

Waldemar Olszewski Wojciech Rowiński

# metody badań doświadczalnych w chirurgii



Zakład Wydawnictw Lekarskich

<http://rcin.org.pl>

Doc. dr hab. WALDEMAR OLSZEWSKI  
i dr med. WOJCIECH ROWIŃSKI

# METODY BADAŃ DOŚWIADCZALNYCH W CHIRURGII



WARSZAWA 1974

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

Rozdziały: 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 20  
napisał: Doc. dr hab. *Waldemar Olszewski*

Rozdziały: 4, 5, 12, 15, 17, 19, 21  
napisał: Dr med. *Wojciech Rowiński*

Recenzował: Doc. dr *Marek Żakiewicz*

Okladkę projektowała: *Hanna Mańczak*



12564

Redaktor prowadzący: dr *Barbara Stolarska*  
Redaktor techniczny: *Bożena Sobczak*  
Korektor: *Irena Królikowska*

H2656

Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich  
Warszawa 1974

Wydanie I. Nakład 3000 + 250 egz.

Objętość ark. wyd. 26,2 = 27,5 ark. druk.

Papier druk. sat. kl. V, 70 g, 84 × 108 cm

Oddano do składania w czerwcu 1973 r.

Podpisano do druku i druk ukończono w lutym 1974 r.

Zamówienie nr 1365 — O-13

Zakłady Graficzne w Toruniu, ul. Katarzyny 4

Cena zł 50.—

RP 24 K 74

## PRZEDMOWA

Chirurgia doświadczalna jest nauką bardzo dawną, prawie tak dawną, jak chirurgia kliniczna, ponieważ wszystkie operacje, które wykonuje się obecnie u ludzi, były na pewno wypróbowane najpierw na zwierzętach. Próby te, nie opisywane zazwyczaj, ograniczały się do jednego tylko zagadnienia, jednej operacji, interesującej danego chirurga. Natomiast metody badania, trudności z tym związane oraz to, czy i w jakim stopniu doświadczenia na zwierzętach mogą być przeniesione do kliniki, nie były nigdy studiowane i opisywane łącznie.

W ostatnich dziesiątkach lat wraz ze zrozumieniem, że medycyna i chirurgia są w tyle za rozwojem i postępem innych nauk, a szczególnie technicznych, powstała paląca potrzeba zmiany i szukania nowych dróg. Stąd w poszukiwaniu postępu na całym świecie rozpoczęły się liczne badania, sprawdzające dotychczasowe prawdy i zasady metod leczenia chirurgicznego w nadziei, że przyczyn opóźnienia należy szukać przede wszystkim w złym rozumieniu zasadniczych praw patologii klinicznej. W ten sposób bardzo wielu chirurgów stało się eksperymentatorami w dziedzinach, które ich interesowały. Powstała stąd duża liczba informacji i wątpliwości, które połączone w całość stworzyły to, co nazywamy obecnie chirurgią doświadczalną. Jest to część nauki chirurgii klinicznej, w której posługując się badaniami na zwierzętach staramy się zrozumieć niektóre zagadnienia kliniki chirurgicznej, poszukując rozwiązań ściśle określonych, leczniczych zadań klinicznych.

Chirurgia doświadczalna jest bardzo bliska fizjologii i patologii doświadczalnej przez to, że opiera się głównie na badaniach na zwierzętach, różni się jednak tym, że interesuje ją wyłącznie to, co jest przedmiotem nauki chirurgii klinicznej.

Bez idei i potrzeb, wynikających z aktualnego stanu wiedzy chirurgii klinicznej, z codziennej obserwacji chorego i wniosków, płynących z wykonywanych codziennie operacji, chirurgia doświadczalna traci rację bytu. Tylko dobry klinicysta, prawdziwie oddany swym chorym lekarz, starający się stale

coraz to lepiej leczyć powierzonych swej pieczy ludzi może zrozumieć sens i znaczenie chirurgii doświadczalnej.

Utraciwszy bezpośrednią łączność z kliniką lub oddziałem chirurgicznym pracownia chirurgii doświadczalnej zamienia się po kilku miesiącach w złe laboratorium fizjologii lub patologii, do których chirurg nie ma przygotowania. Z tego też powodu wydawało mi się zawsze, że chirurgia doświadczalna nie jest odrębną dyscypliną i nie może być osobną specjalnością. Jest ona natomiast częścią chirurgii, jest jedną z jej metod poznawczych, jedną z metod pomagających w poszukiwaniu prawdy naukowej tak samo, jak wykonywane w klinice badania laboratoryjne, opracowania statystyczne, badania anatomiczne, anatomopatologiczne itp.

Trzeba uważnie i pilnie patrzeć w klinice, myśleć w domu i w drodze do kliniki, robić doświadczenia w przylegającej do kliniki pracowni chirurgii doświadczalnej, analizować stale uzyskane wyniki i to, co jest słuszne i co tylko można przynieść po głębokim i krytycznym zastanowieniu do kliniki.

W tym rozumieniu chirurgia doświadczalna stała się pasją i głęboką treścią mego życia zawodowego, a także i wielu moich najbliższych współpracowników. Odkąd sięgnę pamięcią, wśród najstarszych znanych mi osobiście chirurgów polskich wszyscy rozumieli to podobnie. Jeszcze przed wojną większość prac na najwyższe stopnie naukowe w chirurgii stanowiły prace z chirurgii doświadczalnej. Przykładem tego mogą być prace nauczyciela mego, Prof. Butkiewicza, oraz innych wielkich chirurgów polskich — Prof. J. Zaorskiego, S. Nowickiego, J. Choróbskiego i wielu innych.

Niniejsza książka napisana została przez moich uczniów i długoletnich współpracowników — Doc. W. Olszewskiego i Dr W. Rowińskiego, z którymi pracuję już wspólnie 13 lat. Jest to dzieło bardzo aktualne w chwili obecnej, w którym autorzy przedstawiają kolejno wiele zasad patologii chirurgicznej oraz szereg metod badawczych, stosowanych w różnych badaniach doświadczalnych.

Rzecz prosta, książka tego typu nie może przedstawiać wszystkich metod, ponieważ przekraczałoby to możliwości wydawnicze i dlatego autorzy postąpili słusznie, umieszczając tylko metody i wiadomości ich zdaniem najważniejsze, najnowsze. Przedstawione zostały przede wszystkim doświadczenia zdobyte przez autorów w istniejącym od 1956 roku Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, wiedza zdobyta przez nich zagranicą oraz szereg koniecznych

uzupełnień z najnowszego piśmiennictwa. Zebranie tylu danych, opracowanie ich i przedstawienie w sposób, jaki to uczynili, jest wynikiem wielkiego wysiłku z ich strony i do wodem bardzo dobrej znajomości przedmiotu. Czytanie tej książki sprawiło mi wiele radości i myślę, że każdy chirurg w naszym kraju znajdzie w niej wiele cennych informacji i wiadomości, które będą mu pomocne w jego pracy doświadczalnej.

Ze wzruszeniem wspominam datujące się od 1948 roku początki naszych prac doświadczalnych. Najbliższymi moimi współpracownikami, pierwszymi asystentami utworzonego w 1956 roku przez Prof. Ludwika Paszkiewicza Zakładu Chirurgii Doświadczalnej PAN byli: Dr M. Borkowski, Dr B. Kamiński, Dr B. Marzinek, Dr E. Pietraszkiewicz, Dr Z. Przetakiewicz, Dr J. Szczerbań, Dr B. Szczygieł i Dr J. Zawadowski. Zwierzęta trzymaliśmy w piwnicy Kliniki, a doświadczenia wykonywaliśmy po południu w laboratorium I Kliniki Chirurgicznej, spędzając w niej długie popołudniowe i nocne godziny. Nie mieliśmy wówczas wzorów, uczyliśmy się wszystkiego, nawet tego, jak należy znieczulać zwierzęta do doświadczeń, jak przetaczać i dobierać im krew, jak prowadzić spostrzeżenia pooperacyjne. Przede wszystkim jednak od samego początku staraliśmy się nauczyć i zrozumieć, które wnioski z doświadczeń można przenieść do kliniki, a które odnoszą się tylko do zwierząt. Za współpracę i pomoc w tych najtrudniejszych, a jakże radosnych i twórczych chwilach, dziękuję bardzo wszystkim moim najbliższym współpracownikom, a szczególnie autorom tej książki.

Kolegom W. Olszewskiemu i W. Rowińskiemu winszuję pięknej pracy i życzę im, aby będąc w moim wieku i czytając książkę napisaną przez ich uczniów znaleźli w niej tyle własnych myśli i idei, które ja znalazłem w ich książce.

*J. Nielubowicz*

Napisanie książki jest jak gdyby zamknięciem pewnego okresu działalności zawodowej. W chwili takiej nie sposób nie wspomnieć dni, w których zaczynaliśmy swą pracę w zakładzie doświadczalnym i tych ludzi, którzy stworzyli nam warunki i przekazali entuzjazm dla działalności badawczej: Prof. dr med. Jana Nielubowicza, Prof. dr med. F. D. Moore'a z Harvard University w Bostonie i Dr Petera Martina z Hammersmith Hospital w Londynie. Dziękujemy im bardzo, podobnie jak i wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zakładu Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii CMDK PAN i z I Kliniki Chirurgicznej AM w Warszawie. Podobne słowa wypowiadamy pod adresem Pana Jana Kądzeli i jego ekipy technicznej, bez których to osób nie byłibyśmy w stanie nigdy wykonać naszych badań doświadczalnych.

Warszawa, 1973

*Waldemar Olszewski  
Wojciech Rowiński*

## OD AUTORÓW

Jaki ma być zakres tej książki? Komu ma ona służyć? Te dwa podstawowe pytania zadawaliśmy sobie od początku przygotowywania książki dla Wydawnictwa. Każda specjalność ma swoje odrębne problemy. Każdy najmniejszy dział medycyny dysponuje ogromną ilością metod badawczych. Książka nie może więc obejmować wszystkiego i służyć wszystkim. Postanowiliśmy zatem opisać te metody badań doświadczalnych, które sami spotykaliśmy, poznaliśmy i które stosowaliśmy w codziennej pracy w zakładzie doświadczalnym związanym z kliniką chirurgiczną.

Książka przedstawia więc doświadczenie zdobyte w naszych warunkach, przy naszych możliwościach finansowych i aparaturowych. Opisuje badania, które można wykonać w kraju bez uciekania się do wymyślnych aparatów i nadmiernych nakładów. Intencją autorów było takie podanie opisów metod, by mógł je zrozumieć i skorzystać z nich każdy lekarz medycyny czy weterynarii, który chciałby rozpocząć badania doświadczalne, mające na celu pogłębienie wiadomości z patofizjologii, dokonywanie obserwacji biologicznych własnymi oczami, spróbowanie sił w opisywaniu tych obserwacji, być może oparciu na nich swej pracy doktorskiej.

Przedstawione metody są jedynie częścią materiału, którego czytelnik mógłby się spodziewać. Zakres współczesnych badań doświadczalnych w medycynie jest tak duży, iż musieliśmy z konieczności ograniczyć się do tego, co jest najprostsze i służy rozwiązywaniu drobnych problemów medycyny klinicznej. Lekarz, który rozpoczyna prace badawcze na zwierzętach dla pogłębienia swej wiedzy i lepszego służenia choremu, wielokrotnie nie orientuje się, iż praca badawcza jest jakby zupełnie innym działem wiedzy. Z braku odpowiedniego przygotowania często szybko ulega zniechęceniu. Chce rozwiązywać wielkie problemy, pragnie pracować na skomplikowanych aparatach, zagłębić się natychmiast w złożoność natury. Nie rozumie, iż należy zaczynać od problemów i metod prostych i podstawowych, by skutecznie, krok za krokiem, wkraczać w wielką krainę tajemnic i przygody naukowej. Dla-

tego też pragnęliśmy napisać swą książkę w sposób jak najbardziej podstawowy i jak najprościej, by trafiła ona do każdego początkującego eksperymentatora, by zachęciła go do spróbowania swych sił i wskazała, iż każdego z nas stać na odkrycie naukowe.

Z racji swego podstawowego wykształcenia przedstawiliśmy metody stosowane przede wszystkim w badaniach chirurgicznych, ale nie zapominajmy, iż to właśnie chirurgia pozwoliła wniknąć do narządu czy tkanki, których bez operacji nie sposób byłoby widzieć, pozwoliła stworzyć model anatomiczny, którego nie stworzyła natura, pozwoliła wprowadzić mikroelektrodę, mikropipetę czy też izotop w każde miejsce w ustroju w sposób najbardziej fizjologiczny.\*

*Waldemar Olszewski  
Wojciech Rowiński*

---

\* Używana przez nas w książce nomenklatura anatomiczna, dla lepszego zrozumienia przez lekarzy, oparta jest na ludzkim mianownictwie anatomicznym. Właściwa zaś, zawarta w *Nomina Anatomica Veterinaria*. Wiena 1968, przewiduje dla określeń górny i dolny określenia — przedni i tylny, dla ż. szyjna — ż. jarzmowa.

## SPIS TREŚCI

<b>1. Zasady wykonywania doświadczeń</b>	1
1.1. Jak powstaje problem kliniczny	1
1.2. Co to jest problem kliniczny	3
1.3. Gdzie opracowywać problem	5
1.4. Przygotowanie teoretyczne do opracowywania konkretnego problemu	6
1.5. Jak przenieść problem kliniczny do pracowni doświadczalnej	6
1.6. Etapy opracowywania problemu klinicznego	8
1.7. Opracowanie tzw. protokołu doświadczalnego	10
1.8. Jak przenieść wnioski z badań doświadczalnych do kliniki i zużytkować je w praktyce	14
1.9. Kto może prowadzić badania doświadczalne	15
1.10. Jak pogodzić pracę kliniczną z pracą badawczą	16
1.11. 21 przykazań dla prowadzącego badania doświadczalne	17
<b>2. Opieka nad zwierzętami w czasie i po doświadczeniu</b>	19
2.1. Znakowanie zwierząt doświadczalnych	19
2.2. Przygotowanie zwierząt do doświadczenia	20
2.3. Ułożenie na stole operacyjnym	20
2.4. Przygotowanie pola operacyjnego	21
2.5. Znieczulanie zwierząt doświadczalnych	22
2.6. Przetaczanie krwi i płynów krwiozastępczych	22
2.6.1. Przetaczanie krwi u psów	22
2.7. Rana operacyjna	23
2.8. Długotrwałe unieruchomienie zwierzęcia	25
2.9. Zaburzenia wynikające z długotrwałego unieruchomienia psa	26
2.10. Ból pooperacyjny	27
<b>3. Pobieranie materiału u zwierząt doświadczalnych</b>	29
3.1. Pobieranie krwi	29
3.2. Cewnikowanie pęcherza moczowego	31
3.3. Nakłucie jamy brzusznej	31
3.4. Pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego	32
3.5. Nakłucie jamy opłucnej	32
3.6. Pobieranie treści żołądkowej, żółci, soku trzustkowego i jelitowego	32
3.7. Pobieranie chłonki	32
3.8. Pobieranie szpiku kostnego	32
<b>4. Leki i ich działanie</b>	34
4.1. Wybór odpowiedniej drogi i czasu podawania leków	34
4.2. Leki przeciwbólowe	36
4.3. Antybiotyki	39
4.4. Sulfonamidy	40
4.5. Leki moczopędne	41
4.6. Leki przeciwzakrzepowe	41
4.7. Leki immunosupresyjne	42
4.8. Eutanazja	46

<b>5. Znieczulenie u zwierząt doświadczalnych</b>	48
5.1. Podstawowe zasady stosowania preparatów do znieczulenia ogólnego	48
5.2. Przygotowanie do znieczulenia (premedykacja)	50
5.3. Znieczulenie wziewne	51
5.4. Znieczulenie ogólne z użyciem preparatów niewziewnych	52
5.5. Preparaty zwiotczające	55
5.6. Znieczulenie miejscowe	56
5.7. Praktyczne uwagi dotyczące znieczulenia ogólnego myszy, szczurów, królików, psów i cieląt	57
<b>6. Doświadczalne zakażenie</b>	61
6.1. Uwagi ogólne	61
6.2. Drogi zakażenia zwierząt doświadczalnych	61
6.3. Flora bakteryjna krwi i tkanek psa	62
6.4. Doświadczalne bakteryjne zapalenie otrzewnej	63
6.4.1. Zapalenie otrzewnej u psa	63
6.4.2. Bakteryjne zapalenie otrzewnej u szczura	64
6.5. Doświadczalne zakażenie rany chirurgicznej	64
6.6. Doświadczalne zapalenie kości	65
6.7. Doświadczalny ropień płuca	66
6.8. Doświadczalne bakteryjne zapalenie naczyń chłonnych	66
6.9. Wywoływanie bakteriami u psów	67
6.9.1. Bakteriami gronkowcowa	67
6.9.2. Bakteriami pałeczką okrężnicy	67
6.10. Wywoływanie wstrząsu septycznego	67
<b>7. Metoda parabiozy</b>	71
7.1. Technika zabiegu u szczura	71
7.2. Zmiany ustrojowe u osobników w stanie parabiozy	72
7.3. Schorzenia związane z parabiozą	73
<b>8. Wywoływanie i przeszczepianie nowotworów</b>	74
8.1. Nowotwory indukowane	74
8.2. Nowotwory samoistne	75
8.3. Zasady przeszczepiania nowotworów	75
8.4. Technika przeszczepiania nowotworów	77
8.4.1. Przeszczepianie nowotworów do tkanki podskórnej, jamy otrzewnej i dożylnie	77
8.4.2. Przeszczepianie nowotworów do mózgu	79
8.4.3. Przeszczepianie nowotworu do przedniej komory oka	79
<b>9. Metody perfuzji izolowanych narządów</b>	80
9.1. Uwagi ogólne	80
9.2. Wybór zwierzęcia	80
9.3. Pobieranie narządu do perfuzji	81
9.4. Aparatura perfuzyjna	82
9.5. Wielkość przepływu i ciśnienia. Opór naczyniowy. Zużycie tlenu	85
9.6. Płyn perfuzyjny	86
9.7. Zaburzenia przepływu przez perfundowany narząd	88
9.8. Podstawowe metody perfuzji	89
9.8.1. Perfuzja izolowanego narządu w sztucznym układzie perfuzyjnym	90
9.8.2. Perfuzja izolowanego narządu przez żywego osobnika	90
9.8.3. Perfuzja narządu <i>in situ</i> za pomocą sztucznego układu perfuzyjnego	91

9.8.4. Perfuzja izolowanego narządu przez sztuczny układ perfuzyjny zaopatrywany w krew przez żywego osobnika . . . . .	91
9.9. Perfuzja małych narządów . . . . .	91
9.10. Perfuzja wątroby . . . . .	93
9.10.1. Perfuzja wątroby świni, psa, cielęcia . . . . .	93
9.10.2. Perfuzja wątroby szczura . . . . .	94
9.11. Perfuzja nerki . . . . .	96
9.12. Perfuzja żołądka . . . . .	97
9.13. Perfuzja jelita . . . . .	98
9.13.1. Metody badania wchłaniania <i>ex vivo</i> . . . . .	98
9.13.2. Metody badania wchłaniania z jelita <i>in vivo</i> . . . . .	101
9.14. Perfuzja trzustki . . . . .	101
9.15. Perfuzja śledziony . . . . .	103
9.16. Perfuzja płuca . . . . .	103
9.17. Perfuzja serca . . . . .	106
9.18. Perfuzja tarczycy . . . . .	107
9.19. Perfuzja kończyn . . . . .	108
9.20. Perfuzja kości . . . . .	108
9.21. Krążenie pozaustrojowe . . . . .	109
9.21.1. Wykonanie zabiegu krążenia pozaustrojowego . . . . .	110
9.21.2. Ocena krążenia pozaustrojowego . . . . .	110
9.21.3. Zaburzenia pojawiające się u psa w czasie krążenia pozaustrojowego . . . . .	111
9.21.4. Przedłużone krążenie pozaustrojowe . . . . .	112
9.21.5. Hipotermia . . . . .	112
<b>10. Metody przechowywania narządów . . . . .</b>	<b>116</b>
10.1. Uwagi ogólne . . . . .	116
10.2. Zasady pobierania narządu do przechowywania . . . . .	117
10.3. Płyny do chłodzenia, przechowywania i perfuzji narządów . . . . .	118
10.3.1. Płyny do chłodzenia . . . . .	118
10.3.2. Płyny do ochładzania narządu i przechowywania bez perfuzji lub przechowywania bez perfuzji po ochłodzeniu innym płynem . . . . .	119
10.3.3. Płyny do przechowywania za pomocą stałej perfuzji . . . . .	120
10.4. Środki hamujące metabolizm i zapobiegające skurczowi naczyń . . . . .	121
10.5. Technika oziębiania narządu . . . . .	121
10.6. Technika przechowywania w hipotermii . . . . .	122
10.7. Technika przechowywania narządu za pomocą hipotermicznej perfuzji . . . . .	123
10.8. Technika przechowywania przy użyciu nadciśnienia tlenowego . . . . .	124
10.9. Technika przechowywania przez zamrażanie . . . . .	125
10.10. Ocena żywotności przechowywanego narządu . . . . .	126
10.10.1. Ocena makroskopowa . . . . .	126
10.10.2. Ocena histologiczna . . . . .	127
10.10.3. Ocena biochemiczna . . . . .	127
<b>11. Wstrząs doświadczalny . . . . .</b>	<b>129</b>
11.1. Uwagi ogólne . . . . .	129
11.2. Wstrząs krwotoczny . . . . .	130
11.2.1. Metody wywoływania . . . . .	130
11.2.2. Czy model doświadczalny wstrząsu krwotocznego odpowiada temu, co widzimy w klinice ludzkiej . . . . .	132

11.3. Kontrolowany krwotok u psa . . . . .	133
11.4. Wstrząs septyczny . . . . .	134
11.5. Wstrząs opaskowy . . . . .	134
11.5.1. Królik . . . . .	134
11.5.2. Mysz . . . . .	134
11.5.3. Pies . . . . .	135
11.6. Standardowy uraz mechaniczny . . . . .	136
11.6.1. Standardowy uraz u myszy . . . . .	136
11.6.2. Standardowy uraz uda u psa . . . . .	137
11.6.3. Doświadczalny uraz wątroby u psa . . . . .	137
11.7. Standardowe oparzenie skóry . . . . .	137
11.8. Wstrząs kardiogeny . . . . .	138
11.9. Wstrząs noradrenalinowy . . . . .	139
11.10. Doświadczalne płuco wstrząsowe . . . . .	139
11.11. Doświadczalne rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe . . . . .	140
<b>12. Doświadczenia na sercu . . . . .</b>	<b>143</b>
12.1. Wstęp. Ocena pracy serca. Normy podstawowe . . . . .	143
12.1.1. Cewnikowanie dużych naczyń na stałe . . . . .	143
12.1.2. Elektrokardiogram psa i małych ssaków . . . . .	144
12.1.3. Ocena pracy serca po zabiegach doświadczalnych . . . . .	147
12.1.4. Metody pomiaru przepływu wieńcowego . . . . .	150
12.2. Odmienności krążenia pozaustrojowego u cieląt i owiec . . . . .	151
12.3. Modele doświadczalne wad serca . . . . .	154
12.3.1. Ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomorowej . . . . .	154
12.3.2. Wady zastawkowe . . . . .	156
12.3.3. Koarktacja aorty . . . . .	160
12.3.4. Sposoby wywołania sinicy u psów . . . . .	160
12.4. Zapalenie osierdzia. Zapalenie wsierdzia. Tamponada serca . . . . .	162
12.5. Wywoływanie zaburzeń rytmu serca . . . . .	164
12.6. Zwężenie naczyń wieńcowych. Doświadczalny zawał mięśnia sercowego . . . . .	165
12.6.1. Wywołanie miażdżycy naczyń wieńcowych u psa . . . . .	165
12.6.2. Zwężenie lub zawiązanie tętnic wieńcowych. Zawał mięśnia sercowego . . . . .	166
12.6.3. Rewaskularyzacja mięśnia serca . . . . .	169
12.7. Wywołanie ostrej i przewlekłej niewydolności krążenia . . . . .	172
12.7.1. Wywołanie ostrej lewokomorowej niewydolności krążenia u psów . . . . .	172
12.7.2. Wywołanie przewlekłej zastoinowej niewydolności krążenia . . . . .	174
12.7.3. Doświadczalny przerost serca. Kardiomegalia . . . . .	175
12.7.4. Doświadczalne tętniaki komory serca . . . . .	176
12.8. Przeszczepienie serca . . . . .	176
12.8.1. Przeszczepienie serca u psa . . . . .	177
12.8.2. Przeszczepienie serca u szczura . . . . .	179
<b>13. Metody doświadczeń na płucach . . . . .</b>	<b>185</b>
13.1. Normy krążeniowo-oddechowe . . . . .	185
13.2. Wycięcie płuca u psa . . . . .	186
13.3. Wycięcie śluzówki tchawicy i oskrzela . . . . .	186
13.4. Doświadczalna niedodma płuca . . . . .	187
13.5. Doświadczalny zator płucny . . . . .	187
13.5.1. Zator za pomocą skrzepliny . . . . .	188

13.5.2. Zator za pomocą mikrokulek . . . . .	188
13.5.3. Zator tłuszczowy . . . . .	189
13.6. Doświadczalne zamknięcie jednej tętnicy płucnej . . . . .	189
13.7. Doświadczalne nadciśnienie płucne . . . . .	189
13.8. Doświadczalny obrzęk płuc . . . . .	190
13.8.1. Uwagi ogólne . . . . .	190
13.8.2. Metody wywoływania . . . . .	191
13.9. Przeszczepienie płuca . . . . .	192
13.9.1. Autoprzeszczep płuca . . . . .	192
13.9.2. Doświadczalny alloprzeszczep płuca . . . . .	193
13.9.3. Problemy związane z przeszczepianiem płuca . . . . .	193
13.10. Doświadczalne zachłystowe zapalenie płuc . . . . .	194
13.11. Perfuzja izolowanego płuca . . . . .	195
<b>14. Metody doświadczeń na naczyniach krwionośnych i chłon- nych . . . . .</b>	<b>197</b>
14.1. Normy obwodowego przepływu krwi . . . . .	197
14.2. Metody pomiaru przepływu krwi . . . . .	197
14.2.1. Całkowity przepływ ustrojowy . . . . .	197
14.2.2. Badanie przepływu krwi przez narządy . . . . .	199
14.3. Arteriografia tętnicy głównej i jej rozgałęzień u psa . . . . .	202
14.4. Szew naczyniowy u zwierząt doświadczalnych . . . . .	203
14.5. Trombendarrektomia . . . . .	204
14.6. Przeszczepy tętnicze . . . . .	204
14.6.1. Przeszczepy tętnicze allogenne . . . . .	204
14.6.2. Przeszczepy tętnicze ksenogenne . . . . .	205
14.6.3. Przeszczepy żyłne do układu tętniczego . . . . .	205
14.6.4. Przeszczepy z tworzyw sztucznych . . . . .	205
14.7. Tętniak dużych tętnic . . . . .	206
14.8. Przetoka tętniczo-żylna . . . . .	206
14.9. Zakrzep i zator tętnicy . . . . .	208
14.10. Niedokrwienie kończyn . . . . .	208
14.11. Niedokrwienie mózgu . . . . .	209
14.12. Niedokrwienie wątroby, jelita, płuca, nerki . . . . .	211
14.13. Miażdżycza doświadczalna . . . . .	211
14.13.1. Egzogenna hiperlipemia . . . . .	213
14.13.2. Uszkodzenie ściany tętnicy + hiperlipemia . . . . .	213
14.13.3. Doświadczalny zakrzep tętnicy + hiperlipemia . . . . .	214
14.13.4. Miażdżycza doświadczalna u różnych zwierząt . . . . .	214
14.14. Doświadczalny zastój żylny w kończynach . . . . .	216
14.14.1. Zamknięcie żył kończyny tylnej . . . . .	216
14.14.2. Zamknięcie ż. głównej dolnej poniżej ż.ż. nerkowych . . . . .	216
14.14.3. Zamknięcie ż. głównej dolnej powyżej ż.ż. nerkowych . . . . .	216
14.14.4. Zamknięcie ż. głównej górnej . . . . .	217
14.15. Doświadczalny zakrzep żylny . . . . .	217
14.15.1. Zakrzep żył kończyny tylnej . . . . .	218
14.15.2. Zakrzep ż. głównej dolnej . . . . .	219
14.16. Rekanalizacja zakrzepów żylnych . . . . .	220
14.17. Przeszczepy żyłne . . . . .	221
14.18. Normy przepływu, ciśnień i składu chłonki . . . . .	222
14.19. Pomiary ciśnienia i przepływu chłonnego oraz ciśnienia w przestrzeni międzykomórkowej . . . . .	223
14.19.1. Pomiary ciśnienia . . . . .	223
14.19.2. Pomiary przepływu . . . . .	224

14.19.3. Pomiar ciśnienia płynu międzykomórkowego . . . . .	224
14.20. Limfografia doświadczalna . . . . .	225
14.20.1. Limfografia rentgenowska . . . . .	225
14.20.2. Limfografia barwnikowa . . . . .	227
14.21. Doświadczalny zastój chłonny . . . . .	227
14.21.1. Przecięcie naczyń chłonnych kończyn i narządów . . . . .	227
14.21.2. Wycięcie węzłów chłonnych . . . . .	228
14.21.3. Doświadczalny obrzęk chłonny u psa . . . . .	229
14.22. Doświadczalne połączenia chłonno-żylne . . . . .	230
14.22.1. Połączenie między lewym przewodem piersiowym a ż. szyjną . . . . .	230
14.22.2. Zespolecie dróg chłonnych wątrobowych i jelitowych z ż. główną dolną . . . . .	230
14.23. Zewnętrzny drenaż chłonny . . . . .	232
14.23.1. Drenaż chłonny u psa . . . . .	232
14.23.2. Drenaż chłonny u szczura . . . . .	236
<b>15. Doświadczenia na żołądku . . . . .</b>	<b>240</b>
15.1. Badanie czynności ruchowej żołądka i szybkości jego opróżniania . . . . .	240
15.2. Metody badania wydzielania żołądkowego . . . . .	241
15.2.1. Przetoka przełykowa . . . . .	243
15.2.2. Przetoka żołądkowa . . . . .	244
15.2.3. Przetoka izolowanego żołądka . . . . .	245
15.2.4. Kieszonki żołądkowe z zachowanym unerwieniem . . . . .	246
15.2.5. Kieszonki żołądkowe pozbawione włókien nerwowych . . . . .	249
15.2.6. Kieszonki części antralnej żołądka . . . . .	250
15.2.7. Kieszonki dwunastnicy . . . . .	252
15.2.8. Przeszczepianie żołądka i kieszonek żołądkowych . . . . .	253
15.2.9. Badanie wydzielania żołądkowego u szczurów . . . . .	256
15.3. Doświadczalny wrzód żołądka i dwunastnicy . . . . .	259
15.3.1. Modele chirurgiczne wywołania wrzodu trawiennego u psów . . . . .	259
15.3.2. Wywołanie wrzodu w następstwie urazu chemicznego lub fizycznego błony śluzowej żołądka . . . . .	263
15.3.3. Doświadczalny wrzód trawienny po podawaniu histami- ny i cinchofenu . . . . .	264
15.3.4. Sposoby wywołania wrzodu żołądka lub dwunastnicy u szczurów . . . . .	265
15.3.5. Doświadczalny „dumping syndrome” u psów . . . . .	267
15.4. Badanie przepływu krwi przez żołądek . . . . .	268
15.5. Badanie wpływu preparatów pobudzających wydzielanie żołądkowe. Normy wydzielania żołądkowego . . . . .	271
15.5.1. Badanie wydzielania żołądkowego u psów . . . . .	271
15.5.2. Badanie wydzielania żołądkowego u szczurów . . . . .	274
<b>16. Metody doświadczeń na wątrobie i drogach żółciowych . . . . .</b>	<b>280</b>
16.1. Pomiar ciśnień i przepływu w układzie wrotnym . . . . .	280
16.1.1. Pomiar ciśnień . . . . .	280
16.1.2. Pomiar przepływu . . . . .	281
16.1.3. Wpływ środków farmakologicznych na wielkość prze- pływu przez wątrobę i ciśnienia wrotne . . . . .	282
16.2. Badanie radiograficzne układu wrotnego i wątroby . . . . .	283
16.3. Umieszczanie cewników w naczyniach wątrobowych . . . . .	284

16.4. Technika zespolenia wrotno-czczege i śledzionowo-nerkowego . . . . .	285
16.4.1. Zespolenie wrotno-czcze u psa . . . . .	285
16.4.2. Zespolenie wrotno-czcze u szczura . . . . .	285
16.4.3. Zespolenie śledzionowo-nerkowe u psa . . . . .	285
16.5. Transpozycja wrotno-czcza . . . . .	285
16.6. Metody arterializacji wątroby . . . . .	287
16.7. Wywołanie ostrej niewydolności wątroby . . . . .	287
16.7.1. Niewydolność wątroby w następstwie niedokrwienia . . . . .	287
16.7.2. Wyłączenie czynności wątroby za pomocą hepatektomii . . . . .	290
16.8. Całkowita hepatektomia. Zaburzenia po hepatektomii . . . . .	290
16.8.1. Całkowita hepatektomia u psa . . . . .	290
16.8.2. Całkowita hepatektomia u szczura . . . . .	291
16.8.3. Zaburzenia występujące po całkowitej hepatektomii . . . . .	291
16.9. Wywoływanie encefalopatii wątrobowej u psów . . . . .	292
16.10. Częściowa hepatektomia i regeneracja mięszu wątroby . . . . .	292
16.11. Doświadczalne nadciśnienie wrotne. Doświadczalna marskość . . . . .	294
16.11.1. Metody wywoływania bloku przedwątrobowego . . . . .	295
16.11.2. Metody wywoływania bloku wewnątrzwątrobowego . . . . .	295
16.11.3. Metody wywoływania bloku nadwątrobowego . . . . .	297
16.12. Doświadczalne żyłaki przelyku . . . . .	297
16.13. Wodobrzusze doświadczalne . . . . .	298
16.14. Przeszczepianie wątroby . . . . .	299
16.14.1. Przeszczepianie wątroby u psów . . . . .	299
16.14.2. Przeszczepianie wątroby u świni . . . . .	305
16.14.3. Przeszczepianie wątroby u szczura . . . . .	305
16.15. Perfuzja izolowanej wątroby . . . . .	306
16.16. Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe. Uwagi ogólne . . . . .	306
16.17. Doświadczalne zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych . . . . .	307
16.18. Częściowa i całkowita niedrożność przewodu żółciowego wspólnego . . . . .	308
16.19. Przetoki żółciowe . . . . .	309
<b>17. Metody doświadczeń na trzustce . . . . .</b>	<b>314</b>
17.1. Przetoki trzustkowe . . . . .	314
17.2. Doświadczalne ostre zapalenie trzustki . . . . .	320
17.3. Doświadczalne przewlekłe zapalenie trzustki . . . . .	326
17.4. Badanie wydzielania trzustkowego. Badanie przepływu krwi przez trzustkę. Niektóre normy dotyczące trzustki . . . . .	327
17.5. Cukrzyca doświadczalna. Pankreatektomia . . . . .	330
17.6. Przeszczepianie trzustki . . . . .	334
<b>18. Metody doświadczeń na jelicie . . . . .</b>	<b>340</b>
18.1. Rozległe wycięcie jelita cienkiego u psa . . . . .	340
18.2. Przetoki jelita cienkiego . . . . .	341
18.3. Przeszczepienie jelita . . . . .	344
18.3.1. Przeszczepienie jelita u psa . . . . .	344
18.3.2. Przeszczepienie jelita cienkiego u szczura . . . . .	346
18.4. Doświadczalna niedrożność jelitowa . . . . .	347
18.4.1. Niedrożność mechaniczna . . . . .	347
18.4.2. Niedrożność porażenna . . . . .	347
18.4.3. Niedrożność strangulacyjna . . . . .	348
18.5. Ostre niedokrwienie jelit . . . . .	348
18.6. Doświadczalne wytrzewienie . . . . .	349

18.7. Metody wchłaniania jelitowego . . . . .	350
<b>19. Doświadczenia na nerkach</b> . . . . .	352
19.1. Badanie czynności nerek. Badania radiologiczne. Prawidłowe wartości wyników badań czynności nerek . . . . .	352
19.1.1. Badania czynnościowe nerek . . . . .	352
19.1.2. Podział pęcherza moczowego . . . . .	359
19.1.3. Badania radiologiczne nerki . . . . .	360
19.1.4. Liczenie kłębków nerkowych . . . . .	360
19.1.5. Prawidłowe wartości wyników badań czynności nerki u psa . . . . .	361
19.2. Modele badania przerostu wyrównawczego nerek . . . . .	363
19.2.1. Zespolenie moczowodowo-dwunastnicze lub dwunastniczo-żylne . . . . .	363
19.2.2. Zmniejszenie liczby czynnych nefronów. Wywołanie jednostronnej choroby nerek . . . . .	365
19.3. Doświadczalne choroby kłębkowe. Toksyczne uszkodzenia nerek . . . . .	367
19.3.1. Doświadczalna choroba posurowicza . . . . .	367
19.3.2. Zapalenie nerek typu Masugi . . . . .	368
19.3.3. Doświadczalne autoimmunologiczne kłębkowe zapalenie nerek (wg Steblaya) . . . . .	370
19.3.4. Zmiany kłębkowe w przebiegu reakcji wewnątrzczyniowego wykrzepiania . . . . .	370
19.3.5. Doświadczalna skrobiawica . . . . .	371
19.3.6. Uszkodzenia nerek w wyniku działania czynników farmakologicznych . . . . .	371
19.3.7. Uszkodzenie nerek w następstwie podawania czynników nefrotoksycznych . . . . .	372
19.4. Doświadczalne odmiedniczkowe zapalenie nerek . . . . .	374
19.4.1. Krwiopochodne zakażenia nerek . . . . .	374
19.4.2. Wstępujące zakażenie nerek . . . . .	377
19.5. Nadciśnienie tętnicze nerkopochodne . . . . .	378
19.5.1. Nadciśnienie tętnicze w wyniku zmniejszenia ilości krwi dopływającej do nerek . . . . .	378
19.5.2. Nadciśnienie w następstwie uciśnięcia mięszu nerki . . . . .	382
19.5.3. Nadciśnienie tętnicze w wyniku włóknienia przestrzeni śródmiąższowej po wstrzyknięciu do t. nerkowej krzemionki lub węglanu żelazawego . . . . .	383
19.5.4. Nadciśnienie tętnicze w wyniku zmniejszenia masy mięszu nerek . . . . .	383
19.6. Doświadczalna kamica moczowa . . . . .	384
19.7. Doświadczalna mocznica . . . . .	385
19.7.1. Ostra niewydolność nerek . . . . .	385
19.7.2. Przewlekła niewydolność nerek . . . . .	387
19.8. Przeszczepianie nerek . . . . .	389
<b>20. Niektóre normy fizjologiczne</b> . . . . .	397
20.1. Składniki ustrojowe psa . . . . .	400
<b>21. Płyny fizjologiczne, odżywcze i konserwujące</b> . . . . .	403
21.1. Płyny lecznicze stosowane pozajelitowo . . . . .	403
21.2. Płyny konserwujące. Płyny stosowane w badaniach serologicznych . . . . .	406
Najważniejsze publikacje książkowe dotyczące metod badań doświadczalnych . . . . .	407

## 1. ZASADY WYKONYWANIA DOŚWIADCZEN

Pisząc o metodach badań doświadczalnych nie można ograniczyć się tylko do suchego przedstawienia szczegółów technicznych. Aby zastosować metody w praktyce, trzeba jeszcze wiedzieć, jak posługiwać się nimi w pracowni. Innymi słowy należy wiedzieć, jak prowadzić badania doświadczalne. Nie jest to rzecz najłatwiejsza. Wymaga czasu, doświadczenia, dodatkowego kształcenia. Przez wiele lat uczyliśmy się prowadzenia badań. W niniejszym rozdziale przedstawimy uwagi na ten temat, oparte na własnym doświadczeniu.

### 1.1. Jak powstaje problem kliniczny

Metody doświadczalne, przedstawione w tej książce, mają służyć rozwiązywaniu problemów napotykanym w codziennej pracy klinicznej. Gdzie są te problemy, jak one powstają? Można zaryzykować twierdzenie, iż problem musi narodzić się w nas samych i sami musimy go określić. Czy nastąpi to automatycznie? Kiedy nastąpi? Sprawa nie jest prosta. Wymaga czasu i doświadczenia, zarejestrowania wielu setek zjawisk biologicznych. Jako klinicyści musimy przejść wiele etapów.

Na początku pracy lekarskiej jesteśmy pod urokiem wielkiej odpowiedzialności, jaką nakłada na nas zawód i pod wrażeniem potężnej maszyny, jaką jest szpital. Nasze pierwsze w życiu miejsce pracy wydaje się być uosobieniem ładu, porządku, miejscem gwarantującym choremu niezawodną pomoc, miejscem, gdzie wiedza medyczna rozwiązuje wszystkie problemy bez najmniejszego wysiłku. W okresie tym techniczne problemy pracy z chorymi czy też operowania są dla nas najważniejsze. Wiele godzin intensywnej, podniecającej i wyczerpującej pracy w ciągu dnia i dodatkowej pracy w nocy oraz stopniowo narastające znużenie fizyczne powodują, iż trudno nam zastanawiać się nad jakimikolwiek problemami klinicznymi czy też próbować rozwiązywać je. Po prostu intensywna praktyka lekarska dominuje nad naszym twórczym myśleniem.

Ale przychodzi czas, kiedy technika operacji przestaje być zasadniczym punktem zainteresowania, kiedy rutynowe wy-

pełnienie obowiązków lekarskich nie daje nam już pełnej satysfakcji. Widzimy, iż coraz częściej jesteśmy bezradni wobec chorego i toczącego się procesu chorobowego. Nasze dotychczasowe wiadomości nie wystarczają. W książkach też zaczyna ich brakować. Powtarzające się zjawiska obserwowane u chorego zaczynają układać się według pewnych prawidłowości. Zaczynamy podświadomie formułować problem.

Jest on początkowo bardzo ogólny i nie sprecyzowany. Jeśli chory ma niewydolność wątroby z powodu marskości, dlaczego nie przeszczepić mu wątroby? Jeśli stwierdzono u chorego raka żołądka, dlaczego nie szukać metody walki z rakiem? Nie jesteśmy jeszcze w stanie spostrzec drobnych, prostych problemów, które moglibyśmy rozwiązać, używając naszego ograniczonego arsenału wiedzy i narzędzi. Chęć dokonania czegoś wielkiego automatycznie odsuwa nas od rzeczy małych, pchając w strefę wielkich, nierealnych zamierzeń. Nie rozumiemy jeszcze, jak kolosalne znaczenie ma rozwiązywanie drobnych, codziennych problemów. A jest ich przecież tysiące.

Dla przykładu: określenie flory bakteryjnej znajdującej się na masce chirurga, sprawa wgajania się przeszczepu odcinka żyły wszytego do miażdżycowo zmienionej tętnicy, umieszczenie w tętnicy cewnika tak, by mógł się on tam utrzymać przez okres miesięcy i by można było podawać przez niego środki chemiczne dla miejscowego zwalczania nowotworu, opracowanie modelu pompy czy utleniacza do pozaustrojowej perfuzji narządu dla badań fizjologicznych, czy też badanie zagadnienia synergistycznego i antagonistycznego działania kilku leków podawanych jednocześnie temu samemu choremu.

Wymienione wyżej drobne problemy znakomicie nadają się do opracowywania w pierwszych latach kariery lekarskiej. Rozwiązywanie ich przynosi ze sobą większe zaangażowanie się w pracę, zwiększa poczucie odpowiedzialności, powoduje wrażenie większej przydatności zawodowej, a pozytywnie zakończony wysiłek badawczy daje satysfakcję i poczucie większej wartości. W tym okresie w ogólnych zarysach zaczyna my kształtować kierunek naszych przyszłych zainteresowań.

Jeśli wstępne wysiłki badawcze nie zadowolily nas, kierujemy się bardziej w stronę medycyny usługowej. Ale może też być odwrotnie. Zaczynamy odczuwać, iż bez większego osobistego zaangażowania w poszukiwania nasze możliwości pomocy choremu będą coraz bardziej ograniczone i pozostaną takie w przeszłości.

W tym okresie niebagatelną rolę odgrywa pomoc i opieka, jaką możemy uzyskać od starszych kolegów. Niejeden z nich swym entuzjazmem może wpłynąć zasadniczo na nasze zainteresowania i całą karierę zawodową. Możemy też trafić na sceptyka, który z braku własnych zainteresowań odradzi nam skierowanie się na drogę badawczą.

Oczywiście społeczeństwu potrzeba przede wszystkim lekarzy praktyków. Ale ktoś musi również tworzyć wiedzę medyczną. Ci którzy ją tworzą lub tworzyć będą muszą się narodzić w codziennej pracy klinicznej, w pierwszych latach kariery lekarskiej. Jeśli należymy do tych ostatnich, stawiących kilka procent całej społeczności lekarskiej, nasze życie zawodowe zaczyna biec innym torem. Zaczynamy odczuwać odpowiedzialność za tworzenie postępu. Zaczynamy gromadzić coraz więcej obserwacji, kojarzyć je ze sobą. Powstają delikatne początkowo uogólnienia. Wydaje się nam, iż rozumiemy niektóre prawidłowości działania natury. Jest to jeszcze nieśmiałe, samodzielne myślenie, które autorytet starszego kolegi może zniszczyć jednym słowem. Ale początek już jest. Początek znajdywania problemów i chęci ich samodzielnego opracowywania. Pierwsze powodzenia w pracy badawczej traktowane są przez nas entuzjastycznie, czujemy się bliscy wielkiego odkrycia. Jest to okres, w którym daleko nam jeszcze do realizmu badawczego. Na ogół „odkrywamy” odkrycia innych i to odkrycia z dawnych czasów, takie, które z czasem uległy już zapomnieniu. Ale jest to okres bardzo pozytywny. Towarzyszący mu entuzjazm stanowi największy bodziec do dalszego zaangażowania.

Jeśli zaangażowanie nasze jest prawdziwe myśl o badanych problemach nie będzie opuszczać nas w pracy i w domu, będzie dręczyć w każdej wolnej chwili. Literaturę śledzić będziemy ze zmysłem detektywa. Kontakty osobiste i wymiana poglądów staną się codzienną koniecznością. Liczba problemów realnych do opracowania, konkretnych i prostych zacznie się gwałtownie mnożyć. Jeszcze wczoraj nie dostrzegaliśmy problemów, jutro zrodzi się obawa, czy chociaż część z nich uda się nam zbadać.

## 1.2. Co to jest problem kliniczny

Jest to problem, który powstał w wyniku obserwacji dokonanych przez nas w klinice, dotyczący wielu chorych i którego rozwiązanie może przyczynić się do lepszego rozpoznania cho-

roby i leczenia chorych. Wymaga on dokładnego biologicznego rozpracowania w pracowni klinicznej i na zwierzętach, a wyniki badań muszą powrócić w konkretnej formie do praktyki klinicznej. Dla zobrazowania tego, co to jest problem kliniczny, przedstawiamy kilka przykładów.

**Przykład 1.** Chora przebyła w okresie poporodowym zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończyn dolnych. Po 6 miesiącach przybyła do kliniki z powodu stałego, twardego obrzęku obu kończyn i owrzodzenia na przyśrodkowej powierzchni jednego podudzia. Badanie flebograficzne wykazało niedrożność żył głębokich uda i żyły biodrowej. Pytanie chorej: czy mogą liczyć na poprawę?

Problem kliniczny: czy i kiedy żyły ulegną rekanalizacji?

Odpowiedź może być oparta tylko na wynikach obiektywnych badań. Wykonujemy więc u chorej kolejne flebografie, możemy także wywołać sztuczny zakrzep żyły u zwierząt i badać radiograficznie oraz histologicznie proces rekanalizacji. Wyniki badań pozwolą nam dać odpowiedź chorej: rekanalizacja żył głębokich nastąpić może w okresie 6—12 miesięcy; będziemy wówczas mogli usunąć żyły układu powierzchniowego i zagoić owrzodzenie. Bez przesłедzenia procesu rekanalizacji żył tego rodzaju odpowiedź nie byłaby możliwa.

**Przykład 2.** Choremu z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym lewej nerki wskutek miażdżycowego zwężenia t. nerkowej przeszczepiono fragment ż. odpiszczelowej od t. głównej do obwodowej części t. nerkowej tak, aby krew omijała przeszkodę i zostało przywrócone pełne ukrwienie nerki. Wyłonił się problem: czy można przeszczepić żyłę do układu tętniczego. Przecież wysokie ciśnienie zniszczy przeszczep, ulegnie on rozerwaniu, prowadząc do śmiertelnego krwotoku. Czy rzeczywiście tak? Powstała więc konieczność doświadczonego opracowania zagadnienia na zwierzętach. Okazało się, że ściana żyły znakomicie wytrzymuje parcie krwi tętniczej, jej elementy ulegają przebudowie, a otaczające tkanki mechaniczne wspierają przeszczep, zapobiegając jego pęknięciu. Dziś przeszczepy własnej żyły do układu tętniczego należą do rutynowych operacji naczyniowych.

**Przykład 3.** Operacjom u chorych z marskością wątroby towarzyszą z reguły zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy krwi, prowadzące niekiedy do śmiertelnych krwawień. Brak zrozumienia mechanizmu tych zaburzeń i możliwości zapobiegania im hamował rozwój chirurgii układu wrotnego. Zagadnienie zbadano klinicznie i na zwierzętach. Badano układ krzepnięcia i fibrynolizy we krwi z ż. wrotnej i z żył wątrobowych. Okazało się, iż marska wątroba nie dezaktywuje substancji pobudzających fibrynolizę. W związku z tym fibryna skrzepu wytworzonego w ranie ulega natychmiastowemu rozpuczczeniu. W wyniku tych badań rutynowo określa się u każdego chorego stan układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz stosuje inhibitory fibrynolizy. Problem krwawień u chorych z marskością wątroby prawie przestał istnieć.

Wymienione przykłady wskazują, iż klinika ludzka jest niewyczerpanym źródłem problemów, które pilnie wymagają rozwiązań. Oprócz podstawowych ogólnobiologicznych, któ-

rych wyjaśnieniem zajmują się bardzo wyspecjalizowane ośrodki, w każdej klinice istnieje ogromna ilość prostych kwestii, które w naszych warunkach mogą być rozwiązywane prostymi środkami.

### 1.3. Gdzie opracowywać problem

Byłoby ideałem, aby każdy problem kliniczny opracowywać w klinice. Jest to jednak niemożliwe z zasadniczych względów. Zakres potrzebnych badań mógłby być bowiem niebezpieczny dla chorego. Dlatego też ogromna ilość zagadnień musi być opracowywana na zwierzętach.

Współczesne tendencje rozwojowe medycyny eksperymentalnej wskazują, że mając skonkretyzowany problem należy zrobić wszystko, aby pracować nad nim w klinice ludzkiej. Otrzymane bowiem rezultaty i wnioski znajdują bezpośrednie odniesienie do chorego człowieka. Działanie lekarza musi być w tej sytuacji zgodne z prawem, zasadami moralnymi i obowiązującymi przepisami. Skromny protokół badawczy i zakres badań nawet bardzo ograniczony, ale prowadzonych u chorego człowieka, ma nieporównywalnie większą wartość niż wiele niezwykle rozległych i dokładnych badań na zwierzętach. Dlatego też zanim przeniesie się problem kliniczny do pracowni doświadczalnej, należy wielokrotnie zastanowić się, czy nie lepiej pracować nad nim w klinice.

Jeśli jest to niemożliwe, rozpoczynamy badania w pracowni doświadczalnej. I tu wkraczamy w gąszcz trudności. Wyliczymy tylko niektóre z nich: stworzenie odpowiedniego modelu doświadczalnego, zbliżonego do sytuacji klinicznej, odrębność biologiczna zwierząt i człowieka, brak doświadczenia w pracy ze zwierzętami, konieczność zachowania przezorności przy przenoszeniu wniosków doświadczalnych do kliniki.

Istnieją jednak zagadnienia, zwykle wymagające pionierskiego opracowania, które a priori należy planować na zwierzętach. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu badań. Wiadomo na przykład, że bez badań na zwierzętach nie rozwinięłyby się transplantologia, nie zostałyby opracowane techniczne zagadnienia krążenia pozaustrojowego, szeregu zabiegów chirurgicznych, nie byłoby możliwości wypróbowywania wielu leków ani prowadzenia badań genetycznych.

Wszystko to, co przedstawiliśmy przed chwilą, wskazuje dobitnie, iż klinika ludzka, pracownia kliniczna i pracownia

doświadczalna muszą stanowić jedną całość, uzupełniając się nawzajem zależnie od sytuacji. Przede wszystkim to, co można, opracowuje się w klinice, jeśli się to nie udaje, uciekamy się do pomocy wysoko kwalifikowanej pracowni klinicznej, jeśli zaś potrzeba nam dalszych badań, których wykonanie u człowieka jest niemożliwe, przeprowadzamy je na zwierzętach. Warunek jest jeden: badania muszą służyć praktyce.

#### **1.4. Przygotowanie teoretyczne do opracowywania konkretnego problemu**

Błędem popełnianym przez większość ludzi rozpoczynających badania nad konkretnym problemem stanowi brak dostatecznego przygotowania teoretycznego, tzn. zapoznania się z odpowiednią literaturą. Przygotowanie teoretyczne to na pewno ogromny wysiłek, poza tym rzecz żmudna i nie dająca widocznych efektów w początkowym okresie pracy, ale jednocześnie zasadnicza inwestycja, na której oprze się całe dalsze działanie. Współczesne badania doświadczalne są niezwykle drogie i rozpoczynanie ich bez pewności działania oraz tego, czy się nie odkrywa starych prawd, jest niedopuszczalne.

Przygotowanie teoretyczne musi obejmować także związane z pracą działy z takich nauk podstawowych, jak fizjologia, patofizjologia, biochemia, histologia itp. Dla przykładu nie sposób dziś pracować nad zagadnieniem przechowywania narządów do przeszczepiania bez podstawowej znajomości fizjologii mikrokrążenia, filtracji i absorpcji kapilarnej, ultrastruktury tkanki, właściwości biochemicznych komórek specyficznych dla danego narządu itp. Dopiero ten zasób wiedzy upoważnia do budowania urządzenia do przechowywania, poszukiwania odpowiednich płynów konserwujących itd.

#### **1.5. Jak przenieść problem kliniczny do pracowni doświadczalnej**

Jest to niezwykle ważne zagadnienie. Warunkuje ono bowiem powodzenie w pracy badawczej nad tym problemem.

Niewłaściwe początkowe ustawienie doświadczenia nie tylko postawi pod znakiem zapytania wyniki badań, ale także będzie przyczyną zniechęcenia i frustracji. Jak należy rozumieć

problem kliniczny z punktu widzenia doświadczalnego i jak uniknąć błędów w przeniesieniu go do pracowni? Ucieknijmy się znowu do przykładów.

**Przykład 1** .Podstawowym problemem większości klinik jest miażdżyca zarostowa kończyn. Jest to zagadnienie ogromne i skomplikowane. Czy jest możliwe opracowywanie tak wielkiego zagadnienia w warunkach doświadczalnych? Odpowiedź będzie przecząca. Cały problem należy rozłożyć z punktu widzenia biologicznego na prostsze składowe. A więc problem zaburzeń w gospodarce cholesterolowej, problem miejscowych zmian biochemicznych i histologicznych w ścianie naczynia, problem hemodynamiki w zwężonych czy też niedrożnych tętnicach, problem niedokrwionego narządu itd.

Ponieważ w dalszym ciągu wymienione problemy jako zbyt złożone nie nadają się do opracowywania w pracowni doświadczalnej, należy je rozłożyć na jeszcze prostsze składowe. W konkretnym przypadku pomińmy problemy biochemii i morfologii, a ograniczmy się do hemodynamiki i niedokrwionego narządu. Zmiany miażdżycowe powodują zaburzenia hemodynamiczne poprzez zwężenia światła naczyń, a także zamknięcie niektórych z nich. Czy do badań doświadczalnych nad tym problemem musimy mieć miażdżycowo zmienioną tętnicę? Nie, nic podobnego. Wywoływanie miażdżycy u psa zajęłoby nam wiele miesięcy i zakończyłoby się raczej niepowodzeniem. Dla badań zaburzeń hemodynamicznych wystarczy zwęzić tętnicę podwiązką lub szeroką obrączką, albo też podwiązać ją i badać zmiany ciśnienia, przepływu oraz rozwój krążenia obocznego. Z punktu widzenia fizycznego to, co uczyniliśmy z tętnicą, odpowiada temu, co widzimy w miażdżycy.

Dalej chcąc badać zaburzenia wynikające z niedokrwienia narządu wskutek zmian miażdżycowych w tętnicach zaopatrujących ten narząd wystarczy znowu zwęzić lub podwiązać tętnicę i badać przepływ tkankowy przez niedokrwiony narząd, zużycie przez niego tlenu, pH jego powierzchni, zawartość produktów beztlenowej przemiany we krwi wypływającej oraz w samej tkance itd. Jak więc widać, zupełnie niepotrzebny jest dla nas model zmienionej miażdżycowo tętnicy. Natomiast problem doświadczalnej miażdżycy u zwierząt jest zupełnie odrębnym zagadnieniem i dotyczy poszukiwania mechanizmów wywołujących odpowiednie zmiany w ścianie tętnicy.

**Przykład 2** .Problem leczenia wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby. Wiadomo, że w marskości dochodzi do zaburzeń przepływu krwi przez wątrobę i przez ścianę zatok tego narządu filtruje się ogromna ilość osocza, które nie mogą być odprowadzone drogą chłonną, przesiąka przez torebkę wątroby do jamy brzusznej. Czy do badań nad sposobami leczenia wodobrzusza potrzebny jest nam model doświadczalny zwierzęcia z marskością wątroby?

Próby wywołania marskości zajęłyby nam wiele czasu i skończyły się niepowodzeniem. Nam chodzi przecież tylko o sprawę zwiększonego ciśnienia hydrostatycznego i następowej zwiększonej filtracji przez ścianę zatok, przy niedostatecznej absorpcji płynu białkowego. Do badań nad sposobami leczenia wodobrzusza potrzebny jest więc model, w którym istniałby utrudniony odpływ krwi z wątroby. Najłatwiej dokonać tego poprzez zwężenie żyły głównej dolnej nad

przeponą. Powstaje wodobrzusze. Możemy próbować leczenia chirurgicznego czy też farmakologicznego.

Przedstawione przykłady są oczywiście bardzo ogólne i uproszczone. Mają one na celu wskazanie, jak problem kliniczny przekładać na doświadczalny, tj. jak rozkładać ten pierwszy na poszczególne elementy, które z osobna można powtórzyć u zwierzęcia doświadczalnego.

## 1.6. Etapy opracowywania problemu klinicznego

Opracowywanie problemu badawczego w klinice czy pracowni doświadczalnej wymaga wypełnienia wielu warunków. Są to: przygotowanie teoretyczne danego zagadnienia, znalezienie modelu doświadczalnego, opracowanie protokołu doświadczalnego, przeprowadzenie wstępnych doświadczeń (tzw. pilotowych), wykonanie odpowiedniej dokumentacji, wytrwałość w wykonywaniu badań, unikanie zmian w protokole badawczym, odpowiednia obserwacja zjawisk występujących w czasie doświadczenia, opisanie badań, wyciągnięcie konkretnych, opartych na obiektywnych obserwacjach wniosków oraz umiejętność ich interpretacja przy przenoszeniu do praktyki klinicznej. Jest to ogromna praca i niezwykle odpowiedzialna, jeśli chce się iść drogą obiektywnej prawdy, a nie fantazji. Wszystkie wymienione zagadnienia zostaną szczegółowo omówione w następnych rozdziałach. Zaczniemy jednak od przykładu obrazującego etapy opracowywania problemu klinicznego.

Do kliniki chirurgicznej, zajmującej się zagadnieniami krążenia obwodowego, zgłaszało się w latach 1963—65 wiele kobiet z obrzękiem kończyn dolnych. Były to chore, u których uprzednio z powodu raka macicy usunięto ten narząd, a następnie zastosowano radioterapię. Po okresie kilku miesięcy do kilku lat od ukończenia leczenia pojawiał się obrzęk, zwykle jednej kończyny dolnej, dość szybko nasilający się i znacznie utrudniający chodzenie. Jakie były przyczyny jego powstawania, nie było wiadome. Wydawało się, iż mógł on być wywołany zarówno zastojem chłonnym, jak i żylnym. Postanowiliśmy zająć się tym zagadnieniem, rozstrzygnąć, z jakiego rodzaju patologią mamy do czynienia i poszukiwać metody leczenia.

Pierwszy etap wymagał dokładnego zapoznania się z literaturą dotyczącą układu anatomicznego naczyń chłonnych i węzłów, fizjologii krążenia chłonnego, a więc problemów

filtracji i absorpcji kapilarnej białka, ultrastruktury kapilarów chłonnych, problemów wielkości ciśnień i przepływu chłonki, naturalnych połączeń chłonno-żylnych, regeneracji przeciętnych naczyń chłonnych oraz metod badania układu chłonnego. Przygotowania te trwały wiele miesięcy.

Drugi etap polegał na nauce wykonywania limfografii kończynowej u psa i u człowieka. Trwał on następne kilka miesięcy.

Trzeci etap pracy uległ rozdwojeniu. Część badań była przeprowadzana w klinice. Wykonywaliśmy mianowicie limfografie u chorych z obrzękiem kończyn, obserwując zmiany anatomiczne w naczyniach. Druga część badań była przeprowadzana na psach. Badaliśmy tu problem regeneracji uszkodzonych naczyń chłonnych. Upłynęły następne miesiące. Nasz wkład pracy zaczął wreszcie owocować.

Po pierwsze stwierdziliśmy, iż u omawianych wyżej chorych z rakiem macicy mieliśmy przede wszystkim do czynienia z zastojem chłonki w kończynie, a więc obrzękiem chłonnym. Po drugie zauważyliśmy, że uszkodzone naczynia chłonne u zwierzęcia, pomimo ich tzw. regeneracji, nie są w stanie przywrócić swobodnego odpływu chłonki z kończyny, prowadząc stopniowo do powstania objawów jej zastoj. Jeśli więc mamy do czynienia z nasilającym się zastojem chłonnym, który nie zmniejsza się, mimo że wytwarzają się nowe naczynia chłonne omijające miejsce uszkodzone, znaczy to, iż należy poszukiwać chirurgicznych metod leczenia, które odbarczyłyby układ naczyń chłonnych.

Z pomocą przyszły tu wyniki badań doświadczalnych. W czasie wykonywania limfografii zauważyliśmy, iż w niektórych sytuacjach, kiedy ciśnienie podawanego środka kontrastowego było duże, przechodził on bezpośrednio z węzła chłonnego do żyły. Nasunęło to myśl stworzenia chirurgicznego połączenia między zatokami chłonnymi a światłem okolicznej żyły. W przypadkach zastoj chłonki zespolenie takie spełniałoby rolę wentyla bezpieczeństwa, pozwalając na odpływ nadmiaru chłonki bezpośrednio do żyły.

W czwartym etapie wykonaliśmy pierwsze zespolenia chłonno-żylne u psa. Okazało się, iż pozostawały one drożne nawet po kilku miesiącach, a środek kontrastowy odpływał przez nie do światła żyły. Badania doświadczalne na zwierzętach dały podstawę do przeniesienia dalszych etapów badań do kliniki. Badania doświadczalne zajęły nam wiele miesięcy.

W piątym etapie wykonaliśmy pierwsze zespolenie chłon-

no-żylne węzła pachwinowego z żyłą udową u chorej z zastojem chłonnym w kończynie.

Podsumowując — przed kilkunastoma miesiącami pojawił się w klinice problem. Przeprowadziliśmy badania zarówno u chorych, jak i na zwierzętach. Początkowo odeszliśmy daleko od praktyki lekarskiej. Zagłębiliśmy się w podstawową literaturę. Opracowaliśmy model doświadczalny na zwierzęciu. Sprawdziliśmy jego walory biologiczne. Wróciliśmy z powrotem do kliniki. Opracowana metoda znalazła zastosowanie kliniczne.

Przedstawiony wyżej przykład dobrze chyba obrazuje, jak długa jest droga do skutecznego opracowania problemu klinicznego, jak daleko odchodzi się niekiedy od codziennej praktyki klinicznej, jak ogromnego przygotowania teoretycznego potrzeba, aby zrozumieć zjawiska fizjologiczne, aby w dalszym działaniu doświadczalnym, a następnie klinicznym, nie wystąpić przeciw naturze, jak wiele niepewności towarzyszy chwili wprowadzenia nowego opracowania do kliniki.

## 1.7. Opracowanie tzw. protokołu doświadczalnego

Właściwie opracowany protokół, czyli program doświadczenia, to połowa powodzenia w pracy nad danym zagadnieniem. Jest to rzecz niewątpliwie trudna i dlatego przedstawimy ją szczegółowo. Dla przykładu niech będzie to protokół badań nad zagadnieniem zmian w wątrobie w następstwie częściowego zwężenia dróg żółciowych, bardzo istotnego problemu klinicznego.

W skład protokołu doświadczalnego wchodzi: 1) pytania, jakie sobie zadajemy i na które oczekujemy odpowiedzi, 2) model doświadczalny, 3) grupy doświadczalne, 4) obserwacje i dokumentacja, 5) zebranie i opracowanie danych, 6) opisanie obserwacji.

Ad 1. Zakładamy, iż nasze przygotowanie teoretyczne dotyczące zagadnienia zwężenia dróg żółciowych oraz fizjologii, patologii, biochemii wątroby jest dostateczne. Musimy więc zadać sobie pytania, na które będziemy chcieli znaleźć odpowiedź w pracy. Pytania te muszą być konkretne i proste, nie może ich być więcej niż 2—3. W przeciwnym razie praca stanie się bardzo złożona i wiele obserwacji umknie naszej uwadze.

W naszym konkretnym problemie pytania te będą następu-

jące: a) jakie będzie ciśnienie żółci w przewodzie wspólnym obwodowo od miejsca zwężenia, b) jaki będzie skład biochemiczny żółci zastoinowej, c) jaka będzie flora bakteryjna żółci zastoinowej. Mogą być również i inne pytania, np.: a) jaki będzie poziom bilirubiny oraz aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej w surowicy psa ze zwężeniem przewodu wspólnego, b) jakie będą zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy u tego psa, c) jakie będą zmiany histologiczne w kanalikach żółciowych. Pytań tych może być oczywiście bardzo wiele, ale w danej serii doświadczeń musimy liczbę ich ograniczyć do 2, 3.

Ad 2. Wybierając model doświadczalny, należy brać pod uwagę następujące czynniki: gatunek zwierzęcia, jego wiek, gatunkową długość przeżycia, narząd, rozległość działania chirurgicznego dla stworzenia odpowiedniej sytuacji modelowej, ilość krwi i wydzielin, która będzie potrzebna do badań.

Uzasadnienie, dlaczego do jednego rodzaju doświadczenia lepiej nadaje się pies, do innego zaś np. szczur, wymagałoby napisania dodatkowej książki. Szczegóły te może czytelnik znaleźć w podręcznikach fizjologii zwierząt. Tu ograniczymy się tylko do uwag ogólnych. A więc tam, gdzie chodzi o dysponowanie znaczną objętością wydzielin i krwi, gdzie w grę wchodzi duży zabieg chirurgiczny, gdzie nie odgrywają roli względy genetyczne — najlepszy i najdostępniejszy do badań jest pies. Tam zaś, gdzie doświadczenie wymaga identyczności genetycznej, niezbędne są osobne szczepy myszy lub szczurów. Wreszcie tam, gdzie dla pełnej obserwacji konieczne jest długie przeżycie zwierzęcia doświadczalnego — znowu najlepszy jest pies. Przy narządach należy pamiętać, iż mogą istnieć dość duże różnice w ich ułożeniu anatomicznym u różnych gatunków zwierząt, a także różnice czynnościowe, reakcji na leki, zakażenie, itp.

Model doświadczalny powinien być jak najprostszy i jak najmniej zaburzający homeostazę zwierzęcia. Jest to bezwzględna zasada, której musimy przestrzegać, jeśli nie chcemy obserwować fałszywych zjawisk wynikających z naszego zbyt agresywnego działania. Część chirurgiczna każdego modelu powinna być jak najbardziej ograniczona. W naszej sytuacji zwężenie dróg żółciowych wywołujemy poprzez założenie na przewód wspólny szerokiej obrączki z obojętnego chemicznie materiału o tak dobranej średnicy wewnętrznej, by w każdym doświadczeniu w jednakowym stopniu zmniejszała światło przewodu.

W każdej sytuacji należy wstępnie wykonać 2 — 3 tzw. doświadczenia pilotowe, aby sprawdzić, czy wybrany model jest właściwy dla naszych celów.

Ad 3. Materiał zwierzęcy należy podzielić na odpowiednie grupy. Zasadniczy podział to grupa lub grupy kontrolne oraz grupy właściwe. Nie ma pracy bez grupy kontrolnej. Im ich więcej, tym większa pewność obserwacji, a stąd i wniosków. Grupy właściwe dzielimy według kryteriów metodycznych. W naszej sytuacji: grupa 1 — zwężenie przewodu o 50% światła, grupa 2 — zwężenie o 80% światła itd. W innych sytuacjach podział na grupy może być oparty na pytaniach postawionych na początku pracy, tzn. każdemu pytaniu odpowiada jedna grupa. Grupy muszą być ściśle zdefiniowane i w zasadzie mogą różnić się tylko je d n y m parametrem.

Ad 4. Obserwacje różnią się od siebie w zależności od tego, czy wykonujemy tzw. doświadczenie ostre, tj zwierzę będzie uśpione w ciągu kilku godzin, czy też doświadczenie przeznaczone do długotrwałej obserwacji.

W doświadczeniach ostrych obowiązuje przede wszystkim bardzo dokładne przestrzeganie czasu obserwacji. Nawet kilkuminutowe różnice mogą prowadzić do fałszywego wnioskowania. Wszystkie wydarzenia powinny być bezpośrednio notowane, przy czym notować należy wszystkie przewidziane i nieprzewidziane fakty. Nie należy w tym czasie pisać żadnych wniosków ani ufać własnej pamięci i odkładać notowania do czasu zakończenia doświadczenia. Banalne nawet obserwacje wiernie zarejestrowane w czasie prowadzonego doświadczenia wielokrotnie doprowadziły do wielkich odkryć. W czasie doświadczenia oprócz dokumentacji pisemnej obowiązuje także dokumentacja fotograficzna. Dokładna dokumentacja pozwoli uniknąć braków i nieściśłości w momencie opracowywania wyników doświadczeń.

W doświadczeniach tzw. przewlekłych obowiązują te same zasady, co w ostrych, jednakże występowanie poszczególnych zjawisk jest bardziej rozciągnięte w czasie. Tu należy przestrzegać bezwzględnej dokładności i stałości obserwacji oraz codziennych notatek. Znacznie lepiej wykonać niewielką liczbę doświadczeń z dokładną, nieprzerywaną obserwacją niż dużo niedokładnych i powierzchownych badań dających znamienność statystyczną.

Spojrzenie człowieka na zjawiska biologiczne jest warunkowane posiadaną wiedzą. Powoduje to, iż obserwujemy przede wszystkim to, czego oczekujemy. A oczekiwać można

tylko rzeczy znanych. Dlatego też w czasie doświadczenia należy patrzeć na wszystkie zjawiska, oczekiwane i nieoczekiwane, jednakowo rejestrując je fotograficznie, lecz nie interpretując. Zbyt daleko idąca interpretacja w czasie doświadczenia nadmiernie pobudza fantazję, ta zaś nie uznaje miar i jest wielokrotnie przeciwieństwem obiektywizmu. Stąd wszystkie późniejsze wnioski, mimo pięknie zaprogramowanego doświadczenia, mogą być fałszywe. Zaobserwowane dane muszą być przedstawione jasno i obiektywnie, tak by można było zaprogramować nimi komputer, który nie znosząc słowa „chyba”, zmusza nas do pełnego obiektywizmu.

Ad 5. Jest to jedna z najtrudniejszych i stosunkowo mało atrakcyjnych części protokołu doświadczalnego. W tym etapie pracy doświadczenie w prowadzeniu eksperymentu odgrywa ogromną rolę. Chodzi bowiem nie tylko o zebranie i podsumowanie danych, ale także o ustawienie ich według ważności. Zawsze bezwzględnie obowiązuje statystyczne opracowanie danych. Jeśli ma się zastrzeżenia co do metod statystycznych, zwłaszcza przy małych liczbach obserwacji, należy obok danych statystycznych wyjaśnić opisowo swoje zastrzeżenia. Należy przestrzegać bezwzględnej wierności w podawaniu wszystkich danych. Odrzucanie poszczególnych obserwacji, ponieważ „nie bardzo pasują one do reszty”, jest zasadniczym błędem. Metody statystyczne pomagają w tej sytuacji, pokazując przede wszystkim obserwacje, których jest najwięcej, nie eliminując danych skrajnych. Należy pamiętać, iż przedstawiane w publikacji dane odnoszą się do danego typu doświadczenia, do danej sytuacji, zwierzęcia itp., a nie do obserwowanego zjawiska w ogóle. Jeśli podane przez nas dane będą odbiegały od spotykanych w literaturze, nie znaczy to, że są błędne. Otrzymaliśmy je bowiem w konkretnej sytuacji eksperymentalnej. Interpretacja należy do czytelnika.

Ad 6. Pierwsza zasada, obowiązująca dziś w dobie zalewu publikacjami naukowymi, to krótkość i zwięzłość podanej przez nas informacji.

Publikacja powinna zawierać: a) tytuł konkretny, nawet długi byle prosto wskazujący przedmiot pracy,

b) założenia pracy,

c) pytania, na które szukano odpowiedzi w badaniach,

d) opis modelu, metodyki i materiału,

e) zwięzłe przedstawione wyniki,

f) dokumentację zwięzłą i prostą, wyraźne fotografie i wykresy,

g) krótkie omówienie własnych wyników i porównanie ich z opisanymi w literaturze,

h) wnioski, które są praktycznie odpowiedzią na zadane na początku pracy pytania,

i) syntetyczne streszczenie. Dobre streszczenie, podobnie jak i rzeczowy tytuł, łatwo przyciągają uwagę czytelnika, którego chcielibyśmy pozyskać.

Przygotowana publikacja powinna być niezwłocznie wysłana do druku. Leżąca w szufladzie ulega dezaktualizacji. W dobie szybkiej informacji nikt nie czyta przecież przedwczorajszej gazety.

### **1.8. Jak przenieść wnioski z badań doświadczalnych do kliniki i zużytkować je w praktyce**

Jest to rzecz naprawdę trudna, a to z dwóch powodów:

Pierwszy to konieczność ciągłego pamiętania o biologicznych różnicach między ustrojem zwierzęcym a ludzkim oraz rozumienia, iż sytuacja, którą obserwowaliśmy u zwierzęcia doświadczalnego, jest tylko dość odległą analogią tego, co widzimy u chorego człowieka. Druga trudność to bariera psychologiczna, która towarzyszy wdrażaniu każdej nowej metody czy sposobu oceny. Przenoszenie wniosków z badań doświadczalnych do kliniki ludzkiej połączone jest oczywiście z ogromną odpowiedzialnością. Dlatego też wszystkie obserwacje powinny być sprawdzone i przedyskutowane w szerokim gronie. Powinno to odbywać się po gruntownym przemyśleniu, bez entuzjazmu, który rysując przed nami perspektywę sukcesu naukowego, może zaciemnić obiektywną wartość obserwacji. Zwykle doświadczenie osiągnięte w czasie badań eksperymentalnych na zwierzętach pozwala lepiej zrozumieć lub sprawdzić prawidłowość pewnych ogólnych praw czy zjawisk biologicznych. Nie daje ono natomiast wniosków szczegółowych, które miałyby zastosowanie u człowieka.

Dla przykładu: surowica antylimfocytarna przeciw limfocytom myszy, stosowana u tych zwierząt po allogennym przeszczepieniu skóry, przedłuża przeżycie przeszczepu na okres wielu miesięcy, a nawet lat. W analogicznej sytuacji u człowieka, przedłużenie przeżycia przeszczepu sięga jedynie tygodni.

I w jednym, i w drugim przypadku jakościowy mecha-

nizm działania immunosupresyjnego surowicy jest taki sam, odpowiedź ilościowa zaś różna. Wniosek doświadczalny przeniesiony bezpośrednio do kliniki nie byłby prawdziwy.

Inny przykład: zamknięcie na okres 30 min. żyły wrotnej u psa, świni czy szczura prowadzi do nagromadzenia się krwi w łożysku trzewnym, następowego zmniejszenia powrotu krwi żyłnej do serca, obniżenia rzutu minutowego serca i zgonu zwierzęcia. Aby tego uniknąć, należy za pomocą drenu połączyć pień ż. wrotnej z ż. szyjną. Krew swobodnie odpływa wówczas do układu ż. głównej górnej i zwierzę nie wykazuje żadnych zaburzeń hemodynamicznych. Można w tym czasie spokojnie wykonać hepatektomię i ewentualnie przeszczepienie wątroby.

Opisane wyżej obserwacje spowodowały, że w czasie przeszczepiania wątroby u człowieka wykonywano również czasowy przeszczep omijający od układu wrotnego do układu ż. głównej górnej. Zupełnie przypadkowo okazało się, iż u człowieka zamknięcie ż. wrotnej na okres 30 min. jest nieszkodliwe, a przeszczep wykonywany był niepotrzebnie. Badania doświadczalne wykazały, że u zwierzęcia zmniejsza się gwałtownie rzut serca, podobnie, ale w znacznie mniejszym stopniu, dzieje się to u człowieka. Obserwacja zjawiska wywołanego doświadczalnie jest więc prawidłowa, różnice zaś między człowiekiem a wymienionymi gatunkami tylko ilościowe.

Przytoczone przykłady bynajmniej nie deprecjonują wartości badań doświadczalnych. Wręcz przeciwnie, wskazują na ich ogromne znaczenie, jednocześnie jednak zwracają uwagę na sposób interpretacji wyników badań doświadczalnych, jeśli mają one służyć praktyce klinicznej.

## 1.9. Kto może prowadzić badania doświadczalne

Badania doświadczalne może prowadzić każdy. Nie odgrywają tu roli żadne uzdolnienia, konieczna jest jedynie pracowitość, umiejętność kontrolowania własnej fantazji w czasie prowadzenia doświadczenia, dokładna obserwacja zjawisk w czasie doświadczenia, wytrwałość i niezrażanie się niepowodzeniami, których jest znacznie więcej niż powodzeń, oraz zrozumienie, że celem badań jest pomoc choremu. Praca badawcza rzadko przynosi zadowolenie. Znacznie częściej rozczarowania, okresy zniechęcenia i frustracji. Jeśli

jednak choć na pewien czas da zadowolenie, satysfakcja jest ogromna i wynagradza wszystkie rozczarowania. Łatwo zniechęcającym się pozwala ona przetrwać następujące później okresy niepowodzeń. Początkujący badacze bardzo często myślą, a nawet głośno wyrażają pogląd, że nie nadają się do tego rodzaju pracy. Jest to twierdzenie błędne, ponieważ do pracy badawczej nadają się wszyscy, zwłaszcza obecnie, w dobie prowadzenia prac zespołowych. Nie trzeba łączyć w sobie kilku wyjątkowych cech, by być doskonałym członkiem grupy badawczej. Wśród badaczy obserwujemy wiele sylwetek. Są ludzie młodzi, bezpośrednio po studiach, chcący odkrywać tajemnice przyrody, nie wiedzący jednak, które i jakimi metodami. Są także doktoranci i habilitanci, którzy muszą zdobyć stopień naukowy. Są ludzie zmuszani do pracy badawczej przez sytuację w miejscu pracy lub ambicję. I są wreszcie zamiłowani badacze. Wszyscy wymienieni tworząc jedną grupę znajdują swoje miejsce i są produktywni. Wszyscy oni są potrzebni w pracowni doświadczalnej.

### **1.10. Jak pogodzić pracę kliniczną z pracą badawczą**

Jest to zagadnienie, nad którym zastanawia się każdy w pierwszych latach swej kariery lekarskiej. Wynika to z istniejącego jeszcze w szpitalach uniwersyteckich sztucznie podkreślanego podziału na pracę usługową i naukową. Właściwie pojęta praca kliniczna takiego podziału nie uznaje, nie ma więc problemu godzenia czy niegodzenia pracy przy chorych z pracą badawczą. Każde nasze działanie przy chorym, dla jego dobra, musi być jednocześnie zbieraniem informacji biologicznych, które dają podstawę do zbiorczych opracowań, do projektów badawczych, do ustalenia metod leczniczych itp. Problem jest więc jeden: chcę czy nie chcę być twórczym lekarzem.

Obserwacje przeprowadzone u chorego muszą wielokrotnie być rozszerzone na materiale zwierzęcym. Pracując w klinice musimy też znacznie rozszerzyć nasze metody diagnostyczne ponad przyjęte zasady, aby bardziej upewnić się o trafności rozpoznania. Wymaga to zwiększonego wysiłku, większej wiedzy i chęci działania i zaciera granice pokutującego jeszcze podziału na pracę kliniczną i badawczą.

## 1.11. 21 przykazań dla prowadzącego badania doświadczalne

1. Przystępując do badań doświadczalnych nad interesującym Cię problemem nie myśl o organizowaniu pracowni, poświęć się całkowicie próbom rozwiązania problemu biologicznego. Organizowanie jest 10-krotnie łatwiejsze od twórczego myślenia, może ono sprowadzić Cię do roli administratora.

2. Zanim zaczniesz opracowywać pomysł doświadczalny, poświęć kilka miesięcy na zapoznanie się z literaturą na temat fizjologii, patofizjologii, biochemii itp., dotyczącą problemu, a następnie przejrzyj Index Medicus ostatnich 10 lat. Da Ci to minimum gwarancji, że Twój pomysł nie został opracowany przez kogoś innego.

3. Mając pomysł i znając odpowiednią literaturę przedstaw go szczegółowo grupie zawodowych eksperymentatorów. Jeśli przekonasz ich o swojej racji zarówno co do idei, jak i formy opracowywania, masz wielkie szanse powodzenia.

4. Mając konkretny problem kliniczny rozłóż go na proste zjawiska biologiczne. Dopiero te ostatnie nadają się do przeniesienia i badania na zwierzętach doświadczalnych.

5. Szukaj zawsze najprostszego modelu doświadczalnego, w którym mało chirurgii a dużo uzasadnienia fizjologicznego.

6. Nie próbuj nigdy wywoływać u zwierzęcia takiej choroby, jaką widzisz u człowieka. Najpewniej Ci się to nie uda i stracisz cenny czas.

7. Nie próbuj wywołać u zwierzęcia zaburzeń, których powstanie u człowieka wymaga wielu lat, czas przeżycia zwierząt jest bowiem krótki.

8. Zanim opracujesz dokładny protokół doświadczalny, wykonaj kilka wstępnych doświadczeń, tzw. pilotowych. Ich wyniki mogą wskazać na bezzasadność Twojego pomysłu.

9. Przy opracowywaniu protokołu doświadczalnego pamiętaj o jak największej liczbie grup kontrolnych.

10. Nie mierz więcej niż 2,3 parametry na jednym modelu doświadczalnym.

11. Dla oceny zjawisk wywołanych doświadczeniem używaj zawsze jak najprostszych metod pomiarowych, biochemicznych itp.

12. W czasie doświadczenia obserwuj bardzo pilnie zarówno to, co Cię szczególnie interesuje, jak i wszystko inne, co się dzieje w sposób nieprzewidywany. Nieprzewidziane obserwacje często bywają najcenniejsze.

13. Notuj natychmiast wszystko, co zaobserwujesz w czasie doświadczenia. Nie odkładaj notowania, nie wierz swojej pamięci. Na drugi dzień będziesz pamiętał swoje wnioski, a nie fakty.

14. Staraj się nie wyciągać wniosków w czasie trwania doświadczenia, notuj suche fakty. Wnioski wyciąga się po wykonanej serii doświadczeń.

15. W czasie doświadczenia trzymaj na wodzy swą fantazję. Po skończonym doświadczeniu fantazjuj, ile się da.

16. Nie zmieniaj raz ustalonego protokołu doświadczalnego zanim nie skończysz zaplanowanej serii badań.

17. Nie rób doświadczeń rękami innych. Uczestnicz we wszystkim, co się dzieje w czasie doświadczenia. Liczą się obserwacje poczynione tylko przez siebie.

18. Opracowuj dane doświadczone i pisz pracę do druku natychmiast po skończeniu badań. Dziś, w dobie wyścigu nauki liczą się tylko świeże i aktualne obserwacje.

19. Bądź zawsze uczciwy w ocenie i opracowywaniu swych obserwacji. Jeśli niektóre dane wydają się nawet nieprawdopodobne, podaj je również do wiadomości. Przyszłość pokaże, czy to nie one właśnie były właściwe.

20. Jeśli chcesz, aby przeczytano publikację z wynikami Twojej pracy, napisz ją bardzo krótko i zwięźle. Bądź dokumentalistą, a nie literatem.

21. Pamiętaj, że zwierzę doświadczone jest żywą istotą odczuwającą strach, ból i cierpiącą wskutek Twego działania.

## 2. OPIEKA NAD ZWIERZĘTAMI W CZASIE I PO DOŚWIADCZENIU

Każdy rozpoczynający doświadczenia na zwierzętach powinien dokładnie zapoznać się z zasadami obchodzenia się ze zwierzętami doświadczalnymi. Z każdego doświadczenia należy wyciągnąć możliwie dużo wniosków biologicznych, zawsze jednak należy pamiętać, że ma się do czynienia z żywym, reagującym na ból i niebezpieczeństwo organizmem. W każdym etapie badania należy zapewnić zwierzęciu maksimum komfortu. Chodzi tu o delikatne obchodzenie się ze zwierzęciem, właściwe karmienie i odpowiednie warunki sanitarne, zapobieganie i zwalczanie bólu. Każde doświadczenie powinno być tak zaprogramowane, by nie narażać zwierzęcia na niepotrzebne cierpienia oraz nie szafować bez potrzeby jego życiem. Takie same zasady obowiązują przy doświadczeniach przeprowadzanych na psach; jak i na wszystkich innych zwierzętach.

### 2.1. Znakowanie zwierząt doświadczalnych

Na klatce zwierzęcia powinna zawsze znajdować się kartka z jego numerem, datą wykonania doświadczenia, krótkim opisem zewnętrznych cech zwierzęcia (maść, rasa, cechy szczególne), ciężarem ciała, nazwiskiem eksperymentatora i nazwą doświadczenia. W przypadkach szczególnych, zwłaszcza przy bardzo cennych i długotrwałych obserwacjach doświadczalnych, należy wykonać zdjęcie zwierzęcia. Poszczególne zwierzęta należy znakować tatuażem lub tuszem. Można także zakładać metalowe blaszki na uszy oraz obroże, w których znajduje się plakietka z wytłoczonym numerem i rokiem wykonania doświadczenia.

Niezwracanie uwagi na właściwe oznakowanie zwierząt i ich klatek lub boksów prowadzi do kardynalnych pomyłek, fałszywych wniosków oraz niepotrzebnych wydatków i używania dodatkowych zwierząt.

## 2.2. Przygotowanie zwierząt do doświadczenia

Wszystkie zwierzęta używane do doświadczenia muszą być czyste i zdrowe. Powinny one być zbadane przez specjalistę, lekarza weterynarii. Sierść zwierząt powinna być czysta, gładka, skóra bez zmian zapalnych, ran i pasożytów. Nos musi być wilgotny lub lekko suchy, bez zmian wysiękowych i zapalnych. Oczy i uszy nie powinny mieć zmian zapalnych, ciał obcych itp. Chód zwierząt powinien być prawidłowy. Nie należy używać do doświadczeń samic ciężarnych. Ciepłota ciała u kota mierzona w odbytnicy nie powinna przekraczać 38,5°C. U wszystkich średnich i dużych zwierząt należy wykonać podstawowe badania krwi i moczu oraz kału na pasożyty. Zwierzęta z pasożytami przewodu pokarmowego nie powinny być używane do doświadczeń.

Tabela 2.1.

**Przeciętny i najdłuższy czas przeżycia niektórych zwierząt doświadczalnych** (wg Handbook of Biological Data, Saunders 1956, w modyfikacji Clarksona)

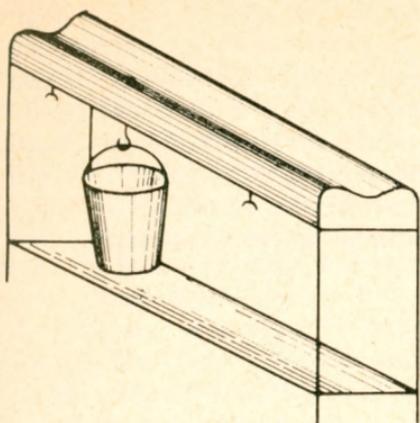
Gatunek	Przeciętny czas przeżycia (w latach)	Najdłuższe przeżycie (w latach)
Pies	14	35
Kot	13	21
Szczur	3	5
Mysz	2	4
Królik	5	12
Świnia	16	27

Przy planowaniu długotrwałych obserwacji należy pamiętać o przeciętnej długości życia poszczególnych gatunków zwierząt. Tabela 2.1. przedstawia wiek przeżycia niektórych zwierząt doświadczalnych wg Clarksona.

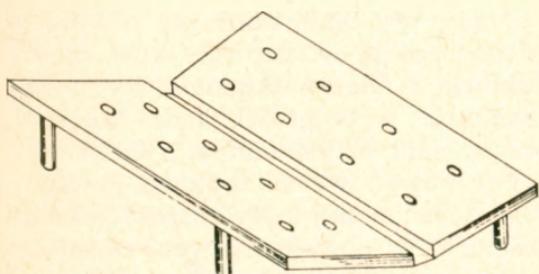
## 2.3. Ułożenie na stole operacyjnym

Psy należy układać na stole specjalnie dostosowanym do budowy psa. Stół powinien mieć szerokie zagłębienie, które utrzymywałoby zwierzę w pozycji na grzbiecie bez podpierania (ryc. 2.1.).

Powinien mieć on również otwory, przez które spływać będzie mocz, ewentualnie płyny stosowane do mycia, płukania



Ryc. 2.1. Stół używany do doświadczeń na psach.



Ryc. 2.2. Stół do doświadczeń na królikach, kotach itp.

itp., oraz uchwyty do umocowania zwierzęcia za pomocą pętli. Dla małych zwierząt, jak króliki, świnki morskie, koty używa się małych stołów, tak jak to przedstawiono na ryc. 2.2.

Dla szczurów i myszy można używać małego stolika z wykładziną korkową. Pozwala to na łatwe umocowanie zwierzęcia do powierzchni stołu za pomocą szpilek przytrzymujących kończyny.

#### 2.4. Przygotowanie pola operacyjnego

Pole operacyjne wymaga bardzo dokładnego ostrzyżenia, ogolenia oraz odkażenia. Zapominanie o tym, że takie same zasady przygotowania i aseptyki obowiązują w przypadku zwierząt doświadczalnych, jak i w klinice ludzkiej prowadzi do rozwoju zakażeń rany zarówno powłok, jak i operowanego

narządu, co wpływa na przebieg doświadczenia jak i jego wyniki. Skóra zwierząt, a zwłaszcza psów, jest pokryta znaczną ilością drobnoustrojów, które niezwykle trudno usunąć. U psa nawet przy zwykłym nakłuciu przez skórę żyły dochodzi do zanieczyszczenia bakteriami krwi pobieranej do badania. Skóra powinna być umyta mydłem antyseptycznym, starty z niej powinien być naskórek i resztki włosów, a następnie odkażona stosowanymi w chirurgii środkami antyseptycznymi.

## **2.5. Znieczulanie zwierząt**

— patrz rozdz. 5

## **2.6. Przetaczanie krwi i płynów krwiozastępczych**

Parenteralne podawanie płynów jest takie samo, jak w klinice ludzkiej. Szczegóły przedstawione są w rozdziale 3, w części omawiającej technikę nakłucia i naczyń tkanek. Przy podawaniu płynów należy pamiętać o objętości krwi krążącej u danego zwierzęcia, ciężarze ciała, a tym samym o ilości płynu, który można podać bez powodowania zaburzeń ogólnoustrojowych. Używając do doświadczeń psów należy pamiętać o pewnych odrębnościach w obowiązujących zasadach przetaczania krwi w porównaniu z kliniką ludzką.

### **2.6.1. Przetaczanie krwi u psów**

Krew do przetaczeń przygotowuje się w każdym laboratorium według zasad obowiązujących w stacjach krwiodawstwa dla ludzi. Jako dawców używa się zwierząt, które będą uspięne z powodu zakończenia okresu obserwacji lub ze względów humanitarnych. Krew zbiera się do jałowych butelek lub firmowo przygotowanych pojemników plastikowych. W butelce musi się znajdować płyn ACD w ilości 70 ml na każde 500 ml krwi. Heparyna podana w dużej dawce, 100 mg na 500 ml krwi, nie pozwala na dłuższe przechowanie krwi niż 24 godziny, przy czym dawka ta jest często nie wystarczająca. Przy pobieraniu krwi należy przestrzegać bezwzględnej jałowości. Chcąc przechowywać krew przez kilka dni, autorzy dodają do 500 ml krwi 0,5 ml mertiolatu 1 : 1000.

U psów istnieje wiele układów antygenowych krwinek czerwonych. Szczegółowe dane na ten temat ogłosili Swisher

i Young (1). W zasadzie większość przetoczeń krwi od psa do psa nie wywołuje żadnych klinicznie uchwytnych odczynów immunologicznych. Wyjątek stanowią psy, których krwinki czerwone zawierają tzw. czynnik A. Jeśli u biorcy krwi od psa z czynnikiem A znajdują się izoprzeciwciała skierowane przeciw niemu, wówczas po przetoczeniu mogą wystąpić zaburzenia w postaci drżenia, wymiotów, nietrzymania moczu i stolca, gorączki. Pojawiają się też zaburzenia krzepnięcia krwi, trombocytopenia i leukopenia, hemoglobinemia i leukopenia, hemoglobinemia i hemoglobinuria. Obniża się poziom fibrynogenu w osoczu i wzrasta aktywność fibrynolityczna osocza. Niekiedy pojawia się uogólniona pokrzywka i zaburzenia oddechowe. Nie spotyka się natomiast, jak u człowieka, powikłań nerkowych.

Zgodność grupowa krwi przetaczanej u psów jest konieczna jedynie w przypadkach często powtarzanych przetoczeń, przy krążeniu pozaustrojowym, gdzie utleniacz wypełnia się dużą ilością krwi od różnych dawców, oraz po przetoczeniach po przeszczepach narządowych allogennyh. Wiadomo bowiem, że w tych ostatnich sytuacjach niezgodność grup krwi może powodować przyspieszenie odrzucenia przeszczepu.

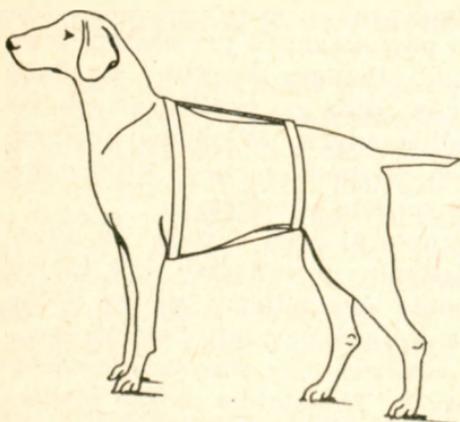
Dla oznaczenia zgodności grupowej krwi u psów nie przeprowadzamy badań grup, a jedynie sprawdzamy, czy biorca i dawca są A-dodatni, a następnie wykonujemy typową próbę krzyżową. Jeśli krew osobnika A-ujemnego jest dawana osobnikowi A-dodatniemu, trzeba wiedzieć, czy surowica A-ujemnego posiada przeciwciała anty-A. To ostatnie można stwierdzić tylko za pomocą próby krzyżowej. Wykonuje się ją następująco: 0,1 ml 4% zawiesiny krwinek czerwonych w surowicy własnej dawcy miesza z równą objętością surowicy biorcy, druga część próby polega na podaniu do surowicy dawcy krwinek czerwonych biorcy. Po 15 minutach przetrzymywania probówek w temperaturze pokojowej sprawdza się, czy nastąpiła hemaglutynacja i hemoliza.

## 2.7. Rana operacyjna

Prawidłowo chirurgicznie zeszyta rana nie wymaga żadnego opatrunku, drażniącego tylko zwierzę, które chce go koniecznie usunąć. Dla zapobieżenia zakażeniu rany w klatce w pierwszych 24 godzinach po doświadczeniu można pokryć ranę roztworem kolodium. Dużo ważniejsze jest jednak utrzymy-

wanie bezwzględnej czystości w klatce. Najważniejszym problemem jest zapobieżenie samouszkodzeniu rany przez zwierzę. W tym celu stosuje się urządzenia unieruchamiające kończyny lub też ograniczające ruchy głowy i szyi. Opisano wiele typów kołnierzy zmniejszających zakres ruchów głowy, a pozwalających na swobodne jedzenie i picie (1) oraz gorsetów umożliwiających utrzymanie przetok, cewników, elektrod itp. bez obawy uszkodzenia ich przez zwierzę (2) (ryc. 2.3.). Autorzy stosują kołnierz-kryzę (ryc. 2.4.) zbudowaną z lekkiej dykty, który zakłada się na szyję owiniętą kilkoma warstwami elastycznego bandaża.

Kołnierze gipsowe są ciężkie, niewygodne dla zwierząt i trudne do zdejmowania.



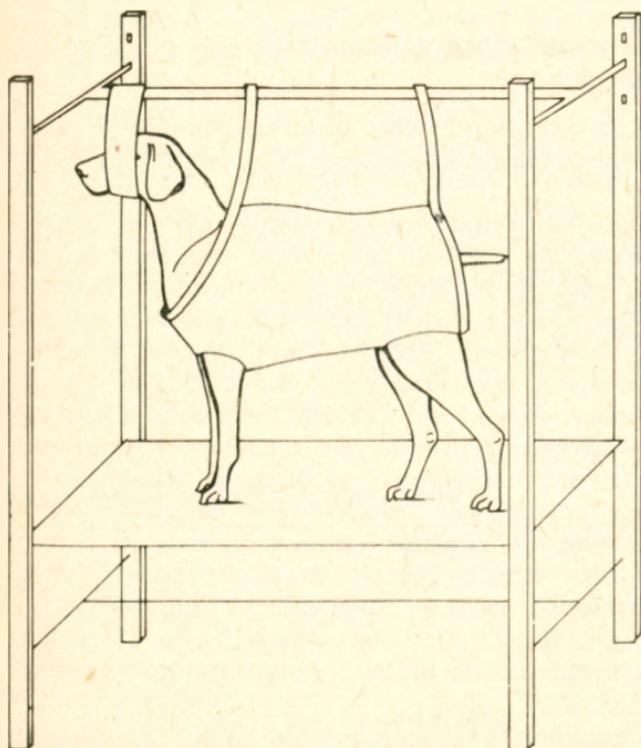
Ryc. 2.3. Sztuczny gorset z przejrzystego, sztucznego tworzywa, obejmujący tułów psa, chroniący cewniki, przetoki, elektrody itp. przed uszkodzeniem lub wyrwaniem. Przejrzyste tworzywo pozwala widzieć ranę, cewniki itd. i wykonywać odpowiednie badania.



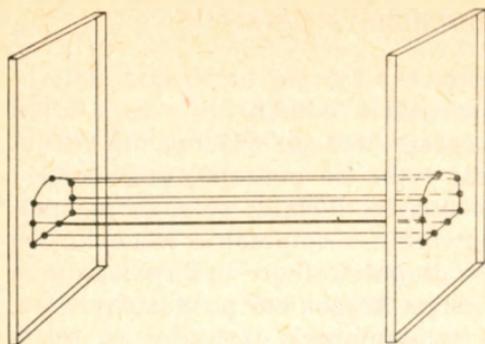
Ryc. 2.4. Kołnierz-kryza z dykty, stosowany przez autorów u psów, zapobiegający samouszkodzeniu rany, pozwalający na spoczynek, picie i jedzenie.

## 2.8. Długotrwałe unieruchomienie zwierzęcia

Przy niektórych doświadczeniach staje się niezbędne unieruchomienie zwierzęcia na kilkanaście godzin lub nawet kilka dni. Znieczulenie ogólne, w czasie którego zwierzę nie reaguje na bodźce, można stosować tylko na początku doświadczenia, najwyżej na okres 3—4 godzin. Później zwierzę ma pełną świadomość i trzeba zapewnić mu optymalne warunki. Do doświadczeń wymagających długotrwałego unieruchomienia należą badania nad przedłużonym krążeniem pozaustrojowym, pozaustrojową oksygenacją, wchłanianiem izotopów ze ściśle anatomicznie określonych miejsc oraz zbieraniem niektórych wydzielin. Autorzy z powodzeniem stosują w tych sytuacjach stojak, do którego przymocowuje się luźno zwierzę opasane gorsetem obejmującym brzuch, klatkę piersiową oraz podstawę kończyn przednich i tylnych (ryc. 2.5.). Zwierzę może swobodnie jeść i pić, ułożyć głowę na podstawce, a także spać.



Ryc. 2.5. Stojak, w którym umieszcza się psa na okres kilku godzin, w celu doświadczeń wymagających stałego unieruchomienia.



Ryc. 2.6. Klatka dla szczura, wykonana z prętów pleksyglasowych oraz dwóch przezrzystych ścianek, unieruchamiająca zwierzę, a pozwalająca na karmienie i pobieranie wydzielin. Zwierzę umieszcza się w klatce, czyli między prętami, odłączając na chwilę jedną ze ścian. Po ponownym przymocowaniu ściany zwierzę może poruszać się ku przodowi lub tyłowi, nie może jednak zmienić swojej pozycji pionowej (wg Bollmana).

## 2.9. Zaburzenia wynikające z długotrwałego unieruchomienia psa

Psy na ogół źle znoszą długotrwałe unieruchomienie w pozycji pionowej, odpowiadając szeregiem zaburzeń ogólnoustrojowych.

U psów w znieczuleniu ogólnym (utrzymywanych w pozycji pionowej) zmniejsza się częstość oddechów, zwiększa pojemność oddechowa oraz fizjologiczna i anatomiczna przestrzeń martwa. Pętle, na których zawieszony jest pies w stojaku, utrudniają ruchy oddechowe. Przepływ krwi jest największy w najniższej położonych częściach płuc, przyczyniając się do powstania niedodmy. Środki znieczulające powodują zmniejszenie odruchu wzdychania oraz kaszlu z następowym gromadzeniem się wydzieliny oskrzelowej w drogach oddechowych. Barbituraty mogą powodować upośledzenie czynności serca i naczyńoruchowych, co również może wpływać na rozwój niedodmy płuca. Nie zmienia się natomiast objętość wyrzutowa serca. Śmiertelność psów w znieczuleniu ogólnym i pozycji pionowej po okresie 5 godzin sięga 100%. Na sekcji stwierdza się objawy niedodmy płuc i przyoskrzelowe zmiany zapalne (2).

Przy unieruchomieniu bez znieczulenia przez 72 godziny zmniejsza się objętość krążącego osocza, zmniejsza się objętość krążących krwinek czerwonych. Ten ostatni spadek

postępuje nawet po uruchomieniu zwierzęcia, prowadząc do znacznej niedokrwistości. Dopiero po około 14 dniach po doświadczeniu poziomu hemoglobiny oraz hematokrytu wraca do wartości wyjściowych. Wydaje się, iż opisane zaburzenia są wywołane gromadzeniem się krwi w łożysku trzewnym (1). Niektórzy zalecają przed długotrwałym unieruchomieniem usunięcie śledziony.

## 2.10. Ból pooperacyjny

Objawy bólu u psa mogą być wielorakie, poczynając od odsuwania bolesnej części ciała od badającego, poprzez lizanie i gryzienie bolesnej okolicy, oszczędzanie miejsca bolesnego w czasie ruchów, wymioty, brak łaknienia, szczekanie, wycie, wyraźna depresja aż do nieprawidłowego ułożenia ciała. Po wykonanym zabiegu chirurgicznym wszystkim zwierzętom należy podawać przez pewien czas środki analgetyczne. Należy jednak robić to w oparciu o czynnik rozumowy, a nie uczuciowy oraz o gruntowną znajomość farmakologii środków przeciwbólowych u zwierząt. Zbyt wczesne podanie środków po zabiegu, a także podanie środków silnie działających może wywołać więcej szkody niż pożytku. Należy pamiętać, że istnieją znaczne różnice w działaniu środków narkotycznych u zwierząt doświadczalnych i u ludzi. I tak u psa morfina powoduje depresję oddechową, wymioty, zaparcie i zatrzymanie moczu. Dolantyna ma podobne, aczkolwiek słabsze, działanie. Kodeina osłabia odruch kaszlowy i również prowadzi do zaparc. Dwuhydrokodeina wydaje się być jednym z najlepszych i najłagodniejszych środków. Dawki leków przeciwbólowych zostały podane w tabeli 2.2.

Tabela 2.2.

### Dawki leków analgetycznych u psów

Lek	Dawka	Droga podania
Kwas acetylosalicylowy	150 — 900 mg	doustne
Kodeina	7,5 — 60 mg	doustne
Dwuhydrokodeina	2 mg/kg	domięśniowo
		domięśniowo lub
	1,5 — 2 mg/kg	podskórnie
Dolantyna	10 mg/kg	doustnie
	5 — 10 mg/kg	domięśniowo
Morfina	1 — 4 mg/kg	podskórnie

## **Piśmiennictwo**

### **2.6. Przetaczanie płynów i krwi**

1. *Swisher S. N., Young L. E.*: The blood grouping systems of dogs. *Physiol. Rev.* 1961, 41, 495.

### **2.7. Rana operacyjna**

1. *Barnett M.*: Animal care. *Anim. Tech. Assoc.* 1958, 9, 50.

### **2.8. Długotrwałe unieruchomienie zwierzęcia**

1. *Bollman J. L.*: A cage which limits the activity of rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 1348.

### **2.9. Zaburzenia wynikające z długotrwałego unieruchomienia psa**

1. *Indeglia R. A., Shea M. A., Bernstein E. F.*: Studies of the biologic response to prolonged anesthesia and immobilization. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, 1967, 13, 151. — 2. *Wahrenbrock E. A., Carrico Ch. J., Schroeder Ch. F., Trummer M. J.*: The effect of posture on pulmonary function and survival of anesthetized dogs. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 13.

### 3. POBIERANIE MATERIAŁU U ZWIERZĄT DOŚWIADCZALNYCH

#### 3.1. Pobieranie krwi

##### a. Mysz

Objętość krwi krążącej u myszy ważącej 30 g nie przekracza 2,5 ml. Zwykle udaje się pobrać do badania nie więcej niż połowę tej objętości.

**Nakłucie serca.** W pozycji na grzbiecie wyczuwa się palcem tętno na koniuszku serca i w tę okolice wkłupa igłę połączoną ze strzykawką. Trafienie do komory serca wymaga pewnej wprawy. Wielokrotne nakłucia serca w czasie pobierania mogą doprowadzić do uszkodzenia ściany serca, krwiaka itp.

**Nakłucie żyły ogona.** Technika ta wymaga uśpienia zwierzęcia. Po naciągnięciu, na bocznej i grzbietowej powierzchni ogona widoczne są żyły, do których wprowadza się możliwie najcieńszą igłę. Jeżeli powstaje krwiak, żyła na ogół nie nadaje się do dalszego pobierania krwi.

**Nakłucie żył szyjnych.** Wyginając ogoloną szyję myszy ku przodowi uwidacznia się obydwie żyły szyjne. Po zaciśnięciu palcem żył u ich wejścia do klatki piersiowej uwidaczniają się one jeszcze bardziej. Można je nakłuwać wielokrotnie w ciągu kolejnych dni.

Skrwawianie ze splotu pozagałkowego. Igłę lub wąską pipetę wprowadza się z boku poza gałkę oczną przekłuwając naczynia splotu żylnego pozagałkowego. Powoduje to dość obfite krwawienie, pozwalające otrzymać około 1 ml krwi.

Chirurgiczne odsłonięcie dużych naczyń pozwala na pobieranie znacznie większych objętości krwi.

Dla pobierania małych próbek krwi można obciąć myszy ogon lub paluch i zbierać gromadzącą się w ranie krew.

Inny sposób skrwawiania polega na dekapitacji myszy i zebraniu krwi z przeciętych naczyń szyi.

##### b. Szczur

**Nakłucie serca.** Wykonuje się je podobnie jak u myszy. Tą metodą można pobrać raz na tydzień 5 ml krwi nawet przez okres 3 miesięcy.

**Nakłucie żył ogona.** Po ogrzaniu ogona w wodzie o temp. 40—50° znajdujące się na bocznej powierzchni żyły rozszerzają się tak, że można je łatwo nakłuć.

Obcięcie lub nacięcie ogona lub palucha pozwala na otrzymanie próbek o objętości 0,2—0,3 ml.

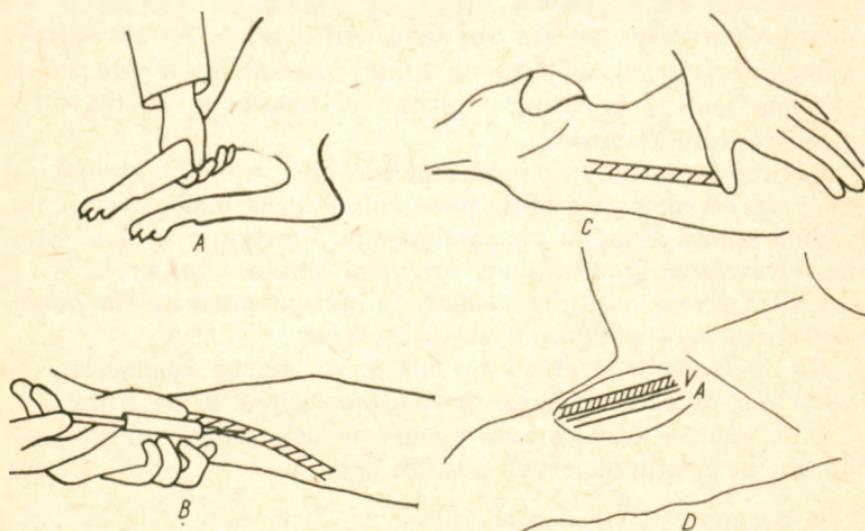
Chirurgiczne odsłonięcie żyły odpiszczelowej, udowej lub naczyń jamy brzusznej i klatki piersiowej pozwala na całkowite skrwawienie szczura.

Inny sposób skrwawiania polega na dekapitacji, a następnie zebranie krwi z naczyń szyi.

### c. Królik

**Nakłucie serca.** Wykonuje się je w znieczuleniu ogólnym. Po odkażeniu ściany brzucha i klatki piersiowej odnajduje się palpacyjnie wyrostek mieczykowaty i 1 cm poniżej tego miejsca w kierunku ku środkowi lewego obojczyka wkłupa się igłę długości 8—10 cm połączoną ze strzykawką. Technika ta jest dość trudna, ponieważ serce ulega łatwo przemieszczeniu w momencie zetknięcia grubej igły z jego ścianą.

**Nakłucie żyły brzeżnej ucha.** Po wygoleniu zewnętrznej powierzchni ucha, naciągnięciu go i zgięciu u podstawy pojawia się żyła brzeżna ucha, znajdująca się około 0,5 cm od brzegu ucha. Należy ją nakłuwać ostrą igłą, w przeciwnym razie ży-



3.1. Pobieranie krwi u psa: A — z ż. odpromieniowej (ż. dogłowowej) *v. cephalica*, B — ż. zwrotnej stępu (ż. odstopowej bocznej) *v. saphena lat.*, C — nakłucie ż. szyjnej (ż. jarzmowej zewn.) *v. jugularis ext.*

ła ulega łatwo pęknięciu. W środkowej części ucha znajduje się tętnica środkowa ucha, z której również można pobierać krew. Zarówno żyły jak i tętnice ucha można odsłonić chirurgicznie z 1-centymetrowego nacięcia, co znakomicie ułatwia pobieranie większych objętości krwi.

Nakłucie tętnicy lub żyły udowej przez skórę jest niezwykle trudne i rzadko udaje się je wykonać.

#### d. Pies

**Nakłucie serca.** Najlepiej jest wykonać je, wkłuwając igłę przez czwarte międzyżebro w linii środkowej obojczykowej.

**Przezskórne nakłucie dużych naczyń.** Do nakłucia i pobierania krwi, jak również dożylnego podania płynów i leków najbardziej nadają się żyła szyjna, odpromieniowa, zwrotna stępu, udowa. Do pobierania krwi tętniczej poleca się bezpośrednie nakłucie tętnicy udowej (ryc. 3.1.).

### 3.2. Cewnikowanie pęcherza moczowego

Zabieg ten wykonuje się tylko u większych zwierząt, jak królik, kot czy pies. Na ogół nie ma większych trudności przy cewnikowaniu pęcherza u samic. U samców psów lub kotów najlepiej ułożyć zwierzę na boku lub pozostawić w pozycji stojącej i po wysunięciu prącia wprowadzić miękką, powleczonej parafiną cewnik polietylenowy lub gumowy powoli przez cewkę do pęcherza.

W razie niemożności założenia cewnika można wykonać nakłucie pęcherza z dostępu nad spojeniem łonowym. Zabieg ten lepiej jest wykonywać w znieczuleniu ogólnym.

### 3.3. Nakłucie jamy brzusznej

Nakłucie jamy brzusznej stosuje się dla pobrania płynu prześwietkowego zbierającego się w j. otrzewnej lub podania leków. Do jamy brzusznej, w podbrzuszu w linii środkowej, wprowadza się powoli trokar lub w połowie odległości między pępkiem a kolcem biodrowym tępo zakończoną igłę. Zabieg ten można wykonać w pozycji stojącej psa. Płyn spływa wówczas do najniższego punktu, zaś jelita unoszą się ku górze. Pozwala to na dokładniejsze opróżnienie jamy brzusznej z płynu oraz uniknięcie uszkodzenia jelita.

### **3.4. Pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego**

Istnieją trzy okolice, w których można pobrać płyn mózgowo-rdzeniowy. Są to: komory mózgu, *cysterna magna* oraz okolica łądźwiowo-krzyżowa. Nakłucie komory wymaga kraniotomii i wprowadzenia igły poprzez masę mózgu. Nakłucie *cysterna magna* stosuje się przede wszystkim u małych zwierząt. Po ogoleniu i odkażeniu okolicy potylicznej wprowadza się kaniulę lub cienką igłę z mandrynem do przestrzeni między kością potyliczną a pierwszym kręgiem szyjnym. Nakłucie należy wykonywać powoli i zaprzestać dalszego wprowadzania kaniuli po ujrzeniu pierwszych kropli wypływającego płynu. Wprowadzenie kaniuli głębiej może być połączone z uszkodzeniem rdzenia.

Nakłucie łądźwiowe wykonuje się u większych zwierząt. Zwierzę usypia się lekko, a następnie układa w pozycji na boku lub na brzuchu. Przeprowadza się linię łączącą oba grzebienie kości biodrowych. W miejscu przecięcia tej linii z linią środkową wkłupa się igłę z mandarynem do przestrzeni wewnątrzoponowej, wyjmuje mandaryn i sprawdza czy wycieka płyn mózgowo-rdzeniowy.

### **3.5. Nakłucie jamy opłucnej**

U psa będącego w pozycji siedzącej wkłupa się grubą igłę połączoną drenikiem z kranikiem trójbieżnym do 11 międzyżebra około 4 cm od linii środkowej, kierując ją ku górze na głębokość 3 — 4 cm. Igła znajduje się w najniższym punkcie zatoki przeponowo-żebrowej.

### **3.6. Pobieranie treści żołądkowej, żółci, soku trzustkowego i jelitowego**

Patrz rozdziały dot. metod doświadczeń na poszczególnych narządach.

### **3.7. Pobieranie chłonki — patrz rozdział 14.23.**

### **3.8. Pobieranie szpiku kostnego**

Szpik pobiera się u psa najłatwiej z kości ramiennej, udowej i biodrowej.

W tym celu do kości ramiennej, równoległe do jej osi długiej, wprowadza się przez szyjkę anatomiczną grubą igłę na głębokość kilkunastu centymetrów. Można także wprowadzić igłę do jamy szpikowej, ustawiając ją prostopadłe do osi długiej i przechodząc przez grzebień przednio-boczny biegnący ku dołowi od guzowatości większej.

Do kości udowej wprowadza się igłę w miejscu połączenia szyjki z krętarzem większym. Ściana krętarza jest cienka i pozwala na pobieranie szpiku z górnej jednej trzeciej kości udowej.

Z kości biodrowej można pobierać szpik wprowadzając igłę przez grzebień lub guzowatość kulszową.

Opisaną metodą można pobrać od psa średniej wagi od 50 do 150 ml szpiku z kości ramiennej, od 25 do 75 z kości udowej oraz od 10 do 15 z kości biodrowej. Pobrany szpik zawieszają się w roztworze soli kuchennej o osmolarności 280—300 miliosmoli/1 ml, pH 7,2—7,4, z dodatkiem penicyliny w dawce 100 j/1 ml i streptomycyny 100 mikrogramów/1 ml oraz 0,05 mg heparyny na 1 ml.

## Piśmiennictwo

1. *Longerbeam J. K., Lillehei R. C., Yunis E., Hilal S.*: Techniques of obtaining and preparing suspensions of spleen and bone marrow for the treatment of supralethally irradiated dog. *Surgery*, 1961, 50, 274. — 2. *Moreland A. F.*: Collection and withdrawal of body fluids and infusion techniques. Rozdz. w: „Methods of animal experimentation.” (W. I Gay, wyd.). Academic Press, New York 1965, 1, 1.



## 4. LEKI I ICH DZIAŁANIE

### 4.1. Wybór odpowiedniej drogi i czasu podawania leków

Wybierając drogę podawania leku należy mieć na uwadze uzyskanie optymalnego efektu, dolegliwości, jakie sprawiamy zwierzęciu i wreszcie wygodę eksperymentatora oraz możliwości organizacyjne pracowni. W niektórych doświadczeniach podawanie leku może zaburzać protokół doświadczalny lub wpływać na uzyskiwane wyniki. Nie wolno jednak zapominać o podawaniu leków przeciwbólowych po wybudzeniu zwierzęcia z uśpienia.

Wybierając drogę podania leku należy pamiętać o tym, że podany dożołądkowo może ulegać częściowemu lub całkowitemu rozłożeniu. Leki podawane domięśniowo lub podskórnie są wchłaniane do krążenia, a następnie dopiero przechodzą one przez wątrobę.

Częstość stosowania środka leczniczego zależy od szybkości wchłaniania (zależnej m.in. od drogi podania), przemiany i wydalania leku z organizmu. Nie ma określonej reguły dotyczącej czasu podania drugiej dawki leku. Leki szybko działające należy podawać częściej, działające powoli — rzadziej.

Niestety w wielu pracowniach doświadczalnych częstość podawania leku ograniczana jest przez godziny pracy personelu pomocniczego. Leki powinna podawać osoba wykonująca doświadczenie w takich odstępach czasu, które są potrzebne dla uzyskania pożądanego efektu.

#### Podawanie leków doustnie

Droga podawania *per os* jest łatwa, bezpieczna, nie wymaga zachowania aseptyki.

Najszybciej lek ulega wchłanianiu przez błonę śluzową żołądka opróżnionego, jeżeli jednak wywiera działanie drażniące, wskazane jest podawanie go w okresie karmienia zwierzęcia. W większości przypadków najwygodniej podawać leki mieszając je z pożywieniem.

Nie wymaga to krępowania zwierzęcia ani specjalnej umie-

jętności ze strony laborantów. Należy jednak pamiętać o zwyczajach związanych z przyjmowaniem pokarmu przez różne gatunki zwierząt. Szczury jedzą zazwyczaj w nocy przez dość długi czas, psy zaś zwykle jeden raz dziennie w krótkim czasie.

Z punktu widzenia dokładności dawki i czasu podawania preparatu bezpieczniejsze jest podawanie leku poprzez zgłębnik dożołądkowy. Psom leki w postaci tabletek można wprowadzić na tylną powierzchnię gardła z lewej strony, po czym należy przytrzymać zamknięty pysk aż do momentu, gdy zwierzę połknie lek.

Niektóre leki ulegają rozkładowi pod wpływem soku żołądkowego lub jelitowego bądź nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i muszą być podawane pozajelitowo.

### **Podawanie leków pozajelitowo**

Leki podawane w postaci wstrzyknięć muszą być jałowe i apyrogenne.

Objętość płynu, w którym podaje się lek, nie ma zasadniczego znaczenia. Pamiętać należy o tym, aby podawany preparat nie był nadmiernie hipo- ani hiperosmotyczny. Dla małych zwierząt najodpowiedniejsza objętość podawanych płynów nie powinna przekraczać 1—10 ml/kg ciężaru ciała. Doustnie można podać nawet 50 ml/kg pod warunkiem, że podany roztwór jest izotoniczny. Objętość leków podawanych w iniekcji domięśniowej jest bardziej ograniczona. Królikowi nie należy wstrzykiwać leku w objętości przekraczającej 1 ml, szczurowi — 0,25 ml, a psu — 5 ml. Przy wstrzykiwaniu leku w większej objętości nie ma nigdy pewności, jak wiele z podanego preparatu pozostało nie wchłonięte w mięśniu.

Większość leków podaje się zazwyczaj rozpuszczając je w wodzie lub roztworze fizjologicznym soli kuchennej.

Roztwór należy przygotowywać tuż przed jego podaniem. Wiele substancji ulega inaktywacji w ciągu kilku godzin od chwili przygotowania do momentu wstrzyknięcia.

Odczyn roztworu powinien mieścić się w granicach pH 4 — 8. Preparaty podawane doustnie mogą mieć pH sięgające 3. Roztwory alkaliczne podawane doustnie są zazwyczaj źle tolerowane. Odczyn roztworów podawanych dożylnie nie ma większego znaczenia pod warunkiem, że przetaczane są one powoli i roztwór nie przedostaje się poza żyłę do tkanki podskórnej.

**Dożylnie** podawanie leków stanowi najpewniejszy sposób i jest najczęściej praktykowane. Przy pewnej wprawie wstrzyknięcie dożylnie udaje się wykonać u większości zwierząt laboratoryjnych. Lek podawany dożylnie musi być rozpuszczalny w wodzie lub rozpuszczalniku nadającym się do podawania dożylnego; należy odpowiednio regulować szybkość przetaczania lub wstrzykiwania leku, aby uzyskiwane wyniki były porównywalne.

**Dotętnicze** podawanie leków stosuje się rzadko. W szczególnych przypadkach, gdy zależy nam, aby preparat podany był do odpowiedniego narządu, zanim przejdzie do krążenia ogólnego, można podawać go przez cewnik wprowadzony przez tętnicę udową.

Podawanie preparatów **dootrzewnowe** stanowi najprostszy sposób u większości małych zwierząt laboratoryjnych. Wchłanianie leku do krążenia po podaniu go do otrzewnej odbywa się 2—3-krotnie wolniej niż po podaniu dożylnym.

Podawanie leków **podskórne** wskazane jest w przypadkach, w których zależy nam na względnie długim wchłanianiu preparatu do krążenia z miejsca iniekcji. Zasadniczym ograniczeniem do podskórnego podawania preparatów jest odczyn tkanek na substancje drażniące.

## 4.2. Leki przeciwbólowe

Do najczęściej używanych leków przeciwbólowych należą aspiryna, amidopiryna (piramidon), fenacetyna, nowalgina, dolantyna. Dawki tych leków podane są w tabeli 4.1.

Tabela 4.1.

### Dawki niektórych leków stosowanych u zwierząt doświadczalnych (1,3)

Dawki podawane są w mg/kg ciężaru ciała zwierzęcia.

Dawkę jednorazową całkowitą oznaczono \*.

DL<sub>50</sub> oznacza średnią dawkę śmiertelną (dawkę leku wywołującą śmierć 50% zwierząt doświadczalnych).

Przy każdej dawce podano drogę podania leku: *iv* — dożylnie; *im* — domięśniowo; *ip* — dootrzewnowo; *sc* — podskórnie; *po* — doustnie.

Lek	Mysz	Szczur	Królik	Pies
Acetylocholina				
DL <sub>50</sub>	20 <i>iv</i>	22 <i>iv</i>	0,3 <i>iv</i>	
efekt parasympatykomimetyczny		0,01 <i>iv</i>	0,01 <i>iv</i>	0,01 <i>iv</i>

Lek	Mysz	Szczur	Królik	Pies
Aspiryna				
DL <sub>50</sub>	495 <i>ip</i>	500 <i>ip</i>	1800 <i>po</i>	3000 <i>po</i>
efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy	400 <i>sc</i>	450 <i>po</i>	500* <i>po</i>	200* <i>po</i>
Alloksan				
DL <sub>50</sub>	200 <i>iv</i>	300 <i>iv</i>	200 <i>iv</i>	100 <i>iv</i>
efekt diabetogeny	70 <i>iv</i>	40 <i>iv</i> lub 200 <i>ip</i>	100 <i>iv</i>	55—70 <i>iv</i>
Amidopiryna (piramidon)				
DL <sub>50</sub>	184 <i>iv</i>	135 <i>iv</i>	750 <i>po</i>	300 <i>sc</i>
efekt przeciwpalny, przeciwgorączkowy, przeciwbólowy	300 <i>po</i>	650 <i>po</i>	50 <i>iv</i>	260 <i>po</i>
Ammonium chloratum				
DL <sub>50</sub>	500 <i>sc</i>	250 <i>ip</i>		200— 500* <i>po</i>
efekt moczopędny				
Angiotonin (Angiotensin, Hypertensin)		8 <i>iv</i>		
DL <sub>50</sub>		0,0002 <i>iv</i>		0,0001 <i>iv</i>
działanie na układ naczyniowy				
Arterenol (Levophed, Norepinephrine)				
DL <sub>50</sub>				
działanie na układ naczyniowy	0,003 <i>iv</i>	0,003 <i>iv</i>	0,003 <i>iv</i>	0,003 <i>iv</i>
Atropina	90 <i>iv</i>	280 <i>ip</i>	71 <i>iv</i>	100 <i>iv</i>
DL <sub>50</sub>	250 <i>ip</i>	450 <i>sc</i>	370 <i>sc</i>	
efekt antycholinergiczny	0,05 <i>sc</i>	3 <i>sc</i>	0,1 <i>im</i>	0,05 <i>sc</i>
w premedykacji przed znieczuleniem ogólnym	0,05 <i>sc</i>	0,05 <i>sc</i>	0,05 <i>sc</i>	0,1 <i>sc</i>
Bemegrid (Megimide)				
DL <sub>50</sub>	20 <i>iv</i>	16 <i>iv</i>	25 <i>iv</i>	
efekt analeptyczny	10 <i>iv</i>	30 <i>ip</i>	1 <i>iv</i>	10 <i>iv</i>
Calcium chloratum				
DL <sub>50</sub>		160 <i>iv</i>	270 <i>iv</i>	270 <i>iv</i>
Coffeinum				
DL <sub>50</sub>	100 <i>iv</i>	105 <i>iv</i>	90 <i>iv</i>	175 <i>iv</i>
	185 <i>sc</i>	250 <i>sc</i>	270 <i>sc</i>	110 <i>sc</i>

Lek	Mysz	Szczur	Królik	Pies
efekt pobudzający OUN	20 <i>sc</i>	15 <i>sc</i>	25 <i>iv</i>	50 <i>sc</i>
Chloropromazyna (Largaktyl)				
DL <sub>50</sub>	26 <i>iv</i>	29 <i>iv</i>	16 <i>iv</i>	30 <i>iv</i>
efekt uspokajający	1 <i>iv</i>	8 <i>ip</i>	10 <i>iv</i>	4 <i>im</i>
Chlorotiazyd				
DL <sub>50</sub>	1120 <i>iv</i>	1300 <i>ip</i>		1000 <i>iv</i>
efekt moczopędny		100 <i>ip</i>		6 <i>iv</i> lub 3 <i>po</i>
Kodeina				
DL <sub>50</sub>	395 <i>po</i>	540 <i>po</i>	100 <i>po</i>	200 <i>po</i>
efekt przeciwbó- lowy	90 <i>po</i>	22 <i>po</i>	10 <i>po</i>	5 <i>po</i>
Digitoksyna				
DL <sub>50</sub>	14 <i>sc</i>	12 <i>iv</i>	3 <i>iv</i>	0,3 <i>iv</i>
działanie na m. ser- cowy (dawka ma- ksym. dobową)				0,03 <i>iv</i>
Epinefryna (adrenalina)				
DL <sub>50</sub>	4 <i>ip</i>	0,9 <i>iv</i>	0,2 <i>iv</i>	0,15 <i>iv</i>
działanie na układ krążenia		0,003 <i>iv</i>	0,003 <i>iv</i>	0,003 <i>iv</i>
Hydralazyna (Apresolina)				
DL <sub>50</sub>	80 <i>ip</i>			64 <i>iv</i>
działanie na układ krążenia		1 <i>iv</i>		1 <i>iv</i>
Hydrochlorotiazyd				
DL <sub>50</sub>	880 <i>iv</i>	230 <i>ip</i>	460 <i>iv</i>	250 <i>iv</i>
działanie moczopę- dne		15 <i>ip</i>		0,5 <i>iv</i> lub 0,25 <i>po</i>
<i>Magnesium Sulph.</i>				
DL <sub>50</sub>	1100 <i>iv</i>	1100 <i>iv</i>	1100 <i>iv</i>	750 <i>iv</i>
Morfina				
DL <sub>50</sub>	531 <i>sc</i>	572 <i>sc</i>	600 <i>sc</i>	210 <i>sc</i>
efekt przeciwbó- lowy	7 <i>sc</i>	1,6 <i>sc</i>	15 <i>sc</i>	4 <i>sc</i>
<i>Pethidium</i> (Dolargan, Dolan- tyna)				
DL <sub>50</sub>	150 <i>ip</i>	94 <i>ip</i>	30 <i>iv</i>	100 <i>iv</i>
efekt przeciwbó- lowy	40 <i>ip</i>	50 <i>ip</i>	10 <i>iv</i>	2 <i>iv</i> lub 10 <i>im</i>
Pilokarpina				
DL <sub>50</sub>	500 <i>ip</i>		175 <i>iv</i>	
efekt choliner-				

Lek	Mysz	Szczur	Królik	Pies
giczny		160 sc	5 sc	3 iv lub 0,7 sc
<i>Phenacetinum</i>				
DL <sub>50</sub>	1800 po	1800 po	1250 sc	750 po
efekt przeciwbó- lowy, przeciwgo- rączkowy		220 po	500 po	1000* po
<i>Prokainum XX</i> (Nowokaina)				
DL <sub>50</sub>	45 iv 800 sc	50 iv 2100.sc	57 iv 460 sc	62 iv 250 sc
W celu znieczulenia miejscowego używane są roztwory od 0,25 do 1%				
<i>Prostygmina</i>				
DL <sub>50</sub>	0,36 iv	0,16 iv	0,25 iv	20 iv
efekt cholinergiczny				0,025 iv
<i>Strofantyna</i>				
DL <sub>50</sub>	20 ip	17 iv	0,2 iv	0,12 iv
działanie na m. sercowy			0,05 iv	0,025 iv
<i>Teofilina</i>				
DL <sub>50</sub>	140 po	190 po	150 po	
działanie na układ krążenia		150 iv	35 iv	10 iv

Bez względu na rodzaj doświadczenia nie wolno zaniedbać podawania leków przeciwbólowych psom w ciągu kilku pierwszych dni po operacji. Niestety dość często zdarza się, że eksperymentator kończąc doświadczenie w późnych godzinach popołudniowych zostawia psa, który jeszcze nie całkowicie obudził się po znieczuleniu ogólnym, zapominając o podaniu mu leków przeciwbólowych.

### 4.3. Antybiotyki

Antybiotyki podaje się zapobiegawczo po wszystkich większych zabiegach doświadczalnych połączonych z dłuższą obserwacją. Należy pamiętać, że w jelicie zdrowych psów znajduje się wiele drobnoustrojów, które w niesprzyjających warunkach mogą być przyczyną zakażenia wikłającego przebieg doświadczenia. W jelitach zdrowego psa znajdują się następujące bakterie: *Escherichia coli* u 97% psów, *Clostridium perfringens* u 93%, paciorkowce niehemolizujące u 96%, gronkowiec biały u 82%, Gram-dodatnie zarodnikujące bakterie

u 25%, bakterie dyfteryeczne u 22%, paciorkowce hemolizujące u 18%, *Proteus vulgaris* u 10%, *Aerobacter aerogenes* u 6,8% i *Pseudomonas aeruginosa* u 3,4% (wg badań Pulaskiego).

Zahamowanie wzrostu bakterii jelitowych u psów najłatwiej uzyskuje się, stosując zapobiegawczo chlortetracyklinę łącznie z ftalilsulfatiazolem. Podobny efekt, nieco krócej jednak trwający, uzyskuje się podając neomycynę i ftalilsulfatiazol lub też samą neomycynę w dawce 2 g.

Bardzo istotne jest również zapobiegawcze podawanie antybiotyków zwierzętom w doświadczalnym przeszczepieniu wątroby.

Do najczęściej stosowanych antybiotyków należą penicylina, streptomycyna, tetracykliny, neomycyna, chloramfenikol. Dawkowanie antybiotyków podano w tabeli 4.2.

Tabela 4.2.

**Dawki antybiotyków stosowanych u psów (3)**

Antybiotyk	Droga podania	Dawka
<i>Chloramphenicol</i>	<i>iv</i> lub <i>im</i>	10 mg/kg/dobę
	<i>per os</i>	50 — 100 mg/kg/dobę
<i>Chlortetracyclinum hydrochloricum</i>	<i>iv</i>	5 — 10 mg/kg/dobę
	<i>per os</i>	50 — 100 mg/kg/dobę
<i>Debecilinum</i>	<i>im</i>	30 — 60 000 j/kg co 3—6 dni
<i>Erythromycinum</i>	<i>per os</i>	8,8 mg/kg/dobę
<i>Oxytetracyclinum hydrochloricum</i>	<i>iv</i> lub <i>im</i>	4,5 — 11 mg/kg/dobę
	<i>per os</i>	55 — 110 mg/kg/dobę
<i>Penicillinum G proc.</i>	<i>im</i>	10 — 20 000 j/kg/dobę
<i>Penicillinum G crist.</i>	<i>im</i>	10 000 j/kg co 4 godz.
<i>Streptomycinum</i>	<i>im</i>	10 — 25 mg/kg/dobę
<i>Tetracyclinum hydrochloricum</i>	<i>iv</i>	4,5 — 11 mg/kg/dobę
	<i>per os</i>	45 — 110 mg/kg/dobę

Szczegółowe informacje dotyczące wrażliwości poszczególnych drobnoustrojów na antybiotyki, ocenę stężenia w surowicy krwi, rozmieszczenie w organizmie i drogi wydalania znaleźć można w dostępnych podręcznikach farmakologii weterynaryjnej (3, 5).

#### 4.4. Sulfonamidy

Większość sulfonamidów wchłania się z jelit dobrze. Wyjątek stanowi oddzielna grupa sulfonamidów trudno wchłaniających się (patrz dalej), które stosuje się wyłącznie w celu uzyskania

efektu leczniczego w jelitach. Istnieją pewne różnice gatunkowe we wchłanianiu sulfonamidów. U psów wchłaniają się one dobrze. U świń wchłanianie ich jest gorsze niż u psów ze względu na większą objętość treści pokarmowej w żołądku.

Dawkowanie sulfonamidów poszczególnych preparatów sulfonamidowych u psów przedstawiane jest w tabeli 4.3.

Tabela 4.3.

**Dawki doustne sulfonamidów u psów (w g/kg ciężaru ciała) (3)**

Sulfonamidy	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
Sulfonamid	0,14	0,07 co 12 godz.
Sulfatiazol	0,14	0,07 co 12 godz.
Sulfadiazyna	0,14	0,07 co 12 godz.
Sulfametazyna	0,14	0,07 co 12 godz.
Sulfaguanidyna	0,14	0,07 co 8 godz.
Ftalilsulfatiazol	0,14	0,045 co 8 godz.

Do sulfonamidów trudno wchłaniających się z przewodu pokarmowego należą sulfoguanidyna i ftalilsulfatiazol.

#### 4.5. Leki moczopędne

Leki moczopędne stosuje się zwykle po przeszczepieniu nerek. Można stosować je też (jeśli nie zaburza to protokołu doświadczalnego) po wszystkich większych zabiegach operacyjnych, w których istnieje ryzyko powikłania w postaci ostrej niezapalnej niewydolności nerek. Najczęściej stosuje się furosemid (lasix), który podaje się dożylnie (ampułki po 20 mg; dawkowanie dla psów 1—2 mg/kg ciężaru ciała). Do innych stosowanych leków moczopędnych należą preparaty z grupy środków ksantynowych (teofilina, teobromina), leki zakwaszające (chlorek amonowy), leki sodopędne (chlorotiazyd i hydrochlorotiazyd — dawki patrz tabela 4.1.) i preparaty z grupy spiro-laktonów (aldakton).

