

Juliusz TOKARSKI

### Niektóre cechy odruchowego działania noradrenaliny na serce żaby

Некоторые черты рефлекторного действия норадrenalина на сердце лягушки

Some Characteristic Reflex Influences of Noradrenaline on the Frog Heart

Ograniczenie bezpośredniego działania noradrenaliny na mięsień sercowy (2, 3, 4, 6, 12, 15, 16, 18, 21) łączy się często z paradoksalnym zjawiskiem zwolnienia lub zatrzymania akcji serca, którego podłożem jest odruch kardiainhibicyjny (1, 9, 15, 17, 20). U zwierząt posiadających wysoko zorganizowany układ baroreceptyjny, znaczne podniesienie ciśnienia krwi przez noradrenalinę stanowi wystarczająco silny bodziec dla uruchomienia odruchów depresyjnych. W związku z tym użycie noradrenaliny może być pożyteczną metodą swoistego pobudzenia baroreceptorów (7, 8, 9, 10, 11), zwłaszcza w tych przypadkach, w których utrudnione jest użycie innych bardziej bezpośrednich metod.

Według niektórych autorów tętnice związane rozwojowo z pierwotnymi łukami skrzelowymi stają się w toku filogenezy miejscem szczególnie predystynowanym do odbioru bodźców zarówno mechanicznych, jak i chemicznych (5, 22). Traktowanie receptorów naczyniowych jako układu filogenetycznie starego znajduje pełne potwierdzenie w odniesieniu do chemoreceptorów. U żaby w okolicy aortalnej powstaje wyraźnie ukształtowany twór kłębkowy, który wydaje się być strukturalnym podłożem odbioru bodźców chemicznych. Jednakże w zakresie układu baroreceptyjnego brakuje zarówno konkretnych danych anatomicznych, jak również obserwacji fizjologicznych, które wskazywałyby na istnienie u żab i innych płazów typowych odruchów baroreceptyjnych. Zagadnienie rozwoju i czułości baroreceptorów u płazów nie jest dotąd w pełni wyjaśnione. Brak również danych na temat działania noradrenaliny na mięsień sercowy tych zwierząt. Przypuszczając, że oba te zagadnienia łączą się z sobą, w niniejszej pracy podjęto próbę charakterystyki zachowania się akcji serca po podaniu noradrenaliny i określenia bliższych właściwości tej reakcji. Sądono, że badania te mogą przyczynić się do wyjaśnienia niektórych problemów związanych z filogenezą recepcji naczyniowej.

#### METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na 144 ukrwionych nienarkotyzowanych żabach wżgórzowych (jesiennych) gatunku *Rana temporaria*. Obserwowano zmiany akcji serca występujące po podaniu noradrenaliny. Preparat z odsłoniętym mięśniem

sercowym umieszczano w komorze wilgotnej. Akcję serca notowano kardiograficznie. Noradrenalinę Levonor-Polfa w roztworze 1:1000 wstrzykiwano do grzbietowych worków limfatycznych w ilości 0,2 do 2,0 mg. Stopień nasilenia reakcji oceniano na podstawie pomiaru okresu utajonego pobudzenia, oraz czasu trwania reakcji.

Badania przeprowadzano w trzech grupach doświadczalnych obejmujących: 1) zwierzęta normalne (z zachowanym nerwem błędnym), 2) zwierzęta wagotomizowane, 3) zwierzęta atropinizowane. W grupie zwierząt normalnych starano się ustalić podstawowy typ reakcji występujący po noradrenalinie. W części doświadczeń tej grupy badano zmiany nasilenia reakcji, występujące pod wpływem różnych dawek tego środka. Do doświadczeń wybierano tylko te zwierzęta, które na dawkę 0,25 mg reagowały zatrzymaniem akcji serca, trwającym nie dłużej niż 3 sekundy; reakcję tę uznano za progową. Kolejne, wzrastające dawki noradrenaliny ustalono na 0,25; 0,50; 1,0; 2,0 mg. W celu uniknięcia kumulacji kolejnych dawek u jednego zwierzęcia podawano tylko dwie dawki. U różnych zwierząt stosowano wszystkie możliwe kombinacje wielkości i kolejności dawek. Każdą z 16 możliwych kombinacji powtarzano trzykrotnie (u różnych zwierząt). Łącznie próby z różnymi dawkami przeprowadzono na 48 zwierzętach. Otrzymany materiał porównywano statystycznie.

