

**KATEDRA I ZAKŁAD FIZJOLOGII
AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU**

Agata Przyborska

ROZPRAWA DOKTORSKA

**„Krażeńiowe i oddechowe odpowiedzi na ostrą hipoksję
u szczurów po uszkodzeniu bocznej części przegrody
przodomózgowia”**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Witold Juzwa

Gdańsk 2006

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	1
2. Cel pracy.....	6
3. Materiał i metody.....	7
4. Wyniki badań.....	11
4.1. Lokalizacja uszkodzenia bocznej części przegrody przodomózgowia.....	11
4.2. Parametry krążeniowe i oddechowe rejestrowane w warunkach kontrolnych (tj. przed hipoksją).....	11
4.2.1. Wartości średnie badanych parametrów.....	11
4.2.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami w warunkach kontrolnych.....	12
4.2.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych.....	12
4.3. Wpływ oddychania mieszkanką hipoksyczną na badane parametry krążeniowe i oddechowe.....	15
4.3.1. Wartości średnie badanych parametrów i ich zmiany wywołane hipoksją.....	15
4.3.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami na tle hipoksji.....	18
4.3.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych.....	22
4.4. Parametry krążeniowe i oddechowe rejestrowane w okresie posthipoksycznym.....	27
4.4.1. Wartości średnie badanych parametrów.....	27
4.4.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami w fazie posthipoksycznej.....	28
4.4.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych.....	30

5. Omówienie wyników i dyskusja.....	34
5.1. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w warunkach kontrolnych (tj. przed hipoksją).....	36
5.2. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w warunkach ostrej hipoksji.....	45
5.3. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w okresie posthipoksycznym.....	66
6. Wnioski.....	70
I. Wnioski faktograficzne.....	70
II. Wnioski interpretacyjne, postulatywne.....	71
7. Streszczenie.....	72
8. Piśmiennictwo.....	74
9. Tabele.....	89
10. Ryciny.....	120

Dodatkowy komplet tabel i rycin (w zakładce na końcu egzemplarza)

1. WSTĘP

Przegroda przezroczysta przodomózgowia (*septum pellucidum*), wraz z hipokampem, zakrętem przyhipokampowym, zakrętem obręczy i ciałem migdałowatym to główne struktury układu limbicznego. Wieloneuronalne systemy łączące elementy układu limbicznego ze strukturami śródmózgowia (krąg limbiczno-śródmózgowiowy) stanowią podstawę dla mechanizmów zapewniających właściwą pobudliwość ośrodków kierujących zachowaniem organizmu.

Przegroda przezroczysta przodomózgowia stała się przedmiotem zainteresowań fizjologów ponad 50 lat temu. Chociaż pierwsze doniesienia o zaburzeniach emocjonalnych w wyniku uszkodzeń struktur przodomózgowia u zwierząt pojawiły się już w latach 20-tych ubiegłego wieku, to dopiero Brady i Nauta, w 1953 r., opisali u szczurów tzw. syndrom septalny, objawiający się wysokim poziomem agresji i nadreaktywności emocjonalnej (*septal rage*) w wyniku elektrolitycznego uszkodzenia bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (9). Objawy syndromu septalnego spowodowane były wyłączeniem hamującego wpływu bocznej części przegrody przodomózgowia na ośrodki kierujące zachowaniem agresywnym w tylnym podwzgórzcu (5, 40). Opisywane zmiany reaktywności emocjonalnej zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia były najbardziej nasilone w trzecim dniu po uszkodzeniu, w kolejnych dniach stawały się coraz słabsze i zanikały całkowicie po około trzech tygodniach. Uszkodzenie bocznej części przodomózgowia stało się dobrym modelem badań nad powrotem funkcji w ośrodkowym układzie nerwowym (26).

Funkcjonalna anatomia bocznej okolicy przegrody przodomózgowia jest stosunkowo dobrze poznana. Obok ścisłych, dwukierunkowych połączeń ze środkową okolicą przegrody przodomózgowia i hipokampem, u wielu gatunków zwierząt wykazano topograficznie zorganizowaną, bezpośrednią projekcję z jąder bocznego *septum* do okolic obejmujących jądra pęczka przekątnego

i substancji nienazwanej, podwzgórza, jąder środkowych wzgórza i niektórych struktur pnia mózgu. Z tych samych źródeł pochodzą aferentne połączenia zwrotne (35, 69, 105, 106, 15, 74, 118).

Szeroko opisywany i dobrze udokumentowany jest udział bocznej części przegrody przodomózgowia w mechanizmach uczenia się i pamięci (109, 25, 82), ekspresji niepokoju i lęku (27, 70), a także w adaptacji do stresu (16, 86).

Boczna okolica przegrody przodomózgowia, wraz z innymi strukturami układu limbicznego, jest zaangażowana w modulowanie detekcji wielu bodźców sensorycznych (119), a także bierze udział w inicjowaniu różnych form zachowań, czego przykładem może być alarmowa wokalizacja u szczurów, której anatomicznym korelatem jest cholinergiczna projekcja z jąder nakrywki śródmózgowia do bocznej części przegrody przodomózgowia (8).

Stwierdzono także, że boczna okolica przegrody przodomózgowia jest ogniwem modulującym generowany w hipokampie rytm θ (82).

Wiele dowodów wskazuje na zaangażowanie bocznej części przegrody przodomózgowia w zróżnicowane anatomicznie i funkcjonalnie, wielokierunkowe pętle sprzężeń. Opisano udział bocznej części tej struktury przodomózgowia w transmisji o charakterze dopaminergicznym (1), cholinergicznym (28, 33), GABA-ergicznym (46, 113), glutaminergicznym (58, 131), adrenergicznym (41) czy serotonergicznym (7, 110). Wśród jąder przegrody przodomózgowia są neurony o różnej, zależnej od nawodnienia organizmu, koncentracji wazopresyny (12). Stwierdzono także obecność neuronów uwalniających oksytocynę w odpowiedzi na bodźce stresowe i regulujących w ten sposób aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (79).

Opisano ponadto wazopresynergiczną projekcję z ciała migdałowatego do bocznej okolicy przegrody, a topografia i gęstość tych połączeń pozostawała w związku z poziomem hormonów płciowych i sposobem reakcji na czynniki stresowe (55). Z gęstością tych połączeń ściśle skorelowane są także nie tylko międzyosobnicze, ale i międzygatunkowe różnice w poziomie agresji (123). Na uwagę zasługują również doniesienia o czynnościowym antagonizmie neuropeptydu Y i hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), stwierdzonym

w obrębie bocznej okolicy przegrody przodomózgowia u szczurów, w torowaniu i hamowaniu zachowań lękowych (51).

Szeroko opisane i dobrze udokumentowane jest zaangażowanie bocznej części przegrody przodomózgowia w ekspresję różnych form samczych zachowań seksualnych (39, 53, 68). Wiadomo również, że torowanie tych zachowań opiera się na aktywacji adrenergicznych α -receptorów, licznie reprezentowanych w tej części przodomózgowia (41).

Boczna okolica przegrody przodomózgowia bierze także udział w związanej z poziomem sterydowych hormonów płciowych kontroli metabolizmu i masy ciała (98, 52, 127). Zaangażowanie neuronów bocznej części przegrody przodomózgowia w przekazywanie sygnałów związanych z napędem głodowym do bocznego podwzgórza potwierdzają doniesienia o stwierdzonym, w obrębie tej struktury, wysokim poziomie urokortyny - peptydu indukującego m.in. anoreksję (122).

Można więc powiedzieć, że boczna okolica przegrody przodomózgowia jest źródłem fizjologicznej modulacji nie tylko behawioralnej ekspresji emocji, ale również neurosekrecji, pobierania pokarmu i zachowań seksualnych (107). Taka zdefiniowana, chociaż ciągle niejednoznaczna, rola bocznej części przegrody przodomózgowia, powinna zostać wzbogacona o zaangażowanie tej struktury w regulację układu sercowo-naczyniowego. Wskazują na to liczne, pośrednie i bezpośrednie, obustronne połączenia przegrody przodomózgowia ze strukturami ośrodkowego układu nerwowego o udowodnionej już roli w regulacji czynności serca i układu naczyniowego, takimi jak podwzgórze, hipokamp oraz układ siatkowaty mostu i rdzenia przedłużonego (48, 72, 90, 93, 94, 95, 97, 106, 121, 125, 131).

Doniesienia o wpływie przegrody przodomózgowia na reakcje naczyniowe i sercowe są często sprzeczne. Podczas elektrycznej stymulacji tej struktury obserwowano zmiany ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, a kierunek i wielkość tych zmian zależał od miejsca stymulacji, rodzaju narkozy i gatunku badanych zwierząt (11, 21, 14, 22). Z późniejszych badań Calaresu i wsp. wynika, że za hipotensję towarzyszącą elektrycznej stymulacji bocznej części przegrody przodomózgowia odpowiada transmisja z udziałem prążka rdzennego (*stria medullaris*), podczas gdy odpowiedzi hipertensyjne

przebiegały z udziałem środkowej części septum i pęczka środkowego przodomózgowia (*medial forebrain bundle*) (13).

Chemiczna mikrostymulacja bocznej i środkowej okolicy przegrody przodomózgowia DL-homocysteiną powodowała natomiast zawsze obniżenie ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju narkozy (uretan czy alfa-chloraloza) i sposobu oddychania zwierząt (oddychanie swobodne czy wentylacja kontrolowana), ale spadkom ciśnienia towarzyszyły różnokierunkowe zmiany częstości akcji serca (36).

Niektórzy badacze wskazywali na wiodącą rolę przegrody przodomózgowia w powstawaniu nadciśnienia indukowanego stresem (6). Stwierdzono także, że mikroiniekcja antagonistów receptorów muskarynowych do bocznej okolicy przegrody przodomózgowia powodowała obniżenie ciśnienia tętniczego u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem (96).

Udział bocznej okolicy przegrody przodomózgowia w regulacji układu sercowo - naczyniowego potwierdzają także eksperymenty, w których podczas ośrodkowej stymulacji cholinergiczej, u czuwających szczurów, obserwowano trwający około 30 minut wzrost średniego ciśnienia tętniczego. W reakcję tę, obok jąder wzgórza, niektórych jąder podwzgórza i ciała migdałowatego, zaangażowana była również boczna okolica przegrody przodomózgowia (49).

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano w wyniku mikroiniekcji do bocznej części przegrody przodomózgowia nie tylko acetylocholin, ale i bradykininy, angiotensyny II, noradrenaliny i serotoniny (85).

Wiele doniesień wskazuje, że boczna okolica przegrody przodomózgowia pozostaje w funkcjonalnym związku nie tylko z ośrodkowymi strukturami zaangażowanymi w reakcje sercowo-naczyniowe, ale otrzymuje również informacje ze źródeł obwodowych - spoczynkowa aktywność elektryczna neuronów w obrębie bocznej części przegrody ulegała zmianie zarówno podczas elektrycznej stymulacji nerwu zatokowego, jak i podczas pobudzenia baroreceptorów i chemoreceptorów (48, 72). Stwierdzono ponadto, że okolica przegrody przodomózgowia bierze udział w modulowaniu zmian częstości akcji serca w wyniku stymulacji obwodowych nerwów czuciowych (11).

Mimo że boczna część przegrody przodomózgowia pozostaje obiektem badań fizjologów od wielu już lat, a każde kolejne doniesienie jest dodatkową

ilustracją złożoności systemów neuronalnej modulacji, w których struktura ta bierze udział, stosunkowo niewiele wiadomo o zaangażowaniu tej okolicy przodomózgowia w regulację oddychania.

Zmiany oddychania podczas stymulacji bocznej części przegrody przodomózgowia, polegające na zmniejszeniu objętości oddechowej i zmniejszeniu częstości oddychania, opisywano u kotów w narkozie chloralozowej (21), podczas gdy u szczurów, zarówno w narkozie uretanowej, jak i chloralozowej częstość oddychania istotnie się zwiększała (14). Na zaangażowanie przegrody przodomózgowia w regulację oddychania wskazują także doświadczenia armeńskich fizjologów, którzy obserwowali zarówno nasilenie, jak i hamowanie aktywności opuszkowych neuronów oddechowych podczas pobudzenia tak bocznej, jak i środkowej części tej struktury przodomózgowia (4).

Pomimo że wspomniane powyżej doniesienia wskazują na niewątpliwy udział bocznej części przegrody przezroczystej przodomózgowia w regulacji układu krążenia i oddychania, określenie roli tej struktury, zwłaszcza w odniesieniu do wpływu na parametry układu oddechowego, wydają się być dalece niekompletne. Taka sytuacja skłoniła mnie do zbadania udziału bocznej części przegrody przodomózgowia w hierarchii mechanizmów związanych ze zmianami ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca i podstawowych parametrów układu oddechowego u szczurów w warunkach pobudzenia chemoreceptorów obniżoną prężnością tlenu w powietrzu oddechowym, a także w wyniku odbarczenia baroreceptorów zatokowych.

2. CEL PRACY

Przegroda przezroczysta przodomózgowia, funkcjonalny i anatomiczny element układu limbicznego, bierze udział w modelowaniu wzorców zachowań w wielu różnych sytuacjach. U szczurów boczna część przegrody przodomózgowia wpływa hamująco na ekspresję emocji awersyjnych, bierze udział w procesach uczenia się, i zapamiętywania oraz moduluje neurosekrecję, pobieranie pokarmu i zachowania seksualne. Fragmentaryczne dane potwierdzają również udział tej struktury przodomózgowia w regulacji układu sercowo-naczyniowego oraz oddychania u wielu gatunków zwierząt. Reakcje ze strony serca i naczyń, a także ze strony układu oddechowego, towarzyszące aktywacji bocznej części przegrody przodomózgowia, różniły się często zarówno kierunkiem, jak i wielkością.

Ponieważ w piśmiennictwie nie ma danych o roli struktur bocznej części przegrody przodomózgowia w odpowiedziach układu krążenia i układu oddechowego na hipoksję, niniejsza rozprawa poświęcona jest właśnie temu zagadnieniu. W szczególności celem badań jest uzyskanie odpowiedzi na pytania, czy badana część przegrody przodomózgowia bierze udział w:

1. kreowaniu spoczynkowej wartości ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca a także częstości i głębokości oddychania,
2. kształtowaniu odpowiedzi układu krążenia i układu oddechowego na ostrą hipoksję,
3. modulowaniu odpowiedzi układu krążenia i układu oddechowego na odbarczenie baroreceptorów zatokowych w warunkach spoczynkowych, podczas ostrej hipoksji i w okresie posthipoksycznym.

3. MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 30-tu szczurach, samcach, rasy Wistar o ciężarze ciała 320- 380 g, trzymanyh przez co najmniej 7 dni w pomieszczeniu o temperaturze otoczenia $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ i 12-to godzinnym cyklu oświetlenia. Zwierzęta miały wolny dostęp do wody i pokarmu.

Elektrolityczną lezję bocznej części przegrody przodomózgowia, po uśpieniu zwierzęcia Nembutalem w dawce 50 mg/kg, dokonywano obustronnie stosując prąd anodowy o natężeniu 1.5 mA przez 10 sekund. Anodę umieszczano w mózgu szczura przy pomocy aparatu Kopf'a zgodnie z następującymi koordynatami: 0,8 mm do przodu od bregmy, 0,6 mm w bok od linii środkowej i 5,5 mm w głąb poniżej powierzchni czaszki. Katodę stanowił metalowy klips przypięty do ogona zwierzęcia.

Tego samego dnia, u innego szczura o podobnej masie ciała, przeprowadzano lezję pozorną, stosując analogiczną procedurę i lokalizację elektrod, jednakże bez stosowania prądu. W ten sposób powstały dwie grupy: grupa 15-tu zwierząt z lezją rzeczywistą bocznej części przegrody przodomózgowia, zwana dalej grupą LS (Lezja Septum) i grupa 15-tu zwierząt z lezją pozorną bocznej części przegrody przodomózgowia, stanowiącą grupę kontrolną, nazywaną dalej PS (Pseudolezja Septum).

W czwartym dniu po lezji dwa szczury - po jednym z każdej grupy - poddawano eksperymentowi ostremu w narkozie uretanowej, stosując uretan dootrzewnowo, w dawce 1g/kg masy ciała. Schematyczny układ poszczególnych elementów zestawu pomiarowego przedstawia rycina 1. Do odstoniętej lewej tętnicy udowej wprowadzano kaniulę, wypełnioną roztworem fizjologicznym z dodatkiem heparyny (150 j.m./kg), połączoną poprzez czujnik ciśnienia typu Statham P23Db z miernikiem ciśnienia typu MCK 4011S w celu rejestracji obwodowego ciśnienia tętniczego (skurczowego, rozkurczowego i średniego) oraz częstości akcji serca. Następnie odstaniano i kaniulowano prawą tętnicę udową, z której

czterokrotnie podczas całego eksperymentu pobierano po 80 μ l krwi do kapilary w celu określenia prężności tlenu (PaO_2), dwutlenku węgla (PaCO_2) i pH krwi tętniczej. Pomiarów tych dokonywano aparatem Plastomed 205 używając elektrod firmy Corning.

Obydwie tętnice szyjne wspólne izolowano delikatnie. Prawą kaniulowano w kierunku dogłowym i poprzez czujnik ciśnienia typu Statham P23Db i miernik ciśnienia MCK 4011S rejestrowano ciśnienie w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej (skurczowe, rozkurczowe i średnie), zwane dalej ciśnieniem szyjnym. Pod lewą tętnicą szyjną wspólną podkładano bawełnianą nitkę - umożliwiła ona delikatne uniesienie tętnicy i zaciśnięcie jej, przy pomocy zacisku, w celu wywołania odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych.

Zwierzęta tracheotomizowano, a w rurce tracheotomijnej umieszczano czujnik przepływu powietrza produkcji własnej (zaprojektowany i skonstruowany w Zakładzie Fizjologii AM w Gdańsku przez mgr. inż. Sławomira Zalewskiego i dr. Wojciecha Nierodę) umożliwiający pomiar częstości oddychania i wentylacji minutowej.

Czujnik to 15 milimetrowa metalowa rurka średnicy 5 mm. W połowie jej długości, w odległości 4 mm, umieszczono dwa odgałęzienia. Przy pomocy kompensowanego termicznie czujnika ciśnienia o wysokiej czułości mierzono, w sposób ciągły, różnicę ciśnień pomiędzy odgałęzieniami. Zastosowane oprogramowanie dokonywało linearyzacji pomiarów i przetwarzało sygnał różnicy ciśnień na ciągły pomiar przepływu powietrza. Kalibracji zestawu dokonano w oparciu o wymuszony przepływ powietrza, o zakresie częstotliwości i charakterystyce objętościowej typowej dla szczurów o masie ciała od 300 do 400 g., podawanych w piśmiennictwie (Cragg 1982). Czujnik pozwalał zwierzętom na spokojne oddychanie, a jego niewielkie rozmiary nie zwiększały istotnie przestrzeni martwej.

Podczas całego eksperymentu ostrego utrzymywano temperaturę ciała zwierząt na poziomie $37^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$ przy pomocy zestawu Biometr BM 101, z termometrem umieszczanym w odbytnicy zwierzęcia.

Badane zmienne układu krążenia (ciśnienie obwodowe skurczowe, rozkurczowe i średnie oraz częstość akcji serca) i oddechowego (wentylacja

minutowa i częstość oddychania) były rejestrowane w sposób ciągły, przy użyciu komputera oraz dwukanałowych rejestratorów TZ 21 S, a zastosowane oprogramowanie pozwalało na analizę zebranych danych w dowolnych odstępach.

Każdy eksperyment ostry składał się z trzech etapów [rycina 2]: ETAP I - nazywany dalej kontrolnym lub spoczynkowym - po zakończeniu procedur operacyjnych i ustabilizowaniu się wartości wszystkich rejestrowanych zmiennych w celu oceny efektywności wentylacji i stanu zwierzęcia pobierano próbkę krwi (próbka A) i określano PaO_2 , PaCO_2 i pH. Następnie, po dalszych ok. 10 minutach rejestracji badanych zmiennych wywoływano odruch na odbarczenie baroreceptorów poprzez zaciśnięcie lewej tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę, określając tę interwencję jako CC I (carotid clamping I).

ETAP II - nazywany dalej okresem hipoksji - w którym poprzez rurkę tracheotomijną podawano zwierzętom do oddychania mieszkankę gazową O_2 i N_2 , w której ciśnienie parcjalne tlenu wynosiło 70 mm Hg.

W tej fazie eksperymentu dwukrotnie, w 4. i 9. minucie oddychania mieszkanką hipoksyczną, pobierano próbki krwi (próbka B i C) w których określano PaO_2 , PaCO_2 i pH.

Pomiędzy piątą a szóstą minutą oddychania mieszkanką hipoksyczną, wywoływano odruch na odbarczenie baroreceptorów zatokowych, określając tę interwencję jako CC II (carotid clamping II).

ETAP III - określany jako posthipoksyczny - w którym rejestrowano badane zmienne podczas ponownego oddychania powietrzem atmosferycznym. W czwartej minucie wywoływano odruch na odbarczenie baroreceptorów CCIII (carotid clamping III). Etap III kończono pobieraniem ostatniej, czwartej próbki krwi (próbka D) w celu zanalizowania w niej PaO_2 , PaCO_2 i pH.

Po zakończeniu eksperymentu zwierzęta zabijano poprzez podanie uretanu w dawce 10g/kg do tętnicy udowej, poprzez kaniulę połączoną uprzednio z czujnikiem ciśnienia. Zwierzętom z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia wyjmowano mózg i umieszczano go w formalinie. Po 7. dniach przekroje mózgu (o grubości 30 μm), uzyskane przy pomocy mikrotomu mroźniowego, barwiono fioletem krystalicznym i oglądano pod

mikroskopem. Efekty uszkodzeń lokalizowano w oparciu o atlas stereotaktyczny mózgu szczura (81). U 13-tu spośród 15-tu zwierząt lezje, zlokalizowane w bocznej części przegrody przodomózgowia miały zbliżony zasięg i obejmowały głównie środkową i brzuszную część tej struktury [rycina 3]. Dwa szczury wyłączono z dalszych analiz ze względu na zbyt mały (w stosunku do pozostałych zwierząt) zakres uszkodzeń w obrębie bocznego septum.

Z zebranych danych wybrano do analizy i wnioskowania: średnie obwodowe ciśnienie tętnicze (P_o), średnie ciśnienie szyjne (P_s), częstość akcji serca (HR), częstość oddychania (f) i wentylację minutową (V_e) oraz - obliczoną na podstawie wentylacji minutowej i częstości oddychania - objętość oddechową (V_t).