#### 4.6. Leki przeciwzkrzepowe

Do najczęściej stosowanych leków przeciwzapalnych należy heparyna. Zwykle używa się ją w przebiegu perfuzji pozaustrojowej wątroby lub perfuzji narządowych w układzie biologicznym (izolowany narząd perfundowany przez psa w układzie allogennym). Wstępna dawka heparyny w takich do-

świadczeniach wynosi od 3 do 5 mg/kg ciężaru ciała. W piśmiennictwie anglosaskim istnieje zgodny pogląd, że dla osiągnięcia pożądanego efektu wstępna dawka heparyny powinna wynosić od 5 do 8 mg/kg ciężaru ciała. Według naszego doświadczenia analogiczne dawki dostępnego w Polsce preparatu soli sodowej heparyny (Heparinum Polfa) są zbyt wysokie i prowadzą do skazy krwotocznej. Zazwyczaj wstępna dawka heparyny nie przekracza 3—4 mg/kg ciężaru ciała. Dalsze podawanie heparyny w przebiegu perfuzji narządowych zależy od wyniku czasu krzepnięcia, który należy kontrolować co 15—30 minut.

Do doustnych leków przeciwzakrzepowych należy dwukumarol i sintrom. Dwukumarol podaje się pierwszego dnia w dawce 4,5 mg/kg ciężaru ciała, zmniejszając następnie dawkę do 2,5 mg/kg ciężaru ciała pod kontrolą czasu protrombinowego. Leki tej grupy używa się w pracowni doświadczalnej niesłychanie rzadko.

Leki zmniejszające agregację płytek (Periactin) i leki antyfibrynolityczne (EACA, AMCHA, PAMBA) stosowane są w przebiegu perfuzji pozaustrojowej wątroby w układzie ksenogennym i w badaniach nad mechanizmami procesu nadostrego odrzucenia narządów. Trudno o podanie dokładnej dawki tych leków, ponieważ zależy ona od szczegółowego protokołu doświadczenia. Podawanie ich wymaga stałej dokładnej kontroli układu krzepnięcia i fibrylizacji.

#### **4.7. Leki immunosupresyjne**

Określenie immunosupresja oznacza modyfikację któregoś z etapów odczynu immunologicznego, począwszy od „rozpoznania” antygeny przez produkcję przeciwciał, ich transport i zwiążanie z antygenem aż do zniszczenia komórki.

Tak szeroko pojęte określenie pojęcia immunosupresji oznacza modyfikację odczynu ustroju za pomocą napromieniania (napromienianie całego ciała, napromienianie krwi lub selektywne napromienianie układu chłonnego), podawania preparatów chemicznych (antymetabolity, antymitotyki, antybiotyki i hormony sterydowe nadnerczy) zmniejszania liczby limfocytów poprzez drenaż chłonki przewodu piersiowego i wreszcie stosowania „biologicznych” preparatów immunosupresyjnych, jak globulina antylimfocytarna czy rybonukleaza.

Tabela 4.4.

Srednie dawki najczęściej stosowanych preparatów immunosupresyjnych (w mg/kg/dobę)

Preparat	Mysz	Królik	Pies
Kortyzon	20 <i>sc</i>	2 — 5 <i>im</i>	20 <i>iv</i> lub <i>po</i>
Cyklofosfamid	50 <i>ip</i>	25 <i>ip</i>	5 — 10 <i>po</i>
6-merkaptopuryna	10 — 50 <i>ip</i>	10 — 15 <i>ip</i>	2 — 3 <i>po</i>
Imuran			5 — 8 <i>po</i>
Methotrexate	4 — 5 <i>ip</i>	1,5 — 6 <i>ip</i>	0,15 — 0,5 <i>sc</i>

Podane w tabeli dawki stanowią mogą jedynie pewną pomoc w ustaleniu własnego protokołu immunosupresyjnego. Codzienne ustalanie dawki leku musi odbywać się po kontroli leukocytozy i liczby płytek krwi oraz stanu ogólnego zwierzęcia. W miarę zwiększania dawek leku i przedłużania czasu jego podawania zwiększają się objawy toksyczne i część zwierząt ginie.

Omówienie wszystkich zagadnień związanych z immunosupresją w odniesieniu do przeszczepiania narządów przekraczałoby ramy tego rozdziału. Omówione zostaną jedynie podstawowe grupy chemicznych leków immunosupresyjnych, które stosuje się po przeszczepieniu narządu u zwierząt doświadczalnych.

Tabela 4.5.

Niektóre działania uboczne leków immunosupresyjnych (2)

Promieniowanie jonizujące	leukopenia, trombopenia, zakażenia, możliwość rozwoju białaczek i nowotworów
Cyklofosfamid	<i>stomatitis</i> , <i>cystitis</i> , łysienie, limfopenia, uszkodzenie cewek nerkowych
Mitomycyna	leukopenia, zakażenia, objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego
Iperyt azotowy	pancytopenia, żółtaczką cholestatyczną
6-Merkaptopuryna, Imuran	niedokrwistość megaloblastyczna, uszkodzenie wątroby
Ametopteryna	demineralizacja kości, jaskra, cukrzyca, skłonność do zakażeń, zapalenie trzustki
Sterydy nadnerczowe	trombocytopenia, choroba posurowicza, możliwość rozwoju nowotworów typu mięsaka siateczki
Surowica antylimfocytarna	

Stosowane preparaty chemiczne o działaniu immunosupresyjnym można podzielić na cztery grupy (2.4.):

#### Związki alkilujące.

Preparaty te zawierają aktywną grupę alkilową posiadającą zdolność łączenia się z kwasami nukleinowymi, zwłaszcza

z DNA komórek, co prowadzi do upośledzenia syntezy białka, zahamowania mitozy komórkowej, a w efekcie do śmierci komórki. Do grupy tej należą: pochodne iperytu azotowego, chlorambucil (leukeran), cyklofosfamid (endoksan, cytoksan).

#### **Antymetabolity.**

Są to związki chemiczne o budowie chemicznej zbliżonej do określonych metabolitów biorących udział w syntezie DNA i RNA w komórkach żywych. Związki te blokując procesy enzymatyczne komórki hamują jej podział. Są one więc swoistymi inhibitorami enzymów komórkowych. W zależności od miejsca włączenia się związku w cykl biosyntezy DNA lub RNA wyróżnia się kilka grup metabolitów:

**Antagoniści kwasu foliowego.** Związki te m. in. uniemożliwiają przekształcenie się kwasu foliowego w jego biologicznie czynną postać oraz hamują syntezę DNA przez zaburzenie syntezy związków purynowych, utrudniając podział komórki. Najbardziej znanym ze związków tej grupy jest ametopteryna (Methotrexate).

**Analogony zasad purynowych (adeniny i guaniny).** Zasady purynowe — adenina i guanina — w postaci nukleotydów kwasu adenilowego i kwasu guaninowego są używane do syntezy kwasów nukleinowych. Analogiem adeniny jest 6-merkaptopuryna i jej pochodna imuran. Są to najczęściej używane preparaty immunosupresyjne w przeszczepianiu narządów. Analogonem guaniny jest 6-tioguanina.

**Analogony zasad pirymidynowych.** Zasady pirymidynowe (cytozyna, tymina, uracyl), podobnie jak zasady purynowe, stanowią podstawowe związki biorące udział w syntezie nukleoproteidów komórkowych. Przedstawicielem najczęściej stosowanych preparatów tej grupy jest 5-fluorouracyl.

**Związki antagonistyczne glutaminy.** Glutamina bierze udział w procesach enzymatycznych biosyntezy związków purynowych i pirymidynowych. Azaseryna (antybiotyk), która jest związkiem antagonistycznym glutaminy, wypiera glutaminę z jej reakcji enzymatycznych, upośledzając w ten sposób syntezę związków purynowych i pirymidynowych.

#### **Antybiotyki.**

Antybiotyki otrzymane z różnych odmian szczepu *Streptomyces* wywierają działanie przeciwo proliferacyjne, zaburzając syntezę kwasów nukleinowych oraz upośledzając glikolizę. Do preparatów tej grupy stosowanych w przeszczepianiu narządów należą Aktynomycyna D (C<sub>1</sub>), Mitomycyna C (T—431) i Sanamycyna (Aktynomycyna C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub>).

## **Sterydy kory nadnerczy.**

Działanie hormonów sterydowych jest złożone i polega m.in. na: zahamowaniu fagocytozy, zahamowaniu syntezy białka i przeciwciał, hamowaniu reakcji antygen-przeciwciało, działaniu przeciwkomplementarnym i limfolitycznym.

Do najczęściej stosowanych preparatów należą prednizon i prednizolon.

## **Alkaloidy roślinne.**

Mają one silne działanie cytostatyczne. Hamują procesy podziału komórek. Ponadto mają działanie leukopeniczne. Do preparatów tej grupy stosowanych po przeszczepianiu narządów należy Vinblastyna.

## **Globulina antylimfocytna.**

Stanowi ona obok imuranu i prednizonu jeden z podstawowych preparatów immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządu.

W celu uzyskania surowicy antylimfocytarnej uodparnia się królika lub konia zawiesiną limfocytów (z chłonki przewodu piersiowego lub krwi obwodowej) lub tymocytów. Istnieje wiele sposobów immunizacji w zależności od rodzaju używanego antygeny i drogi wstrzykiwania antygeny (dożylna, podskórna z adjuwantem Freund'a, dootrzewnowa). Czas immunizacji waha się w granicach od 3 tygodni (króliki) do 3–6 miesięcy (konie).

Z uzyskanej surowicy absorbuje się przeciwciała skierowane przeciw krwinkom czerwonym i białkom krwi, a następnie przygotowuje się jej frakcję IgG, która zawiera większość przeciwciał antylimfocytnych o działaniu immunosupresyjnym. Właściwości immunosupresyjne surowicy ocenia się za pomocą wielu testów laboratoryjnych, sprawdzając jej miano cytotoksyczne, opsonizacyjne, hamowania tworzenia rozełek i in.

Ustalenie skutecznej dawki globuliny antylimfocytarnej i optymalnego schematu jej podawania (droga i czas) jest trudne, ponieważ nie ma dotąd w pełni standaryzowanych metod immunizacji i poszczególne preparaty różnią się od siebie właściwościami immunosupresyjnymi. U psów zazwyczaj podawanie globuliny rozpoczyna się przed przeszczepieniem narządu (od 2 do 5 dni) w dawce od 15 do 25 mg/kg ciężaru ciała/dobę w postaci iniekcji domięśniowej lub dożylniej.

Najczęściej surowicę antylimfocytarną podaje się łącznie z imuranem i prednizonem. Podawanie surowicy należy rozpocząć na 2—3 dni przed przeszczepieniem narządu. Od dnia przeszczepu podaje się imuran w dawce 5—10 mg/kg ciężaru ciała i prednizon w dawce 5—15 mg/kg ciężaru ciała. Dawkę imuranu zazwyczaj trzeba po 3—5 dniach obniżyć ze względu na rozwijającą się leukopenię.

Różnice w stosowanych dawkach leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu skóry i poszczególnych narządów ustalono empirycznie i są one chyba odzwierciedleniem różnic antygenowych między poszczególnymi narządami. Wiadomo, że przy zastosowaniu takiej samej dawki leków immunosupresyjnych przeszczep allogenny skóry przeżywa krócej niż przeszczep allogenny nerki. Wiadomo również, że w celu przedłużenia przeżycia przeszczepu wątroby czy płuca dawka leków immunosupresyjnych musi być większa niż stosowane po przeszczepieniu nerki.

Dodatkowy kłopot w ustaleniu sztywnych schematów leczenia immunosupresyjnego stanowi fakt różnej reakcji poszczególnych zwierząt i pojawianie się powikłań leczenia.

#### **4.8. Eutanazja**

Eutanazja oznacza bezbolesne, humanitarne uśmiercanie zwierząt. Zwierzęta uśmierca się po okresie obserwacji w celu przeprowadzenia badania pośmiertnego, które umożliwia kontrolę makro- i mikroskopową zmian w poszczególnych narządach.

Wybór metody zależy od rodzaju przeprowadzanego doświadczenia, ponieważ niektóre ze stosowanych preparatów mogą wywoływać zmiany makro- i mikroskopowe w poszczególnych narządach (np. cytrynian lub chlorek potasu wywołuje zmiany w mięśniu sercowym). Niektóre doświadczenia wymagają przetaczania znacznych ilości krwi. Wymaga to pobrania krwi od innego psa, który zostanie w trakcie skrwawienia uśmiercony. Nie wolno skrwawiać zwierzęcia w takim celu bez uśpienia ogólnego. Trzeba jednak pamiętać, że uśpienie barbituranowe może niekorzystnie wpłynąć na przebieg doświadczenia, podczas którego przetacza się pobraną krew. Najprostszym sposobem jest wprowadzenie do znieczulenia ogólnego za pomocą eteru metodą otwartą, a następnie skrwawianie zwierzęcia.

Najlepszym preparatem do uśmiercania zwierzęcia są bar-

biturany. Jedyną wadą jest konieczność używania znacznych ilości środka. Dawka śmiertelna barbituranów działa porażająco na ośrodek oddechowy i naczynioruchowy.

Dożylne wprowadzenie siarczanu magnezowego stosowane jest do uśmiercania większych zwierząt. Utrata świadomości następuje przed porażeniem ośrodka oddechowego. Podaje się dożylnie (lub dosercowo u małych zwierząt) nasycony (25%) roztwór siarczanu magnezowego w ilości około 15 g/kg (dla psa).

Do innych rzadziej stosowanych w pracowni doświadczalnej preparatów należy wodzian chloru, który stosowany jest przy uśmiercaniu większych zwierząt, lub chloroform.

Dożylne wprowadzenie chlorku potasowego (10% roztwór) w ilości 20—30 ml powoduje natychmiastowy zgon w wyniku zatrzymania serca.

Najprostszym sposobem uśmiercania myszy lub szczurów jest mechaniczne uszkodzenie rdzenia kręgowego.

## Piśmiennictwo

1. Barnes C. D., Eltherington L. G.: Drug dosage in laboratory animals. University of California Press, Berkeley 1966. — 2. Bogdanikowa B.: Podstawy i możliwości immunosupresji. Symp. Med. Współcz., tom VI, PZWL, Warszawa 1970. — 3. Jones L. M.: Farmakologia i farmakoterapia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 1964. — 4. Polubiec A.: Przegląd preparatów cytostatycznych. Pol. Arch. Med. Wewn., 1968, 40, 245. — 5. Woodard G.: Principles in drug administration. Rozdz. w: „Methods of Animal Experimentation” (W. I. Gay, wyd.). Academic Press, New York 1965.

## 5. ZNIECZULENIE U ZWIERZĄT DOŚWIADCZALNYCH

Krótkie to omówienie ma na celu przedstawienie ogólnych zasad znieczulenia zwierząt laboratoryjnych. Szczegółowe omówienie środków stosowanych w anestezjologii weterynaryjnej, farmakologicznego przygotowania zwierząt do znieczulenia, postępowania w czasie narkozy i zapobieganie powikłaniom znaleźć można w dostępnych w Polsce podręcznikach (2, 3). Trudności, jakie napotyka w swojej pracy anestezjolog w pracowni doświadczalnej, różnią się znacznie od spotykanych w klinice ludzkiej. Prowadząc znieczulenie ogólne u zwierząt, należy pamiętać o różnicach anatomicznych między poszczególnymi gatunkami i odmiennościami reakcji fizjologicznych.

### 5.1. Podstawowe zasady stosowania preparatów do znieczulenia ogólnego

**Idealny środek anestetyczny** powinien być łatwy w stosowaniu, szybko działający, nie drażniący, pozbawiony nieprzyjemnego zapachu i bezpieczny. Eksperymentator chciałby, aby preparat był tani, zapobiegał odczuwaniu bólu przez zwierzę, powodował zwiotczenie mięśni, zmniejszał krwawienie kapilarne wpływając na zmniejszenie wstrząsu chirurgicznego, a jednocześnie nie wpływał na przebieg doświadczenia.

Preparaty do znieczulenia ogólnego można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należą preparaty stosowane do wziewania, takie jak eter, podtlenek azotu czy halotan, do drugiej zaś do wstrzyknięć, np. barbiturany i wodzian chlorału. Inne preparaty, jak analgetyki, trankwilizery, środki zwiotczające, mogą być stosowane jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego.

**Wiek zwierząt.** Bardzo młode zwierzęta są wrażliwsze na działanie preparatów do znieczulenia ogólnego. Przemiana (rozkład i wydalanie) leków anestetycznych u bardzo młodych zwierząt jest mniej skuteczna niż u zwierząt starszych, ze względu na czynność wątroby i nerek.

**Ciężar ciała.** Dawkę podawanych leków ustala się biorąc pod uwagę ciężar ciała zwierzęcia. Nadmiaru tkanki tłuszczowej nie należy traktować jako prawdziwego ciężaru ciała.

**Czas podawania leku.** Zwierzę powinno być głodzone przez okres 12 godzin przed znieczuleniem, aby uniknąć wymiotów i aspiracji ich treści do płuc w czasie wprowadzenia do znieczulenia.

Przed wprowadzeniem do znieczulenia nie należy walczyć ze zwierzęciem przy wyjmowaniu go z klatki. Wprowadzenie do znieczulenia zwierzęcia przestraszonego, zmęczonego walką wymaga podania znacznie większych niż rzeczywiście potrzebne ilości leku i może skończyć się zgonem. Zwierzęta zmęczone lub przechodzące wiele operacji są bardziej wrażliwe na działanie leków znieczulających.

**Droga podawania.** Wziewne środki znieczulające stosuje się metodą otwartą na maskę lub po wprowadzeniu rurki dotchawiczej metodą półzamkniętą lub zamkniętą. Preparaty niewziewne można stosować dożylnie, dootrzewnowo, domięśniowo lub doustnie. Podanie dożylnie pozwala na dokładne obliczenie podanej dawki.

**Rodzaj doświadczenia.** Wybór stosowanego preparatu zależy od rodzaju doświadczenia. Dla przykładu znieczulenie zwierząt (psów, świń) do przeszczepienia wątroby powinno odbywać się z użyciem preparatów wziewnych. Nie wolno w tych przypadkach stosować barbituranów.

**Powikłania występujące w czasie znieczulenia.** Wszystkie preparaty używane do narkozy wywołują zahamowanie czynności ośrodka oddechowego. Nasilenie zależy od rodzaju środka i jego dawki. Przyczyną zaburzeń oddechowych mogą być również czynniki mechaniczne. Zdarza się to szczególnie często w przypadkach, gdy pies uspijony jest za pomocą barbituranów do krótko trwającego zabiegu bez intubacji. Niedotlenowanie prowadzi do znanych zaburzeń ogólnoustrojowych z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej.

W czasie znieczulenia zdarzać się mogą zaburzenia rytmu serca, a nawet zatrzymanie krążenia. Zwykle zależne jest to od błędnego postępowania anestezjologicznego.

Po zakończeniu doświadczenia należy koniecznie odczekać do chwili, gdy pies w pełni wybudzi się z narkozy. Pozostawienie go w klatce bez opieki, czasem zbyt wcześnie rozintubowanego, może prowadzić do ciężkich powikłań, które mogą zniszczyć wynik całego doświadczenia.

## 5.2. Przygotowanie do znieczulenia (premedykacja)

Podstawowym założeniem premedykacji jest uspokojenie zwierzęcia (psa, świni) przy jednoczesnym zahamowaniu czynności układu wegetatywnego. Do najczęściej stosowanych preparatów należą leki z grupy fenotiazyny, morfina i atropina. Preparatów pochodnych fenotiazyny nie należy stosować u młodych szczeniąt oraz u starych psów. Podawanie morfiny zapobiega wystąpieniu okresu podniecenia przednarkotycznego oraz powoduje zahamowanie odruchów współczulnych. Ze względu na jednoczesny wzrost napięcia układu przywspółczulnego należy podawać ją razem z preparatami wagołitycznymi (atropina). Używając do znieczulenia ogólnego barbituranów u psów, u których stosowano premedykację, należy pamiętać o bardzo wolnym wstrzykiwaniu leku (2).

Do najczęściej stosowanych leków w premedykacji należą atropina, chloropromazyna, morfina.

**Atropina.** Podaje się ją podskórnie w dawce nie przekraczającej 0,1 mg/kg ciężaru ciała. Należy unikać dożylnego podawania morfiny psom.

**Chloropromazyna.** Preparat produkcji krajowej nazywa się Trankwilina. Przeznaczona jest raczej dla dużych zwierząt (konie, krowy) ze względu na opakowanie. Dla psów nadaje się Fenactil-Polfa. Najczęściej stosowana dawka wynosi 2 mg/kg ciężaru ciała po podaniu domięśniowym lub dożylnym. Podawanie dożylnie jest nieco niebezpieczne ze względu na możliwość obniżenia ciśnienia tętniczego.

**Morfina.** Najczęściej stosuje się ją z atropiną. Dawka morfiny u psa zazwyczaj wynosi 2 mg/kg ciężaru ciała, u zwierząt starszych obniża się ją do 1 mg/kg ciężaru ciała.

Morfina odgrywa ważną rolę w zabiegach chirurgicznych u psów. Łagodzi ból, ułatwia unieruchomienie zwierzęcia przed znieczuleniem ogólnym i pozwala na zmniejszenie ilości środka znieczulającego.

Morfinę należy podawać przynajmniej na 45 minut przed rozpoczęciem znieczulenia. Zahamowanie czynności ośrodka oddechowego mija po około 30 minutach, natomiast zahamowanie ośrodków korowych trwa nadal, pozwalając na zmniejszenie potrzebnej ilości środka usypiającego.

### 5.3. Znieczulenie wziewne

Ten typ znieczulenia stosowany jest do wszystkich dłużej trwających zabiegów operacyjnych. Znieczulenie wziewne przydatne jest szczególnie w doświadczeniach na wątrobie, w których może dojść do przejściowej niewydolności tego narządu (m.in. faza anhepatyczna w przebiegu przeszczepienia wątroby). Stosowanie znieczulenia barbituranowego w takich przypadkach prowadzi prawie zawsze do niepomyślnego zejścia.

**Metoda otwarta** (z użyciem maski). Płynny preparat anestetyczny podaje się na maskę. Wydech odbywa się swobodnie, ponieważ maska nie przylega ściśle do twarzy zwierzęcia, a pary płynu znieczulającego przedostają się do otaczającej atmosfery. Jest to najstarszy sposób znieczulenia, prawie już zaniechany.

**Uśpienie w układzie półotwartym.** Sposób ten wymaga intubacji dotchawiczej i zastawki wydechowej w układzie. W czasie samoistnego wdechu mieszanina par środka znieczulającego i powietrza (lub tlenu) wchodzi do dróg oddechowych. Metoda nie zapewnia bezpieczeństwa pracy w sali operacyjnej w przypadku stosowania elektrokoagulacji.

**Układ półzamknięty i zamknięty** wymaga intubacji dotchawiczej. Dzięki systemowi zastawek jedno- lub dwukierunkowych zwierzę oddycha parami środka znieczulającego z tlenem lub powietrzem. W czasie wdechu nabiera mieszaninę gazów (eter + tlen, halotan + tlen, podtlenek azotu + tlen), a część powietrza wydychanego wydostaje się na zewnątrz (układ półzamknięty) lub recyrkułuje dzięki włączeniu do układu pochłaniacza (układ zamknięty).

Technika intubacji psa. Po wprowadzeniu do znieczulenia za pomocą eunarkonu lub innego barbituranu psa układa się na wznak. Po otwarciu pyska przez uniesienie żuchwy wyciąga się język i przytrzymuje go przez gazik ręką lub odpowiednim narzędziem. Wprowadzając laryngoskop o długim, prostym ramieniu dochodzi się do nagłośni. Po jej uniesieniu zwykle łatwo udaje się wprowadzić rurkę dotchawiczą. Intubację świń zazwyczaj można wykonać w analogiczny sposób pod warunkiem, że ramię laryngoskopu jest odpowiednio długie. Zewnętrzny koniec rurki wprowadzonej do tchawicy przywiązuje się bandażem do pyska i po wypełnieniu balonika, który zapewnia szczelność układu, łączy z całym układem do znieczulenia.

Najczęściej używanym preparatem do znieczulenia wziewnego jest eter. Pozwala on na osiągnięcie głębokiej narkozy chirurgicznej ze znacznym zwiotczeniem mięśni. W czasie wprowadzenia za pomocą eteru stężenie jego par jest dość znaczne (10—15%). Dla podtrzymania narkozy wystarcza stężenie 3—4% par eteru. Nie nadaje się do doświadczeń na narządach klatki piersiowej.

Halotan jest bardzo dobrym preparatem do znieczulenia ogólnego, szczególnie w doświadczeniach na sercu i płucach oraz w czasie przeszczepiania wątroby. W czasie wprowadzenia stosuje się stężenie par halotanu od 2 do 4%, dla podtrzymania narkozy wystarcza od 0,5 do 1,5%. Jest to drogi preparat, dlatego stosuje się go zawsze w układzie zamkniętym lub półzamkniętym z pochłaniaczem.

#### **5.4. Znieczulenie ogólne z użyciem preparatów niewziewnych**

Do grupy tej należą barbiturany, wodzian chloralu oraz inne rzadziej stosowane preparaty.

Do zasadniczych zalet tego typu znieczulenia ogólnego należy łatwość wprowadzenia do znieczulenia. Dodatkową zaletą jest fakt, że eksperymentator może sam uśpić psa, a następnie prowadzić doświadczenie. W zasadzie nie jest potrzebna stała opieka anestezjologiczna.

Wadą tego typu znieczulenia jest trudniejsza niż w narkozie wziewnej kontrola stanu zwierzęcia. Preparaty wziewne ulegają szybkiemu wydaleniu po zaprzestaniu ich podawania, natomiast preparaty wstrzykiwane dożylnie przestają działać dopiero po wydaleniu przez nerki lub zmetabolizowaniu w wątrobie, stąd łatwiej o nieodwracalne powikłania przy przedawkowaniu preparatu.

##### **Barbiturany.**

Barbiturany mają działanie usypiające, a w większych dawkach znieczulające.

**Działanie barbituranów na ośrodkowy układ nerwowy** polega głównie na hamowaniu czynności ośrodkowego układu nerwowego (głównie kory mózgowej). Wszystkie barbiturany wywierają podobne działanie na układ nerwowy, różniąc się wielkością skutecznej dawki, szybkością i czasem trwania znieczulenia oraz drogą podawania.

**Działanie na ośrodek oddechowy.** Lecnicze dawki barbituranów powodują spłylenie oddechu. Przy zbyt szybkim dożylnym podawaniu powstaje bezdech. Większe dawki wywierają znaczny wpływ hamujący na ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym.

**Działanie na układ krążenia.** Barbiturany nie wywierają bezpośredniego toksycznego wpływu na m. sercowy. Stężenie ich wywiera większy wpływ na ośrodek naczynioworu-chowy niż ogólna podana dawka.

**Działanie na nerki.** Nie wywierają one bezpośredniego wpływu na nerki, natomiast skutek obniżenia ciśnienia tętniczego może dojść do zaburzenia czynności nerek w następstwie znieczulenia barbituranowego.

**Wpływ na wątrobę.** Lecnicze dawki barbituranów nie wpływają w zasadzie na czynność wątroby, ponieważ jednak lek jest metabolizowany w wątrobie, znieczulenie tymi preparatami nie powinno być stosowane u zwierząt w czasie przeszczepienia wątroby oraz w doświadczeniach, w których dojść może do niewydolności tego narządu.

Po wprowadzeniu dożylnym barbiturany znajdują się we krwi w wykrywalnym stężeniu jedynie przez kilka minut, dopóki nie przejdą do tkanek. Barbiturany wydalane są przez nerki do moczu lub też metabolizowane przez utlenienie w wątrobie, co powoduje ich rozkład. Uszkodzenie nerek upośledza wydalanie barbituranów z organizmu, stąd dawkowanie musi być ostrożne.

Do długo działających barbituranów należą — luminal i weronal, do krótko działających — eunarkon, pentobarbital i sekobarbital, do bardzo krótko działających — narkozan, pentotal i tiamylal. Dawki większości stosowanych barbituranów i wodzianu chloralu podano w tabeli 5.1. Do najczęściej używanych w Polsce należą eunarkon i pentobarbital (nembutal).

**Eunarkon.** Należy do barbituranów krótko działających. Po podaniu dożylnym stan głębokiej narkozy występuje w czasie wstrzykiwania preparatu. Pierwszą połowę dawki wstrzykuje się nieco szybciej, aby skrócić okres pobudzenia, resztę wolniej. Używa się roztworów 10%. Dawki wynoszą średnio od 30 do 40 mg/kg ciężaru ciała dla psów. Preparat wywiera działanie drażniące na tkankę podskórną. Wstrzyknięty poza żyłę wywiera działanie drażniące, co powoduje przedłużenie okresu pobudzenia (2).

**Pentobarbital** (nembutal), zbliżony działaniem do eunarkonu, jest od niego mniej toksyczny. Należy do najczęściej sto-

Tabela 5.1.

Dawki niewziewnych preparatów anestetycznych (w mg/kg ciężaru ciała) (1)

IV — dożylnie                      SC — podskórnie  
 IP — dootrzewnowo              PO — doustnie  
 IM — domięśniowo

Preparat		Mysz	Szczur	Królik	Pies
Amobarbital (Amytal)	IV	54	55	40	50
	IP	65	100	54	65
	IM			50	
	SC	130	150	70	105
	PO		225	90	175
Barbital (Veronal, Medinal, Barbitone)	IV	234		175	220
	IP	300	190		250
Chloral hydrate	IV				125
	IP	400	300		
Chloraloza	IV			120	100
	IP	114	55		
Hexobarbital (Evipan)	IV	47		25	30
	IP	75	75	40	
	SC	150	90		
Paraldehyde	IV			300	300
Pentobarbital (Embutal, Nembutal)	IV	35	25	30	30
	IP	60	50	40	38
Phenobarbital (Luminal)	IV	134	100	200	80
	IP				150
Secobarbital	IV	30	17	22	
	IP	60	40	30	
Urethan (Ethyl carbamate)	IV			1000	1000
	IP		750	1000	1500
Thiopental (Penthotal)	IV	25	20	20	25
	IP		40		

sowanych preparatów barbituranowych w pracowniach doświadczalnych na całym świecie. Może być wstrzykiwany domięśniowo lub podskórnie (w stężeniu od 4 do 6%). Przecięt-na dawka dla psów wynosi od 25 do 30 mg/kg ciężaru ciała ( postaci 5% roztworu).

Pentobarbital wywiera działanie antycholinergiczne i powoduje przyspieszenie czynności serca oraz zmniejszenie pojemności minutowej (5).

#### **Wodzian chloralu (*chloratum hydratatum*).**

Jest to preparat używany głównie do wywołania narkozy u dużych zwierząt. U psów prawie nie ma zastosowania. Dawka wywołująca stan narkozy chirurgicznej jest bliska DL<sub>50</sub>.

Najlepsze wyniki daje wodzian chloralu jako środek nasenny. Można stosować go dootrzewnowo, najlepiej w postaci 10% roztworu. Tą drogą można również podawać go świniom w celu wywołania snu, ponieważ u zwierząt tych są czasem trudności z wkluciem dożylnym.

Doświadczenie naszego Zakładu wskazuje, że wodzian chloralu jest bardzo dobrym preparatem do znieczulenia ogólnego szczurów i myszy.

## 5.5. Preparaty zwiotczające

Preparaty zwiotczające w czasie zabiegów doświadczalnych używane są rzadko. Stosowanie ich wymaga zapewnienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego, a zatem stałej opieki anestetycznej. Preparatów tych używa się w zabiegach na klatkę piersiową, gdzie konieczne jest prowadzenie przez dłuższy okres oddechu kontrolowanego. Do preparatów zwiotczających stosowanych u psów należą: chlorek d-tubokuraryny, flaksedyl i chlorek succynylocholinylu.

Dawkowanie tych preparatów dla psów przedstawia się następująco (2):

Tabela 5.2.

Dawki preparatów zwiotczających (w mg/kg ciężaru ciała) podawanych dożylnie (1,2)

Preparat	Mysz	Szczur	Królik	Pies
Tubokuraryna	0,075	0,075	0,12	0,1
Succynylocholina	0,45	0,45	0,25	0,1*
Gallamina	brak danych		0,6	0,4

\* Ze względu na indywidualne różnice w poziomie esterazy cholinowej u psów — dawka przybliżona

**Chlorek D-tubokuraryny.** Porażenie oddychania występuje po wstrzyknięciu dożylnym 0,3 mg/kg ciężaru ciała. Utrzymuje się efekt przez około 30 minut. Antagonistą jest prostygmina.

**Flaxedil.** Związek syntetyczny działający jak kurara. Podaje się go dożylnie w dawce od 0,5 do 1 mg/kg ciężaru ciała. Bezdech utrzymuje się przez okres 10—20 minut.

**Chlorek succynylocholinylu.** Po dożylnym wstrzyknięciu 0,1 mg/kg ciężaru ciała bezdech trwa około 10 minut. Dawka

mniejsza (od 0,03 do 0,08 mg/kg ciężaru ciała) powoduje zwiotczenie większości mięśni szkieletowych z wyjątkiem mięśni oddechowych.

Dawkowanie preparatów zwiotczających u innych gatunków zwierząt przedstawia tabela 5.2.

## 5.6. Znieczulenie miejscowe

Szereg zabiegów chirurgicznych można wykonywać stosując znieczulenie miejscowe. Zapewnia ono całkowicie bezbolesne przeprowadzenie zabiegu, pozwalając na uniknięcie wpływu znieczulenia ogólnego na ustrój zwierzęcia, który może zaburzać przebieg doświadczenia.

### Preparaty do znieczulenia miejscowego.

Należą do nich kokaina, chlorowodorek prokainy (nowokaina), chlorowodorek anetokainy (pantokaina), chlorowodorek lignokainy (lidokaina, ksylokaina). Najczęściej stosuje się chlorowodorek prokainy (Polocainum Polfa) w postaci roztworów 1 — 2% lub chlorowodorek lignokainy w postaci roztworów 0,5 — 1%. U psów nie wolno przekraczać dawki 0,6 g. Stosując ksylokainę do znieczulenia nasiękowego u psów nie wolno przekraczać dawki 0,6 g.

Efekt znieczulenia można uzyskać za pomocą: a) powierzchniowego stosowania preparatów, b) znieczulenia nasiękowego, c) znieczulenia przewodowego, d) znieczulenia łądźwiowego. Najczęściej stosuje się znieczulenie nasiękowe lub łądźwiowe.

### Znieczulenie nasiękowe.

Wstrzykując roztwór preparatu do tkanek uzyskuje się znieczulenie w wyniku bezpośredniego działania na zakończenia nerwowe. Najczęściej stosuje się chlorowodorek prokainy lub chlorowodorek ksylokainy (0,5 — 1% roztwór, zwykle z dodatkiem adrenaliny w rozcieńczeniu 1 : 400 000). Szczegóły dotyczące techniki znieczulenia nasiękowego znaleźć można w dostępnych podręcznikach anestezjologii (2, 6). Toksyczne dawki preparatu do znieczulenia miejscowego podane są w rozdz. 4 (tabela 4.1.).

### Znieczulenie łądźwiowe.

Efekt znieczulenia uzyskuje się przez wstrzyknięcie do kanału kręgowego preparatu znieczulającego miejscowo, który

przez kontakt z nn. rdzeniowymi poraża je, wywołując utratę uczucia bólu w odpowiednich częściach ciała.

Rozróżnia się dwa rodzaje znieczulenia: 1) znieczulenie podpajęczynówkowe (preparat podany do płynu mózgowo-rdzeniowego) i 2) znieczulenie nadoponowe (preparat wstrzyknięty do kanału kręgowego między obie blaszki opony twardej). Do znieczulenia nadoponowego u psów używa się 2% roztwór chlorowodoru prokainy lub 1% roztwór ksylokainy. Nie należy przekraczać dawki 0,5 ml/kg ciężaru ciała (u dużych psów nie należy przekraczać 11 ml).

**Technika wprowadzenia igły do przestrzeni nadoponowej.** Skrępowanego psa układa się na prawym boku tak, aby grzbiet znajdował się na brzegu stołu. Po znieczuleniu skóry tuż poniżej ostatniego kręgu lędźwiowego wprowadza się igłę długości 5 cm idealnie w linii środkowej w dół i nieco ku tyłowi. Przechodząc igłą przez więzadło międzyłukowe czuje się wyraźny opór. W razie przypadkowego wprowadzenia igły do przestrzeni podpajęczynówkowej, igłę należy nieco wycofać tak, aby ustało wyciekanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

## 5.7. Praktyczne uwagi dotyczące znieczulenia ogólnego myszy, szczurów, królików, psów i cieląt

### Znieczulenie myszy.

**Premedykacja.** Według Dolowy (6) należy wstrzyknąć domięśniowo 5 mg/100 g ciężaru ciała chloropromazyny (0,5% roztwór), a po 30 min. podać dootrzewnowo pentobarbital (0,5% roztwór, 5 mg/100 g ciężaru wagi ciała). Premedykację stosuje się rzadko.

**Uśpienie eterowe.** Mysz wkłada się do słoja szklanego, na dnie którego znajduje się gaza nasączona eterem. Po uśpieniu rozpoczyna się operację. W czasie zabiegu trzeba wielokrotnie dodatkowo podawać eter.

**Dootrzewnowe wstrzyknięcie wodzianu chloralu** w dawce 0,1 ml 3,6% roztworu na 10 g (tzn. 360 mg/kg ciężaru ciała) powoduje sen przez 1—1,5 godz. Według naszego doświadczenia jest to najpewniejszy sposób długotrwałego znieczulenia ogólnego u myszy.

### Znieczulenie szczura.

Szczura wyjmuje się z klatki, chwytając go szczypcami lub ręką ubraną w rękawiczkę za wiotką skórę karku.

**Premedykacja.** Chloropromazyna 2,5 mg/100 g ciężaru ciała domięśniowo. Po 30 min. podaje się dootrzewnowo 2 mg/100 g ciężaru ciała pentobarbitalu. Premedykację stosuje się rzadko.

**Uśpienie eterowe.** Szczura wkładamy do słoja szklanego, na dnie którego znajduje się gaza nasączona eterem. Po uśpieniu rozpoczyna się operację. W trakcie doświadczenia znieczulenie można podtrzymywać, wkładając pyszczek szczura w plastikową probówkę, na dnie której znajduje się gaza lub wata nasączona eterem. W ten bardzo prosty sposób, nakładając i zdejmując okresowo probówkę z pyszczka zwierzęcia, udaje się utrzymać zwierzę uśpione przez czas zabiegu.

Uśpienie eterowe teoretycznie jest najlepszym sposobem znieczulenia u szczurów, polecanym przez większość pracowni doświadczalnych. Niestety ze względu na wyjątkową podatność szczurów na infekcję układu oddechowego uśpienie tego typu wielokrotnie powoduje niepomysłne zejście.

**Uśpienie za pomocą preparatów niewziewnych.** Stosowany preparat (pentobarbital, wodzian chloralu) wstrzykuje się podskórnym lub częściej dootrzewnowo. Uśpienie po dootrzewnowym wstrzyknięciu preparatu jest znacznie szybsze, lecz trwa krócej, natomiast po wstrzyknięciu podskórnym trwa dłużej, lecz rozpoczyna się później. Pentobarbital (nembotal) wstrzyknięty dootrzewnowo w dawce 4—5 mg/100 g ciężaru ciała wywołuje uśpienie trwające około 45—60 min.

Dootrzewnowe wstrzyknięcie wodzianu chloralu w dawce 0,7—1 ml (3,6% roztworu) na 100 g ciężaru ciała wywołuje po 10 min. uśpienie trwające około 1,5 godz.

### **Znieczulenie królika.**

Zwierzęta powinny być głodzone na 12 godz. przed znieczuleniem. Premedykacja i wprowadzenie do znieczulenia są stosunkowo łatwe po włożeniu królika do specjalnej skrzynki, w której jest otwór na głowę. Zwierzę jest w ten sposób dostatecznie skrupowane i wykonanie wstrzyknięcia jest proste.

**Premedykacja.** Chloropromazyna w dawce 25—100 mg/kg ciężaru ciała we wstrzyknięciu domięśniowym, a po 30 min. pentobarbital sodowy w dawce 20 mg/kg ciężaru ciała dożylnie. Premedykację stosuje się wyjątkowo rzadko.

Krótkotrwałe zabiegi można wykonywać w **uśpieniu eterowym metodą otwartą** (na maskę).

**Uśpienie za pomocą preparatów niewziewnych.** Do krótkotrwałych zabiegów można stosować sól sodową tiopentalu, którą wstrzykuje się powoli dożylnie w dawce 12—26 mg/kg

ciężaru ciała. Znieczulenie dłużej trwające uzyskuje się stosując pentobarbital w dawce 30 mg/kg ciężaru ciała. Trzeba pamiętać o tym, że króliki różnie reagują na barbiturany, dlatego wstrzykiwanie preparatu musi odbywać się b. powoli.

### **Znieczulenie psów.**

Psa nie należy karmić przez okres 12 — 18 godz. przed zabiegiem. Nie ma potrzeby wstrzymywać podaży wody. Jeśli warunki na to pozwalają, przed zabiegiem wyprowadzić psa na spacer lub wypuścić na wybieg, aby oddał mocz i stolec.

**Premedykacja.** Podskórnie można podać 15 mg morfiny razem z 0,4 mg atropiny / 10 kg ciężaru ciała. Po upływie 45 minut można rozpoczynać znieczulenie ogólne. Premedykacja jest wskazana u psów agresywnych oraz przed znieczuleniem wziewnym. Jeżeli po premedykacji morfiną usypia się psa barbituranami, należy wstrzykiwać je bardzo powoli i odpowiednio zmniejszyć dawkę.

**Wziewne znieczulenie ogólne.** Uśpienie eterowe stosowane jest rzadko. Narkoza eterowa metodą otwartą (na maskę) może być stosowana do krótko trwających zabiegów, gdy przeciwwskazane jest używanie barbituranów. We wszystkich większych, dłużej trwających zabiegach, które wymagają znieczulenia ogólnego metodą wziewną, należy stosować halotan. Do wprowadzenia używa się stężenia od 2 do 3,5% halotanu. Po 3 — 5 min. zwierzę usypia. Znieczulenie podtrzymuje się podając halotan w stężeniu znacznie mniejszym (od 0,5 do 1,5%). Znieczulenie halotanowe jest metodą z wyboru w przeszczepianiu wątroby oraz w wielu operacjach na sercu.

**Znieczulenie niewziewne krótko trwające.** Do zabiegów krótko trwających można stosować sól sodową tiopentalu (*Penthotal sodium*). Używa się 2,5% roztwór wstrzykując powoli dożylnie 12 — 16 mg/kg ciężaru ciała.

**Dłużej trwające znieczulenie** można uzyskać stosując sól sodową pentobarbitalu (Nembutal). Używa się 6% roztwór wstrzykując go powoli dożylnie w dawce 30 mg/kg ciężaru ciała.

W Polsce najczęściej stosuje się powszechnie dostępny eunarkon, wstrzykując go dożylnie w dawce 30 mg/kg ciężaru ciała. Dawka taka zazwyczaj wywołuje sen trwający około 1 godz. Po tym czasie można podać niewielką podtrzymującą dawkę eunarkonu, która pozwala na przedłużenie czasu uśpienia do 2 godzin.

## Znieczulenie cieląt.

Cielęta są bardzo wrażliwe na działanie barbituranów. Nawet bardzo niewielkie dawki (5—10 mg/kg ciężaru ciała) barbituranów podawanych jedynie w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego powodują znaczny spadek ciśnienia tętniczego. Efekt barbituranów utrzymuje się przez 24 godziny (4).

Na 45 min. przed wprowadzeniem do znieczulenia podaje się domięśniowo siarczan atropiny w dawce 0,04 mg/kg ciężaru ciała.

**Wprowadzenie do znieczulenia.** Cielę w pozycji stojącej wdycha przez stożkową maskę weterynaryjną mieszaninę halotanu (4%), podtlenku azotu (71%) i tlenu (25%). Można również zamiast powyższych gazów podawać na maskę eter. Po 4—5 min. ciele zasypia i wówczas wprowadza się rurkę dotchawiczą długości około 40 cm, o średnicy wewnętrznej 10—13 mm. Intubację wykonuje się albo w pozycji mostkowej (po wyprostowaniu głowy wprowadza się rurkę wraz z prowadnicą), albo w ułożeniu na wznak.

Po wprowadzeniu do znieczulenia i intubacji dotchawiczej znieczulenie podtrzymuje się podając w układzie półzamkniętym mieszaninę podtlenku azotu (50%), tlenu (50%) i halotanu (od 0,5 do 2%). W doświadczeniach z otwarciem klatki piersiowej, kiedy stosuje się oddech kontrolowany, należy pamiętać o obniżeniu stężenia par halotanu (spadek ciśnienia tętniczego). Ciśnienie w drogach oddechowych nie powinno przekraczać 10 cm H<sub>2</sub>O, ponieważ przy wyższym, rzędu 16—20 cm H<sub>2</sub>O (takim, jakie stosowane jest przy prowadzeniu oddechu kontrolowanego u psów) powstają zmiany wsteczne w płucach, które są przyczyną pooperacyjnej niewydolności oddechowej i zgonu zwierząt.

## Piśmiennictwo

1. Barnes C. D., Eltherington L. G.: Drug dosage in laboratory animals. University of California Press, Berkeley 1966. — 2. Empel W., Szeliowski S., Zakiewicz M.: Praktyczne aspekty znieczulenia u zwierząt. PWRiL, Warszawa 1968. — 3. Jones L. M.: Farmakologia i farmakoterapia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 1964. — 4. Larson R., Moffitt E., McGoon D.: Experimental cardiac suraerv in calves. I. Anesthesia. J. Surg. Res., 1963, 3, 101. — 5. Schabetai R., Fowler N., Ohulburt O.: Hemodynamic studies on dogs under pentobarbital anesthesia. J. Surg. Res., 1963, 3, 263. — 6. Schaffer A.: Anesthesia and Sedation. Rozdz. w: "Methods in Animal Experimentation" (W. I. Gay, wyd.). Academic Press, New York 1965.

## 6. DOŚWIADCZALNE ZAKAŻENIE

### 6.1. Uwagi ogólne

W rozdziale tym zostaną przedstawione niektóre metody zakażenia zwierząt doświadczalnych bakteriami, z którymi spotykamy się codziennie w klinice zabiegowej, a więc gronkowcami, paciorkowcami i bakteriami Gram-ujemnymi przewodu pokarmowego. Rozwój zakażenia zarówno w warunkach klinicznych, jak i w doświadczeniu zależy od: a) patogenności drobnoustroju, b) odporności gospodarza, c) ilości drobnoustrojów wnikaających do ustroju oraz d) miejsca, w którym zaczynają się one rozmnażać.

Rozpoczynając badania na modelu zakażonego sztucznie zwierzęcia należy także pamiętać, że istnieją znaczne różnice w działaniu drobnoustrojów na gospodarza w zależności od jego rodzaju i gatunku. Chcąc więc wyciągnąć prawidłowe wnioski kliniczne z badań doświadczalnych, należy stosować gatunki bakterii, na które jest wrażliwy w równym stopniu człowiek, jak i badane zwierzę. W tym celu przed każdym badaniem doświadczalnym należy bardzo dokładnie zaznajomić się z literaturą dotyczącą patogenności danego drobnoustroju dla danego gatunku zwierzęcia oraz zastanowić się, czy zastosowany model doświadczalny pozwoli na dokonanie porównań klinicznych.

Wiele drobnoustrojów o niskim stopniu patogenności wymaga podania ich w ogromnej dawce w celu wywołania odczynu u gospodarza, co może nie odpowiadać sytuacji klinicznej. Dla łatwiejszego wywołania zakażenia można osłabić siły odpornościowe organizmu za pomocą naświetlania promieniami rtg całego ciała, podawania kortykoidów lub środków immunosupresyjnych, jak immuran, endoksan itp.

### 6.2. Drogi zakażenia zwierząt doświadczalnych

**Droga dożylna.** Jest to najlepsza droga zakażenia pozwalająca na podanie dokładnej ilościowo dawki bakterii i jej równo-

mierne rozłożenie. Dożylnie można podawać zarówno zawiesinę bakterii, jak i komórki zawierające wirusy albo też zawiesinę tkankową lub jej supernatant. Należy pamiętać, iż w przypadku uprzedniego zetknięcia się ustroju z podanym antygenem przy podawaniu dożylnym może dojść do szybko rozwijającego się wstrząsu anafilaktycznego.

Miejsce podania dożylnego różni się w zależności od gatunku zwierzęcia.

U królika najlepiej dokonywać wstrzyknięć do żyły brzeżnej ucha, u psa i kota do żyły szyjnej lub odpromieniowej, u świnki morskiej lub myszy do żyły szyjnej zewnętrznej lub udowej, u szczura do żyły bocznej ogona.

**Droga podskórna.** Należy wybierać tu miejsca z dużą ilością wiotkiej tkanki podskórnej.

**Droga śródskórna.** Pozwala ona na podanie jedynie bardzo niewielkich objętości zawiesiny bakteryjnej i to przy użyciu strzykawki i igły tuberkulinowej.

**Droga domózgowa.** U myszy poprzez kość ciemieniową, w połowie odległości między uchem a okiem, wprowadza się do mózgu cienką igłę i podaje od 0,01 do 0,03 ml zawiesiny bakteryjnej. U większych zwierząt, jak szczur, królik czy świnka morska, konieczne jest wykonanie otworu w czaszce i wprowadzenie przez niego igły do tkanki mózgowej.

**Droga donosowa.** Stosuje się tu dwie metody: inhalacyjną oraz podanie drobnoustrojów bezpośrednio na śluzówkę. W metodzie tej nie jest możliwe dokładne dawkowanie drobnoustrojów. Opisany sposób zakażenia zwierząt może być niebezpieczny dla personelu wykonującego doświadczenie.

**Droga dootrzewnowa.** Tą drogą można podawać drobnoustroje w dużych objętościach. Nakłuwa się jamę otrzewną w punkcie wyznaczonym w połowie odległości między pępkiem a przednim kolcem biodrowym.

Z innych dróg zakażenia należy wyliczyć oko, jądro, podszkłę podeszwową i jamę macicy.

### 6.3. Flora bakteryjna krwi i tkanek psa

Wyniki badań flory bakteryjnej zdrowych psów nie są jednoznaczne (1.2). Skóra kończyn psów pokryta jest znaczną ilością drobnoustrojów, które trudno usunąć stosując nawet silne środki antyseptyczne. Toteż krew pobierana do badań bakte-

riologicznych z żył kończyn jest zwykle zanieczyszczona drobnoustrojami pochodzącymi z powierzchni skóry.

Krew psa w aorcie, żyłe głównej górnej i dolnej, żyłe wrotnej i śledzionowej w warunkach prawidłowych nie zawiera drobnoustrojów. Nie stwierdza się ich również w węzłach chłonnych i śledzionie. Natomiast w wątrobie i mięśniach stwierdza się często obecność drobnoustrojów beztlenowych (3).

## 6.4. Doświadczalne bakteryjne zapalenie otrzewnej

Spośród wielu metod przedstawiamy tu 3 dotyczące psa i 1 dotyczącą szczura.

### 6.4.1. Zapalenie otrzewnej u psa

a. Wydziela się 10 cm odcinek jelita biodrowego w odległości 10—15 cm od kątnicy, zaszywa z obu stron światło tego odcinka oraz podwiązuje zaopatrującą go w krew tętnicę. Kikuty pozostawionego jelita zespała się. Zwierzęta padają w ciągu 24—48 godzin po zabiegu z powodu powoli rozwijającego się zapalenia otrzewnej (2).

b. Podwiązuje się wszystkie naczynia krwionośne dochodzące do wyrostka robaczkowego psa, oraz podstawę wyrostka. Następnie wprowadza się do żołądka przez gastrotomię 30 ml oleju rycynowego. Około 75% zwierząt pada w ciągu 72 godzin z powodu zapalenia otrzewnej (1).

c. Ilość bakterii podanych do jamy otrzewnej w doświadczalnym bakteryjnym zapaleniu otrzewnej, wywołanym za pomocą wstrzykiwania świeżego kału, podwiązywania kątnicy czy wyrostka robaczkowego jest za każdym razem inna. Stąd różnice w czasie przeżycia i nasileniu zmian u różnych zwierząt. Aby uniknąć tych różnic, opracowano sposób standardowego zakażenia jamy otrzewnej (3). Sposób ten polega na podaniu do otrzewnej pojedynczego szczepu lub mieszaniny szczepów bakterii jelitowych ze standardową ilością jałowego kału. Technika przygotowania materiału wygląda następująco: kał psi rozcieńcza się w fizjologicznym roztworze soli kuchennej do stężenia 25% i wyjaławia w autoklawie, a następnie sprawdza jałowość. Równolegle hoduje się z kału *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Kliebsiella*, *Aerobacter* i *Sta-*

*phyllococcus aureus* i zawiesza każdy szczep osobno w soli kuchennej w stężeniu  $1 \times 10^9$ /ml. Mieszaninę poszczególnych szczepów lub osobno każdy z nich miesza się z 1 ml jałowego kału w stosunku 1 : 1 i wprowadza do jamy otrzewnej poprzez laparotomię rozmieszczając we wszystkich okolicach jamy. Zwierzęta padają przeciętnie w ciągu 48 godzin. Podanie samych drobnoustrojów lub samego jałowego kału nie powoduje wystąpienia zapalenia otrzewnej.

#### **6.4.2. Bakteryjne zapalenie otrzewnej u szczura**

Kał szczura zawiesza się w roztworze NaCl w stosunku 1 : 2 i sączy przez 6 warstw gazy. Otrzymany przesącz zamraża się do temp.  $-20^\circ$ . Ten sam materiał używa się do całej serii badań. Do jamy brzusznej wstrzykuje się 5 ml rozmrożonej zawiesiny.

#### **6.5. Doświadczalne zakażenie rany chirurgicznej**

Model doświadczalny zakażonej rany chirurgicznej służy do badań rozwoju zakażenia wewnątrz rany, gojenia się zakażonej rany oraz miejscowego działania leków przeciwbakteryjnych. Podstawowym drobnoustrojem stosowanym do badań jest gronkowiec złocisty. Rozwój zakażenia w ranie zależy od wielu czynników, między innymi od patogenności bakterii, odporności gospodarza, ilości martwych tkanek w ranie. Wspomagany on może być przez miejscowe podawanie adrenaliny, wstrząs endotoksyczny i krwotoczny oraz substancje obniżające poziom dopęlniacza. Osobną i szczególną rolę odgrywa obecność w ranie ciała obcego, czyli w warunkach klinicznych szwu chirurgicznego. Wszystkie wymienione wyżej obserwacje wskazują, jak trudno jest stworzyć standardowy model zakażonej rany, by uniknąć wpływu dodatkowych czynników.

Większość modeli zakażonej rany polega na rozcięciu skóry i tkanki podskórnej i umieszczeniu w ranie zawiesiny określonej liczby drobnoustrojów. Dla przykładu w ranie o długości 2,5 cm można umieścić  $10^5$  —  $10^8$  gronkowców. Ujemną stroną metody jest wylewanie się zawiesiny bakterii z rany,

co stwarza trudności w interpretacji wielkości procesu zapalnego w poszczególnych doświadczeniach.

Najbardziej zbliżoną do warunków klinicznych metodę opisał Alexander (1). Polega ona na przecięciu powłok brzucha na długości 5 cm, w tym skóry, tkanki podskórnej, powięzi oraz mięśni, aż do powięzi poprzecznej. Następnie zaszywa się mięśnie dwuwarstwowo, a na dnie rany umieszcza grubą nić jedwabną, której końce wystają po zaszyciu samej rany z obydwu jej biegunów. Jeden z końców nici zanurza się w zawieszynie drobnoustrojów. Są to, dla przykładu, gronkowce złociste hodowane na bulionie przez 18 godzin. Nić pozostawiona w ranie służy jako knot wsysający zawiesziny drobnoustrojów. Przeciętna liczba bakterii, które mogą być tą drogą umieszczone w ranie wynosi  $3 \times 10^5$  w ml. Po wprowadzeniu drobnoustrojów nie zakażony koniec nitki pociąga się wciągając w ten sposób zakażony koniec do rany. Nadmiar wyciągniętej nici należy obciąć. W ten sposób w zamkniętej ranie pozostaje nić zakażona dokładnie znaną liczbą drobnoustrojów. Metoda pozwala więc na ilościowe wprowadzanie różnych, ściśle określonych ilości bakterii, a także spełnia warunek kliniczny, a mianowicie w ranie obecny jest szew chirurgiczny. W doświadczeniach nad zakażeniem rany należy pamiętać, iż czas, jaki upłynął od chwili wytworzenia rany do chwili zakażenia, odgrywa zasadniczą rolę. Mianowicie oporność rany na zakażenie zaczyna wzrastać od 6 godziny, zaś po 4 dniach nie można już wywołać zakażenia doświadczalnego.

## 6.6. Doświadczalne zapalenie kości

Stosunkowo najłatwiej jest wywołać bakteryjne zapalenie kości u królika za pomocą gronkowca złocistego wstrzykniętego do przynasady piszczeli (1). Można użyć tu szczepu gronkowca szpitalnego. Hoduje się go na bulionie przez 24 godziny, następnie rozcieńcza hodowlę w stosunku 1:100 i wstrzykuje do kości w objętości 0,2 ml z dodatkiem 0,1 ml 5% moruanu sodu. W ciągu 2—4 tygodni rozwijają się w kości typowe radiologiczne i makroskopowe objawy zapalenia, ze zgrubieniem podokostnowym i tworzeniem martwaków. Zmiany osteomielityczne można otrzymać tą metodą w około 50% przypadków.

## 6.7. Doświadczalny ropień płuca

Wywołanie ropnia płuca u psa jest trudne i żadna ze stosowanych metod nie daje stałych wyników. Stosowane początkowo metody nie dawały pozytywnych rezultatów, ponieważ nie znano mechanizmu tworzenia się ropnia u ludzi. Stosowano 2 sposoby zakażenia tkanki płucnej: jeden drogą zakażonego zatoru przez tkankę płucną, drugi przez wprowadzenie zakażonego materiału poprzez drogi oddechowe do średniego oskrzela. Wydaje się, że dla wytworzenia ropnia płuc należy spełnić następujące warunki:

- a) wywołać zawał płuca upośledzając przepływ krwi przez odgałęzienie t. płucnej i t. oskrzelowej,
- b) zakazić niedokrwioną okolicę drogą krwionośną lub oddechową,
- c) stworzyć warunki utrudniające drenaż zewnętrzny oskrzela.

## 6.8. Doświadczalne bakteryjne zapalenie naczyń chłonnych

Model doświadczalnego zapalenia naczyń chłonnych stosowany jest dla 2 celów: a) obserwacji późnych zmian morfologicznych w naczyniach i węzłach chłonnych, prowadzących do częściowego przynajmniej zastojów chłonki i b) badania odpowiedzi komórkowej i humoralnej regionalnego węzła chłonnego na bodziec antygenowy.

Najlepszym zwierzęciem doświadczalnym dla wywoływania zapalenia naczyń chłonnych jest pies lub królik. Wybranemu zwierzęciu wstrzykuje się śródskórnym lub podskórnym na grzbietowej powierzchni kończyny  $1 \times 10^6$ — $1 \times 10^8$  pochodzących od psa paciorkowców. Drobnoustroje te można hodować z żyjących saprofitycznie paciorkowców w uchu psa. Można także wstrzyknąć je bezpośrednio do naczynia chłonnego na grzbietowej powierzchni kończyny. Zakażając drogą pod- lub śródskórną uzyskuje się bardziej nasilony obraz zapalenia niż przy zakażeniu bezpośrednio do naczynia, skąd drobnoustroje są szybko eliminowane.

W celu uzyskania bardzo szybko rozwijającego się zapalenia można podać do naczynia zawieszinę kału psa w ilości 1 ml roztworu 1 g kału + 9 ml 0,9% NaCl. Także podwiązanie na-

czyń chłonnych przed wprowadzeniem do nich drobnoustrojów prowadzi do bardzo nasilonych objawów zapalenia.

W następstwie zakażenia naczyń chłonnych dochodzi w pierwszych dniach do nadmiernej przepuszczalności ściany tych naczyń, co widoczne jest na limfogramach, oraz powiększenia się węzła chłonnego. Po upływie tygodni lub miesięcy ściana naczyń miejscami bliznowacieje tworząc liczne przewężenia.

Tkanka chłonna węzła zanika, jej miejsce zajmuje tkanka tłuszczowa i łączna. Radiologicznie pojawiają się objawy zastój chłonki.

## **6.9. Wywoływanie bakteriemii u psów**

### **6.9.1. Bakteriemia gronkowca**

Metoda polega na dożylnym podawaniu gronkowca złocistego w ilości  $1 \times 10^7$  przez kolejne dni, aż do wywołania potwierdzonej posiewami bakteriemii (1). Drobnoustroje wysiewa się na stałym podłożu, a po okresie 18 godzin zbiera z pożywki i zawiesza w roztworze fizjologicznym soli kuchennej. Gronkowce hodowane w płynnym podłożu wytwarzają toksyny, podawanie więc ich z takiego podłoża zawiera zawsze domieszkę toksyn, które mogłyby spowodować zaburzenia ogólnoustrojowe. Z tego powodu autorzy metody zalecają hodowlę za pomocą bakteriofagów, przez co można wywołać bakterię trwającą nawet do 3 tygodni.

### **6.9.2. Bakteriemia pałeczką okrężnicy**

Podaje się dożylnie żywą zawiesinę *E. coli* w stężeniu  $6 \times 10^8$  na kg ciężaru ciała zwierzęcia. Śmiertelność w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu nie przekracza 30%, a po 24 godzinach 60%. Po 24 godzinach można ponownie podać wymienioną wyżej dawkę (2).

## **6.10. Wywoływanie wstrząsu septycznego**

Wstrząs septyczny wywołuje się u psów podaniem dożylnym endotoksyny *E. coli*. Endotoksyna ta jest wysokocząsteczkowym kompleksem fosfolipidowo-polisacharydowo-białkowym,

ekstrachowanym ze ściany błony komórkowej drobnoustrojów (0127 : B8 DIFCO). Podana zwierzęciu doświadczałnemu, jak pies, małpa, szczur czy mysz, powoduje wstrząs i śmierć. Prawdopodobnie jest ona również odpowiedzialna za niektóre objawy wstrząsu septycznego u człowieka. Endotoksyna *E. coli* może być znakowana chromem radioaktywnym dla badań nad jej rozmieszczeniem i przemianą w ustroju (1). Endotoksynę można określić ilościowo we krwi, stosując opisaną niedawno technikę z użyciem krwinek raka *Limulus polyphemus* (5,8). Metoda ta pozwala na wykrycie stężeń tak niskich, jak 0,002 gamma.

Po dożylnym podaniu endotoksyny w dawce 1 mg/kg ciśnienie tętnicze obniża się w ciągu 30 minut do wartości 70 — 80 mmHg. Następnie podwyższa się ono nieznacznie, by w 4 — 6 godzinie spaść do wartości poniżej 40 mmHg. Podobnie jak ciśnienie tętnicze zachowuje się ciśnienie żyłne.

Objętość krwi krążącej badana metodą rozcieńczenia radioaktywnej albuminy wykazuje stały spadek, osiągając połowę wartości w ciągu 4 godzin. Wydzielanie moczu obniża się z 12 — 20 ml/godz. do 2 ml/godz. w 4 — 6 godzinie doświadczenia. Hematokryt krwi dużych naczyń wzrasta z wartości wyjściowych około 40 do 50 i wyżej. pH krwi tętniczej obniża się nieznacznie, natomiast pH tkankowe badane elektrodą powierzchniową obniża się do wartości poniżej 7,0.  $pO_2$  krwi tętniczej utrzymuje się powyżej 100 mmHg prawdopodobnie dzięki hiperwentylacji,  $pCO_2$  obniża się wskutek hiperwentylacji do 20 mmHg. Przeżycie zwierząt nie przekracza 6 godzin (4). Zmniejsza się zużycie tlenu przez tkanki i zwiększa poziom mleczanów we krwi i mięśniach (3). Zmniejszony rzut minutowy serca jest prawdopodobnie następstwem zmniejszonego powrotu żylnego do serca wskutek zalegania krwi w porażonych naczyniach żylnych.

Należy pamiętać o znacznych różnicach w odpowiedzi na podaną endotoksynę między człowiekiem a psem. U człowieka objętość krążącego osocza zmniejsza się nieznacznie, u psa znacznie. Poza tym dochodzi u niego do zastoju krwi w łożysku trzewnym i obrzmienia wątroby. Usunięcie wątroby u psa zapobiega zastojowi krwi wrotnej. Po okresie początkowego spadku ciśnienia i zastoju wrotnego ciśnienie, jak uprzednio zaznaczono, nieco się podnosi, by następnie stopniowo się obniżać. W tym okresie stwierdza się u psa zaleganie krwi w jelitach. Zmianom tym nie zapobiega już hepatektomia (7). Jelito jest u psa narządem, który bardzo żywo reaguje we

wstrząsie krwotocznym i endotoksycznym. Objawia się to szybko rozwijającą się martwicą jego śluzówki. Jest to zjawisko typowe dla psa, raczej niespotykane u człowieka (6). Zarówno we wstrząsie krwotocznym, jak i endotoksycznym wzrasta znacznie u psa poziom katecholamin w osoczu. Wydaje się, iż jelito psa szczególnie łatwo reaguje na wzrost aktywności krążących katecholamin.

Endotoksyna *E. coli* może być podana dootrzewnowo. Znaczna jej ilość wchłania się stamtąd przez naczynia chłonne. W czasie 8-godzinnej obserwacji 15% endotoksyny odpływa przez prawy przewód piersiowy, a 6% przez lewy, 30% endotoksyny znajduje się jeszcze w jamie otrzewnej. We krwi psów bez drenażu chłonnego po 8 godzinach 8% podanej endotoksyny krąży we krwi, u psów z pełnym drenażem tylko 2,9% (2).

## Piśmiennictwo

### 6.3. Flora bakteryjna krwi i tkanek psa

1. *Das S. K., Rush B. F.*: Normal bacterial flora in dog blood. *Surg. Forum*, 1965, 16, 74. — 2. *Nelson R. M., Noyes H. E.*: Blood culture studies in normal dogs and in dogs in hemorrhagic shock. *Surgery*. 1954, 35, 782. — 3. *Rush B. F., Kelly M., Ertugrul G.*: Further studies of the bacterial flora of the blood and tissue of dogs. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 113.

### 6.4. Doświadczalne bakteryjne zapalenie otrzewnej

1. *Glover J. L., Atkins P., Lempke R. E.*: Evaluation of peritoneal lavage therapy for peritonitis. *J. Surg. Res.* 1969, 9, 531. — 2. *Rosato E. F., Oram-Smith J. C., Mullis W. F., Rosato F. E.*: Peritoneal lavage treatment in experimental peritonitis. *Ann. Surg.*, 1972, 175, 384. — 3. *Sharbaugh R. J., Rambo W. M.*: A new model for producing experimental fecal peritonitis. *Surg. Gynec. Obst.*, 1971, 133, 843.

### 6.5. Doświadczalne zakażenie rany chirurgicznej

1. *Alexander J. W., Altemeier W. A.*: Penicillin prophylaxis of experimental staphylococcal wound infections. *Surg. Gynec. Obst.*, 1965, 120, 243. — 2. *Elek S. D.*: Experimental staphylococcal infections in the skin of man. *Ann. N. York Acad. Sci.*, 1956, 65, 85.

### 6.6. Doświadczalne zapalenie kości

1. *Stevens D. B.*: The value of prophylactic penicillin in experimental osteomyelitis. *J. Surg. Res.*, 1966, 6, 446.

### 6.9. Wywoływanie bakteriemii u psów

1. *Bradham R. R., Cordle F., Nettles G. S.*: A method of producing bacteremia in dogs. *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 205. — 2. *Groves A. C.*,

Griffiths J., Leung F. Y. T., Naiman Sh. C.: Fibrin thrombi in the pulmonary microcirculation of dogs with gram-negative bacteriemia. Surg. Gynec. Obst., 1972, 134, 433.

#### 6.10. Wywołanie wstrząsu septycznego

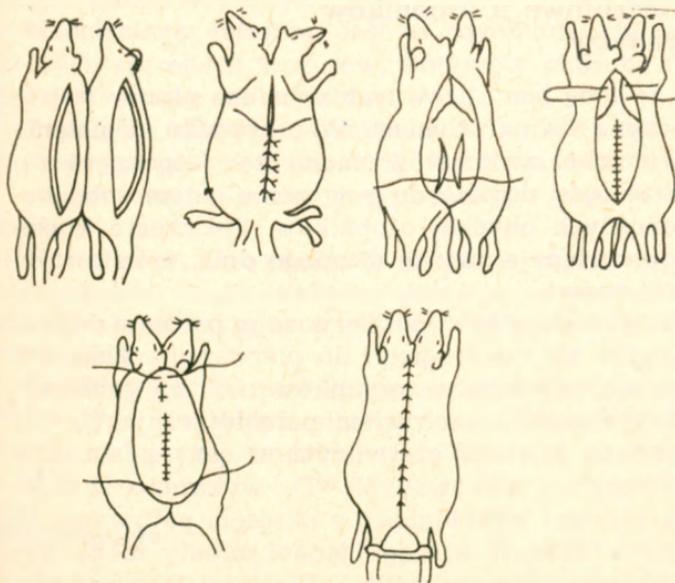
1. Brande A. I., Corey F. J., Sutherland D., Zalesky M.: Studies with radioactive endotoxin. J. Clin. Invest. 1955, 34, 850. — 2. Daniele R., Singh R., Appert H. E., Parent F. W., Howard J. M.: Lymphatic absorption of intraperitoneal endotoxin in the dog. Surgery. 1970, 67, 484. — 3. Dmochowski J. R., Couch N. P.: Skeletal muscle hydrogen activity in endotoxin shock. Surg. Gynec. Obst., 1970, 131, 669. — 4. Kapur B. M. L., Balkrishna B. N., Sarangee R. K.: Effects of infusion of isoprenaline sulfate and low molecular dextran on canine endotoxin shock. Surgery, 1972, 71, 507. — 5. Levin J., Poore T. E., Zauber N. P., Oser R. S.: Detection of endotoxin in blood of patients with sepsis due to gram-negative bacteria. New England J. Med., 1971, 283, 1313. — 6. Lillehei R. C., Longerbeam J. K., Rosenberg J. C.: The nature of irreversible shock: its relationship to intestinal changes, w Bock K. D.: Shock. Pathogenesis and therapy. Ciba Foundation. Springer Verlag, Berlin 1962. — 7. MacLean L. D., Weil M. H., Spink W. W., Visscher M. B.: On the canine intestinal and liver changes induced by *E. coli* endotoxin. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1956, 92, 602. — 8. Rojas R.: The Limulus coagulation test for endotoxin. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1969, 132, 599.

## 7. METODA PARABIOZY

Parabioza jest stanem wywołanym przez chirurgiczne połączenie anatomiczne dwu osobników lub płodów, umożliwiające obserwację odpowiedzi jednego osobnika na zmiany wywołane u drugiego. Innymi słowy anatomiczne połączenie osobników pozwala na obserwację i analizę fizjologicznej interakcji obydwu partnerów.

### 7.1. Technika zabiegu u szczura

Stosowane są 3 techniki anatomicznego łączenia zwierząt: pierwsza polega na zeszytciu ze sobą płatów skórnych i zbliżeniu obnażonych powierzchni tak, by uzyskać jak najszybszy wzrost obu osobników. Druga metoda polega na połączeniu ze sobą obydwu jam otrzewnych. Trzecia — na zbliżeniu bocznych powierzchni ciała, tj. skóry i mięśni oraz łopatek, mięśni



7.1. Schemat zabiegu parabiozy. Opis w tekście.

szy i pośladków bez łączenia jam otrzewnych. Ta ostatnia technika została opisana szczegółowo i przedstawiona na ryc. 7.1.

W znieczuleniu ogólnym strzyże się, a następnie goli włosy na bocznej prawej powierzchni ciała u lewego partnera i odwrotnie na lewej u prawego. Włosy usuwa się od podstawy ucha aż do ogona. Obydwa zwierzęta umieszcza się następnie na stole operacyjnym grzbietami do góry, zbliżając boczne powierzchnie ich ciała. Skórę zmywa się 70% alkoholem. Wykonuje się nacięcia skóry na grzbiecie obu zwierząt od podstawy ucha do podstawy ogona. Wytwarzają się w ten sposób dwa brzuszne płaty skórne, których brzegi zszywa się ze sobą od strony brzusznej. Następnie nacina się mięśnie bocznej ściany brzucha od ostatniego żebra aż do kości biodrowej. Brzegi przeciętych mięśni zeszywa się ze sobą. Z kolei zakłada się szwy materacowe na położone koło siebie łopatki obydwu zwierząt. Zbliża się także do siebie mięśnie szyi oraz mięśnie pośladkowe. Następny etap polega na zeszcyciu grzbietowych brzegów przeciętej skóry. Ostatnia część zabiegu polega na założeniu opasek z przylepca łączących ogony, położone obok siebie wewnętrzne przednie i tylne kończyny.

## 7.2. Zmiany ustrojowe u osobników w stanie parabiozy

Po zespoleniu ze sobą jam otrzewnych wymiana płynów ustrojowych rozpoczyna się natychmiast. W przypadku zespolenia bocznych powierzchni zwierząt wymiana ta rozpoczyna się dopiero wówczas, gdy dojdzie do połączenia się ze sobą kapilarów krwionośnych obydwu osobników. Połączenie krążenia kapilarnego następuje zwykle drugiego dnia, w czwartym zaś osiąga swój szczyt.

Zdarza się, że przepływ krwi od pierwszego partnera do drugiego jest większy niż od drugiego do pierwszego. Taką sytuację spotyka się zwłaszcza u osobników różnych genetycznie. Nazwana ona została „zatruciem parabiologicznym”.

Badając wymianę krwinek czerwonych między partnerami za pomocą erytrocytów znakowanych  $^{59}\text{Fe}$ , wykazano, iż układa się ona wg krzywej wykładniczej z okresem półtrwania 55 minut. Wyliczono także, iż w ciągu jednej minuty ulega wymianie 66% objętości krwi całkowitej. Wartości te mogą ulegać znacznym wahaniom w czasie.

### 7.3. Schorzenia związane z parabiogą

**„Zatrucie parabiologiczne”.** Jest to najczęściej spotykane zaburzenie u zwierząt w stanie parabiogii. Rozwija się ono zwykle między 8 a 30 dniem po zabiegu, najczęściej w drugim i trzecim tygodniu. Jeden z partnerów blednie, podczas gdy drugi zaczyna być bardziej czerwony. Najwyraźniej widać to na skórze kończyn i uszu. Bledny osobnik zaczyna tracić na wadze, wykazuje objawy niedokrwistości. Osobnik czerwony wykazuje objawy policytemii. Rozdzielenie ich w tym stanie prowadzi do wyzdrowienia. Jeśli nie rozdzieli się osobników, bledny pada w ciągu tygodnia, a pletoryczny skrwawia się do osobnika martwego. Przecięcie rdzenia kręgowego u osobnika blednego powoduje szybkie wypełnienie się jego łożyska naczyniowego krwią osobnika pletorycznego.

Przyczyny tzw. zatrucia parabiologicznego należy dopatrywać się w różnicach genetycznych między osobnikami. Immunologicznie kompetentne komórki jednego osobnika przechodzą do drugiego i odwrotnie i powodują uszkodzenie wielu narządów. Jeśli zwierzęta wykazujące zatrucie parabiologiczne rozdzielić, a następnie ponownie połączyć, odrzucenie słabszego osobnika nastąpi znacznie prędzej. Tego rodzaju problemów nie obserwuje się u osobników nie wykazujących zatrucia parabiologicznego.

**Nadciśnienie tętnicze.** Jest to powikłanie spotykane w niektórych szczepach szczurów. Dotknięty chorobą nadciśnieniową jest zawsze jeden szczur.

**Zapalenie stawów.** Powikłanie to spotyka się w kilka dni po zabiegu połączenia osobników i to zarówno u jednego, jak i obu zwierząt. Zmiany przypominają reumatyczne zapalenie stawów.

**Nowotwory.** U osobników w stanie parabiogii spotyka się stosunkowo często niektóre postacie nowotworów, jak np. ziarniniaki olbrzymiokomórkowe, chłoniako-mięsaki lub *rhabdomyosarcoma*.

**Skrobiawica.** To powikłanie spotyka się u szczurów, które przeżyły w parabiogii dłuższy czas. Zmiany dotyczą nerek, serca, nadnerczy, trzustki i wątroby.

#### Piśmiennictwo

1. Hall Ch.: Parabiosis. Rozdz. w: „Methods of animal experimentation”. (W. I. Gay, wyd.). Academic Press, New York 1965, 2, 223.

## 8. WYWOŁYWANIE I PRZESZCZEPIANIE NOWOTWORÓW

W rozdziale tym zostaną przedstawione podstawowe techniki wywoływania niektórych postaci nowotworów u zwierząt doświadczalnych oraz przeszczepiania tych nowotworów. Omówione będą także metody przeszczepiania nowotworów samostnych.

### 8.1. Nowotwory indukowane

Nowotwory tego rodzaju wywołuje się u zwierząt za pomocą środków chemicznych, promieniowania, hormonów oraz wirusów. Raz wywołane nowotwory mogą być przeszczepiane lub przenoszone do wrażliwych biorców. Wzrost nowotworu po przeszczepieniu zależy zarówno od natury biorcy, przygotowania przeszczepu, jak też jego wielkości oraz miejsca podania.

Istnieją dwa typy środków chemicznych karcynogennych: działające miejscowo, a więc wywołujące zmiany nowotworowe jedynie w miejscu podania, oraz działające ogólnie, a więc powodujące powstanie nowotworu w miejscach odległych.

Do pierwszej grupy środków działających miejscowo należy 1,2,5,6-dwubenzantracen, 3,4-benzopyren, 9,10-dwumetylo-1,2-benzantracen i 20-metylocholantren. Małe dawki 1,2,5,6-dwubenzantracenu podane szczurowi lub myszy podskórnie wywołują mięsaka. Podany podskórnie 3,4-benzopyren powoduje powstanie u myszy mięsaka. 9,10-dwumetylo-1,2-benzantracen zastosowany miejscowo na skórę jest bardzo silnym środkiem karcynogennym. Wszystkie wymienione środki zastosowane w większych stężeniach prowadzą do szybszego rozwoju zmian nowotworowych.

Do drugiej grupy środków działających ogólnie należy zaliczyć np. beta-naftyłaminę wywołującą raka pęcherza u psów, 2-acetyloaminofluoren wywołujący u szczura raka wątroby, trzustki, sutka, jelita grubego i dróg moczowych, dalej p-dwumetyloaminoazobenzen, NN-dwu-/2 chloretylo-metylamina,

trój-/2 chloretylo/-amina, 4-dwualkyloaminostilben wywołują-  
cy raka jelita i raka nerki oraz etylenoaminę, prowadzącą do  
powstania raka macicy.

Niektóre substancje znajdujące się w ustroju lub wprowadzone do niego mają właściwości karcynogenne, np. cholesterol i jego pochodne podane szczurowi oraz materiały plastyczne, jak nylon, dakron u szczura lub myszy.

Naświetlania energią promienistą zwierząt doświadczalnych prowadzą do powstania raka skóry, naświetlanie obu jajników do wytworzenia się guzów jajników. Pluton podany podskórnice myszy powoduje powstanie w miejscu wstrzyknięcia włókniako-mięsaka. Podobnie dzieje się z izotopami wychwytywanymi wybiórczo przez kość. Powodują one powstanie nowotworów u myszy i szczurów.

Estrogeny są stosowane do wywoływania guzów sutka zarówno u samców, jak i samic myszy i szczurów. Należy jednak podawać je przez dłuższy czas. Podawanie estrogenów może doprowadzić także do powstania nowotworów macicy u myszy, szczurów i królików. Kastracja zwierząt doświadczalnych może ułatwić rozwój nowotworu. Dzieje się tak przy wywoływaniu raka sutka u samców myszy kastrowanych przed rozpoczęciem podawania estrogenów.

Niektóre wirusy powodują rozwój zmian nowotworowych u myszy i szczurów. Należą tu wirus białaczki myszy, wirus polyoma i inne.

## 8.2. Nowotwory samoistne

Istnieje ogromna różnorodność nowotworów występujących spontanicznie u zwierząt doświadczalnych. Wykrywanie jest jednak rzeczą sporadyczną, istnieją poza tym znaczne różnice w biologii tkanki nowotworowej u różnych osobników. Poszczególne doświadczenia są więc niepowtarzalne. Poza tym trzeba być pewnym, iż nowotwór nie został indukowany przypadkowo jednym z wymienionych uprzednio czynników karcynogennych.

## 8.3. Zasady przeszczepiania nowotworów

Zarówno nowotwory indukowane, jak i samoistne mogą być przeszczepiane innym osobnikom. Są one na ogół specyficzne dla danego szczepu zwierząt. Można jednak przeszczepić nowotwór hybrydom F<sub>1</sub> pamiętając, iż ulegnie on u biorcy pew-

nym zmianom morfologicznym. Wzrost przeszczepionego nowotworu zależy od bardzo wielu czynników, m.in. od wieku biorcy, płci, zdolności odpowiedzi immunologicznej, immunosupresji, sposobu i drogi inokulacji, wielkości i rodzaju przeszczepu, aseptyki przy przeszczepianiu itp. Jeden lub wiele drobnych fragmentów tkanki nowotworowej można wprowadzić pod skórę przez trokar. Jedno doświadczenie nie jest jednak równe drugiemu, ponieważ zarówno ilość, jak rodzaj komórek przeszczepionych nie są jednakowe. Aby tego uniknąć, można znany wagowo fragment tkanki nowotworowej zawiesić w znanej objętości płynu, następnie rozdzielić komórki i wszczepić je w odpowiednich, znanych dokładnie rozcieńczeniach.

Inny sposób polega na przeszczepieniu nowotworu do jamy otrzewnej. Po pewnym czasie płyn otrzewnowy będzie zawierał zawiesinę wolnych komórek. Dokładnie określona liczba komórek może być wszczepiona do tkanki, wyrośnie z nich guz o charakterze stałym. Jeszcze inny sposób polega na rozdzieleniu komórek guza za pomocą trypsyny i DNA-zy. Żywe komórki są następnie przeszczepiane do tkanki w określonej liczbie. Żywotność komórek można określić, podając do zawiesiny błękit trypanu. Martwe komórki zabarwią się na niebiesko, ponieważ barwnik wniknie do ich wnętrza przez uszkodzoną błonę komórkową.

Podskórna droga wszczepiania komórek nowotworowych jest używana najczęściej. Techniczne przeszczepienie jest łatwe, łatwo też palpacyjnie określić wzrost guza oraz wyciąć go bez zabijania zwierzęcia. Przeszczepianie dootrzewnowe nie pozwala na ocenę wzrostu nowotworu. Przeszczepienie do światła żyły powoduje rozsiały wzrost nowotworu, głównie w płucach, natomiast przeszczepianie dotętnicze daje wzrost głównie w zakresie ukrwienia przez daną tętnicę. Z miejsc immunologicznie uprzywilejowanych, w których nowotwór może wzrastać bez odpowiedzi ze strony gospodarza, należy wyliczyć przednią komorę oka, tkankę mózgową, fałd policzkowy chomika.

Pomiar wielkości wzrostu guza jest dokonywany za pomocą określenia poprzez skórę wymiarów (w mm), pomiaru obwodu brzucha, mierzenia wyciętych preparatów, obliczenia liczby ognisk wzrostu. Najbardziej obiektywną metodą pomiaru jest określenie objętości guza metodą wypierania wody lub suchej masy tkanki nowotworowej.

Długość przeżycia myszy z przeszczepialnymi nowotworami

indukowanymi wynosi kilka tygodni (1,5—12), a procent regresji guza od 0 do 10. Nieco dłuższe jest przeżycie szczura i chomika, może bowiem sięgać kilkunastu tygodni, zaś procent progresji nawet 50. Zależy to oczywiście od biologii danego rodzaju nowotworu.

Spośród wielu przeszczepialnych nowotworów należy wliczyć wg Sugiura (3) stosunkowo często transplantowane. Są to: u myszy mięsak Crockera, mięsak Lewisa T241, mięsak MA387, rak Ehrlicha, rak Bashorda 63, gruczolako-rak E0771, rak Furtha, rak pęcherza Lewisa, rak płuca Lewisa, mięsak kościopochodny Wagnera, mięsak kościopochodny Ridgwaya, chłoniako-mięsak Mecca, glejak 26, białaczka wirusowa Frienda, białaczka L4946, u szczura rak Flexnera-Joblinga, mięsako-rak Walkera 256, mięsak Jensena, mięsak Moorea Nr 1, mięsak Yoshida, guz nerki Babcocka, u kurcząt mięsak Rousa.

W obecnej chwili istnieje około 100 przeszczepialnych nowotworów u myszy, szczurów, świnki morskiej, królika, psa i kurczęcia.

Przy przeszczepianiu nowotworów u zwierząt doświadczalnych należy pamiętać, że:

- a) dawka komórek nowotworowych powinna być możliwie taka sama,
- b) nowotwory najłatwiej rosną u osobników tego samego szczepu,
- c) najłatwiej ocenić wzrost nowotworu po podskórnym przeszczepieniu,
- d) wzrost nowotworów u osobników młodych jest częstszy i znacznie szybszy,
- e) ciąża biorcy może przyspieszyć lub opóźnić wzrost nowotworu,
- f) w większości przypadków przeszczep nowotworu wzrasta szybko i jest wyczuwalny od 7 dnia,
- g) kilka do kilkudziesięciu procent przeszczepionych nowotworów ulega regresji. Zależy to głównie od typu nowotworu.

## **8.4. Technika przeszczepiania nowotworów**

### **8.4.1. Przeszczepianie nowotworów do tkanki podskórnej, jamy otrzewnej i dożylnie**

#### **Nowotwory stałe.**

W warunkach absolutnie jałowych wycina się tkankę nowotworową bez zmian martwiczych, owrzodzeń czy zmian

krwotocznych. Fragment tkanki umieszcza się na jałowej płycie z kilkoma kroplami roztworu penicyliny i streptomycyny (100 j/ml). Zbyt duże stężenie antybiotyku może hamować wzrost nowotworu po przeszczepieniu. Tkanę nowotworową dzieli się następnie na małe fragmenty (8—10 mg, czyli 2,5 mm<sup>3</sup>). Pojedynczy fragment przenosi się przez trokar do tkanki biorcy. Należy unikać nadmiernego krwawienia w miejscu wszczepienia oraz zakażenia. Wzrost nowotworu mierzy się i notuje graficznie co tydzień, określając in situ jego długość i szerokość.

#### **Nowotwór wysiękowy.**

Do jamy brzusznej myszy wstrzykuje się 1 ml świeżego płynu przesiękowego zawierającego około  $1 \times 10^6$  komórek raka wysiękowego myszy Ehrlicha. W ciągu następnych 7—14 dni rozwija się u myszy wodobrzusze (5 — 20 ml.) W płynie tym znajduje się 25 — 100 milionów komórek rakowych w 1 ml. Około 12 — 14 dnia dnia płyn wodobrzuszowy ma charakter krwotoczny.

W około 50% przypadków dootrzewnowych wstrzyknięć komórek rakowych rozwija się w miejscu iniekcji stały guz.

Można także przeszczepiać nowotwór drogą dożylną, podając myszy do żyły ogona 0,1 ml płynu wodobrzuszowego z komórkami raka Ehrlicha. Przy podaniu powyżej  $3 \times 10^6$  komórek część zwierząt pada we wstrząsie. Dlatego zaleca się mniejsze dawki nowotworu. Po podaniu dożylnym rozwija się nowotwór w płucach, sercu i w miejscu wstrzyknięcia.

Po podaniu dootrzewnowym komórki rakowe mnożą się i rozprzestrzeniają na powierzchni otrzewnej ściennej i trzewnej. Około 4 dnia pojawia się wodobrzusze oraz obrzęk jelit, sieci i krezki. Około 7 dnia w jamie brzusznej znajduje się 2—7 ml mlecznego płynu. Zwierzęta, u których nie ma wodobrzusza wykazują na ścianie otrzewnej małe guzki, również w miejscu wstrzyknięcia, które szybko rosną, osiągając objętość 0,5—1,0 cm<sup>3</sup>. Czternastego dnia większość zwierząt ma już znacznie rozwinięte wodobrzusze, liczne guzki na powierzchni surowiczej wątroby, jelit, śledziony, przepony, w krezce i płucach. Około 21 dnia objętość płynu przesiękowego może sięgać 50 ml, zawiera on domieszkę krwi, a liczba komórek rakowych jest już mniejsza niż w drugim tygodniu.

#### **Białaczka wirusowa.**

Śledziona myszy z białaczką o ciężarze co najmniej 2 g jest rozdzielana na drobne części, zawieszana w 5 ml roztworu

soli kuchennej i homogenizowana w ciągu 1—2 minut. Homogenat jest następnie wstrzykiwany innej myszy dootrzewnowo. Zwierzęta giną z powodu białaczki w ciągu 2—4 miesięcy, a na sekcji stwierdza się powiększenie śledziony i wątroby.

#### **Nowotwory samoistne.**

Złośliwe nowotwory samoistne można przeszczepiać osobnikom tego samego gatunku. Poza myszami, szczurami, chomikami z powodzeniem udaje się przeszczepiać je u psów. Ze stosunkowo często spotykanych przeszczepialnych nowotworów u psów należy wyliczyć raka sutka, migdałka podniebiennego, mięsaka kościopochodnego, chrząstniako-mięsaka.

#### **8.4.2. Przeszczepianie nowotworów do mózgu**

Wykonuje się otwór trepanacyjny w miejscu przecięcia u psa dwu linii: równoległej do grzebienia strzałkowego, a odległej od niego o 1,5 — 2 cm, oraz prostopadłej, poprowadzonej przez środek grzebienia. Następnie przecina się oponę oraz mózg na głębokość 1 cm. W powstałym otworze umieszcza się tkankę nowotworową w ilości nie większej od łepka szpilki. Można również masę nowotworu umieścić w tkance mózgowej za pomocą grubej igły.

#### **8.4.3. Przeszczepianie nowotworu do przedniej komory oka**

W znieczuleniu ogólnym lub pozagałkowym unieruchamia się gałkę oczną za pomocą kleszczyków założonych na spojówkę gałkową. W odległości 1 mm od krawędzi rogówki na górnym jej biegunie wykonuje się nacięcie długości 2 mm. Masując gałkę oczną od dołu ku górze usuwa się nadmiar płynu komorowego. Przez otwór wprowadza się tkankę nowotworową o wymiarach 1 mm. Przez ucisk na gałkę od góry przeszczep opada na dno przedniej komory.

#### **Piśmiennictwo**

1. *Hieger I.*: Carcinogenesis. Academic Press. London 1961. — 2. *McLaughlin E. D.*: Cancer. Rozdz. w: Research methods in surgery. (W. F. Ballinger). Little, Boston. 1964, str. 341. — 3. *Sugiura Kane-matsu*: Tumor transplantation. Rozdz. w: Methods of animal experimentation. (W. I. Gay, wyd.). Academic Press. New York 1965, 2, 171.

## 9. METODY PERFUZJI IZOLOWANYCH NARZĄDÓW

### 9.1. Uwagi ogólne

Pozaustrojową perfuzję izolowanych narządów wykonuje się dla badań metabolizmu, czynności wydzielniczych i wydalniczych charakterystycznych dla danego narządu, a także wpływu na narząd środków chemicznych oraz leków. Narząd umieszczony jest poza ustrojem, a przez jego układ naczyniowy przepływa płyn perfuzyjny utlenowany w utleniaczu, o ciepłocie fizjologicznej, utrzymywanej przez wymiennik ciepły, pod ciśnieniem i przy przepływie regulowanym wydatkiem pompy. Przewaga badań izolowanego narządu nad badaniem tego samego narządu *in situ* w ustroju zdrowego zwierzęcia polega na tym, iż unikając wpływu układu nerwowego, hormonów itp, możemy ilościowo określić procesy charakterystyczne dla danego narządu. Dla przykładu pobudzenie nerwu błędnego u zwierzęcia spowoduje zwiększone wydzielanie soku trzustkowego, jednakże mechanizm tej odpowiedzi nie jest jasny, ponieważ zwiększenie wydzielania może zależeć równie dobrze od pobudzenia przez nerw błędny wydzielania hormonów pobudzających trzustkę, jak i od zwiększonego przepływu przez nią krwi. W modelu perfuzji izolowanego narządu można uniknąć tych problemów. Normotermiczna perfuzja narządów jest także metodą pozwalającą określić ilościowo zaburzenia powstające w narządzie przechowywanym do przeszczepiania w hipotermii przez kilka godzin.

Z narządów perfundowanych pozaustrojowo dla badań fizjologicznych należy wymienić wątrobę, nerkę, żołądek, trzustkę z dwunastnicą, płuca, serce, mózg, kończyny, jelito, tarczycę, nadnercza i kości.

### 9.2. Wybór zwierzęcia

Wybór zwierzęcia zależy od narządu, który ma być badany. Perfuzja narządów małych zwierząt, jak szczur, świnka mor-

ska, jest trudna, ze względu na małe światło naczyń oraz zbyt małą objętość płynu perfundującego dla wykonania wszystkich potrzebnych badań biochemicznych. Z grupy większych zwierząt najczęściej badania wykonuje się na narządach psa (wątroba, nerki, jelito, kończyny), świni (wątroba, nerki), następnie owcy, kozy i cielęcia.

### 9.3. Pobieranie narządu do perfuzji

Zwierzę — dawcę narządu — usypia się niewielką ilością pentotalu (15—25 mg/kg ciężaru ciała), intubuje, a następnie podaje do oddychania najlepiej mieszaninę podtlenu azotu i tlenu. Należy stosować oddech wspomagany z taką wentylacją, by ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej pozostawało w granicach 30 — 40 mmHg. Podanie dawcy dużej dawki barbituratu powoduje nagłe obniżenie ciśnienia ze zmniejszoną perfuzją tkankową i kwasimą oddechową, a następnie metaboliczną. Barbituraty mogą także wpłynąć hamująco na czynność narządu, np. na wydzielanie izolowanego żołądka, perystaltykę izolowanego jelita oraz nadmierne gromadzić się w wątrobie. Halotan, tak często obecnie stosowany, powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i następowe niedotlenienie wątroby. Skrwawianie zwierząt, od których następnie pobiera się narząd, powoduje skurcz naczyń obwodowych i niedokrwienie tkanek.

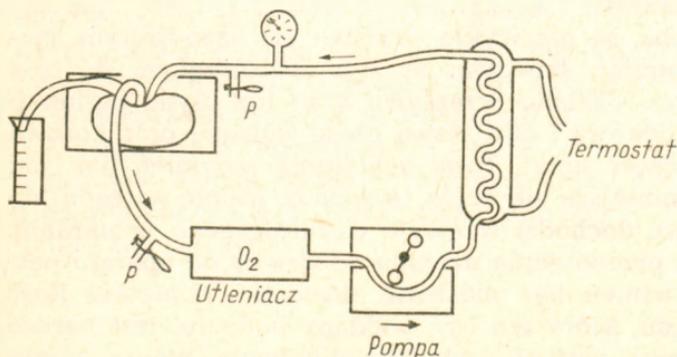
Pobieranie narządu do izolowanej perfuzji powinno być niezwykle delikatne i bezkrwawe. Niektóre narządy, jak np. nerka i wątroba, są niezwykle wrażliwe na bezpośrednie manipulacje, reagując skurczem naczyń prowadzącym do nierównomiernego rozkładu przepływu krwi lub płynu perfuzyjnego przez środkową i obwodową część wątroby oraz korową i rdzeniową część nerki. Czas pobierania powinien być jak najkrótszy. Zmniejsza się przez to niedokrwienie narządu, do którego zawsze dochodzi w czasie chirurgicznego pobierania. Również czas przenoszenia narządu od dawcy do aparatu perfuzyjnego powinien być możliwie skrócony. Ponieważ ilość urazów narządu, który ma być poddany badaniu, jest bardzo duża, a technika perfuzji jest skomplikowana, należy zacząć właściwe doświadczenia dopiero po pełnym opanowaniu techniki, do czego dochodzi się po co najmniej kilkunastu próbach.

## 9.4. Aparatura perfuzyjna

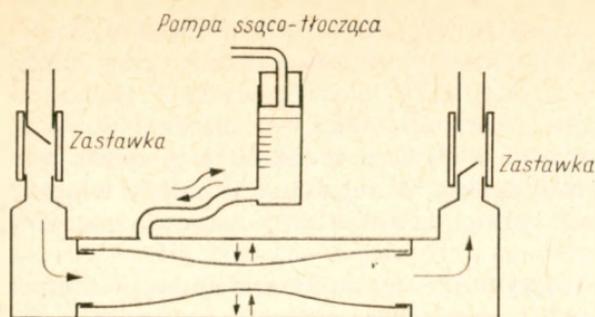
Rodzaj aparatury zależy od wielkości i rodzaju perfundowanego narządu oraz pojedynczego lub podwójnego jego ukrwienia (tylko tętnicze, jak np. nerka, jelito czy też podwójne tętnicze i żylnie, jak wątroba, płuco). Na ogół zestaw aparaturowy jest prosty i może być wykonany w każdym laboratorium. Składa się on z pojemnika na narząd, pompy, utleniacza, wymiennika ciepłego, manometrów oraz rur z tworzywa sztucznego. Wszystkie te elementy zestawia się w zależności od potrzeby, ale zwykle w układzie przedstawionym na rycinie 9.1. Pojemnik na narząd powinien być zbudowany z materiału chemicznie obojętnego. W pojemniku o ścianach chemicznie aktywnych skład i odczyn wydzielin z perfundowanego narządu może ulegać znacznym zmianom (np. płyn „wodobrzuszowy” z wątroby w czasie jej perfuzji.)

Z pomp najlepsza jest pompa rolkowa, stosowana w Polsce w stacjach sztucznej nerki. Wydatek jej powinien wahać się od 30 do 1500 ml/min., w zależności od potrzeb. Pompa ta daje słabą falę tętna, ale zupełnie wystarczającą z punktu widzenia hemodynamiki. Dla uzyskania bardzo małych przepływów, np. dla perfuzji odcinka jelita, tarczycy, nadnercza czy nawet nerek, można zbudować samemu małą pompę wg schematu przedstawionego na ryc. 9.2.

Dla dużych przepływów należy stosować utleniacze spieniające, używane w kardiologii dziecięcej, typu Rygg-Kyvsgaard. Utleniaczy takich nie można jednak używać ponad okres 4 — 6 godzin. Z powodu stałego stykania się osocza



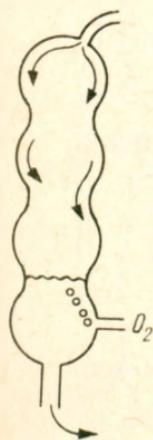
Ryc. 9.1. Schemat podstawowego układu perfuzyjnego dla perfuzji wątroby, nerki, kończyny itp. dużych zwierząt: P — miejsca pobierania próbek płynu perfundującego.



Ryc. 9.2. Schemat atraumatycznej pompy do małych przepływów, zbudowanej systemem laboratoryjnym z rur kauczukowych (silastikowych) oraz polietylenowych, cylindra szklanego i małej pompki ssąco-tłoczącej.

krwi, a właściwie jego białek, z gazem dochodzi stopniowo do denaturacji tych białek i tworzenia aglomeratów białkowych zamykających światło małych naczyń perfundowanego narządu. Przy bardzo dużych przepływach dochodzi także do uszkodzenia elementów morfotycznych krwi (krwinek czerwonych, leukocytów i płytek krwi) z których wydzielają się substancje naczynioaktywne. Dla małych przepływów można zbudować utleniacz własnoręcznie wg schematu przedstawionego na ryc. 9.3.

Idealne z punktu widzenia biologicznego są obecnie utleniacze membranowe (firmy Travenol) pozwalające na kilkudniową perfuzję narządu bez wywoływania zmian w składzie i stanie fizykochemicznym krwi. Przy perfuzji w układzie za-

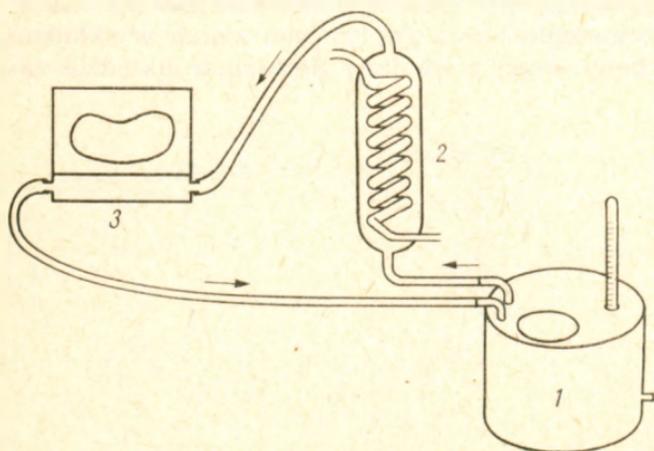


Ryc. 9.3. Prosty utleniacz stosowany przy małych przepływach zbudowany z cylindra szklanego, po którego ścianie spływa krew ulegająca utlenowaniu na ścianie.

mkniętym możemy mieć do czynienia z utrudnionym wydaleniem dwutlenku węgla. Dzieje się to zwłaszcza przy stosowaniu membranowych utleniaczy silastykowych. Przechodzenie dwutlenku węgla przez silastyk jest bardzo powolne (współczynnik dyfuzji dla  $\text{CO}_2$  równa się 6310, podczas gdy dla  $\text{O}_2$  1210  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2/\text{atm}/1\mu$ ). W tej sytuacji należy włączyć w obwód celofanową rurkę, wokół której znajduje się 20% roztwór KOH.

Ciepłotę narządu utrzymuje się poprzez regulację temperatury płynu perfundującego oraz samego pojemnika. Do utrzymania odpowiedniej temperatury płynu perfundującego można wykonać samemu ze szkła obojętnej spirale, otoczoną płaszczem wodnym, połączonym z termostatem i układem ogrzewczym (ryc. 9.4.).

Manometry do mierzenia ciśnienia wewnątrz przewodów można wykonać samemu ze sfigmomanometrów lekarskich wg schematu na ryc. 9.5. Jako przewodów należy najlepiej używać węży silastykowych stosowanych do krążenia pozaustrojowego lub przewodów do dializy pozaustrojowej. Należy unikać włączania w obwód perfuzyjny zbyt wielu rozgałęzień z materiału innego niż przewody, a także dodatkowych odprawnień oraz zwężeń. Powodują one, zwłaszcza przy dużych długotrwałych przepływach, uszkodzenie krwi i są miejscem sprzyjającym tworzeniu się przyściennych skrzeplin.

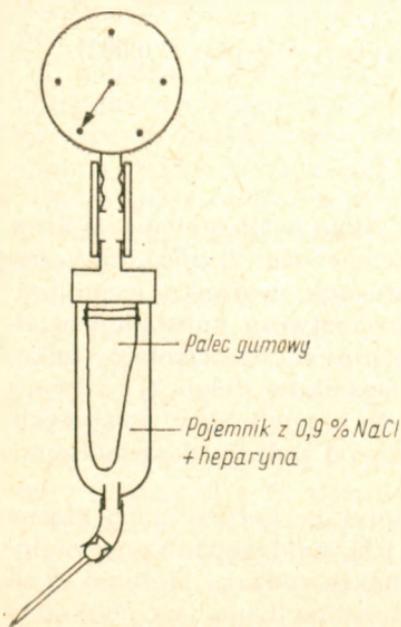


Ryc. 9.4. Prosty układ ogrzewania lub ochładzania płynu perfundującego oraz pojemnika, składający się z termostatu (1) z układem ogrzewczym i pompą, szklanej spirali z płaszczem wodnym (2) oraz pojemnika z podwójnym dnem (3).

## 9.5. Wielkość przepływu i ciśnienia. Opór naczyniowy. Zużycie tlenu

Przy ustalaniu parametrów perfuzji narządu należy przede wszystkim kierować się wielkością przepływu, a dopiero następnie wysokością ciśnienia. Z tego też powodu lepiej jest stosować przepływ za pomocą pompy o stałym wydatku niż przepływ siłą ciężenia z naczynia umieszczonego nad narządem. W tym ostatnim przypadku wielkość przepływu będzie uzależniona od oporu naczyniowego narządu. W perfuzji normotermicznej należy stosować przepływy, a także ciśnienia zbliżone do istniejących w narządach *in situ*. Nie należy pod żadnym pozorem przekraczać wartości prawidłowych ponieważ szybko dochodzi do obrzęku narządu. Uraz narządu w czasie pobierania oraz jego niedokrwienie prowadzą do zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych.

Niewielkie nawet nadciśnienie może więc doprowadzić do znacznego obrzęku, a nawet zniszczenia narządu. Pierwszym objawem uszkodzenia jest znaczne rozszerzenie naczyń chłonnych i pojawienie się w nich krwistej chłonki. Należy pamiętać, że w niektórych narządach, jak np. wątroba i nerka, w czasie ich okresowego niedokrwienia szczególnie łatwo wzrasta opór naczyniowy. W tych sytuacjach wielkość prze-



Ryc. 9.5. Manometr do wewnątrznaczyniowego mierzenia ciśnienia, zbudowany z lekarskiego sfingmomanometru, palca gumowego oddzielającego krew od manometru i oprawki z igłą.

pływu należy uzależniać od wysokości ciśnienia, które nigdy nie może przekroczyć poziomu prawidłowego. Szczególną uwagę należy zwrócić także na ciśnienie w żyłach perfundowanego narządu. Ciśnienie to musi być zbliżone do panującego narządu *in situ*. Różnice ciśnień mogą tu wpływać negatywnie na wielkość filtracji i absorpcji tkankowej.

Dla celów dokumentacji należy obliczyć opór naczyniowy perfundowanego narządu. Potrzebne są do tego celu następujące dane: a) ciśnienie dopływającego płynu, b) ciśnienie płynu odpływającego, c) wielkość przepływu. Podstawiając powyższe dane do wzoru

$$\frac{\text{średnie ciśnienie dopływu w mmHg} - \text{średnie ciśnienie odpływu w mmHg} \times 79920}{\text{przepływ płynu przez narząd w ml/min.}}$$

otrzymuje się odpowiedź w dynach/sek/cm<sup>5</sup>.

Zużycie tlenu przez narząd oblicza się ze wzoru:

$$\frac{\text{przepływ płynu} \times (\text{zawartość O}_2 \text{ w płynie do- i odpływającym})}{\text{w ml/min.}}$$

ciężar narządu w g

zaś zawartość tlenu ze wzoru:

$$(\text{Hb w g} \times 1,34 \times \text{wysycenie O}_2 / + / \text{pO}_2 \times 0,003)$$

## 9.6. Płyn perfuzyjny

Powszechnie stosuje się 3 rodzaje płynu perfuzyjnego: 1) krew auto- lub allogenną, pełną lub rozcieńczoną; 2) półsyntetyczny płyn składający się z: a) roztworu soli, warunkującego prawidłowe ciśnienie osmotyczne, b) roztworu substancji wielkocząsteczkowych warunkującego prawidłowe ciśnienie onkocytyczne oraz c) erytrocytów, jako nośników tlenu; 3) roztwory soli w połączeniu lub bez substancji wielkocząsteczkowych. Rodzaj zastosowanego płynu zależy od rodzaju doświadczenia perfundowanego narządu.

Zalety i wady poszczególnych płynów perfuzyjnych można przedstawić następująco. Krew jest najdoskonalszym biologicznie medium perfuzyjnym, jednakże rodzaj i stężenie znajdujących się w niej aktywnych substancji nie jest dokładnie

znane. Elementy morfotyczne krwi mogą ulegać zniszczeniu i uwalniać hemoglobinę, serotoninę, histaminę itp. Leukocyty, jako komórki o znacznej aktywności metabolicznej, mogą wpływać na wyniki bilansów energetycznych, zaś erytrocyty, zawierając znaczną ilość enzymów glikolitycznych, mogą uwalniać je do środowiska. Przy perfuzji narządu krwią dochodzi do stopniowego wzrostu oporu naczyniowego, prawdopodobnie wskutek działania substancji naczynioaktywnych. Także zużycie tlenu przez narząd perfundowany krwią jest zwykle większe niż narządu perfundowanego półsyntetycznymi płynami perfuzyjnymi. Wreszcie przeciwciała znajdujące się w surowicy krwi mogą reagować z antygenami powierzchni komórek śródbłonna, prowadząc do wewnątrznaczyniowych reakcji immunologicznych. Przy stosowaniu krwi konieczne jest także stosowanie środków przeciw krzepnięciu.

Zaletą półsyntetycznego płynu perfuzyjnego jest to, iż wszystkie jego składniki oraz ich aktywność biologiczna są znane, zdolność przenoszenia tlenu pozostaje nie zmieniona, odpowiednie substraty mogą być dodawane do płynu w zależności od rodzaju doświadczenia, może być utrzymany stały przepływ, nie ma wewnątrznaczyniowych zaburzeń immunologicznych, płyn można sterylizować. Spośród roztworów elektrolitowych wchodzących w skład płynów półsyntetycznych należy wyliczyć roztwór Tyrode'a, Krebsa—Henseleita—Puffera.

Z substancji wielkocząsteczkowych, mających utrzymywać prawidłowe ciśnienie onkotyczne, nie wpływając jednocześnie na procesy komórkowe, najlepszy okazał się dekstran, a następnie dokładnie oczyszczona albumina w stężeniu 25 g/l.

Skład podstawowych płynów perfuzyjnych, elektrolitowych i krwiozastępczych, stosowanych w doświadczeniach, podano w rozdziale 21.

Jako przenośnika tlenu najlepiej jest używać erytrocyty tego samego osobnika lub osobnika tego samego gatunku. Erytrocyty powinny być trzykrotnie przemyte w fizjologicznym roztworze NaCl w celu usunięcia z ich powierzchni resztek białka oraz mleczanów i enzymów glikolitycznych.

Do utlenowania płynu perfuzyjnego należy używać mieszanki 95% tlenu i 5% dwutlenku węgla.

Przy stosowaniu pełnej lub rozcieńczonej krwi należy używać środki przeciw krzepnięciu, jak np. heparyna w dawce 2 mg/100 ml co 2 godziny, lub środka defibrynującego — arwinu — w dawce 1j/100 ml.

## 9.7. Zaburzenia przepływu przez perfundowany narząd

Izolowany narząd może być efektywnie perfundowany najwyżej przez kilka godzin. Po tym okresie wzrasta opór naczyniowy, zmniejsza się efektywny przepływ, a badania biochemiczne wykazują upośledzenie czynności. Zaburzenia przepływu środka perfundującego mogą być następstwem wielu czynników działających już od momentu rozpoczęcia pobierania narządu do perfuzji.

**Okres pobierania narządu.** Przedłużone, burzliwe wprowadzenie do znieczulenia ogólnego, nadmierne krwawienie i odruchowy spadek ciśnienia wskutek pociągania trzewi wywołują ogólnoustrojowy skurcz drobnych naczyń i zmniejszoną perfuzję tkankową. Uraz mechaniczny narządu i jego dużych naczyń prowadzi do podobnych zaburzeń w samym już narządzie. Wypłukiwanie krwi z narządu za pomocą izotonicznych roztworów elektrolitowych powoduje częściowe ciepłe uszkodzenie śródbłonna naczyń włosowatych. Przedłużające się niedokrwienie narządu prowadzi także do uszkodzenia śródbłonna, a następnie złuszczenia się go w czasie perfuzji do światła naczynia. Czas ciepłego niedokrwienia powinien być jak najkrótszy i nie może przekroczyć dla nerki 30 minut, dla wątroby 20 minut, dla serca 20 minut. Niektóre narządy reagują na niedokrwienie skurczem zwieraczy żył. Ma to miejsce w wątrobie psa, świni, częściowo szczura.

**Okres perfuzji.** Przyczyn zaburzeń przepływu w tym okresie należy szukać zarówno w samym narządzie, jak i w płynie perfundującym. Zbyt wysokie ciśnienie tętnicze, zwłaszcza przy długim ciepłym niedokrwieniu, powoduje szybki obrzęk narządu i zmniejszenie przepływu. Zbyt wysokie ciśnienie w żyłach narządu, powyżej fizjologicznego dla danego narządu, prowadzi do tych samych zjawisk. Niedotlenienie wskutek niedostatecznej podaży tlenu w utlenianiu powoduje uszkodzenie śródbłonna oraz komórek własnych narządu z następującą zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych.

Jeśli płynem perfundującym jest izotoniczny roztwór elektrolitowy bez domieszki białka, wówczas stosunkowo szybko przesiąka on przez ścianę naczyń, prowadząc do obrzęku narządu. Poza tym płyn taki jest w warunkach normotermii bardzo złym nośnikiem tlenu i nawet przy ciśnieniu parcjalnym 500 mmHg nie dostarcza dostatecznej ilości tlenu. Jeśli płynem perfundującym jest osocze, wówczas część jego białek

może ulegać denaturacji, zwłaszcza w utleniaczach bąbelkowych, tj. na granicy interfazy płyn — gaz. Złogi zdenaturowanego białka mogą utrudniać przepływ przez mikrokrażenie. Jeśli perfuzja jest przeprowadzana w temperaturze poniżej fizjologicznej, wówczas precypitować mogą z osocza fosfolipidy. Jeśli płynem perfundującym jest krew, wówczas musi ona pochodzić od dawcy narządu lub innego osobnika tego samego gatunku. Krew osobnika innego gatunku może prowadzić do wewnątrznaczyniowej reakcji immunologicznej uszkadzającej śródbłonek i rozpoczynającej proces wewnątrznaczyniowego krzepnięcia. Przy długotrwałej perfuzji krwią odkładają się na ścianie naczyń włosowatych płytki krwi, które tamże agregują i częściowo rozpadają się, wyzwalaając substancje naczynioaktywne, jak serotonina, histamina. Wreszcie znajdujące się przypadkowo w przechowywanym płynie perfundującym bakterie i ich egzo- i endotoksyny mogą ostro uszkadzać śródbłonek naczyńniowy.

### 9.8. Podstawowe metody perfuzji

Istnieją cztery podstawowe metody perfuzji izolowanych narządów dla badań fizjologicznych. Pierwszy to wyjęcie całego narządu i podłączenie jego układu naczyniowego do sztucznego układu perfuzyjnego. Drugi to wyjęcie narządu i połączenie jego naczyń z naczyniami tego samego lub innego osobnika tego samego gatunku. Trzeci to pozostawienie narządu *in situ*, przerwanie dopływu krwi do tego narządu, podłączenie sztucznego układu perfuzyjnego do naczyń narządu. Wreszcie czwarta metoda to wyjęcie narządu i podłączenie jego naczyń do sztucznego układu perfuzyjnego, który zaopatrywany jest w krew od żywego dawcy narządu lub innego osobnika tego samego gatunku.

Wybór zależy od rodzaju badań, jakie chcemy przeprowadzić. Każda metoda umożliwia bezpośredni dostęp do narządu, obserwację jego wyglądu gołym okiem, regulację dopływu krwi, tj. ciśnienia i przepływu, oraz regulację temperatury krwi i narządu, pobieranie próbek krwi odpływającej i dopływającej, zbieranie wydzieliny narządowej oraz chłonki z narządu, wykonywanie angiografii, podawanie substancji testowych do krwi bezpośrednio dopływającej do narządu bez groźby ich rozcieńczenia lub wychwycenia przez inny narząd. Umożliwia również pobieranie tkanki narządu do badań morfologicznych.

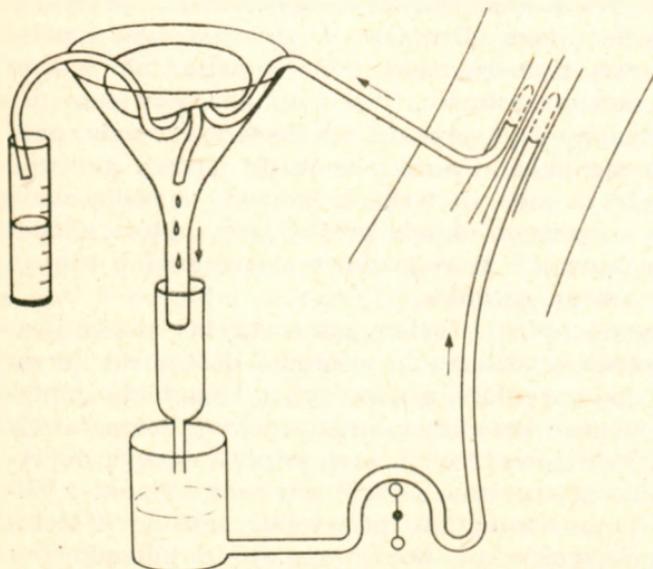
### 9.8.1. Perfuzja izolowanego narządu w sztucznym układzie perfuzyjnym

Zaletą metody jest możliwość wielogodzinnej perfuzji w standardowych warunkach oraz obserwacja czynności narządu w warunkach pełnej izolacji. Wadą — uszkodzenie mechaniczne i niedokrwienie narządu w czasie wyjmowania, często powikłane zaburzeniami przepływu przez ten narząd, całkowite odnerwienie oraz zmiany w środku perfundującym narząd, zwłaszcza przy perfuzji trwającej ponad 6 godzin. Metoda stosowana jest do badań fizjologicznych wątroby, nerek, płuca, jelita, śledziony, żołądka, tarczycy.

### 9.8.2. Perfuzja izolowanego narządu przez żywego osobnika

Zaletą metody jest to, iż przez narząd przepływa krew o prawidłowych wartościach fizykochemicznych, pod fizjologicznym ciśnieniem i przy prawidłowej amplitudzie tętna. Jest to poza tym metoda technicznie prosta.

Wadą jej jest ograniczony okres prowadzenia badań wskutek rozwijających się stopniowo zmian hemodynamicznych



Ryc. 9.6. Schemat perfuzji izolowanej nerki, zaopatrywanej w krew przez żywego osobnika. Powrót krwi do perfundatora za pomocą pompy żyłnej.

u zwierzęcia perfundującego narząd, a znajdującego się w znieczuleniu ogólnym. Poza tym substancje testowe, stosowane do oceny perfundowanego narządu, mogą być wychwytywane przez inne narządy. Również sam perfundator może wpływać na czynność izolowanego narządu drogą chemiczną, co zniekształca wyniki badań. Metoda ta, podobnie jak pierwsza (9.8.1.), stosowana jest głównie do badań fizjologicznych.

### **9.8.3. Perfuzja narządu *in situ* za pomocą sztucznego układu perfuzyjnego**

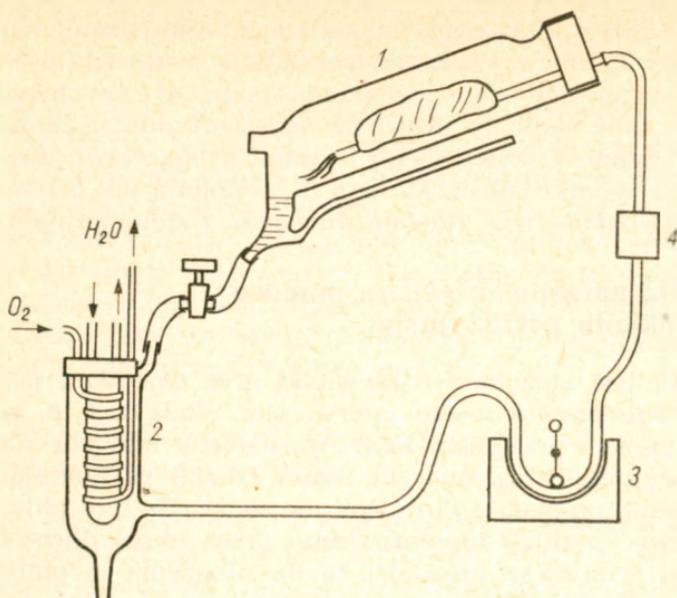
Zaletą metody jest stosunkowo niewielki uraz narządu i pozostawienie jego prawidłowego unerwienia. Wadą zaś to, iż nie można uniknąć przecieku krwi właściciela narządu do układu perfuzyjnego oraz ucieczki części środka perfundującego do krążenia ogólnego. Poza tym nie można w tym układzie wykonywać perfuzji hipotermicznej przez okres dłuższy niż 2 godziny, ponieważ prowadzi to do obniżenia ciepłoty ciała całego osobnika. Metodę tę stosuje się głównie do krótkotrwałych perfuzji hipotermicznych w badaniach nad przeszczepianiem narządów oraz perfuzji chemioterapeutykami w badaniach nad nowotworami. Metoda ta pozwala na przywracanie prawidłowego przepływu krwi przez właściciela narządu po zakończeniu doświadczenia.

### **9.8.4. Perfuzja izolowanego narządu przez sztuczny układ perfuzyjny zaopatrywany w krew przez żywego osobnika**

Metoda ta wspomaga osobnika perfundującego narząd, pozwalając na regulację ciśnienia, przepływu, stężenia tlenu wg zapotrzebowania. Wadą metody jest jej skomplikowanie techniczne oraz zmiany u osobnika perfundującego wywołane podłączeniem do jego układu krążenia układu perfuzyjnego. Metodę stosuje się do badań fizjologicznych izolowanego narządu, w którym chce się uniknąć zmian hemodynamicznych w samym narządzie.

## **9.9. Perfuzja małych narządów**

Do normotermicznej perfuzji małych narządów, jak tarczycy, małe odcinki jelita, nadnercza, płat wątroby, unaczynione



Ryc. 9.7. Schemat zastawu perfuzyjnego Folkmana: 1 — pojemnik na perfundowany narząd, 2 — utleniacz, 3 — pompa, 4 — filtr.

guzy itp. można stosować prosty układ perfuzyjny opisany przez Folkmana (1) (ryc. 9.7.). Składa się on ze szklanego pojemnika ustawionego pod kątem tak, by krew wypływająca z narządu mogła spływać siłą ciężkości do utleniacza zbudowanego z rurki silastykowej długości 6 m, grubości ściany 0,3 mm i średnicy wewnętrznej 0,6 mm nawiniętej na szklany walec, przez którą przepływa płyn ogrzewający, oraz prostej pompy rolkowej. Zaletą zestawu jest jego prostota i możliwość zbudowania w każdym laboratorium. Używając opisanego zestawu Folkman perfundował tarczycę do 10 dni, a odcinki jelita nawet do 3 tygodni. Używał on jako środka perfundującego płynu Eagla z dodatkiem hemoglobiny o następującym składzie: płyn Eagla, surowica cielęca 25%, hemoglobina 1,0%, aminokwasy rozcieńczone 50-krotnie, glukoza 250 mg%, insulina, roztwór wodny 0,25 j/ml, penicylina 100 j/ml, neomycyna 50  $\mu$ g/ml, mykostatyna 25 j/ml, dwuwęglan sodu do pH 7,4, woda destylowana do 1 l.

Ostateczny skład elektrolitów powinien wynosić w mEq/l Na 159, K 7,1, Cl 153 oraz glukozy 400 mg%.

Badane narządy lub ich fragmenty ważyły kilka gramów i objętość płynu perfuzyjnego wynosiła 12 ml. Połowa obję-

tości płynu perfuzyjnego była wymieniana co 6 godzin. Opisana metoda może być używana do badań nad wzrostem tkanki nowotworowej wszczepianej do śluzówki perfundowanego jelita.

## 9.10. Perfuzja wątroby

### 9.10.1. Perfuzja wątroby świni, psa, cielęcia

Normotermiczną perfuzję wątroby dużych zwierząt wykonuje się dla oceny czynności wątroby poddanej uprzednio hipotermicznemu przechowywaniu przez okres kilku godzin oraz dla oceny wydolności wątroby stosowanej do leczenia osobników z ostrą niewydolnością własnej wątroby (2,3,4,5,7,8). Stosuje się tu technikę perfuzji, jak to opisano na str. 90, metoda 1. Ponieważ wątroba ma podwójne ukrwienie, można zaopatrzyć

Tabela 9.1.

Zmiany obserwowane we krwi przepływającej przez izolowaną wątrobę w czasie jej 4-godzinnej normotermicznej perfuzji

Przepływ krwi	stopniowe obniżanie się
Zużycie O <sub>2</sub>	początkowo bez zmian, później obniżenie
pH krwi dopływającej	stały spadek
Poziom mleczanów	stopniowy wzrost
Osmolarność	niewielki stały wzrost
Poziom glukozy	stały powolny wzrost
Poziom glikogenu	obniżanie się
K <sup>+</sup>	wzrost o 1—2 mEq/l
ASPAT	stały powolny wzrost
ALAT	stały powolny wzrost
Na <sup>+</sup>	stały wzrost o kilka mEq/l
Cl	bez zmian
Mg <sup>+</sup>	bez zmian
Ca <sup>2+</sup>	niewielkie tendencje spadkowe
Nieorganiczne fosforany	wzrost o 1—2 mEq/l
Fosfataza alkaliczna	bez zmian
Dehydrogenaza kwasu mlekowego	stały wzrost
Współczynnik oczyszczania amoniaku	stale wysoki
Współczynnik oczyszczania bromsulfataleiny	niski przy małym wydzielaniu żółci
Współczynnik oczyszczania bilirubiny	wysoki
Wydzielanie żółci	stały spadek

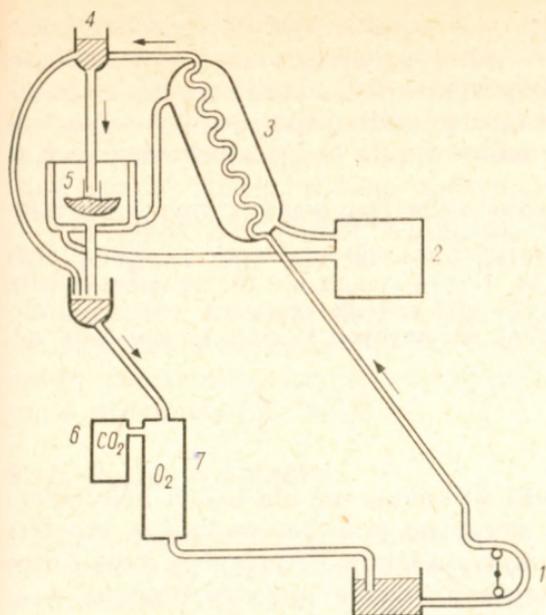
wać tętnicę wątrobową i ż. wrotną krwią tłoczoną przez jedną pompę pod warunkiem, iż odpowiednio zwięzi się światło żyły wrotnej, tak aby ciśnienie w niej nie przekraczało 15 cm H<sub>2</sub>O. Można również za pomocą drugiej pompy tłoczyć krew do naczynia znajdującego się na poziomie 15 cm ponad wątrobą, z niego zaś krew będzie wpływać do żyły wrotnej.

Przepływ krwi przez wątrobę powinien wynosić 0,8—0,9 ml/g wątroby/min., przy rozdziale 80% przez żyłę wrotną, 20% przez tkankę wątrobową. Należy stale obserwować ciśnienie tętnicze i wrotne. Każdy jego wzrost przy stałym przepływie świadczy o wzroście oporu naczyniowego. Jest to pierwszym objawem uszkodzenia mikrokrążenia. Początkowe zużycie O<sub>2</sub> przez wątrobę powinno wynosić 0,025—0,03 ml/g.

Wzrost osmolarności może być wywołany podawaniem dwuwęglanów dla przeciwdziałania kwasicy metabolicznej, a także parowaniem płynu perfuzyjnego. Wzrost poziomu potasu świadczy o uszkodzeniu komórki wątrobowej, natomiast obniżanie się jego poziomu świadczy o powrocie do komórki i jest dowodem prawidłowej przemiany energetycznej w komórce. Współczynnik oczyszczania amoniaku, egzogennej bilirubiny, BSP pozostaje wysoki nawet wówczas, gdy inne parametry świadczą o wyraźnej niewydolności wątroby. Stała tendencja do kwasicy metabolicznej zmusza do korekcji pH krwi dopływającej do wątroby podawaniem dwuwęglanów. Najbardziej dokładnymi wskaźnikami wydolności perfundowanej wątroby są: stężenie potasu w płynie perfuzyjnym, szybkość jego obniżania się lub wzrostu, stężenie mleczanów, opór naczyniowy w układzie wrotnym oraz wydzielanie żółci. To, iż poziom potasu w płynie wpływającym z wątroby jest najczulszym wskaźnikiem wydolności komórki wątrobowej, świadczą badania wykonywane w czasie beztlenowej perfuzji wątroby (1), kiedy to stężenie potasu wzrasta w ciągu 5 min. do 8,0 mEq/l w 3 godziny do 30 mEq/l. Towarzyszy temu wysoki wzrost aktywności aminotransferaz i mleczanów.

### 9.10.2. Perfuzja wątroby szczura

Model perfundowanej wątroby szczura służy od wielu lat badaniom fizjologii wątroby. Klasyczna technika perfuzji została opisana przez Millera (6) w r. 1951, a następnie przez Schimasseka (9). Badanie przeprowadzone przy użyciu tej techniki obejmują także takie zagadnienia jak wychodzenie z komórek i aktywność enzymów hepatocytarnych, przemianę amino-



Ryc. 9.8. Schemat układu do perfuzji wątroby szczura: 1 — pompa, 2 — termostat, 3 — wymiennik cieplny, 4 — pojemnik przepływowy, 5 — pojemnik z wątrobą, 6 — pochłaniacz  $\text{CO}_2$ , 7 — utleniacz.

kwasy i białek, węglowodanów i tłuszczów, kwasów nukleinowych oraz działanie leków na wątrobę (10).

Klasyczny układ perfuzyjny dla wątroby szczura przedstawia ryc. 9.8.

W znieczuleniu ogólnym nembutalem w dawce 50 mg/kg, podanym dootrzewnowo, pobiera się wątrobę od szczurów o ciężarze ciała 210—250 g. Po otwarciu jamy brzusznej i wydzieleniu żyły wrotnej umieszcza się w niej cewnik połączony z pompą i zbiornikiem utlenionego płynu perfuzyjnego. Natychmiast po włożeniu cewnika rozpoczyna się perfuzja w ilości około 5 ml/min., następnie oddziela się wątrobę od otaczających ją struktur, odcina żyłę główną i przenosi nieprzerwanie perfundowaną wątrobę do pojemnika. Zabieg pobierania wątroby trwa około 15 minut. Płyn perfuzyjny wpływa do wątroby przez żyłę wrotną w ilości 2 ml/g wątroby/min. pod ciśnieniem około 20 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Jako środek perfuzyjny stosuje się płyn o składzie podanym przez Schimasseka lub Krebsa.

Perfuzję wykonuje się stałą objętością płynu 15 — 25 ml/min. o temperaturze  $37^\circ$  i ciśnieniu parcjaldym tlenu 300—

500 mmHg. Wydzielanie żółci wynosi zwykle 0,2—0,25 g/godz. W czasie doświadczenia wątroba powinna mieć równomierne różowe zabarwienie. Pojawienie się sinoróżowych, marmurkowatych plam jest następstwem długiego niedokrwienia wątroby. Taki narząd nie nadaje się do badań biochemicznych.

Skład półsyntetycznego płynu do perfuzji wątroby szczura wg Schimasseka przedstawia się następująco: NaCl — 137 mEq/l, KCl — 5,9, CaCl<sub>2</sub>—1,8, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0,49, NaHCO<sub>3</sub> 11,9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 1,22, d-glukoza 1 H<sub>2</sub>O 5,54, 1—(+)—mleczan 1,33, pirogronian 0,09, czysta albumina wołowa 25 g/l, krwinki czerwone wołowe (dwukrotnie przemyte) 100 g Hb/l, terramycyna 15 mg/l. Objętość 100 ml, pH 7,1—7,3.

### 9.11. Perfuzja nerki

Perfuzję izolowanej nerki wykonuje się dla badań fizjologicznych, oceny czynności nerek po przechowywaniu w hipotermii oraz dla określenia wpływu leków na przepływ krwi i osocza, przesączania kłębkowego i wchłaniania zwrotnego.

Dawcy nerki należy podać dożylnie przed pobraniem narządu 1 mg/kg ciężaru ciała heparyny w celu uniknięcia zmian zakrzepowych w naczyniach oraz 10 g mannitolu w roztworze 10% w celu utrzymania prawidłowej diurezy perfundowanej nerki.

Nerkę należy wydzielać z otaczających tkanek niezwykle delikatnie, wszystkie bowiem urazy mechaniczne narządu prowadzą do skurczu naczyń, przejawiającego się w czasie per-

Tabela 9.2.

**Parametry czynności nerki po 1 godzinie trwania pozaustrojowej perfuzji (wg Berkowitza)**

Przepływ krwi ml/g/min.	2,5 ± 0,34
Zużycie tlenu ml/g/min.	0,4 ± 0,003
Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej mmHg	309 ± 56
Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi żyłnej mmHg	81 ± 6,2
Współczynnik oczyszczania kreatyniny endogennej ml/g/min.	0,5 ± 0,11
Wchłanianie zwrotne sodu w %	97,8 ± 0,96
Objętość moczu ml/min.	1,1 ± 0,13
Osmolarność moczu w stosunku do osocza	1,30 ± 0,23
pH moczu — pH krwi tętniczej	—0,282 ± 0,16
Przepływ krwi badany metodą klirensu <sup>133</sup> Xe	
część korowa w %	85,8
część rdzeniowa w %	15,5

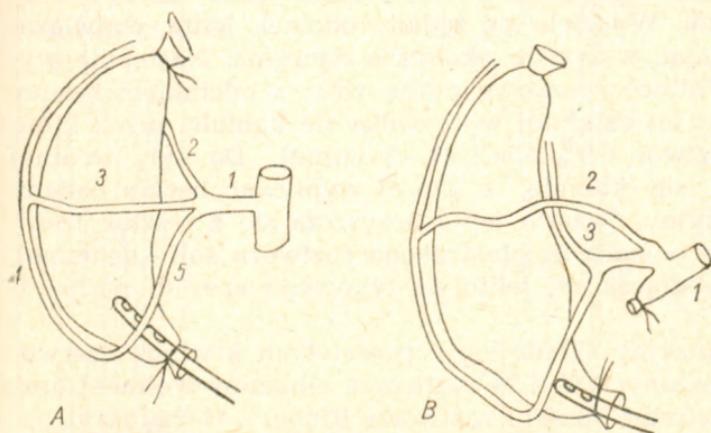
fuzji zwiększonym oporem naczyniowym i większym przepływem przez rdzeń niż korę nerki. Pobraną nerkę podłącza się do typowego układu perfuzyjnego (ryc. 9.1. lub 9.6.). Po okresie 15 — 30 minut perfuzji i ustalenia się warunków krążenia można wykonywać właściwe doświadczenie. Mocz zbierany jest do kalibrowanego naczynia. Parametry czynności nerki zmieniają się w czasie trwania perfuzji (1,2). Podstawowe parametry mierzone po godzinie trwania perfuzji przedstawia tabela 9.2.

Przepływ krwi przez nerki ulega zmianie w miarę trwania perfuzji. Przepływ całkowity może w 3 — 4 godzinie ulegać nawet zwiększeniu, jednak więcej krwi płynie wówczas przez część rdzeniową (ok. 30%).

## 9.12. Perfuzja żołądka

Normotermiczną perfuzję izolowanego żołądka wykonuje się dla badań nad bezpośrednim działaniem leków pobudzających wydzielanie żołądkowe oraz nad przechowywaniem żołądka do przeszczepiania.

Żołądek psa wyjmuje się wraz z naczyniami tętniczymi i żylnymi, jak to przedstawiono na ryc. 9.9., perfuzję wykonuje się albo w sztucznym układzie perfuzyjnym, albo też podłącza się żołądek do naczyń szyjnych psa. Do światła żołądka zakłada się cewnik, za pomocą którego pobiera się treść żo-



Ryc. 9.9. Preparat żołądka perfundowanego *ex vivo* (wg Dritsasa): A. 1 — t. trzewna, 2 — lewa t. żołądkowa, 3 — t. śledzionowa, 4 — t. żołądkowo-sięciowa, 5 — t. wątrobowa. B. 1 — ż. kręzkowa górna, 2 — ż. śledzionowa, 3 — ż. wieńcowa.

ładkową. Należy zwrócić szczególną uwagę na ciśnienie w żyłach drenujących żołądek. Niewielki nawet wzrost ciśnienia ponad 5—7 cm H<sub>2</sub>O powoduje szybki obrzęk ściany żołądka (1). Śluzówka izolowanego żołądka wydziela kwas solny i pepsynę przynajmniej przez okres pierwszych kilku godzin. Ilość soku żołądkowego wydzielanego przez żołądek psa o ciężarze 15 kg wynosi w pierwszych godzinach około 1 ml/min. (2).

## 9.13. Perfuzja jelita

### 9.13.1. Metody badania wchłaniania *ex vivo*

Istnieją dwie podstawowe metody badania wchłaniania jelitowego *ex vivo*. Pierwsza z nich polega na perfuzji układu naczyniowego jelita, druga na perfuzji jelita od strony błony śluzowej oraz równoległe od strony błony surowiczej.

