

2530



Paweł GRIEB

Badania nad udziałem dwutlenku węgla  
w kontroli oddychania w stanach  
modelujących hipermetabolizm tkankowy

Centrum Medycyny Doświadczalnej  
i Klinicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
praca wykonana pod kierunkiem  
prof.dr hab.med W.Karczewskiego

Warszawa, 1977

Mojemu Promotomowi, prof. dr hab. med. Witoldowi Kaczczewskiemu serdecznie dziękuję za wszechstronną opiekę i pomoc.

Paniom Kindze Sroczyńskiej, mgr Lidii Jankowskiej i Teresie Warnawin dziękuję za pomoc w realizacji części doświadczalnej niniejszej pracy.

Dziękuję również:

Doktorowi Jose Ponte z Uniwersytetu w Bristolu za wspólnie wykonane doświadczenia, które doprowadziły do opracowania metody infuzji kwasu i wodorowęglanu do krwi płynącej w stronę płuc;

Pani doc. dr hab. Krystynie Cedro za udostępnienie mi aparatury rejestracyjnej;

Doktorowi Anzelmowi Hoppe z Akademii Medycznej w Gdańsku, koleżankom i kolegom z Zespołu Neurofizjologii CMDiK PAN oraz wszystkim, z którymi miałem okazję dyskutować założenia i wyniki niniejszej pracy - za cenne uwagi.

## SPIS TREŚCI

Spis skrótów używanych w tekście . . . . .	4
Wstęp . . . . .	5
Cel Pracy . . . . .	14
Materiał i Metody	
1. Zwiększanie zawartości dwutlenku węgla w mieszanej krwi żyłnej . . . . .	16
2. Pobudzanie metabolizmu tlenowego przy pomocy 2,4 - DNP . . . . .	21
Wyniki	
1. Jednoczesna infuzja kwasu i wodorowęglanu	23
2. Hipermetabolizm tkankowy wywołany 2,4-dwunitrofenolem . . . . .	42
Dyskusja	
1. Oddechowe efekty infuzji kwasu i wodoro- węglanu do krwi płynącej w stronę płuc .	52
2. Rola stanów nieustalonych buforów krwi w niektórych sytuacjach fizjologicznych i doświadczalnych . . . . .	61
3. Kontrola oddychania w stanie hipermeta- bolizmu wywołanego 2,4-dwunitrofenolem .	67
4. Dwutlenek węgla jako bodziec oddechowy .	78
Streszczenie . . . . .	83
Wnioski . . . . .	86
Piśmiennictwo . . . . .	87

## SPIS SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE

- $P_{aCO_2}$  - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej,
- $P_{\bar{v}CO_2}$  - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w mieszanej krwi żyłnej,
- $P_{ACO_2}$  - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu pęcherzykowym,
- $P_{aO_2}$  - ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej,
- $V_E$  - wentylacja minutowa płuc,
- $V_T$  - objętość oddechowa,
- $F_{ICO_2}$  - zawartość dwutlenku węgla w powietrzu podawanym do dróg oddechowych,
- DNP - 2,4-dwunitrofenol.

## W S T Ę P

Jednym z typowych stanów fizjologicznych, wymagających dostosowania wentylacji płucnej do zmian tempa metabolizmu energetycznego ustroju jest wysiłek fizyczny. Doskonała sprawność układu oddechowego jest w tym przypadku uderzająca. Zarówno konsumpcja tlenu, jak i produkcja dwutlenku węgla mogą wzrastać wielokrotnie; jednocześnie wentylacja płuc wzrasta do takiego stopnia, iż ciśnienie parcjalne tlenu i dwutlenku węgla w krwi tętniczej pozostaje w zasadzie stałe /przy wysiłkach o umiarkowanej intensywności/, a przy bardzo dużej intensywności wysiłku dochodzi nawet do wzrostu  $P_{O_2}$  i spadku  $P_{CO_2}$  w krwi tętniczej /Holmgren i McIlroy, 1964/.

Zagadnienie źródeł napędu oddechowego, szczególnie zaś udziału mechanizmów recepcji chemicznej w kształtowaniu toru oddechowego podczas wysiłku fizycznego jest bardzo złożone. Podstawowym problemem jest ustalenie bodźca /lub bodźców/ pobudzających oddychanie podczas wysiłku i sposobu ich oddziaływania na centralny kompleks neuronów oddechowych. Zagadnienie to zostało poraz pierwszy postawione przez Gepperta i Zuntza /1888; cyt. wg Kao, 1963/,

którzy sformułowali podstawowe możliwości: powstawanie napędu oddechowego w korze mózgowej i jego bezpośrednią projekcję do ośrodków oddechowych /irradiacja korowa/, uwalnianie przez pracujące mięśnie do krwi substancji pobudzającej znajdujące się w innym, odległym miejscu receptory /droga humoralna/ lub obecność receptorów bezpośrednio w pracujących mięśniach /droga nerwowa/. Dalsze badania miały na celu określenie mechanizmu i roli tych trzech możliwych dróg w wywoływaniu i utrzymywaniu reakcji oddechowej na wysiłek fizyczny.

Jedną z podstawowych właściwości odpowiedzi oddechowej na wysiłek fizyczny jest występowanie dwóch składników reakcji wentylacyjnej: komponenty szybkiej, pojawiającej się bezpośrednio po rozpoczęciu, lub nawet przed rozpoczęciem wysiłku, oraz komponenty wolnej, narastającej i osiągającej stan ustalony po pewnym okresie czasu /Dejours, 1963; D'Angelo i Torelli, 1971/. Ze względu na bardzo krótką stałą czasu komponenta szybka reakcji wysiłkowej musi być natury nerwowej. Względny udział irradacji korowej i receptorów mięśniowych wykazany został w doświadczeniach z biernymi i aktywnymi ruchami mięśniowymi. Bierne ruchy kończyny, nie wywoływane aktywnością kory mózgowej, odpowiedzialne są za większość, ale nie za całość szybkiej komponenty reakcji oddechowej na wysiłek /Dejours, Flandrois, Labrousse i Raynaud, 1959/. Jeżeli jednak irradiacja korowa i propriorecepcja mięśniowa odgrywają podstawową rolę w pierwszych chwilach po rozpoczęciu wysiłku, a bezpośrednia projekcja korowa jest w stanie

pobudzać oddychanie w wielu innych sytuacjach fizjologicznych, inne jeszcze czynniki, prawdopodobnie natury chemicznej, odgrywać będą rolę w stanie ustalonym wysiłku fizycznego, szczególnie w sytuacji wysiłku o umiarkowanej intensywności.

Zgodnie z teorią neurohumoralną Dejursa /Dejours, 1963; 1964/, uzupełnioną poprzez spostrzeżenia dotyczące recepcji bodźca związanego z oscylacjami ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w krwi tętniczej przez receptory obwodowe /Cunningham, 1974/, źródłami napędu oddechowego w wysiłku fizycznym o umiarkowanej intensywności są: minimalny wzrost średniego  $P_{aCO_2}$  i  $H^+$  w krwi tętniczej pobudzający chemoreceptory po stronie tętniczej, oddziaływania proprioreceptywne i korowe, wzrost temperatury ciała i wzrost amplitudy oscylacji ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w krwi tętniczej. W przypadku wysiłku o dużej intensywności dochodzą dodatkowo: zmiana czułości układu oddechowego na dwutlenek węgla związana ze zwiększeniem poziomu katecholamin w krwi, oraz narastająca kwasica metaboliczna. Czynniki te miałyby całkowicie wyjaśniać wzrost oddychania obserwowany w wysiłku fizycznym, chociaż udział poszczególnych czynników w ostatecznym kształtowaniu toru oddechowego może /u człowieka/ podlegać dużym wahaniom osobniczym /Cunningham, 1963; 1974/.

Jednak wyniki doświadczeń na zwierzętach, w których modelowano różne aspekty sytuacji wysiłkowej wykazały, iż homeostaza składu krwi tętniczej, w szczególności zaś

stabilizacja  $P_{aCO_2}$  osiągnięta być może bez udziału niektórych, a nawet większości mechanizmów, uważanych przez Dejursa /1963/ i Cunninghama/1974/ za podstawowe dla kontroli oddychania w wysiłku. Rezultaty doświadczeń z elektrycznym wywoływaniem pracy mięśniowej w układzie skrzyżowanego krążenia doprowadziły Kao /1963/ do wniosku, iż napęd oddechowy, pochodzący z receptorów mięśniowych nie będących mechanoreceptorami, jest wystarczający do zapewnienia homeostazy składu gazowego krwi tętniczej, grać więc może podstawową rolę w kontroli oddychania w wysiłku. Lamb /1968-1969/ wykazał natomiast, że stabilizacja  $P_{aCO_2}$  jest doskonała u zwierząt z elektrycznie wywoływana pracą mięśniową zarówno przed, jak i po przecięciu rdzenia kręgowego. Wyniki Yamamoto i Edwardsa /1960/ wskazywały na doskonałą homeostazę tętniczego  $P_{CO_2}$  podczas zwiększania dopływu dwutlenku węgla do płuc i autorzy ci dopatrywali się podstawowego i wystarczającego mechanizmu tego zjawiska w recepcji oscylacji  $P_{aCO_2}$ . Podobne wyniki zostały ostatnio uzyskane przez Wassermana i wsp. /1975/, podczas gdy cały szereg badaczy uzyskał wyniki przeciwne, wskazujące na brak różnic pomiędzy odpowiedzią oddechową na wzrost  $P_{aCO_2}$  w przypadkach dożylnego i dotchawiczego podawania  $CO_2$  /Lamb, 1966; Ponte i Purves, 1976 i inni/. Wyniki doświadczeń, w których użyto metody farmakologicznego pobudzenia metabolizmu przy pomocy inhibitorów fosforylacji oksydacyjnej w układzie skrzyżowanego krążenia /Levine i Huckabee, 1975/ silnie popierają koncepcję mięśniowych receptorów tempa metabolizmu jako źródła napędu oddechowego.



w stanach hipermetabolicznych.

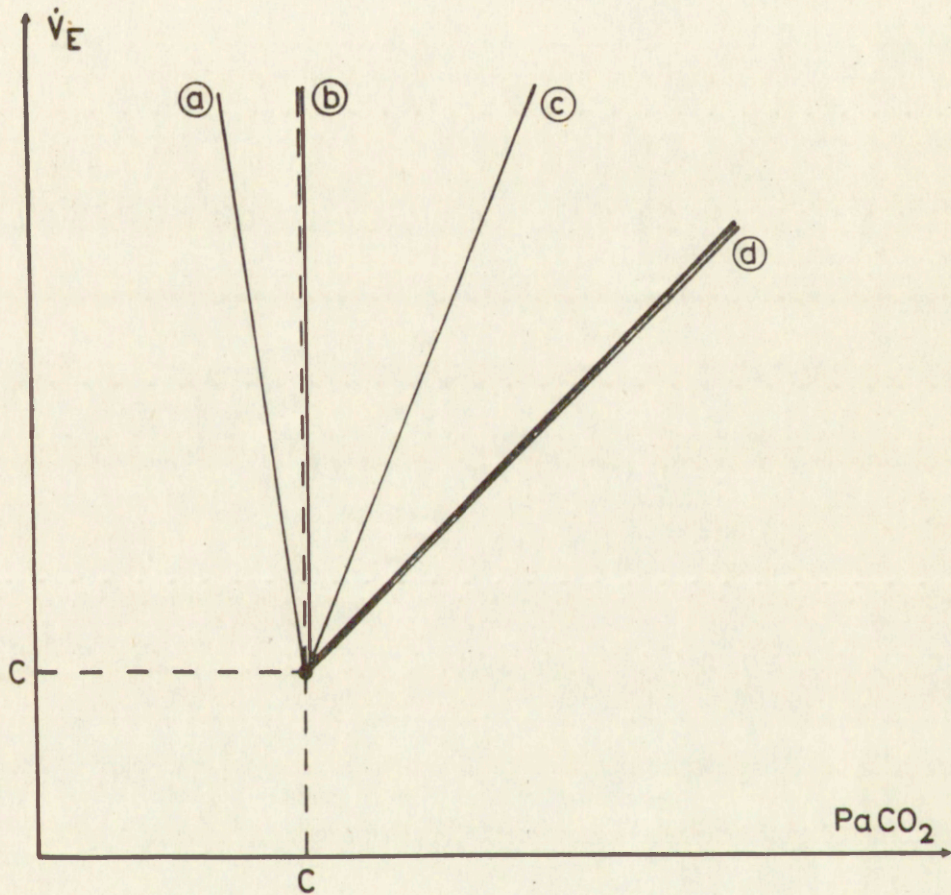
Sytuacja ta skłania do powtórnego przeanalizowania koncepcji humoralnego bodźca pobudzającego oddychanie podczas wysiłku i mechanizmu jego działania. Zagadnienie to ma dwa aspekty. Po pierwsze, receptor odpowiadający na humoralny bodziec wysiłkowy może być umieszczony tak, aby odpowiadać na zmiany składu krwi tętniczej, lub krwi żyłnej /mieszanej krwi żyłnej lub krwi tętniczej płucnej/. Po drugie, substancją pobudzającą receptor może być niedobór tlenu /hipoksja/ lub nadmiar dwutlenku węgla /hiperkapnia/, wzrost stężenia  $H^+$  w krwi, bądź inny produkt metabolizmu wysiłkowego. Bodźcem może być również wzrost temperatury ciała, działający miejscowo w mięśniach, lub centralnie, za pośrednictwem krwi.

Idea istnienia receptorów składu chemicznego mieszanej krwi żyłnej została poparta istnieniem wysoce znamiennej korelacji pomiędzy wentylacją płuc a żylnym  $P_{CO_2}$  i  $P_{O_2}$  /Armstrong i wsp., 1961/. Możliwość istnienia żylnych receptorów hipoksji sugerowana była również przez Hilperta i wsp. /1964/ na podstawie doświadczeń z dożylnym podawaniem  $Na_2S_2O_4$ . Jednak w świetle badań innych autorów zarówno obecność żylnych receptorów hipoksji i hiperkapnii u dorosłych zwierząt /Kollmayer i Kleinman, 1975/, jak też wpływ składu mieszanej krwi żyłnej na wentylację płuc /Dejours, Mithoefer i Teliac, 1955; Cropp i Comroe, 1961; Storey i Butler, 1963/ wydają się nieprawdopodobne.

Współczesna teoria kontroli oddychania w wysiłku /Cunningham, 1974/ przywiązuje dużą rolę do zjawiska oscy-

lacji  $P_{aCO_2}$  dookoła średniej wartości. Istnienie takich oscylacji wewnątrz cyklu oddechowego zostało zasugerowane przez Yamamoto /1960/ jako konsekwencja cyklicznych zmian  $P_{CO_2}$  w pęcherzykach płucnych. Przewidział on również, iż amplituda tych oscylacji będzie ulegała zmniejszeniu podczas podawania dwutlenku węgla do oddychania, będą one natomiast rosnąć, gdy zwiększy się dopływ  $CO_2$  do płuc od strony krwi. Zgodnie z tą koncepcją Yamamoto i Edwards /1960/, w oparciu o wyniki doświadczeń ze zwiększaniem dopływu dwutlenku węgla do płuc, zaproponowali układ regulacji oddychania, w którym wentylacja płuc byłaby funkcją amplitudy oscylacji, a co za tym idzie, funkcją ilości  $CO_2$  dopływającego z krwią do płuc w jednostce czasu. Teoretyczne przewidywania Yamamoto /1960/ zostały potwierdzone pośrednio w doświadczeniach, w których mierzono pH krwi tętniczej in situ przy pomocy szybko reagujących elektrod /Band, Cameron i Semple, 1969/. Oscylujący w ramach cyklu oddechowego sygnał, odzwierciedlający pH w otoczeniu elektrody, zachowywał się zgodnie z teorią Yamamoto. Natomiast doświadczalne wyniki Yamamoto i Edwardsa /1960/ stały się obiektem dużych kontrowersji.

Badanie oddechowych efektów zwiększania dopływu dwutlenku węgla do płuc dało różne, a w niektórych przypadkach sprzeczne rezultaty. Uzyskano cztery typy zależności wentylacji minutowej  $\dot{V}_E$  od tętniczego dwutlenku węgla  $P_{aCO_2}$  w odpowiedzi na zwiększanie dopływu  $CO_2$  do płuc. Ich porównanie z reakcją na dotchawicze podawanie  $CO_2$  jest schematycznie przedstawione na rys. 1.



Ryc. 1. Cztery typy odpowiedzi oddechowych na zwiększenie dopływu dwutlenku węgla do płuc. Schemat, sprowadzający warunki kontrolne do wspólnego punktu /C,C/. Grubą linią zaznaczono odpowiedź wentylacyjną na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla.

Odpowiedź typu a/ uzyskana została przez Wassermana i wsp. /1975/ w doświadczeniach, w których do obciążania strony żyłnej układu krążenia dwutlenkiem węgla używano oksygenatora. Jest ona zbliżona do odpowiedzi typu b/, którą otrzymali Yamamoto i Edwards /1960/ również z użyciem oksygenatora. Odpowiedź typu c/, znamionująca wyższą czułość układu oddechowego na infuzję dwutlenku węgla niż na inhalację, została opublikowana przez Lintona, Miller i Camerona /1976/, którzy używali metody podawania do żyły czczej krwi, równoważonej dwutlenkiem węgla *in vitro*. Odpowiedź typu d/, wskazująca na brak różnic pomiędzy oddechowymi rezultatami inhalacji i infuzji /co sugeruje, iż wzrost wentylacji minutowej związany jest wyłącznie ze wzrostem średniego  $P_{aCO_2}$ / uzyskali Michel i Kao /1964/; Lamb /1966/; Lewis /1976/ oraz Ponte i Purves /1976/.

Przyczyny tak daleko idących rozbieżności pomiędzy wynikami doświadczeń, w których wykonywano manewr obciążania strony żyłnej układu krążenia molekularnym dwutlenkiem węgla, nie zostały dotychczas wyjaśnione. Przedstawiane przez niektórych autorów próby ich tłumaczenia szły w dwóch kierunkach. Zwrócono uwagę, iż w pewnych warunkach doświadczalnych może następować obniżenie efektywności usuwania  $CO_2$  z organizmu, co może być powodem wystąpienia podobnej zależności między  $\dot{V}_E$  i  $P_{aCO_2}$  dla inhalacji i infuzji  $CO_2$  /Wasserman, 1977; Swanson, 1977/. Zwrócono również uwagę na fakt, iż stosunkowo niewielkie zmiany powrotu żylnego i ciśnienia tętniczego krwi mogą w wyraźny sposób zmieniać nachylenie zależności  $\dot{V}_E$  i  $P_{aCO_2}$  /Ponte i Purves, 1976/. Wydaje się jednak mało prawdopo-

dobne, aby wymienione czynniki mogły być odpowiedzialne za wszystkie obserwowane różnice. Sugerowano również, że odpowiedź oddechowa na obciążenie żyłne dwutlenkiem węgla może zależeć od wielkości infuzji  $\text{CO}_2$  /Grant i Semple, 1976/; rezultaty te nie są jednak konkluzywne, m.in. dlatego, że w doświadczeniach Granta i Semple'a nie mierzono wydechowego, lecz jedynie tchawicze  $P_{\text{CO}_2}$ .

Istnieją więc trzy uzasadnione wynikami doświadczeń poglądy na mechanizm działania dwutlenku węgla jako bodźca pobudzającego oddychanie w stanach zwiększonego dopływu dwutlenku węgla do płuc:

1. Bodziec związany z dwutlenkiem węgla działa na receptory po stronie tętniczej jako oscylujący sygnał  $P_{\text{aCO}_2}$ . Mechanizm ten jest wystarczający do zapewnienia stałości  $P_{\text{aCO}_2}$ ;
2. Dwutlenek węgla pobudza oddychanie w wyniku sumowania się pobudzeń związanych ze zwiększeniem średniego  $P_{\text{aCO}_2}$  oraz zwiększeniem amplitudy oscylacji  $P_{\text{aCO}_2}$ ;
3. Dwutlenek węgla może pobudzać oddychanie jedynie przez wzrost średniego  $P_{\text{aCO}_2}$ .

Zgodnie z tymi poglądami dwutlenek węgla odgrywałby podstawową /1/ lub istotną rolę w kształtowaniu napędu oddechowego podczas wysiłku fizycznego, lub też jego rola byłaby niewielka /3/. Wyjaśnienie tego zagadnienia byłoby istotnym krokiem w poznaniu układu chemicznej kontroli oddychania, oraz mechanizmów kontrolujących oddychanie w wysiłku fizycznym i innych stanach hipermetabolicznych.

## C E L P R A C Y

Hipermetabolizm tkankowy jest zjawiskiem złożonym i pociąga za sobą szereg reakcji fizjologicznych organizmu. Jedną z ważnych składowych sytuacji hipermetabolicznej jest zwiększenie dopływu dwutlenku węgla do płuc, a jedną z najbardziej eksponowanych reakcji - wzrost wentylacji płuc. Celem niniejszej pracy było zbadanie reakcji oddechowych organizmu, występujących w dwóch sytuacjach doświadczalnych, a mianowicie:

1. w przypadku zwiększenia dopływu dwutlenku węgla do płuc,
2. w przypadku zwiększenia zużycia tlenu przez tkanki organizmu,

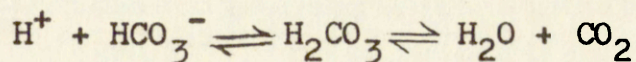
u uśpionych zwierząt. Spostrzeżenia dotyczące homeostazy dwutlenku węgla w krwi tętniczej i zależności pomiędzy wentylacją minutową płuc a prężnością dwutlenku węgla w krwi tętniczej w tych sytuacjach, modelujących pewne składowe naturalnej odpowiedzi organizmu na hipermetabolizm tkankowy, posłużyć miały do wyciągnięcia wniosków dotyczących udziału dwutlenku węgla w kontroli oddychania w stanie wysiłku fizycznego.

## M A T E R I A Ł I M E T O D Y

### 1. ZWIĘKSZANIE ZAWARTOŚCI DWUTLENKU WĘGLA W MIESZANEJ KRWI ŻYLNIEJ

Jak już wspomniano we wstępie, zwiększanie dopływu dwutlenku węgla do płuc przy pomocy podawania molekularnego  $\text{CO}_2$  na stronę żylną układu krążenia było kilkakrotnie używaną metodą doświadczalną. Uzyskane przy jej pomocy wyniki są niejednolite, a nawet wzajemnie sprzeczne. W niniejszej pracy podjęta została próba opracowania metody zwiększania dopływu dwutlenku węgla do płuc, nie polegającej na obciążaniu krwi molekularnym  $\text{CO}_2$ .

