 1957, 45, 507.

103. Shay H.K., Komarov S.A., Fels S.S., Meranze P., Gruenstein M., Siplet H.K.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 1945, 5, 43.
104. Shoenberg M.H., Muhl E., Sellin D., Younes M., Schildberg F.W., Haglund V.: Posthypotensive generation of superoxide free radicals: possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir.Scand.*, 1984, 150, 301.
105. Shorr L.D., Sirinek K.R., Page C.P., Levine B.A.: The role of glucose in preventing stress gastric mucosal injury. *J.Surg.Res.*, 1984, 36, 384.
106. Sibilly A. i Boutelier Ph.: Les complication digesetive du stress. Masson, Paris, 1974.
107. Silen W. i wsp.: The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J.Surg.*, 1981, 5, 165.
108. Simonian S.J. i wsp.: Nonsurgical control of massive acute gastric mucosal hemorrhage with antacid neutralization of gastric content. *Surg.Clin.North Am.*, 1976, 56, 21.
109. Skalekas G. i wsp.: Baisse de l'acidite gastrique apres ligature du choledoque chez le lapin. *J.Chir./Paris/.*, 1980, 117, 723.
110. Skillman J.J. i wsp.: Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am.J.Surg.*, 1969, 177, 521.
111. Spilker G., Theisinger W., Bader M. and Seidel G.: Secretine retard pour la prophylaxie des ulcers de stress en chirurgie. *Press.Med.*, 1982, 11, 267.

112. Starlinger M., Jakesz R., Matthews J.B., Yoon C. and Schiessel R.: The relative importance of  $\text{HCO}_3^-$  and blood flow in the protection of rat gastric mucosa during shock. *Gastroenterology*, 1981, 81, 732.
113. Stewart D.N.: Incidence of perforated peptic ulcer effect of heavy air-raids. *Lancet*, 1942, 242, 259.
114. Stremple J.F., Molot M.D., Mac Namara J.J., Mori H., Glass G.B.J.: Post traumatic gastric bleeding prospective gastric secretion composition. *Arch. Surg.*, 1972, 105, 177.
115. Svanes K., Takeuchi K., Ito S. and Silen W.: Effect of luminal pH and nutrient bicarbonate concentration on restitution after gastric surface cell injury. *Surgery*, 1983, 94, 494.
116. Śródka A., Maśliński S., Dąbski L., Maślińska O., Kaleta Z.: Udział esteraz cholinowych w powstawaniu stresowych wrzodów żołądka u szczurów. III Krajowa Konferencja Naukowo-Dydaktyczna Patofizjologów. Lublin, 1980.
117. Tanaka K., Fromm D.: Effects of bile acid and salicylate on isolated surface and glandular cells of rabbit stomach. *Surgery*, 1983, 93, 5.
118. Taylor T.V., Pullan B.R., Goddard J., Torrance B.: Effect of secretagogues on mucosal blood flow in the antrum and corpus of the stomach. *Gut*, 1978, 19, 14.
119. Teorell T.: Untersuchungen über die magensaftsekretion. *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, 66, 225.
120. Thomas W.E.G.: Functional changes in acid secretion produced by duodenogastric reflux. *Gut*, 1980, 21, 413.
121. Thomas W.E.G., Lewin M.R.: The effect of duodeno-gastric reflux on serum gastric levels in the dog.

Eur.Surg.Res.,1980,12,403.

122. Tricot P., Benichoux R., Zenzani A., Bergheau J.M.  
Grollier M.: Non invasive measurement of tissue blood flow with a Doppler-Laser probe. Eur.Surg.Res., 1982, 14,142 /Abstr./
123. Valenruela J.E., Defilippi C., Csendes A.: Manometric studies on the human pyloric sphincter. Gastroenterology, 1976, 70, 481.
124. Varhaug J.E., Svanes K., Søreide O. and Skarstein A.: Effect of partial gastric devascularization on mucosal blood flow and acid secretion in cats. Eur.Surg.Res., 1979, 11, 15.
125. Weber J.L.: Effets de la cimetidine sur l'ulcere de contrainte chez le rat. These de Doctorat en Medecine, Faculte de Medecine de Nancy, 1980.
126. Wise L., Ashford L., Ballinger W.T.: The effect of serotonin on the gastric mucosal barrier. Surg.Forum, 1971, 22, 321.
127. Wehrhahn M., Bittner R., Frank J., Mohnhaupt R., Beger H.G.: Simultaneous recording of pressures with subsequent computeranalysis in the stomach and the duodenum of duodenal ulcer patients and healthy subjects. Eur.Surg. res., 1983, 15, 1.
128. Zavagno G., Cagol P., Da Pian P., Vallango P., Yshag-Waris K., Lise M.: Variations in transmucosal gastric potential. Difference during hemorrhagic shock in the rat. Eur.Surg.Res., 1983, 17, 38.
129. Zinner M.Y., Korr J.C., Reynolds D.G.: Distribution and arteriovenous shunting of gastric blood flow in the

baboon: effect of epinephrine and vasopressin infusions. *Gastroenterology*, 1976, 71, 299.

130. Zinner M., Zuidema G., Smith P. and Migno A.M.: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1981, 153, 214.



Tabela II. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej, czas przeżycia, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w pierwszej grupie doświadczalnej.