#### Metoda perfuzji naczyń jelita.

Metoda ta stosowana jest do badań nad wchłanianiem substancji z jelita. Zaletą jej jest możliwość dokładnego ilościowego określenia we krwi do- i odpływającej oraz w świetle jelita substancji testowych, a także szybkość ich przechodzenia do krwi lub jelita.

**Perfuzja jelita cienkiego szczura (3).** Do tego celu pobiera się od szczura 20-centymetrowy odcinek jelita czczego wraz z naczyniami. Wydziela się żądany odcinek jelita, podwiązując i odcinając wszystkie okoliczne naczynia. Następnie wydziela się tętnicę krezkową górną wraz z odcinkiem tętnicy głównej. Do tej ostatniej wprowadza się kaniulę, przez którą wpływa roztwór 0,9% NaCl (1—3 minut). Do żyły wrotnej wprowadza się kaniulę, z której wypływać będzie badany płyn perfuzyjny. Światło jelita oczyszcza się z resztek treści jelitowej za pomocą fizjologicznego roztworu soli kuchennej, następnie podłącza się jelito do typowego aparatu perfuzyjnego.

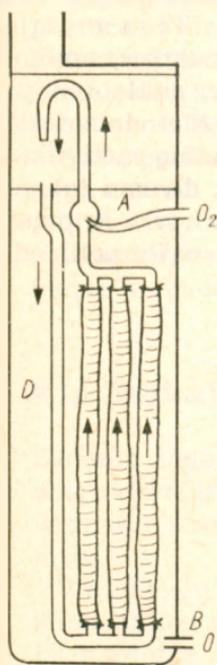
Płyn perfuzyjny składa się z przemytych krwinek czerwonych, zawieszonych w 2,5% roztworze albuminy wołowej oraz w 2,5% dekstranie 78 000 i roztworze Ringera. Hematokryt powinien wynosić 20, a przepływ płynu powinien być utrzymany w granicach 2—3 ml/min. Światło jelita jest stale przepłukiwane roztworem izotonicznym soli kuchennej lub substratu w stężeniu izotonicznym w ilości 1 ml/min. Żywotność per-

fundowanego jelita można ocenić obserwując jego ruchy perystaltyczne, wielkość zużycia tlenu i glukozy, wielkość aktywnego transportu przeciw gradientowi stężeń oraz obraz histologiczny. Należy pamiętać, iż nadmierna perystaltyka może występować w ostrym niedotlenowaniu. Zmiany histologiczne są niewielkie w pierwszej godzinie perfuzji, później jednak dochodzi do obrzęku błony śluzowej i złuszczenia się komórek nabłonka jelitowego. Badania absorpcji jelitowej należy wykonywać w pierwszej godzinie perfuzji.

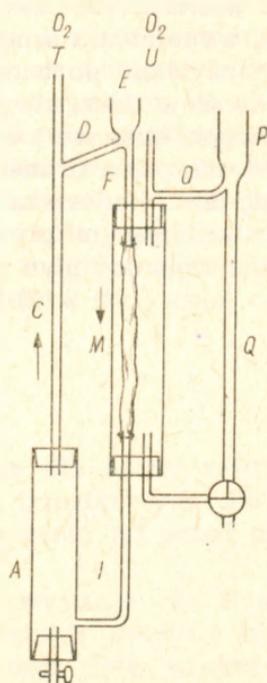
### Metody perfuzji światła jelita.

Jedną z pierwszych metod tego typu została opisana przez Fishera i Parsonsa (4). Polega ona na tym, że pętla jelita jest obmywana z dwu stron, tj. od strony surowicówki oraz śluzówki przez utlenowany płyn perfuzyjny.

Inny sposób perfuzji jelita opisany został przez Wiesemana (7). Zastosował on aparat, w którym (ryc. 9.10) płyn perfuzyjny s pływa ze zbiornika przez rurkę *D* do trzech pętli jelita,



Ryc. 9.10. Schemat aparatu Wiesemana do perfuzji jelita (opis w tekście).



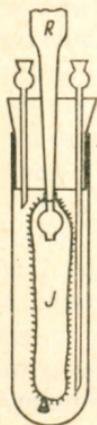
Ryc. 9.11. Schemat aparatu do perfuzji jelita wg Darlingтона i Quastela.

o długości 20 cm każda. Płyn ten powraca do pojemnika popychany przez pęcherzyki tlenu z rurki *A*. Surowicza strona jelita jest obmywana płynem utlenianym z rurki *B*.

Darlington i Quastel podali opis prostego aparatu do perfuzji jelita (ryc. 9.11), który wygląda następująco: płyn ze zbiornika *A* płynie rurką *C* i *D* do otwartego pojemnika *E* do powietrza atmosferycznego, następnie siłą ciężkości spływa rurką *F* do pojemnika *M*, w którym znajduje się jelito. Dalej z jelita płyn płynie rurką *I* z powrotem do pojemnika *A*. Drugi układ ma na celu perfundować jelito od strony surowicówki. Płyn z pojemnika *M* płynie rurką *O* do drugiego pojemnika *P*, by stamtąd rurką *Q* powrócić do pojemnika *M*. W pojemniku *A* znajdują się kurki pozwalające na pobranie próbek płynu. Krążenie płynu następuje wskutek nadciśnienia tlenowego w punktach *T* i *U*.

**Metoda odwróconego jelita; opisana przez Wilsona i Wiesemana (6).**

Polega ona na wycięciu odcinka jelita i odwróceniu go słuzówką na wierzch. Obydwa końce jelita zawiązuje się po uprzednim wypełnieniu wnętrza pętli płynem. Tego rodzaju model jest używany do badania wchłaniania cukrów, aminokwasów, kwasów tłuszczowych, trójglicerydów, nukleotydów, soli żółciowych, cholesterolu, witamin i białek. Metoda została zmodyfikowana przez Crane i Wilsona (1). Według modyfikacji odcinek jelita umieszcza się w probówce z dwoma igłami do- i odprowadzającymi płyn perfuzyjny oraz z rurki *R*, przez którą można zmieniać płyn znajdujący się wewnątrz pętli odwróconego jelita (ryc. 9.12).



Ryc. 9.12. Metoda perfuzji i pobierania próbek z odwróconej pętli jelita (wg Crane i Wilson).

### 9.13.2. Metody badania wchłaniania z jelita *in vivo*

Dla uzupełnienia metod perfuzyjnych należy wspomnieć o metodach badania wchłaniania z jelita *in vivo*.

**Przetoka jelitowa.** Najdawniej i najczęściej stosowaną przetoką jest przetoka Thiry-Vella (ryc. 18.1.). Badana substancja jest wprowadzana do pętli jelita, następnie pobiera się w określonym czasie próbki treści jelitowej. Wadą metody jest wyciekanie badanej substancji z jelita. Aby temu zapobiec, należy obydwie ujścia przetoki zamykać balonem. Technika wykonywania innych przetok jelita — patrz str. 341.

**Kaniulacja żyły wrotnej.** Dren wprowadzony do żyły wrotnej pozwala na pobieranie próbek krwi i badanie w niej stężenia substancji podanych bezpośrednio do światła jelita. Zamiast kaniulacji żyły wrotnej można wprowadzić cewnik do żyły krezowej drenującej krew z wyosobnionej pętli jelita.

**Kaniulacja naczyń chłonnych.** Technika została opisana w rozdziale „Metody badań układu krążenia.”

**Ślepa pętla jelitowa.** Jest to jedna z najstarszych metod, za pomocą której badano między innymi wchłanianie wody i elektrolitów z jelita. Polega ona na zamknięciu żądanego odcinka jelita z dwu stron, a następnie podania do niego badanej substancji. Badany jest czas znikania substancji testowej.

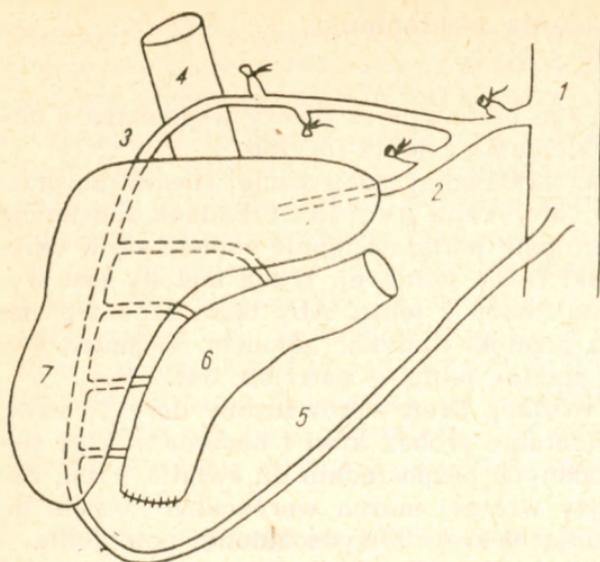
**Stała perfuzja światła pętli jelita.** Jest to także jedna z dawnych metod, polegająca na wydzieleniu określonego odcinka jelita *in vivo* i stałego perfundowania jego światła roztworem substancji testowej. Metoda ta znajduje najczęstsze zastosowanie w badaniu wchłaniania leków (5).

### 9.14. Perfuzja trzustki

Badania tego typu prowadzi się dla oceny zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej czynności trzustki oraz dla oceny żywotności trzustki po przechowywaniu jej przed przeszczepieniem.

Zwierzęciu, najczęściej psu, wyjmuje się trzustkę razem z odcinkiem dwunastnicy oraz tętnicę główną z tętnicą trzewną i tętnicą krezkową górną oraz żyłę wrotną (ryc. 9.13). Trzustka może być perfundowana przez aparat perfuzyjny lub przez żywe zwierzę pozbawione w całości własnej trzustki.

Przepływ krwi powinien wynosić do 0,5 ml/g/min. Czynność



Ryc. 9.13. Preparat trzustki i dwunastnicy pobrany do pozaustrojowej perfuzji: 1 — t. główna, 2 — t. śledzionowa, 3 — górna t. trzustkowo-dwunastnicza, 4 — ż. wrotne, 5 — dolna t. trzustkowo-dwunastnicza, 6 — dwunastnica, 7 — trzustka.

narządu ocenia się dodając do krwi perfundującej trzustkę glukozę, tolbutamid i sekretynę (pankroazyminę) (2). Przeciętne wartości zewnętrznego wydzielania perfundowanej trzustki przedstawiono w tabeli 9.3.

Należy pamiętać, iż wielokrotnie po wprowadzeniu kaniuli do przewodu trzustkowego nie uzyskuje się wypływu z niego soku trzustkowego, niekiedy zaś jest on krwisty.

Poziom glukozy po obciążeniu układu perfuzyjnego standardową dawką glukozy wraca do normy po 2 godzinach, niekiedy obniża się poniżej wartości wyjściowych.

Tabela 9.3.

Niektóre wartości dotyczące czynności perfundowanej trzustki

	Trzustka perfundowana	Trzustka normalna
Ilość soku	0—2,8 ml/6 godz.	6—10 ml/6 godz.
Atywność diastazy	5500—56 000 j.	5700—8100 j.
Stężenie potasu w soku	2,3—4,1 mEq/l	3,7—5,9 mEq/l
pH soku	7,5—7,8	7,5—8,3

## 9.15. Perfuzja śledziony

Perfuzję izolowanej śledziony wykonuje się dla badań nad wytwarzaniem przez śledzionę limfocytów, nad czynnością układu siateczkowo-śródbłonkowego, wytwarzaniem hemaglutynin i innych krążących przeciwciał oraz czynnika VIII antyhemofilowego (2).

Do perfuzji używa się typowego zestawu perfuzyjnego, zapewniającego przepływ utlenowanej krwi o temp. 37°. Zamiast krwi można też używać osocza pozbawionego fosfolipidów. Należy uważać, by nie stosować wysokich stężeń antybiotyków, które mogą okazać się toksyczne dla komórek śledziony. Zasady perfuzji pozostają takie same, jak dla innych narządów.

Podstawowe funkcje fizjologiczne perfundowanej śledziony (1) przedstawiają się następująco:

**Zużycie tlenu.** Przy przepływie 0,1—0,4 ml/g/min. Jeden gram śledziony zużywa przeciętnie 0,0057 ml/min.

**Metabolizm glukozy.** Perfundowana śledziona zużywa 167 mg/100 g/godz. glukozy.

**Wytwarzanie limfocytów.** Bezwzględny wzrost liczby limfocytów w płynie perfundującym wynosi 3416 komórek/mm<sup>3</sup>/godz.

**Czynność układu siateczkowo-śródbłonkowego.** Współczynnik tętniczo-żylny wychwytywania złota koloidalnego <sup>198</sup>Au wynosi 26,6%.

**Czynności immunologiczne.** Uczulenie *in vivo* świni — dawcy śledziony — krwinkami czerwonymi owcy prowadzi do wytwarzania przez perfundowaną śledzionę uczulonej świni: 1) hemaglutynin, 2) limfocytów produkujących m.in. hemolizyny przeciw krwinkom owcy.

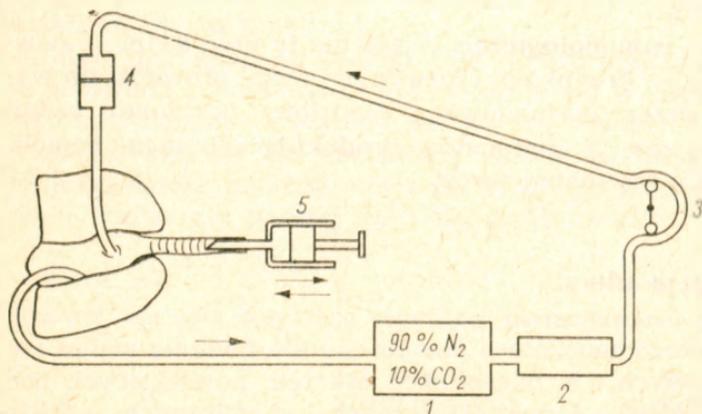
## 9.16. Perfuzja płuca

Perfuzję izolowanego płuca stosuje się dla badania zmian naczynioruchowych i w mięśniówce oskrzeli, powstających pod wpływem bodźców farmakologicznych i chemicznych, a także dla badania mechanizmu zmian patologicznych spotykanych w płucu w warunkach klinicznych, tzw. płuca poperfuzyjnego, płuca po obfitym przetoczeniu krwi allogennej i płuca postrząsowego. Perfuzję stosuje się wreszcie dla oceny czyn-

ności płuca przechowywanego *ex vivo* przed przeszczepieniem (1.2).

Układ perfuzyjny dla płuca składa się z: pompy, wymiennika ciepłego, deoksygenatora odtleniającego krew oraz respiratora wykonującego czynności oddechowe płuca. Deoksygenator, najczęściej typu spieniającego, wypełniony jest mieszaniną gazów (90% azotu i 10% dwutlenku węgla), przepływającej z szybkością 15 — 20 l/min. Jako płynu perfuzyjnego używa się pełnej krwi. Stosuje się respiratory dwojakiego typu: pierwszy, w którym gaz oddechowy jest wtłaczany do dróg oddechowych pod dodatnim ciśnieniem, a następnie usuwany odwrotnym ruchem tłoka respiratora (ryc. 9.14), oraz drugi, w którym płuco umieszczone jest w szczelnym pojemniku, gdzie ciśnienie zmienia się z dodatniego na ujemne, podobnie jak w jamie opłucnej (ryc. 9.15).

Perfuzję rozpoczyna się wprowadzając kaniulę *in situ* do tętnicy płucnej i lewego przedsionka. Ciśnienie w tętnicy płucnej nie powinno przekraczać 13—15 mmHg, a przepływ pozostawać w granicach 1500 ml/min., (90 ml/min./kg ciężaru ciała dawcy). Ciśnienie w głównych drogach oddechowych powinno wynosić we wdechu 20 cm H<sub>2</sub>O, a końcowe ciśnienie wydechowe + 5—8 cm H<sub>2</sub>O. Ciśnienie w lewym przedsionku powinno utrzymywać się w granicach od +1 do 5 mmHg, a opór naczyniowy płuc 350—450 dyn/sek./cm<sup>-5</sup>, natomiast podatność płuca 0,2—0,25 l/cm H<sub>2</sub>O.

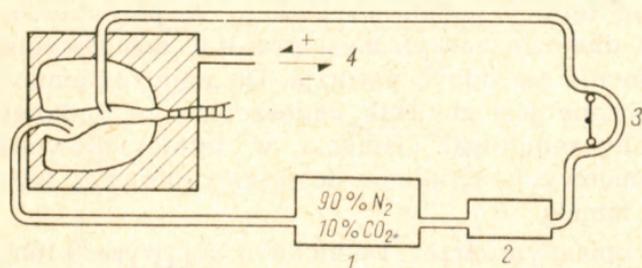


Ryc. 9.14. Układ perfuzyjny izolowanych płuc: 1 — deoksygenator, 2 — wymiennik ciepły, 3 — pompa, 4 — zbiornik krwi umieszczony 18 cm nad płucom, 5 — respirator tłokowy dający dodatnie i ujemne ciśnienia w drogach oddechowych.

Takie wartości perfuzji przepływu i wentylacji utrzymują się zwykle przez pierwsze 20—30 min. perfuzji. W tym czasie napięcie powierzchniowe tkanki płucnej wynosi około 6 dyn/cm.

Zawartość wody w płucu psa na początku perfuzji wynosi 79% (stosunek masy wilgotnej do suchej równa się 3,8). Przepięcie z prawa na lewo wynosi przy wentylowaniu 60% tlenu 3,2%, przy 100% tlenu 4,5%.

Po okresie 30 minut normotermicznej perfuzji opór naczyniowy płuca zaczyna wzrastać o 800—900%, a podatność obniża się o 70—90%.



Ryc. 9.15. Układ perfuzyjny izolowanych płuc wentylowanych wodnym respiratorem, umieszczonych w pojemniku imitującym jamę opłucną z ujemnymi i dodatnimi ciśnieniami: 1 — deoksygenator, 2 — wymiennik ciepły, 3 — pompa, 4 — respirator tłokowy wywołujący dodatnie i ujemne ciśnienia w pojemniku obejmującym płuca.

Dopiero przy tak znacznym wzroście oporu naczyniowego płyn perfuzyjny zaczyna przechodzić do tkanki śródmiąższowej i jego objętość w układzie perfuzyjnym się zmniejsza. W tym też okresie napięcie powierzchniowe tkanki płucnej wzrasta nawet do 16 dyn/cm. Histologicznie stwierdza się obrzęk tkanki śródmiąższowej, krwinkotoki do tej przestrzeni, a następnie do światła pęcherzyków, przepelnienie krwią naczyń włosowatych.

Przyczyny wzrostu naporu naczyniowego i powstawania zmian histologicznych perfundowanego płuca nie są jasne. Pewną rolę odgrywać może tu stosowana do perfuzji krwi allogenna (zmiany przy stosowaniu krwi autogennej są mniejsze) denaturacja białek w wymienniku gazowym na granicy faz gaz-płyn, mechaniczne uszkodzenie elementów morfotycznych krwi z wydostawaniem się z nich substancji naczynioaktywnych.

## 9.17. Perfuzja serca

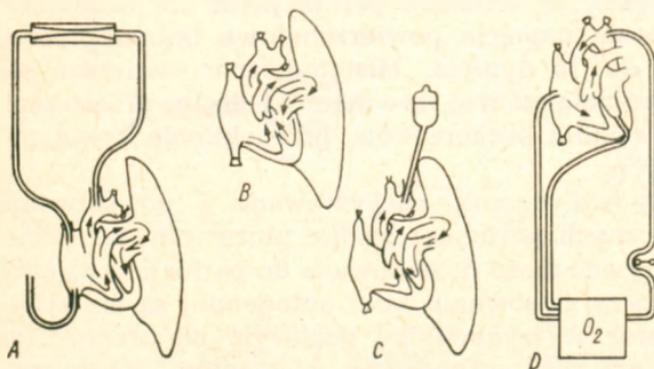
Do tego celu najlepiej wykonać tzw. preparat sercowo-płucny, to znaczy wyjąć serce razem z lewym płucem i stworzyć układ zamknięty, w którym serce działające jako pompa perfunduje płuco, w którym krew ulega utlenieniu, następnie wraca do serca i tętnic wieńcowych. Tego rodzaju preparat wykonał w r. 1918 Starling (3) (ryc. 9.16).

Do wykonania preparatu sercowo-płucnego wg Starlinga należy podwiązać kolejno: żyłę nieparzystą lewą, tętnicę podobojczykową, żyłę główną dolną, pień ramienny-głowy, a następnie żyłę główną dolną jednocześnie z tętnicą piersiową, obwodowo od tętnicy podobojczykowej. W pozostawionym zamkniętym układzie naczyń musi pozostać dostatecznie dużo krwi, aby mogła się odbyć perfuzja. Do pnia ramienny-głowego dołączony jest zbiornik umieszczony na żądanej wysokości tak, aby regulować ciśnienia w tętnicy głównej i naczyniach wieńcowych. Ciśnienie w tętnicy głównej wynosi około 70/30 mmHg.

W preparacie opisanym przez Demichova (1) (ryc. 9.16b) nie ma zbiornika, a w obwodzie krąży 200—300 ml krwi. Ciśnienie w tętnicy głównej wynosi 65/25 mmHg.

Podobny układ perfuzyjny opisał Robicsek (2) (ryc. 9.16) z tym, że do tętnicy głównej dołączony jest zbiornik regulujący ciśnienie krwi.

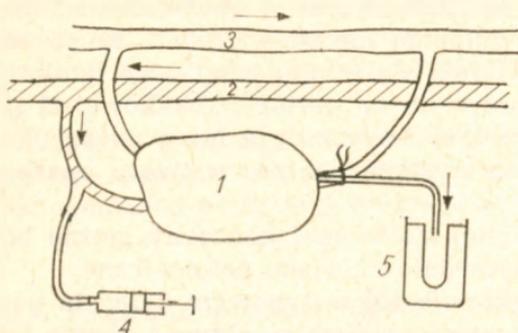
Preparat sercowo-płucny psa funkcjonuje prawidłowo przez kilka godzin i w tym czasie można wykonać wszystkie badania dotyczące metabolizmu i czynności elektrycznej serca.



Ryc. 9.16. Preparaty płucno-sercowe. A — Starlinga, B — Demichova, C — Robicseka, D — Barnarda.

## 9.18. Perfuzja tarczycy

Perfuzję izolowanej tarczycy wykonuje się dla badań metabolizmu jodu w tym narządzie. Badania te obejmują wychwytywanie egzogenego jodu, wbudowanie go w jodotyrozę, przemianę jodotyrozyny w jodotyroninę, uwalnianie endogenego organicznego i nieorganicznego jodu, wydzielanie tyreoglobuliny, blokady wychwytywania i uwalniania jodu jonem nadchloranowym, pobudzenia wydzielania i uwalniania jodu przez tyreotropinę.



Ryc. 9.17. Perfuzja izolowanej tarczycy bezpośrednio krwią dawcy: 1 — tarczyca, 2 — t. szyjna, 3 — ż. szyjna, 4 — strzykawka do podawania substancji testowych, 5 — krew wypływająca zbierana do próbki (wg Rocmansa).

Perfuzję izolowanej tarczycy wykonuje się w sztucznym układzie perfuzyjnym lub też (9.9.1.) krwią właściciela bezpośrednio z tętnicy szyjnej (ryc. 9.17.).

Wartości fizjologiczne dotyczące czynności płata tarczycy psa są następujące: waga płata  $920 \text{ mg} \pm 82$ , przepływ krwi  $1 \text{ ml/g/min.}$ , różnica tętniczo-żylna stężenia glukozy  $3,2 \text{ mg\%}$ , tlenu  $3,9\%$ , współczynnik wychwytywania nieorganicznego jodu  $0,25 \pm 0,04$ . Monojodotyrozę i dwujodotyrozę wykrywa się za pomocą chromatografii tkankowej już po 1 godzinie. W 3 dni od podania znakowanego jodu można stwierdzić uwalnianie się znakowanego jodu organicznego, w tym samym czasie uwalnia się endogeny jod nieorganiczny. Podanie  $200 \text{ mg}$  nadchloranu sodu powoduje natychmiastowe uwalnianie i zahamowanie wychwytywania jodu. Tyreotropina podana w dawce 3 jednostek powoduje wydzielanie w ciągu 5 minut endogenego organicznego i nieorganicznego jodu.

## 9.19. Perfuzja kończyn

Model izolowanej perfuzji kończyny stosowany jest w badaniach nad replantacją uszkodzonej kończyny. Po urazowym jej oderwaniu powstaje problem jej przechowania, zapobiegania nieodwracalnym zmianom niedokrwiennym oraz wewnątrz-naczyniowemu krzepnięciu w mikrokrążeniu i dużych żyłach. Niedokrwienie prowadzi do zmian w ścianie naczyń włosowatych powodujących zwiększoną przepuszczalność i następny obrzęk (2).

Cechy odróżniające kończyny, z dużą masą mięśniową, od narządów mięszowych są następujące: a) obwodowe odcinki kończyn łatwo ulegają zmianom niedokrwiennym, b) po oderwaniu kończyny otwierają się w niej połączenia tętniczko-żylnie wpływające niekorzystnie na perfuzję tkankową, c) po przywróceniu krążenia w kończynie z dużą masą mięśni niedokrwionych dochodzi do wystąpienia tzw. wstrząsu opaskowego.

Na modelu perfundowanej izolowanej kończyny można badać wszystkie opisane uprzednio zjawiska patologiczne.

Perfuzję kończyny wykonuje się w typowym układzie perfuzyjnym z utleniaczem, wymiennikiem cieplnym i pompą lub też krótkotrwale perfundując kończynę przed replantacją ze zbiornika umieszczonego 80—100 cm ponad jej poziomem.

## 9.20. Perfuzja kości

Model doświadczalny perfundowanej kości stosowany jest do badań fizjologicznych kości. Opisano kilka metod perfuzji polegających między innymi na perfuzji kości przez tętnicę odżywczą, przepływ krwi przez przekrój kości lub też na właczaniu krwi tętniczej do przekroju kości. W żadnej z tych metod nie uzyskano jednak właściwego przepływu przez warstwę korową krwi.

U psa można perfundować izolowaną kość piszczelową lub udową poprzez tętnicę i żyłę odżywczą. Technika perfuzji jest dość skomplikowana ze względu na trudność odnalezienia naczyń odżywczych oraz kruchość ich ściany. Przy pewnej wprawie można wyjąć preparat kości z nie uszkodzonymi naczyniami odżywczymi w około 70% przypadków.

Technika preparowania kości piszczelowej jest następująca: kończynę unieruchamia się w pozycji odwiedzenia i zewnątrz-

nego skręcenia. Podłużnym cięciem od kości do kolana przecina się skórę, powięź oraz okostną. Unosząc delikatnie okostną dochodzi się w górnej  $\frac{1}{3}$  podudzia na tylnoprzyśrodkowej powierzchni kości piszczelowej do tętnicy i żyły odżywczej. Posuwając się wzdłuż tych naczyń w kierunku do naczyń podkolanowych i podwiązując wszystkie boczne gałązki dochodzi się do pnia tętnicy i żyły podkolanowej. Te właśnie tętnice będą służyły jako miejsce podłączenia się do układu perfuzyjnego lub naczyń zwierzęcia perfundującego. Wszystkie drobne krwawiące naczynia okostnej należy koagulować, aby uniknąć utraty krwi w czasie perfuzji.

W podobny sposób można wypreparować kość udową psa, pamiętając, iż główne naczynia odżywcze wnikają do niej od tętnicy i żyły głębokiej uda na przyśrodkowej, tylnej i górnej powierzchni kości.

Ciśnienie w tętnicy odżywczej kości w czasie perfuzji nie powinno przekraczać 45 mmHg, zaś przepływ 0,8 ml/min. Pięciogodzinna perfuzja wymaga więc jedynie 250 ml krwi.

## 9.21. Krążenie pozaustrojowe

Krążenie pozaustrojowe u dużych zwierząt, głównie u psów, wykonuje się: a) w ramach technicznych przygotowań do zastosowania krążenia pozaustrojowego w klinice ludzkiej, b) dla wykonywania niektórych doświadczalnych operacji na sercu, c) dla badań biologicznych efektów krążenia pozaustrojowego i powikłań, jak zespół płuca poperfuzyjnego, uszkodzenia elementów morfotycznych i chemicznych krwi, d) dla badań nad kilkudniowym stosowaniem pozaustrojowego utleniania w przypadkach ostrej niewydolności oddechowej.

Do wypełniania układu pompa-utleniacz używa się krew psią pobraną na heparynę podaną skrwawianemu dawcy w ilości 3 mg/kg ciężaru ciała. Krew nie powinna być przechowywana ponad 24 godziny. Wykonywanie prób krzyżowych nie jest niezbędne, gdyż istniejące nawet słabe antygenowo różnice w izoantigenach krwinek czerwonych nie powodują wyraźniejszych reakcji poprzetoczeniowych.

Natomiast ważnym zagadnieniem jest czyste i sterylne przechowywanie utleniacza oraz rur używanych do krążenia pozaustrojowego. Na ścianach tych elementów osadza się białko, a także kolonizują bakterie, zwłaszcza Gram-ujemne. Osa-

dy białkowe powinny być wymywane roztworem trypsyny 1 : 500, następnie bardzo obficie płukane. Najlepsza jest sterylizacja gazowa w parach tlenu etylenu.

### **9.21.1. Wykonanie zabiegu krążenia pozaustrojowego**

Do umieszczenia kaniul w dużych żyłach najlepsze jest dojście do nich przez prawą lub lewą połowę klatki piersiowej w 4 międzyżebżu. Otwierając prawą połowę klatki piersiowej kaniuluje się żyłę główną górną przez żyłę nieparzystą, zaś żyłę główną dolną przez prawe uszko.

Przy dojściu przez lewą połowę kłap kaniuluje się prawy przedsionek przez uszko oraz zamyka tętnicę płucną. Dopływ tętniczy następuje przez kaniulę założoną do tętnicy udowej powierzchownej. Pies powinien otrzymać parenteralnie heparynę w dawce 1 mg/kg ciężaru ciała na okres 1-godzinnej perfuzji. Po zakończeniu krążenia pozaustrojowego należy przetoczyć psu 30—40 ml krwi na kg ciężaru ciała, aby wypełnić obwodowe łożysko naczyniowe i podnieść ciśnienie tętnicze. Wiadomo bowiem, iż u psa dochodzi w czasie krążenia pozaustrojowego do gromadzenia się znacznej ilości krwi w krążeniu trzewnym.

Po 30—40 minutach krążenia pozaustrojowego przeżywa około 80% psów. Przedłużenie perfuzji do 2 i więcej godzin bardzo znacznie obniża ten procent.

### **9.21.2. Ocena krążenia pozaustrojowego**

Następujące parametry powinny być mierzone w czasie trwania krążenia pozaustrojowego: 1) wielkość przepływu, 2) ciśnienie tętnicze, 3) ciśnienie żyłne, 4) ciepłota, 5) bilans płynów, 6) pH krwi tętniczej, 7) poziom wolnej hemoglobiny w surowicy, 8) wysycenie tlenem krwi tętniczej i żyłnej.

W czasie prawidłowo przebiegającego krążenia pozaustrojowego wartości tych parametrów wyglądają następująco:

Przepływ krwi powinien wynosić około 100 ml/kg. Dla uzyskania właściwego powrotu żylnego zbiornik krwi żyłnej powinien być umieszczony 20—25 cm poniżej poziomu prawego przedsionka. Wielkość przepływu i powrotu żylnego można mierzyć zamykając odpływ ze zbiornika żylnego na 10 sekund i mierząc wielkość przyrostu objętości.

Ciśnienie tętnicze przy przepływie w granicach 100 ml/kg ciężaru ciała winno wynosić około 70 mmHg, niekiedy bywa jednak niższe. Nie należy za wszelką cenę podnosić ciśnienia tętniczego, kierować trzeba tylko wielkością przepływu.

W krążeniu pozaustrojowym bez hipotermii pH krwi tętniczej ma tylko nieznaczną tendencję spadkową. Jeśli pH obniża się znacznie, należy szukać przyczyn tego zjawiska (najczęściej niedostateczna perfuzja tkankowa, niedostateczne utlenowanie krwi, znaczna hipotermia) i podawać dwuwęglan sodu w roztworze 5 lub 7,5% w ilości 20 — 30 ml.

Procent wysycenia krwi tętniczej powinien wynosić 90—100, zaś żylnej 70 — 80.

Poziom wolnej hemoglobiny w surowicy krwi nie powinien przekroczyć 100 mg% w ciągu 1 godziny krążenia pozaustrojowego. Wyższe wartości świadczą o uszkodzeniu krwinek czerwonych przez pompę lub powstawaniu przyściennych skrzepów. Nawet wysokie stężenia wolnej hemoglobiny nie są toksyczne dla zwierzęcia.

Zdobycze techniczne ostatnich lat pozwalają na ciągłe mierzenie we krwi przepływającej przez aparat płuco—serce ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla, pH oraz pH powierzchni mięśnia osobnika perfundowanego (3). Daje to możliwość bezpośredniej oceny pracy aparatu oraz wielkości perfuzji tkankowej w ustroju.

### **9.21.3. Zaburzenia pojawiające się u psa w czasie krążenia pozaustrojowego**

Całkowite krążenie pozaustrojowe u psa połączone jest ze stopniowym zmniejszeniem się powrotu żylnego do serca, przy utrzymanym prawidłowym przepływie tętniczym. Jest to wynikiem gromadzenia się krwi w łożysku trzewnym. Przeciętny przepływ pozaustrojowy przez układ tętniczy nadprzeponowy wynosi u psa 18-kilogramowego 30 ml/min., a przez układ podprzeponowy 800 ml/min. W czasie trwania krążenia pozaustrojowego, przy użyciu krwi allogennej, powrót krwi z układu żyły głównej dolnej obniża się. Wzrasta w tym okresie ciśnienie w żyłę wrotnej. Rozcieńczenie krwi dekstranem lub roztworem glukozy zmniejsza objawy zalegania krwi w układzie wrotnym, ale nie likwiduje ich. Zapobiega zastojowi krwi w układzie trzewnym uprzednie wykonanie zespolenia wrotno-czczonego koniec do boku.

#### 9.21.4. Przedłużone krążenie pozaustrojowe

Badania tego typu są prowadzone dla oceny zmian we krwi i w narządach (głównie w płucach), powstających przy długotrwałym stosowaniu pozaustrojowej oksygenacji, czyli tzw. sztucznego płuca (1.4).

W tego rodzaju doświadczeniach krew jest pobierana z dużych żył, głównie żyły udowej lub szyjnej, przepływa przez utleniacz i powraca do innej dużej żyły lub tętnicy wtłaczana za pomocą pompy. W czasie doświadczenia trwającego 3—4 dni zwierzę otrzymuje dożylnie heparynę w przeciętnej dawce 5 mg/kg/godz. Czas krzepnięcia powinien być badany co godzinę. Stopniowo poziom wolnej hemoglobiny w surowicy wzrasta, osiągając wartości do 500 mg%, obniża się hematokryt krwi, wzrasta liczba leukocytów w mm<sup>3</sup>, zmniejsza liczba płytek krwi, zmniejsza oporność osmotyczna krwinek czerwonych, pojawiają się zmiany w płucach w postaci obrzęku tkanki śródmiąższowej, następnie krwinkotoków do pęcherzyków płucnych, wybroczyn wokół małych naczyń. Niemniej jednak doświadczenia tego typu wskazują, iż czasowe pozaustrojowe krążenie można utrzymać z powodzeniem przez okres 4—5 dni.

#### 9.21.5. Hipotermia

Zwierzę można wprowadzić w stan hipotermii, umieszczając je w wannie z zimnym płynem lub też ochładzając jego krew w czasie krążenia pozaustrojowego. Zanurzenie psa w płynie o temp. 4° na okres 5—10 minut powoduje obniżenie się ciepłoty jego ciała do 32—33°. Po tym czasie ciepłota obniża się jeszcze samoistnie do 29—32°, przy której zużycie O<sub>2</sub> obniża się do 50%, a krążenie może być zatrzymane na 4—6 minut. Dłuższe zatrzymanie krążenia w tej temperaturze, tj.

Tabela 9.4.

Przeływ krwi przez narząd w hipotermii  
(w % przepływu przy temperaturze 38°)

Narząd	38°	35°	30°	25°	20°
Łuk tętnicy głównej	100	98	87,5	66,2	35,2
Tętnica główna brzuszna	100	88,2	67,8	47,8	26,4
Trzewia	100	90,0	73,2	56,7	40,0
Nerki	100	84,7	59,1	33,3	7,9
Tętnica główna poniżej nerek	100	86,9	66,1	45,1	24,5

na 15 — 20 minut prowadzi do migotania komórek oraz zmian w mózgu. Hipotermia 30°, trwająca kilka godzin prowadzi do znacznych zaburzeń krążenia obwodowego, zmniejszonej perfuzji i utleniania tkankowego. Poniżej temp. 28° dochodzi zwykle do migotania komórek. Dla utrzymania krążenia potrzebne jest przy tej temperaturze krążenie pozaustrojowe. Przy temp. 5 — 20° krążenie może być zatrzymane na okres 30 minut. Przy temp. 4° psy przeżywały nawet zatrzymanie krążenia przez okres 2 godzin (tab. 9.4).

## Piśmiennictwo

### 9.9. Perfuzja małych narządów

1. *Folkman J., Cole P., Zimmerman S.*: Tumor behaviour in isolated perfused organs. *Ann. Surg.*, 1966, 164, 491.

### 9.10. Perfuzja wątroby

1. *Bombeck C. T., Biava C., Condon R. E., Nyhus L. M.*: Parameters of normal liver function in the isolated perfused bovine liver, w *Perfusion and preservation of organs*. Appleton-Century-Crofts. New York 1968. — 2. *Eiseman B., Knipe P., Koh Y., Normell L., Spencer F. C.*: Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver. *Ann. Surg.*, 1963, 157, 447. — 3. *Hickman R., Saunders S. J., Simson E., Terblanche J.*: Perfusion of the isolated pig liver. *Brit. J. Surg.* 1971, 58, 33. — 4. *Jablonski P., Douglas M. C., Gordon E., Owen J. A., Watts J. M.*: Studies of the isolated perfused pig liver. *Brit. J. Surg.*, 1971, 58, 129. — 5. *Kestens P. J.*: La perfusion du foie isole. Librairie Maloine S. A. Paris 1964. — 6. *Miller L. L., Bly C. G., Watson M. L., Bale W. F.*: The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. *J. exp. Med.*, 1951, 94, 431. — 7. *Olszewski W., Polański J., Rowiński W., Rosnowska M., Łukasiewicz H.*: Przechowywanie wątroby świni za pomocą perfuzji w hipotermii. II. Ocena czynności po podłączeniu do krążenia zwierzęcia. *Pol. Przegl. Chir.*, 1970, 42, 1071. — 8. *Perry V. P.*: Review of methods of organ perfusion and organ culture. *Rozdz. w: Microcirculation, perfusion, and transplantation of organs*. (T. Malinin i in.). Academic Press, New York 1970. — 9. *Schimassek H.*: Perfusion of isolated rat liver with a semisynthetic medium and control of liver function. *Life Sci.*, 1962, 11, 629. — 10. *Staib W., Scholz R.*: Stoffwechsel der isoliert perfundierten Leber. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg 1968.

### 9.11. Perfuzja nerki

1. *Berkowitz H. D., Miller L. D., Itskowitz H. D., Bovee K. C.*: Renal function in the isolated perfused kidney. *Surg. Gynec. Obst.*, 1968, 127, 1257. — 2. *Marceau J. P., Hallenbeck G. A., Zollman P. E., Butler H. C., Shorter R. G.*: A comparison of autoplasmic, allogenic and xenogenic perfusion of isolated kidneys. *J. Surg. Res.*, 1965, 5, 492.

### 9.12. Perfuzja żółądka

1. *Dritsas K. G., Kowalewski K.*: Perfusion of the isolated canine

stomach. *Brit. J. Surg.*, 1966, 53, 732. — 2. *Salmon P. A., Assimacopoulos C. A.*: Perfusion of the isolated canine stomach. *Surg. For.*, 1963, 14, 325.

### 9.13. Perfuzja jelita

1. *Crane R. K., Wilson T. H.*: In vitro method for the study of the rate of intestinal absorption of sugars. *J. appl. Physiol.*, 1958, 12, 145. — 2. *Darlington W. A., Quastel J. H.*: Absorption of sugars from isolated surviving intestine. *Arch. Biochem.*, 1953, 43, 194. — 3. *Dubois R. S., Vaughan G. D., Roy C. C.*: Isolated rat small intestine with intact circulation. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation”. *Appleton-Century-Crofts*, New York 1968. — 4. *Fisher R. B., Parsons D. S.*: A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption. *J. Physiol.*, 1949, 110, 36. — 5. *Schanker L. S., Tocco D. J., Brodie B. B., Hogben C. A. M.*: Absorption of drugs from the rat small intestine. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1958, 128, 81. — 6. *Wilson T. H., Wieseman C.*: The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosa to the serosal surface. *J. Physiol.*, 1954, 123, 116. — 7. *Wieseman G.*: Absorption of aminoacids using an in vitro technique. *J. Physiol.*, 1953, 120, 63.

### 9.14. Perfuzja trzustki

1. *Bergan J. J., Teixeira E. D., Conn J., Haid S.*: Ex-vivo pancreas perfusion. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation”. (J. Norman). *Appleton-Century-Crofts*, New York 1968. — 2. *Herman-Taylor J.*: A technique for perfusion of the isolated canine pancreas. *Gastroenterology*, 1968, 55, 488.

### 9.15. Perfuzja śledziony

1. *Moore A. R., Boxall T., Atkins R., Trimble C., Eiseman B.*: Experience in perfusion of the excised spleen. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation”. (J. Norman). *Appleton-Century-Crofts*, New York 1968. — 2. *Norman J., Covelli V. H., Sice H. S.*: Spleen perfusion, preservation and transplantation: new relationship to hemophilia. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation. *Appleton-Century-Crofts*. (J. Norman). New York 1968.

### 9.16. Perfuzja płuca

1. *Barnes B. A., Strieder D. J., Kazemi H.*: The evaluation of lung preservation by functional studies in the perfused isolated lung. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservatin”. *Appleton-Century-Crofts*. (J. Norman). New York 1968. — 2. *Veith F. J., Panossian A., Nehlsen S. L., Deysine M.*: Factors influencing morphologic and functional integrity in isolated perfused lungs. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation”. *Appleton-Century-Crofts*. (J. Norman). New York 1968.

### 9.17. Perfuzja serca

1. *Demichov V. P.*: Experimental transplantation of vital organs. *New York Consultants Bureau*, 1962. — 2. *Robicsek F., Sanger P. W., Taylor F. H.*: Simple method of keeping the heart alive and functioning outside the body for prolonged periods. *Surgery*, 1963, 53, 525. — 3. *Starling E. H.*: Principles of human physiology. *Lea and Feabiger*. Philadelphia 1920.

### 9.18. Perfuzja tarczycy

1. *Rocmans P. A., Austen W. G.*: Preservation of the normal metabolism in the perfused dog thyroid. Rozdz. w: „Organ perfusion and preservation”. Appleton-Century-Crofts. (J. Norman). New York 1968.

### 9.19. Perfuzja kończyn

1. *Mehl R. L., Paul H. A., Shorey W. D., Schneewind J. H., Beatlie E. J.*: Patency of the microcirculation in the traumatically amputated limb—a comparison of common perfusates. *J. Trauma*, 1964, 4, 495. — 2. *Strock P. E., Majno G., Diethelm A. G.*: Protection of vascular patency of the ischemic dog limb by various perfusate solutions. Rozdz. w: Organ perfusion and preservation. Appleton-Century-Crofts. (J. Norman). New York 1968.

### 9.20. Perfuzja kości

1. *Deysine M., Mraovitch S., Mader M., Wilder J. R.*: Isolated bone perfusion. *Surg. Gynec. Obst.*, 1971, 132, 204.

### 9.21. Krążenie pozaustrojowe

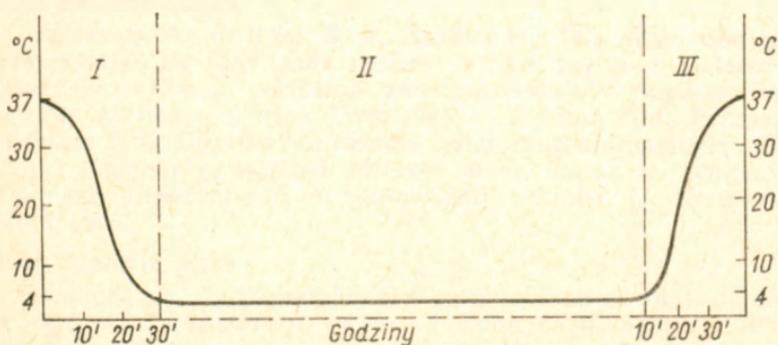
1. *Bartlett R., Olszewski W.*: A totoidal flow membrane oxygenator. Four day partial bypass in dogs. *Surg. Forum.*, 1969, 20, 152. — 2. *Deilin N. A., Kjartansson K. B., Pollock L., Schenk W. G.*: Redistribution of regional blood flow in hypothermia. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, 511. — 3. *Jacobsen E.*: Continuous measurement of  $pO_2$ ,  $pCO_2$  and pH during total body perfusion in dogs. *Scand. J. thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1972, 6, 184. — 4. *Kolobow T., Zapol W., Pierce J. E., Keeley A. F., Replogle R. L., Haller A.*: Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, 1968, 14, 328. — 5. *Najafi H., Battung V., Sarfatis P., Hirose M., DeWall R. A.*: Hemodynamic changes associated with total body perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1966, 51, 592.

## 10. METODY PRZECHOWYWANIA NARZĄDÓW

### 10.1. Uwagi ogólne

Narząd pobrany do przeszczepienia lub też do badań fizjologicznych *ex vivo* powinien zachować zdolność do wykonywania swojej funkcji. Niedokrwienie, niedotlenowanie i manipulacje chirurgiczne powodują, iż narząd zawsze ulega pewnym zmianom wstecznym. Stosowane obecnie metody przechowywania narządów mają na celu ograniczenie rozwoju zmian w pobieranym narządzie w czasie przechowywania go przez okres wielu godzin. Tak długi czas przechowywania narządu jest niezbędny w transplantologii dla transportu narządu od dawcy do biorcy, a także dla wykonania badań zgodności antygenów transplantacyjnych między dawcą a biorcą. Na rycinie 10.1. przedstawiono schematycznie okresy oziębiania, przechowywania i ocieplania narządu. W każdym z tych okresów dochodzi do innego typu zmian w narządzie, a także stosowane są inne metody zapobiegania tym zmianom.

W okresie I obniża się temperaturę narządu z  $37^{\circ}$  do  $4^{\circ}$ . Obniża się ją również szybko w zależności od wielkości narządu i sposobu ochładzania. Stosując metodę chłodzenia polegającą na przepłukiwaniu układu naczyniowego zimnym płynem, temperaturę  $6-8^{\circ}$  w środku narządu osiąga się:



Ryc. 10.1. Schematyczne przedstawienie poszczególnych okresów przechowywania narządu. Opis w tekście.

w wątrobie po 15 minutach, w nerce po 6 — 8 minutach, w płucu po 5 — 6 minutach. W okresie I dochodzi do stosunkowo największych zmian morfologicznych przede wszystkim w śródbłónekach kapilarów, a następnie w komórkach własnych narządu. Aby zmiany te były jak najmniejsze należy narząd oziębic jak tylko się uda najszybciej. Jest to podstawowa zasada współczesnej transplantologii. Dopuszczalny okres tzw. ciepłego niedokrwienia wynosi dla nerki około 30 minut, dla wątroby zaledwie kilka minut, dla płuca i jelit powyżej 30 minut. O wielkości zmian rozwijających się w tym okresie świadczy przede wszystkim przechodzenie enzymów i potasu wewnątrzkomórkowego do łożyska naczyniowego.

W okresie II ciepłota narządu wynosi 6 — 8°. Okres ten jest stosunkowo bezpieczny. Dla przechowywania narządu stosuje się tu metodę wypełniania układu naczyniowego płynem konserwującym bez perfuzji lub też metodą stałej perfuzji hipotermicznej. Obydwie metody mogą być połączone z nadciśnieniem tlenowym.

Okres III rozpoczyna się z chwilą przeniesienia narządu z aparatu do przechowywania do ustroju biorcy, połączeniu naczyń narządu z naczyniami biorcy i przywróceniu przepływu normotermicznej krwi. W okresie tym rozwijają się w narządzie bardzo duże zmiany, od nasilenia których zależy, czy biorca przeżyje, czy nie.

## 10.2. Zasady pobierania narządu do przechowywania

Obowiązują tu te same zasady, co w przypadku pobierania narządu do badań fizjologicznych za pomocą normotermicznej perfuzji *ex vivo* (patrz rozdz. 9 „Perfuzja narządów”):

1. Zwierzę-dawca narządu nie powinno znajdować się pod wpływem silnych środków anestetycznych ani w stanie hipotensji. Uogólniona reakcja naczynioskurczowa powoduje niedokrwienie narządu, zanim jeszcze zostanie on pobrany do przechowywania.

2. Przed pobraniem narządu zaleca się podanie dawcy leków spazmolitycznych i antyhistaminowych, jak benadryl, prokaina lub dibenzylina, zapobiegających reakcji naczynioskurczowej oraz leków stabilizujących błony komórkowe, jak chloropromazyna, fenegan czy sterydy.

3. Dawca powinien otrzymać heparynę w dawce 1 mg/kg ciężaru ciała.

4. Jeśli pobiera się narząd od żywego dawcy, dostęp anatomiczny do narządu powinien być jak najlepszy, a obchodzenie się z narządem jak najdelikatniejsze.

5. Chłodzenie narządu należy rozpocząć najwcześniej, jak tylko to jest możliwe.

6. Chłodzenie narządu pobieranego od żywego dawcy można rozpocząć *in situ* lub natychmiast po wyjęciu z ustroju. Przy pobieraniu narządu od martwego dawcy chłodzenie należy zacząć przed rozpoczęciem pobierania narządu.

7. Jeśli w czasie chłodzenia narząd wypłukuje się nierówno z krwi, świadczy to o niedrożności części drobnych naczyń, zwykle wskutek skurczu.

8. W czasie pobierania narządu należy unikać uszkodzenia jego naczyń wskutek nadmiernego urażania i pociągania tętnic oraz żył.

9. Pobrany narząd należy natychmiast przenieść do pojemnika z chłodzeniem.

### **10.3. Płyны do chłodzenia, przechowywania i perfuzji narządów**

Płyны stosowane do przechowywania narządów dzielimy na stosowane do:

- a) ochłodzenia narządu,
- b) ochłodzenia narządu i przechowywania go bez perfuzji,
- c) przechowywania bez perfuzji po uprzednim ochłodzeniu innym płynem,
- d) przechowywania za pomocą perfuzji.

W zależności od metody przechowywania płyны te różnią się składem.

#### **10.3.1. Płyны do chłodzenia**

Do szybkiego chłodzenia narządu za pomocą krótkotrwałego przepłukiwania układu naczyniowego najlepiej jest używać płynu elektrolitowego, izo- lub nieznacznie hipertonicznego, o składzie elektrolitowym zbliżonym do składu osocza i pH doprowadzonym do 7,4. Nie należy dodawać do takiego płynu białka, gdyż może ono łączyć się z elementami krwi znajdującej się jeszcze w naczyniach i powodować mechaniczne za-

tkanie naczyń włosowatych narządu. Nie należy także dodawać do płynów elektrolitowych zbyt dużych ilości dodatkowych substancji, jak antybiotyki, dwuwęglany, glukoza itp., by nie zwiększyć nadmiernie osmolarności. Nie należy także dodawać pełnego osocza, gdyż w niskiej temperaturze wytrącają się z niego fosfolipidy, zamykające mechanicznie światło mikrokrażenia. Płynem najczęściej używanym do chłodzenia jest płyn Ringera oziębiony do temp. 4° lub nieco poniżej, przy pH doprowadzonym za pomocą dwuwęglanu sodowego do 7,4. Należy bardzo dokładnie sprawdzać temperaturę płynu, gdyż krótkie nawet przetrzymanie go w temperaturze pokojowej powoduje jego ocieplenie.

Do chłodzenia powierzchniowego można używać płynu Ringera oziębionego do temp. 1—4°, z kawałkami lodu. Należy jednak uważać, by lód nie dotykał bezpośrednio narządu.

Narządy można także oziębiać poprzez układ naczyniowy, stosując płyny elektrolitowe używane do przechowywania (patrz płyny do przechowywania).

### **10.3.2. Płyny do ochładzania narządu i przechowywania bez perfuzji lub przechowywania bez perfuzji po ochłodzeniu innym płynem**

Podstawowy dla wszystkich płynów konserwujących jest oczywiście izotoniczny roztwór elektrolitowy, najczęściej roztwór Ringera z dodatkiem mleczanów. Do tego płynu różni autorzy dodają wiele substancji, które wydają się być konieczne dla utrzymania żywotności narządu *ex vivo*. Rodzaj dodawanych substancji zależy także od czasu, przez jaki chcemy przechowywać narząd. Dodaje się więc glukozę, jako źródło energii dla narządu, w którym mimo niskiej temperatury przebiegają w dalszym ciągu procesy metaboliczne, oraz heparynę zapobiegającą krzepnięciu fibrynogenu, którego niewielkie ilości zawsze znajdują się w łożysku naczyniowym. Przeciętne stężenie glukozy w płynie konserwującym powinno wynosić 200 mg%. Z innych składników dodaje się antybiotyki, środki spazmolityczne, jak persantyna, dibenzylina, prokaina, benadryl i inne środki antyhistaminowe, a także dwuwęglany dla zbliżenia pH do 7,4. Podaje się także leki stabilizujące błony komórkowe, jak chlorpromazyna, kortykoidy i dibenzylina.

Niektórzy uważają, iż stężenie potasu w płynie konserwującym powinno być nieco wyższe niż prawidłowe w osoczu

(4), jeszcze inni (3) stosują płyn o takim stężeniu potasu, jaki znajduje się wewnątrz komórek. Skład tych płynów wygląda następująco:

**Płyn Largiadera:** sód 140 mEq/l, potas 10 mEq/l, wapń 5 mEq/l, magnez 3 mEq/l, chlor 102 mEq/l, octany 50 mEq/l, asparaginiańy 6 mEq/l, glukoza 2 g/l, dekstran 40 000 50 g/l, heparyna 50 mg/l, TRIS 0,3 N 1,25 ml/l, prokaina 500 mg/l, dwuwęglany 4,8 mEq/l. Płyn ten ma pH 7,4 i osmolarność 310 mmol/l.

**Płyn Collinsa (C5):**  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  15 mEq/l (2,05 g/l),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  8,5 mEq/l (9,7 g/l), KCl 15 mEq/l (1,12 g/l),  $\text{NaHCO}_3$  10 mEq/l (0,84 g/l),  $\text{MgSO}_4$  60 mEq/l (7,38 g/l), chlorowodorek prokainy 0,1 g/l, heparyna 5000 g/l, dibenzylina 0,025 g/l, glukoza 25,0, siarczan magnezu oraz glukozę należy dodać jako roztwór 50% bezpośrednio przed użyciem płynu.

Uzasadnieniem do stosowania wysokiego stężenia jonu potasowego jest obserwacja, z której wynika, iż zapobiega ono utracie potasu wewnątrzkomórkowego, co jest powszechnie znanym zaburzeniem towarzyszącym niedokrwieniu.

Dla przechowywania narządu przez okres kilku godzin wydaje się konieczne dodanie do płynu konserwującego substancji wysokocząsteczkowych, trudno przenikających przez ścianę kapilarów i podnoszących ciśnienie onkotyczne. Do takich substancji należą albumina osocza, dekstran, a nawet osocze, jednak bez fosfolipidów. Dodatek tych składników do płynu zapobiega powstawaniu obrzęku narządu. Skład płynu z dodatkiem osocza według Schalma (6) przedstawia się następująco: świeże osocze z heparyną 200 ml, glukoza 5% 4 ml, 2% chlorowodorek prokainy 5 ml, wodny roztwór hydrokortyzonu 5 mg, 1,4%  $\text{NaHCO}_3$  10 ml, penicylina 50 000 j. m.

### 10.3.3. Płyny do przechowywania za pomocą stałej perfuzji

Na pierwszym miejscu należy tu umieścić rozcieńczoną krew allogenną. Płyn ten, stosowany przede wszystkim do przechowywania wątroby powinien mieć następujący skład (2): 1 część krwi + 1 część buforowanego do 7,4 roztworu elektrolitowego, zawierającego 5 g% dekstranu niskocząsteczkowego, 15 mg% glukozy, 2 mEq/l siarczanu magnezu, 50 mg/l polokainy i 100 mg/l heparyny.

Drugim z kolei zalecanym do stosowania płynem jest allogenne osocze pozbawione fosfolipidów (1). Technika przygotowania tego płynu jest następująca: zebrane od kilku zwierząt osocze zamraża się do temp.  $-20^\circ$ , następnie szybko rozmraża w temp.  $45^\circ$  i filtruje kolejno przez sączki o wymiarze

porów 1,2, 0,45 i 0,22  $\mu$ . Do otrzymanego 1 l przesącza dodaje się siarczan magnezu w ilości 8,12 mEq/l, 100 mg hydrokortyzonu, 80 j. insuliny, 10 mg fenolosulfataleiny i 200 000 j. penicyliny. Osmolarność należy doprowadzić do 300 mOsm/g wody, dodając wodę lub mannitol, stężenie sodu powinno wynosić 140 mEq/l, a potasu 5 mEq/l.

#### **10.4. Środki hamujące metabolizm i zapobiegające skurczowi naczyń**

Zmniejszenie lub zahamowanie aktywności enzymatycznej wewnątrzkomórkowej za pomocą środków farmakologicznych mogłoby skuteczniej hamować metabolizm niż hipotermia. Jednakże w chwili obecnej nie są znane leki, które w sposób kontrolowany mogłyby obniżać proces przemian komórkowych. Według niektórych autorów dodatni wpływ na skuteczność przechowywania mają fenotiazyny, będące lekami stabilizującymi błonę komórkową, oraz błony lizosomalne. Należą do nich fenegan i chlorpromazyna. Podobne działanie ma dibenzylina. Ten ostatni lek działa także blokująco na zakończenia alfa, zapobiega więc reakcji naczynioskurczowej w narządach pobieranych do przechowywania. Z innych środków należy wymienić fluorek sodowy oraz siarczan magnezu, które podane np. do serca przed okresem niedokrwienia znacznie przedłużają tolerancję na niedokrwienie, stabilizują błony komórkowe oraz sterydy. Mannitol poprawia przepływ krwi przez nerki, przez co zwiększa tolerancję na niedokrwienie.

Ze środków zapobiegających reakcji naczynioskurczowej należy jeszcze wyliczyć prokainę, benadryl, persantynę, papawerynę. Wszystkie środki hamujące metabolizm, stabilizujące błony komórkowe i działające spazmolitycznie na naczynia powinny być podawane do krążenia narządu jeszcze w okresie normotermii. W warunkach hipotermii działanie ich zostaje wybitnie obniżone.

#### **10.5. Technika oziębiania narządu**

W tej ostatniej metodzie podłącza się do naczynia doprowadzającego krew do narządu, zestaw kroplówkowy wypełniony płynem chłodzącym. Płyn ten wypłukuje krew i oziębia na-

rząd od wewnątrz. Powinien on wpływać pod ciśnieniem nieprzekraczającym dla nerki 100 cm słupa wody, dla wątroby 40 cm i dla płuca 40 — 70 cm. Ilość płynu powinna wynosić 250 ml/100 g ciężaru narządu. W czasie wprowadzania kaniuli do naczynia i chłodzenia należy uważać, by nie uszkodzić ściany naczynia.

Narząd, który pobiera się do przeszczepienia można oziębic *in situ* w ustroju żywego lub martwego dawcy, względnie dopiero po wyjęciu od żywego dawcy. Istnieją dwie podstawowe metody chłodzenia: a) powierzchniowe, w której wyjęty narząd umieszcza się w płynie o temp. 4° i b) przez układ naczyniowy, przepłukując ten ostatni odpowiednim płynem o temp. 4°.

## 10.6. Technika przechowywania w hipotermii

Ochłodzony do temp. 6 — 8° narząd można przechowywać przez kilka do kilkunastu godzin, w środowisku o temp. 4°, bez perfuzji układu naczyniowego lub metodą stałej perfuzji. Dodatkowo w każdej z metod można zastosować nadciśnienie tlenowe. Czy przechowywać przy użyciu perfuzji, czy też bez niej, zależy od rodzaju narządu i doświadczenia eksperymentatora.

Metoda przechowywania bez perfuzji polega na tym, iż do układu naczyniowego oziębionego uprzednio narządu wprowadza się płyn elektrolitowy z dodatkiem białka, płyn Collinsa, Largiadera lub rozcieńczone, względnie pełne osocze lub też rozcieńczoną krew. Płyn powinien mieć temp. 4°. Narząd umieszcza się w pojemniku, w którym panuje temp. 2 — 4°. Pojemnik taki w kształcie łatwej do sterylizacji puszkii ma podwójne dno, w którym będzie krążyła ochładzana do temp. 2° woda. Pojemnik przykrywa się szczelnym wiekiem, najlepiej z przezroczystego materiału, co pozwala na stałą obserwację wyglądu narządu. Można również umieścić pojemnik w lodówce, w której temperatura będzie utrzymywana w granicach 2 — 4°.

Należy pamiętać, iż temperatura narządu może szybko podnieść się w czasie przenoszenia go do pojemnika, w czasie zdejmowania wieka pojemnika oraz wskutek niedokładności w regulacji temperatury agregatu chłodniczego. Wszystko to może szybko doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia narządu.

## 10.7. Technika przechowywania narządu za pomocą hipotermicznej perfuzji

Do przechowywania narządu za pomocą stałej lub przerywanej perfuzji potrzebny jest układ perfuzyjny, składający się z chłodzonego pojemnika, wymiennika cieplnego z agregatem chłodniczym, utleniacza i pompy. Urządzenie tego typu jest analogiczne do stosowanego w normotermicznej perfuzji narządów (patrz rozdział 9 — „Perfuzja narządów”).

Oziębiony do temp. 6—8° narząd przenosi się szybko do pojemnika, w którym temperatura nie przekracza 10° i szybko łączy się tętnicę narządu z drenem doprowadzającym płyn perfuzyjny. Jeśli narząd, jak np. wątroba, ma podwójne ukrwienie, płyn konserwujący musi także przepływać przez układ wrotny. Płyn konserwujący wypływa z żyły narządu na dno pojemnika, a stąd przez otwór odpływowy do utleniacza. Z utleniacza płyn tłoczony jest pompą rolkową do wymiennika cieplnego, gdzie płyn perfuzyjny ulega ochłodzeniu. Wymiennik cieplny może być połączony częścią chłodzącą z pojemnikiem. Temperatura płynu chłodzącego nie może przekraczać 2°. W przeciwnym razie płyn perfuzyjny będzie miał temperaturę znacznie powyżej 4°.

Układ perfuzyjny używany do celów doświadczalnych powinien mieć wymiennik cieplny pozwalający na utrzymanie temperatur zarówno 4°, jak i 37°. Normotermia niezbędna jest bowiem dla perfuzji narządu po okresie przechowywania, dla sprawdzenia jego funkcji. Pompa używana w zestawie perfuzyjnym powinna być typu rolkowego. Daje ona słabą falę tętna i stąd przepływ bardziej fizjologiczny niż przy przepływie stałym. Przewody, przez które płynie płyn konserwujący, powinny być jak najkrótsze, aby uniknąć nadmiaru obcych powierzchni. Najbardziej polecany jest utleniacz membranowy zapobiegający denaturacji białek znajdujących się w płynie konserwującym. Ciśnienie płynu dopływającego powinno wynosić w t. t. nerkowej, krezkowej i wątrobowej 40—50 mmHg, w t. płucnej 20 mmHg, w żyłę wrotną nie powinno przekraczać 10 cmH<sub>2</sub>O. Wielkość przepływu nie powinna przekraczać dla nerki 0,5—0,7 ml/g/min., dla wątroby 0,4 ml/g/min., dla jelita 0,3 ml/g/min. i dla płuca 0,2 ml/g/min.

Następujące parametry powinny być stale mierzone w czasie perfuzji: temperatura płynu i narządu, pH płynu, pO<sub>2</sub> i pCO<sub>2</sub>, zużycie tlenu, ciśnienie i wielkość przepływu, ciśnienie w linii odpływu oraz niektóre parametry biochemiczne zarów-

no ogólne, jak i charakterystyczne dla konkretnego narządu. Z ogólnych parametrów biochemicznych należy wyliczyć poziom glukozy, potasu, sodu, kwasu mlekowego, osmolarność, a z charakterystycznych dla narządów: aktywność aminotransferaz, dehydrogenazy kwasu mlekowego i poziom glikonu dla wątroby, dehydrogenazy kwasu mlekowego dla nerki i jelita, aminotransferaz dla serca.

Przechowywany narząd powinien być ważony przed i po przechowaniu. Dopuszczalny przyrost wagi nie może przekroczyć 10%. Większy świadczy o znacznym uszkodzeniu naczyń włosowatych i nieużyteczności narządu do przeszczepienia.

Typowe zmiany w czasie przechowywania narządu za pomocą perfuzji hipotermicznej to: stały powolny wzrost oporu naczyniowego, przy stałym przepływie rozpoznawany wzrostem ciśnienia dopływającego płynu konserwującego, obrzęk narządu i przesączenie się przez torebkę narządu płynu perfuzyjnego, obrzęk tkanki łącznej we wnętrzu narządu, stopniowy spadek pH oraz zużycia tlenu, wzrost stężenia potasu i aktywności enzymów wewnątrzkomórkowych.

### **10.8. Technika przechowywania przy użyciu nadciśnienia tlenowego**

Niektórzy autorzy polecają przechowywanie narządów przez połączenie w czasie: hipotermicznej perfuzji, jak również metody bez perfuzji z nadciśnieniem tlenowym 3 atm. Poglądy na skuteczność nadciśnienia tlenowego są podzielone. Wiadomo, iż tlen znajdujący się pod ciśnieniem 3 atm. może wnikać do tkanki zaledwie na głębokość 4 mm, przy ciśnieniu zaś 8 atm. na głębokość 7 mm. Dotyczy to serca, jelita oraz płuca, natomiast w mniejszym stopniu wątroby i nerki otoczonych grubą torebką włóknistą. Dodatni wpływ na żywotność narządu miałyby mieć tlen pod ciśnieniem, poprzez zahamowanie utleniania oksydacji wewnątrzkomórkowej. Najbardziej prawdopodobny wydaje się jednak dodatni wpływ nadciśnienia poprzez zapobieganie powstawania obrzęku narządu. Stwierdzono to umieszczając narządy w nadciśnieniu gazami innymi niż tlen.

Technika przechowywania w nadciśnieniu tlenowym jest nieco złożona, wymaga bowiem zastosowania komory nadciśnieniowej. W warunkach laboratoryjnych można używać do tego celu dostosowanego autoklawu. Dla celów przenośnych

można zbudować mały pojemnik wytrzymujący ciśnienie do 15 atm., który można umieścić w lodówce.

## 10.9. Technika przechowywania przez zamrażanie

W chwili obecnej można przechowywać w stanie zamrożenia jedynie komórki lub niewielkie fragmenty tkanek. W czasie zamrażania dochodzi do zmian dwojakiego typu: 1) wywoływanych tworzeniem się kryształów lodu na zewnątrz komórki, 2) wywoływanych wewnątrzkomórkowymi kryształami lodu. Przy powolnym chłodzeniu i mrożeniu z szybkością  $1^{\circ}/\text{min}$ . kryształy lodu tworzą się jedynie na zewnątrz komórki. Ponieważ woda ucieka do kryształów lodu, wewnątrz komórki wzrasta ciśnienie osmotyczne. Kiedy wzrośnie ono 4—5-krotnie, komórka zostaje uszkodzona. Ulega ona obkurczeniu, a jej błona pęka. Potas ucieka z komórki, a na jego miejsce wnika sód.

Środki krioprotektywne jak glicerol, glikol lub tlenek dwumetylosiarki zmniejszają liczbę kryształów tworzących się wokół komórek. Środki te nie są szkodliwe dla komórek. Przenikają do nich i nie powodują uszkodzenia hipertonicznego. Przenikanie środków krioochroniających jest jednak powolne, co w niektórych przypadkach może samo prowadzić do efektu osmotycznego.

W przypadku tzw. szybkiego zamrażania (supercooling)  $100^{\circ}/\text{min}$ . woda komórkowa nie jest w stanie opuścić komórki i kryształy lodu tworzą się wewnątrz komórki.

Różnego rodzaju komórki również niejednakowo reagują na szybkość zamrażania. Na przykład komórki drożdży tworzą wewnątrzkomórkowo kryształy lodu przy zamrażaniu w temp.  $-10^{\circ}/\text{min}$ ., krwinki czerwone dopiero przy zamrażaniu w temp.  $-5000^{\circ}/\text{min}$ . Przeżycie komórek przy zamrażaniu zależy więc od szybkości zamrażania i tworzenia zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowych kryształów lodu. Każdy narząd złożony jest z różnych komórek różnie reagujących na zamrażanie. Stąd trudności, a nawet niemożliwość dobrania odpowiedniej szybkości mrożenia dla całego narządu. Problemy związane z badaniami nad zamrażaniem to: 1) droga wprowadzenia do narządu środka krioprotektywnego, 2) optymalny środek krioprotektywny, 3) szybkość mrożenia, 4) szybkość odtajania, 5) usuwanie środka krioprotektywnego z narządu. W chwili obecnej udaje się przechowywać za pomocą zamrażania pełną

krew, nabłonek rogówki, komórki przysadki, tkankę jajnika i jądra, chrząstkę i skórę oraz tkankę nowotworową.

Technika zamrażania polega na chłodzeniu komórek do temp.  $4^{\circ}$ , następnie wysycaniu środkiem krioprotektywnym, powolnym mrożeniu do temp.  $-15^{\circ}$ , a następnie szybkim do temp.  $-196^{\circ}$ . Ogrzewanie odbywa się w kąpeli o temp. około  $30^{\circ}$ , przy czym przed pełnym ogrzaniem usuwa się środek krioprotektywny. Największe nieodwracalne zmiany rozwijają się w narządzie w okresie tajania. Zewnętrzne warstwy narządu ogrzewają się szybko i stają się izolatorem dla ciepła przechodzącego do wnętrza narządu. Dla równomiernego ogrzewania stosuje się mikrofałę, diatermię krótkofalową oraz perfuzję ciepłym gazem.

## **10.10. Ocena żywotności przechowywanego narządu**

Badania dotyczące skuteczności metod przechowywania obejmują ocenę ilościową i jakościową zaburzeń biochemicznych w komórce narządu, ocenę stanu błony komórkowej, jej badanie ultrastrukturalne i ocenę procesu samouszkodzenia przez układ lizosomalny.

Do metod oceny biochemicznej czynności narządu należy dla przykładu badanie przemiany mleczanów w glukozę, pomiary glukoneogenezy w korze nerki lub wątrobie, itp. Do metod pozwalających ocenić uszkodzenie błony komórkowej należy oznaczanie w płynie wypływającym z przechowywanego narządu stężenia jonów, które normalnie znajdują się wewnątrz komórki, np. potasu, sodu, chloru, i które uwalniają się lub wchodzą do uszkodzonej komórki. Badanie w mikroskopie elektronowym pozwala na ocenę stopnia uszkodzenia błony komórkowej. Uszkodzenie układu lizosomalnego można rozpoznać, badając w płynie wypływającym z przechowywanego narządu enzymy lizosomalne, jak kwaśna fosfataza czy beta-glukuronidaza. Pod wpływem niedotlenienia i innych czynników błona otaczająca lizozomy ulega pęknięciu i enzymy wydostają się do komórki niszcząc ją.

### **10.10.1. Ocena makroskopowa**

Już w początkowym okresie chłodzenia narządu można spostrzec gołym okiem czy narząd wypłukuje się równomiernie z krwi, czy też ma zabarwienie marmurkowate. To ostatnie

świadczy o uszkodzeniu narządu. Obrzęk pojawiający się w czasie oziębienia narządu, jak również w czasie przechowywania go świadczy o uszkodzeniu ściany kapilarów i większej ich przepuszczalności.

### **10.10.2. Ocena histologiczna**

Badanie wycinków w mikroskopie świetlnym nie pozwala na stwierdzenie zmian komórkowych we wczesnym okresie przechowywania narządu. Do tego celu należy wykonać badanie w mikroskopie elektronowym. Stwierdza się wówczas uszkodzenie komórek śródbłonna, obrzęk w przestrzeni okołonaczyniowej oraz nieznaczne uszkodzenie komórek własnych narządu.

### **10.10.3. Ocena biochemiczna**

Badanie biochemiczne płynu prezerwującego wypływającego z narządu, stanowi pewien ogólny wskaźnik stopnia uszkodzenia narządu, w żadnym jednak wypadku nie jest dowodem nieodwracalnych zmian. Wskutek niedokrwienia narządu dochodzi do wzrostu w łożysku naczyniowym aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego i aminotransferaz oraz niektórych enzymów lizozomalnych, a także stężenia potasu, kwasu mlekowego, obniżenia się zużycia tlenu i spadku pH.

Do testów żywotności wykonywanych na wycinku tkanki należy badanie skrawka narządu w aparacie Warburga oraz test z bromkiem tetrazolium. Ten ostatni test polega na umieszczeniu skrawka tkanki w bezbarwnym roztworze bromku tetrazolium, który przy prawidłowo funkcjonującym układzie dehydrogenaz zmienia zabarwienie na niebieskie. Technika badania jest następująca: 0,25 ml 0,05% roztworu bromku tetrazolium umieszcza się w porcelanowej miseczce z roztworem Hanksa i pokrywa warstwą oleju mineralnego. Fragment tkanki o objętości 1 mm<sup>3</sup> umieszcza się w barwniku w temp. pokojowej i mierzy czas do chwili zmiany zabarwienia na niebieski. Mogą zaistnieć różnice w odczycie czasu między poszczególnymi osobami badającymi, a także w zależności od rodzaju tkanki. Najwyższe wartości czasu obserwuje się przy badaniu skóry, najkrótsze przy badaniu nerki. Test z tetrazolium ma większą wartość przy badaniu żywotności tkanki świeżo pobranej niż przechowywanej. Według większości

autorów czas poniżej 15 sek. koreluje z przeżyciem przeszczepionej nerki.

Żadna z dotychczas opisanych metod oceny żywotności narządu nie jest w 100% miarodajna. W związku z tym jedynym testem żywotności jest przeżycie przeszczepionego narządu u biorcy powyżej 3 dni.

## Piśmiennictwo

1. *Belzer F. O., Ashby B. S., Dunphy J. E.*: 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*, 1967, 2, 536. — 2. *Brettschneider L., Bell P. R., Martin A. J., Tarr J. S., Taylor P. D., Starzl Th. E.*: Conservation of the liver. *Transpl. Proc.* 1969, 1, 132. — 3. *Collins G. M., Shugarman M., Terasaki P. I.*: Kidney preservation for transplantation. *Lancet*, 1969, 2, 1219. — 4. *Largiader F.*: Organ transplantation. Thieme Verlag. Stuttgart 1970, 153. — 5. *Olszewski W., Rowiński W., Olszewska K., Borowicz J.*: Zmiany ultrastrukturalne i biochemiczne w okresie chłodzenia narządu do przeszczepienia. *Act. Med. Pol.* 1973, 14, 2. — 6. *Schalm S. W., Terpstra J. L., Drayner B., den Berg, Velkamp J. J.*: A simple method for short-term preservation of a liver homograft. *Transplantation*, 1969, 8, 877.

## 11. WSTRZĄS DOŚWIADCZALNY

### 11.1. Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem doświadczeń na zwierzętach nad wstrząsem należy pamiętać o znacznych różnicach w odpowiedzi na czynnik wstrząsowy przez różne gatunki zwierząt. Różnice te nakazują najwyższą ostrożność przy przenoszeniu wyników badań doświadczalnych do kliniki ludzkiej. We wstrząsie krwotocznym szybkość i głębokość rozwoju zaburzeń wstrząsowych zależy od przyjętego schematu doświadczalnego.

Ustalając protokół doświadczalny należy brać pod uwagę następujące czynniki: a) szybkość skrwawiania i ilość usuniętej krwi, b) głębokość i czas trwania podciśnienia, c) zmiany we krwi, która będzie przetoczona z powrotem dawcy (zestknięcie się krwi z obcymi powierzchniami, zakażenie, zmiany w białkach na granicy krew-powietrze, d) prędkość, z jaką zwraca się krew zwierzęciu, e) ułożenie zwierzęcia na stole, f) liczbę próbek krwi, wykonywanych biopsji i zabiegów chirurgicznych, g) rodzaj znieczulenia. Stosowane środki znie-

Tabela 11.1.

#### Rodzaj wstrząsu wg ich patomechanizmu

Rodzaj wstrząsu	Zaburzenia	
	pierwotne	wtórne
Wstrząs hipowolemiczny	hemodynamiczne (zmniejszona objętość krwi krążącej)	uszkodzenie komórek
Wstrząs kardiogeny	hemodynamiczne (zmniejszony rzut serca)	uszkodzenie komórek
Wstrząs septyczny	uszkodzenie komórek (toksyczne) →	hemodynamiczne ↓
Wstrząs urazowy	niski przepływ ← hemodynamiczne (zmniejszona objętość krwi krążącej)	wysoki przepływ uszkodzenie komórek

czulające mogą również w nieoczekiwany sposób zmieniać obraz kliniczny wstrząsu. Obniżają one wrażliwość ośrodka oddechowego i prowadzą do zmniejszonej wentylacji pęcherzykowej. Gromadzący się w nadmiarze dwutlenek węgla wzmagają wydzielanie katecholamin. Trudne do interpretacji stają się też wyniki badań nad wstrząsem w znieczuleniu miejscowym.

Metody wywoływania wstrząsu przedstawiono dla różnych jego rodzajów, opierając się na podziale patomechanizmu wstrząsu, przedstawionym w tabeli 11.1.

## 11.2. Wstrząs krwotoczny

### 11.2.1. Metody wywoływania

Istnieją dwie podstawowe metody wywoływania wstrząsu krwotocznego. Jedna z nich polega na skrwawieniu zwierzęcia o pewną ściśle określoną objętość krwi, niezależnie od wielkości spadku ciśnienia, w drugiej zaś skrwawia się zwierzę do pewnego, dokładnie określonego ciśnienia. W każdej z metod chodzi o zmniejszenie objętości krwi krążącej i zmniejszenie perfuzji tkankowej.

Klasyczna metoda wywoływania wstrząsu krwotocznego opisana została przez Wiggersa (5). Zwierzę skrwawia się z prędkością 50 ml/min. do chwili, kiedy ciśnienie tętnicze osiągnie poziom 50 mmHg. Ciśnienie utrzymuje się na takim poziomie przez 90 minut, następnie dodatkowo skrwawia psa do ciśnienia 30 mmHg i utrzymuje ten poziom przez następne 45 min. Pobraną od psa krew heparynizowaną przetacza się następnie z powrotem z prędkością 50 ml/min. Ciśnienie tętnicze wraca do wartości prawidłowych, by następnie obniżyć się samoistnie do 40 — 50 mmHg. Śmiertelność zwierząt przy tej metodzie wywoływania wstrząsu wynosi co najmniej 80%.

Inna metoda skrwawiania zwierząt została opisana przez Fine'a (2). Krew wypływająca z t. udowej zbierana jest do zbiornika z heparyną, znajdującego się na takim poziomie nad zwierzęciem, by przy ciśnieniu w tętnicy 30 mmHg wypływ krwi ustał. W ten sposób można przez kilka godzin utrzymać niskie ciśnienie na mniej więcej stałym poziomie. Po pewnym czasie krew zaczyna powracać z pojemnika do naczyń krwionośnych psa, ponieważ jego łożysko naczyniowe gwałtownie rozszerza się wskutek spadku napięcia ściany naczyń. Jeżeli

po powrocie 40% upuszczonej krwi napięcie naczyń nie powróci, wówczas ogromna większość zwierząt pada.

Lamson i DeTurk opisali podobną metodę wywoływania wstrząsu krwotocznego (3), polegającą na skrwawianiu psa lub szczura do naczynia z heparyną do najniższego ciśnienia, jakie zwierzę może znieść, tj. u psa 30 — 35 mmHg, u szczura 40 — 45 mmHg. Objętość krwi w zbiorniku wynosi przy takim ciśnieniu około 50 ml/kg ciężaru ciała zwierzęcia. Zwierzęta skrwawiają się przez pierwsze 40 — 80 minut, następnie ciśnienia w tętnicy i zbiorniku równoważą się na pewien czas. Po tym okresie krew zaczyna powoli powracać ze zbiornika do łożyska naczyniowego, w zależności od stanu napięcia naczyń. Jeśli po 1,5—2 godz. trwania wstrząsu podać szybko całą objętość utraconej krwi, to około 80% zwierząt przeżyje. Jeżeli dokonać tego po 4—6 godz. trwania podciśnienia, wówczas ciśnienie tętnicze nieznacznie podniesie się, by następnie obniżyć się i nie reagować na dalsze przetoczenia. Tak więc przeżycie zwierząt, czyli czy wstrząs jest „odwracalny”, czy też „nieodwracalny”, zależy od długości trwania stanu obniżonego ciśnienia tętniczego.

U szczurów wywołuje się wstrząs krwotoczny skrwawiając je z żyły ogonowej i nakluwając serce. Przy skrwawieniu o 4% ciężaru ciała śmiertelność wynosi 80 — 85% (4). Niektóre dane ilościowe dotyczące wstrząsu krwotocznego u szczura przedstawia tabela 11.2.

Tabela 11.2.

Rozdział rzutu serca i opór naczyniowy u szczura zdrowego i we wstrząsie krwotocznym

	Norma		Duży krwotok	
	% rzutu serca	opór w dyn./sek/ /cm <sup>3</sup>	% rzutu serca	opór w dyn./sek/ /cm <sup>3</sup>
Rzut minutowy serca	100		100	
Całkowity opór		2,09 × 105		3,86 × 105
Mózg	1,2	173	4,1	94
Serce	2,9	72	5,7	68
Nerki	17,8	11,8	11,1	34,8
Wątroba	6,7	31	6,2	62
Jelito	18,5	11,3	17,3	22,3
Łożysko	26,3	7,96	24,1	16
Skóra	8,3	25,2	6,0	64
Kośćciec	44,2	4,24	41,1	6,76

### 11.2.2. Czy model doświadczalny wstrząsu krwotocznego odpowiada temu, co widzimy w klinice ludzkiej

Porównano zaburzenia hemodynamiczne, zdolność przenoszenia tlenu oraz stan równowagi kwasowo-zasadowej u ludzi z gwałtownym krwotokiem, z powolnym krwotokiem oraz u psów skrwawianych metodą Wiggersa i psów skrwawianych bez znieczulenia ogólnego przez okres 2 — 3 godz. (1). Początkowe reakcje psa skrwawianego powoli były podobne do tego, co widzimy w gwałtownym krwotoku u człowieka, późne zaś reakcje przypominały zmiany w powolnym krwotoku ludzkim. Skrwawianie psa metodą Wiggersa nie odpowiadało żadnej z obserwacji klinicznych. W metodzie tej dochodzi bowiem do gwałtownego spadku ciśnienia, kwasicy i niewydolności sercowej. Wydaje się wobec tego, iż nie znieczulony i powoli skrwawiany pies stanowi najlepszy model do badań następstw krwotoku klinicznego.

Prowadząc badania nad wstrząsem na psach należy pamiętać, iż dochodzi u nich w okresie tzw. wstrząsu nieodwracalnego do gromadzenia się krwi w łożysku trzewnym, które to zjawisko nie występuje u ludzi. Przyczyny gromadzenia krwi w łożysku trzewnym poszukiwano w zwiększonym oporze naczyniowym w wątrobie wywołanym skurczem tzw. zwieraczy nadwątrobowych. Okazuje się jednak, iż u psów z wykonaną przetoką Ecka również ma miejsce zjawisko zastojów krwi trzewnej.

Mimo wszystkich zastrzeżeń zarówno pies, jak i szczur nadają się do badania we wstrząsie krwotocznym zmian parametrów hemodynamicznych dotyczących perfuzji tkankowej (skóry, mięśni, płuca, mięśnia sercowego), efektów biochemicznych zmniejszonej perfuzji (przemiana węglowodanowa anaerobowa, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej), mechanizmów uzupełniania utraconej objętości krwi oraz odpowiedzi neurohormonalnej na nagły ubytek objętości przestrzeni wewnątrznaczyniowej.

### 11.3. Kontrolowany krwotok u psa

U psa ważącego 18 kg upuszcza się z tętnicy udowej 20% objętości krwi krążącej, tj. 300 ml w ciągu 20 min., tj. z szybkością 16 ml/min. Ciśnienie tętnicze, ośrodkowe ciśnienie żyłne oraz tętno zachowują się, jak przedstawiono w tabeli 11.3. (1).

Tabela 11.3.

Ciśnienie tętnicze, ośrodkowe żyłne i częstość tętna u psa z utratą 20% objętości krwi krążącej

Ciśnienie	Norma	Bezpośrednio po krwotoku	W okresie powrotu do normy (27—65 min.)
Ciśnienie tętnicze (w mmHg)	152/104	157/105	146/101
Ośrodkowe ciśnienie żyłne (w cm H <sub>2</sub> O)	8,7	6,7	7,0
Częstość tętna ( w min.)	130	157	159

Zmiany w objętości składowej krwi krążącej, spowodowane krwotokiem, przedstawia tabela 11.4.

Tabela 11.4.

Zmiany w objętości osocza, krwinek czerwonych, hematokrytu w dużych naczyniach i pełnej krwi w doświadczalnym krwotoku kontrolowanym

Objętości i hematokryt	W normie	W 3 godz. po krwotoku	W 48 godz. po krwotoku
Objętość krwinek czerwonych (w ml)	492	322	307
Objętość osocza (w ml)	781	761	891
Hematokryt w dużych naczyniach	41,3	37	27
Hematokryt w pełnej krwi	38,3	29,2	24,3

Po krwotoku dochodzi u zwierzęcia do przechodzenia z przestrzeni pozanaczyniowej do naczyń włosowatych płynu, który uzupełnia brakującą objętość krwi. Trwa to pewien określony czas (tzw. transcapillary refilling time). Normy dla psa wynoszą: w ciągu pierwszych 6 godz. po krwotoku  $34,5 \pm 4,5$  ml/godz., w 6 — 12 godz. —  $19,1 \pm 4,9$  ml/godz., w 12 — 18 godz. —  $14,0 \pm 4,3$  ml/godz. i w 18 — 24 godz. —  $0,2 \pm 4,0$  ml/godz., wreszcie w 24 — 48 godz. — 1,9 ml/godz.

Zmiany w przepływie obwodowym u skrwawianego psa przedstawia tabela 11.5.

Tabela 11.5.

Procent zmniejszania się przepływu obwodowego u psa skrwawianego 5, 15, 25 ml/kg ciężaru ciała

Tętnica	Utrata krwi		
	5 ml/kg	15 ml/kg	25 ml/kg
Szyjna	28	64	79
Nerkowe	17	44	66
Wątrobowa	13	37	44
Trzewna	27	50	70
Udowa	32	64	87

#### 11.4. Wstrząs septyczny

Patrz rozdział 6.10. Wywoływanie wstrząsu septycznego.

#### 11.5. Wstrząs opaskowy

Model wstrząsu opaskowego opracował w r. 1942 Bywaters i Popjak (1). Zabieg polega na założeniu na udo zwierzęcia (psa, królika, szczura, myszy) opaski gumowej zamykającej całkowicie dopływ i odpływ krwi. Opaska pozostaje na kończynie przez okres kilku godzin, a następnie zostaje zdjęta. W pierwszych godzinach po zdjęciu opaski rozwijają się u zwierzęcia objawy wstrząsu. Ich nasilenie jest proporcjonalne do długości okresu niedokrwienia kończyny. Szczegóły dotyczące techniki wywoływania wstrząsu opaskowego u różnych zwierząt podano dalej. Zasadniczą zmianą jest zmniejszająca się szybko objętość krążącego osocza.

##### 11.5.1. Królik

U królika należy założyć na górną część uda opaskę elastyczną lub gumową na okres 4 — 6 godz. Jeśli chce się obserwować zmiany po przywróceniu krążenia przez dłuższy czas, należy zabieg wykonać tylko na jednej kończynie. Przy zaciśnięciu dwu kończyn śmiertelność zwierząt sięga 100%.

##### 11.5.2. Mysz

Podobnie wywołuje się wstrząs opaskowy u myszy (2). Opaskę utrzymuje się przez okres 2 — 3 godzin. Aby uniknąć szybkiego zejścia zwierzęcia, należy natychmiast po zdjęciu opaski przetoczyć myszy roztwór elektrolitowy w ilości 20% w stosunku do ciężaru ciała. Utrzymywanie opaski ponad

24 godz. i następnie jej zdjęcie nie prowadzi do powstania wstrząsu, gdyż kończyna jest całkowicie martwa i nie ma własnego krążenia.

### 11.5.3. Pies

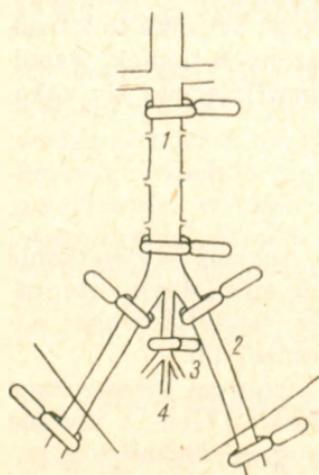
#### Wybiórcze niedokrwienie jednej kończyny tylnej.

W znieczuleniu ogólnym zakłada się na górną część uda opaskę gumową. Ponieważ zsuwa się ona łatwo w kierunku podudzia, należy przytrzymać ją 3 szwami skórными. Taśma gumowa założona psu na udo nawet bardzo mocno nie zamyka całkowicie t. udowej. Powoduje to, iż w kończynie z zaciśniętymi żyłami nagromadzi się szybko znaczna ilość krwi. Aby tego uniknąć, należy z osobnego cięcia zamknąć małym zaciskiem naczyniowym t. udową w miejscu dośrodkowo od rozgałęzienia na t. powierzchowną i głęboką. Zacisk i taśmę gumową można zdjąć już po 2 godz.

Objawy wstrząsu, które wkrótce wystąpią, mijają po kilkudziesięciu minutach. Pełne niedokrwienie kończyny przez okres 6 godz., z następową rewaskularyzacją, prowadzi do śmierci w 100% przypadków. Zwierzęta powinny otrzymywać antybiotyki w dość dużych dawkach. W przeciwnym razie w niedokrwionej kończynie rozwija się zgorzel gazowa.

#### Zamknięcie dopływu krwi do obu kończyn.

Ten model doświadczalny stosowany jest do badań nad zaburzeniami, jakie występują u człowieka w następstwie kilkugodzinnego zamknięcia t. głównej brzusznej, np. przy ope-



Ryc. 11.1. Schemat wskazujący miejsca zamknięcia t. głównej i jej rozgałęzień u psa dla wywołania tzw. wstrząsu opaskowego: 1 — t. główna brzuszna, 2 — t. biodrowa zewnętrzna, 3 — biodrowa wewnętrzna, 4 — t. krzyżowa (wg Simmons).

racji tętniaka. Samo zamknięcie t. głównej psa poniżej t.t. nerkowych nie prowadzi do śmierci zwierzęcia. Zgon może nastąpić jedynie po kilku dniach, wskutek krwotoku z miejsca zamknięcia t. głównej, której ściana ulega martwicy w następstwie ucisku podwiązki lub zacisku. Przeciętne ciśnienie w obwodowym odcinku t. głównej poniżej miejsca jej podwiązania wynosi 40 — 50 mmHg. Aby wywołać wyraźne poniedokrwiennie zaburzenia hemodynamiczne, należy u psa zamknąć t. główną brzuszną poniżej t. nerkowych w dwu miejscach, zamknąć obie t.t. biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne oraz t.t. udowe (ryc. 11.1.) (3).

Badania mikrokrążenia przeprowadzone w kończynie szczura po całkowitym niedokrwieniu, trwającym od 30 min. do 8 godz., wskazują na rozwój znacznych zmian w drobnych naczyniach (4). Zależą one od czasu niedokrwienia i czasu, jaki upłynął od chwili przywrócenia krążenia. Niedokrwienie 30-minutowe prowadzi do niewielkiego obrzęku skóry bez wyraźnych zaburzeń przepływu przez mikrokrążenie. Po 30 min. niedokrwienia mięśni i po 2 godz. od przywrócenia przepływu część drobnych naczyń pozostaje niedrożna. Po niedokrwieniu trwającym 2,5 godz. rozwija się wyraźny obrzęk skóry, a przepływ przez mięśnie odbywa się tylko przez duże naczynia. Po 0,5—3 godz. od chwili przywrócenia krążenia objawy niedrożności mikrokrążenia stopniowo ustępują.

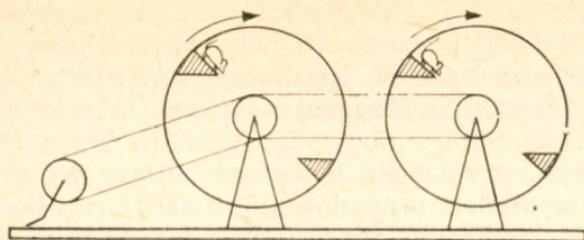
## **11.6. Standardowy uraz mechaniczny**

Otwarty uraz tkanek u zwierzęcia doświadczalnego nie nadaje się do wywoływania wstrząsu urazowego. Wynika to z trudności standaryzowania rozległości zniszczonych tkanek, współistniejącego krwawienia oraz szybko rozwijającego się zakażenia.

### **11.6.1. Standardowy uraz u myszy**

W roku 1942 Noble i Collip opisali sposób wytwarzania wstrząsu urazowego u małych zwierząt w specjalnym, obracającym się bębnie (2). Szczegóły techniki, modyfikowanej następnie kilkakrotnie, opisane zostały poniżej (3).

Mysz znajdująca się w znieczuleniu ogólnym umieszczana jest w bębnie o średnicy 29 cm, głębokości 17 cm, z dwoma znajdującymi się wewnątrz niego przegrodami. Bęben jest po-



Ryc. 11.2. Schematyczny rysunek bębna do wywoływania standardowego urazu u myszy.

ruszany motorkiem elektrycznym w granicach 35—45 obr./min. W czasie obrotu bębna znajdująca się tam przegroda unosi zwierzę na wysokość 25 cm, z tej wysokości zwierzę spada na dno bębna, by być natychmiast uniesione przez drugą przegrodę (ryc. 11.2.) Znając wagę zwierzęcia oraz wysokość, z jakiej spada, można obliczyć ilość energii mechanicznej zastosowanej w urazie. Przy wadze myszy 25 g wynosi ona 5,61 kgm,  $ID_{50}$  w ciągu 20 dni obserwacji wynosi  $890 \pm 52$  obroty bębna.

### 11.6.2. Standardowy uraz uda u psa

U psów wywołuje się standardowy uraz, uderzając 200 razy w udo miękkim młotkiem gumowym. W miejscu urazu powstaje obrzęk mięśni oraz krwiak podskórny i śródmięśniowy.

### 11.6.3. Doświadczalny uraz wątroby u psa (1)

Po wykonaniu laparotomii z cięcia w prawym podżebrzu nacina się w środku płata wątroby jej torebkę, a następnie wprowadza w miąższ na głębokość 5—7 cm cewnik Foleya nr 24. Balonik wypełnia się 20 — 30 ml płynu, następnie cewnik gwałtownie wyciąga rozrywając miąższ wątroby. Obszar uszkodzonych tkanek jest mniej więcej jednakowy w każdym przypadku. Uszkodzona okolica krwawi dość obficie, uszkodzeniu ulegają także przewody żółciowe. Czas przeżycia zwierząt nie przekracza 4 godzin.

### 11.7. Standardowe oparzenie skóry

U szczura wykonuje się je przez zanurzenie grzbietu zwierzęcia w wodzie o temp.  $90^{\circ}$  przez okres 30 sek. Powierzchnia

oparzenia wynosi około 35% powierzchni ciała. U zwierząt nie leczonych śmiertelność w ciągu 24 godz. wynosi 100%.

U większych zwierząt, jak królik, pies, można wywołać standardowe oparzenie, zanurzając zwierzę na okres 15 sek. do wody o temp. od 70 do 100°.

Inna metoda polega na zbliżeniu badanego miejsca na odległość 1,5 cm do płomienia propanowego (1200°) na okres 15 sek. Jeszcze inna metoda polega na działaniu na badane miejsce lampą kwarcową z odległości 30 cm przez 16 sek. Oparzenie przez kontakt można wywołać podgrzewając płytkę ze szkła pyreksowego do temp. 700 — 800° i przykładając ją na 5 sek. do skóry.

### 11.8. Wstrząs kardiogeny

Przez wstrząs kardiogeny rozumiemy, z punktu widzenia doświadczalnego stan, w którym doszło do nagłego uszkodzenia mięśnia sercowego, do obniżenia się objętości wyrzutowej serca o 50%, obwodowego ciśnienia tętniczego o 35% lub więcej oraz w którym elektrokardiograficznie można stwierdzić wyraźne objawy niedokrwienia serca.

Wstrząs kardiogeny można wywołać, wstrzykując do tętnic wieńcowych mikrokulki powodujące liczne, drobne zatory (1). Technika wprowadzania mikrokulek do krążenia wieńcowego jest następująca: Do części wstępującej łuku t. głównej wprowadza się przez t. szyjną cewnik z balonem. Koniec cewnika umieszcza się tuż nad zastawkami półksiężycowatymi. Balon wypełnia się na okres 20 sek. 20 — 30 ml płynu lub powietrza. W ten sposób większość przepływającej krwi kieruje się do naczyń wieńcowych. W tym momencie wstrzykuje się przez cewnik mikrokulki, a cewnik przepłukuje roztworem soli. Mikrokulki powinny mieć średnicę 300 — 350 mikronów. Zawieszają się w filtrowanym roztworze gumy arabskiej. Przeciętnie stosuje się 0,5 mg mikrokulek na 1 g ciężaru serca. Serce psa 11 kg waży około 100 g, psa 15 kg — 120 g i 18-kg zaś 156 g. Psy, które przeżyją zabieg, wykazują w ciągu 48 — 72 godz. wyraźne objawy rozsianych zawałów serca.

Inna metoda wywoływania wstrząsu kardiogenego polega na podwiązaniu lewej t. wieńcowej okalającej serce (2). Wykonuje się torakotomię lewostronną przez IV lub V międzyżebra. Otwiera się worek osierdziowy ku przodowi od lewego nerwu przeponowego, odsłania lewe uszko, które odciąga się

na bok. Gałąź okalającą lewej t. wieńcowej oddziela się w odległości 5 mm od jej odejścia od otaczających tkanek, następnie podwiązuje i przecina. Zamknięcie przepływu krwi przez tę tętnicę prowadzi do migotania komór i padnięcia większości zwierząt w ciągu 7 min. Zdarzają się jednak przeżycia kilkudziesięciogodzinne.

### 11.9. Wstrząs noradrenalinowy

Wstrząs tego typu wywołuje się u psów lub królików, wlewając dotętniczo w znieczuleniu ogólnym noradrenalinę w dawce 25 gamma/kg/min. przez okres 3 godz. lub 15 gamma/kg/min. przez 4,5 godz. (1). Noradrenalinę należy podawać najlepiej do t. głównej piersiowej. Rozcieńcza się ona w dużej masie krwi aortalnej i dopływa do wszystkich narządów. Podanie dożylnie powoduje szybkie wystąpienie zmian naczynioskurczowych i krwotocznych w płucach. Noradrenalina powoduje uogólniony skurcz naczyń, zwłaszcza wątroby i jelita oraz niedokrwienie narządów. Bezpośrednio po rozpoczęciu podawania noradrenaliny ciśnienie tętnicze podnosi się, później jednak wraca do wartości wyjściowych. Po zaprzestaniu podawania ciśnienie stopniowo obniża się i występują objawy wstrząsu. Większość zwierząt nie przeżywa 12 godz. Zmniejsza się objętość krążącego osocza, a na sekcji stwierdza się obrzęczenie, obrzęk i wylewy krwawe w śluzówce jelita oraz wybroczyny krwawe w płucach.

### 11.10. Doświadczalne płuco wstrząsowe

Płuco, zwłaszcza psa, ulega łatwo uszkodzeniu pod wpływem wstrząsu krwotocznego, oparzeniowego, urazu dużej masy mięśniowej, przetaczania dużej ilości krwi allogennej oraz krwi, która krążyła w aparacie płuco-serce. Wśród czynników patogennych wylicza się: podciśnienie ze zmniejszonym przepływem płucnym, kwasicę, zatory tłuszczowe, mikrozakrzepy, przeładowanie łożyska naczyniowego płynem, reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi po przetoczeniu krwi allogennej, toksyczność tlenu, zakażenie oraz niedotlenowanie płuca.

Zmiany morfologiczne spotykane w płucu są jednakowe niezależnie od czynnika wywołującego uszkodzenie. Są to: nagromadzenie płynu w tkance śródmiąższowej płuca, krwini-

kotoki do tej przestrzeni, pojawianie się płynu białkowego w świetle pęcherzyków płucnych, krwinkotoki do pęcherzyków, wybroczyny krwawe wokół drobnych oskrzelików, aż do całkowitej niedodmy segmentów czy płatów.

Opór naczyniowy płuca wzrasta w czasie wstrząsu krwotocznego znacznie bardziej niż w krążeniu ogólnym. Po przetoczeniu krwi początkowo opór płucny zmniejsza się, by później wzrastać samoistnie do znacznych wartości. Ciśnienie w t. płucnej jest obniżone w czasie krwotoku, a po reinfuzji krwi wzrasta nawet o 150% ponad wartości prawidłowe. Ciśnienie to wzrasta proporcjonalnie bardziej niż rzut serca, co świadczy o wybiórczym wzroście oporu naczyniowego płuca. Ciśnienie w lewym przedsionku nie podnosi się, zmiany płucne nie są więc wywołane zastojem w lewym sercu. Ciśnienie wewnątrzchawicze przy stałej pojemności przepływowej nieco wzrasta.

Opisane zmiany stwierdza się w następstwie niedostatecznego przepływu płucnego. Po zamknięciu dopływu krwi do płuca na okres 2 godz. (t. płucnej, żył płucnych oraz tętnic i żył oskrzelowych), a następnie przywróceniu prawidłowego przepływu zmian takich nie spotyka się.

Metody wywoływania zmian wstrząsowych w płucach psa są następujące:

a) skrwawianie psa do ciśnienia tętniczego 40 mmHg na okres 2 godz. (5);

b) oparzenie III stopnia 50% powierzchni ciała płomieniem (1);

c) przetoczenie psu (nawet dotętnicze) 500 ml krwi homogennej, która krążyła w aparacie płuco-serce przez okres 2 godz. (5);

d) podanie do tętnicy płucnej 0,09 mg kwasu oleinowego (4);

e) zamknięcie dopływu krwi do kończyny przez założenie opaski uciskowej na okres kilku godzin, a następnie przywrócenie przepływu krwi przez kończynę (2);

f) dożylnie podanie 1 mg/kg ciężaru ciała endotoksyny E.coli (3).

### **11.11. Doświadczalne rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe**

Metoda ta często stosowana jest u psów do badań nad wstrząsem urazowym, którego jednym z najważniejszych następstw

Tabela 11.6.

**Zmiany w układzie krzepnięcia w wewnątrznaczyniowym krzepnięciu i fibrynolizie**

Układ krzepnięcia	Krzepnięcie wewnątrznaczyniowe	Fibrynoliza
Poziom fibrynogenu w osoczu	obniżony	obniżony
Liczba płytek	obniżony	normalny
Poziom protrombiny	obniżony	normalny
Poziom czynnika V	obniżony	obniżony
Poziom czynnika VII	obniżony	obniżony

ma być rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (disseminated intravascular coagulation). Stan wewnątrznaczyniowego krzepnięcia można wytworzyć podając dotętniczo lub dożylnie trombinę. Ilość podawanej w roztworze trombiny w pierwszych 20 min. nie powinna przekraczać 1 j/kg ciężaru ciała psa. Co każde następne 20 min. dawka jest podwajana, aż dojdzie do stanu całkowitej defibrynacji, który osiąga się po podaniu 75—200 j. trombiny na 1 kg ciężaru ciała zwierzęcia.

Typowe zmiany w układzie krzepnięcia, wywołane wewnątrznaczyniowym krzepnięciem, w odróżnieniu od wewnątrznaczyniowej fibrynolizy, przedstawiono w tabeli 11.6.

**Piśmiennictwo****11.2. Wstrząs krwotoczny**

1. Bassin R., Vladeck B. C., Kim S. I., Shoemaker W. C.: Comparison of hemodynamic responses of two experimental shock models with clinical hemorrhage. *Surgery*, 1971, 69, 722. — 2. Fine J.: Irreversible shock. Symposium on shock. Army Medical Service Graduate School. Washington D. C. 1951. — 3. Lamson P. D., DeTurk W. E.: A method for the accurate control of blood pressure. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1945, 83, 250. — 4. Strawitz J. G., Hift H., Temple R. L., Ehrhardt A., Rozansky N.: Irreversible hemorrhagic shock in rats. *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 257. — 5. Wiggers C. J.: Physiology of shock. Commonwealth Fund. New York 1950.

**11.3. Kontrolowany krwotok u psa**

1. Skillman J. J., Eltringham W. K., Goldensen R. H., Moore F. D.: Transcapillary refilling time after hemorrhage in the splenectomized dog. *J. Surg Res.*, 1968, 8, 57.

**11.5. Wstrząs opaskowy**

1. Bywaters E. G. L., Popjak G.: Experimental crushing injury. *Surg. Gynec. Obst.*, 1942, 75, 612. — 2. Rosenthal S. M.: Experimental che-

motherapy of burns and shock: IV. Production of traumatic shock in mice. Public Health Rep., 1943, 58, 1429. — 3. *Simmons E. L., Genigl D. J., Harper H. A., Wylie E. J.*: Experimental aortic occlusion. Surgery, 1963, 53, 677. — 4. *Strock P. E., Majno G.*: Vascular responses to experimental tourniquet ischemia. Surg. Gynec. Obstet., 1969, 129, 309.

#### 11.6. Standardowy uraz mechaniczny

1. *Kirkpatrick J. R.*: Liver trauma: an experimental model. J. Surg. Res., 1971, 11, 608. — 2. *Noble R. L., Collip J. B.*: A quantitative method for the production of experimental traumatic shock without hemorrhage in unanesthetized animals. Quart. J. exp., Physiol., 1942, 31, 187. — 3. *Schildt B., Nilsson A.*: A method for standardized mechanical trauma in mice. Europ. Surg. Res., 1970, 2, 181.

#### 11.8. Wstrząs kardiogeny

1. *Bloch J. H., Pierce Ch. H., Manax W. G., Lillehei R. C.*: Treatment of experimental cardiogenic shock. Surgery, 1965, 58, 197. — 2. *Goldfarb D., Conti Ch. R., Brown B. G., Golt V.*: Treatment of severe cardiogenic shock by diastolic augmentation after ligation and division of the left circumflex coronary artery in dogs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1966, 51, 783.

#### 11.9. Wstrząs noradrenalinowy

1. *Tamakuma S., Rojas-Corona R., Cuevas P., Fine J.*: Demonstration of a lethal endotoxemia of intestinal origin in refractory non-septic shock. Ann. Surg., 1971, 173, 219.

#### 11.10. Doświadczalne płuco wstrząsowe

1. *Cook W.*: Experimental shock lung model. J. Trauma., 1968, 8, 793 — 2. *Jenkins M. T., Kones R. F., Wilson B., Moyer C. A.*: Congestive atelectasis. Ann. Surg., 1950, 132, 327. — 3. *Kuida H., Hinshaw L. B., Gilbert R. P., Visscher M. B.*: Effects of gram-negative endotoxin on pulmonary circulation. Amer. J. Physiol., 1958, 192, 335. — 4. *Pomerantz M., Eiseman B.*: Experimental shock lung model. J. Trauma., 1968, 8, 782. — 5. *Veith F. J., Hagstrom J. W. C., Panossian A., Wilson J. W.*: Pulmonary microcirculation response to shock, transfusion, and pump-oxygenator procedures: a unified underlying damage. Surgery, 1968, 64, 95.

#### 11.11. Doświadczalne rozsiane wewnątrznaczyniowe krzepnięcie

1. *Bergentz S-E., Ljungquist U., Lewis D. H.*: The distribution of fibrin and erythrocytes in various organs following thrombin infusion. Surgery, 1972, 71, 190.

## 12. DOŚWIADCZENIA NA SERCU

### 12.1. Wstęp. Ocena pracy serca.

#### Normy podstawowe

Omówienie wszystkich problemów związanych z doświadczalną chirurgią serca nie jest możliwe w krótkim rozdziale. Omówione więc zostaną niektóre podstawowe techniki modeli doświadczalnych stosowanych w pracowniach kardiograficznych, a mianowicie:

1) niektóre uwagi ogólne związane z oceną pracy serca w zabiegach doświadczalnych i podstawowe normy hemodynamiczne pracy serca psa;

2) odmienności techniki krążenia pozaustrojowego u owiec i cieląt;

3) doświadczalne „wady serca”;

4) wywoływanie zaburzeń rytmu serca;

5) sposoby wytworzenia zapalenia wsierdza i zapalenia osierdza;

6) zwężenie naczyń wieńcowych i zawał doświadczalny;

7) wywoływanie ostrej i przewlekłej niewydolności krążenia i wreszcie

8) podstawowe techniki przeszczepiania serca.

Nie będą omawiane bardziej specjalistyczne problemy przeszczepiania zastawek i wszczepiania rozruszników serca, a także aparatów wspomagających lub zastępujących pracę serca.

#### 12.1.1. Cewnikowanie dużych naczyń na stałe

Cewnik wykonany z tworzywa sztucznego (najlepiej z polichlorku winylu lub silastyku) może pozostawać w naczyniu przez długi okres nie powodując zakrzepu. Ułatwia to prowadzenie powtarzanych pomiarów ciśnień w poszczególnych naczyniach. Cewnik powinien być wypełniony roztworem fizjologicznym soli kuchennej z dodatkiem heparyny. Należy go co 1—2 dni przepłukiwać, aby zapewnić utrzymanie drożności. Wyprowadzone na zewnątrz końce cewników należy

umieścić w kieszonce podskórnej, zwykle w okolicy grzbietowej.

### **Wprowadzenie cewnika do ż. głównej górnej.**

Torakotomia prawostronna przez IV lub V międzyżebrze. Odsłania się połączenie ż. pónieparzystej i ż. głównej górnej\*. Preparuje się dwucentymetrowy odcinek v. azygos, podwiązuje od strony obwodu i wprowadza przez nią cewnik do ż. głównej górnej, umocowując go szwem naczyniowym.

### **Cewnikowanie piersiowego odcinka t. głównej.**

Po otwarciu klatki piersiowej przez trzecie międzyżebrze po stronie lewej odsuwa się doogonowo płuco i preparuje odcinek t. podobojczykowej, przebiegającej w obrębie klatki piersiowej. Tętnicę zawiązuje się i wprowadza przez nią cewnik do aorty.

### **Wprowadzenie cewnika do lewego przedsionka.**

Najprostszym sposobem jest wprowadzenie cewnika przez lewe uszkodzenie serca. Cewnik zabezpieczony jest szwem kapciuchowym.

### **Wprowadzenie cewnika do t. płucnej.**

Cewnik wprowadza się przez igłę, którą nakłuwa się ścianę prawej komory. Po wprowadzeniu cewnika i wycofaniu igły miejsce nakłucia komory zabezpiecza się szwem kapciuchowym. Innym sposobem jest bezpośrednio wprowadzenie cewnika przez nakłucie ściany głównego pnia t. płucnej. Miejsce nakłucia zabezpiecza się zakładając szew kapciuchowy nitką 5—0.

## **12.1.2. Elektrokardiogram psa i małych ssaków (1, 3, 5)**

Badanie powinno być wykonywane w warunkach zapewniających dobrą jakość zapisu. Składa się na to właściwa izolacja elektryczna oraz ułożenie psa do badania. Zmienność obrazów elektrokardiograficznych u psa, a szczególnie zespołu QRS, jest wynikiem ułożenia kończyn przednich zwierzęcia (3). Powtarzalność uzyskiwanych elektrokardiogramów zapewnia ułożenie psa na prawym boku z kończynami przedni-

\* Według weterynaryjnej nomenklatury anatomicznej — ż. głównej przedniej.

Tabela 12.1.

Wchylenia załamek P, Q, R, S, T w poszczególnych odprawdzeniach u zdrowych psów (wg Burmana)

		I	II	III	$aV_R$	$aV_L$	$aV_F$	$V_2$
P	Średnio	+0,44	+3,0	+2,5	-1,6	-1,01	+2,91	+1,80
	SD	0,10	0,10	0,09	0,09	0,15	0,12	0,21
	Częstość występowania	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Q	Średnio	0,27	1,2	1,3	12,6	8,5	1,7	0,02
	SD	0,10	0,15	0,10	0,46	0,48	0,09	0,05
	Częstość występowania	53 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	62 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	58 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	74 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	68 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	72 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	26 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
R	Średnio	2,2	16,5	14,8	1,10	2,10	16,2	29,5
	SD	0,50	0,44	0,43	0,30	0,30	0,34	0,55
	Częstość występowania	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
S	Średnio	0,08	1,4	1,30	10,2	0,75	1,95	12,0
	SD	0,09	0,22	0,15	0,33	0,50	0,20	0,31
	Częstość występowania	36 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	92 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	79 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	71 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	66 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	98 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
T	Średnio	-0,10	-1,10	-1,0	+1,10	+1,12	-0,95	+4,6
	SD	0,20	0,11	0,18	0,23	0,23	0,17	0,10
	Częstość występowania	76 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	98 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	98 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	100 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>

mi wyciągniętymi maksymalnie dogłowo. Pies wytresowany leży spokojnie w takiej pozycji w czasie badania. Nie tressowane zaś należy badać w płytkim uspieniu barbituranowym.

**Odprawdzenia kończynowe dwubiegunowe.** Iglę podskórną, która służy jako elektroda, wkłwa się na 2 cm poniżej stawu kolanowego i łokciowego. Odprawdzenie I — lewa kończyna przednia i prawa kończyna przednia; odprawdzenie II — lewa kończyna tylna, prawa kończyna przednia; od-

Tabela 12.2.

Czas trwania odstępów PR i QT oraz zespołu QRS u zdrowych psów (wg Burmana)

Wartości podano w sekundach

	I	II	III
P — R	0,096 ± 0,024	0,098 ± 0,024	0,099 ± 0,024
QRS	0,037 ± 0,021	0,045 ± 0,024	0,044 ± 0,024
Q — T	0,167 ± 0,054	0,176 ± 0,054	0,177 ± 0,054

przewodzenie III — lewa kończyna tylna — lewa kończyna przednia.

**Odprowadzenia jednobiegunowe.** Uzyskuje się je w ten sposób, że elektrodę badającą (czynną) umieszcza się w określonym punkcie powierzchni ciała, natomiast drugi biegun odprowadzenia podłączamy do wejścia elektrody Wilsona, stanowiącej połączenie poprzez opory trzech odprowadzeń kończynowych.

Odprowadzenia jednobiegunowe Goldberga określa się symbolem *aVR*, *AVL* i *aVF* (*R* — prawa kończyna przednia, *L* — lewa kończyna przednia i *F* — lewa kończyna tylna).

Odprowadzenia jednobiegunowe przedsercowe uzyskuje się wprowadzając elektrodę w tkankę podskórną ściany klatki piersiowej w standardowych punktach (1 — IV międzyżebro tuż przy prawym brzegu mostka; 2 — IV międzyżebro tuż przy lewym brzegu mostka; 3 — w połowie odległości między 2 i 4; 4 — w V międzyżebrowo w linii środkowej obojczykowej; 5 — w lewej przedniej linii pachowej w miejscu przecięcia jej przez prostopadłą do niej linię poprowadzoną od punktu 4; 6 — w lewej środkowej linii pachowej, w miejscu przecięcia jej przez prostopadłą do niej linię poprowadzoną od punktu 4). Oznacza się je *aV<sub>1</sub>*, *aV<sub>2</sub>* itd.

Częstość występowania kolejnych załameków w poszczególnych odprowadzeniach oraz czas trwania u zdrowych psów podane są w tabelach 12.1. i 12.2.

**Odmienności elektrokardiograficzne u małych zwierząt.** Zapis elektrokardiogramu wykonuje się z szybkością 100 mm/1 sek. w celu ułatwienia analizy zespołów QRS szybkiej czynności serca (czynność serca u myszy  $480 \pm 46$ /min., a u szczura  $347 \pm 31$ /min.). U myszek i u młodych szczurów obserwuje się czasami następujące różnice w obrazie elektrokardiograficznym:

- a) płaski załamek T w niektórych elektrokardiogramach,
- b) załamek T pojawia się czasami bezpośrednio po załamku S bez odcinka izoelektrycznego,
- c) krótszy czas trwania odcinka PR i zespołu QRS. Stopień nachylenia osi elektrycznej serca wynosi u myszy  $36 \pm 34$ , a u szczura  $79 \pm 20$ . Czas trwania zespołu QRS (w msek.) wynosi u myszy  $22 \pm 2$ , a u szczura  $23 \pm 3$ . Wielkość napięcia załamka R u myszy wynosi  $0,272 \pm 0,08$  mV, a u szczura  $0,363 \pm 0,07$  mV. Odstęp PR (w msek.) wynosi u myszy  $43 \pm 4$ , a u szczurów  $42 \pm 5$ . Wielkość napięcia załamka P u myszy wynosi  $0,051 \pm 0,01$  mV, a u szczurów  $0,083 \pm 0,015$  mV.

### 12.1.3. Ocena pracy serca po zabiegach doświadczalnych

Po wielu zabiegach doświadczalnych na sercu ich następstwa ocenia się, badając pojemność minutową i zużycie tlenu przez m. serca. Dokładniejszych informacji dostarcza obliczenie pracy serca (przy różnych ciśnieniach w lewym przedsionku) i tzw. krzywe czynności prawej lub lewej komory (patrz dalej). Ponadto można oceniać skuteczność pracy mechanicznej serca, korelując zużycie tlenu z obliczoną pracą serca.

#### Metody pomiaru pojemności minutowej serca.

1. Zasada Ficka
  - a. Oznaczanie pojemności minutowej za pomocą tlenu węgla.
  - b. Oznaczanie pojemności minutowej za pomocą obcego gazu obojętnego (podtlenek azotu).
2. Zasada rozcieńczania wskaźnika
  - a. Wskaźniki zmieniające gęstość optyczną krwi — barwniki — błękit Evansa, Kardiogreen.
  - b. Wskaźniki izotopowe. Do najczęściej stosowanych należą chlorek rubidu ( $^{86}\text{Rb}$ ), ksenon ( $^{133}\text{Xe}$ ), chlorek potasowy ( $^{42}\text{K}$ ).
  - c. Wskaźniki termiczne.
3. Za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego
4. Za pomocą ultradźwięków (Doppler)

Wartości prawidłowe pojemności minutowej podane są dalej (12.1.5). Wartości uzyskane za pomocą metody rozcieńczenia wskaźników barwnikowych dają według Jacobsona (6) wyniki średnio o 44,7% wyższe w warunkach spoczynku i 64% wyższe w czasie wysiłku.

Różnice w wynikach podawanych przez różnych autorów są związane z różnicami w wytresowaniu psów. Liczba uderzeń serca u psów dobrze wytresowanych jest mniejsza niż u nie tresowanych. W znieczuleniu czynność serca ulega przyspieszeniu. Wpływ znieczulenia na pojemność minutową jest trudny do ustalenia. Zależy ona od jego głębokości. W znieczuleniu pentobarbitem rzut skurczowy i pojemność minutowa obniżają się.

#### Zużycie tlenu przez m. serca.

Pomiar zużycia tlenu przez m. serca wymaga obliczenia przepływu wieńcowego oraz zawartości tlenu we krwi żyłnej wieńcowej i tętniczej.

Tabela 12.3.

## Podstawowe normy hemodynamiki i pracy serca u psa

	Według Weisse	U psa nie uspi- nego wg Bishopa (10)	U psa w znieczule- niu Schenk (4,12)
Częstość skurczów serca (liczba uderzeń/min.)	115 ± 9 (67 — 155)	90 — 124	172 ± 8
Srednie ciśnienie aortalne w mmHg	117 ± 7 (76 — 155)	95 — 114	110 ± 4
Ciśnienie aortalne w fazie rozkurczu w mmHg	102 ± 5 (68 — 127)		
Ciśnienie w prawym przedsionku w mmHg		0,2 — 1,2	1,5 (0 — 6)
Ciśnienie w lewym przedsionku w mmHg	3,9	2,4 — 3,7	
Ciśnienie w t. płucnej w mmHg		13,9 — 14,8	
Pojemność minutowa w ml/kg/min.	2,30 ± 0,19 (1,61 — 3,5)	2,5 — 3,1	2,62 ± 0,16
Rzut skurczowy w ml/kg ciężaru ciała	127 ± 14 (75 — 220)	118 — 158	131 ± 8
Praca wykonana w czasie skurczu komory lewej w gmM	21 ± 22 (11 — 37)	25 — 36	15,3 ± 8
Praca serca w KgM/min.	1,1	1,15 — 1,82	0,8 ± 0,1
Wydajność pracy serca w ‰	36,6 ± 4 (11,5 — 64,5)		27,5 ± 25
	4,2 ± 0,3		4,7 ± 0,3
	20 — 30‰		7 — 54‰

Prawidłowy przepływ przez naczynia wieńcowe u psa wynosi od 100 do 150 ml/100 g lewej komory serca/min. Zużycie tlenu przez zdrowy mięsień sercowy waha się od 10 ml O<sub>2</sub>/100 g lewej komory/min. u psa uśpionego do około 20 ml O<sub>2</sub>/100 g/min. u psa nie uśpionego.

#### Krzywe pracy komór (13,15).

Do wykreślenia krzywej pracy komór potrzebne jest obliczenie pojemności minutowej przy różnych ciśnieniach w przedsionku. U psa zdrowego lub dla oceny pracy serca po zabiegach badanie to wykonuje się po infuzji dożylny płynu Tyrode'a. Przez cewnik założony do żyły głównej przetacza się od 300 do 500 ml płynu przez około 5 min., do momentu, w którym pojemność minutowa osiągnie wartość maksymalną. Krzywą wykreśla się, odkładając wartości pojemności minutowej na osi rzędnych, a ciśnienia w lewym lub prawym przedsionku na osi odciętych (10). Bishop, prowadząc takie badania u zdrowych, nie uśpionych psów, w warunkach maksymalnej pracy komór obserwował przyspieszenie czynności serca do 152—185/min. (od uprzednio obserwowanej 90—124/min.), wzrost pojemności minutowej do 277—348 ml/min./kg (w warunkach spoczynkowych 130 ml/min./kg) i wzrost rzutu skurczowego do 1,8—2,1 ml/min./kg (w warunkach spoczynkowych 1,1—1,8 ml/min./kg).

#### Praca serca (4,12,14).

Wydatek energetyczny lewej komory, związany z jej użyteczną pracą można określić na podstawie średniego ciśnienia tętniczego w tętnicy głównej i pojemności minutowej serca. Podobnie można wyliczyć pracę komory prawej, przyjmując oczywiście wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Od oznaczonej wartości ciśnienia w tętnicy głównej lub w tętnicy płucnej należy odjąć wartość końcowego ciśnienia końcoworozkurczowego krwi w komorze lewej lub prawej, gdyż nie jest ono związane ze skurczem komorowym. Ciśnienie końcoworozkurczowe jest znikome i wynosi w przybliżeniu 5 mmHg w prawej komorze i 10 mmHg w lewej (w warunkach prawidłowych).

Wzór dla obliczenia pracy serca: 
$$W = QR + \frac{wV^2}{2g}$$

gdzie:

Q — pojemność minutowa serca,

W — praca serca w gramach na metr,

R — średnie ciśnienie w tętnicy głównej w mmHg,

w — objętość wyrzucanej krwi w gramach,

g — 9,8.

Średnia szybkość  $V$  — w czasie rzutu skurczowego w cm/sek. — w opuszcze aorty lub w tętnicy głównej równa się pojemności wyrzutowej, wyrażonej w ml, podzielonej przez powierzchnię przekroju opuszki aorty lub podstawy t. płucnej i pomnożonej przez czas trwania wyrzutu w sekundach.

Efektywną pracę lewej komory serca w czasie pojedynczego skurczu można obliczyć ze wzoru:

$$\text{Praca (w gramometrach)} = \frac{\text{Rzut skurczowy} \times (LVS - LVEDP) \times 1,36}{100}$$

gdzie:

$LVS$  — średnie ciśnienie w lewej komorze w czasie skurczu (lub wg niektórych dla uproszczenia średnie ciśnienie aortalne),

$LVEDP$  — średnie ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, 1,36 — współczynnik wynikający z wyliczenia ciśnienia w mmHg.

Terminem wydolność mechaniczna (skuteczność pracy serca — left ventricular efficiency) określa się pracę wykonaną na jednostkę zużytej energii. Przedstawić można to w postaci następującego wzoru:

$$\text{Skuteczność pracy lewej komory serca} = \frac{\text{Praca lewej komory KgM/min./100}}{(\text{całkowite zużycie } O_2 \text{ przez komorę} - \text{zużycie } O_2 \text{ spoczynkowe}) \times 2,057}$$

Zużycie tlenu oblicza się z wielkości przepływu krwi wieńcowej przez lewą komorę i tlenowej różnicy tętniczo-żylną w naczyniach wieńcowych. Wartość tę mnoży się przez liczbę 2,057 stanowiącą ekwiwalent energetyczny 1 ml  $O_2$  wyrażony w kilogramometrach.

#### 12.1.4. Metody pomiaru przepływu wieńcowego

Określanie przepływu wieńcowego z krzywych wyrzutu sercowego na podstawie rozcieńczenia wskaźnika (barwnika lub izotopu) okazało się niepraktyczne, gdyż nie udaje się wówczas dokładnie określić komponenty reprezentującej przepływ wieńcowy.

Wiele metod polega na używaniu pierwiastków promieniotwórczych i opiera się na zasadzie Ficka (wprowadzenie izotopu promieniotwórczego dożylnie, do tętnicy wieńcowej lub do lewej komory z następowym liczeniem impulsów z okolicy przedsercowej, pobieraniem próbek krwi z zatoki wieńco-

wej dla pomiaru radioaktywności lub pomiarem aktywności wyciętego serca).

Tabela 12.4.

Porównanie ciężaru ciała i ciężaru serca u psów (wg Blocha)

Ciężar ciała (kg)	Ciężar serca (g)	Ciężar ciała (kg)	Ciężar serca (g)
11,0	98,0	15,0	119,5
11,5	99,4	15,5	125,5
12,0	100,0	16,0	131,5
12,5	101,4	16,5	137,5
13,0	102,5	17,0	143,5
13,5	104,8	18,0	156,0
14,0	108,0	19,0	166,0
14,5	113,0	20,0	170,5
		21,0	173,5
		22,0	176,0

Najczęściej stosuje się ksenon ( $^{133}\text{Xe}$ ), krypton ( $^{85}\text{Kr}$ ) lub chlorek rubidu ( $^{86}\text{Rb}$ ). Dokładne omówienie techniki wykonania badania przepływu i teoretyczne podstawy metody znaleźć można w pracach Lindera, Johanssona, Rossa i innych (7,8,9,11). Wartości prawidłowe przepływu wieńcowego w warunkach prawidłowych u psa wynoszą od 4 do 5% pojemności minutowej. Zazwyczaj wartości przepływu podaje się w ml/min./100 g lewej lub prawej komory serca. (Dla uproszczenia można przyjąć, że ciężar serca wynosi 0,92% ciężaru ciała, a ciężar lewej komory serca 42% ciężaru serca).

Tabela 12.5.

Rozmiary serca u zdrowych zwierząt  
(wskaźnik ciężaru serca / ciężar ciała)

Zwierzę	Wskaźnik
Królik	0,29
Świnka morska	0,31
Szczur	0,32 — 0,41
Mysz	0,52 — 0,64
Pies	0,72 — 0,88

Poniżej podane są wartości przepływu przez poszczególne tętnice wieńcowe u psa według Rossa (11). Badanie przeprowadzono za pomocą  $^{133}\text{Xe}$ . Wyniki podane są w ml/min./100 g ciężaru serca:

- t. wieńcowa lewa (główny pień) 80 — 160 ml/min./100 g,
- t. zstępująca przednia 70 — 90 ml/min./100 g,

t. okalająca	71 — 100 ml/min./100 g,
t. wieńcowa prawa	92 — 116 ml/min./100 g.

W doświadczeniach ostrych z użyciem krążenia pozaustrojowego przepływ wieńcowy można oceniać za pomocą pomiaru wypływu z zatoki wieńcowej (odzwierciedla to głównie przepływ przez lewą t. wieńcową). Wartości uzyskane w taki sposób są niższe i wynoszą średnio 1,08 ml/min./g lewej komory.

## 12.2. Odmienności krążenia pozaustrojowego u cieląt i owiec

Technika krążenia pozaustrojowego u psów została omówiona w rozdziale poświęconym perfuzji narządów. W niniejszym rozdziale krótko omówione zostaną niektóre zasady ogólne, związane z krążeniem pozaustrojowym u innych gatunków zwierząt używanych w badaniach kardiochirurgicznych.

### Krążenie pozaustrojowe u owiec (2,3).

W wielu pracowniach zabiegi doświadczalne na sercu przeprowadza się na owcach. Zwierzęta te są tanie, łatwo osiągalne, utrzymanie ich w doświadczeniach chronicznych nie sprawia specjalnych kłopotów. Nie do pogardzenia jest fakt, że dostarczają one ponadto corocznie pewną ilość wełny.

Z anatomicznego punktu widzenia owce są łatwiejsze do operowania niż cielęta. Wielkość ich serca odpowiada wielkości serca człowieka. Należy pamiętać o trzech szczegółach anatomicznych:

1. Od łuku aorty odchodzi jedynie jedna gałąź — pień ramiennie-głowy (aorta przednia). W doświadczeniach z zastosowaniem całkowitego krążenia pozaustrojowego, jeżeli potrzebne jest zaciśnięcie aorty, należy dokładnie ją wypreparować, tak aby nie upośledzić krążenia mózgowego.

2. Zazwyczaj stwierdza się ż. nieparzystą po stronie lewej, która stanowi pozostałość płodowego przewodu Cuviera i drenuje krew do zatoki wieńcowej. Można ją bezkarnie zawiązać, co powoduje, że przepływ żylny staje się podobny do spotykanego u ludzi.

3. Tętnica udowa przebiega zagłębiona w tkance m. lędźwiowo-biodrowego, na 1 cm od brzegu przyśrodkowego mięśnia. Znajduje się ją najłatwiej, wykonując cięcie 2 cm poniżej więzadła pachwinowego i równolegle do niego.

Wielką zaletą owiec do badań z użyciem krążenia poza-

ustrojowego jest fakt, że nie stwierdza się między nimi niezgodności dotyczących silnych antygenów erytrocytarnych. Nie trzeba wykonywać próby krzyżowej. Owcy można bez kłopotu pobrać 1500 ml krwi (przetaczając sól), którą później wypełnia się układ. Istnieją jednakże pewne problemy z defibrylacją serca owiec. Nie udaje się ona, gdy stosuje się prąd zmienny. Defibrylację serca przeprowadza się stosując impulsy prądu stałego (elektrody przykładane na powierzchni serca).

### **Krążenie pozaustrojowe u cieląt (5).**

Cielęta są bardzo dobrymi zwierzętami doświadczalnymi, szczególnie w doświadczalnych przeszczepach serca i płuc oraz w badaniach nad sztucznymi narządami. Naczynia krwionośne są duże, dostęp do nich jest prosty, ściana zaś dostatecznie gruba, co sprawia, że szycie ich jest łatwe.

Serce cieląt jest zbliżone wielkością do serca człowieka. Serce 6-tygodniowego cielęcia waży około 300 — 400 g, a podstawa aorty ma średnicę 25 mm, zaś ściana aorty w tym miejscu ma grubość 2 — 4 mm. Aorta wstępująca u cieląt rozdziela się w odległości około 2,5 — 3 cm od pierścienia aortalnego na pień ramiennie-główny i aortę zstępującą. Dla uzyskania dostatecznej ekspozycji do zabiegu na zastawkach aorty obie tętnice muszą być zaciśnięte. Oznacza to, że obie tętnice należy perfundować w czasie zabiegu. Często stwierdza się przetrwały przewod tętniczy, który trzeba podwiązać.

W. Donawick i wsp. podają pewne odmienności techniki krążenia pozaustrojowego u tych zwierząt.

Ze względu na niewielkie rozmiary t. udowej krew tętnicza powraca przez t. udową i t. piersiową wewnętrzną. Początkowa dawka heparyny wynosi 5 mg/kg ciężaru ciała. Co godzinę trzeba podawać dodatkowe ilości heparyny (2 mg/kg). Układ pozaustrojowy wypełnia się 2000 ml krwi heparynizowanej, 1000 ml zbuforowanego roztworu soli kuchennej i 500 ml dekstranu niskocząsteczkowego (najlepiej krew własna cielęcia pobierana w ciągu 2 tygodni przed zabiegiem operacyjnym). Przepływ należy tak regulować, aby jego szybkość wynosiła 50 — 80 ml/kg/min.

W przypadku rozpoczynającego się migotania komór podaje się powierzchniowo chlorowoderek lidokainy. Jeżeli do wypełnienia układu perfuzyjnego używa się krwi innego zwierzęcia, trzeba pamiętać, że u cieląt zidentyfikowano już około 50 antygenów krwinek czerwonych. Jednak tylko jeden anty-

gen J w przypadku obecności przeciwciał anty J może być odpowiedzialny za odczyn hemolityczny. Stwierdza się ten antygen u około 55% cieląt. Przeciwciała anty J u około 25% zwierząt.

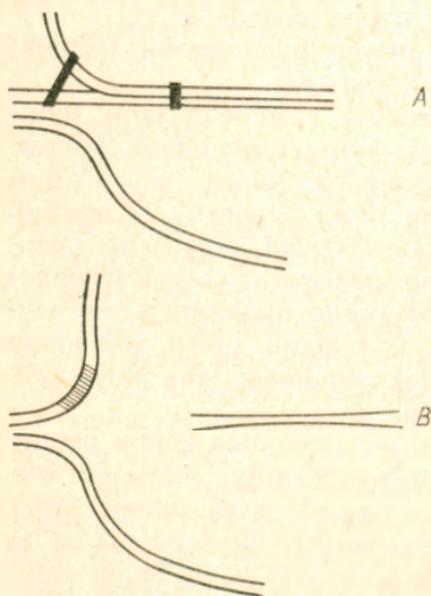
### 12.3. Modele doświadczalne wad serca

Wytwarzanie doświadczalnych wad serca przypominających wady występujące u ludzi ma na celu stworzenie modeli do badań fizjopatologicznych oraz umożliwienie oceny nowych metod leczenia.

#### 12.3.1. Ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomórkowej (2, 5, 11, 13, 20, 24, 29—31)

**Wytworzenie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej.**

Metoda Blalocka i Hanlona (2). Torakotomia prawostronna przez IV międzyżebrze. Po nacięciu osierdzia preparuje się miejsce wejścia prawej ż. płucnej do lewego przedsionka. Po założeniu zacisku naczyniowego na okolicę przegrody w tej okolicy nacina się poprzecznie prawy przedsionek i prawą ż. płucną. Uwidacznia się przegroda międzyprzedsionkowa, której niewielki odcinek wycina się. Po wycięciu części przegrody zaszywa się otwór w przedsionku i ż. płucnej (ryc. 12.1.).



Ryc. 12.1. Wytworzenie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej (wg Blalocka): A — zaznaczone miejsce cięcia, B — stan po zabiegu.

Friend i wsp. podają nowy sposób wykonania doświadczalnego ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej oraz obszerne piśmiennictwo wraz z krytycznym przeglądem dawniej stosowanych sposobów (11). Ich metoda polega na wycięciu okrągłego otworu w przegrodzie za pomocą trepanu używanego do przeszczepiania rogówki. Po dojściu do serca po stronie prawej (torakotomia prawostronna przez V międzyżebrze) i otwarciu osierdzia wstrzymuje się dopływ krwi do prawego serca za pomocą tasiemek założonych na ż. ż. główne. Rozcina się na przestrzeni około 3 cm prawy przedsionek w linii ż. ż. głównych. Identyfikuje się miejsce odpowiadające *septum secundum* i w środku tego miejsca zakłada się szew jedwabny nie zawiązując go. Czas zamknięcia dopływu nie przekracza 60—90 sek. Jeżeli są kłopoty ze znalezieniem tego miejsca, wówczas zamyka się linię cięcia ściany przedsionka za pomocą zacisku i zdejmuje zaciski z ż. ż. głównych. Przerwany zabieg można po chwili powtórzyć. Następnie nawleka się trepan na zewnętrzne końce szwu założonego na *septum secundum* i po otwarciu przedsionka pod kontrolą wzroku wycina okrągły ubytek. Po odpowietrzeniu przedsionek zaszywa się. Większość zwierząt przeżywa zabieg, co umożliwia dalsze badania fizjologiczne.