Metoda ta polega na podawaniu do płynącej krwi jednocześnie w sposób ciągły równych ilości kwasu i wodorowęglanu. Substancje te, mieszając się w krwi, wchodzą w reakcję chemiczną:



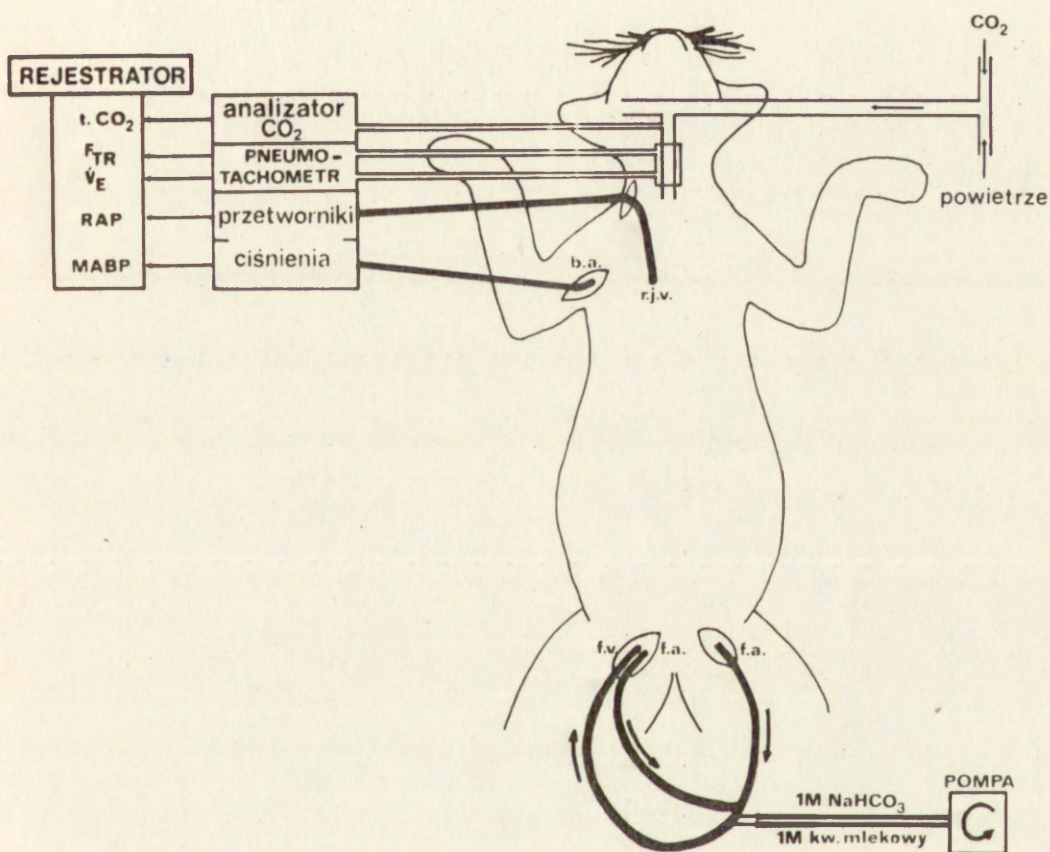
w wyniku której uwalniany jest dwutlenek węgla. Metoda ta określana jest dalej jako metoda jednoczesnej infuzji  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$ . Jeżeli infuzja kwasu ma miejsce po stronie żyłnej układu krążenia, jej wynikiem powinno być zwiększenie dopływu  $\text{CO}_2$  do płuc.

Doświadczenia z zastosowaniem metody jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu wykonane zostały na 16 kociach samcach o ciężarze ciała 2,5 - 4 kg. Zwierzęta uspione były roztworem soli sodowej pentobarbitonu /Nembutal, Abbott, dawka 40 mg/kg dootrzewnowo, uzupełniana w ilości 5 mg/kg dożylnie w przypadku, gdy występowały objawy reakcji na ból/. W części doświadczeń koty, po wstępnym uspianiu przy pomocy Hexobarbitalu /20 mg/kg dootrzewnowo/ utrzymywane były w stanie stałej anestezji przy pomocy halotanu /Halan, Germed, podawany w sposób ciągły do gazu oddechowego przy pomocy parownika, koncentracja 0,75 vol%/.

Przygotowanie chirurgiczne zwierząt do eksperymentu obejmowało tracheostomię oraz kaniulację naczyń krwionośnych, według schematu zamieszczonego poniżej.

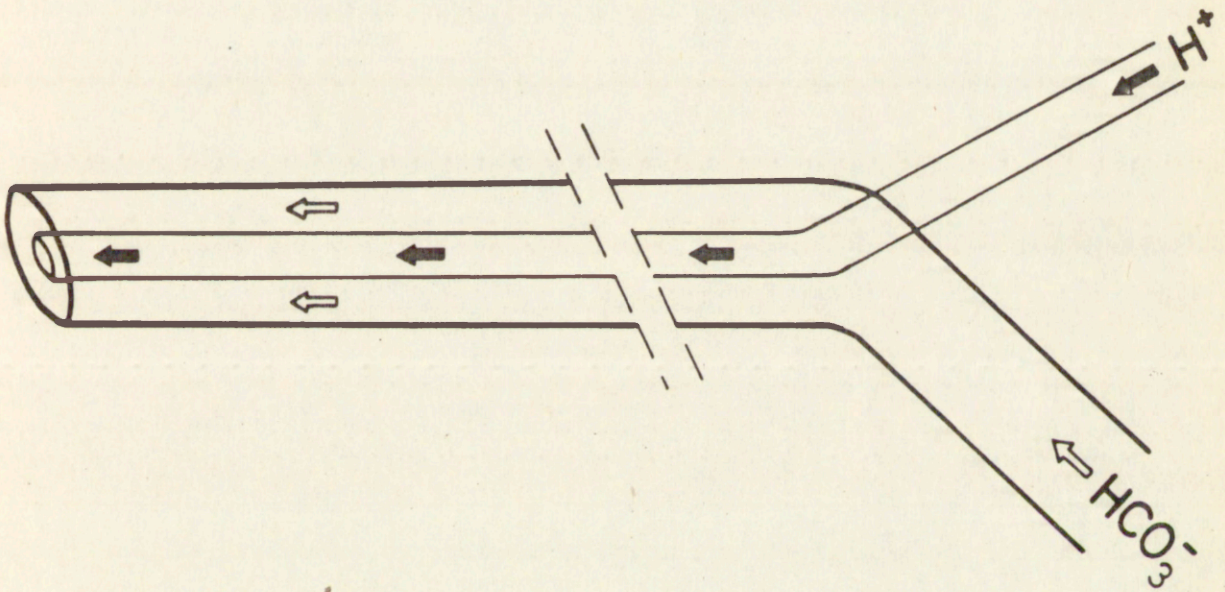
Kwas i wodorowęglan podawane były do krwi płynącej przez połączenie pomiędzy obiema tętnicami udowymi i prawą żyłą udową, lub bezpośrednio do żyły czczej dolnej. W 11 doświadczeniach, w których infuzji dokonywano do połączenia tętniczo-żylnego, kaniula umieszczona w lewej żyły udowej służyła do podawania anestetyku, zaś pomiary ciśnienia tętniczego i pobieranie próbek krwi odbywały się za pośrednictwem kaniuli, umieszczonej w lewej tętnicy ramiennej./Ryc. 2/. W doświadczeniach, w których infuzja była wykonywana bezpośrednio do żyły czczej dolnej, dwukanałowy dren /ryc.3/ wprowadzany był przez lewą żyłę udową od pachwiny w górę na odległość 7 - 9 cm. Wówczas do pomiarów ciśnienia tętniczego krwi i pobierania próbek krwi służył dren umieszczony w tętnicy udowej. W niektórych doświadczeniach dokonywano pomiarów ciśnienia krwi w oko-





Ryc. 2. Układ doświadczalny, w którym wykonywano jednoczesną infuzję kwasu i wodorowęglanu do udowego zespolenia tętniczko-żylnego.

- b.a. - tętnica ramienna,
- f.a. - tętnica udowa,
- f.v. - żyły udowe,
- r.j.v. - prawa żyła jarzmowa,
- MABP - średnie ciśnienie tętnicze krwi,
- RAP - ciśnienie krwi w okolicy prawego przedsionka,
- F<sub>TR</sub> - przepływ tchawiczy,
- P<sub>TCO<sub>2</sub></sub> - ciśnienie parcjalne CO<sub>2</sub> w tchawicy.



Ryc. 3. Dwukanałowy dren używany do jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu do żyły czczej dolnej.

licy prawego przedsionka serca i pobierano próbki mieszanej krwi żyłnej przy pomocy drenu, wprowadzonego przez prawą żyłę jarzmową wspólną 8 - 10 cm w stronę serca.

Zwierzęta oddychały w układzie swobodnego przepływu gazu oddechowego /w ilości  $5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ /, co zapewniało warunki do podawania halotanu i przechodzenia na oddychanie mieszkankami gazowymi wzbogaconymi dwutlenkiem węgla bez zmiany oporów oddechowych. Zawartość dwutlenku węgla w powietrzu wydechowym mierzono przy pomocy analizatora absorpcji promieniowania podczerwonego /Mijnhardt<sup>x</sup>/ . Do pomiarów wentylacji płuc używano głowicy Fleisch 000 połączonej z pneumotachografem /Godart/ lub pneumotachometrem /Medipan/. Pomiar ciśnienia krwi przeprowadzano za pomocą czujników Statham P23 Db i elektromanometrów Ek-4 /Farum/. Rejestracje mierzonych w sposób ciągły parametrów wykonywano bezpośrednio na rejestratorze pisakowym /Watanabe WTR-4/. Temperatura zwierząt /mierzona w odbycie przy pomocy termometru rtęciowego/ utrzymywana była na stałym poziomie  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  przez grzanie poduszką elektryczną.

W pobieranych beztlenowo /do szklanych strzykawek z przestrzenią martwą wypełnioną heparyną/ próbkach krwi oznaczano ciśnienie parcjalne tlenu i dwutlenku węgla oraz pH przy pomocy analizatora krwi /Radiometer BMS-3/.

---

<sup>x</sup>Analizator  $\text{CO}_2$  został bezpłatnie udostępniony przez firmę Mijnhardt B.V., której dyrektorowi, panu Janowi de Gaans, pragnę w tym miejscu złożyć podziękowanie.

Objętości próbek wynosiły około 1 ml.

Podczas trwania doświadczenia wykonywane były kilkakrotnie, w przypadkowej kolejności, infuzje kwasu i wodorowęglanu oraz dotchawicze podawanie dwutlenku węgla. Do infuzji użyto w większości doświadczeń 1,0 M kwasu mlekowego, a w kilku eksperymentach 1,0 M kwasu solnego. We wszystkich przypadkach wodorowęglany podawano jako 1,0 M  $\text{NaHCO}_3$ . Stosowane tempa infuzji wynosiły 0,6; 1,2 i 2,3 ml/min obu substancji łącznie. Zawartość dwutlenku węgla podczas dotchawiczego podawania  $\text{CO}_2$  wynosiła 2,5 - 5% /w większości doświadczeń 3%/. Zarówno w przypadkach inhalacji, jak infuzji przyjęto, iż stan ustalony reakcji oddechowej uzyskiwany jest po pięciu minutach od chwili rozpoczęcia podawania  $\text{CO}_2$  lub  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$ .

Eksperymenty kontrolne obejmowały infuzje 0,5 M roztworu mleczanu sodu, uzyskanego przez zmieszanie roztworów używanych do dożylniej infuzji kwasu i wodorowęglanu i usunięcie dwutlenku węgla przez podgrzanie. Infuzje kontrolne /2,3 ml/min/ trwały 5 do 10 minut.

## 2. POBUDZANIE METABOLIZMU TKANKOWEGO PRZY POMOCY 2,4-DNP

Doświadczenia wykonane zostały na królikach samcach /2,5 - 3,5 kg/ w dwóch grupach doświadczalnych.

Pierwsza grupa /6 zwierząt/ posłużyła do zbadania zmian składu gazowego i pH krwi tętniczej i mieszanej krwi żylniej, następujących po podaniu 2,4-dwunitrofenolu. Zwierzęta usypiano pentobarbitonem /Nembutal, Abbott, w dawce 45 mg/kg/. Próbkę krwi tętniczej pobierano za pośrednictwem drenu, umieszczonego w tętnicy udowej, a próbki mieszanej krwi żylniej przy pomocy drenu, wprowadzonego przez prawą żyłę jarzmową wspólną w okolicę prawego przedsionka serca. W kilku doświadczeniach mierzono również wentylację minutową płuc.

Druga grupa /6 zwierząt/ posłużyła do zbadania reakcji na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla. Aby zapewnić stałe warunki doświadczalne jako narkozę zastosowano halotan /Halan, Germed, 0,75 vol%, podawany przy pomocy układu opisanego poprzednio/ po wstępnej indukcji przy pomocy NLA - II, oraz ograniczono pobieranie próbek krwi na badania gazometryczne do niezbędnej ilości próbek krwi tętniczej. Wentylację minutową płuc mierzono przy pomocy pneumotachografu /Godart/.

W obu grupach monitorowano ciśnienie tętnicze krwi oraz temperaturę rektalną. Pozostałe szczegóły techniczne są w zasadzie identyczne, jak w opisanych poprzednio doświadczeniach z dożylnym podawaniem kwasu i wodorowęglanu.

2,4-Dwunitrofenol podawano dożylnie w postaci roztworu 1% DNP w 1,5%  $\text{NaHCO}_3$ . W doświadczeniach wstępnych, które nie są tu omawiane, ustalone zostało, że DNP wywiera wyraźnie dostrzegalne efekty na oddychanie w dawkach od 2 mg/kg wzwyż. Jednak dla uzyskania jednoznacznych zmian stosowane były dawki znacznie wyższe. Efekt DNP jest długotrwały, toteż wpływ poszczególnych dawek sumuje się nawet na przestrzeni kilku godzin. W pierwszej serii doświadczalnej stosowano do sześciu dawek DNP, w ilości 5 mg/kg każda, podawanych co 15 - 20 min. Próbki krwi i rejestracje doświadczalne wykonywane były przed pierwszą infuzją i w 10 - 15 min po każdej infuzji. W poszczególnych doświadczeniach wykonywano 4 - 6 kolejnych infuzji DNP.

W drugiej serii doświadczalnej wykonywano jedynie dwie infuzje 10 mg/kg DNP, w odstępach co 30 min. Przed rozpoczęciem pierwszej infuzji, oraz w 15 min po infuzjach podawano do oddychania 3%  $\text{CO}_2$  w powietrzu. Jako stan ustalony odpowiedzi oddechowej na dwutlenek węgla przyjęto, podobnie jak w doświadczeniach z infuzją kwasu i wodorowęglanu, 5 min od momentu rozpoczęcia podawania  $\text{CO}_2$ .

## W Y N I K I

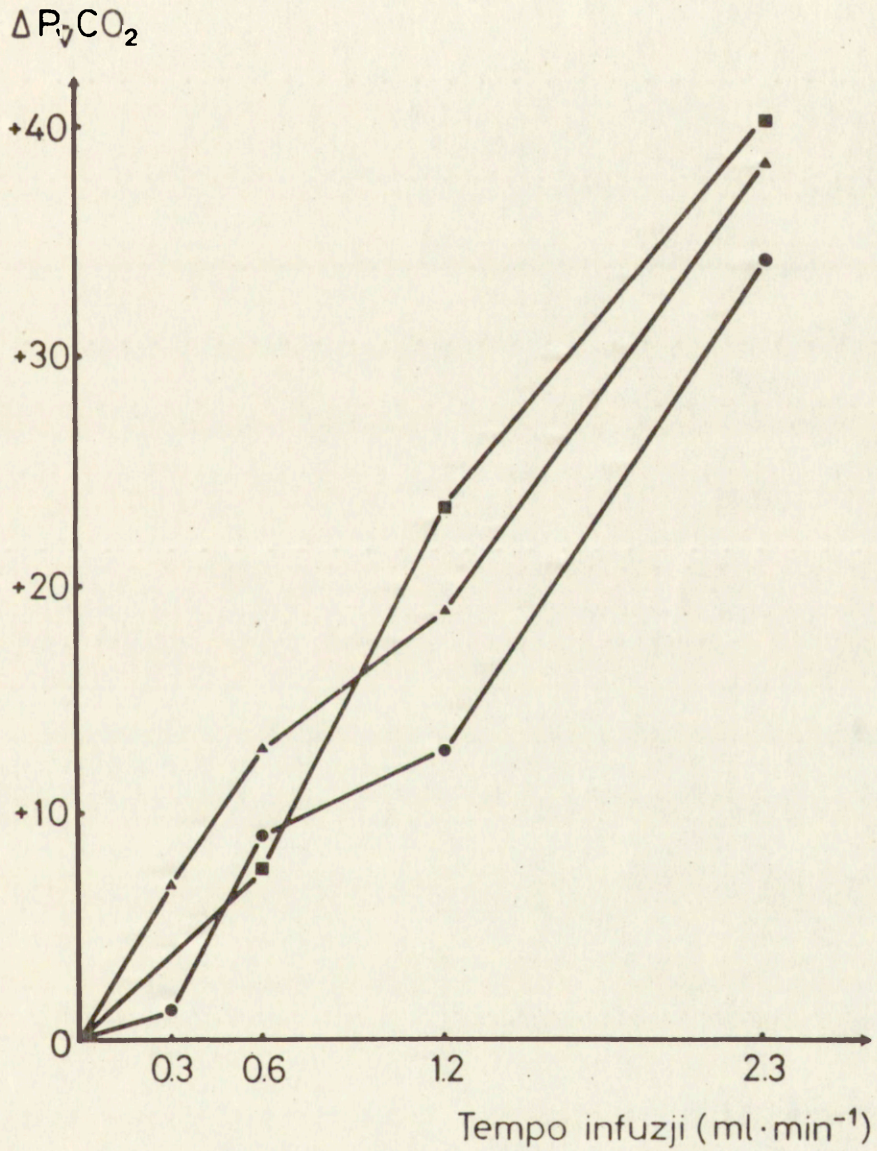
### 1. JEDNOCZESNA INFUZJA KWASU I WODOROWĘGLANU

W trakcie analizy wyników doświadczeń z jednoczesną infuzją  $H^+$  i  $HCO_3^-$  postawione zostały następujące pytania:

1. Czy metoda ta jest skuteczną metodą zwiększania  $P_{\bar{v}CO_2}$ ?
2. Czy efekty infuzji związane są wyłącznie z zachodzeniem reakcji pomiędzy  $H^+$  i  $HCO_3^-$ ?
3. Czy manewr infuzji może być wykonywany kilkakrotnie u tego samego zwierzęcia?
4. Czy efekt infuzji zależy od jej miejsca?
5. Czy zależność  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$  dla infuzji kwasu i wodorowęglanu jest identyczna z odpowiedzią oddechową na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla?

Wyniki doświadczeń wskazują, że:

1. Metoda jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu umożliwia uzyskanie wysokich wartości  $P_{\bar{v}CO_2}$  przez podawanie stosunkowo niewielkich ilości 1,0 M rozworów kwasu i wodorowęglanu do krwi płynącej w stronę płuc. Jej skuteczność w tym względzie wykazały doświadczenia, w których wyznaczono zależność wzrostu  $P_{\bar{v}CO_2}$  od tempa infuzji /ryc. 4/. Zgodnie z przyjęty-

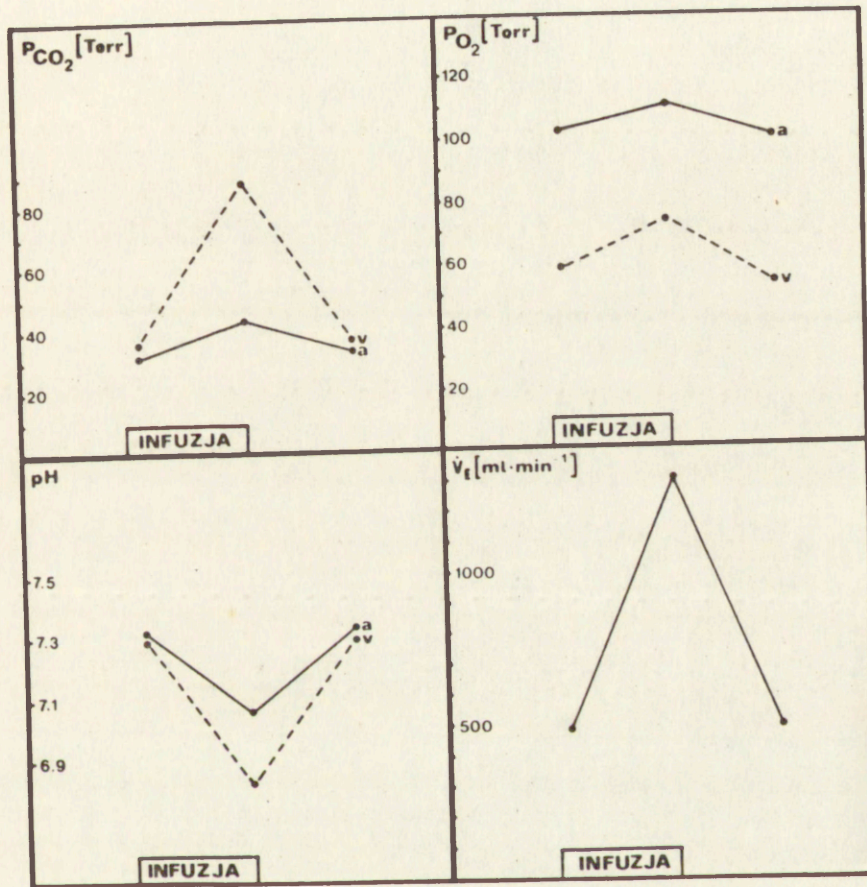


Ryc. 4. Wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w mieszanej krwi żyłnej w zależności od tempa infuzji kwasu i wodorowęglanu.



mi założeniami wzrost  $P_{\bar{V}CO_2}$ , który miał odzwierciedlać zwiększenie dopływu  $CO_2$  do płuc, był porównywalny z wynikami, osiągniętymi przez innych autorów /np. Wasserman i wsp., 1975/. Tak więc z tego punktu widzenia metoda jednoczesnej infuzji  $H^+$  i  $HCO_3^-$  jest porównywalna z innymi metodami dożylnego podawania dwutlenku węgla.

2. W większości przypadków po przerwaniu infuzji uzyskiwano dokładny powrót do warunków wyjściowych sprzed infuzji /ryc.5/. Potencjalnym niebezpieczeństwem metody była możliwość powstawania pęcherzyków dwutlenku węgla w krwi, co mogło spowodować wytworzenie zatorów gazowych w obszarze włosniczek płucnych. Przyjęto, że wskaźnikiem wystąpienia zatorów gazowych w krążeniu płucnym jest spadek, lub brak wzrostu  $P_{aO_2}$  w wyniku infuzji. W związku z tym analizowano jedynie te infuzje, które powodowały wzrost  $P_{aO_2}$ . Możliwość wystąpienia zaburzeń w krążeniu płucnym była więc dokładnie kontrolowana. W znacznej większości przypadków infuzje powodowały wzrost  $P_{aO_2}$ . W niektórych przypadkach nie następował powrót do warunków wyjściowych po zakończeniu infuzji. Zmiany te mogły być w części przypadków spowodowane nieznaczną alkalizacją krwi w wyniku infuzji kwasu mlekowego i wodorowęglanu sodu /patrz p. 3, poniżej/. W doświadczeniach, w których zwierzęta usypiane były pentobarbitonem, niektóre zmiany mogły być spowodowane zmianą głębokości uśpienia. W niektórych jednak przypadkach zmiany warunków kontrolnych następowały w nieprzewidzianych kierunkach. Było to prawdopodobnie spowodowane sumą wielu drobnych czynników, takich jak zmiany ciśnienia krwi, temperatury ciała, i in. Zmiany te nie wydają się być związane z infuzją  $H^+$  i  $HCO_3^-$ , bowiem



Ryc. 5. Zmiany wentylacji minutowej płuc, gazów oddechowych i pH w krwi w wyniku infuzji 2,3 ml/min 1,0 M kwasu mlekowego i 1,0 M wodorowęglanu sodu do udowego zespolenia tętniczko-żylnego i powrót do warunków wyjściowych po zakończeniu infuzji. Liniami przerywanymi oznaczono skład mieszanej krwi żylniej.

po dotchawicznym podaniu  $\text{CO}_2$  również nie następuje powrót do warunków kontrolnych /patrz np. Romaniuk, Ryba i Grotek, 1976/. Aby jednak wyeliminować ich wpływ na wyniki, dotyczące odpowiedzi oddechowej na inhalację i infuzję, we wszystkich przypadkach porównywano ze sobą rezultaty sąsiednich manewrów inhalacji i infuzji pod warunkiem, że różnice warunków wyjściowych nie przekraczały  $\pm 10\%$ . Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, metoda jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu do krwi płynącej w stronę płuc nadaje się do wielokrotnego zastosowania podczas jednego eksperymentu w podobnym stopniu, jak metoda dotchawiczego podawania dwutlenku węgla.

3. Kontrolne infuzje /tabela 1/ pozwalają sądzić, iż infuzja jako taka nie powoduje skutków ubocznych. Obserwowana tendencja do alkalizacji krwi po podaniu mleczanu sodu nie jest statystycznie znamienne. Zmiany  $P_{\text{aCO}_2}$  i  $\dot{V}_E$  w wyniku infuzji mają charakter przypadkowy. Chociaż mogły one w pewnym stopniu oddziaływać na warunki wyjściowe, przedstawione powyżej kryteria porównywania nachyleń krzywych  $\dot{V}_E / P_{\text{aCO}_2}$  dla inhalacji i infuzji pozwalały te wpływy zminimalizować. Warto dodać, iż alkalizacja krwi przy pomocy mleczanu sodu nie powoduje zmiany nachylenia krzywej odpowiedzi wentylacyjnej na podany do oddychania dwutlenek węgla, a jedynie jej przesunięcie w prawo /Lambertsen, 1964/; spodziewanym artefaktem byłoby więc pozorne zmniejszenie czułości układu oddechowego na zmiany  $P_{\text{aCO}_2}$  w wyniku infuzji kwasu mlekowego i wodorowęglanu sodu. Zjawisko takie nie było obserwowane /patrz p. 4, poniżej/.