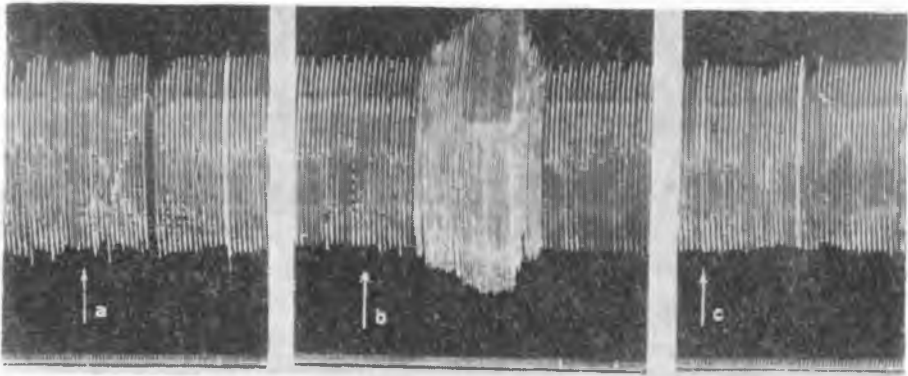
Wagotomię przeprowadzano przez obustronne przecięcie nerwów błędnych. Farmakologiczne wyłączenie działania nerwu błędnego starano się uzyskać przez domięśniowe podanie 0,1% roztworu atropiny w ilości 0,5 mg. W doświadczeniach kontrolnych stosowano płyn fizjologiczny oraz adrenalinę podawane do worków limfatycznych. Typową reakcją mięśnia sercowego na dawkę 0,5 mg adrenaliny porównywano z efektami uzyskiwanymi pod wpływem noradrenaliny.

#### WYNIKI

U żab z zachowanym nerwem błędnym po podaniu noradrenaliny nie udało się nigdy zaobserwować efektów wskazujących na aktywację mięśnia sercowego. Natomiast w około 80% przypadków występowało zahamowanie akcji serca, najczęściej w postaci krótkotrwałego zatrzymania. Tylko sporadycznie obserwowano zwolnienie czynności mięśnia sercowego. Zwracały uwagę przy tym dość znaczne różnice osobnicze we wrażliwości badanych preparatów. Najmniejsza dawka noradrenaliny, która wywoływała efekt inhibicyjny, wahała się u różnych zwierząt od 0,25 do 0,8 mg.

Ryc. 1 ilustruje działanie noradrenaliny w dawce 0,25 mg. Iniekcja tego środka wywoływała w tym przypadku krótkie zatrzymanie akcji serca pojawiające się po 16-sekundowym okresie utajonego pobudzenia (ryc. 1a). Kontrolne podanie płynu fizjologicznego nie powodowało widocznych zmian w kardiogramie (ryc. 1b). Podanie adrenaliny wywoływało typowe przyspieszenie akcji serca oraz zwiększenie energii skurczu komorowego (ryc. 1c).

Zwiększenie dawki noradrenaliny ponad wartości progowe łączyło się ze skróceniem okresu utajonego pobudzenia oraz wydłużeniem czasu



Ryc. 1. Dziaanie 0,25 mg noradrenaliny i 0,5 mg adrenaliny na akcjê serca żaby in situ, oraz kontrolne podanie plynu fizjologicznego; 1 — kardiogram, 2 — moment iniekcji (strzałki), 3 — czas w sekundach.

The effect of 0.25 mg noradrenaline and 0.5 mg adrenaline on the frog cardiac action and the control injection of physiological solution; 1 — cardiogram, 2 — injection (arrows), 3 — time in sec.

reakcji. Jednakże zależność ta utrzymywała się tylko w pewnych granicach. Jak wynika z tab. 1 podwojenie dawki progowej przeszło dwukrotnie skracając latencję i prawie w tej samej proporcji przedłużało reakcję. Natomiast zastosowanie dawek większych nie wpływało już na reakcję w sposób statystycznie istotny. Czas trwania reakcji przy dawkach 1,0 i 2,0 mg ulegał nawet pewnemu skróceniu w stosunku do dawki 0,5 mg.

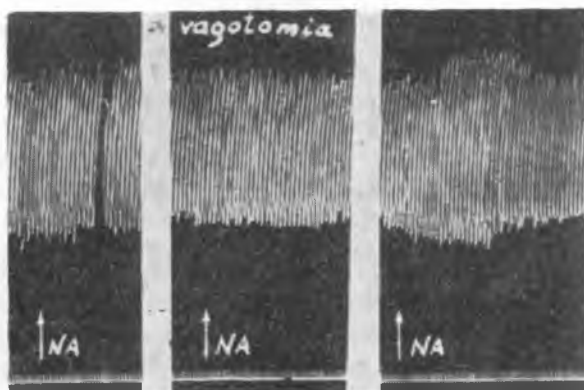
Tab. 1. Zależność między dawką noradrenaliny a reakcją inhibicyjną  
Relation between the dose of noradrenaline and inhibitory reaction