N.	Indeks Doppler - Laser						Prze- ży- cie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Ref- luks żółc.
	30 min	6h	12h	24h	36h	48h				
1	4,43	4,82	5,70	5,45	5,48	6,27	48h	0	-	-
2	6,18	5,78	4,75	6,60	7,32	6,7	48h	0	-	-
3	4,51	5,32	5,88	6,28	6,24	6,10	48h	0	-	-
4	3,48	4,17	3,80	3,56	4,90	4,70	48h	0	-	+
5	3,20	3,51	3,91	3,90	5,20	5,45	48h	0	-	-
6	3,50	4,53	4,60	4,26	4,85	5,36	48h	0	-	-
7	3,68	5,50	5,26	5,24	5,13	6,11	48h	0	-	-
8	7,08	8,34	7,33	5,80	7,99	6,42	48h	0	-	-
9	7,30	5,36	6,50	6,15	7,03	6,04	48h	0	-	+
10	5,08	6,69	6,48	5,44	6,39	5,10	48h	0	-	-
11	7,50	6,01	5,27	5,06	5,80	7,35	48h	0	-	+
12	6,53	6,55	6,26	5,49	7,06	6,81	48h	0	-	-
13	5,30	6,13	6,62	5,82	6,22	6,80	48h	0	-	+
14	7,01	6,41	6,94	5,00	7,18	6,31	48h	0	-	-
15	5,06	5,73	5,64	5,42	6,81	6,99	48h	0	-	-
16	5,70	5,19	5,93	5,44	7,13	6,30	48h	0	-	-
17	4,90	6,20	5,68	7,11	6,68	7,00	48h	0	-	-
18	5,45	7,00	5,45	5,41	7,42	7,27	48h	0	-	-
19	5,18	7,18	6,16	4,48	8,20	7,30	48h	0	-	-
20	5,01	7,62	6,01	5,52	6,99	7,21	48h	0	-	-
$\bar{x}$	5,30	5,87	5,70	5,57	6,52	6,38	48	0	20-	4+ 16-
SD	1,27	1,13	0,90	0,84	1,0	0,74				

Tabela III. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, czas przeżycia, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy. w drugiej grupie doświadczalnej;

Nr	Indeks Doppler - Laser						Prze- życie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Ref- luks żółc.
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	6,44	6,54	3,86	3,45	4,45	5,91	48h	12	-	-
2	7,95	6,96	2,60	0,80	0,64	+	44h	17	+	-
3	3,12	4,56	3,51	1,12	2,8	3,53	48h	14	-	+
4	7,20	6,90	5,23	5,01	6,51	6,54	48h	0	-	+
5	7,35	6,25	7,12	7,30	8,05	8,1	48h	0	-	-
6	3,90	3,12	2,26	2,66	6,08	5,36	48h	3	-	-
7	3,53	3,11	3,04	2,12	4,85	4,22	48h	8	-	-
8.	3,50	2,80	1,73	1,22	1,18	•	45h	21	-	-
9	3,90	2,35	1,92	1,20	+		32h	16	+	-
10	3,60	1,70	1,53	1,16	+		34h	12	-	+
11	5,14	4,61	4,60	6,86	6,80	5,40	48h	0	-	-
12	4,48	4,21	2,84	2,81	2,54	+	37h	8	+	+
13	5,80	5,01	3,91	4,80	4,26	6,20	48h	0	-	-
14	5,96	6,01	3,30	5,20	6,01	4,06	48h	9	-	-
15	7,41	3,90	3,57	2,96	2,90	+	38h	11	+	+
16	5,32	4,20	3,61	3,18	2,29	+	42h	14	-	+
17	5,34	5,81	5,05	5,16	5,16	6,88	48h.	4	-	-
18	6,75	4,81	4,6	4,80	6,45	6,02	48h	0	-	-
19	7,42	4,30	3,53	3,31	3,82	+	40h	8	+	+
20	4,60	3,44	3,20	+			20h	28	-	+
$\bar{x}$	5,43	5,53	3,55	3,42	4,39	5,65	43	17,9	6+	9+
SD	1,52	1,48	1,30	1,91	2,05	1,28			14-	11-

+ zwierzę padło w toku doświadczenia

Tabela IV. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, Liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w czwartej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler - Laser						Przeżycie	Wrzody	Treść krwista w jelitach	Refluks żółc.
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	6,85	5,41	4,82	4,60	7,31	6,7	48h	0	-	+
2	7,61	6,09	5,94	4,59	6,74	6,00	48h	0	-	-
3	7,01	6,42	5,76	6,66	6,92	6,10	48h	4	-	+
4	7,65	6,29	6,55	7,50	7,05	8,04	48h	0	-	+
5	5,90	3,81	3,51	6,41	5,50	6,75	48h	6	-	+
6	5,26	5,18	4,15	4,03	5,83	7,50	48h	3	+	-
7	7,40	5,37	4,66	5,82	5,58	5,46	48h	0	+	-
8	5,80	4,03	3,31	2,27	+	+	40h	13	+	+
9	6,30	1,72	4,70	4,55	4,40	4,47	48h	2	-	+
10	7,42	4,90	3,84	3,60	5,19	5,46	48h	5	+	+
11	5,95	4,57	4,60	5,21	6,30	5,60	48h	2	-	-
12	6,45	3,60	3,29	2,03	4,80	4,76	48h	3	-	-
13	6,40	3,28	3,11	3,13	2,25	3,80	48h	1	+	-
14	5,90	4,00	3,70	+			22h	8	-	-
15	5,82	5,15	4,01	6,28	6,30	7,02	48h	1	-	-
16	4,80	4,38	3,89	5,80	4,82	5,20	48h	3	-	-
17	5,76	4,01	5,11	5,19	5,50	5,30	48h	0	-	+
18	4,50	3,90	3,60	5,33	3,04	+	41h	6	+	-
19	5,63	5,02	4,23	5,10	5,25	6,21	48h	2	-	-
20	5,40	4,95	5,64	4,55	5,43	6,11	48h	0	-	-
$\bar{x}$	6,18	4,75	4,21	4,87	5,44	5,91	45,95	6,3	5+ 15-	6+ 14-
SD	0,86	0,87	0,45	0,80	1,27	1,05	12,13			

