Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Funkcionalni značaj, hemodinamske karakteristike i faktori razvoja kolateralne cirkulacije poslije eksperimentalne arterijske okluzije: disertacioni rad

Brkić, Sead

1976

https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/853

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

SEAD BRKIĆ

FUNKCIONALNI ZNAČAJ HEMODINAMSKE KARAKTERISTIKE I FAKTORI RAZVOJA KOLATERALNE CIRKULACIJE POSLIJE EKSPERIMENTALNE ARTERIJSKE OKLUZIJE

SARAJEVO, 1976.

Kupljeno u Bukovi u Tuzli
u augustu 2023. za 1 KM.
Dobra biblioteci ANUBiH
Tuzla 20.1.2025

Hatvef Tahirnj

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR
INSTITUT ZA FIZIOLOGIJU I BIOHEMIJU
"DR ALEKSANDAR SABOVLJEV"
S A R A J E V O

BRKIĆ SEAD

FUNKCIONALNI ZNAČAJ, HEMODINAMSKE KARAKTERISTIKE I FAKTORI RAZVOJA KOLATERALNE CIRKULACIJE POSLIJE EKSPERIMENTALNE ARTERIJSKE OKLUZIJE

DISERTACIONI RAD

S A R A J E V O , 1 9 7 6.

Ovaj rad je najvećim dijelom urađen na Institutu za kardioangiologiju Univerziteta u Fribourg-u(Švajcarska).

Zahvaljujem se prof.Dr Laszt-u,direktoru Instituta za kardioangiologiju u Fribourg-u,na svesrdnoj podršci pri izradi ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem kolektivu Instituta za fiziologiju i biohemiju "Dr Aleksandar Sabovljev".

M O J O J S U P R U Z I M I L E N I

S A D R Ž A J

1.U V O D 1

1.1.FORMULACIJA PROBLEMA 1

1.2.DEFINICIJA PROBLEMA 2

1.2.1.F u n k c i o n a l n e k a r a k t e r i s t i k e n o r m a l n e i k o l a t e r a l n e c i r - k u l a c i j e 2

1.2.1.1.Vrste krvnih sudova 2

1.2.1.2.Pojam otpora protoku krvi u arterijskoj cirkulaciji 4

1.2.1.3.Turbulentni protok 7

1.2.1.4.Pulsni pritisak 10

1.2.2.O d n o s s t r u k t u r e i f u n k c i j e k r v n i h s u d o v a u s k e l e t n i m m i š i ć i m a 11

1.2.3.F i z i o l o g i j a m i š i ć n e c i r k u- l a c i j e 13

1.2.3.1.Aktivna i reaktivna hiperemija 14

1.2.4.K o l a t e r a l n a c i r k u l a c i j a 19

1.2.4.1.Osnovi opšte angiogeneze 20

1.2.4.2.Tipovi kolaterala 22

1.2.4.3.Postojeći kolateralni putevi 22

1.2.4.4.Anastomoze u ekstremitetima 24

1.2.4.5.Razvoj kolateralne cirkulacije 25

1.2.4.5.1.Mehanizmi razvoja kolateralne cirkulacije 26

1.2.4.5.2.Hemijski faktori 27

1.2.4.5.3.Mehanički faktori 31

1.2.4.5.4.Nervni faktori 35

2.H I P O T E Z A 37

3.C I L J R A D A 39

4.M A T E R I J A L I M E T O D E 41

4.1.EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE 41

4.1.1.E k s p e r i m e n t i n a b i j e l i m š t a k o r i m a 42

4.1.1.1.Operativna procedura 42

4.1.1.2.Metoda registracije dorzalne fleksije stopala 43

4.1.1.3.Električna stimulacija nerva 45

4.1.1.4.Registracija krvnog pritiska 46

4.1.1.5.Arteriografija 46

4.1.1.6.Određivanje energetskih fosfata,glikogena i mliječne kiseline u muskulaturi ekstremiteta 47

4.1.1.7.Eksperimentalne grupe 47

4.1.2.E k s p e r i m e n t i n a m a č k a m a i k u n i ć i m a 48

4.1.2.1.Operativna procedura 49

4.1.2.2.Registracija krvnog pritiska 50

4.1.2.3.Registracija krvnog protoka 50

4.1.2.4.Registracija mehanograma 52

4.1.2.5.Arteriografija 52

4.1.2.6.Određivanje količine anorganskih fosfata u venskoj krvi mačaka 52

4.1.2.7.Određivanje količine ATP-a u venskoj krvi kunića 53

4.1.2.8.Određivanje ATP-a u muskulaturi ekstremiteta 53

5.R E Z U L T A T I I D I S K U S I J A 54

5.1.ISTRAŽIVANJA NA BIJELIM ŠTAKORIMA 54

5.1.1.P r o m j e n e m i š i ć n e f u n k c i j e e k s t r e m i t e t a š t a k o r a n e p o s r e n o p o s l i j e i z v e d e n e o k l u z i j e a r t e r i j e f e m o r a l i s 54

5.1.1.1.Akutna okluzija arterije femoralis superficijalis 54

5.1.1.1.1.Promjene koncentracije energetskih fosfata, glikogena i mliječne kiseline u stimuliranoj muskulaturi ekstremiteta 57

5.1.1.1.2.Izgled arteriograma 60

5.1.1.2. Akutna okluzija arterije femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris 64
5.1.2. Promjene mišićne aktivnosti ekstremiteta 40 - 60 minuta poslije akutne okluzije arterije femoralis 72
5.1.2.1. Akutna okluzija arterije femoralis superficijalis 72
5.1.2.2. Akutna okluzija arterije femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris 75
5.1.3. Razvoj kolateralne cirkulacije 1 - 6 nedelja poslijehronične okluzije arterije femoralis superficijalis 80
5.1.4. Mišićna funkcija i kolateralna cirkulacija poslije visoke okluzije kontralateralne arterije femoralis 85
5.1.4.1. Arteriogrami 86
5.1.5. Promjene sistemskog arterijskog pritiska 89
5.2. EKSPERIMENTI NA MAČKAMA 92
5.2.1. Promjene krvnih pritisaka 92
5.2.2. Promjene krvnog protoka 95
5.2.3. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na krvni pritisak i protok 96
5.2.3.1. Uticaj tubokurarina na efekte električne stimulacije tibijalnog nerva 102
5.2.3.2. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na krvni pritisak i protok poslije presijecanja ishijadičkog nerva 103
5.2.3.3. Eksperimenti sa ukrštenim krvotokom 106
5.2.4. Veličina očuvanosti mišićne funkcije u ranoj fazi poslije okluzije arterije femoralis 111

5.2.5. Uticaj alfa i beta blokatora na uslove hemodinamike distalno od arterijske okluzije 112

5.3. EKSPERIMENTI NA KUNIĆIMA 114

6. ZAKLJUČCI 118

LITERATURA

1. U V O D

1.1. FORMULACIJA PROBLEMA

Posljednih nekoliko decenija veoma je porastao interes za krvne sudove o čemu svjedoči i snažan razvoj hirurgije kardio-vaskularnog sistema.

Uprkos značajnih uspjeha vaskularne hirurgije i fibrinolitičke terapije, samo je kod jednog manjeg procenta opstruktivnih arterijskih obolenja bilo moguće ponovo uspostaviti cirkulaciju krvi. I upravo zbog toga danas se pridaje izuzetan značaj izučavanju funkcije kolateralne cirkulacije kod obolenja, koja rezultiraju obstrukcijom arterije. Pored toga, ovaj fenomen uključuje i fundamentalni problem rasta krvnih sudova.

Prema značenju latinske riječi pod kolateralnim krvnim sudovima (v a s a c o l l a t e r a l i a) podrazumjevaju se bočne grane, koje predstavljaju alternativni put za krvni protok i omogućavaju kolateralnu cirkulaciju (SCHOOP i JAHN, 1961). Prema tome, kolateralne puteve čine već postojeće komunikacije između arterijskih grana. To se praktično odnosi na sve arterije koje nisu "konačne".

Dvije različite vrste cirkulatornih smetnji mogu dovesti do razvoja arterijske kolateralne cirkulacije: arterijska okluzija i arteriovenozna fistula. Kompenzacija arterijske okluzije ostvaruje se preko spleta krvnih sudova, koji povezuju proksimalni i distalni segment arterije i omogućavaju zaobilaženje arterijskog bloka. Sudbina i stepen očuvanosti funkcije perifernog tkiva u direktnoj je ovisnosti od kapaciteta kolateralne cirkulacije i metaboličke aktivnosti ovog tkiva. Ako tkivo preživi ovu incijalnu fazu dolazi do postepenog razvoja kolateralne cirkulacije sa odgovarajućim povećanjem distalnog krvnog pritiska i protoka.

Manje je poznata činjenica da se arteriovenozna fistula često premoštava sa bogatom mrežom kolateralnih krvnih sudova. U tom slučaju formira se splet krvnih sudova između proksimalnog i distalnog arterijskog segmenta od arteriovenozne fistule. Ovi kolaterali imaju upadljivu morfološku sličnost sa kolateralima kod arterijske okluzije (RAU i SCHOOP, 1960).

Razvoj kolateralne cirkulacije i porast dijametra

kolateralnih arterija nastaje kao posljedica rasta arterijskog zi= da(LIEBOW,1963).Ovaj rast krvnih sudova koji konačno formiraju kom= penzatorne puteve je fenomen,koji se po svojoj zanimljivosti može uporediti jedino sa hiperplazijom jetre poslije povrede(LEWIS,1939-1942).

Arterije koje poslije okluzije preuzimaju funkciju kolaterala,podliježu vrlo brzo morfološkim promjenama i progresiv= no se šire u trajanju od više nedelja i mjeseci.Neke kolateralne arterije se razvijaju u velike arterijske kanale,dok druge kasnije podliježu regresiji.Ovaj proces diferencijacije još uvijek nije sasvim objašnjen.Isto tako,dat je samo djelomičan odgovor na pita= nje:Ko pokreće rast kolateralnih krvnih sudova i kada se stvaraju novi?

Prema tome,iako je značaj kolateralne cirkulacije već odavno uočen,tačan mehanizam njenog razvoja do danas nije de= finisan.Postoje razne hipoteze,ali ni jedna nije definitivno potvrđena i prihvaćena.

1.2. DEFINICIJA PROBLEMA

1.2.1. Funkcionalne karakteristike normalne i kolateralne cirkula= cije

Sistemska cirkulacija se sastoji od niza paralelno raspoređenih regionalnih cirkulacija,specifične namjene i regula= cije.Svaka regionalna cirkulacija obezbjeđuje metaboličke potrebe određene regije sa hranjivim materijama i kiseonikom,koje se znat= no mijenjaju sa aktivnošću.Sposobnost arterijske cirkulacije da odgovori na ove zahtjeve u velikoj mjeri zavisi od njenih anatom= skih i funkcionalnih karakteristika.Zbog toga je od značaja istaći bitne morfološke i funkcionalne karakteristike normalne arterij= ske cirkulacije,posebno arterijske cirkulacije u skeletnoj musku= laturi u uslovima mišićne aktivnosti i okluzije glavne arterije.

1.2.1.1. Vrste krvnih sudova

Postoji više dobrih opisa vaskularnog korita.Među= tim,opis i podjela izvršena sa funkcionalnog stanovišta,najviše

odgovara razumjevanju kompleksnih cirkulatornih fenomena.Sistemsku i plućnu cirkulaciju FOLKOW(1959)je opisao kao niz medusobno seri= jski povezanih sektora:provodni krvni sudovi;prekapilarni krvni su= dovi nosioci otpora,prekapilarni sfinkteri,postkapilarni krvni su= dovi nosioci otpora,kapacitivni ili venski krvni sudovi i kod nekih regionalnih cirkulacija šantni krvni sudovi.

Provodni krvni sudovi pružaju mali otpor krvnom pro= toku,ali zahvaljujući velikoj elastičnosti,znatno prigušuju pulza= cije sistolnog volumena ventrikula.Gubitkom elastičnih svojstava, smanjuje se elastična funkcija i nastaju visoke pulzacije pritiska.

Prekapilarni krvni sudovi su najvećim dijelom nosio= ci ukupnog perifernog otpora krvnom protoku i uglavnom ih čine arte= riole i mali krvni sudovi.Promjenom dijametra oni regulišu snabdi= jevanje krvlju pojedinih regija i hidrostatski pritisak u kapilar= nim koritima.Ove krvne sudove karakteriše visok stepen bazalnog mio= genog tonusa,koji se kontinuirano mijenja pod uticajem fizičkih, lokalnih i ekstrinsik faktora,kao vazoaktivnih agenasa i autonom= nih nerava.

Prekapilarni sfinkteri su specijalizovani dijelovi najmanjih prekapilarnih krvnih sudova nosilaca otpora koji reguli= šu veličinu kapilarne funkcionalne površine u datom trenutku.Lokal= ni vazodilatatorni metaboliti kontinuirano modificiraju njihov mio= geni tonus.

Kapilarni krvni sudovi su ključna tačka cirkulacije krvi.Na ovom mjestu se odigrava razmjena materija između krvi i tkiva.Kapilarni krvni sudovi nemaju aktivnog uticaja na veličinu krvnog protoka i mehanizam difuzije i filtracije.

Postkapilarne krvne sudove čine venule i male vene. Funkcija ovih krvnih sudova je prije svega u regulaciji kapilarnog hidrostatskog pritiska,pošto njegova veličina zavisi od odnosa pre-postkapilarnog otpora.Inače,ovi krvni sudovi malo doprinose ukup= nom perifernom otporu.Prema tome promjena zbira pre - postkapilar= nog otpora utiče na krvni protok,dok promjena pre - postkapilarnog odnosa utiče na krvni volumen.

Kapacitivni ili venski krvni sudovi veoma malim di= jelom učestvuju u formiranju ukupnog perifernog otpora,ali jako

utiču na vaskularni kapacitet.Ovi krvni sudovi smatraju se kao adaptabilni "predprostor" srca.

Šantni krvni sudovi prije izuzetak nego obilježje većine regionalnih cirkulacija.Oni predstavljaju direktnu vezu između malih arterija i vena.Prema tome,nemaju metaboličku funkci= ju i nadeni su prvenstveno u koži,koja ima termoregulacionu funk= ciju.Tonus ovih krvnih sudova je pod uticajem simpatičkih konstrik= tornih nerava.

Sa granjanjem arterijskog stabla progresivno raste ukupna površina poprečnog presjeka.Na nivou kapilara,površina pop= rečnog presjeka je oko 800 puta veća od površine poprečnog presje= ka aorte(BURTON,1965).Ova činjenica ima veliki značaj za razumije= vanje gradijenta pritiska,koji nastaje u području arterijske oklu= zije.

Sa porastom površine poprečnog presjeka,raste ukup= na površina arterijskog zida,koja je u kontaktu sa krvlju(McDONALD, 1960).Zbog viskoznosti krvi,otpor protoku postaje tim veći,što je veća ukupna površina zida krvnog suda.

Kod arterijske okluzije,krv ide preko kolateralnih krvnih sudova,koji su obično manji,duži i brojniji.To uslovljava porast ukupne površine zida arterijskog korita,koji je u kontaktu sa krvlju,što uslovljava porast otpora protoku krvi i gradijenta pritiska.Veličina gradijenta pritiska daje korisne informacije o veličini otpora kolateralnih krvnih sudova i o njihovom funkci= onalnom kapacitetu.

1.2.1.2. Pojam otpora protoku krvi u arterijskoj cirkulaciji

Otpor protoku krvi može se definisati kao odnos između gradijenta pritiska i volumena protoka.Veličina otpora mo= že se izračunati za svaki sgment vaskularnog stabla,ako je poznat gradijent pritiska i volumen protoka krvi.Vrijednost otpora svakog segmenta učestvuje u formiranju ukupnog otpora protoku.Na taj na= čin otpor protoku kroz odredenu arteriju sukcesivno raste(BURTON, 1965).

Prva teoretska razmatranja fenomena kretanja tečno= sti,kao i prve matematske osnove laminarnog protoka dao je NEWTON (1713).Povezanost izmedu protoka,pritiska i dužine cijevi precizno

je definisao GIRARD(1835),a eksperimentalna rješenja konačno su dali HAGEN(1839) i POISEUILLE(1846).Ovi autori su našli da je pod određenim uslovima protok tečnosti direktno proporcionalan gradi= jentu pritiska i četvrtoj potenci radijusa cijevi,a obrnuto propor= cionalan dužini cijevi.Pod istim uslovima,neovisno jedan od drugog, WIEDEMANN(1856) i HAGENBACH(1860)su dali matematska rješenja sa konačnim izrazom:

$$Q=\frac{P\ r^4 \pi}{8\ L\ \eta}$$

Q je volumen protoka u jedinici vremena,P je gradijent pritiska, L je dužina cijevi,r je otpor,a η je viskoznost tečnosti.

U ovoj formulu odnos pritisak-protok polazi od tri pretpostavke: svaka čestica tečnosti se kreće pravolinijski,para= lelno sa osovinom cjevi;uz zid je brzina ravna nuli;kada djeluje pritisak stvaraju se u pravcu struje cilindri,koji se kreću raznim brzinama,a trenje između njih uslovljava otpor kretanju cilindera. Izraz $8L/r^4\pi$ i viskoznost su faktori,koji određuju veličinu otpora protoku tečnosti kroz neku cijev.

Prema tome,Poiseuilleov zakon striktno važi za la= minarni protok,koji nije pulzirajući i sa ujednačenim viskozitetom tečnosti(McDONALD,1960).Međutim,iako ovi uslovi ne postoje u cir= kulaciji krvi,ovaj fundamentalni zakon je sa određenom približnošću uveliko primjenjljiv na hemodinamiku.U tom slučaju,pritisak se oz= načava sa P_1-P_2,što predstavlja razliku pritiska između dva kraja kardiovaskularnog sistema.Tako se formula obično piše na slijede= ći način:

$$Q=\frac{r^4 \pi\ (P_1-P_2)}{8\ L\ \eta}$$

Koristeći se analogijom Ohmovog zakona,Poiseuille- ova formula se može pisati u jednostavnijem obliku:

$$Q=\frac{P_1-P_2}{R} \quad \text{gdje otpor } R=\frac{8\ L\ \eta}{\pi\ r^4}$$

U razmatranju regionalnih cirkulacija,često se otpor protoku izražava u jedinicama perifernog otpora na 100 grama tkiva (JRP_{100}).Ova jedinica je definisana kao odnos gradijenta pritiska (u mm Hg) i protoka(u ml/min/100 gr.):

$$JRP_{100} = \frac{P_1 - P_2 \text{ (mm Hg)}}{Q \text{ (ml/min/100 gr)}}$$

(GREEN,1948).

Faktori koji učestvuju u formiranju otpora protoku u nekom arterijskom segmentu,ili u vaskularnom koritu u cjelini, dati su izrazom $8 L \eta / \pi r^4$.Viskoznost krvi i dužina arterija su obično u normalnim uslovima konstantna vrijednost,pa ostaje da je radius (r^4) najvažniji faktor u kontroli perifernog otpora protoku. Pošto se u vaskularnom sistemu i gradijent pritiska normalno mnogo ne mjenja,krvni protok je direktno proporcionalan četvrtoj potenci radiusa.

Kada se razmatra vaskularno korito u cjelini,ukupni otpor protoku krvi jednak je sumi otpora arterijskog i venskog sistema.Pošto je srednji gradijent pritiska kroz neku cijev direktno proporcionalan otporu,najveći pad pritiska nastaje u području najvećeg otpora.U vaskularnom sistemu to područje su prekapilarni krvni sudovi.SUGIURA i FREIS(1962)su mjerili pad pritiska od aorte do arterija veličine od 200 mikrona u promjeru.Dobijeni rezultati ukazuju da male arterije od 200 i više mikrona,nemaju značajnu ulogu u kontroli perifernog otpora.Primarna funkcija ovih krvnih sudova je transportna.

Okluzija arterije dovodi do povećanja ukupnog perifernog otpora krvnom protoku,pošto krv mora da ide preko kolateralnih arterijskih kanala,koji su obično manji,duži i brojniji. Porast otpora rezultira sa porastom gradijenta pritiska,čija veličina odražava najvažniju funkcionalnu smetnju u području arterijskog bloka(DORNHORST i SHARPEY-SCHAFER,1951 a).

Kod akutne okluzije veličina krvnog protoka u incijalnoj fazi,direktno zavisi od trenutnog otpora kolateralnih arterijskih puteva.S druge strane,od veličine krvnog protoka zavisi

prognoza preživljavanja pripadajućeg tkiva.Ako periferno tkivo preživi ovu incijalnu fazu,dolazi do postepenog porasta dijametra kolateralnih arterija sa odgovarajućim smanjenjem otpora i porastom krvnog protoka.

Kod parcijalne okluzije neke arterije,značaj kolateralnog otpora krvnom protoku zavisi od stepena okluzije.Ako se opstrukcija ili okluzija razvija postepeno,tada se održava jedno nekritičko stanje u odnosu na izlazna mjesta kolateralnih arterija i zahtijev za kolateralnu cirkulaciju ne postoji.Sa daljim sužavanjem arterije postepeno se stvaraju uslovi,koji dovode do smanjenja krvnog protoka kroz odgovarajuće tkivo,a nastala ishemija pokreće autoregulacionu kompenzaciju sa otvaranjem kolateralnih arterijskih puteva.Tačan trenutak kada kolateralni krvni sudovi preuzimaju funkciju u zaobilaženju područja arterijskog suženja obično ostaje nepoznat.

Kao što se vidi,Poiseuilleov zakon sa odgovarajućim ograničenjem može veoma korisno poslužiti u razmatranju nekih osnovnih odnosa između pritiska i protoka u kardiovaskularnom sistemu.Međutim,cirkulacija krvi zahtijeva da se u ovu formulu uključe i oni faktori,koji i n v i v o određuju veličinu i opseg odstupanja od polaznih pretpostavki ovog zakona.

ROOS(1962)navodi pet pojava koje kompliciraju protok u arterijskom sistemu zbog kojih dolazi do odstupanja od Poiseuilleovog zakona.Te pojave su: turbulentri protok,pulzirajući pritisak,distenzibilnost krvnih sudova,karakteristične anomalije brzine krvi i transformacija kinetičke energije.Od ovih pet pojava,prve tri imaju najveći značaj u razmatranju hemodinamskih promjena,koje nastaju u vaskularnom sistemu kod okluzije ili obstrukcije arterija.

1.2.1.3. Turbulentni protok

Značaj funkcionalnih karakteristika laminarnog i turbulentnog protoka nije više čisto akademsko pitanje.Trenutni tip slike protoka koji egzistira u vaskularnom sistemu ima važan fiziološki značaj.

Još je Poiseuille(1846) zapazio da odnos između

pritiska i protoka prestaje biti linearan kod većih brzina proto= ka,ali je tek REYNOLDS(1883)izveo prve precizne analize ovog prob= lema.On je zapazio,da je protok tečnosti laminaran sve dok brzina protoka ne dostigne kritičnu vrijednost,iznad koje protok postaje turbulentan.Ovu vrijednost autor je označio kao"granična brzina". Trenutak kada dolazi do ovoga prelaza zavisi od dijametra krvnog suda(D),srednje brzine($\bar{V}$) i gustine(σ)i viskoznosti(η)tečnosti. Ovi faktori su dati u kvantitativnom odnosu,koji se naziva Reynoldsov broj:

$$R\bar{e} = \frac{\bar{V} D \sigma}{\eta}$$

Kada se $\bar{V}$ mjeri u cm/sec,D u cm i viskoznost u poasima,turbulen= cija nastaje čim $R\bar{e}$ dostigne"graničnu brzinu" od 2000.Kada se u formuli koristi radius cijevi,tada $R\bar{e}$ ima graničnu vrijednost od 1000.

Treba naglasiti da ova granična vrijednost $R\bar{e}$ jako varira u ovisnosti od eksperimentalnih uslova.Pored toga,ostaje da se vidi,da li je primjenljiva ova vrijednost i na pulsni pro= tok(ATTINGER i sar.,1966).Najzad,kao pojava koja komlicira arte= rijski protok je i to,što je faza dijastole praćena sa malom ko= ličinom povratnog protoka(McDONALD,1960;YELLIN,1966).Medutim, Reynoldsov broj je ipak veoma koristan u razmatranju laminarnog i turbulentnog protoka.

Turbulencija se razvija postepeno(LINDGREN,1957) i onog momenta kada se razvije,protok je skoro proporcionalan kvadratnom korijenu pada pritiska duž cijevi(COULTER iPAPPENHEIMER (1949).Drugim riječima,turbulencija uslovljava veliki gubitak energije,koja se troši za stvaranje kinetičke energije virova.

Turbulencija normalno nastaje u ventrikulima i donekle u arterijama,što je od značaja za miješanje krvi u srcu.

U aorti takode nastaje turbulencija,zbog toga što pulsni protok favorizira turbulenciju čak i onda kada je Reynold= sov broj za srednji protok daleko ispod 2000(McDONALD,1952).Medu= tim,kako krv protiče u aortu samo u toku sistole,Reynoldsov broj u ovoj fazi mora biti nekoliko puta veći od onog za srednji protok.

Prema tome, izvjesna turbulencija nastaje u fazi istiskivanja krvi u aortu, koja perzistira kroz cijelu sistolu, a iščezava u dijastoli. Pošto je otpor protoku u aorti i njenim većim granama neznatan, umjerena fazna turbulencija ima mali efekat na ukupni periferni otpor protoku. COTTON(1960) smatra da velika izmjeničnost protoka vjerovatno "štiti" od turbulencije za čije nastajanje je potrebno određeno vrijeme. Zato bi aortalna turbulencija mogla biti neznatna čak i kod visokih vrijednosti Reynoldsovog broja. Pošto je nađeno da su odnosi između pritiska i protoka u velikim krvnim sudovima linearni, praktično je ovaj oblik protoka funkcionalno sličan laminarnom protočnom sistemu(ATTINGER i sar., 1966).

Svako dalje granjanje arterijskog stabla dovodi do porasta ukupne površine popriječnog presjeka i progresivnog smanjenja linearne brzine protoka. Pored toga, svaka nastala grana ima manji dijametar od ishodne grane, pa se $\overline{V}$ i D progresivno smanjuju, a time i Reyinoldsov broj. Prema tome, turbulentni protok nije normalna karakteristika periferne arterijske i venske cirkulacije pa zato hemodinamika uveliko zavisi od laminarnog tipa protoka. Međutim, patološke promjene koje dovode do promjena glatke površine intime u neravnu i suženja lumena, favoriziraju lokalnu turbulenciju. Njeno nastajanje uslovljava gubitak potencijalne energije i nastajanje abnormalnog gradijenta pritiska. Promjene potencijalne energije su direktno proporcionalne sa brzinom protoka(KEITZER i sar., 1965).

MAY i saradnici (1963) su ispitivali efekte postepenog razvoja stenoze u ilijačnim arterijama kod psa i došli su do zaključka, da je neophodno 80% smanjenja površine popriječnog presjeka za nastajanje signifikantnog gradijenta pritiska i smanjenja protoka. Oni su zapazili da gradijent pritiska i pad protoka nastaju istovremeno.

Drugi autori su našli drukčije procente suženja, koji su imali za posljedicu nastajanje abnormalnog gradijenta pritiska(HAIMOVICI, 1954; GUPTA i WIGGERS, 1951, i dr.). Velike razlike u nalazima ovih autora vjerovatno su u vezi sa eksperimentalnim uslovima i trenutnom brzinom protoka, koja je postojala u vrijeme

arterijskog suženja.

Ova istraživanja ukazuju na mogući mehanizam razvoja kolateralne cirkulacije oko arterijske stenoze. Ako stenoza smanji površinu popriječnog presjeka neke arterije u obimu, koji je insuficijentan da u uslovima mirovanja rezultira sa gradijentom pritiska i distalnim smanjenjem protoka, zahtjev za kolateralnu cirkulaciju ne postoji. Medutim, u uslovima aktivnosti koja dovodi do porasta protoka, gradijent pritiska se razvija, a distalni protok je insuficijentan da obezbjedi metaboličke potrebe tkiva, kolateralna cirkulacija se razvija i pritisak u kolateralnim krvnim sudovima je veći nego u krvnim sudovima distalno od stenoze. S druge strane, kod većeg stepena stenoze ili kompletne okluzije neke arterije trenutno nastaje abnormalni gradijent pritiska i smanjenje distalnog protoka, što uslovljava širenje kolateralnih krvnih sudova i uspostavljanje kolateralne cirkulacije. U početku razvoj kolateralne cirkulacije nije maksimalan, ali je u većini slučajeva suficijentan da spriječi oštećenje tkiva distalno od okluzije. Jedini slučaj gdje ovaj mehanizam nije primjenljiv su krajnje arterije kod kojih nema intermedijalnih kolateralnih puteva.

1.2.1.4. Pulsni pritisak

Pošto se Poiseuilleov zakon odnosi isključivo na srednji protok i srednji sistemski pritisak, uključenje pulzatorne komponente znatno komplicira cijelu sliku. Iako je srednji volumen protoka proporcionalan srednjem gradijentu pritiska, u faktor proporcionalnosti ($\frac{8L}{\pi r^4}\eta$) treba uključiti frekvencu i gustinu tečnosti (ROOS, 1962). Ako frekvenca srca raste, potreban je viši pritisak za ubrzanje krvi, pa ostaje manje energije na raspolaganju za savladavanje viskoznog otpora sa posljedicom smanjenja protoka.

1.2.1.5. Distenzibilnost vaskularnog korita

Za razliku od rigidnih, u rastegljivim cijevima površina poprečnog presijeka direktno zavisi od veličine srednjeg pritiska. Značaj promjene radiusa koja prati promjene pritiska, proizlazi iz Poiseuilleove formule u kojoj radius raste sa četvrtom po=

tencijom.

Veličinu ovih promjena u kardiovaskularnom sistemu čovjeka ispitivao je PATEL i saradnici(1964).Oni su našli da se arterije šire u toku svakog pulsnog ciklusa u razmjeri ovisnoj.o građe njihovog zida.Promjene površine poprečnog presjeka su najveće u ascendentnom dijelu aorte sa progresivnim smanjenjem prema periferiji.Prema tome,promjene u veličini pritiska utiču na protok na način koji se može procjeniti mjerenjem srednjeg gradijenta pritiska između dvije tačke.Porasti protoka,koji su praćeni porastom pritiska su posljedica promjena u otporu uslovljenih promjenom radiusa.Otpor protoku se smanjuje sve dok se ne dostigne elastična granica krvnih sudova(STRANDNESS,1969).

Pošto kolateralne arterije povećavaju debljinu svoga zida,kada preuzmu transportnu funkciju matične arterije,to takođe može uticati na njihov odgovor pri promjeni srednjeg i pulsnog pritiska(STRANDNESS,1969).

1.2.2.Odnos strukture i funkcije krvnih sudova u skeletnim mišićima

Skeletna muskulatura je bogato vaskularizirana.Krvni sudovi su grane susjednih arterija i one ulaze skupa sa nervima na mjestu koje se često označava kao neuro-muskularni hilus (BRASH,1955).

Vaskularizaciju skeletne muskulature izučavao je SPALTEHOLTZ(1888),a detaljno je opisao KROGH(1922).Arterije koje obskrbljuju mišić nesmetano se granaju,a izmedu grana nastaje veliki broj anastomoza,koje formiraju primarni pleksus.Unutar mreže ovih malih arterija,odvajaju se u pravilnim intervalima ogranci koji ponovo anastomoziraju,formirajući sekundarnu mrežu.Ove anastomoze su rijetko funkcionalno sposobne sve dok se eksperimentalno ne podveže jedna od glavnih arterija(CLARK i BLOMFIELD,1945).Od sekundarne mreže takođe u pravilnim intervalima odlaze arteriole, koje su obično pod pravim uglom u odnosu na mišićne fibrile.Arteriole konačno prelaze u brojne kapilare,koje su uglavnom paralelne sa fibrilama.Stvaranjem brojnih anastomoza formira se uska mreža u obliku klina oko mišićnih fibrila.U neposrednoj blizini motornih

ploča kapilarne anstomoze su naročito dobro razvijene(WILKINSON, 1929).To je od značaja obzirom na posebno veliki metabolizam u ovom području.

Broj kapilara na 1 mm^2 popriječnog presijeka skeletnog mišića u vezi je sa metaboličkom aktivnošću određene vrste životinje.KROGH(1922) je našao 400 kod nekih vrsta riba, 1350 kod konja,2630 kod psa,a oko 4000 kod manjih sisara.Uzevši cifru od 2000,kao broj kapilara na 1 mm^2 mišića kod čovjeka,on je izračunao da je ukupna dužina svih kapilara u skeletnim mišićima čovjeka jednaka dužini od 2 i po puta zemljinog opsega.On je takođe izračunao da ukupna površina kapilara,pod uslovom da su svi otvoreni iznosi oko 6300 m^2.

Određene eksperimentalne nalaze teško je objasniti na osnovu ovog klasičnog opisa krvnih sudova skeletne muskulature.Stimulacija vazokonstriktornih nerava zadnjeh ekstremiteta psa je praćena smanjenjem mišićnog krvnog protoka i neočekivanim rastom saturacije venske krvi sa kiseonikom(PAPPENHEIMER,1940). To je objašnjeno time da krv prolazi kroz arteriovenozne šantove, čija površina ima malu sposobnost za razmjenu kiseonika.Do istog zaključka došao je ISSEKUTZ(1941,1942).Zatim,porast mišićnog krvnog protoka je praćen smanjenjem iskorištavanja kiseonika u toku stimulacije simpatičkih vazodilatatornih nerava(HYMAN,1959), ili porastom iskorištavanja kiseonika u toku inhibicije simpatičkog vazokonstriktornog tonusa(ROSELL i UVNÄS,1960).Stimulacija hipotalamusa je praćena porastom venskog odliva iz mišića, dok se klirens NaJ^{131} mišića ne mijenja(HYMAN i sar.,1959).Ovi rezultati su objašnjeni time da stimulacija vazodilatatornih nerava mijenja smjer krvog protoka od nutritivnih u nenutritivne kanale(A-V šantove).

Intravenozna infuzija adrenalina povećava krvni protok kroz mišiće,dok nema uticaja na veličinu klirensa Na^{24} (MILLER i WILSON,1951).Ovo je takode pripisano otvaranju A-V šantova(BARCROFT i COBBOLD,1956).Pomoću A-V anastomoza objašnjene su i cirkulatorne promjene u mišiću u toku hipotermije(COROVINO i sar.,1956),kao i razlog za veoma malu A-V razliku kiseonika u mišiću koji miruje(BARGER i sar.,1956).ZWEIFACH(1949) i

REDISH i saradnici(1957) su takođe opisali A-V šantove u skeletnim mišićima čovjeka.SCHROEDER(1966)smatra da se šantni krvi sudovi otvaraju kod emocionalnih reakcija.Medutim,većina anatoma poriče postojanje A-V anastomoza u skeletnim mišićima(BOYD,1952).Pošto nisu uspjeli naći A-V anastomoza u skeletnim mišićima,BARLOW i saradnici(1959 i 1961)su dali drugo objašnjenje za djelovanje adrenalina na mišićnu cirkulaciju.Prema ovom mišljenju,mišić posjeduje dvije sasvim odvojene cirkulacije,jednu za mišićne fibrile, a drugu za vezivno tkivo.Adrenalin povećava protok kroz nutritivne krvne sudove,dok ima mali uticaj na protok u vezivnom tkivu,gdje se u većini eksperimenata nalazi Na^{24} i zato je veličina njegovog klirensa skoro nepromjenjana.

GOLENHOFEN(1968,1970) i SJERSEN i TÖNNESEN(1968) da specijalni šantni krvni sudovi,koji bi se mogli uporediti sa arteriovenoznim anastomozama kože ne postoje u mišićima,ili imaju veoma mali funkcionalni značaj.BOLME i EDWALL(1970) su našli skoro proporcionalni porast veličine klirensa $Ksenona^{133}$ i mišićnog krvnog protoka kod pasa u toku stimulacije vazodilatatornih nerava i infuzije acetilholina.Ovi rezultati su interpretirani na osnovu hipoteze,prema kojoj su u toku metaboličke vazodilatacije otvoreni prekapilarni sfinkteri,dok vazodilatatorni nervi direktno ne utiču na veličinu kapilarne površine.Slični rezultati su objavljeni za porast mišićnog krvnog protoka u toku infuzije adrenalina kod čovjeka(ALPERT i COFFMAN,1969).

Prema tome,novija istraživanja sve više idu u prilog koncepcije FOLKOW-a i ÖBERG-a(1961),koji smatraju da dilatatorne fibrile idu do velikih prekapilarnih krvnih sudova nosilaca otpora,gdje mogu izazvati skoro maksimalnu dilataciju,dok ne idu do prekapilarnih sfinktera.Mehanizmom autoregulacije u sfinkternoj oblasti,kapilarna površina se može smanjiti kod aktivacije dilatatornih fibrila(FOLKOW i ÖBERG,1961;DJOJOSUGITO i sar.,1968) i tako se može doći do neke vrste "funkcionalnog šantovanja".Za objašnjenje ovih reakcija nisu nužni specijalni šantni krvni sudovi.

1.2.3.F i z i o l o g i j a m i š i ć n e c i r k u l a c i j e

Mišićna cirkulacija se obično obraduje skupa sa

kožnom cirkulacijom.Razlog za to ne leži u posebno izraženim sli= čnostima ova dva vaskularna područja.Naprotiv,njihove funkcije i namjene su sasvim različite i taj antagonizam je ono što ih mediu= sobno povezuje.To se prije svega ogleda u spontanim promjenama kr= vnog protoka,koje nastaju u ovim cirkulatornim sistemima(GOLENHOFEN i sar.,1963).Preiferni krvni protok pokazuje regularne ritmičke fluktuacije čiji je tok paralelan u raznim vaskularnim oblastima (GOLENHOFEN i HILDEBRANDT,1957 a).Oscilacije krvnog protoka kože su sinhrone sa mišićnim,ali u obrnutom smjeru.Gornja vrijednost kožnog krvnog protoka,koincidira sa minimalnom vrijednošću krvnog protoka u mišiću.Opseg vremensih intervala ovih fluktuacija se kreće između 0,5 - 2 minute,što pretstavlja razlog da se ovaj ritam označava kao "minutni ritam".Prema tome,kožno i mišićno vaskularno korito su ne samo prostorno bliski,već su i funkcionalno povezani. Ova dva sistema reaguju paralelno i jedan drugoga kompenziraju, često takvom preciznošću da su im snimci krvnih protoka kao slika u ogledalu.Ovaj princip recipročne kompenzacije sa malom modifika= cijom odnosi se na sve glavne funkcije ove dvije vaskularne oblasti (GOLENHOFEN,1971).U toku mišićnog rada nastaje kompenzatorna restrik= cija u koži s ciljem pomoći mišićnom krvnom protoku.Obratno,kod termoregulacije kožni protok raste,a mišićni se smanjuje.Kada se ovo ima u vidu,onda je razumljivo zašto se ova dva cirkulatorna područja skupa obrađuju.

Najveći dio znanja o mišićnom krvnom protoku potiće uglavnom od izučavanja situacije u ekstremitetima.Skeletna musku= latura čini preko 40% ukupne tjelesne težine.Mišićno vaskularno korito je veoma prostrano i ono pokazuje velike raspone u veličini krvnog protoka,od onog u uslovima jake vazodilatacije kao kod he= moragije do onog kod intenzivne mišićne aktivnosti gdje nastaje maksimalna vazodilatacija.

1.2.3.1. Aktivna i reaktivna hiperemije

U uslovima tjelesnog mirovanja oko 25 - 30% minut= nog volumena srca protiče kroz mišiće.Sa aktivnošću krvni protok raste do maksimalne vrijednosti koja je za oko 10 puta veća od one u mirovanju.Inaktivna muskulatura kod čovjeka ima bazalni protok

oko 2 - 5 ml/100 gr/min,a kod maksimalne aktivnosti oko 50 - 75 ml/100 gr/min,ako se uzme u obzir i porast efektivnog pritiska (FOLKOW i NEIL,1971).

Ova a k t i v n a ili funkcionalna hiperemija je ista u normalnom i simpatektomiranom ekstremitetu(CANNON i sar., 1929;GRANT,1938),što znači da nije nervnog porijekla.To ne isklju= čuje mogućnost da u nekim slučajevima uzbuđenja ili alarma,porast krvnog protoka kroz mišiće nastaje pod uticajem centralnog nervnog sistema(ELIASSON i sar.,1951).Eksperimentalno je pokazano da vasku= larnu reakciju u toku aktivnosti mišića,pokreću lokalno nastale he= mijske supstance(ANREP i SAALFELD,1935).Porast krvnog protoka u toku i iza kontrakcije je proporcionalan radnom opterećenju(BARCROFT i MILLEN,1939).Za vrijeme kontrakcije dolazi do smanjenja tonusa krvnih sudova i ritmička aktivnost mišića je uvijek praćena hiper= emijom(BARCROFT i DORNHORST,1954).Prema tome,radi se o lokalnom mehanizmu,koji je povezan sa procesom kontrakcije.Kurare potpuno paralizira mišićnu kontrakciju i vazodilataciju,pokrenute električ= nom stimulacijom motornih nerava.Pošto kurare ne djeluje na vazodi= latatorne nervne završetke,smanjenje vaskularnog tonusa mora biti posljedica mišićne kontrakcije(HILTON,1953).Mnogi metabolički pro= dukti,koji se stvaraju u toku mišićne kontrakcije imaju vazodilata= torno dejstvo,ali ni jedan od njih ne može biti samostalno odgovo= ran za vaskularne reakcije u toku i iza kontrakcije mišića.

Poslije prekida krvnog protoka kroz mišiće,takođe dolazi do progresivnog smanjenja vaskularnog tonusa i nastajanja r e a k t i v n e hiperemije,čim se cirkulacija ponovo uspostavi. Postoje mnoge sličnosti izmedu aktivne i reaktivne hiperemije i uobičajeno je da se obraduju skupa,pošto se pretpostavlja da im je uzrok isti.Kod reaktivne hiperemije,ako je cirkulacija bila pokre= nuta u toku više minuta i ovisno od preostale aktivnosti perifernog tkiva nastaje manjak kiseonika,akumulacija intermedijarnih metaboli= ta(LEWIS i GRANT,1925) i eventualno oslobađanje vazodilatatornih materija iz metabolički aktivnih ćelija(HILTON i LEWIS,1955).Opće= nito se pretpostavlja da se ove iste materije akumuliraju kada tkivo vrši aktivni rad pri normalnoj cirkulaciji krvi.Suprotno ovom gleda= nju,BAYLISS(1902,1924) je dao hipotezu prema kojoj smanjenje vasku=

larnog tonusa poslije prekida cirkulacije nastaje zbog kolapsa arterijskog stabla i relaksacije njegove glatke muskulature,koja nije više izložena mehaničkoj stimulaciji rastezanja.Prema hipotezi BARCROFT-a(1972),vazodilatacija u toku i poslije prekida cirkulacije nastaje kao posljedica djelovanja anoksije.

U novije vrijeme interes je usmjeren na uzrok velikih promjena krvnog protoka,koje nastaju poslije prekida cirkulacije,čak i u vremenskim intervalima kraćim od 30 sekundi.Rezultati istraživanja ukazuju da je u ovom slučaju reaktivna hiperemija uslovljena m i o g e n o m reakcijom glatke muskulature krvnih sudova(MELLANDER i JOHNSON,1968).Mehanizam ove miogene reakcije pospješuje i produžava hemijski stimulus,koji se sporije razvija (HILTON,1971).HONIG(1968) pretpostavlja da hipoksija izaziva relaksaciju glatke muskulature krvnih sudova pomoću akumulacije neorganskih fosfata unutar mišićnih ćelija,koji inhibiraju aktivnost miozin-ATP-aze izoliranih glatkih mišića.

Kod funkcionalne hiperemije takode se susrećemo sa problemom objašnjenja mehanizma pomoću kojeg se krvni sudovi,nosioci otpora u aktivnom organu ili tkivu,dilatiraju gotovo maksimalno unutar skoro jedne sekunde od početka intenzivnog rada.

Pri razmatranju nekog hemijskog faktora kao kandidata za pokretanje aktivne hiperemije,KJELLMER i ODELRAM(1965) smatraju da on mora biti u stanju da reproducira kompletno sliku lokalnih vaskularnih reakcija koje nastaju unutar mišićnog vaskularnog korita za vrijeme mišićne kontrakcije.

Danas većina autora koji obraduju ovaj problem smatra da su trenutno od značaja slijedeći faktori:s m a n j e n j e k i s e o n i k a,o s l o b a đ a n j e j o n a k a l i j a i h i p e r o s m o l a r i t e t.U novije vrijeme data je i pretpostavka da bi kao uzrok mogli biti i a n o r g a n s k i f o s f a t i(HILTON i VRBOVA,1970).

U vezi sa hipoksijom poznato je da za pokretanje snažne vazodilatacije smanjenje kiseonika mora biti znatno veće nego što se obično susreće u toku maksimalnog mišićnog rada.S druge strane,na ovaj način pokrenuta vazodilatacija razvija se relativno sporo.Zbog svega toga,HILTON(1971)smatra da smanjenje

kiseonika ne bi mogao biti značajan faktor u pokretanju aktivne hiperemije.

Značaj jona kalija prvi je zapazio DAWES(1941), a kasnije detaljno ispitao KJELLMER(1961,1965). Mišićna kontrakcija dovodi do porasta kalija u plazmi venske krvi, koji je u stanju da izazove oko 25% hiperemične reakcie(KJELLMER,1961). Medutim, tehnika kojom se služio ovaj autor, potencira mogući efekt kalija, pošto je perfuzija vršena pri konstantnom protoku. Da je mišić perfundovan pri konstantnom pritisku, pad otpora bi bio znatno veći u toku mišićne kontrakcije. Kod infuzije kalija u količinama koje je koristio KJELLMER(1965), mišić pokazuje kontraktilnu aktivnost (HILTON, 1971). Inter-reakcija izmedu susjednih motornih jedinica nisu normalna karakteristika mišićne kontrakcije, što znači da intersticijalna tečnost sigurno ne sadrži kalij u ovim koncentracijama. Ako se ovome doda i podatak da kalij ima odredenu ulogu i u aktivisanju senzitivnih razdraženja u mišiću koji radi, onda nema sumnje da postoje i drugi izvori kalija u venskoj krvi, osim skeletnih mišićnih fibrila(KIDD i KUČARA,1969). Kao mogući izvor bili bi eritrociti kod nekih vrsta životinja i vjerovatno glatka muskulatura krvnih sudova(HILTON,1971).

Aktivnost skeletne muskulature pokreće intra-celularnu razgradnju viših u veći broj manjih molekula, što ima za posljedicu porast osmolariteta u mišićnim fibrilama, koje zatim uvlaće vodu iz intersticijuma. To rezultira sa porastom osmolariteta intersticijalne tećnosti i venske krvi aktivnog mišića(MELLANDER i sar.,1967). U ovim studijama je takode utvrdeno da promjena osmolariteta izaziva inhibiciju miogene aktivnosti glatke muskulature krvnih sudova. Ovaj efekt je najizraženiji u području prekapilarnih krvnih sudova(GRAY, 1969). Na ovaj način nastala vazodilatacija srazmjerna je nivou aktivnosti i nastalom hiperosmolaritetu. Arteficijelno izazvani porast osmolariteta krvi koja perfundira skeletne mišiće izaziva vazodilataciju u razmjerama uporedivim sa onima koje nastaju u toku mišićne kontrakcije(MELLANDER i sar., 1967). Intenzivna aktivnost može povećati lokalni osmolaritet za oko 15% iznad normalne vrijednosti od oko 300 mOsm(MELLANDER, 1967). Medutim, sa razvojem hiperemije i porastom transfera tećnosti

iz krvi u intersticij,osmotski pritisak se smanjuje,dok krvni pro= tok i dalje ostaje visok(SCOTT i sar.,1970)

Prema tome,iako je promjena osmolariteta veoma in= teresantna pretpostavka,pomenuta novija istraživanja upućuju i na mogućnost postojanja nekog drugog uzroka aktivne hiperemije.