Schuster podaje nowy sposób wykonania ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, bez używania specjalnych instrumentów i bez zaciskania czasowego dopływu krwi do serca (29).

### **Wytworzenie ubytku w przegrodzie międzykomorowej.**

Metodę opracował Kay i wsp. (20). Ubytek w przegrodzie wytwarza się, stosując przyrząd podobny do borowania korków. Torakotomia lewostronna przez IV międzyżebrze. Osierdzie nacina się od przodu od n. przeponowego. Na ścianę prawej komory, tuż poniżej miejsca odejścia t. płucnej, zakłada się 3 szwy materacowe, a wokół nich szew kapciuchowy i nacina się ścianę komory wprowadzając do niej następnie palec. Po wycofaniu go wprowadza się do komory kardiotom (maksymalna średnica 9,3 mm). Po dojściu kardiotomem do przegrody łączy się jego zewnętrzny koniec z pompą ssącą i wykonuje nim ruchy obrotowe, starając się przejść przez ścianę przegrody. W momencie wycofywania kardiotomu z serca zwiększa się działanie ssące pompy, a następnie ponownie wprowadza się palec do komory w celu poszerzenia wytworzonego otworu w przegrodzie. Średnica boru nie może prze-

kraczać 9,3 mm, ponieważ przy wytworzeniu większego ubytku psy padają w 24 godz. po zabiegu w wyniku niewydolności krążenia.

### 12.3.2. Wady zastawkowe

#### **Niedomykalność zastawki dwudzielnej (6, 7, 14).**

Istnieje wiele metod doświadczalnego wywoływania niedomykalności zastawki dwudzielnej. Model taki ma na celu umożliwienie badania zaburzeń fizjopatologicznych powstającego nadciśnienia płucnego. Niedomykalność wywołuje się przecinając nici ścięgniste albo płatki zastawki dwudzielnej.

Metoda Hallera i Morrow. Przecięcie płatków zastawki dwudzielnej (14). Pies w ułożeniu na prawym boku. Torakotomia po stronie lewej przez IV międzyżebrze. Po otwarciu osierdzia na lewe uszko serca zakłada się zacisk i po wykonaniu szwu kapciuchowego nacina się uszko. Następnie przez nie wprowadza się do lewego przedsionka palec z walwulotomem. Rozcina się płatki zastawki dwudzielnej. Po stwierdzeniu, że pojawił się zwrotny prąd krwi, w czasie skurczu komory zaszywa się nacięte uszko serca. Nacięcie zastawek jest dość trudne, ponieważ niemożliwe jest ich unieruchomienie w momencie zabiegu.

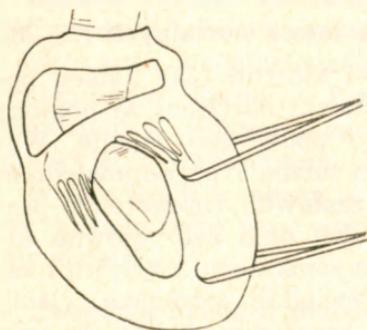
**Przecięcie nici ścięgnistych.** Ten sposób wywołania niedomykalności zastawki dwudzielnej może być korzystniejszy, ponieważ powstaje zwrotny prąd krwi do lewego przedsionka, bez uszkodzenia zastawek.

Torakotomia po stronie lewej przez V międzyżebrze. Osierdzie otwiera się nacinając je do przodu od n. przeponowego. W celu naciągnięcia serca w momencie przecinania nici ścięgnistych, na koniuszek serca zakłada się szew. Na ścianę lewej komory serca, do przodu od t. okalającej lewej, zakłada się mały szew kapciuchowy. Przez niewielkie nacięcie wprowadza się do jamy lewej komory zakrzywiony zgłębnik dentystryczny, którego wewnętrzna powierzchnia ma ostry, tnący brzeg. Początkowo wprowadza się go w kierunku przegrody w takim ustawieniu, aby część zakrzywiona skierowana była ku koniuszkowi serca. Po dojściu do przegrody zgłębnik przekręca się o 90° do tyłu lub do przodu. W ten sposób zaczepia się go o przyśrodkową nić ścięgnistą przedniego lub tylnego m. brodawkowatego. Pociągając za zgłębnik przecina się zaczepioną nić ścięgnistą. Po wyjęciu zgłębnika komorę zaszywa się. Przecięcie obu nici ścięgnistych powoduje ostry obrzęk

płuc i zwierzę pada w 24 godz. po zabiegu. Przecięcie jednej z nici powoduje znaczny prąd zwrotny, pozwala jednak na przeżycie zwierzęcia.

#### **Niedokrwienie mm. brodawkowatych (27).**

Miller opracował sposób doświadczalnego niedokrwienia m.m. brodawkowatych. Model taki pozwala na badanie wpływu uszkodzenia m.m. brodawkowatych na czynność zastawki dwudzielnej. Sposób ten pozwala na selektywne uszkodzenie m.m. brodawkowatych bez zaburzenia czynności nici ścięgniętych, płatków zastawki, pierścienia i lewej komory serca. Torakotomia lewostronna. Szew kapciuchowy na lewe uszko serca. Wprowadzając palec wskazujący do lewego przedsionka, a następnie przez lewe ujście do lewej komory wyczuwa się brzegi mm. brodawkowatych. Od zewnątrz, przez ścianę lewej komory zakłada się szwy na 4 brzegi mm. brodawkowatych. Trzeba zwrócić uwagę, żeby nie chwycić w szew nici ścięgniętych (palec wprowadzony do lewej komory pozwala na prawidłowe założenie szwów). Szwy zawiązuje się, co prowadzi do niedokrwienia mm. brodawkowatych i przylegającej ściany komory. Zamknięcie uszka i klatki piersiowej w sposób typowy (ryc. 12.2.).



Ryc. 12.2. Niedokrwienie m.m. brodawkowatych (wg Millera). Palec wprowadzony przez przedsionek do komory. Szew założony od zewnątrz przez ścianę m. serca po zawiązaniu powoduje niedokrwienie m.m. brodawkowatych.

#### **Doświadczalne zwężenie lewego ujścia żylnego (4, 9, 10, 15, 22).**

Model doświadczalny stosowany jest w badaniach nad wpływem przewlekłego podwyższenia ciśnienia w lewym przedsionku na krążenie płucne.

Hawe i wsp. (15) opracowali sposób pozwalający na uzyskanie dowolnie wysokiego ciśnienia w lewym przedsionku w następstwie zwężenia lewego ujścia żylnego przez wszycie pokrytych teflonem pierścionków stalowych. Zewnętrzna śred-

nica pierścienia wynosiła od 2 do 3 cm. Średnicę wewnętrzną (otwór pierścienia) dobierano w taki sposób, aby uzyskać pożądaną wzrost ciśnienia w lewym przedsionku. Zabieg wykonuje się w krążeniu pozaustrojowym.

Ferrier i Frech opracowali sposób pozwalający na kontrolowane w czasie doświadczenia zwężenie lub pełne zamknięcie lewego ujścia żylnego (10). Model ich jest bardziej przydatny do badań nad hemodynamiką krążenia płucnego w warunkach ostrego nadciśnienia płucnego. Część zwierząt przeżywa zabieg, co umożliwił powtarzanie badań. Zasada polega na umieszczeniu między płatkami zastawki w lewym ujściu żylnym balonika, który później w celu rozděcia można wypełnić płynem lub powietrzem. Stosuje się zewnętrzny balonik z rurki dotchawiczej, który ma dwa przewody — dłuższy (36 cm), służący do wypełnienia balonu w okresie pooperacyjnym, i krótszy, który zawiązuje się w miejscu połączenia z balonem. Służy on do stabilizacji balonu w odpowiedniej pozycji przez przyszycie go do komory serca.

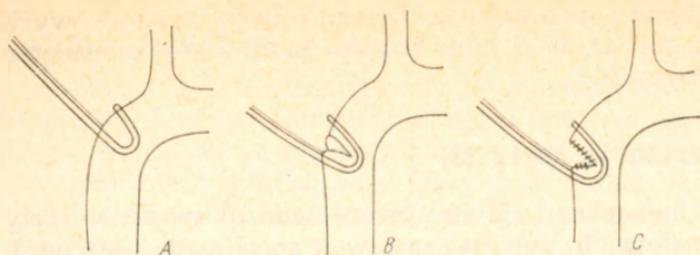
Balony wprowadza się przez lewe uszko za pomocą specjalnego przewodnika. Balon musi być silikonowany, gdyż w przeciwnym przypadku powstają skrzepliny, które tworzą materiał zatorowy.

#### **Wytworzenie niedomykalności zastawek aortalnych (23, 28).**

Sposób opracowany przez Roske i Morrow (28). Zabieg polega na wycięciu części płatka zastawki aortalnej za pomocą specjalnej sztancy teleskopowej, o podwójnej ścianie. Wewnętrzny przewód sztancy ma ostry brzeg i po odpowiednim ustawieniu wycina otwór w płatku zastawki. Torakotomia prawostronna przez III międzyżebże. Na obie żyły główne zakłada się miękkie zacisk gumowy. Po zamknięciu dopływu i zaciśnięciu aorty wykonuje się niewielkie podłużne cięcie w aorcie wstępującej i wprowadza przez nie sztancę. Po wycięciu otworu w płatku zastawki (w zależności od średnicy sztancy otwór ma wielkość od 2,1 do 6,4 mm) i odpowietrzeniu przyrząd wyjmuje się i aortę zaszywa.

#### **Przerostowe zwężenie podzastawkowe lewego ujścia tętniczego (3, 16).**

W pierwszym etapie wykonuje się zwężenie aorty wstępującej według sposobu Gaertnera i Blalocka. Torakotomia prawostronna. Otwarcie osierdzia. Założenie specjalnego klemu naczyniowego na aortę wstępującą przed odejściem pnia ra-



Ryc. 12.3. Koarktacja aorty wstępującej: A — zacisk założony na aortę wstępującą; B — cięcie ściany aorty; C — zeszytie brzegów linii cięcia w kształcie litery V.

mienno-głowego, przez co zwęża się światło do 25%. Wycina się niewielki odcinek ściany aorty, w wyniku czego powstaje ubytek w kształcie litery V, którego brzegi zamyka się szwem ciągłym (ryc. 12.3.).

Zabieg taki prowadzi do przerostu lewej komory serca ze wszystkimi wynikającymi z tego zaburzeniami hemodynamicznymi. Powstaje u zwierząt zwężenie przerostowe. W drugim etapie (po kilku tygodniach) likwiduje się wykonane przednio zwężenie aorty.

#### Niedomykalność zastawki trójdzielnej.

**Sposób Veitha i Throwera.** Torakotomia prawostronna przez IV międzyżebrze. Po otwarciu osierdza i założeniu na prawe uszko szwu kapciuchowego wprowadza się do przedsionka walwulotom Barger'a. Przecina się nici ścięgniste zastawki trójdzielnej. Stopień niedomykalności kontroluje się palcem po wyjęciu walwulotomu.

Nici ścięgniste można również przeciąć w sposób analogiczny do opisanego przy wytwarzaniu niedomykalności zastawki dwudzielnej.

#### Zwężenie ujścia t. płucnej (8, 16, 17, 18, 19).

Kay i Thomas (19) opracowali sposób zwężenia ujścia t. płucnej za pomocą pędzlowania zastawek t. płucnej po jej otwarciu (przy czasowo zamkniętym dopływie) dymiącym kwasem azotowym. Sposób ten prowadzi do przerostu prawej komory serca i zwężenia t. płucnej w okolicy zastawek.

Inny sposób zwężenia ujścia t. płucnej (Kay, Kaiser i Gaertner) polega na częściowym zeszczeniu zastawek pod kontrolą wzroku (10). U psów w hipotermii (31—33°) zabieg wykonuje się z dostępu przez IV międzyżebrze po stronie lewej. W mo-

mencie nacięcia t. płucnej i zakładania szwów zastawkowych wstrzymuje się na 3—5 min. dopływ krwi przez zaciśnięcie obu ż.ż. głównych.

### 12.3.3. Koarktacja aorty (3)

Bounous, Schumacker i Hawtof przeprowadzili zwężenie aorty na trzech poziomach: powyżej zastawek aortalnych, poza odejściem t. podobojczykowej lewej i tuż powyżej przepony. Zwężenie osiągnęto wycinając klinowo odcinek ściany aorty po założeniu specjalnie wygiętego zacisku. Brzegi aorty po wycięciu zeszywano. Nadciśnienie trwałe uzyskiwano u wszystkich zwierząt ze zwężeniem aorty zstępującej, natomiast nie obserwowano go u psów ze zwężeniem ponad zastawkowym.

### 12.3.4. Sposoby wywołania sinicy u psów

Wrodzone wady serca występują u psów niesłychanie rzadko. Wynika stąd potrzeba modelu doświadczalnego, stwarzającego warunki hemodynamiczne do znacznego przecieku z lewa na prawo, w celu prowadzenia badań patofizjologicznych. Pierwszą podstawową metodę opracował Blalock. Zabieg polegał na zespoleniu tętnicy i żyły płucnej.

Wszystkie opracowane dotąd modele doświadczalne można podzielić na cztery grupy (1, 12.):

- a) przetoki tętniczo-żylnie między t. płucną i lewym przedsionkiem,
- b) wytworzenie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej wraz ze zwiększeniem ciśnienia w prawej połowie serca,
- c) częściowe skierowanie krwi z układu ż. głównej dolnej\* do lewego przedsionka (26, 33),
- d) skierowanie całej krwi z ż. głównej dolnej do lewego przedsionka lub ż. płucnej (33).

Sposoby zaliczone do grupy a, b i większość z grupy d obciążone są znaczną śmiertelnością, co nie pozwala na prowadzenie powtarzanych badań hemodynamicznych.

Poniżej omówione zostaną: metoda Mendlowitza i Leslie (grupa a), metoda Miyauchi i wsp. (grupa c), Zaroffa i Baillie (grupa d).

---

\* Według weterynaryjnego mianownictwa anatomicznego — ż. głównej lewej.

### Metoda Mendlowitza i Leslie (25).

Torakotomia lewostronna przez IV międzyżebro. Po wypreparowaniu lewej t. płucnej w miejscu odejścia od pnia głównego zakłada się na nią zacisk naczyniowy. Następnie nacina się podłużnie t. płucną oraz lewy przedsionek i wykonuje zespolenie między nimi. Po zdjęciu zacisku stwierdza się wyczuwalny szmer.

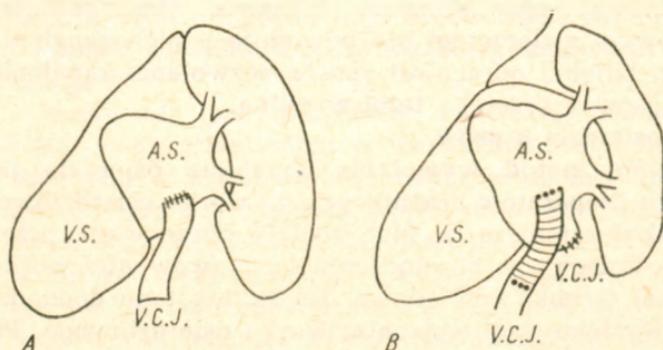
W wyniku wytworzenia takiego zespolenia wysycenie tlenem krwi tętniczej spada bardzo wyraźnie, stwierdza się sinicę, a u psów, które żyją dostatecznie długo, zmiany kostne rozrostowe.

### Metoda Miyauchi i wsp.

Miyauchi i wsp. (26) po sprawdzeniu innych, dawniej stosowanych sposobów wywoływania sinicy za najlepszy uważa zespolenie żyły głównej dolnej za pomocą przeszczepu dakronowego (heparynizowanego) z lewym przedsionkiem. Zabieg wykonuje się przez lewą połowę klatki piersiowej, ponieważ dostęp ten jest wygodniejszy od torakotomii prawostronnej. U wszystkich psów wystąpiła sinica. Nie stwierdzano zakrzepu w przeszczepie. Zespolenie bezpośrednie ż. głównej dolnej z lewym przedsionkiem (koniec do boku, po przecięciu żyły) pozwala na uniknięcie stosowania przeszczepu sztucznego. U części zwierząt operowanych tym sposobem powstaje jednak zwężenie w miejscu zespolenia (ryc. 12.4.).

### Metoda Zaroffi i Baillie.

Opracowany przez Zaroffa (33) sposób polega na zespoleniu *v.cava inferior* z lewym przedsionkiem przez prawostronną torakotomię.



Ryc. 12.4. Sposoby wywołania sinicy u psów: A — zespolenie *v. cava inferior* z lewym przedsionkiem; B — zespolenie *v. cava inferior* z lewym przedsionkiem za pomocą przeszczepu.

**Wykonanie.** Torakotomia prawostronna w VI międzyżebrzu. Częściowe zaciśnięcie ż. głównej dolnej tuż poniżej miejsca wejścia do prawego przedsionka i założenie przeszczepu teflonowego pomiędzy ż. główną dolną (koniec do boku). Drugi odcinek przeszczepu zespała się z lewym przedsionkiem. Po wykonaniu zespożeń i zdjęciu zacisków zawiązuje się *v. cava inferior* powyżej zespożenia (tuż poniżej wejścia do przedsionka), kierując w ten sposób całą krew tego układu do lewego serca, z ominięciem płuc. Podwiązywanie *v. cava* musi odbywać się powoli, ponieważ w przeciwnym przypadku psy padają prawie natychmiast wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. W czasie zaciskania *v. cava* trzeba podawać zwierzęciu dwuwęglany. W ten sposób część psów udaje się utrzymać przy życiu do dalszych badań. Zabieg powoduje utrwaloną zasadowicę oddechową (pH 7,50, pCO<sub>2</sub> 24, pO<sub>2</sub> 39—40).

Baillie opracował ostatnio sposób wywołania sinicy przewlekłej, obciążony bardzo niewielką śmiertelnością (1). Wykonuje on zespolenie ż. głównej dolnej (bok do boku) z dolną ż. płucną po stronie prawej. Żyłę główną zawiązuje się w miejscu wejścia do prawego przedsionka tuż powyżej wytworzonej przetoki.

#### **12.4. Zapalenie osierdzia.**

##### **Zapalenie wsierdzia. Tamponada serca**

Model doświadczalnego zapalenia osierdzia pozwala na badanie zaburzeń fizjopatologicznych, towarzyszących postępującej zastoinowej niewydolności krążenia. Wstrzyknięcie bakterii zdrowym zwierzętom nie powoduje u nich zapalenia wsierdzia (3). Lillehei opracował sposób wywołania zapalenia wsierdzia u psów z przetoką tętniczo-żylną.

##### **Zapalenie osierdzia u psów.**

Istnieje wiele metod wywołania zapalenia osierdzia po wprowadzeniu preparatów drażniących do worka osierdziowego (6). Najskuteczniejsza z nich została opracowana przez Fishmana (4). Polega ona na otoczeniu serca (wewnątrz worka osierdziowego) torebką celofanową. Na skutek tego dochodzi do odczynu wysiękowego wewnątrz worka osierdziowego. Po 2 tygodniach rozwijają się objawy niewydolności krążenia i wodobrzusze. Jeżeli nie wyjmie się torebki, psy padają po upływie 4—6 tygodni.

Davis i Lindsay (2) zmodyfikowali ten sposób dla uzyskania modelu przewlekłego zapalenia osierdzia. Serce otacza się torebką celofanową nie zaszywając ponad nią osierdzia. Pozwala to na odpływ części tworzącego się płynu odczynowego i dłuższe przeżycie zwierząt.

#### **Gruźlicze zapalenie osierdzia u królików (7).**

Króliki ważące około 5 kg immunizuje się śródskórnie zawiesiną zabitych prątków gruźlicy bydłowej. Wstrzykuje się 1 ml zawiesiny prątków zmieszanej z pełnym adjuwantem Freunda. Po 6—12 tygodniach sprawdza się testem skórnym stopień uczulenia. W przypadku wyniku dodatniego do osierdzia wprowadza się operacyjnie żywe prątki gruźlicy bydłowej (0,5 ml zawiesiny prątków w mleku).

#### **Wywołanie zapalenia wsierdzia u psów metodą Lilleheia (5).**

W pierwszym etapie wykonuje się przetokę tętniczo-żylną między aortą i ż. główną dolną poniżej naczyń nerkowych.

Można również wykonać dwie przetoki tętniczo-żylny: obustronnie — między t. biodrową zewnętrzną i ż. biodrową wspólną lub jednostronnie — między t. biodrową wspólną i ż. biodrową wspólną oraz między t. udową i ż. udową.

Po wygojeniu rany operacyjnej psu wstrzykuje się codziennie przez 5—7 dni paciorkowce uzyskane od chorych ludzi (paciorkowiec beta hemolizujący, grupy D, według Lancefield, szczep I F). Wstrzykuje się dożylnie od 0,05 do 0,5 ml 24-godzinnej hodowli paciorkowców (liczba kolonii w 24-godzinnej hodowli wynosi  $1,5 \times 10^9$  w 1 ml). Szybkość wystąpienia zmian jest zależna od dawki i rozmiarów przetoki: po podaniu 0,5 ml przez 5 dni psom z przetoką między aortą i ż. główną dolną zapalenie wsierdzia występuje u wszystkich zwierząt). U części psów obserwuje się ponadto zmiany w nerkach o typie rozplemowego kłębkowego zapalenia nerek.

#### **Sposób wywołania doświadczalnej tamponady serca według Craiga (1).**

Model ten jest przydatny do badań hemodynamicznych i dla oceny pracy serca w warunkach stopniowego zbierania się płynu w worku osierdziowym aż do momentu tamponady serca. Przez V międzyżebrze po stronie lewej otwiera się klatkę piersiową i wprowadza do osierdzia cienki cewnik. Osierdzie w miejscu wprowadzenia cewnika uszczelnia się klejem tkanekowym. W celu upewnienia się, jaka jest maksymalna pojemność worka osierdziowego, wprowadza się na bardzo krótki okres fizjologiczny roztwór soli kuchennej, ogrzany do temp. 37°.

Po wypuszczeniu płynu z osierdzia cewnik wyprowadza się na zewnątrz, umocowując go w okolicy grzbietowej, aby zapobiec wygryzieniu lub wyrwaniu przez psa. Zwykle do tamponady dochodzi po wprowadzeniu od 100 do 200 ml fizjologicznego roztworu soli kuchennej.

## 12.5. Wywoływanie zaburzeń rytmu serca

Migotanie przedsionków u psa można wywołać przykładając na powierzchnię prawego przedsionka kilka kryształków akonityny lub też za pomocą bezpośredniej stymulacji elektrycznej (600—1000 impulsów na minutę). Liczba uderzeń serca zwiększa się, dochodząc do 200/min.

Wywołanie bloku serca stanowi model doświadczalny niezbędny do badania różnego rodzaju stymulatorów i rozruszników.

Istnieje wiele metod uszkodzenia pęczka Hisa. Starzl (3) pierwszy opracował sposób przecięcia pęczka Hisa z dostępu przez prawy przedsionek (przy zamkniętym dopływie). Conolly (1) wprowadził sposób zniszczenia pęczka Hisa za pomocą elektrokoagulacji. Weberdink opracował sposób zniszczenia pęczka Hisa za pomocą elektrokoagulacji bez otwierania serca. Pod kontrolą rtg elektrodę wprowadza się przez układ naczyniowy do prawego przedsionka. Krytyczne omówienie skuteczności proponowanych metod znaleźć można w pracy Smitha i Magassy (2).

Poniżej omówione zostaną dwa z wymienionych sposobów. Metodę Starzla opisano w rozdziale o niewydolności krążenia.

### **Sposób Smitha i Magassy (2).**

Torakotomia przez V międzyżebrze i mostek, z otwarciem obu opłucnych. Otwarcie osierdzia do przodu od n. przeponowego. Szew kapturowy w środku bocznej ściany prawego przedsionka obejmujący przestrzeń około 1 cm. Przez niewielkie nacięcie wprowadza się do jamy prawego przedsionka końcówkę elektrokoagulatora, która jednocześnie może służyć jako V odprowadzenie elektrokardiograficzne. Przesuwając elektrodę w kierunku komory lokalizuje się okolicę węzła przedsionkowo-komorowego (na podstawie bardzo wyraźnych i wysokich załamek P i QRS). W tym miejscu węzeł poddawano działaniu elektrokoagulacji przez 2—3 sek.

### **Sposób Conolly (1).**

Torakotomia prawostronna przez V międzyżebrze. Otwarcie osierdzia do przodu od n. przeponowego. Zaciśnięcie dopływu

do serca za pomocą zamknięcia obu żył głównych tasiemką. Podwiązanie *v. azygos dextra*. Na przednio-bocznej ścianie prawego przedsionka zakłada się szew kapciuchowy (mniej więcej w połowie drogi między ujściem ż. głównej dolnej i prawym uszkiem). Po otwarciu przedsionka i odessaniu krwi uwidocznią się przegroda.

W celu przecięcia pęczka Hisa wykonuje się pionowe nacięcie przegrody międzyprzedsionkowej tuż powyżej zastawki trójdzielnej, około 1,75 cm do przodu od zatoki wieńcowej. Następnie miejsce wykonanego cięcia przypala się elektrokoagulatorem. Szew kapciuchowy zawiązuje się, zwalnia się zacisk z ż.ż. głównych zaszywa się osierdzie i klatkę piersiową. Następstwa przecięcia pęczka Hisa stwierdza się natychmiast po zabiegu. Jeżeli nie ma zwolnienia czynności komór, należy próbować ponownego nacięcia tej okolicy.

## **12.6. Zwężenie naczyń wieńcowych. Doświadczalny zawał mięśnia sercowego**

Pies jest zwierzęciem najczęściej używanym w badaniach doświadczalnych chirurgii naczyń wieńcowych. Niektóre cechy anatomiczne i fizjologiczne krążenia wieńcowego u psów mają zasadnicze znaczenie w tego typu doświadczeniach. Lewa t. wieńcowa zaopatruje około 90% mięśnia serca. Dzieli się ona tuż w miejscu odejścia od aorty, co sprawia, że kaniulacja jej jest bardzo trudna. Gregg przygotował specjalny rodzaj kaniuli do kaniulacji naczyń wieńcowych u psa (7).

U psów nie występuje naturalna miażdżycy naczyń wieńcowych. Sabiston i wsp. (14) wywołali rozległe zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych u psów z niedoczynnością tarczycy (po jej usunięciu), które karmiono dietą z wysoką zawartością cholesterolu (dodatkowo wykonywano zwężenie aorty zstępującej).

### **12.6.1. Wywołanie miażdżycy naczyń wieńcowych u psa**

Dokładny protokół doświadczalny wywoływania miażdżycy naczyń wieńcowych u psów przedstawia się następująco: w pierwszym etapie wykonuje się zwężenie aorty zstępującej według Gaertnera i Blalocka, zwężając o 80% światło tętnicy (patrz podrozdz. 3.43). Po upływie 1—2 tygodni usuwa się

operacyjnie tarczycę, podając po zabiegu jod promieniotwórczy w celu zniszczenia pozostałych fragmentów tkanki tarczycowej (0,6 mCi/kg ciężaru ciała). Od czasu drugiego zabiegu zwierzęta karmi się dietą bogatocholesterolową (5% dodatek cholesterolu do diety standardowej). Sposób przygotowania pożywienia wygląda następująco: kryształki cholesterolu rozpuszcza się w eterze, a następnie w odpowiedniej proporcji dodaje do karmy. Po odparowaniu eteru cholesterol wykryształizowuje i jest dokładnie zmieszany z karmą. Psy otrzymują taką dietę przez 18 miesięcy. Przez ostatnie 9 miesięcy podaje się im dodatkowo propylotiouracyl w dawce 500 mg dziennie. U wszystkich psów obserwuje się znaczne podwyższenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi (do 900 mg%). U 80% psów pod koniec 18 miesięcy stwierdza się zmiany w naczyniach wieńcowych prawie identyczne z blaszkami miażdżycowymi występującymi u ludzi.

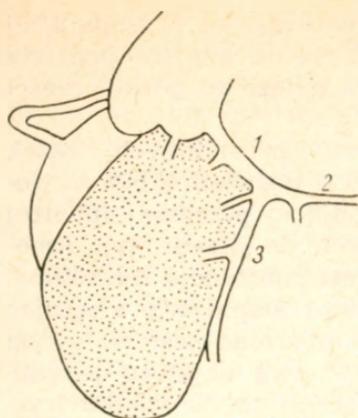
### 12.6.2. Zwężenie lub zawiązanie t.t. wieńcowych. Zawał mięśnia sercowego \*

Lewa t. wieńcowa, zaopatrująca około 90% mięśnia serca, dzieli się bardzo blisko miejsca odejścia od aorty na dwie gałęzie — t. zstępującą przednią i t. okalającą. Od t. zstępującej przedniej odchodzą gałęzie do przegrody (ryc. 12.5). Zawiązanie głównego pnia t. wieńcowej lewej powoduje śmierć zwierzęcia w ciągu kilku do kilkunastu godzin. Zawiązanie t. zstępującej przedniej w miejscu jej odejścia od t. wieńcowej lewej powoduje migotanie komór i zwykle zwierzę pada. Zawiązanie t. zstępującej przedniej poniżej gałęzi odchodzących do przegrody obciążone jest mniejszą śmiertelnością (tab. 12.6.). Zawiązanie t. okalającej przedniej powoduje wyższą śmiertelność niż zawiązanie t. zstępującej przedniej poniżej naczyń przegrodowych. Zawiązanie prawej t. wieńcowej psy zwykle tolerują dobrze.

Według Pifarre śmiertelność wynosi około 10%, pod wa-

---

\* W rozdziale podano nazwy tętnic wieńcowych według ludzkiej nomenklatury anatomicznej. Według weterynaryjnego mianownictwa anatomicznego u psa występują dwa główne naczynia wieńcowe: t. wieńcowa lewa (*a. coronaria sinistra*) i t. wieńcowa prawa (*a. coronaria dextra*). *A. coronaria sinistra* dzieli się na: 1) *ramus interventricularis paraconalis* (dawniej *r. descendens sinister*), 2) *ramus circumflexus*. *A. coronaria dextra* po oddaniu gałązek do przegrody (*rami septales*) przechodzi w *ramus interventricularis subsinuosus* (dawniej *r. descendens dexter*).



Ryc. 12.5. Schemat przedstawiający naczynia wieńcowe psa: 1 — główny pień t. wieńcowej lewej, 2 — t. okalająca, 3 — t. zstępująca przednia. Gałęzie do przegrody odchodzą od głównego pnia i od t. zstępującej przedniej.

runkiem przeprowadzenia defibrylacji w przypadku migotania komór po podwiązaniu tętnicy. Z wszystkich zwierząt, które przeżywały, mimo że stwierdza się anatomopatologiczne objawy zawału, można wykazać krążenie oboczne między lewą a prawą t. wieńcową.

Następstwa podwiązania głównych pni t.t. wieńcowych oraz dwu głównych gałęzi t. wieńcowej lewej podane są w tabeli 12.6.

Powyższe uwagi wskazują na trudności w uzyskaniu takiego modelu doświadczalnego zawału, w którym zwierzęta przeżywałyby dostatecznie długi okres, aby możliwe było wykonanie badań hemodynamicznych, badań nad skutecznością zabiegów rewaskularyzacyjnych m. serca oraz prób wywołania zawału (2, 4, 10).

Tabela 12.6.

**Następstwa podwiązania tętnic wieńcowych u psa**

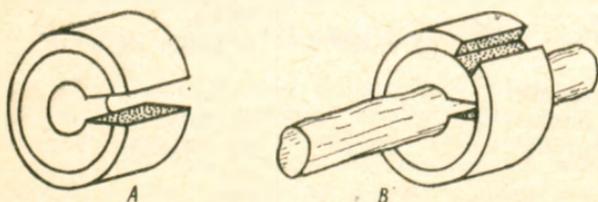
Miejsce zawiązania	Migotanie	Śmiertelność
T. wieńcowa lewa pień główny	75 — 100%	100% w ciągu 24 godz.
t. zstępująca przednia (poniżej gałęzi odchodzących do przegrody)	40%	od 13% (3) do 75% (6)
t. okalająca	50%	75% w ciągu 48 godz.
T. wieńcowa prawa	10 — 20%	od 10% (12) do 40% (8) w ciągu 24 godz.

Najczęściej zatem wykonuje się podwiązanie t. zstępującej przedniej w odległości około 1,5—2 cm od miejsca podziału lewej t. wieńcowej (poniżej odejścia gałęzi do górnej części przegrody).

Od czasu wprowadzenia specjalnych ameroidalnych zwężek naczyniowych (19) coraz częściej zawał doświadczalny wywołwany jest przez zwężenie t. zstępującej przedniej (poniżej odejścia górnych gałęzi odchodzących do przegrody). Ameroid jest pochodną kazeiny, która jest substancją hydrofilną. Wchłaniając wodę powoli obrzmiewa stopniowo, zwężając światło naczynia. Ponieważ zwężka otoczona jest stalowym kołnierzykiem, może ona powiększać swą objętość jedynie kosztem zwężenia naczynia znajdującego się w środku (ryc. 12.6). Na podstawie doświadczeń określono, że zmniejszenie światła otworu wewnętrznego zwężki od 3 do 1,6 mm następuje po 26 dniach. Tętnica wieńcowa lewa i początkowe odcinki jej dwu gałęzi mają średnicę od 4,5 do 3 mm. Ustalono, że pies nie pada po zwężeniu głównego pnia t. wieńcowej lewej o 50%, t. zstępującej przedniej o 50% lub t. okalającej o 40%. Zwężenie takie powoduje natomiast wyraźne objawy niedokrwienia i zawału.

Podwiązanie lub zwężenie t. wieńcowej prawej. Torakotomia lewostronna przez V międzyżebrze. Otwarcie osierdzia. T. wieńcową prawą podwiązuje się lub zwęża w miejscu jej odejścia od aorty. Po zawiązaniu i przecięciu tętnicy należy odczekać około godziny, aby upewnić się, że nie pojawi się migotanie komór. W wyniku zawiązania t. wieńcowej prawej na tym poziomie dochodzi do rozległego zawału zajmującego od 40 do 70% powierzchni prawej komory.

Zawiązanie lub zwężenie t. zstępującej przedniej. Torakotomia lewostronna przez V międzyżebrze. Otwarcie osierdzia do przodu od n. przeponowego. Zakłada się szew na uszko



Ryc. 12.6. A — zwężka ameroidalna stosowana w celu zwężenia t.t. wieńcowych lub t. nerkowej; B — zwężka założona na tętnicę. Pierścień stalowy otaczający ameroid przekręcony o 45°, aby zapobiec wyslizgnięciu się tętnicy.

lewe w celu jego odciążenia. W okolicy podziału t. wieńcowej lewej wstrzykuje się podnasilczo 3 ml 1% roztworu prokainy. Nacina się osierdzie i za pomocą zgłębnika wydziela się t. zstępującą przednią. Zawiązanie lub założenie zwężki powinno się znajdować około 1—1,5 cm od miejsca podziału (poniżej odejścia pierwszych gałęzi przegrodowych).

Salazar (15) opracował nowy sposób wywołania zawału serca u psów bez otwierania klatki piersiowej i podwiązania t.t. wieńcowych. Zasada, na której opiera się jego metoda, polega na odwróceniu prawidłowego napięcia elektrycznego między śródbłonkiem t. wieńcowej (—) a jej ścianą zewnętrzną (+), co powoduje, że ujemnie naładowane elementy morfotyczne krwi przyklejają się do śródbłonka, zapoczątkowując tworzenie skrzepliny. Przez t. szyjną wspólną po stronie lewej wprowadza się do t. wieńcowej lewej lub do jednej z jej gałęzi specjalną elektrodę pokrytą na całym przebiegu (z wyjątkiem końca wprowadzanego do naczyń wieńcowych) teflonem. U 40% psów dochodzi do migotania komór, którego zwykle nie daje się opanować. U pozostałych powstaje skrzeplina w t. wieńcowej z następowym niedokrwieniem m. serca. Zwierzęta przeżywają różnie długo w zależności od miejsca zamknięcia t. wieńcowej i rozległości zawału.

### **12.6.3. Rewaskularyzacja mięśnia serca (1, 5, 9, 11, 13)**

Zabiegi poprawiające ukrwienie m. serca wykonuje się w pracowni doświadczalnej głównie dla sprawdzenia ich skuteczności przed wprowadzeniem do kliniki. Doświadczenia tego typu stwarzają możliwość znacznie dokładniejszego sprawdzenia następstw hemodynamicznych w zakresie krążenia wieńcowego. Omówiona zostanie krótko technika podstawowego typu operacji Vineberga, wykonanie przeszczepu żylnego między aortą i mięśniem lewej komory oraz sztuczny model do badania wpływu rewaskularyzacji na poprawę krążenia wieńcowego według Smitha. Nie będą omawiane operacje plastyczne naczyń wieńcowych, ponieważ nie stanowią one sensu *stricto* modelu doświadczalnego.

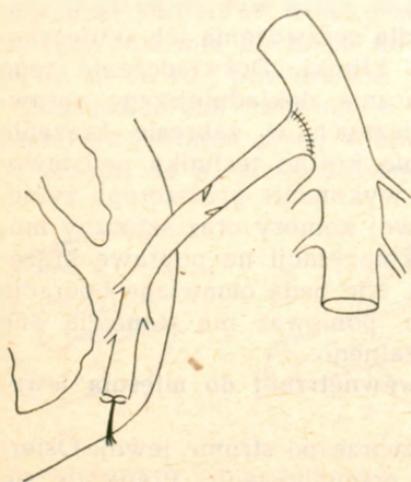
**Wszczepienie t. piersiowej wewnętrznej do mięśnia lewej komory serca (1, 9).**

Torakotomia przez V międzyżebrze po stronie lewej. Osierdzie otwarte do przodu od n. przeponowego. Preparuje się t. piersiową wewnętrzną (*a. thoracica interna*) od miejsca jej

odejścia od aorty aż do VI przestrzeni międzyżebrowej. Zwra-  
ca się uwagę, aby unikać niepotrzebnego urazu tętnicy, który  
zwiększa ryzyko powstania zakrzepu po operacji. Wytwarza  
się tunel w ścianie komory, który przebiega równoległe do  
t. zstępującej przedniej. Dwie do czterech gałęzi międzyże-  
browych wypreparowanej t. piersiowej wewnętrznej pozostawia  
się nie podwiązane i stanowią one drogę dopływu krwi  
do m. serca. Po wprowadzeniu do tunelu t. piersiowej we-  
wewnętrznej jej dystalny koniec podwiązuje się lub pozostawia  
otwarty.

#### **Wykonanie przeszczepu żylnego od aorty do mięśnia ko- mory serca (11).**

Przygotowanie ż. jarzmowej zewnętrznej jako przeszczepu.  
Boczne gałęzie żyły w okolicy obojczyka (dolny odcinek wy-  
preparowanej żyły) pozostawia się nie podwiązane, zostawia-  
jąc 2—4-milimetrowe odcinki każdej z nich. Torakotomia le-  
wostronna przez VI międzyżebrze. Aortę zstępującą zaciska  
się częściowo klemem naczyniowym (Satinsky) i nacina ścia-  
nę aorty w celu wykonania zespolenia (koniec do boku)  
z przeszczepem żylnym. Dystalny koniec przeszczepu żylnego  
pozostawia się częściowo otwarty, zakładając 1 szew jed-  
wabny, który zbliża oba brzegi do siebie, wytwarzając w prze-  
szczepie dwa małe otwory końcowe. Szew ten służy jako  
„lejc” w czasie wprowadzania przeszczepu żylnego do tunelu  
w ścianie komory. W ten sposób krew dopływa przez części-



Ryc. 12.7. Rewaskularyzacja m. serca za pomocą przeszczepu żylnego.

wo otwarty koniec dystalny żyły oraz przez otwarte 2—4 bocznicę (ryc. 12.7).

#### **Ocena skuteczności zabiegów mających na celu poprawę ukrwienia m. serca.**

Ocena ta często jest trudna. Jeżeli zabieg mający na celu poprawę ukrwienia wykonano bez uprzedniego podwiązania którejś z tętnic wieńcowych, wówczas pewnego rodzaju sprawdzianem jest przeżycie zwierząt po podwiązaniu t. zstępującej przedniej (wykonanym w czasie drugiego zabiegu) lub ocena wpływu wstecznego po przecięciu lewej t. wieńcowej. Skuteczność zabiegu można ocenić, badając przepływ kapilarny przez m. serca za pomocą izotopu rubidu lub ksenonu (patrz 12.1.4) lub wykonując angiografię naczyń wieńcowych.

#### **Wykonanie angiografii naczyń wieńcowych po implantacji t. piersiowej wewnętrznej.**

Przez cewnik wprowadzony do t. podobojczykowej lub lepiej do t. piersiowej wewnętrznej podaje się odpowiednio 20 lub 3 ml środka cieniującego w ciągu 5—10 sek. (urografina 75%). Zdjęcia wykonuje się po 5, 10, 20 i 40 sek., a następnie po 1 i 2 min. Warunki ekspozycji V 300 mA, 0,08 sek. i 85 kV. U zwierząt uśpionych wykonuje się badanie mikroskopowe m. serca.

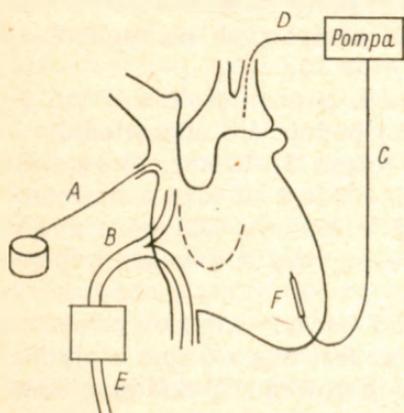
Można ponadto wypełnić układ naczyń wieńcowych masą plastyczną, np. masą Schlesingera. Jest ona złożona z płynnej żelatyny z dodatkiem siarczanu barowego. Dokładny skład, sposób przygotowania i wprowadzania do układu naczyniowego znaleźć można w pracy Schlessingera (16).

Smith i wsp. (17) opracowali model doświadczalny, który pozwala na ocenę przepływu wieńcowego w czasie ostrego zamknięcia przepływu przez lewą t. wieńcową oraz po re-waskularyzacji m. serca (ryc. 12.8.).

Szeroka torakotomia przez IV międzyżebrze. Kaniulacja naczyń niezbędnych dla prowadzenia krążenia pozaustrojowego (krew pobierana z obu żył głównych odprowadzana jest do t. udowej). Dla pomiaru wypływu wieńcowego przez ż. bezimienną wprowadza się cewnik do prawego przedsionka, do zatoki wieńcowej. Kaniula wprowadzona do t. pnia ramienno-głowego połączona jest przewodem z igłą o bocznych otworkach, którą wkłupa się w ścianę lewej komory po kolejnym podwiązaniu t.t. wieńcowych. Dopływ krwi do mięśnia komory odbywa się za pomocą kalibrowanej pompy pozwalającej na pomiar objętości wpływającej krwi.

Prawidłowe wartości (mierzonego metodą wypływu) prze-

pływu wieńcowego wyniosły od 32 do 176 ml/min. (18). Średnio przepływ wieńcowy wynosił 0,39 ml/g ciężaru serca/min., a po przeliczeniu na ciężar lewej komory 1,08 ml/g ciężaru lewej komory min. W czasie krążenia pozaustrojowego przepływ wieńcowy wynosił 1,39 ml/g ciężaru lewej komory/min. W minutę po zaciśnięciu tętnic wieńcowych uzyskana wielkość przepływu wyniosła 9% wartości prawidłowej. Rewaskularyzacja mięśnia komory w tym sztucznym układzie znacznie poprawiła przepływ wieńcowy. Wyniósł on 0,69 ml/g ciężaru lewej komory/min.



Ryc. 12.8. Model doświadczalny badania rewaskularyzacji m. serca u psa (wg Smitha): A — cewnik w zatoce wieńcowej, B — cewnik wyprowadzający krew żylną do krążenia pozaustrojowego, C — cewnik służący do infuzji krwi do m. serca, D — cewnik w pniu ramienno-głównym aorty, E — cewnik w lewej t. udowej, przez który krew jest odprowadzana z układu perfuzyjnego, F — igła wprowadzona do m. lewej komory.

## 12.7. Wywołanie ostrej i przewlekłej niewydolności krążenia

Modele doświadczalne ostrej niewydolności krążenia u psów są przydatne w badaniach skuteczności różnych sposobów krążenia wspomaganego.

Doświadczalna przewlekła niewydolność krążenia stanowi model ułatwiający badanie wielu ogólnoustrojowych zaburzeń fizjopatologicznych.

### 12.7.1. Wywołanie ostrej lewokomorowej niewydolności krążenia u psów

Istnieje wiele metod wywołania doświadczalnej ostrej niewydolności krążenia. Należą do nich: 1) operacyjne zaburzenie prawidłowej hemodynamiki serca: wytworzenie dużej niedomykalności zastawki dwudzielnej, zwężenie aorty skojarzone z podawaniem dużych dawek inderalu (0,5—1 mg/kg ciężaru ciała) (4,8); 2) bezpośrednie uszkodzenie m. serca; 3) gwałtowne zwiększenie objętości przestrzeni wewnątrznaczyniowej przez przetoczenie nadmiaru płynów oraz 4) zamknięcie krążenia wieńcowego określonego obszaru m. serca.

Sposoby wytwarzania „wad serca” omówione zostały w oddzielnej części niniejszego rozdziału. Bezpośrednie uszkodzenie m. serca można wywołać za pomocą miejscowego działania wielu toksycznych preparatów, takich jak formalina, alkohol, chlorek rtęci, azotyn srebra i inne (6). Ponieważ preparaty takie wywierają również ogólnoustrojowe działanie toksyczne, ocena zaburzeń wynikających z uszkodzenia serca jest dość trudna.

Najpewniejszym sposobem jest zamknięcie części krążenia wieńcowego. Można tego dokonać albo wywołując mikrozatory naczyń wieńcowych za pomocą wstrzyknięcia drobnych kulek (sposób Blocha i Lilleheia; 3), albo za pomocą stopniowego podwiązywania naczyń wieńcowych określonego obszaru mięśnia lewej komory serca (metoda Ellisa; 6).

**Kolejne podwiązywanie naczyń wieńcowych według Ellisa (6).**

Torakotomia przez IV międzyżebrze. Otwarcie osierdzia do przodu od n. przeponowego. Założenie szwu na koniuszek serca dla ułatwienia ekspozycji przedniej i tylnej powierzchni lewej komory serca. Rozpoczyna się od podwiązywania gałęzi dochodzących do koniuszka serca na tylnej powierzchni lewej komory. Jest to szczególnie ważne, ponieważ okazuje się, że w miarę podwiązywania kolejnych naczyń wieńcowych serce staje się bardziej wrażliwe na wszystkie manipulacje i łatwiej dochodzi do migotania.

Kolejne podwiązki zakłada się w okolicy koniuszka na tylnej powierzchni lewej komory, wyżej zaś na przedniej jej powierzchni. Tętnicę zstępującą przednią zawiązuje się w odległości 1 cm od miejsca jej odejścia od głównego pnia lewej t. wieńcowej, co pozwala na zaoszczędzenie gałęzi dochodzących do przegrody międzykomorowej. Dodatkowo zawiązuje

się wszystkie gałęzie t. zstępującej przedniej, aby zapobiec krążeniu obocznemu. Następnie zawiązuje się wszystkie boczne gałęzie t. okalającej odchodzącej również od lewej t. wieńcowej. W ten sposób zawiązuje się wszystkie widoczne naczynia zaopatrujące w krew część lewej komory serca. Wymaga to założenia łącznie około 15 podwiązek.

Zawiązywanie kolejnych naczyń musi odbywać się powoli, ponieważ w przeciwnym razie dochodzi do gwałtownych zaburzeń rytmu i zwierzę pada. W miarę zawiązywania kolejnych naczyń część ściany lewej komory przybiera zabarwienie sine. Ciśnienie w lewym przedsionku szybko wzrasta i zazwyczaj rozwija się obrzęk płuc.

Kryteria skuteczności zastosowanej metody są następujące:

1. Wzrost ciśnienia w lewym przedsionku do wartości dwukrotnie wyższych od wyjściowych.

2. Spadek rzutu minutowego serca do około 40% wartości wyjściowej.

3. Niewątpliwe objawy elektrokardiograficzne zawału m. serca (uniesienie S—T).

#### **Sposób Blocha i Lilleheia (3).**

Przez t. szyjną wprowadza się cewnik do aorty. Koniec jego ustawia się tuż powyżej zastawek aortalnych (lokalizacja rentgenowska). W końcowej części cewnika znajduje się balonik, który pozwala na krótkotrwale zamknięcie światła aorty. Po ustawieniu cewnika w odpowiedniej pozycji wprowadza się do niego kulki o średnicy 297—350 $\mu$  wykonane z żywicy (Dowex) o niskim ciężarze właściwym. Wypełnia się balonik, zamykając w ten sposób światło aorty na okres 20 sek. i w tym czasie wstrzykuje się kulki (popychając je niewielką ilością fizjologicznego roztworu soli kuchennej). Ponieważ światło aorty jest zamknięte, kulki mogą przedostać się jedynie do krążenia wieńcowego. W celu uzyskania ostrej niewydolności serca wskutek zatorów naczyń wieńcowych należy wstrzyknąć 0,5 mg kulek na 1 g obliczonego ciężaru serca (stosunek ciężaru serca do ciężaru ciała u psów — patrz tab. 12.4).

### **12.7.2. Wywołanie przewlekłej zastoinowej niewydolności krążenia (1, 4, 11, 12)**

#### **Model opracowany przez Veitha i Throwera (12).**

Służy on badaniom nad zaburzeniami fizjopatologicznymi, towarzyszącymi niewydolności krążenia. Niewydolność krą-

żenia wywołuje się w dwu etapach. W pierwszym wytwarza się niedomykalność zastawki trójdzielnej, a po kilku tygodniach zwężenie t. płucnej. Badania dotyczące składu płynów ustrojowych u psów z przewlekłą zastoinową niewydolnością krążenia podaje Moore i wsp.

**Technika.** I etap. Wytworzenie niedomykalności zastawki trójdzielnej. Torakotomia prawostronna przez IV międzyżebrze. Po otwarciu osierdzia i założeniu szwu kapciuchowego na prawe uszko wprowadza się do przedsionka walwulotom Bargerera. Przecina się nici ścięgniste zastawki trójdzielnej. Stopień wytworzonej niedomykalności kontroluje się palcem. Po zaszyciu uszka zamyka się klatkę piersiową.

II etap. W 3 tygodnie po pierwszym zabiegu wytwarza się zwężenie t. płucnej. Należy uważać przy wprowadzaniu do znieczulenia, ponieważ psy po pierwszym zabiegu są bardziej wrażliwe na barbiturany. Wykonuje się torakotomię lewostronną przez IV międzyżebrze i po otwarciu osierdzia izoluje się t. płucną. Po założeniu zacisku na t. płucną, który nie zamyka całkowicie jej światła (zwęża do około 60%), wycina się klinowo brzeg tętnicy i zszywa brzegi. Uzyskuje się w ten sposób znaczne zwężenie światła tętnicy.

Śmiertelność w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wynosi około 25%. U psów, które przeżywają, rozwija się prawokomorowa niewydolność krążenia ze wzrostem ciśnienia żylnego, wodobrzuszem, obrzękami, małym rzutem minutowym serca.

**Niewydolność krążenia w wyniku bloku serca według Starzla (11).**

Starzl opracował sposób wywołania przewlekłego bloku serca w następstwie przecięcia pęczka Hisa.

**Wykonanie.** Torakotomia prawostronna przez IV międzyżebrze. Zawiązanie ż. półnieparzystej. Zaciśnięcie obu żył głównych. Otwarcie prawego przedsionka w linii obu żył głównych. Niewielkie nacięcie okolicy połączenia przedsionkowo-komorowego. 5—10 mm do przodu od zatoki wieńcowej. Przedsiónek zaszywa się. Bezpośrednio po przecięciu pęczka Hisa obserwuje się zwolnienie czynności serca do 30—65 uderzeń/min. przy prawidłowej czynności 90—140 uderzeń/min. Ciśnienie w prawym przedsionku podwyższa się (do 20 cm H<sub>2</sub>O). W 2—16 tygodni po zabiegu u zwierząt rozwijają się objawy niewydolności krążenia z zastojem w płucach, powiększeniem wątroby i wodobrzuszem.

### 12.7.3. Doświadczalny przerost serca.

#### Kardiomegalia (1, 5, 7, 9, 10).

Przegląd piśmiennictwa, dotyczący tego problemu, znajdzie czytelnik w pracy Petropoulosa (9). Zasadniczym czynnikiem prowadzącym do przerostu m. serca jest zwiększona ilość pracy. Można to uzyskać w dwojaki sposób: 1) zwiększając opór obwodowy przez zwężenie aorty lub t. płucnej oraz 2) zmniejszając opór obwodowy przez wytworzenie przetoki tętniczo-żylną, co zwiększa pojemność minutową serca (5).

U 75% zwierząt, u których wytworzono dużą przetokę tętniczo-żylną, powstaje zapalenie wsierdzia. Jest to najpewniejsza z wielu stosowanych metod doświadczalnego zapalenia wsierdzia.

#### Przerost serca u psa. Metoda Petropoulosa (9).

Zasada polega na wykonaniu dakronowego przeszczepu między aortą zstępującą i lewym przedsionkiem.

Torakotomia lewostronna przez IV międzyżebrze. Po otwarciu osierdzia wykonywano przeszczep dakronowy pomiędzy lewym przedsionkiem i bliższym odcinkiem aorty zstępującej (przeszczep powinien mieć średnicę 6 lub 8 mm; przy przeszczepie o szerszym świetle zwierzę pada). Należy unikać zagięcia przeszczepu.

#### Przerost serca u szczura i u królika (1).

1. Zwężenie aorty u szczura. Założenie pierścionka zwężającego aortę brzuszną (tuż poniżej przepony). Średnica wewnętrzna zwężki 0,8 mm dla szczurów o ciężarze około 200—250 g. Po 5—10 dniach dochodzi do powiększenia serca o 25—40%. Po 3 tygodniach większość szczurów pada wskutek niewydolności krążenia.

U królika zwężenie aorty brzusznej do 60% światła powoduje przerost serca.

2. Nadciśnienie tętnicze wskutek zwężenia t. nerkowej (u zwierzęcia, któremu usunięto drugą nerkę) prowadzi po około 30 dniach do przerostu serca (o 30%).

### 12.7.4. Doświadczalne tętniaki komory serca (2)

Tętniaki lub tętniakowate rozszerzenie komory powstają zwykle w następstwie rozległego zawału m. serca. Po podwiązaniu lewej t. wieńcowej serca psy zazwyczaj giną w ciągu

24 godz. Podwiązanie lub zwężenie jednej z gałęzi tej tętnicy nie powoduje zazwyczaj dostatecznie dużego obszaru martwicy. Stąd trudności z uzyskaniem modelu doświadczalnego tętniaka serca.

Austen i wsp. (2) opracowali model poszerzenia lewej komory serca przez pęcherz moczowy innego psa. Pozwala to na badanie zaburzeń hemodynamicznych u zwierzęcia nie obciążonego zawałem serca.

**Wykonanie.** Pęcherz moczowy pobiera się od innego psa, przecinając miejsce połączenia szyi i cewki moczowej. Otwór ten poszerza się ręcznie do rozmiarów 3 cm. Przyszywa się go do nieunaczynionej przestrzeni koniuszka serca psa. Pęcherz nacina się od strony dna i od środka wycina się 2-centymetrowy odcinek ściany komory serca, stwarzając w ten sposób połączenie między przyszytym pęcherzem a komorą serca. Pęcherz zaszywa się.

## 12.8. Przeszczepienie serca

Doświadczalne przeszczepienie serca stanowi model do badań nad hemodynamiką serca po całkowitym odnerwieniu, pozwala na ocenę różnych sposobów przechowywania serca i wreszcie na przygotowanie do tego zabiegu u ludzi (4). Heterotopowe przeszczepienie serca u szczura jest prostym modelem pozwalającym na badanie mechanizmu procesu odrzucenia i sprawdzanie różnych sposobów terapii immunosupresyjnej. Przeszczepienie serca u świń wymaga nieco odmiennej techniki (8).

### 12.8.1. Przeszczepienie serca u psa

**Ortotopowe przeszczepienie serca u psa według Lowera i Shumwaya (3, 6).**

**Operacja dawcy.** Torakotomia lewostronna przez IV międzyżebrze. Podwiązanie *v. azygos*. Przygotowanie do zaciśnięcia obu żył głównych przez założenie wokół nich tasiemek. Podanie heparyny (2 mg/kg). Umiarkowana hipotermia dawcy przez okładanie lodem (do 30°). Zaciśnięcie aorty i t. płucnej. Przecięcie aorty 1 cm poza ujściem naczyń wieńcowych. Przecięcie t. płucnej dystalnie do zastawek. Serce unosi się ręką ponad worek osierdzia i nacina się podłużnie wzdłuż bocznej ściany przedsionków. W analogiczny sposób przecina się się powierzchniowo w fizjologicznym roztworze soli kuchennej.

**Operacja biorcy.** Torakotomia lewostronna przez IV międzyżebra. Podwiązanie żył bezimiennych. Pod obie żyły główne zakłada się tasiemkę, którą później zawiązuje się wokół cewnika. Otwarcie osierdzia. Podanie heparyny (2 mg/kg ciężaru ciała). Wprowadzenie cewnika przez ż. jarzmową zewnętrzną do ż. głównej dolnej, a następnie do t. udowej (doprowadzenie krwi). Rozpoczęcie krążenia pozaustrojowego. Usunięcie serca biorcy (wg techniki operacyjnej powyżej).

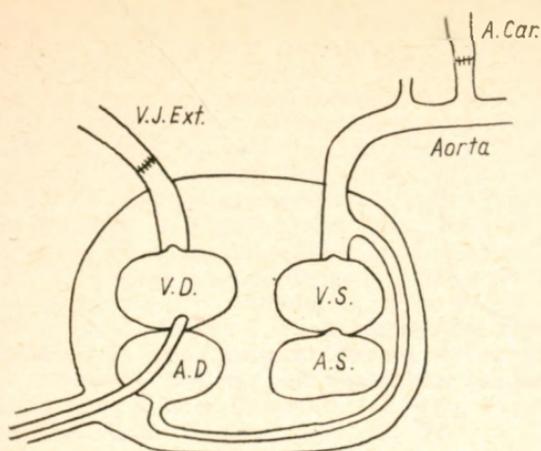
Implantacja serca. Na oba brzegi przegrody międzyprzedsionkowej szwy prowadzące. Zeszyście przedsionków dawcy i przegrody międzyprzedsionkowej do analogicznych struktur pozostałości serca biorcy. Zespolenie aorty i t. płucnej biorcy i dawcy. Jako pierwsze rozpoczyna się przepływ przez naczynia wieńcowe. Po 10 minutach defibrylacja serca.

#### **Wykonanie przeszczepu serca na szyję (2, 7).**

Model doświadczalny pozwalający na badanie procesu odrzucenia, badania elektrofizjologiczne, ocenę skuteczności immunosupresji. Pobranie serca od dawcy. Pies dawca, ważący od 5 do 10 kg, usypiany w sposób typowy. Obustronna torakotomia przez IV przestrzeń międzyżebrową. Szerokie otwarcie osierdzia. Podwiązanie i przecięcie ż. półnieparzystej. Preparuje się ż. główną dolną, gałęzie łuku aorty piersiowej oraz prawą i lewą t. płucną. Przygotowuje się do kaniulacji ż. główną górną i aortę zstępującą. Dawca otrzymuje heparynę w dawce 2 mg/kg ciężaru ciała.

Następnie przystępuje się do izolowania serca dawcy z krążenia. Podwiązuje się kolejno gałęzie łuku aorty, dolną i górną ż. główną oraz prawą i lewą gałąź głównego pnia t. płucnej. Przez ż. główną górną wprowadza się cewnik do prawego przedsionka, aby odprowadzić krew z naczyń wieńcowych w czasie perfuzji. Po przecięciu aorty zstępującej wprowadza się do odcinka dosercowego kaniulę, starając się uniknąć zapowietrzenia układu. Kaniula ta połączona jest z drenem wprowadzonym do t. udowej psa biorcy. W ten sposób można rozpocząć perfuzję naczyń wieńcowych w 2—4 min. od chwili zamknięcia dopływu do serca dawcy. Następnie podwiązuje się i przecina żyły płucne. Wszystkie uprzednio podwiązane naczynia przecina się dystalnie od założonych podwiązek i usuwa się serce.

**Przeszczepienie.** Ż. jarzmową zewnętrzną i t. szyjną wspólną preparuje się w celu zespolenia ich z naczyniami serca dawcy. Implantację uzyskuje się zespalając: 1) lewą t. podobojczykową lub pień ramienno-główny serca dawcy (ko-



Ryc. 12.9. Heterotopowe przeszczepienie serca psa na szyję. Schemat krążenia.

niec do końca) z t. szyjną wspólną oraz 2) prawą lub lewą gałąź głównego pnia t. płucnej dawcy z ż. jarzmową zewnętrzną. Po zdjęciu zacisków wyjmuje się wprowadzone uprzednio cewniki służące do perfuzji naczyń wieńcowych. Serce umieszcza się w kieszonce podskórnej (ryc. 12.9).

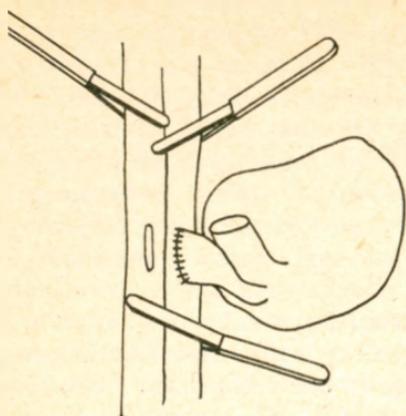
## 12.8.2. Przeszczepienie serca u szczura (1, 5)

### Wykonanie przeszczepienia heterotopowego.

Najczęściej używa się szczurów szczepu Lewis, który jest wyjątkowo odporny na zakażenia dróg oddechowych.

**Operacja biorcy.** Biorcy, o wadze od 150 do 320 g, otwiera się jamę brzuszną cięciem pośrodkowym od wyrostka mieczykowatego do pępka. Preparuje się aortę i ż. główną dolną nie starając się oddzielić ich od siebie. Po założeniu zacisków nacina się podłużnie aortę na długości 2—3 mm i zakłada szwy prowadzące „lejce” na brzegi cięcia w górnym i dolnym biegunie.

**Operacja dawcy.** Po uśpieniu szczura, otwiera mu się jamę brzuszną i wstrzykuje do ż. głównej dolnej 300 j. heparyny. Otwiera się klatkę piersiową. Żyły główne zawiązuje się jedwabiem 4—0. Aortę i główny pień t. płucnej przecina się, pozostawiając przy sercu 2—3-milimetrowy odcinek naczyń. Obie żyły główne przecina się dystalnie od założonych podwiązek, a następnie zawiązuje się żyły płucne wraz z lewym przedsionkiem i odcina od tkanki płucnej.



Ryc. 12.10. Heterotopowy przeszczep serca u szczura do jamy brzusznej.

**Implantacja serca.** Serce dawcy układa się w jamie brzusznej biorcy poprzecznie po prawej stronie. Założone uprzednio szwy stanowią początek szwu ciągłego zespolenia. Zespala się aortę wstępującą (koniec do boku) z aortą brzuszną. Następnie zespala się t. płucną z ż. główną dolną. Używa się szwu naczyniowego 8—0. Zaciski zdejmuje się w następującej kolejności: bliższy odcinek ż. głównej dolnej, dalszy odcinek ż. głównej dolnej i aorty, wreszcie bliższy odcinek aorty brzusznej (ryc. 12.10).

## Piśmiennictwo

### 12.1. Wstęp. Ocena pracy serca. Podstawowe normy

1. *Burman S. O., Panagopoulos P., Kahn S.*: The electrocardiogram of the normal dog. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1966, 61, 379. — 2. *Goodale W. T., Hackel D. B.*: Measurement of coronary blood flow in dogs from rate of myocardial nitrous oxide desaturation. *Circ. Res.*, 1953, 1, 502. — 3. *Hill J.*: Significance of foreleg positions in the interpretation of electrocardiogram from research animals. *Amer. Heart J.*, 1968, 75, 518. — 4. *Hoie J., Sykes G., Schenk W. G.*: The influence of epsilon aminocaproic acid on cardiac performance. An experimental study in dogs. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1971, 62, 255. — 5. *Horwitz S. A., Spanier M. R., Wiggers H. C.*: The ecg in normal dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 121. — 6. *Jacobson R.* i in.: Cardiac output in exercising dogs. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 25. — 7. *Johansson B., Linder E., Seeman T.*: Collateral blood flow in the myocardium of dogs measured with krypton. *Acta physiol. scand.*, 1964, 62, 263. — 8. *Levy M. N., Oliveira J. M.*: Regional distribution of myocardial blood flow in dog as determined by Rb<sup>86</sup>. *Circ. Res.*,

1961, 9, 96. — 9. *Linder E.*: Studies in coronary collateral blood flow in dogs by Krypton<sup>85</sup> and Xenon<sup>133</sup> clearance. Göteborg 1966. — 10. *O'Rourke R. A., Bishop V S.*: Cardiovascular hemodynamics in the conscious dog. *Amer. Heart J.*, 1971, 81, 55.

11. *Ross R. S.* i in.: Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection of radioactive inert gas into coronary arteries. *Circ. Res.*, 1964, 15, 28. — 12. *Schenk W. G., Crowe P. J.*: Direct measurement of cardiac work in experimental aortic insufficiency. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1963, 45, 261. — 13. *Sarnoff S. J., Berglund B.*: Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*, 1954, 9, 706. — 14. *Schenk W. G., Menno A. D., Crowe P. J.*: A biophysical approach to haemodynamic problems in some surgical disease status. *Surgery*, 1962, 51, 26. — 15. *Weisse A. B.* i in.: Left ventricular function during the early and late stages of scar formation following experimental myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 1970, 79, 370.

## 12.2. Odmienności krążenia pozaustrojowego u owiec i cieląt

1. *Bernhardt W. F., Schwartz H. F., Mallick N. P.*: Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann. Surg.*, 1961, 132, 531. — 2. *Borrie J., Lichter I., Miller W.*: Experimental heart surgery in sheep. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 560. — 3. *Ghadiali P. E., Horton E. H.*: Experimental extracorporeal circulation in the sheep. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1960, 59, 710. — 4. *Greenberg J. J., Edmunds L. H., Brown L. B.*: Myocardial metabolism and post-arrest function in cold and chemically arrested heart. *Surgery*, 1960, 48, 31. — 5. *Larson R., McGoon D. M.*: Experimental cardiac surgery in calves. *J. Surg. Res.*, 1963, 3, 104. — 6. *Spencer F. C.*: *Experimental Cardiac Surgery*. Rozdz. w: „Research Methods in Surgery”, J. A. Churchill, London 1964.

## 12.3. Modele doświadczalne „wad serca”

1. *Baillie H. D.*: Experimental cyanosis in dog. *Brit. J. Surg.*, 1968, 55, 900. — 2. *Blalock A., Hanlon C. R.*: Interatrial septal defects. Its experimental production under direct vision. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1950, 90, 1. — 3. *Bounous G., Schumacker H. B., Hawtoł D. B.*: Experimental coarctation and supravalvular aortic stenosis. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1963, 45, 210. — 4. *Clowes G. H.*: Experimental procedures for entry into left heart to expose the mitral valve. *Ann. Surg.*, 1951, 134, 957. — 5. *Cohn R.*: An experimental method for the closure of interauricular septal defects in dogs. *Amer. Heart J.*, 1947, 33, 453. — 6. *Crawshaw G. R.* i in.: Mitral incompetence in the dog. An experimental method. *S. Afr. J. Med. Sci.*, 1953, 18, 79. — 7. *Crawshaw G. R.* i in.: Experimental mitral incompetence in dogs. *Brit. J. Surg.*, 1954, 42, 319. — 8. *Donald D. E., Kirklin J. W.*: Experimental production of progressive pulmonic stenosis. *J. Thor. Card. Surg.*, 1954, 27, 149. — 9. *Ellison R. G.* i in.: Technique for producing mitral stenosis of controlled degree. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1952, 24, 154. — 10. *Ferrier R. W., Frech R. S.*: Left atrial outflow obstruction in the dog. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1969, 58, 95. — 11. *Friend W. G., Andrews W. E., Donahoe P. K., Rogers W. M.*: Experimental production of atrial septal defects in dogs. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1965, 50, 444. — 12. *Gerbode F., Hultgren H.*: Observations on experimental

atrioventous anastomosis with particular reference to congenital anomalies of the venous return to the heart and to cyanosis. *Surgery*, 1950, 28, 235. — 13. *Griffin G. D., Essex H. E.*: Experimental production of intraventricular septal defects. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1951, 92, 325. — 14. *Haller J. A., Morrow A. G.*: Experimental mitral insufficiency. An operative technique with chronic survival. *Ann. Surg.*, 1955, 142, 37. — 15. *Hawe A.* i in.: Experimental production of chronic graded mitral valve stenosis. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1970, 60, 559. — 16. *Holman E.*: Hemicardiac hypertrophy due to increased peripheral resistance. A study of pulmonic and aortic stenosis experimentally produced. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1940, 9, 262. — 17. *Hulnagel C. A., Roe B. B., Barger A. C.*: A technique for producing pulmonary artery stenosis. *Surgery*, 1951, 29, 77. — 18. *Kay J. H., Thomas V.*: Experimental production of pulmonary insufficiency. *Arch. Surg.*, 1954, 69, 646. — 19. *Kay J. H., Thomas V.*: Experimental production of pulmonary stenosis. *Arch. Surg.*, 1954, 69, 651. — 20. *Kay J. H., Thomas V., Blalock A.*: The experimental production of high interventricular septal defects. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1953, 96, 529. — 21. *McLaughlin J. S., Morrow A. G., Buckley M. J.*: The experimental production of hypertrophic subaortic stenosis. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1964, 48, 695. — 22. *Marcus E.*: Experimental surgical techniques in mitral stenosis. *Arch. Surg.*, 1951, 63, 586. — 23. *Markowitz J., Archibald J., Downie H.*: *Experimental Surgery*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1964. — 24. *Martin W. B., Essex H. E.*: Experimental production and closure of atrial septal defects. *Surgery*, 1951, 30, 283. — 25. *Mendlowitz M., Leslie A.*: Experimental simulation in the dog of the cyanosis in hypertrophic osteo-arthritis associated with congenital heart disease. *Amer. Heart. J.*, 1942, 24, 141. — 26. *Miyachi Y., Fraser R., Paton B.*: Partial and total diversion of the inferior vena cava into left atrium to produce chronic cyanosis in dogs. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 306. — 27. *Miller G. E.* i in.: Experimental papillary muscle infarction. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1968, 56, 611. — 28. *Roshe J., Morrow A. G.*: The experimental production of graded aortic insufficiency. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1955, 101, 305. — 29. *Schuster S. R.* i in.: A new technique for the creation of an atrial septal defect. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1963, 46, 510. — 30. *Smyth N. P.* i in.: Experimental ventricular septal defects. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1955, 100, 351. — 31. *Swan H., Maresh G., Johnson M.*: The experimental creation and closure of auricular septal defects. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1950, 20, 532. — 32. *Taufic M., Lewis F. J.*: A device for the experimental creation of ventricular septal defects. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1953, 25, 415. — 33. *Zaroff L. T., Lowenstein E.*: An experimental cyanotic cardiovascular disease model. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1965, 49, 897.

#### 12.4. Zapalenie osierdzia. Zapalenie wsierdzia. Tamponada serca

1. *Craig R. J.* i in.: Pressure and volume changes of the left ventricle in acute pericardial tamponade. *Amer. J. Card.*, 1968, 22, 65. — 2. *Davis J. O., Lindsay A. E., Southworth J. L.*: Acute and chronic pericarditis in dogs. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1952, 90, 64. — 3. *Detmer E. D.* i in.: Experimental endocarditis following cardiac valve replacement. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1970, 60, 46. — 4. *Fishman A. F.* i in.: Production of constrictive pericarditis in dogs. *Fed. Proc.*, 1949,

8, 45. — 5. *Lillehei C. W.* i in.: Experimental bacterial endocarditis and glomerulonephritis. *Dis. Chest.*, 1953, 24, 421. — 6. *Parsons H. G., Holman E.*: Experimental segmental pericarditis. *Arch. Surg.*, 1955, 70, 479. — 7. *Postlethwait R. W.* i in.: Experimental production of tuberculous pericarditis. *Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, 1957, 94, 617.

## 12.5. Wywoływanie zaburzeń rytmu serca

1. *Conolly C. J., Hannon D. W., Edwards J. E.*: Experimental induction of chronic complete heart block. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1965, 49, 313. — 2. *Smith N. P., Magassy C. L.*: Experimental heart block in the dog. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1970, 59, 201. — 3. *Starzl T.* i in.: Acute complete heart block in dogs. *Circulation*, 1955, 12, 82.

## 12.6. Doświadczalny zawał. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

1. *Baker N. H., Grindlay J. H.*: Technique of experimental systemic to-coronary artery anastomosis. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 1959, 34, 497. — 2. *Bolloki H.* i in.: Segmental myocardial resection. *J. Surg. Res.*, 1969, 9, 635. — 3. *Chardack W. M.* i in.: The mortality following ligation of the anterior descending branch of left coronary artery in dogs. *Ann. Surg.*, 1955, 141, 443. — 4. *Danielson K. S., Resnicoff S. A., DeWeese J. A.*: An evaluation of myocardial infarctectomy. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1970, 59, 723. — 5. *Donald D. E., Kirklin J. W.*: Experimental procedures designed to increase the blood supply to the myocardium. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1952, 27, 351. — 6. *Gelman S.* i in.: Survival after acute ligation of the anterior descending coronary artery in the dog. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 177. — 7. *Gregg D. E.*: Coronary Circulation. *Lea Fibiger*, Philadelphia 1950. — 8. *Gutelius J., Vasco J., Sabiston D. C.*: Evaluation of experimental ligation of the right coronary artery in the dog. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1961, 41, 790. — 9. *Hall R. J., Khouri E. M., Gregg D. E.*: Coronary internal mammary artery anastomosis in dogs. *Surgery*, 1961, 50, 560. — 10. *Johs T. N., Olson B. J.*: Experimental myocardial infarction. *Ann. Surg.*, 1954, 140, 675. — 11. *Pifarre R.* i in.: Myocardial revascularization: Arterial and venous implants. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1968, 55, 309. — 12. *Pifarre R., Yokoyama T., Ilano A., Hulnagel A.*: Experimental evaluation of acute occlusion of the right coronary artery. *Amer. J. Surg.*, 1966, 112, 3. — 13. *Sabiston D. C., Blalock A.*: Physiologic and anatomic determinants of coronary blood flow and their relationship to myocardial revascularization. *Surgery*, 1958, 44, 406. — 14. *Sabiston D. C.* i in.: Experimental production of canine coronary atherosclerosis. *Ann. Surg.*, 1961, 153, 13. — 15. *Salazar A. E.*: Experimental myocardial infarction. *Cir. Res.* 1961, 9, 1351. — 16. *Schlessinger M. J.*: New Radiopaque Mass for Vascular Injection. *Lab. Invest.*, 1957, 6, 1. — 17. *Smith P. E., Mobin-Uddin K., Lombardo C., Jude J.*: Infusion of blood into the myocardium. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 549. — 18. *Spencer F. C.* i in.: Coronary blood flow and cardiac oxygen consumption in unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 149. — 19. *Vineberg A. M., Mahanti B., Litvak J.*: Experimental gradual coronary artery constriction by ameroid constrictors. *Surgery*, 1960, 47, 765.

## 12.7. Wywoływanie ostrej i przewlekłej niewydolności krążenia

1. *Alexander N.* i in.: The production of experimental congestive heart failure in rabbits. *Circ. Res.*, 1953, 1, 491. — 2. *Austen W. G.*

i in.: Experimental aneurysms of the left ventricle. *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 161. — 3. *Bloch T.* i in.: Treatment of experimental cardiogenic shock. *Surgery*, 1965, 58, 197. — 4. *Lavis J. O.* i in.: Right sided heart failure in dogs produced by controlled progressive constriction of the pulmonary artery. *Circ. Res.*, 1955, 3, 252. — 5. *Drury A. N.*: Observations relating to cardiac hypertrophy produced in rabbits by arterio-venous anastomoses. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1945, 33, 107. — 6. *Ellis P.*: Experimental heart failure in dogs. *Arch. Surg.*, 1965, 90, 879. — 7. *Gerbode F., Hultgren H.*: A method of producing coarctation of aorta in the growing animal. *Surgery*, 1951, 29, 441. — 8. *Kerth W. J., Kelly J. J., Gerbode F.*: Augmentation of myocardial contractile force and improvement in experimental heart failure by paired experimental stimulation of the heart. *Surgery*, 1965, 58, 283. — 9. *Petropoulos P. C.*: Experimental cardiac hypertrophy following a descending aorta-left atrial shunt with dacron graft. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1963, 45, 269. — 10. *Sealy W. C., McSwain G. H.*: A method for producing coarctation of the thoracic aorta in dogs. *Surgery*, 1949, 25, 451. — 11. *Starzl T. E., Gaertner R. A.*: Chronic heart block in dogs. A method for producing experimental heart failure in dogs. *Circulation*, 1955, 12, 259. — 12. *Veith F., Thrower G.*: Experimental congestive right heart failure in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1959, 109, 687.

#### 12.8. Przeszczepianie serca

1. *Abbott C. P., Lindsey E. S., Creech O.*: A technique for heart transplantation in the rat. *Arch. Surg.*, 1964, 89, 645. — 2. *Bush H. L., Zorn G. L., Patterson T. L., Kaiser G. A.*: An improved technique for cervical cardiac transplantation in the dog. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1971, 62, 68. — 3. *Lower R. R., Stofer R. C., Shumway N. E.*: Homovital transplantation of the heart. *J. thorac. Card. Surg.*, 1961, 41, 196. — 4. *Moll J.* i in.: Sposoby przeszczepiania serca. *Pol. Przegl. Chir.*, 1970, XLII, 173. — 5. *Ono K., Lindsey E. S.*: Improved technique of heart transplantation in rats. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1969, 57, 225. — 6. *Sayegh S., Creech O.*: Transplantation of the homologous canine heart. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1957, 34, 692. — 7. *Seki S.* i in.: An improved method for heterotopic cardiac allografting. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 363. — 8. *Swan H., Piermattei D. L.*: Technical aspects of cardiac transplantation in the pig. *J. Thorac. Card. Surg.*, 1971, 61, 710.

## 13. METODY DOŚWIADCZEŃ NA PŁUCACH

### 13.1. Normy krążeniowo-oddechowe

Tabela 13.1.

Normy krążeniowo-oddechowe u zdrowego psa (1,2)

Parametry fizjologiczne	Jednostki miary	Dane liczbowe
Objętość krwi krążącej	l/m <sup>2</sup> pow. ciała	2,86 ± 0,42
Objętość krwi krążącej	ml/kg ciężaru ciała	104
Hematokryt w dużych naczyniach		44 ± 4
Obwodowe ciśnienie tętnicze	mmHg	160 ± 20
Rzut minutowy serca	l/min./m <sup>2</sup>	4,36 ± 0,97
Opór naczyniowy w dużym krążeniu	dyn/sek-cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	3079 ± 816
Przepływ płucny	l/mm	2,3 — 3,2
Ciśnienie w t. płucnej	mmHg	16 ± 3
Średnie ciśnienie kapilarne	mmHg	4 — 10
Opór naczyniowy w krążeniu płucnym	dyn/sek-cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	295 ± 56
Ciśnienie w prawym przedsionku	mmHg	2 ± 2
pH krwi tętniczej		7,35 ± 0,05
Ciśnienie parcjalne O <sub>2</sub> w tętnicy	mmHg	97 ± 8
Ciśnienie parcjalne CO <sub>2</sub> w tętnicy	mmHg	43,9 ± 5,1
Tętniczo-żylna różnica w zawartości O <sub>2</sub>	vol %	4,20 ± 0,80
Zużycie O <sub>2</sub>	ml/min./m <sup>2</sup>	247 ± 57
Współczynnik oddechowy		0,7 ± 0,05
Częstość oddechów/min.		20 ± 3
Objętość przepływowa V <sub>T</sub>	ml/kg ciężaru ciała	12,2 ± 2,2
Stosunek objętości przepływowej do przestrzeni martwej V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>		0,58 ± 0,02
Wentylacja pęcherzyków	l/min./kg ciężaru ciała	0,102 ± 0,013
Wentylacja pęcherzyków	ml/min./m <sup>2</sup>	3,48 ± 1,17

Tabela 13.2.

**Ciężar płuca u różnych zwierząt  
(w % ciężaru ciała)**

Zwierzę	Ciężar płuca
Pies	0,94 — 2,3
Mysz	1,1 — 1,71
Królik	0,53
Szczur	0,79

Tabela 13.3.

**Częstość oddechów, objętość przepływowa, pojemność minutowa  
u różnych zwierząt**

Zwierzę	Liczba oddechów (min.)	Pojemność	
		przepływowa (ml)	minutową (l/min.)
Pies	13 — 22	251 — 432	4,1 — 6,1
Mysz	163	0,15	0,023
Królik	53 — 69	19 — 21	1,02 — 1,45
Szczur	85 — 95	0,35 — 0,86	0,04 — 0,074

### 13.2. Wycięcie płuca u psa

Technika wycięcia płuca u psa nie różni się w zasadzie od stosowanej w klinice ludzkiej. Torakotomię wykonuje się w IV lub V międzyżebżu. Po wypreparowaniu tętnicy, żył płucnych oraz głównego oskrzela na długości kilku cm zaciska się to ostatnie tak, by zmiażdżyć śluzówkę. Następnie podwiązuje się oskrzele i zaszywa. U psa ściana oskrzeli jest twarda i krucha, dobrze więc pod szwy włożyć fragmenty tkanki tłuszczowej. Jamę opłucną drenuje się metodą syfonową do naczynia z wodą. Po kilku godzinach dren usuwa się. Jama opłucna bez płuca zarasta w ciągu 2—3 tygodni. Serce przesuwają się w stronę wolnej połowy klatki piersiowej, powiększeniu ulega także pozostawione płuco.

### 13.3. Wycięcie śluzówki tchawicy i oskrzela

Metoda taka jest stosowana do badań nad gojeniem się ran śluzówki i tworzeniem zwężeń tchawicy i oskrzeli (1). Klinicznie wycięcie śluzówki wykonuje się w raku *in situ*.

**Wycięcie śluzówki oskrzela.** Przez torakotomię dochodzi

się do odpowiedniego oskrzela. Nacina się je podłużnie, a następnie na tępo usuwa okrężnie śluzówkę na przestrzeni 1—2 cm. Oskrzela zamyka się niewchłaniającym się szwem 5—0. Zamyka się klatkę piersiową, drenując przez kilka godzin przez dren umieszczony pod wodą.

**Wycięcie śluzówki tchawicy.** Wykonuje się je podobnie, jak w oskrzeli z tym, iż dochodzi się do tchawicy przez szyję. Śluzówka tchawicy jest mocno przytwierdzona do podśluzówki i trzeba ją usuwać na ostro. Krwawienie należy zatrzymać za pomocą miejscowego ucisku lub elektrokoagulacji. Niewielkie nawet krwawienie ciągle spowoduje niedrożność dróg oddechowych.

### 13.4. Doświadczalna niedodma płuca

Model doświadczalnej niedodmy służy badaniom przepływu krwi przez nie wentylowane płuco, przecieku nie utlenowanej krwi, zdolności dostosowania wentylacji do potrzeb ustroju, mechanizmu wchłaniania powietrza z płuca z niedrożnym oskrzelem oraz mechanizmu rozprężania się niedodmowego płuca.

Najlepszą metodą wywoływania doświadczalnej niedodmy określonej powierzchni płucnej jest czasowe podwiązanie oskrzeli płatowych poprzez torakotomię. To podwiązanie oskrzela pośredniego po stronie prawej na okres 24 godz. do kilku dni wystarcza dla wywołania klinicznie uchwytnej przecieku krwi nieutlenowanej z prawa na lewo. Dla przykładu po 24-godzinnej niedrożności oskrzela pośredniego u psa oddychającego samoistnie powietrzem atmosferycznym ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej obniża się poniżej 60 mmHg, zaś ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla obniża się poniżej 30 mmHg (wskutek tachypnoe). Jednocześnie wzrasta ciśnienie w t. płucnej oraz opór dróg oddechowych. Śmiertelność zwierząt po 24-godzinnej niedodmie wynosi około 20%, po 48-godzinnej 70%, a po 6-dniowej 100%.

Inne, starsze sposoby wywoływania niedodmy polegały na umieszczeniu w oskrzeli balona (1) lub zamykaniu jego światła czopem śluzowym.

### 13.5. Doświadczalny zator płucny

Istnieje kilkanaście metod wywoływania zatoru płucnego. Poniżej przedstawione zostanie kilka najczęściej stosowanych

podstawowych metod wywoływania zatorów skrzepliną, mikrokulkami oraz tłuszczem.

### 13.5.1. Zator za pomocą skrzepliny

a. Wydziela się 5-centymetrowy odcinek prawej żyły jarzmowej, zamyka w dwu miejscach odległych o 5 cm zaciskami naczyniowymi, po uprzednim wypełnieniu tego odcinka krwią. Przez cienką igłę wstrzykuje się następnie 1 j. trombiny. Po 6 min. zdejmuje się zacisk i mechanicznie uruchamia skrzep w kierunku serca (2).

Masywny zator płuc wywołuje się powtarzając pojedyncze zatory metodą skrzepliny wymasowanej z żyły jarzmowej kilkakrotnie w odstępach 10-minutowych.

b. Wytwarza się skrzep z krwi autogennej, mieszając 50 ml krwi z 0,5 ml tromboplastyny. Skrzep taki po około 30 min. ulega znacznemu obkurczeniu. Tnie się go na fragmenty  $0,5 \times 1$  cm i wstrzykuje do żyły strzykawką.

c. Ż. główną wydziela się z otaczających tkanek na przestrzeni od jej rozwidlenia do ujścia żył nerkowych, zamyka na kilkucentymetrowym odcinku, do którego wprowadza się roztwór fenolu. Roztwór ten usuwa się następnie, przywraca prawidłowy przepływ krwi i po 7 — 14 dniach uruchamia mechanicznie przyścienną skrzeplinę drogą przez laparotomię (4).

d. Metoda wywoływania przewlekłych zatorów płucnych polega na podawaniu dożylnie co kilka dni 0,5 ml/kg skrzepów z krwi autogennej przez okres kilku tygodni (3).

Po pojedynczym zatorze płucnym skrzeplina zaklinowana w naczyniach płucnych zmniejsza swą wielkość w ciągu kilku dni, prawdopodobnie wskutek fibrylizacji. Po około 5 dniach u połowy zwierząt nie ma już śladu skrzepliny, u reszty widoczne są przyścienne pozostałości. Po 14 dniach praktycznie u żadnego zwierzęcia nie ma nawet śladów skrzepliny.

Po masywnym wypełnieniu rozgałęzień tętnicy płucnej skrzepliną również bardzo szybko dochodzi do obkurczenia się tej skrzepliny, a po 13 — 16 dniach stwierdza się jedynie niewielkie jej pozostałości. Po 6 tygodniach do 6 miesięcy znajduje się przyścienne zwłóknienie będące pozostałością zorganizowanych mas zatorowych.

### 13.5.2. Zator za pomocą mikrokulek

Inny sposób wywoływania doświadczalnego zatoru płucnego polega na podaniu do obwodowej żyły psa kulek szklanych

o średnicy  $75\mu$  w ilości 0,1 ml/kg ciężaru ciała. Podanie całkowitej dawki 0,48 ml/kg w 5 osobnych wstrzyknięciach prowadzi do bezdechu i zgonu zwierzęcia w 43 min., przy spadku ciśnienia tętniczego do 52 mmHg, wzroście ciśnienia w prawej komorze do 87 mmHg i wzroście ciśnienia rozkurczowego w prawej komorze do 13 mmHg (1).

### 13.5.3. Zator tłuszczowy

Najbardziej naturalnym modelem doświadczalnym jest dożylne podanie zwierzęciu własnego lub allogennego szpiku kostnego w ilości kilku ml na kg ciężaru ciała. Technika pobierania szpiku została opisana w rozdziale 3.8.

### 13.6. Doświadczalne zamknięcie jednej tętnicy płucnej

Zamknięcie jednej tętnicy płucnej na okres 4 godz. nie powoduje zgonu psa niezależnie od tego, czy płuco jest wentylowane, czy też nie. Przy zamknięciu na okres 5—6 godz. przeżycie zwierząt zaczyna być zależne od wentylacji płuca. Psy padają po rewaskularyzacji z powodu obrzęku płuc. Histologicznie stwierdza się przepelnienie naczyń włosowatych płuc krwią, krwinkotoki do przestrzeni śródmiąższowej i pęcherzyków płucnych. Zamknięcie jednej t. płucnej powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne w przeciwległym płucu. Na przykład po podwiązaniu prawej gałęzi t. płucnej ciśnienie to pozostaje w granicach 6—14 mmHg (9 mmHg). Natomiast ciśnienie mierzone w lewej t. płucnej nie ulega zmianie. W czasie wysiłku ciśnienie w t. płucnej wzrasta o 12%, podczas gdy przepływ aortalny podnosi się aż o 52%.

### 13.7. Doświadczalne nadciśnienie płucne

Nadciśnienie płucne jest stanem, w którym ciśnienie t. płucnej jest trwale podwyższone. Zwiększony opór dla przepływu płucnego powinien więc znajdować się na poziomie mikrokrążenia płucnego lub w żyłach płucnych. Stąd wszystkie próby doświadczalnego wywoływania nadciśnienia płucnego polegają na zwiększeniu oporu naczyniowego na tym poziomie. Mimo wielu prób żadna z opisanych metod nie jest sku-

teczna. Być może potrzebny jest tu wieloletni okres obserwacji, u człowieka bowiem nadciśnienie rozwija się przez wiele lat. Zaprojektowanie odpowiedniego modelu doświadczalnego utrudnia brak dokładnej znajomości fizjologii krążenia płucnego wraz z krążeniem oskrzelowym, odpowiedzi tego układu naczyniowego na bodźce chemiczne, zależności przepływów od mechanizmu oddechowego i stanu napięcia mięśniówki oskrzeli.

Jedna z pierwszych metod wywoływania doświadczalnego nadciśnienia płucnego polegała na podwiązaniu żył płucnych (1,2,5). Nie prowadziło to jednak do trwałego wzrostu ciśnienia płucnego lub zmian morfologicznych spotykanych u człowieka. U psa podwiązanie żył jednego płuca nie powoduje powstania nadciśnienia płucnego. Po okresie jednego roku płuco ulega rozprężeniu i nie wykazuje żadnych szczególnych zmian morfologicznych (6). Niewątpliwą rolę zabezpieczającą odgrywają tu połączenia między krążeniem płucnym a oskrzelowym.

Druga metoda polega na wywoływaniu częstych zatorów tętnicy płucnej (patrz 13.4). Stopień wzrostu ciśnienia płucnego nie jest tu proporcjonalny do stopnia zmniejszenia łożyska naczyniowego płuca. Wskazuje to na specjalny mechanizm wzrostu ciśnienia płucnego w przypadku zatoru (2).

Doświadczalne zwięźenie lewego ujścia żylnego rzadko prowadzi do powstania nadciśnienia płucnego. Natomiast doświadczalne zaciskające zapalenie osierdzia jest metodą, która może doprowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego (4).

## **13.8. Doświadczalny obrzęk płuc**

Patrz także 9.16. Perfuzja płuca oraz rozdział 11.10. Doświadczalne płuco wstrząsowe.

### **13.8.1. Uwagi ogólne**

Z punktu widzenia klinicznego obrzęk płuc polega na nagromadzeniu płynu w świetle pęcherzyków płucnych i części dróg oddechowych z następowymi zaburzeniami wentylacji, utlenowania krwi przepływającej przez płuca i usuwania dwutlenku węgla. Klinicznie obrzęk płuc rozpoznaje się w okresie maksymalnego rozwoju zmian obrzękowych w tkance płucnej.

Z doświadczalnego punktu widzenia obrzęk płuc polega na

gromadzeniu się w przestrzeni pozanaczyniowej płuca płynu pochodzącego z naczyń.

Dochodzi do tego wskutek zwiększenia przepuszczalności ściany kapilarów płucnych. Skala zmian może tu być bardzo szeroka — od gromadzenia się wody w tkance śródmiąższowej płuca, poprzez przechodzenie białka i elementów morfologicznych krwi do tej tkanki, dalej aż do przestrzeni około dużych naczyń, pęcherzyków płucnych, a nawet oskrzelików. Z punktu widzenia patomechanizmu obrzęku ważna jest objętość i szybkość gromadzenia się płynu w przestrzeni pozanaczyniowej.

Zmierzyć objętość wody płucnej pozanaczyniowej można metodą rozcieńczenia podwójnego wskaźnika (3). Do żyły szyjnej wstrzykuje się jednocześnie: a) 10 mg zieleni indocyjaninowej, która pozostaje w naczyniach nie przechodząc do przestrzeni pozanaczyniowej oraz b) 10  $\mu$ Ci wody znakowanej, która natychmiast rozmieszcza się w przestrzeni wewnątrz i zewnątrz naczyniowej płuca. Zbiera się próbki z t. szyjnej i określa w nich stężenie podanych znaczników. Z krzywej stężenie/czas oblicza się objętość, w jakiej rozcieńczyły się znaczniki. Odejmując od objętości wody objętość wewnątrz naczyniową otrzymuje się dane mówiące o zawartości wody pozanaczyniowej. Prawidłowa objętość pozanaczyniowej wody płucnej u psa wynosi  $3,85 \pm 0,41$  ml/kg ciężaru ciała (7).

Charakterystyczne cechy obrzęku płuca, niezależnie od czynnika wywołującego, to: wzrost ciśnienia w t. płucnej, wzrost oporu naczyniowego płuca, obniżenie się ciśnienia w lewym przedsionku, spadek przepływu krwi przez płuco, zmniejszenie podatności (compliance) płuca, zmniejszenie się różnicy wysycenia  $O_2$  krwi do- i odpływającej, zwiększenie się ciężaru płuca i zawartości wody pozanaczyniowej (5).

### 13.8.2. Metody wywoływania

Najlepszą metodą wywoływania doświadczalnego obrzęku płuca jest perfuzja izolowanego płuca, w czasie której można regulować ciśnienie dopływu i odpływu, wielkość przepływu, wentylację, ciśnienie osmotyczne i onkotyczne przepływającej krwi itp. (patrz rozdz. 9.16. Perfuzja płuca). Można np. obniżyć osmolarność krwi perfundującej do 216 mOsm/l, dodając do 300 ml krwi 200 ml 2,5% roztworu glukozy w wodzie (6).

Inna metoda polega na masywnym przetoczeniu zwierzęciu

izotonicznego roztworu NaCl. Nie pozwala ona jednak na ilościową regulację obrzęku.

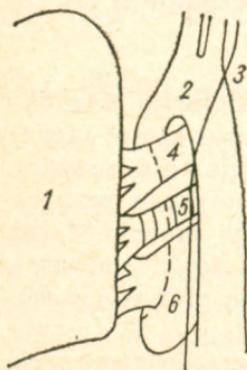
Z innych metod należy wymienić obustronne przecięcie n.n. błędnych (4), podniesienie ciśnienia śródczaszkowego wstrzykiwaniem fibryny do *cysterna magna* (2) oraz dootrzewnowe wstrzykiwanie soli amonowych (1).

## 13.9. Przeszczepienie płuca

### 13.9.1. Autoprzeszczep płuca

Autoprzeszczep płuca jest modelem doświadczalnym dla badań nad zachowaniem czynności płuca przechowywanego do przeszczepienia, nad wpływem krążenia oskrzelowego oraz odnerwienia na czynność płuca oraz jako doświadczenie kontrolne przy alloprzeszczepach płuca. (Ryc. 13.1).

Technika autoprzeszczepiania płuca jest następująca: klatkę piersiową otwiera się po stronie lewej w V międzyżebrow, wydziela się struktury anatomiczne wnęki płuca, otwiera osierdzie. Zamyka się podwójnymi zaciskami lewe główne oskrzele, t. płucną oraz część lewego przedsionka z górną i dolną żyłą płuca. Należy uważać, by nie uszkodzić nerwu przeponowego. Odcina się płuco między zaciskami a następnie wypłukuje je z krwi izotonicznym roztworem NaCl o temperaturze 4°. Następnie zespala się kikuty t. płucnej, oskrzela oraz kołnierz przedsionka i żyły płucne z przedsionkiem. Nie zwraca się uwagi na przywrócenie unerwienia i krążenia oskrzelowego. Jamę opłucną drenuje się metodą syfonu do naczynia z wodą. Należy pamiętać, iż opłucna śródpiersiowa u psa jest bardzo cienka i łatwo ją uszkodzić, co powoduje,



Ryc. 13.1. Schematyczne przedstawienie techniki autoprzeszczepu płuca: 1 — płuco, 2 — t. główna, 3 — n. błędny, 4 — t. płucna, 5 — lewe oskrzele, 6 — lewy przedsionek.

że praktycznie przy przeszczepianiu płuca otwiera się obie jamy opłucne.

### **13.9.2. Doświadczalny alloprzeszczep płuca**

Technika przeszczepiania płuca od drugiego psa jest bardzo podobna do techniki autoprzeszczepiania. Płuco dawcy usuwa się, tak jak przedstawiono w opisie autoprzeszczepu. Biorcę zaś przygotowuje się następująco: wykonuje się torakotomie w V lewym międzyżebżu, przecina się dolne więzadło płucne. Nacina się osierdzie, nie uszkodzając nerwu przeponowego i wyosabnia lewą t. płucną. Podwiązuje się także dwie lewe ż.ż. płucne. Zaciska się i odcina lewe oskrzele główne, tętnicę oraz żyły płucne wraz z fragmentem ściany przedsionka. Następnie przenosi się przeszczep do klatki piersiowej i jako pierwsze zespala kikuty oskrzeli szwem materacowym, jeśli pasują do siebie średnicą, lub wgłabia jedno w drugie, jeśli istnieje wyraźna różnica ich światła. Linię szwów pokrywa się opłucną. Następnie zespala się żyły płucne wraz z mankietem przedsionka z przedsionkiem biorcy. Jako ostatnią zespala się t. płucną.

### **13.9.3. Problemy związane z przeszczepianiem płuca**

Z problemów technicznych należy wyliczyć zmiany zakrzepowe w żyłach płucnych, następnie martwicę oskrzela lub późne zwięzienia. Inne zagadnienia to uszkodzenie płuca wskutek niedokrwienia oraz zakażenie tkanki płucnej. Przeszczepione płuco jest tak dalece niewydolne, iż pozostawione samo w ustroju nie jest w stanie zapewnić prawidłowej wymiany gazowej.

Przyczyn niewydolności przeszczepionego płuca dopatrywano się w braku krążenia oskrzelowego, przecięciu nerwów płucnych i uszkodzeniu naczyń chłonnych z następowym zastojem chłonki. Żadne z wymienionych nie okazało się jednak bezwzględnie prawdziwe. Wiadomo dziś jednak, iż wycięcie lub wyłączenie zdrowego płuca natychmiast po przeszczepieniu nie pozwala na dłuższe przeżycie zwierzęcia. Przeszczepione płuco pozostaje przez dłuższy czas niewydolne, o czym świadczy znacznie obniżone pobieranie tlenu, zmniejszona objętość przepływowa oraz powietrza zalegającego. Przepływ krwi przez płuco jest obniżony, istnieją też zaburzenia dyfuzji gazów. Ilość surfaktantu, substancji obniżającej napięcie powierzchniowe, jest obniżona przez okres około 6 tygodni.

Badania czynności płuca przeszczepionego wykazują znaczny wzrost jego oporu naczyniowego. Jest on tym większy, im dłuższe było niedokrwienie płuca. Dla przykładu: ciśnienie w t. płucnej w warunkach prawidłowych wynosi w konkretnym doświadczeniu 19/10 mmHg (13), po zamknięciu prawej gałęzi tętnicy podnosi się jedynie o kilka mmHg. Ciśnienie w tętnicy świeżo przeszczepionego płuca po 70-minutowym okresie niedokrwienia wynosiło 20/11 mmHg (14), po zamknięciu zaś prawej gałęzi tętnicy podniosło się do 44/21 (29) mmHg. Obwodowe ciśnienie tętnicze oraz ciśnienie w lewym przedsionku nie ulegało zmianie.

### 13.10. Doświadczalne zachłystowe zapalenie płuc

Zachłystowe zapalenie płuc powstaje w następstwie przedostania się do dróg oddechowych kwaśnej treści żołądkowej, pokarmu białkowego i roślinnego, a w przypadkach wysokiej niedrożności — treści jelitowej. Badania doświadczalne mają na celu wyjaśnienie roli czynników chemicznych, fizycznych i bakteryjnych w patogenezie zmian płucnych.

#### Metody wywoływania zachłystowego zapalenia płuc.

Najstarsza metoda polega na instylacji do dróg oddechowych kwasu solnego w stężeniu podobnym do istniejącego w soku żołądkowym. Im niższe pH (począwszy od 2,4), tym większe zmiany w tkance płucnej. Nie odgrywają tu roli enzymy proteolityczne (4). Podanie do tchawicy płynu o pH 1,5 w dawce 2 ml/kg ciężaru ciała prowadzi do śmierci psa w ciągu 24 godz.

Podanie dotchawczo płynu o pH 1,75 zmieszanego z barwnikiem powoduje ukazanie się go na powierzchni płuca już w ciągu 12 — 18 sek. zaś w ciągu 2 — 3 min. powstają rozsiane ogniska niedodmy (2). Podany dotchawczo 0,1 n HCl zmienia pH do 2 — 4 w 10 min. do 4 — 5 w 15 min., do 7,4 w 30 min. Proces neutralizacji HCl w tchawicy postępuje więc bardzo szybko.

Podanie psu do tchawicy treści żołądkowej zanieczyszczonej treścią kałową, tak jak to ma miejsce przy zachłyśnięciu w niedrożności jelitowej, daje 100% śmiertelności. Podgrzanie treści do temp. 100° zmniejsza śmiertelność nie zmieniając pH treści. Prawdopodobnie neutralizacji ulega tu endotoksyna bakteryjna.

W płucach uszkodzonych podaniem kwasu solnego nie rozwija się w początkowym okresie zakażenie bakteryjne. Włókna mięsne podane do dróg oddechowych ulegają szybko rozpuszczeniu i są fagocytowane. Włókna roślinne natomiast pozostają tam przez długie tygodnie.

Podanie do dróg oddechowych kwasu solnego powoduje u zwierzęcia natychmiastowy spadek ciśnienia tętniczego, bezdech i czasowe podniesienie się ciśnienia w t. płucnej. W okresie późniejszym nie stwierdza się ostrego nadciśnienia płucnego. Szybkiemu obniżeniu ulega ciśnienie cząstkowe tlenu w krwi tętniczej, wskutek przecieku krwi nieutlenowanej z prawa na lewo. Obniża się nieco pH i podwyższa pCO<sub>2</sub> krwi tętniczej. Zmniejsza się o 50% pojemność życiowa płuc. Zmiany morfologiczne polegają na wytworzeniu się drobnych ognisk niedodmy, pojawieniu się krwawych podbiegnięć na powierzchni płuc, krwinkotokach do pęcherzyków płucnych oraz pojawianiu się tam płynu białkowego, zniszczeniu nabłonka tchawicy i oskrzeli z krwawieniem do ich światła i naciekami zapalnymi w podłożu (1,3).

### **13.11. Perfuzja izolowanego płuca**

**Patrz rozdz. 9.16. Perfuzja płuca**

## **Piśmiennictwo**

### **13.1. Normy krążeniowo-oddechowe**

1. *Halmagyi D. F. J., Gillett D. J.*: Dogs versus sheep as hemorrhagic shock models. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 78. — 2. *Hutchin P., Walker E. L.*: Ventilatory and circulatory adjustments after transplantation of the lung. *Ann. Surg.*, 1972, 175, 349.

### **13.3. Wycięcie śluzówki tchawicy i oskrzela**

1. *Hughes R. K.*: Resection of the bronchial and the tracheal mucosa. *J. Surg. Res.*, 1966, 6, 386.

### **13.4. Doświadczalna niedodma płuca**

1. *Dale W. A., Rahn H.*: Ventilation of the open lung during unilateral experimental atelectasis. *J. Thorac. Surg.*, 1955, 29, 458.

### **13.5. Doświadczalny zator płucny**

1. *Emirgil C., Lowentfels A. B., Sobol B. J.*: Veno-arterial shunting without oxygenation in experimental pulmonary embolism. *J. Surg. Res.*, 1968, 8, 167. — 2. *Gurewich V., Cohen M. L., Thomas D. P.*: Humoral factors in massive pulmonary embolism: an experimental study. *Amer. Heart J.*, 1968, 76, 784. — 3. *Jaques W. E., Hyman A. L.*

Experimental pulmonary embolism in dogs. Arch. Path., 1957, 64, 487. — 4. *Sabiston D. C., Marshall R., Dunnill M. S., Allison P. R.*: Experimental pulmonary embolism: description of a method utilizing large venous thrombi. Surgery, 1962, 52, 9.

### 13.7. Doświadczalne nadciśnienie płucne

1. *Hanlon C. R., Sabiston D. C., Burke D. R.*: Experimental pulmonary venous occlusion. J. Thorac. Surg., 1952, 24, 190. — 2. *Harrisson C. V.*: Experimental pulmonary hypertension. J. Path. Bact., 1951, 63, 195. — 3. *Hurwitz A., Calabresi M., Cooke R. W., Liebow A. A.*: An experimental study of the venous collateral circulation of the lung. Amer. J. Path., 1954, 30, 1085. — 4. *Scannell J. G., Myers G. S., Friedlich A. L.*: Significance of pulmonary hypertension in constrictive pericarditis. Surgery, 1952, 32, 184. — 5. *Swan H., Mulligan R. M.*: An experimental study of the effect of ligation of pulmonary veins in dog. J. Thorac. Surg., 1948, 17, 44. — 6. *Wyatt J. P., Burke D. R., Hamlon C. R.*: Morphological study of canine lungs after ligation of the pulmonary veins. Amer. J. Path., 1953, 29, 29.

### 13.8. Doświadczalny obrzęk płuc

1. *Cameron G. R.*: Pulmonary edema. Brit. Med. J., 1948, 1, 965. — 2. *Cameron G. R., De S. N.*: Experimental pulmonary edema of nervous origin. J. Path. Bact., 1949, 61, 375. — 3. *Chinard F. P.*: The permeability characteristics of the pulmonary blood-gas barrier. Rozdz. w *Caro C. G.*: „Advances in Respiratory Physiology”. Williams i Wilkins, Baltimore 1966, str. 106. — 4. *Halmagy i D. Felkai B., Tványi J., Pinter I.*: Effect of vagotomy on pulmonary edema induced by massive intravascular infusions in the dog. Act. Med. Hung., 1955, 8, 261. — 5. *Veith F. J., Hagstrom J. W. C., Nehlsen S. L., Karl R. C., Deysine M.*: Functional, hemodynamic, and anatomic changes in isolated perfused dog lungs. Ann. Surg., 1967, 165, 267. — 6. *Williams G. D., Ozment C., Baggett R. W.*: Hyperosmolar perfusion for removal of pulmonary edema. J. Surg. Res., 1972, 12, 105. — 7. *Wyche M. Q., Marshall B. E., Mehall S. L., Schuetze M. M.*: Lung function, pulmonary extravascular water volume and hemodynamics in early hemorrhagic shock in anesthetized dogs. Ann. Surg., 1971, 174, 296.

### 13.9. Przeszczepienie płuca

1. *Hardy J. D., Eraslan M. L., Dalton F., Alican M. D.*: Re-implantation and homotransplantation of the lung. Ann. Surg., 1963, 157, 707. — 2. *Largadier F. W., Manax G. W., Lyons R. C., Lillehei R. C.*: Technical aspects of transplantation of preserved lungs. Dis. Chest., 1966, 49, 1.

### 13.10. Doświadczalne zachłystowe zapalenie płuc

1. *Awe W. C., Fletcher W. S., Jacob S. W.*: The pathophysiology of aspiration pneumonitis. Surgery., 1966, 60, 232. — 2. *Hamelberg W., Bosomworth P. P.*: Aspiration pneumonitis. Anesth. Analg. (Cleveland), 1964, 43, 669. — 3. *Lawson D. W., Dafalco A. J., Phelps J. A., Bradley B. E.*: Corticosteroids as a treatment for aspiration of gastric contents. Surgery, 1966, 59, 845. — 4. *Teabeaut J. R.*: Aspiration of gastric contents: experimental study. Amer. J. Path., 1952, 28, 51.

## 14. METODY DOŚWIADCZEŃ NA NACZYNIACH KRWIONOŚNYCH I CHŁONNYCH

### 14.1. Normy obwodowego przepływu krwi

Podstawowe normy przepływu przez tętnice narządowe oraz same narządy u psa i szczura zostaną przedstawione na tabl. 14.1. 14.2., 14.3.

Tabela 14.1.

**Przepływ krwi przez tętnice obwodowe u psów w znieczuleniu ogólnym, mierzony przepływomierzem elektromagnetycznym (1)**

Tętnica	Średni przepływ w ml/min.	Przepływ w ml/min./kg ciężaru ciała $\pm$ 1 SD	Procent przepływu w aortce wstępującej
T. główna wstępująca	2730	110,6 $\pm$ 27,8	100
T. wieńcowa lewa	50	2,2 $\pm$ 1	2
T. szyjna prawa	168	9,5 $\pm$ 1,4	17,1
T. kręgową prawa	45	1,8 $\pm$ 0,8	3,3
T. wątrobową	96	5,9 $\pm$ 2,6	5,4
T. śledzionową	61	3,5 $\pm$ 0,9	3,2
T. kręgową górną	284	11,8 $\pm$ 3,9	10,7
T. nerkową lewą	245	10,5 $\pm$ 3,2	19,0
T. główną (końcowy odc.)	286	16,7 $\pm$ 6,4	15,1
T. udową lewą	42	1,7 $\pm$ 0,7	3,0

### 14.2. Metody pomiaru przepływu krwi

#### 14.2.1. Całkowity przepływ ustrojowy

##### Metoda rozcieńczenia barwnika.

Całkowity przepływ ustrojowy bada się, określając rzut minutowy serca, najlepiej za pomocą metody rozcieńczenia

Tabela 14.2.

## Przeptyw krwi przez narządy psa (3)

Narząd	Procentowy rozdział rzutu minutowego serca	Przeptyw w ml/min./kg ciężaru ciała
Mózg	2,19 ± 0,49	2,81 ± 0,83
Serce	4,61 ± 1,30	5,95 ± 2,03
Płuca	4,09 ± 3,36	
Nerki	14,80 ± 4,89	18,74 ± 7,01
Żołądek i dwunastnica	5,53 ± 2,26	7,18 ± 3,31
Jelito cienkie	5,10 ± 1,24	6,49 ± 1,69
Jelito grube	1,83 ± 0,60	2,36 ± 0,93
Trzustka	0,58 ± 0,37	0,70 ± 0,39
Śledziona	1,96 ± 0,70	2,46 ± 0,81
Narządy trzewne (układ wrotny)	15,46 ± 3,54	19,81 ± 5,67
Tętnica wątrobowa	2,59 ± 1,69	3,41 ± 1,78
Całkowity przepływ wątrobowy	18,01 ± 3,45	22,95 ± 5,11

Tabela 14.3.

## Przeptyw krwi przez narządy szczura

Narząd	ml/min./200 g	Procent rzutu minutowego serca
Rzut minutowy serca	46,8	100
Mózg	0,65	1,2
Serce	1,34	3,8
Wątroba	3,1	6,7
Nerki	8,2	17,8
Kośćciec	20,5	44,2
Skóry	4,0	8,3

barwnika. Technika badania wygląda następująco: Do prawego serca podaje się, szybko wstrzykując, znaną objętość roztworu barwnika. Jednocześnie pobiera się ciągle próbki z tętnicy obwodowej. Po krótkim czasie barwnik dochodzi do miejsca pobierania próbek. Jego stężenie we krwi stale się zwiększa, osiągając wreszcie szczyt, by powoli zacząć się obniżać. Gdyby krew nie recyrkulowała, stężenie barwnika spadłoby do zera, stąd pole pod krzywą stężenia barwnika równałoby się ilości podanego barwnika i pozwalałoby na odczytanie przepływu z równania

$$\text{przeptyw} = \frac{\text{ilość podanego barwnika w mg}}{\text{czas zniknięcia barwnika}}$$

|  
0 stężenie barwnika w czasie

Ponieważ jednak barwnik stosunkowo szybko recyrkułuje, odczyt z krzywej rozcieńczeń nie jest ścisły. Niemniej jednak nanosząc wartości na skalę półlogarytmiczną uzyskuje się prostą, która ekstrapolowana do zera wskaże wartość przepływu w czasie 0. W przypadkach takich, jak przeciek sercowy z lewa na prawo, znaczne rozszerzenie komór z zaleganiem tam barwnika oraz zastój krwi z powodu niewydolności sercowej, krzywa spadku stężenia barwnika rozciąga się, pokrywa się z krzywą recyrkulacji, dając w rezultacie nieścisły odczyt. Podobnie dzieje się przy bardzo szybkiej recyrkulacji.

Początkowo do zbierania próbek krwi używano poruszającej się tarczy z probówkami. Później skonstruowano densytometr, który pozwala na stałe określenie stężenia barwnika w przepływającej krwi. Jako barwnika używa się do tego celu zieleni indocyjaninowej. Ma ona tę zaletę, iż nie interferuje w odczycie ze zredukowaną hemoglobina i oksyhemoglobina. Densytometr jest jednak wrażliwy na zawartość hemoglobiny we krwi przepływającej. Obecnie densytometry są połączone z komputerami, które automatycznie przeliczają i podają wartości przepływu.

#### **Zasada Ficka.**

Przy braku densytometru można wrócić do starych metod oznaczania przepływu przy użyciu zasady Ficka. Cewnikując prawe serce, pobierając stamtąd próbkę mieszanej krwi żyłnej, oznaczając w niej stężenia tlenu, znając jednocześnie stężenie tlenu we krwi tętniczej oraz wiedząc, jakie jest zużycie tlenu, metodą spirometryczną można obliczyć rzut serca. Zasada Ficka przedstawia się następująco:

$$\text{przepływ krwi w ml/min.} = \frac{\text{zużycie tlenu w ml/min.}}{\text{różnica w stężeniu tlenu tętnicy i żyły w ml}}$$

Zasadniczą trudnością jest dokładne oznaczenie zużycia tlenu, metoda spirometryczna jest bowiem kłopotliwa i niedokładna, jeśli podaje się tlen przez maskę. Poza tym niezbędne jest podawanie tlenu do oddychania przez okres 30 min. w celu całkowitego wypłukania azotu z dróg oddechowych.

### **14.2.2. Badanie przepływu krwi przez narządy**

#### **Badanie za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego.**

Metoda ta nadaje się do mierzenia przepływu zarówno przez

określony narząd, jak też do oznaczania rzutu serca, mierząc przepływ przez wstępującą część łuku tętnicy głównej.

Zasada przepływomierza elektromagnetycznego jest następująca: Jeśli ciało przewodzące elektryczność porusza się w polu magnetycznym, wytwarza się różnica potencjałów. Ta różnica potencjałów może być wykrywana za pomocą elektrod znajdujących się w czujniku, następnie notowana i przeliczana na objętość przepływu. Za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego można mierzyć przepływ w tętnicach nawet o średnicy 1 mm oraz w żyłach o średnicy 5 mm. Zaletą metody jest bezpośredni i szybki pomiar w dowolnym punkcie tętnicy, wadą zaś konieczność chirurgicznego odłaniania tętnicy. Implantowane do naczynia elektrody nowego typu pozwalają ograniczyć zabieg chirurgiczny. Przed pomiarem przepływu należy skalibrować czujnik, przepuszczając krew przez naczynie krwionośne w warunkach *ex vivo*.

Zarówno krew psia, wołowa, jak i ludzka nadają się jednako do kalibrowania. Grubość ściany naczynia i ciepłota krwi nie odgrywają tu roli. Jedynie duże zmiany w hematokrycie wymagają osobnego kalibrowania. Chodzi tu o różnice 10—20 j. Przy bardzo niskich lub bardzo wysokich przepływach dokładność pomiarów jest zmniejszona.

Poza przepływomierzami elektromagnetycznymi stosuje się też ultradźwiękowe.

### **Pletyzmografia.**

Zasadą pletyzmografii jest mierzenie przyrostu objętości kończyny lub narządu w jednostce czasu, wywołanym dopływem krwi przy zamkniętym odpływie żylnym. Dla przeprowadzenia właściwego pomiaru niezbędne jest całkowite zatrzymanie odpływu żylnego. Układ naczyniowy jest w stanie pomieścić całą krew dopływającą w ciągu kilkunastu sekund, przy czym pomiar nie może zaburzać przepływu.

Kończynę umieszcza się w bardzo szczelnym pojemniku wypełnionym płynem lub powietrzem o temp. 30—34°. Pojemnik połączony jest z urządzeniem piszącym, które rejestruje zmianę objętości kończyny w pojemniku. Ponad pojemnikiem umieszcza się na kończynie mankiet sfigmomanometru. Wypełnia się go szybko do ciśnienia poniżej rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zamykając w ten sposób odpływ żylny. Dopływająca do kończyny w pojemniku krew zwiększa gwałtownie objętość tej części kończyny w pojemniku, co powoduje wypchnięcie pewnej ilości płynu z pojemnika, co jest rejestrowane w postaci wznoszącej się krzywej. Krzywa

w pierwszych 2—3 sek. pomiaru stanowi podstawę do obliczenia wielkości dopływu krwi do kończyny. Wadą pomiarów pletyzmograficznych jest to, iż mierzą one dopływ krwi do całej kończyny, nie różnicując dopływu do skóry, mięśni itd.

Innym rodzajem pletyzmografii jest tzw. strain gauge pletyzmography. Zasada pomiarów polega na założeniu na kończynę rurki gumowej wypełnionej rtęcią, połączoną z elektrycznym układem rejestrującym. Zwiększenie objętości kończyny powoduje rozciągnięcie rurki, tym samym wydłużenie i ścięczenie słupa rtęci. Stwarza to zwiększony opór dla przepływających ładunków i jest rejestrowane, a przy znajomości objętości kończyn może być przeliczone na wielkość dopływu krwi.

### **Metody oznaczania przepływu oparte na wskaźniku oczyszczania substancji testowych lub izotopów.**

Do metod tych należy zaliczyć pomiar przepływu nerkowego za pomocą PAH, wątrobowego przy użyciu BSP, mózgowego przy użyciu podtlenku azotu, następnie przepływu tkankowego za pomocą oczyszczania z kryptonu i ksenonu radioaktywnego. Chodzi tu o przepływ w tkance wątrobowej, nerkowej, mięśniach i mózgu.

Przepływ kapilarny najlepiej jest badać metodą klirensu ksenonowego. 50  $\mu\text{g}$   $^{133}\text{Xe}$  rozpuszczonego w 0,1 ml izotonicznego roztworu NaCl wstrzykuje się w badaną tkankę, używając bardzo cienkiej igły i strzykawki tuberkulinowej. Z krzywej klirensu  $^{133}\text{Xe}$  oblicza się przepływ w ml/100 g tkanki.

Różnice, jakie czytelnik napotka między danymi przepływu podawanymi przez różnych autorów, wynikają głównie z metody pomiaru.

Istnieją zwykle znaczne różnice odczytu między pomiarami przepływu przepływomierzem elektromagnetycznym a metodą rozcieńczenia zieleni indocyjaninowej. Dla przykładu (2) rzut minutowy serca psa ważącego 14—18 kg mierzony w spoczynku wynosi przy metodzie rozcieńczenia zieleni  $3845 \pm 104$  ml/min., przy przepływomierzu elektromagnetycznym  $2652 \pm 154$  ml/min. Przy wysiłku zwierzęcia różnice te są jeszcze większe  $8817 \pm 441$  i  $5356 \pm 194$  ml/min odpowiednio.

Całkowity opór naczyniowy oblicza się ze wzoru:

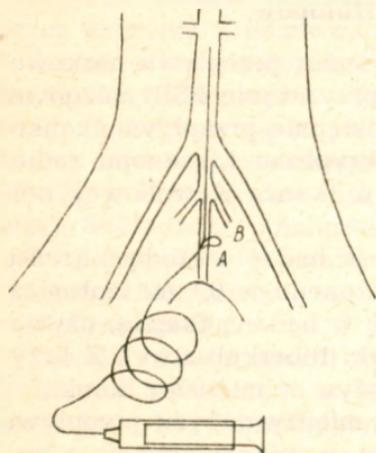
$$\text{CON} = \frac{\text{średnie ciśnienie tętnicze w mmHg} - \text{ośrodkowe ciśnienie żyłne w mmHg} \times 80}{\text{wskaźnik sercowy w l/min./m}^2} \text{ dyn} - \text{sek./cm}^5$$

Opór naczyniowy narządu oblicza się ze wzoru:

$$ONN = \frac{79920 \times \text{średnie ciśnienie tętnicze w mmHg}}{\text{średnie ciśnienie żyłne w mmHg} / \text{przepływ krwi przez narząd w ml/min.}} \text{ dyn — sek./cm}^5$$

### 14.3. Arteriografia tętnicy głównej i jej rozgałęzień u psa

Dla wykonania pojedynczej arteriografii należy odsłonić z cięcia długości 2 cm t. udową, wprowadzić do niej cewnik na żadaną wysokość oraz wstrzyknąć 5 — 10 ml 60 — 80%



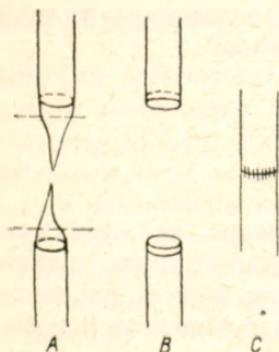
Ryc. 14.1. Technika arteriografii t. głównej i jej rozgałęzień u psa. Cewnik połączony ze strzykawką ze środkiem kontrastowym wprowadza się przez t. krzyżową (A), lub biodrową wewnętrzną (B) do t. głównej na żadaną wysokość. Pętla z cewnika, umieszczona pod skórą, pozwala na długotrwałe utrzymanie cewnika *in situ*.

środka kontrastowego. Tą drogą można uzyskać arteriogram t. głównej i jej odgałęzień oraz t. biodrowej i udowej po przeciwnej stronie niż wprowadzono cewnik.

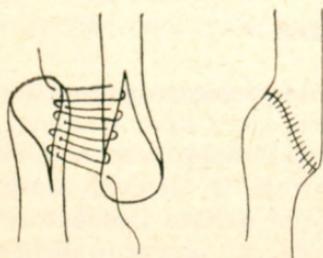
Dla jednoczesowego uwidocznienia obydwu tętnic biodrowych i udowych należy wprowadzić cewnik przez laparotomię do t. krzyżowej lub jednej z tętnic biodrowych wewnętrznych (ryc. 14.1.). Jest to technika stosowana do powtarzanych arteriografii. Cewnik można pozostawić w tętnicy przez kilka tygodni i wykonać w odstępach tygodniowych 6 — 10 arteriografii. Warunkiem długotrwałego utrzymania cewnika jest wykonanie zabiegu w warunkach aseptycznych oraz zapobieganie zakażeniu w miejscu wprowadzenia cewnika.

#### 14.4. Szew naczyniowy u zwierząt doświadczalnych

Przy zakładaniu szwu naczyniowego u zwierząt doświadczalnych obowiązują te same zasady, co w klinice. Pamiętać jednak należy, iż zwierzęta posiadają zdrowe, nie zmienione naczynia, które przy manipulacjach (zwłaszcza żyły) ulegają znacznemu obkurczeniu. Aby tego uniknąć, zaleca się ostrzyknięcie przydanki naczynia 1% roztworem polokainy lub ksylokainy. Ponieważ nawet u dużych zwierząt, jak pies, światło, zwłaszcza tętnic, jest niewielkie, zaleca się stosowanie szwu przerywanego. Bez względu należy unikać przypadkowego wszycia fragmentu przydanki w miejsce zespolenia naczyniowego (14.2.). Prowadzi to bowiem do szybkiego zamknięcia się zespolenia. Przy zespalaniu wąskich tętnic u psa, jak t. nerkowa, udowa, szyjna, a nawet płucna, zespolenie koniec do końca najlepiej wykonać zeszywając ze sobą dwie „łapy” (ryc. 14.3.). Nie tylko zapobiega to zwężeniu, ale daje pełną rozciągliwość ściany naczynia w miejscu szwu i pozwala na przenoszenie się fali tętna, jak w niezmienionej tętnicy.



Ryc. 14.2. Technika szwu naczyniowego: A — widoczny „namiot” z nadmiaru przydanki; B — stan po odcięciu nadmiaru przydanki; C — przerywany szew naczyniowy.



Ryc. 14.3. Technika zespolenia naczyniowego przy wąskich tętnicach, metodą dwu „łap”.

Nieco trudniejszy jest szew naczyniowy u małych zwierząt jak szczur czy mysz. Należy u nich zespałać odcięte naczynia z mankietem ze ściany większego naczynia, np. t. nerkowa z mankietem t. głównej. Należy używać lupy lub mikroskopu operacyjnego, narzędzi okulistycznych oraz szwów atraumatycznych 7—8—0.

#### **14.5. Trombendarterektomia**

Zabieg tego rodzaju wykonuje się dla badań gojenia się ściany tętnicy po trombendarterektomii. Zwierzęta doświadczalne mają zdrowe tętnice, toteż usunięcie błony wewnętrznej wraz z częścią błony środkowej jest bardzo trudne. Zabieg ten nie odpowiada temu, co widzimy u chorych z miażdżycowo zmienionymi tętnicami. Zwłaszcza u psa wszystkie warstwy ściany, szczególnie t. głównej, są silnie ze sobą związane. Technika zabiegu jest następująca: otwiera się podłużnie światło dużej tętnicy na odcinku kilku cm i zeskrobuje błonę wewnętrzną częściowo z elementami błony środkowej. Tętnicę zamyka się następnie pojedynczymi szwami atraumatycznymi. Nieco łatwiej udaje się wykonać ten zabieg u królika, gdzie błona wewnętrzna jest łatwo usuwana.

#### **14.6. Przeszczepy tętnicze**

Naturalne przeszczepy tętnicze wykonywano w warunkach doświadczalnych jako próby przed wykorzystaniem metody w klinice. W chwili obecnej problem ten zeszedł na dalszy plan, niemniej jednak należy wspomnieć o nim z racji postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie.

##### **14.6.1. Przeszczepy tętnicze allogenne**

Kilkucentymetrowe odcinki tętnicy pobiera się w warunkach pełnej jałowości. Światło ich wypłukuje się z krwi izotonicznym roztworem NaCl. Następnie przeszczepia bezpośrednio drugiemu zwierzęciu lub też przechowuje w suchym lodzie o temp.  $-70^{\circ}$  lub wyjaławia promieniami gamma i przeszczepia po pewnym czasie. Badania histologiczne przeprowadzone

po roku i dwu latach wykazują wyraźną przebudowę ściany tętnicy. Błona zewnętrzna zbudowana jest ze zbitej, częściowo zeszkliwiającej tkanki łącznej. Błona środkowa przedstawia się jako bezkomórkowe pasmo tkankowe z gęsto ułożonymi pasmami włókien sprężystych.

Należy pamiętać, iż przeszczepy tętnic u psa do takich tętnic jak udowa, biodrowa czy szyjna, ulegają często zamknięciu skrzepliną. Najlepszym miejscem do badań doświadczalnych nad przeszczepami tętniczymi jest brzuszny odcinek t. głównej.

#### **14.6.2. Przeszczepy tętnicze ksenogenne**

Przeszczepy tętnicze pochodzące od innego zwierzęcia ulegają wczesnie znacznym zmianom. Wynika to zapewne z reakcji immunologicznych zachodzących w ścianie przeszczepu. Przeszczepiona tętnica ulega workowatemu rozszerzeniu, a histologicznie stwierdza się ścięczenie błony środkowej oraz fragmentację i rozpad ziarnisty włókien sprężystych. Widoczne są także ogniska wapnienia, a na błonie wewnętrznej przyścienne skrzepliny.

#### **14.6.3. Przeszczepy żyłne do układu tętniczego**

Można tu wykonywać dwojakiego rodzaju: przeszczep odcinka żyły zastępujący tętnicę oraz przeszczep tzw. łąty żyłnej w ścianę tętnicy. Pierwszy wykonuje się jako przęsto dla przepływu krwi wokół miejsca niedrożności tętnicy, drugi w celu poszerzenia zwężonego światła tętnicy. Technika wykonywania tego rodzaju przeszczepów jest identyczna, jak w klinice. Wymienione wyżej przeszczepy doświadczalne służą badaniom hemodynamicznym oraz histologicznym przeszczepionej żyły. Ściana przeszczepu ulega zwłóknieniu w ciągu 4 tygodni. Jej wewnętrzna powierzchnia jest jednak pokryta prawidłowym śródbłonkiem, w ścianie zaś widoczne są wrastające naczynia odżywcze (2).

#### **14.6.4. Przeszczepy z tworzyw sztucznych**

Służą one badaniom nad odczynem histologicznym ze strony gospodarza oraz trwałością tworzywa znajdującego się w aktywnej biologicznie i chemicznie tkance przez okres kilku lat.

## 14.7. Tętniak dużych tętnic

Istnieje wiele metod wywoływania tętniaków dużych tętnic, jednakże żadna z nich nie jest w pełni skuteczna. Jedna z nich polega na wstrzyknięciu roztworu elastazy między błonę zewnętrzną i środkową t. głównej (2). W przypadku znacznego zniszczenia włókien elastycznych dochodzi czasami do ścięcia ściany i wytworzenia się tętniaka.

W innej metodzie wstrzykuje się w ścianę t. głównej 1—2 ml 70% jodowego wodnego środka kontrastowego (1).

Chirurgiczne wycięcie 60 — 70% zewnętrznej warstwy środkowej również prowadzi do wytworzenia się tętniaka.

Metoda wywoływania rozdzielającego tętniaka t. głównej u psa (3) polega na insuflacji w ścianę t. głównej piersiowej przez cienką igłę, wkłutą kolejno w kilka miejsc, dwutlenku węgla, doprowadzonego z butli pod ciśnieniem. Po wytworzeniu sztucznego kanału w ścianie tętnicy zamyka się tętnicę dwoma zaciskami dośrodkowo od miejsca oddzielonej błony wewnętrznej i przecina 50% obwodu. Przecięta błona wewnętrzna wystaje do światła tętnicy. Zamyka się zewnętrzną warstwę tętnicy pojedynczymi szwami i zdejmuje zaciski. Krew zaczyna płynąć nowo wytworzonym kanałem. Śmiertelność zwierząt z doświadczalnym rozdzielającym tętniakiem t. głównej piersiowej wynosi od 88 do 100%. Śmierć jest następstwem zamknięcia dużych odgałęzień t. głównej, a nie pęknięcia tętniaka.

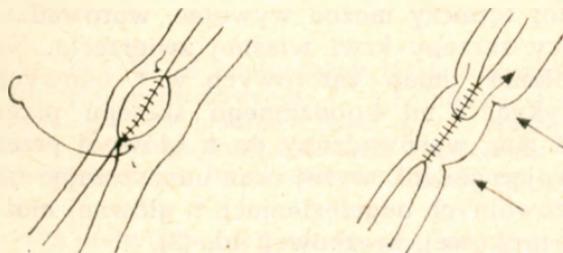
## 14.8. Przetoka tętniczo-żylna

Chirurgiczne połączenia między dużymi tętnicami i żyłami stanowią model doświadczalny do badań hemodynamicznych w tętnicy i w żyły oraz obserwacji zmian czynności serca przy znacznym przecieku z tętnicy do żyły. Sytuację tego typu obserwuje się w klinice przy urazowych lub też licznych wrodzonych przetokach tętniczo-żylnych.

Technika wykonania przetoki jest niezwykle prosta. Polega ona na zespoleniu bok do boku tętnicy z towarzyszącą jej żyłą (ryc. 14.4.). Jedyne problemy polegają na określeniu wielkości połączenia oraz na wybraniu do doświadczenia odpowiednich naczyń. Wiadomo bowiem, iż do badań nad ostrym przeciążeniem serca trzeba wykonać dużą przetokę między t. a ż. główną brzuszną, zaś do badań zmian hemodynamicznych

i angiograficznych w naczyniach między t. i ż. udową lub biodrową.

Zaburzenia hemodynamiczne, wynikające z istnienia przetoki tętniczo-żylniej, obliczono na modelu psa ze sztuczną przetoką, o znanej powierzchni przekroju, umieszczonej między t. główną brzuszną a żyłą główną dolną (1). Z badań tych wynika, iż wzrost przepływu całkowitego przez żyłę dośrodkową, wywołany obecnością przetoki o powierzchni 1%, 4%, 9%, 16% i 35% poprzecznego przekroju tętnicy, wynosi kolejno 25%, 42%, 69%, 155% i 286%. Natomiast wielkość przepływu przez przetokę w stosunku do przepływu całkowitego przez



Ryc. 14.4. Schemat techniki połączenia tętniczo-żylnego między t. i ż. udową psa. Strzałki wskazują miejsca, w których niewłaściwie założony szew naczyniowy może znacznie zwęzić światło naczyń, zmniejszając efekt hemodynamiczny przetoki.

żyłę dośrodkową, przy przetokach o powierzchni przekroju w stosunku do tętnicy 1%, 4%, 9%, 16% i 35% wynosi odpowiednio 10,4%, 40,1%, 60%, 65% i 57%. Bezwzględna wielkość przepływu wzrasta więc w miarę zwiększania powierzchni przecieku, natomiast procentowy przepływ przez przetokę w stosunku do przepływu całkowitego przez żyłę dośrodkową utrzymuje się przy dużych przetokach na stałym poziomie.

Krytyczna wielkość przetoki, powodująca ostrą sercową niewydolność krążenia u psa wynosiła 35% powierzchni poprzecznego przekroju tętnicy głównej brzusznej. Ciśnienie w tętnicy poniżej przetoki zmniejsza się proporcjonalnie do wzrostu powierzchni poprzecznego przekroju przetoki. Przy przetoce 35% ciśnienie w tętnicy poniżej obniżało się o 74%. Ciśnienie w żyłę komunikującej się z przetoką wzrastało w obwodowym jej odcinku kolejno o 25%, 81%, 117%, 175% i 186% przy przetokach o wielkości 1%, 4%, 9%, 16% i 35%.

## 14.9. Zakrzep i zator tętnicy

Zakrzep w tętnicy udowej psa można wywołać podwiązując ją poniżej odejścia t. udowej głębokiej oraz wstrzykując poniżej podwiązki za pomocą strzykawki skrzep własnej krwi.

Inna metoda polega na zamknięciu tętnicy dwoma zaciskami naczyniowymi, założeniu na tętnicę elektrody platynowej, przepuszczeniu przez nią prądu o natężeniu 10 — 15 mA przez 30 min. w jednym kierunku i przez następne 30 min. w drugim. Po godzinie usuwa się elektrodę oraz zaciski (1).

Jeszcze inna na wprowadzeniu do światła tętnicy przez niewielką arteriotomię ciała obcego (drotu, fragmentu protezy nylonowej).

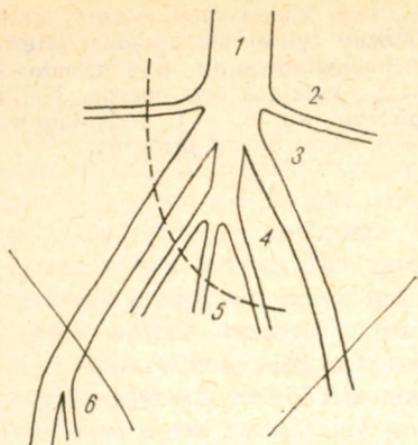
Doświadczalny zator tętniczy można wywołać, wprowadzając do światła tętnicy skrzepę krwi własnej zwierzęcia. Na przykład dla wywołania zmian zatorowych w t. udowych u psa można wstrzyknąć 6 ml 4-godzinnego skrzepu przez cewnik o średnicy 4 mm, wprowadzony do t. głównej przez t. krzyżową. Przesuwając cewnik wyżej oraz umieszczając go pod ekranem rtg w dowolnych odgałęzieniach t. głównej można wywołać zator t. nerkowej, kręzkowej itd. (2).

Można także podać skrzep lub roztwór tromboplastyny bezpośrednio do lewej komory. Jest to jednak obciążone znaczną śmiertelnością.

## 14.10. Niedokrwienie kończyn

Zwykle podwiązanie pojedynczych, dużych tętnic zaopatrujących kończynę w krew nie powoduje zaburzeń ukrwienia, jakie widzimy u człowieka. Wynika to z dwu zasadniczych różnic. Pierwsza to bardzo obfite krążenie oboczne u psa, druga to mała masa mięśniowa kończyn, stąd nie tak duże, jak u człowieka, zapotrzebowanie na krew. Zwykle podwiązanie t. głównej brzusznej nad rozwidleniem albo t. biodrowej, albo t. udowej nie prowadzi u psa do martwicy części kończyny tylnej.