Wartości powyższych zmiennych analizowano w wybranych „punktach” eksperymentu:

a) dotyczących wpływu hipoksji:

h0 - tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej,

h1, h2, h3 - w kolejnych (1., 2. i 3.) minutach hipoksji,

h7, h8, h9 - w 7., 8. i 9. minucie hipoksji,

ah1, ah2, ah3 - w kolejnych (1., 2. i 3.) minutach podczas ponownego oddychania powietrzem atmosferycznym,

b) dotyczących każdej z trzech interwencji zamykania tętnicy szyjnej wspólnej (CCI, CCII, CCIII):

w - tuż przed każdorazowym zamknięciem tętnicy

mx - podczas maksymalnie wyrażonej odpowiedzi odruchowej.

Badane zmienne analizowano stosując testy t-Studenta, test nieparametryczny U Manna-Whitney'a oraz przeprowadzając analizę regresji.

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Lokalizacja uszkodzenia bocznej części przegrody przodomózgowia

Elektrolityczną lezję bocznej części przegrody przodomózgowia (lateral septum) przeprowadzano zgodnie z procedurą opisaną w rozdziale „Materiał i metody”. Oceny stopnia zniszczenia bocznej części przegrody przodomózgowia w wyniku rzeczywistej lezji elektrolitycznej dokonywano po 7-miu dniach przechowywania mózgow zwierząt zabitych po zakończeniu eksperymentu ostrego w formalinie. Przekroje mózgow (o grubości 30 μm) barwiono i oglądano pod mikroskopem, lokalizując efekty uszkodzeń w oparciu o atlas stereotaktyczny mózgu szczura (81). Szczegółowej analizie poddano wyniki uzyskane w eksperymentach przeprowadzonych tylko na tych szczurach - a było ich 13 spośród 15-tu z wykonaną lezją - , u których lezje były zlokalizowane w bocznej części przegrody przodomózgowia i obejmowały głównie środkową i brzuszную część tej struktury. Tak powstała grupa LS - zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia i grupa PS - zwierząt kontrolnych, którym wykonano rzekomą lezję tej struktury. Lokalizację lezji przedstawiono na rycinie 3.

4.2. Parametry krążeniowe i oddechowe rejestrowane w warunkach kontrolnych (tj. przed hipoksją)

4.2.1. Wartości średnie badanych parametrów

W warunkach kontrolnych, tj. przed rozpoczęciem pierwszej procedury doświadczalnej, czyli zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę, u zwierząt z uszkodzeniem w obrębie bocznej części przegrody przodomózgowia (grupa LS) stwierdzono istotnie niższe niż u zwierząt z grupy kontrolnej (PS) średnie wartości spoczynkowego ciśnienia tętniczego (P_0) oraz ciśnienia mierzonego w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej

(Ps), jak również wolniejszą, chociaż nieistotnie statystycznie, akcję serca (HR) [tabele H-1, H-2, H-3; ryciny 16, 17 i 18].

Średnie spoczynkowe wartości parametrów oddechowych, tj. wentylacji minutowej (V_e), częstości oddychania (f) oraz objętości oddechowej (V_t) nie różniły się istotnie w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabele H-4, H-5, H-6; ryciny 19, 20, 21]. Pomiędzy zwierzętami obydwu grup nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w prężności tlenu (PaO_2), prężności dwutlenku węgla ($PaCO_2$) oraz pH krwi tętniczej w próbkach krwi pobranych po zakończeniu procedury operacyjnej i ustabilizowaniu się badanych parametrów [próbka A, tabela A-1].

4.2.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami w warunkach kontrolnych

W warunkach kontrolnych zarówno w grupie PS, jak i LS stwierdzono istotne korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) i ciśnieniem szyjnym (P_s) [tabela J-1], natomiast w żadnej z badanych grup zwierząt nie stwierdzono korelacji pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) a częstością akcji serca (HR) [nie ujęto w tabeli].

W warunkach kontrolnych w żadnej z badanych grup zwierząt (PS i LS) nie stwierdzono także korelacji pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f) [tabela J-2].

4.2.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych

Zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę w warunkach kontrolnych (CCI) spowodowało istotne statystycznie zwiększenie ciśnienia obwodowego (P_o) i obniżenie ciśnienia szyjnego (P_s), a wielkości tych zmian (czyli ΔP_o i ΔP_s) były bardzo podobne w grupie kontrolnej (PS) i w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) [tabele H-1 i H-2, ryciny 16 i 17].

Należy przy tym zaznaczyć, że wartości wyjściowe (tj. przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej) ciśnienia obwodowego (P_{o_w}) były

istotnie niższe w grupie LS niż w grupie PS, a różnica ta pozostawała istotna również po zamknięciu prawej tętnicy szyjnej wspólnej (P_{mx}) [tabela H-1, rycina 16]

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) zmianom ciśnienia indukowanym zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej towarzyszyło zwiększenie częstości akcji serca (HR), a wielkość tej zmiany, czyli ΔHR , nie była różna w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) i kontrolnej (PS) [tabela H-3, rycina 18].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) wykazano istnienie korelacji pomiędzy wyjściowymi (tj. rejestrowanymi tuż przed zamknięciem tętnicy) wartościami ciśnienia obwodowego (P_{ow}), ciśnienia szyjnego (P_{sw}) oraz częstości akcji serca (HR_w) a wartościami maksymalnymi tych zmiennych (P_{omx} , P_{smx} i HR_{mx}) uzyskanymi w następstwie zamknięcia [tabela I-1, I-2, I-3].

Analizując korelacje pomiędzy wartościami wyjściowymi ciśnienia obwodowego, ciśnienia szyjnego i częstości akcji serca (P_{ow} , P_{sw} i HR_w) a zmianami tych parametrów w odpowiedzi na zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej, czyli ΔP_o , ΔP_s i ΔHR w warunkach kontrolnych (CCI) stwierdzono:

- brak korelacji pomiędzy P_{ow} a ΔP_o , a także pomiędzy HR_w a ΔHR w obydwu grupach zwierząt (PS i LS);
- wysoką, ujemną korelację pomiędzy P_{sw} a ΔP_s zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela I-7].

W obydwu grupach zwierząt podczas maksymalnej odpowiedzi odruchowej indukowanej odbarczeniem baroreceptorów zatokowych w CCI stwierdzono obecność korelacji pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) i szyjnym (P_s) - występującą także tuż przed wywołaniem odruchu [tabela J-1].

Ani w grupie PS, ani w grupie LS nie stwierdzono korelacji pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) i ciśnienia szyjnego (ΔP_s).

W żadnej z badanych grup zwierząt podczas realizowania się odruchu na odbarczenie baroreceptorów w warunkach kontrolnych (CCI) nie stwierdzono korelacji pomiędzy bezwzględnymi wartościami ciśnienia obwodowego (P_{omx}) i częstości akcji serca (HR_{mx}), podczas gdy korelacja

pomiędzy wielkościami zmian Po i HR indukowanych zamknięciem tętnicy, czyli korelacja pomiędzy ΔPo a ΔHR , była obecna zarówno w grupie PS, i LS [tabela I-9].

Zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej podczas pierwszej tego typu interwencji w przebiegu eksperymentu (CCI) towarzyszyły również (nieistotnie statystycznie) zmiany parametrów oddechowych: zmniejszenie objętości oddechowej (V_t) i zwiększenie częstości oddychania (f) dające w efekcie zwiększenie wentylacji minutowej (V_e). Wielkości wymienionych zmian czyli ΔV_t , Δf i ΔV_e nie były istotnie różne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela H-4, H-5, H-6].

Korelacja pomiędzy wyjściową wentylacją minutową (V_{e_w}) a wentylacją minutową maksymalną ($V_{e_{mx}}$), w czasie zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej, była obecna **tylko** u zwierząt z lezją bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS) [tabela I-4].

Korelacje pomiędzy objętością oddechową wyjściową (V_{t_w}) a objętością oddechową maksymalną ($V_{t_{mx}}$), indukowaną odbarczeniem baroreceptorów, stwierdzono zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela I-6].

Korelacje pomiędzy wyjściową częstością oddychania (f_w) a częstością oddychania indukowaną zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej (f_{mx}) nie występowały ani w grupie kontrolnej (PS), ani w grupie zwierząt poddanych lezji bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS) [tabela I-5].

W żadnej z badanych grup zwierząt (PS i LS) nie stwierdzono korelacji pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f) w czasie maksymalnych zmian tych parametrów po zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej ($V_{t_{mx}}$ i f_{mx}) [tabela J-2].

Korelację pomiędzy wielkościami zmian częstości oddychania (Δf) i objętości oddechowej (ΔV_t) indukowanych zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej stwierdzono tylko w grupie szczurów z lezją bocznej części przegrody przodomózgowia (LS) [tabela I-10].

4.3. Wpływ oddychania mieszkanką hipoksyczną na badane parametry krążeniowe i oddechowe

4.3.1. Wartości średnie rejestrowanych parametrów i ich zmiany wywołane hipoksją

Podanie zwierzętom do oddychania normokapnicznej mieszanki hipoksycznej na 9 minut wywołało reakcję ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, charakteryzującą się: obniżeniem średniego ciśnienia tętniczego (P_o) [tabela B-1, rycina 4], obniżeniem ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej (P_s) [tabela B-2, rycina 5], przyspieszeniem akcji serca (HR) [tabela B-3, rycina 6], oraz zwiększeniem wentylacji minutowej (V_e) [tabela B-4, rycina 7] i częstości oddychania (f) [tabela B-5, rycina 8]. Objętość oddechowa (V_t) nie ulegała istotnym zmianom [tabela B-6, rycina 9].

A. Prężność tlenu (PaO_2), dwutlenku węgla ($PaCO_2$) i pH

Prężność tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) pobranej pod koniec pierwszej fazy hipoksji, czyli po 3-ch minutach oddychania mieszkanką hipoksyczną (punkt B w przebiegu eksperymentu), obniżyła się do ok. 40 mm Hg, a prężność dwutlenku węgla ($PaCO_2$) do ok. 30 mm Hg, zarówno w grupie zwierząt z leżą przegrody przodomózgowia (LS), jak i w grupie kontrolnej (PS). Podobne wartości PaO_2 i $PaCO_2$ stwierdzono we krwi tętniczej obydwu grup zwierząt pobranej pod koniec drugiej fazy hipoksji (punkt C w przebiegu eksperymentu). Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy grupą PS i LS w wartościach pH krwi tętniczej pobranej w punktach B i C w przebiegu eksperymentu [próbka B i C, tabela A-1].

B. Cięśnienie tętnicze obwodowe (P_o)

Obwodowe ciśnienie tętnicze obniżało się stopniowo w miarę oddychania mieszkanką hipoksyczną i, podobnie jak w spoczynku prawie w całym przebiegu eksperymentu, było niższe w grupie zwierząt z uszkodzoną

boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) niż w grupie kontrolnej (PS); tylko w dziewiątej minucie hipoksji i w pierwszej minucie fazy posthipoksycznej różnica pomiędzy średnią wartością P_o w grupie PS i LS nie była istotna statystycznie. W obydwu grupach zwierząt najniższe wartości ciśnienia obwodowego zarejestrowano w ostatniej, dziewiątej minucie oddychania mieszkanką [tabela B-1, rycina 4].

Obniżenie ciśnienia tętniczego (ΔP_o) pod wpływem mieszanki hipoksycznej (obliczone w odniesieniu do ciśnienia wyjściowego) w pierwszej fazie hipoksji (pierwsze trzy minuty oddychania mieszkanką), było podobne u zwierząt obydwu grup (PS i LS), podczas gdy w drugiej fazie hipoksji (minuta 7., 8. i 9.) ΔP_o była istotnie mniejsza u zwierząt z leżą przegrody przodomózgowia (LS) [tabela C-1, rycina 10].

C. Ciśnienie w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (P_s)

Ciśnienie w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej, nazywane w uproszczeniu ciśnieniem szyjnym (P_s), w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) obniżało się stopniowo podczas oddychania mieszkanką hipoksyczną, a stwierdzona w warunkach spoczynkowych istotna różnica w wartościach P_s pomiędzy grupą PS a grupą LS pozostawała istotna tylko w pierwszej fazie hipoksji (h1-h3) [tabela B-2, rycina 5].

Obniżenie ciśnienia szyjnego (P_s) (w stosunku do poziomu spoczynkowego), spowodowane oddychaniem mieszkanką hipoksyczną, czyli ΔP_s , było mniejsze w grupie zwierząt z uszkodzoną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) niż w grupie kontrolnej (PS) w kolejnych minutach hipoksycznej fazy eksperymentu, a różnica ta była istotna statystycznie tylko w 8-ej i 9-ej minucie hipoksji [tabela C-2, rycina 11].

D. Częstość akcji serca (HR)

Częstość akcji serca (HR), w warunkach spoczynkowych niższa, chociaż nieistotnie statystycznie, w grupie LS, przyspieszyła się po przejściu na oddychanie mieszkanką hipoksyczną u obu grup zwierząt (PS i LS), przy czym,

zarówno w grupie PS jak i LS, przyspieszenie to było istotne tylko w ciągu trzech pierwszych minut hipoksji [tabela B-3, rycina 6].

Pomiędzy grupą zwierząt z zachowaną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (PS) a grupą zwierząt z uszkodzeniem tej struktury (LS) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian częstości akcji serca (ΔHR) indukowanych podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej [tabela C-3, rycina 12].

E. Wentylacja minutowa (V_e)

Podanie zwierzętom do oddychania mieszanki hipoksycznej wyraźnie zwiększało wentylację minutową (V_e) w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela B-4, rycina 7], a zwiększenie to realizowało się poprzez znaczne i istotne statystycznie przyspieszenie częstości oddychania (f) [tabela B-5, rycina 8] przy braku istotnych zmian objętości oddechowej (V_t) [tabela B-6, rycina 9].

W pierwszej fazie hipoksji (1., 2. i 3. minuta oddychania mieszanką hipoksyczną) wentylacja minutowa (V_e) była istotnie większa w grupie kontrolnej (PS) niż w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS), podczas gdy w drugiej fazie hipoksji (minuta 7., 8. i 9.) wartości wentylacji w obu grupach zwierząt (PS i LS) były podobne [tabela B-4, rycina 7]. Różnica pomiędzy wentylacją minutową początkową (w punkcie h_0) a wentylacją w kolejnych minutach hipoksji, czyli ΔV_e , w pierwszej fazie hipoksji była statystycznie istotnie mniejsza u zwierząt z leżą okolicy przegrody przodomózgowia (LS) niż w grupie kontrolnej (PS). Natomiast w fazie drugiej ΔV_e nie różniła się w obydwu grupach zwierząt [tabela C-4, rycina 13].

F. Częstość oddychania (f)

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) maksymalne przyspieszenie oddychania obserwowano w pierwszej fazie hipoksji (1., 2. i 3. minuta oddychania mieszanką hipoksyczną). W drugiej fazie hipoksji (7., 8 i 9. minuta) częstość oddychania była nadal większa niż wyjściowa (czyli w pun-

kie h0), ale mniejsza niż w pierwszej fazie odpowiedzi hiperwentylacyjnej na hipoksję [tabela B-5, rycina 8]. Wielkości zmiany częstości oddychania indukowane oddychaniem mieszaną hipoksyczną (Δf) były bardzo zbliżone w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela C-5, rycina 14].

G. Objętość oddechowa (V_t)

Podczas 9. minut oddychania mieszaną hipoksyczną nie zaobserwowano istotnych zmian objętości oddechowej (V_t) ani w grupie zwierząt z zachowaną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (PS), ani w grupie zwierząt z uszkodzeniem w obrębie tej struktury (LS). [tabela B-6 i C-6, rycina 9 i 15].

4.3.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami na tle hipoksji

A. Korelacje pomiędzy wartością wyjściową ciśnienia tętniczego (P_o w punkcie h0) a wartościami tego ciśnienia w poszczególnych minutach oddychania mieszaną hipoksyczną były zachowane przez cały czas trwania eksperymentu w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS), natomiast w grupie kontrolnej (PS) zostały zniesione w drugiej fazie hipoksji [tabela D-1].

Ujemne korelacje pomiędzy wyjściową wartością ciśnienia tętniczego (P_o), a wielkością zmiany tego ciśnienia, czyli ΔP_o , były wysoce istotne w kolejnych minutach eksperymentu w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS), podczas gdy w grupie kontrolnej (PS) podobne korelacje ujawniły się dopiero w drugiej fazie hipoksji (h7, h8, h9). Na uwagę ponadto zasługuje fakt, że skłony zależności $\Delta P_o/P_o$, których wyrazicielem są współczynniki „a” równań regresji, różnią się statystycznie istotnie między grupami PS i LS [tabela E-1].

B. Korelacje pomiędzy wyjściową wartością ciśnienia szyjnego (P_s w punkcie h0) a wartościami tego ciśnienia w kolejnych minutach oddychania mieszaną hipoksyczną były zachowane w grupie zwierząt poddanych lezji bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS) przez cały czas trwania

eksperymentu, natomiast w grupie kontrolnej (PS) zostały zniesione w drugiej fazie hipoksji [tabela D-2].

W grupie zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) stwierdzono wysoce istotne statystycznie, ujemne korelacje pomiędzy spoczynkową wartością ciśnienia szyjnego (P_s w punkcie h_0) a zmianą tego ciśnienia, czyli ΔP_s , w kolejnych minutach hipoksji, podczas gdy w grupie kontrolnej (PS) korelacje te pozostawały istotne tylko od drugiej do dziewiątej minuty hipoksji. Należy zwrócić uwagę na statystyczną istotnie międzygrupową (PS i LS) różnicę pomiędzy nachyleniem linii regresji (istotne różnice między współczynnikami „a” równania regresji) [tabela E-2].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) podczas kolejnych minut oddychania mieszkanką hipoksychną stwierdzono (występującą także w warunkach kontrolnych, (tj. przed hipoksją) wysoką, dodatnią korelację pomiędzy wartościami ciśnienia obwodowego (P_o) i szyjnego (P_s) [tabela F-1]. Podobnie, w obydwu grupach zwierząt, stwierdzono istotną korelację pomiędzy indukowanymi hipoksją wielkościami zmian ciśnienia obwodowego (ΔP_o) i szyjnego (ΔP_s) w kolejnych minutach hipoksji [tabela G-1].

C. Korelacje pomiędzy wyjściową częstością akcji serca (czyli HR w punkcie h_0) a częstością akcji serca indukowaną mieszkanką hipoksychną (w kolejnych punktach eksperymentu) były obecne zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela D-3].

Ujemne korelacje pomiędzy wyjściową wartością częstości akcji serca (HR w punkcie h_0) a wielkością zmiany tej częstości wywołaną mieszkanką hipoksychną, czyli ΔHR , były obecne tylko w grupie kontrolnej (PS) i tylko w pierwszej fazie hipoksji (pierwsze trzy minuty oddychania mieszkanką hipoksychną) [tabela E-3].

Korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) a częstością akcji serca (HR) stwierdzono u zwierząt z grupy kontrolnej (PS) tylko w 8. minucie hipoksji, a u zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia w kolejnych trzech minutach (7., 8. i 9.) drugiej fazy hipoksji [tabela F-2].

D. Korelacja pomiędzy wentylacją minutową spoczynkową (czyli V_e w punkcie h_0) a wentylacją rejestrowaną w czasie oddychania mieszkanką hipoksyczną, obecne przez cały czas trwania eksperymentu w grupie szczurów poddanych lezji okolicy przegrody przodomózgowia (LS), w grupie kontrolnej (PS) uległa przejściowemu zniesieniu w drugiej fazie hipoksji [tabela D-4]. Na uwagę ponadto zasługuje fakt, że pomimo zbliżonych dla obydwu grup zwierząt (PS i LS) wartości współczynnika „r” skłony opisywanej relacji (wartości współczynnika „a”) różnią się statystycznie istotnie.

Ujemną korelację pomiędzy wartością spoczynkową wentylacji minutowej (V_e w punkcie h_0) a zmianą tej wentylacji spowodowaną mieszkanką hipoksyczną (ΔV_e) stwierdzono w fazie hipoksji tylko u zwierząt z uszkodzoną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) [tabela E-4].

E. Korelacje pomiędzy spoczynkową częstością oddychania (f w punkcie h_0) a częstością oddychania indukowaną mieszkanką hipoksyczną w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przodomózgowia (LS) były obecne przez cały czas oddychania mieszkanką hipoksyczną, podczas gdy w grupie kontrolnej ujawniły się wyłącznie w drugiej fazie hipoksji [tabela D-5].

Zanalizowano również korelację pomiędzy wyjściową częstością oddychania (f w punkcie h_0) a zmianą tej częstości na tle hipoksji (Δf), która była istotna tylko u zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) i tylko w 7. i 8. minucie hipoksji [tabela E-5]. Ze względu na jej słabą istotność i obecność tylko w „dwóch punktach” eksperymentu nie stanowiła ona podstaw do wnioskowania.

F. Korelacja pomiędzy wyjściową objętością oddechową (V_t w punkcie h_0) a objętością oddechową w czasie oddychania mieszkanką hipoksyczną nie występowała w grupie kontrolnej (PS), natomiast w grupie szczurów z lezją bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS) takie korelacje były istotne zarówno podczas hipoksji, jak i w fazie posthipoksycznej [tabela D-6].

Korelacja pomiędzy spoczynkową wartością objętości oddechowej (V_t

w punkcie h0) a wartościami ΔV_t w kolejnych minutach eksperymentu, obecna w obydwu grupach badanych zwierząt (PS i LS) w pierwszych minutach oddychania mieszkanką hipoksyczną, w grupie kontrolnej (PS) uległa zniesieniu w drugiej fazie hipoksji, a w grupie zwierząt z uszkodzoną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) już w trzeciej minucie hipoksji [tabela E-6].

G. Inne zależności pomiędzy rejestrowanymi zmiennymi oddechowymi

W analizie zależności pomiędzy zmiennymi oddechowymi podczas odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję na uwagę zasługuje korelacja pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f). Korelacja ta, obecna w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej (a nie ujawniająca się w warunkach kontrolnych, *vide supra*) w pierwszej fazie hipoksji (a jest to faza maksymalnych odpowiedzi oddechowych) różnicuje porównywane grupy zwierząt (PS i LS). I tak, bodziec hipoksyczny nasila tę korelację w grupie szczurów poddanych lezji bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS), a znosi w grupie kontrolnej (PS) [tabela F-3].