+ zwierzę padło w toku doświadczenia

Tabela V. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w piątej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler - Laser						Przeżycie	Wrzody	Treść krwista w jelitach I	Refluks żółc.
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	6,8	5,35	6,35	6,00	5,6	8,0	48 h	0	-	+
2	4,2	3,3	1,14	6,50	7,62	7,4	48 h	36	+	+
3	7,11	8,3	8,6	6,86	7,70	7,95	48 h	0	-	-
4	6,1	6,6	5,8	2,23	+		26h	19	-	+
5	7,6	8,8	7,0	7,8	6,87	4,62	48h	0	-	+
6	7,38	3,44	3,28	+			22h	12	-	+
7	5,90	4,11	3,86	3,34	6,62	6,75	48 h	9	+	+
8	4,36	7,14	5,60	5,88	7,22	6,80	48h	4	-	+
9	7,32	7,48	7,65	7,4	8,01	5,26	48 h	0	-	+
10	5,34	3,41	3,38	3,26	+		30h	18	+	+
11	6,34	4,01	2,91	1,99	+		34h	15	+	+
12	6,45	4,44	4,05	5,01	5,12	5,11	48 h	0	•	+
13	3,92	2,80	1,40	1,96	3,55	4,80	48 h	10	-	+
14	5,06	2,50	2,14	2,60	4,52	6,12	48 h	8		-
15	4,74	3,60	3,20	4,46	6,14	5,26	48 h	4	-	+
16	4,64	3,89	2,122	3,50	+		35h	11	+	+
17	5,44	4,36	3,90	3,70	4,01	4,80	48 h	0	-	+
18	5,82	4,42	3,36	5,64	4,89	5,28	48 h	0	-	+
19	4,63	4,30	3,07	4,27	6,38	6,70	48 h	3	-	+
20	7,01	4,80	5,11	5,22	4,70	5,23	48 h	0	-	+
$\bar{x}$	5,81	4,85	4,20	4,66	5,93	6,00 <sup>H</sup>	4335	7,45	5+ 16-	18+ 2-
SD	1,13	1,78	2,01	1,24	1,37	1,33				

+ zwierzę padło w toku doświadczenia

Tabela VI. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w szóstej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler- Laser						Przeżycie	Wrzody	Treść krwista w jelitach	Refluks żółci.
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	4,76	4,42	4,06	5,01	6,40	7,14	48h	9	-	-
2	6,16	4,56	4,30	7,72	7,22	7,80	48h	0	+	-
3	6,74	4,14	3,54	5,80	5,45	6,51	48h	0	-	+
4	4,33	4,66	4,11	8,61	8,28	5,01	48h	0	-	-
5	6,15	4,13	3,80	5,70	6,57	5,30	48h	8	+	-
6	4,70	3,74	4,11	5,54	5,70	6,60	48h	0	-	-
7	5,29	5,42	3,46	4,20	5,34	4,18	48h	0	-	-
8	5,49	4,03	4,80	6,20	6,06	6,16	48h	0	-	+
9	4,26	4,01	4,32	2,68	2,01	+	38h	3	+	+
10	4,18	3,75	4,09	4,74	5,62	4,92	48h	0	-	-
11	6,9	5,26	4,35	5,29	5,89	6,43	48h	0	-	-
12	5,14	4,11	5,93	5,51	6,11	7,12	48h	0	-	+
13	5,01	4,27	5,56	6,13	5,90	7,13	48h	0	-	-
14	6,27	4,81	5,70	4,63	6,33	6,08	48h	0	+	-
15	4,82	4,16	5,05	5,51	5,87	6,67	48h	0	-	+
16	7,5	5,45	5,11	7,09	7,22	6,81	48h	0	-	+
17	6,40	5,22	4,98	6,19	7,31	7,80	48h	0	+	-
18	6,42	5,29	4,69	5,95	7,80	7,81	48h	0	-	-
19	6,26	5,14	5,44	5,90	7,80	7,73	48h	0	+	-
20	7,41	4,31	5,75	6,38	6,54	7,88	48h	0	-	-
$\bar{x}$	5,71	4,54	4,65	5,64	6,32	6,61	47,5	1,1	6+ 14-	6+ 14-
SD	1,01	0,55	0,73	1,17	1,27	1,06				

+ zwierzę padło w toku doświadczenia

Tabela VII. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w siódmej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler - Laser						Prze- życie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Ref- luks żółc
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	5,48	4,22	4,15	6,20	7,50	8,06	48h	0	-	-
2	4,82	3,78	4,99	6,40	6,60	5,46	48h	0	-	+
3	6,95	3,65	3,40	6,80	5,61	6,15	48h	0	+	-
4	5,20	5,08	4,30	5,36	7,90	5,76	48h	0	+	+
5	5,24	4,19	3,83	5,92	6,65	6,82	48h	0	+	-
6	5,39	4,90	4,62	5,31	5,28	5,71	48h	0	-	-
7	5,80	4,48	4,19	6,69	5,88	6,12	48h	0	-	-
8	6,45	7,11	7,01	4,96	7,68	6,20	48h	0	+	-
9	7,02	6,80	6,40	7,14	7,08	6,11	48h	0	-	+
10	5,60	6,54	5,56	6,42	5,77	8,06	48h	4	+	+
11	6,16	5,81	5,42	5,40	5,68	5,05	48h	0	+	-
12	7,90	6,74	6,30	5,61	5,82	5,88	48h	0	-	-
13	6,50	7,4	4,70	6,14	6,80	6,47	48h	0	-	-
14	6,23	5,31	5,41	5,44	5,72	6,10	48h	0	-	-
15	5,40	5,36	5,72	5,90	4,98	4,40	48h	0	-	-
16	5,85	4,86	6,64	6,11	6,01	5,25	48h	0	-	-
17	4,38	4,43	6,90	6,24	5,12	6,51	48h	0	+	-
18	6,70	3,99	5,32	5,66	5,82	5,82	48h	0	-	-
19	5,71	4,81	5,28	6,23	6,63	5,53	48h	0	-	+
20	5,29	4,53	4,79	5,14	5,89	6,40	48h	0	-	-
$\bar{x}$	5,90	5,16	5,27	5,94	6,21	6,21	48	0,4	7+ 13-	6+ 14-
SD	0,81	1,09	1,01	0,59	0,80	0,82				