Po podwiązaniu t. głównej tuż poniżej tętnic nerkowych ciśnienie w jej obwodowym odcinku obniża się przeciętnie jedynie do 50 mmHg. Należy pamiętać, iż w miejscu założenia podwiązki dojdzie po kilku dniach do martwicy ściany tętnicy i jej pęknięcia.



Ryc. 14.5. Układ anatomiczny tętnic kończyn tylnych psa (powyżej więzadła pachwinowego): 1 — t. główna, 2 — t. okrążająca biodro głęboka, 3 — t. biodrowa zewn., 4 — t. biodrowa wewn., 5 — t. krzyżowa, 6 — t. głęboka uda. Linia kreskowana wskazuje tętnice, które należy zamknąć, by doprowadzić do ostrego niedokrwienia kończyny.

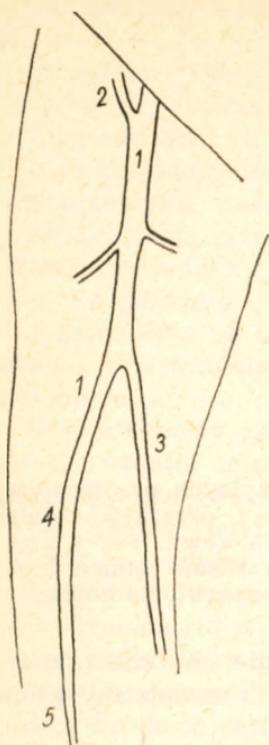
Po podwiązaniu t. biodrowej psa krążenie oboczne rozwija się natychmiast drogą przez t. biodrowe wewnętrzne, które osobno odchodzą od t. głównej (ryc. 14.5).

Po podwiązaniu t. udowej dopływ krwi do mięśni uda jest zachowany poprzez t. głęboką uda (ryc. 14.6.).

Dla wywołania pełnego niedokrwienia kończyny tylnej należy zamknąć t. główną brzuszną nad rozwidleniem, następnie obie tętnice biodrowe wewnętrzne, t. biodrową zewnętrzną po badanej stronie oraz t. udową po tej samej stronie (szczegóły patrz rozdział 11.5.3.).

#### 14.11. Niedokrwienie mózgu

Wywołanie doświadczalnego niedokrwienia mózgu u psa jest trudne, ponieważ podwiązanie jednej, a nawet 2 tętnic zaopatrujących mózg nie prowadzi do powstania wyraźnych neurologicznych objawów niedokrwienia. Opisano kilka metod, w tym wywołujące niedokrwienie mózgu wraz z innymi częściami ciała, oraz powodujące wybiórcze niedokrwienie samego mózgu. Do tych ostatnich należy podwiązanie tętnicy podstawnej mózgu oraz założenie na szyi pneumatycznego mankietu uciskającego naczynia. Inna metoda, to podwiązanie



Ryc. 14.6. Układ anatomiczny tętnic kończyny tylnej psa (poniżej więzadła pachwinowego): 1 — t. udowa, 2 — t. okalająca udo boczna, 3 — t. odpiszczelowa, 4 — t. podkolanowa, 5 — t. piszczelowa przednia.

t. podstawnej mózgu, przerwanie gałązek krążenia obocznego między tętnicami mięśniowymi a t. szyjnymi oraz czasowe zamknięcie t.t. szyjnych. Wszystkie te metody są dość skomplikowane chirurgicznie, nie dają poza tym gwarancji, czy krew nie będzie w dalszym ciągu dopływać do mózgu przez krążenie oboczne.

Najlepszą metodą wydaje się być opisana ostatnio przez Cantu (1), polegająca na zamknięciu t. głównej tuż nad zastawkami półksiężycowatymi, przy zachowaniu prawidłowego przepływu i ciśnienia w tt. wieńcowych i z możliwością przywrócenia w odpowiednim momencie przepływu i ciśnienia do wartości prawidłowych. Metoda ta polega na: 1) otwarciu klatki piersiowej z dostępem do łuku t. głównej, 2) wprowadzeniu do części wstępującej t. głównej cewnika połączonego ze zbiornikiem umieszczonym 110 cm nad poziomem serca, 3) skrwawieniu zwierzęcia z t. udowej do ciśnienia 50 mmHg, 4) zamknięciu części wstępującej łuku t. głównej nad wprowadzonym cewnikiem z pojemnikiem.

Ciśnienie w t.t. wieńcowych utrzymuje się w granicach pra-

widłowych, powstaniu nadciśnienia przeciwdziała zbiornik krwi 110 cm nad poziomem serca. Obwodowo od zacisku panuje niskie ciśnienie. W ciągu 30 — 60 sek. po zamknięciu t. głównej krzywa eeg staje się płaska, zwierzęta tracą własny oddech, odruch źreniczny oraz reakcję na ból. Przy niedokrwieniu trwającym do 30 min. śmiertelność zwierząt nie przekracza 20%. Badanie następstw niedokrwienia najlepiej wykonywać w pierwszych dwu godzinach po przywróceniu prawidłowego przepływu przez mózg.

Inna metoda, opisana przez Pattersona (3), dająca wybiórcze niedokrwienie mózgu polega na zamknięciu światła tętnic przebiegających wokół rdzenia kręgowego oraz uciśnięciu naczyń szyi przez 2 mankiety pneumatyczne umieszczone wokół szyi. W pierwszym etapie zamyka się światło tętnic biegnących na tylnobocznych powierzchniach rdzenia szyjnego oraz t. rdzeniowej przedniej. W drugim zamyka się duże tętnice szyi pneumatycznym mankietem wypełnionym powietrzem pod ciśnieniem 1000 mmHg ponad ciśnienie zewnętrzne. Metoda ta pozwala na uzyskanie pełnego niedokrwienia mózgu w 85% przypadków. W pozostałych 15% środek kontrastowy wstrzyknięty do łuku t. głównej przechodzi do tętnic zaopatrujących mózg, mimo zamknięcia światła wszystkich chirurgicznie dostępnych tętnic.

Metoda wybiórczego zamknięcia t. środkowej mózgu u psa została opisana szczegółowo przez Owena (2).

## **14.12. Niedokrwienie wątroby, jelita, płuca, nerki**

**Patrz rozdz. 16.7, 18.5, 13.6, 19.7.**

## **14.13. Miażdżycy doświadczalna**

Chcąc zająć się zagadnieniem doświadczalnej miażdżycy u zwierząt, należy najpierw ustalić kryteria oceny zmian miażdżycowych, pamiętać o różnicach w czasie występowania oraz rodzaju zmian u człowieka i zwierzęcia. Ponieważ brak jest dotychczas etiologicznej i klinicznej definicji miażdżycy, wszelkie porównania mogą być oparte wyłącznie na obserwacjach morfologicznych.

Morfologiczne zmiany w tętnicach w miażdżycy polegają

na pojawieniu się w ich ścianie ciał tłuszczowych wykrywalnych barwieniem histologicznym oraz na zmianach w strukturze ściany wywołanych z jednej strony bujaniem komórek, z drugiej ich degeneracją i martwicą.

Zmiany morfologiczne u człowieka rozwijają się przez wiele dziesiątków lat i wyglądają w kolejności pojawiania się następująco: mięśniowo-sprężyste zgrubienie błony wewnętrznej, fatty streaks, blaszki włókniste, powikłania (martwica, owrzodzenia, zakrzepy), zmiany kliniczne. Zmiany u zwierząt doświadczalnych powinny przebiegać w tej samej kolejności.

W każdym więc eksperymencie należy zadać sobie pytanie: czy stwierdzone zmiany przypominają zmiany u ludzi, a następnie czy zmiany doświadczalne są częścią procesu, który przypomina rozwój miażdżycy u człowieka.

Zmiany powstałe spontanicznie u zwierząt, jak i wywołane sztucznie zmiany miażdżycowe różnią się znacznie od tego, co spotykamy u człowieka. Zmiany występujące u świń wydają się być najbardziej zbliżone do obrazów obserwowanych u ludzi. Wynika to z faktu, iż struktura histologiczna tętnic świni jest bardzo podobna do struktury tętnic człowieka, dalej u obu gatunków zmiany obejmują zwykle tętnice: główną, wieńcowe i mózgowie. Dalej złogi ciał tłuszczowych stwierdza się u świń już we wczesnym okresie życia, towarzyszy temu nadmiar lipidów w surowicy, ciała tłuszczowe znajdują się w komórkach mięśni gładkich błony środkowej, komórki te proliferują, a następnie migrują do błony wewnętrznej, gdzie tworzą płytki miażdżycowe. Zmiany włókniste pojawiają się jako następstwo odkładania się tłuszczów. Wreszcie zmiany rozwijają się najpierw w t. głównej piersiowej, a dopiero później w innych odcinkach układu tętniczego.

Zmiany powstałe u szczurów różnią się znacznie od tego, co widzimy u człowieka. U zwierząt tych szczególnie łatwo rozwijają się zmiany martwicze w tętnicach. Należy więc pamiętać o odróżnieniu zmian pomartwiczych od właściwych zmian miażdżycowych.

Zmiany spotykane u psa są zwykle bardzo niewielkie, charakteryzują się bardzo niewielką zawartością substancji tłuszczowych i histologicznie różnią się znacznie od zmian u ludzi.

Doświadczalną miażdżycę u zwierząt można wywoływać przewlekłym podwyższeniem poziomu lipidów w surowicy, połączeniem hiperlipemii z uszkodzeniem ściany tętnicy, połączeniem hiperlipemii z doświadczalnym zakrzepem tętnicy.

### 14.13.1. Egzogenna hiperlipemia

Jeśli podniesie się sztucznie poziom cholesterolu w surowicy zwierzęcia i utrzymuje ten stan przez wiele miesięcy, można doprowadzić do nagromadzenia się w wewnętrznych warstwach ściany tętnicy komórek piankowatych wypełnionych lipidami. Komórki te pojawiają się tylko w ścianie tętnic, a nie żył, i to w miejscach szczególnie narażonych na uraz, jak zwężenia, rozgałęzienia itp. Zmiany postępują od t. głównej i tt. wieńcowych w kierunku obwodowym do mniejszych tętnic. Wysokie ciśnienie krwi przyspiesza rozwój zmian lipidowych w tętnicy. Dzieje się tak w doświadczalnym nadciśnieniu tętniczym u psa, szczura i królika, a także w przypadku miejscowego nadciśnienia wywołanego połączeniem końca jednej t. biodrowej do boku drugiej. Podobne zmiany można spotkać w przeszczepionym do t. głównej królika z hipercholesterolemią odcinka żyły. Przy utrzymującej się długotrwale hipercholesterolemii lipidy przenikają do głębszych warstw tętnicy i komórki warstwy środkowej stopniowo zamieniają się w komórki piankowate.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż opisane zmiany powstają w następstwie egzogennej hiperlipemii. Natomiast endogenne hiperlipemie, wywołane np. glukokortykoidami czy alloksanem, nie prowadzą do powstania zmian aterogennych.

Dalsze podawanie w diecie cholesterolu prowadzi do rozwinięcia się późnych zmian aterogennych, jak ogniska miażdżycowe otoczone torebką, wypełnione masami tłuszczowymi, zniszczenie warstwy środkowej, wapnienie, kapilaryzacja, krwotoki do ściany, owrzodzenia, nacieki limfocytarne i komórki olbrzymich.

### 14.13.2. Uszkodzenie ściany tętnicy + hiperlipemia

Wykazano już dawno, że jeśli uszkodzić w jakikolwiek sposób ścianę tętnicy, a następnie wywołać egzogenną hiperlipemię, wówczas zmiany miażdżycowe rozwiną się szybko w odcinku uszkodzonej tętnicy. Tętnicę można uszkodzić kauteryzacją, urazem chirurgicznym, podawaniem adrenaliny lub witaminy D, rozciągnięciem, mrożeniem, zaturem lub zakrzepem. W uszkodzonej tętnicy przy standardowej hipercholesterolemii zmiany miażdżycowe mogą rozwinąć się w ciągu 2 tygodni, podczas gdy w okolicach nieuszkodzonych dopiero w ciągu 2 miesięcy. Poza tym do powstania nasilonych zmian

aterosklerotycznych w uszkodzonej tętnicy wystarczają mniejsze dawki cholesterolu niż w tętnicy nieuszkodzonej.

### **14.13.3. Doświadczalny zakrzep tętnicy + hiperlipemia**

Aby udowodnić, iż zmiany zakrzepowe predysponują do powstawania zmian miażdżycowych, należy najpierw skutecznie wywołać zakrzep tętniczy (patrz rozdział 14.9, 14.15), co jest dość trudne. Stwierdzono, iż u podstawy zorganizowanych skrzeplin, wywołanych wstrzykiwaniem do tętnicy skrzepów lub tromboplastyny, można znaleźć komórki zawierające złogi tłuszczowe. Podobne zmiany napotkano w skrzeplinach pochodzących z serca, które zostały tam wytworzone wstrzykiwaniem środków zakrzepowych oraz w skrzeplinach przyściennej t. głównej, wywołanych ciałem obcym wprowadzonym do światła tętnicy.

Zwierzęta doświadczalne możemy podzielić na odporne na wywołanie zmian miażdżycowych i skłonne do tych zmian. Do pierwszej grupy należy pies, szczur, do drugiej świnia, kurczę, królik, niektóre małpy.

### **14.13.4. Miażdżyca doświadczalna u różnych zwierząt**

**Świnia.** Dieta bogatocholesterolowa prowadzi u świni do pojawienia się w tętnicach zmian przypominających nie powikłane obrazy miażdżycy ludzkiej. Nie stwierdza się więc krwotoków do ściany naczynia, owrzodzeń i zakrzepów. Rozwojowi zmian w tętnicach towarzyszy wysoki poziom cholesterolu w surowicy krwi oraz zmiany w układzie krzepnięcia.

**Królik.** Karmiąc królika cholesterolem można wywołać zmiany w błonie wewnętrznej, zwane cholesterol arteriosclerosis. Są one szczególnie interesujące dla anatomopatologów zajmujących się zagadnieniem odkładania się tłuszczów w ścianie naczyń. Powstałe zmiany nie odpowiadają jednak tzw. fatty streaks, spotykanym u człowieka. Dietę z zawartością 1% cholesterolu podaje się królikowi dwa razy przez 2 miesiące z przerwą dwumiesięczną.

**Gołąb.** Miażdżyca u gołębi może być wywołana przewlekłą dietą zawierającą duże ilości oleju arachidowego i cholesterolu przy jednoczesnym zahamowaniu czynności tarczycy lub też samą dietą wysokocholesterolową.

**Szczur.** Szczur jest zwierzęciem, u którego łatwo stosować standardową i dokładnie wagowo obliczoną dietę. W warunkach prawidłowych zmiany miażdżycowe występują wyjątkowo. Aby wywołać doświadczalne zmiany miażdżycowe, należy utrzymać u szczura stan znacznej hiperlipemii przez okres kilkunastu miesięcy. Standardowa dieta dla wywołania miażdżycy u szczurów wygląda następująco:

tłuszcz (masło śmietankowe lub orzechowe)	40%
cholesterol	5%
propylotiouracyl	0,3%
cholan sodu	2%
glukoza	19,7%
kazeina	20%
witamina	2%
cholina	1%
mieszanka soli	4%

Stosując tego rodzaju dietę przez kilkanaście miesięcy udaje się wywołać w dużych tętnicach szczura zmiany mniej więcej podobne do spotykanych w miażdżycy ludzkiej. Największe zmiany rozwijają się w brzuszonym odcinku t. głównej. Polegają one u szczura na odkładaniu się tłuszczu w komórkach błony środkowej, rozpadzie błony sprężystej wewnętrznej, pojawianiu się komórek piankowych. Wyjątkowo rzadko stwierdza się zakrzepy przyścienne i to tylko wówczas, gdy tłuszcz znajduje się w komórkach śródbłonka i błony środkowej. Nie stwierdza się zmian martwiczych i owrzodzeń powierzchni śródbłonkowej.

**Pies.** Zasada wywoływania zmian miażdżycowych u psa polega na podawaniu diety wysokocholesterolowej oraz wyłączeniu czynności tarczycy za pomocą tyreoidektomii lub podawaniu środków wolotwórczych.

Psu wykonuje się całkowitą tyreoidektomię, a następnie podaje przez kilka miesięcy dietę zawierającą 5% cholesterolu oraz 50 000 j. witaminy D dziennie. Zmiany aterosklerotyczne rozwijają się w ciągu 2 — 7 miesięcy.

Druga metoda polega na podawaniu psu w diecie przez okres 4 miesięcy 1% cholesterolu oraz 100 mg/kg ciężaru ciała tiouracylu.

Zmiany spotykane u psa różnią się, między innymi, tym od zmian występujących u człowieka, że rozwijają się przede wszystkim w małych tętnicach, a nie w tętnicy głównej, poza tym w błonie środkowej, a nie wewnętrznej.

#### **14.14. Doświadczalny zastój żylny w kończynach**

Zamknięcie w jednym miejscu ż. udowej lub biodrowej albo ż. głównej dolnej poniżej żył nerkowych prowadzi u psa jedynie do trwającego kilka dni wzrostu ciśnienia żylnego w kończynie. Szybko rozwijające się krążenie oboczne powoduje, iż ciśnienie żylnie obniża się, a niewielkie kliniczne objawy zastoju żylnego ustępują po kilku dniach. Początkowy zastój żylny powoduje zwiększoną filtrację kapilarną, jednak ze względu na szybkie otwieranie się dróg krążenia obocznego oraz na wydolny układ naczyń chłonnych, przez które odpływa nadmiar płynu tkankowego, nie stwierdza się obrzęku kończyny.

##### **14.14.1. Zamknięcie żył kończyny tylnej**

W celu wywołania długotrwałego zastoju żylnego w kończynie należy zamknąć główne żyły w kilku miejscach lub na długich odcinkach. Stosowana przez autorów metoda polega na podwiązaniu ż. udowej bez uszkodzenia naczyń chłonnych, a następnie wstrzyknięciu do obwodowej żyły środka obliterującego naczynia. Może to być 40% roztwór glukozy lub też środek stosowany do zamykania żyłaków u ludzi. Przedstawiona metoda pozwala na wywołanie obrzęku żylnego kończyny, w niektórych przypadkach trwającego nawet kilka lat.

##### **14.14.2. Zamknięcie ż. głównej dolnej poniżej ż.ż. nerkowych**

Po podwiązaniu ż. głównej dolnej obwodowo od żył nerkowych krew odpływa z kończyn dolnych poprzez żyły lędźwiowe i żyły splotu przedkręgosłupowego do ż. nieparzystej i prawego przedsionka. Przepływ przez tę ostatnią żyłę wzrasta u psa z przeciętnie od 186 ml do 242 ml, a więc o 30%. Nie stwierdza się obrzęku kończyn.

##### **14.14.3. Zamknięcie ż. głównej dolnej powyżej ż.ż. nerkowych**

Zamknięcie ż. głównej dolnej powyżej ż.ż. nerkowych na okres 1 godz. nie prowadzi do śmierci zwierzęcia. Natych-

miast po założeniu zacisku na żyłę, ciśnienie w miejscu poniżej zaciśnięcia wzrasta do 100 mmHg, by obniżyć się po 30 min. do 30 mmHg.

Podwiązanie u psa ż. głównej dolnej powyżej ż.ż. nerkowych z reguły prowadzi do śmierci w ciągu kilku do kilkunastu godzin. (2). Na sekcji stwierdza się obrzęk i krwotoki do obu nerek, krwisty płyn w jamie otrzewnej, świeże zakrzepy w żyłach poniżej podwiązki oraz obrzęk obu kończyn tylnych.

W celu stopniowego wywołania niedrożności ż. głównej powyżej ż.ż. nerkowych najlepiej jest wyciąć 3-centymetrowy odcinek tej żyły i natychmiast wszyć go z powrotem lub też wstawić na jego miejsce przeszczep z żyły allogennej. Alloprzeszczepy żyłne umieszczone w tej okolicy zamykają się powoli i stopniowo rozwija się wokół nich krążenie oboczne. Zwierzęta z reguły przeżywają ten zabieg. (1).

#### **14.14.4. Zamknięcie ż. głównej górnej**

Zamknięcie ż. głównej górnej na okres 1 godz. powoduje natychmiastowy wzrost ciśnienia obwodowo od zacisku z 6—0 mmHg do 140 mmHg. Po około 30 min. ciśnienie normalizuje się na wysokości 60 mmHg. W pierwszej godzinie nie obserwuje się po zamknięciu ż. głównej górnej zaburzeń oddychania.

#### **14.15. Doświadczalny zakrzep żylny**

Istnieje wiele metod wywoływania doświadczalnego zakrzepu żylnego. Znaczna liczba tych metod świadczy, iż żadna z nich nie jest w 100% skuteczna oraz że trudno jest wystandaryzować zakrzep tak, by poszczególne doświadczenia były ze sobą porównywalne.

Z dawnych metod (5,7,10) należy wymienić zwężenie podwiązką żyły w dwu miejscach w odstępnie 3 cm, dalej podwiązanie jak wyżej, łącznie z silnym rozciągnięciem odcinka żyły między podwiązkami lub miażdżeniem go klemem naczyniowym. Inna metoda polega na wydzielaniu kilkucentymetrowego odcinka naczynia, przecięciu połowy jego obwodu, założeniu szwu na miejsce przecięcia, a następnie podanie do tego odcinka naczynia 5% roztworu moruanu sodu. Podawa-

nie do światła naczyńia środków obliterujących lub trombiny może doprowadzić do powstania zakrzepu miejscowego.

Opisano metodę wytwarzania w żyłach zakrzepu, w skład której wchodzi założenie dwu podwiązek częściowo zamykających światło żyły w odstępie kilku cm, przecięciu światła żyły i wprowadzeniu do tego odcinka skrzepu krwi, przygotowanego w probówce. Przepuszczenie dodatnich ładunków elektrycznych przez ścianę naczyńia prowadzi również do powstania przyściennej skrzepliny.

Wycięcie odcinka żyły tak dużej, jak ż. główna dolna, a następnie wszycie w to samo miejsce, prawie zawsze prowadzi do powstania zakrzepu w autotransplantowanym odcinku.

Heparyna oraz pochodne dikumarolu zdecydowanie zapobiegają wytworzeniu się zakrzepu doświadczalnego. Należy więc pamiętać o tym w badaniach nad doświadczalnym leczeniem zakrzepów środkami przeciwzakrzepowymi. Wyniki badań eksperymentalnych dają z reguły bardzo dobre wyniki, co nie odpowiada sytuacji klinicznej.

Trudności z wytworzeniem zakrzepu wynikają, między innymi, z wysokiej aktywności fibrynolitycznej osocza zwierząt doświadczalnych, a zwłaszcza psa. Aktywacja fibrynolizy następuje natychmiast po wytworzeniu zakrzepu. Nawet samo czasowe zamknięcie żyły bardzo silnie aktywuje proces fibrynolizy. Śródbłonek żylny ma silne zdolności fibrynolityczne, znacznie większe niż śródbłonek tętnicy.

#### **14.15.1. Zakrzep żył kończyny tylnej**

a. Metoda dająca prawie 100% powodzeń polega na podwiązaniu głębokiej żyły okalającej biodro, ż. biodrowej wspólnej i wewnętrznej oraz wstrzyknięciu do żyły grzbietu kończyny 0,5 g sproszkowanej gąbki hemostatycznej zawieszanej w 30 ml roztworu NaCl (2).

b. U królików podwiązuje się obustronnie ż. ż. udowe, a następnie uderza 50-krotnie w każde udo wyściełanym młotkiem. Uraz kończyny jest niezbędny dla wywołania zakrzepu. Samo podwiązanie żyły nie jest metodą wystarczającą (3).

c. Inna metoda wywołania zakrzepów żylnych polega na wprowadzeniu do światła żyły dwu złotych elektrod i podłączeniu ich do suchej baterii na okres 2 godz. Prąd o natężeniu 5 mA powoduje powstanie skrzepliny przyściennej.

d. Kolejny sposób wywoływania zakrzepu żylnego u królika (6) polega na zamknięciu powierzchownych żył kończyny opaską elastyczną, a następnie wstrzyknięciu do jamy szpikowej tromboplastyny. Technika wykonania wygląda następująco: do dolnej nasady kości piszczelowej, tuż poniżej zewnętrznej główki kości strzałkowej, wprowadza się na głębokość 5—8 mm igłę o średnicy 1,5 mm. Usuwa się mandaryn z igły i sprawdza, czy wypływa z niej krew, co świadczy, iż znajduje się ona w jamie szpikowej. Jeśli próba wypada dodatnio, wprowadza się igłę nieco wyżej. Następnie zakłada się na udo zacisk gumowy tak, by ż. odpiszczelowa stała się wyczuwalna. Z kolei do jamy szpikowej wstrzykuje się 5 mg trombokinazy w 0,5—1 ml 0,9% roztworze NaCl. Należy to uczynić powoli, ponieważ przy szybkim wstrzykiwaniu trombokinaza może przedostać się do krążenia ogólnego i wywołać tam powstanie skrzepów. Następnie po 6—10 min. zdejmuje się zacisk. W większości przypadków w żyłę znajduje się luźny skrzep. Przez igłę znajdującą się w jamie szpikowej można wykonać flebografię przezkrośną, pozwalającą na uwidocznienie skrzepliny.

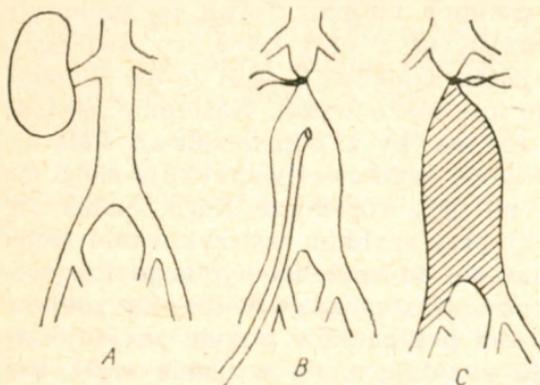
U szczura można stosować identyczną technikę wywoływania zakrzepu, podając trombokinazę do dolnego odcinka kości udowej.

e. Doświadczalna *phlegmasia cerulea dolens*. Z cięcia w okolicy pachwinowej wydziela się tętnicę i żyłę udową. Pod wypreparowanymi naczyniami zakłada się na kończynę opaskę gumową zamykając w ten sposób światło wszystkich żył i tętnic, poza wydzielonymi naczyniami udowymi. Następnie zamyka się ż. udową. Po całkowitym zamknięciu odpływu żylnego ciśnienie w żyłach obwodowych podnosi się z 5 do 100 mmHg. Po 1 godz. pojawia się obrzęk kończyny, wybroczyny do skóry, pęcherze naskórkowe. Przepływ krwi przez tętnicę udową obniża się prawie do zera. W 24 godz. po założeniu zacisku u 60% psów pojawiają się zakrzepy w tętnicach. Śmiertelność wśród psów po tego rodzaju zabiegu wynosi po 24 godz. 33% (8).

#### 14.15.2. Zakrzep ż. głównej dolnej

a. Żyłę główną dolną zaciska się na krótką chwilę twardym zaciskiem w kilku miejscach poniżej ujścia ż.ż. nerkowych, następnie powyżej tych miejsc zakłada się zacisk na okres 30 min. Następnie zdejmuje się go, a w miejscu poniżej niego

wytwarza się przyścienna skrzeplina, którą stwierdza się w 80% przypadków w ciągu pierwszej doby. Jeszcze po 4 dniach procent ten utrzymuje się w granicach 80, by obniżyć się do 60 po upływie tygodnia. W metodzie uwzględniony jest zastój krwi oraz uszkodzenie błony wewnętrznej (9).



Ryc. 14.7. Schemat metody wywoływania zakrzepu ż. głównej dolnej (wg Just-Viera).

b. Anderson i Shields (1) opisali zmodyfikowaną później (4) metodę wywoływania zakrzepów ż. głównej dolnej, polegającą na podwiązaniu ż. głównej poniżej ż.ż. nerkowych za pomocą podwiązki katgutowej, a następnie wprowadzeniu do odcinka żyły z zalegającą krwią cewnika sercowego na okres 30 min. (ryc. 14.7.). Skrzep, który powstaje w żyłę, ma zwykle długość kilku cm.

#### 14.16. Rekanalizacja zakrzepów żylnych

Model doświadczalny zakrzepu żylnego służy nie tylko badaniom nad zaburzeniami hemodynamicznymi, powstałymi w następstwie zamknięcia światła żyły, także nad procesem organizacji i rekanalizacji skrzepliny oraz zmianami w ścianie żyły i w zastawkach (2, 3).

Zakrzep dużej żyły psa (biodrowej, głównej dolnej) wykonuje się typowo (patrz rozdział 14.15). Obserwacje zmian w żyłę należy prowadzić przez 2 lata. Czas rekanalizacji doświadczalnego zakrzepu żylnego u psa trwa od 1 do 2 lat. Dla obserwacji rekanalizacji należy wykonywać okresowe badania flebograficzne i histologiczne.

Flebografia wykonana w ciągu pierwszych miesięcy po wytworzeniu zakrzepu wykazuje całkowitą niedrożność żyły oraz krążenie oboczne.

Wykonana zaś w okresie udrożnienia się żyły wykazuje zwężenie światła, wpuklanie się resztek skrzepliny do światła, powodując nierówny zarys ściany. Zniszczenie zastawek prowadzi do cofania się środka kontrastowego.

Badania histologiczne wykazują, iż w ciągu 4—6 miesięcy skrzeplina ulega obkurczeniu i powstają w niej szczeliny pokryte śródbłonkiem, stanowiące drogę przepływu krwi. Po 8—12 miesiącach skrzeplina jest jeszcze bardziej obkurczona i zwykle przemieszczona obwodowo ku ścianie żyły tak, iż pozostaje z niej tylko podłużne zgrubienie przylegające do ściany żyły. Badanie histologiczne ściany żyły wykazuje zmiany szklisto-włókniste we wszystkich warstwach oraz częściowy zanik włókien sprężystych w błonie środkowej.

Na proces rekanalizacji doświadczalnego zakrzepu żylnego nie ma wpływu leczenie przeciwzakrzepowe.

Rekanalizacji ulegają także zamknięte skrzepliną przeszczepy autogenne żył. Wiadomo powszechnie, iż co najmniej 70% przeszczepów żylnych ulega zamknięciu skrzepliną w ciągu pierwszych dni. Z tego połowa ulega samoistnemu udrożnieniu w ciągu kilku miesięcy (1).

#### 14.17. Przeszczepy żyłne

Doświadczalne przeszczepy żyłne wykonywano w ramach badań nad możliwością zastosowania tego rodzaju zabiegu u ludzi z niedrożnością ż. głównej górnej lub dolnej poniżej ż.ż. nerkowych. Technika wykonania przeszczepu doświadczalnego jest bardzo prosta, wymaga jednak szczególnej delikatności. W zasadzie wszystkie przeszczepy, zarówno auto-, jak i allogenne zamykają się po kilku dniach. Część z nich ulega rekanalizacji po kilku miesiącach (1).

Sztuczne przeszczepy teflonowe dla uzupełnienia ubytków ż. głównej dolnej poniżej ujścia ż.ż. nerkowych ulegają zamknięciu w 100% przypadków. Natomiast przeszczepy takie umiejscowione powyżej ujścia ż.ż. nerkowych pozostają drożne w 60% przypadków, prawdopodobnie wskutek dużego przepływu krwi na tym odcinku układu żylnego (3).

## 14.18. Normy przepływu, ciśnień i składu chłonki

Tabela 14.4.

Przepływ chłonki w różnych okolicach ciała i narządach u psa (o ciężarze 16 — 18 kg), w znieczuleniu ogólnym nembutalem (wg Courtice, 1951)

Naczynia chłonne	Ilość chłonki ml/godz.	Zawartość białka całkowitego w chłonce	
		g/100 ml	g/dzień
Przewód piersiowy	26	4,1	26,1
Prawy przewód piersiowy	2,3	3,7	2,0
Szyja	2,2	2,8	1,3
Kończyny przednie	3,8	1,3	1,2
Kończyny tylne	2,2	1,8	1,0
Wątroba	13,6	4,39	14,0
Serce	3,2	3,69	2,8
Płuco	0,1 — 0,3	3,7	0,18
Jelito	12,2	4,0	12,0
Nerka	8,0	1,71—3,98	7,0

Tabela 14.5.

Białka chłonki królika i szczura (w g ‰)

Naczynia chłonne	Zawartość białka	
	królik	szczur
Przewód piersiowy	3,4	3,2
Wątroba	5,90	4,10
Jelito	5,82	4,10

Tabela 14.6.

Średni przepływ chłonki przez przewód piersiowy u różnych zwierząt

Gatunek zwierzęcia	ml/godz.	ml/kg/godz.	ml/dzień	Liczba limfocytów w chłonce w mm <sup>3</sup> × 10 <sup>3</sup>
Pies	8,6—23,6	1,7—2,4	675—1000	7,2
Królik	4,0— 4,6	2,2—2,4	111—140	32,3—36,1
Szczur	0,88	2,0—2,1	10—11	31,5
Mysz	0,88		2—3	ok. 30



spowodować nieprawidłowy odczyt. Chcąc zmierzyć ciśnienie w przewodzie piersiowym lub zbiorniku mleczu wprowadzamy do nich igły połączone szczelnie z manometrem i czekamy 3—5 min. do chwili ustalenia się ciśnienia. Pomiar ciśnienia w naczyniach narządów czy kończyn są trudniejsze — wprowadzona do światła naczynia narządu igła zwykle zamyka jego światło. Jeśli narząd lub naczynie nie są poruszane, odczyt będzie prawidłowy. Natomiast uciśnięcie narządu lub ruch kończyny spowodują wysoki wynik odczytu, wynikający z zastojów chłonki w naczyniu zamkniętym igłą.

### **14.19.2. Pomiar przepływu**

Jednym z najlepszych sposobów pomiaru przepływu jest stworzenie zewnętrznego drenażu chłonki z badanego naczynia i zbieranie jej do kalibrowanego naczynia. Ponieważ chłonka, zwłaszcza o dużej zawartości białka, łatwo krzepnie, należy badanemu zwierzęciu podać heparynę w dawce 1 mg/kg ciężaru ciała. Przy bardzo małych wypływach należy zbierać chłonkę do szczelnie zakrytych naczyń, aby uniknąć wyparowania wody, a tym samym błędnego odczytu objętości.

### **14.19.3. Pomiar ciśnienia płynu międzykomórkowego**

Pomiary tego typu wykonuje się w badaniach nad obrzękami, równoległe z pomiarami ciśnień w naczyniach chłonnych i krwionośnych. Opisano 2 metody pomiaru ciśnienia płynu tkankowego. Pierwsza (1) polega na umieszczeniu w tkance podskórnej kończyny lub badanym narządzie kulki Guytona i mierzeniu ciśnienia płynu znajdującego się w jej wnętrzu. Kulka taka, o średnicy 1,5 cm, wewnątrz pusta, ma około 100 otworów o średnicy 1mm. Po wszczepieniu jej do tkanki wypełnia się ona w ciągu 3—4 tygodni tkanką łączną, w samym środku pozostaje jednak przestrzeń wypełniona płynem. Przestrzeń ta oraz znajdujący się w niej płyn imitują przestrzeń międzykomórkową wypełnioną płynem międzykomórkowym. Do przestrzeni tej wprowadza się cienką igłą połączoną z manometrem i mierzy ciśnienie. W warunkach prawidłowych jest ono zawsze poniżej zera, w granicach od — 1 do — 7 mmHg.

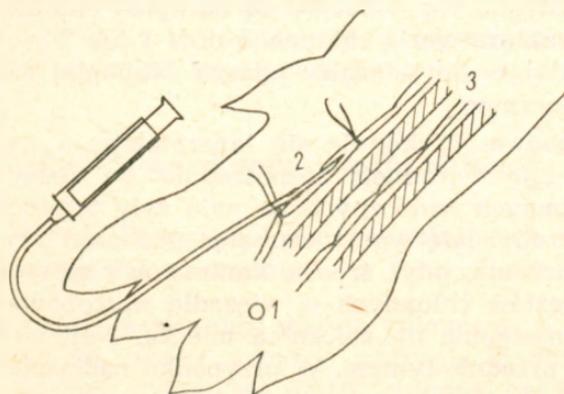
Druga metoda, nazwana metodą knota, polega na wprowadzeniu do badanej tkanki lub narządu cewnika wypełnionego

watą przesyconą fizjologicznym roztworem NaCl. Wata wystaje na odległość 0,5 cm z cewnika, połączonego z manometrem. Płyn znajdujący się w wystającym „knocie” łączy się z płynem tkankowym. Tą drogą przenoszą się ciśnienia panujące w przestrzeni międzykomórkowej. Ciśnienia mierzone tą metodą są również ujemne: w granicach od — 1 do — 3,5 mmHg.

## 14.20. Limfografia doświadczalna

### 14.20.1. Limfografia rentgenowska

**Limfografia kończynowa.** Technika limfografii kończynowej u psa jest następująca: W skórę grzbietu kończyny wstrzykuje się 0,2 ml 5% roztworu błękitu patentowego. Miejsce wstrzyknięcia masuje się przez 10—20 sek., następnie 2 cm powyżej nacina się skórę podłużnie na przestrzeni 2 cm (ryc. 14.8.). W tkance podskórnej widoczne są biegnące wzdłuż żyły grzbietu kończyny naczynia chłonne o średnicy 0,5—1,0 mm. Jedno z naczyń preparuje się delikatnie i zakłada na nie 2 podwiązki 5—0, pozostawiając je nie zawiązane. Służą one do rozciągnięcia naczynia w czasie wkłuwania igły. Do światła naczynia wprowadza się możliwie najcieńszą igłą połączoną z drenem i strzykawką wypełnioną lipidolem ultrafluid. W celu uwidocznienia naczyń chłonnych kończyny oraz naczyń i węzłów biodrowych podaje się w każdą kończynę (powoli w ciągu 5 min.) po 5 ml środka kontrastowego. Zdję-



Ryc. 14.8. Technika limfografii kończynowej u psa: 1 — miejsce wstrzyknięcia błękitu patentowego, 2 — naczynie chłonne na nitkach, z umieszczoną wewnątrz igłą, 3 — żyła grzbietu kończyny.

cia rtg wykonuje się po podaniu części lub całej dawki środka kontrastowego, w zależności od celu doświadczenia.

**Limfografia zbiornika mleczu oraz przewodu piersiowego u psa.** Technika limfografii jest taka sama, jak limfografii kończynowej. Różnica polega na podaniu znacznie większej ilości środka kontrastowego, a mianowicie 15 — 20 ml. W początkowym okresie uwidaczniają się zaotrzewnowe drogi chłonne i zbiornik mleczu. Ta część układu chłonnego ma u psa dość dużą objętość, stąd konieczność podania tak dużej dawki środka kontrastowego. Dalej uwidacznia się lewy przewód piersiowy aż do miejsca ujścia w lewym kącie żylnym. Psy znoszą bez powikłań dawki lipidolu nawet powyżej 1 ml/kg.

**Limfografia szyjna.** Technika limfografii w tej okolicy polega na wstrzyknięciu 0,2 ml błękitu patentowego w skórę w okolicy kąta żuchwy. Rozcina się następnie skórę i przesuając się wzdłuż żyły szyjnej odnajduje zabarwione naczynia chłonne. Jeśli wykonujemy limfografię po stronie prawej, widzimy ujścia naczyń szyjnych do prawego przewodu piersiowego w końcowym jego odcinku, jeśli po lewej naczynia szyjne uchodzą do głównego przewodu piersiowego lub bezpośrednio do światła żyły szyjnej lub podobojczykowej.

**Limfografia jelitowa.** Wykonuje się laparotomię, wstrzykuje pod surowicówkę jelita 0,1 ml błękitu patentowego. Natychmiast po wstrzyknięciu uwidaczniają się naczynia chłonne krezki i zabarwia węzeł krezkowy. Do naczynia tuż przy ścianie jelita wprowadza się igłę z drenem i wstrzykuje około 5 ml lipidolu. Na zdjęciu rtg widoczne są naczynia chłonne krezki, następnie struktura węzła chłonnego oraz 1 lub 2 szerokie naczynia wpadające do zbiornika mleczu. Najlepiej widać je na zdjęciu bocznym.

**Limfografia wątrobowa.** Wykonuje się laparotomię, a następnie wprowadza igłę z drenem bezpośrednio do jednej z wielu naczyń chłonnych widocznych na pniu żyły wrotnej w samej wnęce wątroby. Igłę wprowadza się „pod prąd”, co nie ma żadnego znaczenia, gdyż środek kontrastowy spływa od wątroby do 2 węzłów chłonnych w więzadle wątrobowo-dwunastniczym, a następnie do zbiornika mleczu. Najlepiej widać to na zdjęciu przednio-tylnym. W przypadku nadciśnienia wrotnego (po doświadczalnym zwężeniu nadprzeponowego odcinka ż. głównej dolnej lipidol wstrzyknięty do naczyń chłonnych wnętrzy wątroby wypełnia wstecznie wewnątrzwą-

trobowe naczynia chłonne biegnące wzdłuż rozgałęzień ż. wrotnej (2).

**Limfografia żołądka, trzustki, jelita grubego.** Technika jest taka sama, jak limfografii jelita cienkiego.

**Limfografia nerkowa.** Na okres kilkunastu minut zamyka się zaciskiem naczyniowym moczowód. Powoduje to znaczne rozszerzenie się naczyń chłonnych torebki nerki. Do naczyń tych podaje się opisaną niżej metodą lipidol, uwidaczniając drogi spływu chłonki do zbiornika mleczu.

**Limfografia naczyń chłonnych przepony i zamostkowych.** Podaje się dootrzewnowo od 10 do 30 ml lipidolu-ultra-fluid. Przednio-tylne i boczne zdjęcia wykonuje się po 3, 12, 24 godz. W pierwszych godzinach uwidaczniają się w dużym procencie przypadków naczynia położone za mostkiem, a następnie po dalszych kilku godzinach węzły położone w górnej części śródpiersia przedniego (1).

## 14.20.2. Limfografia barwnikowa

Limfografia tego typu polega na uwidocznieniu naczyń chłonnych narządu lub tkanki przez dotkankowe wstrzyknięcie 5% roztworu błękitu patentowego lub błękitu Evansa. Barwniki te łączą się wybiórczo z albuminą i wstrzyknięte pod niewielkim ciśnieniem wchodzi nie tylko do naczyń krwionośnych, ale i chłonnych, zabarwiając te ostatnie na niebiesko. Ze względu na bardzo wolny przepływ chłonki nie tylko ona sama, ale i ściana naczyń ulega wyraźnemu zabarwieniu. Metodą limfografii barwnikowej można badać drogi spływu chłonki ze wszystkich okolic ciała.

Technika limfografii rtg i barwnikowej u świni, królika i szczura jest taka sama, jak u psa.

## 14.21. Doświadczalny zastój chłonny

### 14.21.1. Przecięcie naczyń chłonnych kończyn i narządów

W celu wywołania zastoju chłonnego w kończynach lub narządach należy przeciąć naczynia stanowiące główne drogi odpływu chłonnego. Drogi chłonne uwidacznia się najpierw za pomocą dotkankowego wstrzyknięcia błękitu patentowego. W kończynie tylnej przecina się następnie lub wycina kilku-

centymetrowe odcinki naczyń biegnących wzdłuż ż. udowej. W wątrobie przecina się naczynia oplatające pień ż. wrotnej we wnęce, w jelicie — naczynia odchodzące od węzła kręzkowego i dochodzące do zbiornika mleczu, w nerce zaś naczynia biegnące wzdłuż ż. nerkowej oraz od torebki włókniastej nerki do zbiornika mleczu. W sercu podwiązuje się naczynia dochodzące do węzła sercowego, tchawiczo-oskrzelowego i śródpiersiowego tylnego.

W następstwie przecięcia naczyń chłonnych rozwijają się dwojakiego rodzaju zmiany: regeneracja naczyń w miejscu przecięcia oraz połączenia chłonno-żyłne. Po zwykłym przecięciu naczyń już po 3—4 dniach widoczne są w ranie liczne drobne naczynia chłonne pozwalające na przepływ środka kontrastowego do wyżej położonych odcinków naczyń. Po kilkunastu dniach naczynia te są już znacznie szersze.

Po wycięciu odcinków naczyń o długości powyżej 5 cm już od 3 dnia widoczne są naczynia krążenia obocznego, omijającego okolicę uszkodzoną. Natomiast krążenie chłonne w samej ranie rozwija się bardzo wolno. Pomimo szybkiego przywrócenia przepływu chłonki z obwodowej części kończyny czy narządu z biegiem czasu rozwijają się radiologiczne objawy zastoju. Polegają one na znacznym rozszerzeniu obwodowych naczyń chłonnych, uwidacznianiu się wielu dodatkowych naczyń w części obwodowej oraz na dalszym rozwoju krążenia obocznego. Samo przecięcie lub nawet wycięcie odcinków naczyń chłonnych nie prowadzi w pierwszych miesiącach po zabiegu do powstania obrzęku chłonnego (1).

Po przecięciu naczyń chłonnych jelita, zbiornika mleczu, przewodu piersiowego, niekiedy naczyń chłonnych kończyny otwierają się w obszarze zastoju chłonki połączenia chłonno-żyłne. I tak przecięcie naczyń jelitowych prowadzi do otwarcia się połączeń z żyłami układu wrotnego, zbiornika mleczu (połączeń z ż. główną dolną (3), przewodu piersiowego w klatce piersiowej) połączeń z ż.ż. międzyżebrowymi i ż. nieparzystą.

#### **14.21.2. Wycięcie węzłów chłonnych**

Wycięcie węzłów chłonnych u psa, królika i świni prowadzi do tych samych zmian w odpływie chłonki, co wycięcie odcinkowe naczyń chłonnych. Pozostawione fragmenty tkanki chłonnej nie przerastają, nie ma też regeneracji u psa węzłów chłonnych.

### **14.21.3. Doświadczalny obrzęk chłonny u psa**

Opisana przez nas (2) metoda wywoływania obrzęku chłonnego kończyn u psa polega na wycięciu w górnym odcinku uda okrężnego pasa skóry i tkanki podskórnej, o szerokości 1 cm, przecięciu powięzi mięśniowych, wycięciu kilkucentymetrowego odcinka naczyń chłonnych udowych oraz absolutnie całej tkanki łącznej otaczającej udowy pęczek naczyniowo-nerwowy. Brzegi skóry przyszywa się do mięśni, pozostawiając okrężną ranę szerokości 1 cm, która goi się przez ziarninowanie. Dodatkowo można jeszcze usunąć węzeł podkolanowy. W 2—3 dni po operacji powstaje obrzęk kończyny, który znika całkowicie po 6—8 tygodniach. Właściwy obrzęk chłonny pojawia się po kilku miesiącach lub nawet latach. Według naszego doświadczenia po upływie roku 35% psów ma trwałe obrzęk chłonny, po 2 latach 51%, po 5 — 56%, a po 6 — 61%. Czas jaki upłynął po wykonanej operacji do chwili wystąpienia obrzęku, odpowiada temu, co widzimy w klinice ludzkiej po radykalnym odjęciu sutka z usunięciem węzłów i naczyń chłonnych pachowych.

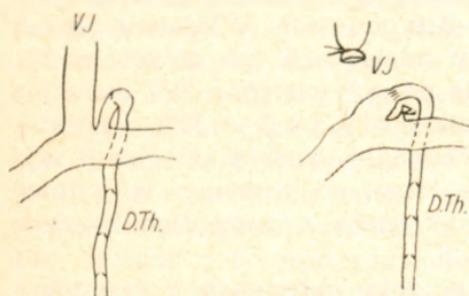
W obrazie radiologicznym obrzęku chłonnego u psa dominuje ogromne rozszerzenie wszystkich naczyń chłonnych kończyny, niewydolność ich zastawek, cofanie się środka kontrastowego do naczyń skóry. Przepływ przez okolicę blizny na udzie istnieje, jest on jednak ograniczony. W mikroskopie elektronowym widoczne jest nadmierne rozszerzenie połączeń międzyśródbłonkowych i ich niewydolność, co powoduje cofanie się chłonki do przestrzeni międzykomórkowej. Przy tak bardzo rozszerzonych naczyniach chłonek do badania pobiera się przez nakłucie naczyń poprzez skórę.

## **14.22. Doświadczalne połączenia chłonno-żylne**

### **14.22.1. Połączenie między lewym przewodem piersiowym a ż. szyjną**

Połączenia tego typu wykonuje się dla badań nad leczeniem doświadczalnego wodobrzusza, połączonego z nadmierną produkcją i przepływem chłonki przez przewód piersiowy. W miejscu ujścia do kąta żylnego istnieje miejsce oporu dla przepływu chłonki. Połączenie przewodu koniec do końca z ż. szyjną stwarza lepsze warunki odpływu chłonki do żyły.

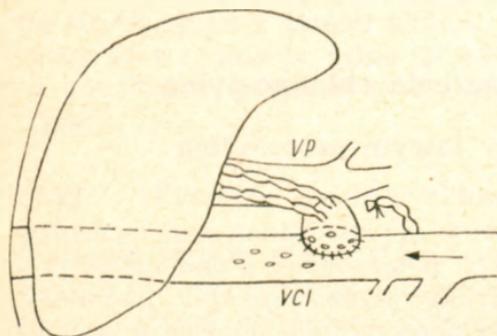
Technika zespolenia wygląda następująco: z cięcia równoległego do lewego obojczyka (około 1 cm ponad obojczykiem) i oddzieleniu przyczepu mięśnia mostkowo-sutkowo-obojczykowego dochodzi się do kąta żylnego utworzonego przez ż. szyjną i podobojczykową. Przy dokładnym preparowaniu w tej okolicy odnajduje się najpierw drobne naczynia chłonne, odprowadzające chłonkę szyjną, a następnie główny pień przewodu. Podwiązanie przewodu powoduje znaczne jego rozszerzenie, co znakomicie ułatwia dalsze wydzielenie z okolicznych tkanek. Podwiązany przewód przecina tuż przy kącie żylnym. Światło jego zespala się z ż. podobojczykową koniec do boku, lub z ż. szyjną koniec do końca (ryc. 14.9).



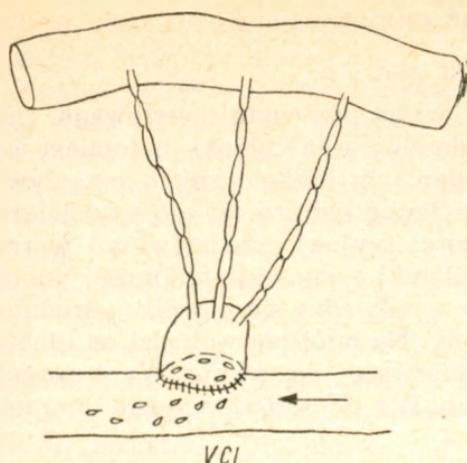
Ryc. 14.9. Technika zespolenia przewodu piersiowego z ż. szyjną: VJ — vena jugularis, DTh — ductus thoracicus.

#### 14.22.2. Zespolenie dróg chłonnych wątrobowych i jelitowych z ż. główną dolną

Zespolenie tego rodzaju opracowaliśmy dla badań nad odbarczaniem zastojów w układzie chłonnyim za pomocą chirurgicznych zespolień chłonno-żylnych, a także dla badań nad pato-



Ryc. 14.10. Technika zespolenia dróg chłonnych wątrobowych z ż. główną dolną: VCI — vena cava inferior, VP — vena portae.



Ryc. 14.11. Technika zespolenia dróg chłonnych jelitowych z ż. główną dolną: VCI — vena cava inferior, WK — węzeł kręzkowy.

fizjologią krążenia chłonnego wątrobowego i jelitowego. Technika wykonania jest następująca: Odnajduje się dwa węzły chłonne położone od przodu i od tyłu pnia ż. wrotnej (ryc. 14.10).

Wszystkie naczynia odprowadzające od tych węzłów podwiązuje się delikatnie nie uszkadzając żadnego z nich. W ten sposób zamknięte zostają prawie wszystkie drogi odpływu chłonnego z wątroby. Prawy węzeł przecina się następnie w połowie długości. Chłonka obficie wylewa się z przeciętych zatok węzła. Zaciskiem Satinsky'ego zamyka się stycznie odcinek ż. głównej na wysokości węzła i żyłę otwiera podłużnie. Torebkę węzła zespała się szwem 5—0 lub 6—0 z brzegiem otworu w żyłę. Po zdjęciu zacisku chłonka odpływa do światła żyły. W miejscu zespolenia nie stwierdziliśmy nigdy zakrzepu żylnego (1.2).

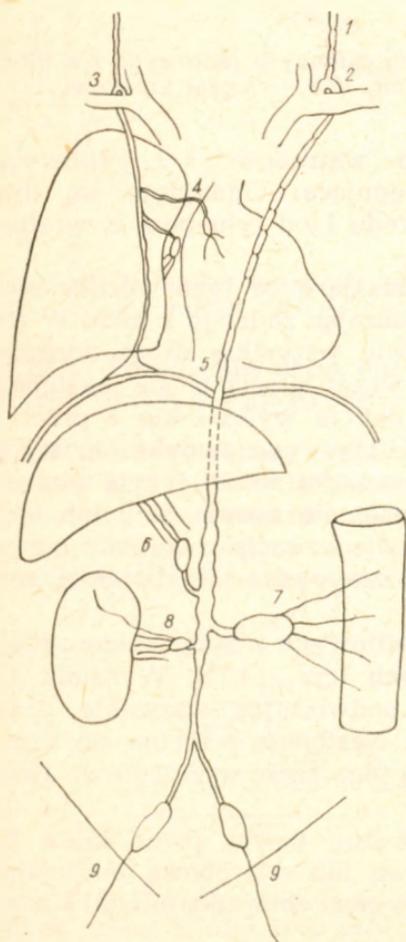
Zespolenie dróg chłonnych jelitowych z żyłą wykonuje się podobnie jak dróg wątrobowych (ryc. 14.11). Wydziela się mianowicie węzeł kręzkowy, podwiązując wszystkie drogi chłonne i omijając ten węzeł. Następnie przecina się węzeł w połowie długości i obwodową jego część wszczepia do światła ż. głównej.

Zespolenia takie pozostają drożne nawet przez kilka lat i odprowadzają chłonkę jelitową lub wątrobową bezpośrednio do krążenia żylnego z ominięciem zbiornika mleczu i przewodu piersiowego.

## 14.23. Zewnętrzny drenaż chłonny

### 14.23.1. Drenaż chłonny u psa

**Drenaż zewnętrzny szyjnej części przewodu piersiowego.** Drenaż ten stosuje się rzadko do zbierania chłonki, natomiast metoda jest pożyteczna w badaniach fizjologicznych przepływu, ciśnienia i składu chłonki. Technikę chirurgicznego wydzielenia przewodu wspólnego w części szyjnej przedstawiono w rozdziale 14.22., przy opisie techniki zespolenia chłonno-żylnego. Do wydzielonego przewodu wprowadza się cewnik o średnicy 2 mm i przywiązuje do ściany. Na ogół nie wchodzi on głębiej niż 1—1,5 cm, czyli do pierwszej zastawki. Wypływająca chłonka dość łatwo krzepnie. Dla długotrwałego jej zbierania



Ryc. 14.12. Miejsca, w których wykonuje się u psa zewnętrzny drenaż chłonki z poszczególnych narządów: 1 — naczynia szyjne, 2 — przewód piersiowy, 3 — prawy przewód piersiowy, 4 — naczynia serca, 5 — przewód piersiowy nad przeponą, 6 — naczynia wątrobowe, 7 — naczynia jelitowe, 8 — naczynia nerkowe, 9 — naczynia udowe.

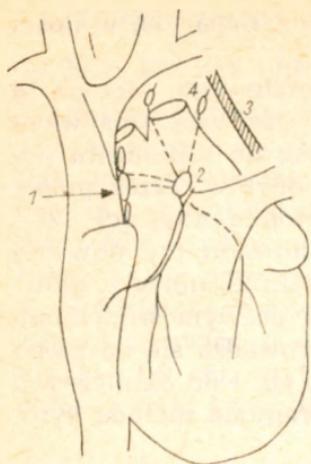
należy więc podawać zwierzęciu co 6 godz. heparynę w ilości 1 mg/kg ciężaru ciała.

**Drenaż piersiowej części przewodu piersiowego.** Metoda ta jest dużo prostsza od opisanej poniżej. Jest ona stosowana do zbierania chłonki przez okres od kilku do kilkunastu godzin w celu uzyskania dużej liczby limfocytów. Przez prawe VII międzyżebro wykonuje się torakotomię długości 12—15 cm, dochodzi się do przewodu piersiowego tuż powyżej jego przejścia przez przeponę. Po uniesieniu ku górze ż. głównej dolnej widoczny staje się w tylnym prawym śródpierściu przewód wspólny, o średnicy 3 mm. Wprowadza się do niego cewnik i umocowuje zarówno do ściany, jak i do okolicznych tkanek. Klatkę piersiową zamyka się, drenując metodą syfonu do naczynia z płynem.

**Drenaż prawego przewodu piersiowego.** Prawy przewód piersiowy zbiera chłonek z prawej połowy szyi, prawej kończyny przedniej, płuc i przepony. Technika wydzielania przewodu jest mniej więcej taka sama, jak po stronie lewej. Ponieważ jednak przewód jest znacznie węższy, kaniulacja jest trudna (2). Schodząc cięciem wzdłuż prawej żyły szyjnej aż do pierwszego żebra, przecina się powięź powierzchowną i powierzchowny mięsień piersiowy. W ten sposób dochodzi się do połączenia ż. podobojczykowej i szyjnej. W kącie żylnym widoczne jest ujście przewodu. Może być ono pojedyncze lub rozgałęzione. Do pojedynczego można wprowadzić cewnik, natomiast w przypadku ujścia rozgałęzionego niektórzy zalecają wykonanie z żyły w miejscu połączenia z przewodem ślepej kieszonki, w której łatwo umieścić cewnik na dłuższy czas (3). Wadą tej ostatniej metody jest trudność w podwiązaniu wszystkich naczyń żylnych wchodzących do kieszonki żyłnej.

**Drenaż chłonki płucnej.** Chłonek płucną zbiera się z prawego przewodu piersiowego. Należy przy tym pamiętać, iż nie jest to czysta chłonka płucna, zawiera bowiem domieszkę chłonki szyjnej, prawej kończyny górnej oraz przepony.

**Drenaż chłonki sercowej.** Chłonek zbiera się z naczyń odchodzących od węzła sercowego położonego tuż przy ujściu żyły głównej górnej między tą ostatnią a t. bezimienną (ryc. 14.13). Aby zbierać tą drogą całą chłonek sercową należy podwazywać wszystkie inne naczynia chłonne serca, zwłaszcza drenujące chłonek do węzła śródpiersiowego. W celu lepszego uwidocznienia dróg spływu chłonki można wstrzyknąć pod nasierdzie błękit patentowy.



Ryc. 14.13. Drogi sływu chłonki z serca i miejsce cewnikowania naczyń chłonnych: 1 — węzeł sercowy, 2 — węzeł tchawiczo-oskrzelowy, 3 — lewy przewód piersiowy, 4 — węzeł śródpiersiowy tylny (wg Ullai; 4).

**Drenaż chłonki wątrobowej.** Około 95% chłonki wątrobowej sływa drogami chłonnymi wnęki wątroby do węzłów wątrobowych, a następnie do zbiornika mleczu. Pozostała część chłonki odpływa drobnymi naczyniami wzdłuż ż. głównej dolnej w odcinku ponadwątrobowym oraz naczyniami przepony. Chłonkę wątrobową zbiera się, umieszczając kaniulę w jednym z naczyń leżących na pniu ż. wrotnej, zawiązując pozostałe naczynia, lub też poniżej prawego węzła wątrobowego. Kaniulę wprowadza się na zewnątrz przez tunel podskórny. Utrzymanie kaniuli w naczyniu przez kilka dni jest trudne. Chłonka wątrobowa krzepnie łatwo po zetknięciu z obcą powierzchnią. Dla zapobieżenia temu należy podawać zwierzęciu heparynę. Naczynia chłonne wnęki są doskonale widoczne bez jakiegokolwiek zabarwienia.

**Drenaż chłonki jelitowej.** Kaniulę wprowadza się do jednego z dwu przewodów chłonnych prowadzących od węzła krezkowego do zbiornika mleczu. Wszystkie biegnące obok naczynia chłonne należy podwiązać. Naczynia te najlepiej uwidocznić, podając psu przed zabiegiem 0,5 l mleka.

**Drenaż chłonki nerkowej.** Chłonkę nerkową zbiera się z naczyń wnęki biegnących wzdłuż ż. nerkowej lub z naczyń torebki. Naczynia te uwidacznia się wstrzykując pod torebkę lub do mięszu błękit patentowy. Wszystkie drogi odpływu chłonki poza naczyniem, w którym tkwi kaniula, muszą być zamknięte, w przeciwnym razie część chłonki będzie odpływała do zbiornika mleczu.

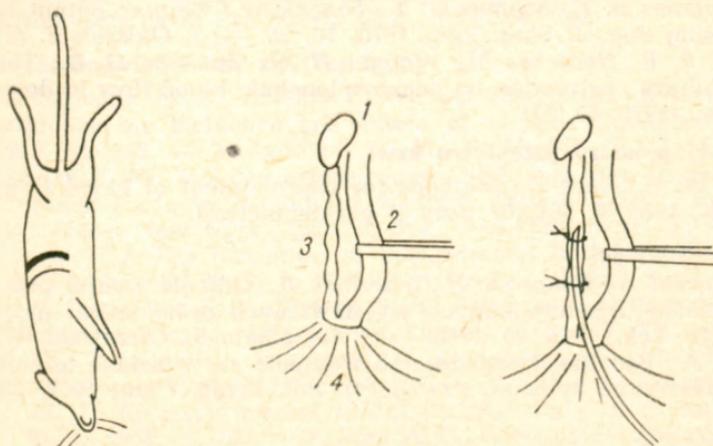
**Drenaż chłonki kończyn tylnych.** Do skóry grzbietu kończy-

ny tylnej wstrzykuje się 0,5 ml 5% roztworu błękitu patentowego i kończynę zgina rytmicznie przez 3 min. w celu wprowadzenia barwnika do naczyń chłonnych. Następnie odsłania się ż. udową w górnej części uda. Wzdłuż żyły widoczne są zabarwione naczynia chłonne. Do jednego z nich wprowadza się kaniulę, inne zaś podwiązuje. Masując kończynę uzyskuje się kroplowy wypływ chłonki. Po ustaniu masażu lub ruchów kończyny wypływ chłonki ustaje. Jest to normalne zjawisko, ponieważ przepływ chłonki w kończynach w spoczynku jest bliski 0.

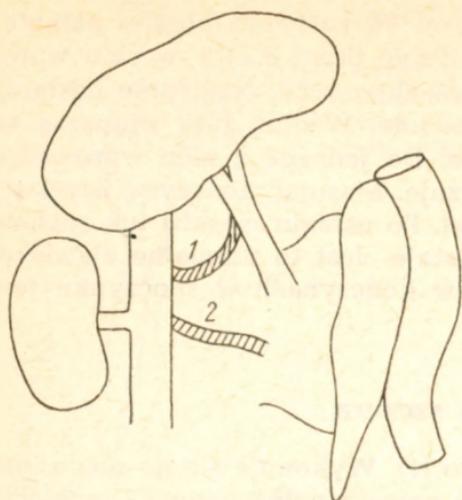
#### 14.23.2. Drenaż chłonny u szczura

**Drenaż przewodu piersiowego (1).** Wykonuje się go nieco inaczej niż u psa. Mianowicie u szczura położonego na grzbiecie przecina się powłoki poniżej ostatniego lewego żebra poprzecznie od linii środkowej aż do brzegu mięśnia czworogłowego lędźwi. Odsuwa się ku dołowi lewą nerkę oraz wszystkie inne struktury na stronę prawą, odsłaniając w ten sposób t. główną. Unosząc tę ostatnią ku górze odsłania się dolny odcinek przewodu piersiowego. Umieszcza się w nim kaniulę, którą przymocowuje się do ściany przewodu (ryc. 14.14).

**Drenaż chłonki wątrobowej i jelitowej.** Wykonuje się laparotomię, odsuwa ku górze wątrobę, na lewo żołądek oraz jelita i odsłania okolicę żyły wrotnej i ż. główną powyżej żył



Ryc. 14.14. Drenaż przewodu piersiowego u szczura: 1 — nadnercze, 2 — t. główna, 3 — przewód piersiowy, 4 — przepona (technika wg Bollmana).



Ryc. 14.15. Drogi spływu chłonnego z wątroby (1) i jelita (2) szczura.

nerkowych. Po wstrzyknięciu do mięszu wątroby lub w ścianę jelita błękitu patentowego uwidaczniają się drogi odpływu chłonki do zbiornika mleczu. Te ostatnie kaniuluje się tuż przed ich ujściem do zbiornika (ryc. 14.15).

## Piśmiennictwo

### 14.1. Normy obwodowego przepływu krwi

1. *Dedichen H., Schenk W. G.*: Cardiac output and its regional distribution in the dog. Measurement with electromagnetic flowmeter. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1971, 61, 110. — 2. *Jacobs R. R., Heyden W. C., Williams B. T., Schmitz U. T., Schenk W.*: Cardiac output in the exercising dog. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 25. — 3. *Ohlsson E. G., Rutherford R. B., Haalebos M., Wagner H. N., Zuidema G. D.*: The effects of biliary obstruction on hepatosplanchnic blood flow in dogs. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 201.

### 14.2. Metody pomiaru przepływu krwi

1. *Schenk W. G., Race D.*: Methods for measurement of blood flow. *J. Sur. Res.*, 1966, 6, 361 (67 pozycji piśmiennictwa).

### 14.6. Przeszczepy tętnic

1. *Nowosławski A., Rykowski H., Marzinek B.*: Odległe wyniki przeszczepów homo- i heterogennych wyjaławianych promieniami gamma. *Pol. Tyg. Lek.*, 1965, 20, 1768. — 2. *Szyfelbejn S., Olszewski W., Rosnowski A.*: Badania doświadczalne wgajania się w ścianę tętnicy małego przeszczepu żylnego. (tzw. łąty). *Pol. Przeg. Chir.*, 1967, 39, 204.

### 14.7. Doświadczalny tętniak dużych tętnic

1. *Economou S. G., Taylor B., Beattie E. J., Davis C. B.*: Persistent experimental aortic aneurysms in dogs. *Surgery*, 1960, 47, 21. — 2. *Howes E. L., Arandilla J. A., Hebert G., Mandk I.*: The healing of

the aorta after destruction with specific enzymes. *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 95. — 3. *Pappas G., Burquist J.*: Creation of dissecting thoracic aortic aneurysma in dogs. *J. Surg. Res.*, 1970, 10, 333.

#### 14.8. Doświadczalna przetoka tętniczo-żylna

1. *Wałaszewski J.*: Badanie przepływu w przetoce tętniczo-żylniej. Praca doktorska. AM. Warszawa 1970.

#### 14.9. Doświadczalny zakrzep i zator tętniczy

1. *Hoppenstein R., Clarke R. L., Clifton E. E.*: Experimental arterial thrombi: formation and lysis. *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 382. — 2. *Stickel D. L., Weaver W. T., Mahaley M. S., Anlyan W. G.*: Perfusion with fibrinolysin in experimental iliofemoral thrombembolism. *J. Surg. Res.*, 1963, 3, 36.

#### 14.11. Niedokrwienie mózgu

1. *Cantu R. C., Dixon J., Ames A.*: Reversible ischemia model. *J. Surg. Res.*, 1969, 9, 521. — 2. *Owen W. S.*: Intracranial arterial occlusion in the conscious neurologically intact dog. *J. Surg. Res.*, 1963, 3, 171. — 3. *Patterson R. H., McSherry Ch. K., Schwartz M. S.*: Hyperbaric oxygen hypothermia and cerebral ischemia in the dog. *J. Surg. Res.*, 1968, 8, 279.

#### 14.13. Doświadczalna miażdżycza

1. *Constantinides P.*: Experimental atherosclerosis. Elsevier. Amsterdam. 1965. — 2. *Roberts J. C., Straus R.*: Comparative atherosclerosis. Harper i Row. New York 1965.

#### 14.14. Doświadczalny zastój żylny w kończynach

1. *Kruszewski St.*: Badania doświadczalne nad rozwojem krążenia obocznego przy zwężeniu lub niedrożności żyły głównej dolnej. Rozprawy Wydz. Nauk. Med., 1963, 2, 293. — 2. *Pietraszkiewicz E., Szczerbań J.*: Experimental investigations on homografts of the inferior vena cava. *Pol. Przeg. Chir.*, 1962, 34, 529.

#### 14.15. Doświadczalny zakrzep żylny

1. *Anderson M. C., Shields T. W.*: An evaluation of factors which influence the incidence and extent of venous thrombosis. *Surgery*. 1962, 51, 347. — 2. *Bernhard V. M., Gelfand E. T., Cochran G. A., Schalm T. M.*: Isolated arteriovenous limb perfusion in experimental iliofemoral venous thrombosis. *Current Topics in Surg. Res.* Academic Press. New York, 1970, 2, 514. — 3. *Borgstrom S., Gelin L-E., Zederfeld B.*: The formation of vein thrombi following tissue injury: an experimental study in rabbits. *Acta Chir. Scand. Suppl.*, 247, 1959. — 4. *Just-Viera J. O., Yeager G. H.*: Prevention of thrombosis in the inferior vena cava. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, 117, 271. — 5. *Martin H. M., Seralini M.*: Experimental production of phlebothrombosis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1960, 110, 263. — 6. *Pflug J., Calnan J., Olsen E. G. J.*: An experimental model for the study of thrombosis. *Brit. J. Surg.*, 1968, 55, 706. — 7. *Ross A. G., Sabiston D.*: Experimental venous thrombosis and thrombectomy. *Arch. Surg.*, 1963, 87, 408. — 8. *Stallworth J. M., Najib A., Kletke R. R., Ramirez A.*: Phlegmasia cerulea dolens: an experimental study. *Ann. Surg.*, 1967, 165, 860. — 9. *Wilkinson T. S., Black W. S., Sutterfield T. C., Stone H. H.*:

Experimental prophylaxis and treatment of venous thrombosis with dextran 75. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 464. — 10. *Williams R. D., Carey L. C.*: Studies in the production of „standard” venous thrombosis. *Ann. Surg.* 1959, 149, 381.

#### 14.16. Rekanalizacja zakrzepów żylnych

1. *Dale W. A.*: Thrombosis and recanalization of veins used as venous grafts. *Angiology*, 1961, 12, 603. — 2. *Edwards E. A., Edwards J. E.*: The effect of the thrombophlebitis on the venous valve. *Surg. Gynec. Obstet.* 1937, 65, 310. — 3. *Szostek M.*: Spontaneous recanalization in venous thrombosis. *Pol. Med. J.*, 1967, 6, 443.

#### 14.17. Przeszczepy żyłne

1. *Bryaut M. F., Lazenby W. D., Howard J. M.*: Experimental replacement of short segments of veins. *Arch. Surg.* 1958, 76, 289. — 2. *East W. M., Muller W. H.*: An experimental study of resection and replacement of the superior vena cava. *Amer. J. Surg.*, 1960, 99, 6. — 3. *Najafi H., Battung V., Sarfatis P., Hirose M., DeWall R.*: Experimental inferior vena cava replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1966, 53, 243.

#### 14.18. Normy przepływu, ciśnień i składu chłonki

1. *Browse N. L., Lord R. S. A., Taylor A.*: Pressure waves and gradients in the canine thoracic duct. *J. Physiol.*, 1971, 213, 507. — 2. *Yoffey J. M., Courtice F. C.*: Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. Academic Press. London 1970.

#### 14.19. Pomiar ciśnienia, przepływu chłonki oraz ciśnienia międzykomórkowego

1. *Guyton A. C.*: A concept of negative interstitial pressure based on pressure in implanted perforated capsules. *Circ. Res.* 1963, 12, 399. — 2. *Snashall P. D., Lucas J., Guz A., Floyer M. A.*: Measurement of interstitial fluid pressure by means of a cotton wick in man and animals. *Clin. Sci.*, 1971, 41, 35.

#### 14.20. Doświadczalna limfografia

1. *Dumont A. E., Jacobs R., Gordon F.*: Rentgenography of the diaphragmatic and retrosternal lymphatics by intraperitoneal injection of contrast material. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 313. — 2. *Olszewski W.*: Doświadczalna limfografia wątrobowa w wodobrzuszu. *Pol. Przegl. Chir.*, 1967, 39, 100.

#### 14.21. Doświadczalny zastój chłonny

1. *Olszewski W., Machowski Z., Nielubowicz J.*: Badania doświadczalne nad regeneracją przeciętych naczyń chłonnych. *Pol. Przegl. Chir.* 1968, 40, 959. — 2. *Olszewski W., Sokołowski J., Machowski Z., Nielubowicz J.*: Experimental lymphedema in dogs. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1968, 9, 262. — 3. *Zajac S.*: Naturalne połączenia chłonno-żyłne między zbiornikiem mleczu i żyłą główną dolną. *Pol. Przegl. Chir.*, 1971, 43, 1489.

#### 14.22. Doświadczalne połączenia chłonno-żyłne

1. *Olszewski W., Nielubowicz J.*: Chirurgiczne połączenia limfatyczno-żyłne w leczeniu zastój chłonki w kończynach. *Pamiętnik Zja-*

zdu Chir. Pol. Łódź 1966. — 2. *Olszewski W.*: Doświadczalne i kliniczne próby leczenia zastoju chłonki w kończynach. Praca habilitacyjna. Ośrodek Wydawniczy AM, Warszawa 1968.

#### 14.23. Zewnętrzny drenaż chłonny

1. *Bollman J. L., Cain J. C., Grindlay J. H.*: Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine, or thoracic duct of the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 1349. — 2. *Meyer E. C.*: Collection of lymph from the thoracic duct of the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 1349. — 3. *Uhley H. N., Leeds S. E., Sampson J. J., Friedman M.*: Right duct lymph flow in dogs measured by a new method. *Dis. Chest.*, 1960, 37, 532. — 4. *Ullai S. R., Kluge T. H., Kerth W. J., Gerbode F.*: Anatomical studies of lymph drainage of the heart. *Ann. Surg.*, 1972, 175, 305.

## 15. DOŚWIADCZENIA NA ŻOŁĄDKU

### 15.1. Badanie czynności ruchowej żołądka i szybkości opróżniania

Badanie czynności ruchowej żołądka opiera się głównie na pomiarach ciśnienia w jego świetle oraz na badaniach fluoroskopowych.

Do badania ciśnienia w świetle żołądka używa się zwykle balonów wypełnionych wodą, połączonych przewodem o podwójnym świetle, z urządzeniem rejestrującym (za pomocą wzmacniacza). Balon Sawyera ma 3 cm średnicy i 5 cm długości. Objętość jego wynosi 35 ml. Wprowadzenie balonu żołądkowego przez jamę ustną jest u psa bardzo trudne. Najprostszym sposobem jest wprowadzenie go przez przetokę żołądkową. Pomiar ciśnienia w kieszonkach żołądkowych jest prosty. Wystarcza zwykle połączenie drenem gumowym kaniuli, znajdującej się w kieszonce, z urządzeniem rejestrującym.

Pomiary czynności ruchowej u psów należy wykonywać u zwierząt nie uspionych, oczywiście po odpowiednim wytrenowaniu ich.

Badanie szybkości opróżniania i czynności ruchowej u psów można oceniać, wykonując badanie cineradiograficzne.

Piśmiennictwo dotyczące metod badania i zaburzeń czynności zwieracza wpustu, perystaltyki żołądka i wpływu czynności ruchowej żołądka na pozostałe odcinki przewodu pokarmowego jest obszerne. Omówienie tych metod przekracza ustalone ramy tego rozdziału. Znaleźć je można, między innymi, w pracach Quigley (3) oraz u Menguy (2).

Metodę badania szybkości opróżniania żołądka u szczura opracował Brodie (1). Szczury głodzi się przez 24 godz. przed doświadczeniem, nie pozbawia się ich jednak dostępu do wody. Przez cienki cewnik polietylenowy, wprowadzony przez jamę ustną, umieszcza się w żołądku kulki o średnicy 1 mm wykonane z amberlitu — żywicy wymiennej. Wprowadza się 20 kulek. Cewnik przepłukuje się 0,5 ml wody destylowanej, co zapewnia przepchnięcie kulek do żołądka. Po upływie

4 godz. szczura zabija się i po zawiązaniu wpustu i odzwiernika wycina się żołądek. Liczy się liczbę kulek, które pozostały w żołądku. U szczura zdrowego nie powinno pozostać więcej niż 3—4. Model ten pozwala na badanie wpływu leków antycholinergicznycy na szybkość opróżniania żołądka. Leki badane podaje się doustnie (na 60 min. przed rozpoczęciem badania) lub podskórnie (na 30 min. przed rozpoczęciem badania).

## 15.2. Metody badania wydzielania żołądkowego

W zasadzie wszystkie metody badania wydzielania żołądkowego można podzielić na dwie grupy: badanie *in vitro* oraz *in vivo*.

Do pierwszej grupy metod (badania *in vitro*) należą sposoby badania izolowanej błony śluzowej (Davies, Davenport, Hogben) oraz całego żołądka umieszczonego w komorze nadciśnieniowej (Davenport). Modele te służą badaniom fizjologicznym i dokładne omawianie ich przekracza rozmiary niniejszego rozdziału. Opis metodyki i zakresu tych badań znaleźć można w podręcznikach fizjologii (10).

Opracowana przez Draitsasa (8,9) technika perfuzji izolowanego żołądka psa stanowi doskonały model *in vitro* do badań nad wydzielaniem żołądkowym oraz wpływem preparatów hamujących i pobudzających wydzielanie. Technikę perfuzji izolowanego żołądka podano w rozdziale omawiającym perfuzję narządów (9).

Badania wydzielania żołądkowego u zwierząt doświadczalnych wykonywane są najczęściej na psach, które mają duży żołądek i dają się stosunkowo łatwo wytrenować, co ułatwia prowadzenie doświadczeń bez uspienia. Najprostszym sposobem zbierania soku żołądkowego jest wprowadzenie zgłębnika do żołądka przez jamę ustną. Sposób ten nie nadaje się do badań doświadczalnych, ponieważ nie zapewnia pełnej zbiórki wydzielonego soku w jednostce czasu. Zbieranie soku żołądkowego u psa przez długi czas możliwe jest po operacyjnym wprowadzeniu do żołądka kaniuli plastikowej lub metalowej, której drugi koniec wyprowadzony jest na zewnątrz przez niewielkie cięcie powłok brzucha. Badanie wydzielania żołądkowego w czasie karmienia u psa z przetoką żołądkową wymaga wykonania przetoki przełykowej, aby po-

karm nie mieszał się z sokiem żołądkowym. Przetoka przełykowa stwarza ponadto możliwość badania wpływu fazy mózgowej na wydzielanie żołądkowe (karmienie pozorne).

Większość informacji dotyczących regulacji wydzielania żołądkowego powstała dzięki opracowaniu metod doświadczalnych, pozwalających na oddzielne badanie różnych mechanizmów nerwowych i humoralnych. Pawłow opracował sposób zbierania czystego soku żołądkowego od karmionego zwierzęcia. Metoda ta polegała na wytworzeniu z części ściany żołądka swego rodzaju kieszonki, częściowo oddzielonej od światła żołądka. Zachowała ona częściowo unerwienie przez włókna n. błędnego.

Proponowane liczne odmiany kieszonki Pawłowa miały na celu zachowanie większej liczby odgałęzień n. błędnego niż w oryginalnej metodzie Pawłowa. Ponieważ unerwione kieszonki żołądkowe stosuje się do badań nad wydzielaniem soku żołądkowego obejmują one te części żołądka, które zawierają komórki główne i parateralne, tzn. trzon i dno żołądka. Kieszonka Pawłowa i jej odmiany reagują na wszystkie bodźce nerwowe i humoralne, wpływające na żołądek i umożliwiają zbieranie czystego soku żołądkowego, który można badać w celu określenia wpływu tych bodźców na skład i objętość soku.

Kieszonki innych części żołądka, np. części antralnej, pozwalają na badanie gastrynowego mechanizmu wydzielania żołądkowego oraz wpływu tej części błony śluzowej na zwiększenie lub zmniejszenie wydzielania żołądkowego. Kieszonki dwunastnicy, a zwłaszcza jej części zawierającej gruczoły Brunnera, ułatwiają badanie wpływu zmiany środowiska w dwunastnicy przez podanie kwasu solnego, tłuszczów, roztworów hipertonicznych na wydzielanie żołądkowe.

Kieszonki żołądkowe typu Heidenheina, pozbawione unerwienia błędnego, a zachowujące wspólne ukrwienie z pozostałą częścią żołądka, pozwalają na badanie humoralnych mechanizmów wydzielania żołądkowego oraz na badanie wpływu preparatów pobudzających lub hamujących wydzielanie żołądkowe. Zachowują jednak unerwienie współczulne (drogą włókien okołonaczyniowych). Powstały więc modyfikacje kieszonek Heidenheina, w których przecina się również i włókna współczulne (kieszonka Bickela, Nechelesa).

Rozwój techniki chirurgicznej i opracowanie zasad przeszczepiania narządów stworzyły możliwości badania wydzielania soku przez żołądek całkowicie odnerwiony, po wyko-

naniu przeszczepu autogennego. Opracowano również sposoby przeszczepiania kieszonek poszczególnych części żołądka temu samemu psu na szyję. Rozszerzyło to znacznie możliwości badawcze w tej dziedzinie.

Coraz częściej prowadzi się badania na szczurach. Są one tanie, utrzymanie ich jest łatwe, dobrze znoszą zabieg operacyjny, który nie wymaga ścisłej aseptyki. Pod warunkiem przeprowadzenia pewnych modyfikacji techniki chirurgicznej możliwe jest wykonanie u szczurów resekcji dna żołądka, resekcji części antralnej, wykonanie wagotomii, odnerwienia współczulnego, przetok żołądkowych, plastyki odźwiernika, a nawet wytworzenie kieszonek różnych części żołądka. Dodatkową zaletę stanowi możliwość wykonania dużej liczby powtarzalnych doświadczeń, ponieważ dysponuje się znaczną liczbą identycznych genetycznie zwierząt. Ułatwia to analizę statystyczną.

### 15.2.1. Przetoka przełykowa

Wykonanie przetoki przełykowej w jednym etapie obciążone jest znaczną śmiertelnością (około 50%). Komarow i Dragsteadt (wg Friedmana) opracowali dwuetapową technikę przygotowania przetoki przełykowej u psów.

#### a. Wykonanie przetoki przełykowej wg Friedmana (11).

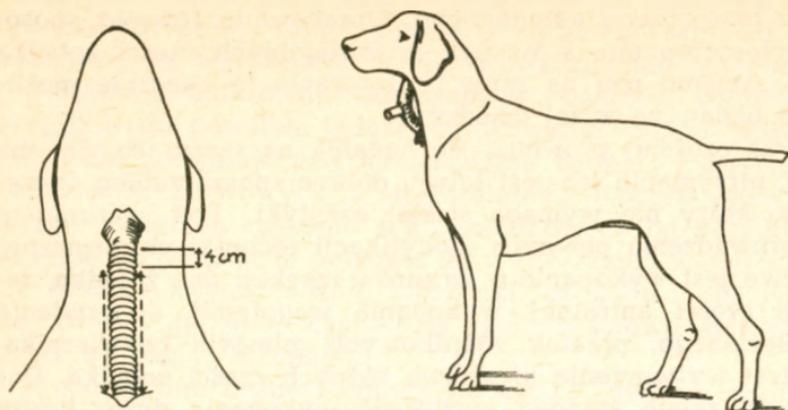
Cięciem bocznym na szyi dociera się do przełyku i preparuje go na przestrzeni około 5 cm, starając się nie uszkodzić jego unaczynienia. Preparowanie przełyku ułatwia wprowadzenie do niego zgłębnika przez jamę ustną. Po przecięciu m. mostkowo-sutkowo-obojczykowego wyłania się przełyk w postaci pętli, zeszywając pod nim mięsień. Pętlę wyłoniętego przełyku przyszywa się do znajdującego się teraz pod nią m. mostkowo-sutkowo-obojczykowego. Skórę zeszywa się starając się, żeby bezpośrednio pod nią znajdował się zmobilizowany przełyk.

W kilka dni po pierwszej operacji po zdjęciu szwów skórnych wycina się otwór w przedniej ścianie pętli przełyku, długości około 3 cm i szerokości 1 cm.

Do zasadniczych powikłań należy zapalenie śródpiersia i powikłania ze strony przełyku (niedrożność, perforacja).

#### b. Wykonanie przetoki wg Olbe (23).

Olbe zmodyfikował sposób wytworzenia przetoki przełykowej wykonanej dla celów karmienia pozornego. W pier-



Ryc. 15.1. Przetoka przełykowa wg Olbe.

wszym etapie operacji wykonuje się na bocznych powierzchniach szyi, równoległe do siebie dwa cięcia. Przełyk mobilizuje się na całej długości od gardła do poziomu śródpierścia i wyłania w postaci pętli po lewej stronie. Unosi się płat skóry środkowej części szyi (ograniczony z obu stron dwoma cięciami na bocznej powierzchni szyi) i otacza nim wyłoniony przełyk. Powstały w ten sposób ubytek skórny pokrywa się, zeszywając poza wyłonionym przełykiem boczne brzegi skóry (po ich podpreparowaniu).

W trzy tygodnie później wycina się niewielki otwór w skórze pokrywającej wyłoniony przełyk i w wyłonionej pętli przełyku (ryc. 15.1.). Przez otwór ten wprowadza się kaniulę, którą można okresowo zamykać, co ułatwia opiekę nad zwierzęciem i jego długie przeżycie.

### 15.2.2. Przetoka żołądkowa

Zaletą tego typu modelu jest: a) stosunkowo nieznaczny wpływ zabiegu operacyjnego na czynność przewodu pokarmowego, b) zachowanie pełnego unerwienia błędnego oraz c) prostota wykonania. Kaniulę należy wprowadzić do żołądka od strony krzywizny większej w pobliżu części antralnej, aby zapewnić w miarę dokładną zbiórkę całej objętości wydzielanego soku żołądkowego. Badanie wydzielania żołądkowego w czasie karmienia zwierzęcia wymaga wykonania również przetoki przełykowej, aby sok żołądkowy nie ulegał zmieszaniu z pokarmem (p. dalej).

**Doświadczenie ostre.** W znieczuleniu ogólnym wprowadza

się do żołądka w okolicy dna cewnik Pezzera. Odźwiernik za-  
wiązuje się. Po wyprowadzeniu drugiego końca cewnika na  
zewnątrz przez oddzielne cięcie i zaszyciu jamy brzusznej psa  
układa się na lewym boku, co ułatwia zbieranie wydzielanego  
soku żołądkowego w określonych odstępach czasu. Ponieważ  
zwierzę w czasie doświadczenia jest utrzymywane w znie-  
czuleniu ogólnym, należy zapewnić prawidłowe utlenowanie  
i dbać, aby ciśnienie tętnicze nie ulegało większym wahaniom.

**Doświadczenie przewlekłe.** Najczęściej używa się kaniuli  
Thomasa (27), której zewnętrzny koniec jest zamykany spec-  
jalnym kapturkiem. Pozwala to na utrzymanie zwierzęcia  
w dobrym stanie przez szereg tygodni lub miesięcy.

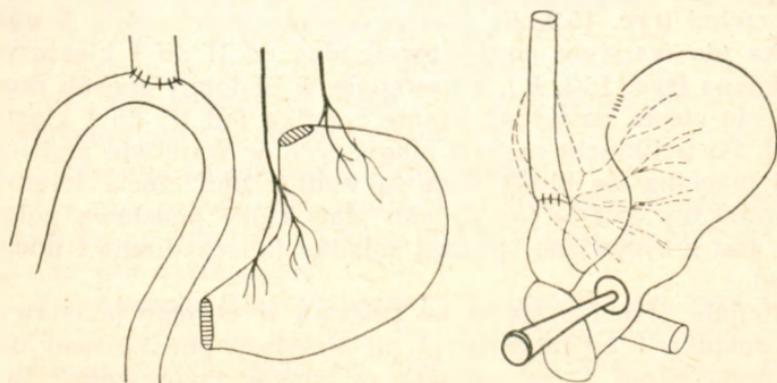
Od czasu wprowadzenia przez Thomasa jego kaniuli opra-  
cowano cały szereg ich modyfikacji.

Hudock i wsp. (14) przedstawiają własną modyfikację ka-  
niuli Thomasa do badań doświadczalnych w zakresie fizjolo-  
gii przewodu pokarmowego. Składa się ona z trzech części:  
wewnętrznej, plastikowej, zewnętrznej kryzy (kołnierza)  
i przykrywki wykonanej z nierdzewnej stali. Thomas stosował  
twardą gumę do wykonania swojej kaniuli, tego typu mate-  
riał nie nadaje się jednak do długotrwałego stosowania. We-  
wnętrzna część plastikowa zbudowana jest z polimeru sty-  
renu — Rexolit (wytrzymały na kwasy i zasady).

### 15.2.3. Przetoka izolowanego żołądka

Stanowi ona odmianę przetoki żołądkowej, która może służyć  
do doświadczeń przewlekłych.

**Sposób wykonania.** Po otwarciu jamy brzusznej przecina się



Ryc. 15.2. Przetoka izolowanego żołądka.

przełyk w miejscu jego połączenia z wpustem i odźwiernik w miejscu połączenia z dwunastnicą. Przecinając przełyk należy uważać, żeby nie uszkodzić nerwów błędnych. Ciągłość przewodu pokarmowego uzyskuje się, wykonując zespolenie dwunastniczo-przełykowe. Wpust izolowanego żołądka zaszywa się, wgłabiając go do światła żołądka, a przez odźwiernik wyprowadza się na zewnątrz kaniulę plastikową lub metalową. Można też zaszyć odźwiernik, a kaniulę wyprowadzić przez niewielkie cięcie w okolicy przedodźwiernikowej (ryc. 15.2. A, B). Przez przecięcie nerwów błędnych uzyskuje się odnerwienie izolowanego żołądka.

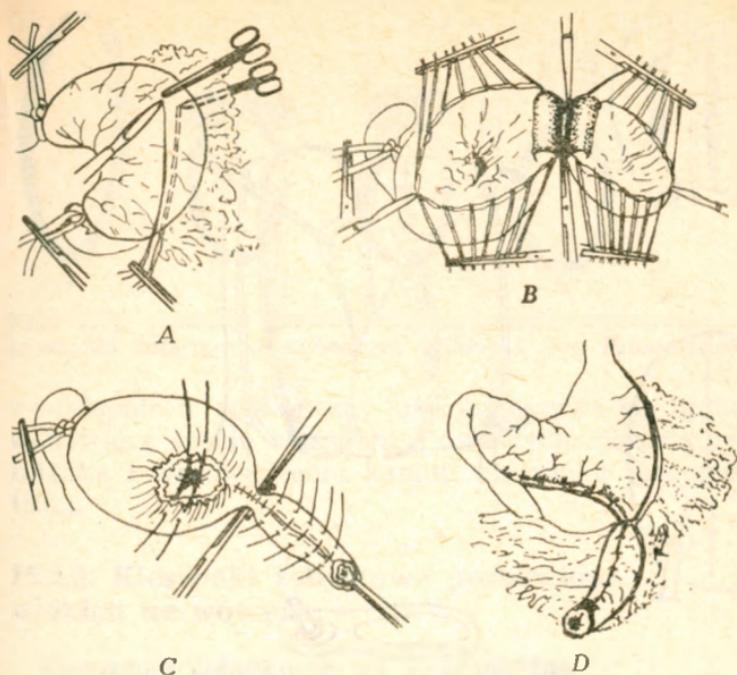
#### **15.2.4. Kieszonki żołądkowe z zachowanym unerwieniem**

##### **Kieszonka żołądkowa wg Pawłowa.**

Po otwarciu jamy brzusznej wyłania się żołądek do rany operacyjnej. Na krzywiznie większej żołądka, bliżej dna, wybiera się odcinek, który jest dobrze unaczyniony i bogato unerwiony. Dla ułatwienia linii cięcia w celu wytworzenia płata, z którego będzie wykonana kieszonka, zakłada się na ścianę żołądka 3 kleszczyki Peana.

Pierwszy z nich zakłada się na przyszły szczyt kieszonki na krzywiznie większej (w tym miejscu przecina się i podwiązuje t. żołądkowo-sięciową prawą i sieć). Drugie kleszczyki Peana zakłada się na przedniej powierzchni żołądka, bliżej wpustu, w odległości nie większej niż 10 cm od pierwszych kleszczyków i 3—4 cm od brzegu krzywizny większej. Trzecie kleszczyki zakłada się na tylnej powierzchni żołądka, w punkcie odpowiadającym miejscu założenia drugich na przedniej powierzchni (ryc. 15.3. A). Nacina się powierzchownie ścianę żołądka (do warstwy podśluzowej) idąc od II do I kleszczyków Peana (ryc. 15.3. B.), a następnie w podobny sposób prowadzi się cięcie na tylnej ścianie żołądka (od III do I kleszczyka). Po podłączeniu naczyń biegnących w warstwie podśluzowej przecina się błonę śluzową wzdłuż linii cięcia ściany. Przygotowany jest w ten sposób płat, który podstawą połączony jest z krzywizną większą żołądka (unaczynienie i unerwienie).

Następnie przecina się błonę śluzową w obrębie podstawy płata żołądka i odwarstwia ją od warstwy podśluzowej na przestrzeni około 1 cm zarówno od strony „większego” żołądka jak i przyszłej kieszonki (ryc. 15.3. B.). Odwarstwowaną



Ryc. 15.3. Wykonanie kieszonki żołądkowej sposobem Pawłowa (według Emasa). Opis w tekście.

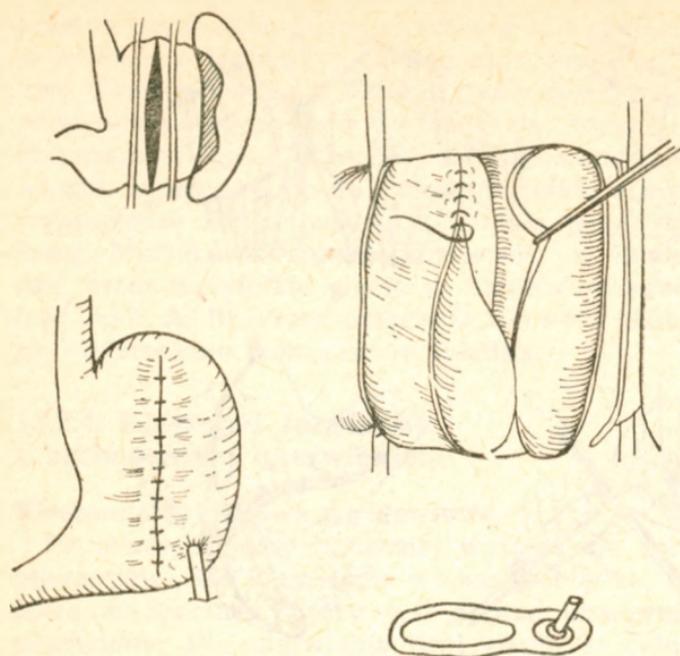
blonę śluzową przyszywa się do błony śluzowej tylnej ściany odpowiedniej części żołądka. W ostatnim etapie operacji zszywa się w dwu warstwach najpierw żołądek, a następnie płat, tworząc kieszonkę, którą łączy z żołądkiem jedynie wąski pasek mięśniówki i surowicówki. Do kieszonki wprowadza się kaniulę, której drugi koniec wyprowadzony jest przez oddzielne cięcie powłok brzucha (ryc. 15.3. C. D.).

Ponieważ w trakcie przygotowania kieszonki według Pawłowa unerwienie jej ulega dość znacznemu zaburzeniu, zaproponowano szereg jej odmian.

#### **Kieszonka żołądkowa wg Nechelesa.**

Ma ona prawie 50% włókien n. błędnego i jest znacznie większa od oryginalnej kieszonki Pawłowa. Sposób jej wykonania jest następujący:

Po otwarciu jamy brzusznej i wyłonieniu do rany żołądka wraz ze śledzioną zakłada się na żołądek dwa długie klemy jelitowe wzdłuż jego osi długiej. Przednią ścianę żołądka przecina się całkowicie między zaciskami, natomiast na tyl-



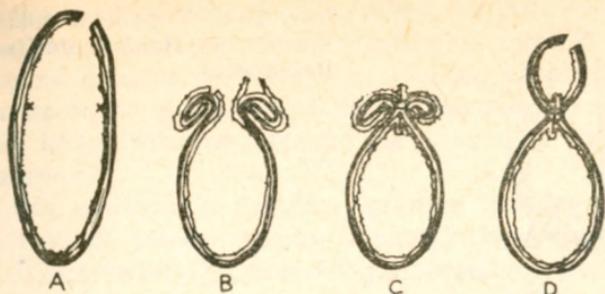
Ryc. 15.4. Unerwiona kieszonka żołądkowa Nechelesa (wg Ballingera).

nej ścianie przecina się jedynie błonę śluzową. Brzegi przeciętej od tyłu błony śluzowej odwarstwia się od pozostałych warstw ściany żołądka na przestrzeni 1 cm. W ten sposób możliwe jest oddzielne zaszywanie błony śluzowej obu części żołądka. Ponadto stwarza się rodzaj przegrody śluzówkowej między żołądkiem i kieszonką. Do kieszonki wprowadza się kaniulę wyprowadzoną na zewnątrz jamy brzusznej, a następnie zaszywa się pozostałe warstwy przedniej ściany żołądka (ryc. 15.4.).

#### Wykonanie kieszonki wg Thomasa.

Najprostszym sposobem przygotowania kieszonki zachowującej prawie pełne unerwienie błędne jest sposób Thomasa (27).

Na przedniej ścianie żołądka wykonuje się 3-centymetrowe cięcie w pobliżu krzywizny większej, przebiegające równoległe do niej. Za pomocą kleszczyków Allisa wycinuje się przez to cięcie błonę śluzową żołądka, o obwodzie około 8 cm. Na poziomie założonych kleszczyków wycina się w niej okienko szerokości około 1 cm. Zszywa się szwem ciągłym błonę śluzową, która stanowić będzie wewnętrzną przegrodę,



Ryc. 15.5. Schemat przedstawiający zasadę wykonania unerwionej kieszonki żołądkowej sposobem Thomasa (wg Friedmana).

a następnie w analogiczny sposób zeszywa się błonę śluzową stanowiącą ścianę kieszonki. Po zaszyciu pozostałych warstw żołądka i wprowadzeniu kaniuli kieszonka jest gotowa (ryc. 15.5.).

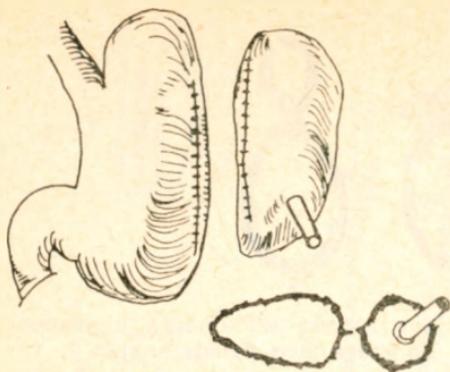
### 15.2.5. Kieszonki żołądkowe pozbawione włókien nerwowych

#### Kieszonka żołądkowa wg Heidenheina

Kieszonki Heidenheina służą do badania różnych preparatów hamujących wydzielanie żołądkowe. Ponieważ kieszonki Heidenheina u zwierząt głodzonych wydzielają znikome ilości soku żołądkowego, nadają się one do badania substancji pobudzających wydzielanie żołądkowe, jak histamina, gastryna i inne.

Badanie czynności wydzielniczej kieszonki Heidenheina można prowadzić przez 24 godz. lub w ciągu kilku godzin. Przy badaniu czynności wydzielniczej przez 24 godz. kaniulę odprowadzającą wydzielinę kieszonki łączy się z dętką piłki. Zwierzęciu trzeba założyć kołnierz na szyję, aby nie zniszczyło ono lub nie zerwało zbiornika.

**Sposób wykonania.** Po otwarciu jamy brzusznej wyłania się do rany śledzionę wraz z dnem żołądka. Zakłada się dwa klemy jelitowe wzdłuż osi długiej żołądka i przecina żołądek na dwie części, starając się zachować umacynienie wzdłuż krzywizny większej od t. żołądkowo-sięciowej. Obie części zaszywa się oddzielnie zwykłym szwem jelitowym w dwu warstwach. Do wytworzonej kieszonki żołądkowej wprowadza się kaniulę metalową lub z tworzywa sztucznego, której drugi koniec wyprowadza się na zewnątrz przez oddzielne cięcie (ryc. 15.6.).



Ryc. 15.6. Kieszonka żołądkowa typu Heidenheina (wg Ballingera).

### **Kieszonka żołądkowa wg Gregory'ego.**

Kieszonka żołądkowa wg Heidenheina jest całkowicie pozbawiona unerwienia przez włókna n. błędnego, dochodzą jednak do niej okołonaczyniowe włókna współczulne. Ponadto drobne włókna przywspółczulne mogą dochodzić od splotu trzewnego. Oznacza to, że odpowiedź wydzielnicza kieszonki Heidenheina nie jest wyłącznie hormonalna.

Gregory (2) opracował sposób przygotowania kieszonki żołądkowej pozbawionej oprócz włókien n. błędnego, również włókien współczulnych. Po wykonaniu w sposób typowy kieszonki wg Heidenheina wycina się sieć większą oraz usuwa na przestrzeni 2 cm przydanek z naczyń dochodzących do kieszonki.

### **15.2.6. Kieszonki części antralnej żołądka**

Wyłączenie okolicy zawierającej gruczoły części przedodźwiernikowej od pozostałej części żołądka za pomocą stworzenia kieszonki części antralnej pozwala na badanie mechanizmów wpływających na wydzielanie gastryny. Możliwa jest ponadto ocena wpływu zmiany środowiska w okolicy antralnej (przez instilację kwasu) na wydzielanie żołądkowe. W zależności od tego, czy zachowane są włókna n. błędnego, do części przedodźwiernikowej można wykonać kieszonkę unerwioną lub odnerwioną. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarza się, wykonując zespolenie żołądkowo-jelitowe. Kieszonki drenuje się za pomocą kaniuli lub też wykonując zespolenie ich z powłokami brzucha. Granicę między obydwoma częściami żołądka można ustalić, wstrzykując po otwarciu żo-

ładka dożylnie błękit tolluidyny (10 ml). Po 2 min. gaza ułożona na błonie śluzowej żołądka w okolicy trzonu zabarwia się na niebiesko. Czerwień Kongo, rozpryskana w postaci aerozolu na powierzchni błony śluzowej, powoduje zabarwienie błony śluzowej trzonu na czarno, a części antralnej na czerwono.

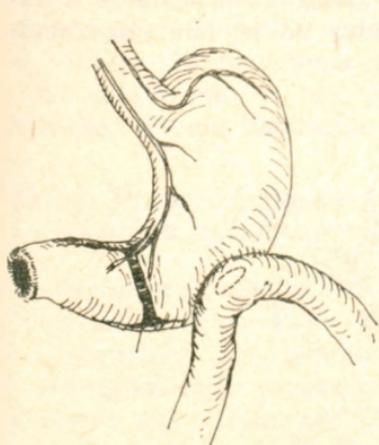
Bez otwierania żołądka granicę między częścią antralną i trzonem ustalić można w następujący sposób:

1. Prześwietlając żołądek po uprzednim podaniu przez zgłębnik dożołądkowy czerwieni Kongo (7% roztwór, około 30—50 ml po uprzednim wypłukaniu żołądka).

2. Za pomocą pomiaru pH powierzchni błony śluzowej specjalną elektrodą wprowadzoną przez jamę ustną do żołądka.

**Wykonanie kieszonki części antralnej z zachowaniem unerwienia.**

Zasada wykonania kieszonki polega na wytworzeniu mostka (przegrody) śluzówkowego na granicy części antralnej i trzonu żołądka. Najprostszym sposobem jest zastosowanie techniki opisanej przy wykonywaniu kieszonki żołądka według Thomasa (15.2.4). Nacina się poprzecznie przednią ścianę żołądka i wprowadzając dwa kleszczyki Allisa wycinowuje się błonę śluzową tylnej powierzchni ściany żołądka. Po przecięciu błony śluzowej i podminowaniu jej od pozostałych warstw ściany wytwarza się przegrodę między obu czę-



Ryc. 15.7. Kieszonka części antralnej żołądka z zachowanym unerwieniem (przegroda śluzówkowa).



Ryc. 15.8. Odnerwiona kieszonka części antralnej.

ściami żołądka, zeszywając szwem ciągłym błonę śluzową przedniej i tylnej ściany od strony dna i oddzielnie od strony części antralnej. Odźwiernik przecina się, a kikut dwunastnicy zamyka w sposób typowy. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarza się, wykonując zespolenie żołądkowo-jelitowe. Przecięty odźwiernik wyprowadza się do powłok skórnych lub też wprowadza się przez niego kaniulę dla ułatwienia drenażu wydzieliny kieszonki części antralnej (ryc. 15.7.).

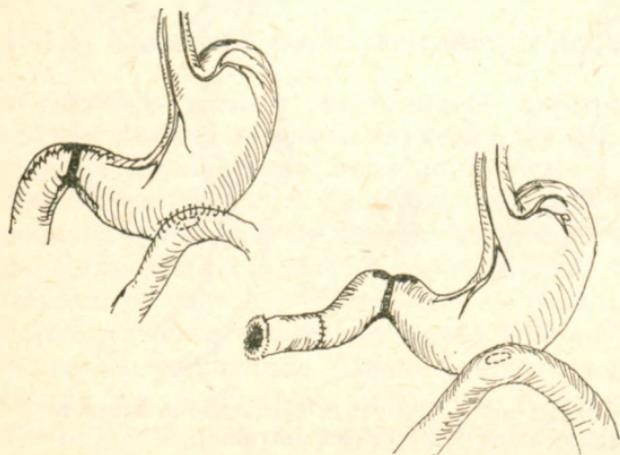
#### **Wykonanie odnerwionej kieszonki części antralnej.**

Okolica przedodźwiernikowa otrzymuje włókna n. błędnego od strony krzywizny mniejszej, biegnące wzdłuż naczyń. Oznacza to, że dla wykonania odnerwionej kieszonki tej okolicy trzeba nie tylko przeciąć obie ściany żołądka (przednią i tylną), ale również naczynia i nerwy biegnące wzdłuż krzywizny mniejszej (ryc. 15.8.). Oczywiście kieszonka taka nie jest w pełni odnerwiona, ponieważ mogą dochodzić do niej włókna współczulne od strony krzywizny większej. W pełni odnerwioną kieszonkę części antralnej uzyskuje się po przeszczepieniu psu kieszonki tej okolicy na szyję (patrz 15.2.8).

### **15.2.7. Kieszonki dwunastnicy**

#### **Sposób wykonania kieszonki pierwszej, poziomej części dwunastnicy, wg Preshawa (24).**

Jest to odcinek dwunastnicy zawierający gruczoły Brunnera. Stworzenie kieszonki tej okolicy pozwala na badanie wpływu zmiany środowiska w dwunastnicy na wydzielanie żołąd-



Ryc. 15.9. Kieszonka pierwszej części dwunastnicy wg Preshawa.

kowe. Po otwarciu jamy brzusznej wyłania się żołądek. Nacina się odźwiernik od strony krzywizny większej i wytwarza się przegrodę z błony śluzowej pomiędzy żołądkiem a dwunastnicą. Dwunastnicę przecina się 1 cm powyżej miejsca ujścia do niej przewodu żółciowego wspólnego. Bliższy koniec przeciętej dwunastnicy wyprowadza się do powłok brzusznych. W ten sposób wytworzona jest unerwiona kieszonka dwunastnicza (w odcinku zawierającym gruczoły Brunnera). Dalszy koniec dwunastnicy zamyka się, a ciągłość przewodu pokarmowego zostaje zachowana przez wytworzenie zespolenia żołądkowo-jelitowego (ryc. 15.9.).

#### **Przygotowanie izolowanej pętli dwunastnicy wg Landora (16).**

Model ten pozwala na zbieranie czystego soku dwunastniczego bez domieszki żółci i soku trzustkowego oraz badanie jego składu w warunkach spoczynkowych i po podawaniu preparatów pobudzających wydzielanie.

**Sposób wykonania.** Wytwarza się przegrodę śluzówkową między odźwiernikiem a dwunastnicą (wg sposobu opisanego w 15.2.6). Podwiązuje się i przecina przewód żółciowy wspólny i większy (niższy) przewód trzustkowy. Mniejszy (wyższy) przewód trzustkowy podwiązuje się.

Pierwszą pętlę jelita cienkiego tuż za więzadłem dwunastniczo-czczym przecina się. Koniec proksymalny (dwunastniczy) zaszywa się szczelnie. Koniec dalszy pętli jelita zaszywa się, a następnie wykonuje się zespolenie między żołądkiem i tą pętlą jelita. Do jelita wszczepia się przewód trzustkowy oraz wykonuje się zespolenie pęcherzykowo-jelitowe.

Do izolowanej w ten sposób dwunastnicy wprowadza się kaniulę, w celu zbierania soku dwunastniczego.

#### **15.2.8. Przeszczepianie żołądka i kieszonek żołądkowych**

##### **Technika przeszczepu autogennego żołądka (2).**

Model stosowany do badań nad wpływem niedokrwienia i całkowitego odnerwienia na wydzielanie żołądkowe.

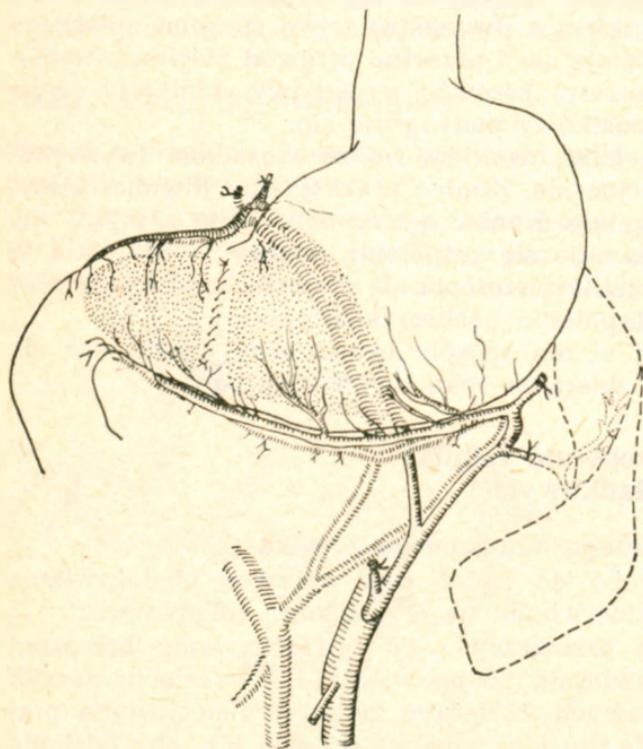
**Przygotowanie przeszczepu.** Po otwarciu jamy brzusznej przecina się odźwiernik po podwiązaniu i przecięciu naczyń żołądkowych prawych i naczyń żołądkowo-sieciowych prawych. Wycina się dystalny odcinek trzustki tak, aby odsłonić miejsce połączenia pnia śledzionowo-żołądkowego z żyłą kręgową górną. Następnie przecina się żołądek w okolicy wpu-

stu, pozostawiając krótki 1-centymetrowy odcinek żołądka, aby ułatwić późniejsze zespolenie. Dalej preparuje się t. żołądkową lewą i t. śledzionową aż do miejsca ich ujścia od pnia trzewnego. Śledzionę usuwa się. Wreszcie przecina się obie tętnice tak, aby nie uszkodzić t. wątrobowej. Po przecięciu pnia żołądkowo-śledzionowego przeszczep jest gotowy do wyjęcia i płukania.

Perfuzję wykonuje się stosując zimny roztwór fizjologiczny soli kuchennej, z dodatkiem heparyny. Zwykle dla wypłukania krwi z układu naczyniowego żołądka potrzeba około 300 ml płynu.

#### **Technika implantacji żołądka.**

Rozpoczyna się od zespolenia t. żołądkowej lewej i t. śledzionowej z pniem trzewnym. Zdarza się, że obie te tętnice mają krótki wspólny pień, co ułatwia ich zespolenie. Pień śledzionowo-żołądkowy zespała się z ż. kręzkową górną. Do



Ryc. 15.10. Przygotowanie dystalnej części żołądka (zacienione) z dwoma kieszonkami do przeszczepienia na szyję.

zespoleń naczyńniowych używa się szwu atraumatycznego 6 lub 7—0. Ciągłość przewodu pokarmowego uzyskuje się, zespalając wpust żołądka z przetykiem i odźwiernik z dwunastnicą.

### **Przeszczepienie kieszonek żołądkowych wg Thompsona.**

Thompson i wsp. (28) opracowali technikę przeszczepiania dystalnej części żołądka podzielonego na dwie kieszonki, części antralnej i dna żołądka.

**Przygotowanie żołądka do przeszczepienia.** Gałęzie t. żołądkowo-sięciowej prawej, idące do sieci mniejszej, podwiązuje się tak, że naczynia żołądkowo-sięciowe prawe stanowią brzeżne naczynia żołądka. Naczynia żołądkowo-sięciowe lewe podwiązuje się. Śledzionę usuwa się. Preparuje się naczynia śledzionowe przebiegające w obrębie trzustki. Uwalnia się żyłę żołądkowo-śledzionową do miejsca jej połączenia z żyłą kręzkową górną\* i żyłą wrotną. Preparuje się pień trzewny, zachowując t. śledzionową i t. żołądkową lewą.

Po nacięciu przedniej ściany żołądka oddziela się część antralną od trzonu w sposób typowy, wytwarzając mostek śluzówkowy (15.2.6). Po wytworzeniu obu kieszonek przecina się t. żołądkowo-sięciową prawą i t. żołądkową prawą, przecina się odźwiernik i żołądek w górnej części i w ten sposób gotowy jest dystalny jego segment zawierający dwie kieszonki do przeszczepienia (ryc. 15.10).

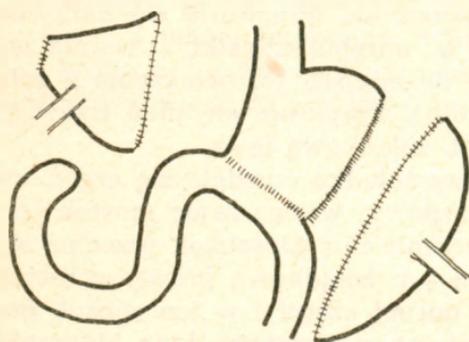
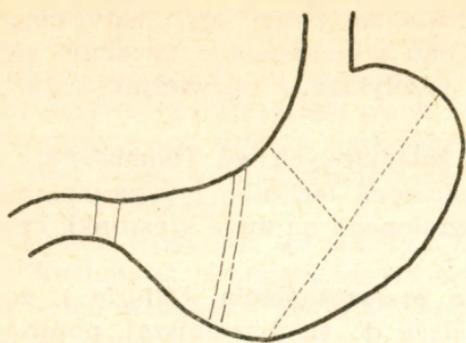
Przeszczepienie wykonuje się na szyję, zespalając t. trzewną do t. szyjnej wspólnej i żyłę żołądkowo-śledzionową z ż. szyjną zewnętrzną. Zwykle wykonuje się przeszczepienie w układzie allogennym.

### **Przeszczepienie kieszonek żołądkowych wg Hiroty (13).**

Hirota opracował sposób przygotowania i przeszczepienia kieszonki dna żołądka i kieszonki części antralnej na szyję tego samego psa. Model ten ma więc przewagę nad sposobem Thompsona, ponieważ przeszczepienie można wykonać w układzie autogennym odpada więc wpływ odczynu immunologicznego na wydzielanie błony śluzowej.

Przygotowując kieszonkę dna żołądka sposobem Heidenheina należy dbać, aby nie uszkodzić naczyń biegnących wzdłuż krzywizny większej. Naczynia śledzionowe w okolicy ogona trzustki przecina się i zawiązuje. Przy użyciu aparatu do szycia naczyń możliwe jest zespolenie tętnicy i żyły śle-

\* Wg weterynaryjnego mianownictwa anatomicznego ż. kręzkową przednią.



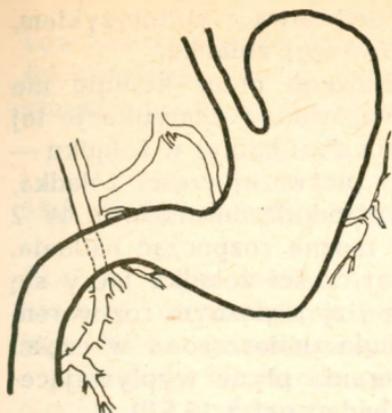
Ryc. 15.11. Przygotowanie dwu kieszonek żołądkowych do przeszczepienia wg Hirota'y.

dzionowej, stanowiących unaczynienie przygotowanej kieszonki, do tętnicy i żyły szyjnej (ryc. 15.11).

Przygotowując kieszonkę części antralnej trzeba zwrócić uwagę, aby przy preparowaniu żołądka nie uszkodzić t. żołądkowo-sięciowej prawej i t. żołądkowej prawej.

### 15.2.9. Badanie wydzielania żołądkowego u szczurów

W ciągu ostatnich lat coraz częściej badania nad fizjopatologią wydzielania żołądkowego prowadzi się na szczurach. Stało się to możliwe dzięki opracowaniu zasad techniki chirurgicznej u małych zwierząt. Dodatkową zaletę stanowi możliwość wykonania znacznej liczby badań w krótkim czasie, co ułatwia analizę statystyczną. Od czasu wprowadzenia przez Shay'a podstawowego modelu doświadczalnego (model szczury Shay'a, p. niżej) opracowano technikę podstawowych za-



Ryc. 15.12. Żołądek szczura.

biegów chirurgicznych u szczurów, jak resekcja żołądka, resekcja części antralnej, pyloroplastyka, a nawet wykonanie kieszzonek żołądkowych.

Żołądek szczura przedstawia ryc. 15.12. Składa się on z dwu części. Pierwsza (*rumen*) wysłana jest nabłonkiem warstwowym takim, jak przelyk. Wzdłuż linii połączenia z częścią gruczołową żołądka (część gruczołowa) istnieje dość wyraźna, widoczna z zewnątrz granica. Część gruczołowa podzielona jest na dno i część antralną.

#### **Model Shay'a (25).**

Używa się zwykle szczurów młodych o ciężarze ciała około 200 g, głodzonych przez okres 24—48 godz. przed zabiegiem. Po otwarciu jamy brzusznej niewielkim cięciem pośrodkowym zawiązuje się odźwiernik. Przez przelyk wprowadza się do żołądka cienki, polietylenowy cewnik, kontrolując ustawienie palcem od strony jamy brzusznej i płucze żołądek 4 ml fizjologicznego roztworu soli kuchennej. Jeżeli w żołądku znajduje się duża ilość resztek pokarmowych, szczur nie nadaje się do dalszych badań. Wprowadzony roztwór soli należy dokładnie odciągnąć strzykawką i cewnik wyjąć. Jamę brzuszną zaszywa się. Po 4 godz. ponownie otwiera się jamę brzuszną i po zawiązaniu wpustu wycina w całości żołądek. Przecinając go wzdłuż krzywizny większej uzyskuje się sok żołądkowy wydzielony w ciągu 4 godz.

#### **Wykonanie przetoki żołądkowej wg Lane'a (17) i w modyfikacji Borella (3).**

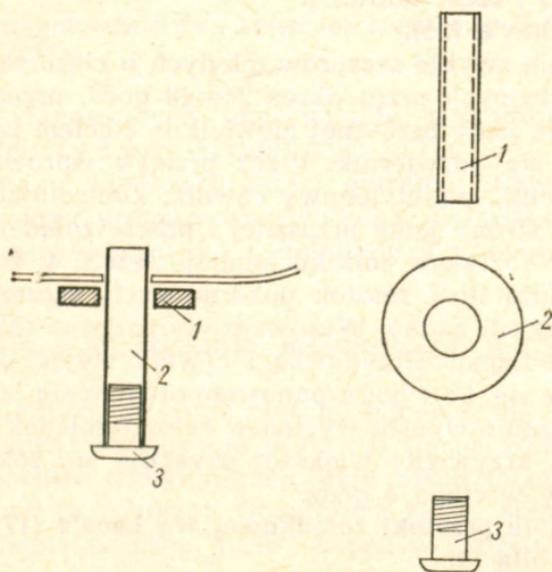
Lane opisał sposób wprowadzenia kaniuli metalowej do żołądka szczura. Zasada wykonania zabiegu jest taka, jak

u psa. Stosuje się zwykłą kaniulę metalową z kołnierzykiem, który przyszywa się do błony surowiczej żołądka.

Ponieważ zbieranie soku żołądkowego przez kaniulę nie jest dokładne ani pełne, Borella wprowadził modyfikację tej metody. Polega ona na pozostawieniu dwu kaniul w żołądku — pierwszą z nich wprowadza się do pierwszej części żołądka, a drugą umieszcza się w okolicy przedodźwiernikowej. W 2 tygodnie po zabiegu operacyjnym można rozpocząć badania. Kaniulę umiejscowioną w pierwszej części żołądka łączy się z mikropompą i żołądek płucze się fizjologicznym roztworem soli kuchennej o temp. 37°. Kaniula umieszczona w części przedodźwiernikowej służy do zbierania płynu wypływającego z żołądka (dokładna metodyka badań patrz 15.5.2).

#### Przygotowanie kieszonki żołądkowej typu Heidenheina.

Alphin i Lin, a ostatnio Thorbjarnarson (1, 29), podają sposób wykonania kieszonki żołądkowej typu Heidenheina u szczura. Po otwarciu jamy brzusznej na ostro rozdziela się nieunaczynione więzadło żołądkowo-śledzionowe. W ten sposób udaje się wyłonić żołądek na zewnątrz jamy brzusznej. Znajduje się granicę między pierwszą i drugą częścią żołądka. Na żołądek od strony krzywizny większej zakłada się kleszczyki typu Mosquito tak, aby nie uszkodzić prawej t. żołąd-



Ryc. 15.13. Kaniula metalowa z gwintowanym kapturkiem, służąca jako przetoka żołądkowa u szczura.

kowo-sięciowej. Po przecięciu żołądka zaszywa się obie części oddzielnie szwem jedwabnym 5—0. Do wytworzonej kieszonki wprowadza się kaniulę metalową (ryc. 15.13.).

### 15.3. Doświadczalny wrzód żołądka i dwunastnicy

Istnieje wiele metod wywoływania wrzodu żołądka, dwunastnicy lub wrzodu zespolenia żołądkowo-jelitowego. Można je podzielić na następujące grupy:

1. Wrzody trawienne, powstałe w wyniku specjalnych zabiegów chirurgicznych (wyłączenie dopływu żółci lub soku trzustkowego, zwolnienie opróżniania żołądka przez wprowadzenie wstawki jelitowej między odźwiernik i dwunastnicę i in.). Modele te powstawały w ciągu wielu lat w trakcie badań nad etiologią wrzodu żołądka i dwunastnicy.

2. Wywołanie wrzodu żołądka w następstwie urazu chemicznego lub fizycznego błony śluzowej (oparzenie elektryczne błony śluzowej, wycięcie błony śluzowej, wstrzykiwanie śródściennie sztucznego soku żołądkowego i in.). Modele te są bardzo przydatne do badania nowych preparatów przeciwwrzodowych.

3. Wywołanie wrzodu w wyniku działania podawanych leków lub preparatów chemicznych (wrzód po podawaniu salicylanów, sterydów nadnerczowych, rezerpiny, cinchofenu i in.). Modele te służą badaniom nad ulcerogennym działaniem niektórych leków oraz ułatwiają badanie ochronnego działania tzw. preparatów przeciwwrzodowych.

4. Oddzielną grupę stanowią modele wrzodu doświadczalnego u szczurów. Zwierzęta te coraz częściej stosowane są do badań nad wpływem różnych preparatów na wydzielanie żołądkowe, ponieważ znaczna liczba doświadczeń, którą zwykle można przeprowadzić w krótkim czasie ułatwia analizę statystyczną.

#### 15.3.1. Modele chirurgiczne wywołania wrzodu trawiennego u psów

**Wrzód Manna-Williamsona (7, 15).**

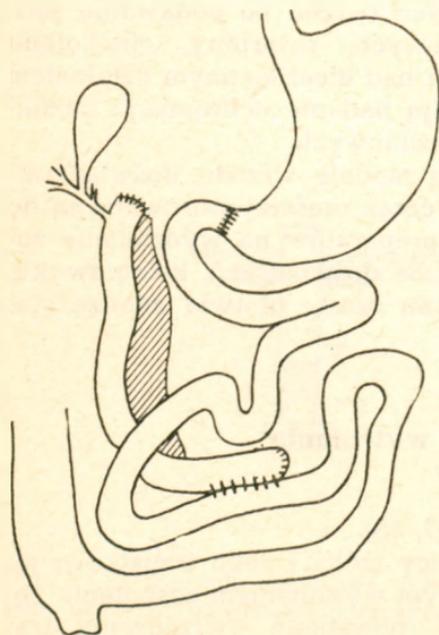
Drenaż zawartości dwunastnicy (żółci i soku trzustkowego) do jelita krętego, z jednoczesnym wykonaniem zespolenia żołądkowo-jelitowego, powoduje powstanie owrzodzenia tra-

wiennego w jelicie czczym wskutek działania soku żołądkowego, który nie jest neutralizowany przez sok dwunastniczy.

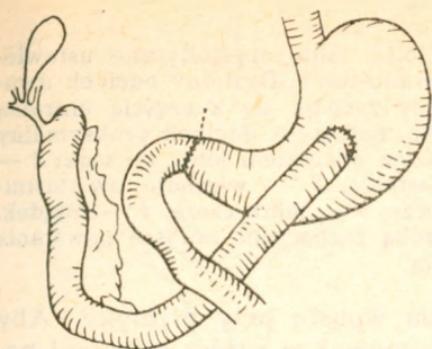
**Sposób wykonania.** Po otwarciu jamy brzusznej podwiązuje się od strony krzywizny mniejszej i większej naczynia żołądkowo-sięciowe prawe i t. żołądkową prawą, przygotowując w ten sposób miejsce do przecięcia odźwiernika. W podobny sposób przygotowujemy do przecięcia jelito czcze tuż za więzadłem dwunastniczo-czczym.

**Przecięcie odźwiernika.** Dwunastnicę zaszywa się dwupiętrowo. Przecina się jelito czcze tuż za więzadłem dwunastniczo-czczym. Obwodowy odcinek jelita czczego zespala się koniec do końca z odźwiernikiem. Bliższy koniec przeciętego jelita czczego zespala się koniec do boku (lub bok do boku) z jelitem krętym w końcowym jego odcinku (ryc. 15.14).

Przez pierwsze dwa dni pies otrzymuje płyny pozajelitowo. Następnie rozpoczyna się karmienie doustne. Po upływie kilkunastu dni zwierzę zaczyna tracić na wadze. U większości psów (95%) wykonane w tym okresie badanie radiologiczne przewodu pokarmowego z użyciem barytu wskazuje zazwyczaj wrzód trawienny jelita czczego. Większość nie leczonych zwierząt pada wskutek perforacji owrzodzenia.



Ryc. 15.14. Doświadczalny wrzód trawienny. Model Man-na-Williamsona.



Ryc. 15.15. Model McCanna-Schmilinsky'ego. Wrzód trawienny jelita czczego lub żołądka w okolicy zespolenia.

### **Model McCanna-Schmilinskiego (3, 14).**

Wrzód w zespoleniu żołądkowo-jelitowym w wyniku hipersekrecji i braku neutralizacji soku żołądkowego przez czynnik dwunastniczy.

**Sposób wykonania.** Przecina się żołądek na poziomie odźwiernika. Bliższy koniec dwunastnicy zamyka się szczelnie. Pierwszą pętlę jelita czczego za więzadłem dwunastniczo-czczym przecina się i jej koniec bliższy zespała z trzonem żołądka w okolicy dna, koniec dalszy zaś, zespała się koniec do końca z odźwiernikiem. Po kilku tygodniach powstaje wrzód w zespoleniu żołądkowo-jelitowym (ryc. 15.15).

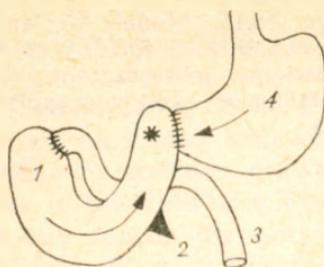
**Wrzód trawienny po wyłączeniu dopływu żółci do dwunastnicy.**

Mann i Williamson obserwowali powstawanie wrzodu trawiennego dwunastnicy u 50% psów, po przeszczepieniu przewodu żółciowego wspólnego i przewodu trzustkowego do pętli jelita krętego.

Mann i Williamson zauważyli, że u zwierząt z żółtaczką mechaniczną po podwiązaniu przewodu żółciowego wspólnego w znacznym odsetku przypadków dochodzi do powstania owrzodzenia trawiennego.

Wytworzenie trwałej przetoki między przewodem żółciowym i miedniczką nerkową (metoda Kapsinowa) powoduje również powstanie owrzodzenia trawiennego dwunastnicy u około 40% zwierząt (10).

**Sposób wykonania.** Po otwarciu jamy brzusznej przecina się żołądek w okolicy wpustu (bez przecięcia nerwów błędnych) oraz na górnej granicy części antralnej. Przecięty wpust zasztywnia się. Izolowaną pętlę jelita czczego (długości około 15 cm) zespała się z dolną częścią izolowanego żołądka oraz z drugą częścią dwunastnicy. Część antralną żołądka zespała



Ryc. 15.16. Antyperystaltyczne ustawienie dwunastnicy. Dystalny odcinek dwunastnicy zespała się z częścią antralną żołądka, natomiast odcinek proksymalny z dalszym odcinkiem jelita czczego: 1 — dwunastnica, 2 — więzadło dwunastniczo-czcze, 3 — jelito czcze, 4 — żołądek. Gwiazdką zaznaczone miejsce powstania wrzodu.

się koniec do końca z kikutem wpustu przy przelyku. Aby zapobiec zaleganiu treści pokarmowej w części antralnej należy wykonać nacięcie surowicówki i warstwy mięśniowej odźwiernika.

### **Wrzód trawienny z powodu zwolnienia opróżniania się żołądka.**

Antyperystaltyczne ustawienie dwunastnicy w wyniku operacji (ryc. 15.16) powoduje, że żołądek, pęcherzyk żółciowy i dwunastnica w odcinku przed zespoleniem żołądkowym ulegają dość dużemu rozszerzeniu. Powstaje w ten sposób znaczne zwolnienie opróżniania żołądka. U 70% zwierząt dochodzi do wytworzenia wrzodu trawiennego dwunastnicy. Zaletą tego modelu doświadczalnego jest fakt, że zwierzęta nie ulegają tak znacznemu wyniszczeniu, jak w przypadku modelu Manna-Williamsona (16).

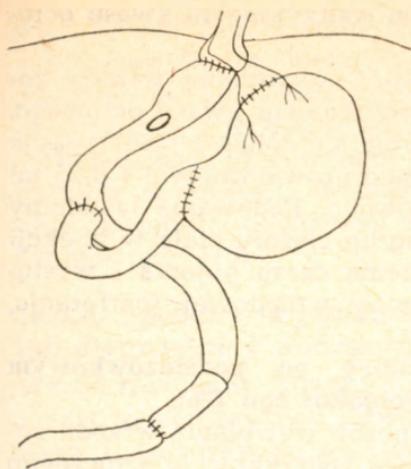
### **Wrzód trawienny zespolenia żołądkowo-jelitowego.**

1. **Model Goldberga (5).** W pierwszym etapie doświadczenia wytwarza się przetokę żołądkową Manna-Bollmana. Zabieg polega na wyizolowaniu krótkiej (20 cm) pętli jelita cienkiego i zespoleniu jej końca dystalnego z dnem żołądka (antyperystaltycznie). Koniec proksymalny pętli jelita wyprowadzony jest przez powłoki i zespolony ze skórą. W drugim etapie wytwarza się kieszonkę żołądkową z dna żołądka, co powoduje, że sok żołądkowy przedostaje się do początkowej części pętli jelita. W znacznym odsetku przypadków dochodzi do powstania wrzodu trawiennego jelita tuż za zespoleniem z żołądkiem.

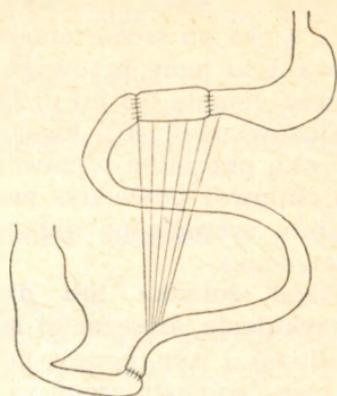
Tego typu model doświadczalny pozwala na badanie wpływu leków stosowanych miejscowo na gojenie owrzodzenia.

2. **Model Sauvage (18).** Po wytworzeniu kieszonki izolowanego dna i trzonu żołądka (z zachowaniem unerwienia błędnego) i połączeniu jej z drugą częścią dwunastnicy za pomocą izoperystaltycznie ustawionej pętli jelita czczego powstaje wrzód trawienny jelita (ryc. 15.17).

3. **Wrzód trawienny jelita krętego wg Silbermanna (20).** Prze-



Ryc. 15.17. Model Sauvage wywołania wrzodu trawiennego.



Ryc. 15.18. Model Silbermanna wywołania wrzodu trawiennego.

mieszczenie 20—30-centymetrowej pętli jelita krętego między odźwiernik i dwunastnicę, z zespoleniem koniec do końca (ryc. 15.18), powoduje powstanie modzelowatego wrzodu trawiennego w zespoleniu żołądkowo-jelitowym w 80% przypadków. Owrzodzenie powstaje najprawdopodobniej w wyniku braku neutralizującego działania żółci i soku trzustkowego w okolicy pozaodźwiernikowej oraz wskutek mniejszej odporności błony śluzowej tej części jelita.

4. Zespolenie kieszonki części antralnej z poprzeczną (z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego z pomocą zespolenia żołądkowo-jelitowego) powoduje u 80% zwierząt **wrząd trawienny w zespoleniu żołądkowo-jelitowym** (3, 21).

### 15.3.2. Wywołanie wrzodu w następstwie urazu chemicznego lub fizycznego błony śluzowej żołądka

#### Ostre owrzodzenia (nadżerki) błony śluzowej.

Można je wywołać, wycinając standardowy odcinek błony śluzowej żołądka (25) lub wywołując oparzenie elektryczne (za pomocą elektrokoagulacji lub przykładając do powierzchni błony śluzowej rozgrzany do określonej temperatury walec stalowy). Owrzodzenia takie goją się jednak dość szybko, nawet w warunkach wysokiej kwasności soku żołądkowego.

**Wrzód żołądka po śródściennym wstrzyknięciu kwasu octowego (4, 22).**

Sugawa i wsp. opracowali sposób wywołania wrzodu żołądka u psa po śródściennym wstrzyknięciu kwasu octowego. Po otwarciu jamy brzusznej wyłania się żołądek i wstrzykuje się śródściennie 0,5 ml (0,25 ml podsurowicówkowo i 0,25 ml podśluzówkowo) 40% kwasu octowego. Podawanie histaminy w wosku pszczelim w dawce 2 mg/kg ciężaru ciała w iniekcji domięśniowej powoduje przedłużenie czasu gojenia i występowanie szeregu powikłań choroby wrzodowej (perforacja, krwawienie).

**Wrzód żołądka lub dwunastnicy po podśluzówkowym wstrzyknięciu sztucznego soku żołądkowego (26).**

Vojtisek i wsp. podają nowy sposób wywołania wrzodu żołądkowo-dwunastniczego za pomocą wstrzyknięcia sztucznego soku żołądkowego do błony śluzowej żołądka.

Założenie tej metody opiera się na stwierdzeniu, że wrzód zazwyczaj powstaje u ludzi w okolicy odźwiernika, w miejscu, gdzie łączą się naczynia chłonne żołądka i dwunastnicy. Jeżeli śluz żołądkowy nie stanowi dostatecznej bariery dla soku żołądkowego, to sok żołądkowy ulega wchłanianiu do naczyń chłonnych segmentu żołądkowo-dwunastniczego.

Sztuczny sok żołądkowy o składzie: 0,75 g pepsyny, 1,0 g 25% roztworu kwasu solnego w 100 g wody, wstrzykuje się podśluzówkowo (po wykonaniu gastrotomii pod kontrolą wzroku). Powstaje modzelowaty wrzód, bardzo zbliżony do wrzodu występującego u ludzi.

### **15.3.3. Doświadczalny wrzód trawienny po podaniu histaminy i cinchofenu**

Domięśniowe wstrzykiwanie psom histaminy zmieszanej z woskiem pszczelim i płynną parafiną wywołuje w znacznym odsetku przypadków wrzód dwunastnicy. Jest on wynikiem utrzymującej się hipersekrecji kwaśnego soku żołądkowego. Warunkiem powstania owrzodzenia jest stosowanie histaminy przez okres 30—60 dni (12—30 mg histamine base 1 raz dziennie domięśniowo przed karmieniem). Model ten stosowany jest dla oceny przeciwwrzdowego działania różnych leków i leczniczych zabiegów operacyjnych (9, 24).

