
Z Zakładu Patologii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr Jarosław Billewicz-Stankiewicz

J a r o s ł a w B I L L E W I C Z - S T A N K I E W I C Z

Zagadnienie histaminy w fizjologii prawidłowej i patologicznej

**Проблема гистамина в нормальной и патологической
физиологии**

The problem of histamine in normal and pathologic physiology

Od czasu badań P o p i e l s k i e g o nad wazodilatyną, a następnie utożsamieniu jej z histaminą, stało się wiadome, że histamina jest pospolitym składnikiem ustroju zwierząt wyższych i człowieka i stąd datuje się wzrastające zainteresowanie jej znaczeniem w fizjologii i patologii. Piśmiennictwo, dotyczące histaminy, liczy tysiące pozycji. Jej działanie biologiczne jest bardzo wyraźne, a pomimo to okazało się, że wyjaśnienie mechanizmu działania histaminy i udowodnienie udziału w różnych procesach fizjologicznych napotyka często na znaczne trudności. Nagromadzone spostrzeżenia, które zdawały się ugruntowywać nasze poglądy na szereg zagadnień w sposób nie budzący wątpliwości, w nowszych badaniach nie zostały potwierdzone, przez co pozostaje szereg kwestii wciąż otwartych dla dyskusji i oczekuje na dalsze prace doświadczalne. Nic dziwnego, że zagadnienie histaminy pomimo tego, iż jest już dość dawne, zawsze żywo zajmuje uwagę badaczy i stanowi jeden z ważniejszych przedmiotów zainteresowań współczesnej fizjologii.

Histamina powstaje w różnych narządach i pod tym względem jest przeciwieństwem adrenaliny i acetylocholin, które są wytwarzane przez określone składniki tkankowe. Histamina nie mieści się ani w definicji hormonu S t a r l i n g a, ani w pełni nie odpowiada kryteriom mediatora, ani też wprowadzonemu przez G l e y a pojęciu parahormonów będących produktami ubocznymi prze-

miany materii. Dużo autorów przychyła się do wprowadzonego przez Feldberga określenia hormonu tkankowego, co jest ostrożnym zdefiniowaniem roli histaminy jako hormonu w najszerzym znaczeniu tego słowa.

Z punktu widzenia działania biologicznego histamina posiada szereg bardzo wyraźnych cech, tym nie mniej jej stanowisko i udział w prawidłowych czynnościach ustroju dotychczas zostały mało poznane. Do dziś dnia nie posiadamy właściwie żadnych niezbitych dowodów, że jest ona czynnikiem regulującym czynności narządów i współdziałającym w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego ustroju. Jesteśmy natomiast świadkami, że w szeregu zjawisk patologicznych zaburzenia równowagi organizmu są następstwem gromadzenia się histaminy w tkankach i jej przenikania do cieczy ustrojowych.

Ze względów zrozumiałych w niniejszej pracy podać mogę nie-duży tylko wycinek z całokształtu zagadnienia.

Na początku poruszę jeden z najbardziej interesujących problemów, a mianowicie, jakie jest znaczenie histaminy w czynności układu nerwowego. W związku z tym badania szły w dwóch kierunkach. Z jednej strony należało wyjaśnić, czy można uważać histaminę za mediator, uwalniający się z zakończeń nerwowych lub połączeń stykowych (synaps) w czasie drażnienia niektórych włókien nerwowych. Z drugiej strony starano się wykazać, że histamina jest swoistym bodźcem, działającym na zakończenia nerwowe w wyniku jej wytwarzania w tkankach, poddanych działaniu czynników uszkadzających.

Pierwszą część zagadnienia starano się rozwiązać również w ten sposób, że badano rozmieszczenie histaminy w różnych częściach układu nerwowego. Spodziewano się, że na tej drodze uda się pośrednio wyciągnąć wnioski co do jej znaczenia dla czynności układu nerwowego.

Jednym z pierwszych, którzy zajęli się określeniem zawartości histaminy w układzie nerwowym był Kwiatkowski. Posługując się jako sprawdzianami (testami) biologicznymi jelitem cienkim morskiej świnki i ciśnieniem krwi kota zatrutego atropiną, stwierdził największe ilości histaminy w nerwach czuciowych, mniejsze w ruchowych, a nieznaczne tylko w korzonkach rdzeniowych i rdzeniu.

Euler badania swe przeprowadzał na świeżej tkance nerwowej wołu i przekonał się, że stężenie histaminy waha się w dużych

granicach od 1,5 do 98 mikrogramów na gram tkanki. Najuboższy jest układ nerwowy środkowy, zaś najwięcej histaminy zawierają pozazwojowe włókna współczulne. Zawartość histaminy w innych częściach układu nerwowego wykazuje wartości pośrednie.

Rozmieszczenie histaminy w układzie nerwowym badali również R y w k i n a oraz C i c a r d o i S t o p p a n i. Ci ostatni stwierdzili stosunkowo wysokie liczby stężenia histaminy w układzie środkowym psa, owcy i krowy, sięgające 15—20 mikrogramów/g tkanki. H a r r i s, J a c o b s o n i K a h l s o n znaleźli znaczne ilości histaminy w tej części podstawy mózgu, która sąsiaduje z przyśadką oraz w wyniosłości przyśrodkowej (*eminentia mediana*). Autorzy wyrażają przypuszczenie, że histamina odgrywa tu rolę mediatora.

Według W e r l e g o i P a l m a tkanka nerwowa (zwój gwiaździsty) posiada zdolność wytwarzania histaminy z histydyny i zawiera najprawdopodobniej histydyno-dekarboksylazę, jak również histaminazę.

Przecięcie nerwu i jego następce zwyrodnienie według K w i a t k o w s k i e g o prowadzi do zwiększenia, zaś według E u l e r a do zmniejszenia zawartości histaminy. Natomiast W e r l e i W e i c k e n po przejściowym początkowym wzroście stwierdzili stopniowy spadek zawartości histaminy poniżej wartości prawidłowych w 7—8 dniu po przecięciu nerwu.

E u l e r i A s t r ö m drażniąc *in vitro* izolowany nerw śledzionowy wołu, pobrany natychmiast po zabiciu zwierzęcia, wykazali przechodzenie do płynu Tyrode'a substancji, mającej właściwości biologiczne histaminy.

Jest oczywiste, że z doświadczeń, wykonanych na nerwie izolowanym, pozbawionym normalnej łączności z ustrojem nie można wyciągnąć bezpośrednich wniosków, dotyczących istnienia mediatora, umożliwiającego przenoszenie impulsów z nerwu na narząd wykonawczy.

Według P a r r o t a pojawianie się histaminy w drażnionej tkance nerwowej należy uważać raczej za przejaw ogólnych właściwości metabolicznych tej tkanki, a zwłaszcza przemiany histydyny. Z drugiej strony, jak wynika z oznaczeń histaminy w hydrolizowanych wyciągach, można przypuszczać, że istnieje ona w tkance nerwowej w postaci nieczynnej, związanej z białkami. Badając chemizm przewodnictwa nerwowego N a c h m a n s o h n uważa za konieczne założyć istnienie aminokwasu pochodnego

imidazolu, który wchodziłby w skład cholinesterazy. Być może łączy się to z zagadnieniem histaminy (P a r r o t). Badając zawartość histaminy w innych narządach przekonano się, że jej stężenie w tkance nerwowej jest wprawdzie wyższe od stężenia w cieczach ustrojowych, lecz mniej więcej tej samej wielkości co w innych narządach, przy czym zawartość histaminy w płucach jest nawet wyższa. Z tego wynika, że rozmieszczenie histaminy w ustroju nie wykazuje jakiejś wybiórczej przewagi na korzyść tkanki nerwowej.

W związku z większą zawartością histaminy w nerwach rozszerzających naczynia jak również pozazwojowych włóknach współczulnych K w i a t k o w s k i a później E u l e r wyrazili przypuszczenie istnienia układu histaminergicznego zespolonego anatomicznie z układem współczulnym.