Tabela VIII. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w ósmej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler-Laser						Prze- życie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Ref- luks żółc
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	5,1	3,84	3,81	4,84	6,85	5,5	48h	4	-	-
2	4,4	2,16	2,1	2,01	1,75	+	39h	27	-	-
3	4,8	33,77	3,84	6,40	6,42	7,10	48h	5	-	-
4	9,4	8,52	4,12	4,43	8,40	8,65	48h	0	-	-
5	5,5	3,49	3,90	3,82	4,90	7,11	48h	12	-	-
6	5,04	3,92	2,90	3,04	5,43	4,24	48h	0	-	-
7	6,80	4,47	3,16	6,80	5,33	5,30	48h	0	-	-
8	3,68	3,66	4,08	2,77	3,21	6,11	48h	6	+	-
9	5,19	3,82	3,80	3,32	2,42	+	42h	1	+	-
10	5,45	3,39	4,49	6,58	6,94	6,60	48h	0	-	-
11	6,45	5,05	4,90	5,12	5,36	5,37	48h	0	-	-
12	6,96	4,88	4,11	4,98	6,41	7,10	48h	0	+	-
13	7,51	3,61	3,25	3,42	2,87	+	41h	10	+	-
14	7,53	4,52	4,50	5,80	6,22	6,98	48h	0		-
15	6,46	4,90	3,82	6,61	6,88	7,12	48h	0	+	-
16	5,21	4,60	3,80	3,82	5,23	6,50	48h	4	+	
17	5,50	4,41	3,45	4,23	4,90	6,63	48h	3	+	-
18	6,23	5,28	5,14	3,51	5,09	7,12	48h	2	-	-
19	7,19	4,31	3,22	3,70	6,03	5,53	48h	6	+	-
20	5,57	3,60	4,11	3,60	4,72	6,44	48h	2	-	-
$\bar{x}$	5,99	4,30	3,97	4,69	5,26	6,43	46,9	7,9	7+ 14-	-
SD	1,28	1,20	1,45	1,74	1,62	0,98	2,66			

+ zwierzę padło w toku doświadczenia

Tabela IX. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, czas przeżycia, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w dziewiątej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler-Laser						Prze- życie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Refl. żółc.
	30 min	6h	12h	24h	36h	48h				
1	5,8	3,94	3,99	6,51	7,5	5,1	48h	0	-	-
2	3,4	5,01	4,92	5,63	7,45	4,5	48h	2	-	-
3	3,6	4,10	4,51	6,83	6,21	5,26	48h	0	-	-
4	5,51	3,90	4,62	6,43	6,41	6,97	48h	0	-	-
5	6,22	4,83	4,90	4,92	6,12	7,29	48h	0	+	-
6	6,39	4,34	4,81	5,01	5,48	6,75	48h	0	-	-
7	7,16	4,29	5,20	5,74	6,01	5,78	48h	0	+	-
8	4,45	4,87	4,22	6,20	6,30	7,38	48h	0	+	-
9	6,25	4,98	6,48	5,90	6,40	8,30	48h	0	-	-
10	4,42	4,01	6,09	7,01	6,63	7,01	48h	0	-	-
11	6,31	5,80	6,35	5,14	6,06	7,15	48h	0	-	-
12	6,14	6,53	5,24	6,80	6,45	9,40	48h	0	-	-
13	6,24	6,02	5,40	6,45	6,60	9,06	48h	0	+	-
14	5,80	4,75	5,30	6,76	7,50	8,03	48h	0	-	-
15	6,16	6,50	6,18	5,80	5,80	7,22	48h	0	-	-
16	5,22	5,18	6,51	6,89	7,32	7,24	48h	0	-	-
17	6,80	5,37	5,40	6,45	7,11	7,12	48h	0	-	-
18	6,88	5,36	5,01	6,50	6,64	7,13	48h	0	-	-
19	4,40	5,08	5,82	6,60	7,21	7,05	48h	0	+	-
20	6,50	7,08	4,70	5,04	5,90	7,30	48h	0	+	-
$\bar{x}$	5,93	5,09	5,28	6,13	6,52	7,05	48	0,1	6+ 14-	0
SD	1,03	0,89	0,72	0,66	0,61	1,17	0			



Tabela X. Wartości przepływu krwi w błonie śluzowej żołądka, czas przeżycia, liczba i charakter wrzodów, obecność treści krwistej w jelitach i refluks żółciowy w dziesiątej grupie doświadczalnej.

Nr	Indeks Doppler - Laser						Prze- życie	Wrzo- dy	Treść krwista w jeli- tach	Refl. żółc.
	30 min.	6h	12h	24h	36h	48h				
1	9,57	8,11	5,95	4,72	2,56	+	42h	11	-	+
2	8,50	8,01	5,11	8,69	5,12	5,22	48.h	3	-	+
3	9,80	8,74	5,21	8,46	8,21	9,19	48.h	0	-	+
4	9,12	8,28	3,26	+			18h	6	+	+
5	4,50	7,80	4,35	+			20h	8	*	+
6	9,12	8,95	5,72	4,01	2,80	+	40h	7	+	+
7	9,22	9,23	8,21	7,13	6,17	7,40	48 h	0	-	+
8	8,01	9,55	4,90	3,50	+		32h	10	+	+
9	9,70	9,40	5,01	3,53	5,64	6,60	48h <sub>a</sub>	5	-	+
10	9,41	9,11	4,15	3,80	2,70	+	38h	16	*	+
11	8,48	8,59	5,12	3,41	3,50	2,30	48h	4	-	+
12	9,50	8,36	4,67	3,66	3,17	2,45	48h	5	-	+
13	8,83	8,20	4,46	4,15	3,40	+	44h	8	+	+
14	8,52	8,62	3,33	2,42	2,14	+	42h	12	-	+
15	2,69	+					5h	15	+	+
16	9,47	8,20	4,50	2,83	2,08		40h	8	-	+
17	8,22	8,28	5,65	3,07	+		28h	11	-	+
18	9,54	8,64	6,00	2,45	5,70	+	44h	10	-	+
19	9,19	7,99	3,86	3,27	+		35h	6	+	+
20	9,18	8,35	5,07	3,50	+		32h	9	+	+
$\bar{x}$	8,61	8,55	4,97	4,27	3,93	5,52	37,4	15,05	8+ 12-	20+
SD	1,50	0,48	1,07	1,87	1,75	2,51	1,61			