Pomiędzy grupą PS a LS stwierdzono także różnice w ujawnianiu się kolejnej korelacji pomiędzy parametrami układu oddechowego, a mianowicie korelacji pomiędzy indukowanymi bodźcem hipoksycznym wielkościami zmian objętości oddechowej (ΔV_t) i częstości oddychania (Δf). I tak, w grupie PS korelacja ta była obecna w kolejnych minutach hipoksji, zaś nie ujawniła się podczas hipoksji w grupie szczurów poddanych lezji bocznej części przegrody przodomózgowia (LS) [tabela G-2].

H. Korelacje pomiędzy zmiennymi oddechowymi a krążeniowymi

W tej grupie analiz należy zwrócić uwagę na obecne tylko w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS), ujemne i istotne statystycznie, korelacje pomiędzy wielkością odpowiedzi wentylacyjnej na bodziec hipoksyczny (ΔV_e) a wielkością o jaką obniżyło się ciśnienie w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej w wspólnej lewej (ΔP_s) [tabela G-3]. Podobna, niezbyt wysoka, ale istotna statystycznie, korelacja

pomiędzy wielkością przyrostu wentylacji podczas oddychania mieszaną hipoksyzną (ΔV_e) a wartością o jaką obniżyło się ciśnienie obwodowe (ΔP_o), nie występująca w grupie kontrolnej (PS), w grupie zwierząt po lezji bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS) ujawniła się w drugiej fazie hipoksji (7., 8. i 9. minuta) [tabela G-4].

I. Inne korelacje nie zamieszczone w tabelach

Oprócz wymienionych powyżej korelacji, które uznałam za ważne dla interpretacji uzyskanych wyników i pomocne w nakreśleniu koncepcji o roli bocznej części przegrody przodomózgowia w regulacji krążenia i oddychania, w trakcie szczegółowej analizy wyników ujawniły się (bądź nie) ponadto korelacje uznane przeze mnie za mniej istotne; mimo to, aby zachować pełnię obrazu uzyskanych wyników przedstawiam je poniżej.

I.1. Podczas hipoksji ani w grupie PS, ani LS nie stwierdzono występowania korelacji pomiędzy wielkościami zmian częstości akcji serca (ΔHR) i ciśnienia obwodowego (ΔP_o) (korelację tę stwierdzono tylko w grupie kontrolnej (PS) i tylko w posthipoksyicznej fazie eksperymentu).

I.2. Z analizy korelacji pomiędzy zmianami objętości oddechowej (ΔV_t) a zmianami wentylacji minutowej (ΔV_e) wynika, że korelacja pomiędzy tymi zmiennymi występuje tylko w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) i tylko w drugiej i trzeciej minucie hipoksji.

I.3. Zanalizowano ponadto korelacje pomiędzy zmianą częstości oddychania (Δf) a zmianą wentylacji minutowej (ΔV_e) - korelacja ta w grupie kontrolnej (PS) uległa przejściowemu zniesieniu w drugiej i trzeciej minucie hipoksji, natomiast w grupie LS była obecna tylko w 9. minucie hipoksji.

4.3.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych

Zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej (CC - carotid clamping) na 1 minutę jest interwencją, w wyniku której dochodzi do odbarczenia

baroreceptorów zatokowych i pobudzenia chemoreceptorów kłębków szyjnych.

W opisywanych badaniach zamykanie tętnicy szyjnej wspólnej prawej na 1 minutę powtarzano u każdego zwierzęcia trzykrotnie: w warunkach kontrolnych, tj. przed hipoksją - CCI; w piątej minucie oddychania mieszkanką hipoksyczną, a więc na tle w pełni wyrażonej hipoksji - CCII; w piątej minucie fazy posthipoksycznej - CCIII.

Następstwem takiego zamknięcia tętnicy było:

- ze strony układu krążenia - zawsze wzrost ciśnienia obwodowego (P_o) i obniżenie ciśnienia szyjnego (P_s), a także przyspieszenie akcji serca (HR) [tabele H-1, H-2, H-3; ryciny 16, 17, 18].
- ze strony układu oddechowego - zwiększenie wentylacji minutowej (V_e) realizujące się przez wyraźne zwiększenie częstości oddychania (f) oraz nieznaczne i różnokierunkowe zmiany objętości oddechowej (V_t) [tabele H-4, H-5, H-6; ryciny 19, 20, 21].

Analiza odpowiedzi odruchowych na zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej w warunkach hipoksji (CCII) wymaga porównania zarówno wartości bezwzględnych badanych parametrów, jak też wielkości zmian odruchowych z dwiema pozostałymi, opisanymi powyżej sytuacjami doświadczalnymi, a zwłaszcza CCI. Stwierdziłam, że:

1. Hipoksja zmieniała odpowiedzi krążeniowe (ΔP_o , ΔP_s , ΔHR) na zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej. I tak:

- zwiększenie ciśnienia obwodowego (ΔP_o) było w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) większe, (choć nieistotnie statystycznie) niż w odruchu wywołanym przed hipoksją (podczas CCI) [tabela H-1, rycina 16];
- ΔP_s była istotnie niższa niż w CCI, i to zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela H-2, rycina 17];
- zwiększenie częstości akcji serca (ΔHR) w CCII było w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) podobne do obserwowanego przed hipoksją w CCI) [tabele H-3, rycina 18].

Należy tu zwrócić uwagę na fakt, że na tle hipoksji, u zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) ciśnienie obwodowe (P_o) było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej (PS), i to zarówno w warunkach wyjściowych, tj. przed zamknięciem na jedną minutę tętnicy szyjnej wspólnej, jak i w czasie maksymalnej odpowiedzi odruchowej [tabela H-1, rycina 16].

Korelacje pomiędzy wartościami wyjściowymi dla CCII (a więc w warunkach tuż przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej) ciśnienia obwodowego (P_{o_w}), ciśnienia szyjnego (P_{s_w}) i częstości akcji serca (HR_w) do wartości maksymalnych tych zmiennych, czyli $P_{o_{mx}}$, $P_{s_{mx}}$ i HR_{mx} , obserwowanych podczas zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej, były, podobnie jak w CCI, istotne zarówno w grupie PS, jak i LS [tabele I-1, I-2, I-3].

Analizując korelacje pomiędzy wartościami wyjściowymi zmiennych krążeniowych (P_{o_w} , P_{s_w} i HR_w), a zmianami tych parametrów wywołanymi zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej (tj. ΔP_o , ΔP_s i ΔHR) na tle hipoksji, stwierdzono:

- ujemną korelację ($r = -0,698$; $p < 0,05$) pomiędzy P_{o_w} a ΔP_o tylko u zwierząt kontrolnych (PS), i tylko w CCI [nie ujęta w tabeli];
- ujemną, wysoce istotną statystycznie korelację pomiędzy P_{s_w} a ΔP_s w obydwu grupach zwierząt (PS i LS), (podobnie jak w CCI) [tabela I-7];
- brak korelacji pomiędzy HR_w a ΔHR w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) (podobnie jak w CCI).

Hipoksja nie zmieniła charakteru zależności pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) i szyjnym (P_s) tuż przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej (P_{o_w} i P_{s_w}): korelacja pomiędzy tymi zmiennymi, była, podobnie jak w CCI, wysoce istotna zarówno w grupie PS, jak i LS. Natomiast korelacja pomiędzy wartościami ciśnienia obwodowego (P_o) i ciśnienia szyjnego (P_s), indukowanymi zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej, czyli $P_{o_{mx}}$ i $P_{s_{mx}}$, w grupie PS nie ujawniła się, występowała natomiast w grupie LS [tabela J-1].

Nie występująca w obydwu grupach zwierząt w CCI korelacja pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) i szyjnego (ΔP_s)

w odpowiedzi na zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej na tle hipoksji (CCII) ujawniła się zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela I-8].

Analizując indukowane odbarczeniem baroreceptorów zależności pomiędzy parametrami krążeniowymi (ciśnieniem obwodowym, P_o ; częstością akcji serca, HR i ciśnieniem szyjnym, P_s) na tle hipoksji stwierdziłam:

- brak korelacji pomiędzy $P_{o_{mx}}$ i HR_{mx} podczas odbarczania baroreceptorów, zarówno w grupie PS, jak i LS (podobnie, jak w CCI);
- istotne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) a przyspieszeniem częstości akcji serca (ΔHR) po zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej (podobnie jak w CCI) [tabela I-9]. Należy zwrócić uwagę na istotną statystycznie różnicę w wartościach współczynnika „a” równania regresji opisującego te zależności u zwierząt z leżą przegrody przodomózgowia (LS) i u zwierząt kontrolnych (PS);
- istotne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS), a nie występujące w odruchu na odbarczenie baroreceptorów w warunkach kontrolnych (CCI), dodatnie korelacje pomiędzy wielkością zmian ciśnienia obwodowego (ΔP_o) i szyjnego (ΔP_s) [tabela I-8].

Zmiany oddychania w odpowiedzi na zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej lewej dokonywane na tle hipoksji (CCII), były inne niż te obserwowane przed hipoksją (w CCI).

Zwierzęta z grupy kontrolnej (PS) tuż przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej miały istotnie większą wentylację minutową (V_{e_w}) niż zwierzęta z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) [tabela H-4, rycina 19]. W obydwu grupach (PS i LS), w wyniku zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej, wentylacja minutowa zwiększyła się, ale zmiana ta była istotna tylko w grupie LS.

Wzrost wentylacji minutowej (ΔV_e) w odpowiedzi na odbarczenie baroreceptorów zatokowych na tle hipoksji był istotnie większy w grupie LS niż PS [tabela H-4, rycina 19]. W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) wzrost wentylacji realizował się głównie poprzez zwiększenie częstości oddychania

(Δf), [tabela H-5, rycina 20], podczas gdy objętość oddechowa (V_t) nie zmieniała się lub też nieznacznie zwiększała [tabela H-6, rycina 21].

W grupie kontrolnej (PS) indukowana odruchowo ΔV_e nie różniła się od tejże ΔV_e zarejestrowanej przed hipoksją, natomiast w grupie LS była istotnie większa [rycina 19]; należy zwrócić uwagę, że zwierzęta obydwu grup (PS i LS) osiągnęły taki sam pułap wentylacji minutowej (V_e) w trakcie jednodominutowego zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej (ok. 340ml/min) [tabela H-4, rycina 19 i 25].

Podczas zamykania tętnicy szyjnej wspólnej na tle hipoksji (CCII) korelacje wyjściowej wentylacji minutowej (V_{e_w}) z wartością maksymalną ($V_{e_{mx}}$) były obecne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela I-4], natomiast korelacja pomiędzy wyjściową objętością oddechową (V_{t_w}) a wartością maksymalną ($V_{t_{mx}}$) została zniesiona **tylko** w grupie kontrolnej (PS) [tabela I-6].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS), w CCII, stwierdzono ponadto ujawnienie się korelacji pomiędzy wyjściową częstością oddychania (f_w), a częstością maksymalną (f_{mx}), indukowaną zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej [tabela I-5].

Na tle hipoksji, w CCII, w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) pojawiły się korelacje pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f). Korelacje te stwierdzono zarówno w warunkach wyjściowych (V_{t_w} i f_w), jak i w czasie, gdy tętnica szyjna wspólna była zamknięta ($V_{t_{mx}}$ i f_{mx}) [tabela J-2].

Odpowiedzi oddechowej na odbarczenie baroreceptorów zatokowych na tle hipoksji (CCII) towarzyszyła ujemna korelacja pomiędzy wielkościami zmian częstości oddychania (Δf) i objętości oddechowej (ΔV_t), ale ujawniła się ona tylko u grupie zwierząt PS. Podczas odbarczania baroreceptorów zatokowych w warunkach kontrolnych (przed hipoksją) korelacja ta była obecna tylko u zwierząt z leżą bocznej części przegrody przodomózgowia (LS), natomiast nie ujawniła się w podczas odbarczania baroreceptorów na tle bodźca hipoksycznego [tabela I-10].

4.4. Parametry krążeniowe i oddechowe rejestrowane w okresie posthipoksycznym

4.4.1. Wartości średnie badanych parametrów

Wartości PaO_2 , PaCO_2 i pH we krwi tętniczej pobranej w okresie posthipoksycznym (w czwartej minucie po powrocie do oddychania powietrzem atmosferycznym (punkt D w przebiegu eksperymentu)) w obydwu grupach zwierząt nie różniły się, ani też nie były istotnie różne od wartości kontrolnych (tj. przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej) [próbka D, tabela A-1].

Po przejściu z oddychania mieszką hipoksyczną na oddychanie powietrzem atmosferycznym ciśnienie obwodowe (P_o) podążało do wartości spoczynkowych w obydwu grupach zwierząt. W grupie kontrolnej (PS), w 3. minucie fazy posthipoksycznej (ah_3) średnia wartość P_o była jeszcze istotnie niższa niż przed hipoksją (tj. w punkcie h_0), podczas gdy w grupie zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) różnic takich nie stwierdzono [tabela B-1, rycina 4].

Po przejściu z oddychania mieszką hipoksyczną na oddychanie powietrzem atmosferycznym ciśnienie szyjne (P_s) podążało do wartości spoczynkowych w obydwu grupach zwierząt. W trzeciej minucie tej fazy P_s było istotnie niższe niż przed hipoksją (p punkcie h_0) tylko w grupie kontrolnej [tabela B-2, rycina 5]

W posthipoksycznej fazie eksperymentu zarówno w grupie PS, jak i LS akcja serca była wolniejsza niż przed hipoksją, ale zwolnienie to było istotne tylko w grupie PS [tabela B-3, rycina 6]. Z porównania wielkości zmian częstości akcji serca do wartości rejestrowanych tuż przed hipoksją (ΔHR) wynika, że w obydwu grupach zwierząt zmiany te nie różniły się statystycznie istotnie [tabela C-3, rycina 12].

W analizowanej fazie eksperymentu wentylacja minutowa (V_e), rejestrowana w obydwu grupach zwierząt (PS i LS), była jeszcze istotnie statystycznie mniejsza niż przed hipoksją (czyli w punkcie h_0) [tabela B-4, rycina 7] i realizowała się poprzez nieznacznie większą niż wyjściowa (w punkcie h_0) objętość oddechową (V_t) i nieznacznie wolniejszą (choć

w grupie PS statystycznie istotnie) częstość oddychania (f) [tabele B-5, B-6, C-5 i C-6; ryciny 8, 9, 14 i 15].

4.4.2. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami w fazie posthipoksycznej

A. Korelacje pomiędzy wartością wyjściową ciśnienia obwodowego (P_o) (w punkcie h_0) a wartościami tego ciśnienia w kolejnych (ah_1 , ah_2 , ah_3) minutach fazy posthipoksycznej u szczurów z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS), istotne podczas całego okresu hipoksji, były zachowane. W grupie kontrolnej (PS) natomiast zależności te nie ujawniły się - zostały zniesione już w drugiej fazie hipoksji [tabela D-1]. W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) stwierdzono (podobnie jak podczas hipoksji) ujemne korelacje pomiędzy wartością ciśnienia obwodowego tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej (w punkcie h_0) a wielkością zmiany tego ciśnienia (ΔP_o) w kolejnych minutach po przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym. Zależności te w grupie PS i LS różnią się skłonami, czego wyrazicielem jest istotna statystycznie różnica pomiędzy współczynnikami „a” równania regresji [tabela E-1].

B. Korelacje pomiędzy wyjściową wartością ciśnienia szyjnego (P_s) a ciśnieniem w kolejnych minutach fazy posthipoksycznej stwierdzono, podobnie jak w drugiej fazie hipoksji, tylko w grupie LS [tabela D-2]. Także korelacje wartości ciśnienia szyjnego (P_s) tuż przed hipoksją do wielkości jego zmian w fazie posthipoksycznej (ΔP_s) pozostały istotne tylko w grupie LS, a uległy zniesieniu w grupie PS [tabela E-2].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) stwierdzono (podobnie jak podczas hipoksji) istotne statystycznie korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) a szyjnym (P_s) [tabela F-1].

C. Korelacje pomiędzy wyjściową częstością akcji serca (czyli HR w punkcie h_0) a HR w kolejnych minutach fazy posthipoksycznej (ah_1 , ah_2 , ah_3) były, podobnie jak podczas hipoksji, istotne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela D-3]. W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) nie ujawniła się

korelacja pomiędzy wartością wyjściową HR a wielkością jego zmiany (ΔHR) [tabela E-3].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS) nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy ciśnieniem obwodowym (Po) a częstością akcji serca (HR) [tabela F-2].

D. Korelacje pomiędzy wyjściową wentylacją minutową (V_e) (czyli w punkcie h0) a wartościami V_e w kolejnych minutach fazy posthipoksycznej pozostały istotne w grupie LS. Korelacje te (po zniesieniu w drugiej fazie hipoksji) w opisywanej fazie eksperymentu ujawniły się także w grupie PS [tabela D-4].

E. Korelacje pomiędzy wyjściową częstością oddychania (f) (czyli w punkcie h0) a częstością oddychania w kolejnych minutach fazy posthipoksycznej nie występowały w grupie kontrolnej (PS), podczas gdy w grupie zwierząt poddanych lezji boczno-septum korelacje te zostały zachowane [tabela D-5]. Ani w grupie LS, ani PS nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością oddychania tuż przed hipoksją a wielkością zmiany tego parametru (Δf) [tabela E-5].

F. Korelacje pomiędzy wyjściową objętością oddechową (V_t) (w punkcie h0) a V_t w kolejnych minutach fazy posthipoksycznej zostały zachowane w grupie LS, a w grupie PS, podobnie jak podczas hipoksji korelacja taka się nie ujawniła (z wyjątkiem słabej, chociaż istotnej statystycznie zależności w 3-ciej minucie opisywanej fazy) [tabela D-6].

W żadnej z badanych grup zwierząt (PS i LS) nie stwierdzono korelacji pomiędzy wyjściową objętością oddechową a wielkością jej zmiany (ΔV_t) w fazie posthipoksycznej [tabela E-4].

G. Inne zależności pomiędzy zmiennymi oddechowymi:

- w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) została zachowana (obecna także w grupie LS podczas całego okresu hipoksji, a w grupie PS tylko w drugiej, ale nie pierwszej, fazie hipoksji) korelacja pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f) [tabela F-3];

- korelacje pomiędzy wielkością zmiany objętości oddechowej (ΔV_t)

a wielkością zmiany częstości oddychania (Δf) stwierdzono w obydwu grupach zwierząt (PS i LS), z tym, że w grupie PS korelacja ta była obecna także podczas hipoksji, a w grupie zwierząt z leżą bocznej części przegrody (LS) ujawniła się dopiero w posthipoksycznej fazie eksperymentu [tabela G-2].

H. Korelacje pomiędzy parametrami oddechowymi i krążeniowymi:

- w okresie posthipoksycznym w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) stwierdzono istotną, ujemną zależność pomiędzy objętością oddechową (V_t) i częstością oddychania (f); korelacje te w grupie LS były obecne także podczas całego okresu hipoksji, a w grupie PS zostały zniesione w pierwszej fazie hipoksji [tabela F-3];

- w opisywanej fazie eksperymentu w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) stwierdzono korelacje pomiędzy wielkością zmiany objętości oddechowej (ΔV_t) i częstości oddychania (Δf); w grupie PS korelacje takie były obecne prawie przez cały czas oddychania mieszkanką hipoksyczną, a w grupie LS ujawniły się dopiero w opisywanej fazie posthipoksycznej [tabela G-2].

4.4.3. Zmiany badanych parametrów i korelacji indukowane odbarczeniem baroreceptorów

Zamykając tętnicę szyjną wspólną w fazie posthipoksycznej (CCIII) rejestrowano, podobnie jak w CCI i CCII, zwiększenie wartości średniego ciśnienia tętniczego (P_o), obniżenie ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej (P_s) oraz przyspieszenie częstości akcji serca (HR) [tabele H-1, H-2, H-3; ryciny 16, 17, 18].

Analizując wielkości tych zmian, (czyli ΔP_o , ΔP_s i ΔHR) stwierdzono, że:

- ΔP_o nie była różna w grupie kontrolnej (PS) i w grupie zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS), i/ale w obydwu grupach była istotnie niższa niż przed hipoksją (w CCI) i na tle hipoksji (w CCII). [tabela H-1, rycina 16];
- ΔP_s nie różniła się w grupie PS i LS, ale w obydwu grupach zwierząt była istotnie większa niż w CCII [tabela H-2, rycina 17];

- nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach ΔHR ani pomiędzy grupą PS i LS, ani pomiędzy wartościami ΔHR rejestrowanymi w CCI, CCII i CCIII [tabela H-3, rycina 18].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w CCIII, zarówno spoczynkowe ciśnienie tętnicze (Po_w), jak i ciśnienie maksymalne indukowane zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej (Po_{mx}), były, podobnie jak w CCI i CCII, istotnie niższe w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) niż w grupie kontrolnej (PS) [tabela H-1, rycina 16]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami PS i LS w wartościach ciśnienia szyjnego (Ps) w warunkach spoczynkowych (Ps_w), podczas gdy w czasie realizowania się maksymalnej odpowiedzi odruchowej (Ps_{mx}) różnica ta była istotna statystycznie (podobnie jak w CCI i CCII) [tabela H-2, rycina 17].

Korelacje wyjściowych wartości ciśnienia obwodowego (Po_w), ciśnienia szyjnego (Ps_w) i częstości akcji serca (HR_w) i maksymalnych wartości tych parametrów w trakcie zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej (Po_{mx} , Ps_{mx} i HR_{mx}) były zachowane zarówno w grupie PS, jak w grupie LS [tabela I-1, I-2, I-3].

Analizując zależności pomiędzy wartościami wyjściowymi badanych zmiennych krążeniowych (Po_w , Ps_w i HR_w), a zmianami tych parametrów, wywołanymi zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej, czyli ΔPo , ΔPs i ΔHR w CCIII stwierdzono (podobnie jak w CCI):

- brak korelacji pomiędzy Po_w a ΔPo w grupie PS i LS [nie ujęte w tabeli];
- ujemne korelacje pomiędzy Ps_w a ΔPs zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela I-7];
- brak korelacji pomiędzy HR_w a ΔHR w grupie PS i LS [nie ujęte w tabeli].

W CCIII, w okresie tuż przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej korelacja pomiędzy ciśnieniem obwodowym (Po_w) i szyjnym (Ps_w) była obecna zarówno w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS), jak i kontrolnej (PS), podczas gdy w czasie

maksymalnej odpowiedzi odruchowej korelacji takiej nie stwierdzono ani w grupie PS ani LS [tabela J-1].

W omawianej fazie eksperymentu, nie stwierdzono w odruchu CCIII (podobnie jak w CCI) korelacji pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) a wielkością zmiany ciśnienia szyjnego (ΔP_s) ani w grupie PS, ani w grupie LS [tabela I-8].