Okazuje się jednak, że jeżeli w poszczególnych rodzajach włókien uwzględnimy grubość osłonki nerwowej, nie zawierającej histaminy, wówczas dużą stosunkowo zawartość histaminy we włóknach współczulnych można uznać raczej za pozorną w następstwie nieznacznej grubości osłonek tych włókien. (W e r l e i P a l m).

Zagadnienie histaminy jako mediatora, pośredniczącego w przewodzeniu podnieć, powstało w związku z antidromowym drażnieniem obwodowego końca przeciętego korzonka tylnego. Jak ogólnie wiadomo, prowadzi to do rozszerzania się naczyń, zwężenia oskrzeli, wzmaganie ruchów żołądka i wydzielania soku żołądkowego. Zjawisko rozszerzania się naczyń w wyniku antidromowego drażnienia było oddawna przedmiotem uwagi badaczy (S t r i c k e r, G ä r t n e r, M o r a t, W e r z i l o w, B a y l i s s, L a n g l e y). Jednak do dziś dnia nie udało się w sposób bezsporny wyjaśnić jego mechanizmu.

Wykazano, że przy uogólnionych odruchach rozszerzania naczyń, pochodzących czy to z zatoki szyjnej, czy też łuku aorty, drogi odśrodkowe przebiegają przez korzonki tylne (B a y l i s s, F o f a n o v i T s c h a l u s s o v, T o u r n a d e i M a l m é j a c), zaś B a c q, B r o u h a i H e y m a n s przekonali się, że uogólnione odruchy rozszerzania naczyń u psa znikają po sympatektomii.

Pierwsi, którzy wysunęli hipotezę o powstawaniu w tkankach substancji podobnej do histaminy pod wpływem antidromowo przebiegającego impulsu nerwowego, byli L e w i s i M a r v i n. Autorzy ci dopatrzyli się podobieństw ze zjawiskiem opisanym przez

L e w i s a u człowieka, a występującym po wstrzyknięciu śródskórnym histaminy. Rozszerzenie naczyń w obu przypadkach następuje po takim samym czasie utajenia, a maksymalne nasilenie przekrwienia i jego znikanie zachodzą w obu przypadkach powoli. L e w i s i M a r v i n sądzą, że substancja histaminopodobna powstaje pod wpływem podniety nerwowej nie w ścianie naczynia, lecz w komórkach skóry. Porównując reakcję naczyń, wywołaną przez drażnienie włókien parasympatycznych, autorzy zwracają uwagę na krótki czas utajenia, szybkie jej zanikanie i na to, że czasowe zatrzymanie krążenia nie opóźnia wystąpienia odczynu, jak to ma miejsce po śródskórnym wprowadzeniu histaminy.

K i b j a k o w stwierdził, że krew, odciekająca z żył kończyny królika czy też kota w czasie drażnienia korzonków tylnych, posiada właściwości rozszerzania naczyń izolowanego ucha królika oraz obniżania ciśnienia krwi u kota.

To były pierwsze eksperymentalne dowody humoralnej istoty opisywanego zjawiska.

Efektowne doświadczenia, wykazujące humoralną genezę rozszerzania naczyń, wykonał U n g a r i współpracownicy. Autor ten wpadł na pomysł użycia, jako sprawdzianu biologicznego, czynności wydzielniczej żołądka, szczególnie czule reagującej na histaminę. Aby wyłączyć ewentualne działanie acetylocholiny, zatruwał psy dużymi dawkami atropiny. Okazało się, że drażnienie obwodowego końca przeciętego nerwu udowo-goleniowego wewnętrznego (*n. saphenus int.*), zawierającego włókna rozszerzające, biegnące przez korzonki tylne, prowadzi do wzmożenia sekrecji żołądka, przy czym wydzielany sok podobny jest swym składem do soku po histaminie. Humoralne pochodzenie sekrecji żołądkowej udowodnili autorzy w ten sposób, że w czasie drażnienia nerwu i po drażnieniu zamykali światło żyły udowej na przeciąg dziesięciu minut, co powodowało brak wydzielania soku żołądkowego.

Analogiczne doświadczenia wykonano z drażnieniem nerwu trzewnego i nerwu przeponowego (U n g a r i wsp.) i uzyskano podobne wyniki. Ponieważ nie jest znana inna substancja poza histaminą, która w dawkach tak nieznacznych powoduje podobne wzmożenie wydzielania soku żołądkowego, można było z dużą pewnością uznać wydzielanie histaminy w trakcie antidromowego drażnienia włókien za udowodnione. Dalsze jednak prace U n g a r a i P a r r o t a wykazały, że pomimo bardzo daleko idących pod-

bieństw między histaminą a mediatorem, powstającym w czasie antidromowego drażnienia, istnieją pewne różnice, które nasuwają wątpliwości, czy istotnie obie substancje są identyczne. Podobieństwa są następujące: obie obniżają ciśnienie krwi, pobudzają wydzielanie żołądkowe, kurczą jelita. Obie zachowują swoją aktywność w osoczu krwi przez kilka godzin, są rozpuszczalne w alkoholu etylowym i dializują przez błonę celofanową, obie adsorbowane są przez węgiel zwierzęcy, tracą swoją aktywność po zagotowaniu, w końcu obie są hamowane przez piperydynometrylobenzodioksan (933F) w tym samym stężeniu. Jednak substancja, powstająca w czasie drażnienia korzonków tylnych, w przeciwieństwie do histaminy działa słabiej na jelito psa niż na jelito morskiej świnki, przy czym czas jej utajonego działania jest o wiele krótszy. Skurcz pohistaminowy jelita morskiej świnki utrzymuje się w obecności atropiny w stężeniu 5×10^{-7} , co nie odnosi się do skurczu jelit, wywołanego przez mediator.

Histamina, w przeciwieństwie do mediatora, zostaje zaadsorbowana na permutycie i, co najważniejsze, jest oporna na kilkugodzinne gotowanie w środowisku kwaśnym, co nie odnosi się do mediatora.

W dalszych doświadczeniach, gdy zaczęto oznaczać mediator nie w osoczu, lecz we krwi całkowitej, znowu powstało pytanie, czy jednak nie mamy do czynienia z histaminą. (Ungar i Parrot, Kwiatkowski, Ibrahim, Stella i Talaat). Okazało się, że we krwi całkowitej po zadrażnieniu korzonków tylnych zwiększa się w granicach od 2 do 18 razy substancja, która jest oporna na gotowanie w środowisku kwaśnym. Ponieważ jednak równocześnie z rozszerzeniem naczyń zachodzi możliwość wzrostu liczby niektórych składników upostaciowanych krwi, zawierających znaczne ilości histaminy, fakt zwiększania się zawartości histaminy we krwi całkowitej nie może być niezbitym dowodem, że ona właśnie jest mediatorem powodującym rozszerzenie naczyń.

Z prac Lewisa wynika, że nie można również utożsamiać mediatora z acetylocholiną. Acetylocholina ulega szybszemu rozpadowi nie posiada tak długiego czasu utajonego działania i nie zostaje inaktywowana przez 933F w stężeniu 10^{-5} . Mediator kurczy wprawdzie mięsień grzbietowy pijawki, zatruty ezeryną, lecz nie zostaje rozłożony przez cholinesterazę (Wybauw, Gaddum i Kwiatkowski). Poza tym ezeryna nie wzmaga rozsze-

rzenia naczyń w wyniku drażnienia antidromowego korzonków tylnych. Wobec tego Dale, broniący przez długi czas tezy cholinergicznego pochodzenia wazodilatacji, zrezygnował ostatecznie z tego poglądu.

Wraz z odkryciem środków przeciwhistaminowych powstała możliwość ich zastosowania w doświadczeniach nad omawianym zagadnieniem.