Tabela I

Infuzje kontrolne /0.5 M mlecza sodu,  
tempo 2.3 ml.min<sup>-1</sup>, czas 5 - 7 min./  
/n = 5; średnie + SD/

	Przed infuzją	Po infuzji
pH	7.346 + 0.083	7.372 + 0.104
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	25.4 + 3.6	24.7 + 1.9
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	110.7 +16.3	109.2 +16.3
V <sub>E</sub>	926 +56	885 +62

Weryfikacja statystyczna:

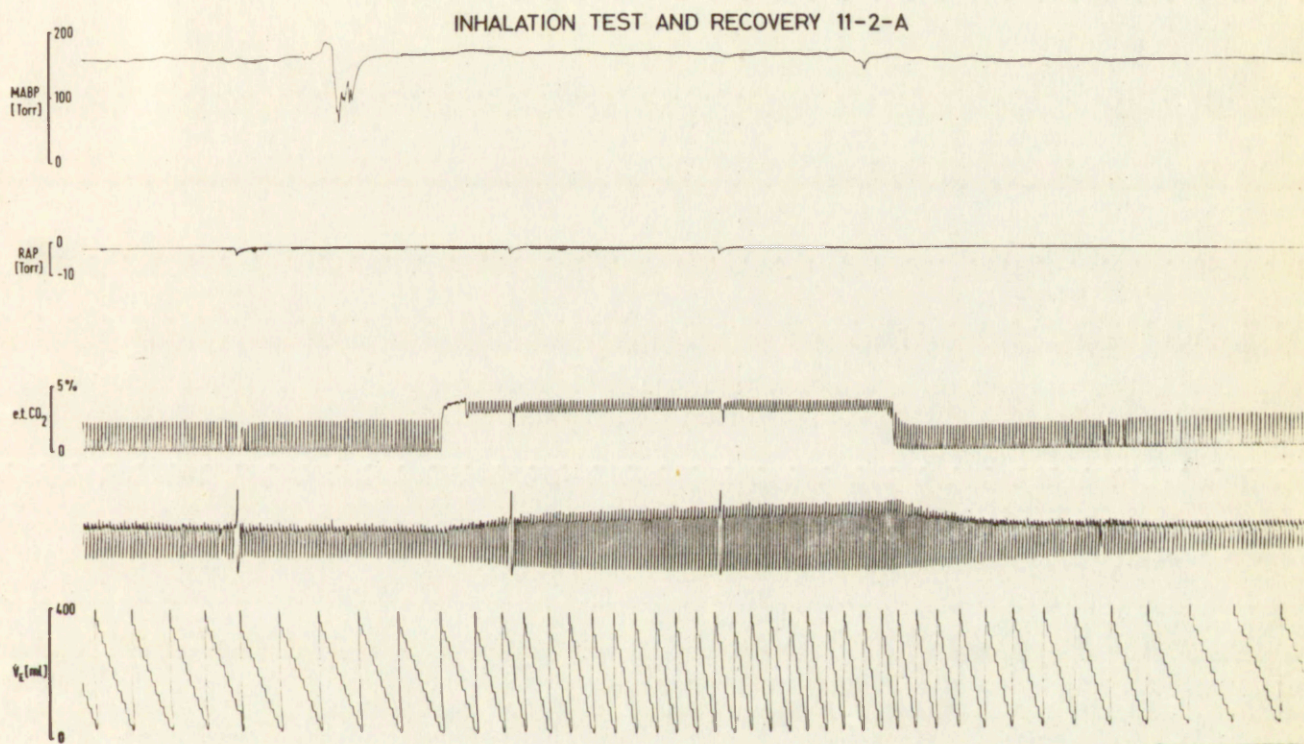
Wszystkie zmiany nie są statystycznie znamienne.

/Test T Studenta, p > 0.10/.

Osobnym problemem jest możliwość pobudzenia zakończeń bólowych przez duże stężenie jonów  $H^+$  w osoczu. Efekt ten byłby jednak efektem natychmiastowym, występującym jeszcze przed dojdaniem krwi obciążonej kwasem i wodorowęglanem do płuc. Z zapisów doświadczalnych przedstawionych na ryc. 6 - 8 wynika jednak, że oddechowy efekt infuzji występuje dopiero po przejściu obciążonej kwasem i wodorowęglanem krwi na stronę tętniczą układu krążenia, co świadczy o tym, iż ewentualne pobudzenie receptorów bólowych w ścianach naczyń krwionośnych nie odgrywa istotnej roli w określaniu reakcji oddechowej na infuzje.

4. W przypadkach infuzji kwasu i wodorowęglanu do udowego zespolenia tętniczo-żylnego następował wzrost wydechowego  $CO_2$ , przypominający rezultat dotchawiczego podania dwutlenku węgla /ryc. 6/. Wzrost ten utrzymywał się przez cały czas infuzji, chociaż miała miejsce tendencja do zmniejszania /regulacji/ wydechowego  $CO_2$ . Jednak we wszystkich wziętych pod uwagę manewrach infuzji do zespolenia udowego reakcja na infuzję była podobna do reakcji na  $CO_2$  podany do oddychania w tym znaczeniu, że w obu przypadkach następował wzrost  $\dot{V}_E$  i  $P_{aCO_2}$ , oraz maksymalnej zawartości  $CO_2$  w powietrzu wydechowym.

Natomiast w przypadku podawania kwasu i wodorowęglanu do żyły czczej dolnej w większości przypadków notowano odmienny obraz /ryc. 7 i 8/. Przy małym tempie infuzji po fazie przejściowego wzrostu wydechowego  $CO_2$  następował jego powrót do wartości kontrolnych. Przy większych tempach infuzji następował bardzo wyraźny spadek wydechowego  $CO_2$ . Natomiast w próbkach krwi notowano wzrost  $P_{aCO_2}$ . Obserwowane zjawiska



Ryc. 6 a. Efekt dotchawicznego podawania dwutlenku węgla.

Zapisy /od góry w dół/:

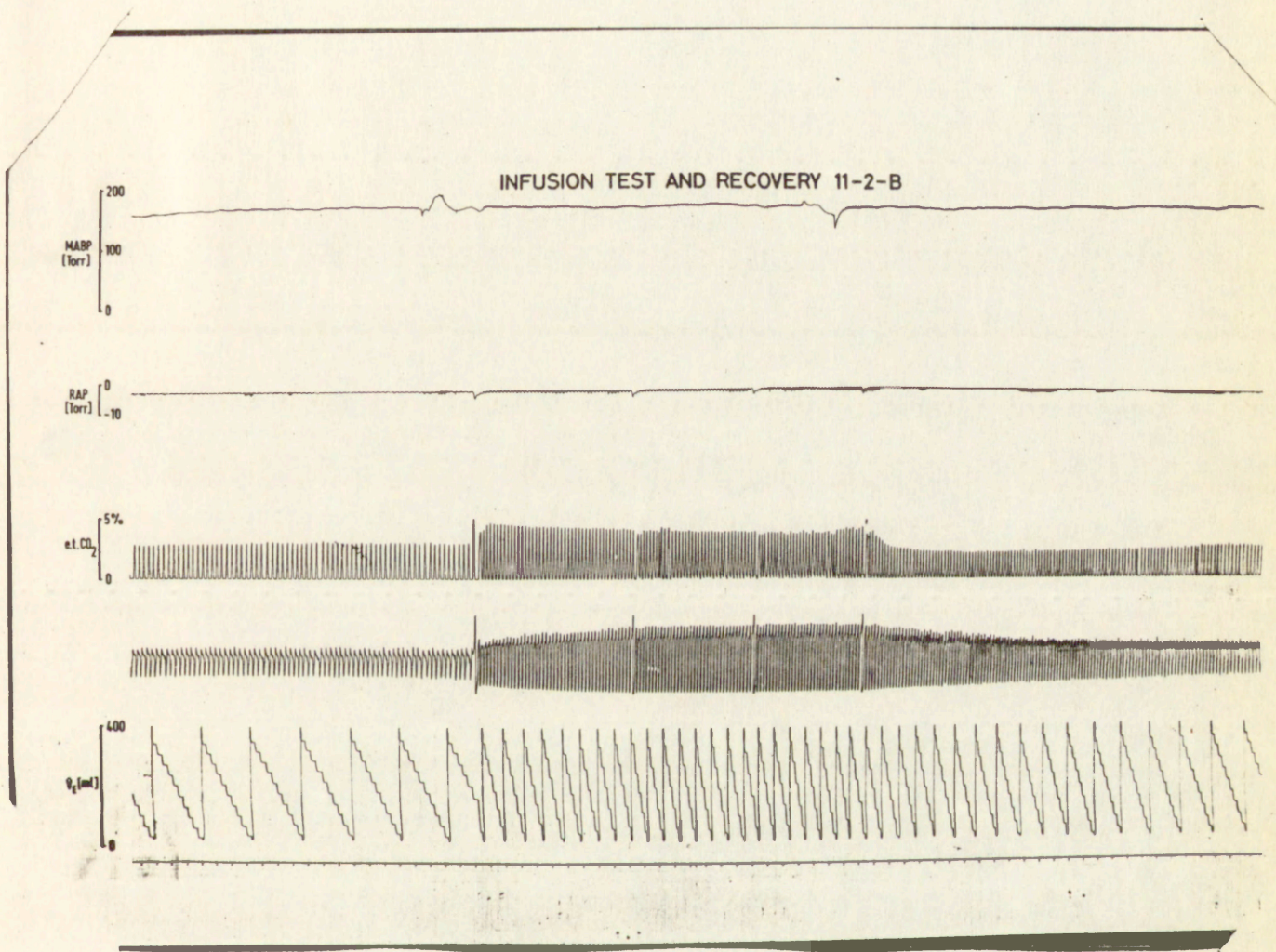
MABP - średnie ciśnienie tętnicze krwi /widoczne artefakty, związane z pobieraniem próbek krwi na badania gazometryczne/;

RAP - ciśnienie krwi w okolicy prawego przedsionka;

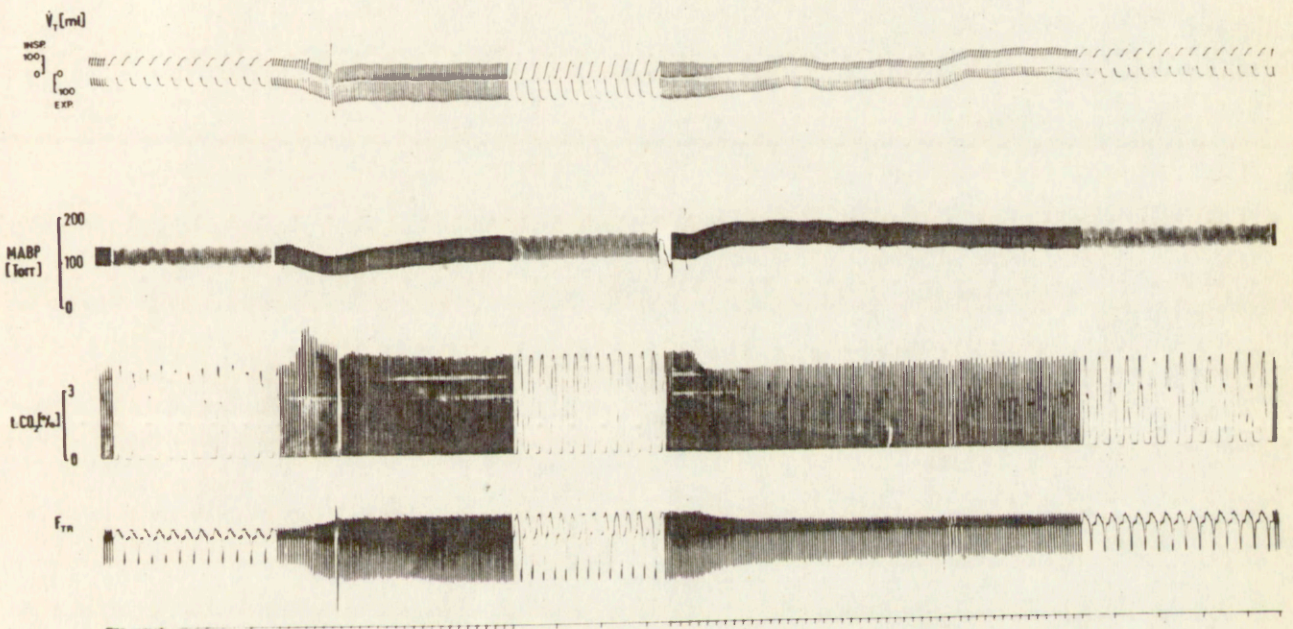
e.t.CO<sub>2</sub> - zawartość dwutlenku węgla w powietrzu wydechowym; przepływ tchawiczy;

V<sub>E</sub> - wentylacja płuc;

czas /jedna podziałka = 10 s/.



Ryc. 6 b. Efekt dożylniej infuzji kwasu mlekowego i wodorowęglanu sodu do udowego zespolenia tętniczo-żylnego. Kolejność zapisów jak na ryc. 6 a. Widoczny wzrost wydechowego CO<sub>2</sub>.



Ryc. 7. Efekt infuzji kwasu solnego i wodorowęglanu sodu do żyły czczej dolnej. Tempo infuzji 1,2 ml/min.

Zapisy /od góry w dół/:

$V_T$  - objętość oddechowa /wdech do góry/;

MABP - ciśnienie tętnicze krwi /nieuśredniane/;

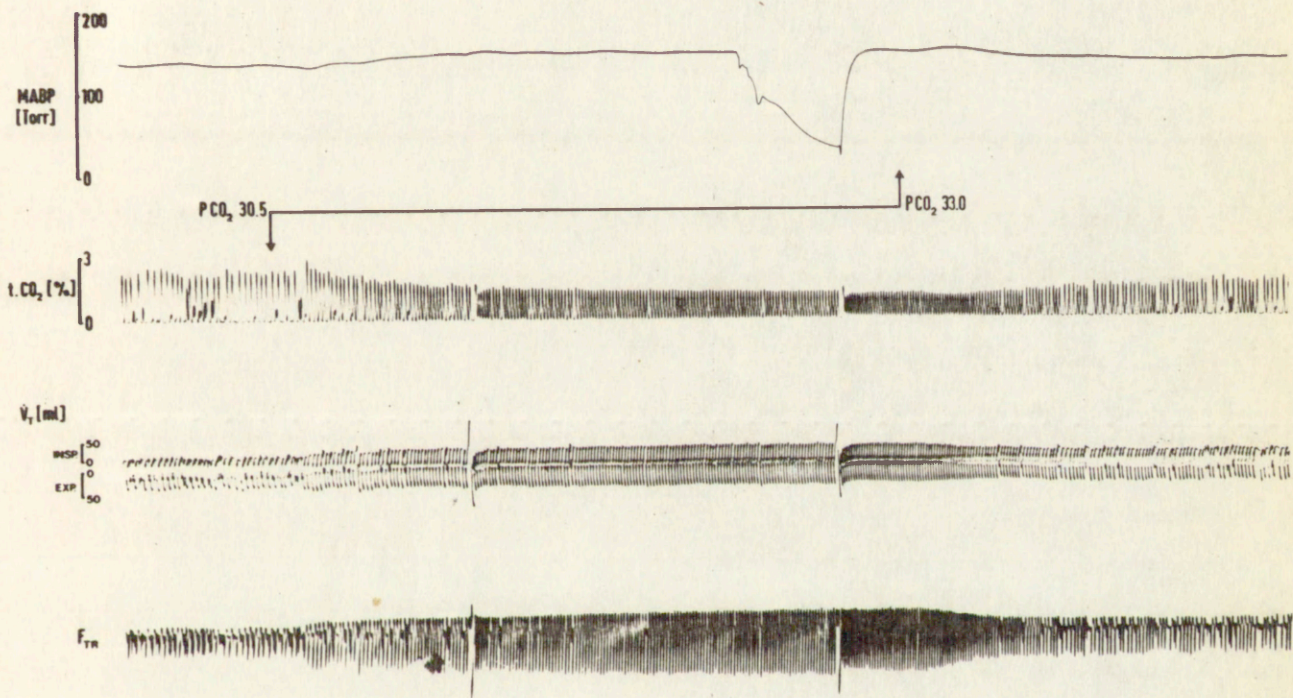
$t.CO_2$  - zawartość dwutlenku węgla w powietrzu wydechowym;

$F_{TR}$  - przepływ tchawiczy;

czas /jedna podziałka = 10 s/.

Widoczna regulacja wydechowego  $CO_2$ .





Ryc. 8. Efekt infuzji kwasu mlekowego i wodorowęglanu sodu do żyły czczej dolnej. Tempo infuzji 2,3 ml/min.

Zapisy /od góry w dół/:

MABP - średnie ciśnienie tętnicze krwi /widoczny artefakt związany z pobieraniem próbki krwi na badania gazometryczne/;

t.CO<sub>2</sub> - zawartość dwutlenku węgla w powietrzu wydechowym;

V<sub>T</sub> - objętość oddechowa /wdech do góry/;

F<sub>TR</sub> - przepływ tchawiczy.

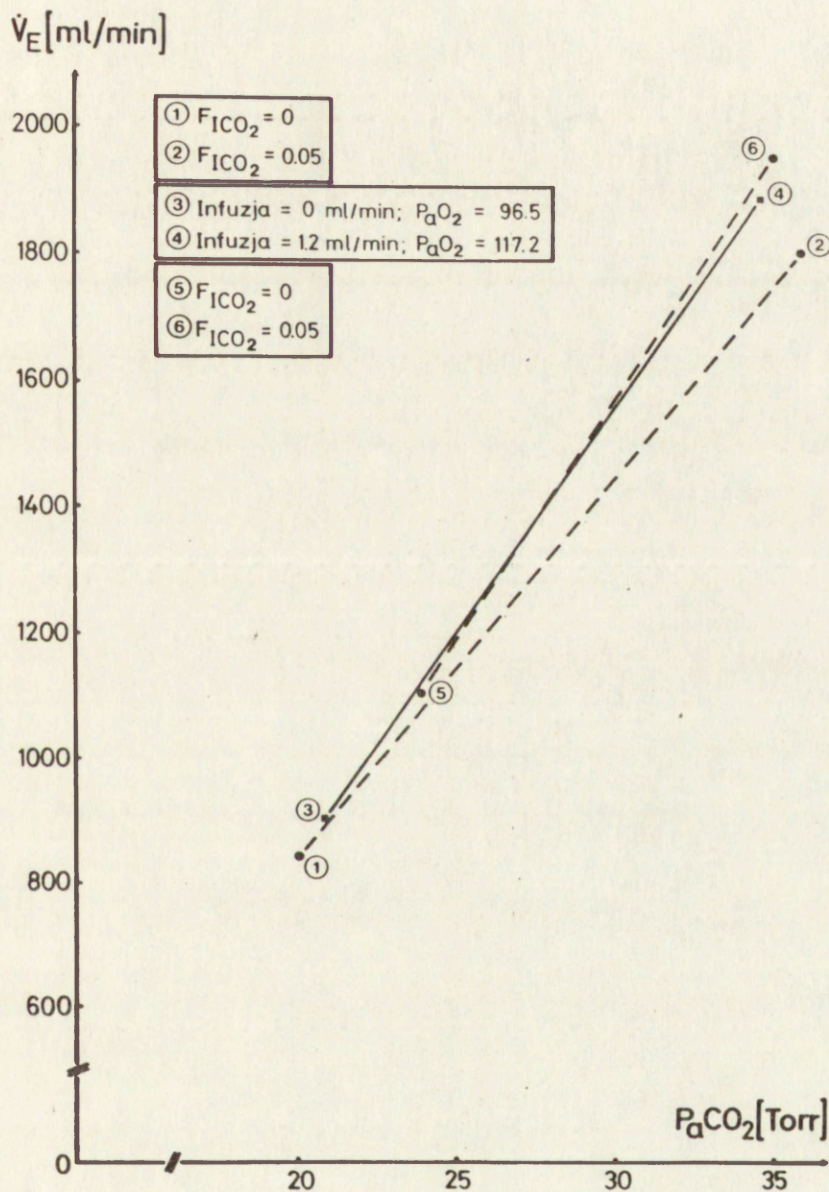
Zaznaczono czas trwania infuzji, oraz ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w próbkach krwi tętniczej, pobranych przed i podczas infuzji. Widoczny spadek wydechowego CO<sub>2</sub>.

świadczą o zaburzeniach eliminacji  $\text{CO}_2$  z krwi w płucach. Powoduje to, że odpowiedzi oddechowe na infuzję do żyły czczej dolnej i dotchawicze podawanie  $\text{CO}_2$  nie są porównywalne. Z tego względu nachylenia krzywych  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla infuzji do żyły czczej dolnej nie były porównywane z reakcjami na dotchawicze podawanie  $\text{CO}_2$ .

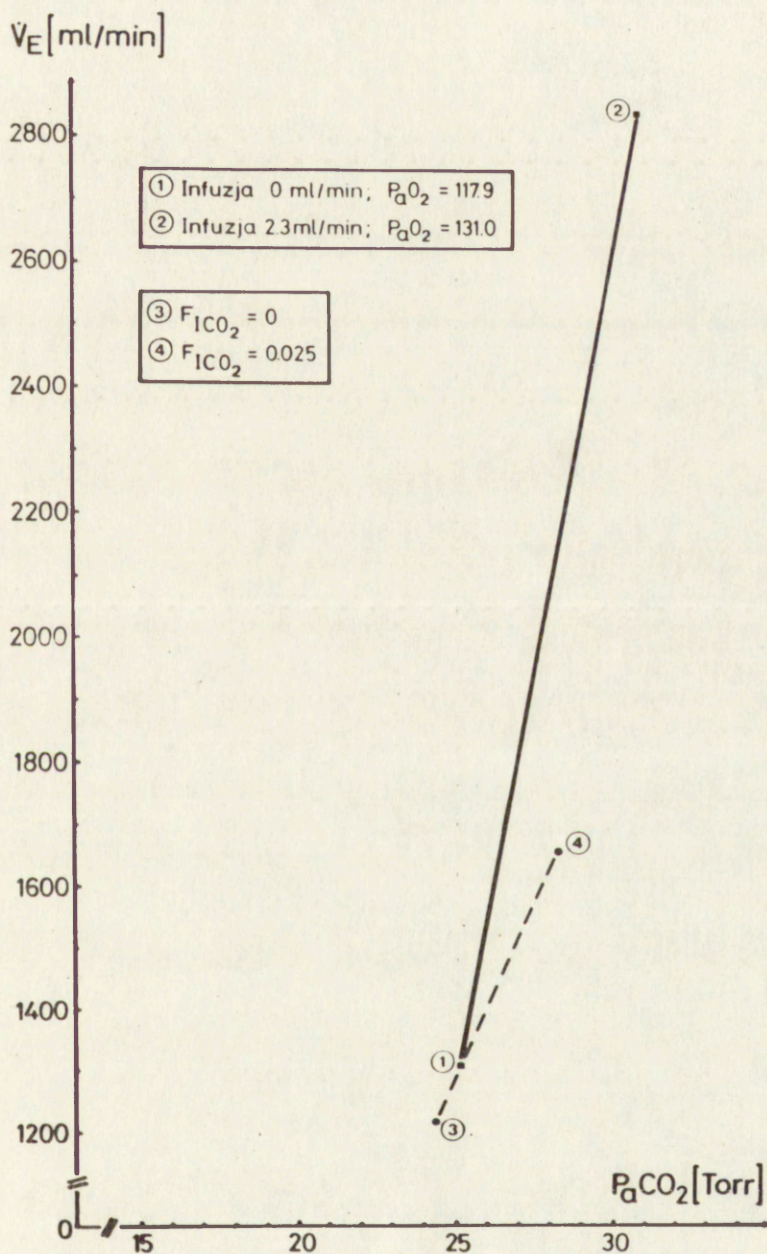
5. Centralnym zagadnieniem jest porównanie oddechowych efektów inhalacji i infuzji do udowego zespolenia tętniczo-żylnego. Wyniki zbiorcze prezentuje tabela 2. Nachylenia krzywych  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla manewrów infuzji o tempie 0,6 oraz 1,2 ml/min są w zasadzie identyczne z rezultatami dotchawiczego podawania  $\text{CO}_2$ . Natomiast w przypadkach infuzji o tempie 2,3 ml/min występuje przesunięcie zależności  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla infuzji w lewo w stosunku do rezultatu uzyskanego dla inhalacji  $\text{CO}_2$ . Te dwa typy wyników pokazane są na ryc. 9 - 12, będących reprezentatywnymi przykładami porównywanych ze sobą sąsiednich manewrów inhalacji i infuzji.