W CCIII, podobnie jak w CCI i w CCII, w żadnej z badanych grup zwierząt nie stwierdzono korelacji pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) a częstością akcji serca (HR), ani przed (w), ani w czasie zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej (m_x) [nie ujęte w tabeli], podczas gdy korelacje pomiędzy wielkościami zmian P_o i HR, wywołanych zamknięciem tętnicy, czyli ΔP_o i ΔHR , były, podobnie jak w CCI, obecne zarówno w grupie kontrolnej (PS), jak i w grupie zwierząt z leżą bocznej okolicy przegrody przodomózgowia (LS). Na uwagę zasługuje fakt, że skłony tych zależności w grupie PS i LS nie różniły się statystycznie (jak to miało miejsce w odruchu wywoływanym podczas oddychania mieszkanką hipoksyczną (CCII)) [tabela I-9].

Analizując zmiany oddychania towarzyszące zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej w CCIII, w grupie LS w porównaniu z grupą PS stwierdzono bardzo podobne zwiększenie wentylacji minutowej (ΔV_e) w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela H-4, rycina 19]; natomiast zmiana częstości oddychania (Δf) była wyraźnie większa, chociaż nieistotnie statystycznie, w grupie LS [tabela H-5, rycina 14].

Wielkości indukowanych odbarczeniem baroreceptorów zmian objętości oddechowej, czyli ΔV_t , w opisywanej fazie eksperymentu nie były statystycznie różne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela H-5, rycina 21].

Korelacje pomiędzy wyjściową, czyli rejestrowaną tuż przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej, wentylacją minutową (V_{e_w}),

a wentylacją minutową maksymalną ($V_{e_{mx}}$), rejestrowaną podczas odbarczania baroreceptorów zatokowych, były obecne, podobnie jak w CCII, zarówno w grupie PS, jak i LS, (podczas gdy w CCI stwierdzono je tylko w grupie LS) [tabela I-4].

Korelacje pomiędzy wyjściową częstością oddychania (f_w), a częstością oddychania indukowaną zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej (f_{mx}), stwierdzone w CCII w obydwu grupach zwierząt (PS i LS), w CCIII (podobnie jak w CCI), nie występowały ani w grupie LS, ani w grupie PS [tabela I-5].

Korelacje pomiędzy objętością oddechową wyjściową (V_{t_w}), a objętością oddechową maksymalną ($V_{t_{mx}}$) stwierdzono, podobnie jak w CCI, zarówno w grupie PS, jak i LS [tabela I-6].

W grupie kontrolnej (PS), w CCIII, nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f), ani w warunkach spoczynkowych (korelacja V_{t_w} i f_w), ani też w czasie maksymalnych zmian tych parametrów po zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej (korelacja $V_{t_{mx}}$ i f_{mx}). W grupie zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (LS) natomiast, stwierdzono **tylko** korelację pomiędzy V_{t_w} a f_w [tabela J-2].

W odruchu na odbarczenie baroreceptorów wywoływanym w opisywanej fazie posthipoksycznej w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) stwierdzono istotną, ujemną zależność pomiędzy wielkościami indukowanych odruchowo zmian częstości oddychania (Δf) i objętości oddechowej (ΔV_t). Podczas hipoksji (CCII) korelacja taka ujawniła się tylko w grupie PS, a w warunkach kontrolnych, przed hipoksją (CCI) tylko w grupie LS [tabela I-10].

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Przedstawione wyniki badań dowodzą, że integralność anatomiczna bocznej części przegrody przodomózgowia jest niezbędna do prawidłowej regulacji/modulacji niektórych reakcji układów krążenia i oddechowego. Stwierdzenie to nie jest jednoznaczne z wnioskiem o wyłącznym udziale neuronów przegrody przodomózgowia w tych reakcjach, nie można bowiem wykluczyć, iż to neurony innych struktur OUN, których neuryty przechodzą tylko przez boczną część przegrody lub dla których neurony przegrody przodomózgowia są tylko stacją pośrednią, są w efekcie odpowiedzialne za zaburzenia regulacji ujawniane po dokonaniu lezji przegrody. Eksperymenty przeprowadzane na zwierzętach z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia nie mogą rozstrzygnąć jednoznacznie tego dylematu i dlatego pozwalają jedynie na stwierdzenie przedstawione w pierwszym zdaniu.

Wiadomo, że neurony bocznej części przegrody przodomózgowia są elementem presyjnego łańcucha struktur OUN, na który składa się: boczna część przegrody (*lateral septum, LS*), uzdeczka (*habenula, HB*), miejsce sinawe (*locus coeruleus, LC*), dogłowy brzusznoboczny obszar rdzenia przedłużonego (*rostral ventro-lateral medulla, RVLM*); łańcuch ten jest anatomicznym substratem, przez który jądro migdałowe (*nucleus amygdaleus centralis, AC*) zaangażowane jest w reakcjach krążeniowych będących elementem składowym emocjonalnej odpowiedzi na stres lub reakcji obronnej (3, 36, 56, 84, 114, 129, 130). Ten łańcuch struktur nerwowych jest neurofizjologicznym podłożem nadciśnienia tętniczego wywołanego przewlekłym stresem emocjonalnym (3).

Bardzo silnym stresorem jest hipoksja, stąd w niniejszej rozprawie przedstawiam swoje badania nad wpływem tego stresora na niektóre reakcje układu krążenia i układu oddechowego u szczurów.

Współregulacji obu układów - oddechowego i krążenia - poświęcone jest ogromne piśmiennictwo, co nie dziwi, gdyż to właśnie od sprawnego funkcjonowania tych układów zależy końcowy efekt ich działania: właściwa, warunkująca życie, wymiana gazowa w kapilarach płucnych i kapilarach dużego krążenia. Jednym z milowych kroków w rozwoju wiedzy o regulacji ciśnienia tętniczego była praca opublikowana w 1981 roku (87), przedstawiająca hipotezę sformułowaną przez J. Przybylskiego już w 1978 roku, według której ważnym elementem w patogenezie nadciśnienia pierwotnego jest zwiększony spoczynkowy napęd z chemoreceptorów tętnicznych. Późniejsze badania, podstawowe i kliniczne, potwierdziły tę hipotezę poprzez stwierdzenie, że odruch z chemoreceptorów jest wzmocniony zarówno u osób cierpiących już na nadciśnienie pierwotne oraz u osób, które jeszcze nie rozwinęły nadciśnienia, ale są do niego genetycznie predestynowane (jedno lub oboje rodzice cierpieli na nadciśnienie pierwotne), a także u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR). Rolę odruchu z chemoreceptorów w rozwoju nadciśnienia u ludzi potwierdza wiele publikacji (50, 75, 76, 89).

Do obecnej chwili nie jest znana rola jednej ze składowych układu limbicznego - przegrody przodomózgowia - w sprzęganiu reakcji krążeniowych i oddechowych, dostosowujących organizm do obciążeń stresowych, w tym do ostrej hipoksji.

Po to, by oszacować rolę bocznej części przegrody przodomózgowia w odpowiedzi na stres hipoksyczny porównałam zmiany niektórych tzw. parametrów krążeniowych i oddechowych, rejestrowane u szczurów kontrolnych (PS) z odpowiedziami rejestrowanymi u szczurów z uszkodzoną elektrolitycznie bocznią częścią przegrodą przodomózgowia (LS).

W piśmiennictwie nie ma żadnych opracowań na temat reakcji krążeniowych i oddechowych na ostrą hipoksję u zwierząt z uszkodzoną bocznią częścią przegrody przodomózgowia, i z tej racji przedstawione w niniejszej

rozprawie wyniki, będąc unikatowymi, nie mogą być porównane z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Sytuacja taka ma dwa przeciwstawne aspekty: negatywny i pozytywny. Negatywna strona przejawia się tym, że nie można skonfrontować uzyskanych wyników doświadczeń z danymi literaturowymi. Pozytywem natomiast jest pewna swoboda konstruowania hipotez, które nie są uciśnięte gorsetem funkcjonujących interpretacji.

Dla przejrzystości narracji omówię wpływ lezji przegrody przodomózgowia na układ krążenia i układ oddechowy sekwencyjnie: przed hipoksją, w tzw. warunkach kontrolnych (5.1.), na tle hipoksji (5.2.) i w okresie post-hipoksycznym (5.3.).

5.1. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w warunkach kontrolnych (przed hipoksją)

Przed przystąpieniem do omawiania wpływu lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na niektóre zmienne układu krążenia (częstość akcji serca - HR i ciśnienie obwodowe - Po) i oddechowego (wentylacja minutowa - Ve, częstość oddychania - f i objętość oddechowa - Vt) należy podkreślić, że wartości spoczynkowe tych zmiennych rejestrowane w przeprowadzonych przeze mnie doświadczeniach na szczurach rasy Wistar-Kyoto w narkozie uretanowej [tabele B-1 - B-6; ryciny 4 - 9] są porównywalne z wartościami opisywanymi przez innych autorów (17 63, 64, 66, 67).

Wyniki zaprezentowane w niniejszej rozprawie dowodzą, że w warunkach kontrolnych, tj. przed hipoksją, szczury z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (grupa LS), mają, w porównaniu ze szczurami z nienaruszoną przegrodą (grupa PS), istotnie niższe średnie ciśnienie tętnicze (Po), jak również wolniejszą, chociaż nieistotnie statystycznie, częstość akcji serca (HR) [tabele H-1, H-3; ryciny 16, 18]; łączne występowanie wymienionych różnic pozwala sądzić, że tonus współczulny do układu sercowo-naczyniowego u zwierząt z uszkodzoną przegrodą (LS) jest niższy.

Za niższe u szczurów septalnych (LS) ciśnienie tętnicze odpowiedzialny jest nie tylko niższy opór naczyniowy, wynikający z mniejszego donaczyniowego tonusu współczulnego, ale, najprawdopodobniej także, chociaż w stopniu nie dającym się oszacować w oparciu o przedstawione wyniki badań, zmniejszony rzut minutowy serca z racji wolniejszej jego akcji (395 vs 420 bpm, odpowiednio u szczurów septalnych (LS) i kontrolnych (PS); [tabela H-3, rycina 18].

Za mniejszym dosercowym tonusem współczulnym jako ważnej przyczynie wolniejszej akcji serca u zwierząt z leżą przegrody przodomózgowia (LS) silnie przemawia także fakt, że niższe ciśnienie tętnicze mniej pobudzając baroreceptory tętnicze sprawia, iż słabsze jest wagalne hamowanie serca [rycina 28], co powinno prowadzić do przyspieszenia akcji serca z racji spodziewanej, w warunkach odbarczenia baroreceptorów, większej dosercowej aktywności współczulnej. Szczury z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS), mimo niższego ciśnienia tętniczego i wynikającego zeń słabszego wpływu nerwu błędnego na serce, charakteryzują się jednakże wolniejszą, niż szczury grupy PS, akcją serca. Zestawienie tych danych, bardzo ostrożnie rzecz formułując, silnie przemawia za znacznie mniejszym napędem współczulnym kierowanym do serca, natomiast formułując wniosek bardziej zdecydowanie, dowodzi zmniejszenia tego napędu u zwierząt z elektrolitycznie zniszczoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS). Mechanizm prowadzący do postulowanego powyżej osłabienia aktywności współczulnej kierowanej u zwierząt z grupy LS do efektorów układu krążenia - naczyń i serca - zostanie zaproponowany w dalszej części dyskusji.

Głębszy, chociaż pośredni wgląd w aktywność współczulną niesioną do układu krążenia w warunkach powstałych w wyniku uszkodzenia bocznej części przegrody przodomózgowia może dać porównanie indukowanych zmian tej aktywności. W tym celu w swoich badaniach zastosowałam metodę odbarczenia baroreceptorów zlewiska tętnicy szyjnej wspólnej. Opisany w rozdziale „Materiał i metody” sposób polega na tym, że przed rozpoczęciem jakichkolwiek interwencji, zaplanowanych w protokole badawczym, kaniuluje się do-

głowowo jedną tętnicę szyjną wspólną (w prowadzonych przeze mnie doświadczeniach była to zawsze tętnica prawa) i poprzez właściwy układ pomiarowy rejestruje się w sposób ciągły ciśnienie w zlewisku tej tętnicy. Tak mierzone ciśnienie jest proporcjonalne do ciśnienia rzeczywiście panującego w zatoce szyjnej po tej samej stronie (prawej). W zastosowanym modelu dopływ krwi do pierścienia Wilisa odbywa się zatem poprzez lewą tętnicę szyjną wewnętrzną i tętnicę podstawną. Zamknięcie nieskaniulowanej tętnicy szyjnej wspólnej lewej (*carotid clamping*) powoduje, że dopływ krwi do pierścienia Wilisa odbywa się jedynie poprzez tętnicę podstawną, a ciśnienie w zlewisku tętnic szyjnych wspólnych raptownie obniża się, zatem obniżeniu ulega także ciśnienie w zatokach szyjnych po obydwu stronach, co z kolei jest równoznaczne z obustronnym odbarczeniem baroreceptorów zatokowych.

Zestawiając wartości ciśnienia zarejestrowane w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej przed i po zamknięciu tętnicy szyjnej wspólnej lewej otrzymujemy różnicę ciśnień zaistniałą w zlewisku tętnicy szyjnej wspólnej prawej, która to różnica jest proporcjonalna do, i - z pewnością - ściśle skorelowana z różnicą zaistniałą w zatoce tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej. Różnica ta to wielkość odbarczenia baroreceptorów. Odbarczenie baroreceptorów zatokowych prowadzi do odhamowania ośrodkowej aktywności współczulnej, co przejawia się przyspieszeniem akcji serca (HR) i przyrostem obwodowego ciśnienia tętniczego (P_o).

Wielkości przyrostów ciśnienia (ΔP_o) oraz częstości akcji serca (ΔHR) wywołane odbarczeniem baroreceptorów zatokowych nie różnią się u zwierząt kontrolnych (PS) i zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (septalnych, LS), mimo że realizują się z różnych poziomów wyjściowych: jak już wspomniałam powyżej, u zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) stwierdziłam istotnie niższe ciśnienie tętnicze (P_o) i wyraźnie wolniejszą, chociaż statystycznie nieistotnie, częstość akcji serca (HR) [tabele H-1, H-3; ryciny 16, 18].

Rycina 23 przemawia jednak za tym, że lezja przegrody przodomózgowia prowadzi do przestawienia (przestrojenia, resetting) odruchu presyjnego

wywołanego odbarczeniem baroreceptorów zatokowych, gdyż przebieg tego odruchu u zwierząt septalnych (LS) jest przemieszczony równolegle w lewo w stosunku do przebiegu zmian odruchowych zarejestrowanych u zwierząt kontrolnych (PS).

Dzieląc wielkość przyrostu obwodowego ciśnienia tętniczego (ΔP_o), czyli wielkość odpowiedzi odruchowej, przez wielkość zmiany ciśnienia szyjnego (ΔP_s), czyli wielkość odbarczenia baroreceptorów, uzyskujemy wartość charakteryzującą intensywność odruchu, czyli jego wzmocnienie (G):

$$G (P_o) = \Delta P_o / \Delta P_s$$

W warunkach spoczynkowych, tj. przed hipoksją, wzmocnienie odruchu presyjnego na odbarczenie baroreceptorów u zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) nie różni się istotnie od wzmocnienia tego odruchu u zwierząt kontrolnych (PS) [rycina 24-A], co przemawia za tym, że boczna część przegrody przodomózgowia nie wpływa na intensywność odruchu presyjnego wywołanego odbarczeniem baroreceptorów zatokowych.

Podobne wnioski wyciągnąć można analizując odruch kardioakceleracyjny na odbarczenie baroreceptorów [rycina 23-B]. W warunkach spoczynkowych (tj. przed hipoksją) przebieg tego odruchu jest u zwierząt septalnych (LS) przemieszczony równolegle w lewo w stosunku do przebiegu tego odruchu u zwierząt kontrolnych (PS) (Rycina 23-B), zatem lezja przegrody przodomózgowia prowadzi do przestawienia (*resetting*) odruchu kardioakceleracyjnego na odbarczenia baroreceptorów zatokowych.

Z kolei analiza intensywności tego odruchu, oceniana jego wzmocnieniem:

$$G (HR) = \Delta HR / \Delta P_s$$

dowodzi, że nie różni się ono u zwierząt septalnych (LS) w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi (PS) [rycina 24-B].

Reasumując można zatem stwierdzić, że lezja bocznej części przegrody przodomózgowia:

- 1) zmniejsza napięcie współczulne kierowane do naczyń i serca;

- 2) przestawia (*resetting*) oba ogniwa odruchu krążeniowego na odbarczenie baroreceptorów zatokowych, tj. odruch presyjny [rycina 23-A] i odruch kardioakceleracyjny [rycina 23-B], do niższych wartości (przesunięcie równoległe w lewo);
- 3) nie zmienia wzmocnienia ani presyjnego [rycina 23-A}, ani też kardioakceleracyjnego [rycina 24-B] odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych.

Nieuchronnie nasuwa się pytanie: czy te trzy wymienione powyżej efekty, wynikające z uszkodzenia bocznej części przegrody przodomózgowia, można wyjaśnić jedną hipotezą?

Sformułowana przeze mnie i przedstawiona poniżej hipoteza zdaje się spełniać taki warunek. Opiera się ona na znanych powszechnie faktach z zakresu neurogennej regulacji układu krążenia

Jak wiadomo, ośrodkowa regulacja układu krążenia jest bardzo skomplikowana i bierze w niej udział wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego, jednakże dla potrzeb obecnych rozważań zredukuję ten skomplikowany układ do kilku zaledwie elementów, niezbędnych do jasnego przedstawienia zapowiadanej hipotezy [Ideogram I - rycina 27.

Po pierwsze, neurony dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (*rostral ventro-lateral medulla, RVLM*) odgrywają najważniejszą rolę w generowaniu podstawowego napędu współczulnego płynącego do efektorów układu krążenia - wysyłają one do współczulnych neuronów rdzenia kręgowego toniczną impulsację pobudzającą.

Po drugie, są dwie zasadnicze struktury OUN - (1) doogonowy brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego (*caudal ventro-lateral medulla, CVLM*) oraz (2) depresyjny obszar olbrzymiokomórkowy (*gigantocellular depressor area, GDA*) - wywierające w efekcie, chociaż różnymi drogami, hamujący wpływ na aktywność przedzwojowych neuronów współczulnych rdzenia kręgowego (2, 24).

Hamowanie aktywności przedzwojowych neuronów współczulnych rdzenia kręgowego przez CVLM zachodzi inną drogą niż hamowanie wywierane przez GDA:

- neurony CVLM hamują neurony RVLM, wskutek czego z neuronów RVLM do neuronów przedzwojowych rdzenia kręgowego dochodzi słabsze pobudzenie, przez co do efektorów krążeniowych płynie słabszy strumień aktywności współczulnej;
- neurony GDA wysyłają bezpośrednio projekcje hamujące do neuronów przedzwojowych rdzenia kręgowego, przez co do efektorów krążeniowych również płynie słabszy strumień aktywności współczulnej.

Każda z tych dwóch struktur hamujących, tj. CVLM i GDA, zawiera dwie „pule” neuronów [rycina 27], a mianowicie takie, które:

- 1) wywierają działanie toniczne i nie są zaangażowane w realizację odruchów z baroreceptorów
- 2) są aktywowane podczas pobudzenia baroreceptorów.

Dla zobrazowania czynnościowego zróżnicowania tych „pul” neuronów warto dokładnie prześledzić efekty powstające po selektywnym zniszczeniu (kwasem kainowym - lezja chemiczna) każdej z tych „pul” w obrębie CVLM, co pięknie i szczegółowo zostało przedstawione w pracy „*Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla*” (24).

W pracy tej wykazano, że w doogonowym brzuszno-bocznym obszarze rdzenia przedłużonego (CVLM) można wyróżnić, anatomicznie i czynnościowo, dwie części:

- 1) doogonowy subregion (*caudal subregion of the CVLM*), którego lezja kwasem kainowym
 - prowadzi do:
 - zwiększenia poziomu obwodowej aktywności współczulnej (rejestrowanej z centralnego odcinka przeciętego nerwu trzewnego)
 - wzrostu ciśnienia tętniczego

- nasilenia synchronizacji spontanicznych salw obwodowej aktywności współczulnej (rejestrowanej j.w.) z cyklem sercowym
- pozostaje bez wpływu
 - na zdolność odruchu wywołanego pobudzeniem baroreceptorów do hamowania obwodowej aktywności współczulnej (rejestrowanej z centralnego odcinka przeciętego nerwu trzewnego).

2) dogłowy subregion (*rostral subregion of the CVLM*), którego lezja (także kwasem kainowym)

- również prowadzi do bardzo podobnego jak po lezji subregionu doogonowego CVLM:
 - zwiększenia poziomu obwodowej aktywności współczulnej
 - wzrostu ciśnienia tętniczego
- a ponadto:
 - eliminuje hamowanie obwodowej aktywności współczulnej wywoływane pobudzeniem baroreceptorów
 - znosi zależne od cyklu sercowego cykliczne oscylacje spontanicznej aktywności współczulnej.

W kontekście uzyskanych przeze mnie wyników badań oraz naszkicowanych powyżej danych anatomiczno-czynnościowych dotyczących (1) - doogonowego brzuszno-bocznego obszaru (CVLM) i (2) - depresyjnego obszaru olbrzymiokomórkowego (GDA) rdzenia przedłużonego postuluję, że boczna część przegrody przodomózgowia (lateral septum, LS) wywiera hamujący wpływ na:

(1) „toniczne” neurony CVLM i ewentualnie także

(2) „toniczne” neurony GDA,

co ilustruje ideogram przedstawiony na rycinie 27.

Brak tego hamowania u zbadanych przeze mnie zwierząt grupy LS, u których boczna części przegrody została zniszczona w wyniku lezji elektroli-tycznej, sprawia, że „toniczne” neurony CVLM wywierają silniejszy hamujący wpływ na neurony RVLM (ewentualnie także „toniczne” neurony GDA wywie-

rają silniejszy hamujący wpływ na przedzwojowe neurony współczulne rdzenia kręgowego) w wyniku czego do efektorów krążenia - serca i naczyń - niesiony jest słabszy strumień aktywności współczulnej, co powinno objawiać się niższym ciśnieniem tętniczym (P_o) i wolniejszą akcją serca (HR). Takie właśnie efekty stwierdziłam u szczurów pozbawionych bocznej części przegrody przodomózgowia (LS).