Skojarzone podawanie psom histaminy z rezerpiną w iniekcji domięśniowej (30 mg histamine base + 0,5—0,75 mg rezerpiny) powoduje pojawienie się wrzodu w okolicy odź-

wiernikowej lub wrzodu dwunastnicy już po 3—4 dniach. Jeżeli stosuje się histaminę zwierzętom, którym uprzednio przecięto nerwy błędne, rozwija się zapalenie błony śluzowej dwunastnicy i wrzód żołądka (1, 8).

Długotrwałe parenteralne podawanie psom cinchofenu (1 g dziennie w iniekcji domięśniowej przez 3—5 miesięcy) również powoduje powstanie wrzodu trawiennego żołądka lub dwunastnicy (16).

#### **15.3.4. Sposoby wywołania wrzodu żołądka lub dwunastnicy u szczurów**

##### **Wrzód trawienny żołądka wg Shaya (19).**

Jest to podstawowy sposób wywoływania wrzodu trawiennego. U szczurów po zawiązaniu odźwiernika (p. rozdz. 15.2.9) w 12—24 godz. powstaje liczne owrzodzenie trawienne w obrębie zmienionej krwotocznie błony śluzowej pierwszej części żołądka (*rumen*). Jest to model przydatny do badań przeciwwrzodowego działania różnych preparatów.

##### **Wrzód żołądka po wykonaniu przetoki żółciowo-żołądkowej, wg Kirka (11).**

Model Kirka służy do badań wpływu żółci na powstawanie wrzodu żołądka.

Szczury nie mają pęcherzyka żółciowego. Do przewodu żółciowego wspólnego uchodzą liczne drobne przewody trzustkowe oraz jeden większy przewód trzustkowy.

Szczura (Sprague-Dawley) głodzi się przez 24 godz. przed zabiegiem. Po otwarciu jamy brzusznej i wyłonieniu żołądka i dwunastnicy zakłada się szew na dolną część przewodu żółciowego i zawiązuje go. Po nacięciu przewodu powyżej podwiązki wprowadza się do niego na odległość 0,5 cm cienki cewnik polietylenowy (średnica zewnętrzna 1 mm) długości 1 cm. Umocowuje się w przewodzie za pomocą podwiązki okalającej przewód. W ścianie żołądka wykonuje się 1-milimetrowe cięcie, przez które wprowadza się drugi koniec cewnika. U 50% zwierząt powstaje wrzód lub nadżerka błony śluzowej w okolicy miejsca, przez które przedostaje się do żołądka żółć.

##### **Wrzód żołądka po podawaniu pilokarpiny (13).**

Połączone z głodzeniem (zwierzęta karmione są co drugi dzień) podawanie szczurom azotynu pilokarpiny powoduje u 75% zwierząt powstanie wrzodu żołądka. Pilokarpinę wstrzykuje się podskórnie w dawce 4 mg/100 g ciężaru ciała (w postaci 2,5% roztworu wodnego).

**Wywołanie wrzodu żołądka w następstwie urazu chemicznego lub fizycznego błony śluzowej.**

**Oparzenie błony śluzowej.** Williams opracował standardowy sposób oparzenia błony śluzowej żołądka szczura lub królika. Po otwarciu jamy brzusznej nacina się przednią ścianę żołądka. Tylną wypycha się palcem przez otwór gastrotomii. Do wyłonionej w ten sposób błony śluzowej tylnej ściany żołądka przykładana się stalowy walec o określonej średnicy (od 1 do 18 mm), ogrzewany uprzednio przez 30 sek. w płomieniu. Model taki pozwala na badanie szybkości gojenia ostrego ubytku błony śluzowej i ocenę wpływu preparatów przyspieszających lub utrudniających gojenie.

**Uszkodzenie chemiczne błony śluzowej (12).** Gąbkę poliwinylową o średnicy 2 mm (o wadze 50 mg) impregnuje się parafiną i metylcholantrenem (6 mg w postaci 12% roztworu w parafinie) lub parafiną albo karbowaksem (polietylen glikolu). Przez niewielkie cięcie w przedniej ścianie żołądka wprowadza się małe kleszczyki, w których znajduje się gąbka impregnowana wymienionymi wyżej chemikaliami. Kleszczykami z gąbką dochodzi się do tylnej ściany żołądka i unosi ją lekko stwarzając rodzaj kieszonki. Przyszywa się od wewnątrz gąbkę do ściany żołądka i po wyjęciu kleszczyków zamyka przednią ścianę. W ten sposób stwarza się rodzaj uchylka na tylnej ścianie żołądka, wewnątrz którego znajduje się gąbka nasączona preparatem wywierającym działanie na błonę śluzową.

Takągi opracował inny sposób wywoływania wrzodu żołądka u szczura (23). Polega on na wstrzyknięciu śródściennie od strony surowicówki 0,5 ml kwasu octowego. W wyniku tego powstaje przewlekły wrzód o średnicy 9 mm, który goi się przez szereg miesięcy.

#### **Sposób wywoływania wrzodu dwunastnicy.**

Większość opisanych wyżej metod prowadzi do powstania wrzodu żołądka. Robert i Stout (17) opracowali sposób wywołania wrzodu dwunastnicy, który ma charakter przewlekły i towarzyszy mu szereg powikłań typowych dla choroby wrzodowej.

Przez 48 godz. szczurowi wstrzykuje się podskórnie, w stałej kroplówce, w okolicę grzbietową preparaty pobudzające wydzielanie żołądkowe (z szybkością 13 ml/24 godz.). Do substancji tych należą dwuchlorowodorek histaminy w fizjologicznym roztworze NaCl, karbachol w fizjologicznym roztworze NaCl oraz pentagastryna również w fizjologicznym roz-

tworze soli kuchennej (zobojętniana do pH 7,0). Dawka skuteczna (tzn. dawka wywołująca wrzód dwunastnicy u 50% zwierząt) przedstawia się następująco: histamina — 1,5 mg/kg/min, karbachol — 2 µg/kg/min. Podawanie pentaęastryny w dawce 2 µg/kg/min wywołuje u części zwierząt powstanie wrzodu dwunastnicy, wyniki jednak są zmienne.

Stosowanie łączne dwu preparatów wywiera działanie synergistyczne. DS<sub>50</sub> dla każdej z kombinacji trzech preparatów przedstawia się następująco:

dwucholorowoderek histaminy 0,1 mg/kg/min. + karbachol 0,3 µg/kg/min;

histamina 0,75 mg/kg/min. + pentaęastryna 1 µg/kg/min.,

pentaęastryna 1 µg/kg/min. + karbachol 0,25 µg/kg/min.

Cześć zwierząt pada przed upływem 48 godz. w następstwie perforacji wrzodu (im wyższa dawka, tym częściej występuje to powikłanie).

**Ostry wrzód żołądka w wyniku obezwładnienia fizycznego (restraint ulcer).**

Obezwładnienie fizyczne młodych szczurów wywołuje zwykle już po 24 godz. powstanie owrzodzenia trawienno w pierwszej części żołądka. Istnieje szereg metod unieruchamiania szczurów. Najczęściej używa się drucianych walców, do których wkłada się zwierzę. Walce takie mogą być umocowane na zwykłym statywie laboratoryjnym. Istnieją wątpliwości, czy model takiego owrzodzenia można stosować dla oceny działania leków przeciwwrzdowych, ponieważ, jak wykazano, u szczurów takich stwierdza się obniżenie sekrecji soku żołądkowego (19).

### 15.3.5. Doświadczalny „dumping syndrome” u psów

Ponieważ etiologia zespołu objawów występujących po resekcji żołądka nie jest w pełni jasna, istnieją pewne trudności z uzyskaniem odpowiedniego modelu doświadczalnego. Istnieją pewne dowody, że występujące objawy związane są z szybkim przechodzeniem dość znacznego ładunku osmotycznego przez zespolenie do jelita czczego.

Dla badania zaburzeń hemodynamicznych krążenia trzewnego w takich warunkach Grafe i wsp. (6) opracowali model doświadczalny. Do izolowanej pętli jelita czczego, długości około 60 cm, wprowadza się 150—200 ml 50% glukozy. Badając wielkość przepływu przez t. krezkową oraz ciśnienie

tętnicze i wrotne przed i po podaniu glukozy, rejestruje się odpowiednie zaburzenia hemodynamiczne (początkowo wzrost przepływu krezkowego, obniżenie ciśnienia tętniczego, wzrost ciśnienia w układzie żyły wrotnej). W 30 — 60 min. po instylacji glukozy do pętli psy wymiotują i mają biegunkę. Krew z żyły wrotnej u takich zwierząt zawiera czynnik humoralny odpowiedzialny za powstawanie wymienionych objawów. Podanie plazmy z krwi wrotnej tych zwierząt innym psom powoduje podobne objawy.

#### **15.4. Badanie przepływu krwi przez żołądek**

Istnieje szereg metod badania przepływu krwi przez żołądek. Całkowity przepływ oznaczyć można za pomocą badania wypływu krwi żyłnej (po odpowiednim przygotowaniu preparatu żołądka), dopływu krwi tętniczej (przeływomierzem elektromagnetycznym) lub za pomocą metod izotopowych ( $^{85}\text{Kr}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ). Ocena przepływu przez błonę śluzową możliwa jest za pomocą badania klirensu aminopiryny (5, 11), pomiaru przewodnictwa cieplnego błony śluzowej czy wreszcie pomiaru dyfuzji wprowadzonego do żołądka gazu obojętnego.

Badania przepływu krwi prowadzi się zazwyczaj łącznie z badaniem wydzielania żołądkowego (w warunkach spoczynkowych i po pobudzeniu), co pozwala na ustalenie zależności tych dwu zjawisk.

Krytyczny przegląd sposobów badania przepływu przez błonę śluzową żołądka znaleźć można w pracach Jacobsona (6, 7, 8).

**Badanie przepływu krwi przez żołądek za pomocą przeływomierza (10).**

Po wykonaniu splenektomii zakłada się jeden czujnik na t. śledzionową (przepływ krwi przez trzon żołądka), drugi zaś na t. żołądkowo-sięciową prawą (po oddzieleniu jej połączeń z t. żołądkowo-sięciową lewą). Pozwala to na pomiar przepływu przez część antralną.

**Badanie przepływu krwi za pomocą oceny dyfuzji chlorku etylu.**

Metodę tę opracował Rosenkrantz (9), stosując chlorek etylu w postaci gazu. Po zawiązaniu przelyku i odźwiernika do żołądka wprowadza się 100 ml chlorku etylu w postaci gazu. 30-minutowy okres wyrównania. Ponowne wprowadzenie 100 ml gazu. Co 2 min. bada się zawartość gazu pozostałego w żołądku. Ponadto bada się (w warunkach beztlenowych) zawartość gazu we krwi żyły wrotnej.

### **Badanie przepływu krwi przez żołądek za pomocą izotopu rubidu ( $^{86}\text{Rb}$ ).**

Badanie pozwala na określenie przepływu całkowitego oraz przez poszczególne warstwy ściany żołądka. Po wstrzyknięciu określonej dawki izotopu pobiera się za pomocą strzykawki automatycznej co 2 sek. próbki krwi tętniczej. Otrzymuje się krzywą spadku aktywności we krwi tętniczej. W 30 sek. po podaniu izotopu psa zabija się chlorkiem potasowym i wycina żołądek w całości. Po oczyszczeniu z tkanki tłuszczowej przecina się go wzdłuż krzywizny większej. Oddziela się część antralną od pozostałej części. Następnie wydziela się błonę śluzową, podśluzową i mięśniową ściany żołądka. Przepływ przedstawia się jako swego rodzaju klirens rubidu promieniotwórczego przez podzielenie aktywności uzyskanej w poszczególnych częściach ściany żołądka przez aktywność izotopu we krwi tętniczej. Szczegóły dotyczące techniki można znaleźć w pracy Delaney i Grima (4).

Fracja izotopu, która dochodzi do żołądka, wynosi  $2,28 \pm 0,56\%$  całkowitej aktywności podanego izotopu. Całkowity przepływ krwi przez żołądek badany tą metodą wynosi  $0,69 \pm 0,18$  ml/min./g.

### **Badanie przepływu przez błonę śluzową żołądka za pomocą kryptonu $^{85}$ .**

Izotop podaje się przez cewnik wprowadzony do t. udowej, którego koniec znajduje się w okolicy ujścia pnia trzewnego. Sondę połączoną z licznikiem i aparaturą zapisującą ustawia się nad odsłoniętą błonę śluzową tylnej ściany żołądka (po otwarciu jamy brzusznej wycina się niewielki otwór w przedniej ścianie żołądka, zapewniając bardzo dokładną hemostazę naciętych brzegów błony śluzowej).

Sposób wykonania i analizę uzyskanych wyników można znaleźć w pracy Bella i wsp. (1).

Wartości przepływu przez błonę śluzową żołądka uzyskane tą metodą  $0,8 \pm 0,14$  ml/g tkanki/min.

### **Oznaczanie przepływu krwi przez błonę śluzową za pomocą aminopiryny.**

Aminopiryna jest słabą zasadą, która po podaniu do krążenia ulega selektywnemu gromadzeniu w soku żołądkowym w wyniku dużego gradientu pH między krwią i sokiem żołądkowym. Klirens aminopiryny uważany jest za wskaźnik przepływu przez błonę śluzową.

Zasada wykonania jest zbliżona do sposobu wykonania badania klirensowego nerek. Dawkę wstępną aminopiryny,

20 mg/kg, podaje się dożylnie w ciągu 10 min., a następnie w stałej infuzji dożylnej (fizjologiczny roztwór soli kuchennej przetaczamy z szybkością 0,6 ml/min.) podaje się dawkę podtrzymującą 5 mg/kg/godz. Zbiera się przez określony czas (np.  $2 \times$  po 30 min.) sok żołądkowy oznaczając jego objętość, stężenie aminopiryny. W połowie każdego okresu zbioru soku żołądkowego pobiera się krew żylną w celu oznaczenia stężenia aminopiryny.

Aminopiryna jest szczególnie przydatna do oznaczania przepływu przez kieszonki żołądkowe. Dla zapewnienia odpowiedniego gradientu pH w kieszonce podaje się do jej światła 0,16 n HCl. Objętość podanego kwasu solnego określa się dla każdej kieszonki oddzielnie. Kieszonkę antralną wypełnia się do ciśnienia hydrostatycznego 16 cm, a kieszonkę dna do ciśnienia 6 cm. Objętość kieszonek: część antralna od 18 do 35 ml kieszonka dna od 60 do 100 ml. Kieszonki początkowo płucze się 0,16 n HCl, ogrzany do temp. 37°, a następnie opróżnia je.

Następnie wprowadza się do kieszonki uprzednio ustaloną objętość kwasu solnego na okres 15 min. Próbkę krwi pobiera się z żyły na kończyźnie.

Objętość płynu uzyskaną z każdej kieszonki określa się z dokładnością 0,1 ml. W próbkach określa się: objętość, kwaśność, stężenie czerwieni fenolowej (wskaźnik nie wchłaniający się z żołądka dodawany do kwasu w ilości 4 mg/100 ml w celu ułatwienia ustalenia objętości zalegającej w kieszonce) oraz stężenie aminopiryny. Klirens aminopiryny oblicza się na podstawie metody Shore, przystosowanej przez Jacobsona (2, 7). Ponieważ wielkość kieszonki ze względów technicznych nie może być proporcjonalna do ciężaru ciała zwierzęcia, wyniki przelicza się na ciężar mokrej błony śluzowej w gramach, usypiając psa po doświadczeniu; po wycięciu kieszonek oddziela się błonę śluzową od pozostałych części żołądka i waży.

Klirens aminopiryny określa się na podstawie wzoru:

$$C = \frac{G \cdot V}{P \cdot t \cdot w}$$

gdzie:

- C — szybkość oczyszczania osocza z aminopiryny w ml/g/min.,
- G — stężenie aminopiryny w zawartości żołądka,
- V — objętość uzyskanego soku żołądkowego,
- P — stężenie aminopiryny w osoczu,
- t — czas w minutach,
- w — ciężar mokrej błony śluzowej.

Klirens aminopiryny przez kieszonkę dna żołądka w warunkach podstawowych —  $0,64 \pm 0,23$  ml/min./g ciężaru mokrej błony śluzowej.

Klirens aminopiryny przez kieszonkę części antralnej w warunkach podstawowych  $0,34 \pm 0,10$  ml/min./g ciężaru mokrej błony śluzowej.

Pobudzenie wydzielania histaminą powoduje wzrost klirensu przez kieszonkę dna do  $2,74 \pm 0,31$  ml/min. i nieco mniejszy wzrost klirensu przez kieszonkę części antralnej do  $0,75 \pm 0,12$  ml/min.

## 15.5. Badanie wpływu preparatów pobudzających wydzielanie żołądkowe.

### Normy wydzielania żołądkowego

#### 15.5.1. Badanie wydzielania żołądkowego u psów

Badanie wydzielania żołądkowego przeprowadza się zwykle w 2—3 tygodnie po wytworzeniu przetoki lub kieszonki. Zwierzę głodzi się przez 18 godz. przed badaniem. W czasie badania pies otrzymuje stałą infuzję dożylną fizjologicznego roztworu soli kuchennej z szybkością od 30 do 60 ml/godz.

Tabela 15.1.

**Bezpośredni wpływ preparatów farmakologicznych na przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka i wydzielanie soku żołądkowego (wg Bynuma i Jacobsona)**

Preparaty	Wpływ na	
	przepływ krwi	wydzielanie żołądkowe
Preparaty pobudzające wydzielanie		
Pentapeptydy (gastryna)	wzrost	wzrost
Ekstrakt błony śluzowej		
części antralnej (gastryna)	wzrost	wzrost
Histamina	wzrost	wzrost
Epinefryna	wzrost	wzrost
Preparaty hamujące wydzielanie		
Norepinefryna	obniżenie	obniżenie
Wazopresyna	obniżenie	obniżenie
Prostaglandyna E <sub>1</sub>	obniżenie	obniżenie
Cykliczne AMP	obniżenie	obniżenie
Gastrone	obniżenie	obniżenie

W pierwszym etapie bada się wydzielanie podstawowe, spoczynkowe, zbierając w dwu 15—30 minutowych okresach wydzielany sok i oznaczając w nim stężenie kwasu. Kryteria wydzielania spoczynkowego są następujące: mniej niż 7 ml soku wydzielanego w ciągu 15 min., o stężeniu kwasu mniejszym niż 20 mEq/l.

Wydzielanie żołądkowe pobudzić można za pomocą bodźców fizjologicznych, do których należą strach (np. rozerwanie balonu połączonego z przetoką żołądkową), ból (np. wkłucie igły do tkanki podskórnej) lub karmienie pozorne, albo podając różne preparaty chemiczne. Najczęściej stosowanym

Tabela 15.2.

**Szybkość przepływu krwi przez poszczególne części i warstwy ściany żołądka badana za pomocą  $^{86}\text{Rb}$  (wg Edlicha)**

Część żołądka	Przepływ w ml/min./g	Warstwa ściany żołądka	Przepływ w ml/min./g
Żołądek	$0,69 \pm 0,18$	Błona śluzowa	$1,14 \pm 0,40$
Trzon żołądka	$0,73 \pm 0,24$	Warstwa podśluzowa	$0,49 \pm 0,16$
		Warstwa mięśniowa	$0,35 \pm 0,10$
Część antralna	$0,52 \pm 0,15$	Błona śluzowa i warstwa podśluzowa	$0,69 \pm 0,26$
		Warstwa mięśniowa	$0,36 \pm 0,08$

Tabela 15.3.

**Przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka psa**

Przepływ przez błonę śluzową ml/min./g błony śluzowej	Stan zwierzęcia	Warunki doświadczenia (żołądek)	Sposób pomiaru	Autor
0,4—0,8	przytomny	w warunkach podstawowych	aminopiryna	Cowley (3)
0,4—1,4	w uśpieniu	w warunkach podstawowych	$^{85}\text{Kr}$	Bell (1)
0,9—1,6	w uśpieniu	po pobudzeniu histaminą	aminopiryna	Cowley (3)
0,8—3,4	w uśpieniu	po pobudzeniu histaminą	$^{85}\text{Kr}$	Bell (1)

preparatem pobudzającym wydzielanie żołądkowe jest histamina (od 0,04 do 0,4 mg/kg/godz.), insulina (od 0,25 do 0,6 j./kg ciężaru ciała w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym), która wywołuje hipoglikemię prowadzącą do pobudzenia n. błędnego, gastryna egzogenna, najczęściej świńska (50 mikrogramów w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym) lub peptydy syntetyczne, np. pentagastryna (od 4 do 32 mikrogramów/kg/godz.). Stosuje się również histalog (50 mg w jednorazowym wstrzyknięciu domięśniowym), który jest analogiem histaminy. Używa się go często do oceny wydzielania śluzu żołądkowego oraz jeśli chcemy uzyskać maksymalne pobudzenie wydzielania żołądkowego. Dawki histaminy, potrzebne dla uzyskania maksymalnej odpowiedzi wydzielniczej, wywołują czasami spadek ciśnienia tętniczego.

Podając preparaty stymulujące wydzielanie soku żołądkowego określa się najwyższą dawkę takiego preparatu, powodującą maksymalne wydzielanie kwasu solnego lub pepsyny w jednostce czasu. Preparaty stymulujące podaje się zazwyczaj w stałej infuzji dożylny w fizjologicznym roztworze soli kuchennej (od 40 do 60 ml/min.). Niektóre (histalog, insulina) podaje się jednorazowo. Histalog stosuje się domięśniowo, insulinę dożylnie. Wydzielanie pepsyny najbardziej stymulują syntetyczne peptydy.

Pobudzając wydzielanie żołądkowe za pomocą preparatów stymulujących można uzyskać wzmocnienie efektu przez łą-

Tabela 15.4.

Wpływ histalogu na szybkość wydzielania i kwaśność soku żołądkowego psa (30)

Sok żołądkowy	Wydzielanie podst. Średnia $\pm$ SD	Wydzielanie po histalogu Średnia $\pm$ SD
Szybkość wydzielania	31 ml/godz. $\pm$ 20	155 ml/godz. $\pm$ 48
pH	2,5 $\pm$ 0,17	2,3 $\pm$ 0,6
Stężenie wolnego HCl	103 mEq/l $\pm$ 29	142 mEq/l $\pm$ 11
Wydzielanie wolnego HCl	3,9 mEq/godz. $\pm$ 3,1	23,7 mEq/godz. $\pm$ 6,9
Kwaśność całkowita	125 mEq/l $\pm$ 29	163 mEq/l $\pm$ 10
Wydzielanie całkowitego HCl	4,7 mEq/godz. $\pm$ 3,5	27,1 mEq/godz. $\pm$ 8,2

\* Podano dawkę dwuchlorowodoru histaminy. W niektórych pracach autorzy podają dawki w przeliczeniu na histamine base. Trzeba pamiętać, że 1 mg histamine base odpowiada w przybliżeniu 3,3 mg histamine dihydrochloride.

czenie dwu stymulatorów. Dodając do standardowej dawki histaminy (0,04 mg/kg/godz.) urecholinę w dawce 0,04 mg/kg/godz. lub gastrynę w dawce 0,2 g/kg/godz. uzyskano znaczne zwiększenie kwaśności wydzielanego soku żołądkowego (15).

**Wykonanie badania.** Zbiórka soku w czasie 15—45 minutowego okresu po stymulacji. Sok zbierany do zbiornika otoczonego lodem, aby zapobiec degradacji śluzu. Mierzy się objętość każdej próbki, a następnie precypituje śluz widzialny i debris komórkowe za pomocą wirowania w wirówce chłodniczej przy 3000 obr./min. W nadsączu oznacza się kwaśność i stężenie pepsyny. Dla oznaczenia stężenia kwasu miaręczkuje się do pH 3,5 (kwas solny) i pH 7,4 (kwaśność całkowita) za pomocą pehametru.

Precypitację śluzu rozpuszczalnego z nadsączu uzyskuje się przez dodanie acetonu (10 obj. acetonu na 1 obj. soku) i pozostawienie w temp. 4° przez 16 godz. Rozpuszczalny śluz w celu dalszych oznaczeń rozpuszczano w 0,1 n NaOH.

Ilość śluzu rozpuszczalnego określano na podstawie zawartości węglowodanów i białka w mg/100 ml.

Badania dotyczące prawidłowego składu rozpuszczalnego śluzu żołądka psa i wpływu histalogu można znaleźć w pracy Wise i Ballingera (30).

Tabela 15.5.

**Porównanie maksymalnej odpowiedzi wydzielniczej kieszonki Heidenheina i pozostałej części żołądka tego samego psa (5)**

Preparaty	HCl w mEq/15 min.	
	Kieszonka Heidenheina	Przetoka żołądkowa
Histamina (0,32 mg/kg/godz.)	1,98	9,20
Pentagastryna (32 mg/kg/godz.)	1,14	8,73
Insulina (0,25 j./kg)	—	7,40

### 15.5.2. Badanie wydzielania żołądkowego u szczurów

**Badanie wydzielania żołądkowego z użyciem modelu Shaya (25).**

Do badań używa się młodych szczurów ważących około 200 g, głodzonych przez okres 24—48 godz. Zasada przygotowania zwierząt do badania opisana została w poprzedniej części rozdziału (15.2.9). Po otwarciu żołądka bada się objętość

Tabela 156.

Różnice wydzielania żołądkowego u szczurów w zależności od ciężaru ciała (wg 25)

Sok żołądkowy	Ciężar ciała od — do w gramach (średnia)				
	100—120 (112,3)	121—140 (126,3)	141—160 (150)	161—180 (168,5)	181—200 (188)
Objętość soku (ml/4 godz.)	3,7 ± 1,6	4,2 ± 1,3	4,4 ± 1,4	5,29 ± 1,2	5,5 ± 1,5
Stężenie wolnego kwasu solnego (mEq/l)	67,4 ± 27	74,3 ± 21	67,9 ± 20	71,6 ± 20	76,8 ± 16
Kwaśność całkowita (mEq/l)	98,2 ± 20	101,2 ± 18	101,8 ± 16	101 ± 21	107 ± 17
Całkowite wydalanie kwasu (mEq/4 godz.)	0,391 ± 0,21	0,443 ± 0,18	0,463 ± 0,19	0,548 ± 0,20	0,612 ± 0,215

wydzielanego soku w ml/4 godz., stężenie wolnego kwasu solnego w mEq/1, kwaśność całkowitą i wreszcie całą ilość wydzielonego kwasu w mEq/4 godz.

Wartości prawidłowe przedstawiają się następująco:

Objętość soku żołądkowego	3,7 — 5	± 1,6 ml/4 godz.
Wolny kwas solny	67,4 — 76	± 20 mEq/1
Kwaśność całkowita	98 — 107	± 0,2 mEq/1
Całkowite wydzielanie kwasu	0,4 — 0,6	mEq/4 godz.

Istnieją różnice w objętości wydzielanego soku i stężeniu kwasu zależne od wieku i płci szczurów. Przedstawia je tabela 15.6., opracowana przez Shay'a (25).

### Badanie wydzielania żołądkowego wg Borella (3).

U szczurów, którym wykonano dwie przetoki żołądkowe (15.2.9), badanie wykonuje się w 2 tygodnie po zabiegu. Kaniulę umieszczoną w pierwszej części żołądka łączy się z mikropompą i rozpoczyna perfuzję żołądka fizjologicznym roztworem NaCl o temp. 37° do chwili, aż płyn wypływający przez drugą kaniulę, umieszczoną w części przedodźwiernikowej, jest pozbawiony resztek pokarmowych. Badanie rozpoczyna się prowadząc stałą perfuzję żołądka z szybkością 1 ml/min. za pomocą fizjologicznego roztworu soli kuchennej lub rozcieńczonego NaOH. Można również zamiast stałej perfuzji płukać żołądek naprzemiennie co 10 min., co 10 min. wprowadzać do żołądka określoną ilość płynu i zbierać ją po następnym 10 min. przez kaniulę dolną.

W odstępach 10-minutowych mierzy się objętość uzyskanego płynu z żołądka i miareczkuje w niej stężenie kwasu za pomocą 0,1 n NaOH. Preparaty pobudzające wydzielanie wstrzykuje się szczurowi dootrzewnowo lub dożylnie (dawka histaminy 0,2 mg/100 g ciężaru ciała).

Wydzielanie spoczynkowe u szczurów badanych tą metodą przedstawia się następująco (liczby przedstawiają wydzielanie kwasu solnego w  $\mu$ Eq/100 g/godz.):

przy stałej perfuzji fizj. roztworem NaCl z szybkością 0,5 lub 1 ml/min.	51,1 ± 6,4
przy wypłukiwaniu żołądka w odstępach 10-minutowych za pomocą 10 ml fizj. roztw. NaCl	48,8 ± 6,6

### 15.1. Badanie czynności ruchowej i szybkości opróżniania żołądka

1. *Broddie D. A.*: A comparison of anticholinergic drugs on gastric secretion, gastric emptying and pupil diameter in the rat. *Gastroenterology*, 1966, 50, 45. — 2. *Menguy R., Lieber A., Mandelstam P.*: Methods in gastrointestinal research. Rozdz. w „Research Methods in Surgery”, Ballingers (red.), J. A. Churchill, London 1964. — 3. *Quigley J. P.*: Monitoring of intraluminal gastric pressure measurement. *Methods in Med. Res.*, t. 5.

### 15.2. Metody badania wydzielania żołądkowego

#### i 15.5. Badanie wpływu preparatów pobudzających wydzielanie żołądkowe

1. *Alphin R. S., Lin T. M.*: Preparation of chronic denervated gastric pouches in rat. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 257. — 2. *Ballinger W. F.*: Research Methods in Surgery, London J. A. Churchill, London 1964. — 3. *Borella L. E., Herr F.*: A new method for measuring gastric acid secretion in unanaesthetized rats. *Gastroenterol.*, 1971, 61, 345. — 4. *Cooke A. R.*: Comparison of acid and pepsin outputs from gastric fistula dogs in response to histamine, gastrin and related peptides. *Gastroenterology*, 1967, 53, 579. — 5. *Dawidson W. D.* 1 in.: Dose-response curves of denervated autogenous and homotransplanted canine fundic pouches stimulated with purified gastrin and histamine. *Gastroenterology*, 1966, 51, 180. — 6. *Cooke A. R., Grossman M. I.*: Studies on the secretion and motility of Brunners's gland pouches. *Gastroenterology*, 1966, 51, 506. — 7. *Dragstedt L. R.* i in.: Secretory studies on the isolated stomach. *Arch. Surg.*, 1950, 60, 1. — 8. *Dritsas K. G., Kowalewski K.*: Perfusion of the isolated canine stomach. *Brit. J. Surg.*, 1966, 53, 732. — 9. *Dritsas K. G., Bondar G. F., Kowalewski K.*: Secretory response to sustained histamine stimulation of the isolated canine stomach. *Brit. J. Surg.*, 1966, 53, 798. — 10. *Emas S., Swan K., Jacobson E.*: Methods of studying gastric secretion. Rozdz. w „Handbook of physiology, 6. Alimentary canal”, t. 2 Secretion. Williams and Wilkins Co., Baltimore 1967.

11. *Friedman M.*: Preparation of esophageal fistulas and gastric poche. *Methods in Med. Research*, 1951, 4, 123. — 12. *Goldberg S. L., Mann F. C.*: Preparing pouches of the fundus of the stomach. *Ann. Surg.*, 1931, 94, 953. — 13. *Hirota K., Harkins H., Nyhus A. L.*: A secretory study on the autotransplanted gastric pouch of the dog with a comparison of Heidenhein and Gregory pouches. *J. Surg. Res.*, 1966, 6, 299. — 14. *Hudock J. J., Barters R., Denecko S.*: An improved cannula for experimental gastrointestinal fistulas. *J. Surg. Res.*, 1966, 6, 262. — 15. *Johnson L. R., Grossman M. I.*: Potentiation of gastric acid response in the dog. *Gastroenterology*, 1969, 56, 687. — 16. *Landor J. H., Brasher P. H., Dragstedt L. R.*: Experimental studies on the secretion of the isolated duodenum. *Arch. Surg.*, 1955, 71, 727. — 17. *Lane A., Ivy A. C., Ivy E. K.*: Response of the chronic fistula rat to histamine. *Amer. J. Physiol.*, 1957, 190, 221. — 18. *Liedberg N. A.*: Experimental gastric surgery in the rat. *Europ. Surg. Res.*, 1970, 2, 124. — 19. *Mann F. C., Bollman J. L.*: A method for making a satisfactory fistula at any level of the gastrointestinal

tract. *Ann. Surg.*, 1931, 93, 794. — 20. *Markowitz J.*: Experimental Surgery (V wyd.). Williams Wilkins Co., Baltimore, 1964.

21. *Moe R., Klopfer P. J.*: Demonstration of the functional anatomy of the canine gastric antrum: I. Operative techniques requiring gastrotomy. *Amer. J. Surg.*, 1965, 110, 277. II. Operative technics not requiring gastrotomy. *Amer. J. Surg.*, 1966, 111, 80. — 22. *Neuwelt F., Olson W. H., Necheles H.*: A new and simple method for preparing large Pawlow pouches. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 44, 74. — 23. *Olbe L.*: Esophageal cannula dog, a simple mode of preparation for sham feeding experiments. *Gastroenterology*, 1959, 37, 460. — 24. *Preshaw R. M., Knauf R. S.*: The effect of sham feeding on the secretion and motility of canine duodenal pouches. *Gastroenterology*, 1966, 51, 193. — 25. *Shay H., Sun D., Gruenstein M.*: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology*, 1954, 26, 906. — 26. *Stening G. F., Grosman M. I.*: Gastric acid response to pentagastrin and histamine after extragastric vagotomy in dogs. *Gastroenterology*, 1970, 59, 364. — 27. *Thomas J. E.*: A simplified procedure for preparing an improved Pavlov pouch. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 50, 58. — 28. *Thompson J. C., Daves I. A., Davidson W. D., Miller J. H.*: Studies on the humoral control of gastric secretion in dogs with autogenous and homotransplanted antral and fundic pouches. *Surgery*, 1965, 58, 84. — 29. *Thorbjarnarson E.* i in.: The denervated gastric pouch in the rat. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 499. — 30. *Wise L., Ballinger W. F.*: The effect of histamine on canine gastric acid, mucus and pepsin secretion. *Ann. Surg.*, 1970, 171, 229.

### 15.3. Doświadczalny wrzód żołądka i dwunastnicy

1. *Brasher P.* i in.: Gastric, duodenal and colonic ulceration induced by histamine. *Arch. Surg.*, 1955, 71, 299. — 2. *Dragsteadt L. R.*, i in.: The question of bile regurgitation as a cause of gastric ulcer. *Ann. Surg.*, 1971, 174, 548. — 3. *Dragstedt L. R., Oberhelman A. A., Smith C. A.*: Experimental hyperfunction of the gastric antrum with ulcer formation. *Ann. Surg.*, 1951, 134, 332. — 4. *Ellis C. M., Lunseth J. B., Nicoloff D. M.*: Effect of protease inhibitor on experimental ulcer formation. *Amer. J. Surg.*, 1970, 119, 213. — 5. *Goldberg S. L.*: A method of producing peptic ulcer experimentally. *Ann. Surg.*, 1932, 96, 155. — 6. *Grafe W. R., Swan K. G.*: Hemodynamics of the experimental dumping syndrome. *Surgery*, 1969, 66, 734. — 7. *Grossman M. I., Ivy A. C.*: Preparation and use of the Mann-Williamson dog. *Meth. Med. Res.*, 1948, 1, 263. — 8. *Harrison R.* i in.: The relative importance of vagus nerve in the prevention of experimental peptic ulceration. — 9. *Hay R.* i in.: Histamine ulcer in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1952, 75, 170. — 10. *Kapsinow R.*: Experimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile from intestine. *Ann. Surg.*, 1926, 83, 614.

11. *Kirk R. M.*: Experimental gastric ulcers in the rat. *Brit. J. Surg.*, 1970, 57, 521. — 12. *Lauren P., Holmberg B.*: Experimental chronic gastric ulcer in the rat. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 1966, 44: 40. — 13. *Mallik K. C.*: An experimental study of the pathogenesis of gastric ulcers produced by pilocarpine. *J. Path. Bact.*, 1956, 70, 315. — 14. *McCann J. C.*: Experimental peptic ulcer. *Arch. Surg.*, 1929, 19,

600. — 15. Mann F. C., Williamson C. S.: The experimental production of peptic ulcer. *Ann. Surg.*, 1923, 77, 409. — 16. Markowitz J., Archibald J., Downie H. G.: Experimental surgery. Williams i Willkins, Baltimore 1964. — 17. Robert A., Stout T. J., Dale J. E.: Production by secretagogues of duodenal ulcers in the rat. *Gastroenterology*, 1970, 59, 95. — 18. Sauvage L. R. i in.: A new operative preparation for production of peptic ulcer in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 79, 436. — 19. Shay H., Sun D., Gruenstein M.: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology*, 1954, 26, 906. — 20. Silbermann O. H., Williams H. T., Piskey W., Harrison R.: Experimental production of peptic ulceration, a new method. *Surg. Forum*, 1958, 9, 455.

21. State D. i in.: The role of the pyloric antrum in experimentally induced peptic ulceration in dogs. *Surgery*, 1955, 38, 143. — 22. Sugawa Ch., Lucas Ch., Walt A. J.: Effect of histamine and aspirin on healing of standardized gastric ulcers in dogs. *Surgery*, 1971, 70, 590. — 23. Takagi K., Okabe S., Saziki R.: A new method for production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jap. J. Pharmacol.*, 1969, 19, 418. — 24. Varco R. L. i in.: Duodenal ulcer formation in the dog by intramuscular injections of histamine beeswax mixture. *Amer. J. Physiol.*, 1941, 133, 475. — 25. Williams A. W.: Observations of the healing of experimental gastric ulcers in small laboratory animals. *Brit. J. Surg.*, 1953—54, 41, 319. — 26. Vojtisek V., Jellnek V., Chlumská A.: Experimental gastroduodenal ulcer. *Amer. J. Surg.*, 1971, 121, 650.

#### 15.4. Badanie przepływu krwi przez żołądek

1. Bell P. R., Battersby C., Harper A. M.: Gastric mucosal blood flow in the dog measured by clearance of krypton-85. The response to histamine. *Brit. J. Surg.*, 1967, 54, 1003. — 2. Bynum T. E., Jacobson E. D.: Blood flow and gastrointestinal function. *Gastroenterology*, 1971, 60, 325. — 3. Cowley D. J., Code C. F., Fiassé R.: Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition by gastrin pentapeptide and gastrone. *Gastroenterology*, 1969, 56, 659. — 4. Delaney J. P., Grim E.: Canine gastric blood flow and its distribution. *Amer. J. Physiol.*, 1964, 207, 1195. — 5. Edlich R. F., Borner J. W., Kuphal J., Wangenstein O. H.: Gastric blood flow. *Amer. J. Surg.*, 1970, 120, 35. — 6. Jacobson E. D.: Secretion and blood flow in the gastrointestinal tract. Rozdz. w „Handbook of Physiology, 6. Alimentary canal”, t. 2 Secretion. Williams and Willkins Co., Baltimore 1967. — 7. Jacobson E. D.: Clearances of the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1968, 54, 434. — 8. Jacobson D., Eisenberg M. M., Swan K. G.: Effects of histamine on gastric blood flow in conscious dogs. *Gastroenterology*, 1966, 51, 466. — 9. Rosenkrantz J. G., Simon R. C., Waddell W. R.: Gastric mucosal blood flow. Measurement by Fick principle. *J. Surg. Res.*, 1968, 8, 138. — 10. Rudick J., Semb L., Guntheroth W. G., Mullins G. I., Harkins H., Nyhus L. M.: Gastric blood flow acid secretion in the conscious dog various physiological and pharmacological stimuli. *Surgery*, 1965, 58, 47.

11. Rudick J. i in.: Mucosal blood flow in canine antral and fundic pouches. *Gastroenterology*, 1971, 60, 263.

## 16. METODY DOŚWIADCZEŃ NA WĄTROBIE I DROGACH ŻÓLCIOWYCH

### 16.1. Pomiary ciśnień i przepływu w układzie wrotnym

#### 16.1.1. Pomiary ciśnień

**Ciśnienie w pniu ż. wrotnej.** Przez drobną żyłę krezki jelita cienkiego wprowadza się cewnik polietylenowy o średnicy 2 mm i przesuwa go pod kontrolą palca do pnia ż. wrotnej. Zewnętrzny koniec cewnika podłącza się do manometru wodnego zbudowanego ze zwykłej rurki szklanej, o średnicy wewnętrznej 2 mm. Należy pamiętać, aby podziałka manometru wskazująca 0 znajdowała się dokładnie na poziomie pnia ż. wrotnej. Zarówno cewnik, jak i manometr powinny być wypełnione 0,9% roztworem soli kuchennej z dodatkiem heparyny (0,1 ml/100 ml płynu — tab. 16.1.).

**Ciśnienie w zatokach żylnych wątroby oraz żyłach wątrobowych.** Przez prawą ż. szyjną lub żyłę na stronie grzbietowej prawego przedniego podudzia wprowadza się cewnik stosowany do cewnikowania serca, przeprowadza się go przez ż. główną górną, prawy przedsionek oraz ż. główną dolną do jednej z żył wątrobowych płatowych. Najlepiej wykonywać ten zabieg pod kontrolą rtg. Przy pewnej wprawie można jednak umieścić cewnik w żyłach wątrobowych bez pomocy aparatu rtg. Cewnik przesuwa się aż do wyraźnego oporu, który

Tabela 16.1.

Ciśnienie krwi w krążeniu trzewnym, wątrobie i ż. głównej dolnej u psa w znieczuleniu ogólnym; w pozycji na grzbiecie

Naczynie	Ciśnienie
Tętnica wątrobowa	80 — 160 mmHg
Żyła wrotna	8 — 12 cm H <sub>2</sub> O
Zatoki wątroby (met. zaklinowanego cewnika)	7 — 9 cm H <sub>2</sub> O
Żyły wątrobowe	—1 do +2 cm H <sub>2</sub> O
Żyła główna dolna pod wątrobą	3 — 5 cm H <sub>2</sub> O
W miąższu śledziony	6 — 11 cm H <sub>2</sub> O

wywołany jest zaklinowaniem się cewnika w ż. wątrobowej. Mierzone w tym momencie ciśnienie odpowiada ciśnieniu panującemu w zatokach. Następnie wycofuje się cewnik na odległość 1—1,5 cm i ponownie mierzy ciśnienie, tym razem w żyłę wątrobowej. Pomiaru należy wykonać co najmniej 3-krotnie i obliczyć wartości średnie.

**Ciśnienie w t. wątrobowej.** Mierzy się je manometrem ręciowym przez bezpośrednie nakłucie tętnicy. Praktycznie ciśnienie w t. wątrobowej jest takie samo, jak ciśnienie w t. udowej psa.

**Ciśnienie w ż. głównej dolnej.** Mierzy się je wprowadzając cewnik połączony z manometrem wodnym przez jedną z żył udowych psa do żyły głównej dolnej, do wysokości pępka.

**Ciśnienie w mięszu śledziony.** Prawidłowe ciśnienie w mięszu śledziony psa w znieczuleniu ogólnym i w ułożeniu na grzbiecie wynosi 8,4 cm H<sub>2</sub>O  $\pm$  0,38 (6—11). W następstwie zwężenia żyły wrotnej ciśnienie to wzrasta do 30—35 cm w ciągu 5 dni. Po około 10 dniach obniża się ono do 20 cm H<sub>2</sub>O i utrzymuje na tym poziomie przez co najmniej rok. Usunięcie przeszkody z pnia żyły wrotnej powoduje powrót ciśnienia do wartości prawidłowych (8).

### 16.1.2. Pomiaru przepływu

**Pomiaru przepływu oparte na szybkości oczyszczania z podanych dożylnie substancji wybiórczo wychwytywanych przez wątrobę.** Stosuje się tu substancje wychwytywane przez hepatocyty jak bromosulfaleina (5), czerwień bengalska, znakowana <sup>125</sup>I lub <sup>131</sup>I (7) i zieleń indocyjaninowa (6), oraz przez komórki Kupfera, jak koloidalne złoto 198 (2) i mikroagregaty denaturowanej albuminy znakowanej jodem radioaktywnym (13).

Należy pamiętać, iż stopień oczyszczania wymienionych substancji może ulec zmniejszeniu w przypadkach ostrej niewydolności wątroby oraz przy długotrwałym zastoju żółci. Substancje koloidalne mogą być częściowo wychwytywane przez śledzionę oraz kości, barwniki zaś usuwane przez nerki, co może znacznie zmniejszać dokładność obliczeń. Należy przypomnieć, iż stopień oczyszczania zieleni indocyjaninowej u psa jest 2—4-krotnie niższy niż u człowieka.

**Pomiaru przepływu oparto na krzywej rozcieńczenia.** Albumina znakowana jodem radioaktywnym (12) lub błękit Evansa (3) podawane są do żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej,

następnie z rozcieńczenia znacznika we krwi żył wątrobowych można odczytać wielkość przepływu. Ujemną stroną metody jest błąd w odczycie spowodowany ucieczką znacznika przez krążenie oboczne oraz niecałkowite rozcieńczenie we krwi przepływającej przez wątrobę.

**Pomiary przepływu przy użyciu gazów radioaktywnych.** Ksenon <sup>133</sup> lub krypton <sup>85</sup> mogą być podawane bezpośrednio do t. wątrobowej i ż. wrotnej (11) oraz do mięszu wątroby (9).

Tabela 16.2.

**Przepływ krwi przez wątrobę dorosłych zwierząt, o przeciętnym ciężarze ciała 16 kg (4)**

Gatunek zwierzęcia	ml/min.	ml/min./kg ciężaru ciała	ml/min./g ciężaru wątroby	% przepływu przez t. wątrobową
Pies	500	35	1	35
Kot	40	12	0,5	—
Królik	100	40	1	15
Szczur	15	50	1	15

**Pomiary przepływu za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego (10).** Metoda ta może być stosowana jedynie w czasie zabiegu chirurgicznego po odsłonięciu naczyń.

### 16.1.3. Wpływ środków farmakologicznych na wielkość przepływu przez wątrobę i ciśnienie wrotne

Wazopresyna i noradrenalina zmniejszają przepływ wątrobowy, w szczególności przez ż. wrotną. Zmniejsza go również nieco angiotensyna i glukagon, przy czym ten ostatni głównie przez ż. wrotną. U psa działanie adrenaliny i noradrenaliny może być zmienne. Acetylcholina zwiększa przepływ przez t. wątrobową, nie wpływając specjalnie na przepływ wrotny (4).

Wazopresyna u psów obniża ciśnienie wrotne, prawdopodobnie zamykając dopływ krwi do układu wrotnego przez połączenia tętniczo-żylny. Adrenalina zaś podnosi je znacznie na okres kilkunastu minut. Histamina podnosi ciśnienie wrotne u psów, wywołując skurcz zwieraczy wokół ż. ż. wątrobowych. Nie ma natomiast tego działania u kotów, kóz i małp.

## 16.2. Badanie radiograficzne układu wrotnego i wątroby

**Splenoportografia.** Wykonanie jej u psa jest praktycznie niemożliwe ze względu na znaczną ruchomość i szybkie zmiany rozmiarów śledziony. Dla celów kilkakrotnej splenoportografii można śledzionę umocować do powłok, przemieszczając ją pod skórą i po zagojeniu się rany wielokrotnie nakłuwać i wprowadzać środek kontrastowy.

**Wenografia.** Po otwarciu jamy brzusznej wprowadza się cewnik o średnicy 2 mm do jednej z żył krezki jelita cienkiego, przesuwając go do pnia ż. krezkowej górnej i podaje środek kontrastowy. Podaje się 10—20 ml 50% środka wodnego używanego do urografii lub cholangiografii i wykonuje seryjne zdjęcia.

Niektórzy zalecają wprowadzenie cewnika przez żyłę krezkową do rozgałęzienia ż. wrotnej, a po napotkaniu oporu przeprowadzenie go na tępo przez miąższ wątroby i skórę na zewnątrz. Obwodowy koniec cewnika pozostaje w układzie wrotnym przez zewnętrzną można wykonywać wielokrotnie angiografię.

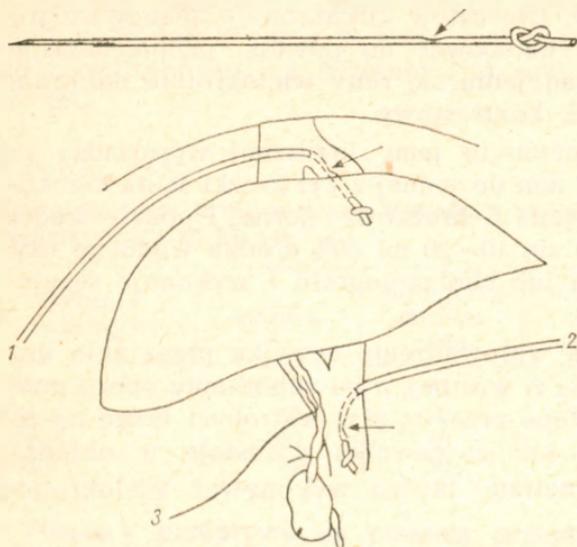
**Arteriografia.** Najlepiej można uwidocznic t. wątrobową, podając środek kontrastowy przez bezpośrednie nakłucie pnia trzewnego szeroką igłą stosowaną do przetoczeń dożylnych. Po wykonaniu arteriografii należy otwór w tętnicy zeszyć jednym szwem naczyniowym.

**Wenografia żył wątrobowych.** Środek kontrastowy podaje się przez cewnik wprowadzony do żyły wątrobowej (patrz technika pomiarów ciśnienia w ż. wątrobowych). W momencie wstrzykiwania i ekspozycji należy zatrzymać oddech zwierzęcia i zwiększyć nagle ciśnienie w drogach oddechowych, co pomaga zwrotnemu wypełnieniu ż.ż. wątrobowych.

## 16.3. Umieszczanie cewników w naczyniach wątrobowych

**Żyły wątrobowe.** Najłatwiej jest umieścić cewnik w lewej ż. wątrobowej, tuż nad wątrobą. Wykonuje się laparotomię, przecina lewe więzadło trójkątne wątroby i odsłania lewą, szeroką ż. wątrobową. Wprowadza się cewnik od dołu poprzez miąższ wątrobowy i wyprowadza przez ścianę żyły na ze-

wnątrz (ryc. 16.1.) Utrzymanie cewnika wprowadzonego do ż. wątrobowej przez ż. szyjną jest niezwykle trudne, ponieważ przy ruchach szyi oraz wskutek tętnienia serca szybko wypada on do ż. głównej.



Ryc. 16.1. Miejsca wprowadzania cewników do naczyń wątroby. W górnej części ryciny miękki cewnik zakończony z jednej strony ostrą igłą do wstrzyknięć wprowadzoną do jego światła, z drugiej zawiązany. Strzałka wskazuje na otwór w cewniku. Cewnik wprowadzany jest ostrym końcem do światła naczynia, następnie wyprowadzany 1 cm dalej i pociągany tak, by pętla na przeciwnym jego końcu oparła się o ścianę naczynia, a otwór (strzałka) znajdował się w świetle naczynia: 1 — cewnik w ż. wątrobowej, 2 — w ż. wrotnej, 3 — w naczyniu chłonnym wnęki.

**Żyła wrotna.** Można tu zastosować dwojaką metodę. W jednej wprowadza się cewnik do ż. wrotnej przez małą żyłeczkę w krezce jelita cienkiego, w drugiej zaś do pnia ż. wrotnej i obwodowy odcinek cewnika wyprowadza przez ścianę żyły tuż przy wnęce wątroby.

**Naczynia chłonne.** Podwiązuje się naczynia dochodzące do węzłów chłonnych z lewej i prawej strony pnia ż. wrotnej, tuż przy ujściu ż. śledzionowej. W kilka minut po podwiązaniu naczynia te ulegają znacznemu rozszerzeniu, co ułatwia wprowadzenie do jednego z nich igły połączonej z cewnikiem. Szewem chwytającym częściowo za ścianę ż. wrotnej umocowuje się cewnik w naczyniu.

## **16.4. Technika zespolenia wrotno-czcze i śledzionowo-nerkowego**

### **16.4.1. Zespolenie wrotno-czcze u psa**

Dla zespolenia bok do boku należy wydzielić z otaczających tkanek odcinek ż. wrotnej od ujścia ż. śledzionowej do wnęki wątroby na przestrzeni 2,5 cm. Następnie zakłada się stycznie na wydzielony odcinek ż. wrotnej zacisk Satinsky'ego, podobny zacisk umieszcza się na żyłę głównej dolnej. Po otwarciu światła obu żył na długości 1,5 cm wykonuje się zespolenie szwem ciągłym 4—0.

Dla zespolenia koniec do boku należy wydzielić znacznie większy odcinek ż. wrotnej aż do wnęki wątroby i podwiązać ją tuż przy rozwidleniu. Po założeniu poprzecznie zacisku naczyńowego i odcięciu ż. wrotnej zespolą się poprzeczny jej przekrój ze światłem ż. głównej. Cały zabieg powinien być ukończony w ciągu 15 min. Przedłużanie zabiegu, a tym samym znacznego zastojów krwi w układzie wrotnym, prowadzi do dużej śmiertelności pooperacyjnej.

### **16.4.2. Zespolenie wrotno-czcze u szczura (1)**

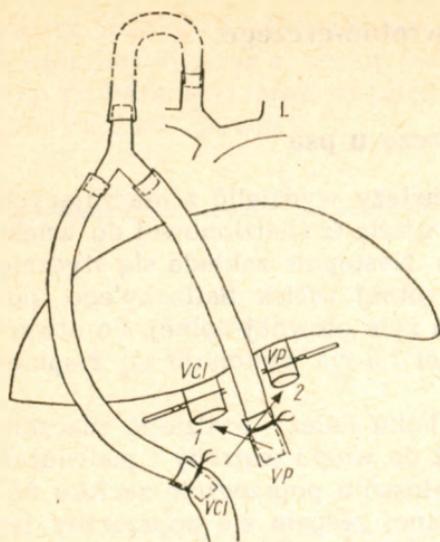
Technika jego nie różni się w zasadzie od techniki stosowanej u psa.

### **16.4.3. Zespolenie śledzionowo-nerkowe u psa**

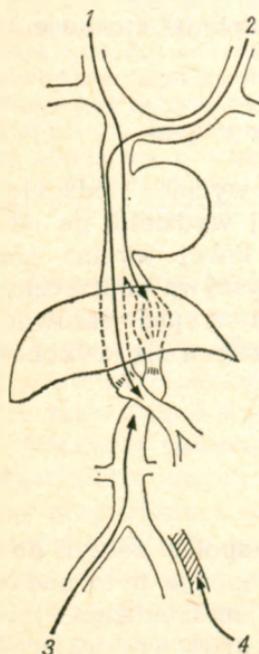
Do wykonania tego zespolenia należy wyciąć śledzionę, a przyśledzionowy odcinek ż. śledzionowej wydzielić na odcinku 2 cm. Po wydzieleniu ż. nerkowej lewej wycina się w niej małe okienko i do jego brzegów przyszywa poprzeczny przekrój kikuta ż. śledzionowej. Ponieważ u psa zarówno ż. śledzionowa, jak i nerkowa są wąskie, zaleca się wykonanie zespolenia metodą koniec do końca.

## **16.5. Transpozycja wrotno-czcza**

Celem tej metody jest wykonanie takich zespolenia naczyń do i odprowadzających krew wątrobową, aby można było podawać substancje stosowane do badania metabolizmu lub przepływu wątrobowego bezpośrednio do krwi wpływającej



Ryc. 16.2. Technika wykonania transpozycji wrotno-czecznej. Po wyosobnieniu odcinków przywątrobowych ż. głównej i ż. wrotnej wprowadza się do nich kaniule odprowadzające krew do ż. szyjnej. Następnie zespalą się szwem ciągłym tylną ścianą ż. wrotnej odcinka obwodowego z tylną ścianą ż. głównej (1), usuwa kaniule i szybko zeszywa przednią ścianą ż. głównej z ż. wrotną (2).



Ryc. 16.3. Transpozycja wrotno-czeczna (ż. główna dolna została połączona koniec do końca z dośrodkowym odcinkiem ż. wrotnej, zaś obwodowy odcinek ż. wrotnej koniec do końca z dośrodkowym odcinkiem ż. głównej): 1 — cewnik wprowadzony przez prawą ż. szyjną do ż. wątrobowej, 2 — przez lewą ż. szyjną do ż. wrotnej, 3 — przez ż. udową do przywątrobowego odcinka ż. wrotnej, 4 — cewnik w t. udowej. Technika ta pozwala na podawanie substancji bezpośrednio do krwi wpływającej do wątroby i na pobieranie próbek krwi odpływającej z wątroby.

do wątroby oraz by można było pobierać próbki krwi wypływającej z wątroby. Zabieg chirurgiczny polega na wykonaniu skrzyżowanych zespolzeń (ryc. 16.2.) ż. głównej dolnej z ż. wrotną i ż. wrotnej z ż. główną dolną. Szczegóły przedstawiono na ryc. 16.3.

## **16.6. Metody arterializacji wątroby**

Doświadczalną arterializację wątroby wykonuje się dla badań wpływu wysokiego przepływu krwi na proces regeneracji wątroby oraz dla poprawy czynności komórek wątrobowych u osobników z długotrwałym zespoleniem wrotno-czczym i objawami encefalopatii. Opisano wiele metod całkowitej i częściowej arterializacji wątroby. Spośród nich należy wyliczyć zespolenie koniec do końca t. i ż. śledzionowej, t. nerkowej lewej i ż. śledzionowej, wszczepienie kikuta t. śledzionowej do pnia ż. wrotnej, zespolenie bok do boku aorty i ż. śledzionowej.

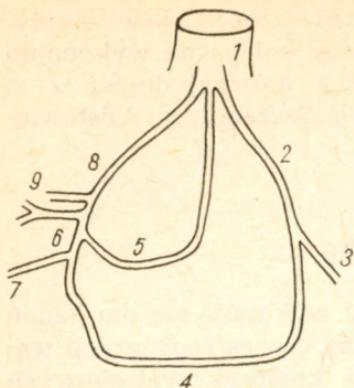
Na osobną uwagę zasługuje technika arterializacji lewego płata wątroby przy zachowaniu prawidłowego ukrwienia płata prawego (2). Polega ona na odcięciu lewej gałęzi ż. wrotnej i zespoleniu jej koniec do końca z t. śledzionową. Otwór w ż. wrotnej po odcięciu jej lewej gałęzi zaszywa się. Przez prawy płat przepływa krew wrotna, przez lewy krew tętnicza. Ukrwienie tętnicze przez t. wątrobową pozostaje nienaruszone. Inna prosta metoda zwiększania przepływu krwi przez ż. wrotną polega na wykonaniu przeszczepu teflonowego od boku prawej t. płucnej do końca dowątrobowego ż. wrotnej (1).

Zwiększenie przepływu krwi przez wątrobę za pomocą opisanych wyżej metod powoduje zmniejszenie się klinicznych i częściowo histologicznych zmian w wątrobie pojawiających się po pewnym czasie u osobników z zespoleniem wrotno-czczym.

## **16.7. Wywołanie ostrej niewydolności wątroby**

### **16.7.1. Niewydolność wątroby w następstwie niedokrwienia**

**Zespolenie wrotno-czcze i podwiązanie t. wątrobowej.** Do tego celu doświadczeń najczęściej używa się psy oraz szczury. Za-



Ryc. 16.4. Układ anatomiczny rozgałęzień t. trzewnej psa. 1 — t. trzewna, 2 — t. śledzionowa, 3 — t. żołądkowo-śledzionowa, 4 — t. żołądkowo-sięciowa lewa i prawa, 5 — t. żołądkowa prawa, 6 — żołądkowo-dwunastnicza, 7 — t. trzustkowo-dwunastnicza, 8 — t. wątrobowa, 9 — t.t. wątrobowe właściwe. Uwaga! Podwiązanie t.t. wątrobowych z dala od wnęki nie zamyka dopływu krwi tętniczej do wątroby.

bieg składa się z: a) zespolenia żyły wrotnej z żyłą główną dolną koniec do końca lub bok do boku, z podwiązaniem przywątrobowego odcinka ż. wrotnej, b) zamknięcia tętnicy wątrobowej. Należy pamiętać, iż w niedokrwionej wątrobie psa rozwijają się natychmiast bakterie beztlenowe, które są przyczyną szybkiego zgonu zwierzęcia. Podanie antybiotyków prawie całkowicie eliminuje zakażenie jako przyczynę śmierci. Tętnica wątrobową powinna być zamknięta w samej wnęce wątroby, zamknięcie jej bliżej pnia trzewnego stwarza możliwość dopływu krwi tętniczej przez tętnice oboczne (ryc. 16.4.). Jeżeli zespolenie wrotno-czeczce oraz zamknięcie t. wątrobowej wykonane są w odstępie 24-godzinny, pies przeżywa jedynie do 24 godz. tj. mniej więcej tak długo, jak po całkowitej hepatektomii. Warunkiem jest tu jednak ciągle podawanie do żyły roztworu glukozy. Jeżeli zespolenie wrotno-czeczce i zamknięcie t. wątrobowej wykona się w jednym czasie zwierzę pada w ciągu kilku do kilkunastu godzin.

Zaburzenia neurologiczne pojawiają się w czasie od 4 do 20 godz. Ciśnienie tętnicze krwi pozostaje w normie prawie do ostatniej godziny życia zwierzęcia. Aktywność AspAT i AlAT w surowicy krwi osiąga swój szczyt w drugiej i trzeciej godzinie. Pojawia się zasadowica oddechowa. Histologicznie stwierdza się martwicę hepatocytów w części centralnej zrazików.

**Zespolenie wrotno-czeczce i zamknięcie na okres 1 godz. t. wątrobowej.** W metodzie tej przepływ tętniczy przez wątrobę zostaje przywrócony po godzinie, co pozwala zbierać krew z żył wątrobowych, dokładnie prześledzić zmiany biochemiczne i układu krzepnięcia, rozwijające się w wątrobie po okresie ostrego niedokrwienia. Należy pamiętać, iż we krwi za-

steinowej w wątrobie, w okresie całkowitego niedokrwienia, wzrasta bardzo poziom potasu (do kilkunastu mEq/l), co może po szybkim przywróceniu przepływu doprowadzić do zatrzymania czynności serca. U szczura w znieczuleniu ogólnym dwoma małymi zaciskami naczyniowymi zamyka się na okres 2 godz. szypuły dwu dowolnych płatów wątrobowych. Ulegają one całkowitemu niedokrwieniu. Krew z układu wrotnego przepływa swobodnie przez dwa pozostałe płaty. Po 2 godz. zdejmują się zaciski z płatów niedokrwionych, prawidłowo zaś ukrwione resekuje. U 80% zwierząt rozwija się niewydolność wątroby, kończąca się śmiercią w ciągu 24 godz.

**Proste podwiązanie t. wątrobowej u psa (2).** Podwiązanie t. wątrobowej w samej wnęce wątrobowej przy jednoczesnym podawaniu antybiotyków, pozwala na wielomiesięczne przeżycie zwierzęcia. W pierwszych 4 tygodniach po zabiegu istnieją wyraźne biochemiczne objawy zaburzenia czynności wątroby. Z biegiem czasu rozwija się oboczne krążenie tętnicze poprzez sieć drobnych tętnic wokół ż. wrotnej, tętnice od lewej ż. żołądkowej do lewego płata, tętnice odchodzące od t. trzustkowo-dwunastniczej i tylnej, t. przeponową prawą oraz drobne naczynia w zrostach między wątrobą, a siecią, trzustką i dwunastnicą (2).

### **16.7.2. Wyłączenie czynności wątroby za pomocą hepatektomii**

Dla badania zaburzeń metabolicznych powstałych wskutek całkowitego wyłączenia czynności wątroby należy wykonać całkowitą hepatektomię. Wycięcie nawet 75% mięszu wątroby nie prowadzi do wystąpienia objawów niewydolności. Pozbawienie wątroby dopływu krwi z żyły wrotnej i tętnicy wątrobowej nie oznacza całkowitego jej niedokrwienia. Krew może bowiem dopływać przez małe tętniczki przeponowe oraz z ż. głównej dolnej w miejscu jej przejścia przez mięsz wątroby. Szczegóły — patrz rozdział 16.8.

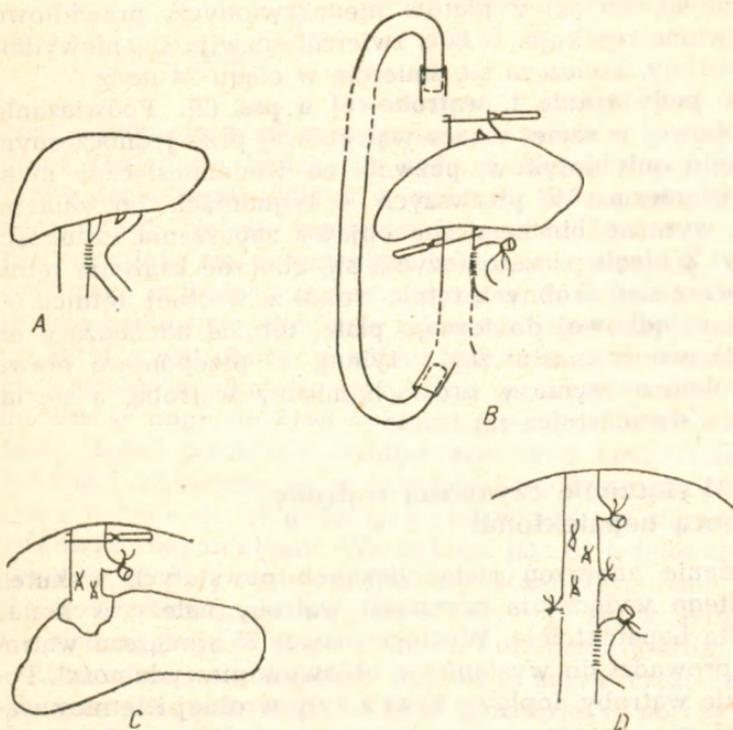
## **16.8. Całkowita hepatektomia.**

### **Zaburzenia po hepatektomii.**

#### **16.8.1. Całkowita hepatektomia u psa (4.7)**

Zabieg składa się z: 1) wykonania zespolenia wrotno-czczego bok do boku (ryc. 16.5A), 2) założenia drenu od żyły udowej

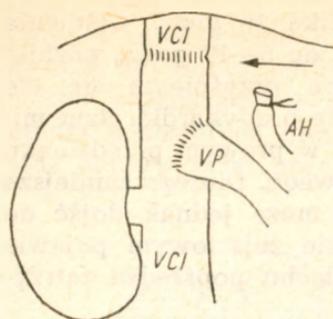
do ż. szyjnej w celu odbraczenia krążenia wrotnego i w układzie ż. głównej dolnej (ryc. 16.5. B), 3) założenia dwóch zacisków naczyniowych na ż. główną dolną poniżej wątroby oraz nad wątrobą (ryc. 16.5. C), 4) usunięcia miększu wątroby z pozostawieniem nieuszkodzonego odcinka zawątrobowego ż. głównej dolnej oraz podwiązania ujść wszystkich żył wątrobowych (ryc. 16.5. D).



Ryc. 16.5. Całkowita hepatektomia u psa (wg Starzla). Opis w tekście.

Zabieg ten wykonuje się we wziewnym znieczuleniu ogólnym eterem lub halotanem. Pozwala to na szybkie obudzenie się zwierzęcia. Przy znieczuleniu barbituranami zwierzę nie budzi się ze znieczulenia aż do śmierci.

Inna prosta metoda całkowitej hepatektomii u psa została opisana ostatnio przez Alicana (1) (ryc. 16.6.). Polega ona na wykonaniu zespolenia wrotno-czczego, następnie przecięciu wszystkich więzadeł utrzymujących wątrobę, założeniu zacisków na ż. główną dolną pod- i nadwątrobową, wycięciu wą-



Ryc. 16.6. Technika całkowitej hepatektomii wg Alicana. Strzałka wskazuje miejsce po wyciętej wątrobie oraz zespoleniu pod- i nadwątrobowego odcinka ż. głównej.

troby i zespoleniu części nad- i podwątrobowej ż. głównej. Kikuty tej żyły można łatwo dociągnąć do siebie, bez potrzeby wstawiania przeszczepu. Tego rodzaju szybką hepatektomię można wykonać nawet bez zakładania krążenia omijającego od ż. udowej do ż. szyjnej.

### 16.8.2. Całkowita hepatektomia u szczura (2, 3, 5)

Zabieg składa się z: 1) podwiązania ż. głównej dolnej tuż poniżej wątroby, 2) w 3 tygodnie później z chwilą wytworzenia się dostatecznego krążenia obocznego od ż. głównej dolnej do górnej wykonuje się zespolenie wrotno-czeczki koniec do końca, 3) w dwa dni później usuwa się wątrobę razem z wątrobową częścią ż. głównej dolnej.

### 16.8.3. Zaburzenia występujące po całkowitej hepatektomii

**Zmiany kliniczne.** Zaburzenia pojawiające się po całkowitej hepatektomii są jednakowe, niezależnie od rodzaju zwierzęcia doświadczalnego (6). W 3 do 6 godz. po hepatektomii pojawia się osłabienie mięśniowe oraz odruchów kostno-ścięgniowych. W godzinę później można zauważyć drgania mięśniowe oraz drgawki. Podanie w tym okresie dożylnie glukozy zmniejsza rozwijające się zaburzenia neurologiczne. W następnych godzinach zwierzę staje się zdezorientowane, ataktyczne, a następnie wpada w śpiączkę. Dzieje się to zwykle między 12 a 15 godz. po hepatektomii. Średnie przeżycie wynosi u psa

22 godz., u szczura 20 godz., u królika 16 godz. Ciśnienie tętnicze krwi utrzymuje się w normie do 8—12 godz., później zaczyna obniżać się. Czynność serca przyspiesza się, ale w okresie końcowym może pojawić się bradykardia. Rzut minutowy serca zmniejsza się. Ciśnienie w prawym przedsionku nie zmniejsza się aż do okresu końcowego. Diureza zmniejsza się równoległe do spadku ciśnienia, może jednak dojść do oligurii znacznie wcześniej. W okresie zejściowym pojawia się hiperwentylacja. Zatrzymanie oddechu poprzedza zatrzymanie czynności serca.

**Zaburzenia metaboliczne.** Po całkowitej hepatektomii pojawia się znaczna hipoglikemia, obniża się we krwi poziom cholesterolu, zmniejsza synteza białka, a zwiększa we krwi i w tkankach zawartość aminokwasów, podwyższa się poziom amoniaku, zupełnie nie tworzy się mocznik. Rozwija się kwasica metaboliczna, zwiększa zawartość we krwi i w tkankach kwasu mlekowego, stężenie kwasów żółciowych we krwi obniża się, podwyższa się poziom bilirubiny wolnej i związanej. Występują znaczne zaburzenia w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, przejawiające się obniżeniem poziomu włóknika w osoczu, protrombiny oraz liczby krążących płytek krwi. Skraca się znacznie czas fibrynolizy.

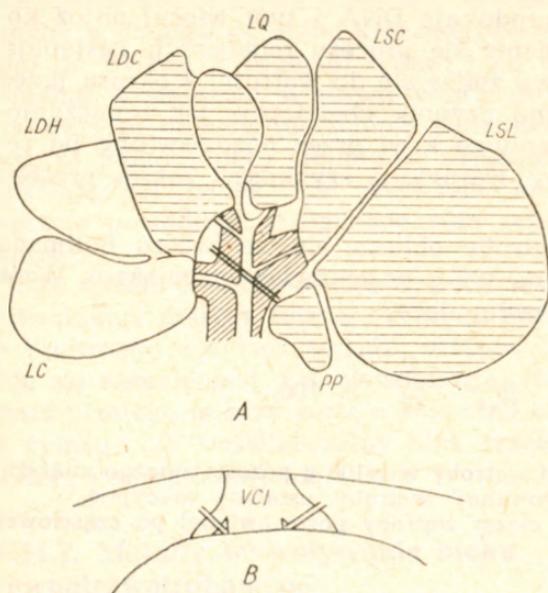
## **16.9. Wywoływanie encefalopatii wątrobowej u psów (1)**

Wykonuje się zespolenie wrotno-czczke koniec do boku, a następnie przez okres kilku miesięcy karmi psy dietą, zawierającą co najmniej 25% białka. Należy następnie kontrolować wagę zwierzęcia, śledzić zmiany biochemiczne we krwi, świadczące o postępującej niewydolności wątroby i obserwować stan neurologiczny. Po 3 — 4 miesiącach, równoległe ze zmianami biochemicznymi we krwi, pojawiają się zaburzenia neurologiczne, spadek ciężaru ciała, a nawet śpiączka. W mózgu psów stwierdza się pojawienie się w znacznej liczbie nieprawidłowych astrocytów.

## **16.10. Częściowa hepatektomia i regeneracja mięszu wątroby**

Technika częściowej hepatektomii została opracowana dla szczurów (2) oraz dla psów (3). Unowocześnioną technikę czę-

ściowej hepatektomii u psa wg Sigela (4) przedstawia rycina 16.7. Jej zaletą jest usunięcie 70% mięszu wątroby w granicach wyznaczonych przez poszczególne płaty, bez uszkodzenia pozostałych płatów, w których zaopatrzenie w krew oraz odpływ żółci pozostają nienaruszone.



Ryc. 16.7. Schematyczne przedstawienie resekcji 70% mięszu wątroby psa. A. Widok wątroby od tyłu: LC — lobus caudatus, LDH — lobus dexter lateralis, LDC — lobus dexter centralis (medialis), LQ — lobus quadratus, LSC — lobus sinister centralis (medialis), LSL — lobus sinister lateralis, PP — processus papillaris. Gruba linia wskazuje miejsce przecięcia dróg żółciowych i gałęzi ż. wrotnej we wnęce. Zakreskowane płaty zostają usunięte. B. Widok wątroby od góry. Podwiązane zostają 2 zasadnicze żyły od lewego i prawego centralnego (przyśrodkowego) płata wątroby. VCI — vena cava inferior (wg Sigela).

Po wycięciu części wątroby dochodzi do szybkiego rozrostu komórek wątrobowych w całej pozostawionej wątrobie, a nie tylko w okolicy najbliższej miejsca cięcia. Tym, między innymi, różni się proces regeneracji od procesu gojenia ran wątroby. Proliferacja hepatocytów jest największa w okolicy przestrzeni bramnych, dużo mniejsza przy żyłach środkowych. U szczura proces regeneracji rozpoczyna się wyraźnie po 12 godz. Już w tym czasie dochodzi do nagłego wzrostu syn-

tezy DNA w hepatocytach, osiągającego swój szczyt w 20 godzinie. W 6 godz. później widoczna jest ogromna ilość mitoz komórkowych. U psa pułap syntezy DNA stwierdza się 3 i 4 dnia po częściowej hepatektomii. Aby rozpoczął się proces regeneracji wątroby, należy szczerowi usunąć co najmniej 9—12% miąższu wątroby. Im więcej się go usunie, tym większa liczba hepatocytów produkuje DNA i tym więcej mitoz komórkowych. Zatrzymanie się procesu regeneracji następuje, kiedy wątroba wagowo zbliża się do wartości z okresu przed hepatektomią. Zarówno czynnik chemiczny, jak i naczyniowy, tj. wielkość przepływu krwi przez pozostawiony po resekcji miąższ wątroby, warunkują szybkość i zakres procesu regeneracji (4).

Stopień odrostu wątroby oblicza się ze wzoru Bollmana i Manna w gramach na 100 g pozostawionego miąższu. Wzór ten przedstawia się następująco:

$$R = \frac{P}{G} \times 100,$$

przy czym

- R = przyrost miąższu wątroby w g/100 g pozostawionego miąższu,
- P = ciężar „zregenerowanej” wątroby, ustalony sekcyjnie,
- G = przypuszczalny ciężar wątroby pozostawionej po częściowej hepatektomii.

Należy pamiętać, iż ciężar wątroby wynosi 3% ciężaru ciała (u psów małych 3,2%, u średnich 2,82% i u dużych 1,80%). Wycięcie połowy miąższu wątroby nie powoduje uchwytłych naszymi metodami biochemicznymi zaburzeń czynności wątroby. Proces odrostu przeciętnie trwa 6—12 tygodni (1).

## 16.11. Doświadczalne nadciśnienie wrotne.

### Doświadczalna marskość

Wywołanie trwałego nadciśnienia wrotnego u zwierząt doświadczalnych jest bardzo trudne. Większość stosowanych metod powoduje tylko kilkutygodniowy wzrost ciśnienia, po którym następuje powrót prawie do normy. Opisane dotychczas metody należy podzielić na utrudniające odpływ krwi z układu wrotnego na poziomie pnia ż. wrotnej, samej wątroby oraz żył ponad wątrobą, a więc analogicznie do tzw. bloku przed-, wewnątrz- i ponadwątrobowego u człowieka.

### **16.11.1. Metody wywoływania bloku przedwątrobowego**

Całkowite zamknięcie pnia ż. wrotnej u psa, świni, szczura, królika powoduje śmierć zwierzęcia w ciągu kilkunastu minut. Częściowe zwężenie pnia ż. wrotnej prowadzi do natychmiastowego wzrostu ciśnienia wrotnego. W ciągu kilku tygodni wytwarza się obfite krążenie oboczne od układu wrotnego do układu ż. głównej dolnej i po około 6 tygodniach ciśnienie w układzie wrotnym wraca do normy. Zwęża się ż. wrotną za pomocą pierścienia metalowego, o znanej średnicy, za pomocą pętli stopniowo zaciskanej oraz za pomocą pęczniejących gąbek lub pierścieni ameroidowych (11.2), wreszcie powodując chemicznie stan zapalny wokół pnia ż. wrotnej.

Inny sposób wywołania nadciśnienia w samej ż. wrotnej, to wytwarzanie przetok tętniczo-żylnych między tętnicami układu trzewnego a żyłami układu wrotnego. Najczęściej wykonuje się zespolenie t. i ż. śledzionowej (9). Można także wykonać przetokę między aortą a ż. wrotną za pomocą przeszczepu żylnego (3). Doświadczalny blok przedwątrobowy nie powoduje powstania wodobrzusza.

### **16.11.2. Metody wywoływania bloku wewnątrzwątrobowego**

Metody te polegają na wywoływaniu marskości wątroby, co u psa jest niezwykle trudne, przy czym uzyskiwane obrazy histologiczne w zasadzie nie odpowiadają marskości spotykanej u człowieka. Spośród wielu próbowanych metod należy wymienić klasyczny sposób wywoływania pomartwiczej marskości za pomocą czterochlorku węgla (7). Podaje się go psu przez zgłębnik żołądkowy w dawce 1 ml/kg ciężaru ciała (2 razy w tygodniu) przez kilka miesięcy. Obrazy histologiczne marskości pomartwiczej uzyskuje się po 3 — 5 miesiącach systematycznego podawania leku. Po odstawieniu leku zmiany histologiczne cofają się całkowicie. W czasie podawania leku znaczna liczba zwierząt pada wskutek toksyczności czterochlorku węgla, a także z powodu dołączających się zakażeń. Inny sposób wywoływania marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego, to podawanie bezpośrednio do ż. wrotnej dwutlenku krzemu (10) w postaci cząstek o wielkości 1—50  $\mu$ . Ogółem należy podać w kolejnych dawkach 10 — 14 g dwutlenku

krzemu. Histologiczne obrazy marskości uzyskuje się u części zwierząt po okresie 2 lat.

Jedną z najbardziej polecanych obecnie metod wywoływania marskości wątroby u psów, dającą obrazy histologiczne najbardziej zbliżone do spotykanych w marskości u ludzi jest podawanie dwumetylonitrozaminy (DMNA) (4.5). DMNA podaje się doustnie w dawce 2,5 mililitra/kg przez dwa kolejne dni tygodnia w ciągu 4 tygodni (razem 8 dawek). Badanie histologiczne wątroby wykazuje rozległą martwicę okołobramną i okołocentralną, zatarcie struktury zrazikowej, frag-

Tabela 16.3.

**Klasyfikacja histologiczna zmian w doświadczalnej marskości wątroby**

Stopień marskości	Opis zmian
1+	martwica hepatocytów i/lub komórkowy odczyn zapalny, przy zachowaniu prawidłowej struktury
2+	zwiększona ilość tkanki łącznej, zatarcie prawidłowej struktury
3+	wczesna pseudozrazikowatość, mostki łącznotkankowe między przestrzeniami bramnymi i środkowymi (wczesna marskość)
4+	szerokie pasma łącznotkankowe, nasilona pseudozrazikowatość, guzki regeneracyjne (zaawansowana marskość)

mentację włókien krótkowych oraz liczne nacieki leuko- i limfocytarne. U psów rozwija się krążenie oboczne od układu wrotnego do układu ż. głównej dolnej oraz u części zwierząt wodobrzusze.

U szczura można wywołać marskość wątroby za pomocą diety pozbawionej choliny. Zmiany powstałe w wątrobie w początkowym okresie przypominają stłuszczenie spotykane w wątrobie alkoholowej. W późniejszym okresie dochodzi do włóknienia w przestrzeniach bramnych, rozwoju krążenia obocznego i powiększenia śledziony.

Dla celów praktycznych i możliwości porównania ilościowego zmian marskich wywoływanych różnymi metodami proponuje się stosować następujący, stopniowy podział zmian mikroskopowych (tab. 16.3.).

W ogromnej większości przypadków doświadczalnej marskości wątroby nie ma utrwalonego nadciśnienia wrotnego. Może być ono nieco podwyższone w okresie, kiedy dochodzi

do martwicy części wątroby. Z chwilą rozwinięcia się krążenia obocznego ciśnienie wrotne wraca do normy. Opisane wyżej metody nie prowadzą na ogół do wytworzenia się wodobrzusza.

Trwały, ale nieznaczny wzrost ciśnienia wrotnego uzyskuje się u psa po zwężeniu o 50 — 80% światła przewodu żółciowego wspólnego (6). Po przeciętnie 13 tygodniach u 80% zwierząt pojawia się wodobrzusze, a po otwarciu jamy brzusznej stwierdza się znaczne rozszerzenie żył układu wrotnego, krążenie oboczne od ż. krezkowej górnej przez drobne naczynia do ż. głównej oraz w więzadle sierpowatym wątroby. Ciśnienie w żyłę wrotnej sięga 22 cm H<sub>2</sub>O. U zwierząt, które przeżyją okres kilku miesięcy stwierdza się obrazy histologiczne żółciowej marskości wątroby.

### 16.11.3. Metody wywoływania bloku nadwątrobowego

Najprostszą metodą jest tu częściowe zwężenie nadprzeponowego odcinka ż. głównej dolnej. Techniczne szczegóły tej metody zostały opisane w rozdziale „Metody wywoływania wodobrzusza”. Zwężenie to powoduje wzrost ciśnienia w żyłach wątrobowych, przenoszący się również na zatoki żyłne wątroby i układ wrotny. Powstaje krótkotrwałe nadciśnienie zarówno w ż. wrotnej, jak i w ż. głównej dolnej, ustępujące po 1 — 2 tygodniach. Prowadzi ono do następujących zmian hemodynamicznych (8): W żyłę wrotnej ciśnienie podwyższa się z 12 cm H<sub>2</sub>O do 16—18 cm H<sub>2</sub>O, w ż. głównej dolnej poniżej wątroby wzrasta ono z 7,5 cm H<sub>2</sub>O do 16 cm H<sub>2</sub>O, nie zmienia się zaś zupełnie w *v.azygos*. Przed zwężeniem ż. głównej ponad wątrobą różnica ciśnień między ż. wrotną a ż. główną dolną wynosi przeciętnie 4 cm H<sub>2</sub>O, po zwężeniu 1 cm H<sub>2</sub>O.

### 16.12. Doświadczalne żyłaki przełyku

W chwili obecnej nie ma skutecznej metody, która pozwalałaby na wytworzenie pośluzówkowych żyłaków przełyku u psa. Opisano kilka metod wywoływania nadciśnienia wrotnego, prowadzących do wytworzenia się krążenia obocznego przez podsurowicówkowo przebiegające żyły przełyku. Żaden z uzyskanych obrazów nie odpowiada patologii ludzkiej.

Jedna z opisanych metod polega na wycięciu sieci większej,

śledziony oraz ogona trzustki i wytworzeniu przetoki tętniczo-żylną między t. i ż. śledzionową. W drugim etapie zwięża się ż. śledzionową dośrodkowo od przetoki (3).

Inna metoda polega na wytworzeniu przetoki aortalno-wrotnej i następowym zwiężeniu przywątrobowego odcinka ż. wrotnej.

Opisano także sposób na wywoływanie podsurowicówkowych żylaków przełyku, polegający na ponadprzeponowym zwiężeniu ż. głównej dolnej, a następnie dodatkowym zwiężeniu żyły wrotnej po kilkunastu dniach (2).

Częściowe zwiężenie przewodu żółciowego wspólnego prowadzi do wytwarzania się nadciśnienia wrotnego i pojawienia się po kilkunastu tygodniach obfitego krążenia obocznego przez podsurowicówkowe żyły przełyku (1).

### 16.13. Wodobrzusze doświadczalne

Najczęściej stosowaną metodą wywoływania wodobrzusza jest zwiężenie ż. głównej dolnej ponad przeponą (2). Metoda ta pozwala na wywołanie wodobrzusza u psów, kotów i małp. U szczura zwiężenie żyły prowadzi jedynie do obrzmienia wątroby i rozszerzenia jej naczyń chłonnych bez wodobrzusza. Technika zwiężania ż. głównej dolnej polega na 12-centymetrowej torakotomii przez V lub VI prawe międzyżebra, wyosobnieniu 1 cm odcinka ż. głównej między przeponą a prawym przedsionkiem, oddzieleniu od niej nerwu przeponowego, następnie założeniu na żyłę tasiemki, którą zawiąże się na narzędziu o średnicy równej  $\frac{2}{3}$  średnicy żyły. Po zwiężeniu 50% światła żyły wodobrzusze pojawia się u 80% zwierząt w ciągu 7 — 10 dni. Całkowite zamknięcie żyły daje 100% śmiertelności. Po okresie kilku tygodni wodobrzusze to może samoistnie się cofnąć. Wykonana w okresie rozwiniętego wodobrzusza laparotomia może spowodować zniknięcie płynu z jamy brzusznej.

Zawartość białka w płynie jamy brzusznej przy tej metodzie wynosi: 3,11 g% (albuminy 0,67%, globuliny 2,44 g%) (5). Przypomina ona swym składem chłonkę wątrobową.

Inna metoda wywoływania wodobrzusza, bez zwiężenia ż. głównej dolnej polega na podwiązaniu ż.ż. wątrobowych wszystkich płatów wątroby, z wyjątkiem płata lewego. W kilka dni później zakłada się na lewą ż. wątrobową podwiązkę zwiężającą światło żyły do 3 — 4 mm. U  $\frac{2}{3}$  zwierząt pojawia

się wodobrzusze. Technika operacyjna w tej metodzie jest dość skomplikowana, a śmiertelność zwierząt duża (4).

Zwężenie o 80% przewodu żółciowego wspólnego (3) prowadzi do powstania wodobrzusza u 80% psów w ciągu od 6 do 31 tygodni. Ilość płynu w jamie brzusznej sięga niekiedy 2 — 3 l. Zawartość białka w tym płynie jest niska, przeciętnie 0,86 g% (albuminy 0,31 g%, globuliny 0,55%). Wodobrzuszu wywołanemu tą metodą towarzyszy bardzo znaczne rozszerzenie naczyń chłonnych wątroby i jelita oraz nagromadzenie płynu w okolicy *cysterna chyli*. Skład białkowy płynu jest bardzo zbliżony do składu chłonki jelitowej.

Zwężenie ż. głównej dolnej nad przeponą powoduje szereg wyraźnych zmian morfologicznych w wątrobie. Prawidłowe ciśnienie w żyłach wątrobowych w zależności od fazy oddechowej wynosi od  $-1$  do  $+2$  cm H<sub>2</sub>O. Zwężenie ż. głównej powodujące stałe ciśnienie w żyłach wątrobowych  $+1$  cm H<sub>2</sub>O, powoduje wyraźne obrzmienie wątroby i przesiąkanie płynu przez torebkę. Wzrost ciśnienia do  $+5$  cm H<sub>2</sub>O powoduje dalszy obrzęk wątroby i zaokrąglenie jej brzegów. Nie ma jeszcze w tym czasie zmian histologicznych. Wzrost ciśnienia do  $+10$  cm H<sub>2</sub>O powoduje pęknięcie mięszu wątroby. Przy ciśnieniu w żyłach wątrobowych powyżej  $+4$  cm H<sub>2</sub>O płyn przesiąkający przez torebkę jest krwisty (hematokryt do 10), a stężenie w nim białka jest takie samo, jak w surowicy (1).

## 16.14. Przeszczepianie wątroby

### 16.14.1. Przeszczepianie wątroby u psów

#### Przeszczep autogenny.

Przeszczep tego typu, a właściwie wycięcie wątroby, a następnie wszczepienie jej w to samo miejsce, wykonuje się dla zbadania, jakie wczesne i odległe zmiany powoduje w przeszczepianym narządzie zabieg chirurgiczny oraz niedokrwienie. Ponieważ zabieg ten przeprowadza się w układzie autogennym, nie wchodzi w grę zmiany wywoływane immunologicznym procesem odrzucania. Technika zabiegu jest bardzo trudna. Po odcięciu wszystkich naczyń tętniczych i żylnych wątroby, krótkie kikuty naczyń nie pozwalają na wykonanie szczelnych zespoleń. Dlatego też zaleca się wykonywanie tzw. autoprzeszczepu pozorowanego (3) według następującej techniki:

1) zespolenie wrotno-czczce bok do boku; 2) drenaż omijający od ż. udowej do żyły szyjnej; 3) zamknięcie zaciskiem nacyniowym ż. głównej dolnej pod i nad wątrobą; 4) zamknięcie dowątrobowego odcinka ż. wrotnej ponad zespoleniem wrotno-czczym oraz wprowadzenie do tego odcinka kaniuli wprowadzającej płyn ochładzający wątrobę (patrz technika oziębiania wątroby do przeszczepiania); 5) przecięcie między zaciskami tętnicy wątrobowej; 6) otwarcie na długości 0,5 cm ż. głównej dolnej tuż poniżej wątroby i rozpoczęcie oziębiania; płyn chłodzący wymieszany z krwią wypływa przez otwór w żyłę; 7) przecięcie struktur więzadła wątrobowo-dwunastniczego, z wyjątkiem tętnicy i żyły; 8) wykonanie zespolenia kikutów tętnicy wątrobowej. 9) po okresie 40 — 60 minut, odpowiadającym przeciętnemu okresowi niedokrwienia przy przeszczepieniu wątroby, zeszytanie tętnicy wątrobowej oraz otworów w żyłach, zdjęcie zacisków, likwidacja zespolenia wrotno-czczego; 10) wykonanie zespolenia pęcherzykowo-dwunastniczego.

Przeżycie psów po tego rodzaju zabiegu nie przekracza 20%.

#### **Przeszczep allogenny ortotopowy.**

Jest to przeszczep między osobnikami tego samego gatunku, przy czym wątrobę przeszczepia się dokładnie w miejsce usuniętej wątroby biorcy, przywracając jej fizjologiczne ukrwienie.

Istnieje wiele odmian techniki pobierania i przeszczepiania wątroby. Z tych dwie podstawowe zostały ostatecznie po modyfikacjach opracowane przez Stuarta i Moore'a (12) oraz Starzla (11). Autorzy książki wykonują ortotopowy przeszczep wątroby w oparciu o technikę stosowaną przez Moore'a z własnymi modyfikacjami, mającymi na celu zbliżenie warunków przeszczepiania do istniejących w klinice ludzkiej (10) (ryc. 16.8).

**Przygotowanie dawcy i pobieranie wątroby.** Dawca ważący 15—20 kg otrzymuje przez 3 dni przed zabiegiem dietę wysokowęglowodanową oraz penicylinę w dawce 300 000 j. dziennie. Zabieg pobierania wątroby składa się z: 1) pobrania od dawcy 500 ml krwi tętniczej do późniejszego przetoczenia biorcy; 2) podania dożylnie 1 mg/kg heparyny; 3) zabicia dawcy podaniem dożylnie 10 ml 10% KCl; 4) cięcia od wcięcia szyjnego do spojenia łonowego; 5) kaniulacji ż. wrotnej i wypłukania tą drogą wątroby w celu jej szybkiego oziębiania i usunięcia krwi, 6) wycięcia wątroby z pozostawieniem przy narzędzie jak najdłuższego kikuta ż. głównej dol-

nej poniżej wątroby, ż. wrotnej oraz t. wątrobowej wraz z pniem t. trzewnej.

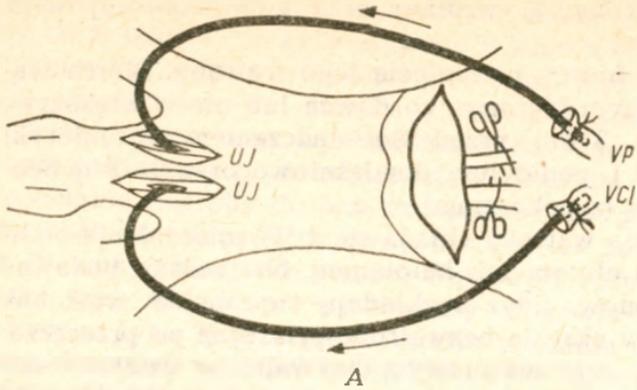
**Przygotowanie biorcy i usunięcie jego wątroby.** Biorca wątroby, o tym samym ciężarze, co dawca lub nieco większym, otrzymuje przez 3 dni przed doświadczeniem antybiotyki w dawce 300 000 j. penicyliny domięśniowo oraz 2—3 g neomycyny doustnie (z pokarmem).

Zabieg usunięcia wątroby składa się z: 1) znieczulenia ogólnego wziewnego eterem lub halotanem. Nie należy podawać biorcy barbituranów, gdyż rozkładają się one w wątrobie. Z tego powodu w okresie bezwątrobowym oraz po przeszczepieniu częściowo przecież niewydolnej wątroby działanie ich będzie przedłużone; 2) wprowadzenie do jednej lub obu żył szyjnych rury z tworzywa sztucznego, przez którą odpływać będzie krew z ż. wrotnej, ż. głównej i ż. głównej dolnej prawej; 3) laparotomii z cięcia podłużnego w nadbrzuszu; 4) usunięcia nerki w celu przygotowania długiego kikuta t. nerkowej do późniejszego zespolenia z t. wątrobową dawcy; 5) podwiązania i przecięcia więzadła wątrobowo-żółdkowego oraz wątrobowo-dwunastniczego wraz z t. wątrobową i przewodem żółciowym wspólnym; 6) wyosobnienia ż. wrotnej na jak największym odcinku; 7) wprowadzenia do ż. głównej dolnej, a następnie do ż. wrotnej rury, przez którą odpływać będzie krew z układu ż. głównej dolnej i ż. wrotnej; 8) założenia zacisku na ż. główną w odcinku nadwątrobowym i odcięcie wątroby.

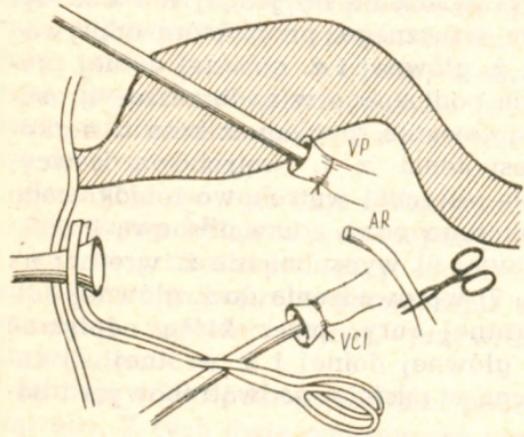
**Przeszczepienie wątroby.** Zabieg przeszczepienia składa się z: 1) zespolenia ż. głównej dolnej w odcinku nadwątrobowym za pomocą szwu jednowarstwowego ciągłego; 2) zespolenia t. wątrobowej z t. nerkową biorcy; 3) zespolenia ż. głównej dolnej poniżej wątroby; 4) zespolenia ż. wrotnej; 5) zespolenia pęcherzykowo-dwunastniczego.

#### **Przeszczep allogenny heterotopowy.**

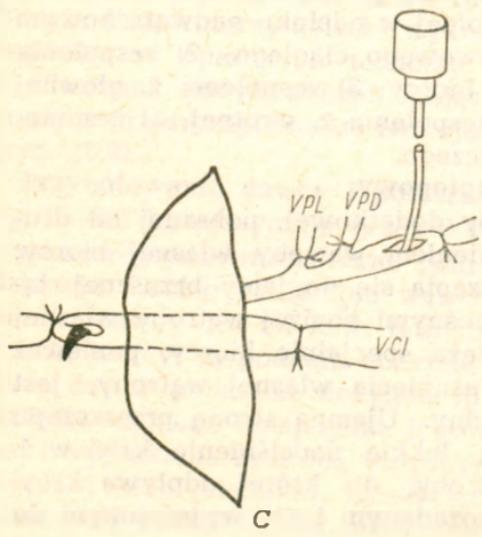
Jest to przeszczep wątroby dodatkowej, pobranej od drugiego osobnika, z pozostawieniem wątroby własnej biorcy. Wątrobę dodatkową przeszczepia się do jamy brzusznej, łącząc ją z naczyniami krwionośnymi poniżej wątroby własnej biorcy. Zabieg ten nie obciąża specjalnie biorcy, ponieważ nie wykonuje się u niego usunięcia własnej wątroby, jest jednak technicznie dość trudny. Ujemną stroną przeszczepu heterotopowego jest trwale, lekkie nadciśnienie krwi w ż. głównej dolnej poniżej wątroby, do której odpływa krew z przeszczepu. Drugim nie pożądanym i nie wyjaśnionym do



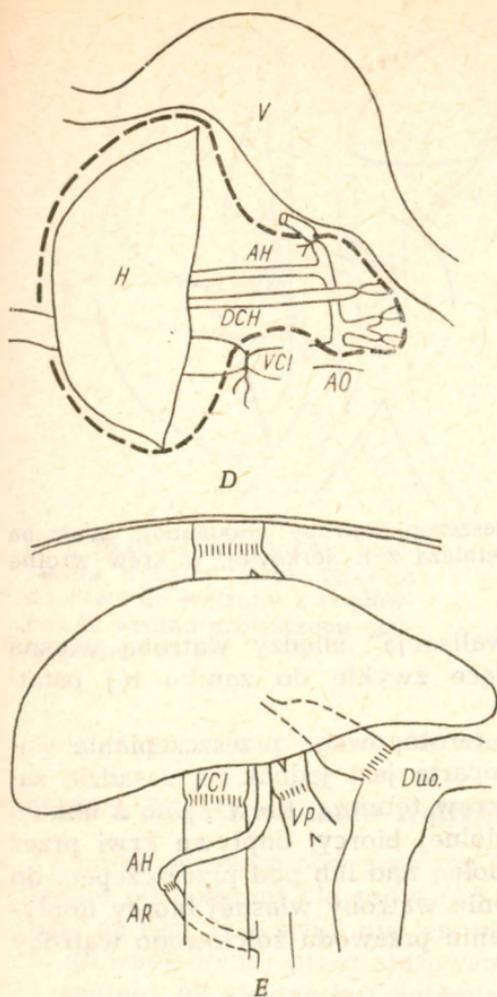
A



B



C



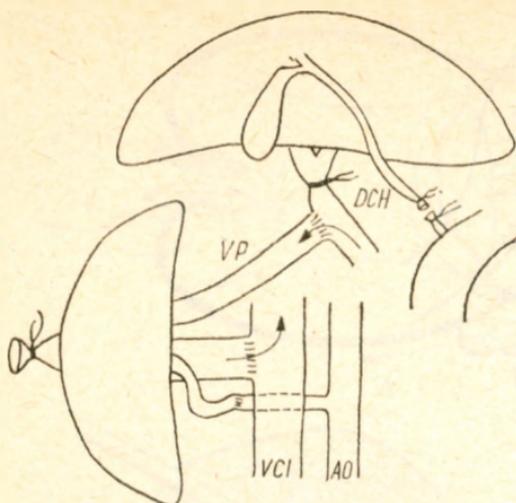
Ryc. 16.8. Technika ortotopowego przeszczepienia wątroby u psa.  
 A. Biorca. Przygotowanie do hepatektomii. Założono przewody odprowadzające krew z ż. wrotnej (VP) do lewej ż. szyjnej (VJ), oraz z ż. głównej dolnej (VCI) do prawej ż. szyjnej (VJ).

B. Biorca po hepatektomii. Widoczne kikuty naczyń do zespolenia z wątrobą dawcy: VP — vena portae, AR — arteria renalis dext., VCI — vena cava inferior.

C. Dawca. Chłodzenie wątroby dawcy. Cewnik połączony z kroplówką wprowadzony do ż. wrotnej. Podwiązane vena pylorica (VPL) oraz vena pancreaticoduodenalis (VPD).

D. Dawca. Przerywana linia wskazuje miejsca odcięcia naczyń wątrobowych: H — hepar, AH — arteria hepatica, DCH — d. choledochus, VCI — vena cava inferior, AO — aorta.

E. Biorca po przeszczepieniu. Widoczne 5 zespołów (4 naczyniowe i 1 pęcherzykowo-dwunastnicze).



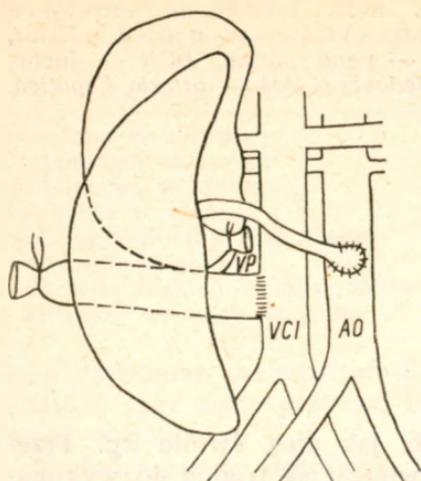
Ryc. 16.9. Heterotopowy przeszczep wątroby allogennej. Wątroba zaopatrywana jest w krew tętniczą z t. nerkowej, w krew wrotną z ż. wrotnej.

dziś zjawiskiem jest „rywalizacja” między wątrobą własną i przeszczepioną, prowadzące zwykle do zaniku tej ostatniej (9).

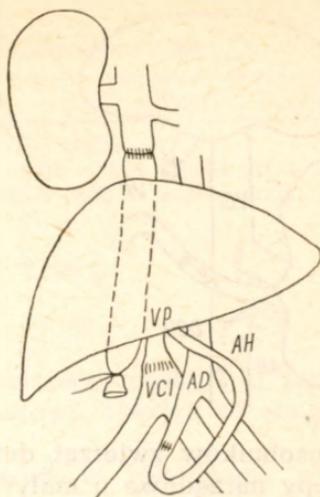
Istnieje wiele technik heterotopowego przeszczepiania wątroby (2,9), każda z nich oparta jest jednak na zasadzie zaopatrzenia przeszczepu w krew tętniczą, krew żylną z układu wrotnego lub ż. głównej dolnej biorcy, odpływu krwi przez ż. wątrobowe i ż. główną dolną nad lub pod przeszczepem do ż. biorcy oraz na pozbawieniu wątroby własnej biorcy dopływu krwi wrotnej i powiązaniu przewodu żółciowego wątroby biorcy.

Autorzy stosują technikę (ryc. 16.9.) składającą się z: 1) zespolenia t. wątrobowej przeszczepu z t. nerkową prawą; 2) ż. wrotnej przeszczepu z ż. wrotną biorcy koniec do boku; 3) ż. głównej dolnej przeszczepu poniżej wątroby koniec do boku z ż. główną dolną biorcy poniżej poziomu ż. nerkowych; 4) podwiązania ż. wrotnej biorcy tuż przy wątrobie, kierując całą krew wrotną do przeszczepu; 5) podwiązania przewodu żółciowego wspólnego wątroby własnej biorcy; 6) zespolenia pęcherzykowo-jelitowego przeszczepu.

Inne techniki przedstawiono na ryc. 16.10 i 16.11. W pierwszej z nich nie ma przepływu wrotnego przez przeszczep, w drugiej przez układ wrotny przepływa krew z ż. głównej dolnej.



Ryc. 16.10. Heterotopowy przeszczep wątroby. Krew tętnicza dopływa do wątroby z t. głównej. Ż. wrotna przeszczepu podwiązana.



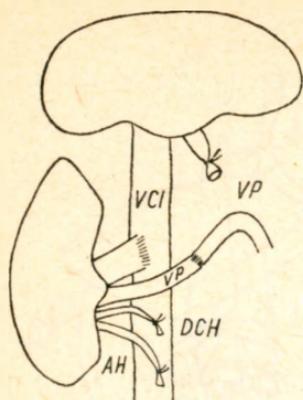
Ryc. 16.11. Heterotopowy przeszczep wątroby. Krew tętnicza dopływa do wątroby z t. biodrowej. Przez układ wrotny przeszczepu przepływa krew z obwodowego odcinka ż. głównej.

### 16.14.2. Przeszczepianie wątroby u świni

Technika przeszczepów wątroby u świni nie różni się w zasadzie od opisanej dla psów (4.5.13). Pewne uproszczenie polega na tym, iż u świni nie jest niezbędne odbracanie układu ż. głównej dolnej przez stosowanie odpływu omijającego do ż. szyjnej. Niezbędne jest natomiast odbarczenie układu wrotnego, co najłatwiej wykonać umieszczając przewód plastikowy w ż. śledzionowej i w lewej ż. szyjnej. W przypadku istnienia wąskich żył szyjnych należy do odbarczenia układu wrotnego, oprócz przewodu omijającego, użyć pompy.

### 16.14.3. Przeszczepianie wątroby u szczura

Przeszczepy narządowe wykonywane u czystych genetycznie szczepów wsobnych małych zwierząt, przede wszystkim szczurów, pozwalający na prowadzenie dokładnych badań immunologicznych, czego nie można wykonać u różniących się znacz-



Ryc. 16.12. Przeszczep wątroby u szczura: VCI — vena cava inferior, VP — vena portae, DCH — ductus choledochus, AH — arteria hepatica.

nie osobników zwierząt dużych, jak pies, świnia itp. Przeszczepy narządowe u małych zwierząt są trudne do wykonania ze względu na konieczność stosowania mikroszwu naczyniowego.

Przeszczepy wątroby u szczurów wykonywane są jako przeszczepy dodatkowe, czyli heterotopowe. Istnieją dwie zasadnicze techniki przeszczepiania. W pierwszej krew dopływa do wątroby z t. głównej biorcy przez zespoloną z nią t. trzewną, a odpływa przez nadwątrobowy odcinek ż. głównej dolnej biorcy (7). Żyła wrotna przeszczepu zostaje podwiązana. W drugiej krew dopływa do przeszczepu z ż. wrotnej biorcy do ż. wrotnej wątroby, a odpływa przez ż. główną poniżej wątroby do ż. głównej dolnej biorcy. Przeszczep nie ma ukrwienia tętniczego. (6,8) (ryc. 16.12).

### 16.15. Perfuzja izolowanej wątroby.

Patrz rozdz. 9.10. Perfuzja wątroby

### 16.16. Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe.

Uwagi ogólne

Przy wszystkich badaniach doświadczalnych na zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych należy pamiętać o różnicach anatomicznych dróg żółciowych występujących u różnych zwierząt. Różnice te dotyczą anatomii ujść przewodów żółciowych i trzustkowych. U królika i świnki morskiej przewód wspólny i trzustkowy uchodzą osobno do dwunastnicy. U psa i kota razem z przewodem wspólnym uchodzi mały przewód trzustkowy, natomiast duży przewód trzustkowy (odpowiada-

Tabela 16.4.

**Normy barwników żółciowych u psa ważącego 12 kg**

Barwniki żółciowe	Normy
Bilirubina w surowicy	0,1 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Uroblinogen w moczu	0,02— 0,14 mg/24 godz. (0,08)
Uroblinogen w stolcu	15,8 —55,9 mg/24 godz. (32,0)
Bilirubina w moczu	0
Ilość hemoglobiny rozkładanej w ciągu 24 godz.	1,125 g
Całkowita ilość bilirubiny produkowanej w ciągu 24 godz.	38 mg

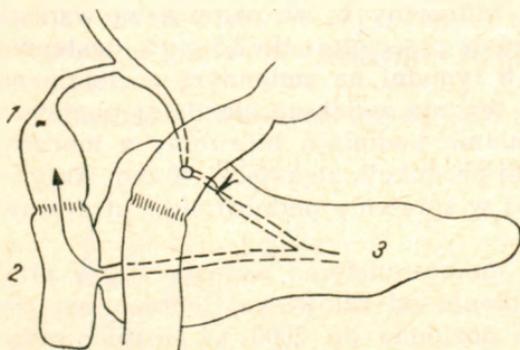
jący ludzkiemu przewodowi Santoriniego) osobno. U szczura i myszy oraz owcy przewód trzustkowy otwiera się do przewodu wspólnego.

Niektóre normy dotyczące barwników żółciowych u psa przedstawiono w tabeli 16.4.

**16.17. Doświadczalne zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych**

Opisano wiele metod, za pomocą których próbowano wywołać zapalenie pęcherzyka żółciowego. Żadna z nich nie jest w zasadzie skuteczna. Próbowano wywołać zapalenie i kamice pęcherzyka u królików za pomocą diety cholesterolowej (1), a także podając estradiol i progesteron (3), u chomików zaś znacznych ilości witaminy A i D (2).

Inny sposób wywoływania zapalenia pęcherzyka, to poda-



Ryc. 16.13. Metoda wywoływania zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych u psa za pomocą zespolenia trzustkowo-dwunastniczo-pęcherzykowego: 1 — pęcherzyk żółciowy, 2 — pętla dwunastnicy, 3 — trzustka.

wanie do jego światła stężonej żółci, kwasów żółciowych lub soku trzustkowego. Środki te wywołują zapalenie tylko w przypadku istniejącego zastój żółci. Klasyczny model do wywoływania zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych za pomocą soku trzustkowego przedstawiono na ryc. 16.13. (4). I tutaj konieczny jest zastój w drogach żółciowych.

Zakażenie pęcherzyka żółciowego przez bezpośrednie podanie do niego bakterii nie powoduje powstania zapalenia, do którego rozwinięcia niezbędne jest uniedroźnienie przewodu pęcherzykowego.

### **16.18. Częściowa i całkowita niedrożność przewodu żółciowego wspólnego**

W celu wywołania całkowitej niedrożności przewodu żółciowego wspólnego należy go lekko dwukrotnie podwiązać tuż przy dwunastnicy i przeciąć między podwiązkami. Zbyt mocne podwiązanie spowoduje martwicę ściany przewodu i żółciowe zapalenie otrzewnej. Samo podwiązanie bez przecięcia nie prowadzi do trwałego zastój żółci, gdyż po kilku tygodniach podwiązka przedostanie się do światła przewodu.

Aby zwęzić przewód, należy nałożyć na niego obrączkę o znanej średnicy wewnętrznej, a długości 1—1,5 cm. Krótka obrączka wejdzie po kilku tygodniach do światła przewodu lub dwunastnicy i zostanie wydalona.

Według naszych badań przeprowadzonych na psach (1) czas przeżycia tych zwierząt po całkowitym podwiązaniu przewodu wynosi 33 dni, przy zwężeniu 75% światła 55 dni, a przy zwężeniu 10% — 86 dni. Zarówno po podwiązaniu, jak i zwężeniu przewodu poziom bilirubiny w surowicy krwi wzrasta w ciągu pierwszego tygodnia przeciętnie do 3,5 mg%, następnie utrzymuje się przez 6—8 tygodni na zmiennym poziomie od 1,5 do 10 mg%. Poziom ten nie zwiększa się dalej ponieważ pies ma zdolności wydalania nadmiaru bilirubiny z moczem i to prawie całej dziennej produkcji, sięgającej 40 mg. Aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy podnosi się i utrzymuje na stałym poziomie.

Natomiast aktywność aminotransferaz wzrasta u psa przy zastój żółci (w odróżnieniu od człowieka) bardzo szybko i utrzymuje się ona na poziomie do 2000 j. Histologicznie w pierwszych kilkunastu dniach stwierdza się w wątrobie zastój żółci i nacieki limfo- i leukocytarne w przestrzeniach bramnych. U zwierząt, które przeżyją okres kilku miesięcy, rozwija się żółciowa marskość wątroby.

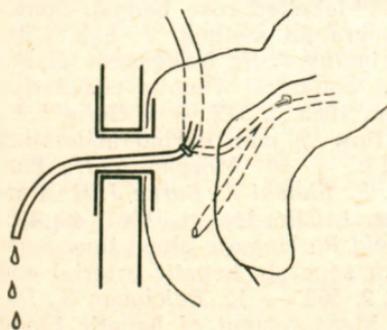
Pomiary ciśnień w drogach żółciowych wykonuje się w czasie laparotomii przez bezpośrednie nakłucie przewodu wspólnego lub w doświadczeniach przewlekłych przez wprowadzony poprzez przewód pęcherzykowy dren połączony z manometrem. Przy częściowej lub całkowitej niedrożności przewodu wspólnego drogi żółciowe wskutek dużej rozciągliwości ściany ulegają ogromnemu rozszerzeniu, mierzone wówczas ciśnienie żółci jest prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone.

### 16.19. Przetoki żółciowe

Zewnętrzna przetoka żółciowa służy do przewlekłych badań wydzielania żółci pod wpływem czynników pokarmowych, nerwowych i farmakologicznych. Doświadczenia ostre nie nadają się do badań nad fizjopatologią wydzielania żółci, ponieważ znieczulenie i sam zabieg chirurgiczny zmieniają prawidłowy cykl wytwarzania i wydzielania żółci.

Zewnętrzną przetokę żółciową można wytworzyć, łącząc z powłokami światło pęcherzyka żółciowego po uprzednim podwiązaniu przewodu wspólnego przy dwunastnicy lub przez założenie do przewodu wspólnego cewnika i wyprowadzenie go pod skórą na grzbiet zwierzęcia. Inna metoda polega na wszyciu do skóry obwodowego odcinka przewodu wspólnego wraz z „kołnierzykiem” z dwunastnicy, jeszcze inna zaś na zespoleniu pęcherzyka żółciowego z miedniczką nerkową po podwiązaniu obwodowej części przewodu wspólnego, wykonaniu nefrektomii i wyprowadzeniu na zewnątrz obwodowego odcinka moczowodu. W tej ostatniej metodzie unika się bezpośredniego kontaktu z drogami żółciowymi i nie zaburza ich czynności.

Większość cytowanych metod jest niedoskonała, ponieważ



Ryc. 16.14. Przetoka dwunastnicza, żółciowa i trzustkowa wg Thomasa.

chirurgiczne wydzielanie przewodu żółciowego uszkadza jego nerwy. Poza tym długotrwałe kaniulowanie zaburza cykl wydzielniczy żółci, zewnętrzny zaś drenaż prowadzi bardzo często do zakażenia dróg żółciowych zewnętrzną florą bakteryjną. Całkowity zewnętrzny drenaż żółci pozbawia przewód pokarmowy kwasów żółciowych i innych składników niezbędnych w procesie trawienia. Dlatego też najbardziej polecana jest tzw. przetoka Thomasa (1), pozwalająca uniknąć większości wymienionych wyżej powikłań (ryc. 16.14). Zabieg polega na umieszczeniu w dwunastnicy przetoki ze sztucznego tworzywa, łączącej dwunastnicę ze skórą. Przez przetokę ma się bezpośredni wgląd w okolicę ujścia przewodu żółciowego wspólnego i przewodu trzustkowego. Przewody te można cewnikować w czasie doświadczenia, natomiast w okresie między badaniami żółć płynie normalnie do dwunastnicy.

## Piśmiennictwo

### 16.1. Pomiary ciśnień i przepływu w układzie wrotnym i wątrobie

1. Aronsen K. F., Ericsson B. F., Nylander G., Ohlsson E. G.: Disappearance rate of Xenon-133 from dog liver with different arterial routes of administration. *Europ. Surg. Res.*, 1971, 3, 421. — 2. Benhamou J-P., Nicollo F., Girond C., Trocot R., Leger L.: Etudes sur l'hémodynamique porto-hépatique. I. Mesure du débit sanguin hépatique au moyen d'une méthode utilisant l'or colloïdal radioactif. *Rev. franc. Et. Clin. Biol.*, 1961, 6, 1067. — 3. Benhamou J-P., Nicollo F., Urabanczyk A., Fauvert R.: Le transit des érythrocytes et de l'albumine à travers le foie humain. *Rev. franc. Et. Clin. Biol.*, 1965, 10, 291. — 4. Benhamou J-P., Sicot Ch., Erlinger S.: Exposés de physiologie et de physiopathologie hépatique. *Presse Méd.*, 1971, 79, 185. — 5. Bradley S. E., Igelfinger F., Bradley C. P., Curry J. J.: The estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest.*, 1945, 24, 890. — 6. Caesar J., Shaldon S., Chiandussi L., Guevara L., Sherlock S.: The use of indocyanin green in the measurement of hepatic blood flow. *Clin. Sci.*, 1961, 21, 43. — 7. Combes B.: Estimation of hepatic blood flow in man and in dogs by  $I^{131}$ -labelled rose bengal. Simultaneous comparison with sulfobromophtalein method. *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, 56, 537. — 8. David C., Grindlay J. H., Hallenbeck G. A.: Portal venous obstruction: effects on collateral venous circulation and splenic pulp pressure. *J. Surg. Res.*, 1963, 3, 377. — 9. Gelin L. E., Lewis D. H., Nilsson L.: Liver blood flow in man during abdominal surgery. *Acta Hep. Splen.*, 1968, 15, 13. — 10. Moreno A. H., Burchell A. R., Rousselot L. M., Panke W. F., Słafski F., Burke J. H.: Portal blood flow in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 436. — 11. Rees J. R., Redding V. J., Ashfield R.: Hepatic blood flow measurement with xenon 133. Evidence for separate hepatic arterial and portal venous pathways. *Lancet*, 1964, 2, 562. — 12. Reichman S., Davis W. D., Storaalsi J. P., Gorlin R.: Measurement of hepatic blood

flow by indicator dilution technique. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 1848. — 13. *Shaldon S., Chaiandussi L., Guevara L., Caesar J., Sherlock S.*: The estimation of hepatic blood flow and intra-hepatic shunted blood flow by colloidal heat-denatured human serum albumin labelled with  $I^{131}$ . *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 1346.

#### **16.4. Technika zespolenia wrotno-czczego**

1. *Lee S. H., Fisher B.*: Portacaval shunt in the rat. *Surgery*, 1961, 50, 668.

#### **16.6. Metody arterializacji wątroby**

1. *Absolon K. B., Geumei A.*: Pulmonary artery-vein shunt and its surgical application. *Pamiętnik 7 Zjazdu Europ. Tow. Chir. Dośw. Amsterdam*, 1972. — 2. *Zuidema G. D., Gaisford W. D., Abell M. R., Brody T. M., Neill S. A., Child C. G.*: Segmental portal arterialization of the canine liver. *Surgery*, 1963, 53, 689.

#### **16.7. Wywoływanie ostrej niewydolności wątroby**

1. *Ślapak M.*: Referat na Zjeździe Europ. Tow. Chir. Eksp. Amsterdam 1972. — 2. *Szczygieł B., Zawadowski J., Michałowski A.*: Odległe wyniki podwiązania t. wątrobowej u psów. *Pol. Tyg. Lek.*, 1960, 15, 8.

#### **16.8. Całkowita hepatektomia.**

##### **Zaburzenia po hepatektomii**

1. *Alican F., Cayirli M., Keith V.*: One-stage hepatectomy in the dog with restoration of the vena cava by end-to-end anastomosis. *Surgery*, 1971, 69, 427. — 2. *Bollman J., Van Hook E.*: A simplified two-stage hepatectomy in the rat. *J. Appl. Physiol.*, 1968, 24, 722. — 3. *Degos F.*: Hépatectomie totale chez le rat. Etude de l'electrocorticogramme. Thèse Méd. Paris, 1970. — 4. *Kaupp H. A., Starzl T. E.*: The use of an external bypass during experimental total hepatectomy. *Surgery*, 1960, 48, 330. — 5. *Meehan F. P.*: Total hepatectomy in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 179, 282. — 6. *Sicot Ch., Erlinger S., Benhamou J-P.*: L'insuffisance hépatocellulaire expérimentale. *Presse Méd.* 1971, 79, 1201. — 7. *Starzl T. E., Bernhard V. M., Benvenuto R., Cortes N.*: A new method for one-stage hepatectomy in dogs. *Surgery*, 1959, 46, 880.

#### **16.9. Wywoływanie encefalopatii wątrobowej u psów**

1. *Kline D. G., Doberneck R. C., Chun B. K., Rutherford R. B.*: Encephalopathy in graded portacaval shunts. *Ann. Surg.*, 1966, 164, 1003.

#### **16.10. Częściowa hepatektomia i regeneracja mięszu wątroby**

1. *Borkowski M., Kamiński B., Seniow S., Szczerbań J.*: Odnowa wątroby po częściowym jej wycięciu. *Pol. Tyg. Lek.*, 1959, 14, 47. — 2. *Higgins G. M., Anderson R. M.*: Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Path.*, 1931, 12, 186. — 3. *Sigel B.*: Partial hepatectomy in dogs. *Arch.*, 1963, 87, 788. — 4. *Sigel B.*: The extracellular regulation of liver regeneration. *J. Surg. Res.*, 1969, 9, 387.

#### **16.11. Doświadczalne nadciśnienie wątrobowe.**

##### **Doświadczalna marskość**

1. *Berci G.*: An experimental study of the effects of gradual occlusion of the portal vein in the dog. *Surgery*, 1962, 52, 479. — 2. *Bo-*

ba A., Hostnik W. J., Carter J. H.: The production of portal pressure increases in the dog. *Surg. Forum*, 1959, 10, 267. — 3. Cohn R., Parsons H.: Relationship of portal hypertension and irreversibility of shock. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 437. — 4. Kreuzer W., Schenk W. G.: Hepatic blood flow in dog cirrhosis following portacaval transposition. *Surg. Forum*, 1971, 22, 349. — 5. Madden J. W., Gertman P. M., Peacock E. E.: Dimethylnitrosamine induced cirrhosis. *Surgery*, 1970, 68, 260. — 6. Olszewski W., Szyfelbejn S., Nielubowicz J.: Doświadczalne nadciśnienie wrotne i wodobrzusze w następstwie częściowego zwężenia przewodu żółciowego wspólnego. *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 13. — 7. Rousselot L. M., Thompson W. P.: Experimental production of congestive splenomegaly. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 40, 705. — 8. Setchik M., Poll M., Rosenthal W., Baronovsky J.: Studies on the hemodynamics following supradiaphragmatic constriction of the inferior vena cava. *Ann. Surg.*, 1961, 153, 71. — 9. Tamiya T., Thal A. P.: Esophageal varices produced experimentally in the dog. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1960, 111, 147. — 10. Taylor F.: Experimental portal hypertension. *Ann. Surg.*, 1957, 146, 683. — 11. Walker G., Allen M.: A comparison of experimental portal hypertension in adult dogs and puppies. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1962, 115, 327.

#### 16.12. Doświadczalne żylaki przełyku

1. Olszewski W., Szyfelbejn S., Nielubowicz J.: Doświadczalne nadciśnienie wrotne i wodobrzusze w następstwie częściowego zwężenia przewodu żółciowego wspólnego. *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 13. — 2. Ross G., Zuidema G. D., Child C. G. 3rd.: Experimental production of esophageal varices in the dog. *Surgery*, 1961, 49, 618. — 3. Tamiya T., Thal A. P.: Esophageal varices produced experimentally in the dog. *Gynec. Obstet.*, 1960, 111, 147.

#### 16.13. Doświadczalne wodobrzusze

1. Brauer R. W., Holloway R. J., Leong G. F.: Changes in the liver function and structure due to experimental passive congestion under controlled hepatic vein pressure. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 681. — 2. McKee F. W., Schloerb P. R., Shilling J. A., Tishkoff G. H.: Protein metabolism and exchange as influenced by constriction of the vena cava. *J. Exp. Med.*, 1948, 87, 457. — 3. Olszewski W., Szyfelbejn S., Nielubowicz J.: Doświadczalne nadciśnienie wrotne i wodobrzusze w następstwie częściowego zwężenia przewodu żółciowego wspólnego. *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 13. — 4. Orloff M. J., Wall M. H., Hickman E. B.: Direct ligation of the hepatic veins: a new method for the production of ascites. *Surg. Forum*, 1962, 13, 341. — 5. Szczygieł B.: Badania doświadczalne nad mechanizmem powstawania puchliny brzusznej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 1.

#### 16.14. Przeszczepianie wątroby

1. Alican F., Hardy J. D.: Replantation of the liver in dogs. *J. Surg. Res.*, 1967, 7, 368. — 2. Birtch A. G., Kay R. G., da Cunha J. E. M., Long C. L., Dvorak A. M.: Portalized canine auxiliary liver allografts with host biliary obstruction. *Rozdz. w Zuidema G. D.: „Current Topics in Surgical Research”*. Academic Press, New York 1969, 1, 29. — 3. Buckberg G. D., Tocornal J. A., Longmire W. P.: Functional and

structural alterations during hepatic ischemia. Rozdz. w Norman J.: „Organ Perfusion and Preservation”. Appleton-Century-Crofts, New York, 1968. — 4. Calne R. Y., Yoffa D. E., White H. J. O., Maginn R. R.: A technique of orthotopic liver transplantation in the pig. Brit. J. Surg., 1968, 55, 203. — 5. Chilstrey L. J., Parbhoo S. P., Tappin A., Baker G. J., Gracey L. R. H., Mullen P. A., Lester R.: Technique of orthotopic liver transplantation in the pig. Brit. J. Surg., 1971, 58, 586. — 6. Kort W. J., Wolff E. D., Eastham W. N.: Heterotopic auxiliary liver transplantation in rats. Transplantation, 1971, 12, 415. — 7. Lee S., Edginton T. S., Orloff M. J.: The role of afferent blood supply in regeneration of liver isografts in rats. Surg Forum, 1968, 19, 360. — 8. Lee S., Edginton T. S.: Liver transplantation in the rat. Surg. Forum, 1966, 17, 220. — 9. Marchioro T. L., Porter K. A., Dickinson T. C., Faris T. D., Starzl T. E.: Physiological requirements for auxiliary liver transplantation. Sur. Gynec. Obstet., 1965, 121, 17. — 10. Olszewski W., Polański J., Sawicki Z., Machowski Z., Muszyński M., Zawadzki A.: Technika pobierania i ortotopowego przeszczepiania wątroby. Pol. Przegl. Chir., 1972, 44, 95.

11. Starzl T. E.: Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. Surgery, 1965, 58, 131. — 12. Stuart F. D., Torres E., Hester W. J., Dammin G. J., Moore F. D.: Orthotopic autotransplantation and allotransplantation of the liver: functional and structural patterns in the dog. Ann. Surg., 1967, 165, 325. — 13. Terblanche J., Peacock J. H., Bowes J., Hobbs K. E. F.: The technique of orthotopic liver homotransplantation in the pig. J. Surg. Res., 1968, 8, 151.

#### **16.16. Normy barwników żółciowych**

1. Cameron J. L., Stafford E. S., Schanuffer L., Iber F. L.: Bilirubin excretion in the dog. J. Surg. Res., 1963, 3, 39.

#### **16.17. Doświadczalne zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych**

1. Caira E. G., Skoryna S. C., Ritchie A. C., Webster D. R.: Studies on the production of biliary concretions with 3 B cholestanol in laboratory animals. Surg. Forum, 1957, 8, 222. — 2. Christensen F., Dam H., Kristensen G.: Alimentary production of gallstones in hamsters. Acta Physiol. Scand., 1956, 36, 329. — 3. Imamoglu K., Wangenstein S. L., Root H. D., Salmon P. A.: Production of gallstones by prolonged administration of progesterone and estradiols in rabbits. Surg. Forum, 1959, 10, 246. — 4. Reid S.: The effect of pancreatic juice on the gallbladder. Surg. Gynec. Obstet. 1949, 89, 160.

#### **16.18. Częściowa i całkowita niedrożność przewodu żółciowego wspólnego**

1. Olszewski W., Szyfelbejn S., Kruś S.: Doświadczalne zwężenia przewodów żółciowych. Pol. Przegl. Chir., 1964, 36, 767.

#### **16.19. Przetoki żółciowe**

1. Thomas J. E.: An improved cannula for gastric and intestinal fistulas. Proc. Exp. Biol. Med., 1941, 46, 360.

## 17. METODY DOŚWIADCZEŃ NA TRZUSTCE

Nie sposób w krótkim rozdziale omówić wszystkie modele doświadczalne i zabiegi na trzustce. Wybrano jedynie podstawowe modele doświadczalne, pomijając eksperymentalne zabiegi na trzustce i przewodach trzustkowych (szew trzustki, gojenie przewodów trzustkowych, zespolenia trzustkowo-jelitowe, trzustkowo-żółdkowe). W części dotyczącej badania wydzielania trzustkowego podano jedynie podstawowe zasady prowadzenia badania, pomijając wszystkie szczegóły, które zależą od szczegółowego protokołu i celu doświadczenia.

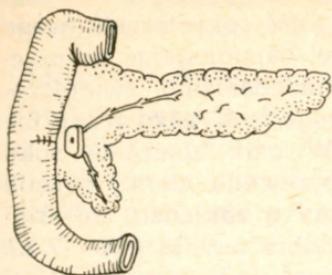
### 17.1. Przetoki trzustkowe

Większość badań nad zewnątrzwydzielniczą czynnością trzustki u zwierząt doświadczalnych wykonuje się po wytworzeniu przetoki trzustkowej, przez którą można zbierać sok trzustkowy. Czasową przetokę uzyskuje się kaniulując w czasie doświadczenia przewód trzustkowy. Wartość tego typu postępowania jest niewielka.

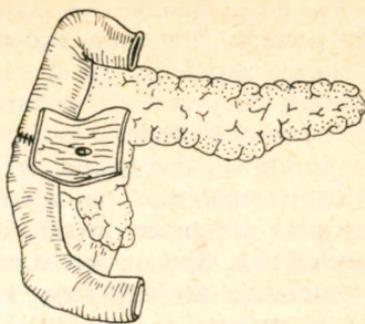
Drenaż zewnętrzny przewodu trzustkowego prowadzi do znacznych zaburzeń trawienia białka i tłuszczów, zaburzeń wchłaniania, zaburzeń wodno-elektrolitowych. W wyniku drażniącego działania soku trzustkowego powstają zmiany skórne. Pełna utrata soku trzustkowego prowadzi do śmierci zwierzęcia w ciągu kilku dni w wyniku odwodnienia i zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej.

Idealna metoda wytworzenia przetoki trzustkowej powinna spełniać trzy zasadnicze warunki. Nie powinna prowadzić do zaburzeń trawienia, wykonanie przetoki nie może zaburzać prawidłowych mechanizmów nerwowo-humoralnych, które zapewniają fizjologiczną kontrolę wydzielania trzustkowego, i wreszcie przyjęta metoda powinna zapewniać możliwość odpływu porównywalnych objętości soku w poszczególnych badaniach (1).

Wszystkie sposoby wytworzenia przetoki trzustkowej można podzielić na dwie grupy, w zależności od tego, czy uży-



Ryc. 17.1. Sposób Pawłowa wykonania przetoki trzustkowej.



Ryc. 17.2. Sposób Heidenheina przetoki trzustkowej w mod. Michalskiego.

skuje się nieczynny, czy uczynniony wskutek kontaktu z błoną śluzową dwunastnicy sok trzustkowy.

#### **Metody zbierania nieuczynnionego soku trzustkowego.**

**Metoda Pawłowa.** Jest to jedna z najwcześniejszych metod doświadczalnych. Polega na wycięciu niewielkiego odcinka ściany dwunastnicy wokół brodawki przewodu trzustkowego dodatkowego\* (ryc. 17.1.). Po zaszyciu otworu w dwunastnicy wycięty odcinek wszywa się do powłok brzucha. Wskutek uszkodzenia mechanizmu zwieraczowego sok trzustkowy wypływa w sposób ciągły, co powoduje, że metoda ta ma znaczenie historyczne.

**Metoda Babkina.** Zmodyfikował on sposób Pawłowa, aby zapobiec drażnieniu skóry przez uczynniony sok trzustkowy. Metoda jego polega na wszyciu do powłok brzucha odciętego w miejscu wejścia do dwunastnicy przewodu trzustkowego dodatkowego. Aby zapobiec zarośnięciu lub zbliznowaceniu wszczepionego do skóry powłok przewodu, zaleca on codzienne wprowadzanie kaniuli do przewodu.

**Metoda Heidenheina (6).** Stanowi ona w pewnym sensie modyfikację sposobu Pawłowa. Po znalezieniu miejsca wejścia przewodu trzustkowego dodatkowego do dwunastnicy wycina się 3-centymetrowy odcinek dwunastnicy, w środku którego znajduje się brodawka przewodu trzustkowego. Ciągłość przewodu pokarmowego uzyskuje się, zespalając bliższy i dalszy odcinek dwunastnicy koniec-do-końca. Wycięty odcinek dwu-

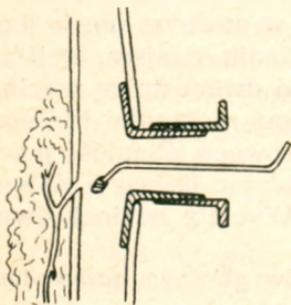
\* Jest on u psa w większości przypadków głównym przewodem trzustkowym.

nastnicy po przecięciu na brzegu przeciwkreskowym wszywa się do powłok. Przewodu trzustkowego (Wirsunga) nie zawiązuje się, co zapewnia, że dostateczna ilość soku trzustkowego przechodzi do przewodu pokarmowego, zapobiegając zaburzeniom trawienia. Dzięki zachowaniu mechanizmu zwieraczowego brodawki przewodu trzustkowego sok zazwyczaj nie wypływa samoistnie na zewnątrz. W celu zbierania soku wprowadza się przez brodawkę do przewodu cienki cewnik polietylenowy. Sposób ten stosowaliśmy w zakładzie chirurgii doświadczalnej (2), uzyskując bardzo dobre wyniki (ryc. 17.2.).

**Metoda Routley'a** (3). Polega ona na odprowadzaniu soku trzustkowego z przewodu trzustkowego dodatkowego na zewnątrz za pomocą zwykłego cewnika polietylenowego wprowadzonego pozadwunastniczo do przewodu. W celu zabezpieczenia przed wysunięciem się cewnika z przewodu nakłada się na cewnik „kołnierzyk”, który przyszywa się do ściany przewodu. Zewnętrzny koniec cewnika łączy się z drenem prowadzącym do przetoki żołądkowej. W czasie zbierania soku trzustkowego połączenie to otwiera się.

Metoda ta jest dobra, pozwala na uzyskanie nieczynnego soku trzustkowego, zabezpiecza zwierzę przed utratą nadmiernej ilości soku trzustkowego na zewnątrz. Stroną ujemną stanowi możliwość wypadania cewnika lub wygryzienia go przez psa.

**Metoda Thomasa** (6). Jest to jeden z najbardziej rozpowszechnionych sposobów zbierania nieczynnego soku trzustkowego do badań fizjologicznych. Do dwunastnicy wprowadza się kaniulę Thomasa w okolicy, w której znajduje się brodawka przewodu trzustkowego. W celu zbierania soku trzustkowego zdejmuje się kapturek kaniuli i wprowadza do przewodu cienki szklany lub plastikowy zgłębnik (ryc. 17.3.). Wymaga to oczywiście nabycia odpowiedniej wprawy. Po za-



Ryc. 17.3. Kaniulacja przewodu trzustkowego przez przetokę Thomasa pozostawioną w dwunastnicy.

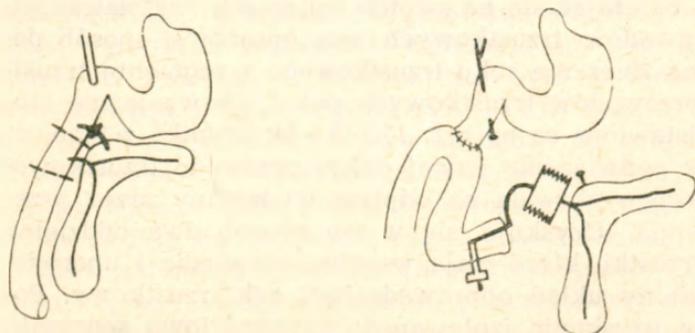
kończeniu badania zgłębnik wyjmuje się a kaniulę Thomasa zamyka za pomocą kapturka. W ten sposób między okresami badań sok trzustkowy nie wydziela się na zewnątrz.