W wyniku dużej dyspersji wyjściowych wartości  $\dot{V}_E$  i  $P_{a\text{CO}_2}$  różnica pomiędzy średnimi nachyleniami odpowiedzi wentylacyjnej na zmiany  $P_{a\text{CO}_2}$  dla infuzji o różnych tempach nie jest statystycznie znamienne. Aby uwzględnić wpływ różnic w warunkach wyjściowych przeprowadzone zostało porównanie pomiędzy sąsiadującymi ze sobą inhalacjami i infuzjami.

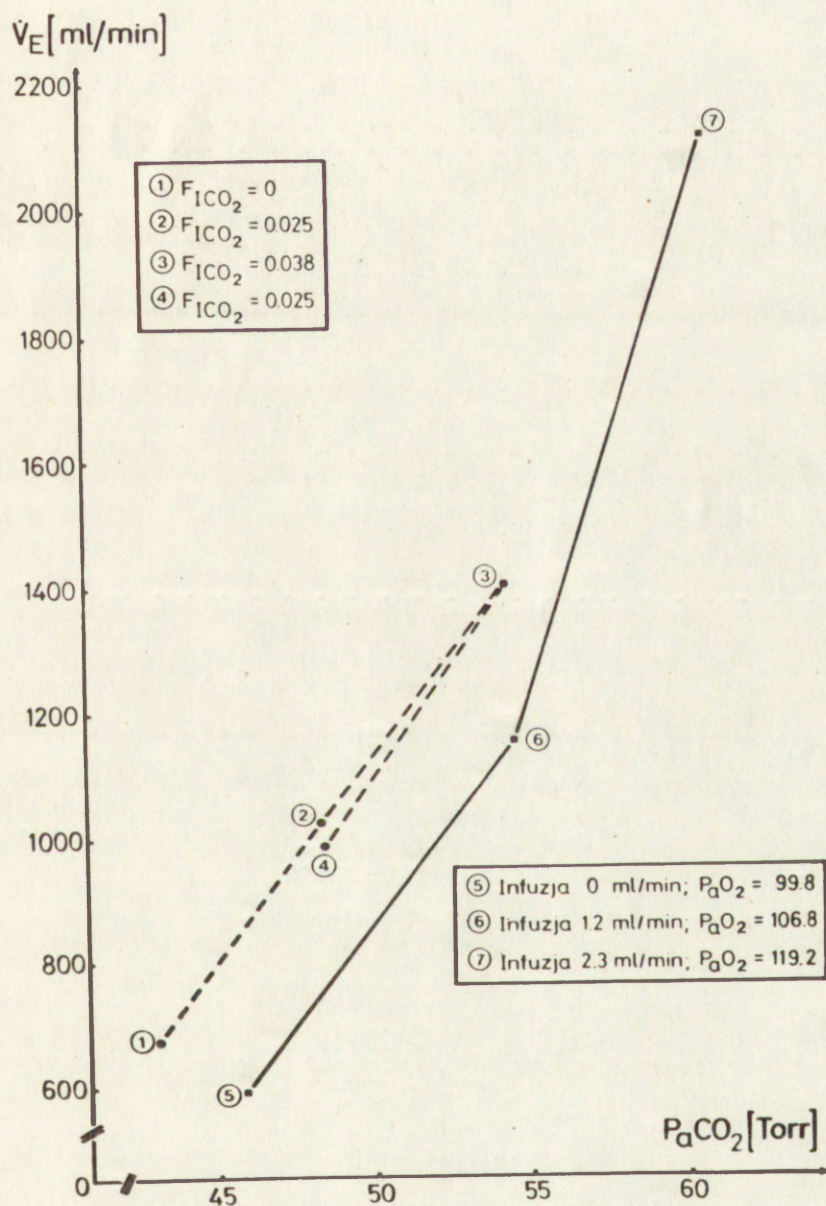
Wyniki podane są w tabeli 3. Na ich podstawie można stwierdzić, że w przypadku infuzji kwasu i wodorowęglanu do udowego zespolenia tętniczo-żylnego nachylenie zależności  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  zależy od tempa infuzji. Podczas gdy dla infuzji 0,6 i 1,2 ml/min jest ono identyczne, jak dla sąsiadującej



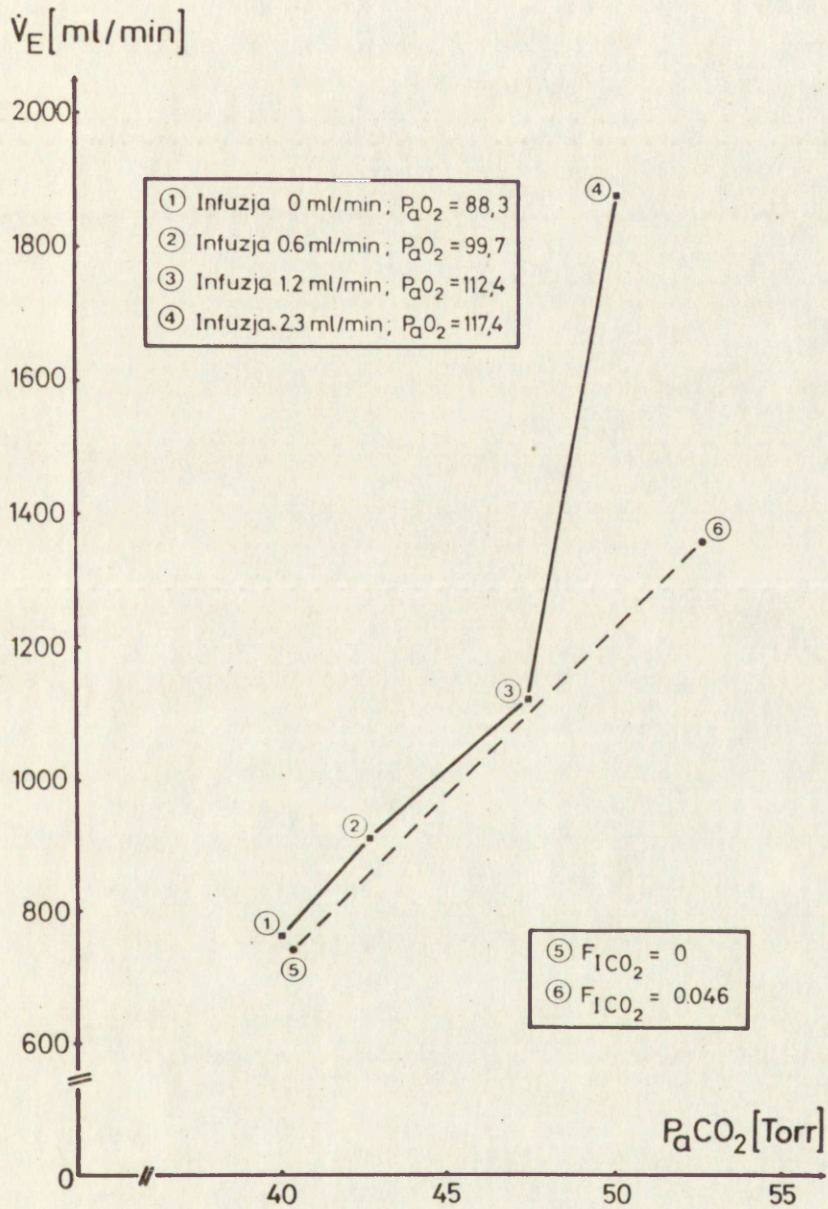
Ryc. 9. Porównanie sąsiadujących ze sobą manewrów dotchawiczego podawania CO<sub>2</sub> /inhalacji/ i jednoczesnego podawania kwasu i wodorowęglanu do udowego zespolenia tętniczko-żylnego /infuzji/. Anestezja halotanowa, do infuzji użyto kwasu mlekowego. Widoczny brak różnic w nachyleniu zależności  $\dot{V}_E/P_aCO_2$ .



Ryc. 10. Porównanie sąsiadujących ze sobą manewrów inhalacji i infuzji. Widoczne przesunięcie zależności  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$  w lewo dla infuzji 2,3 ml/min. Anestezja halotanowa, do infuzji użyto kwasu solnego.



Ryc. 11. Porównanie sąsiadujących ze sobą manewrów inhalacji i infuzji. Anestezja pentobarbitenowa, do infuzji użyto kwasu mlekowego.



Ryc. 12. Porównanie sąsiadujących ze sobą manewrów inhalacji i infuzji. Anestezja pentobarbitonowa, do infuzji użyto kwasu mlekowego. Widoczne przesunięcie zależności  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$  w lewo dla infuzji 2,3 ml/min.

Tabela II

Porównanie oddechowych efektów dotchawiczego podawania  $\text{CO}_2$  oraz jednoczesnej infuzji  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  do udowego zespolenia tętniczko-żylnego  
/średnie  $\pm$  SEM/

I. Obciążenie dotchawicze dwutlenkiem węgla /n = 21/.

A. Warunki wyjściowe:

$$P_{a\text{CO}_2} = 27,8 \pm 1,8 \text{ Torr}$$

$$V_E = 855 \pm 46 \text{ ml.min}^{-1}$$

B. Reakcja na  $\text{CO}_2$  / $F_{I\text{CO}_2} = 0,025 - 0,05$ l:

$$G / \text{CO}_2 / = 75,5 \text{ ml.min}^{-1} \cdot \text{Torr CO}_2 /^{-1}$$

II. Infuzja kwasu i wodorowęglanu /n = 24/

A. Warunki wyjściowe:

$$P_{a\text{CO}_2} = 28,0 \pm 1,9 \text{ Torr}$$

$$V_E = 874 \pm 56 \text{ ml.min}^{-1}$$

B. Reakcja na infuzję:

Tempo infuzji $\text{ml.min}^{-1}$	n	$G / \text{CO}_2 /$ $\text{ml.min}^{-1} \cdot \text{Torr CO}_2 /^{-1}$
0,6	5	$61,1 \pm 9,3$
1,2	13	$80,1 \pm 7,4$
2,3	6	$139,6 \pm 31,5$

Tabela III

Różnice pomiędzy nachyleniami zależności  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$  otrzymanych dla sąsiadujących ze sobą manewrów inhalacji  $CO_2$  i infuzji  $H^+$  i  $HCO_3^-$ .

$$G = \frac{G/CO_2/\text{infuzja} - G/CO_2/\text{inhalacja}}{G/CO_2/\text{inhalacja}} \cdot 100\%$$

Tempo infuzji	G/%/	średnie
A. 0,6 ml.min <sup>-1</sup>	-22,1 +14,3 - 6,9 -13,9 +12,6	-3,2 ± 16,1 SD
B. 1,2 ml.min <sup>-1</sup>	- 4,0 - 1,6 - 9,5 +10,4 +11,5 - 4,4 +10,8 + 1,1 +13,2 -6,4 + 6,1 - 5,1 - 2,1	+1,5 ± 7,8 SD
A + B		+0,2 ± 10,5 SD
C. 2,3 ml.min <sup>-1</sup>	+28,7 +28,3 <sup>x</sup> +43,0 +266,9 +74,7 +114,6	+92,7 ± 91,5 SD

Weryfikacja statystyczna:

Hipoteza, że najmniejszy wynik grupy C /<sup>x</sup>/ należy do populacji reprezentowanej przez próbę A + B, może zostać odrzucona /test T Studenta, P < 0,90/.



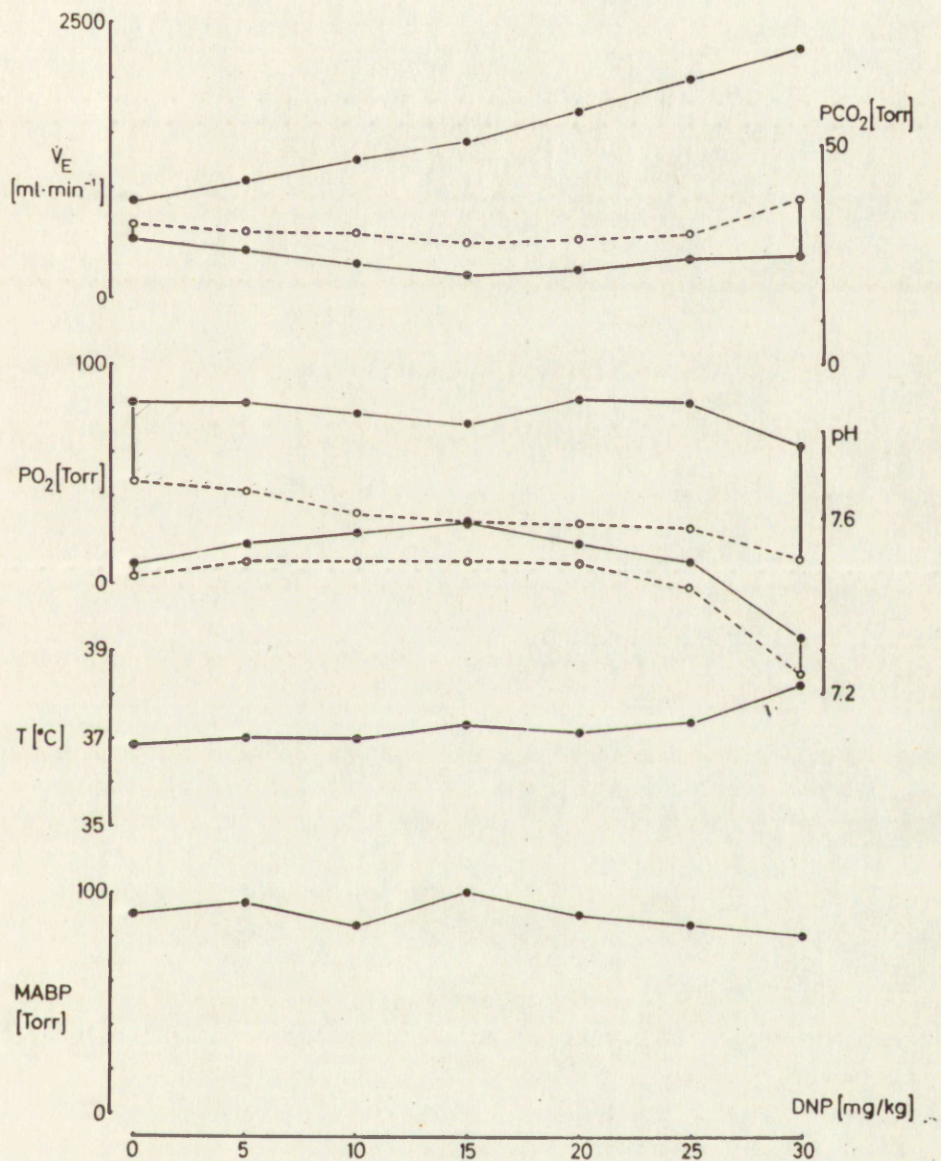
inhalacji  $\text{CO}_2$ , to dla infuzji o tempie 2,3 ml/min zależność  $\dot{V}_E/P_{a\text{CC}_2}$  jest we wszystkich przypadkach przesunięta na lewo wobec odpowiedzi na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla.

## 2. HIPERMETABOLIZM TKANKOWY WYWOŁANY 2,4-DWUNITROFENOLEM

Doświadczenia z dożylnym podawaniem 2,4-dwunitrofenolu miały na celu dostarczenie odpowiedzi na następujące pytania:

1. W jakim zakresie dawek inhibitora organizm królika jest w stanie utrzymać homeostazę oddechową, krążeniową i termiczną?
2. Czy w zakresie dawek DNP, umożliwiającym utrzymanie stanu równowagi w ustroju, dwutlenek węgla odgrywa rolę bodźca pobudzającego oddychanie, a w szczególności:
  - a/ czy następuje wzrost  $P_{aCO_2}$  lub  $P_{\bar{V}CO_2}$ ?
  - b/ czy następuje wzrost czułości układu oddechowego na zmiany  $P_{aCO_2}$ ?
3. Czy zmiany wzorca oddechowego /tj. objętości oddechowej i częstości oddychania/, następujące w wyniku pobudzenia oddychania poprzez podanie DNP są podobnego charakteru, jak zmiany wzorca oddechowego, następujące w wyniku dotchawiczego podawania  $CO_2$ ?

Ryc. 13 przedstawia przebieg przykładowego eksperymentu z dożylnym podawaniem DNP. Wzrost temperatury ciała był niewielki /w zakresie dawek DNP do 20 mg/kg, nigdy nie przekraczał 1 - 1,5°, średnie 37,4°C ± 0,8 na początku eksperymentów i 38,2°C ± 0,6 po podaniu w sumie 20 mg/kg DNP/, co związane było prawdopodobnie z tracheostomią i zwiększeniem utraty ciepła w wyniku gwałtownego wzrostu wentylacji płuc. Załamanie się mechanizmów homeostatycznych, charakteryzujące się gwałtownym wzrostem temperatury ciała i narastaniem kwasicy metabolicznej, a następnie gwałtownym spadkiem ciśnienia



Ryc. 13. Doświadczenie z podawaniem 2,4-dwunitrofenolu.

Na osi x zaznaczone są sumaryczne dawki DNP.

Na osiach y /od góry w dół/:

$\dot{V}_E$  - wentylacja minutowa płuc;

$P_{\text{CO}_2}$ ,  $P_{\text{C}_2}$  i pH - mierzone w próbkach krwi tętniczej /linia ciągła/ i mieszanej krwi żyłnej /linia przerywana/;

T - temperatura rektalna; MABP - ciśnienie tętnicze.

i oddychania, prowadzącym do śmierci, miało zazwyczaj miejsce po przekroczeniu sumarycznej dawki 25, a w niektórych przypadkach 30 mg/kg DNP.

2,4-Dwunitrofenol, podany królikowi dożylnie w dawkach 5 - 25 mg/kg powoduje hipokapnię i alkalozę zarówno w krwi tętniczej, jak i w mieszanej krwi żylniej. Ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej pozostaje na stałym poziomie, a jego zmiany, chociaż są pozornie duże, wynikają ze spontanicznych fluktuacji /nie są statystycznie znamienne/ i nie odgrywają dużej roli /bowiem zachodzą w górnej części krzywej dysocjacji hemoglobiny, a więc ich wpływ na zawartość tlenu w krwi jest niewielki/. Natomiast ciśnienie parcjalne tlenu w mieszanej krwi żylniej ulega wyraźnemu, stopniowemu, proporcjonalnemu do dawki DNP obniżeniu. Średnie zmiany spowodowane dożylnym podaniem DNP zamieszczone są w tabelach 4 i 5, a korelację pomiędzy zmianami  $P_{\bar{v}CO_2}$  i dawką DNP ilustruje ryc.14.

Podanie DNP powodowało wyraźny spadek nachylenia odpowiedzi oddechowej na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla /zależności  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$ /, patrz tabela 6 oraz ryc.15.

Wzrost wentylacji płuc po podaniu DNP następował zarówno kosztem wzrostu objętości oddechowej, jak i częstości oddychania. Udział obu komponent był w zasadzie jednokowy /tabela 7a/. Po podaniu DNP zmniejszenie odpowiedzi wentylacyjnej na dwutlenek węgla następowało w wyniku zmniejszenia wzrostu objętości oddechowej. W niektórych przypadkach po podaniu DNP objętość oddechowa w odpowiedzi na  $CO_2$  nieznacznie malała. Reakcja częstotliwościowa

Tabela IV

Zmiany pH,  $PCO_2$  i  $P_{O_2}$  w krwi po podaniuDNP /średnie  $\pm$  SD, n = 6/

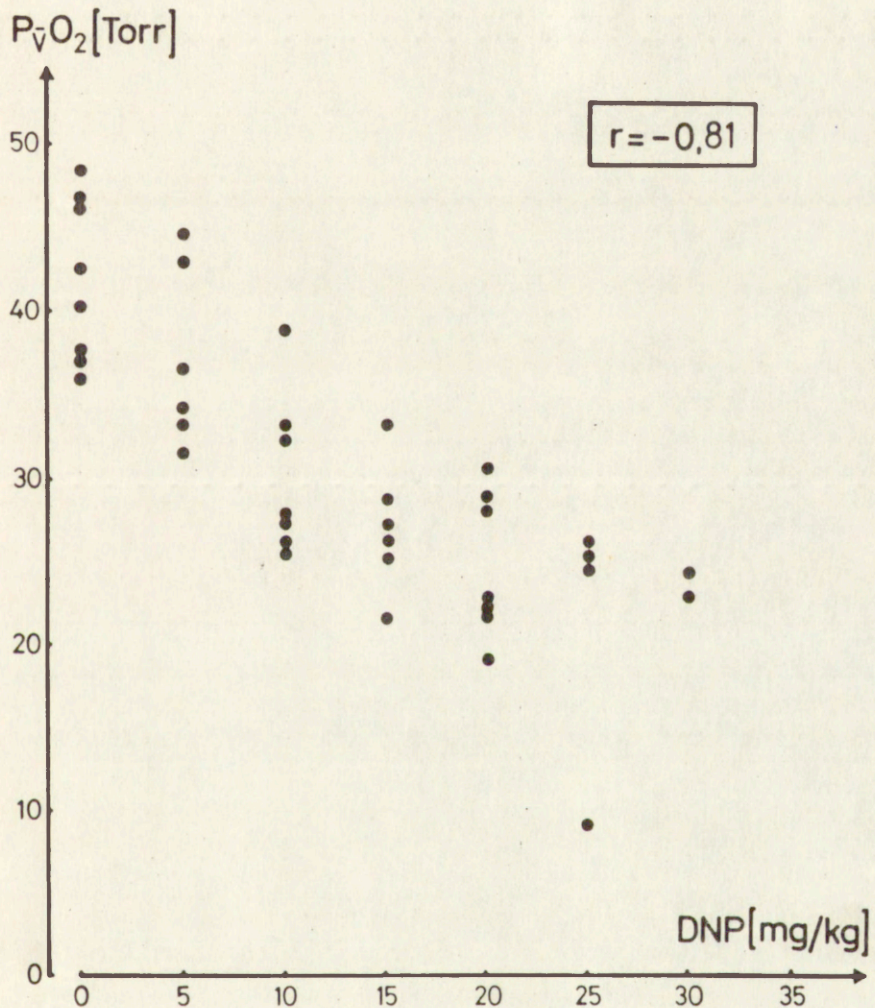
Sumaryczna dawka DNP mg/kg	K r e w t ę t n i c z a		
	pH	$P_{CO_2}$ Torr	$P_{O_2}$ Torr
0/kontrola/	7.44 $\pm$ 0.05	26.5 $\pm$ 4.2	81.9 $\pm$ 6.9
5	7.48 $\pm$ 0.04	24.3 $\pm$ 2.8	83.1 $\pm$ 10,7
10	7.50 $\pm$ 0.05	21.8 $\pm$ 2.9 <sup>a/</sup>	80.9 $\pm$ 9.0
15	7.52 $\pm$ 0.06 <sup>a/</sup>	21.0 $\pm$ 1.6 <sup>a/</sup>	80.9 $\pm$ 4.5
20	7.51 $\pm$ 0.03 <sup>b/</sup>	19.6 $\pm$ 2.3 <sup>c/</sup>	79.4 $\pm$ 14.4
	mieszana krew żylna		
0/kontrola/	7.40 $\pm$ 0.07	33.7 $\pm$ 6.4	42.0 $\pm$ 4.7
5	7.43 $\pm$ 0.04	30.0 $\pm$ 4.5	37.5 $\pm$ 6.0
10	7.45 $\pm$ 0.03 <sup>a/</sup>	28.6 $\pm$ 4.8 <sup>a/</sup>	31.8 $\pm$ 5.0 <sup>c/</sup>
15	7.44 $\pm$ 0.05	28.3 $\pm$ 3.0 <sup>a/</sup>	27.7 $\pm$ 4.2 <sup>c/</sup>
20	7.44 $\pm$ 0.05	27.0 $\pm$ 4.4 <sup>a/</sup>	26.2 $\pm$ 4.5 <sup>c/</sup>