Dogłowy subregion CVLM (*rostral subregion of the CVLM*), czyli neurony „fazowe” tej struktury oraz ewentualnie „fazowe” neurony GDA - a więc części CVLM i GDA zaangażowane w realizację odruchu z baroreceptorów - nie są hamowane przez neurony bocznej części przegrody przodomózgowia, za czym przemawia nie różniące się u zwierząt kontrolnych (PS) i u zwierząt z uszkodzoną przegrodą (LS) wzmocnienie odruchu na odbarczenie baroreceptorów (rycina 24-A i 24-B).

Z analizy zmiennych oddechowych (V_t , f , V_e) zarejestrowanych w warunkach spoczynkowych, czyli przed rozpoczęciem podawania do oddychania mieszanki hipoksycznej, wynika, że wartości tych zmiennych u zwierząt uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS) nie różnią się istotnie od wartości stwierdzonych u zwierząt z grupy kontrolnej (PS) [tabele B4, B-5, B-6, ryciny 7, 8, 9].

W obydwu grupach zwierząt (PS i LS), we krwi tętniczej pobranej we wstępnej fazie eksperymentu, stwierdzono:

- bardzo zbliżone wartości PaO_2 i $PaCO_2$ oraz
- bardzo podobne i mieszczące się w zakresie prawidłowym wartości pH [próbka A, tabela A-1].

Wyniki gazometrii dowodzą, że efektywność wentylacji w warunkach spoczynkowych u obu grup zwierząt (PS i LS) jest bardzo podobna.

Wentylacja minutowa (V_e) w grupie LS, nieznacznie tylko większa od rejestrowanej w grupie PS, realizowała się z porównywalną, w obydwu grupach zwierząt, częstością (f) i objętością oddechową (V_t) [tabele B-4, B-5, B-6; ryciny 7, 8, 9]. Opierając się na powyższych wynikach można stwierdzić, że boczna część przegrody przodomózgowia to struktura, która nie bierze udziału

tu w generowaniu wzorca oddechowego, tj. częstości oddychania (f) i objętości oddechowej (V_t), w warunkach spoczynkowych.

Należy tutaj zaznaczyć, że rejestrowane przeze mnie w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) wartości spoczynkowe zmiennych oddechowych (V_t , f i V_e), jak również stwierdzone prężności gazów oddechowych oraz pH we krwi tętniczej były bardzo podobne do wartości spoczynkowych tych zmiennych opisywanych przez innych autorów u szczurów używanych przez tych badaczy do innego typu doświadczeń (23, 66, 67, 112). Podobieństwo takie jest pośrednim, chociaż wydaje się jednocześnie mocnym, dowodem na to, że zastosowana przeze mnie procedura eksperymentalna nie była bardziej traumatyczna od procedur stosowanych w innych laboratoriach.

W warunkach spoczynkowych, tj. przed hipoksją, odbarczenie baroreceptorów zatokowych wywołuje nie tylko odruchowe zmiany w układzie krążenia (*vide supra*), ale również w układzie oddychania. I tak, odbarczenie takie prowadzi do zwiększenia wentylacji minutowej (V_e) [tabela H-4, rycina 19], które to zwiększenie realizuje się głównie poprzez przyspieszenie oddychania (f) (tabela H-5, rycina 20], gdyż objętość oddechowa (V_t) zmniejsza się (tabela H-6, rycina 21]. Średnie wartości zmian oddechowych wywołanych odbarczeniem baroreceptorów zatokowych są zatem bardzo podobne u zwierząt obydwu grup, tj. kontrolnej (PS) i septalnej (LS), co skłania do najprostszego wnioskowania, że w warunkach normoksji struktury bocznej części przegrody przodomózgowia nie są zaangażowane w realizowanie się tego odruchu. Takiemu prostemu wnioskowi zaprzecza jednak wynik kolejnej analizy, w której obliczyłam korelację między wielkościami zmian częstości oddychania (Δf) i objętości oddechowej (ΔV_t) towarzyszących odbarczeniu baroreceptorów (tabela I-10). Okazuje się bowiem, że analiza ta wyraźnie różnicuje odpowiedzi odruchowe uzyskiwane u zwierząt kontrolnych (PS) i septalnych (LS). I tak, u zwierząt kontrolnych (PS) wartości Δf i ΔV_t nie korelują ze sobą, podczas gdy u zwierząt z uszkodzoną przegrodą przodomózgowia (LS) występuje istot-

na, ujemna korelacja pomiędzy tymi zmiennymi [tabela I-10]. Brak przegrody przodomózgowia sprawia zatem, że głębokość i częstość oddychania stają się silnie współzależne, co, odwracając wnioskowanie, pozwala na stwierdzenie, iż boczna część przegrody przodomózgowia wywiera wpływ na ośrodki oddechowe. Uzyskane przeze mnie wyniki nie upoważniają do bardziej szczegółowych rozważań o naturze powiązań między boczną częścią przegrody przodomózgowia a kompleksem ośrodków oddechowych.

5.2. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w warunkach ostrej hipoksji

Po nagłym przejściu z oddychania powietrzem atmosferycznym na oddychanie mieszkanką hipoksyczną dochodzi do:

- 1) przejściowej - trwającej kilkanaście do kilkudziesięciu sekund - zwwyżki ciśnienia tętniczego (P_o), która to hipertensja, jeżeli oddychanie jest kontynuowane, przechodzi w odpowiedź hipotensyjną, tak że już przy końcu 1. minuty hipoksji ciśnienie tętnicze u zwierząt obydwu grup (PS i LS) jest istotnie niższe od wyjściowego [tabela B-1, rycina 4],
- 2) przyspieszenia akcji serca (HR) [tabela B-3, rycina 6],
- 3) zwiększenia oddechowej objętości minutowej (V_e) [tabela B-4, rycina 7],
- 4) przyspieszenia oddychania (f) [tabela B-5, rycina 8].

Pomimo że w swoich badaniach rejestrowałam wymienione powyżej zmienne w sposób ciągły, to dalszej analizie poddałam wartości tych zmiennych zarejestrowane po kolejnych, pełnych minutach od momentu podania do oddychania mieszanki hipoksycznej, a także po pełnych minutach od przejścia na ponowne oddychanie powietrzem atmosferycznym.

Wstępna analiza przebiegu wyżej wymienionych zmiennych w całym, 9. minutowym okresie hipoksji wykazała, że do końcowych analiz i rozważań na temat wpływu hipoksji na badane zmienne krążeniowe i oddechowe można

bez żadnej szkody dla poprawności wnioskowania wyeliminować trzy środkowe minuty hipoksji, tj 4., 5. i 6., co też uczyniłam, prezentując na rycinach tylko podokresy trzech pierwszych (1., 2. i 3.) oraz trzech ostatnich (7., 8. i 9.) minut hipoksji oraz 3-minutowy okres posthipoksychny.

Analizowane przeze mnie zmienne krążeniowe (ciśnienie tętnicze - P_o , częstość akcji serca - HR) oraz oddechowe (częstość oddychania - f , wentylacja minutowa - V_e , objętość oddechowa - V_t) zachowują się w okresie hipoksji różnie. I tak:

- 1) ciśnienie tętnicze (P_o) (po krótkotrwałym wzroście, który nie jest przedmiotem analiz w obecnym opracowaniu - o czym pisałam powyżej) stopniowo obniża się [rycina 4], uzyskując najniższą wartość w końcowym okresie hipoksji - a więc wykazuje przebieg monotoniczny (jednofazowy),
- 2) częstość akcji serca (HR) [rycina 6], wentylacja minutowa (V_e) [rycina 7] i częstość oddychania (f) [rycina 8] wykazują przebiegi dwufazowe: w początkowej fazie hipoksji osiągają wartości najwyższe, by potem maleć; przebiegi te różnią się w szczegółach, co będzie omówione w dalszej części tego rozdziału.

Mimo wywołanego hipoksją, a od dawna znanego, zwiększonego ośrodkowego napędu współczulnego przekazywanego następnie do efektorów układu krążenia - serca i naczyń - ciśnienie tętnicze w czasie oddychania mieszanka hipoksychną znacznie się obniża [ryciny 4 i 10]. Obniżenie ciśnienia zachodzi pomimo współistniejącego przyspieszenia akcji serca [ryciny 6 i 12], co przemawia za naczyniopochodną przyczyną spadku ciśnienia. Z danych przedstawionych na rycinach 4 i 10 wynika, że tempo obniżania się ciśnienia tętniczego u zwierząt kontrolnych (PS) było większe niż u zwierząt septalnych (LS), ale różnica ta wydaje się wynikać z wyjściowej różnicy wysokości ciśnienia tętniczego (dyskutowanego wyżej). Badania Marshall i współpracowników wykazały, że w czasie hipoksji dochodzi do znacznego rozszerzenia naczyń mięśni szkieletowych (32, 18, 19), a także naczyń mózgowych (20), które to rozszerzenia realizują się równolegle ze spadkiem ciśnienia tętniczego. Ponieważ

mięśnie szkieletowe stanowią około połowy masy ciała, dlatego oczywistym jest, że to właśnie rozszerzenie ich naczyń krwionośnych jest główną przyczyną spadku ciśnienia tętniczego w czasie hipoksji.

Hipoksyczne rozszerzenie naczyń spowodowane jest dwiema jednocześnie działającymi przyczynami:

- 1) Po pierwsze, to rozszerzenie naczyń spowodowane działaniem miejscowo uwalnianych czynników wazodylatacyjnych:
 - (a) Głównym wazodylatorem jest adenozyzna (59, 64, 99) działająca poprzez pobudzenie receptorów A_1 (10) - adenozyzna jest uwalniana przede wszystkim przez śródbłonek naczyń, a nie z roboczego mięśnia szkieletowego (10, 60, 64, 71, 73); adenozyzna uwalniana ze śródbłonki działa autokrynnie na komórki śródbłonki i prowadzi do uwalniania prostacykliny oraz NO, które przyczyniają się do adenozynowego rozszerzenia naczyń (31, 32, 91). Z badań Thomas i Marshall (112) wiadomo, że po podaniu antagonisty receptora adenozynowego (8-phenyltheophylline, 8-PT) hipoksyczny spadek ciśnienia tętniczego jest mniejszy.
 - (b) **Postuluję**, że w hipoksycznym rozszerzeniu naczyń pewien udział (choć nie dający się oszacować na podstawie moich badań) bierze zwiększone stężenie jonów K^+ . Hipotezę tę opieram na wynikach badań Marshall (62), która wykazała, że przekrwienie czynnościowe w mięśniu szkieletowym, będące przecież odpowiedzią na niedokrwienie - a więc na miejscową hipoksję - jest inicjowane poprzez otwarcie kanałów K_{ATP} nie tylko w mięśniówce gładkiej naczyń, lecz przede wszystkim w komórkach roboczych mięśnia szkieletowego. Jony potasowe uwalniane z komórek mięśnia szkieletowego przechodzą do płynu śródmiąższowego, gdzie ich stężenie wzrasta. Wysokie stężenie jonów K^+ działa rozszerzająco na mięśniówkę gładką naczyń oporowych mięśni szkieletowych wywołując rozkurcz tych naczyń.

Skoro przekrwienie czynnościowe jest odpowiedzią wazodylatacyjną na miejscową hipoksję, to z dużą dozą prawdopodobieństwa można wnioskować, że uogólniona hipoksja - wywołana oddychaniem mieszkanką o niskim parcjalnemu ciśnieniu O_2 - prowadzi, i taki właśnie mechanizm postuluję, do K^+ -zależnej wazodylatacji we wszystkich mięśniach szkieletowych organizmu, a to, z kolei, jest współprzyczyną obniżenia ciśnienia tętniczego.

- 2) Po drugie, to wywołane hipoksją osłabienie współczulnego efektu wazokonstrykcyjnego; Coney i Marshall (18, 19) jako pierwsi wykazali, że skurcz naczyń kończyny tylnej szczura wywołany elektryczną stymulacją pnia współczulnego na wysokości L3 - L4 jest osłabiony proporcjonalnie do nasilenia hipoksji: im większa hipoksja tym znaczniejsza redukcja efektu wazokonstrykcyjnego. (18, 19, 20). Autorzy ci wykazali też, że adenozyzna, podana w infuzji do naczyń zaopatrujących mięsień, osłabia wazokonstrykcyjny efekt stymulacji pnia współczulnego również w warunkach normoksji. Blokada receptorów adenozynowych A_1 i A_{2A} nie zapobiega jednakże hipoksycznemu osłabieniu skurczu naczyń wywołanego stymulacją pnia współczulnego, co przemawia za tym, że hipoksyczne osłabienie takiego skurczu naczyń nie jest spowodowane działaniem adenozyzny. Generalna konkluzja wynikająca z badań Coney i Marshall jest taka, że chociaż hipoksyczna wazodylatacja jest niewątpliwie w głównej mierze wywołana przez adenozyznę, to nie adenozyzna jest główną przyczyną osłabienia wazokonstrykcyjnego efektu wyzwalanego stymulacją sympatyczną. Problem ten pozostał więc nadal otwarty.

W takiej sytuacji **formułuję hipotezę**, że przyczyną osłabienia współczulnego efektu wazokonstrykcyjnego może być zwiększenie stężenia jonów K^+ w płynie śródmiąższowym mięśnia szkieletowego - zwiększenie będące następstwem hipoksycznego otwarcia kanałów K_{ATP} , co przedstawiłam już powy-

żej, proponując K^+ -zależny współdział w hipoksycznym rozszerzeniu naczyń mięśni szkieletowych.

Zwiększenie stężenia jonów K^+ w płynie śródmiąższowym mięśnia szkieletowego - w którym to płynie „zanurzone” są zarówno naczynia oporowe, jak też splot współczulny zlokalizowany między przydanką i warstwą środkową (gładko-mięśniową) naczyń oporowych - powoduje przechodzenie tych jonów do wnętrza żyłakowatości splotu współczulnego i prowadzi do ich częściowej depolaryzacji. Depolaryzacja żyłakowatości, które, jak wiadomo, są odpowiednikami kolb synaptycznych, sprawia, że wygenerowany przez nie potencjał czynnościowy ma mniejszą amplitudę, co skutkuje mniejszą ilością wydzielanej noradrenaliny. Zmniejszone synaptyczne wydzielanie noradrenaliny objawia się słabszym skurczem naczyń.

Zaproponowana przeze mnie interpretacja zespala w jedną, logiczną i spójną całość dwa, zdawałoby się wykluczające się efekty: (1) zwiększony w hipoksji ośrodkowy napęd współczulny niesiony do efektorów układu krążenia i (2) osłabioną w hipoksji odpowiedź naczyń na pobudzenie współczulne.

Odpowiedź na hipoksję w postaci zmiany częstości akcji serca (HR) jest u zwierząt obu grup, tj. kontrolnej (PS) i septalnej (LS), dwufazowa [ryciny 6 i 12]: po nagłym przejściu z oddychania powietrzem na oddychanie mieszkanką hipoksyczną HR przyspiesza się i pozostaje przyspieszona przez 3 minuty, by potem, przez następne trzy minuty stopniowo zmniejszać się do nowej wartości - nieco większej od wyjściowej - i na tej nowej wartości utrzymywać się już aż do końca hipoksji, tj. do końca 9. minuty. To zmniejszanie się HR nie zachodzi po zablokowaniu receptora adenozynowego 8-PT, a jego przyczyna jest lokalizowana w ośrodkowym układzie nerwowym (112).

Jeżeli hipoksję stosuje się u szczurów wentylowanych sztucznie stałą objętością minutową (tj. gdy nie może zrealizować się hipoksyczna hiperwentylacja), wówczas hipoksyczny przyrost HR jest mniejszy i nie jest modyfikowany przez 8-PT. Mniejszy wzrost HR w sytuacji wymuszonej, ale nie podlegającej hipoksycznemu zwiększeniu wentylacji, wynika z powszechnie znanej relacji pomiędzy częstością akcji serca a wentylacją: jeżeli w warunkach hipoksji nie może dojść do zwiększenia wentylacji, wówczas ujawnia się

poksji nie może dojść do zwiększenia wentylacji, wówczas ujawnia się wpływ nerwu błędnego na HR - dochodzi do bradykardii (np. odruch nurkowania) .

W odpowiedzi HR na hipoksję można zatem wyróżnić dwie „frakcje”:

- 1) przyspieszenie HR zależne od pobudzenia „sercowych” neuronów RVLM - to przyspieszenie HR nie ulega zmianie po zablokowaniu receptorów adenozynowych przez 8-PT (112). Należy przypomnieć, że hipoksja osłabia odruchową bradykardię wywołaną stymulacją dośrodkowego odcinka przeciętego nerwu aortalnego; efekt ten utrzymuje się po przecięciu nerwu zatokowego (*carotid sinus nerve*), a także podczas perfuzji naczyń głowy krwią hipoksyczną, co wskazuje na ośrodkową przyczynę osłabienia tego deceleracyjnego odruchu (54);
- 2) przyspieszenie HR towarzyszące hipoksycznemu zwiększeniu wentylacji minutowej; oba efekty - tachykardia [ryciny 6 i 12] i hiperwentylacja [ryciny 7 i 13] - ulegają zmniejszeniu w trakcie hipoksji, a zablokowanie receptorów adenozynowych podaniem 8-PT zapobiega temu zmniejszeniu (112). Skuteczność 8-PT w zapobieganiu zmniejszania się wywołanego hipoksją wzrostu HR i wentylacji przemawia za tym, że to właśnie wzrost stężenia adenozyiny w OUN jest przyczyną dokonującego się w przebiegu hipoksji zmniejszenia wartości obu tych zmiennych, tj. HR i wentylacji minutowej (V_e).

Reasumując ten fragment rozważań należy stwierdzić, że wyróżnione przeze mnie powyżej „frakcje” hipoksycznego przyspieszenia HR realizują się w oparciu o różne, opisane powyżej mechanizmy.

Wentylacja minutowa (V_e) po nagłym przejściu z oddychania powietrzem atmosferycznym na oddychanie mieszkanką hipoksyczną zwiększa się, przy czym ta odpowiedź hiperwentylacyjna przebiega inaczej u szczurów kontrolnych (PS) i septalnych (LS) [rycina 7].

Hipoksja, w różnych konfiguracjach w odniesieniu do czasu trwania, natężenia i sposobu stosowania bodźca hipoksycznego, jak też analizowanych zmiennych fizjologicznych, to często używana przez wielu badaczy interwen-

cja doświadczalna. W wielu doniesieniach, dotyczących stosowania doświadczalnego modelu kilku- do kilkunastominutowej (od 8. do 15. minut) hipoksji - nie tylko u zwierząt różnych gatunków (67, 92), ale i u ludzi (30, 116, 117, 124) - wywołanej podaniem do oddychania normokapnicznej mieszanki hipoksyicznej (PO_2 od 60 do 100 mmHg) opisywana jest odpowiedź hiperwentylacyjna o wyraźnie dwufazowym przebiegu. Faza pierwsza to pojawiający się w ciągu pierwszej minuty hipoksji duży wzrost wentylacji, a następująca po niej faza druga charakteryzuje się wentylacją również istotnie większą niż w spoczynku (tj. podczas oddychania powietrzem atmosferycznym), ale istotnie mniejszą niż w fazie pierwszej. To zmniejszenie wentylacji, zwane „*hypoxic ventilatory decline*” (HVD) lub „*roll-off*”, stwierdza się u wielu gatunków zwierząt, jak też i u ludzi (80, 109, 38, 61, 88). Wielkość HVD zależy od wieku osobnika: u noworodków jest tak znaczna, że wentylacja w drugiej fazie przyjmuje wartości bliskie kontrolnym (tj. sprzed hipoksji); u dorosłych osobników redukcja wentylacji jest znacznie mniejsza - zmniejsza się ona o ok. 20% od swojej wartości szczytowej, co oznacza, że w drugiej fazie wentylacja jest nadal o około 80% większa niż przed hipoksją (67).

W stosowanym przez mnie modelu doświadczalnym, podanie do oddychania mieszanki hipoksyicznej (PO_2 76 mm Hg) na 9 minut indukowało w grupie kontrolnej (PS) hiperwentylację o przebiegu podobnym do opisywanego w literaturze. (66, 67, 111)

W odniesieniu do czasu trwania i natężenia bodźca hipoksyicznego, u zwierząt grupy kontrolnej (PS) porównywalny z danymi zawartymi w publikacjach innych autorów (17, 63) był nie tylko dwufazowy przebieg hiperwentylacyjnej odpowiedzi oddechowej, ale też bezwzględne wartości odpowiedzi hiperwentylacyjnej, przedstawione na rycinie 7.

Zwierzęta z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS) odpowiadają na podanie takiej samej mieszanki hipoksyicznej w sposób zgoła odmienny: praktycznie brak jest pierwszej fazy hiperwentylacyjnej [rycina 7], co oznacza, że przyrosty wentylacji podczas pierwszych minut hipoksji w tej grupie są istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej (PS), a w drugiej fazie hi-

perwentylacji hipoksycznej wentylacja przyjmuje wartości prawie identyczne jak u zwierząt grupy kontrolnej (PS) [tabela B-4, rycina 7].

Wobec bardzo podobnych w grupie PS i LS wartości wentylacji minutowej (V_e) w spoczynku, jak też prawidłowych wartościach prężności gazów oddechowych we krwi, świadczących o efektywności tej spoczynkowej wentylacji, fakt ujawnienia istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną (PS), a grupą zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS) w przebiegu hiperwentylacyjnej odpowiedzi na pobudzenie chemoreceptorów ostrą hipoksją pozwala na stwierdzenie, że boczna część przegrody przodomózgowia, pomimo że nie wydaje się być zaangażowana w genezę spoczynkowego rytmu oddechowego, bierze niewątpliwie udział w aktywacji oddechowych mechanizmów adaptacyjnych do kilkuminutowej hipoksji. Można zatem stwierdzić, że **uszkodzenie bocznej części przegrody przodomózgowia jest niewątpliwie odpowiedzialne za brak pierwszej, indukowanej hipoksji, fazy hiperwentylacji.**

Hipotezę, zaproponowaną przeze mnie, a wyjaśniającą rolę przegrody w odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję, przedstawię w dalszej części tego rozdziału, opisując ją na bazie ideogramu [rycina 28].