\* - wrzody przedziurawione

+ zwierzę padło w toku trwania doświadczenia

Godz	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nr																	
1	2,64	4,46	5,12	4,90	4,88	5,46	6,67	8,63	8,72	+	-	-	-	-	-	-	-
2	2,30	1,63	1,26	1,43	2,19	1,64	1,47	1,44	1,47	1,42	1,46	1,32	1,14	1,17	1,55	1,81	1,76
3	2,42	1,44	2,11	2,04	2,27	3,06	3,31	7,13	7,42	7,96	7,81	7,20	6,40	7,13	8,80	-	-
4	2,60	2,45	3,22	3,47	4,23	5,48	5,12	5,84	5,12	5,66	5,14	5,02	5,1	5,6	6,01	5,19	6,02
5	3,14	3,66	3,72	3,44	4,3	4,8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	4,42	4,63	5,01	5,18	5,23	5,64	4,92	5,12	5,66	6,01	6,4	5,2	5,1	4,9	6,00	5,62	4,86
7	2,14	2,66	1,42	1,44	1,46	1,63	1,82	1,74	2,83	4,0	4,2	4,0	3,82	4,90	5,12	5,18	6,45
8	2,83	2,62	2,44	2,86	3,12	3,16	2,78	2,42	3,16	3,23	3,3	4,51	3,4	3,0	2,16	4,12	4,04
9	4,25	5,16	3,23	3,40	3,80	4,16	5,32	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2,60	2,45	1,43	3,20	3,16	3,43	4,44	5,06	5,92	4,21	4,6	3,25	3,0	3,90	3,88	3,93	4,25
11	5,01	2,26	1,55	1,46	1,82	2,16	1,64	2,46	2,87	2,65	2,92	2,4	1,82	2,65	3,14	2,94	2,24
12	3,16	5,26	5,01	4,50	4,66	4,84	5,46	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	4,18	2,96	3,24	3,66	4,08	5,16	2,46	2,94	3,48	3,96	4,5	4,26	4,88	4,5	4,24	+	-
14	3,10	2,44	2,96	3,18	3,96	4,64	3,82	3,40	3,24	4,04	4,1	3,86	3,0	3,12	3,45	3,82	3,19
15	2,47	2,64	2,04	1,85	1,27	1,96	2,08	2,09	3,24	3,01	3,42	2,96	2,05	2,20	2,83	3,41	3,06
16	2,65	3,61	3,86	3,27	4,85	5,04	6,22	5,1	+	-	-	-	-	-	-	-	-
17	2,82	1,26	1,45	1,93	2,22	3,14	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	3,14	3,27	3,64	3,85	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	5,86	5,1	3,42	4,1	4,05	3,14	3,86	3,9	4,4	4,2	4,10	4,0	4,8	4,0	3,46	3,85	3,43
20	2,51	3,12	3,43	2,86	3,84	3,96	4,26	5,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$	3,1	3,15	3,02	3,42	3,76	4,0	4,15	4,34	4,19	4,24	3,99	3,70	3,92	3,82	3,82	3,97	3,98
SD	1,0	1,2	1,1	1,1	1,2	1,3	1,6	2,07	1,9	1,7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,9	1,08	1,5

+ szczur padł w toku doświadczenia.

Tabela XIII. Liczba zgonów, wartości wskaźnika wrzodowego, częstość obecności treści krwistej w jelitach i refluksu żółciowego w poszczególnych grupach doświadczalnych.

Grupa	Zgony	wskaźnik wrzodowy	obecność treści krwistej	Refluks żółciowy
1 - Kontr bez U.	0 (0%)	0.	0 (0%)	4 (20%)
2 - Unieruchomienie	9 (45%)	17.9	7 (35%)	9 (45%)
4 - U. + Inf. do żołą. NaCl	3 (15%)	6.3	5 (25%)	6 (30%)
5 - U. + Pyloroplastyka	5 (25%)	14.7	5 (25%)	18 (90%)
6 - U. + Ppl. + CO <sub>3</sub> NaH	1 (5%)	1.1	6 (30%)	6 (30%)
7 - U. + CO <sub>3</sub> NaH + Atr.	0 (0%)	0.4	7 (35%)	6 (30%)
8 - U. + P.J.S.	3 (15%)	7.9	7 (35%)	0 (0%)
9 - U. + P.J.S. + CO <sub>3</sub> NaH	0 (0%)	0.1	6 (30%)	0 (0%)
10 - U. + P.J.S. + Ac.Taur.	14 (70%)	15.05	8 (40%)	20 (100%)

▲ Wrzody przedziurawione.

Grupę odniesienia stanowiły zwierzęta poddane tylko unieruchomieniu.