Okazuje się, że po podaniu anterganu drażnienie u psa tylnych korzonków powoduje rozszerzanie naczyń tylnej kończyny z taką samą intensywnością jak przed anterganem, podczas gdy histamina podana dożylnie w tych warunkach traci swoje działanie na naczynia (Parrot i Leffebvre). Podobne wyniki uzyskano także z pyribenzaminą (Frumin, Ngai i Wang) oraz w doświadczeniach na uchu królika z mepyraminą (Holton i Perry). Jedynie Ibrahim, Stella i Talaat stosując różne środki przeciwhistaminowe jak antistinę, mepyraminę i pyribenzaminę stwierdzili bardzo znaczne osłabienie reakcji rozszerzania się naczyń pod wpływem drażnienia korzonków tylnych.

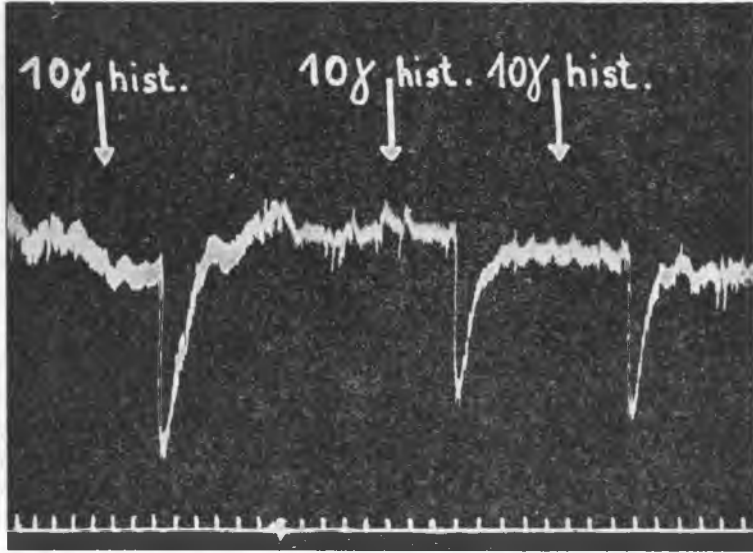
Zasadnicze wrażenie z większości opisanych doświadczeń jest to, że istnieje rozbieżność w działaniu środków przeciwhistaminowych na mediator i histaminę. Rozszerzanie się naczyń pod wpływem antidromowego drażnienia nie zostaje zniesione przez środki przeciwhistaminowe, natomiast całkowicie zobojętnione jest działanie histaminy, wprowadzanej dożylnie.

Fakty te przemawiają za tym, że nie można utożsamiać mediatora z histaminą.

Obstając przy tezie, że mediator jest identyczny z histaminą, można byłoby wyjaśnić przyczynę tej rozbieżności w sposób następujący. Histamina, uwalniana w zakończeniach nerwowych, posiada w tkankach tak znaczne stężenie miejscowe, że działanie środka przeciwhistaminowego jest nieskuteczne. Według Parrota tego rodzaju argumentacja upada wobec istnienia innej rozbieżności farmakologicznej, będącej niejako odwrotnością poprzedniej. Podanie dużych dawek atropiny (3 mg/kg wagi) powoduje u psa całkowite zniesienie reakcji rozszerzania się naczyń pod wpływem drażnienia korzonków tylnych, podczas gdy rozszerzanie się naczyń pod wpływem histaminy pozostaje niezmienione (Frumin, Ngai i Wang).

Jednak zdaje się, że ten ostatni kontrargument nie jest całkowicie słuszny, gdyż atropina może w znacznym stopniu wpływać

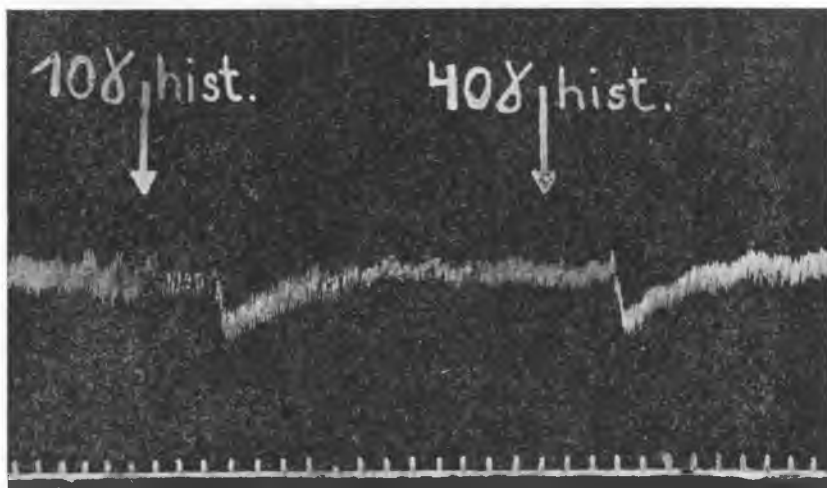
na działanie histaminy na krążenie. W lubelskim Zakładzie Patologii Ogólnej stwierdziliśmy (Billewicz-Stankiewicz i Popik) wbrew starym danym Hunta oraz Feldberga i Schilfa, że u królików i kotów po znacznych dawkach atropiny (2—5 mg/kg wagi) następuje wyraźne zmniejszenie a nawet prawie, że zniesienie hypotensyjnego działania histaminy (ryc. 1, 1a, 2, 2a, 3, 3a).



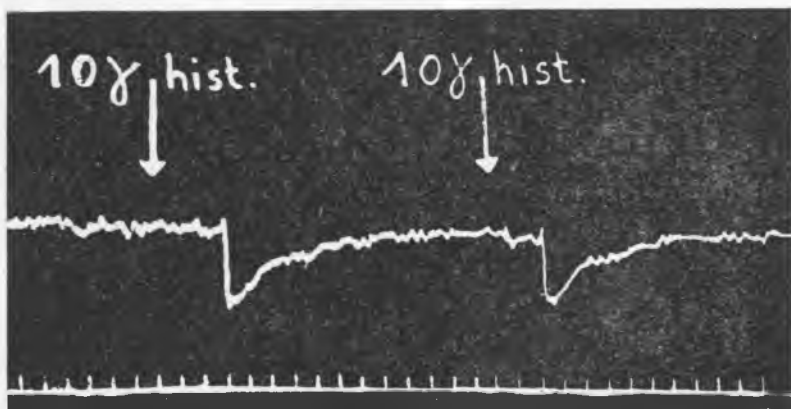
Ryc. 1. Dośw. Nr 4. Ciśnienie u kota po podaniu histaminy. Podano trzykrotnie po 10γ histaminy.

Wyciągając wnioski z wyników badań nad ustaleniem istoty mediatora, powodującego rozszerzenie się naczyń po antidromowym zadrażnieniu korzonków tylnych rdzenia, można stwierdzić, że jest to substancja o nieustalonej do dnia dzisiejszego budowie, posiadająca bardzo dużo cech histaminy, lecz jak się zdaje od niej odmienna. Podobieństwo biologiczne mediatora do acetylocholino jest znacznie mniejsze. W poszukiwaniu rozwiązania zagadnienia wysunięto dwie hipotezy: jedną, że jest to pochodna adrenaliny (Ungar i Parrot) drugą, że jest to substancja zbliżona do kwasu adenozyntrójfosforowego (Holton i Holton). Jak widać, zagadnienie mediatora rozszerzenia naczyń, wiążące się ściśle z histaminą, jest otwarte i czeka na dalsze badania.