Weryfikacja statystyczna:znamiennosc różnic w stosunku do kontroli,  
Niesparowany test t Studentaa/  $0,90 < P < 0,95$ b/  $0,95 < P < 0,99$ c/  $P > 0.99.$

Tabela V

Zmiany toru oddechowego po podaniu DNP  
/średnie  $\pm$  SD, n = 6/

Dawka DNP [mg/kg]	$\dot{V}_E$ [ml $\cdot$ min $^{-1}$ ]	$V_T$ [ml]	$f$ [min $^{-1}$ ]	PaCO <sub>2</sub> [Torr]
0	811 $\pm$ 123	22.3 $\pm$ 5.9	37.7 $\pm$ 7.4	27.8 $\pm$ 3.2
10	1278 $\pm$ 157	27.7 $\pm$ 4.8	46.7 $\pm$ 5.0	23.0 $\pm$ 2.2
20	1598 $\pm$ 94	31.1 $\pm$ 5.5	53.1 $\pm$ 10.5	21.1 $\pm$ 1.7



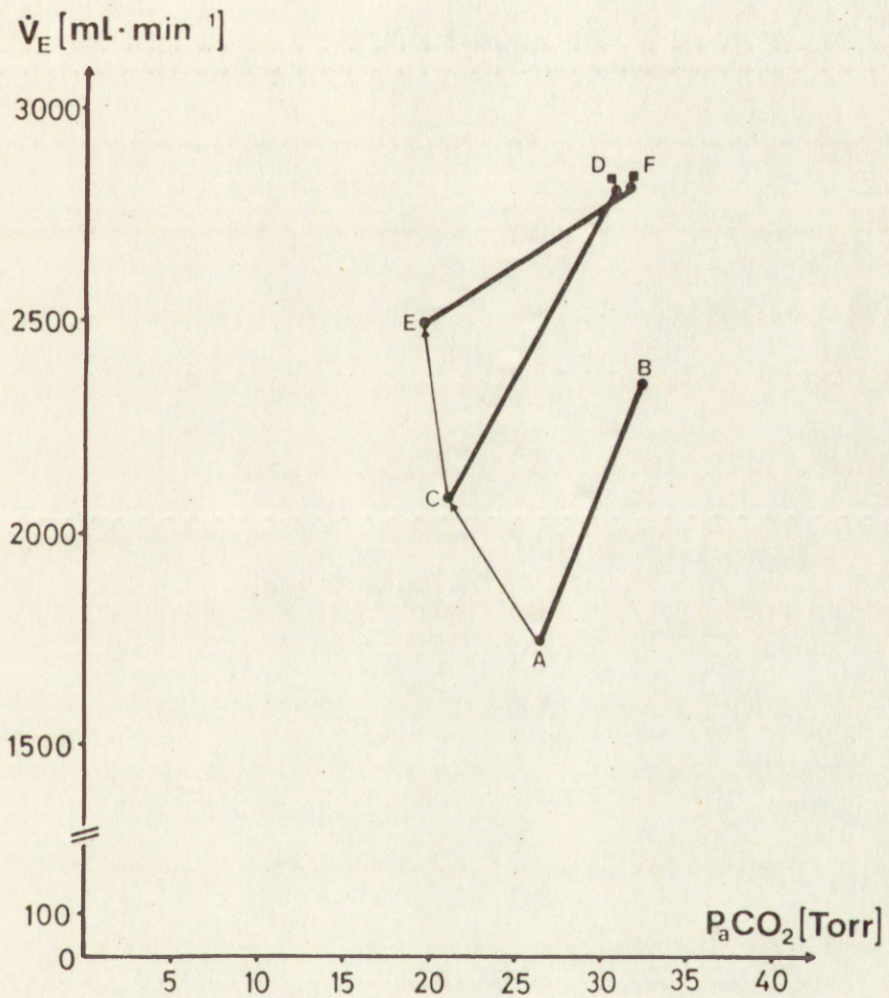
Ryc. 14. Korelacja pomiędzy  $P_{\bar{v}O_2}$  a sumaryczną dawką 2,4-dwunitrofenolu.

Tabela VI

Zmiany czułości układu oddechowego na CO<sub>2</sub>  
po podaniu DNP /średnie  $\pm$  SD ; n = 6/

Dawka DNP [mg/kg]	G/CO <sub>2</sub> / [ml . min <sup>-1</sup> ./Torr <sub>F<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></sub> /-1]	G /% kontroli/
0	105.8 $\pm$ 47.1	0
10	63.1 $\pm$ 41.3	- 41.7 $\pm$ 33.9
20	61.8 $\pm$ 31.1	- 46.2 $\pm$ 22.1





Ryc. 15. Odpowiedź wentylacyjna na DNP podany w dwóch dawkach po 10 mg/kg. /A-C i C-E/, oraz na dotchawicze podawanie 3% CO<sub>2</sub> /A-B, C-D i E-F/. Pojedyncze doświadczenie.

Tabela VII

Udział wzrostu częstotliwości oddychania  
i objętości oddechowej w reakcjach oddechowych  
/średni % kontroli  $\pm$  SD, n = 6/

A. Reakcja na DNP /kontrola = stan przed podaniem DNP/.

Dawka DNP [mg.kg <sup>-1</sup> ]	$\Delta \dot{V}_E$	$\Delta \dot{V}_T$	$\Delta f$
10	+ 58.9 $\pm$ 15.4	+ 27.7 $\pm$ 21.0	+26.3 $\pm$ 17.1
20	+100.1 $\pm$ 26.3	+ 48.7 $\pm$ 29.3	+37.1 $\pm$ 19.5
B. Reakcja na CO <sub>2</sub> /kontrola = stan przed podaniem CO <sub>2</sub> /			
0	+ 81.5 $\pm$ 18.8	+ 41.1 $\pm$ 21.4	+30.0 $\pm$ 17.6
10	+ 44.7 $\pm$ 22.0	+ 11.6 $\pm$ 20.5	+32.6 $\pm$ 25.5
20	+ 34.8 $\pm$ 13.7	+ 0.7 $\pm$ 23.1	+36.2 $\pm$ 22.7

na  $\text{CO}_2$  pozostawała niezaburzona, a nawet ulegała zwiększeniu, jeżeli weźmie się pod uwagę wzrost częstości oddychania w wyniku podania DNP /tabela 7b/. W zasadzie cały wzrost wentylacji płuc w odpowiedzi na podanie  $\text{CO}_2$  u zwierząt, króрым podano DNP, następował kosztem wzrostu częstości oddychania.

## D Y S K U S J A

### 1. ODDECHOWE EFEKTY INFUZJI KWASU I WODOROWĘGLANU DO KRWI PŁYNĄCEJ W STRONĘ PŁUC

Podstawowym problemem związanym z zastosowaniem metody jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu do krwi płynącej w stronę płuc jest stwierdzenie, w jakim stopniu metoda ta jest równoważna metodom zwiększania dopływu dwutlenku węgla do płuc przy pomocy obciążenia krwi molekularnym  $\text{CO}_2$ . Korelacja pomiędzy tempem infuzji a mierzonym w próbkach krwi wzrostem  $P_{\bar{v}\text{CO}_2}$  świadczy, iż metoda ta, oceniana na podstawie oznaczeń  $P_{\text{CO}_2}$  metodą Astrupa, jest równoważna metodom podawania molekularnego  $\text{CO}_2$  do krwi. Jednak otrzymane zależności  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla infuzji o różnych tempach, jak również zachowanie się końcowego wydechowego  $\text{CO}_2$  podczas infuzji w zależności od miejsca podania kwasu i wodorowęglanu nie mogą być wyjaśnione jako proste następstwa zwiększania dopływu  $\text{CO}_2$  do płuc.

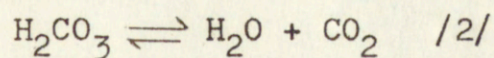
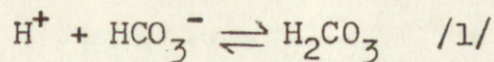
Kontrolne infuzje roztworów używanych w doświadczeniach, lecz nie posiadających możliwości uwolnienia  $\text{CO}_2$  do krwi, nie powodowały statystycznie znamiennych zmian  $\dot{V}_E$  i  $P_{a\text{CO}_2}$ .

Ponieważ analizowano jedynie te infuzje, podczas których następował wzrost  $P_{aO_2}$ , możliwość wystąpienia zatorów gazowych w krążeniu płucnym lub obwodowym wydaje się wysoce nieprawdopodobna. Należy więc sądzić, iż efekty równoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu na oddychanie i wydechy  $CO_2$ , jak również współwystępujące zmiany  $P_{aCO_2}$ , są wynikiem zachodzenia reakcji chemicznej pomiędzy podawanymi substancjami. Nie jest jednak równie oczywiste, iż efekty te związane są wyłącznie z końcowym rezultatem tej reakcji, tj. z sytuacją, jaką obserwujemy w układzie buforowym krwi w wyniku pomiaru pH i  $P_{CO_2}$  w próbce krwi metodą Astrupa.

Na podstawie uzyskanych wyników sądzić należy, iż zarówno oddechowy efekt podawania kwasu i wodorowęglanu na stronę żylną, jak i zmiany obserwowanej tętniczo-pęcherzykowej różnicy  $P_{CO_2}$  zależą od tempa infuzji, oraz od jej miejsca. Poszukiwanie przyczyn powodujących obserwowane zjawiska jest więc równoważne poszukiwaniu czynników, lub procesów, które z jednej strony zależą od ilości dodawanych do krwi kwasu i wodorowęglanu, oraz od czasu dochodzenia obciążonej nimi krwi do płuc, z drugiej zaś strony mogą wpływać na oddychanie i wymianę gazową w płucach.

Rozumowanie powyższe kieruje uwagę na zjawiska, zachodzące w krwi po podaniu do niej kwasu i wodorowęglanu. Molekularny  $CO_2$  rozpuszczony w krwi oraz jony  $H^+$  i  $HCO_3^-$  dążą do osiągnięcia stanu równowagi. Zgodnie z klasycznym poglądem na mechanizm reakcji chemicznych, zachodzących w układzie buforu wodorowęglanowego /Maren, 1967; Carter, 1972/ można przyjąć, iż po dodaniu do roztworu buforowego jonów

$H^+$  i  $HCO_3^-$  zachodzą następujące reakcje chemiczne:



Każda z tych reakcji jest odwracalna i można je określić odpowiednio jako reakcje dysocjacji kwasu węglowego /1/ i hydratacji  $CO_2$  - dehydratacji  $H_2CO_3$  /2/. Posługując się oznaczeniami używanymi przez Marena /1967/ warunki równowagi układu wyrazić można przy pomocy stałych równowagi reakcji hydratacji  $CO_2$ :

$$K = \frac{[CO_2]}{[H_2CO_3]} \quad /3/$$

i reakcji dysocjacji  $H_2CO_3$ :

$$K_{a1} = \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \quad /4/$$

W osoczu krwi znajdującej się w stanie równowagi przy  $P_{CO_2} = 40$  Torr,  $pH = 7,39$  i temperaturze  $37^\circ C$  stężenia poszczególnych składników wynoszą:  $[HCO_3^-] = 20$  mM/l;  $[CO_2] = 1,2$  mM/l;  $[H^+] = 41$  nM/l i  $[H_2CO_3] = 3$  nM/l. Stałe  $K = 4400$  i  $K_{a1} = 2,73 \cdot 10^{-7}$ . Jak z tego wynika, stężenie jonów  $H^+$  w osoczu jest około  $5 \cdot 10^5$  razy mniejsze, niż stężenie jonów  $HCO_3^-$ .

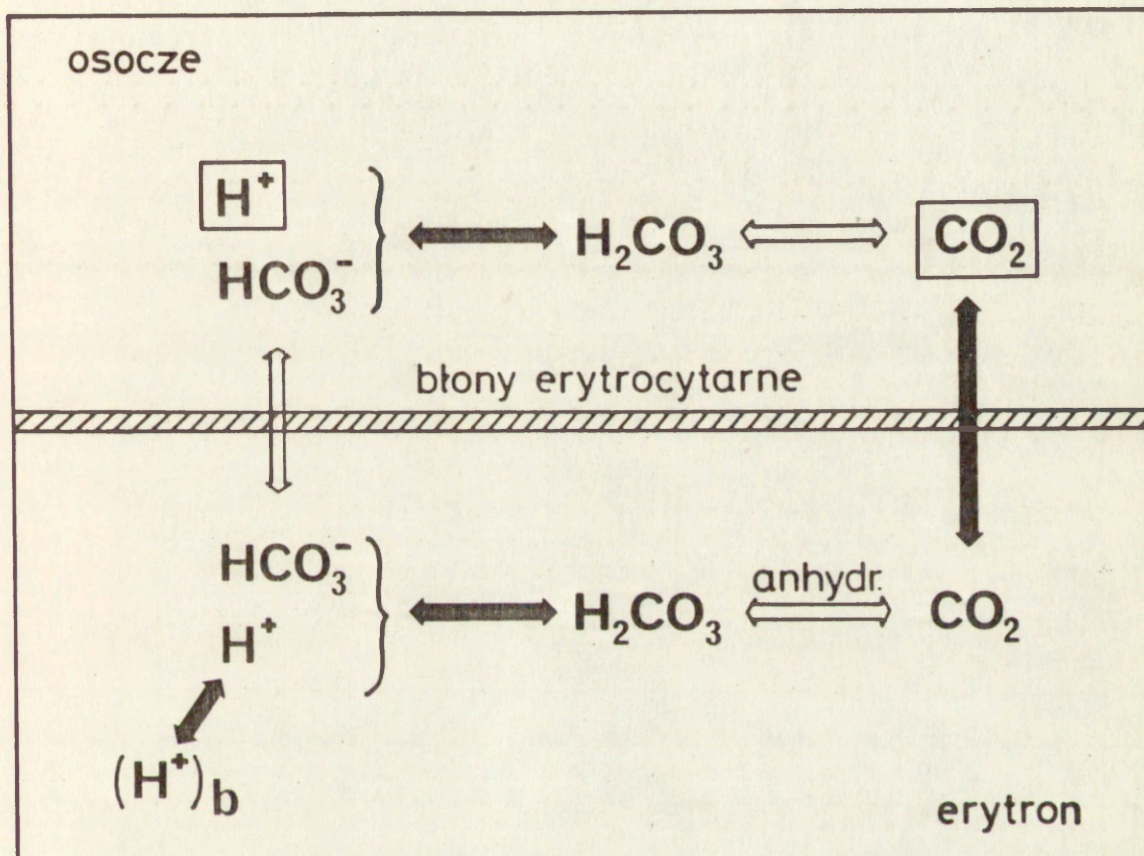
Infuzja do krwi równych ilości kwasu i wodorowęglanu równoważna jest wprowadzeniu do krwi takiej ilości  $CO_2$ , jaka uwalnia się w wyniku reakcji między  $H^+$  i  $HCO_3^-$ . Jednak stan równowagi w układach buforowych krwi powstaje dopiero po pewnym czasie. Związane jest to z dwiema właściwościami

układu osocze/erytron<sup>x</sup>, a mianowicie stosunkowo wolnym przebiegiem reakcji hydratacji  $\text{CO}_2$ /dehydratacji  $\text{H}_2\text{CO}_3$  w osoczu i praktyczną nieprzepuszczalnością błon erytrocytarnych dla jonów  $\text{H}^+$ . Ryc. 16 przedstawia schematycznie reakcje zachodzące w krwi. Niekatalizowana reakcja hydratacji  $\text{CO}_2$ /dehydratacji  $\text{H}_2\text{CO}_3$  w osoczu jest reakcją wolno przebiegającą /Ho i Sturtevant, 1963; Gibbons i Edsall, 1963; Maren, 1963; Garg i Maren, 1972/ i stanowić będzie ograniczenie czasowe zachodzącego w krwi procesu. Drugą reakcją stanowiącą ograniczenie czasowe jest dyfuzja jonów  $\text{HCO}_3^-$  przez błony erytrocytów /Scarpa, Cecchetto i Azzone, 1970/. Natomiast zarówno reakcja jonizacji  $\text{H}_2\text{CO}_3$  /Eigen, Kustin i Moos, 1961/, jak i dyfuzja  $\text{CO}_2$  przez błony erytrocytów /Constantine, Craw i Forster, 1965/ są prawie natychmiastowe. Znajdująca się wewnątrz erytrocytów anhidraza węglanowa wielokrotnie przyspiesza hydratację  $\text{CO}_2$  i dehydratację  $\text{H}_2\text{CO}_3$  /Meldrum i Roughten, 1933; Khalifah, 1971; Itada i Forster, 1973/, a więc reakcja ta zachodząca w erytrocytach również nie jest ograniczeniem procesów.

Infuzja jonów  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  do krwi prowadzi do nagłego, skokowego wzrostu stężeń  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  w osoczu. Powoduje to natychmiastowy wzrost  $\text{H}_2\text{CO}_3$  w osoczu, gdyż równowaga reakcji jonizacji osiągnana jest natychmiast. Jednocześnie jony  $\text{HCO}_3^-$  dyfundują z osocza do wnętrza erytrocytów, w wyniku czego

---

<sup>x</sup>Słowo "erytron" jest używane w hematologii na określenie zbioru erytrocytów.



Ryc. 16. Reakcje zachodzące w układach buforowych krwi. Uwzględniono jedynie bufory wodorowęglanowe osocza i erytrocytów oraz jony wodorowe związane z białkami wewnątrzerytrocytarnymi  $(\text{H}^+)_b$ . Grubymi strzałkami oznaczono reakcje nie stanowiące ograniczenia czasowego procesu dochodzenia układu do stanu równowagi. Na chemoreceptory oddziałuje stężenie  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}^+$  w osoczu.



następuje ich szybka konwersja do molekularnego  $\text{CO}_2$ . Dyfuzja jonów  $\text{HCO}_3^-$ , podobnie jak niekatalizowana dehydratacja  $\text{H}_2\text{CO}_3$  w osoczu, opóźniać będą proces dochodzenia układów buforowych krwi do stanu równowagi chemicznej.

W rezultacie może zaistnieć sytuacja, w której układy buforowe krwi są jeszcze dalekie od stanu równowagi w momencie, w którym obciążana kwasem i wodorowęglanem krew znajdzie się w sąsiedztwie chemoreceptorów tętnicznych. Wówczas skład osocza krwi oddziałującej na receptory jest inny, niż skład osocza krwi, oznaczany przy pomocy metody Astrupa w chwili, gdy reakcje te dobiegły już do końca.

Hipoteza powyższa stanowi punkt wyjścia do wyjaśnienia zjawisk, obserwowanych w przypadku infuzji kwasu i wodorowęglanu do krwi, płynącej w stronę płuc.

1. Gdy podajemy  $\text{CO}_2$  do dróg oddechowych, wówczas /w zakresie  $F_{\text{ICCO}_2} \leq P_{\text{vCO}_2}$  / otrzymujemy sytuację, polegającą na tym, że w krwi tętnicznej wzrasta zawartość  $\text{CO}_2$  nie w wyniku wchodzenia  $\text{CO}_2$  do krwi w płucach, lecz w wyniku utrudnienia jego wychodzenia. Innymi słowy, w krwi tętnicznej narasta dwutlenek węgla pochodzenia metabolicznego. Pozwala to nam traktować zależność  $\dot{V}_E / P_{\text{aCO}_2}$  dla inhalacji  $\text{CO}_2$  jako zależność, odzwierciedlającą związek pomiędzy napędem oddechowym a bodźcem, oddziaływującym na receptory in vivo. /poprawność tego założenia jest ograniczoną - patrz cz. 2 dyskusji/.

2. Gdy tempo infuzji  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_2^-$  jest małe, a czas przepływu krwi z miejsca infuzji do płuc /i receptorów/ wystarczająco długi, krew dochodzi do płuc i do receptorów w stanie

zbliżonym do równowagi. W takim przypadku eliminacja  $\text{CO}_2$  z krwi w płucach umożliwia utrzymanie podobnego tętniczo-pęcherzykowego gradientu  $\text{PCO}_2$ , jak w przypadku podawania  $\text{CO}_2$  do oddychania, a skład krwi oddziaływającej na chemoreceptory tętnicze jest w obu przypadkach /tj. inhalacji i infuzji/ zbliżony do stanu równowagi. W rezultacie dla obu manewrów obserwowana jest podobna zależność  $\dot{V}_E$  i  $P_{a\text{CO}_2}$ , co sugeruje jednakowy w obu przypadkach mechanizm recepcji bodźca chemicznego, związanego z  $\text{CO}_2$ .

3. W przypadku zwiększenia tempa infuzji  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  lub skrócenia drogi krwi z miejsca infuzji do płuc /i receptorów/ krew znajdująca się w obszarze włosniczek płucnych może znajdować się daleko od stanu równowagi. Istniejący stan nierównowagi charakteryzuje się tym, że  $\text{H}^+$  osocza jest wyższe, a  $\text{CO}_2$  niższe, niż w stanie równowagi. Sytuacja taka z jednej strony może zmienić warunki eliminacji  $\text{CO}_2$  w płucach, z drugiej zaś strony, jeżeli w okolicy chemoreceptorów tętniczych pH krwi jest niższe, pobudzenie oddychania może być pozornie większe, niż wynikałoby to z zależności  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla dotchawiczego podawania dwutlenku węgla /przesunięcie punktu  $\dot{V}_E/P_{a\text{CO}_2}$  dla infuzji w lewo w stosunku do odpowiedzi na inhalację/. Należy bowiem pamiętać, że w stanie nieustalonym suma stężeń  $\text{H}^+$  i  $\text{CO}_2$  w osoczu jest wyższa, niż w stanie równowagi, bowiem przy dochodzeniu do stanu równowagi duża ilość jonów  $\text{H}^+$  jest wiązana przez wewnątrzerytocytarne układy buforowe. Skład osocza krwi, oznaczany w próbkach in vitro metodą Astrupa, odnosi się do sytuacji równowagi chemicznej w układach buforowych krwi, nieko-

niecznie istniejącej in vivo. Źródło nadmiarowego /w stosunku do mierzonego bodźca chemicznego/ napędu oddechowego nie może być więc ujawnione przy pomocy używanych metod analitycznych.

Obserwowany niekiedy przy infuzjach bezpośrednio do żyły częściej dolnej spadek końcowego wydechowego  $P_{CO_2}$  również przemawia za przedstawioną powyżej interpretacją. Można bowiem przypuszczać, iż w momencie, gdy krew wypływa z włosniczek płucnych, jej  $P_{CO_2}$  w tym miejscu jest zbliżone do  $P_{ACO_2}$ .

Po dojściu układu do równowagi /w próbie in vitro/ wraz ze spadkiem  $H^+$  w osoczu -  $P_{CO_2}$  wzrośnie. Wynik ten przypomina do złudzenia oddechowe efekty inhibicji anhidrazy węglanowej /tj. spadek końcowego wydechowego  $CO_2$ , wzrost  $V_E$  i wzrost  $P_{aCO_2}$ : Carter i Clark, 1958; Mithoefer, 1959; Cain i Otis, 1961; Travis, Wiley i Maren, 1966/. W obu przypadkach zjawiska te są związane z występowaniem stanów nieustalonych w układach buforowych krwi. O ile jednak po zablokowaniu anhidrazy stan nieustalony polega na wyższym  $CO_2$  in vivo, niż in vitro, to w przypadku infuzji kwasu i wodorowęglanu stężenie  $HCO_3^-$  w osoczu jest zbyt wysokie, aby mogły one ulec konwersji do  $CO_2$  w takim stopniu, jak dzieje się to w stanie kontrolnym. Następujące w rezultacie zmniejszenie sprawności wychodzenia  $CO_2$  z krwi do pęcherzyków płucnych czyni nieinterpretowalnymi zależności  $\dot{V}_E/P_{aCO_2}$ .