Pri razmatranju ovog fenomena često se zaboravlja na rezultate istraživanja FLEISCH-a i WEGER-a(1937 a)koji su u eksperimentima na životinjama pokazali da se aktivna supstanca, uzeta kao uzrok aktivne hiperemije u mišiću,ne javlja u nekoj zna= čajnoj količini u venskoj krvi aktivnih mišića.Takođe je pokazano da se veličina i trajanje aktivne hiperemije u podlaktici čovjeka ne smanjuje povećanjem krvnog protoka iznad nivoa u mirovanju (BARCROFT i sar.,1952;DORNHORST i WHELAN,1953;PATTERSON i SHEPHERD, 1954).To znači da stepen eliminacije vazodilatatornog agensa iz muskulature koja radi ne ovisi od veličine krvnog protoka.Zato ne treba očekivati da je koncentracija relevantne supstance u venskoj krvi aktivnih mišića,čista refleksija koncentracije ove supstance u intersticijalnoj tečnosti,gdje ona izaziva glavni efekt(HILTON, 1971).U ovaj prostor aktivna materija se oslobada i najvećim di= jelom tu ostaje,dok može biti odstranjena i na neki drugi način osim difuzijom kroz zid otvorenih kapilara(HILTON,1971).

U novije vrijeme je data pretpostavka da bi anor= ganski fosfati mogli biti uzrok aktivne hiperemije(HILTON i VRBO= VA,1970).Osnov za ovu pretpostavku bili su eksperimentalni rezul= tati dobijeni na musculus soleus-u mačke.Ovaj tonični mišić je skoro kontinuirano aktivan i HILTON i VRBOVA(1968) su pokušali utvrditi moguće promjene uslovljene ovom kontinuiranom aktivnošću i njihov eventualni uticaj na vaskularno korito.Prvi rezultati su pokazali da ne nastaje vazodilatacija u toku aktivnosti ovoga mi= šića.Iako je bazalni krvni protok u ovom mišiću oko 4 puta veći, nego u gazičnim mišićima,krvni sudovi nosioci otpora imaju norma= lan tonus.Prema tome,ukoliko se i oslobada neka vazodilatatorna materija iz fibrila ovoga mišića,onda ona mora izlaziti u mnogo manjim količinama nego kod fazičnih mišića.Ove razlike su vjero= vatno uslovljene metaboličkim karakteristikama toničkih i fazičnih mišića.Fazični mišići koriste anaerobne glikolitičke puteve za

dobijanje energije za rad. Aktivnost miozin-ATP-aze kod toničnih mišića je manja nego kod fazičnih, ali oni posjeduju snažan elektronski transportni sistem, koji je u stanju da brzo oksidativno refosforiliše ADP u ATP. Zbog toga se manje akumulira anorganskih fosfata u toničnim nego u fazičnim mišićima. Koncentracija anorganskih fosfata u krvi koja izlazi iz aktivnih mišića redovno raste i to tim više što je frekvenca stimulacije veća. Pri stimulaciji mišića istom frekvencom kroz duži vremenski period, progresivno raste koncentracija fosfata, što znači da u toku aktivnosti dolazi do njihove akumulacije u intersticijalnoj tečnosti. Porast anorganskih fosfata u toku mišićne aktivnosti je već odavno poznat (EMBDEN, 1925; ABOOD i sar., 1962). Međutim, ono što je novo i što su zapazili HILTON i VRBOVA (1970) je da ne izlaze značajne količine fosfata iz musculus soleus-a, koji se kontrahira frekvencom unutar normalnih granica, zatim da infuzija i injiciranje anorganskih fosfata direktno u arteriju izaziva dilataciju prekapilarnih krvnih sudova i u toničnim i u fazičnim mišićima. NaH_2PO_4 ima nešto veći efekt od Na_2HPO_4.

Prema tome, oslobođeni fosfat iz fazičnih mišića izaziva tkivnu hiperemiju dok se iz toničnih mišića oslobađa u takvoj količini koja nije mjerljiva i zato ovi mišići praktički ne odgovaraju hiperemijom (HILTON, 1971).

1.2.4. K o l a t e r a l n a c i r k u l a c i j a

Kolateralna cirkulacija se može definisati kao krvni protok, koji protiče kroz krvni sud ili sistem krvnih sudova, koji prestavljaju alternativu, ili se razvijaju u zamjenu za glavni vaskularni put. Ova uobičajena definicija kolaterala je nepotpuna, jer ništa ne pruža o funkcionalnim karakteristikama kolateralnih krvnih sudova. Naime, arterije koje kod smetnje krvnog protoka preuzimaju funkciju zaobilaznog, kompenzatornog puta, vrlo brzo podliježu morfološkim promjenama. U angiologiji je uobičajeno da se ovo preformiranje uzima kao važno obilježje kolateralnih krvnih sudova.

Rast i razvoj krvnih sudova, koji formiraju kolateralni kompenzatorni put je fenomen koji se po svojoj zanimljivosti može uporediti samo sa hiperplazijom jetre, koja nastaje poslije

njene povrede(LEDWIS,1940).Zbog toga,za razumijevanje kompleksnog problema razvoja kolateralne cirkulacije,potrebno je poznavanje ne samo morfoloških i funkcionalnih reakcija krvnih sudova,već i kompletne angiogeneze,a s tim u vezi i rasta uopšte.

1.2.4.1. Osnovi opšte angiogeneze

Kod embriona u incijalnoj fazi dolazi do primarne diferencijacije krvnih sudova iz vezivnih tkivnih ćelija,dok u kasnijem stadiju,produžavanje i granjanje nastaje od već formi= ranog endotela krvnih sudova procesom uraštavanja,koji u najve= ćoj mjeri,ako ne i isključivo,nadomješta proces diferencijacije (EVANS,1909;SABIN,1917).U transparentnom repu punoglavca,GOLUBEW (1869)je zapazio da se kapilari prvo razvijaju kao solidne gredi= ce,a zatim nastaje lumen počev od proksimalnog kraja kao i vasku= larizacija.Razvoj kapilara dalje su proučavali ARNOLD(1871,1872) i CLARK(1918).AEBY(1871)smatra da se cijeli vaskularni sistem razvija iz kapilarne mreže.Ova pretpostavka je dobila veliki os= lonac u eksperimentima koje je izveo EVANS(1909).

Utvrđeno je da se krvni sudovi,koji su namjenjeni da postanu glavni provodnici krvi kod odraslih,mogu diferencira= ti u ograničenom,ali primjetnom obimu čak i u odsustvu cirkula= cije krvi(LOEB,1893;SABIN,1917;CHAPMAN,1918).Ova ograničena spo= sobnost diferencijacije vaskularnog sistema,vjerovatno je deter= minisana hereditarnim faktorima(CHAPMAN,1918).THOMA(1893)je zapa= zio,da u toku prva tri dana razvoja area vasculosa embriona ko= koške,odredeni putevi sa najvećom brzinom krvnog protoka,poveća= vaju svoj diametar i dužinu i time dobivaju karakter magistralnih krvnih sudova,dok se drugi smanjuju i atrofiraju.Njemu je bila poznata kontraktilnost endotelnih ćelija,ali je cijelu pojavu ob= jasnio samo rastom,a ne dilatacijom.On je zatim definisao princi= pe rasta krvnih sudova,koje je nazvao principima histodinamike: a)Rast lumena krvnog suda,koji je proporcionalan rastu površine zida,zavisi od brzine krvnog protoka.b)Rast debljine zida zavisi od njegove unutrašnje napetosti.c)Porast pritiska iznad odrede= nog nivoa,determiniše stvaranje novih kapilara.Iako ovi principi nisu in toto prihvaćeni,njihovo definisanje je uplivisalo na dalja istraživanja.

CLARK(1918)smatra da je veličina krvnog protoka,a ne njegova brzina,faktor koji izaziva povećanje arterija.On tako= đe pretpostavlja,da rast kapilara počinje čim hemijska razmjena kroz kroz njihov zid pređe određenu granicu.

Na osnovu izvršenih mjerenja brzine krvnog protoka HUGHES(1937,1938)je potvrdio prvi princip histodinamike,pošto je našao povezanost između diametra arterija i brzine marginalnih krvnih ćelija u area vasculosa embriona kokoške u razvoju.Broja= njem i mjerenjem,on je takođe pokazao da je porast broja ćelija proporcionalan porastu površine(HUGHES,1937,1938).

THOMA(1893)je smatrao da veći rast krvnih sudova u kojima je povećana brzina krvnog protoka,nastaje kao posljedica većeg priliva hranjivih materija u zid ovih krvnih sudova.Ovo se naravno ne bi moglo primjeniti na krvne sudove,koji se ishranju= ju preko vasa vasorum.Odbacivši ovo objašnjenje,HUGHES(1937,1938) je istakao da otpor tečnosti,koji se stvara između krvne struje i zida krvnog suda,uslovljava određenu napetost u endotelu,koja dovodi do izdužavanja nukleusa u ravni okomitoj na osovinu krvnog suda.Našavši ovu orijentaciju nukleusa,on je zaključio,da dioba ćelija nastaje u ovoj istoj ravni,što dovodi do rasta cirkumfe= rencije krvnih sudova.

Razvojem metode transparentnih komora,data je mo= gućnost da se direktnim posmatranjem ispita u kojoj je mjeri angi= ogeneza kratka rekapitulacija filogeneze.ZIEGLER(1875)je prvi pri= mjenio staklenu komoru za ispitivanje geneze tumora a SANDISON (1924)za direktno i kontinuirano posmatranje krvnih sudova u pro= cesu njihova formiranja kod odraslih životinja.Zahvaljujući tome, detaljno je ispitano formiranje izdanaka,spajanje susjednih izda= naka,razvoj lumena kod novoformiranih kapilara,atrofija nekih ka= pilara i diferencijacija drugih u arterije i vene(SANDISON,1924; CALARK i CLARK,1934,1939;MOORE,1936).

WILLIAMS(1959)je opisao mogućnost nastajanja novih krvnih sudova putem lateralne sakulacije ili "hernizacije"endotel= nog zida.Na ovaj način se mogu spajati susjedne grane stvarajući nove spojne kanale,ili dolazi do stvaranja arteriovenoznih ana= stomoza.U radu sa omentalnim autotransplantatima,WILLIAMS(1953) je pokazao stvaranje spojeva između krvnih sudova domaćina i

transplantata u nekim slučajevima unutar 48 sati. Veoma je značajan podatak da dolazi do rekonstrukcije nekih postojećih krvnih sudova unutar odvojenih dijelova transplantata i da se to odigrava prije uspostavljanja krvnog protoka. WILLIAMS(1959) smatra, da je glavni stimulans za proliferaciju endotela vjerovatno hipoksija određenog stepena i trajanja. Ukoliko se hipoksija održava duže od tri dana, nastaje ekstremna vaskularna proliferacija. Ranije uspostavljanje krvnog protoka inhibira formiranje pleksusa.

MERIWIN i ALGIRE(1956) takođe su našli da se postojeći vaskularni kanali transplantata tireoidnog tkiva odražavaju i da su im strukture aktivne u uspostavljanju spojeva sa krvnim sudovima domaćina. Međutim, transplantati tumoroznog tkiva brzo dobijaju bogatu vaskularnu mrežu koja potiče od domačina.

1.2.4.2. Tipovi kolaterala

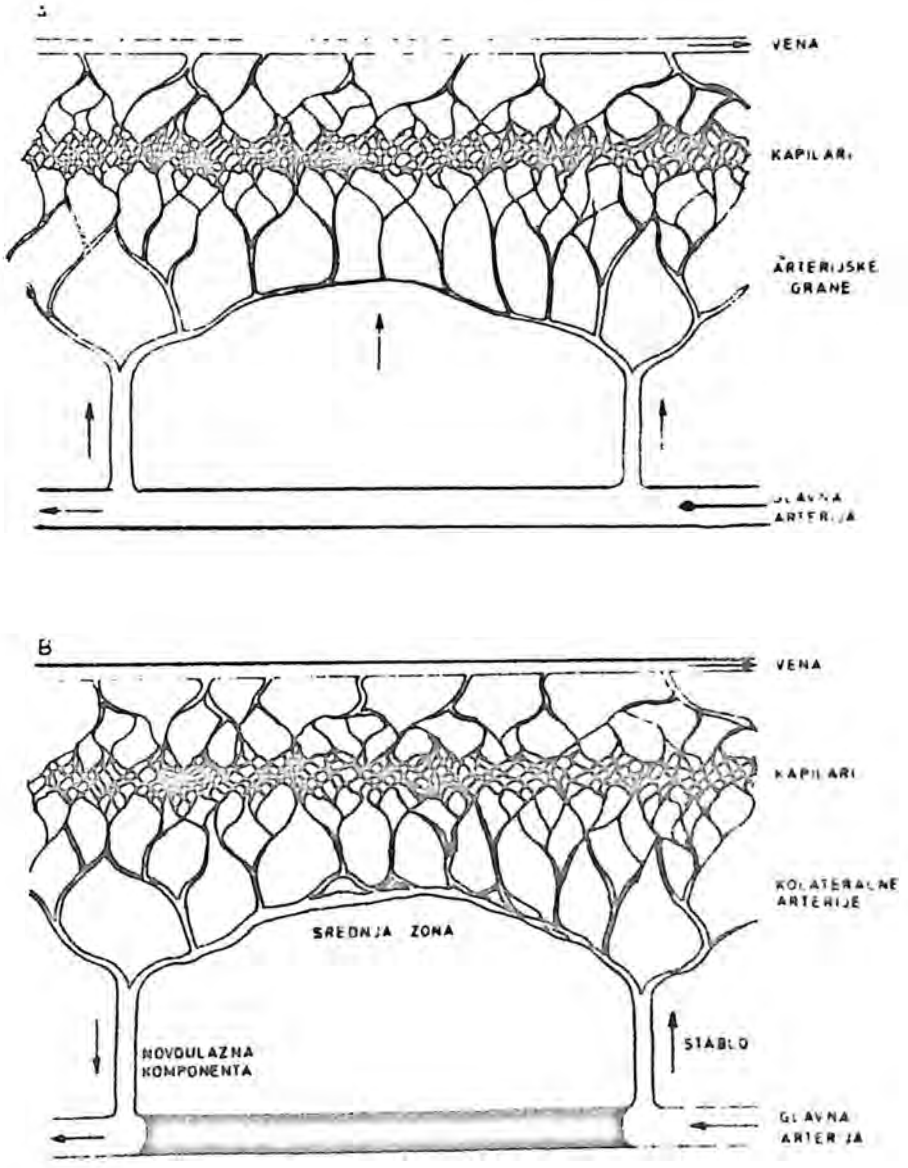
Kolateralni krvni sudovi mogu biti već postojeći, ili novoformirani vaskularni kanali. Ova dva tipa kolateralnih krvnih sudova teško je razlikovati. WEYRAUCH i De GARIS(1937) su ligirali mezenterijalnu arteriju i venu i nakon određenog vremena su našli veliki porast broja i neuobičajeni položaj krvnih sudova. Na osnovu toga, oni su zaključili da su neki od ovih krvnih sudova novoformirani. Međutim, ovi krvni sudovi se mogu razviti od malih arterija i vena. U slučaju kada vaskularni kanali prolaze kroz raniju šupljinu, nema sumnje da su to novoformirani krvni sudovi.

1.2.4.3. Postojeći kolateralni putevi

Pod postojećim putevima podrazumjevaju se normalno prisutni krvni sudovi, koji predstavljaju alternativu glavnoj arteriji i oni omogućavaju kolateralnu cirkulaciju preko arterio-arterijalnih anastomoza. Ove anastomoze pod normalnim uslovima imaju mali ili nikakav značaj za krvni protok i u njima jedva da postoji pad pritiska. Takav jedan kolateralni put je prikazan na slici 1. na kojoj se vidi glavna arterija, dvije grane koje snadbjevaju okolno tkivo i između njih, komunicirajući krvni sudovi.

Ako dođe do okluzije glavne arterije između ove dvije grane, krv ide od proksimalne u distalnu granu i u tom pravcu

se formira kolateralna arterija,koja se sastoji od 3 komponente: proksimalne grane,komunicirajućih krvnih sudova i distalne grane. U saglasnosti sa njihovom funkcijom,LONGLAND(1953)je uveo odgovarajuću terminologiju.Splet spojnih krvnih sudova,koji povezuju proksimalnu i distalnu granu,označen je kao"s r e d n j a z o n a"(midzone).Glavna arterija proksimalno od srednje zone kao "s t a b l o"(stem),a distalna arterija kao "n o v o u l a z n a"(re-entrant)komponenta(Sl.1.01 B).U eksperimentima na kunićima, LONGLAND(1953)je pokazao,da krvni sudovi srednje zone rastu brže, nego proksimalna i distalna grana.



Sl.1.01.Dijagram preformiranja potencijalnih kolateralnih puteva u kolateralnu arteriju,kao posljedica okluzije glavne arterije.Strelice pokazuju smjer krvne struje.A-prije okluzije; B-poslije okluzije.(Longland,1953).

LEARMONTH(1950)je opisao dva tipa kolateralne cirkulacije.Kod prvog tipa,arterijska krv se vraća u glavnu arteriju ili arterijske grane poslije kratkog toka kroz kolateralne krvne sudove.Kod drugog,krv dolazi u distalni segment okluzirane arterije samo preko terminalnih ogranaka.U tom slučaju distalni pritisak je nizak,a protok krvi vjerovatno smanjen.

SCHOOP i JAHN(1961)su podijelili kolaterale na primarne i sekundarne.P r i m a r n i kolaterali su anatomski nepromijenjene arterijske grane koje preko artero-arterijalnih anastomoza omogućavaju kolateralnu cirkulaciju.Ovi kolaterali se vide na arteriogramima već nekoliko minuta poslije okluzije glavne arterije.S e k u n d a r n i kolaterali su oni krvni sudovi,koji zbog svoje nove funkcije,podliježu morfološkim promjenama.Ove promjene nastaju u toku nekoliko nedelja ili mjeseci. Poslije toga se razvoj kolateralne cirkulacije završava.Arterijske grane postaju šire i one se nastavljaju u jako izvijugani dio. LONGLAND(1953)je našao da ovi krvni sudovi imaju deblji zid i da mijenjaju svoju strukturu.U svim dijelovima kolateralnog puta, a naročito u srednjoj zoni raste količina glatke muskulature u zidu kolateralnih arterija(LIEBOW,1963;SCHAPER i sar.,1969).Međutim,iako se neki kolateralni krvni sudovi razvijaju u velike arterijske puteve,drugi kasnije podliježu regresiji(LONGLAND, 1953;WEIBEL,1960;SCHAPER i VANDESTEENE,1967).Ovaj proces diferencijacije još uvjek nije sasvim razjašnjen.

RATSCHOW(1959)je takođe podijelio kolateralne krvne sudove na nativne i funkcionalne.Nativni odgovaraju primarnim, a funkcionalni sekundarnim kolateralima.

1.2.4.4. Anastomoze u ekstremitetima

Značaj anatomskih istraživanja odnosi se na srednju zonu,koja predstavlja oblast komunikacije između grana koje odlaze iznad i ispod mjesta arterijske okluzije.Veličina,broj i položaj ovih anastomoza bio je predmet mnogih rasprava(WOOLLARD i WEDDELL,1934;BLOMFIELD,1945; i dr.).Anatomi su saglasni da arterije ekstremiteta,za razliku od nekih unutrašnjih organa, nisu "konačni" krvni sudovi.

Detaljna istraživanja arterija mekih tkiva ekstre= miteta izveo je SALMON(1933,1936 i 1939).On je koristio radiološku tehniku sa injiciranjem kontrastne materije u arterijski sistem svježeg odraslog organizma.Ova tehnika je takođe primjenjena za ispitivanje efekata ligiranja ili resekcije arterije ekstremite= ta.

Važan podatak kasnijih istraživanja,bio je da inji= cirana masa redovno nađe zaobilazni put i da ulazi u glavni arte= riju distalno od izvršenog prekida,neovisno na kojem je nivou ar= terija ruke ili noge prekinuta.Ovi nalazi nedvojbeno ukazuju na prisutnost anastomoza u svim nivoima iznad kapilarnog korita.

Međutim,kod prekida arterija na određenim nivoima, distalno punjenje je nepotpuno zbog nedovoljnog broja zaobilaznih puteva.Zato treba očekivati da prekidi arterija na ovim nivoima mogu dovesti do kritične distalne cirkulacije za život i SALMON (1936)ih je opisao kao "opasne zone".Distalno punjenje takođe mo= že biti nepotpuno kod starijih osoba i anomalija vaskularnog sis= tema.

U cilju provjere vrijednosti ovih istraživanja,do= bijenih poslije smrti organizma,rezultati su komparirani sa nala= zima,koje su dobili De BAKEY i SIMEON(1946)na ranjenicima u II Svjetskom ratu,kod kojih je bilo neophodno izvesti ligaturu ve= likih arterija.Kasnije izvršenu amputaciju ekstremiteta autori su uzeli kao kriterij manjkavosti kolateralne cirkulacije poslije li= gature arterije.Procenat amputacija bio je izuzetno visok nakon ligature arterije brahijalis iznad arterije profunde i arterije femoralis komunis.To su upravo oni krvni sudovi kod kojih je SAL= MON(1936)našao svoje "opasne zone".Ova podudarnost između anatom= skih i kliničkih nalaza,nedvosmisleno ukazuje na pouzdanost anatom= skih metoda.

1.2.4.5. Razvoj kolateralne cirkulacije

Dvije različite vrste cirkulatornih smetnji mogu dovesti do razvoja arterijske kolateralne cirkulacije:arterijska obstrukcija i arteriovenozna fistula.Nasuprot prividno različitim patofiziološkim uslovima,zajednička obrada ovih cirkulatornih poremećaja je opravdana i korisna(RAU i SCHOOP,1960).Kompenzacija

obstrukcije ide preko spleta krvnih sudova,koji povezuju proksi= malni i distalni segment arterije.Kod arteriovenozne fistule tako= de se formiraju spletovi krvnih sudova,koji morfološki imaju upad= ljivu sličnost sa kolateralnim krvnim sudovima kod obstrukcije. Tu i tamo ima odstupanja od pravila.U oba slučaja krvni sudovi su prošireni i progresivno se razvijaju.

Proces razvoja kolateralne cirkulacije može se po= dijeliti na dvije faze: prva ili a k u t n a f a z a obuhvata promjene koje nastaju neposredno poslije prekida arterije.Preživ= ljavanje tkiva u ovoj fazi zavisi od veličine otpora krvnom proto= ku u postojećim kolateralnim arterijama i od metaboličke aktivnosti ovoga tkiva.Drga ili h r o n i č n a f a z a se razvija relativno sporo u vremenu od nekoliko nedelja ili mjeseci.Postepeno dolazi do rasta dijametra kolateralnih arterija i smanjenja otpora krvnom protoku.Ova faza omogućuje obnovu funkcije tkiva.

Patofiziološka stanja cirkulacije u ekstremitetima mogu se primjeniti na druga vaskularna područja,pa zato njihovo izučavanje ima opšte značenje.

1.2.4.5.1. Mehanizmi razvoja kolateralne cirkulacije

Mehanizmi odgovorni za razvoj kolateralne cirkula= cije još uvijek nisu sasvim definisani.Za sada je dat samo djeli= mičan odgovor na pitanja kao što su: Šta izaziva trenutno širenje kolateralnih krvnih sudova poslije prekida arterije ? Šta pokreće rast kolateralnih krvnih sudova i šta kontroliše stepen njihova rasta ? Šta zaustavlja njihov rast i šta određuje strukturu nji= hova zida ? Kada se formiraju novi,šta određuje njihovi stvarnu ulogu?

Vjerovatno najranije zabilježeno zapažanje o zna= čaju kolateralne cirkulacije potiče od ANTYLLUS-a(III vijek),ko= ji je primjetio da ligatura velikog krvnog suda ekstremiteta nema uvijek za posljedicu gangrenu ekstremiteta(cit.LEONARDO,1943).

Eksperimentalne studije o razvoju kolateralne cirkulacije počinju sa klasičnim ispitivanjima JOHN HUNTER-a (1785),koji je posmatrao cirkulatorne promjene u toku rasta rogova jelena nakon ligature glavne nutritivne arterije(arteria carotis externa).Rast roga poslije ligature arterije ne samo da ne prestaje

već brzo dolazi do pojave brojnih proširenih krvnih sudova oko baze roga. Prema njegovom mišljenju, otvaranje kolateralne cirkulacije nije čisto mehanički proces, već proces koji zavisi od odredenih senzitivnih svojstava arterija(cit. OWEN, 1861). Uzrok stvaranja novih kolateralnih krvnih sudova ostao mu je nepoznat, pa je zbog toga svoja zapažanja objasnio kratkom omptimističkom formulacijom: "The blood goes where it is needed".

Poslije ovih studija malo je značajnih radova o kolateralnoj cirkulaciji sve do 1865 godine, kada je WEBER pokazao, da dolazi do porasta pritiska u arteriji iznad mjesta okluzije i da je ovaj porast dovoljan da poveća protok kroz kolateralne krvne sudove. Od tada do danas, mnogi istraživaći su pokušali da utvrde stvarni uzrok, koji dovodi do razvoja kolateralne cirkulacije. Različita gledanja koja postoje u literaturi mogu se sumirati na slijedeći način:

1. Uzrok razvoja kolateralne cirkulacije je tražen u tkivu distalno od mjesta okluzije ili arteriovenozne fistule. Lokalno nastali metaboliti u anoksičnom tkivu induciraju razvoj kolateralne cirkulacije.

2. Kolateralna cirkulacija se razvija posredstvom nervnog sistema. Distalna anoksija tkiva izaziva refleksnu vazodilataciju i razvoj kolaterala.

3. Mehanički faktori su primarni stimulusi razvoja kolateralne cirkulacije, dok periferno tkivo i nervni sistem nemaju bitnog udjela.

U poglavlju o angiogenezi istaknuta su tri najvažnija faktora odgovorna za rast krvnih sudova: h e r e d i t a r n i , m e h a n i č k i i h e m i j s k i. Osim toga, pomenute reakcije krvnih sudova zavise od djelovanja nervnog sistema. Ove iste sile takode utiču i na razvoj kolateralnih krvnih sudova(LIEBOW, 1963).

1.2.4.5.2. Hemijski faktori

Postoje najmanje četiri načina na koji bi hemijske supstance mogle djelovati na kolateralnu cirkulaciju(LIEBOW, 1963): 1. Putem regulacije vazodilatacije. 2. Kontrole proliferacije novih krvnih sudova. 3. Stimulacije i inhibicije rasta krvnih sudova.

4. Usmjeravanje krvnih sudova njihovim specifičnim namjenama.

Ideju da lokalno nastali metaboliti u anoksičnom tkivu mogu izazvati vazodilataciju, prvi je predložio LATSCHENBERGER i DEHNA(1876), a kasnije su je podržali MAREY(1881), BIER(1897,1898), REID(1925), FICK(1932,1933) i naročito THOMAS LEWIS(1939-1942). U vezi sa kompenzatornim rastom kolateralnih krvnih sudova oko arte= rijskog bloka i rastom krvnih sudova distalno od arteriovenozne fistule LEWIS(1940) je između ostalog reako: "Neither adjustment of nervous control, nor a direct response of the affected vessels to increased pressure or nutrition can be regarded as a satisfactory explanation; and we are brought to ask if arterial growth is not directly controlled by a stimulant, a chemical stimulant arising locallyd as a product of the tissue need and acting locally". To je bio direktan izazov mehaničkoj teoriji, koja je data kao ob= jašnjenje uzroka razvoja kolateralne cirkulacije kod arteriovenoz= ne fistule(HOLMAN,1923,1945) i postrek mnogim istraživanjima raz= voja kolateralne cirkulacije, posebno u vezi sa arteriovenoznom fi= stulom.

Primat mehaničkih nad hemijskim faktorima pod us= lovom kada oba mogu djelovati, dali su u slučaju ligature glavne arterije ekstremiteta između ostalih WINBLAD i saradnici(1959); HASSE i saradnici(1959,1960); SCHOOP i JAHN(1961); JOHN i WARREN (1961) i ERIKSSON i BO SAHLSTEDT(1971), a u slučaju arteriovenozne fistule, HOLMAN(1949) u svojim eksperimentima sa amputacijom ekstre= miteta neposredno ispod fistule i HOLMAN(1968).

Određena stanja kao anemija, aktivnost i samnjenje kiseonika mogu povećati interarterijalne anastomoze bar u koronar= noj cirkulaciji(ECKSTEIN,1955; ZOLL i NORMAN,1952; ZOLL i sar.,1951). Kako do toga dolazi nije poznato.

CLARK i CLARK(1939) su pokazali da isti uslovi rasta, koji podstiču formiranje novih krvnih sudova, takođe stimulišu rast drugih tkiva u istoj regiji. Na osnovu toga oni su zaključili: "Što se tiče hemijske supstance ili supstanci koje bi stimulisale for= miranje novih krvnih sudova, njih treba tražiti u embrionalnom tkivu i inflamatornim eksudatima, pošto se u tim sredinama formi= raju novi krvni sudovi".

WILLIAMS(1959)je našao da hipoksija određenog ste= pena stimuliše rast endotelnih ćelija krvnih sudova.

Na osnovu rezultata istraživanja u organima sa dvojnom cirkulacijom kao što su pluća,LIEBOW(1963)smatra da hemij= ski faktori nesumnjivo utiču na rast krvnih sudova uopšte,a poseb= no na razvoj kolateralne cirkulacije.Tako je utvrđeno da metabo= lički aktivne ćelije primarnih plućnih neoplazmi primaju krv pre= ko sistemskih krvnih sudova(CUDKOWICZ i ARMSTRONG,1953;LIEBOW, 1952;WOOD i MILLER,1938;WRIGHT,1938).Ova činjenica ide prije u prilog hemijskog uticaja nego mehaničkog,pošto ogromna većina plućnih kapilara čini krvno korito koje snadbjeva plućna arterija. Šta više,sa rastom tumora dolazi do obstrukcije ili perifernog premještanja plućnih arterija i vena(LIEBOW,1952).Mišljenja o vaskularizaciji metastatskih tumora nisu sasvim usaglašena.LIEBOW (1953) je našao da ovi tumori takođe primaju krv preko sistemskih arterija,dok drugi smatraju da bronhijalne arterije ne ishranjuju metastatske tumore(CUDKOWICZ i ARMSTRONG,1953).Ova neslaganja vje= rovatno su posljedica varijacija u vaskularizaciji ovih tumora.U slučaju jetre primarne i metastatske tumore vaskularizira hepatična arterija(LIEBOW,1963).

Druga novoformirana tkiva pluća takođe se ishranju= ju preko sistemskih arterija(LIEBOW i sar.,1949;WOOD i MILLER, 1938).To ponovo ukazuje na značaj hemijskih faktora.Najzad,preka= pilarne anstomoze su izgrađene od grana plućnih arterija,a LIEBOW i saradnici(1950)su pokazali da se one u ovom slučaju ne šire već krvni sudovi penetriraju u pluća od interkostalnih arterija preko adhezionih anastomoza sa plućnim arterijama.

Formiranje novih kolateralnih krvnih sudova u plu= ćima mora takođe imati hemijsko objašnjenje.Poznato je da ligatura plućne arterije uslovljava širenje samo arterijskih kolaterala (LIEBOW i sar.,1950),a plućne vene samo venskih kolateralnih kr= vnih sudova(HURWITZ i sar.,1954).Proliferirajuće grane interkostal= nih krvnih sudova,koje ulaze u pluća preko pleure su istog tipa; arterijske ili venske ovisno od stimulusa.Kada se obe glavne grane plućne cirkulacije prekinu,razvijaju se oba kolateralna sistema i oba tipa kolaterala penetriraju prema unutra kroz pleuralne adhe= zije(VIDONE i LIEBOW,1957).Ovi kolateralni krvni sudovi moraju

biti novoformirani od kapilara u granulacionom tkuvu,koje ranije nije postojalo i koje poslije operativnih manipulacija obliterira pleuralnu šupljinu.Transpleuralne grane interkostalnih arterija stvaraju prekapilarne spojeve samo sa plućnim arterijama a inter= kostalne vene samo sa plućnim venama.Kada bi bio u pitanju meha= nički uzrok nastali bi "kratki spojevi" između interkostalnih ar= terija i vena,pošto oni samo u početku formiranja zajednički iz= gradju kapilarno korito u granulacionom tkivu i pošto je gradijent pritisaka pod ovim uslovima svakako najveći između interkostalnih arterija i interkostalnih vena.Ovi kratki spojevi su veoma rijetki, ukoliko su uopšte ikada i nađeni(LIEBOW,1963).Prema tome,krv ide najdužim putem,od interkostalnih arterija preka kapilarnih anasto= moza u plućne arterije,plućne kapilare,plućne vene i konačno,pre= ko prekapilarnih spojeva u kolateralne vene.

Ispitivanje faza razvoja kolateralne cirkulacije poslije ligature lijeve plućne arterije kod pacova,takođe pružaju korisne informacije o mogućem mehanizmu(WEIBEL,1958).U incijalnoj fazi poslije ligature dolazi do širenja,a zatim već petog dana za= počinje aktivna proliferacija krvnih sudova.Nove ćelije se pojav= ljuju kao solidni izdanci,koji dosežu kapilarna korita alveola prije nego dobiju lumen.U prvoj fazi raste dijametar arterija približno paralelno sa rastom dijametra bronhiola,što jasno ukazu= je na prosto mehaničko širenje(WEIBEL,1958),Medutim,već između pe= tog i desetog dana ovaj odnos se mjenja u korist arterijskih krv= nih sudova.Ovaj podatak takođe ukazuje na djelovanje hemijskih faktora.

Ishemija miokarda izaziva razvoj kolateralne cirku= lacije kod čovjeka(PAULIN,1967;FULTON,1965;GENSINI i Da COSTA,1969) i kod eksperimentalnih životinja(BLUMGART i sar.,1950;ECKESTEIN i sar.,1941;GREGG,1950;SCHAPER,1969).Ovdje se kolateralni krvni su= dovi razvijaju prije aktivnim rastom nego pasivnim širenjem(SCHA= PER i sar.,1967).Ta postavka se zasniva na nalazu glatkih mišićnih ćelija u mitozi i činjenici da raste volumen vaskularnog zida (SCHAPER i sar.,1968;SCHAPER,1970).Formalni dokaz za arterijski rast u ishemičnom miokardu,nedavno su dali SCHAPER i saradnici (1971)pokazavši da su DNA sinteza i mitoza odgovorni za rast i razvoj kolateralnih krvnih sudova.Prema mišljenju ovih autora,rast

kolateralnih krvnih sudova se pokreće preko mehanizama,odgovornih za koronarnu autoregulaciju(BERNE,1963),čim dilatatorni stimulus dostigne određeni intenzitet i dužinu trajanja.

Sva ova zapažanja ukazuju na djelovanje hemijskih faktora,koji još uvijek nisu poznati.

Postoje izvjesni nagovještaji da neki hormoni imaju uticaj na razvoj kolateralne cirkulacije(LIEBOW i sar.,1950; ROSENBERG i LIEBOW,1954).Vjerovatno da kortizon inhibira razvoj kolaterala.Međutim,rezultati su još uvijek nepouzdani i zato ovaj problem zaslužuje dalja istraživanja.

1.2.4.5.3. Mehanički faktori

Neposredno nakon akutne okluzije glavne arterije dolazi do naglog pada distalnog pritiska,zbog gubitka energije pri prolazu krvi kroz kolateralne krvne sudove.Ovo neposredno vodi smanjenju krvnog protoka kroz tkivo i uspostavljanju gradijenta pritiska između krvnih sudova iznad i onih koji odlaze ispod mjesta izvršene okluzije.Arterijske anastomoze koje povezuju ova dva područja sada dobijaju poseban značaj.Prema tome,pad distalnog pritiska može imati hemijski i metabolički uticaj na razvoj kolateralne cirkulacije.Pod određenim uslovima jedan ne isključuje drugog.

Značaj gradijenta pritiska za otvaranje kolateralnih krvnih sudova prvi je uočio VON RECKLINGHAUSEN(1883),a kasnije NOTHNAGEL(1889) i MATAS(1922).

Dragocjena saznanja o mehanizmima odgovornim za razvoj kolateralne cirkulacije,dobijena su putem detaljnih i kontinuiranih kliničkih i eksperimentalnih istraživanja perifernih arteriovenoznih fistula.Još 1756 i 1761 godine WILLIAMS HUNTER je objavio svoja zapažanja o pojavi kolateralne cirkulacije kod arteriovenoznih fistula.REID(1925)i HOLMAN(1937) su dali detaljna objašnjenja hemodinamskih uslova kod arteriovenozne fistule.U svojim kasnijim studijama efekata ligature velikih krvnih sudova i fiziologije arteriovenozne fistule,HOLMAN(1949) HOLMAN i TAYLOR(1952)su dalje razradili značaj gradijenta pritiska.Tako HOLMAN(1949) smatra,da razvoj kolateralne cirkulacije poslije ligature velike arterije,zavisi od pretvaranja visokog

"krajnjeg"pritiska u "lateralni"pritisak iznad okluzije,koji uslov= ljava porast protoka kroz njene grane.Povećani volumen protoka do= vodi do njihovog širenja i otvaranja prearteriolarnih korita dis= talnih grana,čiji smanjeni pritisak zbog ligature,omogućava brži protok kroz ove krvne sudove,nego kroz bilo koja druga prearteri= olarna korita.

Krajnji pritisak u datoj tački je direktno propor= cionalan perifernom otporu ispod te tačke i najveći je u ascen= dentnoj aorti,a najmanji u krajnjim arterijama,gdje se krajnji pritisak pretvara u lateralni pritisak.

Zastupajući mehaničku teoriju o razvoju kolateral= ne cirkulacije HOLMAN(1949)je napisao:"Lewisova teorija da hemijske supstance nastale u ishemičnom tkivu,ili Reidova teorija da"tkiv= ne potrebe"ispod fistule stimulišu razvoj kolateralne cirkulacije oko arteriovenozne fistule su neprihvatljive,pošto amputacija po= tencijalnog tkiva ispod fistule ne ometa razvoj kolaterala".Pre= ma njegovom mišljenju važan uslov za razvoj kolateralne cirkula= cije kod arteriovenozne fistule je brži priliv krvi na stranu fistule putem retrogradnog protoka kroz široko otvorene distalne arterije i njene grane.Zbog toga,razvoj kolateralne cirkulacije najviše ometa ligatura arterije neposredno ispod fistule,dok li= gatura arterije iznad fistule ograničava njenu dilataciju,zbog smanjenja volumnog protoka krvi kroz ovu arteriju.Iz ovog proizi= lazi da je uticaj fistule na razvoj kolateralne cirkulacije veći od obične ligature arterije ekstremiteta.Međutim,DETERLING i sa= radnici(1947)su upozorili da bi bogata kolateralna cirkulacija u vezi sa arteriovenoznom fistulom mogla biti u velikoj mjeri pri= vidna,pošto su prije svega enormno prošireni venski pleksusi,koji ne funkcionišu kao kolateralni krvni sudovi poslije obliteracije fistule.Isjecanjem arteriovenozne fistule kolateralna cirkulacija obično nije veća od kontrolnih poslije obične ligature arterije. Ovi autori su takođe našli da simpatektomija osigurava veću kola= teralnu cirkulaciju.

U cilju procjene značaja mehaničkog i hemijskog faktora,WINBLAD i saradnici(1959)su proveli odgovarajuća ekspe= rimentalna i klinička ispitivanja razvoja kolateralne cirkulacije.

U eksperimentima na psima,oni su mjerili intra-arterijski priti= sak proksimalno i distalno od mjesta akutne okluzije arterije fe= moralis superficijalis i parcijalni pritisak kiseonika u distal= nom tkivu ekstremiteta.Poslije okluzije arterije,proksimalni pri= tisak je nepromijenjen a distalni brzo pada do nepulzirajuće vri= jednosti od 35 - 60 mm Hg.Unutar 4 - 6 sec.nakon okluzije,pojav= ljuju se slabe pulzacije distalnog pritiska,a zatim progresivno raste sistolni,dijastolni i pulsni pritisak i kod većine životi= nja na kraju prve minute od okluzije, pulsni pritisak u arteriji tibijalis anterior iznosi 14 -16 mm Hg,a sistolni pritisak je aproksimativno jednak dijastolnom pritisku prije okluzije.Interval između izvršene okluzije i razvoja maksimalnog pritiska u arteriji tibijalis anterior iznosio je u prosjeku 4 minute.Širenje kolate= ralnih krvnih sudova je praćeno pomoću arteriografije i ovi autori su našli,da je razvoj kolaterala paralelan sa rastom pritiska u arteriji tibijalis anterior.

Poslije akutne okluzije arterije pO_2 u mišiću lista noge neznatno pada,a zatim ponovo raste i dostiže kontrolnu vri= jednost izmedu 5 i 8 minuta od okluzije.Perfuzija arterije distal= no od bloka sa oksigeniziranom ili venskom krvlju ne ima značajnog uticaja na razvoj kolateralne cirkulacije.Na osnovu toga,ovi au= tori smatraju da je jedino gradijent pritiska odgovoran za razvoj kolateralne cirkulacije.Slične eksperimente sa približno istim zaključkom izveli su JOHN i WARREN(1961).

VOLPEL(1959)je našao da kod ponovljene okluzije arterije,krvni pritisak u distalnom segmentu brže raste.On je takođe zapazio da poslije uspostavljanja šanta između lijeve femo= ralne arterije i desne femoralne vene,prekid lijeve femoralne ar= terije ispod arteriovenoznog spoja ne dovodi do razvoja kolatera= la.Međutim,ako je šant prekinut kolaterali se brzo pojavljuju. Okluzija desne femoralne arterije dovodi do razvoja kolaterala, kao i u slučaju odsutnosti šanta.

SCHOOP i JAHN(1961)i THUSELIUS(1972)pretpostavlja= ju da je za kasniji razvoj kolateralnih krvnih sudova važnija br= zina krvne struje od gradijenta pritisaka.Oni su našli da je progresivno širenje i anatomska transformacija zida kolateralne

arterije skoro proporcionalna brzini krvne struje u ovim krvnim sudovima.U prilog ovog mišljenja idu i arteriografski nalazi(HASSE, 1959,1960)i studije abnormalnih arteriovenoznih komunikacija(HOLMAN, 1968).

Zbog dvojne cirkulacije,pluća su veoma pogodna za analizu raznih faktora,koji učestvuju u kontroli razvoja kolate= ralne cirkulacije.Pomoću bronho-spirometrije i gasne analize krvi, ili dye-dilution tehnike moguće je sa dosta velikom preciznošću mjeriti veličinu kolateralne cirkulacije u raznim fazama njenog razvoja.U plućima je takođe moguće,određene krvne sudove označiti kao novoformirane.

Mjerenjem krvnih pritisaka i protoka u plućima i bronhijalnim arterijama utvrđeno je da porast pritiska u aorti pove= ćava priliv krvi u bronhijalnoj cirkulaciji(BERRY i DALY,1931;BRU= NER i SCHMIDT,1947;SALISBURY i sar.,1957).

Kada se kod psa podveže glavna plućna arterija jed= nog pluća,razvoj kolateralne cirkulacije traje oko 18 mjeseci(BLOO= MER i sar.,1949).Mehanizam je samo djelimično poznat,a njegove glav= ne karakteristike bile bi slijedeće:

U normalnim plućima bronhijalna i plućna cirkulacija se skoro isključivo dotiču u području kapilara alveolarnih diktusa (MILLER,1961).Distalni ogranci plućne arterije vaskulariziraju al= veole,a bronhijalne arterije intersticijalno tkivo,bronhijalno stab= lo i krvne sudove.Uglavnom dvije sile sprečavaju priliv krvi u ter= minalne bronhijalne arterijske grane alveola.Prva je otpor uskih krvnih sudova a druga,protupritisak koji se prenosi od terminalnih grana plućne arterije.Poslije prekida glavne plućne arterije,druga sila prestaje djelovati,a kao posljedica toga povećava priliv krvi u bronhijalne arterije i kapilarno korito pluća.Smjer krvnog proto= ka je od aorte preka bronhijalnih arterija u plućne kapilare,plućne vene i lijevo srce.U toku od oko 18 mjeseci krvni protok raste od incijalne vrijednosti ispod 25 ml/m^2/min.do volumena u aktivnosti od 1 l/m^2/min.Ovaj šant je u mnogo čemu sličan arteriovenoznoj fi= li izmedu aorte i lijevog atrija(LORING i LEIEBOW,1954).

Veliko proširenje bronhijalnih arterija takode nas= taje kod kongenitalnih lezija srca i velikih krvnih sudova,kao pos= ljedica niskog pritiska u plućnim arterijama(BING i sar.,1947).

U slučaju periferne arteriovenozne fistule porast protoka se nastavlja kroz znatno duži vremenski period. Osim toga, protok krvi može biti znatno veći od potreba tkiva, što znači da je to primarna posljedica mehaničkog učinka niskog perifernog otpora u sistemskoj cirkulaciji.

1.2.4.5.4. Nervni faktori

Postoje podaci da nervni faktori imaju istaknutu ulogu u razvoju kolateralne cirkulacije.

STEFANI(1886) je našao da je eksperimentalna denervacija ekstremiteta salamandera, žabe i goluba praćena gangrenom poslije ligature velikih krvnih sudova, dok sama denervacija i ligatura nemaju ovaj učinak. Na osnovu toga, on je zaključio da ishemija distalno od okluzije izaziva refleksnu vazodilataciju i razvoj kolateralne cirkulacije. Iako COHNHEIM(1872) pretpostavlja da je ishemična vazodilatacija najvažniji faktor u razvoju kolateralne cirkulacije, on ipak dozvoljava mogućnost nervnih uticaja. Nervni impulsi, prema mišljenju ovog autora, uvijek nastaju kod smanjenog krvnog protoka. TANNENBERG(1925) takođe daje prednost uticajima produkata metabolizma i nervnih impulsa nad fizičkim faktorima u razvoju kolateralne cirkulacije.

TALMA(1880) je na jedan veoma kritičan način razdvojio ulogu nervnog sistema u vazodilataciji u početku razvoja kolateralne cirkulacije. On je pokazao da je vazodilatatorni efekt okluzije arterije slab i kratkog trajanja i da zato nikako ne može biti jedini uzrok razvoja kolateralnih krvnih sudova kroz duži vremenski period. Iz njegovih istraživanja proizilazi, da kod okluzije arterije trening i draženje odgovarajućih mješovitih nerava izaziva znatno širenje krvnih sudova, što znači da nastala vazodilatacija poslije okluzije nije maksimalna. Konačno, kao uzrok razvoja kolateralne cirkulacije, on vidi u poratu lokalnog pritiska iznad okluzije.

NOTHNAGEL(1889) je međutim, zapazio da se u ekstremitetima kunića sa prosječnim ishijadičnim i kruralnim nervima razvija znatno veća kolateralna cirkulacija u toku od osam nedelja poslije ligature velikih krvnih sudova, nego u slučaju sa intaktnom inervacijom ekstremiteta. On je takođe pokazao da se pro=

šireni krvni sudovi strukturno mijenjaju tako da sadrže više mi= šićnog tkiva.