Przechodzę do omówienia dalszego punktu pracy, tj. do roli histaminy w odruchu osiowym rozszerzania naczyń. Zdrażnienie skóry człowieka mechaniczne, termiczne, elektryczne lub chemiczne wywołuje wystąpienie charakterystycznego ogólnie znanego potrójnego odczynu, dokładnie opisanego przez Lewisa: 1) rozszerzenia naczyń w miejscu zdrażnienia, stąd powstaje zaczerwienienie; 2) wzmożonej przepuszczalności naczyń w tym samym miejscu, stąd miejscowy obrzęk; 3) rozszerzenia się naczyń

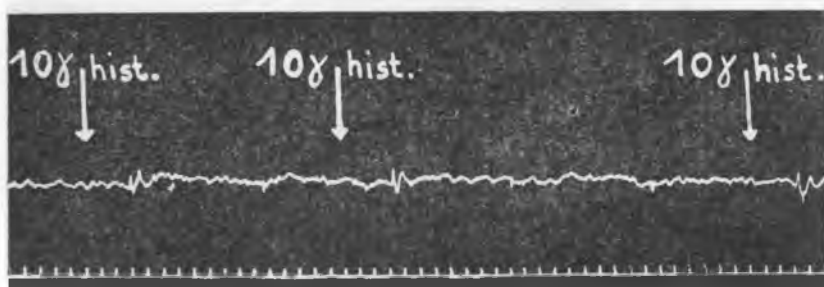


Ryc. 1a. Dośw. Nr 4. Ciśnienie krwi u kota po podaniu histaminy. Podano dwukrotnie po $10\ \gamma$ histaminy. Uprzednio podano 12 mg siarczanu atropiny.

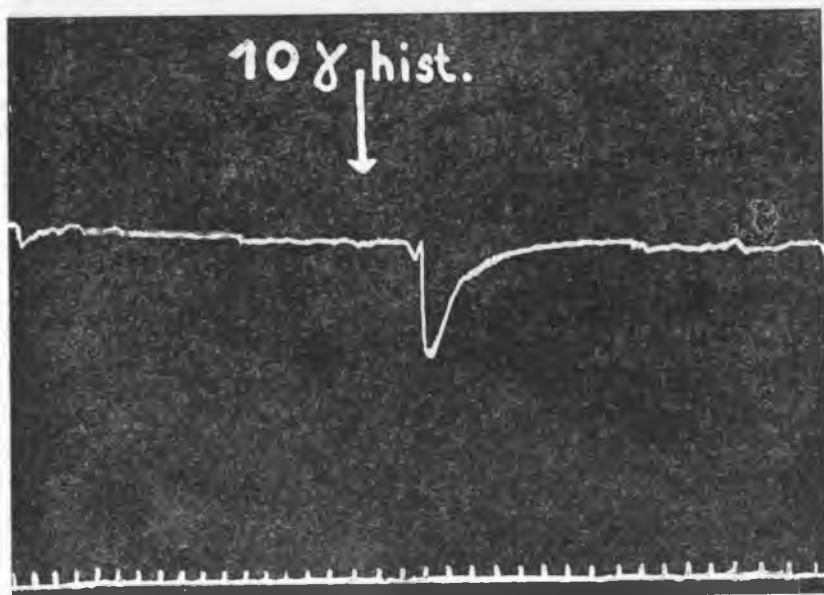


Ryc. 2. Dośw. Nr 5. Ciśnienie krwi u królika. Podano dwukrotnie po $10\ \gamma$ histaminy.

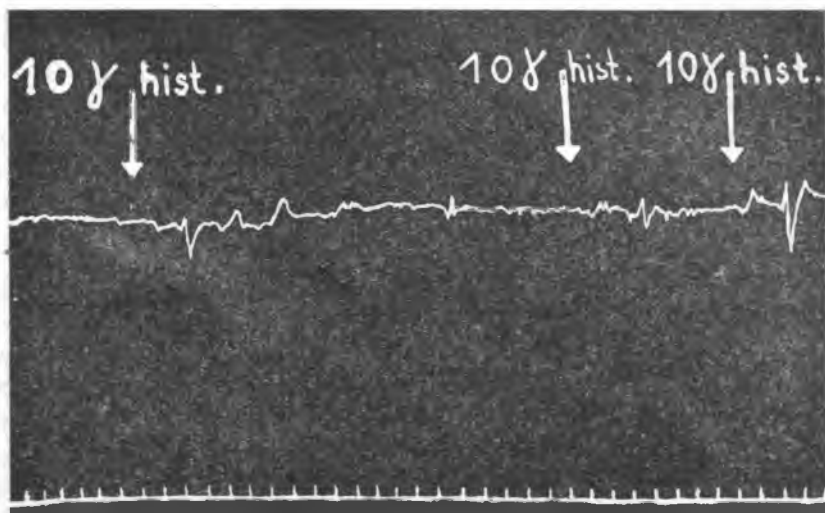
w okolicy miejsca zadrażnionego, stąd rumień otaczający. Dookórne wprowadzenie minimalnych dawek histaminy (L e w i s) powoduje wystąpienie dokładnie takiego samego potrójnego odczynu. Jak wykazał L e w i s, mamy tu do czynienia z odruchem osiowym, gdyż znieczulenie skóry nowokainą lub przecięcie gałązek nerwowych i ich następcze zwyrodnienie znoszą wystąpienie rumienia otaczającego. Natomiast znieczulenie przewodowe nie wpływa na przebieg potrójnego odczynu. Występowanie rumienia odruchowego



Ryc. 2a. Dośw. Nr 5. Ciśnienie krwi u królika po podaniu histaminy. Podano trzykrotnie po 10γ histaminy. Uprzednio królik otrzymał 8 mg siarczanu atropiny.



Ryc. 3. Dośw. Nr 6. Ciśnienie krwi u królika po podaniu 10γ histaminy.



Ryc. 3a. Dośw. Nr 6. Ciśnienie krwi u królika po podaniu histaminy. Podano trzykrotnie po 10γ histaminy. Uprzednio podano 6 mg siarczanu atropiny.

uzależnione jest od uwalniania się w skórze substancji chemicznej, a nie od bezpośredniego zadziałania podniety. Przerwanie krążenia krwi i cieczy tkankowych przez założenie opaski uciskowej na kończynę nie dopuszcza do wytworzenia się rumienia odruchowego. Natomiast po usunięciu opaski rumień wytwarza się w sposób zwykły, chociaż podnieta mechaniczna (lub inna) przestała działać na skórę przed kilku minutami. Z tego wynika, że zatrzymanie krążenia uniemożliwia rozprzestrzenianie się substancji drażniącej i jej działanie na zakończenia nerwowe (Lewi s).

Według Lewisa i Granta substancja drażniąca należy do histaminopodobnych, gdyż płyn pobrany z grudki skórnej lub pęcherza, wstrzyknięty w inne miejsce skóry, powoduje odczyn analogiczny do tego, jaki wywołuje histamina, zaś na macię izolowaną morskiej świnki wywiera działanie równoważne roztworowi histaminy zasadowej w stężeniu 7×10^{-7} .

Dokładniejsze zidentyfikowanie substancji drażniącej i uzyskanie prawie ze całkowitej pewności, że jest nią histamina, umożliwiło zastosowanie środków przeciwhistaminowych. Parrot u osób, wykazujących dermografizm pokrzywkowy po mechanicznym zadrażnieniu skóry, w czterech przypadkach na sześć uzyskał zniknięcie dermografizmu po doustnym podaniu anterganu. Iden-

tyczne wyniki otrzymali Arbesman, Koepf i Miller po podaniu pyribenzaminy w przypadkach alergii skórnej, Baer i Sulzberg w dermatografizmie pokrzywkowym, poza tym Grob, Liliental i Harvey w odczynach skóry na kurarę i d-tubokurarynę oraz Feinberg i Bernstein w siedmiu na dziewięć przypadków dermatografizmu pokrzywkowego.

Te wszystkie spostrzeżenia przemawiają za tym, że substancja, która powstaje w skórze pod wpływem zadziałania na nią różnego rodzaju podniet, jest histaminą, która poza miejscowym działaniem na naczynia krwionośne drażni zakończenia czuciowe powodując na drodze odruchu osłowego rozszerzanie się naczyń, odległych od miejsca bezpośredniego zadrażnienia. Jak już wiemy, zakończenia efektoryczne tego odruchu wytwarzają substancję rozszerzającą naczynia, biologicznie zbliżoną, lecz być może nieidentyczną z histaminą (Parrot).