Interpretacja powyższa nie jest zgodna z poglądami Soni, Feisala i DuBois /1963/. Badacze ci mierzyli  $CO_2$  uwalnianego w płucach po iniekcji kwasu lub wodorowęglanu

do tętnicy płucnej. Stwierdzili oni, iż ilość  $\text{CO}_2$  uwalnianego w płucach jest w obu przypadkach jednakowa mimo, iż tylko w jednym przypadku reakcja uwalniania  $\text{CO}_2$  jest katalizowana przez anhidrazę węglanową. Na tej podstawie sądzą oni, iż reakcje kwasu osiągają równowagę na trasie przepływu krwi z tętnicy płucnej do końca włosniczek płucnych. Jednak ostatnie rezultaty Forstera i Crandalla /1972,1975/ wykazują, że po dodaniu molekularnego  $\text{CO}_2$  do krwi czas dochodzenia układu buforów krwi do stanu równowagi jest nie mniejszy, niż 50 s mimo, iż reakcje  $\text{CO}_2$  są katalizowane przez anhidrazę węglanową. Nie jest możliwe, aby reakcje po podaniu jonów  $\text{H}^+$ , zachodzące bez udziału anhidrazy węglanowej, osiągały stan równowagi szybciej. W badaniach Soni i wsp. /1963/ jednakowa ilość  $\text{CO}_2$ , uwalnianego po iniekcji  $\text{H}^+$  lub  $\text{HCO}_3^-$  może wynikać z przypadku, nie zaś z osiągnięcia stanu równowagi.

Obserwacje Forstera i Crandalla /1975/ dotyczące czasu dochodzenia układów buforowych krwi do równowagi w przypadku dodania do krwi molekularnego  $\text{CO}_2$ , oraz obserwacje poczynione w niniejszej pracy skłaniają do postawienia dalszych pytań co do ewentualnego znaczenia stanów nieustalonych w układach buforowych krwi w sytuacjach fizjologicznych i eksperymentalnych, szczególnie w odniesieniu do chemicznej kontroli oddychania.

## 2. ROLA STANÓW NIEUSTALONYCH BUFORÓW KRWI W NIEKTÓRYCH SYTUACJACH FIZJOLOGICZNYCH I DOŚWIADCZALNYCH

Przedstawiona powyżej interpretacja odchyień zależności  $\dot{V}_E/PaCO_2$  dla infuzji  $H^+$  i  $HCO_3^-$  w lewo od zależności  $\dot{V}_E/PaCO_2$ , uzyskiwanej w wysiłku dotchawiczego podawania  $CO_2$ , opiera się na założeniu, że w przypadku infuzji czas dochodzenia układów buforowych krwi do stanu równowagi, tj. takiego jaki jest mierzony w próbkach krwi in vitro, jest dłuższy, niż czas dopływu obciążonej krwi do płuc i receptorów tętnicznych. Zagadnienie to nie było dotychczas badane bezpośrednio; jednak w przypadku zwiększania stężeń  $H^+$  i  $HCO_3^-$  w osoczu dochodzenie układu buforowego krwi do stanu równowagi musi być stosunkowo powolne, gdyż zależy od reakcji, stanowiącej ograniczenie procesu.

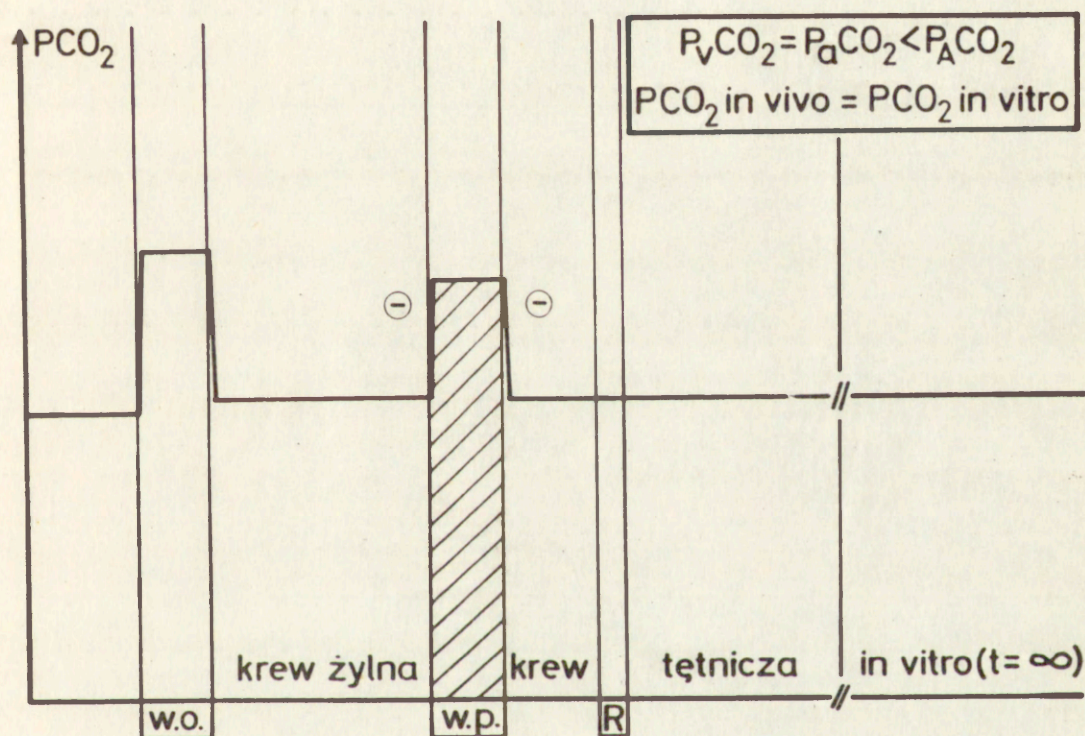
W sytuacji fizjologicznej po stronie żyłnej pojawia się molekularny  $CO_2$ , nie zaś jony  $H^+$  i  $HCO_3^-$ . Jednak cytowane powyżej wyniki Forstera i Crandalla /1973/, zgodnie z którymi czas dochodzenia układów buforowych krwi do stanu równowagi po obciążeniu molekularnym  $CO_2$  wynosi kilkadziesiąt sekund, pozwalają sądzić, że zjawiska stanów nieustalonych w układach buforowych krwi in vivo mogą mieć miejsce w pewnych sytuacjach fizjologicznych i eksperymentalnych. Nie ma dotychczas bezpośrednich dowodów na potwierdzenie tej tezy. Pośredni dowód związany jest z istnieniem ujemnej różnicy pomiędzy tętnicznym  $PCO_2$  i  $PCO_2$  w mieszanej krwi żyłnej, a  $PCO_2$  w powietrzu pęcherzykowym, w sytuacji zniesienia wymiany gazowej w płucach w wyniku oddychania zwrotnego.

/Guyatt i wsp. 1969; Gurtner i wsp. 1969; Denison i wsp. 1967; 1971; Jones i wsp., 1969/. Różnica ta, nieznaczna /a nawet wątpliwa/ w warunkach spoczynkowych, w wysiłku fizycznym wzrasta do wartości 15 Torr; nawet ci badacze, którzy nie uzyskali różnicy istotnie różnej od zera /Scheid i wsp., 1972/ przyznają, że tak duża jej wartość w wysiłku fizycznym nie może być uznana za artefakt.

Istnieją dwie hipotezy, usiłujące wyjaśnić istnienie tego zjawiska. Pierwsza, zaproponowana przez Gurtnera i wsp., /1969/, której idea przedstawiona jest na ryc. 17a zakłada szybkie dochodzenie układów buforowych krwi do równowagi po obciążeniu molekularnym  $\text{CO}_2$  i wzrost  $P_{\text{CO}_2}$  w krwi płynącej przez włosniczki płucne. Wzrost ten miałby być konsekwencją obecności ujemnych ładunków elektrycznych na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego płuc. Ładunki te indukowałyby dysocjację białek osocza krwi w gradiencie pola elektrostatycznego, co poprzez zmianę pH powodowałoby wzrost stężenia  $\text{CO}_2$  w osoczu.

Hipoteza ta nie wyjaśnia jednak w sposób przekonujący, dlaczego różnice  $P_{\text{CC}_2}$  między krwią a powietrzem pęcherzykowym rosną wraz ze wzrostem obciążenia wysiłkowego.

Druga hipoteza wynika z rozważań Forstera i Crandalla /1975/ i jej istota przedstawiona jest na ryc. 17b. W sytuacji spoczynkowej krew dopływająca do płuc może znajdować się w stanie równowagi, w wyniku czego badając krew in vitro i porównując z bezpośrednim pomiarem  $P_{\text{ACO}_2}$  uzyskuje się różnicę zerową. Natomiast w wysiłku krew dopływająca do płuc ma  $P_{\text{CO}_2}$  wyższe, niż  $P_{\text{CO}_2}$  w stanie równowagi. Jest to związane zarówno z wzrostem  $P_{\text{CO}_2}$  w obszarze włosniczek obwodo-



Ryc. 17 a. Dodatnia tętniczo-pęcherzykowa różnica  $P_{CO_2}$  w warunkach zniesienia wymiany  $CO_2$  w płucach podczas oddychania zwrotnego.

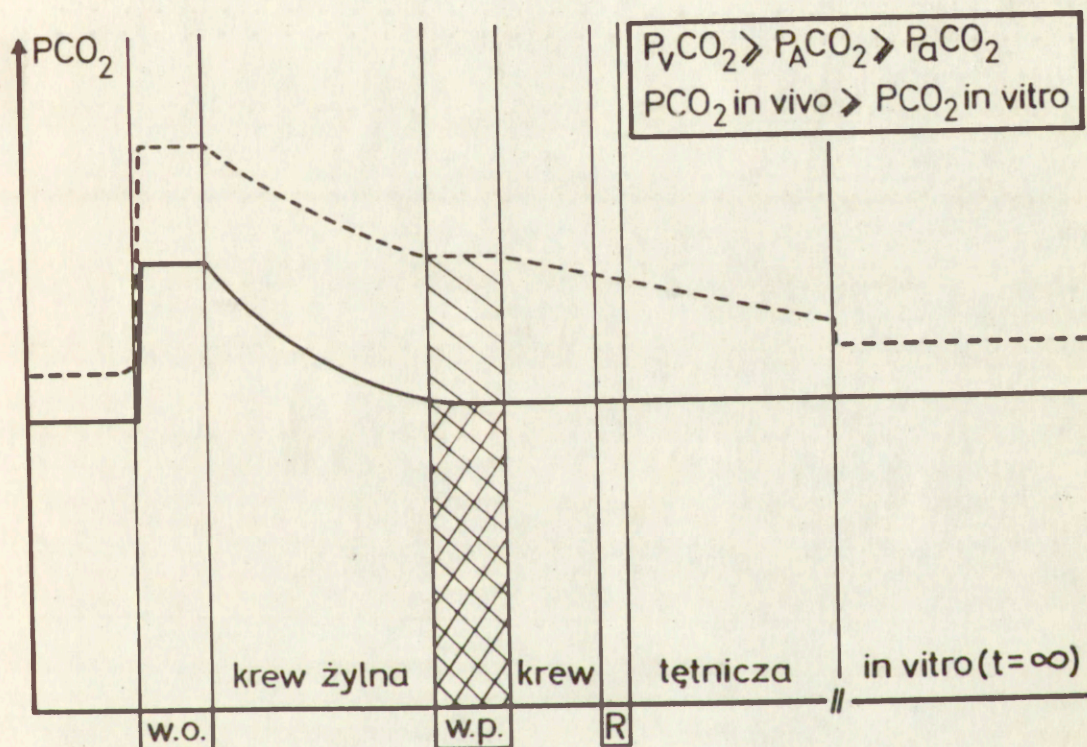
w.o. - włosniczki obwodowe

w. p. - włosniczki płucne

R - położenie chemoreceptorów tętniczych.

Hipoteza Gurtnera i wsp. /1969/: ponieważ dochodzenie układów buforowych krwi do równowagi zachodzi szybko, skład krwi w okolicy receptorów odpowiada wartościom zmierzonym in vitro.

$P_{CO_2}$  na terenie włosniczek płucnych jest lokalnie wyższe.



Ryc. 17 b. Dodatnia tętniczo-pęcherzykowa różnica  $P_{CO_2}$  w warunkach zniesienia wymiany  $CO_2$  w płucach podczas oddychania zwrotnego. Oznaczenia jak na ryc. 17 a.

Hipoteza Forstera i Crandalla /1975/: dochodzenie układów buforowych krwi do stanu równowagi zachodzi wolno. W spoczynku /linia ciągła/ krew może znajdować się w równowadze w momencie dojścia do płuc i wówczas skład krwi działającej na receptory jest taki, jak zmierzony in vitro; W wysięku /linia przerywana/ krew w płucach, a także w okolicy receptorów, ma  $P_{CO_2}$  wyższe, niż zmierzone in vitro.



wych w hipermetabolizujących tkankach, jak i ze zwiększeniem szybkości przepływu krwi. Różnica ta staje się źródłem /pozornego/ gradientu  $P_{CO_2}$  między krwią a powietrzem pęcherzykowym. Gradient ten jest pozorny, gdyż w istocie  $P_{ACO_2}$  jest /w warunkach braku wymiany  $CO_2$  w płucach/ równe  $P_{CO_2}$  krwi na terenie włosniczek płucnych. Dalsze szczegóły, dotyczące różnic pomiędzy hipotezami Gurtnera i wsp. /1969/ oraz Forstera i Crandalla /1975/ podane są w objaśnieniach do ryc. 17a i b.

Jeżeli stan nieustalony powstaje przy obciążaniu krwi dwutlenkiem węgla włącznie z pobieraniem metabolicznego  $CO_2$  przez krew płynącą włosniczkami obwodowymi zjawisko nadmiernego pobudzania oddychania przez wysokie  $P_{CO_2}$  krwi w stanie nieustalonym może być odpowiedzialne za niewyjaśnialne dotychczas rozbieżności wyników dotyczących odpowiedzi oddechowej na elektrycznie wywoływaną pracę mięśniową.

W układzie skrzyżowanego krążenia Kao /1963/ wykazał, iż zwiększenie dopływu  $CO_2$  wyprodukowanego w tkankach jednego zwierzęcia /"neuralnego"/ do płuc drugiego zwierzęcia /"humoralnego"/ powoduje reakcję oddechową identyczną z dotchawiczym podawaniem  $CO_2$  u zwierzęcia "humoralnego" /tj. wzrost  $\dot{V}_E$  z równoczesnym wzrostem  $P_{aCO_2}$ /; natomiast zwierzę "neuralne" pozbawione obciążenia metabolicznego w krwi dopływającej do płuc, wykazuje wzrost oddychania, który jest zależny od zachowania dróg aferentnych w rdzeniu kręgowym, łączącym receptory mięśniowe z ośrodkowym układem nerwowym. Natomiast Lamb /1968-1969/ wykazał, że jeżeli obciążona metabolicznie w wyniku elektrycznego pobudzania pracy mięśniowej krew dopływa do płuc tego samego

zwierzęcia, to homeostaza  $P_{aCO_2}$  jest doskonała zarówno przed, jak i po przecięciu rdzenia kręgowego. Zestawienie tych dwóch rezultatów skłania do wniosku, iż krew inaczej działa na oddychanie, gdy działa wewnątrz tego samego organizmu. Oczywiście - dotychczas nie wziętą pod uwagę - różnicą pomiędzy elektrycznym pobudzaniem pracy mięśniowej w układzie skrzyżowanego krążenia /model doświadczalny Kao/ i w sytuacji pojedynczego zwierzęcia z przeciętym rdzeniem kręgowym /model doświadczalny Lamba/ jest różnica w odległości, jaką ma przebyć krew z hipermetabolizujących tkanek do płuc i chemoreceptorów w obu tych przypadkach. Różnica ta pociąga za sobą różnicę w czasie dopływu krwi z miejsca obciążenia jej dwutlenkiem węgla do receptorów. Ponieważ w układzie skrzyżowanego krążenia następuje przerzut obciążonej metabolicznie krwi ze zwierzęcia "neuronalnego" do "humoralnego" a więc droga jej jest długa, krew dopływająca do receptorów zwierzęcia "humoralnego" może znajdować się blisko stanu równowagi, dzięki czemu zależność  $\dot{V}_E / P_{aCO_2}$  jest w tym przypadku identyczna, jak dla inhalacji  $CO_2$ . Natomiast w przypadku, gdy krew obciążona metabolicznie płynie do płuc i receptorów tego samego zwierzęcia, czas przebywania przez nią trasy pomiędzy włóscinkami hipermetabolizujących tkanek a płucami i receptorami jest krótszy. Jest więc możliwe, że krew w okolicy receptorów nie znajduje się jeszcze w stanie równowagi chemicznej, co może stanowić źródło dodatkowego napędu oddechowego, nie ujawniane przez badania krwi in vitro. W rezultacie występuje "nadmiarowy" napęd oddechowy i obserwowana jest doskonała homeostaza  $P_{aCO_2}$  mierzonego in vitro.

Podobny mechanizm mógłby występować również i w innych sytuacjach doświadczalnych /cardiodynamie hyperpnoca, Wasserman i wsp. 1975; depresja oddychania w odpowiedzi na opóźnienie dopływu krwi do receptorów obwodowych, Purves, 1966; DuBois i Yamamoto, 1969/.

Pojawianie się stanów nieustalonych w krwi w otoczeniu chemoreceptorów może być również jednym ze źródeł napędu oddechowego w wysiłku. Zagadnienie to wymaga dalszych badań. Innym mechanizmem udziału  $\text{CO}_2$  w kształtowaniu napędu oddechowego w stanach hipermetabolicznych mogłoby być zwiększenie czułości chemoreceptorów tętnicznych. Zjawiska wskazujące na aktywację chemoreceptorów obwodowych obserwowane były w wyniku elektrycznego drażnienia podwzgórza /Hilton i Joels, 1965/ i biernych ruchów kończyny /Biscoe i Purves, 1967a/. Badania z użyciem 2,4-dwunitrofenolu, podjęte w niniejszej pracy, dostarczyły danych dotyczących udziału tego, a także innych mechanizmów związanych z  $\text{CO}_2$ , w kształtowaniu napędu oddechowego w stanie farmakologicznie wywołanego hipermetabolizmu, sytuacji pod wieloma względami zbliżonej do wysiłku fizycznego

### 3. KONTROLA ODDYCHANIA W STANIE HIPERMETABOLIZMU WYWOŁANEGO 2,4-DWUNITROFENOLEM

Ramsay /1959/, oraz Huch i wsp. /1969/ wykazali wzrost konsumpcji tlenu w organizmie po dożylnym podaniu 2,4-dwunitrofenolu /DNP/. Związek ten rozprzęga fosforylację i oksydację w mitochondriach, powodując wzrost tkankowego ADP i spadek ATP /Slater, 1962/. To z kolei powoduje wzrost konsumpcji tlenu, gdyż ADP jest jednym z głównych regulatorów tempa przemian energetycznych w komórkach. Wzrostowi zużycia tlenu w organizmie towarzyszy taki wzrost wentylacji płuc, że  $P_{aCO_2}$  i  $P_{aO_2}$  zbliżone są do wartości kontrolnych.

Sytuacja hipermetabolizmu tkankowego wywołanego 2,4-dwunitrofenolem może być traktowana jako model hipermetabolizmu wysiłkowego. Wywoływana przez DNP reakcja organizmu, u której podstaw leży, podobnie jak w wysiłku fizycznym, wzrost konsumpcji tlenu, jest reakcją kompleksową, obejmującą między innymi wzrost oddychania i wzrost wyrzutu minutowego serca /Liang i Hood, 1973/. Wśród różnic pomiędzy sytuacją wysiłkową a hipermetabolizmem wywołanym DNP należy w pierwszym rzędzie wymienić następujące:

1. W przypadku hipermetabolizmu wywołanego DNP nie obserwuje się u uśpionego zwierzęcia ruchów mięśniowych, poza zwiększeniem ruchów oddechowych. Umożliwia to badanie od-

dechowych efektów hipermetabolizmu przy praktycznym wyłączeniu wpływów z proprioreceptorów.

2. O ile podczas wysiłku fizycznego we wzroście konsumpcji tlenu partycypują prawie wyłącznie pracujące mięśnie, to w przypadku hipermetabolizmu wywołanego farmakologicznie wzrost zużycia tlenu następuje bardziej równomiernie we wszystkich tkankach. Może to stanowić przyczynę, dla której podczas hipermetabolizmu wywołanego DNP nie obserwuje się takiego wzmożenia przemiany beztlenowej i przesunięcia stosunku mleczany/pirogroniany w krwi, jak w sytuacji wysiłkowej /Levine i Huckabee, 1973/.

3. Ponieważ dożylnie podany DNP dociera do wszystkich tkanek organizmu, oprócz wpływu na oddychanie /i krążenie/ poprzez wzrost konsumpcji tlenu w tkankach DNP może wywierać także bezpośredni wpływ na struktury nerwowe na poziomie centralnym, oraz obwodowym. Podobne zjawiska nie występują w wysiłku.

Szczególnie ta trzecia różnica musi być wzięta pod uwagę, zanim wyciągnięte zostaną jakiegokolwiek wnioski co do mechanizmów kontrolujących oddychanie w stanie hipermetabolizmu wywołanego DNP i ich ewentualnego znaczenia w warunkach fizjologicznych. Jednakże w świetle badań innych autorów wydaje się, iż bezpośrednie działanie DNP na struktury neuronalne, w szczególności zaś na ośrodkowy układ nerwowy i chemoreceptory tętnicze ciałek szyjnych, nie stanowi podstawowego mechanizmu działania tej substancji na oddychanie.

1. Przy użyciu techniki skrzyżowanego krążenia z izolowaną krążeniowo kończyną tylną /układ doświadczalny zbliżony do opisywanego poprzednio układu Kao/ wykazano, iż DNP pobudza oddychanie działając obwodowo /Ramsay, 1955; Liang i Hood, 1976/. Odmienne rezultaty uzyskali Bailen i Horvath /1959/. Sugerowali oni, że wzrost wentylacji płuc po podaniu DNP w układzie skrzyżowanego krążenia związany jest z przechodzeniem DNP z izolowanej krążeniowo nogi do centralnego krążenia zwierzęcia doświadczalnego. Badacze ci nie przedstawili żadnych propozycji co do mechanizmu, poprzez który DNP ma pobudzać oddychanie, znajdując się w tak niskich stężeniach w krwi; ponadto użyta przez nich metoda, polegająca na przecinaniu kości, mogła łatwo doprowadzić do odnerwienia kończyny, co w sposób oczywisty wyjaśniałoby zniesienie odpowiedzi wentylacyjnej na hipermetabolizm /wykazali to Liang i Hood, 1976/.

2. 2,4-Dwunitrofenol w dużych dawkach pobudza oddychanie, oddziałując na chemoreceptory ciałek szyjnych. Natychmiastowe, przejściowe pobudzenie oddychania, następujące po iniekcji DNP do tętnicy szyjnej, znoszone jest przez odnerwienie chemoreceptorów zatoki szyjnej /Shen i Hauss, 1939, cyt. wg Liang i Hood, 1973; Jarisch i wsp., 1952/.

Williams i wsp. /1958/ wykazali, iż wzrost wentylacji, następujący po dożylnym podaniu DNP, jest podobny przed i po chemodeaferentacji obwodowej /obustronna wagotomia i odnerwienie ciałek szyjnych/.

3. Jansen i wsp. /1975/ wykazali, że DNP podany do płynu mózgowo-rdzeniowego w okolicy pnia mózgu może pobudzać oddy-

chanie, chociaż efekt ten nie zawsze występuje. Autorzy ci interpretują ten wynik jako dowód, iż DNP może pobudzać oddychanie centralnie pod warunkiem, że znajduje się w odpowiednio wysokim stężeniu. Prawdopodobnie tak wysokie stężenia DNP w tkankach mózgowych nie były osiągnięte w niniejszej pracy. Levine i Huckabee /1971, 1975/ wykazali, że oddechowy efekt DNP podawanego do izolowanej krążeniowo głowy jest pomijalny w porównaniu z efektem podania DNP do krążenia obwodowego.