Da je ovaj efekt posljedica specifičnog uticaja simpatičkog nervnog sistema pokazao je HALSTED(1920)primjetivši porast temperature gornjih ekstremiteta poslije resekcije velike aneurizme arterije subklavije i ligature arterije subklavije i arterije aksilaris kod čovjeka.Dovodeći ove nalaze u vezu sa studijama o simpatičkom nervnom sistemu,HALSTED(1920)je zaklju= čio da je dio ovog nervnog sistema odgovoran za razvoj kolateralne cirkulacije.FERRIS i HARVEY(1925) su takođe registrovali iznenadni porast temperature ekstremiteta oko 4 sata poslije ligature arte= rije femoralis kod psa.MULVIHILL i HARVEY(1931)su zapazili da lumbalna simpatektomija sprječava nagli pad temperature,koji nas= taje poslije ligature arterije ilijake eksterne kod psa.Injicira= nje alkohola u glavnu arteriju prednjih ekstremiteta distalno od ligature,procedura za koju se pretpostavlja da dovodi do destruk= cije simpatičkih nerava u ovim krvnim sudovima,uslovljava bolji razvoj kolateralne cirkulacije u poređenju sa ekstremitetom kon= trolne strane(KOLESNIKOW,1929).THEIS(1933)i LONGLAND(1953)su potvrdili ove nalaze pomoću drugih metoda.Ovi autori su takođe pokazali da uticaj simpatektomije perzistira kroz više mjeseci.

NORTH i SANDERS(1958)su našli da inervacija uha pacova nema uticaja na razvoj kolateralnih krvnih sudova.

Postojeći bazalni vaskularni tonus je prije lokal= nog nego nervnog porjekla(FOLKOW,1949,1960).Dokazi za čistu va= zodilataciju bez udjela nerava,vjerovatno prenesenu preko musku= lature samih krvnih sudova,objavio je HILTON(1956).On je zapazio da kokainiziranje arterije femoralis djeluje na aktivne kontrak= cije mišića pri čemu izostaje dilatacija.Presjecanje nerava ekstre= miteta i kurarizacija životinje nemaju ovaj efekat.Ova dilatator= na reakcija se kreće prema gornjim dijelovima arterije brzinom od 10 cm/sec.Ovaj fenomen je od značaja za problem reakcije kolate= ralnih krvnih sudova.

Kod djelovanja nervnog sistema,a možda i miogenih uticaja,sigurno je od značaja u odnosu na kolateralnu cirkulaciju, efekt smanjenja vaskularnog tonusa.Ovo je od suštinskog značaja u promjeni mehaničkih sila.Tako CRANLEY i saradnici(1953)smatraju da

neovisno od podredenosti mehanizma,nervni faktori na određen način utiću na fizičke sile od kojih zavisi veličina krvnog protoka.Mogući uticaji nervnih faktora na rast krvnih sudova su još uvijek nepoznati.

2. H I P O T E Z A

Dvije različite vrste cirkulatornih smetnji dovode do razvoja kolateralne cirkulacije:arterijska okluzija i arteriovenozna fistula.Iako je značaj ovog kompenzatornog puta odavno zapažen, mehanizmi njegovog razvoja nisu precizno definisani i dovoljno objašnjeni.Do danas je postavljeno više hipoteza za koje je,uglavnom, karakteristično da polaze od jednog faktora,odnosno agensa,odgovornog za razvoj kolateralnog krvotoka.

Značaj gradijenta pritiska za razvoj kolateralne cirkulacije prvi su zapazili VON RECKLINGHAUZEN(1883)i NOTHNAGEL(1889) a kasnije detaljno razradio HOLMAN(1937,1949).On smatra da razvoj kolateralne cirkulacije isključivo zavisi od pretvaranja visokog "krajnjeg" pritiska u "lateralni" pritisak iznad arterijske okluzije, koji omogućava porast protoka kroz njene grane.U slučaju ligature glavne arterije ekstremiteta,do sličnog zaključka došli su WINBLAND i sar.(1959)i JOHN i WARREN(1961).Dajući primat mehaničkim nad ostalim faktorima,SCHOOP i JAUL(1960) i TULESIUS(1972)amtraju da su hronične promjene kolateralnih krvnih sudova;progresivno širenje i anatomska transformacija zida,takođe uslovljene i direktno srazmjerne brzini krvnog protoka u njima.Prema ovoj hipotezi,pokretanje i definitivni razvoj kolateralnog puta isključivo zavisi od fizičkih faktora,odnosno,cijeli proces se odigrava preko jednostavnog mehanizma djelovanja.

Imajući u vidu svu kompleksnost zbivanja u procesu razvoja kolateralne cirkulacije,može se reći da je ovo objašnjenje u najmanju ruku simplificirano,tim više što se isključuje bilo kakav uticaj nastalih promjena u metabolički aktivnim ćelijama okolnog ishemičnog tkiva.

Izučavajući ulogu nervnog sistema u vazodilataciji i razvoju kolateralne cirkulacije TALMA(1880)je našao da je vazodilatatorni efekat okluzije arterije relativno slab i kratkog trajanja

i da zato ne može biti jedini uzrok razvoja kolateralne cirkulacije kroz duži vremenski period.Iz tog razloga,trening i draženje odgovarajućih nerava izaziva znatno širenje kolateralnih krvnih sudova.Kao dodatni uzrok razvoja kolateralne cirkulacije,ovaj autor navodi i porast lokalnog pritiska iznad okluzije.

STEFANI(1886)je pokazao da je ligatura velikih krvnih sudova u eksperimentalno denerviranom ekstremitetu praćena gangrenom,dok pojedinačno,sama ligatura ili denervacija,nemaju ovaj učinak.Po mišljenju ovog autora,ishemija distalno od okluzije izaziva refleksnu vazodilataciju i razvoj kolateralnog krvotoka.Prekid ove refleksne reakcije u denerviranom ekstremitetu rezultira gangrenom.

NOTHNAGEL(1889)je zapazio da se u ekstremitetima sa presječenim ishijadičnim i kruralnim nervima razvija znatno veća kolateralna mreža nego u ekstremitetima sa intaktnom inervacijom. HULSTED(1920),FERRIS i HARVEY(1925),KOLESNIKOW(1939) i LONGLAND (1953)su dokazali da je ovaj efekt posljedica specifičnog uticaja simpatičkog nervnog sistema.CRANLEY i sar.(1953)smatraju da nervni faktori,neovisno o podređenosti mehanizma,na određen način utiču na fizičke sile od kojih zavisi veličina krvnog protoka.U eksperimentima na uhu pacova NORTH i SANDERS(1958) su našli da inervacija nema uticaj na razvoj kolateralne cirkulacije.

Značaj lokalno nastalih vazodilatatornih metabolita u anoksičnom tkivu na razvoj kolateralne cirkulacije prvi je zapazio LATSCHENBERGER i DAHNA(1876),a zatim detaljno razradio LEWIS(1939-1942).Prema ovoj hipotezi,hemijske supstance,odnosno akumulacija intermedijernih metabolita iz metabolički aktivnih ćelija anoksičnog tkiva,uslovljavaju vazodilataciju i razvoj kolateralnih krvnih sudova.Ova pretpostavka predstavljala je direktni izazov mehaničkoj teoriji i snažan podstrek daljim istraživanjima etiologije razvoja kolateralne cirkulacije.

HOLMAN(1949)se energično suprostavlja teoriji LEWIS-a, smatrajući da tkivne supstance stvorene u avaskularnom području nemaju nikakvog uticaja na krvne sudove ovog područja.Kao argument ovaj autor navodi podatak da amputacija potencijalnog ishemičnog tkiva ispod arteriovenozne fistule ne ometa razvoj kolateralne mreže oko fistule.

Klinička i eksperimentalna istraživanja koja su proveli WEIBEL(1958),LIEBOV(1952,1963)i SCHAPER i sar.(1968,1971)pružila su dalje dokaze o djelovanju hemijskih faktora.O kojim se supstancama ili hemijskim promjenama radi nije poznato.

Polazeći od dosadašnjih saznanja o značaju i ulozi hemijskih faktora u lokalnoj kontroli periferne cirkulacije,kao i činjenice o njihovom značaju za rast i razvoj krvnih sudova u tumoroznom i granulacionom tkivu,malo su vjerovatna predložena objašnjenja koja u razvoju kolateralnih putova kod arteriovenske fistule i arterijske okluzije isključuju bilo kakav značaj i mogući uticaj intermedijarnih vazoaktivnih produkata metabolički aktivnog okolnog tkiva.

Hipoteza u ovom radu je da su promjene vaskularnog tonusa perifernih i kolateralnih krvnih sudova,anatomske transformacije zida kolaterala i stvaranje novih krvnih sudova poslije arterijskog bloka pod neposrednim uplivom i kontrolom intermedijarnih metabolita a eventualno i oslobođenih vazoaktivnih materija iz hipoksičnog,metabolički aktivnog tkiva.

3.C I L J R A D A

U procesu razvoja kolateralne cirkulacije od značaja je da li se krvni sud postepeno ili naglo sužava odnosno zatvara.Predmet ovih istraživanja predstavljalo je naglo zatvaranje glavne arterije donjih ekstremiteta na raznim nivoima kod nekih eksperimentalnih životinja.

Cilj ovog rada bio je usmjeren na istraživanje stepena i oblika razvoja kolateralne cirkulacije,kao i dokaza o značaju hemijskog stimulusa,odnosno,vazoaktivnih supstanci oslobođenih iz anoksične metabolički aktivne muskulature u mehanizmu pokretanja i daljeg razvoja kolateralne cirkulacije.U tu svrhu provedena su sljedeća istraživanja:

1.Stepena očuvanosti i obnove mišićne funkcije ekstremiteta ovisno od nivoa okluzije i dužine vremenskog intervala od izvedene okluzije.Promjene mišićne funkcije polije arterijske okluzije su nedovoljno istražene.Uvođenjem podesne kvantitativne

metode,bilo je moguće pratiti dinamiku ovih promjena,kao i procjenu sposobnosti kolateralne cirkulacije u kompenzaciji isključenog krvnog suda.U isto vrijeme od značaja je bio uticaj mišićne aktivnosti na sam proces razvoja kolateralne cirkulacije.

2.Razlike u stepenu očuvanosti i obnovi mišićne funkcije ekstremiteta,kod ponovljene arterijske okluzije u istom ekstremitetu i prethodne arterijske okluzije u kontralateralnom ekstremitetu s ciljem da se,između ostalog,pokaže da oslobađanje vazoaktivne materije ne djeluje samo lokalno,na mjestu stvaranja,nego prelaskom u opštu cirkulaciju dovode do promjena i u drugim vaskularnim oblastima.

3.Promjena sistemskog krvnog pritiska u toku i neposredno poslije električne stimulacije somatskog nerva ekstremiteta.Ova istraživanja imala su za cilj da se pokaže da li je uzrok nastalih promjena sistemskog pritiska u složenoj nervno-refleksnoj reakciji krvnih sudova,ili djelovanju vazoaktivnih supstanci oslobođenih iz aktivirane muskulature ekstremiteta.

4.Promjena nivoa energetskih fosfata,glikogena i mliječne kiseline u aktiviranoj muskulaturi ekstremiteta ispod arterijskog bloka,koncentracije adenozintrifosfata u krvi prije i u toku eksperimenta,i konačno,koncentracije anorganskih fosfata u venskoj krvi ispitivanog ekstremiteta neposredno prije i poslije mišićne aktivacije,nakon arterijske okluzije i odmah nakon skidanja kleme i ponovnog uspostavljanja cirkulacije u ekstremitetu.

Ova istraživanja imala su za cilj da se dobije uvid u uslove metabolizma u aktiviranoj muskulaturi distalno od arterijskog bloka,kao i da se prate promjene koncentracije anorganskih fosfata u venskoj krvi koja izlazi iz aktivne muskulature,prije i u toku arterijske okluzije.Značaj anorganskih fosfata u lokalnoj hemijskoj kontroli vaskularnog tonusa prvi su pokazali HILTON i VRBOVA(1968,1970).Ovi autori smatraju da porast koncentracije anorganskih fosfata u krvi predstavlja uzrok aktivne hiperemije.Prekid cirkulacije kroz mišiće,također,dovodi do progresivnog smanjenja vaskularnog tonusa i nastajanja reaktivne hiperemije čim se cirkulacija ponovo uspostavi.Postoje mnoge sličnosti između ova dva fenomena i uobičajeno je da se obrađuju skupa,pošto se pretpostavlja da bi i uzrok mogao biti isti.

Suprotno ovom gledanju,BAYLISS(1902,1924) i MELLANDER i JOHANSON(1968)smatraju da je reaktivna hiperemija uslovljena smanjenom reakcijom glatke muskulature krvnih sudova,dok BARCROFT (1972)predlaže anoksičnu hipotezu u objašnjenju nastajanja reaktivne hiperemije.Prema mišljenju ovih autora,hemijski faktori bi imali ulogu da pospješuju i produžavaju već pokrenute reakcije krvnih sudova.Prema tome, problem objašnjenja mehanizma nastajanja ova dva fenomena još uvijek nije riješen.U ovom radu je dijelom obrađen i ovaj problem,obzirom na njegovu najužu povezanost sa mehanizmom vaskularnih reakcija koje se javljaju nakon arterijske okluzije.

5.Promjena hemodinamike iznad i ispod arterijskog bloka, brzine i veličine restitucije distalnog krvnog pritiska i protoka, efekata mišićne aktivnosti na hemodinamsku sliku distalne cirkulacije i efekata alfa i beta simpatikomimetičkih blokatora na veličinu obnove distalnog krvnog pritiska i protoka.Podaci u literaturi o sinhronom praćenju krvnog pritiska i protoka ispod arterijskog bloka su veoma rijetki,zbog čega je u ovom radu posebna pažnja posvečena,upravo,njihovom istovremenom praćenju u prvoj fazi poslije izvedene okluzije.

6.Morfološkog izgleda i oblika kolateralnih putova dobijenih pomoću arteriografske metode u raznim vremenskim intervalima poslije izvedene okluzije.

4. M A T E R I J A L I M E T O D E

4.1. EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE

Kao eksperimentalne životinje korišteni su bijeli štakori,mačke i kunići.

Ukupno je upotrebljeno 199 štakora,40 mačaka i 21 kunić. Korištene životinje su,obzirom na cilj istraživanja,podijeljene u odgovarajuće eksperimentalne grupe i podgrupe.Sojevi eksperimentalnih životinja,upotrebljavani u ovom radu,njihov preoperativni i eventualni postoperativni tretman je uvijek bio identičan.

Bijeli štakori su korišteni kako u preliminarnim eksperimentima u kojima je odabrana i uhodana odgovarajuća eksperimentalna metoda,tako i u daljim istraživanjima promjena prvenstveno

rimentima u kojima je odabrana i uhodana podesna metoda za registraciju dorzalne fleksije stopala zadnjeg ekstremiteta,tako i u istraživanjima stepena promjene veličine dorzalne fleksije stopala,biohemizma muskulature i arteriografskih karakteristika distalno od arterijske okluzije.Obzirom na postavljene ciljeve u ovom radu,nametnula se potreba da se na podesnim eksperimentalnim objektima,pored pomenutih parametara,detaljno ispitaju i hemodinamske promjene koje nastaju oko arterijskog bloka.U tu svrhu odabrane su mačke i kunići.Isti program istraživanja proveden je i na mačkama i kunićima stim što su na ovim eksperimentalnim životinjama praćene i hemodinamske promjene iznad i ispod arterijskog bloka.

4.1.1. Eksperimenti na bijelim štakorima

Ukupno 199 bijelih štakora,oba pola,tjelesne težine od 190-230 grama(srednja vrijednost 210 grama),podijeljeno je u 7 eksperimentalnih grupa.

Kao sredstvo za anesteziju korišten je uretan u dozi od 1,4 gr./kg.,apliciran subkutano dva sata prije početka eksperimenta.

Hronično klemovanje arterije femoralis izvedeno je pod aseptičkim uslovima u kratkotrajnoj eterskoj anesteziji.

4.1.1.1. Operativna procedura

Životinje su u toku eksperimenta disale spontano preko plastične kanile intubirane u traheju.Sluzavi sadržaj je povremeno odstranjivan sukcijom.

Arterija femoralis je preparirana u dužini od 1-1,5 cm. neposredno ispod Poupart-ovog ligamenta.Klemovanje je izvršeno,ovisno od namjene eksperimenta,neposredno iznad ili ispod odlaska arterije profunde femoris pomoću "BOULLDOG" kleme ili duple ligature sa hirurškim koncem.Na istoj nozi prepariran je i nervus tibijalis anterior u dužini od 1 cm.,sa lateralne strane, neposredno ispod koljenog zgloba.Na jednoj strani vrata preparirana je arterija karotis u dužini od 3 cm. u koju je zatim uveden kraj plastičnog katetera(PORTEX),koji je prethodno ispunjen Thyrode-ovim rastvorom koji sadrži 300 jedinica Liqemin-a(ROCHE) na 1 ml.Za intravenska davanja korištenih supstanci preparirana

je vena jugularis u dužini od oko 2 cm.U venu je uvođena plastična kanila(PORTEX)sa gumenim nastavkom zatvorenim staklenim čepom,ispunjena Thyrode-ovim rastvorom koji sadrži 300 jedinica Liquemin-a (ROCHE)na 1 ml.Plastična kanila je fiksirana pomoću ligature.

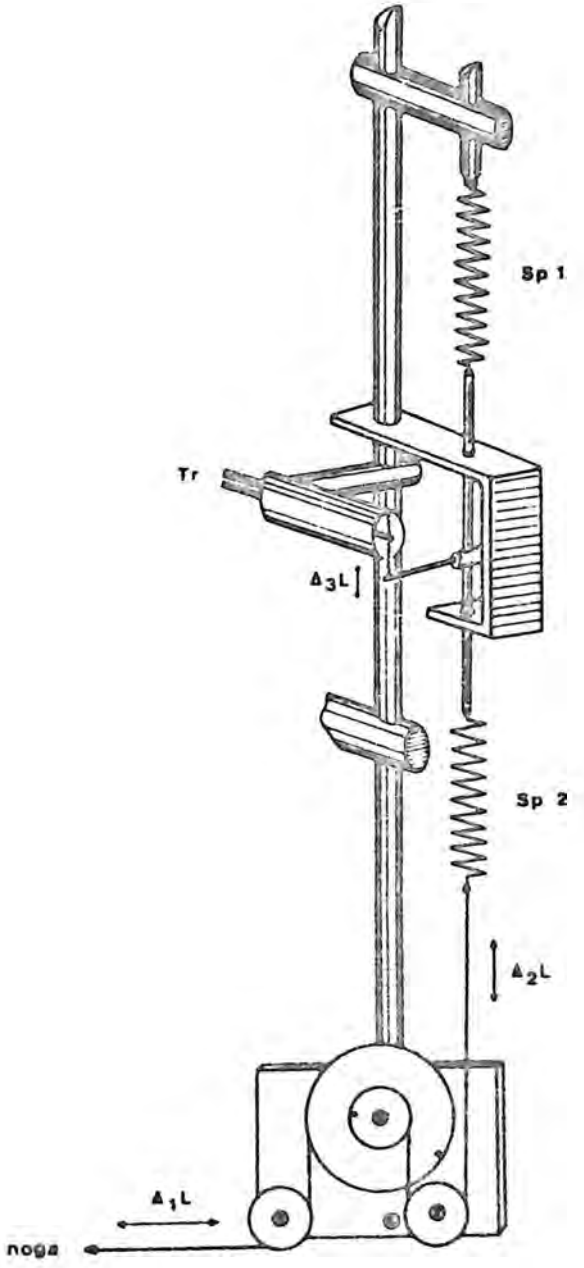
U grupi od 10 eksperimentalnih životinja,pod aseptičkim uslovima,arterija femoralis je oslobađana od okolnog tkiva u dužini od 7-10 mm.,a zatim je hronično klemovana pomoću pogodno modelirane srebrene pločice,širine 3 i debljine 0,7 mm.Operativno polje je zatvarano po slojevima,a na kraju,koža je premazivana rastvorom kolodijuma.

4.1.1.2. Metoda registracije dorzalne fleksije stopala

Eksperimentalna životinja je postavljana na leđa na posebni stolić na kojem je montiran prenosni uređaj za registraciju dorzalne fleksije noge.Srednja dva prsta ispitivanog ekstremiteta ili skup tetiva električki stimulirane muskulature povezan je sa uređajem za registraciju koji je posebno konstruisan za ovu svrhu(Sl.4.01.).Sistemom koturova,jače(Sp_1)i slabije(Sp_2) opruge,mehanička sila stimulirane muskulature reducirana je tako da Δ_2L postaje manje od Δ_1L, a Δ_3L manje od Δ_2L.Na taj način se ulazna sila reducira do veličine koja odgovara mjernom području RCA transducera ugrađenog u manometar.Opruga Sp_1 se može manje ili više nategnuti i time smanjiti ili povečati incijalna tenzija,što se postiže spuštanjem ili podizanjem držača opruge u granicama od 0 - 15 mm.Incijalna tenzija,u eksperimentima na štakorima,iznosila je 21 gram.Promjene u anodnoj struji RCA transducer-a registrovane su pomoću 16 - kanalnog optičkog pisača,"OSCILLOFIL-16"(SIEMENS).

Ovaj sistem za registraciju stepena promjena funkcije noge poslije klemovanja arterije femoralis,korišten je u svim slučajevima kada je istovremeno registrovan i arterijski krvni pritisak.Međutim,kada su ove promjene praćene samostalno i kroz duži vremenski period,korišten je drugi,nešto jednostavniji,metod(S.BRKIĆ i L.LASZT,1972).Dva srednja prsta ispitivane noge pomoću hirurškog konca određene dužine,su povezana sa elek-

tričkim pisačem(Sl.4.02).Dorzalne fleksije stopala registrovane su na kimografu(JACKETT)na navoštenom milimetarskom papiru u

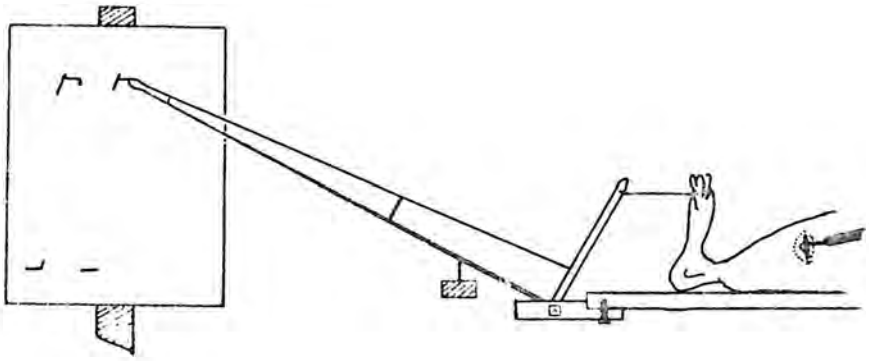


Slika 4.01. Šematski prikaz prenosnog uređaja za registraciju dorzalne fleksije stopala pomoću RCA transducera (Tr)ugrađenog u manometar.

intervalima od 2 minute i trajanju od 2 sekunde.Dobijena krivulja je označena kao mehanogram noge.Kimograf je stavljen u

pogon automatski električnim satnim mehanizmom kojim se istovremeno uključuje i stimulacija tibijalnog nerva.

Opisanim metodom registracije moguće je izračunati apsolutne i relativne vrijednosti promjene funkcije noge u odgovarajućim vremenskim intervalima poslije klemovanja arterije femoralis na raznim nivoima.U ovom radu su određivane i korištene samo relativne vrijednosti.



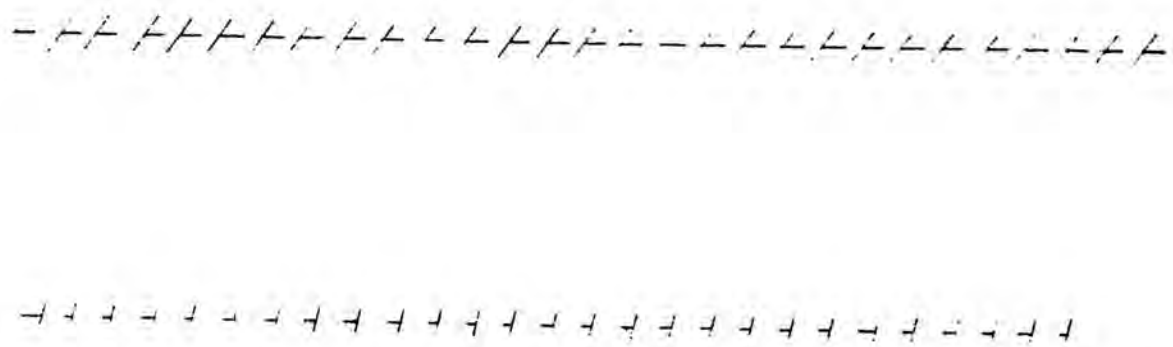
Slika 4.02. Sematski prikaz uređaja za registraciju mehanograma noge.

4.1.1.3. Električka stimulacija nerva

Nervus tibijalis anterior je stimuliran pomoću bipolarne elektrode,kvadratičnim impulsima jačine 0,1 mA u trajanju od 3 milisekunde i frekvenci od 60/sec.Stimulacija je vršena u trajanju od 2 sekunde a u intervalima od 2 minute. Ispod pažljivo ispreparirano nerva postavljena je elektroda, a zatim je kožni rez zatvaran.Drugi,slobodni kraj elektrode fiksiran je za pokretni stativ ugrađen sa strane stola.U preliminarnim eksperimentima,za vrijeme testiranja metode,često je dolazilo do mehaničkog oštećenja nerva istezanjem pri pokretima noge.Metoda je modificirana ubacivanjem gumenog crijeva

dužine oko 5 cm.između elektrode i odgovarajućeg elektrodnog držača.Na taj način,elektroda slijedi pokrete ekstremiteta izazvane stimulacijom a da pri tome ne dolazi do lezije nerva.

Kao generator impulsa korišten je STIMULATOR I (HSE).



Slika 4.03. Kontrolni mehanogram noge registrovan u toku 60 minuta.

U cilju provjere valjanosti metode,kod 20 životinja nerv je stimuliran u toku od 2 sata i visina krivulja fleksije stopala bila je nepromijenjena(Sl.4.03.).

4.1.1.4. Registracija krvnog pritiska

Krvni pritisak je registrovan pomoću električnog manometra.Polietilenska kanila(PORTEX),unutrašnjeg promjera 3 mm.,je zagrijavanjem izvlačena na jednom kraju sve do postizanja promjera od 0,6 mm.,a zatim ispunjena Thyrode-ovim rastvorom koji sadrži 300 jedinica Liquemin-a na 1 ml.Uži kraj je uveden u arteriju karotis i fiksiran ligaturom,a širi kraj je spojen sa manometrom.Promjene anodne struje RCA transducer-a registrovane se pomoću 16-kanalnog optičkog pisača (OSCILLOFIL-SIEMENS),istovremeno sa krivuljom dorzalne fleksije ispitivane noge.

4.1.1.5. Arteriografija

Metodom arteriografije praćen je razvoj kolateralnih arterijskih putova poslije akutne i hronične okluzije arterije femoralis u raznim vremenskim intervalima i na

i na raznim nivoima.Nakon otvaranja abdomena preparisana je i ligirana abdominalna aorta a zatim je u distalni dio aorte injicirano kontrastno sredstvo,20% suspenzija hydrargirum sulfuricum rubrum ili 76% urografin(SCHERING,A.G.).Kontrastno sredstvo je injicirano pomoću živinog manometra pod pritiskom od 120 mm Hg.i plastične kanile s kruškolikim proširenjem u središnjem dijelu, zapremine od 3 ml.Kanila,prethodno ispunjena kontrastnim sredstvom, uvođena je užim krajem u aortu a širi kraj je spojen sa manometrom.

Pošto je veličina čestica suspenzije hydrargirum sulfuricum rubrum 30-50 milimikrona,na arteriogramu su vidljivi krvni sudovi odgovarajućeg ili većeg dijametra.Za snimanje arteriograma korišten je rentgen "HELIOFOS-5"(SIEMENS) i "KODAK" film formata 13 x 18 i 9 x 12 cm.

4.1.1.6. Određivanje energetskih fosfata,glikogena i mlječne kiseline u muskulaturi ekstremiteta

Na kraju svakog eksperimenta određivane su vrijednosti ATP-a,ADP-a,AMP-a,ukupnog kreatina,glikogena i mlječne kiseline u stimulisanoj muskulaturi podkoljenice noge sa klemovanom arterijom femoralis,kao i u odgovarajućoj muskulaturi intaktnog ekstremiteta.

ATP,ADP i AMP su određivani pomoću kombinovanog biohemijskog testa(BOHERING);kreatinin i fosfokreatinin metodom po Ennor-u i Rosenberg-u(1951),glikogen kolorimetrijskom metodom po Kemp-u(1953),a mlječna kiselina metodom po Barker-u(1957).

4.1.1.7. Eksperimentalne grupe

Upotrebljenih 199 bijelih pacova podijeljeno je u sedam eksperimentalnih grupa.

U prvoj grupi od 65 životinja,mehanogrami su snimljeni neposredno poslije klemovanja arterije femoralis ispod odlaska arterije profunde femoris.

U drugoj grupi od 36 životinja arterija femoralis je klemovana iznad odlaska arterije profunde femoris,a zatim je snimljen mehanogram.

U trećoj i četvrtoj grupi od po 18 životinja,mehanogram je snimljen 60 minuta poslije klemovanja arterije femoralis

iznad odnosno ispod odlaska arterije profunde femoris.

U petoj grupi od 10 životinja,mehanogram je snimljen 1 - 6 nedelja poslije klemovanja arterije femoralis ispod mjesta odlaska arterije profunde femoris.

U šestoj grupi od 42 životinje,arterija femoralis je klemovana iznad odlaska arterije profunde femoris u trajanju od 30 - 40 minuta,a zatim je skinuta klema i uspostavljena normalna cirkulacija.Nakon pauze od 10 - 15,odnosno 50 - 60 minuta, klemovana je na istom nivou arterija femoralis druge noge.Upotrebljavane životinje ove grupe podijeljene su u tri podgrupe:

U prvoj podgrupi od 7 i drugoj od 26 životinja,muskulatura noge je električki stimulirana,kako poslije klemovanja tako i poslije uspostavljanja normalne cirkulacije.Vremenski interval,između uspostavljanja normalne cirkulacije u prvom ekstremitetu i klemovanja arterije femoralis druge noge,za prvu podgrupu životinja iznosio je 10 - 15 minuta,a za drugu podgrupu 50 - 60 minuta.U trećoj podgrupi od 9 životinja,izostavljena je električka stimulacija muskulature poslije skidanja kleme i uspostavljanja normalne cirkulacije u prvom ekstremitetu.

Konačno,u sedmoj eksperimentalnoj grupi od 10 životinja ispitivani su uzroci promjena arterijskog krvnog pritiska nastali u toku i neposredno nakon električke stimulacije nervus tibijalisa.U tu svrhu korišteni su alfa i beta blokatori(Regitin, 200 γ/kg. i Trazikor,50 γ/kg.,Atropin,4 mg/kg.,Tubokurare,30-50 γ/kg),kao i presijecanje ishijadičkog nerva a u dva eksperimenta je izvedeno ukrštanje krvotoka između dvije životinje.Kod prve životinje je električki stimuliran tibijalni nerv,a kod druge je registrovan arterijski krvni pritisak u toku i poslije stimulacije nerva.

U svim eksperimentalnim grupama registrovani su mehanogrami odgovarajućeg ekstremiteta i arterijski krvni pritisak.

4.1.2. Eksperimenti na mačkama i kunićima

U eksperimentima na bijelim štakorima ispitivane su promjene stepena funkcije ekstremiteta,veličina kolateralne mreže i biohemijske promjene u muskulaturi distalno od arte-

rijske okluzije,a na mačkama i kunićima su pored toga praćene i promjene hemodinamike proksimalno i distalno od arterijskog bloka.

Eksperimenti su izvedeni na 40 mačaka,oba pola,tjelesne težine između 1,6 i 4,8 kg.(srednja vrijednost 3,2 kg.) i na 21 kuniću,oba pola,tjelesne težine 1,5 do 3,4 kg.(srednja vrijednost 2,79 kg.).U toku operativne procedure iginule su dvije mačke i jedan kunić tako da se rezultati odnose na 38 mačaka i 20 kunića.

Mačke su anestezirane Numal-om(HOFMAN-La ROCHE)u dozi od 90 mg/kg. intramuskularno,a kunići Uretan-om u dozi od 1,5 g/kg.subkutano.Tjelesna temperatura je održavana konstantno na 37°C pomoću električnog jastučića postavljenog ispod životinje i infracrvene lampe usmjerene prema životinji.Intravenskom aplikacijom Liquemin-a(300 jedinica na kilogram tjelesne težine) sprečavana je koagulacija krvi.

4.1.2.1. Operativna procedura

Respiratorni put održavan je slobodnim tako što je u traheju intubirana plastična cijev.Životinje su u toku eksperimenta disale spontano.

U venu brahijalis je uvođena plastična kanila ispunjena Thyrode-ovim rastvorom sa 300 jedinica Liquemin-a na 1 ml. Gumeni nastavak ove kanile,zatvoren staklenim čepom,služi za apliciranje korištenih supstanci.

Desna femoralna arterija oslobođena je od okolnog tkiva u dužini od 1 - 1,5 cm.neposredno ispod Poupart-ovog ligamenta. Kod 20 mačaka femoralna arterija je klemovana ispod,a kod 9 mačaka iznad odvajanja arterije profunde femoris.Arterija je klemovana pomoću "BULLDOG" kleme(10 životinja) ili duplom ligaturom (19 životinja).

Kod tri para mačaka izvedeni su eksperimenti sa ukrštenim krvotokom u području vrata.U svim eksperimentima,kod jedne mačke je električki stimuliran tibijalni nerv,a kod druge je registrovan krvni pritisak.Ovi eksperimenti su izvedeni s ciljem da se ispitaju mogući humoralni putovi mehanizma promjena arte-

rijskog krvnog pritiska u toku i nakon električke stimulacije somatskog nerva.

Kod tri mačke ispitani su efekti alfa i beta blokatora (Regitin,200γ/kg. i Trazikor,50γ/kg.)kao i Tubokurare-a(50-100 γ/kg.)na promjene arterijskog krvnog pritiska u toku i neposredno nakon stimulacije somaptskog nerva.

Kod svih kunića arterija femoralis je okludirana pomoću duple ligature,neposredno ispod odlaska arterije profunde femoris.

4.1.2.2. Registracija krvnog pritiska

Arterijski krvni pritisak iznad okluzije(proksimalni pritisak)registrovan je u arteriji karotis(20 mačaka)ili u arteriji ilijaki eksterni(9 mačaka).Kod dvije mačke registrovan je istovremeno i krvni pritisak u femoralnoj arteriji intaktne noge (Sl.4.04;4c).Polietilenska kanila(PORTEX),unutrašnjeg promjera 3 mm.,zagrijavanjem je izvlačena na jednom kraju sve do promjera od 0,8 mm.za arteriju karotis,odnosno do 0,4 mm.za arteriju ilijaku.Tanji kraj je uvučen u arteriju a širi kraj je spojen sa manometrom.Za registraciju krvnog pritiska u arteriji ilijaki eksterni,kateter je uvođen preko grane arterije mezenterike inferior(Sl.4.04;4a).Promjene anodne struje RCA transducer-a registrovane su pomoću 16-kanalnog optičkog pisaća.

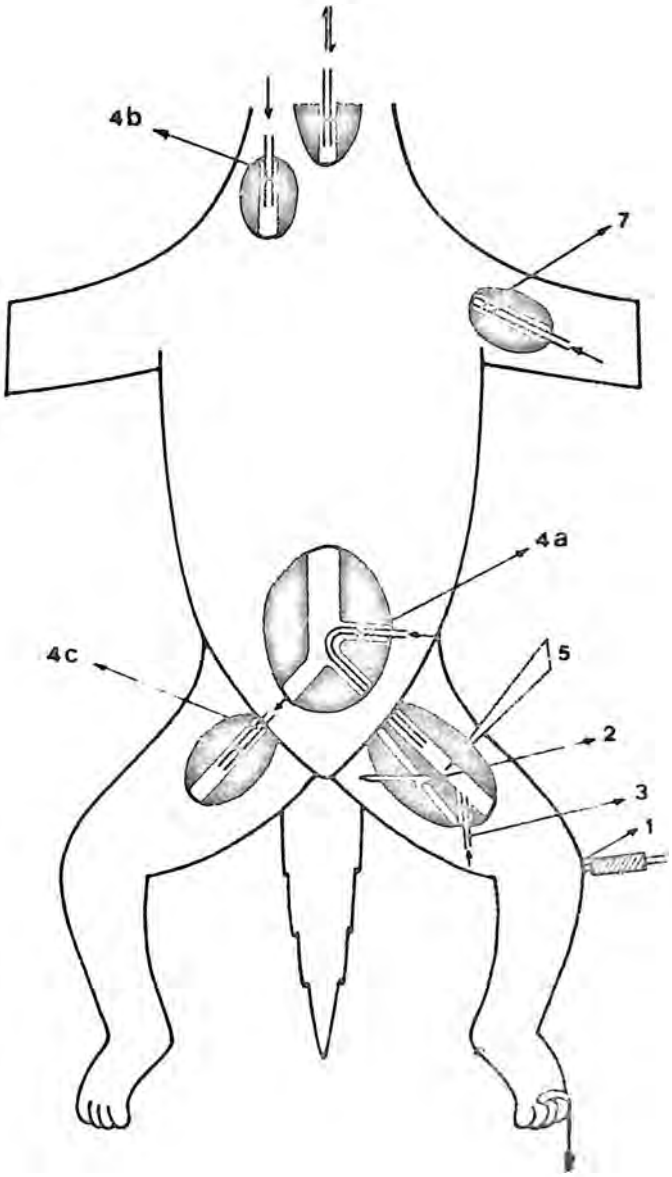
Krvni pritisak u arteriji femoralis,ispod mjesta arterijske okluzije(distalni pritisak)registrovan je na isti način. Tanji kraj polietilenskog katetera,unutrašnjeg promjera 0,3 mm. uvučen je u distalni dio femoralne arterije preko ramus muskularis medijalis(Sl.4.04;3)a širi kraj,unutrašnjeg promjera do 3 mm.spojen je sa manometrom.

Kanile i kateteri su prije uvođenja u krvne sudove ispunjeni Thyrode-ovim rastvorom koji sadrži 500 jedinica Liquemin-a na 1 ml.

4.1.2.3. Registracija krvnog protoka

Volumen krvnog protoka je određivan registracijom venskog protoka pomoću elektromagnetnog flowmeter-a(NICOTRON,model

372,OSLO).Sonda promjera 1 ili 1,5 mm. postavljena je na



Slika 4.04. Šematski prikaz preparacija izvedenih kod
većine eksperimenata.
4b-a.karotis;7-v.jugularis;4a-a.mezenterika inferior;
4c-a.femoralis:dekstra;5-a.femoralis sinistra;2-v.
femoralis;3-ramus muskularis;1-elektroda

venu femoralis(Sl.4.04.-2)ili arteriju profundu femoris.Sonda je pažljivo fiksirana pomoću pokretnog držača.Nulta vrijednost

protoka određivana je na skali flowmeter-a kratkotrajnim klemovanjem vene ili arterije distalno od elektromagnetne sonde.Srednji venski protok je izražavan u ml/min.Promjene protoka su registrovane pomoću 16-kanalnog optičkog pisaća(OSCILLOFIL - SIEMENS).

4.1.2.4. Registracija mehanograma

Mehanogram noge sa klemovanom arterijom femoralis registrovan je pomoću ranije opisanog uređaja(Sl.4.01).Ahilova tetiva je čvrstom ligaturom fiksirana za podlogu,a srednja dva prsta su hirurškim koncem povezana sa uređajem za registraciju. Incijalna tenzija za mačke je iznosila 440 grama a za kuniće 113 grama.Promjene visine mehanograma date su u relativnim vrijednostima.

4.1.2.5. Arteriografija

Na kraju svakog eksperimenta je izvedena arteriografija,a kod 5 mačaka i 4 kunića unutar prvih pet minuta poslije klemovanja femoralne arterije.Kontrastno sredstvo je injicirano preko abdominalne aorte,nakon otvaranja trbušne duplje.Kao kontrastno sredstvo upotrijebljena je 30% suspenzija hydrargirum sulfuricum rubrum.U svim eksperimentima injiciranje je vršeno pri stalnom pritisku od 120 mm.Hg.Uređaj za injiciranje,operativna procedura,snimanje i veličina čestica suspenzije kontrastnog sredstva su identični opisanim u eksperimentima na bijelim štakorima.

4.1.2.6. Određivanje količine anorganskih fosfata u venskoj krvi mačaka

Količina anorganskih fosfata u venskoj krvi ispitivanog ekstremiteta određivana je neposredno prije eksperimenta, 10 minuta poslije električke stimulacije tibijalnog nerva,20 minuta poslije klemovanja arterije femoralis,te jednu minutu nakon skidanja kleme i uspostavljanja normalne cirkulacije u ekstremitetu.

Uzorci krvi od 0,5 ml.uzimani su iz vene femoralis.

U tu svrhu, skupa sa arterijom, ispreparirana je vena femoralis sa svojim medijalnim ogrankom u dužini od dva cm., neposredno ispod Poupart-ovog ligamenta. Uži kraj plastičnog katetera (PORTEX) uveden je preko pomenutog ogranka u distalni dio vene, a širi kraj je spojen sa trokrakom slavinom.

Količina anorganskih fosfata određivana je pomoću modificirane kolorimetrijske metode (BERENBLUM i CHAIN, 1938).

4.1.2.7. Određivanje količine ATP-a u venskoj krvi kunića

Količina ATP-a u venskoj krvi kunića određivana je prije eksperimenta, jedan sat poslije uvođenja u anesteziju, 10 minuta poslije početka električne stimulacije tibijalnog nerva i 20 minuta poslije klemovanja arterije femoralis.

Uzorci venske krvi od 0,2 ml. uzimani su suhom špricom iz marginalne ušne vene. Količina ATP-a određivana je kombinovanim biohemijskim testom (BOHERING).

4.1.2.8. Određivanje ATP-a u muskulaturi ekstremiteta

Količina ATP-a kod obe vrste eksperimentalnih životinja određivana je u stimuliranoj muskulaturi, 30 minuta poslije klemovanja arterije femoralis, kao i u muskulaturi drugog ekstremiteta sa intaktnom cirkulacijom. U ekstremitetu sa okludiranom arterijom kontinuirano je vršena električna stimulacija odgovarajuće grupe mišića.

Količina ATP-a određivana je istom metodom kao i u krvi.

5. REZULTATI I DISKUSIJA

5.1. ISTRAŽIVANJA NA BIJELIM ŠTAKORIMA

5.1.1. Promjene mišićne funkcije ekstremiteta štakora neposredno poslije izvedene okluzije arterije femoralis

Utvrđeno je da stepen smanjenja visine kontrakcija, odnosno stepen očuvanosti funkcije ekstremiteta, neposredno nakon akutne okluzije arterije femoralis, zavisi od nivoa i trajanja okluzije.

5.1.1.1. Akutna okluzija arterije femoralis superficijalis

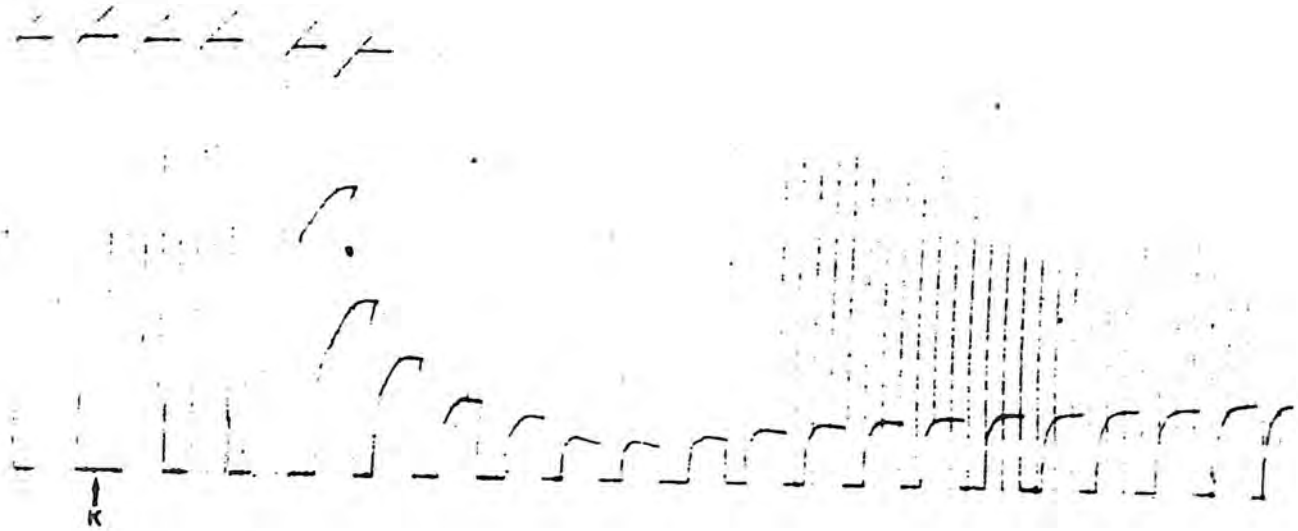
U slučaju akutne okluzije arterije femoralis superficijalis kod 65 životinja je registrovano progresivno i relativno brzo smanjenje amplituda mehanograma ekstremiteta i produženje faze relaksacije kao posljedica mišićnog zamora. Srednja relativna vrijednost amplituda mehanograma 26 minuta poslije izvedene okluzije iznosi 11,2 ± 1,67% od kontrolne, preokluzione vrijednosti. To je ujedno i srednja minimalna vrijednost preostale funkcije, odnosno visine amplituda kontrakcija ekstremiteta sa okludiranom arterijom femoralis superficijalis.

Kompletna inaktivnost ekstremiteta je registrovana samo kod 8 životinja ove grupe.

Izgled i oblik promjena mehanograma u ovoj incijalnoj fazi je isti kod svih ispitivanih životinja ove grupe. Međutim, razlike su zapažene jedino obzirom na vrijeme trajanja ove faze i na stepen očuvanosti mišićne funkcije ekstremiteta (Tab. 5.01).

Kod 51 životinje, 2-10 minuta poslije incijalne faze, registrovan je porast amplituda kontrakcija od 0,8 - 21,1%, a u jednom slučaju čak i 62,3% (Sl.5.01). Srednja vrijednost

ovog porasta iznosi 6,42±1,31%.Niske vrijednosti porasta zapažene su u svim onim slučajevima kod kojih je prva faza



Sl.5.01. Mehanogram zadnjeg ekstremiteta štakora sa okludiranom arterijom femoralis superficijalis.
K-momenat klemovanja

rezultirala kompletnim inaktivitetom ili veoma niskim stepenom očuvanosti funkcije ekstremiteta.

Do ovog porasta nije došlo kod 14 životinja kod kojih je i inače nivo očuvanosti mišićne funkcije u toku eksperimenta bio veoma nizak(Sl.5.02).Nešto rjeđe,amplitude kontrakcija se postepeno ali kontinuirano smanjuju u toku uobičajenog trajanja eksperimenta.