Następne zagadnienie, które poruszę, to wpływ histaminy na ciśnienie krwi.

Jeśli chodzi o układ krążenia istot stałocieplnych, to najbardziej podpadające jest działanie obniżające ciśnienie krwi u szeregu zwierząt i człowieka, opisane najpierw przez Dale'a i Laidla w'a u psa i kota, następnie zaś u małp, szczurów i kur (Dale i Laidlaw, Ackermann i Kutscher) w końcu u człowieka (Schenk, Harmer i Harris, Grab, Jäger i inni). W pewnych warunkach, u niektórych zwierząt, histamina wywołuje zwiększenie ciśnienia (królik, świnka morska). Jednak spadek ciśnienia krwi, będący wstępem do groźnych objawów wstrząsu histaminowego (Dale i Laidlaw), zwrócił szczególną uwagę badaczy. Toteż temu zagadnieniu poświęcono znaczną liczbę prac i przeprowadzono szczegółową analizę zachowania się pod wpływem histaminy poszczególnych części układu krążenia. Dodać należy, że wszystkie te badania prowadzone były na zwierzętach należących do różnych gatunków. Poza tym doświadczenia wykonywano w najrozmaitszych warunkach, w różnych rodzajach narkozy, zarówno na narządach *in situ*, jak również wyosobnionych. To wyjaśnia do pewnego stopnia dość znaczne rozbieżności pomiędzy wynikami poszczególnych autorów.

Według Dale'a i Laidla w'a spadek sprawności serca u kota w przebiegu zapaści histaminowej nie należy uważać za wynik pierwotnego uszkodzenia serca przez histaminę, lecz za zjawisko

wtórne, gdyż przy niskim ciśnieniu krwi i małej wysokości fal skurczowych wyczuwa się względnie silne uderzenie sercowe, przy wysłuchiwaniu tony serca są głośnie a po otwarciu klatki piersiowej widać, że skurcze serca są energiczne. Pomimo to objętość wyrzutowa wskutek zmniejszonego wypełniania się serca jest zmniejszona. Jednak wystarczy wprowadzić do żyły szyjnej płyn Ringera a wypełnienie serca i jego wypróżnianie się wzrasta, co pociąga za sobą przejściową wyżkę ciśnienia. Spostrzeżenia te potwierdzone zostały przez R i c h a.

Należy jednak dodać, że opisane przez D a l e'a i L a i d l a w'a zachowanie się serca zapewne można odnieść tylko do części kotów, gdyż jak wynika z badań R ü h l a, trzeba również przyjąć, że u kota zachodzić może pierwotne uszkodzenie serca przez histaminę. Uszkodzenie to ma charakter przejściowy i objawia się rozszerzeniem serca, wzrostem ciśnienia w obu przedsionkach i spadkiem objętości minutowej. Wzrost ciśnienia w prawym przedsionku oraz rozszerzenie prawej komory nie potrzebuje być wyrazem niewydolności serca, lecz wzrostu oporów w krążeniu płucnym (A b e). Jednak wzrost ciśnienia w lewym przedsionku przy równoczesnym spadku ciśnienia w aorcie należy uważać za wynik uszkodzenia lewej komory (R ü h l).

O ujemnym wpływie histaminy na mięsień sercowy świadczą również wyniki prac H e n d e r s o n a, który stwierdził, że ogólny spadek ciśnienia krwi poprzedzony jest zmniejszaniem się objętości wyrzutowej o 40—70 procent.

Po większych dawkach histaminy występują niemiarowości (R ü h l, F e l d b e r g i S c h i l f), które mogą świadczyć o uszkodzeniu serca. W doświadczeniach na psach F e l d b e r g spostrzegał niemiarowości i skurcze dodatkowe już po małych dawkach histaminy (0,3 mg), wprowadzonych dożylnie. H a s h i m o t o badał psy elektrokardiograficznie i stwierdził przedłużanie się odcinka P—Q, prowadzące nieraz do całkowitego bloku, utrzymujące się również po przecięciu nerwów błędnych. Autor uważa to za wynik bezpośredniego działania histaminy na pęczek przedsionkowo-komorowy. Również R ü h l badając wpływ histaminy na preparat sercowo-płuczny psa, obserwował zaburzenia rytmu. Badania elektrokardiograficzne najświeższej daty (C r i e p i R i l e y (1951) wykazały, że we wstrząsie histaminowym u królików i morskich świnek zachodzą zaburzenia przewodnictwa oraz zmiany załamka T, po-

dobne do zmian w niedostateczności wieńcowej, świadczące o hypoksji mięśnia sercowego. Ma u t n e r i P i c k po dożylnym wprowadzeniu 0,3 mg histaminy stwierdzali u psa przejściowe zwiększanie się objętości serca, po czym zachodziło znaczne jej zmniejszanie się. Zmiany ze strony serca autorzy uważali za wtórne: zwiększanie się objętości spowodowane ma być skurczem naczyń płucnych, zmniejszanie się zamknięciem zwieraczy żylnych wątroby i zastojem krwi w krążeniu żyły wrotnej. Uprzednio również A b e l, G e i l i n g i K o l l s posługując się badaniem rentgenologicznym stwierdzili występujące u psa po histaminie zmniejszenie się sylwetki całego serca. Prace R ü h l a, wykonane na preparacie sercowo-płucnym, wykazały znaczne zwiększanie się objętości serca po dawkach histaminy od 0,5—2,0 mg. To samo zresztą wykazali uprzednio F ü h n e r i S t a r l i n g. W przeciwieństwie do wymienionych autorów M a t s u m o t o, jak również F e l d b e r g, S a l o m o n i S c h i l f, nie mogli stwierdzić w tych samych warunkach zmian objętości serca. Wykonana w ostatnich czasach praca H o ł o b u t a (1953) na sercach *in situ* przy otwartej klatce piersiowej wykazała wyraźne zwiększanie się objętości serca, przy równoczesnym zmniejszaniu się rzutu po podaniu 1 mg histaminy.

Serca izolowane wykazują dwufazowe działanie histaminy (R o t h l i n): początkowo zwiększanie się tonusu przy równoczesnym zmniejszaniu się wysokości skurczów i ich częstości, a następnie przyspieszenie i wzmożenie skurczów. Ta druga faza, jak wykazały najnowsze badania W e n t a, S z ü c s a i K o v a c s a (1954), spowodowana jest powstawaniem w ścianie serca sympatyny. Duże dawki histaminy powodują blok izolowanego serca królika (E i n i s, A b e). Jak wynika z prac V i o t t i e g o, dużą rolę odgrywają dawki histaminy. Dawki małe i duże powodują zwiększanie się wysokości skurczów i ich częstości, dawki średnie zwolnienie akcji serca i zmniejszenie siły skurczów.

Punktem wyjścia badań nad wpływem histaminy na naczynia krwionośne była praca D a l e ' a i R i c h a r d s a. Ich doświadczenia stanowią podstawę wszystkich późniejszych dociekań w tej dziedzinie. Wspomniani autorzy wykazali, że u zwierząt, reagujących na histaminę spadkiem ciśnienia, występują następujące charakterystyczne objawy: 1) histamina może powodować zarówno zwężenie, jak i rozszerzenie naczyń; 2) histamina wywołuje rozszerzanie się włosniczek przy równoczesnym zwężaniu się tętnic; 3) hista-

mina działa rozszerzająco tylko na naczynia, które zachowały swój tonus; 4) rozszerzające działanie histaminy na naczynia włosowate ujawnia się przy działaniu mniejszych stężeń, zaś rozszerzenie tętniczek i tętnic wymaga większych stężeń histaminy.