4. Z punktu widzenia energetyki komórkowej zmiany wywołane 2,4-dwunitrofenolem przypominają skutki hipoksji. Hipoksja w krwi tętniczej prowadzi do wzrostu oddychania za pośrednictwem chemoreceptorów obwodowych. Wykazano jednak, że u uśpionych zwierząt po chemodeaferentacji obwodowej hipoksja wywołuje depresję oddychania /patrz np. Heymans i Neil, 1958/. Tak więc również i z tego względu bezpośredni pobudzający wpływ DNP na centralny kompleks neuronów oddechowych wydaje się być mało prawdopodobny.

Ponieważ po podaniu DNP obserwowano pogłębiającą się hipokapnię i alkalozę w krwi tętniczej, oraz stabilizację  $P_{aO_2}$ , zmiana zawartości gazów oddechowych w krwi tętniczej nie może być odpowiedzialna za wzrost oddychania.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty dochodzi się do wniosku, że teza o obwodowym działaniu DNP jako podstawowym mechanizmie pobudzania oddychania wydaje się być usprawiedliwiona. Ponadto Levine i Huckabee /1975/ wykazali, że błękit etylo-metylenowy, inhibitor fosforylacji oksydacyjnej o podobnym do DNP działaniu, lecz o całkowicie odmiennej struk-

turze chemicznej, wywiera podobne efekty na oddychanie. Przemawia to za związkiem oddechowych efektów inhibitorów fosforylacji oksydacyjnej ze sposobem ich działania na metabolizm energetyczny, nie zaś z nieswoistym pobudzeniem obwodowych struktur neuronalnych.

Pobudzenie oddychania poprzez wpływ DNP na receptory bólowe wykluczone zostało przez Ramsay'a /1959/. Autor ten wykazał, iż nachylenie liniowej zależności konsumpcji tlenu i wentylacji minutowej płuc jest identyczne u zwierząt uspiionych /morfiną i barbituranami/ i decerebrowanych. Wynik ten pokazuje niezwykle interesującą cechę farmakologicznie wywołanego hipermetabolizmu, to jest niezależność bodźca oddechowego związanego z konsumpcją tlenu od poziomu anestezji. Warto wspomnieć, iż anestezja zmniejsza czułość układu oddechowego na dwutlenek węgla /Wang i Nims, 1948; Floréz i Borison, 1966/.

Podstawowym źródłem napędu oddechowego w farmakologicznie wywołanym hipermetabolizmie tkankowym jest więc prawdopodobnie pobudzenie receptorów obwodowych, które następuje wraz ze wzrostem metabolizmu tkankowego. W takim przypadku rola dwutlenku węgla może być dwojaka: może on działać jako bodziec uzależniony od tempa metabolizmu tkankowego i pobudzający receptory mięśniowe; może on też wywierać wpływ pobudzający na oddychanie poprzez chemoreceptory tętnicze, których czułość może ulegać zwiększeniu. Szczególnie ta ostatnia możliwość nie była nigdy sprawdzona w przypadku hipermetabolizmu wywołanego farmakologicznie. Biscoe i Purves /1967a/ wykazali, że wzrost aktywności sympatycznej,



m. in. wskutek biernych ruchów kończyny tylnej, może powodować wzrost aktywności aferentnej we włóknach chemoreceptorów zatoki szyjnej. Tak więc pośrednie oddziaływanie wejść obwodowych na oddychanie poprzez przesterowanie czułości swoistych wejść pobudzających oddychanie, np. wejść chemoreceptyjnych - nie jest wykluczone, mimo iż prawdopodobnie nie odgrywa ono roli w sytuacji wzmożonej pracy mięśniowej /Eisele i wsp., 1967; Parida i wsp., 1969; Davies i Lahiri, 1973; Aggarwal i wsp., 1976/.

W świetle wyników uzyskanych w niniejszej pracy obie wymienione możliwości nie zostały potwierdzone. Obserwowano hipokapnię zarówno w krwi tętniczej, jak i w mieszanej krwi żylniej. O ile spadek  $P_{aCO_2}$  był obserwowany jako konsekwencja podawania dużych dawek DNP /Winters i wsp., 1958; Liang i Hood, 1973/, nie stwierdzano dotychczas spadku  $P_{\bar{V}CO_2}$ . Odwrotnie, Huch i wsp. /1969/ stwierdzili wzrost  $P_{CO_2}$  w mieszanej krwi żylniej u psów po podaniu DNP, oraz wzrost RQ. Różnice te mogą być prawdopodobnie związane z różnicami gatunkowymi pomiędzy psem i królikiem. Podobnego charakteru zmiany  $P_{CO_2}$  w krwi obserwowane były u królików, u których hipermetabolizm wywoływano zwiększeniem temperatury ciała przez grzanie zewnętrzne /Jankowska i Grieb, 1977a/. Co więcej, gdy u hipertermicznych królików mechaniczną wentylacją utrzymywano stałe  $P_{aCO_2}$ , zwiększał się stopień ekstrakcji tlenu z krwi przez tkanki /spadało  $P_{\bar{V}O_2}$ /. Tak więc większe zapotrzebowanie organizmu na dostawę tlenu w porównaniu z potrzebami w zakresie usuwania dwutlenku węgla z organizmu wydaje się być charakterystyczne dla króli-

ka w sytuacji hipermetabolicznej, niezależnie od sposobu jej wywołania. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny; może ono być związane ze specyfiką zdolności transportowych krwi królika wobec tlenu i dwutlenku węgla, z przebiegiem aktywacji torów katabolizmu tkankowego /przesunięciem RQ/, lub faworyzowaniem dyfuzji  $\text{CO}_2$  w płucach w porównaniu z dyfuzją  $\text{O}_2$ .

Ponadto obserwowano spadek czułości układu oddechowego na dwutlenek węgla. Możliwą przyczyną tego zjawiska jest osiągnięcie maksymalnej objętości oddechowej przez hipermetabolizujące zwierzęta, wprowadzane w stan hiperkapni. Zmiana wentylacji płuc w wyniku podania do oddychania mieszanki gazowej zawierającej 3%  $\text{CO}_2$  królikom przed podaniem DNP odbywała się zarówno poprzez wzrost objętości oddechowej, jak i częstości oddychania. Natomiast króliki, które otrzymały /w sumie/ 20 mg/kg DNP, reagowały na  $\text{CO}_2$  wyłącznie "kosztem" wzrostu częstości oddychania. Warto przypomnieć, iż Lahiri i wsp. /1975/ wykazali, iż osiągnięcie określonej wartości  $V_T$  ogranicza możliwość wzrostu  $\dot{V}_E$  w odpowiedzi na hiperkapnię u wagotomizowanych psów /w ich doświadczeniach wagotomia znosiła lub zmniejszała odpowiedź częstotliwościową na  $\text{CO}_2$ /. Bodziec związany z elektrycznym pobudzeniem pracy mięśniowej jest w stanie przełamać to ograniczenie. Obserwacja ta jest zgodna z poglądem reprezentowanym w niniejszej pracy, zgodnie z którym obwodowy bodziec oddechowy związany z tempem metabolizmu tkankowego oddziałuje bezpośrednio na centralny kompleks neuronów oddechowych.

Możliwość wzrostu wentylacji minutowej płuc w odpowiedzi na dotchawicze podawanie dwutlenku węgla głównie "kosztem" wzrostu częstości oddychania wskazuje, że jak w wielu innych, tak i w tym przypadku nie są zachowane uważane przez niektórych autorów za podstawowe /Clark i v.Euler, 1972/ zależności pomiędzy objętością oddechową a czasami wdechu i wydechu, mimo zachowania nerwów błędnych. Różny udział wzrostu częstości oddychania i objętości oddechowej w określaniu wzrostu wentylacji płuc w odpowiedzi na bodziec metaboliczny i chemiczny może być związany z niezależnym oddziaływaniem bodźców chemicznych i wejść obwodowych pobudzających oddychanie. Możliwość taką zaproponowali Kindermann i Pleschcka /1973/ wobec mechanoreceptorów mięśniowych.

Dyskutowane powyżej zjawiska, tj. hipokapnia i zmniejszenie czułości układu oddechowego na  $\text{CO}_2$ , następujące po podaniu DNP, pozwalają wykluczyć dwutlenek węgla jako bodziec w zasadniczym stopniu odpowiedzialny za wzrost oddychania następujący w stanie farmakologicznie wywołanego hipermetabolizmu tkankowego.

1. W chwili obecnej nie można określić udziału stanów nieustalonych w układach buforowych krwi w kształtowaniu napędu oddechowego w sytuacji farmakologicznie wywołanego hipermetabolizmu. Rola tego mechanizmu byłaby w tym przypadku prawdopodobnie mniejsza, niż w naturalnej sytuacji wysiłkowej. Nawet jeżeli założymy, że zwiększenie wyrzutu minutowego serca kilkakrotnie przyspiesza szybkość przepływu krwi, co mogłoby stworzyć warunki do nadmiarowego /w stosunku do

bodźca  $H^+/CO_2$ , którego ekwiwalent mierzony jest w próbkach krwi *in vitro*/ pobudzania oddychania przez stany nieustalone w układach buforowych krwi, wyraźny spadek czułości układu oddechowego na zmiany  $P_{aCO_2}$  silnie osłabiłby ten efekt. Jest więc mało prawdopodobne, aby ten mechanizm był w zasadniczym stopniu odpowiedzialny za obserwowane pobudzenie oddychania, prowadzące do hipokapnii.

2. Ponieważ  $CO_2$  może swobodnie przechodzić przez błony biologiczne, jest rzeczą nieprawdopodobną, aby metabolicznie produkowany  $CO_2$  działał na receptory tkankowe inaczej, niż  $CO_2$  podany od strony tętniczej. Możliwość depresji mechanizmu pobudzającego oddychanie w wyniku wzrostu tkankowego  $P_{CO_2}$  na obwodzie przez wzrost tętniczego  $P_{CO_2}$ , mogąca wyjaśnić, dlaczego jego działanie nie jest obserwowane przy dotchawicznym podawaniu  $CO_2$ , została wykluczona przez Kao /1963/. Badacz ten wykazał, iż zwiększenie zawartości  $CO_2$  w krwi perfundującej izolowaną krążeniowo kończynę nie wywołuje pobudzenia oddychania.

3. Ponieważ po podaniu DNP obserwowany był zazwyczaj spadek, nigdy zaś nie był obserwowany wzrost czułości układu oddechowego na zmiany  $P_{aCO_2}$ , możliwość pobudzania oddychania przez niezmienione lub obniżone  $P_{aCO_2}$ , wynikającego ze zwiększenia czułości chemoreceptorów po stronie tętniczej może zostać wykluczona.

W konkluzji stwierdzić można, iż podstawowy mechanizm pobudzania oddychania, występującego po dożylnym podaniu 2,4-dwunitrofenolu jest prawdopodobnie związany z wzrostem tempa zużywających tlen przemian komórkowych. Sygnał o

zwiększeniu zapotrzebowania organizmu na tlen, wymagającego reakcji ze strony układu krwionośnego i układu oddechowego, dociera do ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem aferentnych dróg nerwowych z hipermetabolizujących tkanek obwodowych /Liang i Hood, 1976/. Obecność receptorów tempa metabolizmu w tkankach obwodowych sugerowana była już przez Ramsay'a /1955/. Na podstawie porównania reakcji wyrzutu minutowego serca w odpowiedzi na elektrycznie wywołaną pracę mięśniową i DNP podany dożylnie Liang i Hood /1973/ wnioskuje, że wyrzut minutowy serca wzrasta proporcjonalnie do wzrostu konsumpcji tlenu w organizmie, bez względu na to, przez jakie tkanki tlen jest zużywany. W przypadku elektrycznego pobudzania mięśni za wzrost zużycia tlenu odpowiada ograniczona masa mięśniowa, podczas gdy DNP pobudza metabolizm równomiernie we wszystkich tkankach ciała - a w obu przypadkach wzrost wyrzutu minutowego serca jest jednakowo liniowo zależny od zużycia tlenu w organizmie. Sugeruje to zależność receptorów "metabolicznych" nie tylko w tkankach mięśniowych, lecz również w innych częściach organizmu.

Wzrost wyrzutu minutowego serca w hipermetabolizmie wywołanym DNP jest liniowo zależny od konsumpcji tlenu przez organizm /Liang i Hood, 1973/. W zakresie wartości  $P_{O_2}$  występujących w krwi żyłnej /15-50 Torr/ przebieg krzywej dysocjacji hemoglobiny można z dobrym przybliżeniem aproksymować prostą /wynika to z kształtu krzywej dysocjacji hemoglobiny, referencje zawarte są w pracy Jankowska i Grieb, 1977b/. Biorąc to pod uwagę można przyjąć, że spadek  $P_{\bar{O}_2}$

odzwierciedla wzrost konsumpcji tlenu przez organizm. Może być więc zaproponowany mechanizm kontrolujący oddychanie, który w stanie hipermetabolizmu wywołanego DNP powoduje wzrost wentylacji płuc do takiego stopnia, aby zapewnić odpowiednią do potrzeb dostawę tlenu do tkanek. Wyrazem tego jest stabilizacja  $P_{aO_2}$  mimo spadku  $P_{\bar{v}O_2}$ . Zadanie to realizowane jest, przynajmniej w przypadku królików, kosztem pogłębiającej się hipokapnii i alkalozы oddechowej.

Mechanizm recepcji bodźca "metabolicznego", a także charakter i lokalizacja hipotetycznych receptorów metabolicznych są nieznane. Wielu autorów /Wildenthal i wsp., 1968; Hink i wsp., 1969; Coote i wsp., 1971/ postulowało, że mięśniowe włókna aferentne biorące udział w kształtowaniu odpowiedzi oddechowej i krążeniowej na wysiłek są aktywowane przez metabolity z pracujących mięśni. Można wnioskować, że bodziec "metaboliczny" jest ściśle związany /bezpośrednio lub pośrednio/ z tempem zużycia tlenu w tkankach, a jego odzwierciedleniem w krwi jest spadek ciśnienia parcjalnego tlenu w mieszanej krwi żyłnej.

#### 4. DWUTLENEK WĘGLA JAKO BODZIEC ODDECHOWY

Od końca XVIII wieku aż do chwili obecnej udział dwutlenku węgla w kontroli oddychania znajduje się w centrum zainteresowania badaczy. Zgodnie z aktualnymi poglądami dwutlenek węgla wywiera wpływ na oddychanie za pośrednictwem czterech głównych mechanizmów:

1.  $\text{CO}_2$  jest istotnym czynnikiem warunkującym generację rytmu oddechowego. Według Schlafke /1973/ zniszczenie lub zablokowanie chłmowrażliwych stref S na brzuszno-bocznej powierzchni opuszki zatrzymuje oddychanie u zwierząt pozbawionych wejść aferentnych z płuc /nerwy błędne/ i chemoreceptorów obwodowych /nerwy zatokowe/. Z tego względu dwutlenek węgla zaliczany jest do tzw. "specyficznych" bodźców oddechowych.
2. Dotchawicze podawanie  $\text{CO}_2$ , pociągające za sobą wzrost średniego  $P_{a\text{CO}_2}$ , powoduje pobudzenie oddychania za pośrednictwem chemoreceptorów obwodowych i centralnych /Gelfand i Lambertsen, 1973/.
3. Zgodnie z hipotezą Yamamoto i Edwardsa /1960/ pobudzający wpływ  $\text{CO}_2$  na oddychanie związany byłby z recepcją oscylacji  $P_{a\text{CO}_2}$  w ramach cyklu oddechowego.
4. Dwutlenek węgla wywierać może również wpływ na oddychanie poprzez zmianę aktywności mechanoreceptorów płucnych /Mustafa i Purves, 1972/.

Udział bodźca związanego z dwutlenkiem węgla w kształtowaniu napędu oddechowego w wysiłku nie jest obecnie w

pełni wyjaśniony. Ponieważ podczas intensywnego wysiłku w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowany jest spadek  $P_{CO_2}$  i wzrost pH, związany z hipokapnią w krwi tętniczej, <sup>/Leusen, 1963/</sup> bezpośredni udział dwóch pierwszych mechanizmów w zwiększaniu oddychania podczas wysiłku nie odgrywa roli. Jest przyjęte, że podczas wysiłku o umiarkowanej intensywności czułość układu oddechowego na dwutlenek węgla pozostaje niezmienną, <sup>/Cotes, 1966/</sup>, chociaż istnieją doniesienia o jej zwiększeniu <sup>/Weil i wsp., 1972/</sup> lub zmniejszeniu <sup>/Hickam i wsp., 1951, cyt. wg Weil i wsp., 1972/</sup>. Trudno więc uzasadnić twierdzenie, że bodziec oddechowy związany ze średnim  $P_{aCO_2}$  odgrywa istotną rolę w wysiłku.

Większy udział przypadająby oscylacjom  $P_{aCO_2}$  w ramach cyklu oddechowego <sup>/Cunningham, 1974/</sup>. Istnieją dowody, że chemoreceptory centralne nie są wystarczająco szybkie, aby mogły odbierać sygnał oscylujący wraz z rytmem oddechowym <sup>/Lambertsen i wsp., 1965; Fitzgerald, Gross i Dutton, 1968/</sup> aktywności aferentnych z chemoreceptorów obwodowych zatoki szyjnej obserwowana była przez wielu autorów <sup>/Hornbein, Griffo i Roos, 1961; Biscoe i Purves, 1967; Band, Saunders i Wolff, 1971; Black i wsp., 1973/</sup>. Ten właśnie oscylujący sygnał mógłby stanowić istotne źródło napędu oddechowego w wysiłku.

Wpływ wejścia z chemoreceptorów obwodowych ciałek szyjnych charakteryzuje się silną zależnością od momentu pojawienia się bodźca względem cyklu oddechowego. Efektywne zwiększenie aktywności wdechowej następuje jedynie podczas fazy wdechu <sup>/Black i Torrance, 1971; Eldridge, 1972; Black i wsp., 1973/</sup>. Pobudzenie chemoreceptorów ciałek szyjnych w wydechu powoduje natomiast wydłużenie wydechu i zwiększe-



nie aktywności wydechowych /Eldridge, 1976/. Wolff /1976/ wykazał, iż zmiana czasu krążenia krwi z płuc do chemoreceptorów obwodowych może zmienić wpływ bodźca związanego z oscylacjami składu krwi tętnicznej na objętość oddechową.

Ponieważ udział chemoreceptorów obwodowych w pobudzeniu oddychania zależy od przypadkowej synchronizacji pomiędzy czasem krążenia krwi z płuc do chemoreceptorów i cyklami oddechowymi, w naturalnych warunkach rezultatem oscylującego pobudzania chemoreceptorów obwodowych może być pobudzenie pobudzenie wydechu. nie wdechu, lub brak efektu. Wydaje się mało prawdopodobne aby w wyniku przypadkowej superpozycji aktywności chemoreceptorów i cykli oddechowych powstawał napęd oddechowy wystarczający do zapewnienia homeostazy tętniczego  $P_{CO_2}$ , jak zakładali Yamamoto i Edwards /1960/. Ponadto wyniki doświadczeń, w których rejestrowano aferentną aktywność chemoreceptorów zatoki szyjnej podczas zwiększających się częstości oddychania /Purves, informacja osobista/ wykazały znikanie modulacji oddechowych w tym szlaku nerwowym przy częstościach oddychania, które są powszechnie spotykane w wysiłku. Badania przeprowadzone w niniejszej pracy potwierdziły brak różnic w odpowiedzi oddechowej na dotchawicze podawanie  $CO_2$  i zwiększanie dopływu  $CO_2$  do płuc. Spostrzeżenie to przemawia przeciwko istotnej roli bodźca związanego z oscylacjami  $P_{aCO_2}$  w kontroli oddychania.

Dla interpretacji obserwowanych niekiedy odchyłeń, świadczących pozornie o zwiększonej czułości układu oddechowego na  $CO_2$  podawany w postaci jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu wysunięta została hipoteza dodatkowego napędu oddechowego, związanego ze stanami nieustalonymi w

układach buforowych krwi. W istniejącej obecnie sytuacji, gdy istnieje wiele uzasadnionych wątpliwości co do podstawowych mechanizmów biorących udział w kształtowaniu bodźca chemicznego, związanego z  $P_{\text{CO}_2}$  i pH krwi dalszy postęp badań w zakresie chemicznej kontroli oddychania wymaga dokładnej analizy zjawiska transportu  $\text{CO}_2$  w organizmie i uwzględnienia zmienności bodźca związanego z dwutlenkiem węgla w krwi w warunkach in vivo. Możliwość napędu oddechowego, mającego swoje źródło w stanach nieustalonych układów buforowych krwi powinna być brana pod uwagę jako alternatywna wobec hipotezy recepcji oscylacji możliwości wyjaśniania zjawisk doskonałej homeostazy  $P_{\text{aCO}_2}$  w niektórych sytuacjach doświadczalnych.

W świetle badań z użyciem 2,4-dwunitrofenolu wysunąć można wniosek, iż bodziec związany z dwutlenkiem węgla nie jest absolutnie niezbędny do zapewnienia homeostazy gazowej ustroju. Stabilizacja  $P_{\text{aCO}_2}$  i nieobecność kwasicy metabolicznej świadczyły o zapewnieniu odpowiedniej do potrzeb dostawy tlenu do tkanek mimo, iż udział napędu oddechowego związanego z dwutlenkiem węgla w kształtowaniu napędu oddechowego był w stanie hipermetabolicznym prawdopodobnie obniżony, nie zaś podwyższony. Jest prawdopodobne, że głównym zadaniem, stojącym przed układem oddechowym w stanach hipermetabolicznych jest zapewnienie odpowiedniej dostawy tlenu, nie zaś homeostaza  $\text{CO}_2$  /Grieb, 1977/. Podstawowym mechanizmem kontrolującym oddychanie w tym stanie byłyby obwodowe receptory tempa metabolizmu tlenowego. Wykazano, że układ oddechowy może sprawnie realizować swoje zadania mimo eliminacji niektórych mechanizmów pobudzających oddychanie.

Świadczy o tym m.in. zachowanie homeostazy gazów krwi podczas wysiłku fizycznego u ludzi pozbawionych chemorecepcji obwodowej /Lugliani i wsp., 1971/.

Bodźce oddechowe związane z dwutlenkiem węgla, wywierając wieloraki pobudzający wpływ na oddychanie, stanowią jedynie fragment kompleksu bodźców, zapewniających kontrolę oddychania w stanach hipermetabolicznych.

## S T R E S Z C Z E N I E

Współczesne teorie dotyczące kontroli oddychania w wysiłku fizycznym przypisują dużą rolę mechanizmowi pobudzenia oddychania przez Oscylacje  $P_{aCO_2}$  w ramach cyklu oddechowego. Jednak wiele dowodów doświadczalnych przemawia przeciwko możliwości i znaczeniu takiego napędu oddechowego. W dotychczasowych eksperymentach, zmierzających do wyjaśnienia roli  $CO_2$  jako bodźca oddechowego w wysiłku używano m.in. metod dożylnego podawania molekularnego  $CO_2$  na stronę żylną układu krążenia, uzyskując rozbieżne wyniki. W pracy zastosowano metodę zwiększania zawartości  $CO_2^w$  mieszanej krwi żyłnej przez jednoczesną infuzję kwasu/mlekowego lub solnego/ i  $NaHCO_3$  do krwi płynącej w stronę płuc. Z punktu widzenia wzrostu  $P_{\bar{v}CO_2}$  metoda ta jest porównywalna z innymi metodami, polegającymi na podawaniu molekularnego  $CO_2$ . Z punktu widzenia reakcji oddechowej efekt zależny jest od tempa infuzji i od jej miejsca. Ponieważ oddechowe efekty infuzji wynikają z zachodzenia reakcji chemicznej pomiędzy kwasem a wodorowęglanem, został wysunięty wniosek, że przyczyna obserwowanego przy dużym tempie infuzji wzrostu czułości układu oddechowego na zmiany  $P_{aCO_2}$  wynika z istnienia stanów nieustalonych w układach buforowych krwi; w rezultacie skład

osocza krwi w okolicy receptorów może być inny, niż w próbkach krwi *in vitro*, co staje się źródłem dodatkowego napędu oddechowego. Bodziec związany ze stanem nieustalonym nie może być wykryty przy pomocy istniejących obecnie metod analitycznych. Dyskutowany jest możliwy udział stanów nieustalonych w układach buforowych krwi w niektórych sytuacjach fizjologicznych i eksperymentalnych.