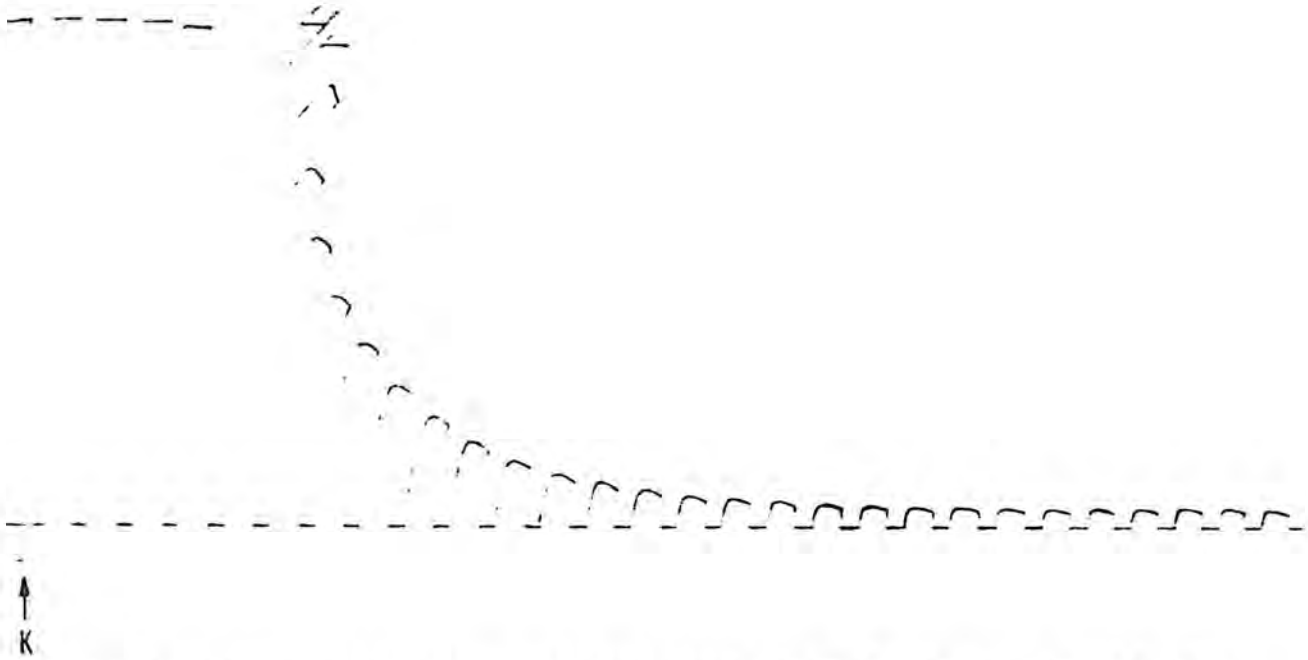
Obzirom na moguća ireverzibilna oštećenja i smanjenje funkcije stimuliranog nerva,kao i oštećenja motorne ploče mišića,zbog smanjenog krvnog protoka,a u cilju procjene valjanosti dobijenih rezultata u odnosu na pretpostavljenu korelaciju između visine amplitude kontrakcije i veličine kolateralnog krvnog protoka,kod 20 životinja je na kraju eksperimenta skinuta klema i ponovo uspostavljena normalna cirkulacija.Ova istraživanja su pokazala da se visina kontrak-

TABELA 5 0 1

RELATIVNE VRIJEDNOSTI AMPLITUDA MEHANOGRAMA EKSTREMITETA NEPOSREDNO POSLIJE AKUTNE OKLUZIJE ART. FEMORALIS SUPERFICIJALIS

BROJ EXPER	VRIJEME U MINUTAMA																			
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
1	98.4	74.2	48.4	23.4	7.0	3.9	1.6	0.8	3.9	3.1	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
2	95.6	52.5	29.1	20.4	17.5	16.7	18.2	18.9	18.2	17.5	16.7	16.0	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
3	92.4	72.7	46.9	27.2	18.9	12.1	11.3	11.3	12.1	11.3	11.3	9.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3
4	97.8	47.4	16.0	9.4	5.1	3.6	2.9	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
5	99.3	97.8	77.5	47.8	29.7	19.6	15.9	12.3	10.9	10.1	10.9	11.6	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
6	100.0	100.0	98.5	98.5	96.3	85.5	57.2	28.2	7.2	1.4	0.0	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
7	91.4	24.0	13.5	7.7	6.7	3.9	2.9	5.8	10.8	15.4	19.2	21.2	23.1	24.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
8	99.2	61.3	29.9	16.7	10.2	8.7	10.2	10.9	11.6	13.1	14.5	16.0	16.0	17.5	18.2	18.9	18.9	18.9	18.9	18.9
9	100.0	96.1	37.9	6.2	0.7	0.0	0.7	1.5	3.1	6.2	6.2	7.7	7.7	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6
10	100.0	86.7	72.6	46.8	31.2	25.0	21.0	10.9	9.3	11.7	15.6	18.7	20.3	20.3	17.9	16.4	15.6	15.6	15.6	15.6
11	99.2	97.7	86.6	67.4	54.8	31.1	24.4	20.7	18.5	16.2	15.5	14.0	12.5	11.1	10.3	9.6	8.1	8.1	8.1	8.1
12	100.0	96.1	80.9	54.1	34.3	19.8	10.6	6.1	3.8	3.0	2.2	2.2	2.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
13	99.2	98.5	94.7	78.0	46.2	29.1	18.6	11.9	8.2	4.4	3.7	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	2.2	2.2	2.2	2.2
14	100.0	99.2	99.3	82.3	68.4	53.0	43.0	32.3	24.6	23.0	19.0	16.1	10.7	10.7	8.4	4.6	6.1	6.9	6.9	6.9
15	97.8	69.3	55.4	29.1	14.5	5.8	3.6	2.9	2.1	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
16	99.2	98.4	91.4	75.8	53.9	35.2	23.4	16.4	13.3	12.5	13.3	14.8	16.4	17.2	19.5	20.3	21.9	21.9	21.9	21.9
17	99.2	99.2	74.4	45.9	24.0	21.1	16.7	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	4.3	5.1	4.3	4.3	5.1	5.1
18	100.0	99.2	99.2	95.5	73.8	56.7	47.7	41.7	35.0	33.5	21.6	19.4	19.4	25.3	26.8	25.3	25.3	25.3	25.3	25.3
19	99.2	71.9	53.9	30.2	26.6	28.7	28.7	25.4	25.8	25.8	25.1	21.5	21.5	20.8	20.8	19.4	19.4	16.5	19.4	19.4
20	99.2	91.6	50.8	34.4	19.1	8.4	5.3	3.8	1.5	0.7	0.7	0.7	0.7	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
21	99.2	88.4	50.0	26.9	17.6	13.8	12.3	12.3	13.0	12.3	13.0	13.8	13.0	13.0	13.0	21.5	18.4	18.4	18.4	18.4
22	93.4	92.7	60.6	40.9	25.5	13.1	5.8	2.9	0.0	4.4	4.4	4.4	6.6	6.6	10.2	11.7	14.6	14.6	14.6	14.6
23	99.2	93.4	72.4	44.1	26.8	15.7	10.2	6.3	6.3	7.1	7.9	8.7	8.7	15.7	6.3	8.7	11.8	12.6	10.2	11.0
24	99.2	92.3	48.0	32.0	24.4	19.0	13.7	15.2	13.7	9.1	12.2	10.6	12.2	14.5	15.2	15.2	15.2	15.2	15.2	15.2
25	98.4	64.3	40.1	26.5	7.5	2.2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.5	1.5	1.5	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
26	100.0	97.8	81.7	78.8	66.4	56.9	51.0	45.9	37.3	35.0	34.3	29.9	24.0	21.8	20.4	19.7	19.7	18.2	16.0	13.1
27	100.0	99.2	98.5	98.5	98.5	95.6	51.4	38.4	34.0	36.2	41.3	65.2	76.0	78.2	81.1	86.2	89.1	94.2	94.9	96.3
28	100.0	99.2	75.0	41.9	16.9	5.8	2.2	1.4	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
29	99.2	88.2	70.5	47.7	38.2	29.4	15.4	8.0	3.6	2.2	1.4	1.4	0.7	0.7	0.7	0.7	1.4	2.2	2.2	2.2
30	100.0	99.2	95.5	88.2	61.0	37.5	24.2	12.5	5.8	3.6	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.2	1.4	1.4
31	99.2	95.2	68.4	54.1	40.1	33.8	28.5	24.0	20.3	17.2	15.7	14.2	8.2	2.2	1.5	3.0	3.0	3.7	3.0	3.0
32	96.3	81.0	71.5	70.0	52.5	41.6	34.3	24.0	21.8	21.8	21.8	21.8	22.6	21.8	24.0	24.8	24.0	24.0	22.6	22.6
33	99.3	98.5	97.8	95.6	91.2	88.3	77.4	67.9	57.7	47.4	46.7	38.7	40.9	41.6	43.1	43.1	43.8	41.6	36.5	35.0
34	100.0	99.2	94.6	62.5	36.6	22.1	13.7	8.3	5.3	3.0	3.0	2.2	2.2	1.5	2.2	3.0	3.0	3.0	2.2	2.2
35	99.2	98.4	75.1	56.3	44.3	28.5	16.5	7.5	3.7	2.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
36	100.0	98.5	88.4	63.0	54.3	51.4	26.8	4.3	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	1.4	1.4	1.4	1.4
37	99.2	87.5	51.9	30.2	17.8	11.6	8.5	6.9	6.2	5.4	4.6	4.6	4.6	3.8	3.8	3.8	3.1	3.1	3.1	2.3
38	97.6	79.0	51.9	34.8	18.8	17.0	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	3.1	5.4	7.7	9.3	10.8	11.6	13.1	13.9
39	94.2	94.2	94.2	92.7	83.2	60.6	43.1	32.1	22.6	18.2	13.1	14.6	14.6	13.1	10.9	9.5	14.6	13.1	8.0	8.0
40	100.0	99.2	84.7	56.4	36.6	26.7	19.8	13.7	9.1	8.3	6.8	6.1	6.1	5.3	3.0	3.0	3.8	3.0	3.0	3.8
41	99.2	74.2	39.3	24.2	17.4	15.9	15.1	12.8	15.1	16.6	16.6	15.1	12.8	12.1	11.3	10.6	10.6	9.8	9.0	9.0
42	100.0	99.2	98.4	82.5	55.3	34.8	20.4	11.3	6.0	4.5	3.7	3.0	3.0	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
43	99.3	97.8	97.8	75.4	48.6	42.0	33.3	27.5	18.1	10.9	8.0	4.3	2.2	3.2	6.0	6.5	6.5	6.5	8.7	8.7
44	97.1	75.3	42.7	32.6	13.0	8.6	7.2	7.2	20.2	21.7	14.4	16.6	18.1	19.5	20.2	20.2	21.0	21.0	21.0	21.0
45	96.3	47.7	25.0	17.6	14.7	11.0	11.7	12.5	10.2	8.8	8.8	10.2	11.0	13.9	13.9	14.7	15.4	15.4	15.4	15.4
46	99.2	98.5	94.0	73.8	62.6	55.9	46.2	50.0	41.0	46.2	46.2	43.2	40.2	39.5	40.2	39.5	38.8	37.3	35.8	34.3
47	100.0	77.9	48.5	33.0	15.4	5.1	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.4	1.4	2.2	2.2	2.2	2.9
48	99.2	75.7	36.0	21.3	9.5	2.9	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.4	1.4	2.2	2.2	2.2	2.9	2.9
49	99.2	98.5	97.7	77.1	48.9	32.8	19.1	9.9	6.1	3.1	2.3	1.5	0.8	1.6	1.6	2.3	3.0	4.6	5.3	6.9
50	88.6	78.0	52.0	35.0	26.8	22.8	19.5	13.0	13.8	14.6	14.6	14.6	17.6	15.5	17.1	18.0	18.7	19.5	19.5	19.5
51	100.0	98.5	67.1	35.7	21.1	10.9	5.1	5.1	5.1	5.1	1.4	1.4	1.4	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
52	96.1	92.3	52.3	29.2	16.1	6.9	3.8	3.0	2.3	3.8	4.6	6.1	6.9	7.6	7.6	9.2	10.0	10.7	12.3	13.8
53	92.9	67.1	50.0	42.9	39.0	35.1	32.8	31.2	29.6	27.3	25.7	24.2	23.4	22.6	21.8	21.0	21.3	20.3	19.5	19.5
54	98.4	62.1	67.4	58.1	55.0	51.9	53.4	55.0	52.7	54.2	49.6	49.6	49.6	48.0	46.5	48.0	46.5	42.6	44.1	44.9
55	69.5	27.3	14.0	9.3	6.2	3.9	3.1	2.3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
56	100.0	100.0	95.6	85.4	73.7	63.5	56.2	44.5	40.1	37.2	35.0	31.3	29.1	29.1	27.0	25.5	22.6	21.8	19.7	16.7
57	99.2	96.9	71.4	42.8	19.5	7.5	3.7	2.2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	3.0
58	99.2	97.7	78.6	61.0	36.6	12.9	6.1	0.7	0.7	1.5	2.2	3.0	3.8	3.8	5.3	5.3	6.8	7.6	7.6	9.9
59	99.2	46.8	8.5	3.9	3.9	4.6	5.4	7.0	9.3	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
60	100.0	99.2	53.9	29.7	18.0	14.1	11.7	10.9	10.2	7.8	5.5	5.5	4.7	3.9	3.9	3.9	3.9	4.7	4.7	4.7
61	100.0	100.0	99.2	71.9	51.6	35.2	25.0	16.4	13.3	10.9	8.6	8.6	8.6	7.0	5.5	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
62	98.5	97.7	65.9	40.3	27.9	18.6	14.7	10.1	9.3	10.9	12.4	14.0	14.7	16.3	17.1	17.8	18.6	20.9	21.7	22.5
63	100.0	99.2	63.8	41.7	31.5	28.3	25.2	22.0	18.1	15.0	12.6	8.7	8.7	8.7	8.7	7.9	10.2	12.6	13.4	14.2
64	100.0	99.2	98.4	89.8	79.8	57.8	48.4	43.8	41.4	38.3	33.6	30.5	25.8	24.2	20.3	17.9	15.0	14.0	12.5	10.1
65	91.4	44.5	22.6	14.0	6.2	3.1	1.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.3	2.3	3.1
$\bar{x}$	97.9	85.4	65.8	48.7	35.4	26.6	20.0	15.5	13.3	12.6	11.9	11.8	11.2	11.9	11.8	12.4	12.4	12.8	12.8	12.6
$\pm S_{\bar{x}}$	±0.54	±2.35	±3.22	±3.24	±3.07	±2.76	±2.17	±1.90	±1.67	±1.60	±1.54	±1.60	±1.67	±1.69	±1.71	±1.91	±2.01	±2.17	±2.36	±2.53

cija relativno brzo obnavlja sve do normalne,preokluzione vrijednosti i da ovaj proces u uslovima mišićne aktivnosti



Sl.5.02.Mehanogram zadnjeg ekstremiteta štakora sa okludiranom arterijom femoralis superficijalis.
K-momenat klemovanja

ovisi o dužini trajanja okluzije krvnog suda.Ukoliko se klema skine poslije 40-50 minuta,oblik i visina kontrakcija se normalizuje za 40 minuta.Međutim,ukoliko je okluzija trajala preko 60 minuta,visina amplituda kontrakcija,u istom vremenskom intervalu kao i prethodno,iznosi svega 67±5,2% od kontrolne,preokluzione vrijednosti.

Prema tome,prikazani rezultati su dobijeni u vremenu trajanja okluzije kada ne dolazi do oštećenja nervno-mišićnog aparata,i zato su promjene amplituda mehanograma ekstremiteta,vjerovatno,srazmjerne promjenama veličine krvnog protoka kroz mišiće.

5.1.1.1.1. Promjene koncentracije energetskih fosfata,glikogena i mliječne kiseline u stimuliranoj muskulaturi ekstremiteta

Kod odgovarujećeg broja ovih životinja,poslije

50 minuta trajanja okluzije arterije,određene su koncentracije ATP-a,ADP-a,AMP-a,glikogena,mliječne kiseline,fosfokre-

TABELA 5.0.2

	Sa intantnom cirkulacijom	50 minuta poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis	P
ATP mg/100 gr. mišića (29)	246.160 ± 13.9	160.920 ± 23.8	< 0.05
ADP mg/100 gr mišića (29)	51.100 ± 2.5	48.066 ± 3.9	< 0.5
AMP mg/100 gr. mišića (29)	15.140 ± 0.8	0.562 ± 1.7	< 0.5
Glikogen gr.% mišića (17)	0.403 ± 0.045	0.303 ± 0.04	< 0.05
Mliječna kiselina γ/100 gr mišića (17)	29.4 ± 2.7	44.9 ± 4.8	< 0.01
Fosfokreatin mg/100 gr mišića (15)	9.02 ± 1.5	3.2 ± 1.1	< 0.02
Slobodni kreatin mg/100 gr. mišića (15)	260.566 ± 8.5	244.066 ± 4.9	< 0.1
Ukupni kreatin mg/100 gr mišića (15)	285.987 ± 5.3	252.057 ± 5.1	< 0.01

( ) = broj eksperimenata

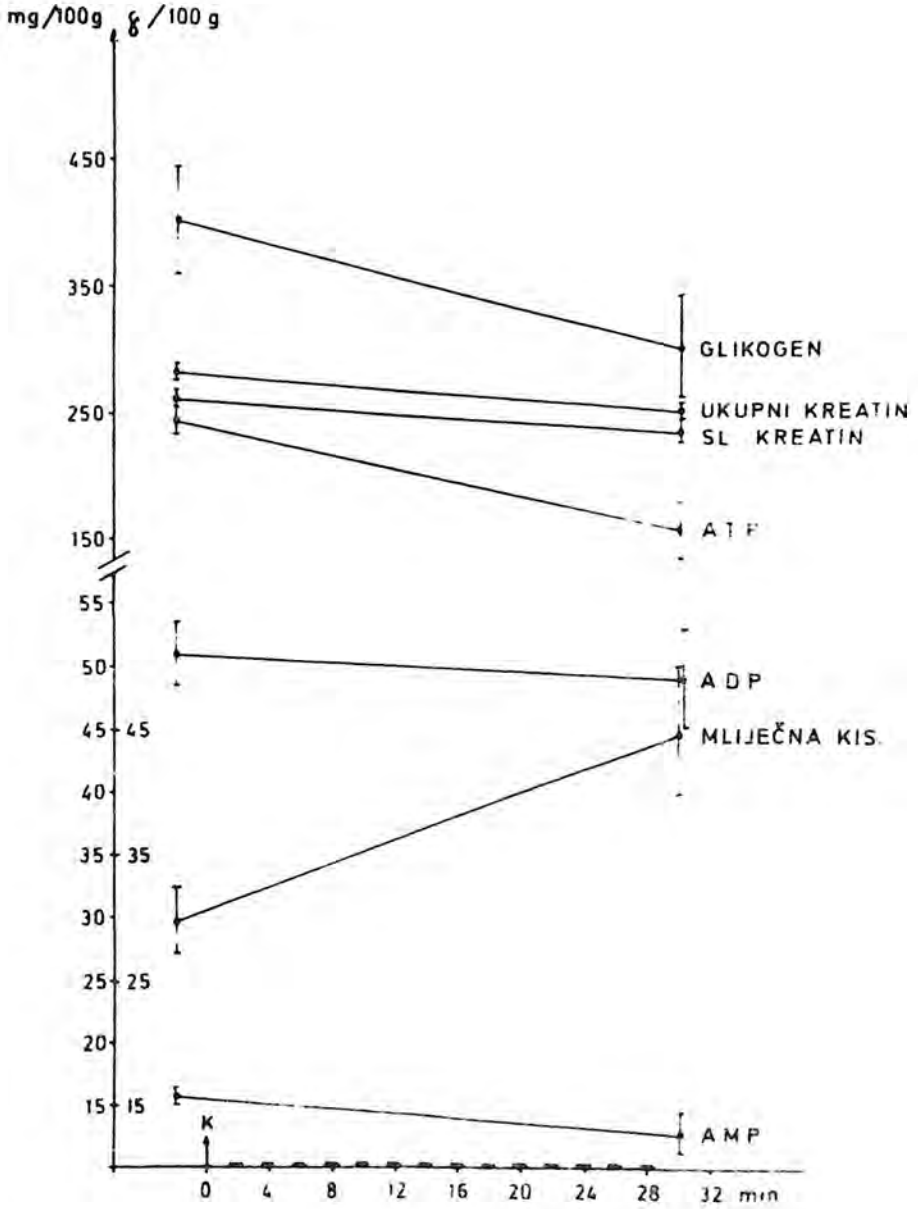
Tab.5.02. Koncentracije ATP-a,ADP-a,AMP-a,glikogena,mliječne kiseline,fosfokreatina,slobodnog i ukupnog kreatina u muskulaturi ekstremiteta sa intaktnom cirkulacijom i u istoj muskulaturi drugog ekstremiteta 50 min. poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis.

atina,slobodnog i ukupnog kreatina,u stimuliranoj i kontrolnoj muskulaturi druge noge sa intaktnom cirkulacijom(Tab.5.02).

Prikazani rezultati pokazuju da je u stimuliranoj muskulaturi signifikantno smanjena koncentracija ATP-a($p<0,05$), glikogena($p<0,05$),fosfokreatina($p<0,02$) i ukupnog kreatina ($p<0,01$),dok je koncentracija mliječne kiseline signifikantno povećana($p<0,01$).Stepen statističke signifikantnosti ne dostižu koncentracije ADP-a($p<0,5$),AMP-a($p<0,5$) i slobodnog kreatina($0,1>p>0,05$),(Sl.5.03).

Od izuzetnog značaja i interesa je nalaz da je,i pored signifikantnog smanjenja,koncentracija ATP-a u sti-

muliranoj muskulaturi,50 minuta poslije okluzije arterije femoralis superficijalis,relativno velika.Ova činjenica



Sl.5.03. Promjene koncentracije ATP-a,ADP-a,AMP-a,mliječne kiseline i ukupnog kreatina u stimuliranoj muskulaturi ekstremiteta sa okludiranom arterijom femoralis superficijalis.Ordinata:srednja vrijednost u mg.odnosno γ/100 g.mišića±standardna greška;Abscisa:vrijeme u minutama.K-momenat klemovanja

jasno pokazuje da je u ovoj muskulaturi osigurana parcijalna

resinteza utrošenog ATP-a,zahvaljujući brzom uspostavljanju i daljem razvoju kolateralne cirkulacije.

5.1.1.1.2. Izgled arteriograma

Kod 12 životinja,erteriografija je urađena unutar prvih 10 minuta od izvedene okluzije arterije,a kod ostalih na kraju eksperimenta.

Sl.5.04. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 1 minut poslije okluzije desne arterije femoralis superficijalis.

Normalni arteriogrami nadkoljenice štakora pokazuju,pored velikih krvnih sudova,fine mišićne grane.Svi krvni sudovi su,uglavnom,pravi i postepeno se sužavaju da bi konačno iščezli.Vrlo često,i pri otvorenom glavnom krvnom sudu, međusobno se povezuju ograncima koji izgledaju kao kolateralni kanali.

Jedan minut poslije ligature arterije femoralis superficijalis,arteriogrami pokazuju odsustvo punjenja skoro svih krvnih sudova ispod ligature;rijetki mišićni ogranci koji

se pune brzo iščezavaju u distalnom segmentu.Grane susjednih arterija koje vaskularizirajU medijalnu regiju nadkoljenice,dobro su punjene i nešto dilatirane(Sl.5.04).

Sl.5.05. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 10 minuta poslije okluzije desne arterije femoralis superficijalis.

Poslije 10 minuta vide se brojni sitni krvni sudovi u području nadkoljenice(Sl.5.05).Unutar prvog sata punjenje se poboljšava a fina mreža krvnih sudova prožima cijelu nadkoljenicu(Sl.5.06).

Morfološki oblik i stepen razvoja primarnih kolateralnih puteva,u toku incijalne faze poslije okluzije,je uglavnom,sličan kod najvećeg broja životinja ove eksperimentalne grupe.Slabiji razvoj,sa relativno oskudnom mrežom kolateralnih krvnih sudova,je zapažen u malom broju slučajeva (Sl.5.07).Važno bi bilo istaći da je kod ovih životinja nas-

tupila inaktivnost ekstremiteta ili je nivo očuvanosti funkcije u toku trajanja eksperimenta nizak.

Sl.5.06. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 60 minuta poslije okluzije lijeve arterije femoralis superficijalis.

Ova zapažanja pokazuju da znatan broj normalno vidljivih mišićnih krvnih sudova brzo odgovara dilatacijom na okluziju glavne arterije ekstremiteta.Ove reakcije krvnih sudova omogućavaju uspostavljanje kolateralne cirkulacije koja je manje ili više sposobna da kompenzira isključenje glavne arterije ekstremiteta.Male promjene dijametra kola-

teralnih krvnih sudova izazivaju relativno velike promjene otpora krvnom protoku. Prema tome, porast krvnog protoka u

Sl.5.07. Arteriogram zadnjeg ekstremiteta štakora 60 min. poslije okluzije lijeve arterije femoralis superficijalis.

incijalnoj fazi poslije okluzije je srazmjeran brzini i stepenu smanjenja otpora u kolateralnom koritu.

Na osnovu ovih činjenica moguće je objasniti i promjene stepena mišićne funkcije poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis. Prva faza brzog i naglog smanjenja amplituda mehanograma nastaje zbog prekida krvnog protoka nakon izvedene okluzije.

Na kraju ove faze određeni stepen očuvanosti mišićne funkcije predstavlja jasan dokaz da se kolateralna cirkulacija uspostavlja unutar prvih nekoliko minuta poslije okluzije krvnog suda.

Na kraju druge faze često zapaženi porast amplituda mehanograma nastaje, vjerovatno, zbog toga što u toku

mišićne aktivnosti dolazi do dilatacije mišićnih krvnih sudova i porasta krvnog protoka.

U manjem broju slučajeva porast amplitude mehanograma izostaje a nivo očuvanosti funkcije je veoma nizak sve do kraja eksperimenta.Na osnovu izgleda arteriograma moguće je pretpostaviti da se ovdje,vjerovatno,radi o oskudnoj mreži kolateralnih krvnih sudova koji se već u samom početku jako dilatiraju,tako da je mogućnost dalje dilatacije u toku aktivnosti ograničena.

5.1.1.2. Akutna okluzija arterije femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris

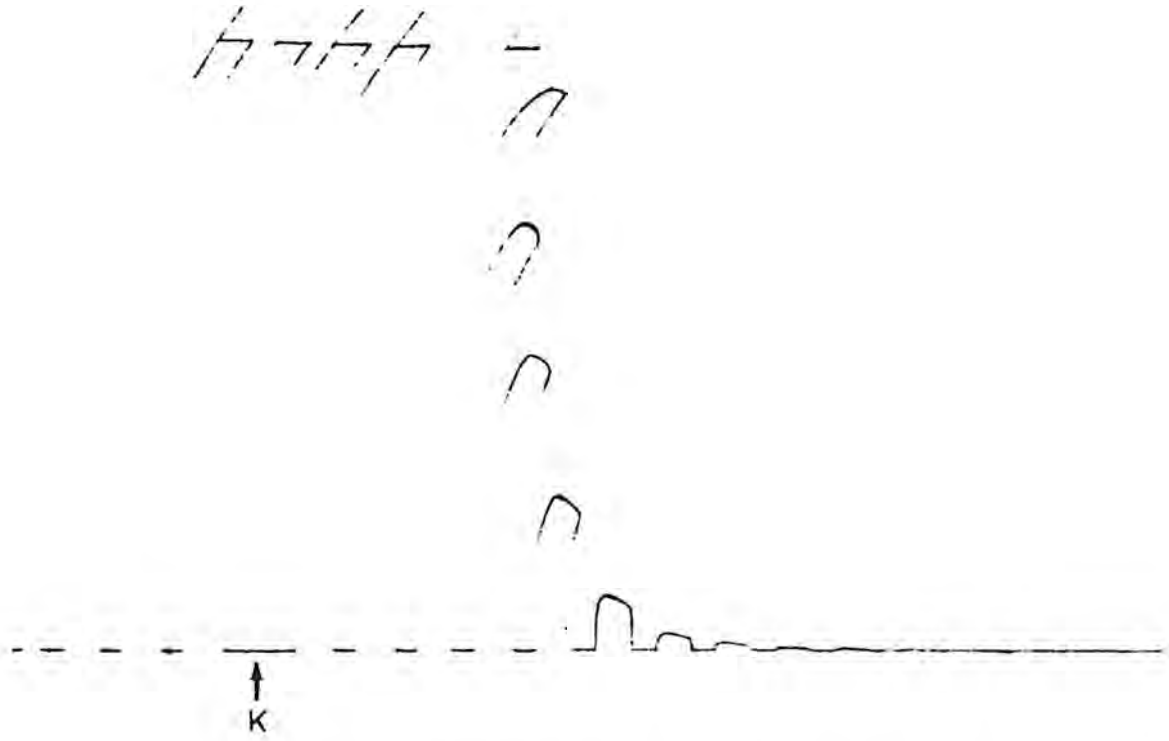
U grupi od 36 životinja klemovana je arterija femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris.Kod ovog nivoa okluzije registrovana su tri tipa mehanograma.Kod prvog tipa,kao što pokazuje slika 5.08,visina kontrakcije se progresivno i brzo smanjuje sve do kompletne inaktivnosti ekstremiteta koja je trajala 50-60 minuta tj.do kraja eksperimenta.Ovaj tip mehanograma je registrovan kod 29 životinja ove grupe.

Arteriografske pretrage,izvršene kod 17 životinja, pokazale su odsustvo ili veoma slabo razvijenu mrežu kolateralnih krvnih sudova(Sl.5.09).

Kod preostalih 12 životinja,poslije 50 minuta trajanja okluzije,određivana je koncentracija ATP-a u stimuliranoj muskulaturi kao i u kontrolnoj muskulaturi druge noge sa intaktnom cirkulacijom.Koncentracija ATP-a u stimuliranoj muskulaturi je za oko četiri puta manja od kontrolne vrijednosti.Srednja vrijednost iznosila je 69,613±7,7 mg/100 g. mišića,a u istoj muskulaturi druge noge 267,549±13,6 mg/100 g.mišića.

Gubitak kontraktilnosti mišića,pored visokog nivoa ATP-a,je neočekivan,posebno ako se ima u vidu da je u jednom slučaju nastala kompletna inaktivnost mišića sa koncentracijom ATP-a od 108,240 mg/100 g.mišića.Ispitujući nivo ATP-a i kontraktilnost izoliranih mišića,HOHORST i sar.(1962)su dobili veoma slične rezultate.Ovi autori smatraju da je uzrok

deficita kontraktilnosti,vjerovatno,u takvoj preraspodjeli ATP-a u mišiću pri kojoj se u kontraktilnim elementima nalazi mala koncentracija ATP-a.Elektromikroskopski pregled



Sl.5.08. Prvi tip mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora neposredno poslije visoke okluzije arterije femoralis.K-momenat klemovanja

stimulirane muskulature,izvršen na kraju eksperimenta kod dvije životinje,pokazao je oštećenje mitohondrija u motornim pločama mišića.Ova oštećenja nastala su zbog neadekvatnog krvnog protoka kroz mišiće za vrijeme njihove aktivnosti.

Prema tome,ovi rezultati ukazuju da je razvoj kolateralne cirkulacije u incijalnoj fazi poslije okluzije arterije na ovom nivou od veoma malog značaja,iz čega proizilazi da,u ovom slučaju,funkcija mišića isključivo zavisi od postojećih vlastitih rezervi.

Kod drugog tipa mehanograma je zapažen,kao i kod prvog tipa,isti brzi pad amplituda sve do kompletne inaktivnosti ekstremiteta koja traje 4-10 minuta,a zatim se mišićna kontraktilnost obnavlja(Sl.5.10).Srednja relativna vrijednost

Sl.5.09. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 60 minuta poslije visoke okluzije arterije femoralis.

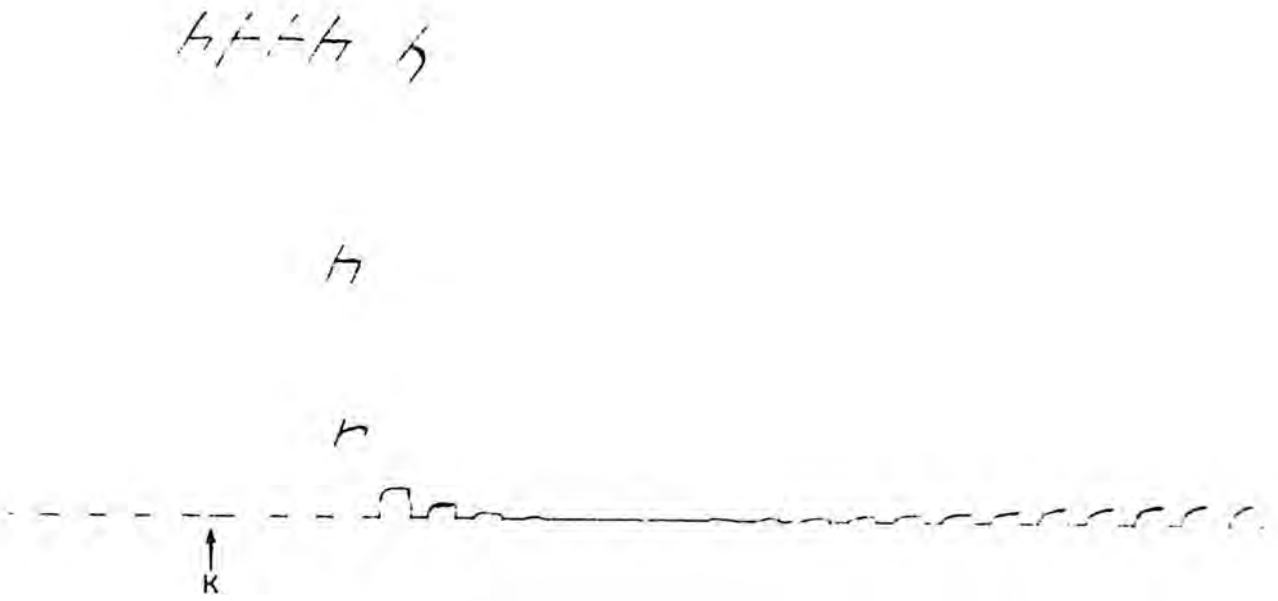
ovih kontrakcija iznosi svega 1,98±0,17% od kontrolne,preokluzione vrijednosti.Ovaj tip mehanograma registrovan je samo kod 6 životinja(Tab.5.03).

Obnova mišićne funkcije u drugoj fazi je,vjerovatno, posljedica obimnije mreže kolateralnih krvnih sudova koji se u toku stimulacije maksimalno dilatiraju,što dovodi do porasta krvnog protoka i mišićne aktivnosti.

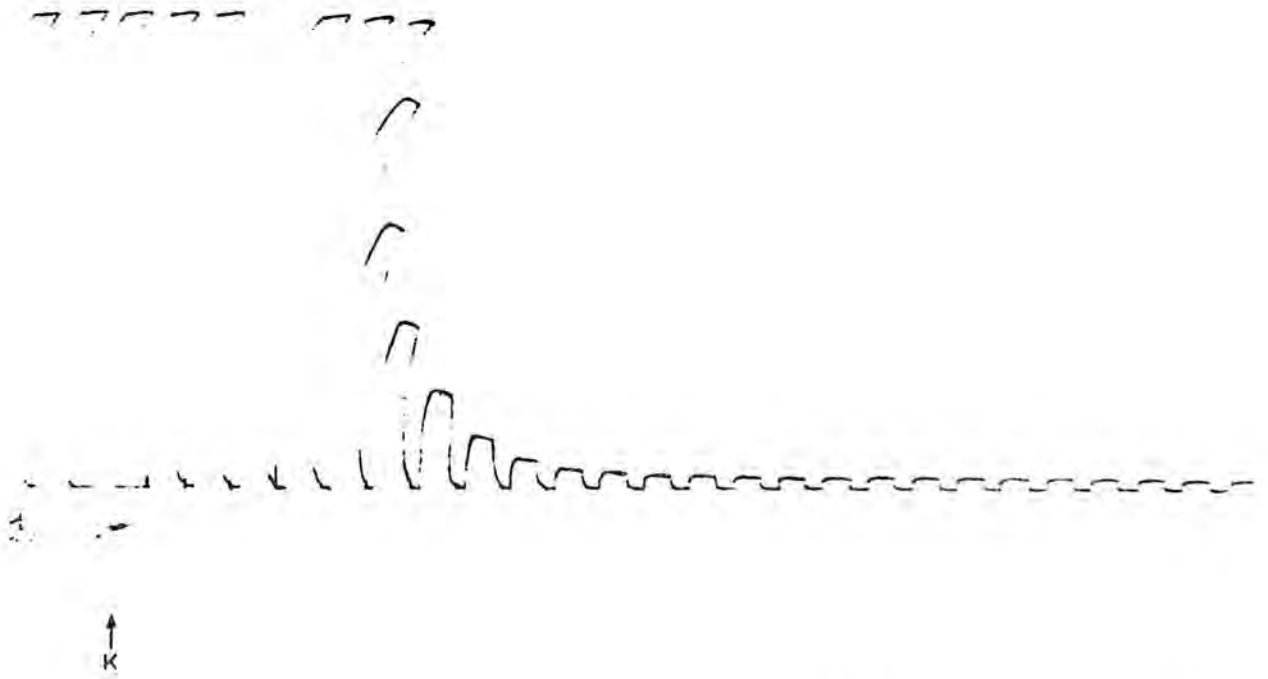
Treći tip mehanograma je registrovan samo u jednom slučaju.Prva faza brzog smanjenja amplituda kontrakcija traje nešto duže i ne završava se inaktivnošću ekstremiteta,kao što je slučaj kod prva dva tipa.Visina kontrakcija na kraju druge faze iznosi 4,4% od kontrolne,preokluzione vrijednosti (Sl.5.11).

Iako je ovaj mehanogram registrovan samo kod jedne

životinje,važan je jer pokazuje da i ovako visoka akutna okluzija arterije femoralis ne isključuje mogućnost brzog



Sl.5.10. Drugi tip mehanograma ekstremiteta štakora neposredno poslije visoke okluzije arterije femoralis.
K-momenat klemovanja



Sl.5.11. Treći tip mehanograma ekstremiteta štakora neposredno poslije visoke okluzije arterije femoralis.
K-momenat klemovanja

TABELA 5.0.3

RELATIVNE VRIJEDNOSTI AMPLITUDE MEHANOGRAMA EKSTREMITETA POSLIJE AKUTNE OKLUZIJE ARTERIJE FEMORALIS IZNAD MJESTA ODVAJANJA ARTERIJE PROFUNDE FEMORIS

	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
1	99.2	99.2	86.7	65.6	43.7	26.6	7.8	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	100.0	99.2	99.2	96.9	70.5	44.2	15.5	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	99.2	92.9	80.3	58.3	18.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	99.2	98.4	94.6	57.4	33.3	15.5	7.8	3.9	1.6	0.8	0.0	0.0	0.0
5	98.4	97.7	78.3	51.2	27.1	14.0	6.2	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	99.3	99.3	97.8	97.8	81.8	54.4	35.0	14.6	5.5	0.7	0.0	0.0	0.0
7	99.2	97.7	82.9	50.4	26.4	16.3	9.3	2.3	2.3	2.3	0.0	0.0	0.0
8	99.2	96.9	69.2	43.1	16.9	5.4	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
9	99.2	99.2	69.8	48.8	24.8	8.5	3.1	1.6	0.8	0.8	0.0	0.0	0.0
10	89.8	52.3	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
11	98.4	84.6	41.5	22.3	10.7	4.6	1.5	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.5
12	99.2	86.0	50.3	25.5	10.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13	100.0	97.6	70.5	39.5	15.5	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
14	99.2	93.7	68.2	44.1	23.2	11.6	7.7	3.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
15	98.4	70.9	27.4	10.6	2.2	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7
16	99.2	51.9	17.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
17	99.2	87.0	58.0	35.8	20.6	9.1	3.0	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
18	99.2	98.4	97.7	79.5	62.1	27.2	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
19	99.2	97.7	83.2	51.1	19.8	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	2.2	4.5
20	100.0	95.4	33.6	16.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
21	99.2	98.4	75.5	42.7	22.9	8.3	3.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.7	1.5
22	99.2	62.5	35.9	20.3	15.6	10.9	6.2	3.9	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
23	100.0	100.0	96.1	68.4	39.2	15.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
24	100.0	50.0	32.3	20.7	7.6	3.8	3.8	3.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
25	99.2	71.2	32.5	12.8	6.8	3.7	2.2	1.5	0.7	0.0	0.0	0.7	1.5
26	98.4	84.9	60.1	39.0	22.5	11.2	4.5	1.5	0.7	0.0	0.0	0.7	2.2
27	99.2	98.4	84.2	54.1	28.5	12.7	4.5	1.4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
28	100.0	98.4	49.6	22.5	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
29	99.2	97.7	93.9	77.4	59.3	32.3	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	99.2	97.7	42.1	14.2	7.5	3.7	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
31	99.2	99.2	97.7	73.4	44.6	20.4	6.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
32	99.2	98.5	94.7	70.8	46.2	29.1	18.6	11.9	8.2	4.4	4.4	4.4	4.4
33	100.0	99.2	81.6	37.6	16.8	6.4	1.6	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
34	100.0	100.0	99.2	52.8	26.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
35	94.2	90.5	41.3	8.6	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
36	94.2	60.1	42.8	11.6	2.2	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$\bar{X}$	98.8	89.0	65.6	42.3	23.8	11.4	4.4	1.8	0.7	0.3	0.2	0.3	0.5
$\pm S_{\bar{X}}$	±0.34	±2.59	±4.48	±4.34	±3.46	±2.17	±1.14	±0.52	±0.28	±0.15	±0.15	±0.15	±0.20

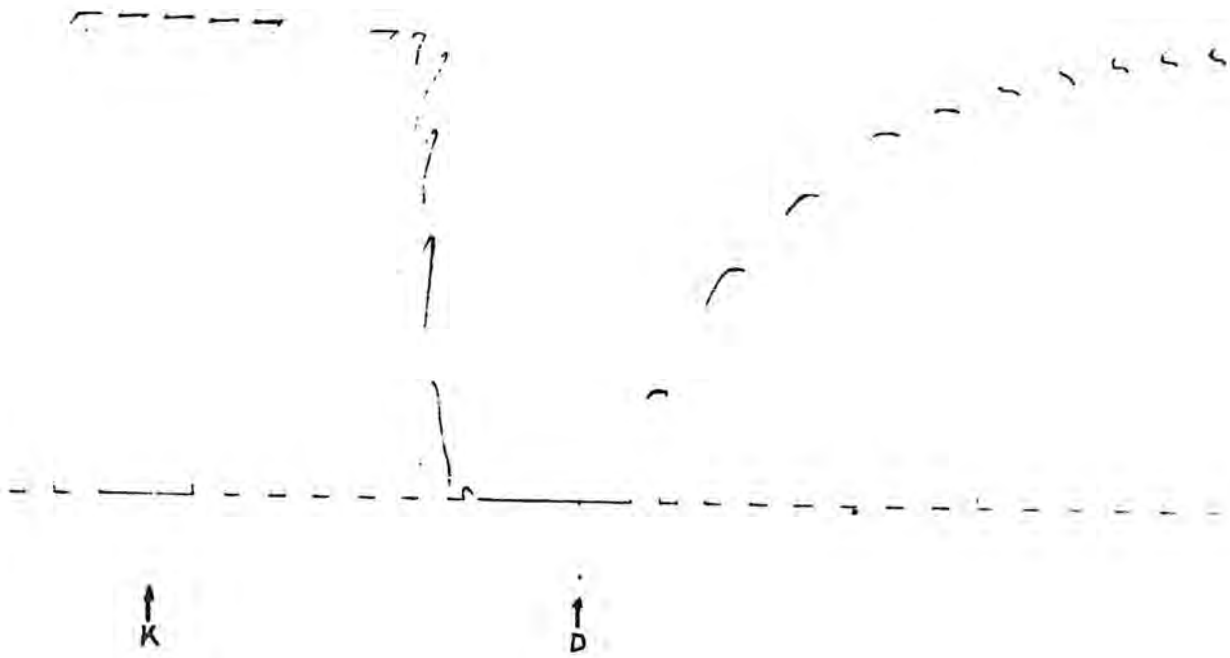
uspostavljanja i dobrog razvoja kolateralne cirkulacije,koja je sposobna da osigura,ne samo preživljavanje pripadajućeg tkiva već i određen stepen očuvanosti mišićne funkcije.Arteriogram,urađen 60 minuta poslije izvedene okluzije pokazuje veliki broj sitnih kolateralnih krvnih sudova u nadkoljenici i,manjim dijelom,u podkoljenici ovog ekstremiteta(Sl.5.12).

Sl.5.12. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 60 minuta poslije visoke okluzije arterije femoralis.

Skidanjem kleme ponovno je uspostavljena normalna cirkulacija u ekstremitetu kod 10 životinja kod kojih je registrovan prvi ili drugi tip mehanograma.Ovisno o dužini trajanja okluzije mišićna aktivnost se potpuno ili samo djelomično obnavlja.Kada je krvni sud bio okludiran svega 10-20 minuta postižu se normalne,preokluzione vrijednosti amplituda 30-40 minuta po uspostavljanju normalne cirkulacije(Sl.5.13).Međutim, kada je prekid cirkulacije trajao preko 40 minuta restitucija amplituda kontrakcija je nepotpuna i znatno sporija.U ovom pogledu nisu zapažene značajne razlike kod životinja kod kojih su registrovani različiti tipovi mehanograma.