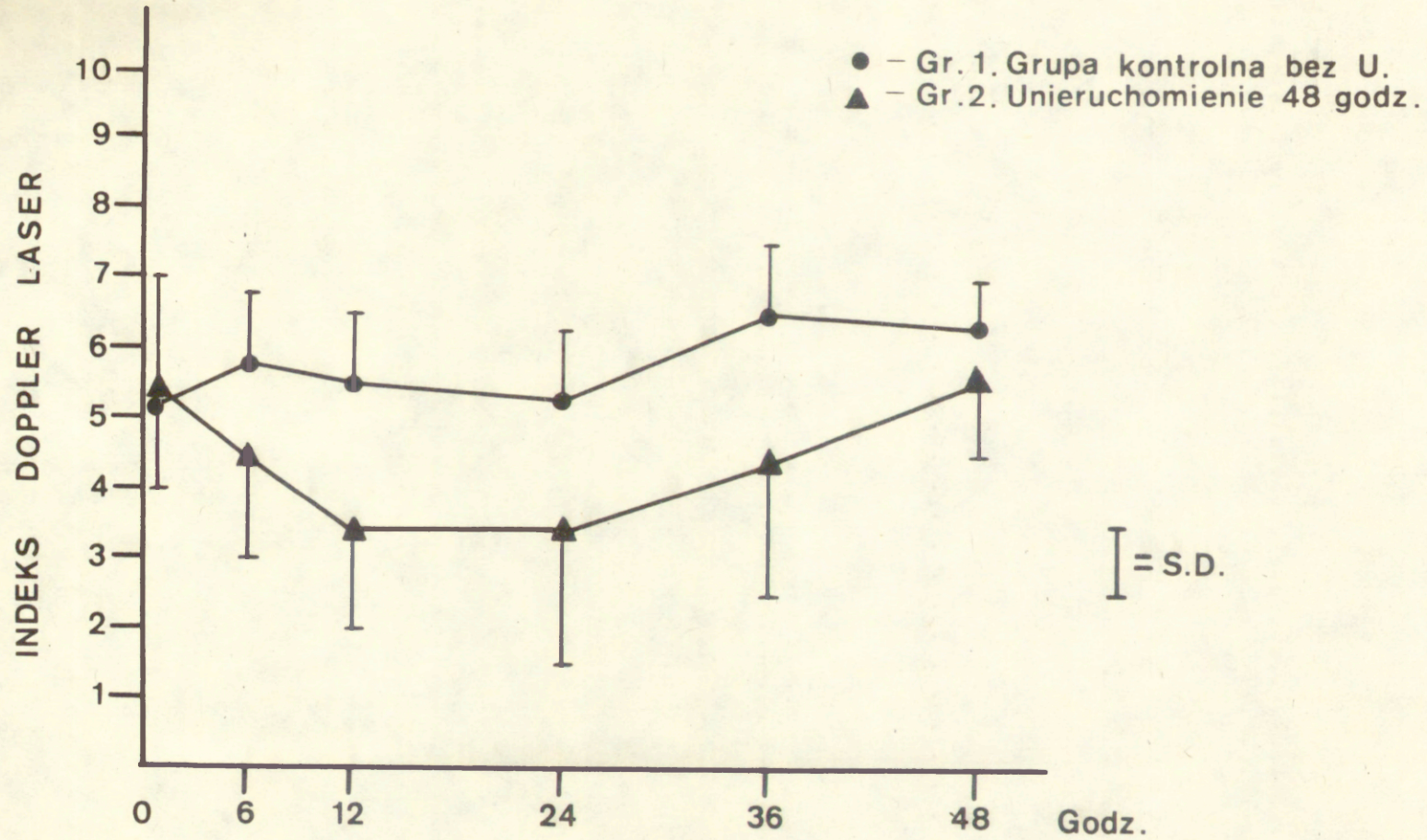
◦ -  $p < 0.05$

◦◦ -  $p < 0.01$

\*[test Wilcoxon]\*

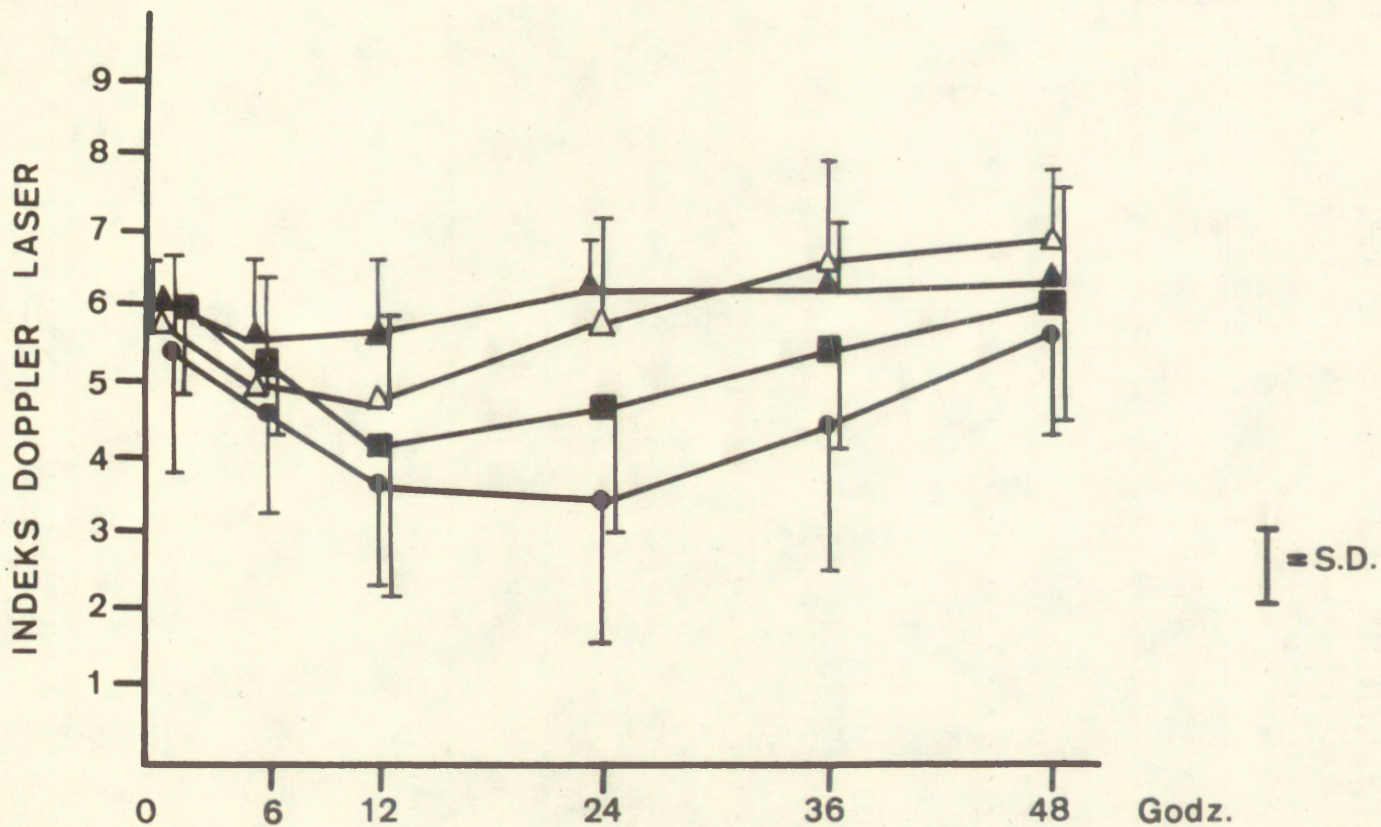
\*[test chi<sup>2</sup>]\*

Ryc. 6. Wpływ unieruchomienia na przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka.