	Dawka noradrenaliny w mg Dose of noradrenaline in mg			
	0,25 *	0,50	1,0	2,0
Latencja w sek. Latency in sec.	15,21 ± 0,32 ** (14,47—15,95)	6,90 ± 0,54 (5,71—8,09)	5,12 ± 0,48 (4,02—6,22)	4,75 ± 0,83 (2,84—6,66)
Czas trwania reakcji w sek. Duration of response in sec.	2,27 ± 0,14 (1,95—2,59)	4,27 ± 0,36 (3,44—5,10)	4,00 ± 0,25 (3,43—4,57)	3,64 ± 0,23 (3,11—4,17)

\* — dawka progowa (liminal dose)

\*\* — średnia i bł. st. reakcji z 12 pomiarów (mean and standard error of reaction from 12 responses)

Żaby wago tomizowane. Przekięcie nerwu błędnego albo w ogóle znośilo reakcję serca na noradrenalinę, albo też (w nielicznych przypadkach) dochodziło do aktywacji mięśnia sercowego — przyspieszenia lub wzrostu amplitudy skurczów. Spośród 22 żab, u których przecinano nerw błędny, ani razu po noradrenalinie nie zanotowano efektu inhibicyjnego (stałe występującego u zwierząt normalnych). U 17 żab akcja serca nie ulegała zmianie, natomiast u 4 osobników spostrzeżono wzrost energii skurczu komorowego, w jednym przypadku otrzymano przyspieszenie akcji serca. Działanie noradrenaliny przed i po wago tomii ilustruje ryc. 2. Dawka 0,5 mg noradrenaliny, która przed prze-



Ryc. 2. Reakcja na noradrenalinę przed i po wago tomii; objaśnienie jak na ryc. 1  
Reaction to noradrenaline before and after vagotomy; explanation as in Fig. 1

cięciem nerwu błędnego działała kardiainhibicyjnie, po zastosowaniu tego zabiegu pozostawała bez widocznego wpływu. Zwiększenie dawki noradrenaliny do 0,9 mg łączyło się ze wzrostem skurczu komorowego, czego w tym preparacie przed wago tomią nie obserwowano.

Żaby atropinizowane. U 14 zwierząt, którym podano 0,5 mg atropiny, w 12 przypadkach reakcja „po-noradrenalinowego” zahamowania wypadła całkowicie. W jednym przypadku otrzymano efekt aktywujący, w jednym zaś inhibicyjny. W tych ostatnich dwóch preparatach podano dodatkowo 0,5 mg atropiny tak, że zwierzęta otrzymały łącznie po 1 mg tego środka. Po zwiększeniu dawki atropiny reakcja aktywująca na noradrenalinę utrzymywała się w dalszym ciągu, natomiast preparat wykazujący reakcję inhibicyjną stawał się areaktywny.

Zbiorcze, ilościowe zestawienie różnych typów reakcji w poszczególnych grupach doświadczalnych przedstawiono na tab. 2.

Tab. 2. Ilościowe zestawienie różnych typów reakcji po podaniu noradrenaliny  
 Quantitative comparison between the different types of reactions after noradrenaline injection

Grupa doświadczalna Experimental group	Typy reakcji (liczebność) Types of reactions (number)			Liczebność (łącznie) Number of subjects
	inhibicja inhibition	aktywacja activation	brak odpowiedzi lack of response	
Norma Norm	87	—	21	108
Wagotomia Vagotomy	—	5	17	22
Atropinizacja Atropinization	1	1	12	14

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Na podstawie przedstawionych wyników można sądzić, że zahamowanie akcji serca po podaniu noradrenaliny ma charakter typowego odruchu kardioinhibicyjnego. Przemawiają za tym zarówno skutki wagotomii, jak również atropinizacji zwierzęcia. W obu przypadkach dochodzi do wypadnięcia reakcji. Ciągłość nerwu błędnego, lub jego funkcjonalna sprawność zdają się być zasadniczym czynnikiem warunkującym wystąpienie reakcji.

Odruchowe reakcje uzyskane po podaniu noradrenaliny są dosyć słabe i krótkotrwałe, zwłaszcza w porównaniu z nasileniem odruchów kardioinhibicyjnych otrzymywanych na drodze pobudzenia aferentnego. Okres zatrzymania akcji serca po noradrenalinie nie przekraczał nigdy 7 sekund, zaś średnia wartość reakcji maksymalnej zamykała się w granicach 4 sekund. Odruchowe zahamowanie akcji serca u żaby, wywołane w typowy sposób — przez drażnienie nerwów aferentnych, lub pobudzenie pól recepcyjnych — trwa zwykle kilkadziesiąt sekund (23). Te dość znaczne różnice między typowymi odruchami a reakcją po-noradrenalinową mogłaby wynikać z dwóch przyczyn: albo z niewielkiej czułości baroreceptorów żaby, albo też z przeciwstawnego wpływu wywieranego przez nor-adrenalinę bezpośrednio na mięsień sercowy, równoległe z działaniem odruchowym. Każda z tych możliwości wydaje się być jednakowo prawdopodobna. Po wagotomii w około 25% przypadków występowały w naszych doświadczeniach reakcje typu aktywującego, których nie obserwowano nigdy u zwierząt normalnych. Podobny zresztą wpływ wagotomii opisywano również u zwierząt wyższych (2, 20). Trudno jed-