Navedeni rezultati pokazuju da stepen očuvanosti i obnove mišićne funkcije,količina mišićnog ATP-a i veličina mreže kolateralnih krvnih sudova odmah poslije akutne okluzije

arterije femoralis zavise od nivoa i trajanja okluzije.Procjena razvoja kolateralne cirkulacije isključivo pomoću arteriografije nije ni jednostavna ni laka.Veliki broj malih kolateralnih krvnih sudova može da ukazuje na dobru kompenzatornu cirkulaciju ali je ona,ustvari,manje sposobna od one

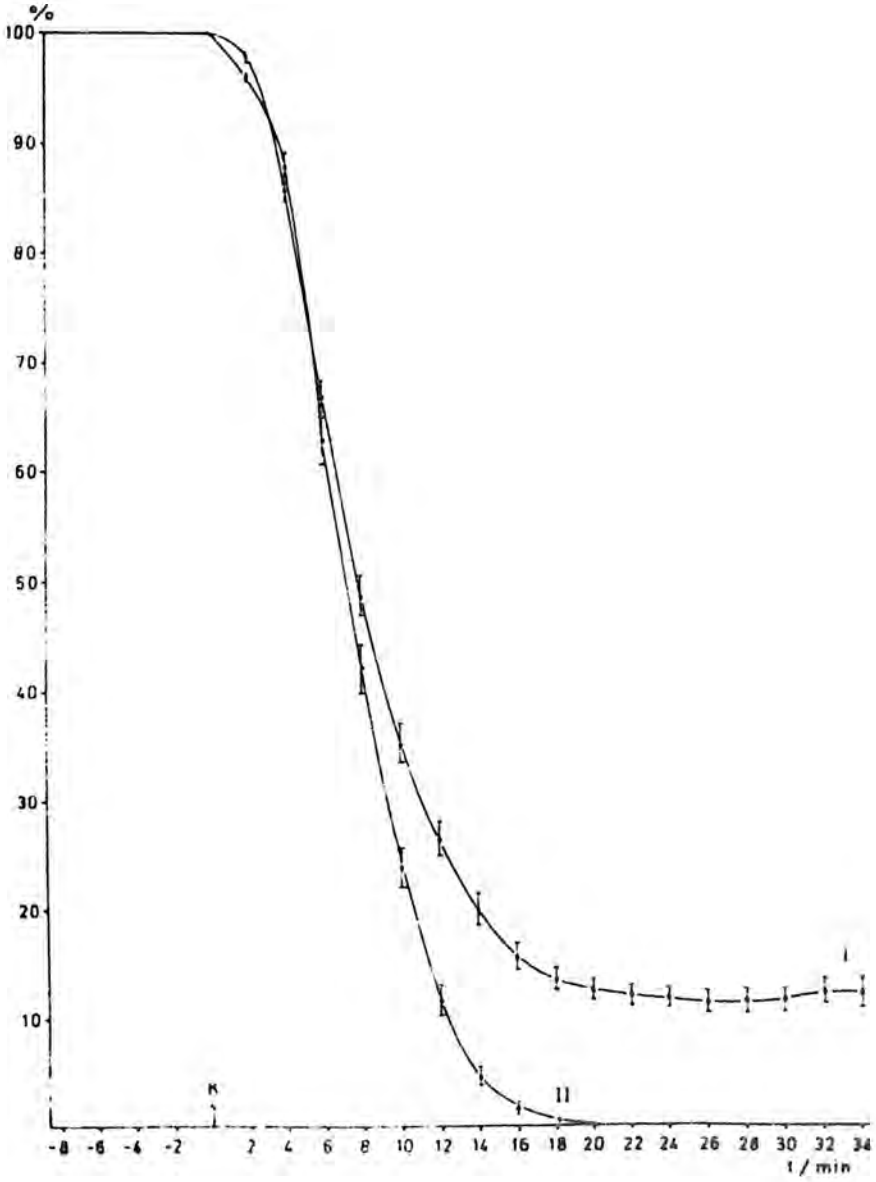


Sl.5.13. Mehanogram zadnjeg ekstremiteta štakora 20 minuta poslije visoke okluzije arterije femoralis i 20 minuta poslije uspostavljanja normalne cirkulacije. K-momenat klemovanja;D-momenat uspostavljanja normalne cirkulacije

koju obezbjeđuje manji broj većih krvnih sudova.Izvršena mjerenja stepena smanjenja mišićne funkcije,veličina promjena u koncentraciji energetskih fosfata,posebno ATP-a,glikogena i mliječne kiseline u aktivisanoj muskulaturi,poslije odgovarajuće akutne okluzije glavne arterije donjeg ekstremiteta,imale su za cilj da olakšaju adekvatnu interpretaciju arteriografskih nalaza i da omoguće procjenu funkcionalnog značaja uspostavljene kolateralne cirkulacije.

Na slici 5.14.su prikazane srednje relativne

vrijednosti amplituda mehanograma u prve 34 minute poslije okluzije arterije femoralis superficijalis(I)i arterije femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris(II).



Sl.5.14. Srednje relativne vrijednosti amplituda mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora neposredno poslije okluzije arterije femoralis superficijalis(I)i visoke okluzije arterije femoralis(II).

U prvom slučaju stepen očuvanosti mišićne funkcije je relativno visok i ima tendenciju laganog,ali signifikantnog

porasta($p < 0,05$).Nivo mišićnog ATP-a,određen na kraju eksperimenta,takođe,je relativno visok(160,920±23,8 mg/100 g.mišića). Ova zapažanja,kao i izgled arteriograma,jasno pokazuju da veoma brzo poslije okluzije arterije na ovom nivou dolazi do uspostavljanja kolateralne cirkulacije,sposobne da osigura ne samo preživljavanje pripadajućeg tkiva nego i odgovarajući stepen mišićne aktivnosti.S druge strane,sama mišićna aktivnost je praćena dilatacijom kolateralnih krvnih sudova,metaboličkog porijekla,sa porastom krvnog protoka i amplituda kontrakcija.

U slučaju visoke okluzije arterije femoralis,funkcija mišića se proporcionalno smanjuje sve do potpune inaktivnosti,koja najčešće ostaje sve do kraja eksperimenta.Nivo ATP-a je nizak(69,613±7,7 mg/100 g.mišića),a arteriogrami pokazuju veoma oskudnu mrežu kolateralnih krvnih sudova.

Prema tome,kolateralna cirkulacija je,kod ovog nivoa okluzije arterije femoralis,sasvim insuficijentna da osigura metaboličke potrebe tkiva u toku aktivnosti zbog čega nastaje mišićna inaktivnost a kasnije i ishemično oštećenje tkiva.

5.1.2. Promjene mišićne aktivnosti ekstremiteta 40-60 minuta poslije akutne okluzije arterije femoralis

U grupi od 32 štakora registrovan je stepen smanjenja mišićne aktivnosti nakon odredenog perioda mirovanja ekstremiteta kod kojeg je izvedena okluzija glavne arterije.

5.1.2.1. Akutna okluzija arterije femoralis superficijalis

Kod 18 životinja,nakon okluzije arterije femoralis superficijalis i mirovanja ekstremiteta u periodu od 40-60 minuta,zapažene su slijedeće karakteristike mehanograma:

1.Prva faza brzog smanjenja amplituda kontrakcija je produžena.

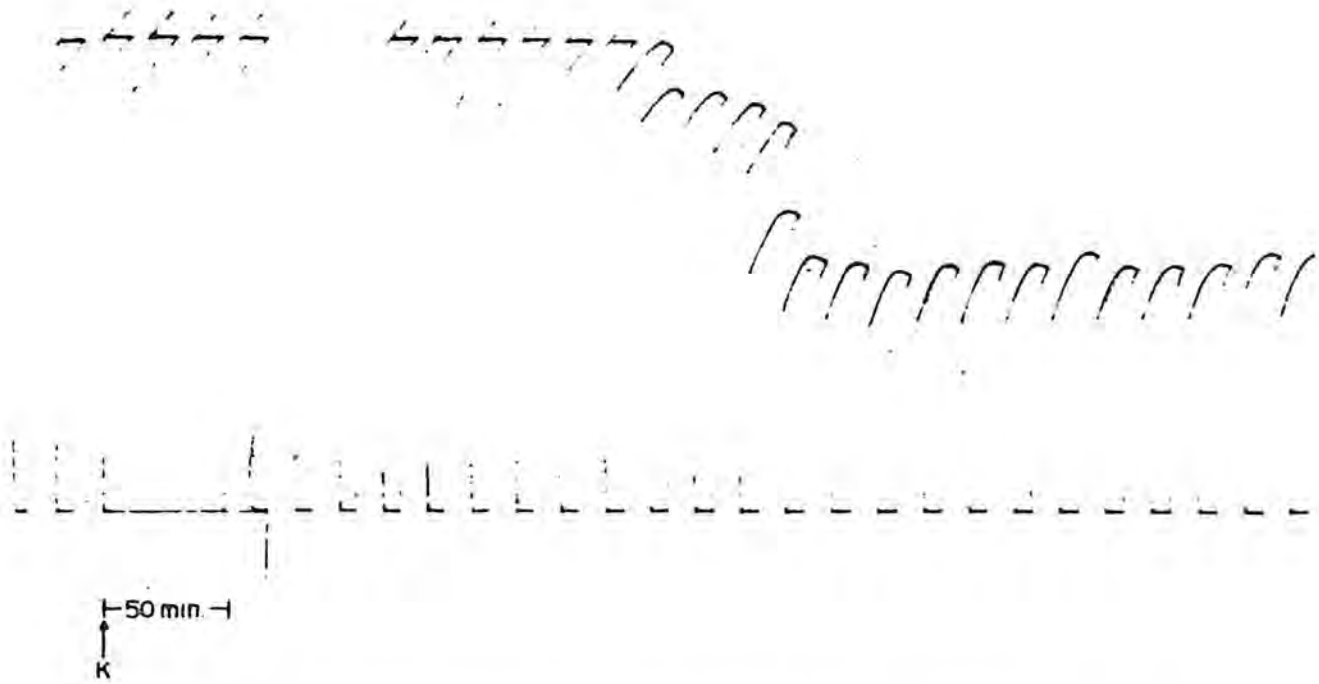
2.Vrijednost preostale aktivnosti ekstremiteta je relativno visoka i njena srednja relativna vrijednost,u 24 minuti od okluzije,iznosi 43,58±5,64% od preokluzione,normalne vrijednosti(Tab.5.04).

TABELA 5.0.4

RELATIVNE VRIJEDNOSTI AMPLITUDA MEHANOGRAMA REGISTROVANIH 40 - 60 MINUTA POSLIJE AKUTNE OKLUZIJE ARTERIJE FEMORALIS SUPERFICIJALIS

BROJ EXPER.	VRIJEME U MINUTAMA														
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
1	99.2	97.6	89.1	78.2	68.9	60.4	53.4	45.7	38.7	34.8	31.7	33.3	34.8	34.8	35.6
2	100.0	100.0	99.2	98.4	82.3	72.3	71.5	67.6	61.5	56.1	52.3	48.4	46.1	44.6	43.8
3	99.2	99.2	98.4	97.7	76.3	69.4	67.9	59.5	58.0	52.6	43.5	46.5	49.6	41.9	34.3
4	100.0	99.2	99.2	98.4	81.5	54.6	39.2	28.4	23.0	20.7	19.2	20.0	24.6	20.7	18.4
5	100.0	100.0	100.0	99.2	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4
6	100.0	99.2	98.4	97.7	97.7	96.9	91.6	88.6	87.1	83.3	81.0	75.7	74.2	71.2	68.9
7	99.2	98.4	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7
8	100.0	100.0	99.2	99.2	98.4	95.3	91.5	84.6	77.6	74.6	70.7	66.9	66.9	67.6	71.5
9	99.2	98.4	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6	97.6
10	100.0	100.0	99.2	98.4	73.0	51.5	39.2	31.5	26.9	23.0	20.7	20.0	19.2	18.4	16.9
11	99.2	98.4	98.4	83.9	52.6	40.4	36.5	33.5	33.5	23.6	18.3	16.0	17.5	26.7	29.0
12	100.0	99.2	89.4	89.4	87.2	82.7	82.7	63.9	54.1	52.6	51.1	52.6	53.3	52.6	54.8
13	94.7	92.4	88.7	78.1	68.4	61.6	51.8	54.1	58.6	60.1	59.3	57.8	57.1	56.3	55.6
14	100.0	98.5	97.0	76.1	43.2	23.8	16.4	12.6	8.9	8.9	7.4	7.4	8.2	8.2	8.2
15	97.7	97.7	92.5	79.2	62.9	39.2	31.1	27.4	23.7	22.9	23.7	22.9	20.0	22.2	20.0
16	97.8	97.8	93.4	72.4	58.6	57.2	56.5	58.6	57.9	54.3	52.1	51.4	51.4	53.6	55.0
17	100.0	100.0	100.0	100.0	97.0	94.1	80.8	63.9	57.3	52.2	50.7	50.0	51.4	52.9	51.4
18	100.0	100.0	99.2	99.2	99.2	96.3	94.8	93.3	92.6	90.4	82.3	80.1	79.4	77.9	76.4
$\bar{X}$	99.3	98.7	96.5	91.2	80.1	71.7	66.6	61.5	58.5	55.8	53.2	52.4	52.7	52.4	51.9
$\pm S_{\bar{X}}$	±0.34	±0.43	±0.94	±2.37	±4.31	±5.71	±6.31	±6.77	±6.76	±6.95	±6.99	±6.89	±6.79	±6.69	±6.79

3.U trećoj fazi porast amplituda mehanograma,odnosno obnova mišićne funkcije nastaje veoma brzo(S.5.15).

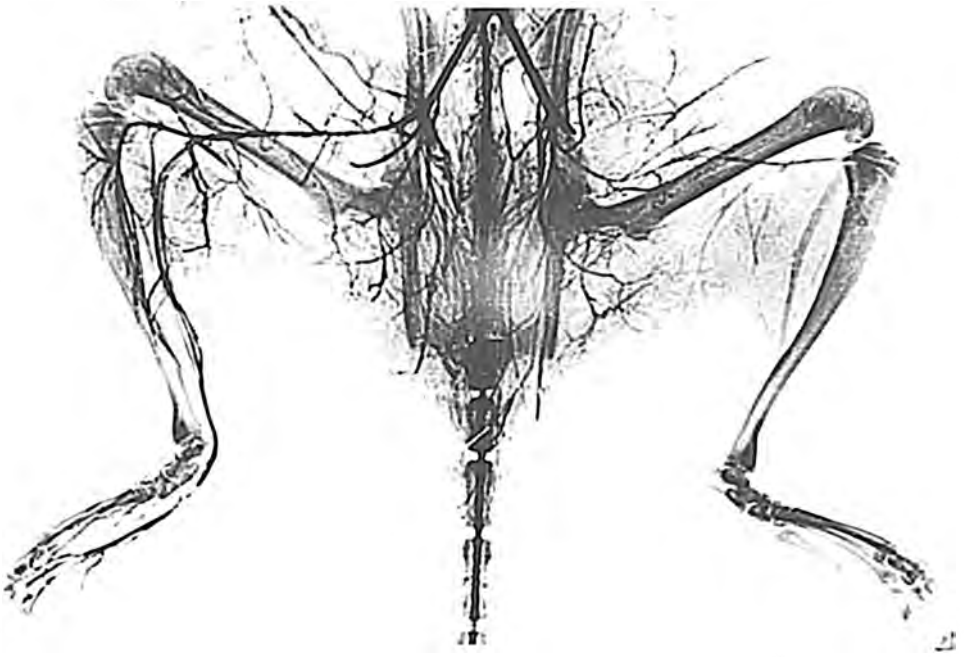


Sl.5.15. Mehanogram zadnjeg ekstremiteta štakora 50 minuta poslije okluzije arterije femoralis superficijalis. K-momenat klemovanja

4.Poslije skidanja kleme i ponovnog uspostavljanja normalne cirkulacije,restitucija amplituda mehanograma je mnogo brža i kompletnija nego kod onih životinja kod kojih je provocirana aktivnost ekstremiteta odmah poslije okluzije(Sl.5.16).

Sl.5.16. Restitucija amplituda mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora poslije skidanja kleme(D)i uspostavljanja normalne cirkulacije.

Srednja vrijednost koncentracije ATP-a u stimuliranoj muskulaturi ekstremiteta iznosi 221,390±10,1 mg/100 g. mišića,dok u istoj muskulaturi ekstremiteta sa intaktnom cirkulacijom iznosi 272,040±10,5 mg/100 g.mišića.Prema tome,koncentracija mišićnog ATP-a je visoka,što je u korelaciji sa izgledom i vrijednostima amplituda mehanograma ekstremiteta.



Sl.5.17. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora dva sata poslije ligature lijeve arterije femoralis superficijalis.Sve komponente kolateralnog puta su dobro izražene.

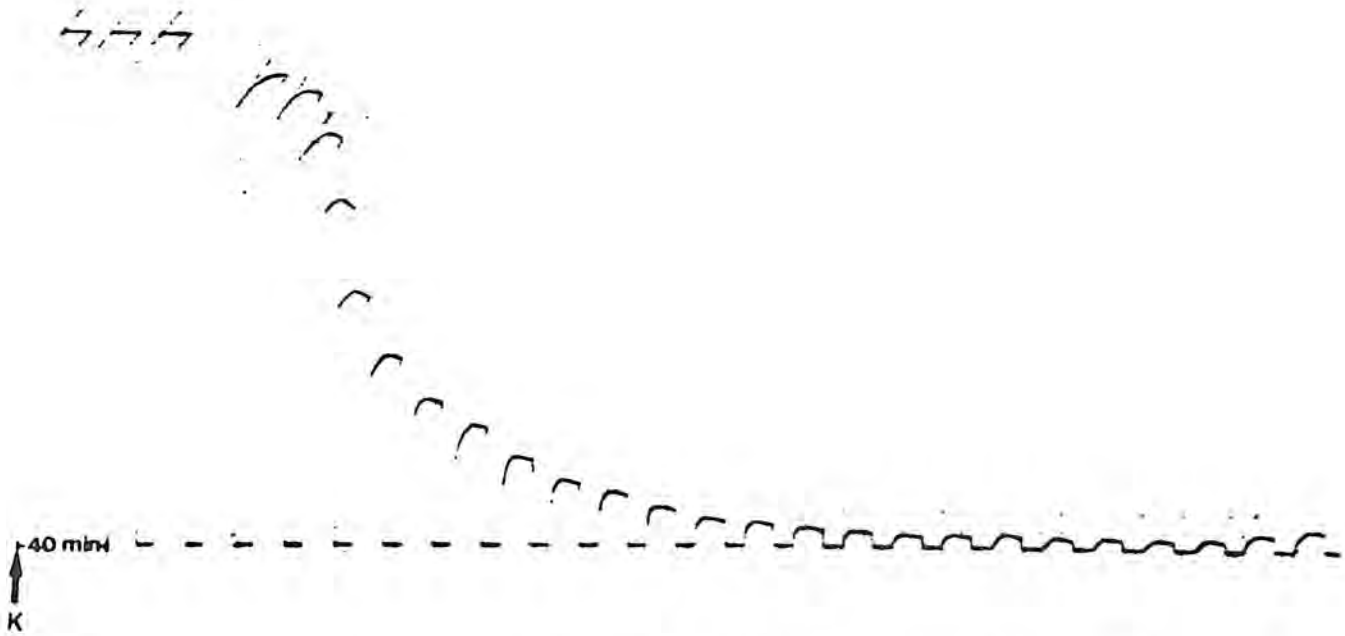
Arteriogrami pokazuju jasan kontinuitet kolateralnih kanala.Sve komponente kolateralnog puta su jasno izražene i dilatirane(Sl.5.17).

5.1.2.2. Akutna okluzija arterije femoralis iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris

Ovi eksperimenti su izvedeni u grupi od 18 životinja. Mehanogram ekstremiteta je registrovan izmedju 40-60 minuta nakon izvedene akutne okluzije arterije na ovom nivou.Kod ovih životinja,kao i kod onih kod kojih je onemogućeno mirovanje ekstremiteta odmah poslije okluzije,takode su registrovana

sva tri tipa mehanograma.Međutim,značajne razlike su zapažene u pogledu učestalosti pojedinih tipova mehanograma,oblika i trajanja prve faze brzog smanjenja amplituda mehanograma i, konačno,stepena očuvanosti mišićne funkcije,odnosno veličine minimalnih amplituda mehanograma ekstremiteta(Tab.5.05).Od ukupno 18 životinja,kod 12 je registrovan treći tip,kod pet prvi,a samo u jednom slučaju drugi tip mehanograma.

Prema tome,u ovim eksperimentima je najčešći treći tip mehanograma čija je prva faza,relativno brzog smanjenja amplituda,po obliku i trajanju izmijenjena.U 8 slučajeva ova faza traje sve do kraja eksperimenta;kod četiri slučaja prva faza traje 16-24 minute,druga faza traje 2-4 minute a zatim slijedi porast amplitude mehanograma(Sl.5.18).



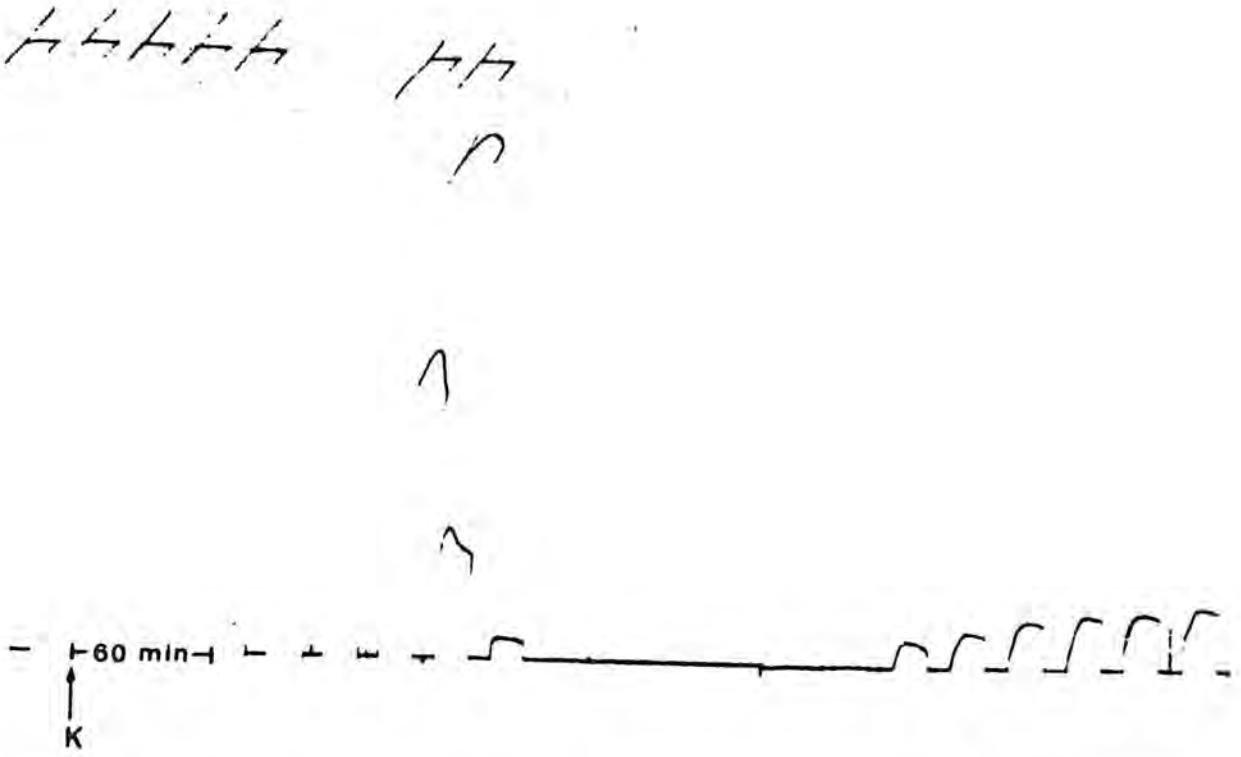
Sl.5.18. Treći tip mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora registrovan 40 minuta poslije visoke okluzije srterije femoralis.
K-momenat klemovanja

Drugi tip mehanograma,kod kojeg se u trećoj fazi zapaža u znatnoj mjeri obnavljanje mišićne kontraktilnosti, registrovan je samo u jednom slučaju(Sl.5.19).

TABELA 5.0.5

RELATIVNE VRIJEDNOSTI AMPLITUDA MEHANOGRAMA EKSTREMITETA REGISTROVANIH 40-60 MINUTA POSLIJE AKUTNE OKLUZIJE ART. FEMORALIS IZNAD MJESTA ODVAJANJA ART. PROFUNDE FEMORALIS

BROJ EXPER.	VRIJEME U MINUTAMA														
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
1	98.4	93.0	80.0	63.0	47.6	36.1	30.0	26.9	23.0	20.0	17.6	15.3	13.8	12.3	10.7
2	99.2	98.4	97.7	80.0	59.2	46.1	40.7	36.1	29.2	25.3	23.8	21.5	18.4	13.8	12.3
3	94.5	74.4	51.1	33.3	25.5	18.6	17.8	16.2	15.5	14.7	13.1	12.4	10.8	9.3	7.7
4	86.0	77.5	34.8	10.8	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	100.0	99.2	99.2	94.6	63.8	43.8	23.0	5.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	99.2	98.4	84.7	75.5	59.5	55.7	51.9	39.6	34.3	20.6	16.7	9.9	6.8	6.8	9.9
7	97.7	82.4	51.9	28.2	9.9	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
8	74.0	54.1	35.8	21.3	11.4	7.6	5.3	3.8	3.1	2.2	1.5	0.7	1.5	1.5	1.5
9	100.0	100.0	99.2	93.8	69.2	50.0	33.0	20.0	15.3	14.6	11.5	7.6	5.3	3.8	3.0
10	86.7	77.3	52.3	27.3	9.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
11	69.2	60.0	43.8	29.2	16.9	10.7	7.6	5.3	3.8	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	99.2	98.4	92.3	70.0	50.0	34.6	25.3	16.9	9.2	7.6	7.6	11.5	11.5	9.2	7.6
13	96.9	71.2	23.4	7.5	4.5	1.5	1.5	2.2	1.5	3.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
14	51.1	43.6	33.8	22.5	14.2	10.5	10.5	8.2	7.5	7.5	7.6	9.0	9.0	9.0	9.0
15	88.4	82.7	69.1	55.6	42.8	30.0	22.5	19.5	17.2	15.3	12.0	10.5	8.2	7.5	7.5
16	92.4	88.7	60.4	67.6	50.3	37.5	29.3	24.0	17.2	12.7	10.5	7.5	5.2	4.5	3.7
17	100.0	100.0	87.2	51.1	21.8	3.7	0.0	0.0	4.5	6.0	7.5	9.0	9.0	10.5	10.5
18	99.2	75.7	36.0	21.3	9.5	2.9	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$\bar{X}$	90.7	82.7	64.1	47.4	31.6	21.9	16.9	12.7	10.3	8.7	7.5	6.7	5.9	5.2	5.0
$\pm S_{\bar{x}}$	±3.17	±4.01	±6.21	±6.69	±5.46	±4.61	±3.76	±3.02	±2.52	±1.90	±1.72	±1.50	±1.31	±1.11	±1.05

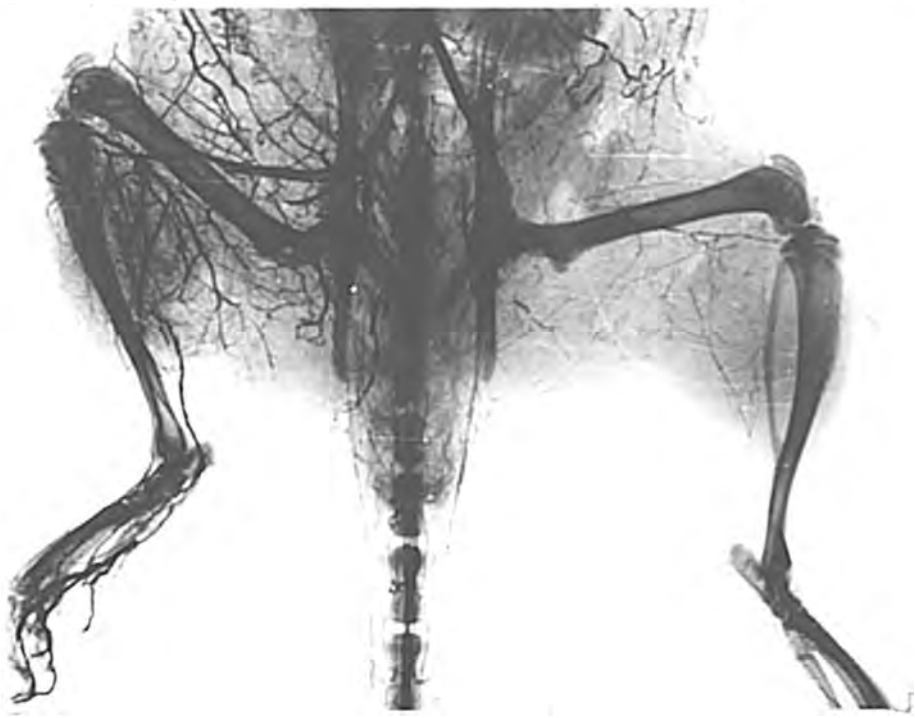


Sl.5.19. Drugi tip mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora registrovan 60 minuta poslije visoke okluzije arterije femoralis.
K-momenat klemovanja

Srednja relativna vrijednost amplituda mehanograma,30 minuta od početka aktivnosti ekstremiteta,iznosila je 5,0±1,05% od kontrolne,preokluzione vrijednosti.

Arteriogrami su pokazali relativno dobro razvijenu mrežu sitnih kolateralnih krvnih sudova.Sve komponentte kolateralnog puta:peteljka,srednja zona i novoulazni krvni sud, su jasno izražene i proširene(Sl.5.20).

Analizom arteriograma ekstremiteta životinja,kod kojih su registrovani različiti tipovi mehanograma,nisu utvrđene pouzdane razlike u izgledu kolateralnog puta.Dobro razvijena mreža sitnih kolateralnih krvnih sudova sa jasno



Sl.5.20. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora dva sata poslije visoke okluzije lijeve arterije femoralis. Mreža sitnih kolateralnih krvnih sudova je dobro razvijena.

izraženim komponentama kolateralnog puta je redovno prisutna i kod onih životinja kod kojih je registrovan prvi,a posebno drugi tip mehanograma(Sl.5.21).

Sl.5.21. Arteriogram zadnjeg ekstremiteta štakora 2 sata poslije visoke okluzije lijeve arterije femoralis.Mreža sitnih kolateralnih krvnih sudova je dobro razvijena.

5.1.3. Razvoj kolateralne cirkulacije 1-6 nedelja poslije hronične okluzije arerije femoralis superficijalis

Kod 10 štakora,u prvih 6 nedelja trajanja hronične okluzije arterije femoralis superficijalis,u intervalima od po nedelju dana registrovan je mehanogram ekstremiteta i urađena arteriografija.

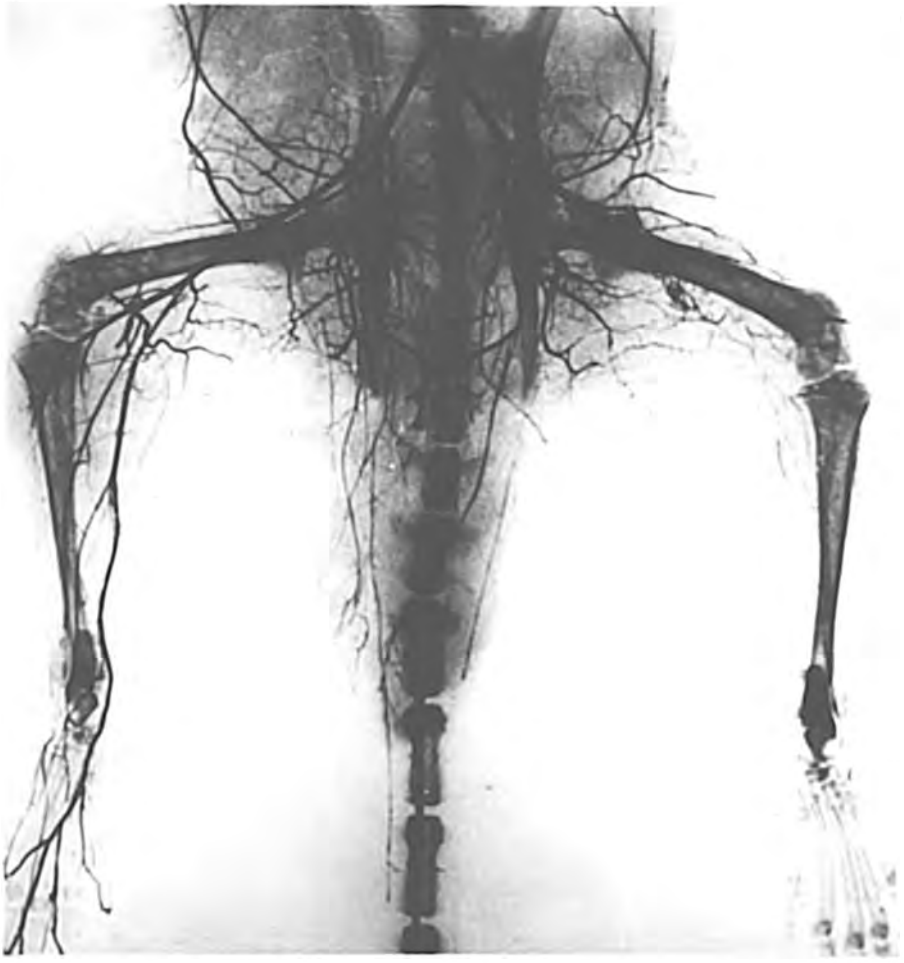
Kod 7 životinja je utvrđeno da u toku dva sata neprekidne aktivnosti ekstremiteta ne dolazi do promjene u visini i obliku registrovanih kontrakcija.Kod dvije životinje na kraju prve i kod jedne na kraju treće nedelje,registrovano je neznatno smanjenje amplituda mehanograma koje oscilira u određenim granicama i obično traje 30 minuta od početka aktivnosti ekstremiteta.Maksimalna prosječna vrijednost ovog smanjenja iznosi 8,2% od kontrolne vrijednosti.

U početku su arteriogrami pokazali da sve komponente kolateralnog puta kontinuirano povećavaju dijametar.Krvni sudovi imaju tipičan vijugav izgled.Ova pojava je najizraženija u srednjoj zoni(Sl.5.22),gdje je i inače zapažen najveći porast dijametra i dužine.U kasnije urađenim arteriogramima,promjenljiv broj velikih kolateralnih sudova podliježe procesu diferencijacije.Neki krvni sudovi,koji su u arteriogramima vidljivi neposredno iza okluzije,slabije su punjeni i zato,vjerovatno,podliježu procesu regresije.U arteriogramima dominira relativno mali broj većih arterijskih kanala koji imaju tipičan vijugavi izgled(Sl.5.23).

Kao posljedica uzajamnog učinka proširenosti i regresije,što predstavlju glavno obilježje procesa razvoja kolateralnih puteva,dolazi do formiranja kolateralne arterije,koja pored jasnog kontinuiteta dobija i približno regularan promjer.

U incijalnoj fazi kapacitet uspostavljene kolateralne cirkulacije,zavisi od broja i veličine postojećih interarterijskih anastomoza.Pod normalnim uslovima ave anastomoze imaju sporedan ili nikakav značaj za krvni protok.Arterijski ogranci koji preko ovih anastomoza omogućavaju kolateralnu

cirkulaciju kod smetnje krvnog protoka, predstavljaju tzv. p r i m a r n e kolaterale. Ovi krvni sudovi su anatomski neizmijenjeni i na arteriogramima se vide već nekoliko minuta poslije okluzije glavne arterije. Takva brza pojava i rana



Sl.5.22. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora dvije nedelje poslije hronične okluzije lijeve arterije femoralis superficijalis.

proširenost mora biti posljedica samo dilatacije a ne rasta krvnih sudova. U ovoj fazi mogućnost neposrednog uticaja na dalji razvoj kolateralne cirkulacije zavisi od stepena ograničenosti dilatacije odnosno veličine postojeće kolateralne mreže. Kada je postojeća kolateralna mreže dovoljno velika, aktivnost muskulature pokreće dilataciju i porast krvnog pro-

toka.Međutim,kada je ova mreža oskudna,obim dilatacije je ograničen već unutar prvih nekoliko minuta trajanja okluzije arterije pa aktivnost muskulature sasvim neznatno utiče na dalji razvoj kolateralne cirkulacije.

U toku aktivnosti ekstremiteta,pokrenute neposredno poslije okluzije arterije femoralis superficijalis,je pokazano da uspostavljena kolateralna cirkulacija osigurava djelimičnu resintezu utrošenog ATP-a i određeni stepen očuvanosti mišićne kontraktilnosti.S druge strane,mišićna aktivnost djeluje na razvoj kolateralne cirkulacije,a time i na stvaranje uslova za veći stepen resinteze utrošenog ATP-a i postepenu obnovu i porast mišićne kontraktilnosti.

Međutim,pod istim uslovima,kod vrlo visoke okluzije ove arterije,uspostavljena kolateralna cirkulacija je od malog značaja.Količina ATP-a se progresivno smanjuje i zato relativno brzo dolazi do potpunog gubitka mišićne kontraktilnosti.U daljem toku je zapaženo da,zbog insuficijencije krvnog protoka

i anoksije visokog stepena,nastaju ireverzibilna oštećenja tkiva.Zbog toga,u ovoj fazi pokrenuta aktivnost ekstremiteta znatno ubrzava razvoj anoksije sa odgovarajućim oštećenjima i odumiranjem pripadajućeg tkiva.

Veoma rijetko,ili bolje rečeno samo u jednom slučaju,uspostavljena kolateralna cirkulacija je sposobna da osigura preživljavanje pripadajućeg tkiva i veoma mali stepen očuvanosti mišićne kontraktilnosti.U ovom se slučaju,vjerovatno,radi o većem broju interarterijskih anastomoza koje omogućavaju brže uspostavljanje kolateralne cirkulacije većeg kapaciteta.

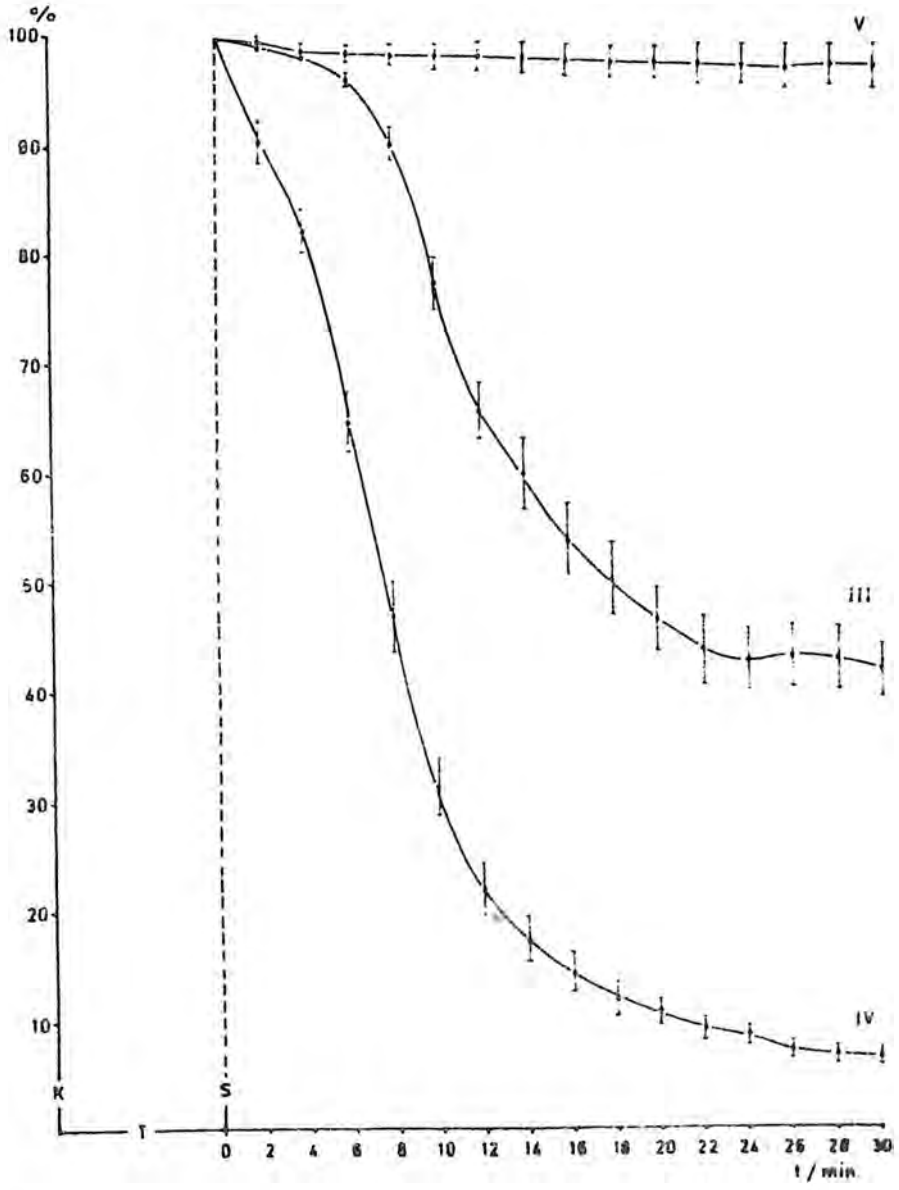
U eksperimentima u kojima je ekstremitet mirovao 40-60 minuta poslije izvedene okluzije arterije femoralis,te u slučajevima sa hroničnom okluzijom istog krvnog suda u trajanju 1-6 nedelja,stepen očuvanosti mišićne funkcije je relativno visok ili je neznatno izmijenjen u odnosu na preokluzione vrijednosti(Sl.5.24).

Razvojem kolateralne cirkulacije poslije prve faze,diskrepanca između metaboličkih potreba tkiva i veličine krvnog protoka se smanjuje,tako da mišićna aktivnost kontinuirano raste.U slučaju hronične okluzije arterije femoralis superficijalis,dobijeni rezultati pokazuju da je mišićna kontraktilnost nepromijenjena i normalna već krajem 5 odnosno 6 nedelje.

Arteriogrami,urađeni krajem 5 i 6 nedelje,pokazuju tipičan izgled sekundarnih kolateralnih krvnih sudova.Kolateralne arterije su približno regularnog dijametra,jako proširene i izvijugane.U eksperimentima na kunićima,LONGLAND(1953) je našao da ovi krvni sudovi imaju deblji zid i da mijenjaju svoju strukturu.Do ovih promjena u strukturi kolateralnih krvnih sudova dolazi uslijed njihovog prilagođavanja novoj funkciji kompenzatornog krvnog korita.Proces ovih morfoloških transformacija traje nekoliko nedelja ili mjeseci poslije čega se razvoj sekundarnog kolateralnog krvotoka završava.

Na osnovu prikazanih rezultata:stepena očuvanosti mišićne funkcije ekstremiteta,količine ATP-a u aktiviranoj muskulaturi i izgleda arteriograma,razrađena je i izvršena

procjena funkcionalne sposobnosti i značaja kolateralne cirkulacije u pojedinim fažama njenog razvoja kod ove vrste eksperimentalnih životinja.

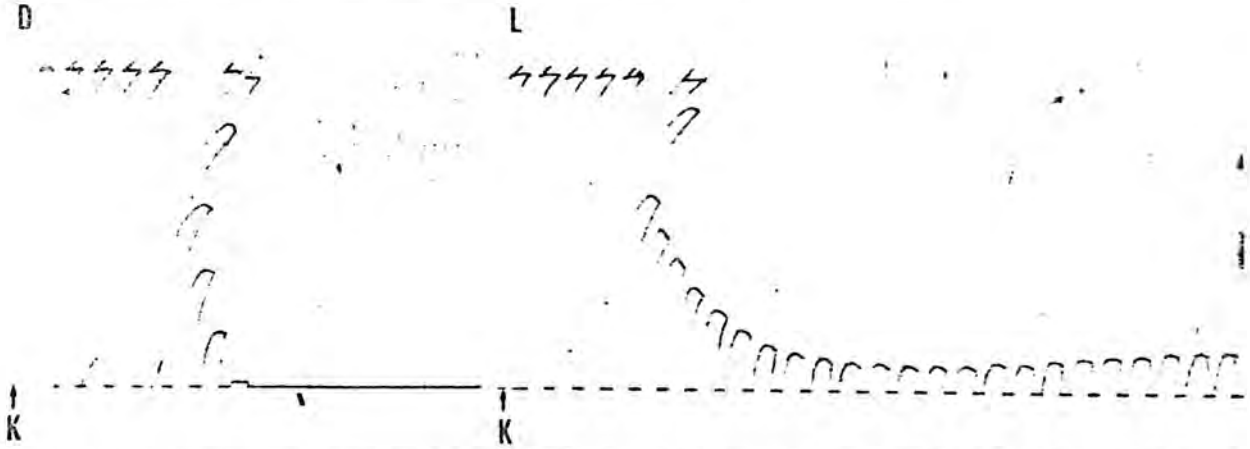


Sl.5.24. Srednje relativne vrijednosti amplituda mehanograma 40-60 minuta poslije okluzije arterije femoralis superficijalis(III),visoke okluzije arterije femoralis(IV) i hronične okluzije arterije femoralis superficijalis u trajanju 1-6 nedelja(IV).
T-vremenski interval od izvršene okluzije(K)

5.1.4. Razvoj kolateralne cirkulacije u zadnjem ekstremitetu štakora poslije visoke okluzije kontralateralne arterije femoralis

Kao što je već ranije pokazano,kod visoke okluzije arterije femoralis,amplitude mehanograma se u intervalu od 16-24 minute od izvedene okluzije u pravilu smanjuju sve do kompletnog inaktiviteta ekstremiteta.

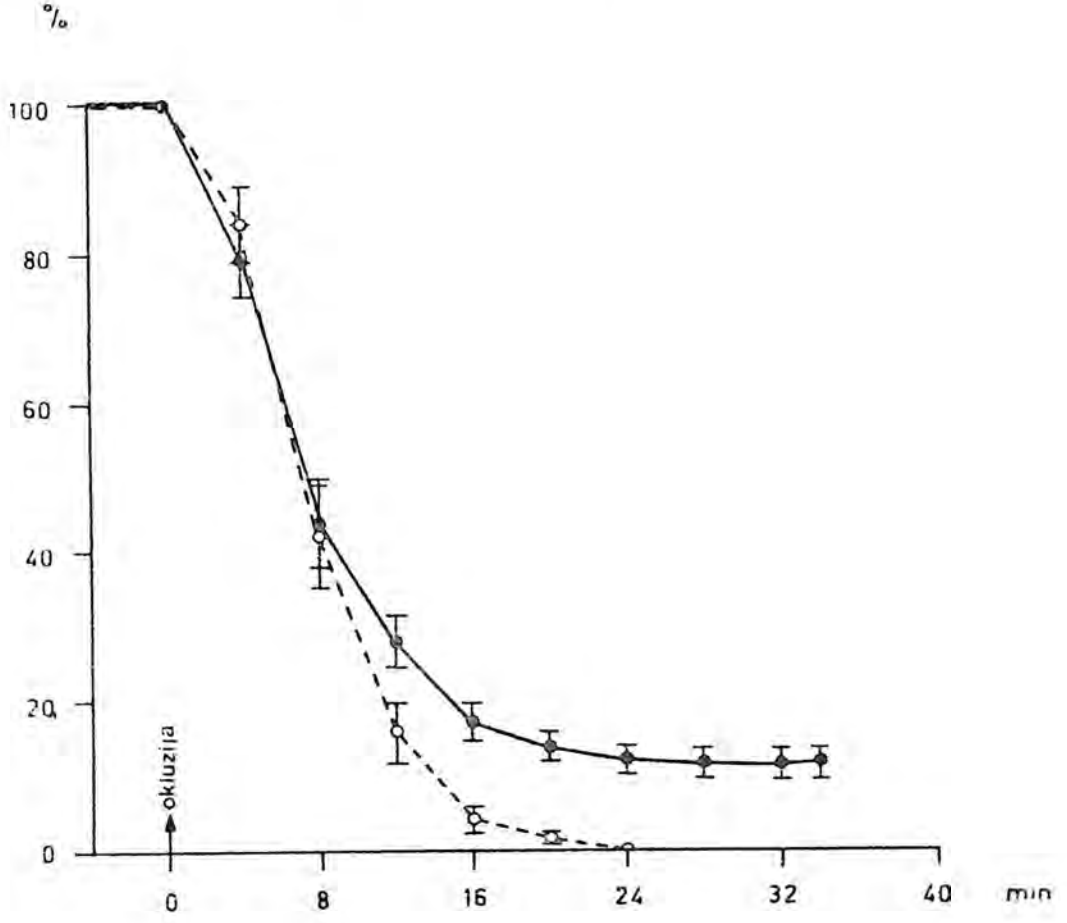
Skidanjem kleme i uspostavljanjem normalne cirkulacije u ekstremitetu,mišićna kontraktilnost se u toku prvog sata relativno sporo i samo djelimično obnavlja.Krajem ovog perioda,srednja relativna vrijednost amplituda mehanograma iznosi 69,01±4,82% od kontrolne vrijednosti.



Sl.5.25. Mehanogram desne(D) i lijeve(L)noge štakora poslije visoke okluzije arterije femoralis izvedene prvo u desnoj,a 90 minuta kasnije u lijevoj nozi.