Korelacje pomiędzy wyjściową wartością wentylacji minutowej (V_e) a wentylacją minutową indukowaną mieszkanką hipoksyczną, u zwierząt obydwu grup (PS i LS), są obecne zarówno w pierwszej, jak i drugiej minucie hipoksji [tabela D-4]. Świadczy to o istnieniu ścisłej zależności wentylacji w tej fazie hipoksji od wartości V_e generowanej bez udziału bodźców zwiększających napęd oddechowy. Jednak już w drugiej minucie hipoksji, mimo braku międzygrupowych różnic w wartościach współczynnika korelacji „r”, ujawnia się istotna różnica skłonów zależności wentylacji minutowej indukowanej hipoksją i wentylacji spoczynkowej [tabela D-4]. Jej analiza dodatkowo potwierdza fakt innego, mniej aktywnego w grupie LS, sposobu generowania hiperwentylacji w odpowiedzi na istotne obniżenie prężności tlenu we krwi tętniczej - w próbce krwi pobranej w trzeciej minucie hipoksji. PaO_2 obniżyło się o ponad 50% w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela A-1]. W kolej-

nych minutach oddychania mieszkanką hipoksyczną, opisywana korelacja ulega zniesieniu w grupie kontrolnej (PS), by powrócić w fazie posthipoksycznej (ah1-ah3). W grupie LS natomiast, poza pojedynczym zmniejszeniem istotności w trzeciej minucie hipoksji (h3), współczynnik „r” pozostaje wysoce istotny w pozostałych analizowanych minutach, zarówno hipoksji (h1, h2, h7-h9), jak i fazy posthipoksycznej (ah1-3) [tabela D-4].

Fakty te, wskazujące na dyskretnie różnice w realizowaniu wzorca hiperwentylacji u szczurów obydwu grup (PS i LS), wobec opisanych wyżej istotnie niższych w grupie LS bezwzględnych wielkościach przyrostu wentylacji [tabela C-4], dowodzą udziału przegrody przodomózgowia w regulacji oddychania w warunkach głębokiej hipoksji.

Na uwagę ponadto zasługuje ujawnienie się tylko w grupie LS istotnej, ujemnej korelacji pomiędzy wielkością przyrostu wentylacji (ΔV_e) a jej poziomem spoczynkowym (V_e w h0) [tabela E-4] - takie wartości współczynnika „r” wskazują, że wielkość przyrostu wentylacji pozostaje w ścisłym związku ze wzorcem wentylacji spoczynkowej, i to w taki sposób, że ΔV_e jest tym mniejsza im większa jest wentylacja w warunkach spoczynkowych.

Obecność, w grupie LS, takiej odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy przyrostem wentylacji (ΔV_e) a jej wartością początkową (V_e w h0) wraz z istotnie stłumioną w tej grupie zwierząt pierwszą fazą hipoksji (wobec bardzo podobnej prężności tlenu i dwutlenku węgla we krwi tętniczej, a więc bodźców indukujących hiperwentylację), można postawić tezę, że przyczyną opisywanych różnic pomiędzy zwierzętami kontrolnymi (PS) a zwierzętami, którym uszkodzono boczną część przegrody przodomózgowia (LS), jest mniejsza u tych ostatnich wrażliwość na bodziec hipoksyczny.

U zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS) zachowana jest przez cały czas oddychania mieszkanką hipoksyczną korelacja pomiędzy objętością oddechową (V_t) a częstością oddychania (f) [tabela F-3]. Taki przebieg, wskazujący na brak zaburzeń związanych z generowaniem wzorca oddechowego odpowiedzialnego za odpowiedź na hipoksję, obok supresji hiperwentylacji w pierwszej fazie tej odpowiedzi w grupie LS,

dotatkowo przemawia za obniżoną w tej grupie zwierząt wrażliwością odruchu wyzwalanego pobudzeniem chemoreceptorów obwodowych. **Boczna część przegrody przodomózgowia wydaje się więc być strukturą niezbędną do realizowania się prawidłowej odpowiedzi oddechowej w ostrej hipoksji.**

Analizując przebieg i wartości hiperwentylacji indukowanej hipoksją, osiąganą przez zwierzęta z obydwu grup (PS i LS), można również założyć, że obserwowana w grupie zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS) zmniejszona wrażliwość na hipoksję, czyli mniejszy hiperwentylacyjny napęd hipoksyczny, objawiający się istotnie mniejszym niż w grupie kontrolnej przyrostem wentylacji [tabela B-4, ryciny 7 i 13], nie jest spowodowany osłabieniem napędu oddechowego w wyniku hipokapnii wywołanej hiperwentylacją: Pa CO₂ u obu grup zwierząt (PS i LS), jest bardzo podobne [tabela A-1].

Wielu autorów wykazało, że HVD występuje również w hipoksji normokapniczej (29, 30, 37, 61, 66, 120).

Z badań różnych autorów, m. in. Maxovej i Vizeka (66, 67) wiadomo, że u szczurów po odnerwieniu chemoreceptorów kłębków szyjnych odpowiedź hiperwentylacyjna na hipoksję, jest znacznie osłabiona, ale nie całkowicie zniesiona. Tę resztkową odpowiedź hipoksyczną przypisuje się chemoreceptyjnym strukturom zlokalizowanym poza kłębkami szyjnymi, tj. kłębkom aortalnym i rozproszonym komórkom neuroepitelialnym (65). Kłębki aortalne są obecne u szczurów różnych linii (szczepów) normotensyjnych i hipertensyjnych. Badania Habecka i wsp. (42) wykazały, że masa układu paraganglicznego u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem jest większa, co jest zgodne ze sformułowaną wcześniej przez J.Przybylskiego hipotezą o zwiększonym napędzie oddechowym jako jednym z ważnych warunków rozwoju samoistnego nadciśnienia tętniczego (87).

Fakt, że zwierzęta z zachowanymi kłębkami szyjnymi reagują na hipoksję z wyraźnie rozwiniętą HVD („roll-off”) pozwala na wyciągnięcie jednoznacznego wniosku, że to właśnie pobudzenie chemoreceptorów zatoko-

wych i hiperwentylacja będąca efektem tego pobudzenia są warunkiem *sine qua non* dwufazowości odpowiedzi hiperwentylacyjnej.

Jako przyczyny zjawiska HVD wymienia się:

- zmniejszenie intensywności metabolizmu w czasie niedoboru O₂ (hipoksji) (38),
- zwiększenie wydzielania neuromodulatorów hamujących, takich jak GABA (126), endorfiny (61), bądź też adenozyzna (29, 37, 64),
- zmniejszająca się w czasie wydajność pompy oddechowej (57).

Z badań Thomas i Marshall (112) wiadomo, że zmniejszenie wentylacji w drugiej fazie hipoksji jest adenozyjno-zależne, ponieważ jest znoszone po podaniu antagonisty receptora adenozynowego (*8-phenyltheophylline*, 8-PT). Tak więc ulegające redukcji w drugiej fazie hipoksji dwie zmienne - częstość akcji serca (HR) (o czym pisałam powyżej) i wentylacja minutowa (Ve) - są adenozyjno-zależne, skoro nie występują po podaniu 8-PT.

Bez względu na to jaka jest molekularna/transmitterowa przyczyna/przyczyny HVD, to przeprowadzone przeze mnie doświadczenia wykazały, że do pełnej odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję - tj. początkowy, znaczny wzrost wentylacji, po którym dochodzi do HVD - niezbędna jest boczna część przegrody przodomózgowia (*vide infra*: opis ideogramu II - rycina 28).

Hipoksyiczna hiperwentylacja realizuje się głównie poprzez zwiększenie częstości oddychania (f) [rycina 8], przy niewielkich zmianach objętości oddechowej (Vt) [rycina 9].

Hipoksja zwiększa wzmocnienie (G) krążeniowych odruchów: presyjnego [rycina 24-A] i kardioakceleracyjnego [rycina 24-B] na odbarczenie baroreceptorów zatokowych, przy czym wielkość tych odpowiedzi odruchowych jest bardzo podobna u obu grup szczurów - kontrolnych (PS) i septalnych (LS) [rycina 16 i 18]. Tak więc ten parametr - wzmocnienie odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych - nie różnicuje odpowiedzi szczurów z grupy PS i LS, co mogłoby sugerować niezależność tego odruchu od wpływów wywieranych przez przegrodę przodomózgowia. Wniosek taki nie wydaje się jednak prawdziwy w świetle kolejnej analizy - zależności pomiędzy odruchowym

przyrostem ciśnienia (ΔP_o) i częstości akcji serca (ΔHR) - która ujawniła bardzo znaczną różnicę przebiegów tej zależności u zwierząt kontrolnych (PS) i septalnych (LS) [tabela I-9, rycina 22]: zależność ta jest statystycznie istotnie bardziej stroma u zwierząt kontrolnych (PS) niż u szczurów septalnych (LS). Oznacza to, że u zwierząt kontrolnych (PS) jednostkowy przyrost ciśnienia (ΔP_o) realizuje się przy znacznie mniejszym przyroście częstości akcji serca (ΔHR) niż u zwierząt septalnych (LS). Mniejszy udział serca w przyroście ciśnienia jest równoznaczny z większym udziałem naczyń oporowych w generowaniu tego przyrostu. Można zatem sugerować, że w hipoksji boczna część przegrody przodomózgowia TONUJE (ogranicza) przyrost częstości akcji serca (ΔHR) towarzyszący jednostkowemu przyrostowi ciśnienia tętniczego (ΔP_o) wywołanemu odbarczeniem baroreceptorów zatokowych. Upoważnia to, z kolei, do sformułowania wniosku, że boczna część przegrody przodomózgowia u szczurów moduluje w niejednakowym stopniu „sercowe” i „naczyniowe” neurony RVLM. „Somatotopowa” organizacja RVLM jest od dawna powszechnie znana.

Próba zintegrowanego ujęcia relacji krążeniowo-oddechowych zachodzących przed, w czasie i po zaprzestaniu działania hipoksji jest ideogram przedstawiony na rycinie 28. Po lewej stronie ideogramu uwidoczniła jest „część krążeniowa” , po prawej - „część oddechowa”. „Część krążeniowa” jest ilustracyjnie nieco odmienna od przedstawionej na ideogramie I [rycina 27], ale obydwie prezentacje są merytorycznie tożsame. Ta odmienność ilustracyjna wynika z przyczyn li tylko praktycznych - prostoty prezentacji.

Ośrodkowy napęd współczulny dla efektorów układu krążenia - serca i naczyń - wyznaczony jest, jak wiadomo, głównie aktywnością RVLM. W dopuszczalnym uproszczeniu można przyjąć, że aktualny stan aktywności RVLM jest wypadkową [rycina 28]: a) - pobudzających oddziaływań płynących doń kanałem (9) od chemoreceptorów kłębków (na ideogramie, dla uproszczenia, tylko kłębków szyjnych), b) - hamujących oddziaływań płynących kanałem (5) od CVLM oraz c) - hamujących oddziaływań płynących kanałem (11) od wolnoadaptujących się receptorów dróg oddechowych (stopień pobudzenia

tych receptorów w głównej mierze zależy od głębokości wdechu, czyli wielkości objętości oddechowej (V_t)).

W tym miejscu, przed dalszym opisem ideogramu z ryciny 28, należy pokrótce naszkicować współczesny pogląd na wzajemne relacje pomiędzy tymi, wymienionymi wyżej, 3 determinantami aktualnego (chwilowego) stanu aktywności RVLM, posługując się uproszczonym schematem przedstawionym na rycinie 26.

Odruchy z chemoreceptorów są bardzo istotnym modulatorem aktywności współczulnej, przy czym chemoreceptory kłębków szyjnych odpowiadają przede wszystkim na hipokseміę, natomiast chemoreceptory ośrodkowe (zwane także chemodetektorami), zlokalizowane w pniu mózgu (głównie pod brzuszno-boczną powierzchnią rdzenia przedłużonego), są przede wszystkim CO_2 -reaktywne.

Odruchy z chemoreceptorów wywierają silny wpływ zarówno na oddychanie, jak i krążenie. Między efektami oddechowymi i krążeniowymi występują wzajemne oddziaływania. Nasilenie oddychania osłabia odpowiedź krążeniową (100,101) i odwrotnie, wywołany pobudzeniem chemoreceptorów wzrost ciśnienia tętniczego pobudzając baroreceptory osłabia odpowiedzi z chemoreceptorów (43, 44, 45, 47, 102); znacznie osłabiona jest odpowiedź chemoreceptorowa na hipoksję, niż na hiperkapnię (102).

Hiperwentylacja i pobudzone w jej następstwie receptory dróg oddechowych (receptory wolnoadaptujące się) oraz klatki piersiowej osłabiają chemoreceptorowo-zależny wzrost aktywności współczulnej (100, 101, 103, 104). Ten hamujący wpływ, wywierany przez pobudzone mechanoreceptory dróg oddechowych i klatki piersiowej, jest silniejszy w odniesieniu do odruchu z chemoreceptorów obwodowych niż do odruchu z chemodetektorów (101).

Odruchy z chemoreceptorów i/lub chemodetektorów, wyzwalane hipoksją i hiperkapnią, wykazują ilościowe różnice w zależności od tego, czy wywoływane są u osobników zdrowych, czy też u osobników cierpiących na niektóre choroby. Rozpatrzmy to na przykładzie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Jak wspomniałam wcześniej, już w 1981 roku J. Przybylski sfor-

mutował hipotezę o nasilonym odruchu z chemoreceptorów obwodowych jako ważnej współprzyczynie samoistnego nadciśnienia tętniczego (87). Deaktywacja chemoreceptorów obwodowych przez hiperoksję prowadziła do obniżenia ciśnienia tętniczego u szczurów SHR (88). Badania A. Trzebskiego i wsp. (115) wykazały, że u młodych mężczyzn cierpiących na umiarkowane nadciśnienie samoistne krótkotrwała, testowa hiperoksja redukuje wentylację znacznie silniej niż w kontrolnej grupie zdrowych mężczyzn, co dowodzi zwiększonej aktywności odruchu z chemoreceptorów u nadciśnieniowców. W innych badaniach na szczurach SHR wykazano silniejszą niż u szczurów WKY (*Wistar Kyoto*), odpowiedź chemoreceptorów szyjnych na pobudzenie hipoksją (34).

Badania z użyciem mikroneurografii potwierdziły nasilenie odpowiedzi współczulnej podczas pobudzenia obwodowych chemoreceptorów u osób z granicznym nadciśnieniem samoistnym (103). Odpowiedź współczulna na hipoksję jest dwukrotnie większa u osób z umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem niż u osób normociśnieniowych. W czasie bezdechu, a więc w sytuacji kiedy, hamujący tonus współczulny, wpływ płynący z receptorów dróg oddechowych i klatki piersiowej nie realizuje się, nasilenie aktywności współczulnej jest od 6 do 12 razy większe u osób z granicznym nadciśnieniem niż u osób normociśnieniowych. Ta nasilona odpowiedź współczulna u osób cierpiących na nadciśnienie samoistne ma szczególne znaczenie u osobników, u których występuje bezdech śródsenny. Między nadciśnieniem i bezdechem śródsennym, jak wykazano, istnieje ścisły związek: osoby cierpiące na bezdech śródsenny charakteryzuje skłonność do nadciśnienia, a osoby cierpiące na nadciśnienie wykazują skłonność do obturacyjnego bezdechu śródsennego (128, 83). U pacjentów cierpiących na bezdech śródsenny stwierdzono silniejszy odruch na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych (77). Nasilona odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych występuje również u osób z prawidłowym ciśnieniem, które cierpią na bezdech śródsenny.

Z przedstawionego powyżej zarysu wynika, że osoby z nadciśnieniem granicznym i osoby o prawidłowym ciśnieniu cierpiące na bezdech śródsenny wykazują podobieństwo w postaci nasilonej odpowiedzi na hipoksję. Ta nasi-

lona reakcja na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych u osób cierpiących na bezdech śródsenny jest specyficzna, ponieważ reakcje tych osób na hiperkapnię (pobudzenie chemodetektorów) oraz na test zimna (*cold pressure test*) są podobne do reakcji występujących u osób z grupy kontrolnej (zdrowych) (78). U osób cierpiących na bezdech śródsenny istotnie więcej wzrasta współczulna aktywność rejestrowana w nerwie odpiszczelowym, istotnie większa jest również bradykardia (50, 77).

Przedstawione powyżej zależności między aktywacją chemoreceptorów obwodowych a odpowiedziami oddechową i krążeniową [rycina 25] są niezbędnym tłem do dalszych rozważań o roli bocznej części przegrody przodomózgowia w tych odpowiedziach.

Powracając do ideogramu przedstawionego na rycinie 28 można stwierdzić, że w warunkach spoczynkowych, tj. przed hipoksją, aktywność „tonicznych” neuronów CVLM, które są neuronami hamującymi jest, z kolei, wypadkową pobudzeń płynących z baroreceptorów kanałem (2) i **postulowanego przeze mnie hamowania** płynącego z bocznej części przegrody przodomózgowia kanałem (4). U zwierząt pozbawionych przegrody przodomózgowia (grupa LS) brakuje hamowania hamujących neuronów CVLM przez neurony przegrody (brak hamowania płynącego kanałem (4)), wobec czego pozostaje tylko wpływ płynący do CVLM kanałem (2) od baroreceptorów. W tej sytuacji neurony CVLM są bardziej aktywne, a ponieważ są one neuronami hamującymi, dlatego neurony RVLM są bardziej (niż u zwierząt z nienaruszoną przegrodą przodomózgowia, PS) przyhamowane, czego następstwem jest mniejsze współczulne pobudzenie serca (wolniejsza częstość akcji serca, HR) i słabsze współczulne napięcie naczyń oporowych (zwiotczenie naczyń); obydwie efekty, tj. wolniejsza HR i rozszerzenie naczyń, prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Scenariusz ten, postulujący wpływ przegrody na „toniczne” neurony CVLM, opisałam szczegółowo powyżej (*vide*: ideogram I na rycinie 27 i jego tekstowa prezentacja), a tłumaczy on występowanie niższego ciśnienia tętni-

czego (Po) i wolniejszej akcji serca (HR) w warunkach spoczynkowych u szczurów z uszkodzoną przegrodą (grupa LS) [rycina 4 i 6].

Na podstawie wyników badań przedstawionych w niniejszej rozprawie nie daje się oszacować jaka część wolniejszej akcji serca u zwierząt grupy LS zależy od osłabienia napięcia współczulnego, a jaka od ewentualnego nasilenia wpływu nerwu błędnego na węzeł zatokowy. Ten mechanizm należy jednak w dyskusji uwzględnić pamiętając o powszechnie znanych, wzajemnych pre- i postsynaptycznych hamujących relacjach pomiędzy pozazwojowym unerwieniem współczulnym i przywspółczulnym.

W warunkach kontrolnych obie grupy zwierząt, tj. PS i LS, nie różnią się wielkościami zmiennych charakteryzujących oddychanie (V_e , f , V_t) [ryciny 7, 8, 9], co pozwala na postawienie hipotezy, że neurony przegrody bocznej części przegrody przodomózgowia nie wywierają w tych warunkach wpływu na kompleks neuronalny sterujący oddychaniem, zwany ośrodkami oddechowymi [RESP, rycina 28]. Mimo to **postuluję**, co zostanie opisane dalej, że *lateral septum* ma łączność z tą pulą neuronów kompleksu oddechowego, na którą wywierają wpływ pobudzenia dochodzące z baroreceptorów zatokowych kanałem (3). Tę pulę neuronów nazwałam NEURONAMI X” i są to czynnościowo neurony hamujące. Pobudzenie tych neuronów w następstwie wzrostu ciśnienia w zatokach szyjnych (kanałem(3)) sprawia, że w efekcie dochodzi do znanego ogólnie efektu w postaci zwolnienia oddychania.

W warunkach spoczynkowych, tj. przed hipoksją, odbarczenie baroreceptorów zatokowych powodowało zwiększenie wentylacji minutowej (V_e) [rycina 19], bardzo podobne u obu grup szczurów (PS i LS), realizujące się li tylko przez zwiększenie częstości oddychania (f), [rycina 20], gdyż objętości oddechowe (V_t) zmniejszyły się [rycina 21]. Chociaż odbarczenie baroreceptorów nie wykazało różnic wartości średnich Δf i ΔV_t pomiędzy zwierzętami kontrolnymi (PS) i septalnymi (LS), to analiza korelacji ujawniła jednak bardziej subtelne różnice pomiędzy zwierzętami ww. grup: u szczurów septalnych (LS) stwierdziłam ujemną korelację pomiędzy Δf a ΔV_t i brak takiej korelacji u zwierząt kontrolnych (PS) [tabela I-10]. Różnice odpowiedzi szczurów

PS i LS na odbarczenie baroreceptorów zatokowych wynikają prawdopodobnie z obecności (u zwierząt PS) i braku (u zwierząt LS) wpływu neuronów bocznej części przegrody przodomózgowia na postulowane „NEURONY X” [rycina 28].

Postuluję ponadto, o czym wspomniałam powyżej, że **neurony bocznej części przegrody przodomózgowia wywierają na „NEURONY X” także wpływ „fazowy”**: czynnikiem wyzwalającym jest hipoksja. Pobudzenie chemoreceptorów niską prężnością O_2 we krwi tętniczej różnicuje istotnie odpowiedź hiperwentylacyjną szczurów kontrolnych (PS) i septalnych (LS) [rycina 7 i 13]. Uważam, że u zwierząt kontrolnych (PS) odpowiedź ze strony „ośrodków oddechowych” [rycina 28: RESP] jest dwuskładnikowa, a mianowicie:

1. hipoksja pobudza chemoreceptory i od nich, kanałem (10) płynie strumień bezpośrednich pobudzeń do ośrodków oddechowych - (RESP), co prowadzi do zwiększenia wentylacji, oraz
2. hipoksja pobudza chemoreceptory i od nich, kanałem (8), płynie strumień pobudzeń do neuronów przegrody, które są neuronami hamującymi; od nich, kanałem (6) informacja jest przekazywana do „NEURONÓW X”, które w tej sytuacji zostają przyhamowane, a zatem od „NEURONÓW X” do ośrodków RESP płynie (kanałem (7) mniej informacji hamującej, czyli ośrodki RESP są odhamowane (bardziej aktywne), co prowadzi do zwiększenia wentylacji.

Reasumując, aktywność RESP w sytuacji wystąpienia ostrej hipoksji jest sumą dwóch efektów: (a) - pobudzenia płynącego od chemoreceptorów kanałem (10) i (b) -mniejszego hamowania wpływającego od „NEURONÓW X” kanałem (7).

U zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (grupa LS) brakuje hamowania płynącego doń kanałem (6) od „NEURONÓW X”, a te nadal wywierają (kanałem (7) hamujący wpływ na RESP. W takiej sytuacji odpowiedź ze strony RESP jest wywołana jedynie pobudzeniem dochodzącym doń kanałem (10).

Postulowana koncepcja dobrze tłumaczy stwierdzony doświadczalnie fakt istotnie większej odpowiedzi hiperwentylacyjnej na ostrą hipoksję w pierwszych minutach hipoksji u zwierząt kontrolnych (PS) niż u zwierząt septalnych (LS) [rycina 7 i 13].