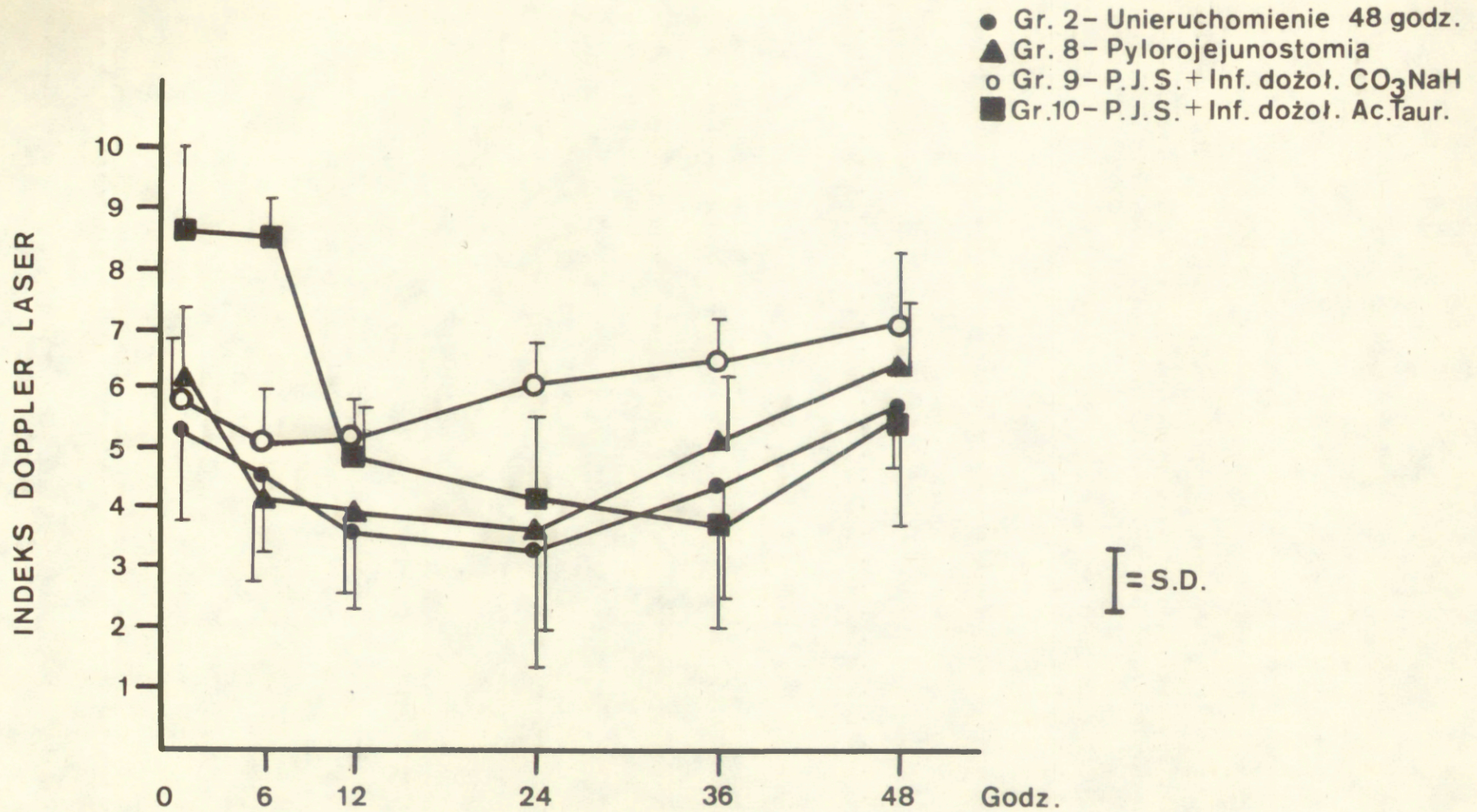


Ryc.7. Średnie wartości przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka w grupach doświadczalnych 2, 5, 6, 7.

- Gr. 2 – Unieruchomienie 48 godz.
- Gr. 5 – Pyloroplastyka
- △ Gr. 6 – Ppl. + CO<sub>3</sub> NaH
- ▲ Gr. 7 – CO<sub>3</sub> NaH + Atr.



Ryc. 8. Średnie wartości przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka w grupach doświadczalnych 2, 8, 9, 10.



WYNIKI POROWNYWANIA ROZKLADOW PAR PROB

\*\*\*\*\*

DANE ZE ZBIORU SZCZUR

DATA OBLICZEN 5 5 86

OBLICZENIA WYKONANO NA MINIKOMPUTERZE SM4-A  
PRZY WYKORZYSTANIU KONWERSACYJNEGO PAKIETU  
STATYSTYCZNEGO CMS

OZNACZENIA

\*\*\*\*\*

- NRZ - NUMER ZBIORU
- NC - NUMER CECHY (DLA SKALI NOMINALNEJ + KOD WARTOSCI CECHY)
- LZ - LICZBY ELEMENTOW ZNACZACYCH (DLA SKALI NOMINALNEJ ILOSC ELEMENTOW Z ROZPATRYWANYM KODEM)
- KT - KOD TESTU
  - SN - STUDENTA DLA PROB NIEPOWIAZANYCH
  - SW - SATTERWHITEA
  - WI - WILCOXONA
  - SP - STUDENTA DLA PROB POWIAZANYCH
  - RZ - RANGOWANYCH ZNAKOW
  - DF - DOKLADNY FISHERA
  - CH - CHI KWADRAT
- ST - STATYSTYKA
- IST - ISTOTNOSC ROZNICY ROZKLADOW
- W - WIARYGODNOSC OKRESLANA NA PODSTAWIE LOSOWOSCI PROB
  - W=2 OBIE PROBY NIE LOSOWE
  - W=3 JEDNA PROBA LOSOWA
  - W=4 OBIE PROBY LOSOWE

UWAGA

\*\*\*\*\*

BRAK WYNIKU WERYFIKACJI HIPOTEZY SPOWODOWANY JEST ZBYT MALYMI LICZNOSCAMI PROB LUB NIESPELNIENIEM OKRESLONYCH WARUNKOW PRZY WYKORZYSTYWANIU WLASCIWEGO TESTU.