nakże przypuścić, by bezpośrednie działanie noradrenaliny było wyłącznie odpowiedzialne za osłabienie reaktywności odruchowej po tym środku. Przyjmując więc, że obecność baroreceptorów u żaby zdaje się być oczywista w świetle przytoczonych faktów, należy się równocześnie liczyć z niewielką czułością tego układu. Wskazywałoby to z jednej strony, że w mechanoreceptory naczyniowe pojawiają się w rozwoju filogenetycznym stosunkowo wcześniej jednakże pełna ich sprawność regulacyjna rozwija się dopiero u zwierząt wyższych.

#### WNIOSKI

1. Noradrenalina wywołuje u żaby krótkotrwałe zahamowanie akcji serca.
2. Reakcja ta wypada po wagotomii i atropinizacji, co wskazuje na odruchowy charakter zjawiska.
3. Fakty powyższe zdają się świadczyć o istnieniu u żaby prymitywnego układu reagującego na zmiany ciśnienia krwi.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Ahlquist R. P.: *Amer. J. Physiol.*, **153**, 586—600, 1948.
2. Ahlquist R. P., Taylor J. P., Rawson C. W. jr., Sydow V. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **110**, 352—360, 1954.
3. Barcroft H., Konzett H.: *J. Physiol.*, **110**, 194—204, 1949b.
4. Barcroft H., Konzett H.: *Lancet* 147—148, 1949c I.
5. Czernigowski W. N.: *Usp. Sowrem. Biol.* **23**, 215—240, 1947.
6. Dresel P. E., Mc Cannell K. L., Nickerson M.: *Circulation Res.* **240**, 85—92, 1960.
7. Eckstein J. W., Abboud F. M.: *Am. Heart. J.*, **63**, 119—135, 1962.
8. Engelhardt A., Schumann H. J.: *Reihe Arzneimittel — Forsch* **3**, 205—208, 1953.
9. Gellhorn E., Redgate E. S.: *Arch. Internat. Physiol. Bioch.*, **66**, 145—159, 1958.
10. Gellhorn E.: *Acta Neurovegetativa* **20**, 181—184, 1959.
11. Gellhorn E.: *Arch. Internat. Physiol. Bioch.* **67**, 59—77, 1959.
12. Gilbert J. L., Lange G., Polevoy I., Mc C. Brooks C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **123**, 9—15, 1958.
13. Goldenberg M., Pines K. L., Baldwin E. F., Greene D. G., Roh C. E.: *Amer. J. Med.* **5**, 792—806, 1948.
14. Gollwitzer-Meier K. L., Witzleb E.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **255**, 469—475, 1952.
15. Heymans C., G. van den Huvel-Heymans: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **83**, 520—528, 1950.
16. Kroneberg G., Rönicke G.: *Klin. Wschr.*, **28**, 353—356, 1950.
17. Landgren S., Neil E., Zotterman Y.: *Acta Physiol. Scand.* **25**, 24—37, 1952.

18. Lansing A. M., Stevenson J. A. F.: *Am. J. Physiol.* **193**, 289—293, 1958.
19. Levy B., Ahlquist R. P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **110**, 352—360, 1954.
20. Nathanson M. H., Miller H.: *Circulation* **6**, 238—244, 1952.
21. Roberts J., Standaert F., Kim Y. I., Riker W. F. jr.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **117**, 374—384, 1956.
22. Rodionow J. M.: *Biul. Exp. Med.* **47**, 3—6, 1959.
23. Tokarski J.: *Folia Biologica*, **4**, 397—422, 1966.

Otrzymano 10 IX 1970.

## РЕЗЮМЕ

Норадреналин вызывает у ненаркотированной лягушки кратковременное приостановление сердечной деятельности. Отсутствие реакции после ваготомии и атропина указывает на рефлекторный характер явления. Вышеуказанные факты свидетельствуют о том, что лягушка имеет примитивный прессорецепторный механизм.

## SUMMARY

The injection of noradrenaline in the unanesthetized thalamic frogs evokes an inhibition of the cardiac action. Since the reaction disappears after vagotomy and atropinization, the cardioinhibitory reflex seems to be the cause of these effects. It is assumed that this after-noradrenaline response is based on the primary pressoreceptory mechanism.