W przebiegu odpowiedzi hiperwentylacyjnej na ostrą hipoksję u zwierząt kontrolnych (PS) stwierdza się, po pierwotnym „overshot”, stopniowe zmniejszanie się wentylacji do wartości niższych niż wartość szczytowa, ale wyższych niż wartość spoczynkowa [ryciny 7, 25]. U podłoża tego zjawiska, zwanego *Hypoxic Ventilatory Decline (HVD)*, lub inaczej „roll-off” leży wiele przyczyn wśród których przeważają sądy o narastającej w trakcie ostrej hipoksji supresji ośrodków oddechowych w wyniku produkcji transmiterów hamujących (80). Jedno jest pewne: HVD dokonuje się jako efekt aktywności ośrodkowej, chociaż dotychczas nikt nie wskazał struktury/struktur zaangażowanych w realizację tego fenomenu. **Przedstawiona przeze mnie hipoteza**, dotycząca udziału bocznej części przegrody przodomózgowia (*lateral septum*) w regulacji układu oddychania, wskazuje, że to właśnie ta struktura zaangażowana jest w zjawisko hipoksyjnego „overshoot” wentylacji i występowanie fenomenu HVD. Stwierdzenie to nie przesądza oczywiście także ewentualnego udziału innych struktur OUN w opisywanych zjawiskach (tj. „overshoot” i HVD).

Postulowany przeze mnie wpływ neuronów hamujących bocznej części przegrody przodomózgowia na hamujące „NEURONY X” tłumaczy również różnice i podobieństwa w realizacji odruchowego zwiększenia wentylacji w następstwie odbarczenia baroreceptorów zatokowych. Rycina 25 zestawia przebiegi (przedstawione w bezwzględnych wartościach wentylacji minutowej (V_e)) odruchowych zmian tej wentylacji wywołanych odbarczeniem baroreceptorów przed, w trakcie oraz po 9-minutowej hipoksji ze zmianami wentylacji wywołanymi tą hipoksją.

Jak widać na rycinie 25 odruch na tle hipoksji był wywoływany w 5.-6. minucie hipoksji, a więc w takim jej okresie, w którym u szczurów kontrolnych (PS) nie zrealizowało się jeszcze w pełni zjawisko HVD i wentylacja,

choć jest wyraźnie mniejsza od tej szczytowej (zarejestrowanej w 1. minucie), to jednocześnie jest wyraźnie większa od tej zarejestrowanej w końcowym okresie hipoksji (minuty 7-9) [rycina 25], kiedy to można uznać, że procesy HVD już się w pełni dokonały. W tym samym okresie (tj. w 4-5 minucie hipoksji) u szczurów septalnych (LS) wentylacja, z racji nie występowania u zwierząt tej grupy wentylacyjnego „overshoot”, jest tylko niewiele niższa od V_e z początkowego okresu hipoksji (minuty 1-3), a bardzo zbliżona do V_e z końcowego okresu hipoksji (minuty 7-9); różnica wielkości wentylacji wyjściowych dla odruchu na odbarczenie baroreceptorów u zwierząt grup PS i LS jest statystycznie istotna [rycina 19 i 25]. W konsekwencji zmiana wentylacji w odpowiedzi na odbarczenie baroreceptorów zatokowych (ΔV_e) jest statystycznie istotnie większa u zwierząt z grupy LS, „startujących” z niższych wartości V_e , niż u zwierząt z grupy PS, u których wyjściowa V_e była istotnie większa [rycina 19 i 25]. Różnice w realizacji odruchowych zmian wentylacji minutowej w odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych nie ograniczają się jedynie do opisanych powyżej wartości średnich, i tak, dane zawarte w tabeli I-10 odślaniają bardziej subtelne różnice wyrażone przez zależności korelacyjne. Okazuje się, że w czasie hipoksji zanika, obecna w warunkach spoczynkowych u zwierząt grupy LS, ujemna korelacja pomiędzy zmianami częstości oddychania i objętości oddechowej (Δf i ΔV_t), natomiast u zwierząt grupy PS korelacja taka, chociaż nie występująca w warunkach spoczynkowych, pojawia się [tabela I-10]. Zestawienie tych danych jest kolejnym dowodem na to, że boczna część przegrody przodomózgowia bierze udział w regulacji krążeniowo-oddechowych odpowiedzi odruchowych zarówno w warunkach spoczynkowych (tj. przed hipoksją), jak też podczas hipoksji. Rozważania dotyczące tego zagadnienia kończę tym stwierdzeniem, gdyż jego szczegółowa analiza wymagałaby bardzo szerokiej dywagacji teoretycznych dotyczących niuansów współregulacji oddychania i krążenia, które to zjawisko pozostaje nadal nie do końca zgłębione, a ponadto wykracza poza ramy niniejszej rozprawy.

Do postulowanego przeze mnie wpływu neuronów hamujących przegrody przodomózgowia na hamujące NEURONY X należy dodać jeszcze jeden fenomen czynnościowy, by wytłumaczyć stwierdzone eksperymentalnie trzy fakty, a mianowicie to, że w odruchu na odbarczenie baroreceptorów podczas hipoksji:

1. odruchowy przyrost wentylacji (ΔV_e) jest istotnie większy u zwierząt z grupy LS [rycina 19 i 25],
2. wartość maksymalna odruchowego wzrostu wentylacji ($V_{e_{mx}}$) jest podobna u zwierząt obydwu grup (PS i LS) [rycina 19 i 25],
3. wartość maksymalna odruchowego wzrostu wentylacji ($V_{e_{mx}}$) u zwierząt grupy LS jest większa niż wartość wentylacji (V_e) indukowana hipoksją [rycina 25].

Fakt wymieniony w punkcie 3 dowodzi, że indukowana hipoksją wentylacja (V_e) jest wypadkową dwóch przeciwstawnych oddziaływań na RESP: pobudzenia i hamowania, skoro osłabienie tego hamowania - płynącego do RESP od „NEURONÓW X” kanałem (7) - sprawia, że wentylacja (V_e) zwiększa się do wartości większych od tych indukowanych hipoksją. Osłabienie omawianego hamowania zachodzi po odbarczeniu baroreceptorów zatokowych w wyniku czego hamujące „NEURONY X” są mniej pobudzane kanałem (3) od baroreceptorów. Skoro u zwierząt grupy LS, pozbawionych czynnej bocznej części przegrody przodomózgowia, można odbarczeniem baroreceptorów „wymusić” przyrost V_e ponad wartość indukowaną hipoksją, to można założyć - i taką hipotezę formułuję - że „NEURONY X” otrzymują wpływy pobudzające od hipotetycznych „NEURONÓW Y”. W efekcie „NEURONY X”, które są neuronami hamującymi dla RESP, otrzymują pobudzenie płynące kanałem (8b) od „NEURONÓW Y”, natomiast „NEURONY Y” otrzymują pobudzenie kanałem (8a) od chemoreceptorów. Tak więc RESP są bezpośrednio pobudzane kanałem (10) od chemoreceptorów, natomiast pośrednio hamowane przez receptory łańcuchem powiązań: z chemoreceptorów, kanałem (8a) do pobudzających „NEURONÓW Y”, z „NEURONÓW Y” kanałem (8b) do hamujących „NEURONÓW X”; od hamujących „NEURONÓW X” kanałem (7) do RESP [rycina 28]. „NEURONY Y” są neuronami typu pobudzającego i kanałem (8b) pobudzają

Y” są neuronami typu pobudzającego i kanałem (8b) pobudzają hamujące „NEURONY X” a same są hamowane kanałem (6a) przez neurony bocznej części przegrody przodomózgowia. U zwierząt kontrolnych (PS) „NEURONY X” oraz „NEURONY Y” są hamowane przez boczną część przegrody przodomózgowia, natomiast u zwierząt septalnych (LS) takiego hamowania brakuje.

Podsumowując zatem „oddechową” (prawą) część Ideogramu przedstawionego na rycinie 28 można stwierdzić, że:

- do ośrodków oddechowych (RESP) od chemoreceptorów obwodowych niesione są jednocześnie dwa strumienie informacji
 - (a) pobudzający, który płynie kanałem (10) i
 - (b) hamujący, który płynie kanałem (7) od „NEURONÓW X”;
- „NEURONY X” (które są neuronami typu hamującego) są pobudzane przez „NEURONY Y” kanałem (8b);
- „NEURONY Y” (które są neuronami typu pobudzającego) są pobudzane przez chemoreceptory kanałem (8a);
- uwzględniając obydwa powyższe wpływy należy wnioskować, że odpowiedź oddechowa, będąca efektem aktywności ośrodków oddechowych (RESP), jest wypadkową wpływów pobudzających i hamujących generowanych przez to samo źródło - chemoreceptory obwodowe; te dwa wpływy są ilościowo takie same u zwierząt kontrolnych (PS) i septalnych (LS), co objawia się bardzo podobną wentylacją (V_e) u Ps i LS w dalszej części (minuty 7., 8., i 9.) okresu hipoksji;
- „NEURONY X” otrzymują hamującą informację z neuronów przegrody, płynącą kanałem (6), zaś „NEURONY Y” otrzymują hamującą informację z neuronów przegrody kanałem (6a);
- pobudzenie chemoreceptorów hipoksją aktywuje neurony przegrody kanałem (8), co w efekcie sprawia, że hamowane są hamujące „NEURONY X”;
- zahamowanie „NEURONÓW X” w sposób opisany powyżej sprawia, że do ośrodków RESP płynie słabsze hamowanie, co w efekcie prowadzi

do silniejszego pobudzenia ośrodków RESP; taka jest odpowiedź wentylacyjna na hipoksję u zwierząt kontrolnych (PS);

- odpowiedź wentylacyjna na hipoksję u zwierząt septalnych (LS) jest słabsza (mniejsza) ponieważ u zwierząt tej grupy brakuje hamowania „NEURONÓW X” kanałem (6) i „NEURONÓW Y” kanałem (6a);
- hamowanie „NEURONÓW X” i „NEURONÓW Y” przez neurony przegrody przodomózgowia (odpowiednio kanałem (6) i (6a), a tym samym mniejsze hamowanie płynące kanałem (7) do ośrodków RESP u zwierząt kontrolnych (PS) sprawia, że odpowiedź wentylacyjna na hipoksję jest w grupie zwierząt kontrolnych (PS) istotnie większa niż u zwierząt septalnych (LS);
- opisany we wcześniejszych fragmentach niniejszego rozdziału mechanizm/mechanizmy odpowiedzialne za zjawisko HVD prowadzą u zwierząt grupy PS do stopniowego osłabienia, i w końcu do całkowitego wyłączenia, hamujących wpływów przegrody przodomózgowia na „NEURONY X” i „NEURONY Y”, i wskutek tego właśnie odpowiedź wentylacyjna na hipoksję w drugiej jej fazie (minuty 7., 8. i 9.) jest bardzo podobna w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [tabela B-4, rycina 7].

Podsumowując ostatni fragment niniejszych rozważań należy stwierdzić, że w ostatnich 3 minutach hipoksji wentylacja minutowa (V_e) obu grup szczurów (PS i LS) jest bardzo podobna [rycina 7 i 25], co dowodzi, że zjawisko HVD u zwierząt kontrolnych (PS) już się zrealizowało: wygasł już wpływ hamujący niesiony od przegrody kanałem (6) na hamujące „NEURONY X” - ośrodki RESP pozostają więc tylko pod pobudzającym je wpływem z chemoreceptorów płynącym do RESP kanałem (10) i hamującym wpływem płynącym doń kanałem (7).

5.3. Wpływ lezji bocznej części przegrody przodomózgowia na badane parametry krążeniowe i oddechowe w okresie posthipoksyicznym

Po nagłym przejściu z oddychania mieszkanką hipoksyczną na oddychanie powietrzem atmosferycznym dochodzi do zmian wielkości badanych parametrów krążeniowych i oddechowych, ale przebiegi tych zmian są różne.

I tak:

1. ciśnienie tętnicze (P_o) i ciśnienie szyjne (P_s) stopniowo i monotonicznie dążą do wartości wyjściowych [rycina 4 i 5];
2. częstość akcji serca (HR) zmniejsza się do wartości niższych niż przed hipoksją, by stopniowo dążyć do wartości spoczynkowych [rycina 6];
3. wentylacja minutowa (V_e) również zmniejsza się do wartości niższych niż spoczynkowe, by stopniowo dążyć do wartości spoczynkowych [rycina 7].

Wymienione powyżej zmiany posthipoksyczne **NIE** wydają się być zależne od bocznej części przegrody przodomózgowia, gdyż zarówno ich wielkości, jak i kierunek zmian nie różnią się istotnie u obu grup zwierząt (PS i LS).

Przyczyną zarówno obniżenia HR, jak też zmniejszenia V_e poniżej wartości wyjściowych realizujące się po odłączeniu mieszkanki hipoksycznej, a więc po nagłym przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym jest, najprawdopodobniej, zwiększenie wrażliwości odruchu z chemoreceptorów obwodowych na obniżenie pO_2 . W takiej sytuacji usunięcie bodźca hipoksycznego, poprzez nagłe zwiększenie pO_2 , ujawnia zwiększoną wrażliwość odruchu z chemoreceptorów obwodowych. Zjawisko to jest analogiczne do znaczniejszego niż u osób zdrowych zmniejszenia wentylacji po podaniu do oddychania czystego tlenu u osób cierpiących na, bądź genetycznie predysponowanych do samoistnego nadciśnienia tętniczego (88, 115). Hiperboliczna relacja między pO_2 a wentylacją jest u szczurów SHR przesunięta „w górę” w porównaniu z taką relacją u szczurów normotensyjnych, co dowodzi, że wrażliwość odpowiedzi z chemoreceptorów u szczurów SHR jest większa (88). pytanie o mechanizm indukowanego hipoksją uwrażliwienia odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych. Przedstawione przeze mnie wyniki badań, nie dają żadnych wskazówek pozwalających na

wyjaśnienie tego mechanizmu, nie zamykają jednak drogi do spekulowania na ten temat. Otóż sądzę, że należy rozważyć następujące możliwości:

- 1) hipoksja obniża ciśnienie tętnicze do poziomu poniżej dolnego zakresu autoregulacji przepływu krwi przez skupiska chemoreceptorów obwodowych, a wiadomo, że niedokrwienie takie prowadzi do zwiększenia wrażliwości tych receptorów. W takim ujęciu zwiększenie wrażliwości odpowiedzi chemoreceptorowej byłoby biernym następstwem hipoksycznego obniżenia ciśnienia tętniczego;
- 2) hipoksja zwiększa aktywność układu współczulnego, a jednym z ogniw tego fenomenu jest skurcz naczyń krwionośnych kłębków; skurcz ten prowadzi do niedokrwienia kłębków, a niedokrwienie, z kolei, prowadzi do zwiększenia wrażliwości chemoreceptorów. W takim ujęciu zwiększenie tej wrażliwości byłoby aktywnym procesem adaptacyjnym do hipoksycznie obniżonej prężności tlenu we krwi tętniczej.

Po 3 minutach restytucji posthipoksycznej badane zmienne krążeniowe i oddechowe jeszcze nie powróciły do wartości wyjściowych (tj. sprzed hipoksji). Mimo to gazometria wykazała już powrót PO_2 , PCO_2 i pH do wartości wyjściowych [tabela A-1].

Odruch na odbarczenie baroreceptorów badany w 4. minucie restytucji posthipoksycznej jest już zarówno w swoim ogniwie krążeniowym (odruch presyjny, odruch kardioakceleracyjny), jak też oddechowym (wzrost wentylacji) bardzo podobny do uzyskiwanego w okresie spoczynkowym (tj. przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej) [rycina 16 i 18]. Warto zwrócić jednak uwagę na dane zawarte w tabeli I-10. Okazuje się, że u zwierząt grupy LS w okresie posthipoksycznym powraca ujemna korelacja pomiędzy wielkościami zmian częstości oddychania i objętości oddechowej (Δf i ΔV_t) w odpowiedzi wentylacyjnej odruchu na odbarczenie baroreceptorów, która to korelacja zanikła w okresie hipoksji. U zwierząt grupy PS korelacja ta w fazie posthipoksycznej utrzymuje się nadal. Różny wzorzec pojawiania się i zanikania korelacji pomiędzy Δf i ΔV_t w opisywanym odruchu w kolejno po

sobie następujących warunkach: spoczynek - hipoksja - okres posthipoksyczny jest kolejnym, niewątpliwym dowodem na to, że boczna część przegrody przodomózgowia jest zaangażowana w modulację wzorców oddechowych. Jak już wspominałam powyżej, szczegółowa analiza tego problemu wykracza poza ramy zakreślone dla niniejszej rozprawy.

6. WNIOSKI

Porównanie wyników badań uzyskanych u szczurów kontrolnych (PS) oraz u szczurów ze zniszczoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (LS), wskazują na istotną rolę tej części przegrody przodomózgowia w modulowaniu niektórych reakcji układów krążenia i oddechowego i upoważniają do sformułowania dwóch rodzajów wniosków, którymi są przedstawione poniżej:

I. Wnioski faktograficzne, wyływające wprost z uzyskanych wyników badań;

II. Wnioski interpretacyjne, postulatywne (których analizę ułatwia Ideogram II przedstawiony na rycinie 28).

I. Wnioski faktograficzne:

U szczurów grupy LS w porównaniu ze szczurami kontrolnymi PS stwierdziłam:

- I.1. Niższe średnie ciśnienie tętnicze i wolniejszą akcję serca w warunkach spoczynkowych.
- I.2. Nie różniące się, w warunkach spoczynkowych, wzmocnienie odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych.
- I.3. Brak różnicy w wielkości wentylacji spoczynkowej.
- I.4. Brak znacznej hiperwentylacji w początkowym okresie ostrej hipoksji, charakterystycznej u szczurów grupy PS.
- I.5. Istotnie większy udział częstości akcji serca we wzroście ciśnienia tętniczego wywołanego odbarczeniem baroreceptorów zatokowych na tle ostrej hipoksji (dokonywanym w okresie ostrej hipoksji).
- I.6. Różnokierunkowe, odmienne relacje między badanymi zmiennymi krążeniowymi i oddechowymi (obecność lub brak korelacji, stopień istotności korelacji i/lub regresji).

II. Wnioski interpretacyjne, postulatywne:

Boczna część przegrody przodomózgowia:

- II.1. Poprzez neurony hamujące wpływa hamująco na „toniczne” neurony CVLM, które, jak wiadomo są czynnościowo także neuronami hamującymi; brak hamowania ze strony neuronów bocznej części przegrody przodomózgowia sprawia, że CVLM silniej hamuje RVLM wskutek czego słabsza jest współczulna aktywność kierowana do serca i naczyń.
- II.2. Nie wywiera hamowania na „fazowe” neurony CVLM, co objawia się rezultatem przedstawionym we wniosku I.2.
- II.3. Nie wywiera „tonicznego” wpływu na te hamujące neurony kompleksu oddechowego, które są hamowane poprzez pobudzenie baroreceptorów, co objawia się efektem przedstawionym we wniosku I.3.
- II.4. Poprzez neurony hamujące, pobudzane ze strony chemoreceptorów, hamuje opisane we wniosku II.3. neurony hamujące, baroreceptoro-zależne, kompleksu oddechowego, wskutek czego umożliwia hiperwentylację w początkowej fazie ostrej hipoksji; brak tego oddziaływania przegrody objawia się efektem opisanym we wniosku I.4.
- II.5. Poprzez neurony hamujące aktywowane w hipoksji wpływa hamująco na część „sercowych neuronów” CVLM, wynikiem czego jest zjawisko opisane we wniosku I.5.

Postuluję również, że w hipoksji:

1. za część, nie dającą się, niestety oszacować, efektu dylatacyjnego w naczyniach mięśni szkieletowych oraz
2. za osłabienie obwodowego współczulnego efektu naczyniokurczącego odpowiedzialny jest wzrost stężenia jonów K^+ uwalnianych z komórek mięśni szkieletowych w następstwie hipoksycznego otwarcia kanałów K_{ATP} .

7. STRESZCZENIE

Badania przeprowadzono na 26 szczurach, samcach o masie ciała 300-400g. W celu oceny wpływu bocznej części przegrody przodomózgowia na krążeniowe i oddechowe reakcje w odpowiedzi na hipoksję zwierzętom, wstępnie podzielonym losowo na dwie grupy, w narkozie nembutalowej uszkodzono elektrolitycznie tę strukturę przodomózgowia (grupa LS) lub dokonywano lezji pozornej (grupa PS).

Czwartego dnia po powyższym zabiegu przeprowadzano eksperymenty ostre, w narkozie uretanowej, stosowanej dootrzewnowo. Zwierzętom wypreparowywano lewą tętnicę udową, w której umieszczano kaniulę połączoną drenem z czujnikiem ciśnienia umożliwiającym pomiar ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, średniego oraz częstość akcji serca. Pomiaru ciśnienia dokonywano również w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej. Lewa tętnica szyjna wspólna, po wypreparowaniu, umożliwiała powtarzalne wywołanie odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych (poprzez jej zaciśnięcie na jedną minutę). W prawej tętnicy udowej umieszczano kaniulę pozwalającą na pobieranie próbek krwi tętniczej w celu określenia w niej prężności tlenu (PaO_2), dwutlenku węgla (PaCO_2) i pH. Po wykonaniu tracheotomii, w rurce tracheotomijnej umieszczano czujnik pozwalający na rejestrowanie częstości oddychania (f) i wentylacji minutowej (V_e). Na podstawie tych zmiennych wyliczano objętość oddechową (V_t).

Każdy eksperyment rozpoczynał się rejestracją spoczynkowych wartości badanych zmiennych, czyli ciśnienia obwodowego (P_o), ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej (P_s), częstości akcji serca (HR), częstości oddychania (f) i wentylacji minutowej (V_e). W tych spoczynkowych, kontrolnych warunkach pobierano pierwszą próbkę krwi: wynik badania gazometrycznego wskazywał na efektywność wentylacji. Po ustabilizowaniu się badanych parametrów zaciskano tętnicę szyjną wspólną na

1 minutę, odbarczając w ten sposób baroreceptory zatokowe. kolejnym etapem eksperymentu było podawanie zwierzętom do oddychania mieszanki gazowej o prężności tlenu ok. 70 mmHg, dopełnionej azotem. Podczas oddychania taką mieszkanką hipoksyczną pobierano kolejną próbkę krwi w której określano PaO₂, Pa CO₂ i pH, po raz drugi odbarczano baroreceptory (w szóstej minucie hipoksji) oraz określano głębokość hipoksji (kolejna próbka krwi) w ostatniej, dziesiątej minucie hipoksji. Po przejściu na ponowne oddychanie powietrzem atmosferycznym i ustabilizowanie się rejestrowanych zmiennych odbarczano baroreceptory po raz trzeci.