Jak wykazały prace Dale'a i Richardsa oraz Burna i Dale'a, Phemistera i Handye'go, rozszerzające działanie histaminy na włosniczki udawało się uzyskać w doświadczeniach z perfuzją izolowanych narządów krwią odwłóknioną przez okres $1/2$ godziny, to znaczy tak długo, jak utrzymuje się wzmożony tonus naczyniowy pod wpływem ciał zwężających, uwalnianych z rozpadających się składników upostaciowanych krwi. Drugim ważnym czynnikiem w utrzymywaniu prawidłowego tonusu jest odpowiednie pH płynu perfuzyjnego. Jak wynika z pomiarów Atzlera i Lehmana, włosniczki w granicach pH 5—7 są maksymalnie rozszerzone. Nieznaczne przesunięcia pH poza te granice powodują skurcz naczyń włosowatych. Inne czynniki wpływające na tonus to temperatura i czynniki hormonalne (adrenalina). Po odnerwieniu kończyny normalny tonus znika, lecz po dłuższym lub krótszym czasie znowu ustala się na prawidłowym poziomie.

Dale i Richards, jak również Bauer i Richardsjun stwierdzili że u kota pod wpływem histaminy zachodzi rozszerzanie się naczyń włosowatych, zaś przy wyższych stężeniach występuje obok tego wyraźne zwężanie tętniczek i tętnic. Wyniki te zostały potwierdzone przez Floreya i Carletona oraz Hartmana, Evansa i Walkera. Natomiast Rich stwierdził, że tętniczki sieci kota pod wpływem histaminy ulegają rozszerzeniu. Rozszerzają się również tętniczki odnerwionego mięśnia krawieckiego kota (Hartman i wsp.). Jak wiadomo histamina nie tylko rozszerza włosniczki, lecz również zwiększa ich przepuszczalność, przez co dochodzi do charakterystycznego zagęszczenia krwi i zwiększenia liczby krwinek czerwonych.

U człowieka, psa i małpy histamina powoduje poza rozszerzeniem włosniczek także rozszerzenie szeregu tętnic, co zostało wykazane na naczyniach krezki i kończyn psa przez Ransona, Faubiona i Rossa, Burne'a i Dale'a, Bauera i Richardsa oraz na kończynach małp przez Burne'a i Dale'a. Po dożylnym i podskórnym wprowadzeniu histaminy u człowieka stwierdza się wyraźne rozszerzenie się nie tylko włosniczek, lecz

i drobnych tętnic (Harmer i Harris, Schenk oraz Weiss, Ellis i Robb). Natomiast Anitschkow dokonując perfuzji płynem Locke'a amputowanego palca człowieka stwierdził zwięzanie się naczyń pod wpływem histaminy. Podobne wyniki otrzymali Korting i Uebel z perfuzją wyciągu łożyska, co przypisują autorzy działaniu histaminy.

Wielkie naczynia tętnicze u wszystkich istot stałocieplnych pod wpływem histaminy ulegają kurczeniu (Dale i Laidlaw).

Specjalne znaczenie posiada zachowanie się pod wpływem histaminy naczyń wieńcowych serca. Gunn, Cruickshank, Cruickshank i Rau widzieli zawsze rozszerzanie się naczyń wieńcowych kota, natomiast Dale i Laidlaw oraz Abe zwięzanie się takowych.

U psa następuje w warunkach perfuzji serca płynem Ringera zwięzanie się naczyń wieńcowych (Cruickshank i Rau), podczas gdy w preparacie sercowo-płucnym psa Matsumoto, jak również Rühl, widzieli rozszerzanie się naczyń wieńcowych. Meyer badając krążenie wieńcowe na całym zwierzęciu stwierdził zwięzanie się naczyń, co łączył z ogólnym spadkiem ciśnienia. Według Krawkova w izolowanym sercu królika zachodzi to samo. Ostatnio Durwood-Smith (1950) badając metodą angiopletysmograficzną izolowane naczynia wieńcowe człowieka, owcy i świni stwierdził, że pod wpływem histaminy zachodzi zawse skurcz tych naczyń.

Wycięte pierścienie tętnicy płucnej koni, cieląt, świń i królików wyraźnie kurczą się pod wpływem histaminy (Barbour, Rothlin, Tsuji). Doświadczenia z perfuzją płuc kota, psa i królika wykazują zmniejszanie się odpływu żylnego (Mautner i Pick, Dale, Abe, Berezin, Manwaring, Monaco i Marino, Löhr, Osawa). Jednak wrażliwość naczyń tętniczych płuc na histaminę zdaje się być mniejsza w porównaniu z resztą tętnic ustroju (Osawa).

Natomiast naczynia płucne morskiej świnki są niewrażliwe na histaminę i pepton (Baehri Pick).

Zachowanie się naczyń żylnych pod wpływem histaminy jest różne: zależne przede wszystkim od rodzaju żył, gatunku zwierzęcia i warunków doświadczenia. Kurczenie się izolowanych pierścieni żylnych owcy (*V. mesenterica*, *facialis*, *azygos*, *iugularis* i *renalis*) pod działaniem histaminy obserwował Franklin. To

samo stwierdził *Inchley* na żyłach krezkowych kota i świni. Również *Lewis* widział kurczenie się większych żył skóry. Natomiast *Hooker* we wstrząsie histaminowym u kota zauważył wyraźne rozszerzenie się żył ucha. Tak samo rozszerzają się mniejsze żyły mięśnia krawieckiego kota, podczas gdy większe żyły nieco się kurczą (*Hartman, Evans i Walker*).

Według *Florey*a histamina nie powoduje skurczu żył krezkowych kota, lecz naodwrot ich rozkurcz, również *Lewis* utrzymuje, że histamina powoduje rozszerzanie się drobnych żył skóry i mózgu.

Żyły wątrobowe psa pod wpływem histaminy, podanej do żyły wrotnej, zawsze kurczą się powodując wzrost ciśnienia w tej ostatniej (*Feldberg, Schilf i Zernik*), natomiast u kota następuje w żyłę wrotnej przeważnie spadek ciśnienia, brak zmian lub bardzo rzadko nieznaczna zwyżka (*Feldberg*). Podanie psu do ogólnego krwiobiegu (*v. iugularis*) histaminy może powodować wzrost ciśnienia w żyłę wrotnej, jego spadek lub pozostaje bez większego wpływu mimo, że w ogólnym krwiobiegu ciśnienie zawsze obniża się (*Feldberg, Schilf i Zernik, Klisiecki i Hołobut*).

Ten krótki przegląd badań o charakterze analitycznym wykazuje wielką złożoność zjawisk a równocześnie częste rozbieżności wyników, uzyskanych przez różnych autorów. Poza dawką histaminy i gatunkiem zwierzęcia, niewątpliwie nierzadko występująca hypoksja i związane z tym różne stadia parabiozy tkanek również mogą być źródłem tych sprzeczności. Dalej, jak podkreślają *Feldberg i Schilf*, wahania pH płynu perfuzyjnego mogą zmieniać bieg doświadczenia. Należy dodać, że reagowanie na histaminę narządu izolowanego może być inne niż reakcja tego samego narządu w ustroju. Nic dziwnego, że wyjaśnienie mechanizmu zaburzeń hemodynamiki we wstrząsie histaminowym nie jest zagadnieniem łatwym i stało się przedmiotem kontrowersji.