### Metody zbierania uczynnionego soku trzustkowego.

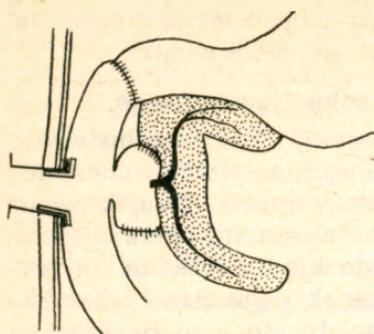
**Metoda Dragsteadta.** Ma ona właściwie znaczenie historyczne. Polega na wytworzeniu izolowanej kieszonki dwunastnicy w jej odcinku zawierającym ujście przewodu trzustkowego. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarza się przez zespolenie dalszego odcinka dwunastnicy do kikuta żołądka (po wycięciu odźwiernika). Izolowany odcinek dwunastnicy zamyka się szczelnie z obu końców i wprowadza do jego światła metalową kaniulę, wyprowadzając drugi jej koniec przez powłoki brzuszne. Wadą tego typu postępowania jest zaburzenie unerwienia trzustki w następstwie dość rozległego preparowania dwunastnicy i wycięcia części odźwiernikowej żołądka oraz stała utrata soku trzustkowego.

**Metoda Woodsa i Fostera (7).** Stanowi ona modyfikację sposobu Dragsteadta, dzięki której sok trzustkowy, zbierający się w kieszonce dwunastniczej może przechodzić do przewodu pokarmowego psa.

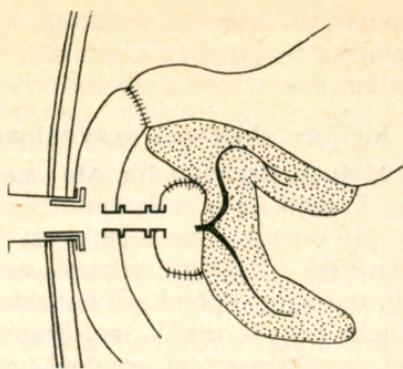
Po wytworzeniu izolowanej kieszonki odcinka dwunastnicy zawierającego ujście przewodów trzustkowych łączy się ją elastycznym cewnikiem poliwinylowym z dalszym odcinkiem dwunastnicy, do którego z kolei wprowadza się kaniulę Thomasa. W celu uzyskania soku trzustkowego po zdjęciu kapturka kaniuli Thomasa wyciąga się na zewnątrz koniec cewnika, przez który wypływa sok zbierający się w kieszonce dwunastniczej. Po zakończeniu badania cewnik wsuwa się do światła dwunastnicy i kaniulę Thomasa zamyka kapturkiem (ryc. 17.4.).



Ryc. 17.4. Przetoka trzustkowa wg Woodsa i Fostera.



Ryc. 17.5. Przetoka trzustkowa wg Preshawa.



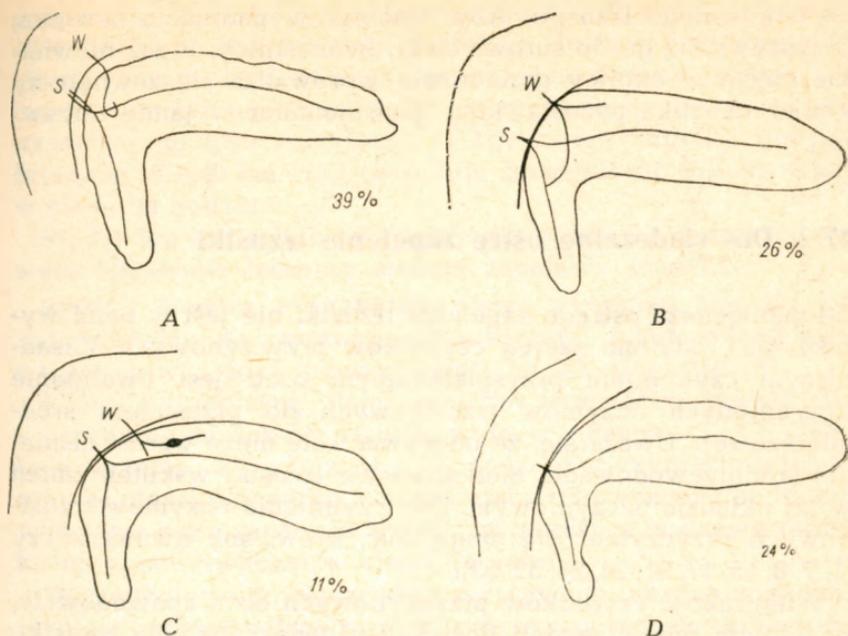
Ryc. 17.6. Modyfikacja Stentinga przetoki trzustkowej Preshawa.

**Metoda Preshawa i Grossmana** (5,6). Po wytworzeniu izolowanej kieszonki dwunastnicy w odcinku zawierającym ujście przewodu trzustkowego dodatkowego łączy się ją za pomocą kaniuli metalowej z przylegającym odcinkiem pozostałej części dwunastnicy. Do dwunastnicy wprowadza się kaniulę Thomasa (ryc. 17.5.). Wadą tej metody jest wytwarzanie się przetoki między przylegającymi do siebie kieszonką dwunastniczą i pozostałą częścią dwunastnicy.

**Metoda Stentinga.** Zmodyfikował on sposób Preshawa, starając się zapobiec wytwarzaniu się przetoki wewnętrznej między dwoma odcinkami dwunastnicy. Uzyskuje on to łącząc kieszonkę dwunastnicy z pozostałą częścią dwunastnicy specjalną kaniulą (ryc. 17.6.).

**Wykonanie przetoki izolowanego czynnościowo segmentu trzustki wg Shermana** (4).

Sherman, opierając się na swoich badaniach anatomicznych układu przewodów trzustkowych psa, opracował sposób pozwalający na zbieranie soku trzustkowego z segmentu trzustki. Układ przewodów trzustkowych psa i ich wzajemne stosunki przedstawione są na ryc. 17.7 A—D. Wynika z tego, że u 65% psów podwiązanie jednej gałęzi przewodu trzustkowego dodatkowego pozwala na odpływ wydzieliny przez przewód Wirsunga. Uzyskuje się w ten sposób dwa oddzielne segmenty trzustki, które mają wspólne ukrwienie i unerwienie, a oddzielny układ odprowadzający sok trzustkowy. Pozwala to na uzyskanie izolowanego czynnościowo segmentu trzustki.



Ryc. 17.7. Układ przewodów trzustkowych psa. A — przewód trzustkowy (Wirsunga) odchodzi od gałęzi przewodu dodatkowego (Santorina) drenującej ogon trzustki; B — przewód trzustkowy (Wirsunga) odchodzi od gałęzi przewodu Santorina drenującej głowę; C — przewód Wirsunga nie łączy się z przewodem dodatkowym (Santorina); D — brak przewodu Wirsunga.

**Sposób wykonania.** Zabieg wykonuje się w dwu etapach. W pierwszym po odszukaniu przewodu trzustkowego dodatkowego zawiązuje się szwem jedwabnym tuż za podziałem gałąź drenującą ogon trzustki. Na główny pień przewodu zakłada się podwiązkę jedwabną nie zawiązując jej (stanowi ona ułatwienie w znalezieniu przewodu w czasie drugiej operacji). Po trzech tygodniach wykonuje się ponowną laparotomię. U zwierząt, u których nie było w ogóle przewodu trzustkowego Wirsunga (24%, ryc. 17.7.D) oraz u tych psów, u których przewód trzustkowy odchodził od gałęzi przewodu trzustkowego dodatkowego drenującego głowę (20%, ryc. 17.7.B), ogon trzustki będzie wyraźnie zwłókniały. Zwierzęta te nie nadają się do dalszej części doświadczenia.

Jeżeli natomiast cała trzustka makroskopowo wygląda prawidłowo, wprowadza się cewnik polietylenowy do głównego pnia przewodu trzustkowego dodatkowego. Uzyskuje się w ten sposób drenaż soku trzustkowego z segmentu głowy i wyrost-

ka hakowatego trzustki. Aby zapobiec wypadnięciu cewnika, przyszywa się go do surowicówki dwunastnicy. Przez niewielkie cięcie w okolicy grzbietowej wprowadza się zewnętrzny koniec cewnika pozostawiając jego nadmiar w jamie otrzewnej.

## 17.2. Doświadczalne ostre zapalenie trzustki

Etiopatogeneza ostrego zapalenia trzustki nie jest w pełni wyjaśniona. Ustalono szereg czynników przyczynowych. Zasadniczym czynnikiem przyspieszającym o.z.t. jest uwalnianie uczynnionych enzymów trzustkowych do przestrzeni śródmiąższowej. Uważa się, że odgrywać rolę może wzrost ciśnienia śródprzewodowego, niedokrwienie trzustki wskutek zmian w jej układzie naczyniowym. Do uczynnienia enzymów trzustkowych przyczyniać się mogą żółć, krew, sok dwunastniczy (1, 7, 8, 15, 17, 21, 24, 26, 32, 33).

Wielorakość czynników przyczynowych o.z.t. spowodowała, że istnieje szereg modeli doświadczalnego zapalenia trzustki. W zależności od tego, czy doświadczenie ma na celu próbę badania zmian fizjopatologicznych w ustroju w przebiegu zapalenia trzustki, ocenę skuteczności określonych sposobów leczenia tej choroby, czy badanie przyczyn zgonu, wybiera się odpowiedni model doświadczalny.

**Wywołanie ostrego zapalenia trzustki w następstwie wstrzykiwania do przewodu trzustkowego żółci, krwi, soku trzustkowego lub trypsyny.**

**Podwiązanie przewodów trzustkowych** nie wywołuje zapalenia trzustki. Jeżeli jednak zabieg ten wykonuje się u psa nakarmionego, któremu dodatkowo podano sekretynę lub pankreozyminę, wówczas u części zwierząt powstaje ostre zapalenie trzustki.

**Ostre zapalenie trzustki po wstrzyknięciu do przewodów trzustkowych żółci inkubowanej z sokiem trzustkowym (2,3,9).** Metoda ta nie daje powtarzalnych wyników. U części zwierząt powstaje ostre zapalenie trzustki prowadzące w ciągu 24 — 48 godz. do zgonu, inne przeżywają z bardzo nieznacznymi zmianami w trzustce.

**Ostre zapalenie trzustki wg Careya (5).** Jest to modyfikacja sposobu Elliotta (9). Zamiast żółci stosuje się 6% taurocholan

sodowy, a zamiast soku trzustkowego trypsynę o znanej aktywności proteolitycznej (160 000 j.). Roztwór przygotowuje się na świeżo przed wstrzyknięciem, musi być on jałowy. pH roztworu powinno wynosić 7,7. Wstrzyknięcie do przewodu trzustkowego (psu o ciężarze 18 kg) 20 ml roztworu pod ciśnieniem 20—40 cm H<sub>2</sub>O powoduje śmiertelność 97% zwierząt w ciągu 24 godzin.

Model ten może być przydatny dla oceny skuteczności nowych sposobów leczenia ostrego zapalenia trzustki.

**Sposób Nemira i Drabkina.** Ostre zapalenie trzustki po wstrzyknięciu do przewodu trzustkowego inkubowanej mieszaniny krwi i soku trzustkowego (22) lub trypsyny (3).

Krew autologiczną (tego samego zwierzęcia) miesza się z czynnym sokiem trzustkowym w stosunku 1 : 2 i inkubuje w temp. 37° przez 24—36 godz. Wstrzyknięcie mieszaniny w ilości 0,5 ml/kg ciężaru ciała (nie więcej niż 10 ml) wywołuje ostre zapalenie trzustki prowadzące w dużym odsetku do zgonu zwierząt w ciągu 48 godz.

Wstrzyknięcie do przewodu trzustkowego inkubowanej mieszaniny świeżej pełnej krwi i trypsyny o znanej aktywności proteolitycznej (10 ml pod ciśnieniem 110—140 mmHg) powoduje zgon 90% zwierząt w ciągu 48 godz. w wyniku ostrej martwicy trzustki (tab. 17.1.).

Tabela 17.1.

**Następstwa wstrzykiwania do przewodu trzustkowego krwi lub jej frakcji inkubowanej z trypsyną**

Liczba zwierząt w każdej grupie — 20. Wstrzykiwano 10 ml inkubowanej mieszaniny pod ciśnieniem 110—140 mmHg

Warunki doświadczenia	Zmiany w trzustce	Śmier- telność
Zawiązanie przewodów	Nieznaczny obrzęk	0
Wstrzyknięcie fizjologicznego roztworu soli	Nieznaczny obrzęk	1
Trypsyna	Obrzęk + włóknienie	0
Świeża, pełna krew	Obrzęk + włóknienie	1
Krew + trypsyna	Ostra martwica	18
Surowica + trypsyna	Zapalenie śródmiąższowe	2
Osocze + trypsyna	Zapalenie umiarkowane (przewlekłe)	1
Krwinki czerwone + trypsyna	Zapalenie śródmiąższowe	3
Surowica + fizjologiczny roztwór soli	Obrzęk	0

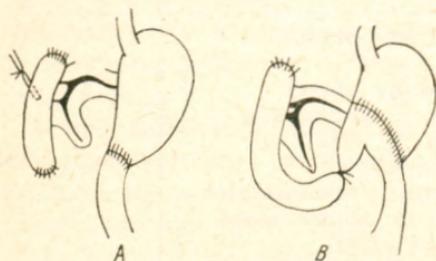
**Sposób Pissiotisa.** Stanowi on modyfikację metody Nemira i Drabkina (22). Ostre zapalenie trzustki wywołuje się przez wstrzyknięcie (pod ciśnieniem 140 mmHg) do przewodu trzustkowego mieszaniny krwi żółci i trypsyny inkubowanych przez 12 godz. w temp. 37° (6 ml krwi + 40 000 j. trypsyny krystalicznej rozpuszczonej w 4 ml wody + 4 ml żółci).

**Ostre zapalenie trzustki po doprzewodowym wstrzyknięciu toksyny gronkowcowej (6).**

Do przewodu trzustkowego dodatkowego (przy jednoczesnym czasowym zaciśnięciu przewodu trzustkowego Wirsunga) wstrzykuje się psu 0,5 ml/kg ciężaru ciała toksyny gronkowcowej (szczep Wood 46) rozcieńczonej w fizjologicznym roztworze soli kuchennej w stosunku 1 : 5. W 3 min. po wstrzyknięciu toksyny zdejmuje się czasowo założone podwiązki z obu przewodów trzustkowych. Po zabiegu wstrzymuje się doustną podaż wody i pokarmu. W ciągu 12 godz. Po wstrzyknięciu toksyny 100% zwierząt pada w wyniku ostrej krwotocznej martwicy trzustki. Po wstrzyknięciu mniejszej ilości toksyny (0,6 ml rozcieńczonej w stosunku 1 : 9) śmiertelność zmniejsza się (70% zwierząt pada w ciągu 20 godz.).

**Ostre krwotoczne zapalenie trzustki u psów po wytworzeniu zamkniętej pętli dwunastniczej metodą Pfeiffera (20, 25,28).**

Model pozwalający na badanie wpływu wzrostu ciśnienia w dwunastnicy i zarzucania treści dwunastniczej do przewodów trzustkowych na rozwój ostrej krwotocznej martwicy trzustki.



Ryc. 17.8. A. Wytworzenie „ślepej pętli” dwunastniczej. B. Zwężenie lub zamknięcie pętli doprowadzającej po resekcji żołądka met. Bilrotha II stwarza „ślepa pętle” dwunastniczą.

**Sposób wykonania.** Po otwarciu jamy brzusznej izoluje się odcinek dwunastnicy zawierający ujście obu przewodów trzustkowych i przewodu żółciowego wspólnego i zamyka szczelnie z obu stron. Ciągłość przewodu pokarmowego odtworza się, zespalając dalszy odcinek dwunastnicy z odźwiernikiem. U 100% zwierząt rozwija się ostra krwotoczna martwica trzustki prowadząca do zgonu w ciągu 24 — 48 godz. Podobny wynik uzyskuje się po wykonaniu resekcji żołądka sposobem Billrotha II i zamknięciu lub bardzo znacznym zwężeniu pętli doprowadzającej (ryc. 17.8.).

Rosato i wsp. (27) zmodyfikowali sposób Pfeffera wprowadzając do izolowanego odcinka dwunastnicy specjalną kaniulę, która pozwala na odpływ zbierającej się treści do światła przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu do światła kaniuli zatyczki wstrzymuje się odpływ wydzieliny do przewodu pokarmowego i zbiera się ona w izolowanej pętli dwunastniczej. Pozwala to na obserwację zmian biochemicznych we krwi, charakteryzujących ostre zapalenie trzustki w miarę narastania ciśnienia w izolowanej pętli dwunastniczej oraz na powtarzanie badania u tego samego zwierzęcia.

**Wywołanie ostrego zapalenia trzustki u królików w następstwie odczynu Arthusa (30,31).**

Wstrzyknięcie albuminy jaja kurzego do przewodu trzustkowego wywołuje u królików uczulonych uprzednio tym antygenem ostre zapalenie trzustki w wyniku odczynu Arthusa. W zależności od stopnia uczulenia (czas immunizacji) można wywołać ostre śródmiąższowe lub ostre krwotoczne zapalenie trzustki.

W pierwszym etapie uczula się króliki na antygen albuminy jaja kurzego. Pierwszą dawkę antygeny (1 g albuminy jaja kurzego rozpuszczony w fizjologicznym roztworze NaCl) wstrzykuje się dożylnie. Następnie w odstępach 5-dniowych wstrzykuje się następne dawki antygeny (200 mg) podskórnice. Po upływie 5 — 6 tygodni sprawdza się za pomocą odczynu skórniego stopień uczulenia. W tym celu wstrzykuje się śródskórnice 10 mg tego samego antygeny, który używano do uczulania. Zwykle stwierdza się bardzo wyraźny odczyn po 24 godz.

U zwierząt, u których stwierdza się wyraźne uczulenie, przystępuje się do wywołania zapalenia trzustki za pomocą wstrzyknięcia albuminy jaja kurzego do przewodu trzustkowego.

**Przygotowanie antygeny do iniekcji doprzewodowej.** Przygotowuje się 1% roztwór albuminy jaja kurzego w fizjologicznym roztworze soli kuchennej doprowadzając pH roztworu do wartości 7,5—8,0 (przez dodanie odpowiedniej ilości 0,85% NaOH). Przygotowany roztwór odwirowuje się przez 30 min. przy dużej szybkości (6—10 000 obr./min.). Do nadsącza, który stanowi materiał antygenowy, dodaje się mertiola-tu (w celach bakteriostatycznych) w stężeniu 1 : 1000. Zawartość białka w tak przygotowanym preparacie wynosi 0,6 g/100 ml.

**Ostre śródmiąższowe zapalenie trzustki.** W czwartym tygodniu uczulenia wykonuje się odczyn skórny. Jeżeli skóra jest nieco zaczerwieniona, określamy stopień uczulenia przez +. W tydzień później wykonuje się laparotomię i wstrzykuje się do przewodu trzustkowego 0,5 ml uprzednio przygotowanego antygeny pod ciśnieniem 21 mmHg. Przewód zawiązuje się. Po 24 — 48 godz. rozwijają się objawy zapalenia trzustki z obrzękiem i naciekami w przestrzeni śródmiąższowej.

**Ostre krwotoczne zapalenie trzustki.** Króliki uczula się przez okres 5 — 8 tygodni. Wykonany odczyn skórny wykazuje w tym czasie bardzo wyraźne uczulenie, charakteryzujące się zgorzelinowym odczynem skóry w miejscu wstrzyknięcia próbki antygeny. Po tygodniu od wykonania próby uczuleniowej wstrzykuje się do przewodu trzustkowego 0,5 ml roztworu antygeny (pod ciśnieniem 20 mmHg). Rozwija się krwotoczne zapalenie trzustki. 25% zwierząt pada przed upływem 48 godz., u pozostałych stwierdza się makro- i mikroskopowe zmiany w trzustce i w jej układzie naczyniowym.

**Wywołanie zapalenia trzustki w następstwie działania przeciwciał przeciwtrzustkowych (12).**

Fonkalsrud opracował sposób wywołania podostrego zapalenia trzustki po wstrzyknięciu przeciwciał przeciwtrzustkowych.

Homogenat trzustki psa, zawieszony w fizjologicznym roztworze soli kuchennej, wiruje się w temp. 5° przez 1 godz. przy szybkości obrotów 2000/min. Nadsącz stanowi materiał antygenowy, którym uczula się króliki (4 wstrzyknięcia podskórne w odstępach tygodniowych, pierwsze łącznie z adjuwantem Freund'a). Wstrzyknięcie dożyłne surowicy tych królików w dawce 3 ml/kg ciężaru ciała wywołuje podwyższenie poziomu lipazy i amylazy w surowicy krwi i zmiany mikro-

skopowe w miększu trzustki, które są zbliżone do zmian w przebiegu zapalenia trzustki.

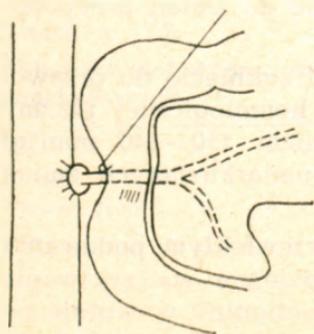
### **Model przetoki trzustkowo-żylniej (23).**

Badania nad toksycznym działaniem soku trzustkowego, przetaczanego dożylnie zdrowym psem, wymagają wykonania przetoki trzustkowej, długotrwałego zbierania soku, który często może być zakażony. Badania tego typu wykonywane przez szereg autorów wykazują, że wstrzyknięcie zdrowym psem dużych ilości soku (ponad 55 ml/kg) jest śmiertelne (29).

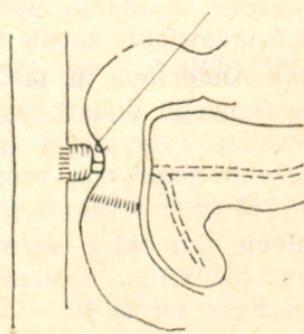
W Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej PAN opracowano (23) sposób pozwalający na stałe przechodzenie nieuczynnionego lub uczynnionego soku trzustkowego do krążenia przez wytworzenie przetoki między przewodem trzustkowym, a układem żyły głównej dolnej.

**Przetoka między brodawką przewodu trzustkowego (pozbawioną błony śluzowej) a żyłą główną dolną (ryc. 17.9).** Po wycięciu małego odcinka dwunastnicy wraz z brodawką przewodu trzustkowego dodatkowego usuwa się z jego powierzchni błonę śluzową. Uzyskiwano w ten sposób mały kołnierzyk wokół ujścia przewodu trzustkowego dodatkowego, ułatwiający zespolenie z żyłą główną dolną koniec do boku. Ponieważ ciśnienie w układzie trzustkowym jest o około 20 cm H<sub>2</sub>O wyższe niż w układzie żylnym, sok może swobodnie przedostawać się do krążenia.

**Przetoka między kieszonką dwunastnicy zawierającą ujście przewodu trzustkowego i żyłą główną dolną (ryc. 17.10).** Ten



Ryc. 17.9. Przetoka trzustkowo-żylna. Zespolenie brodawki przewodu trzustkowego pozbawionej błony śluzowej z ż. główną dolną.



Ryc. 17.10. Przetoka dwunastniczo-żylna. Zespolenie kieszonki dwunastniczej zawierającej ujście przewodu trzustkowego z ż. główną dolną.

typ przetoki pozwala na przechodzenie do krążenia uczynniowego wskutek kontaktu z błoną śluzową dwunastnicy soku trzustkowego do krążenia.

Stałe przechodzenie soku trzustkowego do krążenia powoduje zgon zwierząt w ciągu kilku dni. Obserwuje się u nich podwyższenie poziomu diastazy, lipazy i czynności proteolitycznej osocza oraz zaburzenia koagulologiczne obserwowane w ostrym zapaleniu trzustki.

### **17.3. Doświadczalne przewlekłe zapalenie trzustki**

Patogeneza przewlekłego zapalenia trzustki nie jest w pełni wyjaśniona. Próby stworzenia modelu doświadczalnego przewlekłego zapalenia trzustki, zbliżonego do procesu chorobowego u ludzi, nie przyniosły powodzenia. Poniżej wymienione zostaną sposoby wywołania zmian mikroskopowych w trzustce, które mogą przypominać przewlekłe zapalenie.

**Stopniowe, powolne zwężenie przewodu trzustkowego dodatkowego** (zwężka plastikowa) po uprzednim wstrzyknięciu do przewodu 2% wodnego roztworu fosforanu sodowego. Po kilku tygodniach dochodzi do zwłókniającego, śródmiąższowego zapalenia trzustki i rozszerzenia układu przewodów trzustkowych (11,13,16,19).

**Sposób opracowany przez Thala** (p. ostre zapalenie trzustki). Wstrzyknięcie albuminy jaja kurzego królikom we wczesnym okresie uczulenia może prowadzić do zmian przypominających przewlekłe zapalenie trzustki.

**Sposób Andersona (p. tab. 17.1).** Wstrzyknięcie do przewodu trzustkowego dodatkowego 10 ml homologicznej plazmy inkubowanej z trypsyną (pod ciśnieniem 110—140 mmHg) i zawiązanie przewodu prowadzą do umiarkowanych zmian anatomopatologicznych w trzustce.

**Zapalenie trzustki u szczurów po przewlekłym podawaniu etioniny** (10,14,18). Dootrzewnowe codzienne wstrzykiwanie głodnym szczurom 50 — 100 mg D, 1-etioniny wywołuje po tygodniu wyraźny zanik, martwicę tkanki tłuszczowej, fragmentację komórek, obrzęk tkanki i nacieki zapalne. Zejściem procesu jest włóknienie. Wstrzyknięcie etioniny w wyższej dawce (1 mg/kg ciężaru ciała) powoduje ostre zapalenie trzustki w ciągu 24 godz.

## 17.4. Badanie wydzielania trzustkowego. Badanie przepływu krwi przez trzustkę. Niektóre normy dotyczące trzustki

### Badanie wydzielania trzustkowego

Badanie wykonuje się u psów z przetoką trzustkową. Zwierzę głodzi się przez 18 — 24 godz. przed badaniem, nie wstrzymując podaży wody. W czasie badania prowadzi się ciągły wlew dożylny fizjologicznego roztworu NaCl. Sok trzustkowy zbiera się do naczynia otoczonego lodem (ze względu na szybki spadek aktywności lipazy), rejestrując objętość (w jednostce czasu), zawartość dwuwęglanów i poszczególnych enzymów. Badanie wykonuje się początkowo w warunkach podstawowych (u psa głodzonego), a następnie po stymulacji wydzielania trzustkowego (zależnie od protokołu doświadczenia) pożywieniem, sekretyną, pankreozymią, urecholiną i in. preparatami. U psów dawka submaksymalna sekretyny wynosi 1 j./kg, dawka maksymalna 5 j./kg. Przy łącznym podaniu sekretyny i pankreozyminy dawki trzeba obniżyć.

Porównanie różnych jednostek sekretynowych przedstawia tabela 17.3. Dokładne omawianie sposobów badania wydzielania trzustkowego przekracza rozmiary tego omówienia. Szczegóły znaleźć można w podręcznikach fizjologii i bieżącym piśmiennictwie gastroenterologicznym (1,2,7).

Wykonując badania u psów uśpionych należy pamiętać, że niektóre preparaty do znieczulania ogólnego wpływają na wydzielanie trzustkowe, zmniejszając objętość wydzielanego

Tabela 17.2.

### Skład prawidłowego soku trzustkowego psa w warunkach podstawowych

pH	7,1—8,2
c. wł.	1,007—1,014
Dwuwęglany	140—170 mEq/l
Ca	1,8—2,0 mEq/l
Cl	66—114 mEq/l
Mg	0,2—1,4 mEq/l
P	0,18—0,5 mEq/l
K	3,0—7,0 mEq/l
Na	154 ± 7 mEq/l
Azot (całkow.)	280—936 mg‰
Trypsyna	233,3 ± 13 j./ml
Lipaza	1291 ± 57 j./ml
Amylaza	10—60 000 j. Wolg.

Tabela 17.3.

## Porównanie jednostek sekretynowych

Jednostki	Ivy j. psia	HCU	CHR
1. Jednostka psia Ivy	1	16—20	0,7—1,0
2. Jednostka kocia Hammarstena (HCU)	0,05—0,06	1	0,04—0,05
3. Jednostka szczurza Ivy	0,1	4,4	
4. Jednostka kliniczna	1	16	

soku i stężenie dwuwęglanów, przez co uzyskiwane wyniki mogą być nieporównywalne (2).

**Pomiary ciśnienia śródprzewodowego.**

Pomiar ciśnienia śródprzewodowego powinien być wykonywany w taki sposób, aby cewnik nie zatykał światła przewodu ani nie uszkadzał mechanizmu zwieracza. Technika opracowana przez Menguy i wsp. (4) pozwala na takie wprowadzenie cewnika, że nie zatyka on przewodu. Cewnik wprowadza się do przewodu przez mięsz trzustki w okolicy jej ogona. Prawidłowe ciśnienie w przewodzie trzustkowym psa głodzonego waha się od 40 do 120 mm H<sub>2</sub>O. Ciśnienie ulega zmianie pod wpływem stymulacji wydzielania trzustkowego (karmienie, podanie sekretyny, pankroozyminy i in. bodźce). Wartości ciśnienia w przewodzie trzustkowym psa w różnych warunkach pomiaru przedstawia tabela 17.4.

Tabela 17.4.

## Pomiar ciśnienia w przewodach trzustkowych psa (wg 4)

Warunki pomiaru ciśnienia	Ciśnienie śródprzewodowe w mm H <sub>2</sub> O
Zwierzę głodzone	82,9
Po karmieniu standardowym jedzeniem	119,8
Pilokarpina (0,2 mg/kg ciężaru ciała i. v.)	200,8
Atropina (0,03 mg/kg ciężaru ciała i. v.)	112,7
Sekretyna (1,5 j./kg ciężaru ciała i. v.)	206,0
Pankroozymina (1,5 j./kg ciężaru ciała i. v.)	196,0
Instylacja alkoholu do dwunastnicy (1,5 ml 95°/kg ciężaru ciała)	161,3

**Badanie przepływu krwi przez trzustkę.**

Badanie przepływu krwi przez trzustkę jest trudne. Ocena przepływu krwi jest istotna ze względu na istniejące kontrowersje co do zależności przepływu i wydzielania trzustkowe-

Tabela 17.5.

## Wpływ karmienia na skład soku trzustkowego psa (7)

Sok trzustkowy	U psa głodzonego	Po standardowej karmie	
		0—15 min.	15—45 min.
Objętość (ml/kg/15 min.)	0,093	0,154	0,132
Stężenie dwuwęglanów (mEq/l)	107,1	153	166,7
Zawartość trypsyny (j./ml)	215,4	222,5	225,9
Wydalenie trypsyny (j./kg/15 min.)	29	24,6	36,0
Zawartość lipazy (j./ml)	967,3	952,7	1105
Wydalenie lipazy (j./kg/15 min.)	104,9	181,7	165,9

go. Badanie przepływu krwi w doświadczalnym ostrym zapaleniu trzustki ma na celu wyjaśnienie niektórych zjawisk fizjologicznych w przebiegu tego procesu.

Przepływ krwi przez trzustkę można mierzyć metodą wypływu, za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego (czujnik założony na t. trzustkowo-dwunastniczą górną) i wreszcie za pomocą izotopów promieniotwórczych ( $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{42}\text{K}$ ). Omówienie techniki wykonania badania przepływu za pomocą izotopów promieniotwórczych znaleźć można w odpowiednich pracach (3,5,6). Ujemną stroną tych sposobów jest fakt, że uzyskuje się pomiar przepływu w jednym krótkim

Tabela 17.6.

## Wartości przepływu krwi przez trzustkę zdrową i w ostrym zapaleniu trzustki

Warunki doświadczenia	Przepływ krwi		
	ml/min./ 100 g	ml/min./ ciężar całej trzustki	Metoda
Trzustka zdrowa (pies głodzony)	$75 \pm 8,4$	$22,8 \pm 2,9$ $26,0 \pm 5,2$	$^{86}\text{Rb}$ (5) met. wypływu (6)
Ostre zapalenie trzustki (wstrzyknięcie mieszaniny trypsyny i krwi do prze- wodu trzustkowego)	$23 \pm 10$	$14,0 \pm 2,1$	$^{86}\text{Rb}$ (5) met. wypływu (6)

okresie, po czym zwierzę trzeba uśpić (dla obliczenia klirensu tkankowego izotopu).

Nyhus opracował model doświadczalny pozwalający na stałą kontrolę przepływu krwi przez trzustkę (metodą wypływu) przez szereg godzin. Wykonuje się splenektomię. Podwiązuje się wszystkie żyły trzustki z wyjątkiem żyły trzustkowo-dwunastniczej górnej, która w tej sytuacji stanowi jedną drogę odpływu krwi z trzustki. Do żyły tej wprowadza się 2 cewniki teflonowe połączone drenem silastykowym, który można na zewnątrz poza żyłą otwierać w celu pomiaru przepływu. Wartości przepływu krwi przez trzustkę zdrową i w przypadku jej zapalenia przedstawione są w tabeli 17.6.

### **17.5. Cukrzyca doświadczalna. Pankreatektomia**

Cukrzyca doświadczalna w pracowni chirurgicznej jest bardzo przydatnym modelem do badań nad przeszczepianiem trzustki. U psów cukrzycę wywołuje się w tym celu albo za pomocą usunięcia trzustki albo za pomocą alloksanu. Większość badaczy stosuje pankreatektomię, ponieważ jest to metoda pewniejsza.

#### **Technika pankreatektomii u psa wg Markowitza (5).**

Po wyłonieniu dwunastnicy wraz z trzustką do rany operacyjnej najpierw preparuje się wyrostek hakowaty. Przecina się naczynia trzustkowe dolne, a następnie przecina kreskę otaczającą tę część trzustki. W drugiej kolejności preparuje się część trzustki przylegającą do dwunastnicy. Jest to najtrudniejszy etap operacji, ponieważ podwiązując naczynia można doprowadzić do martwicy tej części dwunastnicy. Oddzielenie dwunastnicy od trzustki osiąga się znajdując płaszczynę, która jest między naczyniami trzustkowo-dwunastniczymi i ścianą dwunastnicy. Trzustkę oddziela się od ściany dwunastnicy na tępo (gazikiem). Nie wolno przecinać ani podwiązywać naczyń dochodzących do ściany dwunastnicy. W podobny sposób oddziela się trzustkę od dwunastnicy od strony grzbietowej. Przewody przecina się bez podwiązania.

Następnie wyłania się do rany operacyjnej odźwiernik i w ten sam sposób oddziela się głowę trzustki od dwunastnicy zwracając uwagę, aby nie uszkodzić więzadła wątrobowo-

-dwunastniczego. Dokładnie należy obejrzeć ścianę dwunastnicy, od której oddzielono trzustkę i usunąć wszystkie drobne fragmenty tkanki trzustkowej.

W ostatnim etapie operacji usuwa się część trzustki znajdująca się w okolicy śledziony. Gałęzie trzustkowe naczyń śledzionowych należy podwiązać i po przecięciu krezki można usunąć trzustkę w całości. Dwunastnicę po usunięciu trzustki, osłania się siecią większą, aby zatrzymać krwawienie z drobnych naczyń w ścianie jelita.

Po 24 godz. stwierdza się bardzo wyraźny wzrost poziomu cukru we krwi. W 12 godz. po usunięciu trzustki wstrzykuje się podskórnie 3 j. insuliny protaminowo-cynkowej. Po 24 godz. podaje się psu mleko do picia, wstrzykując 3 j. insuliny. W 48 godz. po operacji pies otrzymuje 50 g mięsa i 2 g cukru.

W 2 tygodnie po operacji dieta psa składa się z 500 g mięsa, 20 g cukru i mleka. Codziennie wstrzykuje się 5 — 20 j. insuliny protaminowo-cynkowej. Do diety dodaje się 1 — 2 g pankreatyny.

#### **Technika pankreatektomii u królika.**

Greely (4) opracował sposób całkowitego usunięcia trzustki u królika, wykonując to w trzech etapach (w odstępach kilkudniowych) w celu zmniejszenia śmiertelności operacyjnej.

W I etapie usuwa się tkankę trzustkową znajdującą się w kieszonce utworzonej przez żołądek, poprzecznicę i dwunastnicę.

W II etapie usuwa się część gruczołu znajdującą się między żołądkiem i *v.cava*.

W III etapie usuwa się przydwunastniczą część mięszu trzustki.

Po usunięciu trzustki już po kilkunastu godzinach obserwuje się wzrost poziomu cukru we krwi. Pomimo znacznej glikemii niektóre króliki nie wymagają podawania insuliny.

Od czasu opracowania techniki przez Greely minęło już wiele lat i dzięki poprawie techniki operacyjnej oraz sposobów znieczulania udaje się zwykle przy pewnej wprawie usunięcie całej trzustki w czasie jednego zabiegu operacyjnego.

#### **Technika pankreatektomii u szczura.**

Opisany przez Scow sposób (9) pozwala na usunięcie prawie całego mięszu tkanki trzustkowej (99,5%). W uśpieniu eterowym otwiera się jamę brzuszną. Pociągając za śledzionę

i żołądek wyłania się je do rany operacyjnej. Delikatnie, na tępo odsuwa się do dołu okrężnicę, aby uwidocznic naczyńia śledzionowe. Delikatnymi szczypczykami unosi się tkankę trzustkową pokrywającą okolicę połączenia żyły śledzionowej i wrotnej. Następnie za pomocą gazika, na tępo preparuje się naczyńia śledzionowe zsuwając z nich tkankę trzustkową. Preparuje się więzadło żołądkowo-śledzionowe nie podwiązuując naczyń. Wyłania się dwunastnica. Chwytając jedną ręką dwunastnicę, a drugą okrężnicę uwidacznia się *mesocolon* i *mesoduodeum* oraz ż. wrotną. Po oddzieleniu trzustki od dwunastnicy w tej okolicy usuwa się ją w całości.

W 18 godz. po operacji u zwierzęcia występuje hiperglikemia, glikozuria, ketonuria, początkowe zmiany mikroskopowe w wątrobie (zwyrodnienie tłuszczowe) oraz pojawiają się znaczne ilości tłuszczu w komórkach cewek nerkowych. Nie leczone szczury padają po 48 godz.

Leczenie wymaga podawania znacznych ilości insuliny (2,5 j./g pożywienia). Proponowany schemat leczenia insuliną, wg Scow, przedstawia się następująco: pierwszego dnia po operacji rano — 0,5 j. insuliny krystalicznej, po południu 2,5 j. insuliny krystalicznej. Szczurowi nie podaje się pożywienia, a wyłącznie tylko wodę. Od drugiego dnia rozpoczyna się karmienie, dodając do standardowej karmy pankreatynę. Od tego czasu podaje się insulinę dwa razy dziennie (rano 4 j. i po południu 8 j.).

### **Cukrzyca alloksanowa.**

Model cukrzyicy alloksanowej bardziej jednak przypomina cukrzycę występującą u ludzi niż hiperglikemia po usunięciu trzustki. Podawanie alloksanu wywołuje martwicę wybiórczą komórek beta produkujących insulinę, nie wywołując uszkodzenia komórek alfa i delta. Stosowanie alloksanu nie powoduje uszkodzenia czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki, natomiast usunięcie trzustki powoduje szereg zaburzeń, jak stolce tłuszczowe, zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, prowadzące do śmierci, jeżeli zwierzęcia nie leczy się.

Istnieje szereg kontrowersji dotyczących modelu cukrzyicy alloksanowej. W większości doniesień podają o 50% śmiertelności, a u zwierząt przeżywających jedynie w 40% udaje się wywołać długotrwałą cukrzycę.

Według Lazarusa i Volka (wg 8) następstwa biologiczne podania alloksanu u psa przedstawiają się następująco: W 10 min. po podaniu dożylnym alloksanu komórki beta wysepek

kurczą się i przestrzeń kapilarna wokół nich ulega poszerzeniu. Po 60 min. jądra komórek beta uwidaczniają piknozę, a w cytoplazmie widoczna jest wakuolizacja. Po 5 godz. widoczne są zmiany w mitochondriach — obrzęk i fragmentacja. Po 12 godz. mitochondria ulegają zupełnemu zniszczeniu. Po 16 godz. widoczne są objawy martwicy komórek beta. Natomiast komórki alfa i delta przedstawiają się zupełnie prawidłowo. Zraziki trzustki również mają prawidłowy wygląd.

Alloksan powoduje jednak szereg zmian w nerkach i wątrobie. W nerkach wywołuje uszkodzenie cewek proksymalnych, jeżeli jednak dawka leku nie była zbyt wysoka, zmiany te cofają się po 4 dniach. Duże dawki alloksanu mogą wywołać martwicę wątroby.

### **Wywołanie cukrzycy doświadczalnej u psów (3,7,8).**

Psom wstrzykuje się dożylnie rozpuszczony w fizjologicznym roztworze NaCl alloksan w dawce od 50 do 100 mg/kg ciężaru ciała. Wyniki poszczególnych prac są kontrowersyjne, jeśli chodzi o uzyskanie trwałej cukrzycy. Podwyższenie dawki zwykle powoduje znaczną glikemię u większego odsetka zwierząt, jednak część psów pada w wyniku toksycznego działania alloksanu. Według Pembertona (7) optymalna dawka wynosi 55 mg/kg ciężaru ciała. U 66% zwierząt po jednorazowym wstrzyknięciu powstaje znaczna hiperglikemia, jednak 17% psów pada, a u pozostałych 17% dawka ta nie wywołuje pożądanego efektu i trzeba powtórzyć wstrzyknięcie preparatu.

### **Wywołanie zmian w kłębkach nerkowych w przebiegu cukrzycy doświadczalnej u psów (1,2).**

Psom podaje się bydłęcy przysadkowy hormon wzrostu w dawce od 4 do 16 mg/kg ciężaru ciała/dzień przez 35 dni. U wszystkich zwierząt obserwuje się hiperglikemię, glikozurię i podwyższenie poziomu kwasów tłuszczowych w osoczu. U części zwierząt (około 25%) stwierdza się trwałą cukrzycę, w przebiegu której dochodzi do rozwoju zmian w kapilarach kłębków.

### **Wywołanie cukrzycy alloksanowej u myszy i szczurów (6).**

Wstrzyknięcie 1% roztworu alloksanu w fizjologicznym roztworze soli kuchennej do żyły ogonowej myszy, w dawce 70 mg/kg ciężaru ciała wywołuje znaczną glikemię po 24 — 48 godzinach (poziom cukru we krwi pobranej na czczo sięga

300—400 mg%). Zwierzęta nie leczone padają. Dla utrzymania cukru we krwi na poziomie prawidłowym podaje się 2 j. insuliny protaminowo-cynkowej podskórnie/dziennie.

U szczurów cukrzycę alloksanową wywołuje się, wstrzykując podskórnie 5% roztwór wodny alloksanu w dawce od 67 do 125 mg/kg ciężaru ciała. U części zwierząt, u których nie uzyskano efektu, wykonuje się drugie wstrzyknięcie (po tygodniu), zmniejszając dawkę do 34 — 70 mg/kg ciężaru ciała.

#### **Wywołanie cukrzycy alloksanowej i zmian kłębkowych w nerkach królików (2).**

Po podaniu dożylnie 100 mg/kg ciężaru ciała alloksanu (5% roztwór wodny) królikom podaje się przez 21 dni kortyzon w postaci wstrzyknięć domięśniowych w dawce od 5 do 10 mg/dziennie. Po 2—3 tygodniach pojawia się cukromocz, białkomocz, krwiomocz. Badaniem mikroskopowym nerek stwierdza się zmiany kłębkowe charakteryzujące się zakrzepami w rozszerzonych kapilarach, które są podobne do guzkowatych zmian w kapilarach kłębka w nefropatii cukrzycowej u ludzi.

### **17.6. Przeszczepianie trzustki**

Przegląd zagadnień dotyczących pierwszych prób i sposobów przeszczepiania części lub całości trzustki można znaleźć w pracy Lilleheia i wsp. (1). Szereg autorów podaje własne modyfikacje przeszczepiania trzustki. Wszystkie te metody można podzielić na dwie grupy w zależności od tego czy zachowana jest zewnątrzwydzielnicza czynność trzustki, czy nie.

Po przeszczepieniu segmentu lub całości trzustki bez dwunastnicy podwiązuje się przewody trzustkowe. Prowadzi to w efekcie do zaniku i włóknienia zrazików trzustki. Czynność wewnątrzwydzielnicza pozostaje zachowana. Po przeszczepieniu trzustki wraz z segmentem dwunastnicy sok trzustkowy przechodzi do przewodu pokarmowego i w ten sposób ulega zachowaniu czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki.

#### **Wykonanie heterotropowego przeszczepienia trzustki wraz z dwunastnicą wg Lilleheia (1).**

**Przygotowanie przeszczepu do przeszczepienia.** Jamę brzuszną otwiera się długim cięciem pośrodkowym. Okolicę odzwiernika wydziela się i podwiązuje się, przecina t. żołądkową prawą i t. żołądkowo-sięciową prawą. Dwunastnicę odcina się

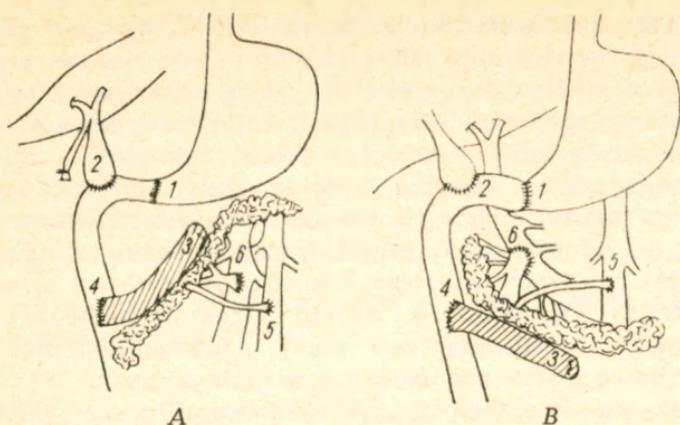
od żołądka tuż za odźwiernikiem. Ogon trzustki uwalnia się od grzbietowej powierzchni sieci. Kolejno podwiązuje się i przecina t. i ż. śledzionową dystalnie od ogona trzustki, naczynia żołądkowo-sieciowe lewe oraz t. żołądkową lewą i ż. żołądkowo-sieciową lewą. Przecina się sieć mniejszą, a następnie dwunastnicę w obrębie trzeciej części. Podwiązuje się i przecina naczynia trzustkowo-dwunastniczo-trzustkowe dolne idące do odpowiedniej części trzustki. Jeżeli w tym momencie płąt hakowaty (*processus uncinatus*) sprawia wrażenie źle ukrwionego należy go odciąć. Wreszcie mobilizuje się pień trzewny i okoliczną część aorty, podwiązuje i przecina t. wątrobową i przewód żółciowy wspólny.

Po podwiązaniu i przecięciu żyły krezkowej górnej oraz żyły wrotnej i łatki aortalnej z ujściem t. trzewnej przygotowany przeszczep dwunastniczo-trzustkowy wyjmuje się i natychmiast zanurza w zimnym roztworze Ringera, a następnie płucze się go przez pień trzewny zimnym (temp. +4°) zbuforowanym roztworem soli kuchennej lub innym płynem perfuzyjnym (patrz rozdz. „Metody przechowywania narządów”).

Perfuzję prowadzi się do chwili uzyskania czystego efluentu z ż. wrotnej. Zwykle dla dokładnego wypłukania przeszczepu przed zabiegiem trzeba około 600 — 800 ml płynu perfuzyjnego.

**Przygotowanie psa biorcy.** W celu dokładnej oceny czynności alloprzeszczepu trzustki konieczne jest usunięcie trzustki własnej psa biorcy. Ponieważ po pankreatektomii wykonanej sposobem Markowitza (str. 330) możliwa jest regeneracja tkanki trzustkowej wzdłuż ściany dwunastnicy, wskazane jest usunięcie trzustki wraz z przylegającą częścią dwunastnicy.

**Technika pankreatektomii.** Po otwarciu jamy brzusznej przecina się dwunastnicę tuż poza odźwiernikiem, a następnie mobilizuje się ogon trzustki, podwiązując naczynia biegnące w sieci i odchodzące od naczyń śledzionowych. Uwalnia się dwunastnicę, przecinając więzadło dwunastniczo-czeczce, a następnie przecina się dwunastnicę w obrębie trzeciej części. Podwiązuje się gałęzie trzustkowe naczyń dwunastniczo-trzustkowych dolnych. Przecina się następnie ż. trzustkową dolną, t. żołądkowo-dwunastniczą i przewód żółciowy wspólny. W ten sposób można usunąć segment dwunastnicy wraz z trzustką. Ciągłość przewodu pokarmowego zapewnia się, wykonując zespolenie kikuta żołądka z dystalnym odcinkiem dwunastnicy. Pęcherzyk żółciowy zespała się z dwunastnicą dla zapewnienia drenażu żółci.



Ryc. 17.11. Schemat przeszczepienia trzustki wraz z segmentem dwunastnicy wg Lilleheia. A. Odpływ krwi żyłnej do układu vena cava inferior. B. Odpływ krwi żyłnej do układu ż. wrotnej.

**Technika przeszczepienia pobranego segmentu dwunastnicy i trzustki.** Pobraną od dawcy trzustkę wraz z segmentem dwunastnicy przeszczepia się zespalając pień trzewny wraz z łątką aortalną przeszczepu z aortą (koniec do boku) biorcy poniżej tt. nerkowych. Ż. wrotną przeszczepu zespała się koniec do boku z ż. główną dolną biorcy. Bliższy koniec segmentu dwunastnicy zaszywa się szczelnie, a jej koniec dalszy zespała się koniec do boku z jelitem czczym. Przeszczep umocowuje się jednym szwem do bocznej ściany jamy brzusznej, aby zapobiec skręceniu (ryc. 17.11).

#### **Przeszczepienie segmentu trzustki bez dwunastnicy wg Lilleheia (2).**

**Pobranie segmentu (ogona) trzustki.** Po otwarciu jamy brzusznej podwiązuje się i przecina kolejno następujące naczynia: t. i ż. śledzionową w okolicy wnęki śledziony, z zachowaniem ich gałęzi odchodzących do ogona trzustki, lewą t. żołądkową, lewą ż. żołądkowo-sięciową dystalnie od miejsca zlewu z ż. śledzionową. Po wykonaniu powyższych czynności wszystkie naczynia trzustki są przecięte, z wyjątkiem t. trzewnej i ż. wrotnej. Po podwiązaniu naczyń dwunastniczo-trzustkowych górnych następuje wyraźna linia demarkacyjna między trzonem i ogonem trzustki. W tym miejscu trzustkę przecina się, a następnie kaniuluje się przewód trzustkowy odciętej części ogona trzustki. Po zawiązaniu i przecięciu ż. wrotnej i pnia trzewnego segment trzustki jest gotowy do przeszczepienia.

pienia. Segment trzustkowy płucze się przez pień trzewny zimnym roztworem Ringera, zbuforowanym do pH 7,4.

**Technika wszczepiania.** Biorcy usuwa się dwunastnicę i trzustkę (p. przeszczepianie trzustki z segmentem dwunastnicy). Przygotowuje się t. biodrową zewnętrzną i ż. główną dolną do wykonania zespoła naczyniowych. Następnie zespała się pień trzewny przeszczepu koniec do końca z t. biodrową zewnętrzną oraz ż. wrotną drenującą krew żylną przeszczepu koniec do boku z ż. główną dolną biorcy. Następnie przewód trzustkowy wraz z wprowadzoną do niego kaniulą (cienkim drenem polietylenowym) wprowadza się do pętli jelita czczego przez grubą igłę, którą przekłuwa się pętlę jelita czczego. Brzeg przeciętej trzustki umocowuje się do surowicówki jelita za pomocą kleju tkankowego lub 2—3 szwów. Dla przywrócenia ciągłości dróg żółciowych u psa biorcy wykonuje się zespolenie pęcherzykowo-jelitowe. Ciągłość przewodu pokarmowego zapewnia się wykonując zespolenie żołądkowo-jelitowe.

## Piśmiennictwo

### 17.1. Przetoki trzustkowe

1. Archambeau J., Greenlee H., Harper P.: A modified total pancreatic fistula. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 107, 986. — 2. Michalski A., Olszewski W., Rowiński W.: Sposób wytwarzania długotrwałej zewnętrznej przetoki trzustkowej u psa. Pol. Przeg. Chir., 1965, XXXVII, 517. — 3. Routley E. P., Mann F. C., Bollman J. L., Grindlay J. H.: Effects of vagotomy on pancreatic secretion in dogs with chronic pancreatic fistula. Surg. Gynec. Obstet., 1952, 95, 529. — 4. Sherman F. C., Lindenmuth W. W.: An „isolated” functional segment” pancreatic fistula in the dog. J. Surg. Res., 1969, 9, 113. — 5. Stenting G. F.: A modification of a chronic pancreatic fistula in the dog. Brit. J. Surg., 1969, 56, 308. — 6. Thomas J. E.: External secretion of the pancreas. Charles Thomas, Springfield 1950. — 7. Woods L., Foster J.: Chronic pancreatic fistula. A new experimental technique. J. Surg. Res., 1963, 3, 9.

### 17.2. i 17.3. Zapalenie trzustki

1. Anderson M. C., Bergan J. J.: Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. Ann. Surg., 1961, 154, 58. — 2. Anderson M. C., Mehn W. H., Method H. L.: An evaluation of the common channel as a factor in pancreatic or biliary disease. Ann. Surg., 1960, 151, 379. — 3. Anderson M. C. i in.: An evaluation of the use of bile, bilesalts and trypsin in the production of experimental pancreatitis. Surg. Gynec. Obstet., 1958, 107, 693. — 4. Block M. A., Khalie G. W., Baggenstoss A. H.: Experimental studies concerning factors in pathogenesis of acute pancreatitis. Surg. Gynec.

Obstet., 1954, 99, 83. — 5. *Carey L.*: Low molecular weight dextran in experimental pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, 1970, 119, 197. — 6. *Cotlar A. M., Hudson T. L., Kaplan M. H., Cohn I.*: Experimental haemorrhagic pancreatitis produced by staphylococcal toxin. *Surgery*, 1960, 47, 587. — 7. *Cross F. S., Raiucci R. L., Brackney E. L., Wangensteen O. H.*: Relationship of prolonged drainage of bile through pancreatic duct system to pancreatitis. *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 90, 208. — 8. *Dreiling D. A.*: Experimental pancreatitis. *J. Mount Sinai Hosp.*, 1958, 25, 128. — 9. *Elliott D. W., Williams R. D., Zollinger R. M.*: Alterations in pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.*, 1957, 146, 669. — 10. *Farber E., Popper H.*: Production of acute pancreatitis with ethionin and its prevention by methionine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 74, 838.

11. *Floyd C. N., Christopherson W. M.*: Experimental chronic pancreatitis. *Arch. Surg.*, 1956, 73, 701. — 12. *Fonkalsrud E. W., Longmire W. P. Jr.*: The occurrence of pancreatic antibodies and the experimental production of pancreatitis with pancreatic antiserum. *Surgery*, 1961, 50, 134. — 13. *Gibbs G. E., Ivy A. C.*: Early histological changes in the pancreas following obstruction of the pancreatic ducts in dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1951, 77, 251. — 14. *Goldberg R. C., Chaikoff I. L., Dodge A. H.*: Destruction of pancreatic acinar tissue by dp-ethionine. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1950, 74, 869. — 15. *Grossman M. T.*: Experimental pancreatitis. *Arch. Int. Med.*, 1955, 96, 298. — 16. *Herman R., Davis J. H.*: The role of incomplete pancreatic duct obstruction in the etiology of pancreatitis. *Surg. Forum*, 1959, 10, 230. — 17. *Jayense R., Hallenbeck J. A., McGauchey W. J.*: Experimental production of pancreatitis by infusion of a mixture of bile and pancreatic juice into the pancreatic duct. *Ann. Surg.*, 1962, 156, 74. — 18. *Kalser M., Grossman M.*: Pancreatic secretion in dogs with ethionine induced pancreatitis. *Gastroenterology*, 1954, 26, 189. — 19. *Larsson Y.*: Morphology of the pancreas and glucose tolerance in biliary fistula in common duct obstruction and after ligation of the pancreatic duct. *Acta paediatrica (Suppl.)*, 1956, 45, 1. — 20. *McCutcheon A. D., Race D.*: Experimental pancreatitis. *Ann. Surg.*, 1962, 155, 523.

21. *Menguy R. B., Hallenbeck G. A., Bollman J. L., Grindlay J. H.*: Ductal and vascular factors in etiology of experimentally induced acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, 1957, 74, 881. — 22. *Nemir P., Drabkin D. L.*: The pathogenesis of acute necrotizing haemorrhagic pancreatitis. An experimental study. *Surgery*, 1956, 40, 171. — 23. *Olaszewski W., Łukasiewicz H., Rowiński W.*: Badania patogenetycznej martwicy trzustki. II. Zmiany w ustroju pod wpływem krążącego we krwi soku trzustkowego. *Pol. Przegl. Chir.*, 1966, XXXVIII, 631. — 24. *Pfeiffer R. B.*: Graduations of pancreatitis, oedematous through haemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs. *Surgery*, 1962, 51, 764. — 25. *Pfeiffer R. B., Stasior O., Hinton J. W.*: The clinical picture of the sequential development of acute haemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg. Forum*, 1957, 8, 248. — 26. *Popper H., Nechelles H., Russell K.*: Transition of pancreatic oedema into pancreatic necrosis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1948, 87, 79. — 27. *Rosato E., Cowan R., Rosato F.*: Duodenal pressure as a factor in the cause of pancreatitis. *Surgery*,

1970, 68, 837. — 28. *Rowiński W.*: Doświadczalna ostra krwotoczna martwica trzustki po resekcji żołądka met. Billroth II. *Pol. Przeg. Chir.*, 1967, XXXIX. — 29. *Rowiński W., Michalski A., Łukasiewicz H., Olszewski W., Nielubowicz J.*: Badania patogenezy ostrej martwicy trzustki. I. Toksyczne działanie soku trzustkowego podanego dożylnie. *Pol. Przeg. Chir.*, 1965, XXXVII, 490. — 30. *Thal A. P.*: Studies on pancreatitis. II. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensitization reaction. *Surgery*, 1955, 37, 911.

31. *Thal A. P., Brackney E.*: Acute haemorrhagic pancreatitis produced by local Schwartzman reaction. *J. Amer. Med. Ass.*, 1954, 155, 569. — 32. *Thal A. P., Molestina J. E.*: Pancreatitis. *Arch. Path.*, 1955, 59, 212. — 33. *Waterman N.* i in.: Acute pancreatitis: An experimental model. *Surgery*, 1969, 66, 746.

#### 17.4. Badanie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki

1. *Bastable J. R.*: Vagotomy and pancreatic function. *Brit. J. Surg.*, 1965, 52, 459. — 2. *Gur Ben-Ari, Ruclick J., Kark W. E., Dreiling D. A.*: Effects of anaesthesia on pancreatic exocrine secretion. *Ann. Surg.*, 1969, 170, 747. — 3. *Mandelbaum I., Morgan C. R.*: Pancreatic blood flow and its relationship to insulin secretion during extracorporeal circulation. *Ann. Surg.*, 1969, 170, 753. — 4. *Menguy R. B.* i in.: Intraductal pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1958, 106, 306. — 5. *Papp M.* i in.: A quantitative study of pancreatic blood flow in experimental pancreatitis. *Gastroenterology*, 1966, 51, 524. — 6. *Pissiottis C. A., Condon R. E., Nyhus L. M.*: Effect of vasopressin on pancreatic blood flow in acute haemorrhagic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, 1972, 123, 203. — 7. *Preshaw R. M.* i in.: Sham feeding and pancreatic secretion in the dog. *Gastroenterology*, 1966, 50, 171.

#### 17.5. Cukrzyca doświadczalna. Pankreatektomia

1. *Bloodworth J.*: Experimental diabetic glomerulosclerosis. *Arch. Path.*, 1965, 79, 113. — 2. *Bloodworth J., Hamwi G.*: Histopathology of experimental glomerular lesions simulating human diabetic glomerulosclerosis. *Amer. J. Path.*, 1955, 31, 167. — 3. *Goldner M. G., Gomori G.*: Alloxan diabetes in the dog. *Endocrinology*, 1943, 33, 297. — 4. *Greely P. O.*: Pancreatectomy in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, 37, 309. — 5. *Markowitz J., Archibald J., Downie H. G.*: Experimental Surgery Williams Wilkins C., Baltimore 1964. — 6. *Orskov H.* i in.: Kidney lesions in rats with severe long-term alloxan diabetes. *Diabetologia*, 1965, 1, 172. — 7. *Pemberton L. B., Manax W. G.*: Problems in producing alloxan diabetes. *Surgery*, 1970, 68, 375. — 8. *Rickets H. T.* i in.: Experimental diabetes in dogs. *Diabetes* 1959, 8, 298. — 9. *Scow R. D.*: Total pancreatectomy in the rat. *Endocrinology*, 1957, 60, 359.

#### 17.6. Przeszczepianie trzustki

1. *Lillehei R. C.* i in.: Pancreatico-duodenal transplantation. Experimental and clinical experience. *Ann. Surg.*, 1970, 172, 405. — 2. *Meyer W.* i in.: Pancreas allotransplantation without duodenum. *J. Surg. Res.*, 1972, 12, 128.

## 18. METODY DOŚWIADCZEŃ NA JELICIE

### 18.1. Rozległe wycięcie jelita cienkiego u psa

Technika wycięcia jelita cienkiego jest bardzo prosta i nie wymaga szczegółowego opisu. Końce pozostawionego jelita należy zespolić koniec do końca jedną lub dwoma warstwami szwów pojedynczych. Przy małej zwykle średnicy jelita szew ciągły może spowodować nadmierne zwężenie światła.

Tabela 18.1.

**Wpływ odcinkowej resekcji jelita cienkiego na wchłanianie białek tłuszczów i węglowodanów u psa (wg Wisemana; 2)**

Procent pozostawionego jelita	Wchłanianie		
	białek	tłuszczów	węglowodanów
61	norma	norma	norma
34	norma	zmniejszone	norma
25	zmniejszone	zmniejszone	norma
Obwodowe 50	norma	norma	
Początkowe 50	zmniejszone	bardzo zmniejszone	

Tabela 18.2.

**Niektóre parametry biochemiczne u psa w 4 miesiące po wycięciu 85% jelita cienkiego (1)**

Parametry	Zmiana w %
Ciężar ciała	— 36,5
Hemoglobina	— 26
Hematokryt	— 20
Liczba krwinek czerwonych	+ 22
Objętość osocza	+ 45
Objętość krwinek czerwonych	— 38
Objętość krwi krążącej	+ 17
Białka surowicy	— 19
Albuminy surowicy	— 39
Wapń w surowicy	— 14

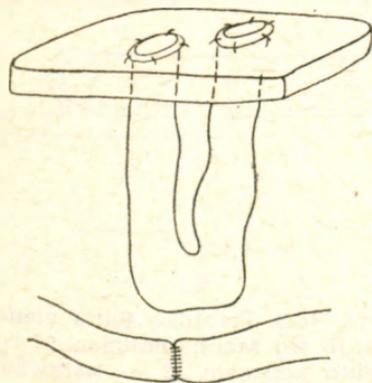
Wycięcie u psa 50% jelita cienkiego nie prowadzi, podobnie jak u człowieka, do rozwoju zaburzeń wchłaniania tłuszczu, białka i węglowodanów. Wycięcie 75% jelita cienkiego zmniejsza wyraźnie zdolność wchłaniania tłuszczu i białka, nie wpływa zaś na wchłanianie węglowodanów (tab. 18.1).

Wycięcie 85% jelita cienkiego prowadzi u psa do powolnego wyniszczenia w ciągu wielu miesięcy lub nawet do lat. Na ogół nie prowadzi ono do szybkiego zejścia śmiertelnego. W tabeli 18.2. przedstawiono dane dotyczące wagi i niektórych parametrów biochemicznych u psa w 4 miesiące po wycięciu 85% jelita cienkiego.

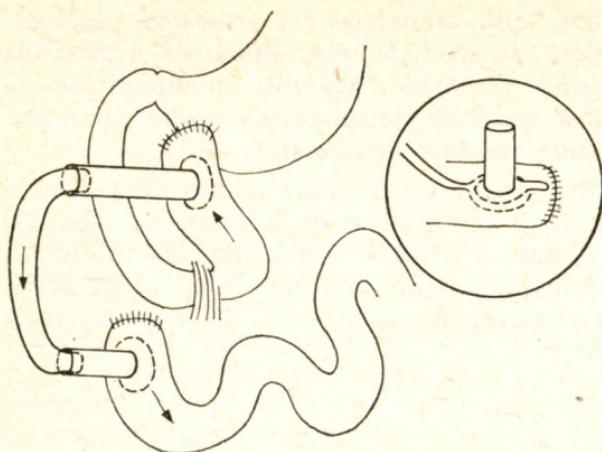
## 18.2. Przetoki jelita cienkiego

Istnieje wiele typów doświadczalnych przetok jelita cienkiego. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione tylko te, które znajdują zastosowanie w badaniach fizjologicznych jelita cienkiego (1). Najprostsza przetoka, pozwalająca na otrzymywanie niewielkich próbek soku jelitowego bez zanieczyszczeń treścią pokarmową, to tzw. przetoka Thiry-Vella (ryc. 18.1.). Polega ona na wydzielaniu kilkunastu centymetrów odcinka dowolnej części jelita cienkiego oraz wyprowadzeniu na zewnątrz jednego lub obu jego końców. Przywrócona zostaje ciągłość przewodu pokarmowego zespoleniem końców pozostawionego jelita koniec do końca.

Przetoka Crockera-Markowitza pozwala na wyprowadzenie na zewnątrz dwu końców przeciętego na dowolnej wysokości



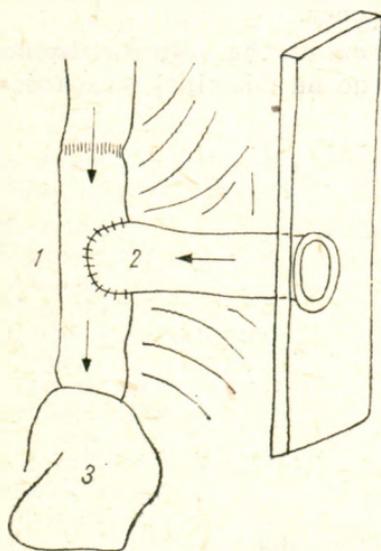
Ryc. 18.1. Przetoka jelita cienkiego Thiry-Vella.



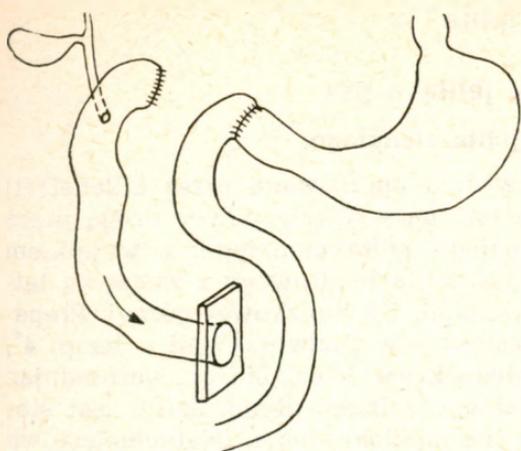
Ryc. 18.2. Przetoka jelita cienkiego wg Crockera-Markowitza.

jelita za pomocą rurek gastrostomijnych (ryc. 18.2.). Tą metodą można zbierać całą treść jelitową, a także obserwować przemieszczanie się masy pokarmowej.

Przetoka Manna-Bollmana polega na wstawieniu między badany odcinek przewodu pokarmowego a zewnętrzną powłokę brzucha unaczynioną, 15 cm wstawki z jelita biodrowego (ryc. 18.3.). Zaletą tej przetoki jest możliwość zbierania na dowolnej wysokości treści jelita, bez utraty jej nazewnątrz w okresie między doświadczeniami.



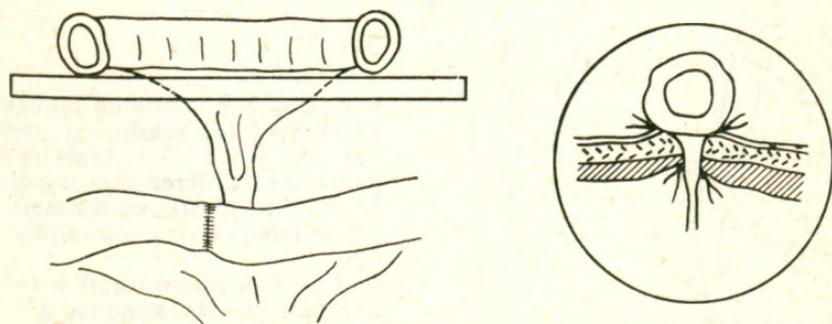
Ryc. 18.3. Przetoka jelita cienkiego wg Manna-Bollmana: 1 — jelito końcowe, 2 — wstawka jelitowa z jelita końcowego, 3 — kątница.



Ryc. 18.4. Schemat zewnętrznej przetoki dwunastniczej u psa.

Istnieje wiele typów zewnętrznych przetok dwunastniczych. Różnią się one między sobą tym, czy drenują sok dwunastniczy sam, czy też razem z żółcią i sokiem trzustkowym. Przewód żółciowy wspólny oraz przewód trzustkowy mogą być odłączone od dwunastnicy i wszczepione do pętli jelita cienkiego. Schemat podstawowej przetoki dwunastniczej u psa przedstawiony jest na rycinie 18.4.

Eksterioryzacja pętli jelita cienkiego stosowana jest dla bezpośredniej obserwacji makroskopowego pobierania wydzielin oraz badania czynności bioelektrycznej jelit pod wpływem różnych bodźców. Technika eksterioryzacji została opracowana przed wielu laty przez Puestowa (2). Przedstawia ją w uproszczeniu rycina 18.5.



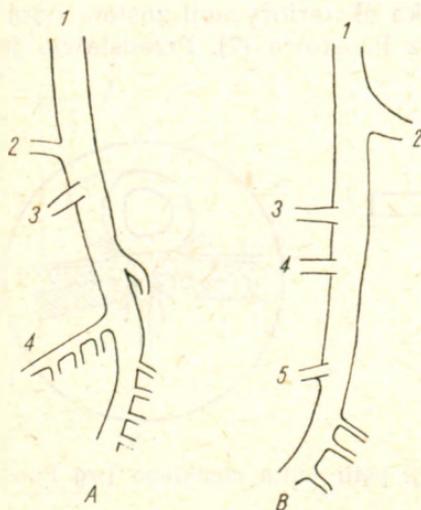
Ryc. 18.5. Technika eksterioryzacji pętli jelita cienkiego (wg Puestowa).

## 18.3. Przeszczepienie jelita

### 18.3.1. Przeszczepienie jelita u psa

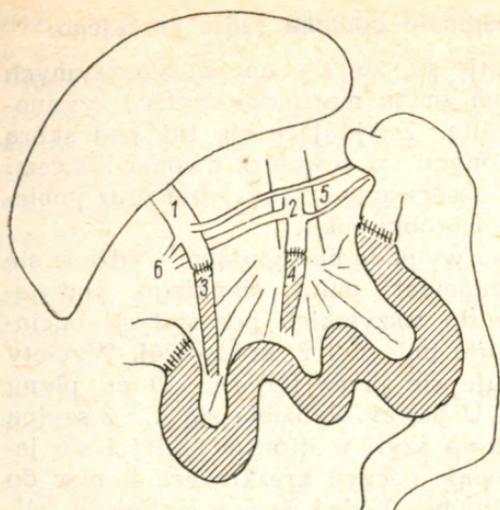
#### Przeszczepienie całego jelita cienkiego.

Technika tego zabiegu została opracowana przez Lillehei (1) (ryc. 18.6., 18.7.). Polega ona na wycięciu dawcy drogą przez środkową laparotomię całego jelita cienkiego, z wyjątkiem kilku cm dwunastnicy oraz jelita biodrowego z zastawką tętniczko-kątniczą wraz z kikutami, i ż. krezkowej górnej. Preparat jelita zanurza się następnie w roztworze soli o temp. 4°, a także wypłukuje z niego krew i oziębia go, perfundując układ naczyniowy 1 l takiego samego płynu. Jelito jest stosunkowo mało wrażliwe na niedokrwienie. Natychmiastowe ochłodzenie jelita do temp. 5° pozwala na przechowanie go przez okres 5 godz. U biorcy wycina się podobnie całe jelito cienkie, pozostawiając mały odcinek dwunastnicy i zastawkę Bauhina. Naczynia krezkowe przecina się 3 — 4 mm obwodo-wo do tętnicy okrężniczej oraz trzustkowo-dwunastniczej dolnej (ryc. 18.6.) i zespala z kikutami t. i ż. krezkowej przeszczepu szwem 6—0 (ryc. 18.7.). Przywraca się ciągłość przewodu pokarmowego i podstawę krezki jelita umocowuje do tylnej ściany otrzewnej. Znajdujące się tuż pod skórą jelito wraz z wyprowadzonymi na zewnątrz dwoma końcami pozwala na bezpośrednią obserwację oraz pobieranie wycinków śluzówki i próbek soku.



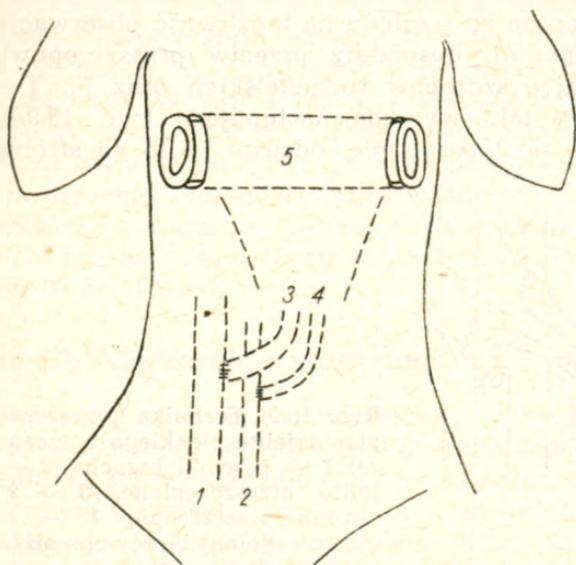
Ryc. 18.6. Rozgałęzienie tętnicy (A) i żyły (B) krezkowej górnej psa. A: 1 — t. krezkowa górna, 2 — t. okrężnicza wspólna, 3 — t. trzustkowo-dwunastnicza dolna, 4 — t. dwunastnicza.

B: 1 — ż. krezkowa górna, 2 — ż. żołądkowo-śledzionowa, 3 — ż. krezkowa dolna, 4 — ż. trzustkowo-dwunastnicza dolna, 5 — ż. dwunastnicza.



Ryc. 18.7. Ortotropowy przeszczep całego jelita cienkiego (wg techniki Lilleheia): 1 — ż. wrotna, 2 — t. kręzkowa górna, 3 — ż. kręzkowa dawcy, 4 — t. kręzkowa dawcy, 5 — t. i ż. okrężnica, 6 — t. i ż. trzustkowo-dwunastnicza dolna.

Przeżycie alloprzeszczepu całego jelita u psa jest stosunkowo długie. Sięga ono, wg Ruiza (3),  $14 \pm 8,1$  dnia. Natomiast przeżycie małego fragmentu przeszczepu nie przekracza 7 dni. Prawdopodobnie odgrywa tu rolę obecność znacznej ilości tkanki chłonnej w przeszczepionym jelicie.



Ryc. 18.8. Heterotropowy przeszczep odcinka jelita na szyję: 1 — ż. szyjna, 2 — t. szyjna, 3 — ż. kręzkowa, 4 — t. kręzkowa, 5 — jelito, którego oba końce zostały wyłonione na zewnątrz.

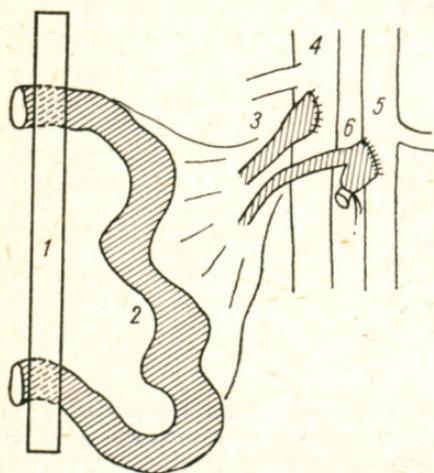
## Heterotopowe przeszczepienie odcinka jelita cienkiego.

Przeszczep taki wykonuje się zwykle do naczyń szyjnych biorcy. Służy on badaniom zmian morfologicznych i czynnościowych odrzucanego jelita. Znajdujące się tuż pod skórą jelito wraz z wyprowadzonymi na zewnątrz dwoma końcami pozwala na bezpośrednią obserwację ściany jelita oraz pobieranie wycinków śluzówki i próbki soku.

Technika przeszczepiania wygląda następująco: wydziela się 15—20-centymetrowy fragment jelita cienkiego, podwiązuje gałązki naczyniowe do wszystkich pozostałych odcinków jelita, dochodząc aż do pnia t. i ż. kregkowej. Wycięty fragment jelita przepłukuje się przez tętnicę 150 ml płynu izotonicznego o temp. 4°. U biorcy wydziela się t. i ż. szyjną oraz tworzy tunel pod skórą szyi, w którym umieści się jelito. Wykonuje się zespolenie naczyń kregkowych koniec do boku naczyń szyjnych. Obydwa końce przeszczepionego jelita wylania się na zewnątrz i przyszywa do skóry.

### 18.3.2. Przeszczepienie jelita cienkiego u szczura

Technika heterotopowego przeszczepu jelita cienkiego u szczura jest bardzo użyteczna ze względu na możliwość obserwacji jednokierunkowej reakcji gospodarz przeciw przeszczepowi i odwrotnie, używając szczepów rodzicielskich oraz F<sub>1</sub>. Technicznie przeszczep taki wygląda następująco (ryc. 18.9.): U dawcy wykonuje się laparatomie, odsuwa jelito na stronę



Ryc. 18.9. Technika przeszczepiania jelita cienkiego u szczura: 1 — powłoki brzucha, 2 — jelito przeszczepione, 3 — ż. wrotna przeszczepu, 4 — ż. główna dolna biorcy (poniżej naczyń nerkowych), 5 — t. główna biorcy, 6 — t. kregkowa z mankietem t. głównej przeszczepu (wg Monchika).

lewą, przecina tylną blaszkę otrzewnej i oddziela t. główną w miejscu odejścia t. kręzkowej górnej.

Następnie podwiązuje się wszystkie gałązki ż. wrotnej koło wnęki wątroby i oddziela ż. kręzkową od trzustki. Dalej odcina się jelito od dwunastnicy i jelita końcowego. Światło jelita przepłukuje się 50 — 70 ml 0,5% roztworu neomycyny. Z kolei odcina się ż. wrotną we wnęcie oraz t. kręzkową z mankiem t. głównej. Układ naczyniowy jelita przepłukuje się 12 — 24 ml 1% roztworu heparyny w soli kuchennej. Ciężar przeszczepu wynosi 11 — 12 g. Preparat chłodzi się przez zanurzenie w roztworze soli kuchennej o temp. 4°.

U biorcy wydziela się ż. główną oraz t. główną poniżej naczyń nerkowych i zespala szwem 8—0 mankiem t. głównej dawcy z t. główną biorcy i kikut ż. wrotnej dawcy z ż. główną biorcy. Końcowe odcinki jelita wyłania się z osobnych cięć na zewnątrz. Całkowity okres niedokrwienia trwa do 1 godz.

## **18.4. Doświadczalna niedrożność jelitowa**

### **18.4.1. Niedrożność mechaniczna**

Zamknięcie światła jelita biodrowego u psa za pomocą podwiązki nie powoduje tak szybko rozwijających się i tak znacznych zmian, jak to widzimy u człowieka w niedrożności mechanicznej. W jelicie psa gromadzi się powoli powyżej przeszkody płyn z bardzo niewielką domieszką gazu. Proces ten może trwać przez kilka dni i nie pojawiają się objawy wzdęcia brzucha. Natomiast jelito w miejscu podwiązania lub zamknięcia szwami najczęściej ulega martwicy. Ilość gazu w jelicie psa ważącego 15 kg wynosi od 40 do 250 ml, zaś płynu od 50 do 350 ml.

### **18.4.2. Niedrożność porażenna**

Zapalenie otrzewnej u człowieka przebiega z gromadzeniem się w jamie otrzewnej wysięku zapalnego, nacieczeniem zapalnym ściany narządów jamy brzusznej (głównie jelit) niedrożnością, porażeniem jelit oraz wzdęciem jelitowym. U psa zapalenie otrzewnowej przebiega nieco inaczej, z dużą ilością płynu wysiękowego, ale na ogół bez porażenia perystaltyki jelit.

Autorzy opracowali metodę wywoływania zapalenia otrze-

wnej u psa, przebiegającą ze wzdęciem jelitowym, imitującą kliniczną niedrożność i porażenie. (2). Do tego celu najlepiej używać duże psy, o wadze 20 — 25 kg. Zabieg polega na podwiązaniu 2-centymetrowego odcinka kątnicy, a następnie przecięcia go. Miejsce to jest źródłem zakażenia bakteryjnego. Jednocześnie wykonuje się obustronną wagakтомиę podprzeponową. Przy wykonywaniu wagoatomii należy uważać, aby nie wywoływać odmy śródpiersiowej, przy zbyt wysokim preparowaniu nerwów błędnych oraz pamiętać, iż zbyt silne pociąganie nerwów błędnych u psa może powodować spadek ciśnienia, a nawet zatrzymanie serca. Zapalenie otrzewnej rozwija się w ciągu 24 — 48 godz., śmiertelność zwierząt wynosi 100%. W jelicie gromadzi się przeciętnie 300 — 400 ml gazu (od 60 do 2000).

Skład chemiczny gazu jest następujący: H<sub>2</sub>S 1,27%, CO<sub>2</sub> 13,47%, O<sub>2</sub> 1,79%, H<sub>2</sub> 9,09% i N<sub>2</sub> 71,41% (1). Podwiązanie przełyku przed wywołaniem niedrożności porażennej, w celu wyeliminowania z gazu jelitowego powietrza połykanego, zmniejsza obojętność gazu do kilkudziesięciu mililitrów.

#### 18.4.3. Niedrożność strangulacyjna

15-centymetrową pętlę jelita cienkiego podwiązuje się taśmką w odcinku przykątniczym tak, aby stworzyć ślepą pętlę jelita, zamkniętą z obu stron oraz ucisnąć na kreskę zamykającą jej żyły, a pozostawiając dopływ tętniczy. Zwierzęta padają w ciągu 24 — 36 godz.

#### 18.5. Ostre niedokrwienie jelit

Ostre niedokrwienie jelit można wywołać u psa bardzo prostą metodą, a mianowicie założeniem na okres 2 godz. zacisku naczyniowego (buldoga) na pień t. krezowej górnej. Po zamknięciu tętnicy należy zwrócić uwagę, czy ustało tętnienie w krezce jelita, w niektórych bowiem przypadkach zdarza się, iż krew dopływa dalej do jelit przez krążenie oboczne. Po 2-godzinnym niedokrwieniu zwierzę przeżywa zwykle pierwsze 48 godz. Pierwszym zmianom niedokrwinnym ulega śluzówka jelita. Z jej kosmyków złuszcza się prawie całkowicie nabłonek. W *lamina propria* zmniejsza się znacznie liczba komórek limfoidalnych, niekiedy zaciera zupełnie struktura budowy. W treści jelitowej zwiększa się stężenie kwaśnej fo-

sfatazy i rybonukleazy, enzymów świadczących o martwicy tkanki.

Zamknięcie t. krezkowej górnej u psa na okres dłuższy, bc 3 godz., a następnie przywrócenie krążenia przez jelito prowadzi do spadku ciśnienia tętniczego, co pojawia się w 2 — 4 godz. po puszczeniu zacisków naczyniowych. Po 4 — 8 godz. dochodzi już do objawów zapaści. Hematokryt podnosi się z 42 do 56. Średni czas przeżycia wynosi 12 godz. (1).

## 18.6. Doświadczalne wytrzewienie

Zabieg ten polega na podwiązaniu i przecięciu t. śledzionowej, lewej żołądkowej, krezkowej dolnej a następnie górnej. W następnym etapie podwiązuje się i przecina wszystkie przyczepy narządów do ściany jamy brzusznej. Prostnicę płucze się roztworem mydła oraz neomycyny z bacytracyną i odcina na wysokości 6 cm od odbytu, zamykając obwodowy odcinek dwupiętrowo. Podobnie podwiązuje się i przecina przelyk tuż przy połączeniu z żołądkiem. Żyłę wrotną przecina się dogłowo od ujścia ż. żołądkowo-śledzionowej, zaś przewód żółciowy wspólny przy dwunastnicy. Po podwiązaniu i przecięciu t. i ż. żołądkowo-dwunastniczej i t. żołądkowej prawej usuwa się cały przewód pokarmowy z trzustką i śledzioną. W dalszym etapie przecina się ż. główną dolną dogłowo od ujścia ż. lędźwiowo-nadnerczowej. Obwodowy odcinek ż. głównej można zespolić koniec do końca z kikutem ż. wrotnej, w celu zapewnienia pełnego przepływu krwi przez wątrobę. Tę część zabiegu można pominąć, zostawiając ukrwienie wątroby tylko przez tkankę wątrobową. Jamę otrzewnej przemywa się roztworem NaCl o temp. 37° dla utrzymania właściwej ciepłoty ciała.

Usunięcie zwierzęciu doświadczalnemu oprócz wątroby również trzew, z których krew spływa do żyły wrotnej, pozwala na zbadanie pewnych zależności czynności wątroby od narządów układu wrotnego. Istnieją zasadnicze różnice między zwierzętami po hepatektomii wraz z wytrzewieniem: a) przeżycie po wytrzewieniu i hepatektomii jest dłuższe niż po samej hepatektomii i wynosi — u królika 36 godz., u szczura 60 godz., u psa nieco więcej niż 24 godz., b) dla utrzymania prawidłowego poziomu cukru we krwi niezbędne jest podawanie niewielkich dawek insuliny, c) zaburzenia neurologiczne zasadniczo nie różnią się charakterem od obserwowanych

nych po hepatektomii, jednak wskutek dłuższego przeżycia zwierzęcia mogą być bardziej nasilone, d) nie ma przyspieszonego obniżania się poziomu fibrynogenu we krwi.

## 18.7. Metody wchłaniania jelitowego

Patrz 9.13. Perfuzja jelita.

### Piśmiennictwo

#### 18.1. Rozległe wycięcie jelita cienkiego

1. *Cuthbertson E. M., Gilfillan R. S., Burhenne H. J., Mackby M. J.*: Massive small bowel resection in the beagle including laboratory data in severe undernutrition. *Surgery*, 1970, 68, 698. — 2. *Wiseman G.*: Absorption from the intestine. Academic Press. London 1964.

#### 18.2. Przetoki jelita cienkiego

1. *Markowitz J.*: Experimental Surgery. Williams i Williams. Baltimore 1964. — 2. *Puestow C. B.*: The activity of isolated intestinal segments. *Arch. Surg.*, 1932, 24, 566.

#### 18.3. Przeszczepienie jelita

1. *Lillehei R. C., Goott B., Miller F. A.*: Physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann. Surg.*, 1959, 150, 543. — 2. *Monchik G. J., Russell P. S.*: Transplantation of small bowel in the rat. Technical and immunological considerations. *Surgery*, 1971, 70, 693. — 3. *Ruiz J. O., Uchida H., Schultz L. S., Lillehei R. C.*: Problems in absorption and immunosuppression after entire intestinal allotransplantation. *Amer. J. Surg.*, 1972, 123, 297.

#### 18.4. Doświadczalna niedrożność jelitowa

1. *Nielubowicz J., Olszewski W., Łukasiewicz H., Michalski A., Rowiński W., Szyfelbejn S., Więckowska W.*: Pathomechanism of intestinal meteorism. *Pol. Med. J.*, 1965, 4, 127. — 2. *Olszewski W., Więckowska W.*: Dane nie publikowane z 1964 r. — 3. *Wangensteen O.*: The distension factor in simple intestinal obstruction. *Surgery*, 1939, 5, 3.

#### 18.5. Ostre niedokrwienie jelit

1. *Chu-jeng Chiu, Scott H. J., Gurg F. N.*: Volume deficit versus toxic absorption. A study of canine shock after arterial occlusion. *Ann. Surg.*, 1972, 175, 479.

#### 18.6. Doświadczalne wytrzewienie

1. *Ingle D. J.*: The technique of evisceration in the rat. *Exp. Med. Surg.*, 1949, 7, 34. — 2. *Lawrance jr. W., Schwartz A. E., Randall H. T.*:

Alteration in blood ammonia in dogs following total hepatectomy and abdominal evisceration. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1958, 107, 69. — 3. Price J. B., Takeshige K., Parsa M., Voorhees A. B.: Characteristics of animals maintained without splanchnic portal organs. *Surgery*, 1971, 70, 768. — 4. Svedberg A., Maddock S., Drury D. R.: The effect of total removal of the liver in rabbit. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 121, 209.

## 19. DOŚWIADCZENIA NA NERKACH

### 19.1. Badanie czynności nerek.

#### Badania radiologiczne.

#### Prawidłowe wartości wyników badań czynności nerek

W rozdziale tym zostaną omówione podstawowe badania czynnościowe nerek stosowane w pracowni chirurgicznej. Należą do nich oznaczanie przesączania kłębkowego, badanie ukrwienia nerek i wewnątrznerkowego rozdziału krwi przepływającej, czynności wydzielniczej i resorpcyjnej cewek nerkowych oraz zdolności nerek do zagęszczania moczu. Pominięte zostały bardziej specjalistyczne metody stosowane w nefrologii doświadczalnej, jak: przepływ przerywany (stop-flow), mikropunkcja i mikroanaliza, mikroperfuzja, mikropotencjometria oraz badanie potencjałów elektrycznych nerki. Omówienie tych metod znaleźć można w podręcznikach nefrologii (10).

#### 19.1.1. Badania czynnościowe nerek \*

Badania te można podzielić na jakościowe i ilościowe. Jakościowe polegają na oznaczaniu w osoczu szeregu substancji, których poziom w większym lub mniejszym stopniu zależy od czynności nerek. Poza poziomem kreatyniny w osoczu badania takie są w zasadzie mało przydatne dla prawdziwej oceny czynności nerek. Badanie ogólne moczu pozwala na wstępną ocenę zaburzeń czynności. Warunkiem jednak jest uzyskanie czystego moczu przez cewnikowanie pęcherza moczowego. Dla dokładnej oceny czynności wykonuje się badania klirensowe.

#### Zasady obowiązujące w czasie badania klirensowego

1. Dobre nawodnienie zapewniające stałą diurezę (2—3 ml/min.). Psom podaje się w tym celu na 45—60 min. przed początkiem badania około 30 do 40 ml wody/kg ciężaru ciała, najlepiej przez zgłąbnik dożołądkowo.

\* Część 19.1.1. przejrzał i uzupełnił dr med. M. Lao.

2. Dokładna zbiórka moczu w ściśle określonym czasie (cewnikowanie pęcherza lub zbiórka moczu przez dren wprowadzony nadłonowo do pęcherza moczowego). W przypadku badania czynności obu nerek oddzielnie należy wykonać na kilka dni przed badaniem klirensowym zabieg podzielenia pęcherza z pozostawieniem w każdej połowie drenu (p. 19.1.2.). Czas zbiórki moczu nie może być krótszy od 10 min. Pod koniec okresu zbiórki należy zapewnić dokładne opróżnienie pęcherza z moczu zalegającego. Jeżeli ilość wydzielanego moczu jest mniejsza niż 1 ml/min., pęcherz przepłukuje sięzną objętością wody. Dokładność opróżnienia pęcherza kontroluje się, wprowadzając do niego 10 — 20 ml powietrza tuż przed zakończeniem okresu klirensowego.

3. Badanie klirensowe należy prowadzić przez wystarczająco długi okres (4 — 6 okresów klirensowych po 10 min.).

4. Próbkę krwi pobiera się w połowie każdego okresu klirensowego przez cewnik uprzednio założony do naczynia żylnego.

5. Badanie klirensowe dzieli się na trzy zasadnicze etapy:

**Okres przygotowania.** Trwa on od 45 do 60 min. W tym czasie nawadniamy badane zwierzę i zapewniamy sobie możliwość szybkiego pobierania próbek krwi i moczu w określonym czasie.

**Okres wyrównania.** Trwa on około 30 min. W tym czasie podajemy dawkę wstępną badanej substancji, obliczając ją z uwzględnieniem ciężaru zwierzęcia, objętości przestrzeni, w której rozmieszcza się substancja testowa i wymaganego stężenia w osoczu. Jedną trzecią tej dawki podaje się szybko dożylnie, pozostałą część w ciągu kilku minut.

Natychmiast po podaniu dawki wstępnej podaje się dawkę podtrzymującą, która powinna odpowiadać wydalaniu minutowemu substancji testowej z moczem. Dla inuliny i kreatyniny ilość ta odpowiada poziomowi w osoczu pomnożonemu przez spodziewany klirens tych substancji. Dawkę podtrzymującą podaje się w postaci stałej infuzji w 5% glukozie, najlepiej z użyciem pompy infuzyjnej z szybkością od 1 do 2 ml/min. (zależnie od objętości płynu). Jeżeli doświadczenie trwa długo, należy przetaczać 5% glukozę łącznie z 0,9% NaCl w równych ilościach. Mocz, uzyskany w czasie pierwszych 30 min. podawania dawki podtrzymującej, wylewa się.

**Okres właściwego badania klirensowego.** Przez cały czas

podaje się w postaci infuzji dawkę podtrzymującą badanej substancji. Mocz zbiera się przez 4 — 6 okresów 10-minutowych. W połowie każdego okresu pobiera się próbkę krwi.

Stosowanie dawki substancji testowych podano w tabeli 19.1.

### Oznaczanie filtracji kłębkowej.

Do oznaczania filtracji kłębkowej u psów używa się inuliny lub kreatyniny (u psów klirens inuliny jest prawie równy klirensowi kreatyniny. Według Kennedy (9) u suk kreatynina wydzielana jest tylko drogą przesączu kłębkowego, natomiast u samców psów niewielkie ilości kreatyniny mogą być wydzielane przez cewki proksymalne). Inulina znajduje się w sprzedaży w postaci 10% roztworu w 50 ml ampułkach. Jest źle rozpuszczalna w zimnej wodzie. W celu uzyskania klarownego roztworu trzeba ją podgrzać w temp. 80°. Kreatynina sprzedawana jest *in substantia*. Przed użyciem przygotowuje się odpowiedni roztwór, rozpuszczając ją w 5% glukozy. Przesączanie kłębkowe oblicza się z wzoru:

Tabela 19.1.

**Dawki substancji testowych stosowanych do badań klirensowych u psów z prawidłową czynnością nerek \***

Substancja	Dawka wstępna	Dawka podtrzymująca	Cel badania
Kreatynina	64 mg/kg cięż. ciała	0,6 mg/kg/min.	klirens kreatyniny przesączanie kłębkowe
Inulina	50 mg/kg cięż. ciała	1—2 mg/kg/min.	klirens inuliny przesączanie kłębkowe
Sól sodowa kwasu paraaminohipowego	8—10 mg/kg cięż. ciała	0,5 mg/kg/min.	klirens PAH przepływ osocza przez nerkę
Sól sodowa kwasu paraaminohipowego	120 mg/kg cięż. ciała	2,5 mg/kg/min.	T <sub>m</sub> PAH badanie sekrecji cewkowej
Glukoza	0,5 g/kg cięż. ciała	60 mg/kg/min.	T <sub>m</sub> glukozy badanie reabsorpcji cewkowej

\* W przypadku zmniejszenia wydolności nerek dawka podtrzymująca substancji testowej powinna odpowiadać jej ilości wydalanej z moczem w ciągu 1 min. Dawka wstępna nie ulega zmianie.

$$GFR = \frac{U \times V}{P}$$

gdzie:

*GFR* — przesączanie kłębkowe (klirens inuliny lub kreatyniny w ml/min.),

*U* — stężenie badanej substancji w moczu w mg/100 ml,

*P* — stężenie badanej substancji w osoczu w mg/100 ml,

*V* — ilość moczu wydalona w ciągu 1 minuty.

Obecnie coraz częściej stosuje się metodę izotopową oznaczania wielkości przepływu kłębkowego. Używa się w tym celu inuliny znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  lub  $^{131}\text{I}$  (17).

### Badanie ukrwienia nerek.

Wielkość ukrwienia nerek u psów mierzyć można metodą wypływu, za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego lub metodami pośrednimi. Te ostatnie polegają na badaniu stężenia badanej substancji barwnikowej (zieleń indocjaninowa) we krwi tętniczej i żylniej. Przepływ krwi oblicza się w ten sposób zgodnie z zasadą Ficka.

Przepływ osocza przez nerkę bada się metodą klirensową z użyciem soli sodowej kwasu paraaminohipurowego. Dostępny preparat sprzedawany jest w postaci 20% roztworu w 10- i 50-mililitrowych ampułkach. Klirens PAH odpowiada objętości osocza stykającej się z aktywną wydzielniczą tkanką nerek i dlatego używa się określenia efektywny przepływ osocza przez nerkę (*ERPF*).

Oblicza się go z wzoru:

$$ERPF = \frac{U \times V}{P}$$

gdzie:

*ERPF* — skuteczny przepływ osocza przez nerkę w ml/min.,

*U* — stężenie PAH w moczu w mg/100 ml,

*P* — stężenie PAH w osoczu w mg/100 ml,

*V* — ilość moczu wydzielona w ciągu 1 min.

Dla dokładnego oznaczenia *ERPF* u psów z zaburzeniami wydolności nerek trzeba oznaczyć stężenie PAH we krwi tętniczej i żylniej oraz uwzględnić współczynnik ekstrakcji PAH.

Przepływ krwi przez nerkę można obliczyć z przepływu osocza po uwzględnieniu wartości hematokrytu wg wzoru:

$$RBF = \frac{ERPF}{1 - \text{hematokryt}}$$

Ostatnio coraz częściej stosuje się izotopową metodę oznaczania przepływu osocza przez nerkę z zastosowaniem hipuranu sodu znakowanego  $^{131}\text{I}$ . Na podstawie krzywej spadku aktywności we krwi po wstrzyknięciu jednorazowej dawki izotopu oblicza się, bez konieczności zbiórki moczu, przybliżoną wartość przepływu osocza w ml/min. (17,20).

Badanie wewnątrznerkowego rozdziału krwi przepływającej przez nerkę za pomocą izotopu ksenonu ( $^{131}\text{I}$ ) wymaga podania izotopu do t. nerkowej. Metoda ta pozwala na oznaczenie szybkości przepływu i ilości krwi przepływającej przez korę (część zewnętrzną i wewnętrzną) oraz rdzeń nerki. Pozwala ona na badanie zaburzeń przepływu krwi przez nerkę w wielu stanach patologicznych.

### **Oznaczanie frakcji filtracyjnej.**

Frakcja filtracyjna (FF) oznacza stosunek pomiędzy objętością osocza przesączonego w kłębku a objętością osocza przepływającego w tej samej jednostce czasu przez czynny miąższ nerki. Oblicza się ją na podstawie wzoru:

$$FF = \frac{\text{Klirens inuliny (lub kreatyniny)}}{\text{Klirens PAH}} \times 100$$

### **Badanie przesączania kłębkowego i przepływu osocza przez nerkę u szczurów (16).**

Przesączanie kłębkowe bada się u szczurów za pomocą oznaczania klirensu inuliny. Klirens kreatyniny nie jest miarodajny. Przepływ osocza mierzy się za pomocą klirensu PAH. Przez igłę do jamy otrzewnej wprowadza się cewnik.

**Dawka wstępna inuliny i PAH.** Przygotowuje się 6% roztwór inuliny w 0,6% roztworze chlorku sodowego. Do 100 ml tak przygotowanego roztworu dodaje się 250 mg soli sodowej kwasu paraaminohipurowego. Dawkę wstępną oblicza się w ml przygotowanego roztworu, dzieląc ciężar ciała (w g) przez 120.

**Dawka podtrzymująca.** Przygotowuje się 3% roztwór inuliny w 0,6% chlorku sodowym. Do 100 ml płynu dodaje się 250 mg PAH. Dawkę podtrzymującą oblicza się, dzieląc ciężar ciała szczura przez 10 000. Uzyskany wynik oznacza liczbę mililitrów przygotowanego roztworu, którą podaje się w ciągu 1 min. za pomocą mikropompy infuzyjnej. Infuzję do otrzewnową prowadzi się przez 90 min. Jest to okres wyrównania. Przez następne 90 min. zbiera się mocz (diurezę można

sprovokować przez naciśnięcie podbrzusza lub przez nacięcie ogona szczura).

Klirens inuliny u szczurów młodych —  $1,10 \pm 0,03$  ml/min./100 g

u szczurów starszych —  $0,79 \pm 0,8$  ml/min./100 g

Klirens PAH —  $2,7 \pm 0,4$  ml/min./100 g

### Badanie zagęszczania moczu.

Badanie to pozwala na ocenę reabsorpcji cewkowej. Badanie wykonuje się przez pozostawienie psa na diecie suchej przez 24 — 48 godz. Po upływie tego czasu określa się stosunek maksymalnej osmolalności moczu do osmolalności osocza. Mechanizmy zagęszczania moczu bada się również w warunkach diurezy osmotycznej wywołanej mannitolem lub w warunkach antydiurezy po podaniu wazopresyny (5,18, 19).

W przypadku znacznej diurezy należy przetoczyć psom roztwór fizjologiczny soli kuchennej w 5% glukozie (dla uzupełnienia strat elektrolitowych, które mogą modyfikować czynność nerki).

Klirens osmotyczny oblicza się wg wzoru:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

gdzie:

$U_{osm}$  — osmolarność moczu w mOsm/kg  $H_2O$ ,

$P_{osm}$  — osmolarność osocza w mOsm/kg  $H_2O$ ,

$V$  — objętość minutowa moczu.

Jeżeli diureza ( $V$ ) jest równa klirensowi osmotycznemu ( $C_{osm}$ ), to mocz ten jest izoosmotyczny w stosunku do osocza.

Jeżeli diureza jest mniejsza od klirensu osmotycznego, wówczas mocz jest zagęszczony, a różnica między nimi oznacza ujemny klirens wolnej wody:

$$C_{osm} - V = T^c H_2O$$

Jeżeli diureza jest wyższa od klirensu osmotycznego ( $V > C_{osm}$ ), wówczas mocz jest rozcieńczony w stosunku do osocza, a różnica między tymi wartościami oznacza klirens wolnej wody

$$CH_2O = V - C_{osm}$$

### Obliczanie wchłaniania cewkowego glukozy ( $Tm_g$ ).

Symbolem  $Tm_g$  oznacza się maksymalną ilość glukozy w miligramach, która może w ciągu jednej minuty ulec wchłania-

niu zwrotnemu w cewce proksymalnej. Oznaczając stężenie glukozy we krwi i w moczu oraz klirens kreatyniny (egzogennej u psów) lub inuliny obliczamy wydalanie glukozy w ciągu minuty, wielkość ładunku przesączonej glukozy w kłębkach i z różnicy wielkość wchłaniania zwrotnego glukozy wg niżej podanego wzoru. Zwiększając stężenie glukozy w osoczu (glukoza całkowicie przesącza się w kłębkach nerkowych) dochodzimy do punktu, w którym reabsorpcja glukozy staje się stała bez względu na dalsze zwiększanie przesączonej glukozy, równoległego do wzrastającego stężenia glukozy w osoczu. Maksymalną zdolność reabsorpcji określa się jako  $Tm_g$  (2,13).

$$Tm_g = C_{In} \times P_g - (U_g \times V)$$

gdzie:

$Tm_g$  — maksymalna zdolność reabsorpcji glukozy,

$C_{In} \times P_g$  = ilość glukozy przesączona,

$U_g \times V$  = ilość glukozy wydalona z moczem.

#### Oznaczanie maksymalnej sekrecji cewkowej ( $Tm_{PAH}$ ).

Maksymalną zdolność wydzielniczą cewek bada się najczęściej jako  $Tm_{PAH}$ . Oblicza się ją wg wzoru:

$$Tm_{PAH} = \frac{U_{PAH}}{100} \times V - \frac{P_{PAH}}{100} \times GFR \times 0,83$$

gdzie:

$Tm_{PAH}$  — pomiar maksymalnej zdolności wydzielniczej cewek w mg/min.,

$U_{PAH}$  — poziom kwasu paraaminohipurowego w moczu w mg/100 ml.

$P_{PAH}$  — stężenie PAH w osoczu w mg/100 ml,

$V$  — objętość wydzielanego moczu w ciągu 1 min.,

0,83 — współczynnik uwzględniający ultraprzesączalną ilość PAH w osoczu.

#### Badanie zakwaszania moczu krótkim testem Wronga.

Psy utrzymywane są na zwykłej diecie, bez ograniczenia wody. Rano pobiera się krew w celu oznaczenia dwuwęglanów osocza. Przepłukuje się pęcherz jałową wodą destylowaną i opróżnia go wdmuchiowaniem powietrza. Przez 2 godz. trwa zbiórka moczu kontrolnego do naczynia zawierającego warstwę oleju parafinowego oraz kilka kryształków tymolu. Mocz do momentu badania przechowywany jest w temp.  $+4^\circ$ .

Po 2 godz. zbiórki moczu podaje się przez zgłębnik dożładowo chlorek amonowy rozpuszczony w wodzie, w dawce 0,1 g/kg ciężaru ciała. W 2 do 4 godz. po podaniu chlorku amonowego pobiera się krew w celu oznaczenia dwuwęglanów

nów i pH. Po 5 godzinach od podania chlorku amonowego ponowna 2-godzinna zbiórka moczu. Oznacza się: poziom dwuwęglanów w osoczu krwi i moczu, pH moczu i pH krwi, kwasność miareczkową i amoniak w moczu (4,8,15,24).

Na podstawie otrzymanych wyników oblicza się wydalanie jonów wodorowych w moczu w mikroekwiwalentach/min., według wzoru Albrichta i Reifensteina

$$H^+ = NH_4 + TA - HCO_3^-$$

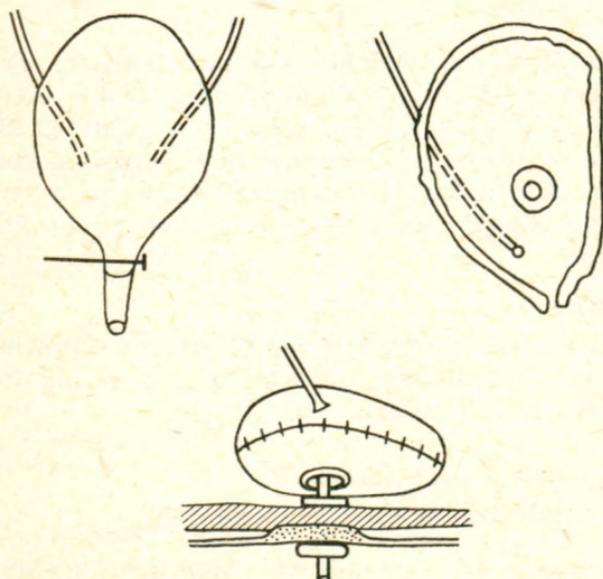
gdzie:

$TA$  — kwasność miareczkowa.

### 19.1.2. Podział pęcherza moczowego

Badanie czynności nerek w doświadczeniach nad przerostem nerki, w doświadczalnym nadciśnieniu nerkopochodnym, w doświadczalnych jednostronnych chorobach nerek wymaga często oddzielnego wykonania badania klinicznego dla obu nerek. Cewnikowanie moczowodów ze względu na trudności wykonania nie jest praktykowane. Najczęściej wykonuje się w tym celu podział pęcherza moczowego na dwie połowy, z pozostawieniem w każdej z nich plastikowej kaniuli (3,6,14).

**Sposób wykonania.** Cięcie pośrodkowe od pępka do spojenia łonowego. Po wyłonieniu pęcherza podwiązuje się i przecina cewkę moczową tuż poniżej szyi pęcherza, który prze-



Ryc. 19.1. Podział pęcherza moczowego wg Manziano.

cina się na dwie równe części. Przez ścianę pęcherza wprowadza się kaniulę plastikową, umocowując ją szwem kapciuchowym, co zapobiega przeciekaniu moczu w okresie pooperacyjnym. Obie połowy pęcherza zaszywa się katgutem 4—0 (katgut chromowany) szwem ciągłym w dwu warstwach. Końce kaniuli wyprowadza się na zewnątrz powłok jamy brzusznej przez oddzielne cięcia (ryc. 19.1.).

### **19.1.3. Badania radiologiczne nerki**

#### **Arteriografia nerkowa u psa.**

Najprostszym sposobem jest wprowadzenie cewnika do aorty przez t. udową. Po odpowiednim ustawieniu cewnika wstrzykuje się 20 ml środka cieniującego (np. 60% Uromiro) w ciągu 2 sek. (najlepiej za pomocą strzykawki automatycznej, pod ciśnieniem). Zdjęcia wykonuje się natychmiast po wstrzyknięciu, z częstotliwością 4 zdjęć na sekundę przez pierwsze trzy sekundy, a następnie z częstotliwością 1 zdjęcia na sekundę przez kolejne siedem sekund.

#### **Arteriografia nerkowa u szczura.**

Cewnik wprowadza się przez t. udową do aorty. Wstrzykuje się 1 do 2 ml środka cieniującego i natychmiast po wstrzyknięciu rozpoczyna wykonywanie zdjęć (26).

#### **Urografia u psa.**

Urografię wykonuje się w ułożeniu psa na grzbiecie. Po wstrzyknięciu środka cieniującego (np. urografina 60%) w dawce 2 ml/kg ciężaru ciała wykonuje się zdjęcia po 3,5,10,15 i 30 min. Uciśnięcie jamy brzusznej (moczowodów) pozwala na lepsze wypełnienie układu kielichowo-miedniczkowego przez mocz cieniujący. Nie stosuje się ucisku wykonując urografię nerki przeszczepionej.

#### **Urografia u szczura.**

Wstrzykuje się 1 ml 60% urografiny dootrzewnowo. Zdjęcie wykonuje się po 45 i 60 min. od wstrzyknięcia, a następnie w zależności od uzyskanego obrazu (23).

### **19.1.4. Liczenie kłębków nerkowych met. Kunkela w modyfikacji Orłowskiego (18)**

Liczenie kłębków nerkowych pozwala na obliczenie uzyskanych wyników badań czynności nerki w przeliczeniu na okre-

ślona liczbę nefronów. Płukanie nerki przez t. nerkową 500 ml 0,9% roztworu fizjologicznego NaCl z dodatkiem kilku kryształków azotynu sodowego, a następnie 500 ml wodnego roztworu 2,5% żelazocjanku potasowego i cytrynianu amonowo-żelazowego, aż do chwili uzyskania jednolitego, ciemno-zielonego zabarwienia całej powierzchni nerki. Zdejmuje się torebkę włóknistą nerki. Po zważeniu kroi się ją na małe kawałki i utrwała w 10% formalinie, a następnie trawi przez pozostawienie przez 12 — 15 godz. w 15% HCl. Powstający z żelazocjanku potasowego i cytrynianu amonowo-żelazowego błękit pruski powoduje wybarwienie skrawków nerki. Następnie skrawki płucze się w wodzie destylowanej przez 24 godz. po czym rozciera w moździerzu, a następnie zawiesza w 1 litrze wody destylowanej. Po dokładnym wymieszaniu zawiesiny pobiera się pięć 1-mililitrowych ml próbek na szkiełka podstawowe i w każdej z nich liczy liczbę kłębków (powiększenie 100 X). Dla uzyskania liczby kłębków w nerce mnoży się wynik przez 200.

### 19.1.5. Prawidłowe wartości wyników badań czynności nerki u psa

#### A. Przesączanie kłębkowe

Klirens kreatyniny egzogennej w ml/min./m<sup>2</sup>

84	± 19,1	(Smith — 24)
85,5	± 10	(Kurkus — 11)
84,4	± 19	(Houch — 7)
94	± 18	(Russo — 22)
104	± 15	(Stamler — 25)

w ml/min./g nerki

0,64	± 0,12	(Smith 24)
0,58	± 0,12	(Orłowski — 18)

w ml/min./kg ciężaru ciała

4,3	± 1,01	(Smith — 24)
-----	--------	--------------

w ml/min./100 000 kłębków nerkowych

4,97	± 1,07	(Orłowski, 18)
4,64	± 1	(Smith, 24)

Klirens inuliny

w ml/min./kg ciężaru ciała

4,2	± 1	(Bradley, 2)
-----	-----	--------------

#### B. Przepływ osocza przez nerki ( $C_{PAH}$ )

w ml/min./m<sup>2</sup>

266	± 66	(Smith, 24)
-----	------	-------------

- w ml/min./kg ciężaru ciała  
 $13,5 \pm 3,2$  (Smith, 24)
- w ml/min./kg ciężaru nerki  
 $2,17 \pm 0,68$  (Orłowski, 18)  
 $1,91$  (Smith, 24)
- w ml/min./100 000 kłębków  
 $18,6$  (Smith, 24)  
 $18,5 \pm 4,7$  (Orłowski, 18)

C. Frakcja filtracyjna  
 $31,7 \pm 0,052\%$

D. Wewnątrznerkowy rozdział krwi przepływającej  
w ml/min./100 g cięż. nerki (21)

- I — zewnętrzna część korowa  $462,7 \pm 164$   
II — wewnętrzna część korowa  $133,5 \pm 77,8$   
III — rdzeń  $2,9 \pm 2,2$

E. Maksymalna sekrecja cewkowa PAH ( $Tm_{PAH}$ )  
 $13 - 25$  mg/min.  
średnio  $1$  mg/min./kg cięż. ciała

F. Wchłanianie cewkowe glukozy ( $Tm_g$ )  
Od  $160 \pm 6,2$  mg/min. do  $369 \pm 19,7$  mg/min.  
w zależności od ciężaru psa i przesączania kłębkowego

G. Liczba kłębków nerki psa (11, 18)  
 $422\ 360 \pm 41\ 780$  (od 370 000 do 505 000)  
 $22\ 760 \pm 2240$ /kg ciężaru ciała  
 $597\ 980 \pm 32\ 900$ /1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała  
 $9220 \pm 1061$ /1 g ciężaru nerki

H. Zakwaszenie moczu (krótki test Wronga, 18)

Kwaśność miareczkowa  $0,254$  mikroekwiwalenty/g nerki/  
min.

Wydalenie NH<sub>4</sub>  $0,582$  mikroekwiwalenty/g nerki/  
min.

Wydalenie jonu wodorowego  
 $0,836$  mikroekwiwalenty/g nerki/min.

I. Poziom mocznika w surowicy krwi od  $12$  do  $30$  mg%  
Poziom kreatyniny endogennej od  $0,3$  do  $1$  mg%  
Osmolalność moczu (po 24 godz. diety suchej)  $1000 - 1200$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O

C. wł. moczu  $1025 - 1030$

## 19.2. Modele badania przerostu wyrównawczego nerek

Wiadomo od dawna, że po usunięciu jednej nerki praca drugiej, zdrowej zapewnia prawidłową homeostazę ustroju. U królików już w kilka do kilkunastu dni po usunięciu jednej nerki stwierdza się prawidłowy poziom mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, a wydalanie z moczem substancji osmotycznie czynnych jest prawidłowe (10).

Czynność nerki, oceniana na podstawie przepływu kłębkowego i przepływu krwi przez nerkę w kilka tygodni po drugostronnej nefrektomii, wzrasta do 70—90% czynności obu nerek, badanej przed nefrektomią.

Mechanizm kompensacyjnej czynności drugiej nerki zdrowej nie jest w pełni wyjaśniony. Przerost wyrównawczy drugiej nerki nie tłumaczy całkowicie tego zjawiska ponieważ ustalono, że wzrost ciężaru nerki po jednostronnej nefrektomii nie jest bardzo duży. U psów wynosi on od 17 do 28%, u szczurów 30%, a u królików od 9 do 11%.

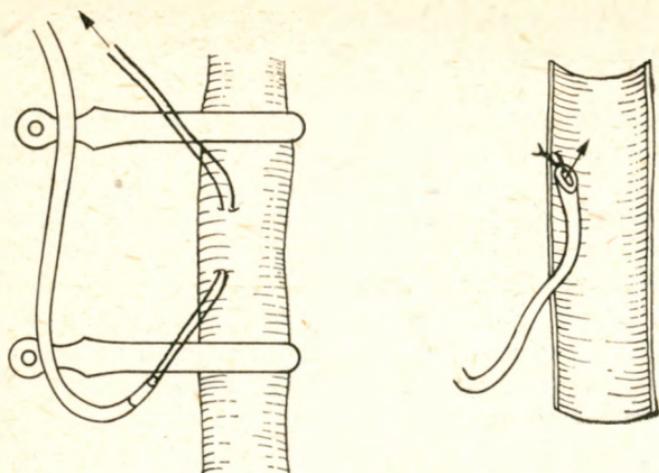
Badając wzrost ciężaru nerki po drugostronnej nefrektomii należy pamiętać o fizjologicznych różnicach ciężaru obu nerek, które u psów mogą wynosić od 5 do 10%.

Modele służące badaniu mechanizmów kompensacyjnej czynności nerki podzielić można na dwie grupy. Do pierwszej należą metody zmierzające do większego obciążenia pracą prawidłowej liczby nefronów obu nerek (19.2.1.), do drugiej zmniejszenie liczby czynnych nefronów (19.2.2.).

### 19.2.1. Zespolenie moczowodo-dwunastnicze lub dwunastniczo-żylne

Wszczepienie moczowodu prawej nerki do dwunastnicy, do otrzewnej albo do żyły głównej dolnej (11), zwiększa ilość pracy, którą nerki muszą wykonać przy nie zmniejszonej liczbie nefronów. Modele takie mogą służyć do badań nad poszukiwaniem czynnika humoralnego, stymulującego przerost kompensacyjny nerki; po wykonaniu krążenia skrzyżowanego (parabiozy) psa operowanego z psem zdrowym.

**Sposób wykonania zespolenia moczowodu z dwunastnicą.** Po otwarciu jamy brzusznej i uwolnieniu moczowodu prawej nerki przecina się go w odległości 5 — 6 cm od miedniczki nerkowej starając się nie zaburzyć ukrwienia. Zespolenie moż-

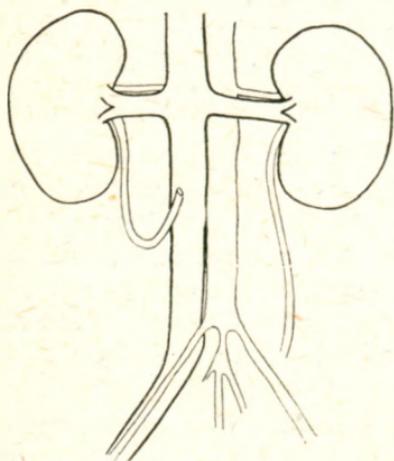


Ryc. 19.2. Wszczępienie moczowodu do dwunastnicy.

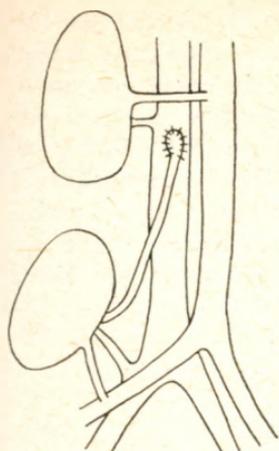
na wykonać „na ślepo”, umocowując jednym szwem śluzówkę moczowodu do śluzówki dwunastnicy (ryc. 19.2.).

Sposób wykonania zespolenia moczowodu z ż. główną dolną przedstawiony jest na rycinie 19.3.

Eckert i Kountz (3) zaproponowali wykorzystanie zespolenia moczowodowo-żylnego do badania zmian ciężaru drugiej nerki tego samego psa. W tym celu przygotowuje się lewą nerkę do przeszczepienia i po usunięciu waży ją przyjmując, że tyle samo waży również druga nerka. Po przeszczepieniu nerki do



Ryc. 19.3. Wszczępienie moczowodu do ż. głównej dolnej (wg Markowitza).



Ryc. 19.4. Model Eckerta i Kountza. Lewa nerka przeszczepiona do prawego dołu biodrowego. Zespolenie moczowodu z ż. główną dolną.

naczyń biodrowych zespała się moczowód z żyłą główną (ryc. 19.4.). Po 4—6 tygodniach psa zabija się i waży obie nerki. Średni przyrost ciężaru nerki przeszczepionej w ich doświadczeniach wyniósł + 4% (maksymalny do + 16%). Nie obserwowali natomiast przyrostu ciężaru drugiej nerki.

### 19.2.2. Zmniejszenie liczby czynnych nefronów. Wywołanie jednostronnej choroby nerek

#### Częściowa nefrektomia.

W pierwszym etapie doświadczenia wykonuje się podział pęcherza moczowego (p. 19.1.2.), który umożliwia rozdzielcze badanie czynności obu nerek.

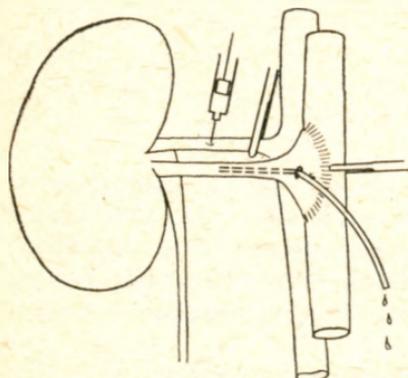
Po upływie 2 tygodni od zabiegu wykonuje się laparotomię, podwiązuje się i przecina jedną z dwóch gałęzi t. nerkowej prawej, doprowadzając do zawału połowy tej nerki (pozostaje około 75% czynnych nefronów obu nerek).

Po upływie 10 dni usuwa się zdrową, lewą nerkę. Pozostały miąższ nerkowy zawiera w przybliżeniu 25% czynnych nefronów.

#### Modele jednostronnej choroby nerek (1,2).

**Wywołanie jednostronnego odmiedniczkowego zapalenia nerek.** Po wyłonieniu nerki z dostępu lędźwiowego masuje się ją ręką przez 5 min., a następnie nakłuwa miąższ 150 razy cienką igłą do wstrzyknięć podskórnych (nr 22). W tym samym okresie wstrzykuje się dożylnie 1 ml 4-godzinnej hodowli *E.coli*. Bezpośrednio po wstrzyknięciu drobnoustrojów zaciska się moczowód na okres 20 min.

**Uszkodzenie nerki przez niedokrwienie i perfuzję aminonukleozydem puromycyny.** Z dostępu brzusznego mobilizuje się prawą nerkę i preparuje jej naczynia aż do aorty i v. cava. Zaciska się t. nerkową i na ż. główną dolną, w miejscu połączenia z ż. nerkową zakłada się zacisk Satinsky'ego (ryc. 19.5.). Przez ż. główną dolną wprowadza się do ż. nerkowej cienki cewnik polietylenowy. Po 30 min. niedokrwienia wkłewa się cienką igłę do zaciśniętej t. nerkowej i rozpoczyna się przez nią płukanie nerki 100 ml izotonicznego roztworu NaCl



Ryc. 19.5. Model wywoływania jednostronnej choroby nerki (wg Brickera).

z dodatkiem 0,75—3 g aminonukleozydu puromycyny (6-dwumetyloaminopuryno-3-amino-D-ryboza) z szybkością 10 ml/min.

Płyn wypływa z nerki przez cewnik wprowadzony do żyły nerkowej. Po zakończeniu perfuzji nerki i wyjęciu igły z t. nerkowej i cewnika z ż. nerkowej zszywa się otwór w ż. głównej dolnej. Całkowity okres niedokrwienia wynosi około 60 min. W 2—4 miesiące po zabiegu nerka zmniejsza się do 25% prawidłowej wielkości. Badaniem mikroskopowym stwierdza się rozszerzenie i zanik cewek nerkowych, w ich świetle widoczne są wałeczki. Obserwuje się włóknienie tkanki śródmiąższowej, rozszerzenie przestrzeni Bowmanna, zgrubienie nabłonka torebki i pogrubienie błony podstawnej kłębków.

**Uszkodzenie nerki w następstwie niedokrwienia i jej perfuzji pod znacznym ciśnieniem.** Układ doświadczalny analogiczny do opisanego powyżej. Zamiast aminonukleozydu do płukania używa się 100 ml fizjologicznego roztworu soli kuchennej. Perfuzję wykonuje się pod dużym ciśnieniem w krót-

kim czasie. Zmiany mikroskopowe są zbliżone do opisanych powyżej.

### 19.3. Doświadczalne choroby kłębkowe. Toksyczne uszkodzenia nerek

Prowadząc badania nad doświadczalnymi chorobami nerek należy pamiętać o tym, że u niektórych zwierząt laboratoryjnych występują samoistne choroby nerek.

**Samoistna nerczyca u szczurów.** U młodych szczurów w większości używanych szczepów dość często pojawia się białkomocz. Zazwyczaj jest to frakcja białka zawierająca alfa-globuliny. Badaniem mikroskopowym stwierdza się zmiany kłębkowe. Przyczyny tych zaburzeń nie są znane. Być może są one wywołane jakimś czynnikiem dietetycznym.

**Samoistna nefropatia u myszy.** U myszy wsobnych szczepu NZB występuje samoistna nefropatia zbliżona do zapalenia kłębkowego nerek w przebiegu *lupus erythematosus*. Myszy te stanowią cenny materiał, pozwalający na badanie zmian w przebiegu *lupus nephritis*.

U myszy szczepów CAF, BALB/c oraz u szczurów AC I stwierdza się czasami samoistnie pojawiające się zmiany kłębkowe, obejmujące głównie komórki mesangium.

U psów dość często rozwija się **śródmiażdżowe zapalenie nerek**. W większości przypadków jest ono następstwem zakażenia *Leptospira caninola*. Badaniem mikroskopowym stwierdza się liczne nacieki limfocytarne i plazmocytarne, wokół których jest obszar włóknienia, pogrubienie torebki Bowmana i szkliwienie kłębków. Zmianom tym towarzyszą zwykle bliżny podtorebkowe powierzchownych części miąższu nerek (3).

#### 19.3.1. Doświadczalna choroba posurowicza

Zmiany w przebiegu choroby posurowicznej są następstwem tworzenia w układzie krążenia rozpuszczalnych kompleksów antygen-przeciwciała, które w wyniku swych fizycznych właściwości ulegają odkładaniu w kłębkach nerkowych.

**Ostra choroba posurowicza.** Po wstrzyknięciu dożylnym królikowi lub psu dużej dawki obcego białka (np. 250 mg/kg ciężaru ciała albuminy bydłowej — BSA) po kilku dniach powstają objawy ostrego kłębkowego zapalenia nerek, którym towarzyszą zmiany o typie *arteritis necroticans*.

Według Dixona (1) ostre kłębkowe zapalenie nerek u królików można wywołać wstrzykując dożylnie 10 mg BSA dwukrotnie, w odstępie 2-tygodniowym. Przy drugiej dawce wstrzykuje się dodatkowo 10  $\mu$ g endotoksyny *E. coli*.

**Przewlekła choroba posurowicza.** Powtarzane wstrzyknięcia dożylne białka heterologicznego (50 mg BSA, dożylnie, 6 razy tygodniowo do czasu pojawienia się zmian) powoduje u królików powstanie zmian kłębkowych, charakteryzujących się obecnością złogów kompleksów antygen-przeciwciała. Są one zlokalizowane po stronie nabłonkowej błony podstawnej.

### 19.3.2. Zapalenie nerek typu Masugi

Doświadczalne zapalenie nerek typu Masugi powstaje w wyniku dożylnego podawania heterologicznej surowicy zawierającej przeciwciała przeciwnerkowe. Proces zapoczątkowuje połączenie heterologicznych przeciwciał z materiałem antygenowym w błonie podstawnej kłębków (faza I, heterologiczna). Proces ten ulega nasileniu wskutek reakcji przeciwciał wytworzonych przez gospodarza, skierowanych przeciw heterologicznej globulinie zlokalizowanej w kłębku (faza II, autologiczna).

Najczęściej doświadczenia nad zapaleniem nerki przeprowadza się na szczurach, królikach lub psach, chociaż można używać i innych gatunków zwierząt. Producentem surowicy nefrotoksycznej może być szereg gatunków zwierząt. Należy pamiętać, że dawca antygeny nie powinien mieć antygeny Forssmana, jeśli nie ma go producent surowicy, ponieważ w takim przypadku obecność silnego antygeny Forssmana hamuje tworzenie przeciwciał nefrotoksycznych.

Proponuje się następujące zestawienia par zwierząt (na pierwszym miejscu dawca antygeny nerkowego i jednocześnie gatunek, u którego w drugim etapie wywołuje się doświadczalne zapalenie nerek, na drugim miejscu zwierzę-producent surowicy):

królik — kaczka

szczur — królik

pies — królik

królik — owca

szczur — kaczka

pies — kaczka

królik — gęś

szczur — pies

królik — pies

#### Metody przygotowania antygeny do immunizacji.

Po wykrwawieniu zwierzęcia wprowadza się kaniulę do aorty brzusznej w kierunku dogłowym. Aortę zawiązuje

się tuż pod przeponą i wypłukuje się krew z narządów, które będą służyły jako źródło antygeny. Do płukania można używać fizjologiczny roztwór soli kuchennej wprowadzony pod ciśnieniem około 200 cm H<sub>2</sub>O. Uważa się, że dla dokładnego wypłukania krwi z narządów trzeba używać bardzo dużych ilości płynu (około 10 litrów na kg ciężaru zwierzęcia). Usunięcie krwi ułatwia podanie heparyny dootrzewnowo lub w perfuzacji (w dawce 20 mg/kg). Po zakończeniu perfuzji pobiera się nerkę starając się o zachowanie warunków aseptycznych.

Nerkę tnie się na kawałki i rozciera w moździerzu lub homogenizatorze, a następnie uzyskaną miazgę przeciera się (popłukując fizjologicznym roztworem NaCl) przez gazę ułożoną w kilku warstwach. Tak przygotowany roztwór antygeny można przechowywać w zamrażalniku przez szereg miesięcy. Immunizację rozpoczyna się wstrzykując ilość odpowiadającą 3—4 g narządu/kg ciężaru ciała zwierzęcia immunizowanego. Dawkę tę w przebiegu immunizacji można stopniowo zwiększać 5—10-krotnie (2).

Przygotowanie frakcji kłębków nerkowych wg Krakowera i Greenspona (wg 2).

Nerkę płucze się znaczną ilością fizjologicznego roztworu soli kuchennej (1—2 litry), zdejmując się z niej torebkę, a następnie po przekrojeniu wycina z niej część korową. Uzyskaną korę kroi się na drobne kawałki, dokładnie rozciera, zawieszając w 0,85% roztworze NaCl i odwirowuje na wolnych obrotach (800 obr./min) przez 2 min. Supernatant zawiera głównie jądra i fragmenty cytoplazmy.

### **Immunizacja.**

Antygen zawieszony w fizjologicznym roztworze soli kuchennej wstrzykuje się zwierzęciu, które ma wytworzyć surowicę nefrotoksyczną (królik, kaczka, świnka morska, owca).

**Dawka antygeny.** Zazwyczaj immunizację rozpoczyna się od wstrzyknięcia 3 g świeżego homogenatu nerki, lub 0,5 g antygeny przygotowanego w postaci liofilizatu, na 1 kg ciężaru ciała zwierzęcia immunizowanego. W celu przygotowania surowic posiadających właściwości nefrotoksyczne immunizację należy prowadzić przez okres kilkunastu tygodni (20 do 40 iniekcji).

**Droga immunizacji.** Zazwyczaj pierwszą dawkę antygeny wstrzykuje się łącznie z adjuwantem Freund'a śródskórnym i domięśniowo, a następnie domięśniowo, dootrzewnowo lub

dożylnie. Upust krwi lub skrwawienie zwierzęcia immunizowanego wykonuje się w 7—8 dni po ostatnim wstrzyknięciu antygeny. Zwierzę powinno być głodzone przez 24 godziny przed upustem, aby surowica nie była lipemiczna. Upust ułatwia podanie zwierzęciu dootrzewnowo lub dożylnie 20 mg/kg ciężaru ciała heparyny.

Po oddzieleniu surowicy inaktywuje się ją (unieczynnienie dopełniacza) w temp. 56° przez 30 min. Do dalszych doświadczeń używa się albo pełnej surowicy, którą można przechowywać w temp. 0°, lub w postaci liofilizatu, albo jej frakcji globulinowej zawierającej przeciwciała nefrotoksyczne, przygotowanej metodą z użyciem siarczanu amonowego.

Wstrzyknięcie dożylnie (jednorazowe lub powtarzane) odpowiedniej dawki surowicy nefrotoksycznej wywołuje zmiany o typie *nephritis*.

### **19.3.3. Doświadczalne autoimmunologiczne kłębkowe zapalenie nerek (wg Steblaya)**

Immunizacja owiec heterologiczną błoną podstawną kłębków (ludzka, królicza, szczurza lub psia) z pełnym adjuwantem Freund'a na drodze domięśniowej, podskórnej i śródskórnej powoduje po kilkunastu dniach rozwój kłębkowego zapalenia nerek, które prowadzi w znacznym odsetku przypadków do padnięcia zwierzęcia.

Podobne zmiany udało się wywołać doświadczalnie u małych (Steblay 1963), królików (Unanue i Dicon 1967) i szczurów (Steblay 1966) (3).

### **19.3.4. Zmiany kłębkowe w przebiegu reakcji wewnątrznaczyniowego wykrzepiania**

W następstwie ostrego epizodu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania powstają w krążeniu bardzo znaczne ilości włókniaka, który ulega odkładaniu w kapilarach kłębka. Gdy złogi włókniaka są tak znaczne, że dochodzi do całkowitego zamknięcia kapilarów kłębka, powstaje w następstwie niedokrwienia kory z jej martwicą. Klasycznym przykładem takiej sytuacji jest uogólniony odczyn Schwartzmana.

**Uogólniony odczyn Schwartzmana.** Wywołuje się go przez wstrzyknięcie królikowi dożylnie, dwukrotnie w odstępie 24 godz. mikrogramowych ilości (5—10 µg endotoksyn drobnoustrojów Gram-ujemnych (najczęściej *E. coli*).

Wstrzyknięcie trombiny samicom szczurzym ciężarnym wy-

wołuje **martwicę kory nerki** w następstwie masywnych zakrzepów kapilarów kłębków.

**Reakcja antygen-przeciwciała.** Zmiany podobnego charakteru obserwuje się u królików po dożylnym wstrzyknięciu antygeny, na który uprzednio stwierdzono u nich przeciwciała krążące. Reakcja jest znacznie silniejsza jeżeli zwierzętom przedtem podano kwas epsilonaminokapronowy.

Zmiany kłębkowe przypominające wewnątrznaczyniowe wykrzepianie obserwuje się w przypadku przeszczepu ksenogennej nerki. Zmiany te mogą być wynikiem miejscowej reakcji antygen-przeciwciała.

### 19.3.5. Doświadczalna skrobiawica

Zmiany przypominające amyloidozę doświadczalną wywołać można u zwierząt różnych gatunków (królików, szczurów, psów, kurcząt, świnki morskiej). Szczegółowe omówienie problemów doświadczalnej skrobiawicy znaleźć można w pracy Sorensona i wsp. (4).

**Doświadczalna skrobiawica u myszy.** Przewlekłe podskórne wstrzykiwanie kazeiny (0,5 ml 5% roztworu w 0,25% NaOH, 5 razy tygodniowo) powoduje pojawienie się złogów amyloidu w śledzionie po 20 wstrzyknięciach, w wątrobie (po 30—40 wstrzyknięciach) i w nerkach (po 40—50 iniekcjach). Parenteralne podawanie innych białek (albumina jaja kurzego, żelatyna, osocze, bakterie) lub karmienie specjalną dietą (ser, albumina jaja kurzego) również powoduje wystąpienie zmian przypominających doświadczalną skrobiawicę u myszy.

**Doświadczalna skrobiawica u królików.** Królikom wstrzykuje się podskórnie 5 ml 10% roztworu kazeinianu sodu, dwa razy tygodniowo przez 3 miesiące lub dłużej (do wystąpienia zmian).

### 19.3.6. Uszkodzenia nerek w wyniku działania czynników farmakologicznych

**Osmotic nephrosis.** U zwierząt leczonych roztworami hipertonicznymi pojawiają się charakterystyczne zmiany histologiczne, głównie cewek i przestrzeni śródmiąższowej. Opisano je po przetaczaniu roztworów sacharozy (2 ml 50% roztworu podane szczurowi dootrzewnowo), mocznika (6 ml 7% roztworu doustnie), glukozy, mannitolu, dekstranu niskocząsteczkowego, inuliny i innych.

**Uszkodzenia toksyczne** obserwuje się po podawaniu nadmiernych dawek różnych leków (Hydrochlorotiazyd podawany szczurom w dawce 32 mg/kg ciężaru ciała przez 6 tygodni wywołuje zmiany cewkowe).

Kortyzon wstrzykiwany podskórnie młodemu królikom w dawce 20 mg/kg ciężaru ciała wywołuje zmiany cewkowe i w przestrzeni śródmiąższowej.