U grupi od 26 životinja,kod kojih je kontralateralna arterija femoralis klemovana 50-60 minuta poslije uspostavljana normalne cirkulacije u prvom ekstremitetu,registrovan je treći tip mehanograma.Prva faza brzog smanjenja amplitude mehanograma duže traje,a u drugoj fazi je stepen očuvanosti aktivnosti ekstremiteta relativno visok(Sl.5.25).Srednja relativna vrijednost amplituda mehanograma,30 minuta poslije izvedene okluzije, iznosi 11,9±2,07% od kontrolne vrijednosti(Sl.5.26).Potpuni

gubitak mišićne kontraktilnosti nije registrovan ni u jednom slučaju.U trećoj fazi,između 30 i 36 minute,amplitude mehanograma lagano ali signifikantno rastu($P < 0,05$).



Sl.5.26. Srednje vrijednosti amplituda mehanograma zadnjeg ekstremiteta štakora poslije visoke okluzije arterije femoralis.
---- prvi ekstremitet
—— drugi ekstremitet

5.1.4.1. Arteriogrami

Arteriogrami,urađeni 50-60 minuta poslije okluzije kontralateralne arterije,pokazuju bogatu mrežu sitnih krvnih sudova u području nadkoljenice.Sve komponente kolateralnih puteva su dilatirane i jasno izražene.Krvni sudovi proksimalno

od okluzije komuniciraju sa sličnim krvnim sudovima koji spajaju arterijsko stablo distalno od okluzije(Sl.5.27).

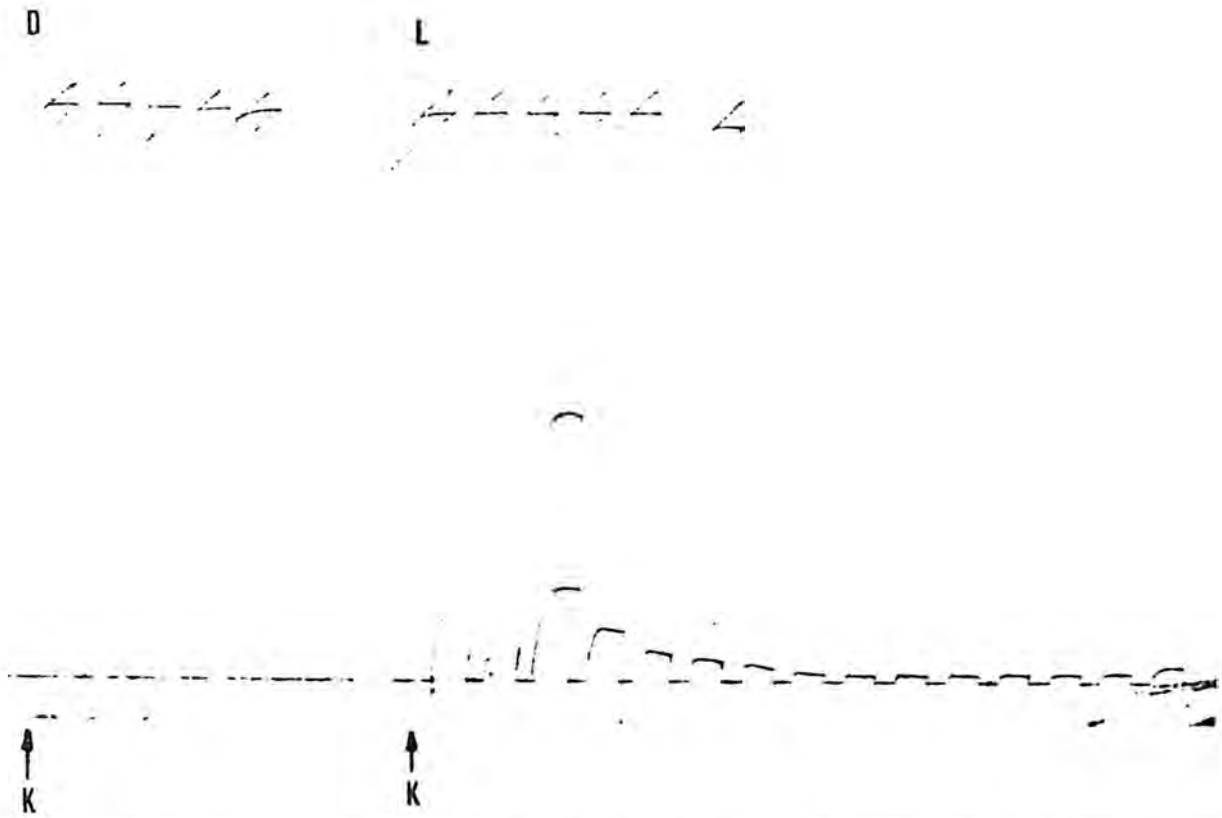
U eksperimentima u kojima je skraćena pauza između uspostavljanja normalne cirkulacije u ekstremitetu i okluzije

Sl.5.27. Arteriogram zadnjih ekstremiteta štakora 60 minuta poslije visoke ligature lijeve arterije femoralis i prethodne okluzije desne arterije femoralis u trajanju od 40 minuta.Vidi se veoma bogata mreža sitnih kolateralnih krvnih sudova.

odgovarajuće arterije na kontralateralnoj strani,smanjenje amplituda mehanograma kontralateralnog ekstremiteta je mnogo brže nego kod životinja u prvoj grupi.U dva slučaja,stepen očuvanosti mišićne funkcije je veoma nizak a kod 5 slučajeva nastaje kompletni gubitak mišićne kontraktilnosti između 30 i 36 minute poslije ove okluzije.Srednja relativna vrijednost amplituda me-

hanograma,20 minuta poslije izvedene okluzije,iznosi 0,4±0,12% od kontrolne vrijednosti.

U trećoj grupi životinja,stepen očuvanosti funkcije je nešto niži nego u prvoj grupi.Srednja relativna vrijednost amplituda mehanograma,30 minuta poslije izvedene okluzije,iznosi 8,8±1,86% od kontrolne vrijednosti(Sl.5.28).Potpuna inaktivnost ekstremiteta je nastala samo u dva od devet slučajeva ove grupe.



Sl.5.28. Mehanogram desne noge(D)prije i lijeve noge(L)prije i poslije visoke okluzije(K)arterije femoralis štakora. 30 minuta poslije klemovanja desne arterije i 40 minuta nakon skidanja kleme i uspostavljanja cirkulacije,pri potpunom mirovanju ekstremiteta klemovana je arterija femoralis lijeve noge.

Ove rezultate moguće je objasniti jedino na osnovu pretpostavke da akumulirani intermedijarni produkti metabolizma,ili eventualno oslobođene vazoaktivne supstance,djeluju ne samo lokalno, već prelaskom u krv i na cijeli vaskularni sistem.Na ovaj način

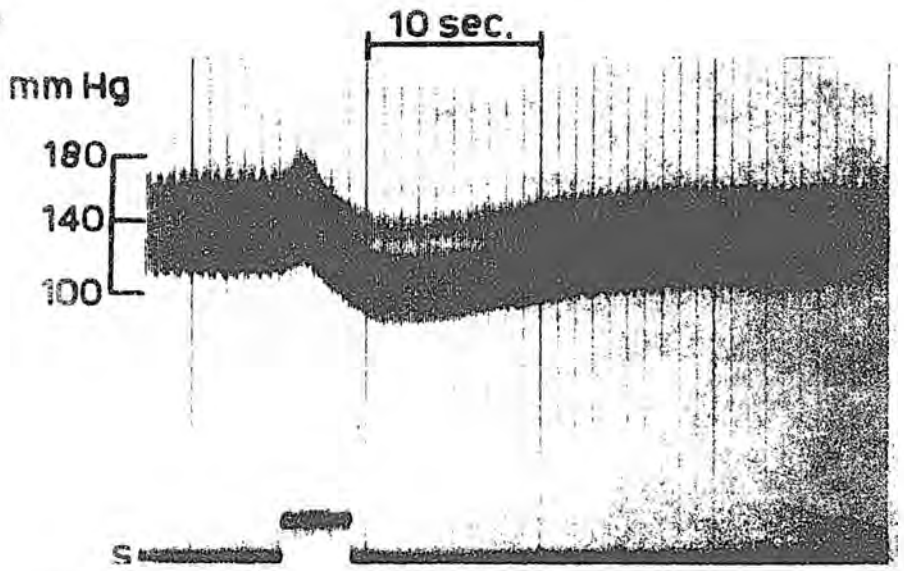
nastale promjene vaskularnog tonusa,proksimalno od arterijske okluzije,prestavljale bi osnovu mogućeg mehanizma bržeg razvoja kolateralne cirkulacije u drugom ekstremitetu.

Prikazani eksperimentalni rezultati ukazuju da je za postizanje jasno vidljivih efekata u promjeni stepena razvoja kolateralne cirkulacije u drugom ekstremitetu,neophodno određeno vrijeme trajanja prethodne arterijske okluzije i kontinuirana aktivnost prvog ekstremiteta.

U toku mišićne aktivnosti ekstremiteta sa okludiranom glavnom arterijom,vjerovatno uslijed povećanog stvaranja i prelaska hipotetske vazoaktivne supstance ili supstanci u krv,dolazi do znatno brže pojave opisanih vaskularnih reakcija i skraćenja vremena nastajanja izmijenjenih uslova za brži razvoj kolateralne cirkulacije u drugim,udaljenim vaskularnim područjima.

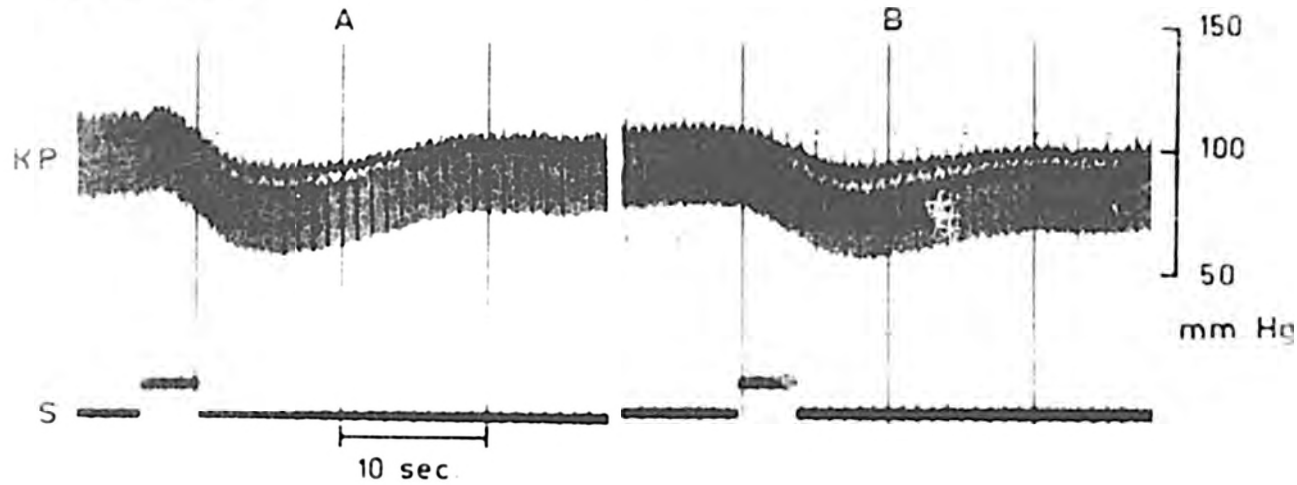
5.1.5. Promjene sistemskog arterijskog pritiska

U toku stimulacije somatskog nerva krvni pritisak raste za 2-4 mm Hg,a nakon stimulacije pada za 16-24 mm Hg.Poslije prvih nekoliko stimulacija,ova faza pada pritiska traje oko 40 sekundi a zatim se njono trajanje postepeno skraćuje (Sl.5.29).



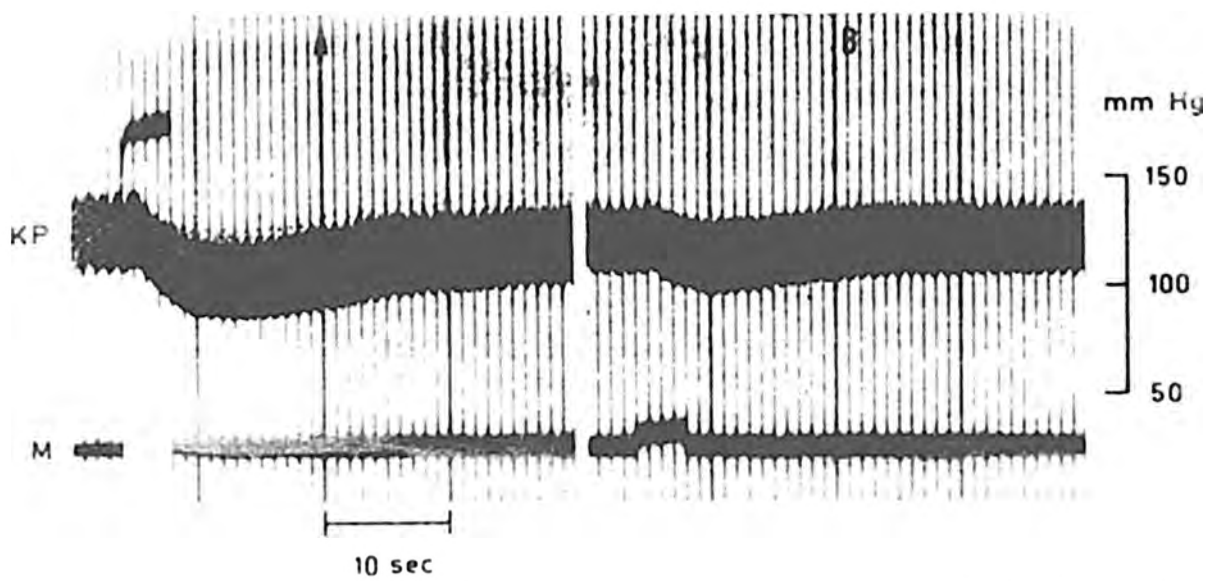
Sl.5.29. Krivulja registrovanog krvnog pritiska u arteriji karotis prije,u toku i poslije stimulacije somatskog nerva.S-vrijeme trajanja stimulacije.

Presijecanje ishijadičkog nerva uslovljava pad sistemskog krvnog pritiska za 17-21 mm Hg unutar prvih 10 sekundi. Iza toga pritisak se postepeno vraća na kontrolnu vrijednost, tako da za 60 minuta poslije presijecanja nerva, pad pritiska iznosi svega 5-10 mm Hg. Stimulacija tibijalnog nerva, 60 minuta nakon presijecanja ishijadičkog nerva i oporavka sistemskog krvnog pritiska, izaziva pad pritiska za 6-8 mm Hg, dok ranije zapaženi porast pritiska u toku stimulacije ovog nerva izostaje (Sl.5.30).



Sl.5.30. Krivulja registrovanog krvnog pritiska u arteriji karotis (KP) prije, u toku i poslije stimulacije tibijalnog nerva. A-prije i B-poslije presijecanja ishijadičkog nerva. S-vrijeme trajanja stimulacije.

Poslije okluzije glavne arterije ekstremiteta, stimulacija tibijalnog nerva izaziva znatno manji pad sistemskog krvnog pritiska, koji iznosi 3-5 mm Hg (Sl.5.31).

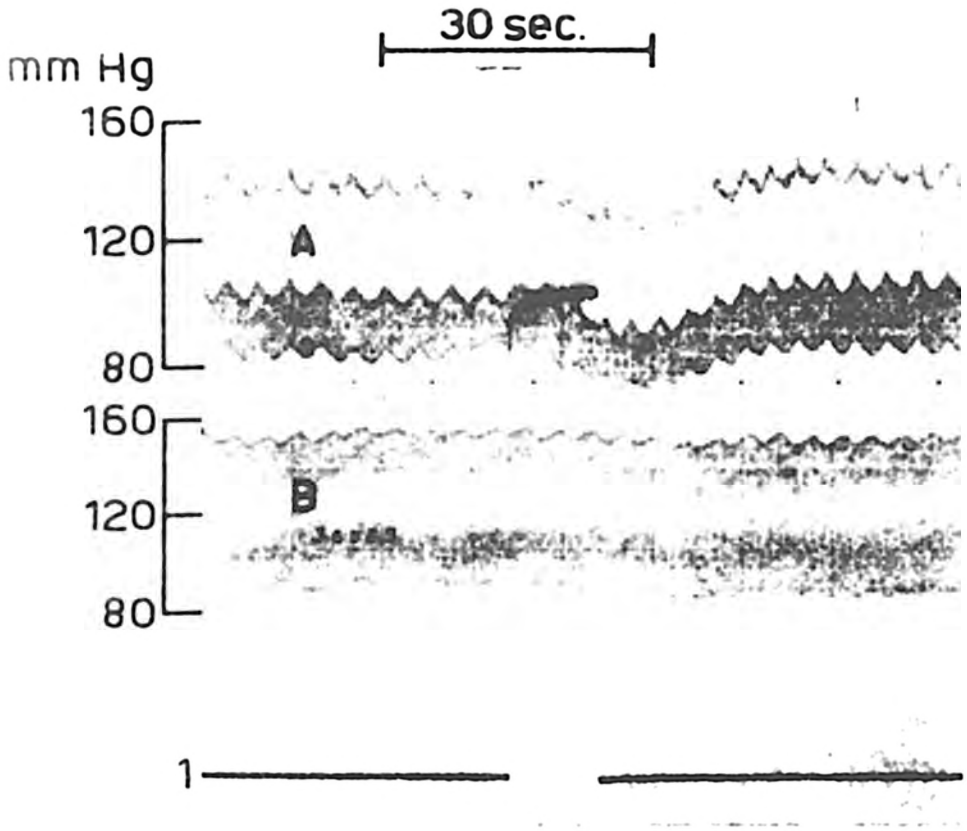


Sl.5.31. Krivulja registrovanog mehanograma zadnjeg ekstremiteta (M) i krvnog pritiska u arteriji karotis (KP) prije (A) i poslije (B) okluzije arterije femoralis.

Poslije skidanja kleme i uspostavljanja normalne cirkulacije u vremenu od 50-60 minuta,zapažen je lagani pad krvnog pritiska.Nakon toga,krvni pritisak se vraća na kontrolnu,preokluzionu vrijednost.

Uticaj vazoaktivne supstance ili supstanci koje za vrijeme mišićne aktivnosti nastaju i ulaze u krv objašnjen je eksperimentima sa ukrštenim krvotokom.

Krvni pritisak u arteriji femoralis aktivnog ekstremiteta prvog pacova (A) i u istoj arteriji mirujućeg ekstremiteta drugog pacova (B) prikazuje slika 5.32.Pad pritiska



Sl.5.32. Krivulje registrovanog krvnog pritiska u arteriji karotis pacova sa ukrštenim krvotocima.A-krvni pritisak prvog i B-krvni pritisak drugog pacova.1-Mehanogram zadnjeg ekstremiteta prvog pacova.

u arteriji femoralis prvog pacova registrovan je 4-5 sekundi poslije početka aktivnosti ekstremiteta,dok nešto manji pad pritiska u arteriji femoralis drugog pacova uslijedi 16-20 sekundi kasnije.Pad arterijskog krvnog pritiska kod oba pa-

cova nesumnjivo ima isti uzrok.Vrijeme potrebno da krv prvog pacova pređe u cirkulaciju drugog pacova predstavlja upravo vrijeme nakon kojeg se javlja pad pritiska u arteriji femoralis drugog pacova.U prikazanom slučaju na slici 5.32.,sistolni krvni pritisak drugog pacova,nakon stimulacije,pada od 144 na 129 mm.Hg., a dijastolni od 82 na 72 mm.Hg.Ovaj pad krvnog pritiska traje oko 20 sekundi.Sistolni krvni pritisak drugog pacova se amanjuje od 158 na 153 mm.Hg.,a dijastolni od 92 na 87 mm.Hg.Pad arterijskog krvnog pritiska kod drugog pacova nije velik ali je redovno prisutan.

5.2. EKSPERIMENTI NA MAČKAMA

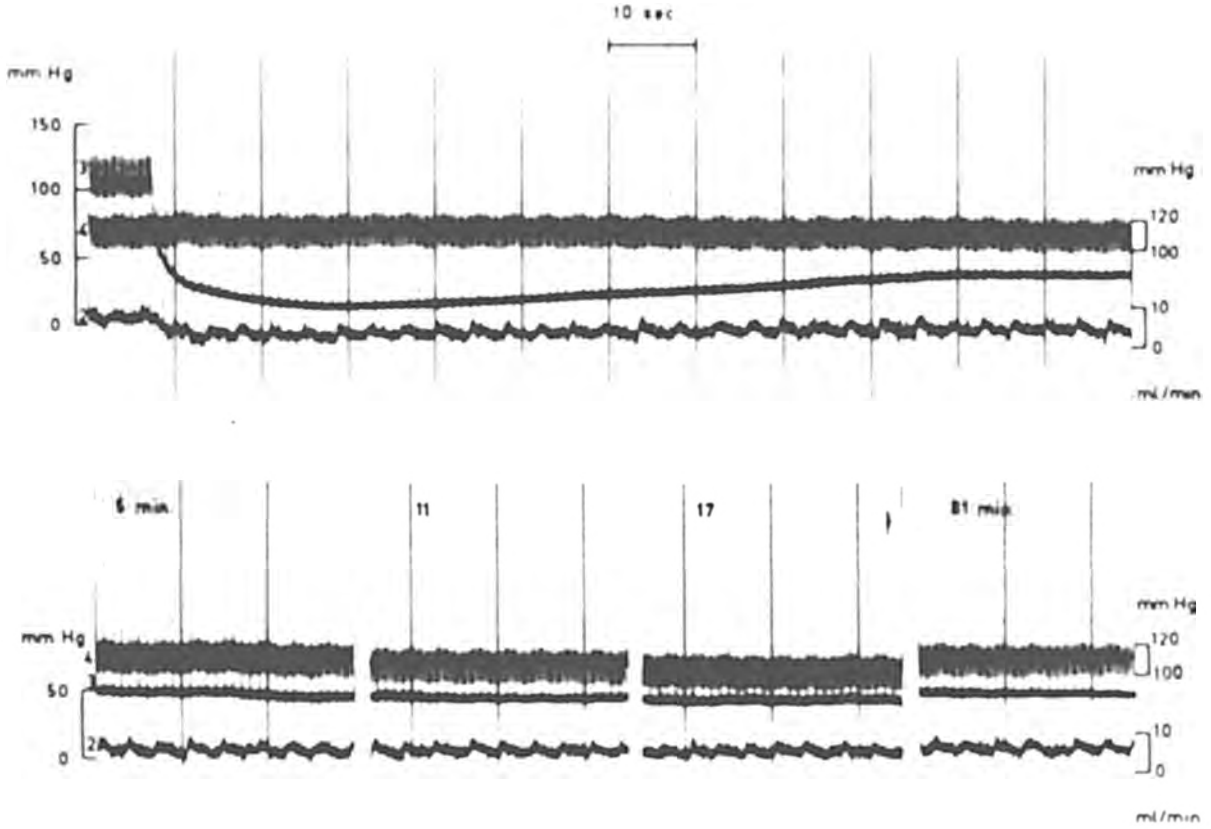
U eksperimentima na mačkama sinhrono su registrovane hemodinamske promjene iznad i ispod arterijskog bloka u toku mirovanja i aktivnosti ekstremiteta.

Ispitivanje stepena i brzine oporavka distalne cirkulacije i funkcije ekstremiteta,kao i uticaja mišićne aktivnosti na distalnu hemodinamiku i razvoj kolateralne cirkulacije, izvršena su u toku prva dva sata poslije akutne okluzije arterije femoralis iznad i ispod mjesta odvajanja arterije profunde femoris.Procjena značaja hemijskog faktora u procesu pokretanja razvoja kolateralne cirkulacije provedena je praćenjem nivoa ATP-a u aktiviranoj muskulaturi ekstremiteta sa okludiranom arterijom i nivoa anorganskih fosfata u venskoj krvi u toku mišićne aktivnosti ekstremiteta i prije i poslije okluzije arterije.

5.2.1. P r o m j e n e k r v n i h p r i t i s a k a

U uslovima mirovanja ekstremiteta,u prvih 5 - 10 sekundi poslije okluzije arterije femoralis superficijalis,dolazi do naglog pada srednjeg pritiska u distalnom segmentu ove arterije,od 110 i 170 mm.Hg. do nepulzirajućeg pritiska od 15 i 35 mm.Hg.Nakon toga slijedi brzi porast,tako da već između prve i druge minute,vrijednost pritiska iznosi 25 - 45 mm. Hg. a u tri slučaja 51 do 75 mm. Hg.Slabe pulsne oscilacije krvnog pritiska javljaju se između šeste i petnaeste sekunde

poslije okluzije,a krajem prve minute pulsni pritisak u distalnom segmentu arterije iznosi 4-6 mm.Hg.Prema tome,veličina porasta distalnog krvnog pritiska varira od jedne do druge eksperimentalne životinje.Kasniji porast pritiska je znatno sporiji i mnogo manji.Srednja vrijednost porasta pritiska između prvog i drugog sata iznosi 10 mm.Hg.(Sl.5.33).Promjene



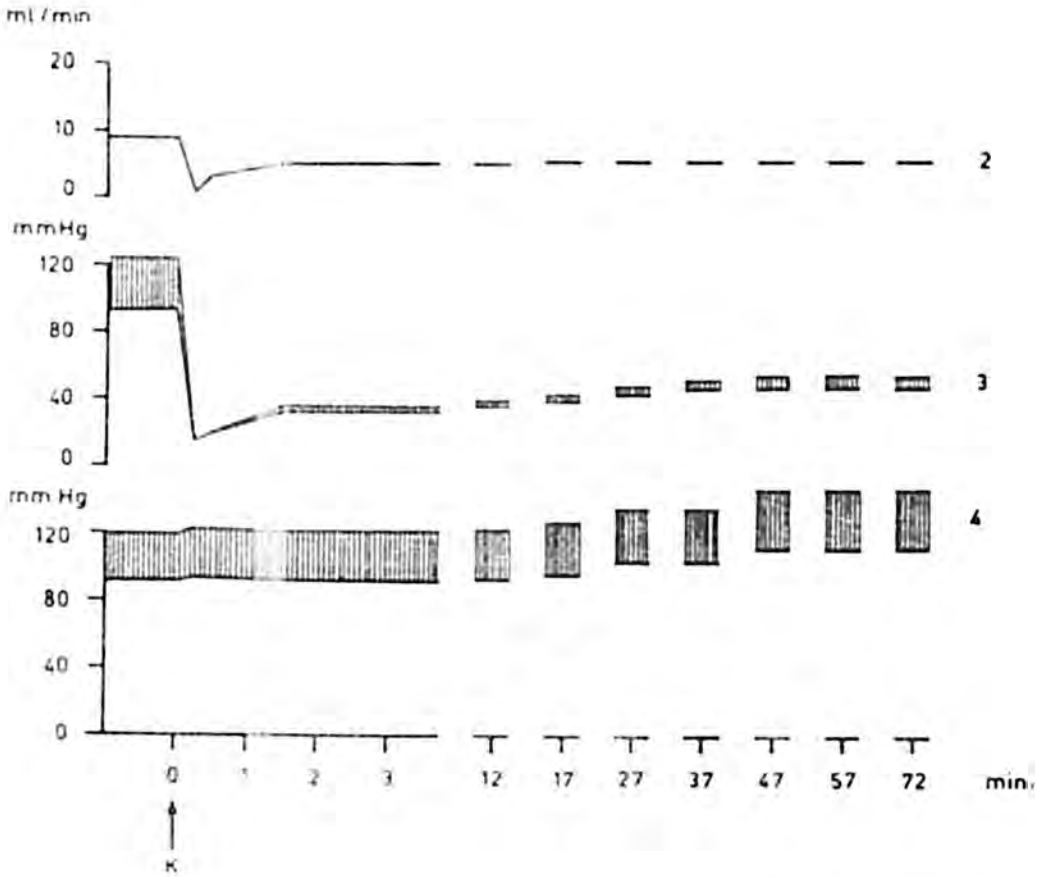
Sl.5.33. Promjene krvnog pritiska u desnoj arteriji femoralis superficijalis(3),desnoj arteriji karotis komunis(4) i krvnog protoka u desnoj veni femoralia(2),prije i poslije akutne okluzije desne arterije femoralis superficijalis.

distalnog pritiska kod visoke okluzije arterije femoralis su, uglavnom,iste kao i kod okluzije arterije femoralis superficijalis ali su vrijednosti znatno niže.Najniže vrijednosti pritiska neposredno poslije visoke okluzije iznose od 10 do 15, a krajem druge minute 18 do 20 mm.Hg.Pulsne oscilacije se javljaju znatno kasnije,ili nikako,i nisu veće od 2 mm.Hg.Nakon ovog početnog,relativno brzog porasta,dalji porast pritiska

bije zapažen sve do kraja trajanja eksperimenta.

Porast distalnog krvnog pritiska koji nastaje već u prvoj minuti poslije okluzije očigledno je posljedica dilatacije već postojećih kolateralnih krvnih sudova. Ove rane promjene u dijametru kolateralnih krvnih sudova uslovljavaju promjenu njihove reaktivnosti u smislu smanjene sposobnosti dilatacije već nakon prvih nekoliko minuta, što predstavlja razlog da je kasniji porast distalnog krvnog pritiska veoma spor i relativno mali.

U prvih 6-8 minuta poslije akutne okluzije arterije femoralis srednji sistemski krvni pritisak, proksimalno od okluzije, raste za 2 - 12 mm.Hg. (Sl.5.34.).

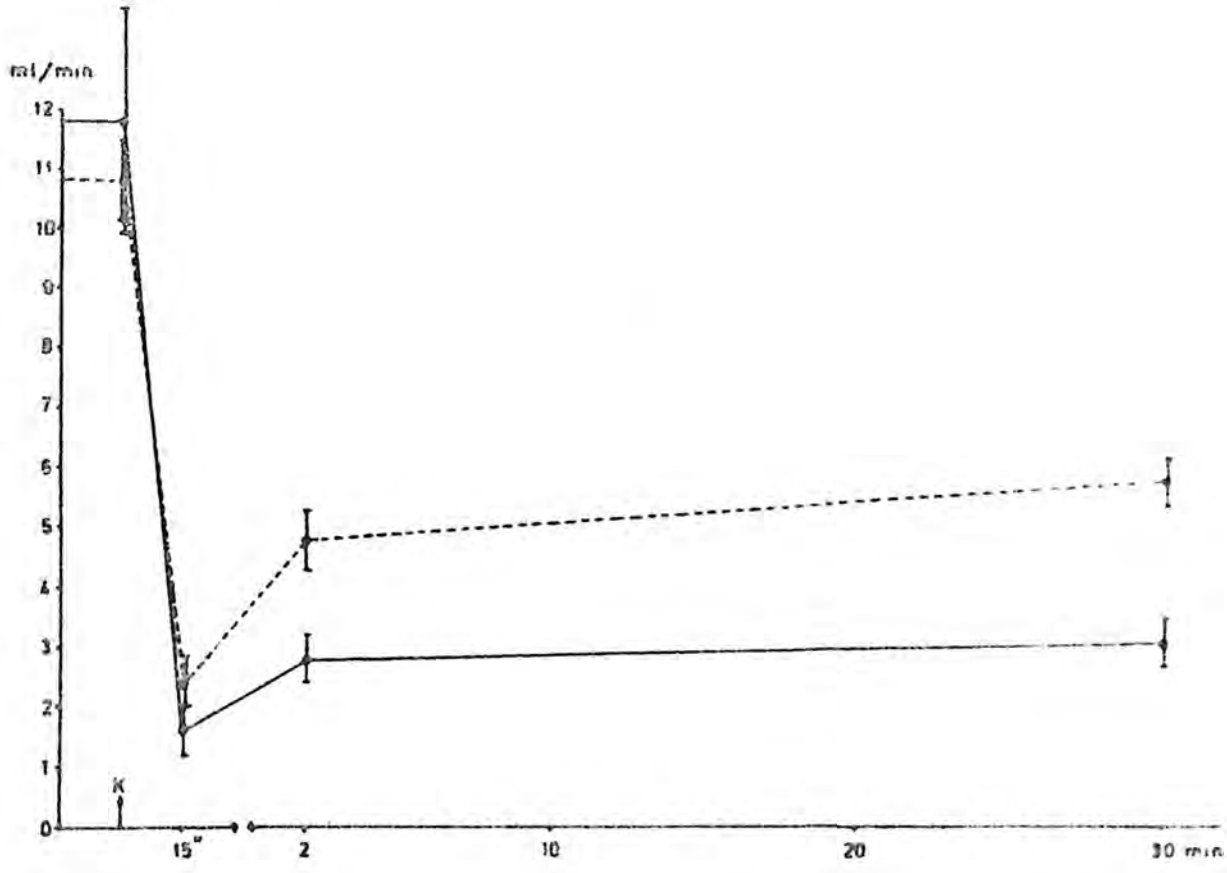


Sl.5.34. Sematski prikaz tipičnih promjena distalnog(3)i proksimalnog krvnog pritiska(4)i krvnog protoka u veni femoralis(2) poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis.

Međutim, obzirom na veliki otpor krvnom protoku u kolateralnim arterijama, ovaj porast proksimalnog pritiska nema bitnog značaja za akutno " otvaranje " kolateralnih krvnih sudova i porast distalnog krvnog pritiska.

5.2.2. P r o m j e n e k r v n o g p r o t o k a

Kod 20 mačaka srednji preokluzivni krvni protok u veni femoralis iznosio je 10,8 ± 0,7 ml/min. Poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis promjene protoka odigravaju se u tri faze. U prvoj fazi, koja traje oko 15 sekundi, protok se naglo smanjuje sve do srednje vrijednosti od 2,4 ± 0,4 ml/min. U drugoj fazi protok relativno brzo raste tako da već krajem druge minute od okluzije srednja vrijednost iznosi 4,8 ± 0,5 ml/min. U trećoj fazi protok takođe raste ali je ovaj porast znatno manji i sporiji. Srednja vrijednost protoka 30 minuta nakon okluzije iznosi 5,8 ± 0,4 ml/min. (Sl.5.35.).



Sl.5.35. Promjene krvnog protoka u veni femoralis u ranoj fazi poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis (----------) i visoke okluzije arterije femoralis (————————).

U grupi od 9 eksperimentalnih životinja kod kojih je izvedena visoka okluzija arterije femoralis(iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris)srednji proksimalni protok iznosio je 11,8 ± 1,9 ml/min.

Promjene protoka poslije visoke okluzije arterije femoralis su gotovo identične kao i u slučaju okluzije arterije femoralis superficijalis.Bitna razlika je u tome što je pad protoka u prvoj fazi veći.Srednja vrijednost iznosi 1,6±0,4 ml/min.U drugoj i trećoj fazi porast protoka je znatno manji. Krajem druge minute poslije okluzije,srednja vrijednost protoka iznosi 2,8 ± 0,4 ml/min.,a krajem 30 minute 3,1 ± 0,4 ml/min. (Sl.5.35.).

Opisane promjene krvnog protoka su u oba slučaja okluzije veoma slične po svom obliku i trajanju i gotovo sinhrone sa promjenama distalnog krvnog pritiska.

Stepen i brzina oporavka krvnog protoka u inicijalboj fazi poslije okluzije glavne arterije ekstremiteta,ukazuju na veličinu i mogući mehanizam uspostavljanja kolateralne cirkulacije.

Izgled arteriograma na slici 5.36. ukazuje na broj i veličinu postojećih interarterijskih anastomoza,odnosno veličinu i kapacitet kolateralnih sudova koji upravo osiguravaju brzi oporavak krvnog protoka.Kasniji relativno sporiji i mali porast protoka je posljedica smanjene sposobnosti dilatacije ovog vaskularnog područja zbog već iscrpljene mogućnosti dilatacije u inicijalnoj fazi poslije okluzije.

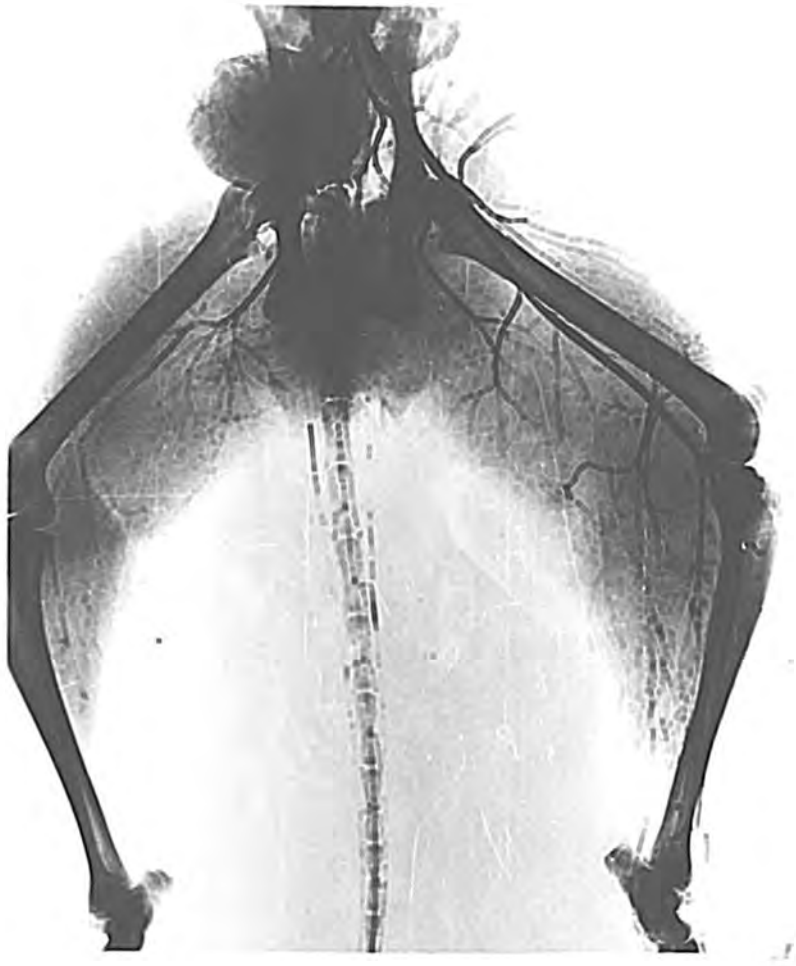
Kod visoke okluzije arterije femoralis prikazani rezultati pokazuju da je kolateralna cirkulacija u većini slučajeva insuficijentna,odnosno da je kapacitet postojeće kolateralne mreže mali(Sl.5.37.).

3.2.3. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na krvni pritisak i protok

a)Prije okluzije arterije

Kao što se vidi na slici 5.38.,u toku električne

stimulacije tibijalnog nerva (1) srednji pritisak u arteriji femoralis stimuliranog ekstremiteta (3) i arteriji karotis komunis (4) raste za 2 - 6 mm.Hg.,a nakon stimulacije pada za



Sl.5.30. Arteriogram zadnjih ekstremiteta mačke 30 minuta poslije okluzije desne arterije femoralis superficijalis.

12 - 24 mm.Hg.Faza smanjenog pritiska nakon stimulacije traje u prosjeku 30 sekundi i obično je znatno duža poslije prvih nekoliko stimulacija a zatim se postepeno skraćuje.U toku stimulacije protok u veni femoralis (2) nije bilo moguće mjeriti zbog električnih smetnji a nakon stimulacije protok raste u

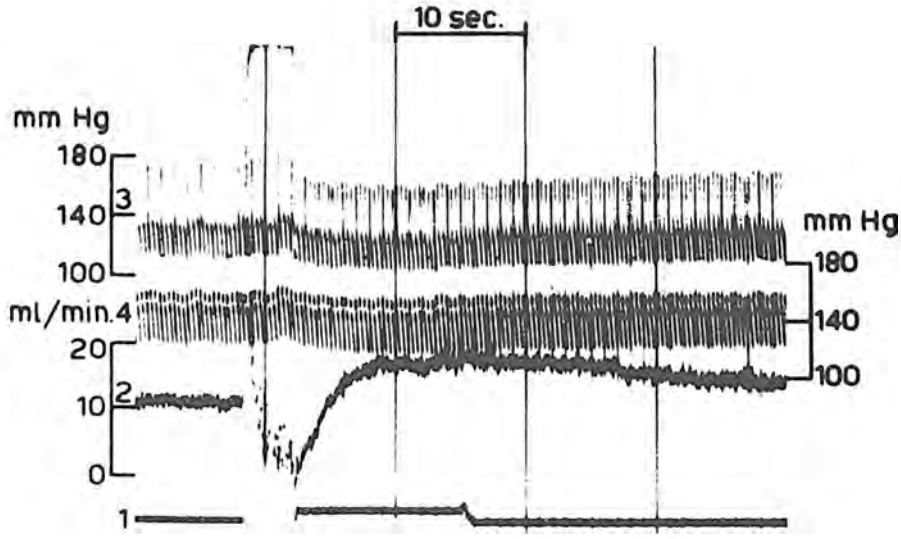
prosjeku od vrijednosti 12,2 ml/min.na 18,1 ml/min.Faza aktivne hiperemije je sinhrona sa fazom smanjenog sistemskog krvnog pritiska.

b)Poslije okluzije arterije

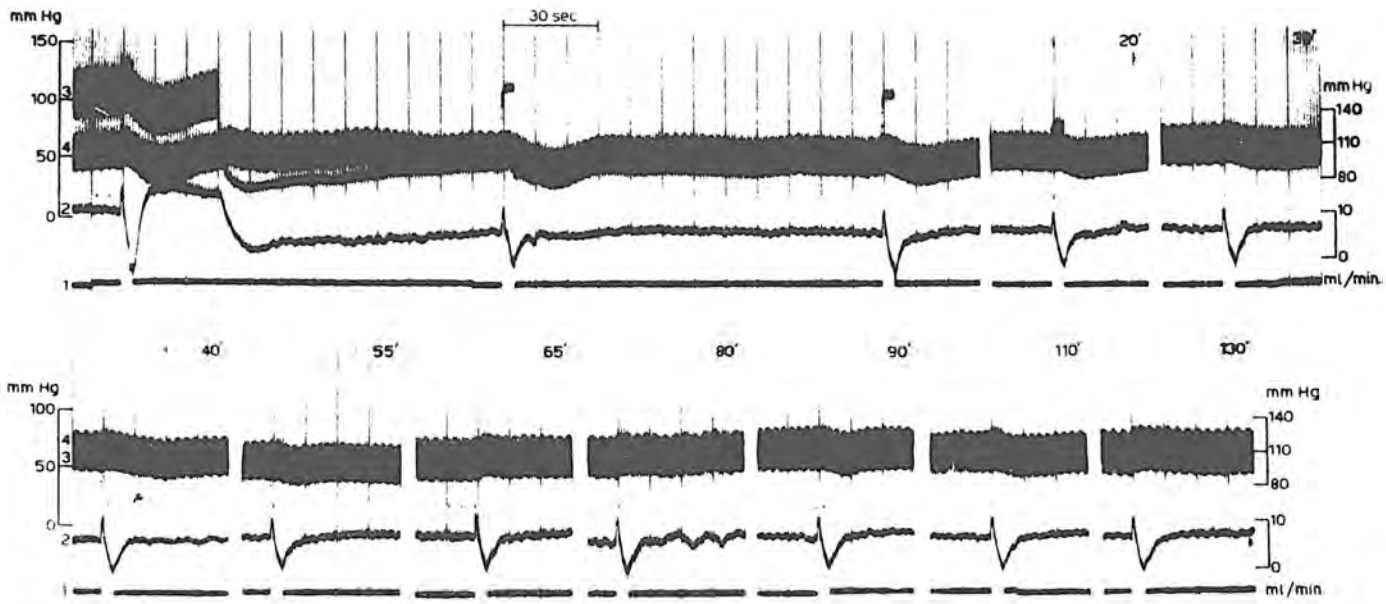
U eksperimentima sa okluzijom arterije femoralis superficijalis srednji distalni pritisak pada nakon stimulacije

Sl.5.37. Arteriogram zadnjih ekstremiteta mačke 30 minuta poslije visoke okluzije lijeve arterije femoralis.

za 2 - 6 mm.Hg.Međutim,ovaj pad pritiska se relativno brzo vraća na nivo u mirovanju(Sl.5.39.).



Sl.5.38. Promjene krvnog pritiska u arteriji femoralis (3), arteriji karotis (4), krvnog protoka u veni femoralis (2) u toku i poslije električne stimulacije tibijalnog nerva(1).



Sl.5.39. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na distalni krvni pritisak u ranoj fazi poslije okluzije arterije femoralis superficijalis.1.Mehanogram desnog ekstremiteta,2.krvni protok u desnoj veni femoralis,3.krvni pritisak u desnoj arteriji femoralis distalno od okluzije,4.krvni pritisak u lijevoj arteriji karotis komunis.

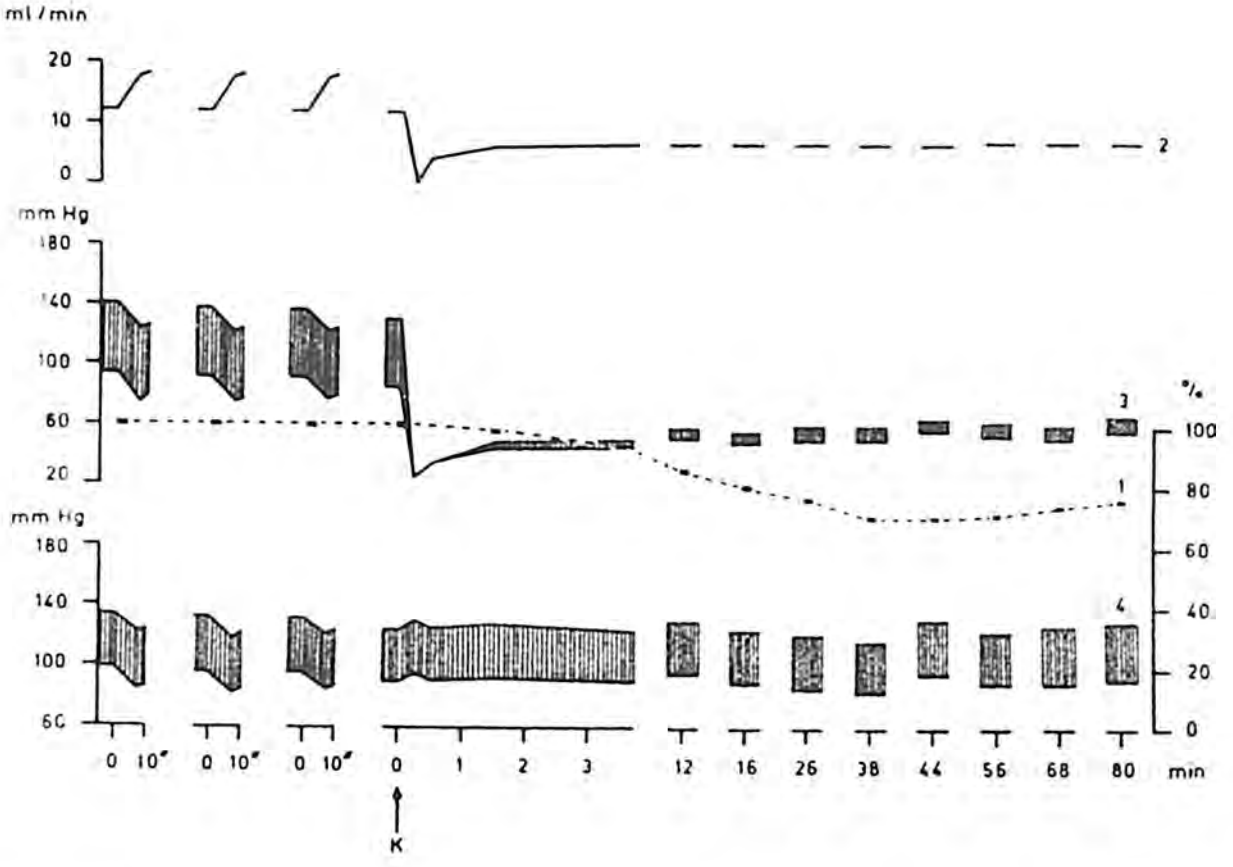
Kod visoke okluzije arterije femoralis srednji distalni pritisak ostaje nepromijenjen nakon stimulacije, izuzev kod jedne mačke,kod koje je registrovan sasvim neznatan i kratkotrajan pad(Sl.5.40.).