Klasyczny pogląd, figurujący do dziś dnia w podręcznikach fizjologii i farmakologii, opiera się na teorii *Dale'a* „skrwawienia się do własnych naczyń”. *Dale* i współpracownicy tłumaczyli ogólny spadek ciśnienia tętniczego wyłącznie czynnikami obwodowymi, to znaczy rozszerzaniem się włośniczek i drobnych tętnic, przede wszystkim w narządach wewnętrznych i w mięśniach. Teoria „naczyniowa” *Dale'a* była z biegiem czasu uzupełniana szere-

giem hipotez, jak na przykład koncepcją Mautnera i Picka „zapory wątrobowej” i następczego „skrwawiania się” do wątroby. Jednak koncepcja ta dość szybko upadła wobec stwierdzenia przez Dale'a i Laidlawa, Dale'a i Richardsa możliwości wywołania wstrząsu histaminowego u wypatroszonych kotów, a przez Manwaringa i współpracowników tego samego u psów. Również hipoteza Dale'a i Laidlawa „zapory płucnej”, spowodowanej skurczem naczyń płucnych, nie mogła się utrzymać wobec spostrzeżeń Mateeffa i Schneidera, którzy po podaniu 100 mikrogramów histaminy stwierdzali u psów pewien wzrost przepływu krwi w żyłę płucną i to w chwili, gdy ciśnienie w aorcie osiągało swój punkt najniższy. Autorzy ci uważają, że dawki histaminy nawet wielkości 1 mg nie powodują u psa zwięzania się łożyska naczyniowego płuc. Również Klisiecki i Hołobut po dawkach 2 mg nie stwierdzili u psów powstawania „zapory płucnej”. Osa wa wywołał u psów wstrząs po wyłączeniu krążenia płucnego. Także Ganter i Schretzenmayr, jak i Feldberg i Schilf nie przypisują „zaporze płucnej” ważniejszej roli w powstawaniu wstrząsu histaminowego.

Według Dale'a i Laidlawa rozszerzanie się łożyska naczyniowego mięśni i skóry ma być najbardziej istotną przyczyną wstrząsu histaminowego. Na tym samym punkcie widzenia stanęli Ganter i Schretzenmayr, Feldberg, Mateeff i Schneider i inni.

Bardzo mało autorów dopatrywało się pierwotnej przyczyny zapaści histaminowej w uszkodzeniu serca. Bodaj jedyny Rühl stał na tym stanowisku. Jak już wspomniałem na początku, stwierdził on u psów rozszerzanie się komór serca, wzrost ciśnienia w przedsionkach oraz zmniejszanie się objętości wyrzutowej, wszystko jako zjawiska poprzedzające ogólny spadek ciśnienia krwi. Wyniki dawniejszych prac Hendersona były podobne, jednak zostały przez autora interpretowane w inny sposób a mianowicie skurczem obwodowych naczyń żylnych, mającym jakoby występować wskutek akapnii.

Wyraźne podkreślenie znaczenia uszkodzenia serca w patogenezie wstrząsu histaminowego znajdujemy w pracy Klisieckiego i Hołobuta. Autorzy ci posługując się zmodyfikowanym fotohemotachometrem Cybulskiego mierzyli prąd krwi i porównywali stosunki czasowe między zachowaniem się różnych

obszarów łożyska naczyniowego a wystąpieniem ogólnego spadku ciśnienia tętniczego. Wynikiem pracy było stwierdzenie, że depresja ciśnienia po histaminie wywołana jest przede wszystkim znacznym ograniczeniem sprawności mięśnia sercowego. Po dożylnym podaniu histaminy dociera ona najpierw do serca wywołując fazę sercową depresji, a po tym dopiero na obwód, gdzie powoduje rozszerzanie się drobnych naczyń i włosniczek. Ta druga, naczyniowa faza, wywołuje stosunkowo nieznaczne pogłębianie spadku ciśnienia. Po dotętnicznym wprowadzeniu histaminy poszczególne fazy występują w odwrotnej kolejności. Autorom nie udało się wykazać istnienia zapory płucnej i wątrobowej. W późniejszej swej pracy H o l o b u t zapisując przy pomocy onkometru zmiany objętości serca *in situ* i rejestrując równocześnie ciśnienie tętnicze stwierdził, że najszybciej występuje spadek ciśnienia tętniczego, jeżeli histaminę wstrzykuje się do przedsionka lewego. Wprowadzenie histaminy do przedsionka prawego przedłuża czas pojawienia się depresji ciśnienia o 6—7 sekund, a więc mniej więcej o tyle, ile wynosi czas krwiobiegu płucnego. Podanie histaminy do dużych tętnic wywołuje powolny i stosunkowo nieznaczny spadek ciśnienia. Wstrzyknięcie histaminy do serca powoduje rozszerzanie się serca i zmniejszanie się objętości wyrzutowej (co widać na krzywej onkograficznej). Praca potwierdza w pełni wyniki uprzednie, otrzymane wspólnie z K l i s i e c k i m, że głównym miejscem uchwytu histaminy jest lewa komora, ulegająca przelotnemu uszkodzeniu, i że w znacznie mniejszym stopniu mamy do czynienia z działaniem obwodowym histaminy na naczynia.

D o n n e t, L é a n d r y i Z w i r n opracowali metodę zapisywania ciśnienia krwi w tętnicy płucnej przy zamkniętej klatce piersiowej. Według tych autorów u psa dawki wstrząsowe histaminy powodują w naczyniach płucnych krótkotrwały wzrost ciśnienia, po czym następuje jego spadek. Równocześnie ze wzrostem ciśnienia w krążeniu płucnym rozpoczyna się depresja w dużym krążeniu, która przebiega dwuetapowo, gdyż w przebieg obniżającej się krzywej ciśnienia wtrącony jest odcinek, wykazujący skłonność do zwyczajki. Duże dawki histaminy powodują znaczne zmniejszanie się serca, występujące równocześnie z drugim etapem spadku ciśnienia w krążeniu dużym.

Autorzy nie wyciągają wniosków ostatecznych ze swojej pracy. Zdaje się jednak, że pierwszą fazę spadku ciśnienia można od-

nieść do działania histaminy na komorę lewą, powodującego przejściową jej niewydolność i wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym. Faza druga, naczyniowa, pociąga za sobą zmniejszanie się rozmiarów serca.

Ostatnio W a l a w s k i wprowadzając psom strofantynę przed podaniem histaminy, równocześnie z nią i po jej podaniu nie mógł ani zapobiec histaminowemu spadkowi ciśnienia, ani też skrócić czasu jego trwania. Opierając się na tym autor nie przypisuje większego znaczenia bezpośredniemu działaniu histaminy na serce przyjmując jej działanie obwodowe na naczynia.

Działanie histaminy na naczynia jest nie tylko bezpośrednie lecz również odruchowe (H o ł o b u t i S ł a w i k). Wprowadzenie 0,1—2 mg histaminy do izolowanej zatoki tętnicy szyjnej powoduje spadek ciśnienia krwi, dochodzący do 30—50%. Wspomniane zjawisko nie występuje po odnerwieniu zatoki szyjnej lub znieczuleniu jej nowokainą. Spadkowi ciśnienia nie towarzyszą zmiany rytmu serca, a przecięcie nerwów błędnych nie zmienia charakteru depresji. Pomiary prądu krwi wykazały, że równocześnie ze spadkiem ciśnienia zachodzi rozszerzanie się naczyń obwodowych. Stąd autorzy wnioskujeją, że odruchowy spadek ciśnienia krwi z zatoki szyjnej, wywołany histaminą, dochodzi do skutku wyłącznie przez zadrażnienie włókien rozszerzających naczynia.

Zagadnienie zwalczania histaminowego spadku ciśnienia ma duże znaczenie praktyczne, toteż od dawna było przedmiotem badań. Adrenalina przez swoje inotropowe dodatnie działanie na serce oraz wpływ na naczynia krwionośne stanowi czynnik antagonistyczny w stosunku do histaminy. Wykazały to badania Fr ö h l i c h a i P i c k a, D a l e ' a i L a i d l a w ' a, P o p i e l s k i e g o, L l o s s y i H o u s s a y oraz S c h e n k a. Również efedryna chroni ustrój przed histaminowym spadkiem ciśnienia, jednak działa ona najsprawniej zmieszana z adrenaliną. Pituitrol podany razem z histaminą pogarsza wstrząs. Pituitrol wstrzyknięty dożylnie obniża początkowo ciśnienie krwi, możliwe że wskutek domieszki histaminy, po czym występuje wzrost ciśnienia. Histamina, podawana dożylnie po ustąpieniu spadku ciśnienia po pituitrolu, nie wywiera swego działania wstrząsowego. Dodatek adrenaliny do pituitrolu pozwala na równoczesne podawanie pituitrolu z histaminą bez obawy wystąpienia wstrząsu. Według K l i s i e c k i e g o wymienione ciała antagonistyczne histaminy zobojętniają jej wpływ dzie-

ki swemu działaniu na serce. Jednak typowe środki nasercowe, jak strofantyna, digitoksyna, digalen nie zobojętniają działania histaminy i nie chronią przed wystąpieniem wstrząsu. (Potyra, Walski).