Podawanie nadmiernych ilości wapnia (u myszy np. 0,5 ml 6% roztworu dziennie) lub wstrzykiwanie dużych dawek witaminy D (np. 1 000 000 j. podskórnie na szczura lub 50 000 dziennie przez 9 dni, doustnie) wywołuje kalcyfikację błon podstawnych lub śródkomórkową, pogrubienie błon podstawnych oraz zmiany cewkowe.

Podanie znacznej dawki leków naczyniokurczowych może powodować **ciężkie uszkodzenie nerek** aż do ostrej niewydolności i zgonu. Typowym przykładem jest serotonina, która podana szczurowi w dawce 20—40 mg/kg ciężaru ciała podskórnie lub dootrzewnowo wywołuje ostrą martwicę cewek już w 3—6 godz. po wstrzyknięciu.

Niedokrwiennie uszkodzenie nerki u szczurów obserwuje się po dootrzewnowym podaniu metaksaminy w dawce 30 mg/kg ciężaru ciała.

### 19.3.7. Uszkodzenie nerek w następstwie podawania czynników nefrotoksycznych

**Substancje działające głównie na nabłonek cewek nerkowych.**

**Rtęć.** Wstrzyknięcie szczurom chlorku rtęci (od 0,1 do 0,4 mg/kg ciężaru ciała podskórnie lub dożylnie) wywołuje szybko postępującą martwicę, głównie cewek bliższych. Stopień nasilenia zmian zależy od dawki. Samce są bardziej wrażliwe na podawanie rtęci niż samice.

**Ołów.** Podawanie szczurom octanu ołowiu (20 mg/kg ciężaru ciała dootrzewnowo 2 razy w tygodniu) powoduje wystąpienie w ciągu trzech tygodni znacznej aminoacydarii i zmiany histologiczne nabłonka cewek. Stopień zmian martwiczych jest znacznie mniejszy niż po podawaniu rtęci.

**Chrom.** Sole chromu wywołują zmiany podobne do powstałych po podawaniu rtęci. Podanie szczurom dwuchromianu potasowego w dawce 10 mg/kg podskórnie wywołuje uszkodzenie cewek dalszych i zbiorczych. Zmiany cofają się w okresie 3 tygodni.

**Zdegradowana tetracyklina** (przeterminowana, rozłożona)

wstrzykiwana szczurom (25 mg/kg co 12 godz. dootrzewnowo) wywołuje po 24 godz. wszystkie biochemiczne objawy zespołu Fanconiego (cukromocz, aminoacyduria, hipofosfatemia i nefropatia).

**Antybiotyki.** Szereg antybiotyków wywiera działanie nefrotoksyczne. Viomycyna wstrzyknięta szczurowi w dawce 300 mg/kg dootrzewnowo powoduje zmiany wodniczkowe i obrzmienie cewek proksymalnych. Kanamycyna podawana przez dłuższy okres szczurom w dawce 100 mg/kg podskórnie wywołuje obrzmienie i martwicę cewek. U psów podawanie tego antybiotyku w dawce 200 mg/kg domięśniowo wywołuje niewydolność nerek charakteryzującą się białkomoczem, krwiomoczem, azotemią i wreszcie bezmoczem. Mikroskopowo obserwuje się zmiany martwicze cewek bliższych i dalszych. Neomycyna podana psom w dawce 33—75 mg/kg wywołuje niewydolność nerek.

#### **Substancje działające na nabłonek cewek i kłębki.**

**Aminonukleozyd puromycyny** (6-dwumetyloamino-9-/3'-amino-3'-deoksy-B-D-rybofuranozyl/-puryna). Podskórnie wstrzykiwanie tego związku młodym szczurom w dawce 15 mg/kg przez szereg dni (lub jednorazowe dożylnie podanie 100 mg/kg) wywołuje po kilku dniach masywny białkomocz. Dołącza się do niego wodobrzusze, obrzęki tkanki podskórnej, hypoalbuminemia, hipercholesterolemia i wreszcie objawy niewydolności nerek.

#### **Substancje działające głównie na kłębki nerkowe.**

Wstrzykiwanie oczyszczonych preparatów reniny szczurom i królikom wywołuje zmiany kłębkowe.

Próby wywołania u zwierząt doświadczalnych zmian charakterystycznych dla zespołu Kimmelstiel-Wilsons'a za pomocą preparatów diabetogennych (alloksan, fenformina). Wstrzyknięcie szczurom alloksanu jednowodnego w dawce 500 mg/kg ciężaru ciała dootrzewnowo wywołuje ogniskowe zmiany martwicze we wstępującej części pętli Henlego i zmiany kłębkowe. Zmiany kłębkowe o typie *glomerulosclerosis* obserwowano u psów z doświadczalną cukrzycą alloksanową (p. 17.5.).

U szczurów, którym wstrzykuje się aminonukleozyd puromycyny powstaje zespół nerczycowy. Chorobę najłatwiej wywołać u szczurów, można również wywołać ją u małp. Nie udało się dokonać tego u myszy, świnek morskich i królików. Szczurom wstrzykuje się codziennie podskórnie 1,5—3 mg/

100 g ciężaru ciała do momentu pojawienia się znacznego białkomoczu. Zmiany powstają również po podawaniu tego preparatu doustnie, dożylnie lub dootrzewnowo. Przy zwiększeniu dawki do 15 mg/100 g ciężaru ciała na dobę 80% szczurów pada po upływie 3 tygodni, a po kilku dniach rozwija się pełny obraz zespołu nerwicowego.

#### **19.4. Doświadczalne odmiedniczkowe zapalenie nerek**

Badając problem odmiedniczkowego zapalenia nerek u psów nie wolno zapominać, że stosunkowo często występuje u tych zwierząt zapalenie nerek. Zmiany makro- i mikroskopowe w przebiegu tego schorzenia przypominają zmiany spotykane w odmiedniczkowym zapaleniu nerek. Blizny podtorebkowe nerki stwierdza się dość często w czasie autopsji psów, które traktowano jako zwierzęta zdrowe (1).

##### **19.4.1. Krwiopochodne zakażenia nerek**

Doświadczalne, krwiopochodne zakażenia nerek pozwalają na uzyskanie cennych informacji dotyczących dynamiki proliferacji drobnoustrojów w tkance nerkowej.

Zakażenia wywołane *E. coli*

*E. coli*, jeden z najczęstszych patogennych drobnoustrojów odmiedniczkowego zapalenia nerek u ludzi, nie wywołuje zakażenia nerek u zwierząt doświadczalnych, natomiast *S. aureus* wywołuje ropnie nerek u większości zwierząt.

Po wstrzyknięciu dożylnym szczurowi  $10^8$  *E. coli* pewna ich liczba ( $10^3$ ) ulega zatrzymaniu w nerkach przez okres 6—8 dni. Po 10 dniach posiewy z nerek są jałowe. Jeżeli jednak taką samą liczbę drobnoustrojów wstrzykuje się szczurowi, u którego istnieje upośledzenie odpływu moczu, wówczas po 24 godzinach rozwija się ostre zakażenie. U innych zwierząt doświadczalnych również nie udało się wywołać krwiopochodnego zakażenia nerek po dożylnym wstrzyknięciu *E. coli* (myszy, szczury, króliki, psy, świnki morskie).

Niedrożność wyprowadzających dróg moczowych stanowi jeden z najistotniejszych i najczęściej stosowanych doświadczalnie czynników ułatwiających rozwój odmiedniczkowego zapalenia nerek po dożylnym wstrzyknięciu bakterii. Wstrzyknięcie  $5 \times 10^8$  *E. coli* szczurom lub królikom powoduje w 100% przypadków zakażenie tkanki nerkowej, jeżeli jednocześnie

zawiązано moczowód. Po 4—6 godz. od wstrzyknięcia drobnoustrojów w nerce znajduje się ich około  $10^3$  do  $10^4$ . Po około 12 godz. liczba ta wzrasta do  $10^6$  —  $10^8$ . W tym okresie drobnoustroje zaczynają przechodzić do moczu (jeżeli zdjęto podwiązkę z moczowodu). W ciągu jednego tygodnia od inokulacji nerka wykazuje objawy ostrego odmiedniczkowego zakażenia i tworzą się w niej ropnie. Później liczba bakterii

Tabela 19.2.

Zdolność poszczególnych rodzajów drobnoustrojów do wywoływania krwiopochodnego zakażenia nerek u zwierząt z nie uszkodzoną nerką (wg Cortrana, 1)

Drobnoustrój	Zwierzę doświadczalne	Częstość występowania pyelonephritis
<i>E. coli</i>	szczur	bardzo rzadko
<i>E. coli</i>	królik	bardzo rzadko
<i>E. coli</i>	mysz	rzadko
<i>E. coli</i>	pies	nigdy
<i>S. aureus</i>	szczur	często
<i>S. aureus</i>	królik	często
<i>S. aureus</i>	mysz	często
<i>Enterococcus</i>	szczur	często
<i>Enterococcus</i>	królik	często
<i>Enterococcus</i>	mysz	często
<i>Proteus</i>	szczur	rzadko
<i>Pseudomonas</i>	szczur	często
<i>Pseudomonas</i>	mysz	często

zaczyna się zmniejszać i po 6 tygodniach posiewy tkanki nerkowej są jałowe.

### Zakażenie krwiopochodne innymi drobnoustrojami.

a. *Streptococcus fecalis* (*Enterococcus*). U szczura, jednorazowe wstrzyknięcie dożylnie enterokoków w dawce  $5 \times 10^8$  wywołuje ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. W godzinę po wstrzyknięciu część drobnoustrojów ( $10^5$ ) zostaje wychwypanych w nerce i liczba ta utrzymuje się przez okres 1—3 dni. Następnie drobnoustroje ulegają rozmnażaniu, osiągając  $10^7$  po 10 dniach od inokulacji. Po 5 dniach od inokulacji stwierdza się mikroskopowe zmiany świadczące o zakażeniu nerek. Objawy zakażenia utrzymują się przez szereg miesięcy. Bakteriomocz rozpoczyna się w okresie, w którym pojawiają się zmiany mikroskopowe (od 3 do 5 dnia).

Podobny przebieg ma zapalenie nerek u myszy po inoku-

lacji enterokoków (Erlandson i Gagliardi, 1961). U królików zmiany są podobne, lecz wcześniej ustępuje stan zapalny.

b. *Staphylococci*. Dożylne wstrzyknięcie znacznej liczby ( $10^8$ ) wirulentnych gronkowców koagulazo-dodatnich powoduje u królików, myszy i świnek morskich objawy zakażenia tkanki nerkowej i pyelonephritis.

c. *Proteus*. Zakażenia krwiopochodne po wstrzyknięciu drobnoustrojów z rodzaju *Proteus* pojawiają się rzadziej. Ułatwia rozwój zakażenia masowanie nerki lub niedrożność moczowodu. Przebieg zakażenia nerek po wstrzyknięciu drobnoustrojów rodzaju *Proteus* połączonym z masowaniem nerki znacznie różni się od zakażenia wywołanego wstrzyknięciem *E. coli*. Objawy czynnego zakażenia i bakteriomocz utrzymują się przez kilkanaście tygodni. Prawie zawsze powstaje kamica nerkowa.

d. *Pseudomonas*. Wstrzyknięcie drobnoustrojów rodzaju *Pseudomonas* szczurom lub myszom powoduje prawie zawsze ciężkie zakażenie nerek. U szczurów, u których stwierdza się zakażenie rany drobnoustrojami z rodzaju *Pseudomonas*

Tabela 19.3.

**Czynniki ułatwiające doświadczalne krwiopochodne zakażenie nerek (wg Cortrana, 1)**

Metoda	Zwierzę doświadczalne	Wpływ na zakażenie
Pełna niedrożność moczowodu	szczur, królik	ułatwia zakażenie
Częściowa niedrożność moczowodu	szczur, królik	nieznaczny
Precypitaty w cewkach dystalnych	szczur	ułatwiają zakażenie
Precypitaty w cewkach proksymalnych	szczur	bez wpływu
Zbliżnowacenie nerki (uprzednio przebyte zakażenie, elektrokoagulacja)	królik, pies	ułatwia zakażenie
Masaż nerki	szczur, pies	ułatwia zakażenie
Leki zakwaszające	szczur	ułatwiają zakażenie
Zapalenie nerek Masugi	szczur	ułatwia zakażenie
Cukrzyca alloxanowa	szczur	ułatwia zakażenie
Zwężenie ż. nerkowej	szczur	ułatwia zakażenie
Wstrząs krwotoczny	królik	ułatwia zakażenie
Zmniejszenie ciśnienia tętna w t. nerkowej	pies	ułatwia zakażenie

w 90% przypadków rozwija się krwiopochodne zakażenie nerek.

### **Czynniki ułatwiające krwiopochodne zakażenie nerek.**

W tabeli 19.3. zestawiono (wg Cortrana, 1) szereg stanów i czynników ułatwiających doświadczalne krwiopochodne zakażenie nerek. Do zasadniczych czynników ułatwiających zakażenie nerek po dożylnym podaniu bakterii należą: bliznowacenie tkanki nerkowej i wewnątrznerkowe upośledzenie odpływu moczu oraz niedokrwienie i upośledzenie odpływu krwi żyłnej.

### **19.4.2. Wstępujące zakażenie nerek**

Wstępujące zakażenie nerek najłatwiej wywołać u szczurów ze względu na znaczną częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego u tych zwierząt. Odpływ ten występuje prawie zawsze u wszystkich szczurów w przebiegu znieczulenia. U królików odpływ pęcherzowo-moczowodowy zależy od ciśnienia wewnątrzpęcherzowego. Gdy ciśnienie wewnątrzpęcherzowe wynosi 30 cm H<sub>2</sub>O odpływ pojawia się u 100% zwierząt, natomiast gdy obniża się do 15 cm H<sub>2</sub>O, odpływ pęcherzowo-moczowodowy występuje jedynie u 30% zwierząt. Dane co do częstości występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego u psów są kontrowersyjne. Według Shoeneberga u psów nie stwierdza się nigdy refluksu, według innych zaś występuje on w znacznym odsetku przypadków.

### **Modele doświadczalne wstępującego zakażenia nerek.**

**Wstępujące odmiedniczkowe zapalenie nerek u szczura wywołane drobnoustrojami z rodzaju *Proteus*.** Model ten opracował Vivaldi (1). Wstrzyknięcie do pęcherza moczowego *Proteus mirabilis* w liczbie 10<sup>6</sup> powoduje zakażenie tkanki nerkowej w 90% przypadków, zakażenie moczu, dodatnie posiewy krwi i postępującą chorobę nerek. Znaczny odsetek zwierząt pada w ciągu 3—6 miesięcy, 50% zwierząt ma utrzymujące się trwałe zakażenie po 6 miesiącach, a 25% po 1 roku. U znacznego odsetka zwierząt rozwija się kamica i wodonercze.

**Wstępujące odmiedniczkowe zapalenie nerek wywołane *E. coli* u szczura.** Przebieg zakażenia jest znacznie łagodniejszy i zazwyczaj ogranicza się do miedniczki nerkowej.

**Występujące enterokokowe zakażenie nerek u szczura.** Dopęcherzowe wstrzyknięcie *Streptococcus fecalis* wywołuje

u 50% zwierząt objawy zakażenia nerek utrzymujące się przez szereg tygodni. Zakażenie zwykle ogranicza się do miedniczki nerkowej.

**Wstępujące zakażenie nerek u innych gatunków zwierząt.** Jak wspomniano, wstępujące zakażenie nerek po dopęcherzowej instylacji bakterii u innych gatunków zwierząt jest trudne. U królików i świnek morskich udało się w części przypadków wywołać zakażenie nerek po instylacji *E. coli* do pęcherza i kilkakrotnym masowaniu oraz uciskaniu pęcherza z następowym podwiązaniem moczowodu.

## 19.5. Nadciśnienie tętnicze nerkopochodne

Od czasu wykazania przez Goldblatta w roku 1934, że zwężenie obu tętnic nerkowych psa (za pomocą specjalnego zacisku) lub jednej tętnicy nerkowej i usunięcie drugiej nerki prowadzi do wyraźnego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, opracowano szereg modeli doświadczalnych pozwalających na dokładne badanie mechanizmów etiopatogenetycznych nadciśnienia oraz na ocenę skuteczności różnych sposobów leczenia. Modele te można zgrupować następująco:

a. Niedokrwienie nerki w wyniku zmniejszenia ilości krwi dopływającej (zwężenie t. nerkowej, plikacja t. nerkowej, metoda Barona i jej modyfikacja Leitiera, czasowe zamknięcie t. nerkowej, koarktacja aorty piersiowej, mnogie zawały nerki);

b. Uciśnięcie mięszu nerki w wyniku zapalenia tkanki okołonerkowej (metoda Grollmana, metoda Page, metoda Rau);

c. Wywołanie włóknienia przestrzeni śródmiąższowej w następstwie wstrzyknięcia do t. nerkowej krzemionki lub węgla żelazowego (metoda Mozesa, metoda Schwartz);

d. Zmniejszenie masy nerek (usunięcie biegunów nerek, usunięcie obu nerek — renoprival hypertension).

### 19.5.1. Nadciśnienie tętnicze w wyniku zmniejszenia ilości krwi dopływającej do nerek

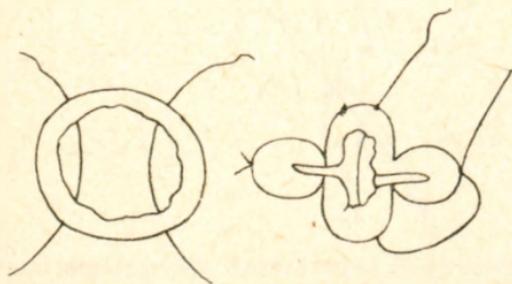
**Zwężenie obu t. nerkowych.** Goldblatt i wsp. (3) wykazali, że zwężenie tętnic nerkowych obu nerek u psa lub zwężenie tętnicy jednej nerki i usunięcie drugiej prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Analogiczny efekt wywołuje zwężenie tętnic nerkowych u królika. U szczura, w odróżnieniu

od psa i królika, nadciśnienie tętnicze powstaje po zwężeniu jednej tętnicy nerkowej przy niezmienionej drugiej nerce.

Trzeba pamiętać, że uzyskanie utrwalonego nadciśnienia tętniczego po tego typu zabiegach doświadczalnych wymaga szeregu zabiegów operacyjnych, polegających na stopniowym zmniejszaniu przepływu krwi przez nerkę. Nagłe zaciśnięcie lub zwężenie t. nerkowej prowadzi dość szybko do wzrostu ciśnienia tętniczego, które jednak wraca do wartości prawidłowych. Istnieją dane przemawiające za tym, że ta postać nadciśnienia różni się od utrwalonego nadciśnienia tętniczego. Przy obustronnym zwężeniu tętnic nerkowych stopień zwężenia światła odgrywa zasadniczą rolę. Często zwierzę pada wskutek rozległej martwicy nerki.

Warunkiem wywołania nadciśnienia tętniczego po jednostronnym zwężeniu t. nerkowej u psa jest zmniejszenie przepływu przez to naczynie od 50 do 85% wartości prawidłowej. Jeżeli zmniejszenie przepływu jest mniejsze niż 40%, nadciśnienie powstaje sporadycznie i nie utrzymuje się długo. Przy zmniejszeniu przepływu ponad 90% wartości prawidłowej ciśnienie tętnicze podwyższa się wkrótce po zwężeniu, szybko jednak ustępuje i dochodzi do włóknienia nerki wskutek niedokrwienia.

Stanley i wsp. (16) opracowali nowy sposób obustronnego zwężenia tt. nerkowych psa, prowadzący do utrwalonego nadciśnienia tętniczego. Z dostępu przez jamę brzuszną zakłada się zwężki ameroidalne (higroskopijna żywica kazeinowa otoczona pierścionkiem stalowym, p. rozdz. 12.6.2.) na t. nerkową. Stosowany dawniej dostęp lędźwiowy powodował zniszczenie naczyń, które po zwężeniu tętnicy stanowią drogę krążenia obocznego niedokrwionej nerki. Zwężki mają 6 mm wysokości, ich średnica zewnętrzna wynosi 8 mm, wewnętrzna 2,5 do 3 mm. W 2—3 tygodnie po założeniu zwężek ciśnienie tętni-

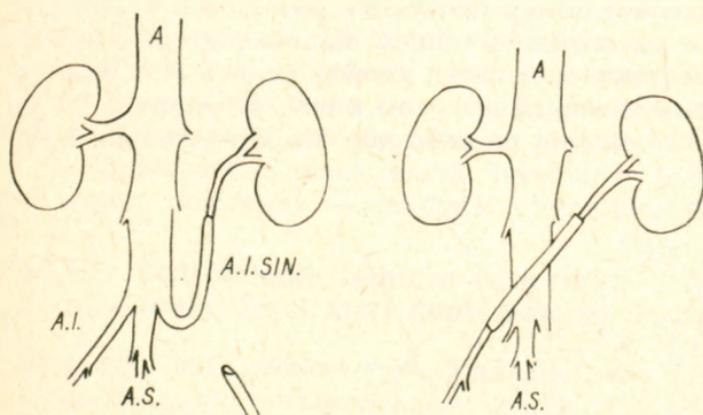


Ryc. 19.6. Plikacja t. nerkowej (wg Lupu).

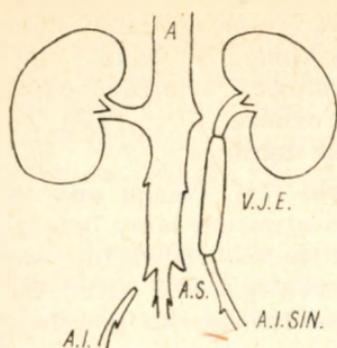
cze podwyższa się. Arteriograficznie stwierdza się rozszerzenie dalszego odcinka t. nerkowej (pozażwężeniowe). Nadciśnienie tętnicze utrzymuje się przez szereg miesięcy.

**Metoda Lupu i wsp. (8). Jednostronne zwężenie t. nerkowej.** Zwężenie t. nerkowej uzyskuje się za pomocą plikacji (szwem naczyniowym 6—0, p. ryc. 19.6). W czasie zwężenia światła kontroluje się w sposób stały przepływ krwi (za pomocą przepływomierza elektromagnetycznego). Aby przepływ krwi uległ zmniejszeniu o 50% do 85% wartości prawidłowej, trzeba założyć przynajmniej 5 szwów. Nadciśnienie tętnicze utrzymuje się przez szereg miesięcy i mija po usunięciu nerki ze zwężoną tętnicą nerkową.

**Metoda Barona (2). Transpozycja t. nerkowej.** Sposób ten polega na niedokrwieniu nerki w wyniku szeregu transpozycji naczyń doprowadzających krew do nerki. W I etapie przecina się tętnicę nerkową lewą tuż przy aorcie i zespala ją koniec do końca z t. biodrową zewnętrzną lewą po jej przecięciu na poziomie więzadła pachwinowego. W dwa tygodnie po pierwszym zabiegu operacyjnym przeprowadza się drugi etap doświadczenia. T. biodrową zewnętrzną prawą przecina się 2 cm poniżej rozwidlenia aorty, koniec bliższy zawiązuje się, a dalszy zespala się z t. biodrową lewą, koniec do końca, po jej przecięciu na poziomie rozwidlenia aorty. W ten sposób krew do lewej nerki dopływa z obwodowego odcinka t. biodrowej (ryc. 19.1.). Po upływie 2—4 tygodni podwyższa się skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, które utrzymuje się przez szereg miesięcy.



Ryc. 19.7. Model Barona (transpozycji t. nerkowej). Wywołanie nadciśnienia tętniczego. Opis w tekście: A — aorta, AI — arteria iliaca dextra, AI. SIN — arteria iliaca sinistra, AS — arteria sacralis media.

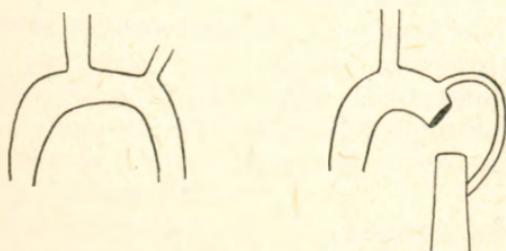


Ryc. 19.8. Modyfikacja Leitera i Gonsalesa modelu Barona. Opis w tekście: A — aorta AI — arteria iliaca dextra, AI. SIN — arteria iliaca sinistra, VJE — vena jugularis externa.

**Metoda Leitera i Gonsalesa (7).** Stanowi ona modyfikację metody Barona. Zabieg przeprowadza się jednoetapowo. Po otwarciu jamy brzusznej podwiązuje się i przecina obie tt. biodrowe zewnętrzne w miejscu odejścia od aorty. Przecina się t. nerkową lewą w miejscu odejścia od aorty. Ż. jarzmową zewnętrzną, pobraną uprzednio z niewielkiego cięcia na szyi, przeszczepia się między t. nerkową i obwodowy odcinek t. biodrowej (ryc. 19.8). U wszystkich operowanych psów w ciągu rocznej obserwacji wykazano znaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego (rozkurczowego).

**Metoda McCabe. Czasowe niedokrwienie nerki (9).** McCabe (9) wywołał nadciśnienie u 75% psów (u 8 z 12), u których zaciskał t. nerkową na okres 2—3 godz. Nadciśnienie utrzymywało się przez szereg miesięcy. Nie obserwowano zmian histologicznych w nerce. Reakcja na angiotensynę (0,6  $\mu$ g w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym) wskazuje na udział mechanizmu reninowego.

**Metoda Scotta. Koarktacja aorty piersiowej (13).** Po przecięciu aorty piersiowej zstępującej i wycięciu 2—3 cm odcinka



Ryc. 19.9. Sposób Scotta wywoływania nadciśnienia tętniczego. Po wycięciu odcinka aorty piersiowej przeszczep omijający z użyciem lewej t. podobojczykowej.

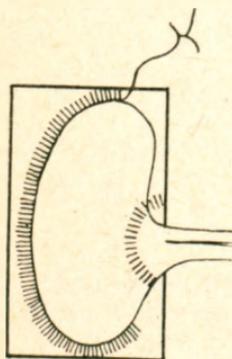
tętnicy preparuje się t. podobojczykową lewą i przecina w odległości 10 cm od arty. Zespala się ją koniec do boku z dalszym odcinkiem przeciętej aorty piersiowej, tworząc rodzaj przeszczepu omijającego miejsce niedrożności (ryc. 19.9.). Po kilku tygodniach powstaje nadciśnienie tętnicze.

**Metoda Loomis. Mnogie zawały nerki (7a).** Polega ona na wywołaniu mnogich zawałów nerki. Po otwarciu jamy brzusznej i zdjęciu torebki włóknistej z obu nerek podwiązuje się brzuszne rozgałęzienia tętnic nerkowych po obu stronach. U około 20—40% psów operowanych w ten sposób powstaje nadciśnienie tętnicze.

### 19.5.2. Nadciśnienie w następstwie uciśnięcia mięszu nerki

**Metoda Grollmana. Zawiazanie wokół nerki tasiemki w kształcie ósemki (4,5).** Z dostępu lędźwiowego wyłania się nerkę. Po dekapulacji nerki zawiązuje się na niej bawełnianą tasiemkę, układając ją na powierzchni w kształcie ósemki. Drugą nerkę usuwa się lub wykonuje na niej analogiczny zabieg. W wyniku odczynu zapalnego tkanki okołonerkowej dochodzi do uciśnięcia mięszu nerki i rozwoju nadciśnienia tętniczego. Metodę tę można stosować u myszy, szczurów, królików i psa.

**Metoda Page (11).** Polega ona na wywołaniu zapalenia tkanki okołonerkowej po otoczeniu nerki płatem celofanu. Sterylizowany w alkoholu celofan przyszywa się do powierzchni nerki po jej dekapulacji (ryc. 19.10.). W wyniku odczynu zapalnego dochodzi do uciśnięcia mięszu nerki. Po 3 tygodniach u około 50% zwierząt rozwija się nadciśnienie tętnicze utrzymujące się przez szereg tygodni.



Ryc. 19.10. Sposób Page'a wywoływania nadciśnienia tętniczego. Nerka pokryta płatem celofanu.

**Metoda Rau (12).** Wywołanie zapalenia tkanki okołonerkowej w następstwie otoczenia nerki masą plastyczną. Z dostępu lędźwiowego wylania się nerkę i po uwolnieniu jej z tkanki okołonerkowej tłuszczowej i dekapsulacji pokrywa mieszaniną polimeru butylowego metakrylatu z acetonem (200 ml acetonu na 100 mg tworzywa) w postaci aerozolu.

### **19.5.3. Nadciśnienie tętnicze w wyniku włóknienia przestrzeni śródmiąższowej po wstrzyknięciu do t. nerkowej krzemionki lub węglanu żelazawego**

**Metoda Mosesa (10).** Wywołanie nadciśnienia w wyniku włóknienia przestrzeni śródmiąższowej nerki. 5 mg białej krzemionki (ziarenka wielkości od 0,02 do 0,05  $\mu$ ) rozpuszcza się w 2 ml fizjologicznego roztworu soli kuchennej i wstrzykuje do t. nerkowej. Drugą nerkę usuwa się lub przeprowadza na niej analogiczny zabieg. Po około 6 miesiącach u zwierząt rozwija się trwałe nadciśnienie tętnicze. Badaniem mikroskopowym stwierdza się włóknienie nerki widoczne wyraźnie na przekroju narządu.

**Metoda Schwartza (14). Wstrzyknięcie do t. nerkowej węglanu żelazawego.** Kryształki węglanu żelazawego, wielkości od 3 do 5  $\mu$  zawieszają się w wodzie (roztwór zawiera 30% części stałych). Przygotowuje się 6% roztwór w niskocząsteczkowym dekstranie. 5 ml takiej zawiesiny wstrzykuje się do t. nerkowej. Po upływie 7—20 dni ciśnienie tętnicze podwyższa się (wartości rzędu 180/120 mmHg). Test z angiotensyną potwierdza mechanizm reninowy nadciśnienia.

### **19.5.4. Nadciśnienie tętnicze w wyniku zmniejszenia masy miąższu nerek**

**Metoda Koletsky'ego (6).** Usunięcie obu biegunów jednej nerki i usunięcie nerki drugiej prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego u 50% szczurów. Zwierzętom podaje się do picia 1% roztwór chlorku sodowego. Sposób ten nie nadaje się do stosowania u psów, ponieważ zazwyczaj źle tolerują one częściami nefrektomię.

**Usunięcie obu nerek — renoprival hypertension.** Po usunięciu obu nerek u psów i u szczurów (1,15), utrzymywanych przy życiu za pomocą dializ otrzewnowych lub pozaustrojowych, pojawia się nadciśnienie tętnicze. Stopień wzrostu

ciśnienia zależy głównie od stopnia nawodnienia i podaży sodu. Być może w jego powstaniu odgrywa rolę brak czynnika humoralnego o działaniu hipotensyjnym (medulliny), wydzielanego przez rdzeń nerki.

## 19.6. Doświadczalna kamica moczowa

Istnieje szereg metod wywoływania doświadczalnej kamicy moczowej (2.4.5).

a. Karmienie zwierząt określonymi preparatami chemicznymi, jak kwas moczowy, szczawiany, dietą pozbawioną pewnych elementów śladowych (np. magnezu) lub podawanie węglanu wapniowego (królikom w dawce 1 g dziennie przez 4 miesiące) prowadzi do powstania kamicy nerkowej, moczowodowej i pęcherzowej (2).

b. Podawanie w nadmiarze parathormonu, bardzo dużych dawek witaminy D lub karmienie zwierząt dietą o niskiej zawartości witaminy A. Po podaniu parathormonu dochodzi do nadmiernego wydalania wapnia z moczem, tworzenia walczków z fosforanu wapniowego z tendencją do powstawania kamieni. Powstanie kamieni ułatwia zakażenie dróg moczowych lub upośledzenie drożności odpływu moczu (2).

c. Parenteralne stosowanie estrogenów (6). Młodym szczurom wstrzykuje się dwuproopionian estradiolu w dawce 0,1 mg (w 0,05 ml substancji oleistej, podskórnice) przez 2—4 tygodnie, trzy razy tygodniowo. Po upływie 6 miesięcy u 80% zwierząt powstaje kamica pęcherzowa lub cewkowa. Szczury karmione są dietą z dużą zawartością minerałów.

d. Wprowadzanie ciał obcych do pęcherza. Młodym szczurom wprowadza się poprzez niewielką cystotomię nadłonową 3—4-milimetrowe fragmenty ciał obcych (umyte i wyjałowione). Może być to węgiel aktywowany, porcelana, kreda, cynk. Wokół jądra ciała obcego powstają kamienie pęcherzowe. Są to zazwyczaj fosforany amonowo-magnezowe (3).

e. Wprowadzenie do pęcherza moczowego alkoholowego roztworu kwasu salicylowego (2—5 ml roztworu, 1:1000, przez 4 dni). Wywołuje to objawy zakażenia pęcherza moczowego i powstawanie kamicy. Wprowadzenie hodowli *B. proteus* (2—4 ml 24-godzinnej hodowli, przez 5 dni), pobranych od chorego z kamcią moczową u części zwierząt (królików) wywołuje powstanie kamieni, które składają się z węglanów, fosforanów wapniowych i amonowo-magnezowych (1).

## 19.7. Doświadczalna mocznica

Różne modele doświadczalnej mocznicy pozwalają na badanie czynników etiopatogenetycznych i zaburzeń fizjopatologicznych w ostrej i przewlekłej niewydolności nerek (4, 6, 8, 9, 10).

### 19.7.1. Ostra niewydolność nerek

Ostrą niewydolność nerek można wywołać u zwierząt doświadczalnych, stosując różne preparaty nefrotoksyczne (p. 19.3.7), wywołując niedokrwienie nerki przez zaciśnięcie t. nerkowej (usuwając drugą nerkę), wstrzykując do t. nerkowej roztwory methemoglobiny lub hematyny, wywołując ostre wodonercze przez zawiązanie obu moczowodów. Obraz pełnoobjawowej ostrej mocznicy powoduje oczywiście obustronna nefrektomia.

**Ostra niewydolność nerek w następstwie obustronnej nefrektomii.**

Psy po usunięciu obu nerek padają zwykle w ciągu pierwszych kilku dni (od 2 do 7). Czas przeżycia można nieco przedłużyć ograniczając podaż soli w diecie. Leczenie zwierząt za pomocą dializy pozaustrojowej lub dializ otrzewnowych pozwala na przedłużenie przeżycia. Grollman opracował specjalną dietę dla psów po obustronnej nefrektomii. W jej skład wchodzi: cukier, olej z orzeszków arachidowych, laktoalbumina, wyciąg z wątroby i witaminy. Dieta ta zawiera 16 g tłuszczów, 9,9 g białka, 24,5 g węglowodanów i 3,4 g innych składników mineralnych. Zawartość sodu w diecie wynosi 8 mEq/l, potasu 2,3 mEq/l. Podaje się 54 cal/kg ciężaru ciała dziennie.

**Wykonanie dializy otrzewnowej.** Przez cewnik wprowadza się do jamy otrzewnej 1 — 1,5 l płynu do dializy otrzewnowej nr 1 (p. rozdz. 21). Płyn pozostaje w otrzewnej przez 20 — 30 min., a następnie wypuszcza się go na zewnątrz. 3 — 5 wymian płynu w ciągu doby pozwala na utrzymanie psa przy życiu przez okres kilkunastu dni. W znacznym odsetku przypadków psy giną w wyniku wgłobienia jelit, które jest częstym powikłaniem mocznicy. W przebiegu dializy otrzewnowej pies traci od 0,5 do 1 g białka/kg ciężaru ciała/dzień (3).

**Niewydolność nerek w następstwie zawiązania obu moczowodów.** Pełna niedrożność obu moczowodów u psa prowadzi do pełnoobjawowej mocznicy i zwierzę pada po upływie

7—10 dni. Po zawiązaniu jednego moczowodu powstaje wodonercze. Ostre zamknięcie moczowodu wywołuje początkowo wzrost przepływu krwi przez nerkę w wyniku porażenia układu naczyniowego nerki ze spadkiem oporu naczyniowego. Później przepływ krwi zmniejsza się, wzrasta opór naczyniowy i rozwija się mocznica.

Po zawiązaniu jednego moczowodu powstaje wodonercze. Jeżeli podwiązkę zdejmie się odpowiednio wcześniej, czynność nerki powraca do normy. Maksymalny czas zaciśnięcia moczowodu, po którym można spodziewać się powrotu czynności nerki do normy, wynosi u psa 4 tygodnie (2,11).

### **Niewydolność nerek po wstrzyknięciu dożylnym roztworu methemoglobiny.**

Model doświadczalnej niewydolności nerek po wstrzyknięciu methemoglobiny jest zbliżony do niewydolności nerek spotykanej w klinice. Szczurom wstrzykuje się do żyły ogonowej methemoglobinę w dawce 2 g/kg ciężaru ciała.

**Przygotowanie barwnika.** Używa się przeterminowanej cytrynianowej krwi ludzkiej. Po odwirowaniu oddziela się plazmę i płytki krwi. Krwinki czerwone płucze się trzykrotnie, eliminując w ten sposób domieszkę osocza. Krwinki trzykrotnie zamraża się i rozmraża w jednakowej objętości mieszaniny alkoholu i suchego lodu. Po odwirowaniu uzyskuje się w ten sposób roztwór hemoglobiny. Miesza się go z wodą destylowaną, przygotowując w ten sposób 18% roztwór hemoglobiny (przechowuje się w stanie zamrożonym). W dniu doświadczenia przez dodanie ferrocyanidu potasu do roztworu hemoglobiny przygotowuje się methemoglobinę. Nadmiar potasu usuwa się za pomocą wymiennika jonowego (1 g wymiennika na 5 ml roztworu methemoglobiny).

### **Wywołanie ostrej niewydolności nerek u królików.**

Dieta zakwaszająca ułatwia powstanie wałeczków barwnikowych w cewkach. Do normalnej diety króliczej dodaje się następujące składniki:

CaCl <sub>2</sub>	— 0,25%
KCl	— 0,25%
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	
(• 4H <sub>2</sub> )	— 1%
Niacyna	— 0,2%

Dietę tę stosuje się przez 2 tygodnie, po upływie których wstrzykuje się dożylnie methemoglobinę w dawce 1 g/kg ciężaru ciała w 3—4 iniekcjach co 78 godzin.

## **Wywołanie ostrej niewydolności nerek u psów metodą Saito.**

Po otwarciu jamy brzusznej odsłania się t. nerkową lewej nerki i zakłada zacisk na okres 120 min. Po zdjęciu zacisku wstrzykuje się dożylnie oczyszczoną hematynę kwaśną w dawce 0,2 g/kg ciężaru ciała (w ciągu 10 minut).

**Przygotowanie hematyny.** Wysuszona (liofilizowana) hemoglobina bydlęca rozpuszczona jest w soli i przepuszczana przez kolumnę z sefadeksem G-50. Hemoglobinę liofilizowaną, a następnie rozpuszczano w soli w postaci 10% roztworu i mieszało w mikserze ponaddzwiękowym. Obniżano pH do 5,0—5,5. Obecność hematyny sprawdzano w spektrofotometrze (634 i 500 m $\mu$ ).

Omówienie skuteczności różnych metod wywoływania ostrej niewydolności nerek u psów znaleźć można w pracy Masona i wsp. (5).

### **19.7.2. Przewlekła niewydolność nerek**

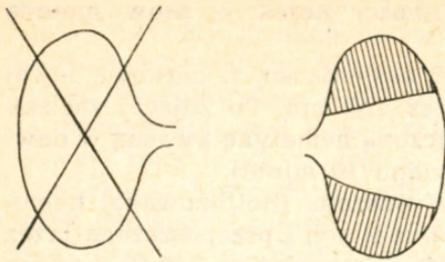
Przewlekłą niewydolność nerek można wywołać, zmniejszając masę czynnych nefronów (usunięcie obu biegunów jednej nerki i usunięcie drugiej), przeszczepiając oba moczowody do jelita cienkiego. Modele jednostronnej choroby nerki opisano w części 19.2. Wywołuje się je przez niedokrwienie nerki i wstrzyknięcie do t. nerkowej aminonukleozydu puromycyny lub fizjologicznego roztworu soli kuchennej pod dużym ciśnieniem. Po usunięciu drugiej, zdrowej nerki rozwija się przewlekła niewydolność nerek.

#### **Zmniejszenie masy czynnych nefronów. Model Morrisona (7).**

**Technika operacji u szczura.** Usunięcie 5/6 nerki wykonywane jest w dwu etapach. W pierwszym usuwa się 2/3 lewej nerki, w drugim całą nerkę prawą. Pozostawia się w ten sposób 1/3 lewej nerki co stanowi 1/6 całego mięszu obu nerek.

Najchętniej używa się szczurów szczepu Wistar, ponieważ dość dobrze znoszą one zabieg operacyjny i są mniej wrażliwe na zakażenie pooperacyjne dróg moczowych.

I etap. Cięcie przyśrodkowe lewe od klatki piersiowej do pachwiny. Ekspozycja lewej nerki przez odsunięcie trzew na stronę prawą. Zdejmuje się torebkę włóknistą nerki, na powierzchni której znajduje się nadnercze. Następnie nożyczkami odcina się najpierw górny, a następnie dolny biegun



Ryc. 19.11. Model Morrisona przewlekłej niewydolności nerek. Usunięcie obu biegunów nerki lewej. Usunięcie nerki prawej.

nerki zwracając uwagę, żeby nie uszkodzić miedniczki nerkowej (ryc. 19.11). Przyciskanie palcem naciętej powierzchni przez około 1 min. stanowi wystarczający okres dla zatrzymania krwawienia i nie ma potrzeby zakładania szwów na powierzchnię nerki.

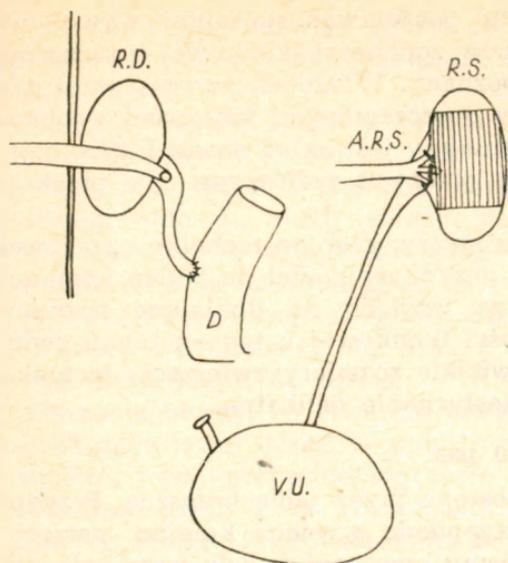
II etap. Drugą operację przeprowadza się w 7—10 dni od pierwszego zabiegu. Cięcie przyśrodkowe prawe. Nacięcie torebki prawej nerki i jej dekapulacja tak, aby nie uszkodzić nadnercza prawego. Nefrektomia po podwiązaniu szypuły podwiązką jedwabną.

Po upływie około 3 miesięcy część szczurów pada w następstwie przewlekłej niewydolności nerek. 40—50% zwierząt żyje 1 rok po operacji z objawami przewlekłej mocznicy. U szczurów tych stwierdza się poliurię (dobowa objętość moczu od 30—60 ml/24 godz.), podwyższenie poziomu mocznika i obniżenie przesączania kłębkowego.

**Sposób wykonania zabiegu u psów.** Psy stosunkowo źle znoszą tego typu zabieg. Dość często wcześniej wymiotują w wyniku mocznicy i giną w następstwie wgłobienia jelit. W pierwszym etapie operacji wycina się oba bieguny lewej nerki i zawiązuje jedną gałąź t. nerkowej prawej. Po 3 tygodniach od pierwszego zabiegu wykonuje się z dostępu lędźwiowego prawostronną nefrektomię (1).

### Model Yulisa i Morrina (12).

Jest to model kontrolowanej przewlekłej mocznicy w następstwie większego obciążenia pracą jednej zdrowej nerki. Schemat zabiegu przedstawiono na rycinie 19.12. Po otwarciu jamy brzusznej zawiązuje się 3 lub 4 gałęzie t. nerkowej lewej od przodu. Wywołuje się w ten sposób zawał 75% mięszu lewej nerki. Następnie preparuje się moczowód prawej nerki na długości około 6—8 cm od miedniczki nerkowej. Przeci-



Ryc. 19.12. Model Yulisa i Morrina wywołania przewlekłej mocznicy: RD — nerka prawa, D — dwunastnica, ARS — t. nerkowa lewa, RS — nerka lewa, VU — pęcherz moczowy.

na się go i po zawiązaniu końca obwodowego wszczepia się do dwunastnicy. Zabieg kończy wykonanie nefrostomii prawej nerki za pomocą cewnika Pezzera.

Po zabiegu operacyjnym trzeba dbać o prawidłowe nawodnienie psa. Nefrostomia pozostaje otwarta. Po 2 tygodniach od zabiegu sprawdza się radiologicznie drożność zespolenia moczowodowo-dwunastniczego. Jeżeli zespolenie jest drożne, wówczas zamknięcie drenu nefrostomii powoduje przechodzenie moczu do światła przewodu pokarmowego. Ponieważ lewa nerka ma jedynie około 25% czynnego miąższu, dochodzi do narastania poziomu mocznika i kreatyniny we krwi i innych objawów mocznicy.

## 19.8. Przeszczepianie nerek

Przeszczepianie nerek u psów stanowi prosty model doświadczalny pełnego czasowego odnerwienia nerki, pozwala na ocenę skuteczności nowych form immunosupresji oraz prowadzenie badań nad przechowywaniem tego narządu. Przeszczepienie nerki u szczura stanowi szeroko stosowany model pozwalający na badanie mechanizmów odrzucenia przeszczepu allo-

gennego oraz prowadzenie poszukiwań sposobów wywołania tolerancji. Układ antygenów zgodności tkankowej u szczurów nie jest dotąd w pełni poznany. Wiadomo, że czas przeżycia przeszczepu nerki między poszczególnymi szczepami wsobnymi jest różny. Najkorzystniejszy jest układ dawca-Lewis, biorca-Buffalo, ponieważ czas przeżycia przeszczepu nie przekracza zazwyczaj 10 dni.

Przeszczepienie nerki u myszy, którego technikę opracował Skośkiewicz (3), stanowi doskonały model do badań immunologii transplantacyjnej ze względu na dokładnie poznany układ antygenów zgodności tkankowej u tego gatunku zwierząt. Ze względu na niewielkie rozmiary zwierzęcia technika chirurgiczna musi być niesłychanie delikatna.

### **Przeszczepienie nerki u psa.**

Nerkę pobiera się z dostępu przez jamę brzuszną. Przygotowanie nerki do przeszczepienia wymaga kolejno: nacięcia otrzewnej tylnej ściany jamy brzusznej w celu uzyskania dostępu do tylnej powierzchni nerki, wypreparowania dolnego bieguna, ż. nerkowej w miejscu jej połączenia z ż. główną dolną, górnego bieguna nerki i wreszcie t. nerkowej. W czasie preparowania żyły nerkowej trzeba zwrócić uwagę, aby nie uszkodzić nadnercza. Preparowanie nerki powinno być delikatne, tak aby nie wywołać znaczniejszych zaburzeń w ukrwieniu (wewnątrznerkowym rozmieszczeniu krwi) jeszcze przed usunięciem narządu.

Po zawiązaniu t. nerkowej i ż. nerkowej nerkę usuwa się. W celu wypłukania krwi i ochłodzenia nerkę płucze się zimnym roztworem Ringera, zbuforowanym roztworem NaCl lub płynem Collinsa. Ochłodzoną, wypłukaną nerkę można przechować w lodówce przez okres niezbędny do przygotowania naczyń do przeszczepienia nerki.

Nerkę przeszczepia się do prawego dołu biodrowego zespalając tętnicę nerkową z t. biodrową zewnętrzną i żyłą nerkową z ż. główną dolną. Zespolenie moczowodu wykonuje się „na ślepo”, umocowując jednym szwem błonę śluzową moczowodu do błony śluzowej pęcherza moczowego (1).

### **Przeszczepienie nerki u szczura.**

**Operacja dawcy.** Po otwarciu szerokim cięciem pośrodkowym jamy brzusznej preparuje się żyłę i tętnicę nerki lewej. Aortę i żyłę główną w okolicy ujścia naczyń nerkowych oddziela się od siebie. Preparowanie nerki należy wykonywać

bardzo delikatnie starając się nie dotykać jej, ponieważ zbyt energiczne postępowanie prowadzi do anurii po przeszczepieniu (2,4).

Nerkę płucze się *in situ* w celu jej ochłodzenia 1,0 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodowego z dodatkiem heparyny (100 j./ml NaCl). Płukanie nerki wykonuje się, wprowadzając igłę do aorty poniżej tt. nerkowych i zaciskając aortę powyżej. Po wypłukaniu nerki podwiązuje się i przecina aortę od dołu tuż poniżej od góry 5 mm powyżej t. nerkowej lewej. Ż. nerkową odcina się wraz z łatką ż. głównej dolnej. Moczowód pobiera się wraz z częścią pęcherza moczowego przylegającą do ujścia.

**Operacja biorcy.** Po otwarciu jamy brzusznej wykonuje się nefrektomię lewej nerki. W pobliżu ujścia naczyń nerkowych usuniętej nerki preparuje się aortę i żyłę główną dolną na przestrzeni około 1 cm. Wymaga to podwiązania gałęzi lędźwiowych. Aortę i ż. główną dolną zaciska się za pomocą nitek katgutowych. W miejscu ujścia t. nerkowej lewej poszerza się nieco otwór w ścianie tętnicy głównej i wykonuje zespolenie koniec do boku, między aortą dawcy a aortą biorcy, używając szwu z igłą atraumatyczną 7-0 lub 8-0. W analogiczny sposób wykonuje się zespolenie między żyłą nerkową (wraz z łatką ściany ż. głównej) dawcy i żyłą główną dolną biorcy. Zdejmuje się nitki katgutowe zamykające przepływ. Zespolenie moczowe wykonuje się albo zespalając pęcherz moczowy dawcy do pęcherza moczowego biorcy, albo umocowując 1 szwem moczowód dawcy (wraz z otaczającą go ścianą pęcherza) z pęcherzem biorcy. Zespolenie pęcherzowo-pęcherzowe, polecane przez twórcę metody przeszczepiania nerki u szczura — Sun Lee, powoduje dość często przeciekanie moczu w następstwie martwicy pęcherza dawcy (4).

### Przeszczepianie nerek u myszy (3).

**Operacja dawcy.** Z cięcia w linii pośrodkowej odstania się lewą nerkę i podwiązuje się bocznicę naczyń nerkowych, tj. tętnicę i żyłę nadnerczową oraz tętnicę i żyłę nasieniowodową. Odpreparowuje się aortę i ż. główną dolną powyżej i poniżej ujścia lewych naczyń nerkowych. Po zaciśnięciu aorty poniżej t. nerkowej wypreparowuje się moczowód na całej jego długości, a następnie odcina się fragment pęcherza z ujściem moczowodu. Szczególną uwagę zwraca się na zachowanie nie uszkodzonych naczyń moczowodowych.

Wypreparowaną nerkę płucze się chłodnym (+4°) płynem

Ringera z 1% dodatkiem heparyny. W tym celu po zaciśnięciu podwiązki na aorcie powyżej t. nerkowej nakłuwa się aortę igłą (nr 30). Dla całkowitego wypłukania nerki wystarcza 0,3—0,5 ml płynu perfuzyjnego, który odpływa do układu żylnego. Natychmiast po zakończeniu perfuzji usuwa się nerkę z odcinkiem aorty i ż. głównej umieszczając ją w chłodnej płytce Petriego.

Następnie rozcina się podłużnie ż. główną i aortę przycinając je tak, aby pozostawić kołnierze wokół naczyń nerkowych, ułatwiające późniejsze zespolenie. Ze względu na wiotkość ściany ż. głównej dolnej na szczytach „łaty żylniej” przeprowadza się dwa szwy 10-0, które ułatwiają właściwe ułożenie szypuły przeszczepionej nerki u biorcy. Tak przygotowaną nerkę pozostawia się w lodówce do momentu przygotowania biorcy.

**Operacja biorcy.** Z cięcia pośrodkowego od spojenia łonowego do wyrostka mieczykowatego odstania się brzuszny odcinek naczyń głównych. Usuwa się lewą nerkę, po czym odpreparowuje się aortę od ż. głównej dolnej poniżej naczyń nerkowych, zakładając luźne podwiązki na każdą z nich. Następnie zakłada się luźną podwiązkę na ż. główną dolną i aortę razem, tuż nad rozwidleniem. Na odcinku pomiędzy podwiązkami proksymalną i dystalną podwiązuje się naczynia lędźwiowe.

Zespolenie rozpoczyna się od żyły zaciskając podwiązkę dolną (wspólną dla aorty i ż. głównej dolnej) i żylną podwiązkę proksymalną. Po podłużnym nacięciu ż. głównej dolnej biorcy szwem ciągłym 10-0 zespala się żyłę, wykorzystując szwy założone na krawędziach „łaty żylniej dawcy” podczas pobierania nerki. Przed zaciśnięciem proksymalnej podwiązki na aorcie wstrzykuje się, nakłuwając aortę, 0,3ml 3,5% roztworu heparyny, tak aby zacisnąć aortę powyżej miejsca wkłucia, zanim usunie się igłę. Nacięcie podłużne aorty prowadzi się tak, aby obejmowało miejsce wkłucia oraz aby całość zespolenia tętniczego była bardziej dogłównowo w stosunku do zespolenia żylnego. Ciągłym szwem 10-0 zespala się aortę z kołnierzem aorty dawcy.

Podwiązki zdejmuje się (rozwiązuje się), zgodnie z regułą „pod prąd przepływu krwi”. Skrawek spongostanu, lekko przyciśnięty do linii szwów przez pierwsze 2—5 min. ułatwia opanowanie krwawienia z miejsca zespolenia naczyń. Następnie nakłuwając ż. gł. dolną przetacza się biorcy około 0,3 ml cytrynianowej krwi izogennej.

**Zespolenie dróg moczowych.** Wobec niższego umiejscowienia przeszczepionej nerki moczowód dawcy jest „za długi”. Dla zmniejszenia szansy zagięcia się moczowodu przeprowadza się go pod nasieniowodem, a następnie zawierający ujście moczowodu fragment pęcherza zespała się na szczycie kopuły pęcherza biorcy. Zespolenie szwem ciągłym 10-0.

Jak widać technika zabiegu zbliżona jest do techniki przeszczepiania nerek u szczurów pod warunkiem, że uwzględnia się różnicę wielkości zwierząt. Przeciętny ciężar szczura wynosi około 250 g, a myszy 25 — 30 g. Stąd konieczna maksymalna delikatność postępowania i staranne opanowywanie ewentualnego krwawienia. Należy liczyć się początkowo z dużym odsetkiem niepowodzeń.

## Piśmiennictwo

### 19.1. Badanie czynności nerek

1. *Barret M. J.*: Chronic and acute effects of mercurhydrin and thioneurin on renal tubular function of the dog. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1950, 100, 102. — 2. *Bradley S. E., Laragh J. H., Wheeler H. O., Mac-Dovell M., Oliver J.*: Correlation of structure and function in handling of glucose by the nephrons of canine kidney. *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 1113. — 3. *Dessautels R. E.*: Hemisection of the bladder for the collection of separate urine samples. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1957, 105, 767. — 4. *Elkinton J.* i in.: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. *Amer. J. Med.*, 1960, 29, 554. — 5. *Goodman B.* i in.: Renal concentration in the normal dog. *Amer. J. Physiol.*, 1964, 206, 1122. — 6. *Holt H., Mantini E., Warden H.*: A bifid bladder preparation for experimental split function renal studies. *J. Surg. Res.*, 1964, 4, 43. — 7. *Houch C. R.*: Statistical analysis of filtration rate and effective renal plasma flow related to weight and surface area in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1948, 153, 169. — 8. *Jelińska S.*: Czynność i morfologia autoprzeszczepionej nerki u psów po normotermicznej i hipotermicznej perfuzji. Rozprawa na stopień doktora medycyny. Warszawa, 1968. — 9. *Kennedy T., Hilton J., Berliner R.*: Comparison of inulin and creatinine clearance in normal dog. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 164. — 10. *Kiersz J.*: Fizjologia nerek, PZWL, Warszawa 1970.

11. *Kurkus J.*: Przesączanie kłębkowe i zagęszczanie moczu w warunkach diurezy mannitolowej i zmniejszenia liczby nefronów u psa. Rozprawa na stopień doktora medycyny. Warszawa 1972. — 12. *Liu Ch. T., Overman R. R.*: Effects of whole body irradiation on renal function and renal hemodynamics in the dog. *Radiat. Res.*, 1965, 25, 552. — 13. *Liu Ch., Overman R.*: Effect of uninefrectomy on kidney weight and renal function in dog. *J. Urol.*, 100, 215, 1968. — 14. *Manziano C., King A.*: An operation to study split renal function in brief and long term experiments in dogs. *J. Surg. Res.*, 1966, 6, 536. — 15. *Morrin P. A. B.*: An evaluation of the acidifying capacity of the

chronically diseased kidney in experimental animals. *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1013. — 16. *Morrison A., Howard R.*: The functional capacity of the hyperthrophied nephrons. *J. Exp. Med.*, 1966, 123, 829. — 17. *Oester A., Wolf H., Madsen P.*: Double isotope technique in renal function testing in dogs. *Investig. Urology*, 1969, 6, 387. — 18. *Orłowski T., Bricker N.*: The relationship between renal function and the direct glomerular count in normal dog. *Acta Medica Polona*, 1964, V, 247. — 19. *Page L., Reem G.*: Urinary concentrating mechanism in dog. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 572. — 20. *Pihl B., Nosslin B., Aronsen K.*: Renal extraction of radioactive hippuran, Conray and EDTA in the dog. *Europ. Surg. Res.*, 1971, 3, 258.

21. *Rowiński W., Graban W., Dura-Kubas I., Skońkiewicz M., Nie-lubowicz J.*: Serial measurements of intrarenal blood flow distribution in dog kidney. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass.*, t. 5, str. 258, *Excerpta Medica*, 1968. — 22. *Russo H. F.* i in.: Statistical analysis of renal clearances in the dog. *Fed. Proc.*, 1951, 10, 115. — 23. *Salamon J. R.*: Kidney transplantation in the rat. *Brit. J. Surg.*, 1969, 56, 818. — 24. *Smith H.*: Principles of renal physiology. Oxford Univ. Press. Nowy Jork 1962. — 25. *Stamler J.* i in.: Serial renal clearances in dogs with nephrogenic and spontaneous hypertension. *J. Exp. Med.*, 1949, 90, 511. — 26. *Taguchi Y., Mackinnon K. J., Dossetor J. B.*: Kidney transplantation in the rat. *Advances in Transplantation*, Munksgaard, Kopenhagen 1968, str. 393.

## 19.2. Modele badania przerostu wyrównawczego nerki

1. *Bricker N., Stokes J., Lubowitz H., Devey R., Bernard H., Har-trophit P.*: Experimentally induced permanent renal disease in dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, 1958, 52, 571. — 2. *Bricker N.* i in.: Observations in the concentration and diluting mechanisms of the diseased kidney. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 516. — 3. *Eckert D., Kountz S., Cohn R.*: Inhibition of compensatory renal growth by ureterocaval fistula. *J. Surg. Res.*, 1969, 9, 187. — 4. *Kurkus J.*: Przesaczenie kłębkowe i zagęszczanie moczu w warunkach diurezy mannitolowej i zmniejszenia liczby nefronów u psa. Rozprawa na stopień doktora medycyny. Warszawa 1972.

## 19.3. Doświadczalne kłębkowe choroby nerek

### Toksyczne choroby nerek

1. *Dixon F.* i in.: Experimental glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 901. — 2. *Paunz L.*: Experimental histotoxic nephritis. *Akademiai Kiado, Budapest* 1965. — 3. *McCluskey R., Vassali P.*: Experimental glomerular diseases. Rozdz. w „*The Kidney*”, Rouiller Ch. i Muller A. (red.) Academic Press, Nowy Jork 1969. — 4. *Sorenson M.* i in.: Experimental amyloidosis. Rozdz. w „*Methods and Achievements in Experimental Pathology*”, E. Bajusz, G. Jasmin (red.), Karger 1966. — 5. *Zbinden G.*: Experimental renal toxicity. Rozdz. w „*The Kidney*”, Rouiller Ch. i Muller A. (red.), t. 2, str. 401, Academic Press, Nowy Jork 1969.

## 19.4. Doświadczalne odmiedniczkowe zapalenie nerek

1. *Cortran R.*: Experimental pyelonephritis. Rozdz. w „*The Kidney*”, Rouiller Ch., Muller A. (red.), t. 2, str. 269, Academic Press, Nowy Jork 1969.

### 19.5. Nadciśnienie tętnicze nerkopochodne

1. *Braun Mendez E., Euler U. S.*: Hypertension after bilateral nephrectomy in rat. *Nature*, 1947, 160, 905. — 2. *Baron H. C.*: Technique for production of renovascular hypertension. *JAMA*, 1965, 193, 663. — 3. *Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R. F., Summerville W. W.*: Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.*, 1934, 59, 347. — 4. *Grollman A.*: A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1944, 57, 102. — 5. *Grollman A.* i in.: Role of kidney in pathogenesis of hypertension as determined by study of effects of bilateral nephrectomy and other experimental procedures on blood pressure in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1949, 157, 347. — 6. *Koletsky S.*: Role of salt and renal mass in experimental hypertension. *Arch. Path.*, 1959, 68, 21. — 7. *Leiter E., Gonsales E.*: A new surgical technique for the production of renovascular hypertension in dogs. *Rozdz. w „Current Topics in Surgical Research”*, D. Skinner i P. Ebert (wyd.), t. 2, str. 307, Academic Press, 1970. — 7a. *Loomis D.*: Hypertension and necrotizing arteritis in rat following renal infarction. *Arch. Path.*, 1946, 41, 231. — 8. *Lupu A. N., Maxwell M. H., Kaufman J. J., White F. N.*: Experimental unilateral renal artery constriction in the dog. *Circ. Res.*, 1972, 30, 567. — 9. *McCabe R. E., Gomez J., Zintel H.*: The production of sustained hypertension in dogs by a single transient anoxic episode. *Angiology*, 1969, 20, 237. — 10. *Moses C.*: Production of renal hypertension by injection of finely divided silica into renal artery. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1954, 85, 590. — 11. *Page I. H.*: A method of producing persistent hypertension by cellophane. *Science*, 1939, 89, 273. — 12. *Rau G. C.*: Experimental hypertension produced by a plastic capsule applied to the kidney. *Science*, 1950, 111, 229. — 13. *Scott H. W.* i in.: Additional observations concerning physiology of the hypertension associated with experimental coarctation of the aorta. *Surgery*, 1954, 36, 445. — 14. *Schwartz D. T., Zintel H. A.*: The production of sustained hypertension in dogs by unilateral renal arterial injection of iron carbonyl particles. *J. Urol.*, 1966, 95, 465. — 15. *Stamey T. A.*: Renovascular hypertension. The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1963. — 16. *Stanley J. C., Ernst C., Hoffman G., Bates B., Fry W. J.*: Persistent experimental hypertension and progressive bilateral renal artery occlusion. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, 134, 981.

### 19.6. Doświadczalna kamica moczowa

1. *Davalos H. A.*: The experimental production of stones in the bladder. *J. Urol.*, 1943, 49, 639. — 2. *Dempster W. J.*: An introduction to experimental surgical studies. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1957. — 3. *Grove W. J.* i in.: Experimental urolithiasis. *J. Urol.*, 1950, 64, 549. — 4. *Higgins C. C.*: Etiology and prevention of renal calculi. *J. Urol.*, 1952, 68, 117. — 5. *Pyrah L. N.*: Etiology and prevention of urinary calculi. *Modern Trends in Urology*, Butterworths, London 1952, str. 376. — 6. *Wilson J. G., Benjamin J. A., Leaky A. D.*: Study of experimental urinary calculi. *J. Urol.*, 1945, 54, 503.

### 19.7. Doświadczalna mocznica

1. *Coburn J., Gonick H., Rubini M., Kleeman Ch.*: Studies of experimental renal failure in dogs. *J. Clin. Invest.*, 1965, 44, 603. — 2.

- Dempster W. J.*: An introduction to experimental surgical studies. Blackwell Scient. Public., Oxford 1957. — 3. *Houck C. R.*: Problems in maintenance of chronic bilaterally nephrectomized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 176, 175. — 4. *Finkle A. L.*: Histopathological study of renal tubular necrosis following intravenous infusion of homologous hemoglobin solution in dogs. *J. Urol.*, 1953, 70, 665. — 5. *Mason A. D., Malenxader J. W., Teschan P.*: Studies in acute renal failure. I. Development of reproducible lesion in experimental animals. *J. Surg. Res.*, 1963, III, 430. — 6. *Morton K. S., Friedman S. M.*: Traumatic renal failure in the rat. *Canad. J. Bioch. Physiol.*, 1954, 32, 86. — 7. *Morrison P.*: Model of experimental chronic renal failure in rats in *Methods and Achievements in Experimental Pathology*, Karger, 1966. — 8. *Muirhead E. E.*: Experimental uremia. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1953, 97, 189. — 9. *Lindberg J. H., Freeman S.*: The effect of various protein hydrolysates and amino-acids in uremic rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, 37, 207. — 10. *Phillips R. A., Hamilton P. B.*: Effect of 20, 40 and 60 minutes of renal ischemia on glomerular and tubular function. *Amer. J. Physiol.*, 1948, 152, 523.
11. *Pridgin W. R., Woodhead D. M., Younger R. K.*: Alterations in renal function produced by ureteral obstruction. *JAMA*, 1961, 178, 563. — 12. *Yulis G. P., Morrin P. A., Bruce A. W.*: *J. Urol.*, 1965, 93, 37.

#### **19.8. Przeszczepianie nerek**

1. *Borkowski M.*: Technika doświadczalnego przeszczepienia nerki. Praca doktorska, Warszawa 1964. — 2. *Salamon J. R.*: Kidney transplantation in the rat. *Brit. J. Surg.*, 1969, 56, 818. — 3. *Skośkie-wicz M.*: Technika przeszczepiania nerki u myszy. *Pol. Przeg. Chir.* (w druku). — 4. *Szmidt J.*: Technika przeszczepienia nerki u szczura. *Pol. Przeg. Chir.* (w druku).

## 20. NIEKTÓRE NORMY FIZJOLOGICZNE

W rozdziale niniejszym przedstawione będą dane fizjologiczne dotyczące krwi, soków trawiennych, moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego i składu ustroju psa. Poza tym uwzględnione zostały podstawowe normy krwi królika i szczura. Normy dotyczące czynności fizjologicznych znajdzie czytelnik w rozdziałach dotyczących poszczególnych narządów. Zainteresowanych szczegółowymi normami kierujemy do książki *Spec-tor W. S.: Handbook of biological data*. Saunders. 1956 (3).

Tabela 20.1.

### Wybrane normy fizjologiczne składników krwi psa (1,4)

Białka	
białko całkowite	5,5—7,0 g <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
albuminy	39,6 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
globuliny	60,4 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
alfa <sub>1</sub>	16,9 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
alfa <sub>2</sub>	8,0 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
beta	13,0 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
gamma	17,2 <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
immunoglobuliny	
G <sub>a,b</sub>	771 mg <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
G <sub>d</sub>	562 mg <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
G <sub>c</sub>	112 mg <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
M	145 mg <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
A	79 mg <sup>0</sup> / <sub>o</sub>
Enzymy	
AspAT	do 40 j.m.
AlAT	40 j.m.
LDH	40—80 j.m.
fosfataza zasadowa	10—40 j.m.
fosfataza kwaśna	0,5 j.m.
amylaza	32—128 j. Wohlg.
lipaza	0,1 — 0,5 ml/0,05nNaOH
aktywność proteolityczna osocza (uwolnionej tyrozyny z kazeiny)	10 gamma
aktywność antyproteolityczna osocza (uwolnionej tyrozyny z kazeiny)	90—120 gamma
Elektrolity	
chlor	99—100 mEq/l

fosfor nieorganiczny	2,5—5 mg <sup>0/0</sup>
magnez	1,4—2,4 mEq/l
potas	3,7—5,8 mEq/l
sód	137—149 mEq/l
wapń	9—11,5 mg <sup>0/0</sup>
zasób zasad	18—24 mEq/l
<b>Lipidy</b>	
cholesterol całkowity	140—210 mg <sup>0/0</sup>
estry cholesterolu	84—168 mg <sup>0/0</sup>
cholesterol wolny	18—84 mg <sup>0/0</sup>
całkowite lipidy	47—725 mg <sup>0/0</sup>
<b>Związki azotowe (pozabiałkowe)</b>	
aminokwasy	7— 8 mg
azot pozabiałkowy	20—36 mg <sup>0/0</sup>
azot mocznika	10—20 mg <sup>0/0</sup>
kreatynina	0,5—1,2 mg <sup>0/0</sup>
kreatyna	do 1 mg <sup>0/0</sup>
kwas moczowy	0—1 mg <sup>0/0</sup>
mocznik	do 40 mg <sup>0/0</sup>
<b>Kwasy organiczne</b>	
cytrynowy	1,7—3,9 mg <sup>0/0</sup>
mlekowy	10—25 mg <sup>0/0</sup>
pirogronowy	0,2—3 mg <sup>0/0</sup>
<b>Inne składniki</b>	
bilirubina	do 1 mg <sup>0/0</sup>
kwasy żółciowe	0,2—3 mg <sup>0/0</sup>
<b>Badanie gazometryczne (krew tętnicza)</b>	
pCO <sub>2</sub>	38 mmHg
O <sub>2</sub> — ciśn. parcjalne	98 mmHg
— wysycenie	99—98 <sup>0/0</sup>
— zawartość	14—17 vol <sup>0/0</sup>
dwuwęglany standardowe	23 mEq/l
pH	7,37—7,42
osmolarność osocza	300—312 mOsm/l

Tabela 20.2.

**Układ krzepnięcia i fibrynolizy u psa (1)**

Czas krzepnięcia	3'30" ± 42"
Czas rekalcynacji	58" ± 8"
Czas trombinowy	15"
Fibrynogen mg/ml	5,28 ± 1,1
Czas protrombinowy wg Quicka	100 <sup>0/0</sup> ± 1,8 <sup>0/0</sup>
Czynnik V	100 <sup>0/0</sup> ± 1,5 <sup>0/0</sup>
Czynnik VII	100 <sup>0/0</sup> ± 1,7 <sup>0/0</sup>
Czas fibrynolizy w euglobulinach	19,2' ± 1,8
Wskaźnik plazminogenu	1,0 ± 0,1
Wskaźnik antyplazminy	1,0 ± 0,05
Antytrombina VI	15"
Liczba płytek krwi w 1 mm <sup>3</sup>	160—320 000

Tabela 20.3.

## Skład soków trawiennych psa (4)

Cięż. wł. i składniki chemiczne	Sok żołądkowy	Sok trzustkowy	Sok jelitowy (jejunum)
Ciężar właściwy	1,002—1,004	1,004—1,031	
pH	1,4—4,5	7,1—8,2	6,8
Wapń	0,9—3,3 mEq/l	1,8—2 mEq/l	1,6—5,4 mEq/l
Magnez	0,5 mg <sup>0/0</sup>	0,2—1,4 mEq/l	0,2—1,9 mEq/l
Fosforany	0,25 mg <sup>0/0</sup>	0,7—3,6 mEq/l	1,2—7,9 mEq/l
Potas	10—22 mEq/l	2,5—7 mEq/l	4,2—10 mEq/l
Sód	46,3—79 mEq/l	149—162 mEq/l	126—192 mEq/l
Kwas solny całkowity	32(0—50 mEq/l)		
wolny	151(0—168 mEq/l)		

Tabela 20.4.

## Płyn mózgowo-rdzeniowy u psa (3)

Ciężar właściwy	1,0065
pH	7,37
Ciśnienie w mm H <sub>2</sub> O	145 (30—230)
Poziom chlorków	410 mg <sup>0/0</sup>
Poziom białka	
w płynie z cysterna magna	30 mg <sup>0/0</sup>
z nakłucia lędźwiowego	12 mg <sup>0/0</sup>
Poziom cukru	61—116 mg <sup>0/0</sup>
Poziom fosforu	2,8—3,5 mg <sup>0/0</sup>
Poziom magnezu	2,6—3,8 mg <sup>0/0</sup>

Tabela 20.5.

## Normy fizjologiczne moczu u psa (4) (w mg/kg/dzień)

Ciężar właściwy	1018—1060
Objętość	24—41 ml/kg/dzień
Chlorki	0—10,3 mEq/l kg/dzień
Fosfor	20—30
Kreatyna	10—50
Kreatynina	30—80
Kwas moczowy	0,2—13,0
Magnez	1,7— 3,0
pH	5,0— 7,0
Sód	0,04—13 mEq/l kg/dzień
Potas	40—100
Mocznik	800—4000
Wapń	1—3

Tabela 20.6.

## Normy dotyczące składu krwi psa, królika i szczura (3)

Zwierzę	Objętość krwi ml/kg	Objętość krwinek czerwonych ml/kg	Objętość osocza ml/kg
Pies	81 — 100	37 — 42	42 — 57
Królik	56 — 70	17	42 — 50
Szczur	45 — 63	21 — 23	24 — 31
Zwierzę	Hematokryt żylny	Krwinki czerwone w $\text{mm}^3 \times 10^8$	Hemoglobina g/o
Pies	42 — 47	6,3	14,8
Królik	35 — 39	5,7	11,9
Szczur	45 — 49	8,9	14,8
Zwierzę	Krwinki białe w $\text{mm}^3 \times 10^8$	Limfocyty w $\text{mm}^3 \times 10^8$	Zużycie $\text{O}_2$ w ml/g wagi/godz.
Pies	12 (8 — 18)	2,5	250 — 580
Królik	9 (6 — 13)	3,5	640 — 850
Szczur	14 (5 — 25)	10,2	692 — 770

## 20.1. Składniki ustrojowe psa

Przedstawione poniższe wartości dotyczące składników ustroju psa zostały zmierzone metodą rozcieńczenia izotopów i opracowane w pracowni doświadczalnej Harvard Medical School przez Dr F. D. Moore (2). Objętość wody ustrojowej była mierzona za pomocą tlenu deuterium, objętość osocza błękitem Evansa, objętość krwinek czerwonych  $^{51}\text{Cr}$ , sól ustrojowy  $^{24}\text{Na}$ , potas  $^{42}\text{K}$  i woda pozakomórkowa za pomocą  $^{82}\text{Br}$ .

Tabela 20.7.

## Składniki ustrojowe psa (% ciężaru ciała). Dla porównania podano dane dotyczące człowieka (2)

Składniki ustrojowe	Pies	Człowiek
Całkowita woda ustrojowa	58,4	50,0
Tłuszcz	20,0	31,7
Osocze	5,2	4,0
Krwinki	3,5	2,1
Wymienny sód (mEq/kg)	48,9	38,2
Wymienny potas (mEq/kg)	49,8	40,7
Wymienny chlor (mEq/kg)	32,0	28,2
Przestrzeń bromowa	28,9	26,8
Woda zewnątrzkomórkowa	24,2	23,1
Woda wewnątrzkomórkowa	34,2	27,9

Tabela 20.8.

**Elektrolity w surowicy psa. Dla porównania dane uzyskane u człowieka (2)**

Elektrolity	Pies	Człowiek
Sód mEq/l	153 (144 — 158)	143 (138 — 145)
Chlor mEq/l	111 (108 — 117)	103 (97 — 105)
Potas mEq/l	4,0 (3,4 — 4,6)	4,0 (3,8 — 4,4)
Hematokryt ‰	43,1 (35,5 — 48,2)	40 (38 — 44)

Tabela 20.9.

**Skład ustroju psa obliczony w stosunku do całkowitej wody ustrojowej. Dla porównania dane uzyskane u człowieka (2)**

Składniki ustroju	Pies	Człowiek
Całkowita woda ustrojowa ‰	100	100
Objętość osocza ‰	8,8	8,4
Objętość krwinek ‰	5,9	4,8
Wymienny sód mEq/l wody	83,6	76,4
Wymienny chlor „	54,8	57,0
Wymienny potas „	85,3	84,1
Przestrzeń bromowa ‰	49,6	53,4
Woda zewnątrzkomórkowa ‰	41,3	45,6
Woda wewnątrzkomórkowa ‰	58,7	54,4

Tabela 20.10.

**Długość życia zwierząt laboratoryjnych (4)**

Zwierzę	Lata
Kot	9 — 10 lat
Pies	10 — 14 lat
Świnka morska	4 — 5 lat
Chomik	2 — 3 lata
Mysz	3 — 3½ lat
Królik	5 — 7 lat
Szczur	2 — 3 lata

Z przedstawionych powyżej tabel wynika, iż istnieją znaczne różnice w składzie ustroju psa i człowieka, o czym należy pamiętać prowadząc badania metabolizmu pourazowego u psa. Z różnic tych należy wyliczyć mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej u psa niż u człowieka, stąd więcej wody w komórkach tkanek psa niż człowieka. Stosunek ilościowy wody wewnątrzkomórkowej do całkowitej wody ustrojowej u psa wynosi 60%, podczas gdy u człowieka tylko 55%.

Osmolarność ustroju psa, mierzona stosunkiem wymiennego

Na + K całkowitej wody ustrojowej, jest wyższa o 10 mEq/l niż u człowieka.

Przeciętny czas życia niektórych zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 20.10.

### **Piśmiennictwo**

1. *Łukasiewicz H.*: Normy biochemiczne Pracowni Zespołu Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii CMDK PAN. — 2. *Moore F. D., Muldowney F. P., Haxhe J. J., Marczyńska A. W., Ball M. R., Boyden C. M.*: Body composition in the dog. I. Findings in the normal animal. *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 245. — 3. *Spector J. W.*: Handbook of biological data. Saunders, Philadelphia 1956. — 4. *Kirk R. W., Bisner S. I.*: Handbook of veterinary procedures and emergency treatment. Saunders, Philadelphia 1969.

## 21. PŁYNY FIZJOLOGICZNE, ODŻYWCZE I KONSERWUJĄCE

### 21.1. Płyny lecznicze stosowane pozajelitowo

#### A. Roztwór „fizjologiczny” chlorku sodu

Skład: NaCl — 9 g/l

Stężenie jonów:

Na<sup>+</sup> — 154 mEq/l      Cl<sup>-</sup> — 154 mEq/l

Osmolarność: 308 mOsm/l

Roztwór ten zawiera znacznie więcej anionu chlorkowego niż płyn zewnątrzkomórkowy. Podawanie znacznych ilości tego roztworu może doprowadzić do kwasicy hyperchloremicznej.

#### B. Obojętny roztwór fizjologiczny „Polfa”

Skład: NaCl — 6,75 g/l

Mleczan sodu — 4,66 g/l

Stężenie jonów:

Na<sup>+</sup> — 157 mEq/l      Cl<sup>-</sup> — 115 mEq/l      HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> —  
42 mEq/l

Osmolarność: 314 mOsm/l

Dla przygotowania roztworu rozpuszcza się ampulkę zawierającą 20 ml stężonego roztworu w 500 ml wody destylowanej.

#### C. Płyn Ringera

Skład: NaCl — 8,6 g/l

KCl — 0,3 g/l

CaCl<sub>2</sub> — 0,33 g/l

Stężenie jonów:

Na<sup>+</sup> — 147 mEq/l      K<sup>+</sup> — 4 mEq/      Ca<sup>++</sup> — 6 mEq/l

Cl<sup>-</sup> — 157 mEq/l

Osmolarność: 311 mOsm/l

#### D. Płyn Ringera z mleczanem sodu (Lactated Ringer)

Skład: NaCl — 6,0 g/l

KCl — 0,3 g/l

CaCl<sub>2</sub> — 0,22 g/l

Mleczan sodu — 0,3 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 130 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 4 mEq/l;  $\text{Ca}^{++}$  — 4 mEq/l  
 $\text{Cl}^-$  — 111 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  — 27 mEq/l

Osmolarność: 274 mOsm/l

#### E. Płyn wieloelektrolitowy izotoniczny „Inlek”

Skład: NaCl — 5,74 g/l  
KCl — 0,38 g/l  
Mleczan sodu — 3,3 g/l  
CaCl — 0,2 g/l  
MgCl<sub>2</sub> — 0,1 g/l  
Cytrynian sodu — 0,9 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 141 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 5 mEq/l;  $\text{Ca}^{++}$  — 4 mEq/l  
 $\text{Mg}^{++}$  — 2 mEq/l;  $\text{Cl}^-$  — 109 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  —  
43 mEq/l

Osmolarność: 301 mOsm/l

#### F. Płyn żołądkowy „Inlek”

Skład: NaCl — 3,68 g/l  
KCl — 1,37 g/l  
NH<sub>4</sub>Cl — 3,74 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 63 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 17 mEq/l;  $\text{NH}_4^+$  — 70 mEq/l  
 $\text{Cl}^-$  — 150 mEq/l

Osmolarność: 300 mOsm/l

#### G. Płyn jelitowy „Inlek”

Skład: NaCl — 5,5 g/l  
KCl — 0,45 g/l  
Mleczan sodu — 5,62 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 144 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 6 mEq/l;  $\text{Cl}^-$  — 100 mEq/l  
 $\text{HCO}_3^-$  — 50 mEq/l

Osmolarność: 300 mOsm/l

#### H. Roztwór Ringer-Locke'a

Skład: NaCl — 9 g/l  
KCl — 0,45 g/l  
CaCl<sub>2</sub> — 0,22 g/l  
NaHCO<sub>3</sub> — 0,5 g/l  
Glukoza — 1,0 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 160 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 5 mEq/l;  $\text{Ca}^{++}$  — 4 mEq/l

$\text{Cl}^-$  — 163 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  — 6 mEq/l  
Osmolarność: 341 mOsm/l

#### I. Płyn do dializy otrzewnej „Inlek” nr I (4)

Skład: NaCl — 5,5 g/l  
CaCl<sub>2</sub> — 0,2 g/l  
MgCl<sub>2</sub> — 0,15 g/l  
Mleczan sodu — 5,0 g/l  
Glukoza — 15,0 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 139 mEq/l;  $\text{Ca}^{++}$  — 4 mEq/l;  $\text{Mg}^{++}$  — 1,5 mEq/l

$\text{Cl}^-$  99,5 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  — 45 mEq/l

Osmolarność: 368,9 mOsm/l

Płyn do dializy otrzewnej „Inlek” nr II

Różni się zawartością glukozy 60 g/l

Osmolarność 618,7 mOsm/l

#### K. Płyn Darrowa (II)

Skład: NaCl — 4,0 g/l  
KCl — 2,7 g/l  
Mleczan sodu — 4,4 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 122 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 35 mEq/l;  $\text{Cl}^-$  104 mEq/l

$\text{HCO}_3^-$  53 mEq/l

Osmolarność: 314 mOsm/l

#### L. Płyn Tyrode'a

Skład: NaCl — 8,0 g/l  
KCl — 0,2 g/l  
CaCl<sub>2</sub> — 0,2 g/l  
MgCl<sub>2</sub> — 0,1 g/l  
NaHCO<sub>3</sub> — 1,0 g/l  
NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 0,05 g/l  
Glukoza — 2,0 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 148,5 mEq/l;  $\text{K}^+$  — 144,7 mEq/l;  $\text{Ca}^+$  — 4 mEq/l

$\text{Mg}^+$  — 2 mEq/l;  $\text{Cl}^-$  — 144,7 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  — 12,5 mEq/l

Osmolarność: 352 mOsm/l

#### M. Płyn Hartmana

Skład: NaCl — 6,0 g/l  
Mleczan sodu — 5,6 g/l

Stężenie jonów:

$\text{Na}^+$  — 154 mEq/l;  $\text{Cl}^-$  — 103 mEq/l;  $\text{HCO}_3^-$  — 51 mEq/l

Osmolarność: 308 mOsm/l

**N. Skład, zastosowanie i sposób przygotowywania roztworów Elmana, Butlera, Elkintona I i II**, produkowanych przez Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” (przygotowane w postaci roztworów stężonych, w 20-mililitrowych ampułkach, do rozcieńczania w 500 ml wody destylowanej) można znaleźć w informatorze wydany przez „Polfa” (3).

## 21.2. Płyny konserwujące.

### Płyny stosowane w badaniach serologicznych

#### A. Płyn Hanksa

Skład: NaCl	— 8,0 g/l
KCl	— 0,4 g/l
CaCl <sub>2</sub>	— 0,14 g/l
MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O	— 0,2 g/l
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	— 0,06 g/l
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	— 0,06 g/l
Glukoza	— 1,0 g/l

Wskaźnik 1% roztwór czerwieni fenolowej

Płyn sprzedawany przez Lubelską Wytwórnę Surowic i Szczepionek w butelkach 100 ml. Sposób przygotowania roztworu Hanksa w laboratorium podaje Ślopek (5).

#### B. Zbuforowany roztwór soli PBS wg Dulbeco

Skład: NaCl	— 0,8 g/l
KCl	— 0,03 g/l
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	— 0,03 g/l
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	— 0,12 g/l
CaCl <sub>2</sub>	— 0,02 g/l
MgCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	— 0,02 g/l

Płyn sprzedawany przez Lubelską Wytwórnę Surowic i Szczepionek w butelkach 100 ml. Sposób przygotowania roztworu PBS w laboratorium podaje Ślopek (5).

#### C. Płyn Earla

Skład: NaCl	— 6,8 g/l
KCl	— 0,4 g/l
MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O	— 0,2 g/l

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	— 0,12 g/l
CaCl <sub>2</sub>	— 0,2 g/l
NaHCO <sub>3</sub>	— 2,2 g/l
Glukoza	— 1,0 g/l

Wskaźnik 1% roztwór czerwieni fenolowej

Sposób przygotowania, przechowywania i sterylizacji płynu Earla podaje Ślopek (5).

#### D. Płyn Alsevera

Skład: NaCl	— 4,2 g/l
Glukoza	— 20,5 g/l
Cytrynian sodu	— 8,0 g/l
Kwas cytrynowy	— 0,55 g/l

E. Skład i sposób przygotowywania oraz sterylizacji i przechowywania podłoży do hodowli tkankowej (CMRL — 1066, podłoża wg Eagle'a, podłoża Parkera — 199) znaleźć można w Immunologii praktycznej pod red. S. Ślopka (5).

### Piśmiennictwo

1. Barnes C. D., Eltherington L. G.: Drug dosage in laboratory animals. University of California Press. Berkeley 1966. — 2. Boreyko-Chodkiewicz K.: Zaburzenia gospodarki wodnej i elektrolitowej. PZWL, Warszawa 1971. — 3. Elektrolity. Informator Krakowskich Zakładów Farmaceutycznych Polfa. — 4. Fałda Z.: Dializa otrzewnej. Warszawa 1970. — 5. Ślopek S.: Płyny fizjologiczne i konserwujące. Rozdz. w: „Immunologia praktyczna”, S. Ślopek (red.), PZWL, Warszawa 1970.

### Najważniejsze publikacje książkowe dotyczące metod badań doświadczalnych

1. Ballinger W. F.: Research Methods in Surgery. Little, Brown and Co, Boston 1964. — 2. Barański S., Czerski P., Krzemińska-Ławkowicz I., Krzymowski T., Ławkowicz T.: Układ krwiotwórczy zwierząt laboratoryjnych. PWN, Warszawa 1962. — 3. Bradley Ch. O.: Topographical Anatomy of the dog. Oliver and Boyd, Edinburgh 1959. — 4. Cohrs P.: Pathologie der Laboratoriumstiere. Springer Verlag, Berlin 1958. — 5. Dempster W. J.: Experimental surgical studies. An introduction. Blackwell, Oxford 1957. — 6. Douglas S. W., Williamson H. D.: Principles of veterinary radiography. Bailliere, Tindall and Cox, London, 1963. — 7. Ellenberger T., Baum: Handbuch der vergleichenden anatomie der Haustiere. Berlin 1943. — 8. Farris E. J.: The rat in laboratory investigation. Lippincot, Philadelphia 1964. — 9. Gay W. I.: Methods in animal experimentation Vol. I—III. Aca-

demic Press, New York 1968. — 10. *Green E.*: The anatomy of the rat. Hafner Publish. Co., New York 1955.

11. *Handbook of respiration*. National Academy of Sciences, Saunders 1958. — 12. *Handbook of circulation*. National Academy of Sciences, Saunders, Philadelphia 1958. — 13. *Hartmann C. G., Strauss W. L.*: Anatomy of the Rhesus Monkey. Hafner Publishing Co., New York, 1961. — 14. *Markowitz J., Archibald J., Downie H. G.*: Experimental Surgery. Williams Willkins Co, Baltimore 1964.

## SKOROWIDZ

- Aktynomycyna, C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub> 44  
— D (C<sub>1</sub>) 44
- Alkaloidy roślinne, działanie immunosupresyjne 45
- Alloprzeszczep płuca 193
- Ametopteryna 44
- Aminonukleozyd puromycyny, działanie na nerki 373
- Analogony zasad, pirymidynowych 44  
— purynowych 44
- Antagoniści kwasu foliowego 44
- Antybiotyki 39  
— dawki dla psów 40  
— działanie na nerki 373
- Antymetabolity, działanie immunosupresyjne 44
- Aorta, koarktacja 160  
— piersiowa, koarktacja 381
- Aparatura do perfuzji izolowanej 82
- Arterializacja wątroby 287
- Arteriografia, nerkowa, u psa 360  
— — u szczura 360  
— t. głównej u psa 202  
— wątroby 283
- Atropina w premedykacji 50
- Autoprzeszczep płuca 192
- Azaseryna 44
- Badanie (a), doświadczalne, obserwacje 12  
— — opisanie obserwacji 13  
— — opracowanie danych 13  
— — przenoszenie wniosków do kliniki 14  
— — zasady wykonywania 1  
— — zebranie danych 13  
— wchłaniania z jelita *in vivo* 101
- Bakterie, krwi psa 62  
tkanek psa 62
- Bakteriemia, doświadczalna u psa 67  
— gronkowcowa u psa 67  
— pałeczką okreźnicy u psa 67
- Barbiturany, w eutanazji 46  
— w znieczuleniu ogólnym 52  
— wpływ na, nerki 53  
— — ośrodek oddechowy 53  
— — układ, krążenia 53  
— — — nerwowy ośrodkowy 52  
— — — wątrobę 53
- Barwniki żółciowe, normy dla psa 307
- Białaczka wirusowa, przeszczepianie 78
- Blok, nadwątrobowy 297  
— przedwątrobowy 295  
— serca a niewydolność krążenia 175  
— wewnątrzwątrobowy 295
- Ból pooperacyjny 27
- Cewnikowanie, naczyń, chłonnych wątroby 284  
— — dużych na stałe 143  
— odcinka piersiowego t. głównej 144  
— pęcherza u zwierząt doświadczalnych 31  
— przedzionka lewego 144  
— t. płucnej 144  
— ż. głównej górnej 144  
— ż. wrotnej 284  
— ż. ż. wątrobowych 283
- Chlorambucil 44
- Chlorek, potasowy w eutanazji 47  
— sukcyńlocholinyl 55  
— D-tubokuraryny 55
- Chloroform w eutanazji 47
- Chloropromazyna 58  
— w premedykacji 50
- Chlorowodorek, lignokainy 56  
— prokainy 56
- Chłonna, białka, u królika 222  
— — u szczura 222  
— krwinki białe 223  
— normy, ciśnienia 222  
— — przepływu 222  
— — składu 222

- Chłonka, zastój doświadczalny 228  
 Choroba posurowicza doświadczalna 367  
 Chrom, działanie na nerki 372  
 Cielę, perfuzja wątroby 93  
 — znieczulenie ogólne 60  
 Ciśnienie, chłonne, pomiary 223  
 — płynu międzykomórkowego, pomiary 224  
 — śródprzewodowe trzustki, pomiary 328  
 — w mięszu śledziony 281  
 — w pniu ż. wrotnej 280  
 — w t. wątrobowej 281  
 — w układzie żylnym wątroby 280  
 — w zatokach żylnych wątroby 280  
 — w ż. głównej dolnej 261  
 — wrotne a środki farmakologiczne 282  
 Cukrzyca, alloxanowa 332  
 — — u królików 334  
 — — u myszy 333  
 — — u szczurów 333  
 — doświadczalna 330  
 — — u psów 333  
 Cyklofosfamid 44  
 Cytoksan 44  
 Czas życia zwierząt laboratoryjnych 401  
  
**Dokumentacja 12**  
 Doświadczenie, ostre 12  
 — przewlekłe 12  
 Drenaż, chłonki, jelitowej 234, 235  
 — — kończyn dolnych 234  
 — — nerkowej 234  
 — — płucnej 233  
 — — sercowej 233  
 — — wątrobowej 234, 235  
 — chłonny, u psa 232  
 — — u szczura 235  
 — — zewnętrzny 232  
 — — — przewodu pokarmowego 232, 233, 235  
 Drogen, chłonne, jelitowe, połączenie z ż. główną dolną 230  
 — — wątrobowe, połączenie z ż. główną dolną 230  
 — żółciowe, zapalenie doświadczalne 307  
  
 Drogen, żółciowe, zewnątrzwątrobowe, badania doświadczalne 306  
 — — zwiężenia a zmiany w wątrobie 10  
 Dumping „syndrome” u psa 267  
 Dwukumarol, dawkowanie 42  
 Dwunastnica, kieszonki 252  
  
**Elektrokardiogram, małych ssaków 144**  
 — psa 144  
 Encefalopatia wątrobowa u psów 292  
 Endoksan 44, 61  
 Eter w znieczuleniu, ogólnym 57, 58  
 — — wziewnym 52  
 Eunarkon 59  
 — w znieczuleniu ogólnym 53  
 Eutanazja 46  
  
**Fenactil-Polfa w premedykacji 50**  
**Fenotiazyna w premedykacji 50**  
**Flaxedil 55**  
**5-Fluorouracyl 44**  
 Filtracja kłębkowa, oznaczanie 354  
  
**Globulina antylimfocytarna 45**  
**Glomerulosclerosis 373**  
**Gołąb, miążdżca doświadczalna 214**  
  
**Halotan 59**  
 — w znieczuleniu wziewnym 52  
 Heparyna, dawkowanie 41  
 Hepatektomia 289  
 — całkowita, u psa 289  
 — — u szczura 291  
 — — zaburzenia 291  
 — częściowa, regeneracja miąższu wątroby 292  
 — zaburzenia 289  
 Hiperlipemia, egzogenna 213  
 — i uszkodzenie naczyń a miążdżca 213  
 Hipotermia 112  
 — przepływ krwi przez narząd 112  
  
**Immunosupresja 42**  
**Imuran 43, 61**  
**Intubacja 60**

— u świni 51  
 Intubacja u psa 51

Jelito(a), badanie wchłaniania *in vivo* 101  
 — cienkie, przeszczepianie 344  
 — — przetoki 341  
 — — wycięcie rozległe u psa 340  
 — niedokrwienie 24  
 — — ostre 348  
 — niedrożność 347  
 — perfuzja 98

Kamica moczowa, doświadczalna 384

Kaniulacja, naczyń chłonnych 101  
 — ż. wrotnej 101

Kardiomegalia 176

Kieszonka(i), dwunastnicy 252  
 — — wg Preshawa 252  
 — części antralnej żołądka 250  
 — — odnerwione 252  
 — — z zachowanym unerwieniem 252  
 — żołądkowa, wg Gregory'ego 250  
 — — wg Heidenheima 249, 257  
 — — wg Nechelesa 247  
 — — wg Pawłowa 246  
 — — wg Thomasa 248  
 — żołądkowe, badanie wydzielania żołądkowego 242  
 — — bez włókien nerwowych 249  
 — — przeszczepianie 253  
 — — — wg Hiroty 255  
 — — — wg Thompsona 255  
 — — z zachowanym unerwieniem 246

Kłębki nerkowe, liczenie metodą Kunkela 360

Koarktacja aorty 160

Kończyna(y), niedokrwienie 208  
 — perfuzja 108  
 — tylna, zakrzep żylny 218  
 — — zamknięcie żył 216  
 — zastrój żylny 216

Kości, perfuzja 108

Krażenie pozaustrojowe 109  
 — ocena 110  
 — przedłużone 112  
 — u cieląt 152, 153

Krażenie pozaustrojowe u owiec 152  
 — wykonanie zabiegu 110  
 — zaburzenia u psa 111

Krew, elektrolity surowicy psa 401  
 — normy, fizjologiczne składników u psa 397  
 — — — składu, u królika 400  
 — — — u psa 400  
 — — — u szczura 400  
 — pobieranie u myszy 29

Królik, białka chłonki 222  
 — cukrzyca alloksanowa 334  
 — miążdżycza doświadczalna 214  
 — nakłucie, serca 30  
 — — ż. brzeżnej ucha 30  
 — niewydolność nerek ostra 386  
 — normy składu krwi 400  
 — pankreatektomia 331  
 — pobieranie krwi 30  
 — przerost serca 176  
 — skrobiawica doświadczalna 371  
 — wstrząs opaskowy 134  
 — zapalenie, kości 65  
 — — trzustki ostre 323  
 — znieczulenie ogólne 58

Krwotok kontrolowany u psa 132

Krzepnięcie wewnątrznaczyniowe rozsiane 140

Ksyllokaina 56

Leki, dawki dla zwierząt doświadczalnych 36  
 — fibrynolityczne 42  
 — immunosupresyjne 42, 61  
 — — dawkowanie 43  
 — — działanie uboczne 43  
 — moczopędne 41  
 — podawanie 34  
 — — dootrzewnowe 36  
 — — dotętnicze 36  
 — — doustne 34  
 — — dożylny 35  
 — — podskórne 36  
 — — pozajelitowe 35  
 — przeciwbólowe 36  
 — — dawki dla psów 27  
 — przeciwzakrzepowe 41  
 — zmniejszające agregację płytek krwi 42

Leukeran 44

- Limfografia, barwnikowa 227  
 — doświadczalna 225  
 — rentgenowska 225  
 — — jelita grubego 227  
 — — jelitowa 226  
 — — kończynowa 225  
 — — naczyń chłonnych, przepony 227  
 — — — zamostkowych 217  
 — — nerkowa 227  
 — — przewodu piersiowego u psa 226  
 — — szyjna 226  
 — — trzustki 227  
 — — wątrobowa 226  
 — — zbiornika mleczu u psa 226  
 — — żołądka 227
- Marskość wątroby doświadczalna 294  
 — klasyfikacja histologiczna zmian 296
- 6-Merkaptopuryna 44
- Methotrexate 44
- Metoda(y), Aleksandra, zakażenie rany chirurgicznej 65  
 — Andersona i Schieldsa, zakrzep ż. głównej dolnej 220  
 — arterializacji wątroby 287  
 — Bablina, zbieranie soku trzustkowego 315  
 — badania przepływu krwi przez żołądek 268 — 271  
 — Barona, transpozycja t. nerkowej 380  
 — Błałocka i Hanlona, ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej 154  
 — Blocka i Lilleheia, podwiązanie naczyń wieńcowych 174  
 — Cantu, niedokrwienie mózgu 210  
 — Conolly, zaburzenia rytmu serca 164  
 — Craiga, tamponada serca 163  
 — Dragsteadta, zbieranie soku trzustkowego 317  
 — dwu „łap”, zespolenie naczyńniowe 203  
 — Ellisa, podwiązanie naczyń wieńcowych 173  
 — Ficka, przepływ krwi 199
- Metoda, Fine'a, wywoływanie wstrząsu krwotocznego 130  
 — Frienda, ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej 159  
 — Grollmana, uciśnięcie mięszu nerki 382  
 — Hallera i Morrow, niedomykalność zastawki dwuczłonej 156  
 — Heidenheima, zbieranie soku trzustkowego 315  
 — Kay'a, ubytki w przegrodzie międzykomorowej 155  
 — Koletsky'ego, nadciśnienie tętnicze 383  
 — Kunkela, mod. Orłowskiego, liczenie kłębków nerkowych 360  
 — Lamsona i De Turka, wywoływanie wstrząsu krwotocznego 131  
 — Leitera i Gonsalesa, transpozycja t. nerkowej 381  
 — Lilleheia, przeszczepianie trzustki 334, 336  
 — — zapalenie wsierdza u psów 163  
 — Loomis, zawały nerki mnogie 382  
 — Lowera i Shumwaya, przeszczepienie serca u psa 177  
 — Lupu, zwężenie t. nerkowej 380  
 — Markowitza, pankreatektomia 330  
 — McCabe, niedokrwienie nerki czasowe 381  
 — Mendlowitza i Leslie, sinica u psów 161  
 — Miyauchi, sinica u psów 161  
 — Mozesa, nadciśnienie tętnicze 383  
 — odwróconego jelita 100  
 — Page, uciśnienie mięszu nerki 382  
 — parabiozy 71  
 — Pattersona, niedokrwienie mózgu 211  
 — Pawłowa, zbieranie soku trzustkowego 315  
 — perfuzji, naczyń jelita 98  
 — — narządów izolowanych 89  
 — — światła jelita 99

- Metoda, Petropulosa, przerost serca u psa 176
- Pfeiffera, wytworzenie zamkniętej pętli dwunastniczej 322
  - Preshawa i Grossmana, zbieranie soku trzustkowego 318
  - pomiaru przepływu, krwi 197
  - — wieńcowego 150
  - przechowywania narządów 116
  - Rau, uciśnięcie mięszu nerki 383
  - Roske i Morrow, niedomykalność zastawek aortalnych 158
  - Routley'a, zbieranie soku trzustkowego 316
  - Saito, niewydolność nerek ostra 387
  - Schwartza, nadciśnienie tętnicze 383
  - Scota, koarktacja aorty piersiowej 381
  - Smitha i Magassy, zaburzenia rytmu serca 104
  - Starzla, niewydolność krążenia 175
  - statystyczne, w badaniach doświadczalnych 13
  - Stentinga, zbieranie soku trzustkowego 318
  - ślepej pętli jelitowej 101
  - Thomasa, zbieranie soku trzustkowego 316
  - Veitha i Throwera, niedomykalność zastawki trójdzielnej 159
  - Wiggersa, wywoływanie wstrząsu krwotocznego 130
  - Woodsa i Fostera, zbieranie soku trzustkowego 317
  - wywoływania, bloku, nadwątrobowego 297
  - — — przedwątrobowego 295
  - — — wewnątrzwątrobowego 295
  - — płuca wstrząsowego 140
  - Zaroffi i Baillie, sinica u psów 161
- Miażdżyca, a zakrzep tętnicy 214
- doświadczalna 211
  - — u gołębia 214
  - — u królika 214
  - — u psa 215
- Miażdżyca, doświadczalna u szczura 215
- naczyń wieńcowych u psa, wywoływanie 165
  - u psa 212
  - u szczura 212
  - zmiany w tętnicach 211
- Mitomycyna C (T-431) 44
- Mocz, badanie, zagęszczania 357
- — zakwaszania 358
  - normy fizjologiczne u psa 399
- Mocznica doświadczalna 385
- Model, Borella, badanie wydzielania żołądkowego 276
- doświadczalny 11
  - Goldberga, wrzód trawienny 262
  - Kirka, wrzód żołądka 265
  - Manna-Williamsona, wrzód trawienny 261
  - Morrisona, niewydolność nerek przewlekła 387
  - Sauvage, wrzód trawienny 262
  - Shaya, badanie wydzielania żołądkowego 274
  - — operacja na żołądku szczura 257
  - Veitha i Throwera, niewydolność krążenia zastoinowa przewlekła 174
  - Yulisa i Morriona, niewydolność nerek przewlekła 388
- Morfina w premedykacji 50
- Mózg, niedokrwienie 209
- Mysz, cukrzyca alloksanowa 333
- nakłucie, serca 29
  - — żył szyjnych 29
  - — żyły ogona 29
  - nefropatia samoistna 367
  - pobieranie krwi 29
  - przeszczepianie nerek 391
  - skrobiawica doświadczalna 371
  - skrwiawianie ze splotu poza-gałkowego 20
  - uraz standardowy mechaniczny 136
  - wstrząs opaskowy 134
  - znieczulenie ogólne 57
- Naczynia, chłonne, ciśnienie u psa 223

- Naczynia chłonne, przecięcie a zastój chłonki 227
- — wątroby, cewnikowanie 284
  - krwionośne, duże, cewnikowanie na stałe 143
  - — wątroby, cewnikowanie 283
  - wieńcowe, miażdżyca 165
  - — podwiązanie metodą Blocha i Lilleheia 174
  - — — Ellisa 173
  - — — zwężenie 165
- Nadciśnienie, a uciśnięcie miąższu nerki 382
- o nefrektomii obustronnej 383
  - płučne, doświadczalne 189
  - tętnicze, nerkopochodne 378
  - — w stanie parabiozy 73
  - — w zmniejszeniu masy miąższu nerek 383
  - — we włóknieniu przestrzeni śródmiąższowej nerki 383
  - wrotne doświadczalne 294
- Nadżerki błony śluzowej żołądka 263
- Nakłucie, *cysterna magna* 31
- jamy brzusznej 31
  - — opłucnej 32
  - komory mózgu 32
  - lędźwiowe 32
  - pęcherza moczowego 31
  - serca, u królika 30
  - — u myszy 29
  - — u szczura 29
  - żył, szyjnych u myszy 29
  - — ogona u szczura 30
  - ż. brzeżnej ucha u królika 30
  - — ogona u myszy 29
- Narządy izolowane, perfuzja 80
- Nefrektomia, częściowa 365
- obustronna 385
  - — a nadciśnienie 383
- Nefropatia samoistna u myszy 367
- Nembutal 58, 59
- w znieczuleniu ogólnym 53
- Nerczyca samoistna u szczurów 367
- Nerka(i), arteriografia, u psa 360
- — u szczura 360
  - badanie, czynności 352
- Nerka, badanie, czynności wartości prawidłowe 361
- — klirensowe 352
  - — radiologiczne 352, 360
  - — ukrwienia 355
  - — zągęszczania moczu 357
  - choroby kłębkowe doświadczalne 367
  - niedokrwienie 211, 366
  - — czasowe 381
  - niewydolność, ostra 385
  - — — u królików 386
  - — — u psów 385, 387
  - — przewlekła 387
  - — model Morrisona 387
  - oznaczanie, filtracji kłębkowej 354
  - — frakcji filtracyjnej 356
  - — sekrecji cewkowej maksymalnej 358
  - perfuzja 96
  - — aminonukleozydem purymicy 366
  - — pod dużym ciśnieniem 366
  - przepływ osocza u szczura 356
  - przerost wyrównawczy, model badania 363
  - przeszczepianie 389
  - uciśnięcia miąższu, a nadciśnienie 382
  - uszkodzenie, czynnikami farmakologicznymi 371
  - — — nefrotoksycznymi 372
  - — kłębków a działanie reniny 373
  - — toksyczne 367, 372
  - wchłanianie cewkowe glukozy, badanie 357
  - włóknienie przestrzeni śródmiąższowej a nadciśnienie tętnicze 383
  - wywoływanie choroby jednostronnej 365
  - zakażenie, krwiopochodne 374
  - — — czynniki, sprzyjające 377
  - — — — wywołujące 376
  - — — *E. coli* 374
  - — — gronkowce 376
  - — — *Proteus* 376
  - — — *Pseudomonas* 376

- Nerka, zakażenie, krwiopochodne *Str. fecalis* 375
- — wstępujące 377
  - zapalenie, kłębkowe autoimmunologiczne 370
  - — odmiedniczkowe 374
  - — — jednostronne 365
  - — śródmiąższowe u psów 367
  - — typu Masugi 368
  - zawały mnogie 382
  - zmiany kłębkowe a wewnątrz-naczyniowe wykrzepianie 370
  - zmniejszenie, liczby nefronów czynnych 365
  - — masy miąższu a nadciśnienie 383
- Niedodma płucna doświadczalna 187
- Niedokrwienie, a niewydolność wątroby 287
- jelita 211
  - jelit ostre 348
  - kończyn 208
  - m. m. brodawkowatych 157
  - mózgu 209
  - nerki 211, 366
  - płuca 211
  - wątroby 211
- Niedomykalność, zastawek aortalnych 158
- zastawki, dwudzielnej 156
  - — — przez przecięcie nici ścięgniętych 156
  - — trójdzielnej 159
- Niedrożność jelitowa, doświadczalna 347
- mechaniczna 347
  - porażenna 347
  - strangulacyjna 348
- Niewydolność, krążenia 172
- — a blok serca metodą Starzla 175
  - — ostra lewokomorowa u psów 173
  - — zastoinowa przewlekła 174
  - nerek, ostra 385
  - wątroby, a niedokrwienie 281
  - — ostra 287
- Normy, ciśnień chłonki 222
- krążeniowo-oddechowe u psa 185
  - przepływu, chłonki 222
- Normy, przepływu, krwi obwodowego 197
- składu chłonki 222
- Nowotwór(y), indukowane, przeszczepianie 74
- — wywoływanie 74
  - — przeszczepianie 74, 75
  - — do jamy otrzewnej 76
  - — do mózgu 79
  - — do naczyń krwionośnych 76
  - — do przedniej komory oka 79
  - — podskórne 76
  - — stałe 78
  - — technika 77
  - — samoistne 75
  - — przeszczepianie 79
  - — w stanie parabiozy 73
  - — wysiękowy, przeszczepianie 78
  - — wywoływanie 74
- Obrzęk, chłonny u psa, doświadczalny 229
- — płuc, doświadczalny 190
  - — metody wywoływania 191
- Odczyn Schwartzmana, uogólniony 370
- Oddechy, częstość 186
- Ołów, działanie na nerki 372
- Oparzenie skóry standardowe 137
- Osierdzie, zapalenie 162, 163
- Oskrzela, wycięcie śluzówki 186
- Osmotic nephrosis 370
- Oziębienie narządu, technika 121
- Pankreatektomia 330
- u królika 331
  - u psa 330
  - u szczura 331
- Parabioza 71
- — a nadciśnienie tętnicze 73
  - — a nowotwory 73
  - — a skrobiawica 73
  - — powikłania 73
  - — u szczura 71
  - — zapalenie stawów 73
  - — zmiany ustrojowe 72
- Pentobarbital 58, 59
- — w znieczuleniu ogólnym 53
- Perfuzja, izolowanego, płuca 195
- — żołądka u psa 241

- Perfuzja, izolowanej wątroby 306
- jelit 98
  - jelita, badanie wchłaniania, *ex vivo* 98
  - — — *in vivo* 101
  - — — cienkiego szczura 98
  - kończyn 108
  - kości 108
  - naczyń jelita 98
  - narządów, izolowanych 80
    - — — aparatura 82
    - — — krwią 86, 87
    - — — małych 91
    - — — metody podstawowe 89
    - — — opór naczyniowy 86
    - — — płyn perfuzyjny 86
    - — — płynami półsyntetycznymi 87
    - — — pobieranie narządów 81
    - — — przez osobnika żywego 90
    - — — sztuczny układ perfuzyjny 90, 91
    - — — wielkość, ciśnienie 85
    - — — — przepływu 85
    - — — wybór zwierzęcia 80
    - — — zaburzenia przepływu 88
    - — — zużycie tlenu 86
    - — — małych 91
  - nerki 96
    - — aminonukleozydem purynowym 366
    - — parametry czynności narządu 96
    - — pod dużym ciśnieniem 366
    - — płuca 103
    - — serca 106
    - — śledziony 103
      - — — czynności immunologicznej 103
      - — — czynność układu siateczkowo-śródbłonkowego 103
      - — — metabolizm glukozy 103
      - — — wytwarzanie limfocytów 103
      - — — zużycie tlenu 103
    - — światła jelita 99
    - — stała 101
    - — tarczycy 107
    - — trzustki 101
- Perfuzja, wątroby 93
- — cielęcia 93
  - — psa 93
  - — szczura 94
  - — — płyn perfuzyjny 96
  - — — świni 93
  - — — zmiany we krwi 93
  - — żołądka 97
  - — — psa 97
- Pęcherz moczowy, podział 359
- Pęcherzyk żółciowy, zapalenie doświadczalne 307
- Pętla, dwunastnicy wg Landora 253
- — jelitowa ślepa 101
- Phlegmasia cerulea dolens*, doświadczalna 219
- Pies, arteriografia, nerkowa 360
- — u psa 202
  - — badanie wydzielania żołądkowego 271
  - — bakteriemia doświadczalna 67
  - — ciężar serca a ciężar ciała 151
  - — ciśnienie w przewodach trzustkowych 328
  - — cukrzyca doświadczalna 333
  - — dawki substancji testowych w badaniach klirensowych 355
  - — dawkowanie, antybiotyków 40
  - — — sulfonamidów 41
  - — drenaż chłonny 232
  - — elektrokardiogram 144
  - — elektrolity surowicy 401
  - — encefalopatia wątrobowa 292
  - — flora bakteryjna, krwi 62
  - — — tkanek 62
  - — hepatektomia całkowita 289
  - — krwotok kontrolowany 132
  - — limfografia rentgenowska 226
  - — miażdżycy 212
  - — — doświadczalna 215
  - — — naczyń wieńcowych 165
  - — niewydolność, krążenia ostra lewokomorowa 173
  - — — nerek, ostra 385, 387
  - — — przewlekła 388
  - — — normy, barwników żółciowych 307
  - — — fizjologiczne, moczu 399
  - — — składników krwi 397
  - — — hemodynamiki serca 148

- Pies, normy, pracy serca 148  
 — — składu krwi 400  
 — objawy po resekcji żołądka 267  
 — pankreatektomia 330  
 — perfuzja, izolowanego żołądka 241  
 — — wątroby 93  
 — — żołądka 97  
 — płyn mózgowo-rdzeniowy 399  
 — pobieranie, krwi 31  
 — — szpiku kostnego 32  
 — przepływ, chłonki 222  
 — — krwi ustrojowy 198  
 — przerost serca 176  
 — przeszczepianie, jelita cienkiego 344  
 — — nerek, 389, 390  
 — — serca 177  
 — — wątroby 299  
 — przetwarzanie krwi 22  
 — skład soku trzustkowego prawidłowego 327  
 — składniki ustrojowe 400  
 — soki trawienne 399  
 — sposoby wywoływania sinicy 160  
 — tętniak t. głównej rozdzielający 206  
 — układ, fibrylizy 398  
 — — krzepnięcia 398  
 — unieruchomienie długotrwałe, zaburzenia 26  
 — uraz standardowy mechaniczny 137  
 — urografia 360  
 — wartości prawidłowe czynności nerek 361  
 — wstrząs opaskowy 135  
 — wycięcie, jelita cienkiego 340  
 — — płuca 186  
 — wywoływanie wrzodu trawiennego 259  
 — zapalenie, nerek śródmiąższowe 367  
 — — otrzewnej 63  
 — — trzustki ostre krwotoczne 323  
 — zawał m. serca 165  
 — znieczulenie, ogólne 59  
 Pletyzmografia 200  
 Płuco(a), alloprzeszczep 193  
 — autoprzszczep 192  
 — ciężar 186  
 — — Płuco, izolowane, perfuzja 195  
 — — niedokrwienie 211  
 — — obrzęk doświadczalny 190  
 — — perfuzja 103  
 — — wstrząsowe, doświadczone 138  
 — — metody wywoływania 140  
 — — wycięcie u psa 186  
 — — zapalenie zachyłkowe 194  
 Płyn(y), Alsevera 407  
 — Collinsa 120  
 — Darrova 405  
 — Earla 406  
 — do badań serologicznych 406  
 — do chłodzenia narządów 118, 119  
 — do dializy otrzewnej „Inlek” nr I 405  
 — do perfuzji narządów 118  
 — do przechowywania narządów 118, 119, 120  
 — fizjologiczne 403  
 — Hanksa 406  
 — Hartmana 405  
 — jelitowy „Inlek” 404  
 — konserwujące 403, 406  
 — Largadiera 120  
 — lecznicze, stosowane pozajelitowo 403  
 — międzykomórkowy, pomiary ciśnienia 224  
 — mózgowo-rdzeniowy u psa 399  
 — odżywcze 403  
 — perfuzyjny 86  
 — Ringera 403  
 — — z mleczanem sodu 403  
 — Tyrode’a 405  
 — wieloelektrolitowy izotoniczny „Inlek” 404  
 — żołądkowy „Inlek” 404  
 Pobieranie, chłonki 32  
 — krwi, u królika 30  
 — — u myszy 29  
 — — u psa 31  
 — — u szczura 29  
 — u zwierząt doświadczalnych 29  
 — — moczu u zwierząt doświadczalnych 31  
 — — płynu mózgowo-rdzeniowego u zwierząt doświadczalnych 32  
 — — soku, jelitowego 32

- Pobieranie, soku, trzustkowego 32  
 — szpiku kostnego 32  
 — treści żołądkowej 32  
 — żółci 32  
 Podłoża do hodowli tkankowych 407  
 Pojemność, minutowa 186  
 — — serca, metody pomiaru 147  
 — przepływu 186  
 Pole operacyjne, przygotowanie 21  
 Polocainum-Polfa 56  
 Połączenie chłonno-żylne, doświadczałne 229  
 Praca kliniczna a praca badawcza 16  
 Prednizolon 45  
 Prednizon 45  
 Premedykacja 50, 57, 58, 59  
 Preparat(y), do znieczulenia, miejscowego 56  
 — — ogólnego, a ciężar ciała 49  
 — — — a rodzaj doświadczenia 49  
 — — — a wiek zwierząt 48  
 — — — czas podawania 49  
 — — — do wstrzyknięć 48  
 — — — do wziewania 48  
 — — — droga podawania 49  
 — — — niewziewne 52, 58  
 — — — — dawki 54  
 — — — powikłania 49  
 — — — stosowanie 48  
 — sercowo-płucny 106  
 — zwiotczające 55  
 — — dawkowanie 55  
 Problem kliniczny 2 — 10  
 Protokół doświadczałny 10  
 Próba krzyżowa u psów 23  
 Przechowywanie narządu, nadciśnienie tlenowe 124  
 — ocena żywotności 126  
 — — biochemiczna 127  
 — — histologiczna 127  
 — — makroskopowa 126  
 — perfuzja hipotermiczna 123  
 — przez zamrażanie 125  
 — w hipertermii 122  
 Przełyk, żyłki doświadczałne 297  
 Przepływ, chłonki, normy 222  
 — — pomiary 223, 224  
 Przepływ, krwi, a wskaźnik oczyszczania, izotopów 201  
 — — badanie 199  
 — — metody pomiaru 197  
 — — obwodowy, normy 197  
 — — oznaczanie a wskaźnik oczyszczania substancji testowych 201  
 — — pletyzmografia 200  
 — — przez trzustkę 327  
 — — — badanie 328  
 — — — w zapaleniu ostrym 329  
 — — — zdrową 329  
 — — — ustrojowy, całkowity 197  
 — — — u psa 198  
 — — — u szczura 198  
 — — — w układzie wrotnym 280  
 — — — wątrobowy, a środki farmakologiczne 282  
 — — — pomiary 281  
 — — — wieńcowy, metody pomiaru 150  
 Przerost serca doświadczałny 176  
 Przesączanie kłębkowe, badanie 356  
 Przeszczep wątroby, allogenny ortotopowy 300  
 — autogeny 299  
 — heterotopowy 301  
 Przeszczepianie, jelita cienkiego 344  
 — — heterotropowe 346  
 — — u szczura 346  
 — — kieszonek żołądkowych 253  
 — — wg Hiroty 255  
 — — wg Thompsona 255  
 — — narządów, leki immunosupresyjne 42 — 46  
 — — nerek 389  
 — — u myszy 391  
 — — u psa 390  
 — — u szczura 390  
 — — płuca, powikłania 193  
 — — pobieranie narządów 117  
 — — przechowywanie narządów 116  
 — — serca 177  
 — — — u psa, na szyję 178  
 — — — ortotopowe 177  
 — — u szczura heterotropowe 179  
 — — trzustki 334  
 — — wątroby 299

- Przeszczepianie, wątroby u psów 299  
 — — u szczura 305  
 — — u świni 305  
 — żołądka 253  
 Przeszczepy, naczyniowe z tworzyw sztucznych 205  
 — tętnicze 204  
 — — allogenne 204  
 — — ksenogenne 205  
 — żyłne 221  
 — — do układu tętniczego 205  
 Przetaczanie, krwi 22  
 — — u psów 22  
 — płynów krwiozastępczych 22  
 Przetoka(i), jelita cienkiego 341  
 — jelitowa Thiry-Vella 101  
 — tętniczo-żylna 206  
 — przełykowa 249  
 — — wg Friedmana 249  
 — — wg Olbe 249  
 — trzustkowe 314  
 — — wg Shermana 318  
 — trzustkowo-żylna 324  
 — żołądka izolowanego 245  
 — żołądkowa 244  
 — — wg Lane'a 257  
 — żółciowe 309  
 Przewód, piersiowy, połączenie z ż. szyjną 229  
 — żółciowy, niedrożność 308  
 Rak Ehrlicha, przeszczepianie 78  
 Rana operacyjna 23  
 — zapobieganie samoobrażeniom 24  
 Rekanalizacja zakrzepów żylnych 220  
 Renina a uszkodzenie kłębków nerkowych 373  
 Renoprival hypertension 383  
 Rewaskularyzacja m. serca 169  
 — przeszczep żylny 170  
 Ropień płuca doświadczalny 66  
 Roztwór, Butlera 406  
 — — Elkintona 406  
 — — Elmana 406  
 — — fizjologiczny, NaCl 403  
 — — obojętny „Polfa” 403  
 — — Ringer-Locke'a 404  
 — — soli PBS wg Dulbeco, zbufo-rowany 406  
 Rtęć, działanie na nerki 372  
 Sanamycyna 44  
 Serce, cewnikowanie przedsiionka lewego 144  
 — ciężar a ciężar ciała u psa 151  
 — krzywe pracy komór 149  
 — niedokrwienie m. m. brodawkowatych 157  
 — normy, hemodynamiki u psa 148  
 — — pracy u psa 148  
 — ocena pracy 143  
 — — po zabiegach doświadczalnych 147  
 — perfuzja 106  
 — pojemność minutowa, pomiar 147  
 — praca 149  
 — przerost, doświadczalny 176  
 — — u królika 176  
 — — u psa 176  
 — — u szczura 176  
 — przeszczepianie 177  
 — rewaskularyzacja mięśnia 169  
 — rozmiary u zdrowych zwierząt 151  
 — rozszerzenie tętniakowate komory 176  
 — tamponada 162, 163  
 — tętniaki komory 176  
 — ubytki w przegrodzie, międzykomorowej 155  
 — — międzyprzedsiionkowej 154  
 — wady doświadczalne 154  
 — wady zastawkowe 156  
 — wszczepienie t. piersiowej wewnętrznej do mięśnia lewej komory 169  
 — zaburzenia rytmu 164  
 — zawał mięśnia doświadczalny 165, 166  
 — zużycie tlenu 147  
 Siarczan magnezowy w eutanazji 47  
 Sinica, wywoływanie u psów 160  
 Składniki ustrojowe psa 400  
 Skóra, oparzenie standardowe 137  
 Skrobiawica, doświadczalna 370  
 — w stanie parabiozy 73  
 Skurcz naczyń, środki zapobiegające 121  
 Sok(i), trawienne u psa 399

- Sok, trzustkowy, nieuczynniony, metody zbierania 315  
 — — skład, a sposób karmienia 329  
 — — — prawidłowy 327  
 — — uczynniony, metody zbierania 317  
 Sól sodowa tiopentalu 58, 59  
 Splenoportografia 283  
 Sterydy kory nadnerczy 45  
 Stół operacyjny, dla małych zwierząt 21  
 — dla psów 20, 21  
 Sulfonamidy 40  
 — dawkowanie u psów 41  
 Szczur, arteriografia nerkowa 360  
 — badanie wydzielania żołądkowego 250, 274  
 — białka chłonki 222  
 — cukrzyca alloksanowa 333  
 — drenaż chłonny 235  
 — hepatektomia całkowita 291  
 — miążdżycza 212  
 — — doświadczalna 215  
 — nakłucie, serca 29  
 — żył ogona 30  
 — nerczyca samoistna 367  
 — niewydolność nerek, przewlekła 387  
 — normy składu krwi 400  
 — pankreatektomia 331  
 — parabioza 71  
 — perfuzja, jelita cienkiego 98  
 — — wątroby 94  
 — pobieranie krwi 29  
 — przepływ, krwi ustrojowy 198  
 — — osocza przez nerkę 356  
 — przerost serca 176  
 — przesączanie kłębkowe 356  
 — przeszczepianie, jelita cienkiego 446  
 — — nerek 390  
 — — serca 179  
 — — wątroby 305  
 — urografia 360  
 — wrzód doświadczalny, dwunastnicy 265  
 — — żołądka 265  
 — wydzielanie żołądkowe 274  
 — zapalenie, otrzewnej 64  
 — — trzustki, przewlekłe 326  
 — znieczulenie ogólne 57
- Szew naczyniowy, zakładanie 203
- Śledziona, ciśnienie w mięszu 281  
 — perfundowana, funkcje fizjologiczne 103  
 — perfuzja 103  
 Środki, hamujące metabolizm 121  
 — karcynogenne 74  
 — zapobiegające skurczowi naczyń 121  
 — perfuzja wątroby 93  
 — przeszczepienie wątroby 305
- Tamponada serca 163  
 Tarczycza, perfuzja 107  
 Tchawica, wycięcie śluzówki 186, 187
- Test, Wronga krótki, zakwaszanie moczu 358  
 — żywotności tkanki, w aparacie Warburga 127  
 — — z bromkiem tetrazolium 127
- Tetracyklina zdegradowana, działanie na nerki 372
- Tętniak(i), komory serca, doświadczalne 176  
 — tętnic dużych 206  
 — t. głównej, rozdzielający u psa 206  
 — tętnic dużych 206  
 — główna, arteriografia u psa 202  
 — — cewnikowanie odcinka piersiowego 144  
 — — tętniak rozdzielający u psa 206  
 — nerkowa, transpozycja 380  
 — — zwężenie 378  
 — — — jednostronne 380  
 — piersiowa wewnętrzna, wszczepienie do m. serca 169  
 — płucna, cewnikowanie 144  
 — — zamknięcie 189  
 — przeszczepianie 204  
 — wątrobowa, ciśnienie 281  
 — — podwiązanie 287  
 — — — proste u psa 289  
 — — zamknięcie 288

- Tętnica, wieńcowe, zawiązanie 166  
 — — — u psa, następstwa 167  
 — — zwężenie 166  
 — zakrzep 208  
 — zator 208  
 — zmiany miażdżycowe 211  
 6-Tioguanina 44  
 Trankwilina w premedykacji 50  
 Transpozycja wrotno-czcza 285  
 Trombendarrektomia 204  
 Trzustka, ciśnienie śródprzewodowe 328  
 — perfuzja 101  
 — podwiązanie przewodów 320  
 — prawidłowa, przepływ krwi 329  
 — przeszczepianie 334  
 — przetoki 314  
 — zapalenie, ostre 320  
 — — przewlekłe 326  
  
 Udo, uraz standardowy u psa 137  
 Układ, fibrynolizy u psa 398  
 — krzepnięcia u psa 398  
 — perfuzyjny, dla wątroby szczura 95  
 — — izolowanych płuc 104, 105  
 — wrotny, badanie radiograficzne 283  
 — — pomiary, ciśnień 280  
 — — — przepływu 280  
 Unieruchomienie długotrwałe, psa, zaburzenia 26  
 — zwierząt 25  
 Uraz standardowy mechaniczny 136  
 — u myszy 136  
 — uda u psa 137  
 — wątroby u psa 137  
 Urografia, u psa 360  
 — u szczura 360  
  
 Viriblastyna 45  
  
 Wady, serca doświadczalne 154  
 — zastawkowe 156  
 Wątroba, badanie radiologiczne 283  
 cewnikowanie naczyń, chłonnych 285  
 — — krwionośnych 283  
  
 Wątroba, ciśnienie, w układzie żylnym 280  
 — — w zatokach żylnych 280  
 — izolowana, perfuzja 306  
 — marskość doświadczalna 294  
 — metody arterializacji 287  
 — niedokrwienie 211  
 — perfuzja 93  
 — przeszczepianie 299  
 — regeneracja mięszu po hepatektomii częściowej 292  
 — uraz standardowy u psa 137  
 — wyłączenie czynności przez hepatektomię 289  
 Wchłanianie jelitowe 350  
 Wenografia wątroby 283  
 Węzły chłonne, wycięcie a zastój chłonki 228  
 Wodobrzusze doświadczalne 298  
 Wodzian chloralu 57, 58  
 — w znieczuleniu ogólnym 54  
 — w eutanazji 47  
 Wrzód, dwunastniczy, a podśluzówkowe wstrzyknięcie sztucznego soku żołądkowego 264  
 — — wywoływanie, u psa 259  
 — — — u szczura 265  
 — trawienny, a cinchofen 264  
 — — a histamina 264  
 — — a uraz, chemiczny błony śluzowej 266  
 — — — fizyczny błony śluzowej 266  
 — — jelita krętego 262  
 — — model, Goldberga 262  
 — — — Manna-Williamsona 261  
 — — — McCanna-Schmilinskiego 261  
 — — — Sauvage 262  
 — — u psa 259  
 — — wg Shaya 265  
 — — wyłączenie dopływu żółci 261  
 — — zespolenia żołądkowo-jelitowego 262  
 — — zwolnienie opróżniania się żołądka 262  
 — żołądka, a kwas octowy 264  
 — — a pilokarpina 265  
 — — a podśluzówkowe wstrzyknięcie sztucznego soku żołądkowego 264  
 — — a uraz, chemiczny błony śluzowej 263

- Wrzód, żołądka, a uraz, fizyczny  
   błony śluzowej 263  
 — — model Kirka 265  
 — — ostry a obezwładnienie fi-  
   zyczne 267  
 — — wywoływanie, u psa 259  
 — — — u szczura 265  
 Wsierdzie, zapalenie 162, 163  
 Wstrząs, doświadczalny 129  
 — kardiogeny 138  
 — krwotoczny 130  
 — — doświadczalny a obserwa-  
   cja kliniczna 132  
 — — metody wywoływania 130  
 — noradrelinowy 138  
 — opaskowy 134  
 — rodzaj a patomechanizm 129  
 — septyczny 133  
 — — wywoływanie 67  
 Wydzielanie, trzustkowe, bada-  
   nie 327  
 — żołądkowe, badanie izolowa-  
   nej błony śluzowej 241  
 — — badanie, u psa 271  
 — — — u szczura 250, 274  
 — — kieszonki żołądkowe 242  
 — — metody badania 241  
 — — u szczura, a ciężar ciała  
   275  
 — — — model, Borella 276  
 — — — Shaya 274  
 — — wpływ preparatów pobu-  
   dzających 271  
 Wytrzewienie doświadczalne 349  
 Zakażenie, doświadczalne 61  
 — — droga, domózgowa 62  
 — — — donosowa 62  
 — — — dootrzewnowa 62  
 — — — dożylna 61  
 — — — podskórna 62  
 — — rany chirurgicznej 64  
 — — nerek, krwiopochodne 374  
 — — wstępujące 377  
 Zakrzep, tętnicy 208  
 — — a miażdżyca 214  
 — żylny, doświadczalny 217  
 — — rekanalizacja 220  
 — — kończyny tylnej 218  
 — — ż. głównej dolnej 219  
 Zapalenie, dróg żółciowych, do-  
   świadczalne 307  
 — kości doświadczalne 65  
 Zapalenie, naczyń chłonnych  
   bakteryjne doświadczalne 66  
 — — nerek, kłębkowe, autoimmu-  
   nologiczne wg Steblaya 370  
 — — — odmiedniczkowe, doświad-  
   czalne 374  
 — — — jednostronne 365  
 — — — śródmiąższowe u psów 367  
 — — — typu Masugi 368  
 — — osierdzia, gruźlicze u króli-  
   ków 163  
 — — — u psów 162  
 — — otrzewnej bakteryjne do-  
   świadczalne 63  
 — — — u psa 63  
 — — — u szczura 64  
 — — pęcherzyka żółciowego, do-  
   świadczalne 307  
 — — płuc zachyłkowe 194  
 — — stawów w stanie parabiozy 73  
 — — trzustki, a przeciwciała prze-  
   ciwtrzustkowe 324  
 — — — ostre 320  
 — — — a odczyn Arthusa 323  
 — — — krwotoczne, zamknięta  
   pętla dwunastnicza 322  
 — — — podwiązanie przewo-  
   dów 320  
 — — — wartości przepływu  
   krwi 329  
 — — — wg Careya 320  
 — — — wg Nemira i Drabkina  
   321  
 — — — wg Pissiotissa 322  
 — — — wstrzyknięcie, toksyny  
   gronkowcowej 322  
 — — — — żółci 320  
 — — — przewlekłe 326  
 — — — podawanie etioniny 326  
 — — — wg Andersona 326  
 — — — wg Thala 326  
 — — — wsierdzia u psów, gruźlicze  
   163  
 Zastój, chłonny, a przecięcie na-  
   czyń chłonnych 227  
 — — a wycięcie węzłów chłon-  
   nych 228  
 — — doświadczalny 227  
 — — żylny w kończynach 216  
 Zatoki żyłne wątroby, ciśnienie  
   280  
 Zator, płucny, doświadczalny 187  
 — — — przez, mikrokulki 188  
 — — — skrzeplinę 188

- Zator, tętniczy 208  
 — tłuszczowy 189  
 Zatrucie paraliotyczne 72, 73  
 Zawał m. serca, doświadczalny 165, 166  
 Zwały nerki mnogie 382  
 Zespolenie, dwunastniczo-żylne 363  
 — moczowodowo-dwunastnicze 363  
 — naczyniowe metodą dwu „łap” 203  
 — śledzionowo-nerkowe u psa 285  
 — wrotno-czce 287, 288  
 — — u psa 285  
 — — u szczura 285  
 Zestaw perfuzyjny Folkmana 92  
 Znieczulanie zwierząt 22  
 Znieczulanie, lędzwiowe 56  
 — — nadoponowe 57  
 — — podpajęczynówkowe 57  
 — — miejscowe 56  
 — — nasiękowe 56  
 — — ogólne, barbiturany 52  
 — — dawki preparatów niewziewnych 54  
 — — eter 57, 58  
 — — eterowe, metoda otwarta 58  
 — — — membotal 53  
 — — — niewziewne 59  
 — — — pentobarbital 53  
 — — — preparaty 48  
 — — — — niewziewne 52, 58  
 — — — przygotowanie 50  
 — — — u cieląt 60  
 — — — u królika 58  
 — — — u myszy 57  
 — — — u psów 59  
 — — — u szczura 57  
 — — — wodzian chloralu 54, 57  
 — — — wziewne 51, 59  
 — — — — eterem 52  
 — — — — halotanem 52  
 — — — — metoda otwarta 51  
 — — — — układ, półotwarty 51  
 — — — — — półzamknięty 51  
 — — — — — zamknięty 51  
 — — u zwierząt doświadczalnych 48  
 Zwężenie, lewego ujścia żylnego, doświadczalne 157  
 Zwężenie, lewego ujścia żylnego, podzastawkowe, przerostowe 158  
 — naczyń wieńcowych 165  
 — t.t. wieńcowych 166  
 — ujścia t. płucnej 159  
 Związki, alkaluujące, działanie immunosupresyjne 43  
 — antagonistyczne glutaminy 44  
 Zwierzęta, doświadczalne, cewnikowanie pęcherza 31  
 — — nakłucie jamy brzusznej 31  
 — — opieka, po doświadczeniu 19  
 — — — w czasie doświadczenia 19  
 — — pobieranie, krwi 29  
 — — — materiału do badań 29  
 — — — — moczu 31  
 — — — — płynu mózgowo-rdzeniowego 32  
 — — — — podział na grupy 12  
 — — — — przeciętna długość życia 20  
 — — — — — przetaczanie, krwi 22  
 — — — — — płynów krwiozastępczych 22  
 — — — — — przygotowanie do doświadczenia 20  
 — — — — — układanie na stole operacyjnym 20  
 — — — — — unieruchomienie długotrwałe 25  
 — — — — — uśmiercanie 46  
 — — — — — znakowanie 19  
 — — — — — znieczulanie 22, 48  
 — — — — — laboratoryjne, długość życia 401  
 — — — — — podawanie leków 34  
 Żyłki przelyku doświadczalne 297  
 Żołądek, badanie, czynności nerkowej 240  
 — — przepływu krwi 268 — 271  
 — — — — — szybkości opróżniania 240  
 — — — — — kieszonki części antralnej 250  
 — — — — — perfuzja 97  
 — — — — — przeszczepianie 253  
 Żyła(y), główna, dolna, ciśnienie 281

Żyła, główna, dolna, połączenie  
z drogami chłonnymi, jelito-  
wymi 230  
— — — — wątrobowymi 230  
— — — — zakrzep 219  
— — — — zamknięcie 216  
— — — — górna, cewnikowanie 144  
— — — — zamknięcie 217  
— — — — kończyny tylnej, zakrzep 218  
— — — — zamknięcie 216

Żyła(y), przeszczepianie 221  
— — — — do układu tętniczego 205  
— — — — szyjna połączenie z przewo-  
dem piersiowym 229  
— — — — wątrobowe, cewnikowanie  
283  
— — — — ciśnienie 280  
— — — — wrotna, cewnikowanie 284  
— — — — pomiary ciśnienia 280  
— — — — zakrzep doświadczalny 217



12564