Sl.5.40. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na distalni krvni pritisak u ranoj fazi poslije visoke okluzije arterije femoralis.1.Mehanogram desnog ekstremiteta, 2.krvni protok u arteriji femoralis proksimalno od okluzije,3.krvni pritisak u desnoj arteriji femoralis distalno od okluzije,4.krvni pritisak u lijevoj arteriji femoralis.

Krvni protok u veni femoralis ekstremiteta sa okluzijom arterije femoralis superficijalis kontinuirano raste; nakon okluzije veoma brzo a kasnije znatno sporije.Kod visoke okluzije arterije femoralis stepen ovog porasta je sporiji i manji.Nivo distalnog krvnog protoka se ne mijenja između provociranih mišićnih kontrakcija.Samo u jednom eksperimentu sa visokom okluzijom registrovan je sasvim lagani i kontinuiran pad protoka(Sl.5.41.).

Prema tome,hemodinamski uslovi u kolateralnom i odgovarajućem distalnom vaskularnom koritu,u ranoj fazi poslije arterijske okluzije,zavise od nivoa okluzije i postojeće kolateralne mreže.Kada je kolateralna mreža dovoljno velika, provocirane mišićne kontrakcije ekstremiteta su praćene dilatacijom,određenog stepena,sa odgovarajućim padom srednjeg distalnog pritiska.Pri datim parametrima električne stimulacije trajanje ovog pada pritiska je relativno kratko zbog toga što

je distalni krvni protok u stanju da neutralizira lokalno stvorene vazodilatatorne metabolite;tonus distalnog vaskularnog korita raste i pritisak se vraća na nivo u mirovanju.



Sl.5.41. Šematski prikaz tipičnih promjena proksimalnog pritiska (4),distalnog pritiska (3),krvnog protoka u veni femoralis (2) i mehanograma ekstremiteta sa akutnom okluzijom arterije femoralis superficijalis.

S druge strane,kada je kolateralna mreža oskudna,vazodilatacija kolateralnog i pripadajućeg vaskularnog korita je, vjerovatno,potpuna,pa mišićna aktivnost u ranoj fazi poslije okluzije ostaje bez vidljivog uticaja na distalni krvni pritisak i protok.S kasnijim razvojem kolaterala može se očekivati da hemodinamski uslovi postanu isti kao i kod inicijalno velike kolateralne mreže.

U eksperimentima na psima sa okluzijom arterije femoralis J.LAMBER i P.J.LAMBER (1967) i J.LAMBER (1969) su našli da se srednji distalni pritisak sporo vraća na nivo u mirovanju između provociranih mišićnih kontrakcija ekstremiteta.Pritisak se dalje smanjuje sa svakom narednom kontrakcijom i zadržava se,sve više i više,trajno smanjen.Prema mišljenju ovih autora do trajnog smanjenja distalnog pritiska dolazi zbog toga što je lokalni uticaj nastalih dilatatornih supstanci na kolaterale manji nego na distalno vaskularno korito.Prema tome, kolateralni gradijent pritiska bi rastao,a distalni gradijent pritiska bi se jako smanjivao u poređenju sa neodgovarajućim smanjenjem otpora u distalnom vaskularnom koritu,koje je već dilatirano do određenog stepena zbog ishemije.Kao posljedica toga,sa svakom daljom mišićnom kontrakcijom,distalni krvni pritisak postaje sve više i više insuficijentan da potpuno neutralizira lokalno stvorene vazodilatatorne supstance;dilatacija distalnog korita progresivno raste,dok istovremeno ne zahvata i kolaterale.Na taj način,uspostavljao bi se circulus viciosus. Prema tome,vazodilatacija ima za posljedicu niski gradijent distalnog pritiska koji u povratnom efektu održava nastalu vazodilataciju.

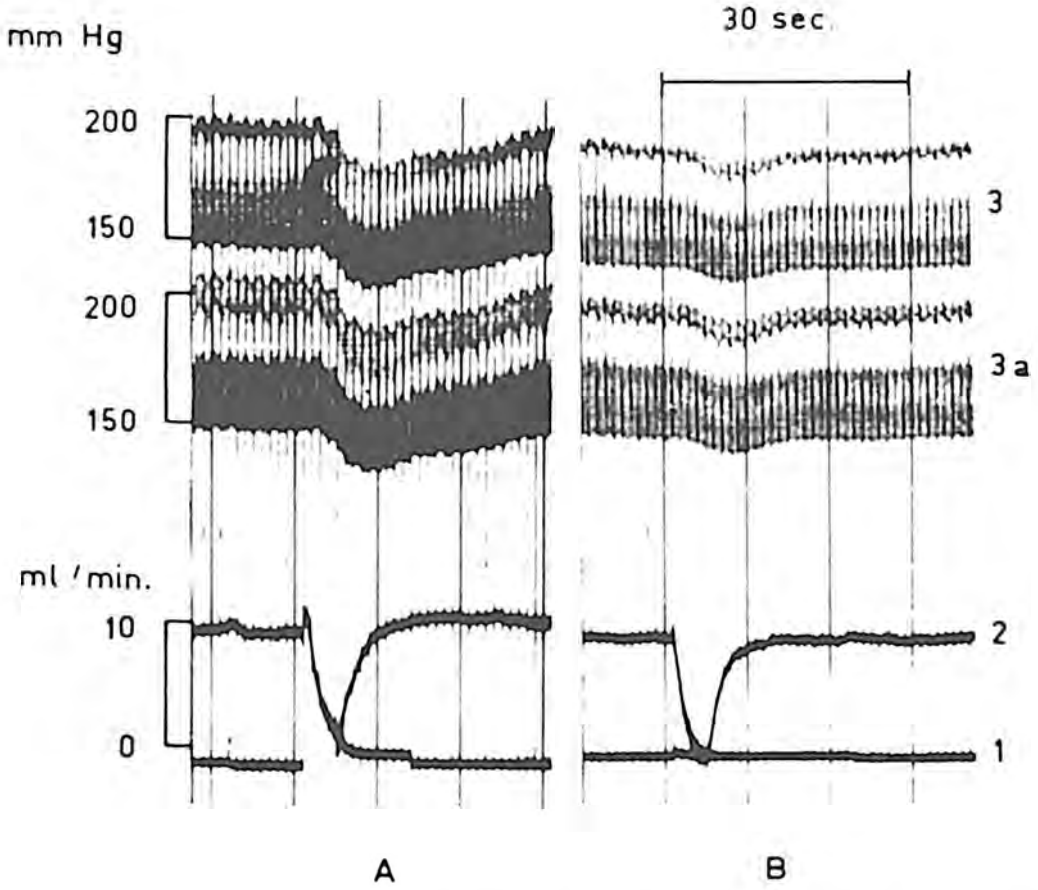
Ovakva slika hemodinamike u distalnom vaskularnom koritu,vjerovatno,nastaje pri znatnom produženju tetaničkih mišićnih kontrakcija ekstremiteta kao što je to i bio slučaj u eksperimentima pomenutih autora.Međutim,da li je stvarni uzrok razlika u reaktivnosti kolateralnog i distalnog vaskularnog korita na vazoaktivne supstance,ili ograničeni kapacitet kolateralne cirkulacije,teško je reći i problem ostaje otvoren.

Mehanizam pokretanja promjena krvnog pritiska i protoka u toku i nakon provociranih mišićnih kontrakcija ekstremiteta sa intaktnom cirkulacijom predstavljao je predmet daljih istraživanja.

5.2.3.1. Uticaj tubokurarina na efekte električne stimulacije tibijalnog nerva

Slika 5.42.pokazuje eksperiment kod kojeg su registrovani pritisci u arteriji femoralis stimuliranog (3) i nestimu-

liranog ekstremiteta(3a),krvni protok u veni femoralis stimuliranog ekstremiteta(2) i mehanogram ekstremiteta(1)prije(A) i poslije(B)injiciranja tubokurarina.

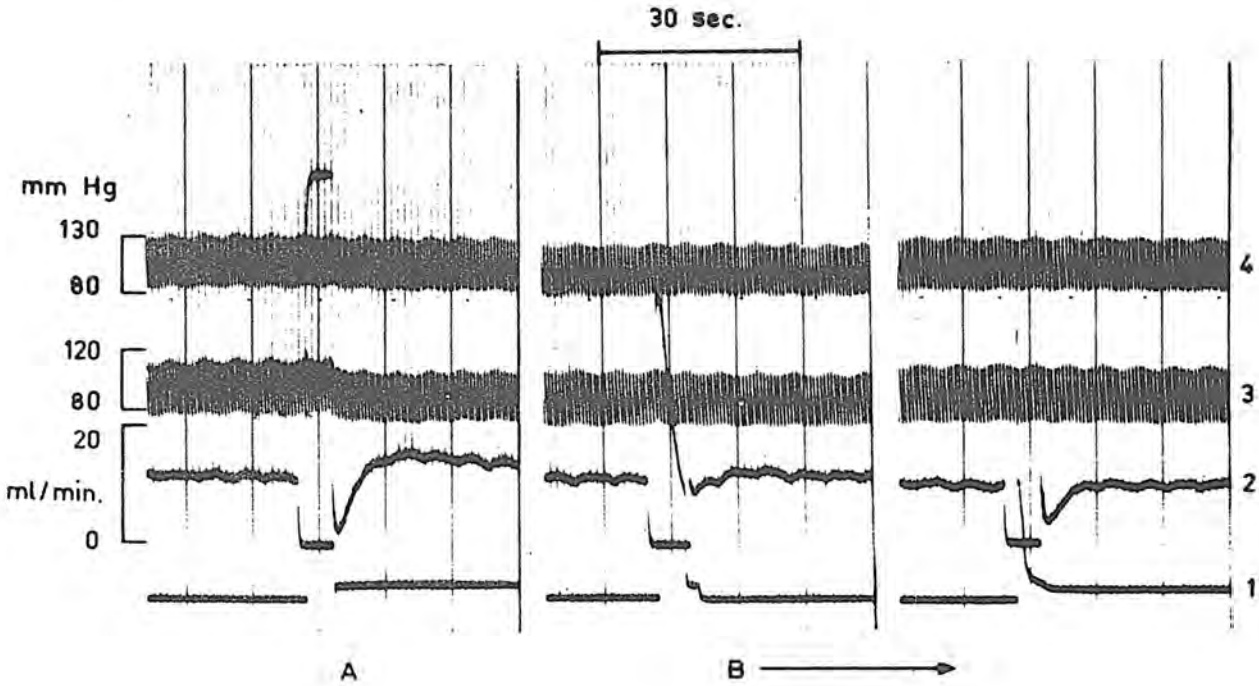


Sl.5.42. Krive krvnog pritiska u arteriji femoralis stimuliranog(3)i nestimuliranog ekstremiteta(3a),krvnog protoka u veni femoralis stimuliranog ekstremiteta(2)i mehanograma ekstremiteta(1),A prije i B poslije intravenskog injiciranja tubokurarina u dozi od 100μg/kg tjelesne težine.

Promjene krvnih pritisaka i krvnog protoka u toku i poslije električne stimulacije,a prije davanja tubokurarina(A) su već ranije opisane.Neposredno nakon i.v.injiciranja tubokurarina u dozi od 100μg/kg.tjelesne težine,kontraktilnost muskulature ekstremiteta se gotovo potpuno gubi(B-1).Međutim,električna stimulacija nerva u početku izaziva pad sistolnog pritiska u arteriji femoralis od 191 na 185 mm.Hg.,a dijastolnog od 141 na 135 mm.Hg(B-3).Vrijeme trajanja ove faze smanjenog pri-

tiska je znatno kraće nego prije davanja tubokurarina.Promjene pritiska u arteriji femoralis nestimuliranog ekstremiteta su identične sa opisanim promjenama u stimuliranom ekstremitetu. U isto vrijeme,krvni protok se ne mijenja(B-2).

Pri upotrebi većih doza tubokurarina,kao što se vidi na slici 5.43.,električna stimulacija tibijalnog nerva ne dovodi do promjena krvnih pritisaka.U ovom slučaju registrovani su krvni pritisci u arteriji femoralis stimuliranog ekstremiteta(3) i arteriji karotis komunis(4),krvni protok u veni femoralis stimuliranog ekstremiteta(2) i mehanogram ekstremiteta(1).



Sl.5.43. Krive krvnog pritiska u arteriji femoralis stimuliranog ekstremiteta(3)i arteriji karotis komunis(4),krvnog protoka u veni femoralis stimuliranog ekstremiteta!2)i mehanogram ekstremiteta(1),A-prije i B-poslije intravenskog injiciranja tubokurarina u dozi od 500 μg/kg.

Sistolni pritisak u arteriji femoralis(A-3)pada poslije stimulacije tibijalnog nerva od 116 na 106 mm.Hg.,a dijastolni od 78 na 73 mm.Hg.Pad pritiska u arteriji karotis je u ovom slučaju nešto manji i iznosi svega 3 mm.Hg.(A-4).Krvni protok raste od 12 na 16 ml/min.(A-2).Neposredno nakon intravenskog

injiciranja tubokurarina u dozi od 500 μg/kg tjelesne težine, kao i tri minuta kasnije, krvni pritisci (B-3,4) i krvni protok (B-2) u toku i poslije stimulacije tibijalnog nerva ostaju nepromijenjeni premda je kontraktilnost muskulature još uvijek djelomično prisutna (B-1).

Ova istraživanja su pokazala da hemodinamske promjene koje nastaju u toku i poslije električne stimulacije somatskog nerva nisu posljedica djelovanja medijatorskih materija oslobođenih na završetcima stimuliranog nerva, kao ni refleksne inhibicije vazokonstriktornih simpatičkih vlakana putem aktivacije somatskih presornih ili depresornih aferentnih vlakana, već stvorenih i oslobođenih metabolita iz aktivirane muskulature. Ovi metaboliti ne djeluju samo lokalno, već, prelaskom u krv, i na cijeli vaskularni sistem. Na osnovu ove činjenice moguće je objasniti zašto poslije paralize mišićnih kontrakcija ne dolazi do promjena krvnog pritiska i protoka u toku i nakon električne stimulacije somatskog nerva.

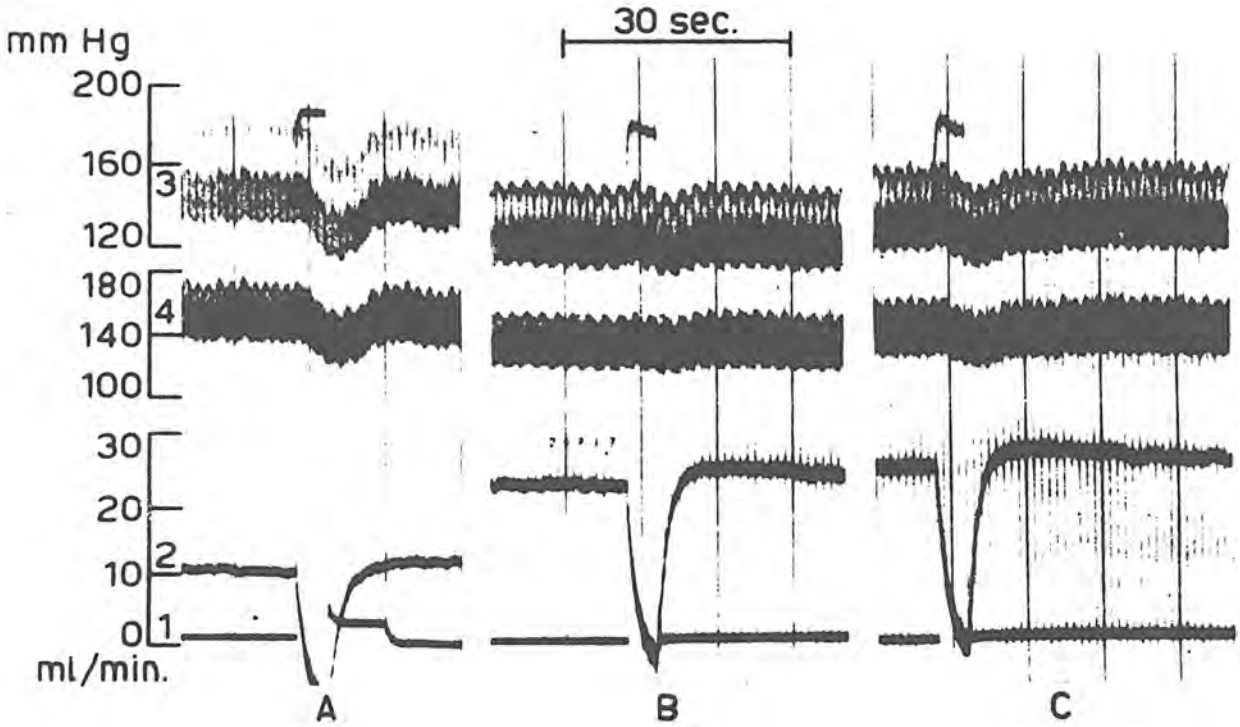
5.2.3.2. Uticaj mišićne aktivnosti ekstremiteta na krvni pritisak i protok poslije presijecanja ishijadičkog nerva

U prvih 15 - 20 minuta poslije presijecanja ishijadičkog nerva srednji arterijski pritisak pada za 20 - 25 mm.Hg., a zatim se pritisak postepeno vraća na kontrolni nivo.

Krvni protok u arteriji femoralis ekstremiteta sa presiječenim ishijadičkim nervom naglo raste od 12 $\pm$ 0,8 ml/min. na 25 $\pm$ 1,2 ml/min. Povećani krvni protok održava se sve do kraja eksperimenta.

Kratko poslije provociranih kontrakcija muskulature ekstremiteta sa presiječenim ishijadičkim nervom krvni pritisak u arteriji femoralis i arteriji karotis i dalje pada, kao što je utvrđeno i u eksperimentima na bijelim štakorima. Međutim, neposredno nakon izvršenog presijecanja nerva pad pritiska je nešto manji, da bi sa vraćanjem pritiska prema kontrolnim vrijednostima, veličine pada bile sve veće (Sl.5.44.).

Prema tome,presijecanje ishijadičkog nerva ne mijenja efekte električne stimulacije tibijalnog nerva na arterijski pritisak.Sasvim je sigurno da se ovdje radi o



Sl.5.44. Efekti mišićne aktivnosti (1) na krvni pritisak u arteriji karotis (4) i arteriji femoralis (3), te krvni protok u arteriji femoralis (2),preije (A), jedne minute(B) i tri minute (C) poslije presijecanja ishijadičkog nerva aktivnog ekstremiteta.

nekom humoralnom agensu,a ne o refleksnoj "depresornoj" reakciji pokrenutoj razdraženjem odgovarajućih somatskih aferentnih vlakana.

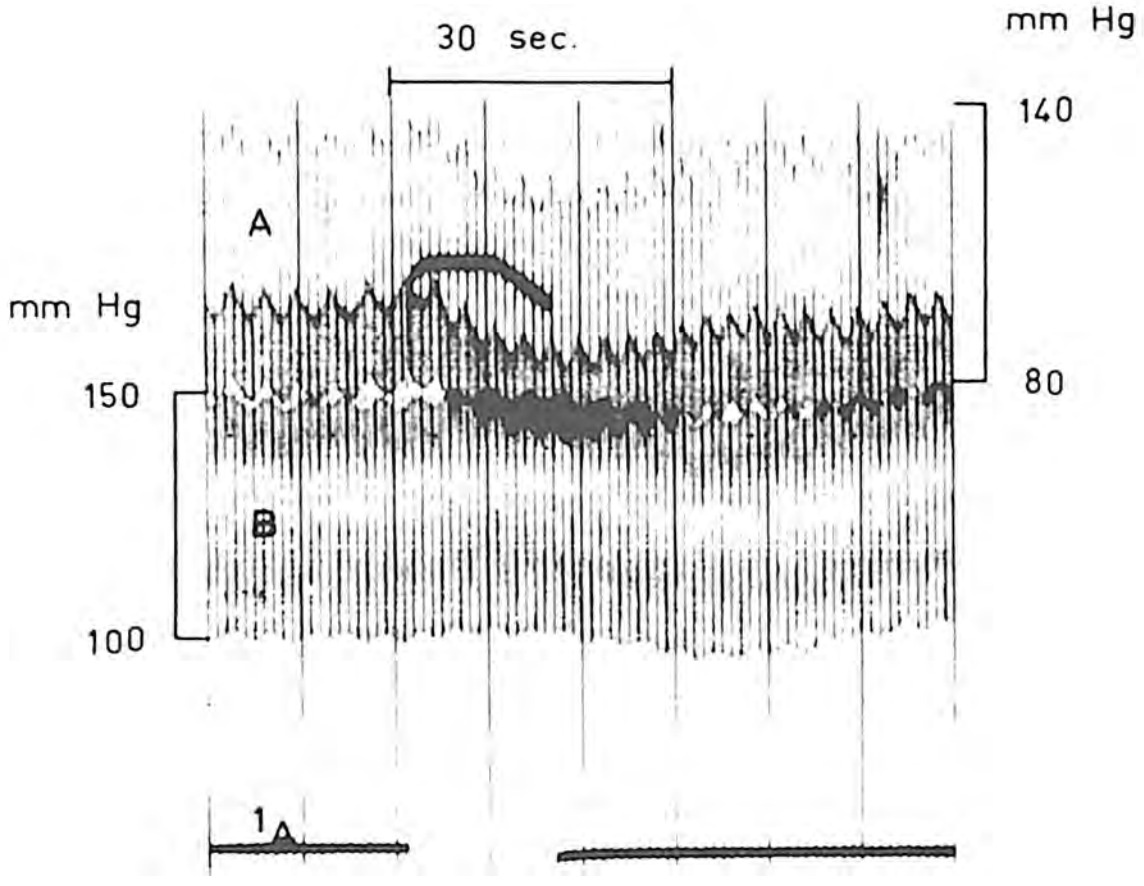
5.2.3.3. Eksperimenti sa ukrštenim krvotokom

U namjeri da se provjere rezultati dobijeni na bijelim štakorima izvedena su još tri takva eksperimenta na mačkama.

Slika 5.45. predstavlja jedan od ta tri eksperimenta kod kojega su registrovani krvni pritisci u arteriji

femoralis ekstremiteta mačke"davaoca"(A)i neaktivnog ekstremiteta mačke "primaoca" (B).

Kao što se vidi,krvni pritisak u arteriji femoralis mačke "davaoca" pada počev od četvrte sekunde nakon stimulacije ekstremiteta,a u mačke "primaoca" tek krajem osamnaeste sekunde,odnosno krajem perioda u kojem se krv mačke "davaoca" dovoljno izmiješa sa krvlju mačke "primaoca".



Sl.5.45. krivulja krvnog pritiska u arteriji femoralis mačke sa ukrštenim krvotokom;A-mačke "davaoca",B-mačke "primaoca",1A-provocirane kontrakcije muskulature ekstremiteta mačke "davaoca"(A).

U vremenu od oko devetnaest sekundi od početka aktivnosti ekstremiteta,sistolni krvni pritisak mačke "davaoca" pada od 138 na 127,a dijastolni od 82 na 70 mm.Hg.

U mački"primaoca" pad sistolnog pritiska od 149 na 143 i dijastolnog od 102 na 96 mm.Hg.nastaje između 32 i

34 sekunde od početka aktivnosti ekstremiteta mačke "davaoca".

Rezultati eksperimenata sa ukrštenim krvotokom pokazuju da opisane vaskularne reakcije,koje nastaju u toku i iza mišićne aktivnosti,nisu nervnog porijekla i da je mehanizam njihovog pokretanja povezan sa kontrakcijom muskulature,odnosno nastajanjem i akumulacijom vazoaktivne supstance ili supstanci u aktiviranoj muskulaturi.Ako se ovom doda i podatak da tubokurarin paralizira mišićnu kontrakciju i vazodilataciju pokrenutu stimulacijom somatskog nerva,onda nema sumnje da je uzrok smanjenja tonusa krvnih sudova hemijski agens nastao u toku mišićne aktivnosti.Povezansot mišićne kontrakcije sa mehanizmom lokalnog smanjenja vaskularnog tonusa u toku mišićne aktivnosti, takođe,je našao HILTON (1953).Međutim,rezultati sa ukrštenim krvotokom pokazuju da se djelovanje lokalno nastale supstance ili supstanci ne ograničava samo na mjesta nastajanja,već,prelaskom u krv,i na cijeli vaskularni sistem.Prekid cirkulacije u nekoj vaskularnoj oblasti,takođe,ima za posljedicu naglo smanjenje vaskularnog tonusa.Mehanizam ove reakcije krvnih sudova je,najvjerovatnije,isti kao i u toku i iza mišićne aktivnosti.Tim prije,što je malo vjerovatno da bi vazodilatacija kod aktivne hiperemije imala jedan,a u toku prekida cirkulacije i reaktivne hiperemije drugi uzrok.Ovisno od preostale aktivnosti perifernog tkiva oslobađaju se i akumuliraju vazoaktivne materije iz metabolički aktivnih ćelija.

Mnogi metabolički produkti u toku mišićne aktivnosti i prekida cirkulacije,imaju vazoaktivno dejstvo.Međutim, općenito se smatra da ni jedna od njih ne može biti samostalno odgovorna za gotovo trenutno smanjenje vaskularnog tonusa u toku mišićne aktivnosti i prekida cirkulacije.U novije vrijeme su HILTON i VRBOVÁ(1970) iznijeli predpostavku da bi anorganski fosfati mogli biti uzrok vaskularnih reakcija u toku i iza mišićne aktivnosti.Ovi autori su našli da koncentracija anorganskih fosfata koji izlaze iz aktivnih mišića,redovno raste i to tim više što je frekvencija stimulacije veća.Pri stimulaciji mišića istom frekvencom kroz duži vremenski period

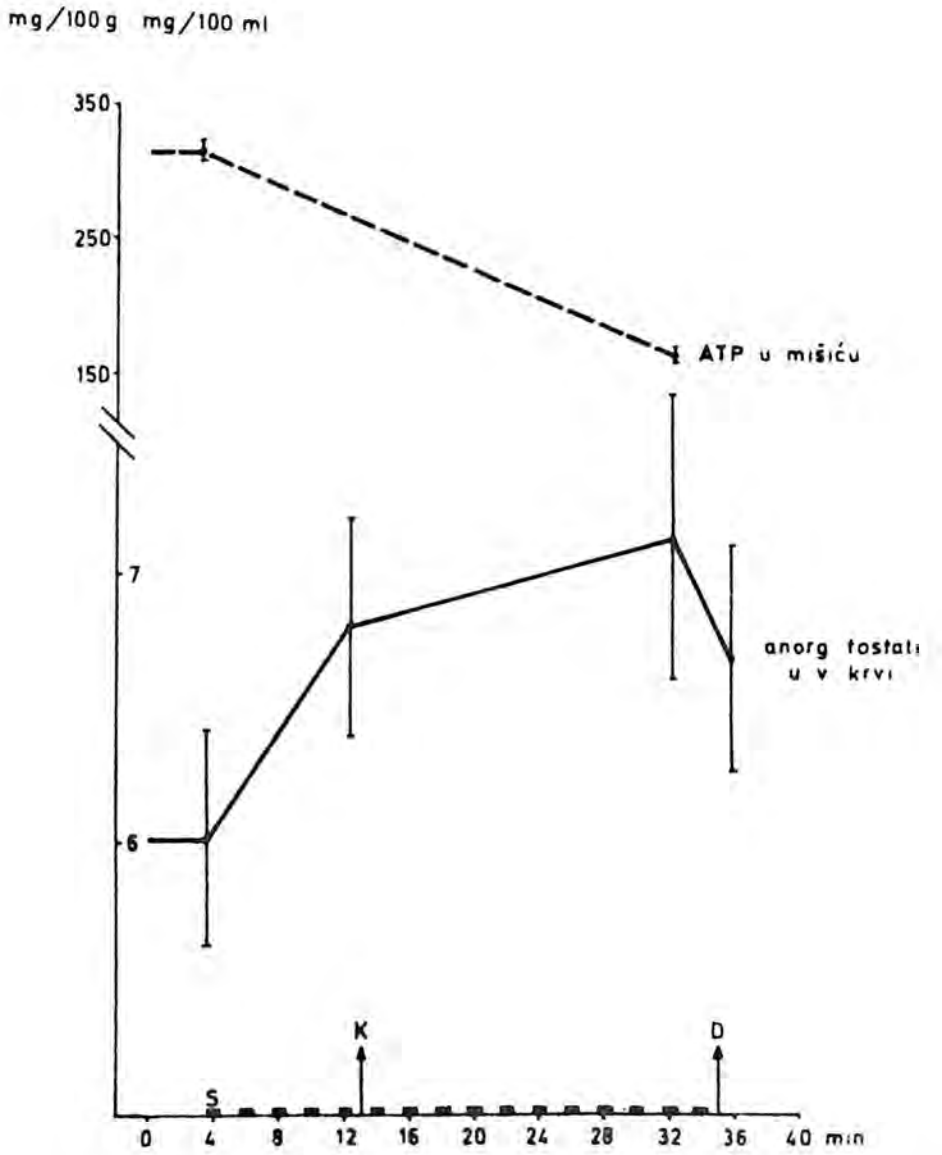
kontinuirano raste koncentracija fosfata.To znači,da u toku aktivnosti dolazi do njihove akumulacije u intersticijalnoj tećnosti.Porast anorganskih fosfata u toku mišićne aktivnosti je od ranije poznat (EMBDEN,1925;ABOOD i sar.,1962).Medutim, ono što je novo i što su HILTON i VRBOVÁ(1970)našli,je da ne izlazi značajna količina anorganskih fosfata iz mišića,koji se kontrahiraju frekvencom unutar normalnih granica.Infuzija anorganskih fosfata direktno u arteriju,izaziva dilataciju prekapilarnih krvnih sudova u mišićima.

Pri razmatranju značaja anorganskih fosfata u pokretanju vaskularnih reakcija,treba imati na umu i rezultate FLEISCH-a i WEGER-a (1937 a).Ovi autori su pokazali da se vazoaktivne supstance ne javljaju u nekoj značajnoj količini u venskoj krvi aktivnih mišića.To znači da ne treba očekivati da je koncentracija vazoaktivne supstance čista refleksija koncentracije ove supstance u intersticijalnoj tećnosti,gdje ona izaziva glavni efekat.U ovom prostoru najvećim dijelom oslobođena supstanca ostaje,dok može biti odstranjena i na neki drugi način osim difuzijom kroz zid kapilara(HILTON,1971).

Polazeći od rezultata ovih istraživanja dobijenih, uglavnom,na izolovanim mišićima,naš interes je bio usmjeren na praćenje nivoa ATP-a u muskulaturi i koncentracije anorganskih fosfata u venskoj krvi koja izlazi iz ove muskulature poslije stimulacije,u toku prekuda cirkulacije i neposredno nakon ponovnog uspostavljanja normalne cirkulacije u zadnjem ekstremitetu mačke.

Eksperimenti su izvedeni na 12 mačaka.Dobijeni rezultati su prikazani na slici 5.46.Kontrolna srednja vrijednost koncentracije anorganskih fosfata u venskoj krvi ispitivanog ekstremiteta iznosi 6,025 $\pm$ 0,394 mg/100 ml.krvi.Neposredno poslije pet uzastopnih stimulacija u trajanju od po dvije sekunde i u intervalima od po dvije minute,koncentracija fosfata raste. Srednja vrijednost iznosi 6,842 $\pm$ 0,440 mg/100 ml.krvi.Poslije okluzije arterije femoralis i deset uzastopnih stimulacija, slijedi dalji porast i srednja vrijednost iznosi 7,146 $\pm$ 0,530

mg/100 ml.krvi.Krajem prve minute,nakon razriješenja okluzije arterije i ponovnog uspostavljanja normalne cirkulacije u ekstremitetu,koncentracija fosfata se smanjuje i srednja vrijednost



Sl.5.46. Grafički prikaz promjena nivoa ATP-a u stimuliranoj muskulaturi i koncentracije anorganskih fosfata u venskoj krvi aktiviranog ekstremiteta mačke.S-vrijeme stimulacije,K-klemovanje arterije femoralis,D-skidanje kleme i ponovno uspostavljanje normalne cirkulacije u ekstremitetu.

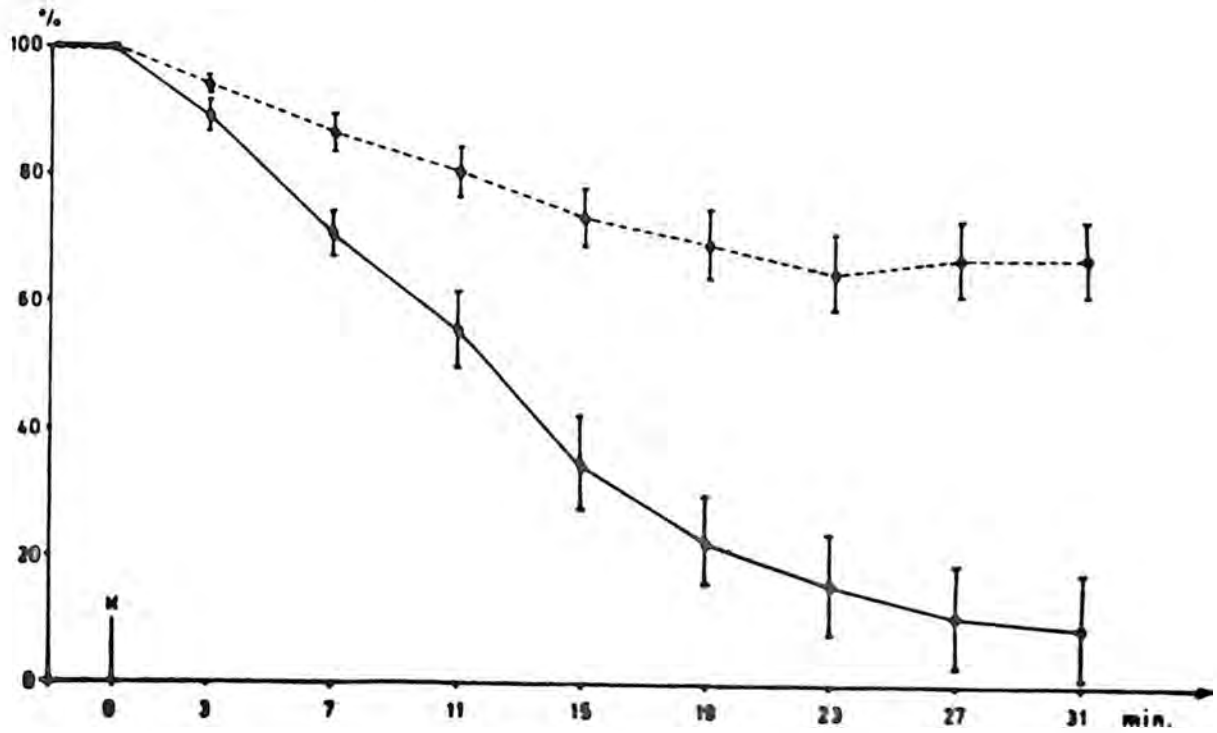
iznosi 6,670±0,459 mg/100 ml.krvi.U dvadesetoj minuti od izvedene okluzije arterije femoralis u stimuliranoj muskulaturi ekstremiteta količina ATP-a se progresivno smanjuje,od srednje pre-

okluzione vrijednosti od 322,513 ± 6,117 na 173,465 ± 5,352 mg/100 grama mišića.

Obzirom na činjenicu da je koncentracija anorganskih fosfata u intersticijalnom prostoru,gdje oni izazivaju glavni efekat,vjerovatno,znatno veća,dobijeni rezultati bi mogli biti od značaja u pokušaju identifikacije uzroka vaskularnih reakcija u toku mišićne aktivnosti i prekida cirkulacije.

5.2.4. Veličina očuvanosti mišićne funkcije u ranoj fazi poslije okluzije arterije femoralis

Na slici 5.47.date su srednje relativne vrijednosti očuvanosti mišićne funkcije u pojedinim intervalima od 0 - 31



Sl.5.47. Promjena amplituda mišićnih kontrakcija u ranoj fazi poslije okluzije.Okluzija arterije femoralis superficijalis(----),visoka okluzija arterije femoralis (——),K-okluzija arterije.

minute poslije okluzije arterije femoralis,iznad i ispod mjesta odvajanja arterije profunde femoris.Kod visoke okluzije amplituda tetaničkih mišićnih kontrakcija se progresivno i relativno

brzo smanjuje. Međutim, za razliku od iste okluzije kod bijelih štakora, do potpunog gubitka mišićne kontraktilnosti došlo je samo u dva od ukupno sedam eksperimenata.

Okluzija arterije femoralis superficijalis je izvedena kod 28 mačaka. Stepen očuvanosti funkcije u ranoj fazi poslije ove okluzije je na relativno visokom nivou. Pred toga, amplitude mišićnih kontrakcija postepeno rastu između 23 i 27 minute poslije izvedene okluzije.

Prema tome, ovisno od nivoa okluzije, kolateralna cirkulacija je, u inicijalnoj fazi poslije okluzije, u manjoj ili većoj mjeri sposobna da kompenzira isključenje magistralnog krvnog suda. Pri okluziji arterije femoralis superficijalis, zapaženi porast amplituda mišićnih kontrakcija, vjerovatno, je uslovljen dilatacijom kolateralnih krvnih sudova i pripadajućeg distalnog vaskularnog korita u toku mišićne aktivnosti.

2.2.5. Uticaj alfa i beta blokatora na uslove hemodinamike distalno od arterijske okluzije

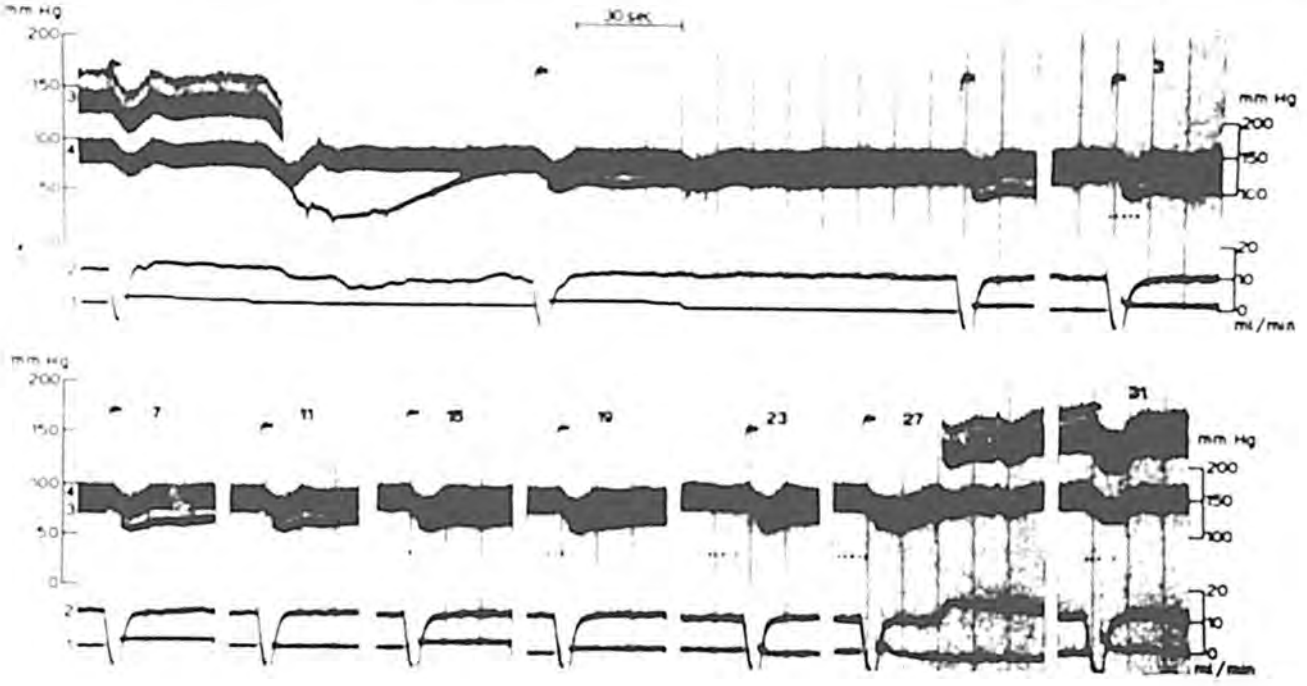
U tri eksperimenta na mačkama, ispitivan je uticaj alfa i beta blokatora na hemodinamske uslove u distalnom vaskularnom koritu.

Intravensko injiciranje Regitina u dozi od 200 γ/kg. i Trasicor-a u dozi od 50 γ/kg., izvedeno je 10 - 15 minuta prije okluzije arterije femoralis.

Za razliku od netretiranih životinja, u prvoj minuti inicijalne faze poslije akutne okluzije arterije femoralis, porast distalnog krvnog pritiska i protoka je znatno veći i brži. Pulsne oscilacije se javljaju između četvrte i šeste sekunde, a zatim progresivno rastu sistolni, dijastolni i pulsni pritisak (Sl.5.48.). Na kraju prve minute poslije okluzije, sistolni pritisak iznosi 67 - 79, dijastolni 59 - 70, a pulsni 8 - 9 mm.Hg. Konačno, u 27 minuti poslije okluzije sistolni pritisak iznosi 99 a dijastolni 91 mm.Hg.

Pad krvnog protoka u veni femoralis neposredno poslije je znatno manji nego u netretiranih životinja.

U sva tri eksperimenta preokluzioni protok varira između 11 i 12 ml/min.Najniže vrijednosti protoka,15 - 20 sekundi poslije okluzije,iznose 4 - 5 ml/min.,a krajem prve minute 7 - 8 ml/min.Kasniji porast protoka je znatno manji i u 27 minuti poslije okluzije iznosi 8,5 - 9,5 ml/min.Visine amplituda mišićnih kontrakcija potkoljenice se neznatno smanjuju,



Sl.5.48. Uticaj alfa i beta blokatora na porast distalnog krvnog pritiska i protoka u ranoj fazi poslije okluzije desne arterije femoralis.3-krvni pritisak u desnoj arteriji femoralis,4-krvni pritisak u lijevoj arteriji karotis,2-krvni protok u desnoj veni femoralis, 1-mehanogram desnog ekstremiteta.

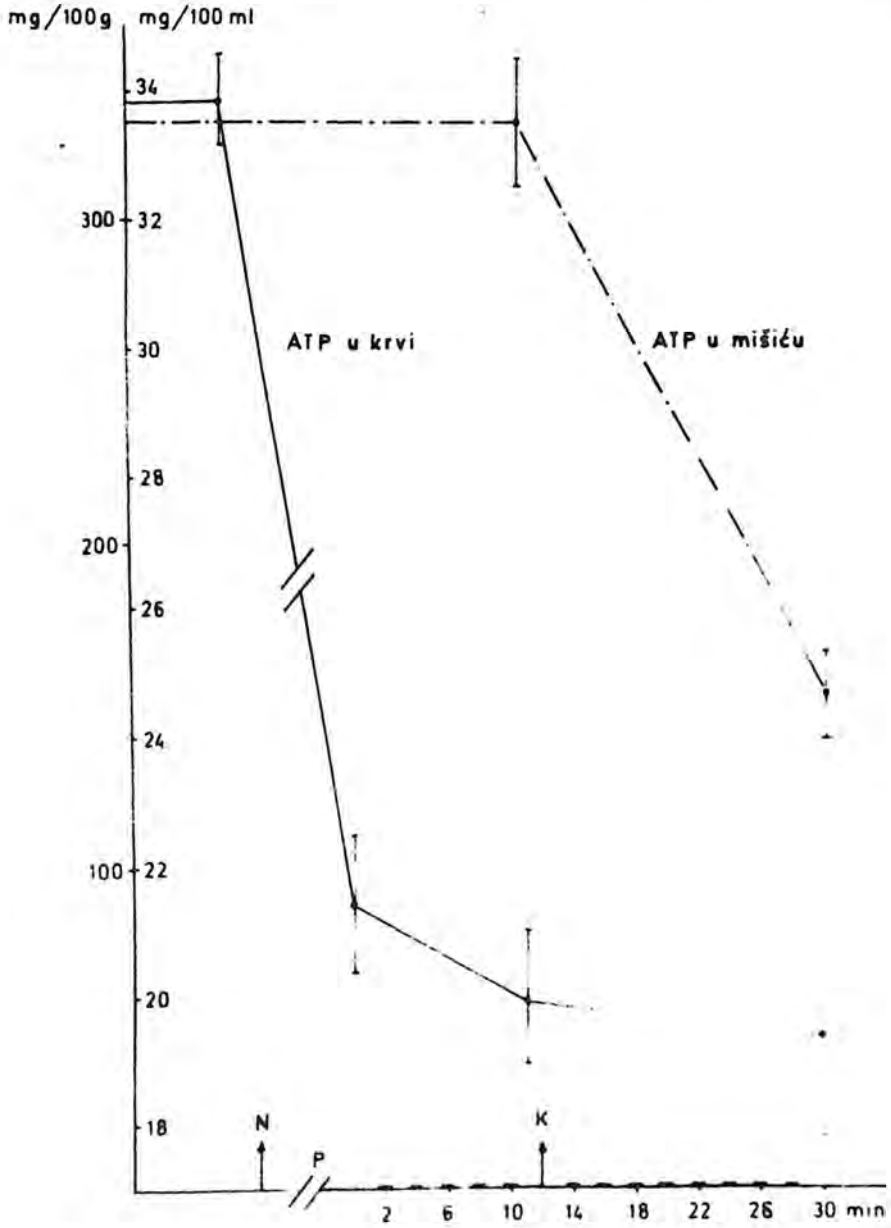
ali tek od 10-12 minute poslije okluzije.Međutim,veoma brzo dolazi do njihovog oporavka.U prikazanom slučaju,na slici 5.48., smanjene visine amplituda mišićnih kontrakcija se periodično smenjuju sa normalnim vrijednostima visine amplituda kontrakcije.

Utvrđene razlike u brzini i stepenu oporavka distalne cirkulacije,u ranoj fazi poslije okluzije arterije ekstremiteta,između netretiranih i tretiranih životinja sa alfa i beta blokatorima,vjerovatno su posljedica isključenja simpatičkog

vazokonstriktornog uticaja na krvne sudove.