NRZ	NRC	LZ	KT	ST	IST	W		
2	1	1	20	20	WI	160.00	> 0.100	4
2	4	1	20	20	WI	102.00	< 0.010	4
2	5	1	20	20	WI	176.50	> 0.100	4
2	6	1	20	20	WI	140.00	> 0.100	4
2	7	1	20	20	WI	109.50	= 0.014	4
2	8	1	20	20	WI	152.50	> 0.100	4
2	9	1	20	20	WI	86.50	< 0.010	4
2	10	1	20	20	WI	75.00	< 0.010	4
8	10	1	20	20	WI	144.50	> 0.100	4

2	1	2	20	20	WI	215.50	> 0.100	4
2	4	2	20	20	WI	140.00	> 0.100	4
2	5	2	20	20	WI	167.50	> 0.100	4
2	6	2	20	20	WI	178.00	> 0.100	4
2	7	2	20	20	WI	163.50	> 0.100	4
2	8	2	20	20	WI	160.00	> 0.100	4
2	9	2	20	20	WI	165.50	> 0.100	4
2	10	2	20	20	WI	21.00	< 0.010	4
8	10	2	20	20	WI	34.00	< 0.010	4

2	1	3	20	20	WI	100.50	< 0.010	4
2	4	3	20	20	WI	176.50	> 0.100	4
2	5	3	20	20	WI	191.00	> 0.100	4
2	6	3	20	20	WI	198.00	> 0.100	4
2	7	3	20	20	WI	149.00	> 0.100	4
2	8	3	20	20	WI	220.00	> 0.100	4
2	9	3	20	20	WI	149.00	> 0.100	4
2	10	3	20	19	WI	380.00	< 0.010	4
8	10	3	20	19	WI	370.00	< 0.010	4

2	1	4	20	20	WI	34.50	< 0.010	4
2	4	4	20	20	WI	108.50	= 0.013	4
2	5	4	20	20	WI	171.00	> 0.100	4
2	6	4	20	20	WI	80.50	< 0.010	3
2	7	4	20	20	WI	56.00	< 0.010	4
2	8	4	20	20	WI	161.00	> 0.100	4
2	9	4	20	20	WI	45.00	< 0.010	4
2	10	4	20	19	WI	309.50	< 0.010	4
8	10	4	20	19	WI	305.00	< 0.010	4

2	1	5	19	20	WI	-64.00	< 0.010	4
2	4	5	19	19	WI	86.00	< 0.010	4
2	5	5	19	19	WI	115.00	= 0.056	4
2	6	5	19	20	WI	-62.50	< 0.010	4
2	7	5	19	20	WI	-46.00	< 0.010	4
2	8	5	19	20	WI	-118.00	= 0.043	4
2	9	5	19	20	WI	-47.50	< 0.010	4
2	10	5	19	17	WI	202.00	> 0.100	4
8	10	5	20	17	WI	133.00	> 0.100	4

2	1	6	17	20	WI	-62.50	< 0.010	4
2	4	6	17	18	WI	-106.00	> 0.100	4
2	5	6	17	15	WI	183.00	= 0.036	4
2	6	6	17	20	WI	-79.00	< 0.010	4
2	7	6	17	20	WI	-85.00	< 0.010	4
2	8	6	17	20	WI	-125.00	> 0.100	4
2	9	6	17	20	WI	-66.50	< 0.010	4
2	10	6	17	13	WI	91.50	> 0.100	4
8	10	6	20	13	WI	75.00	= 0.043	4

2	1	7	11	20	WI	-65.50	= 0.065	4
2	4	7	11	17	WI	-83.00	> 0.100	4
2	5	7	11	15	WI	-77.00	> 0.100	4
2	6	7	11	19	WI	-58.00	= 0.046	4
2	7	7	11	20	WI	-87.50	> 0.100	3
2	8	7	11	17	WI	-55.00	= 0.069	4
2	9	7	11	20	WI	-44.00	< 0.010	4
2	10	7	11	6	WI	33.00	> 0.100	4
8	10	7	17	6	WI	42.50	> 0.100	4

2	1	8	20	20	WI	110.00	= 0.014	2
2	4	8	20	20	WI	141.00	> 0.100	2
2	5	8	20	20	WI	174.00	> 0.100	2
2	6	8	20	20	WI	120.00	= 0.030	2
2	7	8	20	20	WI	110.00	= 0.014	2
2	8	8	20	20	WI	110.00	= 0.083	2
2	9	8	20	20	WI	110.00	= 0.014	2
2	10	8	20	20	WI	262.00	= 0.084	7



2	1	9	20	20	WI	350.00	< 0.010	3
2	4	9	20	20	WI	287.00	= 0.019	4
2	5	9	20	20	WI	235.00	> 0.100	4
2	6	9	20	20	WI	341.00	< 0.010	4
2	7	9	20	20	WI	346.00	< 0.010	3
2	8	9	20	20	WI	282.50	= 0.025	4
2	9	9	20	20	WI	347.50	< 0.010	3
2	10	9	20	20	WI	221.50	> 0.100	4
3	10	9	20	20	WI	94.00	< 0.010	4

2	1	10	20	20	CH	4.90	= 0.035	3
2	4	10	20	20	CH	0.00	> 0.100	4
2	5	10	20	20	CH	0.00	> 0.100	4
2	6	10	20	20	CH	0.12	> 0.100	4
2	7	10	20	20	CH	0.00	> 0.100	4
2	8	10	20	20	CH	0.00	> 0.100	4
2	9	10	20	20	CH	0.00	> 0.100	4
2	10	10	20	20	CH	0.43	> 0.100	4
8	10	10	20	20	CH	0.10	> 0.100	4

2	1	11	20	20	CH	0.99	> 0.100	4
2	4	11	20	20	CH	0.43	> 0.100	4
2	5	11	20	20	CH	7.29	< 0.010	3
2	6	11	20	20	CH	0.43	> 0.100	4
2	7	11	20	20	CH	0.43	> 0.100	4
2	8	11	20	20	CH	9.18	< 0.010	3
2	9	11	20	20	CH	9.18	< 0.010	3
2	10	11	20	20	CH	9.64	< 0.010	3
8	10	11	20	20	CH	32.48	< 0.010	2

NUMER ZMIENNEJ	WSPOLCZYNNIK REGRESJI	BLAD STAND. WSP. REGRESJI	WYLICZONA STATYSTYKA
7	-0.008424	0.00112	-7.502
1	-0.541963	0.30325	-1.787
2	-0.900697	0.27423	-3.284
6	-0.001250	0.00160	-0.781
4	1.059214	0.28395	-3.730
3	1.057718	0.28402	3.724
5	-0.000056	0.00225	-0.025

**A<sub>c</sub>** PUNKT PRZECIECIA POWIERZCHNI REGRESJI Z OSIA OY

9.94922