Podsumowując przegląd poszczególnych problemów poruszonych w niniejszej pracy można stwierdzić, że nie mamy niezbitych dowodów, przemawiających za tym, iż histamina jest mediatorem w przenoszeniu impulsów nerwowych. Natomiast zdaje się nie ulegać wątpliwości jej rola jako podniety działającej na zakończenia nerwowe, która powstaje w wyniku zadziałania czynników agresji na składniki tkankowe.

Jeśli chodzi o dynamikę krążenia, to spadek ciśnienia krwi w przebiegu wstrząsu histaminowego jest zjawiskiem złożonym. Niewątpliwie mamy do czynienia z wpływem histaminy na układ krążenia jako całość. Tym nie mniej byłoby pożądane ostateczne stwierdzenie, jaka komponenta w działaniu histaminy jest ważniejsza, sercowa czy naczyniowa i jaka jest ich wzajemna zależność.

PIŚMIENNICTWO

1. Anitschkow S. V.: Z. exper. Med. **35**, 43 (1923).
2. Baehr G., Pick E. P.: Arch. exper. Path. und Pharmakol. **147**, 128 (1929).
3. Bovet D. Bovet-Nitti F.: Medicaments du systeme nerveux vegetatif. Bale 1948.
- Karger.
4. Burn J. H., Dale H. H.: J. of Physiol **61**, 185 (1926).
5. Crip L. H., Riley K.: Amer. Heart J. **41**, 423 (1951).
6. Dale H. H., Laidlaw P. P.: J. of Physiol. **41**, 318 (1910/11).
7. Dale H. H., Laidlaw P. P.: J. of Physiol. **52**, 355 (1918/19).
8. Dale H. H., Richards A. N.: J. of Physiol. **52**, 110 (1918/19).
9. Donnet V., Leandry M., Zwirn P.: C. r. soc. biol. **140**, 619 (1946).
10. Durwood Smith J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **73**, 449 (1950).
11. Feldberg W.: Arch. exper. Path. u. Pharmak. **140**, 156 (1929).
12. Feldberg W., Schilf E., Zernik H.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. **220**, 738 (1928).
13. Feldberg W., Schilf E.: Histamin seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie, Berlin 1930. Springer.
14. Ganter H. G., Schretzenmayr A.: Arch. exper. Path. und Pharmakol. **147**, 128 (1929).
15. Guggenheim M.: Die biogenen Amine. Basel 1951.
16. Harris J. M., Harmer K. E.: Heart **13**, 381 (1926).
17. Hołobut W.: Acta Physiol. Polon. **3**, 53 (1953).
18. Hołobut W., Sławik Z.: Annales UMCS sect. D. **6**, 361 (1951).
19. Inchley O.: J. of Physiol. **61**, 282 (1926).
20. Klisiecki A., Hołobut W.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **186**, 57 (1937).
21. Klisiecki A.: Acta Physiol. Polon. **4**, 347 (1954).
22. Lewis Th.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin, 1928 Springer.
23. Mateeff D., Schneider M.: Pflüg. Arch. **236**, 606 (1935).
24. Mautner H., Pick E. P.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **142**, 271 (1929).

25. Osawa Y.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 156, 309 (1930). 26. Parrot J. L., Reuse J.: J. Physiologie 46, 99 (1954). 27. Popielski L.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 128, 191 (1909). 28. Popielski L.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 178, 214 (1920). Schenk P.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 92, 34 (1922). 30. Walawski J.: Acta Physiol. Polon. 6, 251 (1955). 31. Went J., Szücs E., Kovacs T.: Acta Physiol. Hung. 6, 47 (1954).

Р Е З Ю М Е

Обсуждая проблему гистамина в нормальной и патологической физиологии, автор занялся тремя вопросами: 1) гистамином как посредником, переводящим нервные импульсы, 2) гистамином, как раздражителем, действующим на чувствительные нервные окончания и возникающим во время воздействия факторов агрессии на поверхность кожи и 3) механизмом послегистаминового снижения давления крови.

По отношению к первому вопросу, автором были обсуждены научные работы, рассматривающие размещение гистамина в нервной системе, показывающие, что в нервной системе содержится приблизительно такое же количество гистамина, как и в других тканях и что в этом отношении не существует специфического перевеса в пользу нервной ткани. Далее автор дает обзор ряда работ, в которых показано, что во время антидромового раздражения задних корешков спинного мозга образуется вещество, играющее роль посредника между нервными окончаниями и стенкой кровеносных сосудов. В результате воздействия этого вещества происходит расширение сосудов. Вещество это обладает большинством биологических и химических свойств присущих гистамину, одновременно обладает однако некоторыми специфическими особенностями, что позволяет выдвинуть предположение, что она не идентична с гистамином.

Второй вопрос, как это следует из работ, рассмотренных автором, можно считать разрешенным. И прежние работы Левиса и его сотрудников, оперирующие методом аналогии, и новейшие работы, исходящие из исследований при помощи антигистаминовых веществ (Парро и др.) показали, что в результате воздействий на кожу механических раздражителей, термических, химических и др., образуется в коже гистамин, вызывающий путем осевого рефлекса расширение сосудов.

Третий вопрос — послегистаминового снижения давления крови — всесторонне рассмотрен автором на основании резуль-

татов исследований, произведенных как на изолированных органах, так и *in situ*. Автор указывает вероятную причину разногласия между результатами исследований разных ученых и в конце концов приходит к заключению, что постгистаминовое падение давления крови следует рассматривать как результат действия гистамина на системы кровообращения в целом, причем было бы весьма желательно и полезно окончательно установить, какой компонент в воздействии гистамина играет важнейшую роль, сердце или кровеносные сосуды и какова их взаимная зависимость.

S U M M A R Y

The author deals with three problems: histamine as a mediator, carrying nervous impulses, histamine as an impulse acting on the nervous endings and which arises during the action of agents of aggression on the surface of the skin; the last problem is the mechanism of the posthistamine decrease in blood pressure.

In regard to the first problem there is a discussion of works, which deal with the distribution of histamine in the nervous system and which indicate, that the nervous system contains the same amount of histamine as other tissues do and in this respect there is no superiority to the benefit of the nervous tissue. The author reviewed works, which proved that during antidromic irritation of the posterior roots of the medulla arises a substance, which is a mediator between nervous endings and the wall of blood vessels. As a consequence of action of this substance dilation of vessels follows. This substance possesses a major part of its biological and chemical properties of histamine, at the same time it shows certain distinct characteristics that leads to the suggestion that it cannot be identified with histamine.

The second problem, as indicated by works discussed in this report can be regarded dissolved. Both earlier works of Lewis and his coworkers, based on the method of analogy, as well as more recent works, in which antihistamine agents were employed (Parrrot and others) proved that as a result of action of mechanical, thermic and chemical impulses on the skin, there is formed in the skin histamine, which causes dilation of vessels by way of an axon reflex.

The third problem of the posthistamine decrease of blood pressure has been extensively discussed on the basis of results of experiments conducted both on isolated organs as well as in situ. The author points to the most probable causes of discrepancies between results of various investigators and consequently arrives to the conclusion, that the posthistamine decrease of blood pressure should be regarded as a result of action of histamine on the circulatory system as a whole, whereby it would be desirable to state finally, which component in the action of histamine is more important, the heart component or the vessel component and what is their mutual relation.