5.3. EKSPERIMENTI NA KUNIĆIMA

U ovoj grupi eksperimentalniž životinja izvršena su ispitivanja uticaja korištenog anestetika i mišićne aktivnosti na nivo ATP-a u arterijskoj krvi, promjene krvnog protoka i amplitude mišićnih kontrakcija u ranoj fazi poslije okluzije arterije femoralis superficijalis. Na kraju svakog eksperimenta urađena je arteriografija i određena koncentracija ATP-a u stimuliranoj muskulaturi distalno od okluzije. Na slici 5.49. vidi se da srednja vrijednost koncentracije ATP-a u krvi budnih

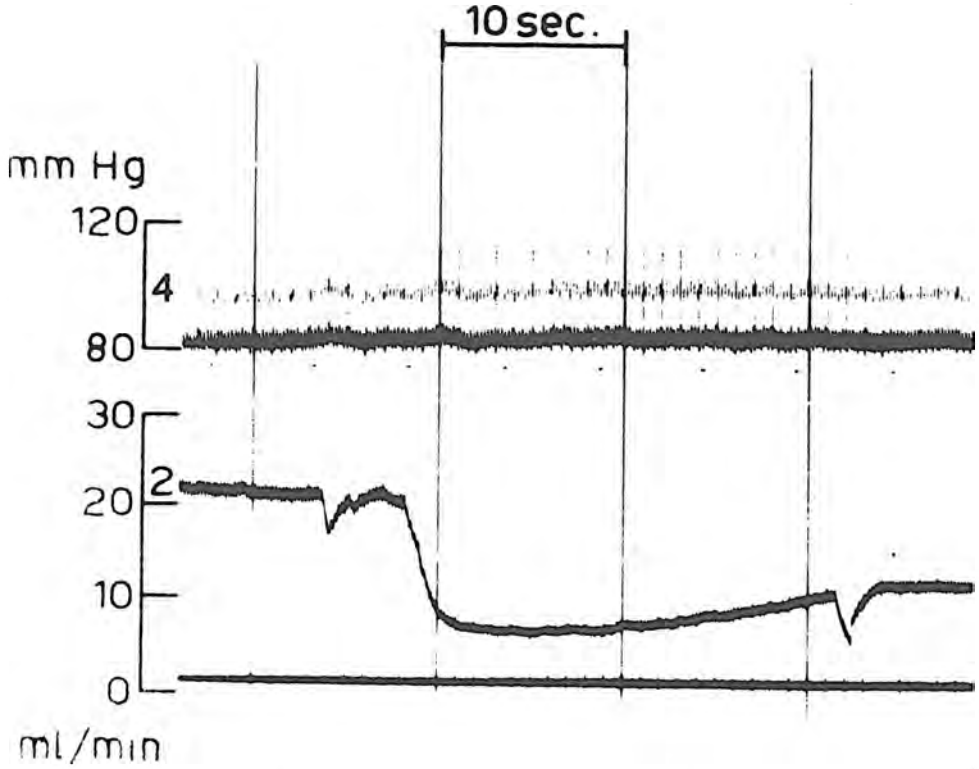


Sl.5.49. Nivo ATP-a u arterijskoj krvi(——)i muskulaturi ekstremiteta(---)nakon opšte anstezije mišićne aktivnosti i okluzije arterije femoralis superficijalis.

životinja iznosi 33,847 ± 0,687 mg/100 ml.krvi,a 30 minuta poslije uvođenja u opštu anesteziju 21,423 ± 1,09 mg/100 ml.krvi. Promjene koncentracije ATP-a nakon mišićne aktivnosti ekstremiteta prije i poslije okluzije arterije femoralis superficijalis nisu statistički značajne(p 0,3).Zapaženi lagani pad prije je posljedica djelovanja anestetika nego mišićne aktivnosti i okluzije arterije.

U toku anestezije koncentracija ATP-a u muskulaturi ekstremiteta je nepromijenjena.Poslije okluzije arterije femoralis i aktivnosti ekstremiteta u trajanju id 30 minuta koncentracija ATP-a se progresivno smanjuje.Od srednje preokluzione vrijednosti koja iznosi 330,942 ± 17,253 mg/100 gr.mišića na 153,988 ± 15,470 mg/100 gr.mišića.

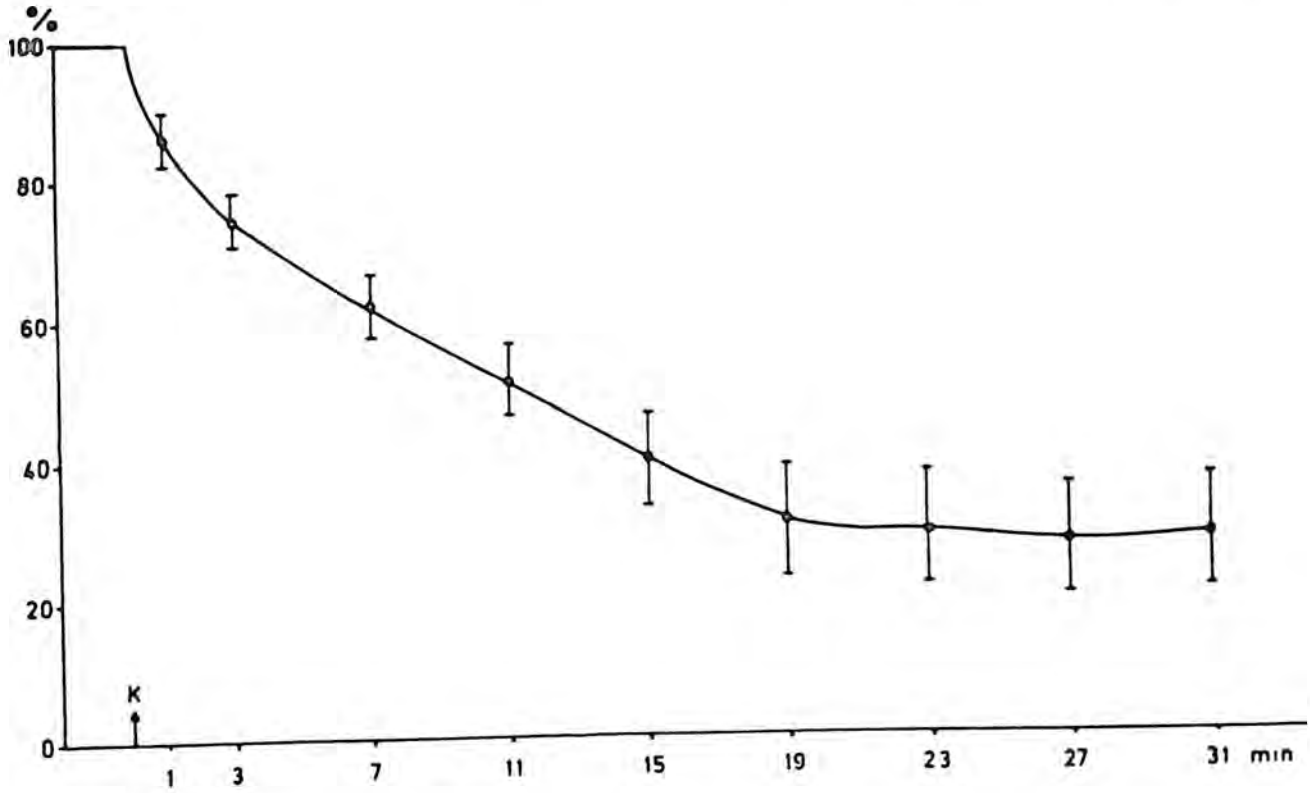
Prema tome,u toku opšte anestezije ne mijenja se bitno karakteristika biohemizma mišića,nasuprot visoko signifikantnom padu nivoa ATP-a u krvi.



Sl.5.50. Krivulja srednjeg krvnog protoka u arteriji femoralis(2) i krvnog pritiska u arteriji karotis(4)neposredno poslije okluzije arterije femoralis superficijalis kunića.

Promjene distalnog krvnog protoka u kunića u ranoj fazi poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis su identične sa opisanim promjenama protoka u mačke(Sl.5.50).

Visine amplituda tetanusnih kontrakcija muskulature podkoljenice,poslije okluzije arterije femoralis superficijalis, progresivno se smanjuju(Sl.5.51.).Srednja relativna vrijednost 31 minutu poslije okluzije iznosi 28,6 ± 8,6%.To znači da je



Sl.5.51.. Promjene relativnih vrijednosti visine amplituda mišićnih kontrakcija potkoljenice kunića poslije okluzije arterije femoralis superficijalis.

smanjenje amplitude mišićne kontrakcije kod kunića za oko 2,5 veće nego što je ustanovljeno u eksperimentima na mačkama.

Na osnovu ovog nalaza može se pretpostaviti da je u kunića kolateralna cirkulacija manje sposobna da kompenzira isključenje magistralnog krvnog suda.

Međutim,obziom na visok nivo distalnog krvnog protoka u ranoj fazi poslije okluzije arterije,izgled arteriograma i nivo ATP-a u stimuliranoj muskulaturi,30 minuta poslije okluzije,vjerovatno se radi o različitim funkcionalnim sposobnostima muskulature,a ne o razlici u potencijalu postojećih

kolateralnih krvnih sudova.

Kao što je ranije pokazano,promjena visine mišićnih kontrakcija poslije okluzije arterije femoralis superficijalis u bijelih pacova su gotovo identične sa onim u kunića.

Sl.5.52. Arteriogram zadnjih ekstremiteta kunića,30 minuta poslije okluzije arterije femoralis superficijalis.

Utvrđena razlika u funkcionalnoj sposobnosti muskulature između bijelih pacova i kunića s jedne strane, i mačaka,s druge strane,vjerovatno je posljedica uslova života i veće kretne aktivnosti mačaka u odnosu na druge dvije vrste životinja.

6.1. Z A K L J U Č C I

1.Razvoj kolateralne cirkulacije poslije okluzije glavne arterije ekstremiteta podijeljen je u dvije faze:prva ili akutna faza obuhvata promjene koje nastaju neposredno poslije okluzije,i druga hronična faza,koja se razvija u toku od nekoliko nedelja i mjeseci, uključuje progresivni porast dijametra kolateralnih kanala,njihove anatomske transformacije zida i stvaranje novih krvnih sudova.

2.U prvoj ili akutnoj fazi,reakcije krvnih sudova omogućavaju brzo uspostavljanje kolateralne cirkulacije,čiji kapacitet zavisi od nivoa okluzije i potencijala postojećih kolateralnih krvnih sudova. U prvih nekoliko minuta poslije okluzije,najveći broj već postojećih i normalno vidljivih krvnih sudova odgovara dilatacijom.Nakon toga,progresivno raste dijametar i broj sitnih krvnih sudova u području nadkoljenice.Između prvog i drugog sata poslije okluzije jasno su izražene sve komponente kolateralnog puta.

3.U drugoj,ili hroničnoj,fazi,promjenljiv broj kolateralnih kanala se diferencira,dok drugi manji krvni sudovi,vjerovatno zbog slabijeg punjenja,podliježu regresiji.U početku izraženi jaz između proksimalne i distalne komponente,koji odgovara srednjoj zoni sitnih i pravih krvnih sudova,iščezava i tako se formira jasan kontinuitet kolateralnog kanala.Novoukazano područje obično je vijugavog izgleda.Kasnije sve komponente kolateralnog puta kontinuirano povećavaju dijametar i vijugavost,koja je naročito izražena u srednjoj zoni. Konačno formirane kolateralne arterije imaju približno regularan dijametar.Poslije toga razvoj kolateralne cirkulacije se završava.

4.U prvoj fazi poslije akutne okluzije arterije femoralis superficijalis kolateralna cirkulacija je u stanju da osigura ne samo preživljavanje pripadajućeg tkiva nego i relativno visok nivo mišićne funkcije,naročito nakon perioda njenog relativno brzog uspostavljanja i početnog razvoja.

5.Funkcionalna sposobnost kolateralne cirkulacije neposredno poslije visoke okluzije arterije femoralis(iznad mjesta odvajanja arterije profunde femoris)je sasvim nedovoljna da osigura metaboličke potrebe tkiva u toku aktivnosti zbog čega brzo dolazi do mišićne

inaktivnosti,a nešto kasnije i do ireverzibilnih oštećenja tkiva. Do ovih promjena rijeđe dolazi ukoliko je ekstremitet mirovao u periodu brzog razvoja kolateralne cirkulacije.

6.Potpun gubitak kontraktilnosti muskulature nastaje pri smanjenju koncentracije ATP-a ispod 100 mg/100 gr.mišića.

7.Aktivnost muskulature ekstremiteta je praćena dilatacijom kolateralnih krvnih sudova metabolitčkog porijekla,sa odgovarajućim porastom amplituda mišićnih kontrakcija.

8.Pod određenim eksperimentalnim uslovima prethodna okluzija arterije femoralis mijenja uslove razvoja kolateralne cirkulacije u kontralateralnom ekstremitetu.Lokalno nastale vazoaktivne materije u toku prekida cirkulacije i aktivnosti ekstremiteta, vjerovatno,djeluju ne samo lokalno već,prelaskom u krv,i na cijeli vaskularni sistem.Na taj način,izazvane vaskularne reakcije proksimalno od okluzije predstavljaju osnov bržeg razvoja kolateralne cirkulacije u kontralateralnom ekstremitetu.

9.Razlike u veličini preostale mišićne funkcije poslije okluzije glavne arterije ekstremiteta u pojedinih vrsta eksperimentalnih životinja,vjerovatno su uslovljene razlikama u funkcionalnoj sposobnosti mišića prije okluzije.

10.U drugoj,ili hroničnoj,fazi razvoja kolateralne cirkulacije poslije okluzije arterije femoralis superficijalis amplitude mišićnih kontrakcija su normalne ili sasvim neznatno smanjene.

11.Promjene sistemskog krvnog pritiska,u toku i poslije električne stimulacije somatskog nerva,su u uskoj vezi sa kontrakcijom muskulature odnosno sa nastajanjem i akumuliranjem vazoaktivne supstance,ili supstanci,u aktiviranoj muskulaturi.Djelovanje ove supstance,ili supstanci,ne ograničava se samo na mjesto stvaranja nego,prelaskom u krv,i na cijeli vaskularni sistem.

12.Oporavak krvnog pritiska i protoka distalno od arterijskog bloka najvećim dijelom nastaje u prve dvije minute poslije izvedene okluzije.Kasniji porast je veoma spor i relativno malen. Pulsne oscilacije krvnog pritiska javljaju se između 6 i 15-te sekunde poslije okluzije.

13.Krvni pritisak proksimalno od arterijskog bloka umjereno raste.Međutim,ovaj porast nije od značaja za akutno"otvaranje" kolateralnih krvnih sudova.

14.Hemodinamski uslovi u kolateralnom i pripadajućem distalnom vaskularnom koritu,u prvoj fazi poslije okluzije,zavise od nivoa okluzije i veličine postojeće kolateralne mreže.

15.Provocirane kontrakcije muskulature ekstremiteta izazivaju pad distalnog krvnog pritiska.Međutim,ovaj pad pritiska se relativno brzo vraća na nivo u mirovanju.

16.Distalni krvni protok se ne mijenja između provociranih kontrakcija muskulature ekstremiteta.

17.Porast anorganskih fosfata u krvi i intersticijalnom prostoru predstavlja značajan,ako ne i bitan,faktor u pokretanju vaskularnih reakcija u toku mišićne aktivnosti i prekida cirkulacije.

L I T E R A T U R A

ABOOD,L.G.,KOKETSU,K.and MIYAMOTO,S.:Outflux of various phosphates during membrane depolarization og excitable tissue.Am.J. Physiol.202:469,1962.

AEBY,C.:Der Bau des Menschlichen,Körpers.Leipzig:Vogel,1971.

ALPERT,J.S.and COFFMAN,J.D.:Effect of intravenous epinephrine on sceletal muscle,skin and subcutaneous blood flow.Am.J. Physiol.216:156,1969.

ANREP,G.V.and E.von SAALFELD:The blood flow through skeletal muscle in relation to its contraction.J.Physiology,London, 85:375,1935.

ARNOLD,J.:Experimentelle Untersuchungen über die Entwickelung der Blutcapillaren.Virchow's Arch.pathol.Anat.,53:70,1871.

ARNOLD,J.:Experimentelle Untersuchungen über die Entwickelung der Blutcapillaren.II.Die Entwickelung der Capillaren bei der Keratitis vasculosa.Virchow's Arch.pathol.Anat.,54:1,1872.

ATTINGER,E.O.,SUGAWARA,H.,NAVARRO,A.and ANNE,A.:Pulsatile flow patterns in distensible tubes.Circ.Res.,18:447,1966.

BARCROFT,H.and J.L.E.MILLEN:The blood flow through muscle during sustained contraction.J.Physiol.,London,97:17,1939.

BARCROFT,H.,DORNHORST,A.C.,MacCLATCHEY,H.M.and TANNER,J.M.: On the blood flow throught rhythmically contracting muscle before and during release of sympathetic vasoconstrictor tone.J.Physiol.,London,117:391,1952.

BARCROFT,H.and A.C.DORNHORST:Blood flow responses to temperature and other factors.Ciba Found.Symp.,Peripheral Circulation Man,1954.

BARCROFT,H.and A.F.COBBOLD:The action of adrenaline on muscle blood flow and blood lactate in man.J.Physiol.,London,132:372, 1956.

BARCROFT,H.:An enquiaery into the nature of the mediator of the vasodilatation in sceletal muscle in exercise and during circulatory arrest.J.Physiology,222:99,1972.

BARCROFT,H.:The mechanism of vasodilatation in the limbs during and after arrest of the circulation.Angiology,23:595,1972.

BARGER,A.C.,RICHARDS,V.,METCALFE,J.and GUNTHER,B.:Regulation of the circulation during exercise.Am.J.Physiol.,184:613,1956.

BARLOW,T.E.,HAIGH,A.L.and WALDER,D.N.:Dual circulation in sceletal muscle.J.Physiol.,London,149:18,1959.

BARLOW,T.E.,HAIGH,A.L.and WALDER,D.N.:Evidence for two vascular patways in sceletal muscle.Clin.Sci.,20:367,1961.

BAYLISS,W.M.:On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure.J.Physiol.,28:220,1902.

BAYLIS,W.M.:Principles of general physiology.4th Edition.London: Longmans,Green and Co.,703,704,1924.

BERENBLUM,I.and CHAIN,E.:An improved method for the calorimetric determination of phosphate.Biochem.J.32:295,1938.

BERNE,R.M.:Cardiac nucleotides in hypoxia:Possible role in regulation of coronary blood flow.Am.J.Physiol.,204:317,1963.

BERRY,J.L.and De B.DALY:The relation between the pulmonary and bronchial vascular systems.Proc.Roy.Soc.,London,B.109:319,1931.

BIER,A.:Die Entstehung des Collateralkreislaufs,Theil I.Der arterielle Collateralkreislauf.Virchow's Arch.pathol.Anat.,147:256, 1897.

BIER,A.:Die Entstehung des Collateralkreislaufs,Theil II.Der Rückfluss des Blutes aus ischamischen Körpertheilen.Virchow's Arch.pathol.Anat.153:306,1898.

BING,R.J.,VANDAM,L.D.and GRAY,F.D.:Physiological studies in congenital heart disease.II.Results of preoperative studies in patients with tetralogy of Fallot.Bull.John Hopkins Hosp.80:121,1947.

BLOOMER, W.E., HARRISON, W., LINDSKOG, G.E. and LIEBOW, A.A.: Respiratory function and blood flow in the bronchial artery after ligation of the pulmonary artery. Am. J. Physiol., 157:317, 1949.

BLOMFELD, L.B.: Intramuscular vascular patterns in man. Proc. Roy. Soc. Med., 38:617, 1945.

BLUMGART, H.L., ZOLL, P.M., FREEDBERG, A.S. and GILLIGAN, D.R.: Experimental production of intercoronary arterial anastomoses and their functional significance. Circulation, 1:10, 1950.

BOLME, P. and EDWALL, L.: The disappearence of ^{133}Xe and ^{125}I from ckeletal muscle of the anesthetized dog during sympathetic cholinergic vasodilatation. Acta physiol. Scand., 78:28, 1970.

BOYD, J.D.: General survey of visceral vascular structure. Ciba Found. Symp., Visceral Circulation, 1952.

BRASH, J.C.: Neurovascular Hila of Limb Muscles. Livingstone, Edinburgh and London, 1955.

BRKIĆ, S. and LASZT, L.: Influence of Flavonoids on the collateral Circulation. Symposia Angiologica Santoriana, 4th int. Symp., Fribourg-Nyon, 1972. Angiologica, 9:415, 1972.

BRKIĆ, S. und LASZT, L.: Veitere Untersuchungen zum Nachweis der Bedeutung von Metaboliten des Muskels bei der Entwicklung des Kollateralkreislaufes. Angiologica, 10:337, 1973.

BRKIĆ, S. and LASZT, L.: Development of Collateral Circulation in the Hind Limb of Rats after Acute Occlusion of the Contralateral Femoral Artery. Angiologica, 10:326, 1973.

BRUNER, H.D. and SCHMIDT, C.F.: Blood flow in the bronchial artery of the anesthetized dog. Am. J. Physiol., 148:648, 1947.

BURTON, A.C.: Physiology and Biophysics of the Circulation. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1965.

CANNON, W.B., NEWTON, H.F., BRIGHT, E.M., MENKIN, V. and MOORE, R.M.: Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of symphatetic nerve impulses. Am. J. Physiol., 89:84, 1929.

CHAPMAN, W.B :The effect of the heart-beat upon the development of the vascular system in the chick. Am. J Anat., 23:175, 1918

CLARK, E.R.: Studies on the growth of blood-vessels in the tail of the frog larva-by observation and experiment on the living animal. Am. J. Anat., 23:37, 1918.

CLARK, E. R. and CLARK, E. L. :Observations on living arterio-venous anatsomoses as seen in transparent chambers introduced into the rabbit's ear. Am. J. Anat., 54:229, 1934.

CLARK, E. R. and CLARK, E.L.: Microscopic observations on the growth of blood capillaries in the living mammal Am J. Anat, 64:251, 1939

CLARK, W. E. Le G. and BLOMFIELD, L. B. :J. Anat., 79:15, 1945 Cit. :Hand book of Physiology 2, Circulation II, 1962.

COHNHEIM, J. F. :Untersuchungen über die embolischen Prozesse. Berlin, 1872.

COROVINO, B. G., REAVERS, W. R. and RENNIE, D. W. :Hindlimb flow during immersion hypotermia. Am. J. Physiol, 187:593, 1956.

COTTON, K.L.: The instantaneous measuement of blood flow and of vascular impedance. Ph. D. Thesis, London, 1960.

COULTER, N. A. and PAPENHEIMER, J. R. :Development of turbulence in flowing blood. Am. J. Physiol., 401:8, 1949

CUDKOWICZ, L. and ARMSTRONG, J. B :The blood supply of malignant pulmonary neoplasms, Thorax, 8:152, 1953.

DAWES, G. S :The vasodilator action of potassium. J. Physiol, London, 99:224, 1941.

DETERLING, R. A., ESSEX, H. E. and WAUGH, J M :Arteriovenous fistula: Experimental study of influence of sympathetic nervous system on development of collateral circulation. Surg. Gynecol Obstet 84:629, 1947

DJOJOSUGITO,A.M.,FOLKOW,B.,LISANDER,B.and SPARKS,H.:Mechanism of escape of skeletal muscle resistance vessels from the influence of sympathetic cholinergic vasodilator fibre activity. Acta Physiol.Scand.,72:148,1968.

DORNHORST,A.C.and SHARPEY-SCHAFER,E.P.:A method of estimating the collateral resistance during obstruction of the main artery to a limb.Lancet,a.i.81,1951a.

DORNHORST,A.C.and WHALEN,R.F.:The blood flow in muscle following exercise and circulatory arrest.The influence of reduction in effective local pressure of arterial hypoxia and of adrenaline. Clin.Sci.,12:33,1953.

ECKESTEIN,R.W.,GREGG,D.E.and PRITCHARD,W.H.:The magnitude and time of development of the collateral circulation in occluded femoral,carotid and coronary arteries.Am.J.Physiol.,132:351, 1941.

ECKESTEIN,R.W.:Development of interarterial coronary anastomoses by chronic anemia.Disappearence following correction of anemia. Circulation Res.,3:306,1955.

ELIASSON,S.,FOLKOW,B.,LINDGREN,B.and UVNÄS,B.:Activation of sympathetic vasodilatator nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation.Acta Physiol.Scand.,23:333,1951.

EMBDEN,G.:Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur.In Bethes Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.Vol.VIII/1:369,1925.

ERIKSSON,I.and SAHLSTEDT,B.O.:An Angiografic and Microscopic Study in the Rabbit.Scand.J.Thor.Cardiovasc.Surg.,5:265,1971.

EVANS,H.M.:On the development of the aortae,cardinal and umbilical veins,and the other blood vessels of vertebrate embryos from capillaries.Anat.Record.,3:498,1909.

EVANS,N.T.S.and TAYLOR?p.F.:The systemic oxygen supplay to the surface of human skin.Resp.Physiol.,3:21,1967.

FAIRCHILD,H.M.,ROSS,J.and GUYTON,A.C.:Failure of recovery from reactive hyperaemia in the absence of oxygen.Am.J.Physiol.,

210:490,1966.

FARCHI,L.E.and RAHN,H.:Gas stores of the body and the unsteady state.J.Appl.Physiol.,7:472,1955.

FICK,W.:Arch.Klin.Chir.,173:773,1932.Cit.RAU,G.and SCHOOP,W.W.: Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes.Ärzneimittel-Forsch., 14:192,1960.

FICK,W.:Dtsch.Zschr.Chir.,240:113,1933.Cit.RAU,G.and SCHOOP,W.W.: Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes.Ärzneimittel-Forsch., 14:192,1960.

FLEISCH,A.und WEGER,P.:Über das Auftreten von gefässerweiternden Substanzen im venösen Blut.Pflügers Arch.ges.Physiol.,239:354,1937a.

FOLKOW,B.:The efferent innervation of the cardiovascular system. Verhandl.deut.Ges.Kreislaufforsch.,25:84,1959.

FOLKOW,B.and ÖBERG,B.:Autoregulation and basal tone in consecutive vascular sections of the skeletal muscles in reserpine-treated cats.Acta Physiol.Scand.,53:105,1961.

FULTON,W.F.M.:The coronary arteries.Springfield,III,Charles C.Thomas,1965.

GENOSINI,G.G.and BRUTO da COSTA,B.C.:Coronary collateral circulation in the living man.Am.J.Cardiol.,24:393,1969.

GIRARD,P.S.:Mémoire sur le mouvement des fluides dans les tubes capillaires et l'influence de la temperature sur ce mouvement. Mém.de l'Inst.,Paris,249-380,1813-1815.

GOLENHOFEN,K.und HILDEBRANDT,G.:Über spontan-rhythmische Schwankungen der Muskeldurchblutung des Menschen.Z.Kreisl.Forsch., 46:257,1957a.

GOLENHOFEN,K.,HENSEL,H.und HILDEBRANDT,G.:Durchblutungsmessung mit Warmeleitelementen,Thieme,Stuttgart,1963.

GOLENHOFEN,K.:Physiologie der Kurzschlussdurchblutung.In HAMMERSEN und GROSS:Die arteriovenösen Anastomosen.Huber,Bern,1968.

GOLENHOFEN,K.und LOH,D.:Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinhens.Pflügers Arch.ges.Physiol.,319:82,1970.

GOLUBEW,A.:Beiträge zur Kenntniss des Baues und der Entwicklungsgeschichte der Capillargefässe des Frosches.Arch.mikroskop.Anat., 5:49,1869.

GRANT,R.T.:Observations on the blood circulation in voluntary muscle in man.Clin.Sci.,3:157,1938.

GRAY,S.,LUNDVALL,J.and MELLANDER,S.:Regional hyperosmolarity in relation to exercise hyperaemia.Acta Physiol.Scand.,73:224,1969.

GREEN,H.D.:Analysis of cardiovascular activity.In POTTER,V.R.: Method in medical research,Year Book Publ.,Chicago,I,241,1948.

GREGG,D.E.:Coronary Circulation in Health and Disease.Lea and Febiger,Philadelphia,1950.

GUPTA,T.C.and WIGGERS,C.J.:Basic hemodynamic changes produced by aortic coarctation of different degrees.Circulation,3:17,1951.

HAGEN,G.H.L.:Über die Bewegung des Wassers in engen cylindrischen Rören.Ann.Phys.Chem.,46:423,1939.

HAGENBACH,E.:Über die Bestimmung der Sähigkeit einer Flüssigkeit durch den Ausfluss aus Rören.Ann.der Physik,109:385,1860.

HEIMOVIC,H.:Stenosing arterial thrombosis:an experimental physiopathologic study.Surgery,36:1075,1954.

HASE,H.M.,RAU,G.und SCHOOP,W.:Die Bedeutung von Duck und Durchströmung für die Dilatation der Kolleteralgefässe bei Arterienverschlüssen.Z.Kreislaufforsch.,48:1127,1959.

HASSE,H.M.,RAU,G.und SCHOOP,W.:Angiographische Befunde an Amputationsstümfen.Z.Kreislaufforsch.,49:326,1960.

HILTON,S.M.:Experiments on the post-contraction hyperaemia of skeletal muscle.J.Physiol.,London,120:230,1953.

HILTON,S.M.and LEWIS,G.P.:The cause of the vasodilatation accompanying activity in the submandibular salivary gland.J.Physiol., 128:235,1955.

HILTON,S.M.and VRBOVÁ,G.:Absence of functional hyperemia in the soleus muscle of the cat.J.Physiol.,London,194:86,1968.

HILTON,S.M.and VRBOVÁ,G.:Inorganic phosphate-a new candidate for mediator of functional vasodilatation in skeletal muscle.J.Physiol., London,207:29,1970.

HILTON,S.M.:Local Chemical Factors Involved in Vascular Control. Angiologica,8:174,1971.

HILTON,S.M.:A new candidate for mediator of functional vasodilatation in skeletal muscle.Symposium on local regulation of blood flow,Pasadena,1970.Circulat.Res.,Suppl.1,28:70,1971.

HOLMAN,E.:The Physiology of an Arteriovenous Fistula.Arch.Surg., 7:64,1923.

HOLMAN,E.:Arteriovenous Aneurysm.New York,Macmillan,1937.

HOLMAN,E.:The Immediate and Late Treatment of Arteriovenous Fistula.Ann.Surg.,122:210,1945.

HOLMAN,E.:Problems in the dynamics of blood flow.I.Conditions controlling collateral circulation in the presence of an arteriovenous fistula,following the ligation of an artery.Surgery,26:889, 1949.

HOLMAN,E.and TAYLOR,G.:Problems in the dynamics of blood flow.II. Pressure relationships at site of an arteriovenous fistula.Angiology,3:603,1952.

HOLMAN,E.:Abnormal arteriovenous communications.Charles C.Thomas, Springfiled,III,1968.

HONIG,C.R.:Control of smooth muscle actomyosin by phosphate and 5ÁMP:Possible role in metabolic autoregulation.Microvas.Res., 1:133,1968.

HUGHES,A.F.P.:Studies on area vasculosa of embryo chick:Influence of circulation on diameter of vessels.J.Anat.,72:1.1937-1938.

HUNTER,J.:Essays and observations.Edited by R.Owen,London,Van. Voorst,1:126,1861.

HUNTER,W.:The history of aneurysm of the aorta,with some remarks on aneurysms in general.Med.Obs.and Inquiries by Society Physicians in London,I:323,1756.

HUNTER,W.:Futher observation on a particular species of aneurysms, Med.Obs.and Inquiries by Society of Physicians in London,2:390, 1761.

HURWITZ,A.,CALABRESI,M.,COOKE,R.W.and LIEBOW,A.A.:An experimental study of the venous collateral circulation of the lung.I.Anatomical observations.Am.J.Pathol.,30:1085,1954.

HYMAN,C.,ROSSELL,S.,ROSEN,A.A.,SONNENSCHEIN,R.R.and UVNÄS,B.: Effects of alterations of total muscular blood flow on local tissue clearence of radio-iodide in the cat.Acta Physiol.Scand., 46:358,1959.

ISSEKUTZ,B.V.:Die Wirkung von Gefässmitteln auf den lokalen Stoffwechsel des Muskels.Arch.exptl.Pathol.Pharmakol.,197:233,1941

ISSEKUTZ,B.V.:Über die Wirkung der Gefässmitteln auf den Kreislauf der Extremitat.Arch.exptl.Pathol.Pharmakol.,199:233,1942.

JOHN,H.T.and WARREN,R.:The stimulus to collateral circulation. Surgery,49:14,1961.

KEITZER,W.P.,FRY,W.J.,KRAFT,R.O.and De WEESE,M.S.:Hemodynamic mechanism for pulse changes seen in occlusive vascular disease. Surgery,57:163,1965.

KEUL,J.,DOLL,E.and KEPPLER,D.:Energy Metabolism of human muscle, S.Karger,1972.

KIDD,G.L.and KUČERA,J.:The response of muscle spindles and tendon organs in rats to K^+.J.Physiol.,London,201:90,1969.

KJELLMER,I.:The role of potassium ions in exercise hyperaemia. Medna.exp.,5:56,1961.

KJELLMER,I.:The potassium ions as a vasodilator during muscular exercise.Acta Physiol.,Scand.,63:460,1965.

KJELLMER,I.and ODELRAM,H.:The effect of some physiological vasodilators on the vascular bed of skeletal muscle.Acta Physiol.Scand., 63:94,1965.

KROGH,A.:The Anatomy and Physiology of the Capillaries.New Haven: Yale Univ.Press,226,1922.

LAMBERT,J.:Modifications hémodynamiques dans la circulation musculaire aux stades précoces de l'obliteration artfielle exppérimentale.Arch.Int.Physiol.Bioch.,72:719,1964a.

LAMBERT,J.:Hémodynamique de la circulation artérielle par voie collatérale.Acta V.Internat.Angiolog.Congr.,T.III,Hémodynamique artérielles,9,1964b.

LAMBERT,J.and LAMBERT,P.J.:Haemodynamic changes induced by intra-arterial injections of vasodilator substances in the muscle circulation of the dog limb with experimental femoral artery occlusion.Angiologica,3:153,1966.

LAMBERT,J.and LAMBERT,P.J.:Untoward haemodynamic effects of intra-arterial injections of vasodilator drugs on the muscle circulation in the dog hind limb with experimental arterial occlusion. Angiology,18:145,1967.

LAMBERT,J.:Changements hémodynamiques pendant la phase précoce de l'établissement d'une circulation collatérale apres occlusion artérielle.VI.Congr.Internat.Angiol.,Barcelona,12-16 sept.,1967.

LAMBERT,J.:Haemodynamic patterns of the collateral circulation in the limbs.Acta Cardiologica,Suppl.XIII,103,1969.

LATSCHENBERGER,J.and DEAHNA,A.:Beiträge zur Lehre von der reflectorischen Erregung der Gefässmuskelen.Arch.Physiol.,12:157,1876.

LEARMONTH,J.:Collateral circulation,natural and artificial.Surg. Gynecol.Obstet.,90:385,1950.

LEONARDO,R.A.:Hystory of Surgery.New York,Froben Press,1943.

LEWIS,T.and GRANT,R.T.:Observations upon reactive hyperaemia in man.Heart,12:73,1925.

LEWIS,T.:The adjustment of blood flow to the affected limb in arteriovenous fistula.Clin.Sci.,4:277,1932-1942.

LIEBOW,A.A.,HALES,M.R.and LINDSKOG,G.E.:Enlargement of the bronchial arteries and their anastomoses with the pulmonary arteries in in bronchiectasis.Am.J.Pathol.,25:211,1949.

LIEBOW,A.A.,HARRISON,W.and HALES,M.R.:Experimental pulmonic stenosis.Bull.Intern.Assoc.Med.Museums,31:1,1950.

LIEBOW,A.A.,HALES,M.R.,BLOOMER,W.E.,HARRISON,W.and LINDSKOG,G.E.: Studies on the lung after ligation of the pulmonary artery.II. Anatomical changes.Am.J.Pathol.,26:177,1950.

LIEBOW,A.A.:Tumors of the lower respiratory tract.Fascicle 17, "Atlas of tumor Pathology".Washington,D.C.:Armed Forces Institute of Pathology,1952.

LIEBOW,A.A.:The bronchopulmonary venous collateral circulation with special reference to emphysema.Am.J.Pathol.,29:251,1953.

LIEBOW,A.A.:Situation which lead to changes in vascular patterns. In Handbook of Physiology(ed.DOW and HAMILTON),American Physiological Soc.,Washington,1963.

LINDGREN,E.R.:The transition process and other phenomena in viscous flow.Arch.Physik,12:1,1957.

LOEB,J.:Über die Entwicklung von Fischembryonen ohne Kreislauf. Pflügers Arch.Ges.Physiol.,54:525,1893.

LONGLAND,C.J.:The collateral circulation of the limb.Ann.Roy. Coll.Surg.Engl.,13:161,1953.

LORING,W.E.and LIEBOW,W.E.:Effect of bronchial collateral circulation on heart and blood volume.Lab.Invest.,3:175,1954.

MEREY,E.J.:La circulation du Sang.Paris:Masson,1881.

MATAS,R.:Arteriovenous Fistula and Commentaries.S.Clin.North America,2:1165,1922.

MAY,A.G.,DeWEESE,J.A.and ROB,C.G.:Hemodynamic effects of arterial stenosis.Surgery,53:513,1963.

McDONALD,D.A.:The velocity of blood flow in the rabbit aorta studied with high-speed cinematography.J.Physiol.,118:328,1952.

McDONALD,D.A.:Blood Flow in Arteries.Baltimore,The Williams and Wilkins Co.,Chap.2.,1960.

MELLANDER,S.,JOHANSSON,B.,GRAY,S.,JONSSON,O.,LUNDVALL,J.and LUNG,B.:The effects of hyperosmolarity on intact and isolated vascular smooth muscle.Possible role in exercise hyperaemia. Angiologica,4:310,1967.

MELLANDER,S.and JOHANSSON,B.:Control of resistance,exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.Pharnacol. Rev.,20:117,1968.

MERWIN,R.M.and ALGIRE,G.H.:The role of graft and host vessels in the vascularisation of grafts of normal and neoplastic tissue.J.Nat.Cancer Inst.,17:23,1956.

MILLER,H.and WILSON,G.M.:The measurement of blood flow by the local clearence of radioactive sodium.Brit.Heart J.,13:227, 1951.

MILLER,W.S.:The lung(2nd ed.).Springfield,III.:Thomas,1961.

MOORE,R.L.:Adaptation of the transparent chamber tehnique to the ear of the dog.Anat.Record,64:387,1936.

NEWTON,I.:Principia mathematica.The circular motion of liquids.Proposition LI,Theorem XXXIX.,1713.

NOTHNAGEL,H.:Über Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen.III.Abhandlung.Die Entstehung des Collateralkreislaufs.Z.Klin.Med.,15:42,1889.

OWEN,R.:Essays and observations by John Hunter.London,J.Van Voorst,1:126,1961.

PAPENHEIMER,J.R.:Vasoconstrictor nerves and oxygen consumption in the isolated perfused hind-limb muscles of the dog. J.Physiol.,London,99:182,1940.

PATEL,D.J.,GRENFIELD,J.C.and FRY,D.L.:In vivo pressure length-radius relationship of certain blood vessels in man and dog.In ATTINGER,E.O.:Pulsatile Blood Flow.New York.The Blakiston Division, McGraw-HillBook Company,1964.

PATTERSON,G.C.and SHEPHERD,J.T.:The effect of continuous infusions into the brachial artery of adenosine triphosphate,histamine and acetylcholine on the amount and rate of blood debt repayment following rhythmic exercise of the forearm muscles.Clin. Sci.,13:87,1954.

PAULIN,S.:Interarterial coronary anastomoses in relation to arterial obstruction demonstrated in coronary arteriography.Invest. Radiol.,2:147,1967.

POISEUILLE,J.L.M.:Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamèteres.Mém.Savant Étrangers,9:433,Paris,1846.

RATSCHOW,M.,Angiologie,Stuttgart,1959.

RAU,G.and SCHOOP,W.W.:Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes. Ärzneimittel Forsch.,14:192,1960.

RECKLINGHAUSEN,F.v.:Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung.Stuttgart,Enke,1883,

REDISH,W.,TANGCO,F.F.and SAUNDERS,C.H.:Peripheral Circulation in Health and Disease.New York,Grune and Stratton,1957.

REID,M.R.:Studies on Abnormal Arteriovenous Communications. Arch.Surg.,10:601,1925.

REID,M.R.:Abnormal arteriovenous communications,acquired and congenital.III.The effects of abnormal arteriovenous communications on the heart,blood vessels and other structures.Arch. Surg.,11:25,1925.

REYLNOLDS,O.:An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinuous,and the law of resistance in parallel channels. Physiol.Trans.,174:935,1883.

ROSS,A.:Poiseuille's law and its limitations in vascular systems. Med.Thorac.,19:224,1962.

ROSELL,S.and UVNÄS,B.:Vasomotor control of oxygen consumption in sceletal muscle.Acta Physiol.Scand.,175:Suppl.50,129,1960.

ROSENBERG,M.Z.and LIEBOW,A.A.:Effect of age,growth hormone, cortisone,and other factors on collateral circulation.A.M.A. Arch.Pathol.,57:89,1954.

SABIN,F.R.:Origin and development of primitive vessels of the chick and of the pig.Carnegie Inst.Wash.Publ.No.226,18:61,1917.

SALISBURY,P.F.,WEIL,P.and STATE,D.:Factors influencing collateral blood flow to the dog's lung.Circulation Research,5:303, 1957.

SALMON,M.:Arteries des Muscles des Membres et du Tronc.Masson et Cie,Paris,1933.

SALMON,M.:Arteres de la Peau.Masson et Cie,Paris,1936.

SALMON,M.:Marseille med.,76(1),433,1939.Cit.:RAU,G.and SCHOOP, W.W.:Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes.Ärzneimittel-Forsch.,14:192,1960.

SANDISON,J.C.A.:A new method for the microscopic study of living growing tissue by the introduction of a transparent chamber in the rabbit's ear.Anat.Record.,28:281,1924.

SCHAPER,J.,BORGERS,M.and SCHAPER,W.:Ultrastructure and histochemistry of developing intercoronary anastomosis.In Proc.5th Europ.Congr.Cardiol.,Athens,Hellenic Society of Cardiology, 1968.

SCHAPER,W.,HAGENEAU,A.and XHONNEUX,R.:Dvelopment af a collateral circulation on the pig and dog heart.Cardiologia,51:321, 1967.

SCHAPER,W.and VANDESTEENE,R.:Rate of growth of interarterial anastomoses in chronic coronary artery occlusion.Life Sci., 6:1673,1967.

SCHAPER,W.:Collateral circulation after experimental coronary artery occlusion.Acta Cardiol.suppl.,13:74,1969.

SCHAPER,W.,SCHAPER,J.,XHONNEUX,R.and VANDESTEENE,R.:Morphology of intercoronary anastomoses in chronic coronary artery occlusion.Cardiovasc.Res.,3:315,1969.

SCHAPER,W.:Ischemia-induced DNA-synthesis in coronary collateral vessels.Circulation,41-42,Suppl.III.:206,1970.

SCHAPER,W.,DE BRABANDER,M.and LEWI,P.:DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog.Circ.Res.,28:671,1971.

SCHOOP,W.und JAHN,W.:Entwicklungsstadien arterieller Kollateralen und ihre begriffliche Definition.Z.Kreislaufforsch.,50: 249,1961.

SCHROEDER,W.:Nutritive und nicht nutritive Skelettmuskeldurchblutung.Arch.Kreislaufforsch.,49:36,1966.

SCOTT,J.B.,RUDKO,M.,RADOWSKI,D.and HADDY,F.J.:Role of osmolarity K,H,Mg and O_2 in local blood flow regulation.Am.J.Physiol., 218:338,1970.

SEJRSEN,P.and TONNESEN,K.H.:Inert gas diffusion method for measurement of blood flow using saturation techniques.Comparison with directly measured blood flow in isolated gastrocnemius muscle of the cat.Circulat.Res.,22:679,1968.

SPALTEHOLTZ,W.:Die Verteilung der Blutgefasse im Muskel.Abhandl. Ges.Wiss.Göttingen Math.-physik.Kl.,14:509,1888.

STEFANI,A.:Della influenza del sistema nervoso sulla circolazione collaterale.Sperimentale,58:225,1886.

STRANDNESS,D.E.:Collateral circulation in clinical surgery.W.B. Saunders Company,1969.

SUGIURA,T.and FREIS,E.D.:Pressure pulse in small arteries.Circ. Res.,11:838,1962.

TALMA,S.:Über collaterale circulation.Pflügers Arch.,23:231,1880.

TANENBERG,J.:Frankf.Zschr.Path.,31:173,1925.Cit.:RAU,G.and SCHOOP,W.W.:Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes.Ärzneimittel-Forsch.,14:192,1960.

THOMA,R.:Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanic des Gefässystems.Stuttgart,Enke,1893.

THULESIUS,O.:Entwicklungsbedingungen der Kollateralzirkulation. Vasa,1:4,1972.

VIDONE,R.A.and LIEBOW,A.A.:Anatomical and functional studies of the lung deprived of pulmonary arteries and veins with an application in the therapy of transposition of the great vessels.Am. J.Pathol.,33:593,1957.

VÖLPEL,W.:Über die Entstechungsbedingungen des arteriollen Kollateralskreislaufes.Acta Biol.et Med.Ger.,3:557,1959.

ZIEGLER,E.:Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese der Riesenzellen.Würzburg,Staubinger,1875.

ZOOL,P.M.,WESSLER,S.and SCHLESINGER,M.J.:Interarterial coronary anastomoses in the human heart,with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia.Circulation,4:797,1951.

ZOOL,P.M.and NORMAN,L.R.:Effect of vasomotor drugs and of anemia upon interarterial coronary anastomoses.Circulation,6:832,1952.

ZWEIFACH,B.:Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis. Trans.,Third Conf.on Factors Regulating Blood Pressure.New York, Josiah Macy Jr.Foundation,1949.

WEBER,O.:Die gewebser Krankungen in Allgemeinen und ihre Ruckwirkung aufden Gesammtorganismus.Handb.d'allge u spec.,Chir., 1:27,1865.

WIEBEL,E.:Die Entstehung der Längsmuskulatur in den Ästen der A.bronchialis.Z.Zellforsch.,47:440,1958.

WIEBEL,E.:Early stages in the development of collateral circulation to the lung in the rat.Circulation Research,8:353,1960.

WEYRAUCH,H.B.and DE GARIS,C.F.:Normal and interrupted vascular patterns in the intestinal mesentery of the rat.An experimental study of collateral circulation.Am.J.Anat.,61:343,1937.

WIEDEMANN,G.:Ann.der Physik.99,221;Quoted by E.Hatschek,1928, in the viscosity of liquids,London,Bell,239,1856.

WILLIAMS,R.G.:The fate of minute blood vessels in omentum transplanted as autografts to the rabbit's ear.Ann.Record,116:495, 1953.

WILLIAMS,R.G.:Experiments on the growth of blood vessels in thin tissue and in small autografts.Anat.Record,133:465,1959.

WILKINSON,H.J.:Med.J.Australia,2:768,1929.

WINBLAD,J.N.,REEMTSMA,K.,VERNHET,J.L.,LAVILLE,L.P.and GREECH,O.: Etiologic mechanisms in the development of collateral circulation.Surgery,45:105,1959.

WOOD,D.A.and MILLER,M.:The role of the dual pulmonary circulation in various pathologic conditions of the lungs.J.Thoracic Surg.,7:694,1938.

WOOLLARD,H.H.and WEDDELL,G.J.:Anat.London,69:25,1934.Cit.:RAU,G. and SCHOOP,W.W.:Entwicklung des Kollaternal-kreislaufes.Ärzneimittel-Forsch.,14:192,1960.

WRIGHT,R.D.:The blood supply of abnormal tissues in the lung. J.Pathol.bacteriol.,47:489,1938.

YELLIN,E.L.:Laminar-turbulent transition process in pulsatile flow.Circ.Res.,19:791,1966.