Podjęta została również próba określenia roli, jaką odgrywa dwutlenek węgla w kontroli oddychania w stanie hipermetabolizmu tkankowego, wywołanego 2,4-dwunitrofenolem. Dożylnie podanie dwunitrofenolu wywołuje u królików hipokapnię i alkalozę w krwi, oraz zwiększenie zużycia tlenu przy zachowaniu stałego  $P_{aCO_2}$ . Obserwowany jest również spadek czułości układu oddechowego na dotchawicze podawanie  $CO_2$ , następujący w wyniku depresji odpowiedzi objętościowej z utrzymaniem, a nawet zwiększeniem odpowiedzi częstotliwościowej. Na podstawie poczynionych obserwacji wnioskować można, iż dwutlenek węgla nie odgrywa roli istotnego bodźca oddechowego w stanie hipermetabolizmu, wywołanego podaniem DNP. Wyniki innych autorów wskazują, że DNP nie pobudza oddychania centralnie w stopniu wyjaśniającym obserwowane efekty, natomiast w głównym stopniu za reakcję tą odpowiedzialne jest wejście z receptorów obwodowych. Uzyskane wyniki sugerują, że w stanie hipermetabolizmu wywołanego DNP układ oddechowy królika dąży do zapewnienia odpowiedniej do potrzeb dostawy tlenu do tkanek, nawet kosztem zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej.

W konkluzji stwierdzić można, iż nie uzyskano żadnego dowodu na poparcie hipotezy, że w układzie oddechowym może

następować recepcja oscylacji  $P_{aCO_2}$ , stanowiąca źródło dodatkowego napędu oddechowego. Natomiast rola dwóch innych mechanizmów, które wydają się być zaangażowane w pobudzenie oddychania w stanach hipermetabolizmu tkankowego, to jest stanów nieustalonych w układach buforowych krwi, oraz receptorów tempa przemian tlenowych w tkankach obwodowych, wymaga dalszych badań.

## W N I O S K I

1. Z punktu widzenia wzrostu  $P_{\bar{v}CO_2}$ , mierzonego w próbkach krwi in vitro, metoda jednoczesnej infuzji kwasu i wodorowęglanu jest porównywalna z innymi metodami, polegającymi na obciążaniu krwi płynącej w stronę płuc molekularnym  $CO_2$ .
2. Oddechowe efekty jednoczesnej infuzji  $H^+$  i  $HCO_3^-$  do krwi płynącej w stronę płuc zależą od stopnia równowagi w układach buforowych krwi znajdującej się w otoczeniu receptorów chemicznych po stronie tętniczej; podobnie wymiana  $CO_2$  w płucach zależy od stopnia równowagi w układach buforowych krwi znajdującej się na terenie włosniczek płucnych.
3. Nie uzyskano żadnego potwierdzenia hipotezy o pobudzeniu oddychania przez oscylacje  $P_{aCO_2}$  w ramach cykli oddechowych - wiele zjawisk, przypisywanych temu mechanizmowi, może wynikać z pobudzenia oddychania przez stany nieustalone w układach buforowych krwi w otoczeniu receptorów.
4. Dwutlenek węgla nie odgrywa kluczowej roli w pobudzeniu oddychania w stanie hipermetabolizmu wywołanego dożylnym podaniem 2,4-dwunitrofenolu.
5. W stanie farmakologicznie wywołanego hipermetabolizmu układ oddechowy królika dąży do zapewnienia odpowiedniej do potrzeb dostawy tlenu do tkanek;  
Jest to prawdopodobnie nadrzędne zadanie stojące przed układem kontroli oddychania, realizowane jest bowiem kosztem zaburzenia homeostazy tętniczego  $P_{CO_2}$  w stronę hipokapnii.

P I S M I E N N I C T W O

1. Aggarwal D., H.T. Milhorn, Jr., L.Y. Lee /1976/.  
Role of the carotid chemoreceptors in the hyperpnea of exercise in the cat. Respiration Physiol. 26:147-155.
2. Armstrong B.W., H.H. Hurt, R.W. Blide, J.M. Workman /1961/. The humoral regulation of breathing.  
Science 133:1897-1906.
3. Bailen H.N., S.M. Horvath /1959/. Evaluation of neurogenic and metabolic influences from a perfused leg on respiratory exchanges. Amer. J. Physiol. 196:467-469.
4. Band D.M., I.R. Cameron, S.J.G. Semple /1969/.  
Effect of a different methods of CO<sub>2</sub> administration on oscillations of arterial pH in the cat.  
J. appl. Physiol. 26:268-273.
5. Band D.M., K.B. Saunders, C.B. Wolff /1971/. The relation between chemoreceptor discharge and respiratory fluctuations of arterial pH in the anesthetized cat.  
J. Physiol. /London/ 218:75P.
6. Biscoe T.J., M.J. Purves /1967a/. Factors affecting the cat carotid chemoreceptor and cervical sympathetic activity



with special reference to passive hind limb movements.

J. Physiol. /London/ 190:425-441.

7. Biscoe T.J., M.J. Purves /1967b/. Observations on the rhythmic variation in the cat carotid body chemoreceptor discharge which has the same period as respiration.

J. Physiol. /London/ 190:389-412.

8. Black A.M.S., M.W. Goodman, B.S. Nail, P.S. Rao, R.W. Torrance /1973/. The significance of the timing of chemoreceptor impulses for their effect upon respiration.

Acta Neurobiol. Exp. 33:139-147.

9. Black A.M.S., R.W. Torrance /1971/. Respiratory oscillations in chemoreceptor discharge in the control of breathing. Respiration Physiol. 13:221-237.

10. Cain S.M., A.B. Otis /1961/. Carbon dioxide transport in anesthetized dogs during inhibition of carbonic anhydrase. J. appl. Physiol. 16:1023-1028.

11. Carter M.J. /1972/. Carbonic anhydrase: isoenzymes, properties, distribution and physiological significance.

Biol. Rev. 47:465-514.

12. Clark F.J., C. von Euler /1972/. On the regulation of the rate and depth of breathing.

J. Physiol. /London/ 222:267-296.

13. Constantine H.P., M.R. Craw, R.C. Forster /1965/. Rate of the reaction of carbon dioxide with human red blood cells. Amer. J. Physiol. 208:801-811.

14. Coote J.H., S.M. Hilton, J.F. Perez-Gonzalez /1971/. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. J. Physiol. /London/ 215:789-804.

15. Cotes J.E. /1966/. The regulation of respiration during exercise in normal subjects. /w:/ Breathlessness. ed. J.B.L. Howell, E.J.H. Campbell, Blackwell Sci. Publ., Oxford, s.93-113.
16. Cropp G.J.A., J.H. Comroe, Jr. /1961/. Role of mixed venous blood  $P_{CO_2}$  in respiratory control. J. appl. Physiol. 16:1029-1033.
17. Cunningham D.J.C. /1963/. Some quantitative aspects of the regulation of human respiration in exercise. Br. Med. Bull. 19:25-30.
18. Cunningham D.J.C. /1974/. The control system regulating breathing in man. Quart. Rev. Biophys. 6:433-483.
19. D'Angelo E., G. Torelli /1971/. Neural stimuli increasing respiration during different types of exercise. J. appl. Physiol. 30:116-121.
20. Davies R.O., S. Lahiri /1973/. Absence of carotid chemoreceptor response during hypoxic exercise in the cat. Respiration Physiol. 18:92-100.
21. Dejours P. /1963/. The regulation of breathing during muscular exercise. A neuro-humoral theory. /w:/ The Regulation of Human Respiration. ed. D.J.C. Cunningham, B.B. Lloyd, Blackwell Sci. Publ., Oxford, s. 534-547.
22. Dejours P. /1964/. Control of respiration in muscular exercise. /w:/ Handbook of Physiology. sect. 3 - Respiration. ed. W.O. Fenn i H. Rahn, Amer. Physiol. Soc., Washington, D.C., vol. 1:631-648.
23. Dejours P., R. Flandrois, Y. Labrousse, J. Raynaud /1959/. La théorie neuro-humorale de la régulation de la

ventilation au cours de l'exercice musculaire; rôle du stimulus neurogène lié à l'activité motrice et, en particulier, du stimulus proprioceptif.

Compt. Rend. Acad. Sci.. Paris 248:141-143.

24. Dejours P., J.C. Mithoefer, A. Telliach /1955/. Essai de mise en évidence de chémorécepteurs veineux de ventilation. J. Physiol. /Paris/ 47:160-163.

25. Denison D., R.H.T. Edwards, G. Jones, H. Pope /1969/. Direct and rebreathing estimates of the  $O_2$  and  $CO_2$  pressures in mixed venous blood.

Respiration Physiol. 7:326-344.

26. Dennison D., R.H.T. Edwards, G. Jones, H. Pope /1971/. Estimates of the  $CO_2$  pressure in systemic arterial blood during rebreathing on exercise.

Respiration Physiol. 11:196-196.

27. DuBois R.M., W.S. Yamamoto /1969/. Modification of ventilatory response of cross-perfused rat by stirring the blood stream. Federation Proc. 28:338.

28. Edwards M.W., W.S. Yamamoto /1965/. Carbon dioxide ballance and the control of breathing.

/w:/ Physiological Controls and Regulations.

ed. W.S. Yamamoto, J.R. Brobeck, W.B. Saunders, Philadelphia, s. 158-180.

29. Eigen M., K.Kustin, G. Moos /1961/. Die Geschwindigkeit der Hydratation von  $SO_2$  in wasser Lösung.

Z. Physik. Chem. /N.F./ 30:130-136.

30. Eisele J.H., B.C. Ritchie, J.W. Severinghaus /1967/. Effect of the stellate ganglion blockade on the hyperpnoea of exercise. J. appl. Physiol. 22:966-969.

31. Eldridge F.L. /1972/. The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotid body chemoreceptor stimulation.  
J. Physiol. /London/ 222:319-333.
32. Eldridge F.L. /1976/. Expiratory effects of brief carotid sinus nerve and carotid body stimulation.  
Respiration Physiol. 26:395-410.
33. Fitzgerald R.S., N. Gross, R.E. Dutton /1968/. Ventilatory responses to transit acidic and hypercapnic vertebral artery infusions.  
Respiration Physiol. 4:387-395.
34. Forster R.E., E.D. Crandall /1972/. Slow readjustment of plasma pH in blood-CO<sub>2</sub> exchanges.  
Federation Proc. 31:347.
35. Forster R.E., E.D. Crandall /1975/. Time course of exchanges between red cells and extracellular fluid during CO<sub>2</sub> uptake. J. appl. Physiol. 38:710-718.
36. Garg L.C., T.H. Maren /1972/. The rates of hydration of carbon dioxide and dehydration of carbonic acid at 37°.  
Biochem. Biophys. Acta 261:70-76.
37. Gelfand R., C.J. Lambertsen /1973/. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO<sub>2</sub> at normal and high P<sub>O<sub>2</sub></sub>. J. appl. Physiol. 35:903-913.
38. Geppert J., N. Zuntz /1888/. Ueber die Regulation der Atmung. Arch. ges. Physiol. 42:189-245.  
/cyt. wg Kao, 1963/.
39. Gibbons B.H., J.T. Edsall /1963/. Rate of hydration of carbon dioxide and dehydration at 25°  
J. Biol. Chem. 238:3501-3507.

40. Grieb P. /1977/. Arterial and mixed venous blood gases following DNP infusions in rabbits. Experientia /Basel/ - w druku.
41. Gurtner G.H., S.H. Song, L.E. Farhi /1967/. Alveolar-to-mixed venous  $P_{CO_2}$  difference during rebreathing. Physiologist 10:190.
42. Gurtner G.H., S.H. Song, L.E. Farhi /1969/. Alveolar to mixed venous  $P_{CO_2}$  difference under conditions of no gas exchange. Respiration Physiol. 7:173-187.
43. Guyatt A.R., C.J. Yu, B. Lutherer, A.B. Otis /1969/. Studies of alveolar-mixed venous  $CO_2$  tension in anesthetized dogs. Federation Proc. 28:719.
44. Heymans C., E. Neil /1958/. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Little, Brown and Co., Boston, s. 17.
45. Hickam J.B., W.W. Pryor, E.B. Page, R.J. Atwell /1951/. Respiratory regulation during exercise in unconditioned subjects. J. Clin. Invest. 30:503-516.
- /cyt. wg Weil i wsp., 1972/.
46. Hilpert P., D. Schlosser, K. Barbey, H. Bartels /1964/. Regulation of breathing and circulation by the  $O_2$  pressure in mixed venous blood. Pfluegers Arch. 279:1-16.
47. Hilton S.M., N. Joels /1965/. Facilitation of chemoreceptor reflexes during the defence reaction. J. Physiol. /London/ 176:20P-22P.
48. Hink P., O. Hudlická, J. Kučera, R. Payne /1969/. Activation of muscle afferents by nonproprioceptive stimuli. Amer. J. Physiol. 217:1451-1457.

49. Ho C., J.M. Sturtevant /1963/. The kinetics of the hydration of carbon dioxide at 25°.  
J. Biol. Chem. 238:3499-3501.
50. Holmgren A., M.B. McIlroy /1964/. Effect of temperature on arterial blood gas tensions and pH during exercise.  
J. appl. Physiol. 19:243-245.
51. Hornbein T.F., Z.J. Griffo, A. Roos /1961/. Quantitation of chemoreceptor activity: interrelation of hypoxia and hypercapnia. J. Neurophysiol. 24:561-568.
52. Huch A., D. Kötter, R. Loerbrooks, J. Piiper /1969/. O<sub>2</sub> transport in anesthetized dogs in hypoxia, with O<sub>2</sub> uptake increased by 2,4-dinitrophenol.  
Respiration Physiol. 6:187-201.
53. Itada N., R.E. Forster /1973/. Continuous measurement of <sup>18</sup>O<sub>2</sub> exchange between CO<sub>2</sub> and water catalysed by blood red cell carbonic anhydrase. Federation Proc. 32:349.
54. Jankowska L., P. Grieb /1977a/. Blood gases during thermal and pharmacological stimulation of body metabolism in anesthetized rabbits. XXVIII Int. Congr. Physiol. Sci. /Paris/. komunikat.
55. Jankowska L., P. Grieb /1977/. Regulacja nachylenia krzywej dysocjacji hemoglobiny. Acta Physiol. Pol. w druku.
56. Jansen A.H., B.J. Russel, V. Chernick /1975/. Respiratory effects of H<sup>+</sup> and dinitrophenol injections into the brain stem subarachnoid space of fetal lambs.  
Can. J. Physiol. Pharmacol. 53:726-733.
57. Jones N.L., E.M. Campbell, G.J.R. McHardy, B.E. Higgs, M. Clode /1967/. The estimation of carbon dioxide pressure of mixed venous blood during exercise. Clin.Sci. 32:311-327.

58. Jones E.L., E.J.M. Campbell, R.H.T. Edwards, W.G. Wilkoff /1969/. Alveolar-to-blood  $P_{CO_2}$  difference during re-breathing in exercise. J. appl. Physiol. 27:356-360.
59. Kao F.F. /1963/. An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnoea employing cross-circulation techniques. /w:/ The Regulation of Human Respiration. ed. D.J.C. Cunningham, B.B. Lloyd, Blackwell Sci. Publ., Oxford, s. 461-502.
60. Khalifah R.D. /1971/. The carbon dioxide activity of carbonic anhydrase. J. Biol. Chem. 246:2561-2573.
61. Kindermann W., K. Pleschcka /1973/. Phrenic nerve response to passive muscle stretch at different arterial  $CO_2$  tensions. Respiration Physiol. 17:227-237.
62. Kollmeyer K.R., L.I. Kleinman /1975/. A respiratory venous chemoreceptor in the young puppy. J. appl. Physiol. 38:819-826.
63. Lamb T.W. /1966/. Ventilatory response to intravenous and infused carbon dioxide in anesthetized cats. Respiration Physiol. 6:88-104.
64. Lamb T.W. /1968-1969/. Ventilatory response to hind limb exercise in anesthetized cats and dogs. Respiration Physiol. 6:88-104.
65. Lambertsen C.J. /1964/. Effects of drugs and hormones on the respiratory response to carbon dioxide. /w:/ Handbook of Physiology. sect. 3, Respiration. ed. W.O. Fenn, H. Rahn, Amer. Physiol. Soc, Washington, D.C., vol.1:545-555.

66. Lambertsen C.J., R. Gelfand, R.A. Kemp /1965/.  
Dynamic characteristics of several CO<sub>2</sub>-reactive components of the respiratory control system. /w:/ Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation. ed. C. McC. Brooks, F.F. Kao, B.B. Lloyd, Blackwell Sci. Publ., Oxford, s. 211-240.
67. Laszlo G., T.J.H. Clark, H. Pope, E.J.M. Campbell /1971/. Differences between alveolar and arterial P<sub>CO<sub>2</sub></sub> during rebreathing experiments in resting human subjects. Respiration Physiol. 12:36-52.
68. Leusen I. /1963/. Aspects of chemosensitivity of the respiratory center. /w:/ The Regulation of Human Respiration, ed. D.J.C. Cunningham, B.B. Lloyd, Blackwell Sci. Publ., Oxford, s. 207-222.
69. Levine S., W.A. Huckabee /1975/. Ventilatory response to drug-induced hypermetabolism. J. appl. Physiol. 38:827-833.
70. Lewis S.M. /1975/. Awake baboon's ventilatory response to venous and inhaled CO<sub>2</sub> loading. J. appl. Physiol. 39:417-422.
71. Liang S.C., W.B. Hood /1973/. Comparison of cardiac output response to 2,4-dinitrophenol induced hypermetabolism and muscular work. J. Clin. Invest. 52:2283-2292.
72. Liang S.C., W.B. Hood /1976/. Afferent neural pathway involved in the regulation of cardiopulmonary responses to tissue hypermetabolism. Circulation Res. 38:209-214.
73. Linton R.A.F., R. Miller, I.R. Cameron /1976/. Ventilatory response to CO<sub>2</sub> inhalation and intravenous



infusion of hypercapnic blood.

Respiration Physiol. 26:383-394.

74. Lugliani R., B.J. Whipp, G. Seard, K. Wasserman /1971/. Effect of bilateral carotid body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man.

New Engl. J. Med. 285:1105-1111.

75. Maren T.H. /1963/. Carbonic anhydrase kinetics and inhibition at 37°: An approach to reaction rates in vivo.

J. Pharmacol. Exptl. Therap. 139:129-139.

76. Maren T.H. /1967/. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. Physiol. Rev. 47:595-781.

77. Meldrum N.U., F.J.W. Roughton /1933/. Carbonic anhydrase: Its Preparation and properties.

J. Physiol. /London/ 80:113-142.

78. Michel C.C., F.F. Kao /1964/. Use of a cross-circulation techniques in studying respiratory response to CO<sub>2</sub>.

J. appl. Physiol. 19:1070-1074.

79. Mithoefer J.C. /1959/. The inhibition of carbonic anhydrase: Its effect on carbon dioxide elimination by the lungs.

J. appl. Physiol. 14:109-115.

80. Mustafa M.E.K.Y., M.J. Purves /1972/. The effect of CO<sub>2</sub> upon discharge from slowly adapting stretch receptors in the lungs of rabbits. Respiration Physiol. 16:197-212.

81. Parida B., J.M. Senapati, M. Kalia /1969/. Role of carotid body in hyperpnea due to stimulation of muscle receptors in the dog. J. appl. Physiol. 27:519-522.

82. Ponte J., M.J. Purves /1967a/. Ventilation and the CO<sub>2</sub> content of mixed venous blood.

J. Physiol. /London/ 263:148P-149P.

83. Ponte J., M.J. Purves /1976b/. Respiratory responses to inhaled and infused carbon dioxide. Bull. Physiopathol. Resp. 12:252P-253P.
84. Purves M.J. /1966/. The effect of eliminating fluctuations of gas tensions in arterial blood on carotid chemoreceptor activity and respiration. J. Physiol. /London/ 186:63P.
85. Ramsay A.G. /1955/. Muscle metabolism and the regulation of breathing. J. Physiol. /London/ 127:30P.
86. Ramsay A.G. /1959/. Effects of metabolism and anesthesia on pulmonary ventilation. J. appl. Physiol. 14:102-104.
87. Romaniuk J.R., M.Ryba, A. Grotek /1976/. The effects of CO<sub>2</sub> on the components of breathing pattern. Acta Physiol. Pol. 27:215-233.
88. Scarpa A., A. Cecchetto, G. Azzone /1970/. The mechanism of anion translocation and pH equilibration in erythrocytes. Biochim. Biophys. Acta 219:179-188.
89. Scheid P., J. Teichmann, F. Adaro, J. Piiper /1972/. Gas-blood CO<sub>2</sub> equilibration in dog lungs during rebreathing. J. appl. Physiol. 33:582-588.
90. Shen T.C.R., W.H. Hauss /1939/. Influence of dinitrophenol 1-2-4, dinitro-orthocresol 1-2-4 and paranitrophenol upon the carotid chemoreceptors in the dog. Arch. Intern. Pharmacodyn. 63:251-258. /cyt. wg Liang i Hood, 1973/.
91. Slater E.C. /1962/. Mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation by nitrophenols. Comp. Biochem. Physiol. 4:281-307.

92. Soni J., K.A. Feisal, A.B. DuBois /1963/. The rate of intrapulmonary blood-gas exchange in living animals. J. Clin. Invest. 42:16-23.
93. Storey W.F., J. Butler /1963/. Evidence that  $P_{CO_2}$  of mixed venous blood is not a regulator of ventilation during exercise. J. appl. Physiol. 18:345-348.
94. Swanson G.D. /1977/. List do redakcji. J. appl. Physiol. 40:651.
95. Travis D.M., C. Wiley, T.H. Maren /1966/. Respiration during chronic inhibition of renal carbonic anhydrase: further observations on pharmacology of 2-benzosulfonamido-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide /CL11,336/, acetazolamide and methazolamide. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 151:464-481.
96. Wang S.C., L.F. Nims /1948/. The effect of various anesthetics and decerebration on the  $CO_2$  stimulating action on respiration in cats. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 92:187-195.  
/cyt. wg Flórez i Borison, 1969/.
97. Wasserman K. /1977/. List do redakcji. J. appl. Physiol. 40:651-652.
98. Wasserman K., B.J. Whipp, R. Casaburi, D.J. Huntsman, J. Castagna, R. Lugliani /1975/. Regulation of arterial  $P_{CO_2}$  during intravenous  $CO_2$  loading. J. appl. Physiol. 38:651-656.
99. Wasserman K., B.J. Whipp, J. Castagna /1974/. Cardiodynamic hyperpnoea: hyperpnoea secondary to cardiac output increase. J. appl. Physiol. 36:457-464.

- 100.. Wildenthal K., D.S. Mierzwiak, N.S. Skinner, J.H. Mitchell /1968/. Potassium-induced cardiovascular and ventilatory reflexes from the dog hindlimb. Amer. J. Physiol. 215:542-548.
101. Weil J.V., E. Byrne-Quinn, I.E. Sodal, J.S. Kline, R.E. McCullogh, G.F. Filley /1972/. Augmentation of chemosensitivity during mild exercise in normal man. J. appl. Physiol. 33:813-819.
102. Williams T.F., R.W. Winters, J.R. Clapp, W. Hollander, L.G. Welt /1958/. Effects of 2,4-dinitrophenol on respiration in the dog. Amer. J. Physiol. 193:181-188.
103. Wolff C.B. /1976/. The effects on tidal volume of the timing of  $P_{aCO_2}$  oscillations relative to respiration in anesthetized cats breathing air and a 5%  $CO_2$  mixture in alternate breaths. J. Physiol./London/ 263:146P-147P.
104. Yamamoto W.S. /1960/. Mathematical analysis of the time course of alveolar  $CO_2$ . J. appl. Physiol. 15:215-219.
105. Yamamoto W.S. /1962/. Transmission of information by the blood stream with particular reference to carbon dioxide. Biophys. J. 2:143-159.
106. Yamamoto W.S., M.I. Edwards /1960/. Homeostasis of carbon dioxide during intravenous infusion of carbon dioxide. J. appl. Physiol. 15:807-818.