Z analizy wartości rejestrowanych w sposób ciągły parametrów u zwierząt z uszkodzoną boczną okolicą przegrody przodomózgowia (grupa LS) w porównaniu z grupą kontrolną (PS) stwierdzono istotnie niższe średnie ciśnienie tętnicze, tak obwodowe, jak i szyjne. Pozostałe zmienne w warunkach spoczynkowych nie różniły się w grupie PS i LS. Analiza średnich wielkości odpowiedzi na odbarczanie baroreceptorów i oddychanie mieszkanką hipoksyczną oraz analiza regresji ujawniła różnice wynikające z uszkodzenia przegrody przodomózgowia: zwierzęta z grupy LS generowały odpowiedzi krążeniowe o istotnie niższym udziale komponenty sercowej w generowaniu ciśnienia, tak obwodowego, jak i szyjnego oraz realizowały odpowiedź na dziesięciominutową hipoksję różniącą się od odpowiedzi zwierząt z grupy PS wielkością hiperwentylacji. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą PS i LS w prężnościach gazów oddechowych. Wyniki doświadczeń pozwalają na wyciągnięcie wniosku, że uszkodzenie bocznej okolicy przegrody przodomózgowia jest odpowiedzialne za obniżenie spoczynkowego ciśnienia tętniczego oraz, że struktura ta jest zaangażowana zarówno w detekcję, jak i modulowanie odpowiedzi wynikających z pobudzenia baro- i chemoreceptorów obwodowych.

8. PIŚMIENICTWO

1. Ahntonopoulos J., Dinopoulos A., Dori I., Parnavelas J.G.: Distribution and synaptology of dopaminergic fibers in the mature and developing lateral septum of the rat. *Develop Brain Res*, 1997; 102(1):135-141
2. Aicher S.A., Reis D.J.: Gigantocellular vasodepressor area is tonically active and distinct from caudal ventrolateral vasodepressor area. *Am J Physiol*. 1977; 272:R731-R742
3. Amiragova M.G.: Neurophysiological analysis of the development of the endocrine and hypertensive reactions in prolonged emotional stress. *Brain Res*, 1985; 344:303-305
4. Akopian N.S., Adamian N.I., Sarkisian N.V., Arutiunian R.S.: [Response of respiratory neurons of the medulla oblongata to the septum stimulation in hypoxia]. [Russian]. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal Imieni I. M. Sechenova*, 2002; 88(8):997-1002. Abstrakt.
5. Albert D.J., Chew G.L.: The septal forebrain and the inhibitory modulation of attack and defense in the rat. *Behav Neural Biol*, 1980; 30: 357-388
6. Andy O.J., Clower B.R., Peeler D.: Limbic hypertension induced by stress and septal stimulation. Stress-locked-in hypertension. *Pavlov J Biol Sci*, 1981; 16(2):80-89
7. Aznar S., Qian Z., Shah R., Rahbek B., Knudsen G.M.: The 5-HT_{1A} serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain. *Brain Res*, 2003; 959(1):58-67

8. Bihari A., Hrycyshyn A.W., Brudzynski S.M.: Role of the mesolimbic cholinergic projection to the septum in the production of 22 kHz alarm calls in rats. *Brain Res*, 2003; 60:263-274
9. Brady J.V. Nauta W.J.H.: Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comp Physiol Psychol*, 1953; 46:339-346
10. Bryan P.T., Marshall J.M.: Adenosine receptor subtypes and vasodilatation in rat skeletal muscle during systemic hypoxia: a role for A₁ receptors. *J Physiol*, 1999; 514:151-162
11. Brickman A.L., Calaresu F.R., Mogenson G.J.: Bradycardia during stimulation of the septum and somatic afferents in the rabbit. *Am J Physiol*, 1979; 236:R225-230
12. Brownson E.A, Brinton R.D., Chambers K.C.: Vasopressin content in select brain regions during extinction of a conditioned taste aversion. *Brain Res Bull*, 2002; 59(2):125-34
13. Calaresu F.R., Ciriello J., Mogenson G.J.: Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. *Am J Physiol*, 1976; 260(3):515-530
14. Calaresu F.R., Mogenson G.J.: Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat. *Am J Physiol*, 1972; 223: 777-782
15. Calderazzo L., Cavalheiro E.A., Macchi G., Molinari M., Bentivoglio M.: Branched Connections to the Septum and to the Entorhinal Cortex From the Hippocampus, Amygdala, and Diencephalon in the Rat. *Brain Res*, 1996; 40(4):245-251
16. Campeau S., Dolan D., Akil H., Watson S.J.: c-fos mRNA induction in acute and chronic audiogenic stress: possible role of the orbitofrontal cortex in habituation. *Stress*, 2002; 5(2):121-30

17. Carlson S.H., Osborn J.W., Wyss J.M.: Hepatic denervation chronically elevates arterial pressure in Wistar-Kyoto rats. *Hypertension*, 1998; 32:46-51
18. Coney A.M., Marshall J.M.: Modulation by adenosine of vasoconstriction evoked in rat skeletal muscle by different patterns of sympathetic nerve stimulation. *J Physiol*, 1999; 515:142P
19. Coney A.M., Marshall J.M.: Systemic hypoxia differentially modulates vasoconstriction of rat skeletal muscle evoked by different patterns of sympathetic nerve stimulation. *J Physiol*, 1999; 518:177P
20. Coney A.M., Marshall J.M.: Contribution of adenosine to the depression of sympathetically evoked vasoconstriction induced by systemic hypoxia in the rat. *J Physiol*, 2003; 549:613-623
21. Covian M.R., Antunes-Rodriguez J., O'Flanerty J.: Effects of stimulation of the Septal Area upon blood pressure and respiration in the cat. *J Neurophysiol*, 1964; 27:394-401
22. Covian M.R., Timo-Taria C.: Decreased blood pressure to septal stimulation: parameters of stimulation, bradycardia, baroreceptor reflex. *Physiol Behav*, 1966; 1:37-43
23. Cragg P.A., Drysdale D.B.: Interaction of hypoxia and hypercapnia on ventilation, tidal volume and respiratory frequency in the anesthetized rat. *J Physiol*, 1983; 341:477-493
24. Cravo S.L., Morrison S.F., Reis D.J.: Differentiation of two cardiovascular region with caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol*, 1991; 261:R985-R994
25. Criado J.R., Steffensen S.C., Henriksen S.J.: Microelectrophoretic application of SCH-23390 into the lateral septal nucleus blocks ethanol-

- induced suppression of LTP, in vivo, in the adult rodent hippocampus. *Brain Res*, 1996; 716:192-196
26. Cytawa J., Recovery of emotional behavior after lesions of the septal area. *Acta Neurobiol Exp*, 1974; 34:161-170
 27. Degrott A., Kashluba S., Treit D.: Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests. *Pharm Bioch and Behav*, 2001; 69: 391-399
 28. Dutar P., Bassant M.H., Senut M.C., Lammour Y.: The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiol Rev*, 1995; 75(2):393-427
 29. Easton P.A., Anthonisen N.R.: Ventilatory response to sustained hypoxia after pretreatment with aminophylline. *J Appl Physiol*, 1988; 64:1445-1450
 30. Easton P.A., Slykerman L.J., Anthonisen N.R.: Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol*, 1986; 61:906-911
 31. Edmunds N.J., Marshall J.M.: Vasodilatation, oxygen delivery and oxygen consumption in rat hindlimb during systemic hypoxia: roles of nitric oxide. *J Physiol*, 2001; 532:251-259
 32. Edmunds N.J., Moncada S., Marshall J.M.: Does nitric oxide allow endothelial cells to sense hypoxia and mediate hypoxic vasodilatation? In vivo and in vitro studies. *J Physiol*, 2003; 546: 521-527
 33. Farr S.A., Uezu K., Flood J.F., Morley J.E.: Septo-hippocampal drug interactions in post-trial memory processing. *Brain Res*, 1999; 847(2): 221-230
 34. Fukuda Y., Sato A., Trzebski A.: Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst*, 1987; 19:1-11

35. Garris D.R.: Direct septo-hypothalamic projections in the rat. *Neurosci Lett*, 1979; 13:83-90
36. Gelsema A.J., Calaresu F.R.: Chemical microstimulation of the septal areas lowers arterial pressure in the rat. *Am J Physiol*, 1987; 252:R760-R767
37. Georgopoulos D., Holtby S.G., Berezanski D., Anthonisen N.R.: Aminophylline effects on ventilatory response to hypoxia and hyperoxia in normal adults. *J Appl Physiol*, 1989; 67:1040-1156
38. Gershan W.M., Forster H.V., Lowry T.F., Korducki M.J., Forster A.L., Forster M.A., Othake P.J., Aaron E.A., Garber A.K.: Effect of metabolic rate on ventilatory roll-off during hypoxia. *J Appl Physiol*, 1994; 76:2310-2314
39. Gogate M.G., Brid S.V., Wingkar K.C., Kantak N.M.: Septal Regulation of Male Sexual Behavior in Rats. *Physiol Behav*, 1995; 57:1205-1207
40. Gray J.A., McNaughton N.: Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions. *Neurosci Biobehav Rev*, 1983; 7:119-188
41. Gulia K.K., Kumar V.M., Mallick H.N.: Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2002; 72:817-823
42. Habeck J.O., Przybylski J., Szepek A., Huckstorf C.: The aortic bodies in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats - a study concerning location and size. *Anat Anz Jena*, 1991; 172:281-285
43. Heistad D.D., Abboud F.M., Mark A.L., Schmid P.G.: Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes: modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *Clin Invest*, 1974; 53:1226-1236

44. Heistad D.D., Abboud F.M., Mark A.L., Schmid P.G.: Response of muscular and cutaneous vessels to physiologic stimulation of chemoreceptors. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975; 148:198-202
45. Heistad D.D., Abboud F.M., Mark A.L., Schmid P.G.: Effect of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation. *J Appl Physiol*, 1975; 39:411-416
46. Herman J.P., Renda A., Bodie B.: Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons. *Biological Psychiatry*, 2003; 53(2):166-74
47. Honig A.: Peripheral arterial chemoreceptor reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol*, 1989; 26:R1282-R1302
48. Ihamandas J.H., Renaud L.P.: Diagonal band neurons may mediate arterial baroreceptor input to the hypothalamic vasopressin-secreting neurons. *Neurosci Lett*, 1986; 65:214-218
49. Jianhua L., Brezenoff H.E., Tkacs N.C.: Identification of pressor regions activated by central cholinergic stimulation in rat brain. *J Pharm*, 1997; 337(2-3):227-233
50. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K.: Chemoreflexes - physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*, 2003; 177(3): 377-384
51. Kask A., Nguyen H.P., Pabst R., Von Horsten S.: Neuropeptide TT_1 receptor-mediated anxiolysis in the dorsocaudal lateral septum: functional antagonism of corticotropin-releasing hormone-induced anxiety. *Neuroscience*, 2001; 104:799-806
52. King T.R. Nance D.M.: Neuroestrogenic control of feeding behavior and body weight in rats with kainic acid lesions of the lateral septal area. *Physiol Behav*, 1986; 37:475-481

53. King T.R., Nance D.M.: The effects of unilateral frontolateral hypothalamic knife cuts and asymmetrical unilateral septal lesions on lordosis behavior of rats. *Physiol Behav*, 1985; 35:955-959
54. Kongo M., Yamamoto R., Kobayashi M., Nosaka S.: Hypoxia inhibits baroreflex vagal brady cardia via a central action in anaesthetized rats. *Exper Physiol*, 1999; 84(1):47-56
55. Koolhaas J.M., Everts H., de Rutier A.J., de Boer S.F., Bohus B.: Coping with stress in rats and mice: differential peptidergic modulation of the amygdala-lateral septum complex. *Progr Brain Res*, 1998; 119:437-48
56. Kub T., Cholinergic mechanism and blood pressure regulation in the central nervous system. *Brain Res Bull*, 1998; 46:475-481
57. LaFramboise W.A., Woodrum D.E.: Elevated diaphragm electromyogram during neonatal hypoxic ventilatory depression. *J Appl Physiol*, 1985; 59:1040-1045
58. Lin W., McKinney K., Liu L., Lakhani S., Jennes L.: Distribution of vesicular glutamate transporter-2 messenger ribonucleic Acid and protein in the septum-hypothalamus of the rat. *Endocrinology*, 2003; 144(2): 662-670
59. Leuenberger U.A., Gray K., Herr M.D.: Adenosine contributes to hypoxia induced forearm vasodilation in humans. *Am J Physiol*, 1999; 87: 2218-2224
60. Lo S.M., Mo F.N., Ballard H.J.: Interstitial adenosine concentration in rat red or white skeletal muscle during systemic hypoxia or contractions. *Exp Physiol*, 2001; 86:593-598
61. Long W.A., Lawson E.E.: Neurotransmitters and biphasic respiratory response to hypoxia. *J Appl Physiol*, 1984; 57:213-222

62. Marshall J.M.: Skeletal muscle vasculature and systemic hypoxia. *News Physiol Sci*, 1995; 10:274-280
63. Marshall J.M.: The integrated response to hypoxia: from circulation to cells. *Exp Physiol*, 1999; 84:449-470
64. Marshall J.M.: Adenosine and muscle vasodilatation in acute hypoxia. *Acta Physiol Scand*, 2000; 168:561-573
65. Martin-Body R.L., Robson G.J., Sinclair J.D.: Respiratory effects of sectioning the carotid sinus glossopharyngeal and abdominal vagal nerves in the awake rat. *J Physiol Lond*, 1985; 361:35-45
66. Maxova H., Vizek M.: Ventilatory response to sustained hypoxia in carotid body denervated rats. *Physiol. Res*, 2001; 50:327-331
67. Maxova H., Vizek M.: Biphasic ventilatory response to hypoxia in unanesthetized rats. *Physiol Res*, 2001; 50:91-96
68. McGinnis M.Y., Montana R.C., Lumia A.R.: Effects of hydroxyflutamide in the medial preoptic area or lateral septum on reproductive behaviors in male rats. *Brain Res Bull*, 2002; 59(3):227-34
69. Meibach R.C. Siegel A.: Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res*, 1977; 119:1-20
70. Menard J., Treit D.: The anxiolytic effects of intra-hippocampal midazolam are antagonized by intra-septal l-glutamate. *Brain Res*, 2001; 888:163-166
71. Mian R., Marshall J.M.: The role of adenosine in dilator responses induced in arterioles and venules of rat skeletal muscle by systemic hypoxia. *J Physiol*, 1991; 443:499-511

72. Miyazawa T.M., Gelsema A.J., Calaresu F.R.: Septal neurons respond to activation of baro- and chemoreceptors in the rat. *Am J Physiol*, 1988; 254(2):331-337
73. Mo F.M., Ballard H.J.: The effect of systemic hypoxia on interstitial and blood adenosine AMP, ADP and ATP in dog skeletal muscle. *J Physiol*, 2001; 536:593-603
74. Nail-Boucherie K., Garcia R., Jaffard R.: Influences of the bed nucleus of the stria terminalis and of the paraventricular nucleus of the hypothalamus on the excitability of hippocampal-lateral septal synapses in mice. *Neurosci Lett*, 1998; 246:112-116
75. Narkiewicz K., Somers V.K., The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implication for hypertension. *J Hypert*, 1997; 15:163-169
76. Narkiewicz K.: Chemoreflexes - physiology and clinical implications. cardiovascular variability in health and disease - clinical implications. Polish - Italian Symposium, IX Congress Polish Society of Hypertension, Warszawa 2004
77. Narkiewicz K., van de Borne P.J.H., Montano N., Dyken M.,E., Phillips B.G., Somers V.K.: Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 1998; 97:943-945
78. Narkiewicz K., van de Borne P.J.H., Pesek C.A., Dyken M.E., Montano N., Somers V.K.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 1999; 99:1183-1189
79. Neumann I.D.: Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Res*, 2002; 139:147-62

80. Painter R., Saed K., Robbins S.P.: A mathematical model of the human ventilatory response to isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol*, 1993; 74(4):2007-2015
81. Paxinos S.G., Watson C.: *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, 1986
82. Pedemonte M., Barrenechea C., Nunez A., Gambini J., Pablo G.A.E.: Membrane and circuit properties of lateral septum neurons: relationships with hippocampal rhythms. *Brain Res*, 1998; 800:145-153
83. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000; 342:1378-1384
84. Pirola J., Balda M.S., Alvarez A.L., Finkielman S., Nahmod V.E., Interaction between acetylcholine and bradykinin in the lateral septal areas of the rat brain: involvement of muscarinic receptors in cardiovascular responses. *Neuropharmacology*, 1986; 256:1837-1394
85. Pirola C.J., Scheucher A., Balda M.S., Dabsys S.M., Finkielman S., Nahmod V.E.: Serotonin mediates cardiovascular responses to acetylcholine, bradykinin, angiotensin II and norepinephrine in the lateral septal area of the rat brain. *Neuropharmacology*, 1987; 26(6):561-566
86. Price M.L., Kirby L.G., Valentino R.J. Lucki I.: Evidence for corticotropin-releasing factor regulation of serotonin in the lateral septum during acute swim stress: adaptation produced by repeated swimming. *Psychopharmacology*, 2002; 162(4):406-14
87. Przybylski J.: Do arterial chemoreceptors play a role in the pathogenesis of hypertension? *Med Hypotheses*, 1981; 20:173-177

88. Przybylski J., Trzebski A., Czyżewski T., Jodkowski J.: Responses to hyperoxia, hypoxia, hypercapnia and almitrine in spontaneously hypertensive rats. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1982; 18:145-154
89. Przybylski J., Cieśliski K.: Podstawowe mechanizmy determinujące ciśnienie tętnicze w układzie krążenia. [w:] *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna praktyczna*, Kraków 2004, 89-98
90. Raisman G.: The connections of the septum. *Brain*, 1966; 89:317-348
91. Ray C.J., Abbas M.R., Coney A.M., Marshall J.M.: Interactions of adenosine, prostaglandins and nitric oxide in hypoxia induced vasodilatation: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*, 2002; 544:195-209
92. Robinson D.M., Kwok H., Adams B.M., Peebles K.C., Funk G.D.: Development of the ventilatory response to hypoxia in Swiss CD-1 mice. *J Appl Physiol*, 2000; 88(5):1907-1914
93. Risold P.Y., Swanson W.L.: Connections of the lateral septal complex. *Brain Res Rev*, 1997; 24:115-195
94. Saper C.B., Swanson L.W., Cowan W.N.: The efferent connection of the anterior hypothalamic area of the rat, cat and monkey. *J Comp Neurol*, 1978; 182:575-600
95. Sawchenko P.E., Swanson L.W.: The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 1983; 218:121-144
96. Scheucher A., Alvarez A.L., Torres N., Dabsys S.M., Finkielman S., Nahmod V.E., Pirola C.J.: Cholinergic hyperreactivity in the lateral septal area of spontaneously hypertensive rats: depressor effect of hemicholinium-3 and pirenzepine. *Neuropharmacology*, 1991; 30:391-397

97. Schwaber J.S., Kapp B.S. Higgins G.A., Rapp P.R.: Amygdaloid and basal forebrain direct connection with the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus. *J Neurosci*, 1982; 2:1424-1438
98. Simerly R.B., Chang C., Muramatsu M. Swanson L.W.: Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*, 1990; 294:76-95
99. Skinner M.R., Marshall J.M.: Studies on the roles of ATP, adenosine and nitric oxide in mediating muscle vasodilatation induced in the rat by acute systemic hypoxia. *J Physiol*, 1996; 495:553-560
100. Somers V.K., Zavala D.C., Mark A.L., Abboud F.M.: Influence of ventilation and hypocapnia on chemoreceptors with nicotine and cyanide. *Circ Res*, 1989a; 27:259-276
101. Somers V.K., Zavala D.C., Mark A.L., Abboud F.M.: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* ,1989b; 67:2101-2106
102. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M.: Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Appl Physiol*,1991; 87:1953-1957
103. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M.: Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypersensitive subjects. *Hypertension*, 1998a; 11:608-612
104. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M.: Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia - implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertension*, 1998b; A10(1):413-422
105. Staiger J.F., Nurnberger F.: The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: projections to the diencephalon and brainstem. *Cell Tissue Res*, 1991; 264:391-413.

106. Swanson L.W., Cowan W.M.: The connection of the septal region in the rat. *J Comp Neurol*, 1979; 186:621-656
107. Szeidemann Z., Jakab RL, Shanabrough M., Leranath C.: Extrinsic and intrinsic substance P innervation of the rat lateral septal area calbindin cells. *Neuroscience*, 1995; 69(4):1205-21
108. Thomas E., Yaldin E. Struckland C.E.: Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison. *Brain Res*, 1991; 547:303-308.
109. Takahashi E., Doi K.: Destabilization of the respiratory control by hypoxic ventilatory depressions: A model analysis. *Jpn J Physiol*, 1993; 43:599-612
110. Thomas E., Pernar L., Lucki I., Valentino R.J.: Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus regulates activity of lateral septal neurons. *Brain Res*, 2003; 960(1-2):201-208
111. Thomas T., Elnazir B.K., Marshall J.M.: Differentiation of the peripherally mediated from the centrally mediated influences of adenosine in the rat during systemic hypoxia. *Exp Physiol*, 1994; 79:809-822
112. Thomas T., Marshall J.M.: Interdependence of respiratory and cardiovascular changes induced by systemic hypoxia in the rat: the role of adenosine. *J Physiol*, 1994; 480(3):627-636
113. Toth K., Freund T.F., Miles R.: Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J Physiol*, 1997; 500:463-474
114. Trimarchi G.R., Glisson W.C., Thomson W.M., VanLingen J., Buccafusco J.J., Cholinergic neurons and the cardiovascular response produced by central injection of substance P in the normotensive rat. *Life Sci*, 1986; 39:1579-1588

115. Trzebski A., Tafil M., Zoltowski M., Przybylski J.: Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young man with mild hypertension. *Cardiovasc Res*, 1982; 16:163-172
116. Ursino M., Magosso E.: Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000; 279:H149-H165
117. Ursino M., Magosso E., Avanzolini G.: An integrated model of the human ventilatory control system: The response to hypoxia. *Clin Physiol*, 2001; 21(4):465-477
118. Van Groen T. Wyss J.M.: Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J Comp Neurol*, 1990; 302:515-528
119. Van Luijtelaaar G., Fabene P.F., de Bruin N., Jongema C., Ellenbroek B.A., Beening J.G.: Neural correlates of sensory gating in the rat: decreased Fos induction in the lateral septum. *Brain Res*, 2001; 54:145-151
120. Vizek M., Pickett C.K., Weil J.V.: Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J Appl Physiol*, 1987; 63:1658-1664
121. Walaas J., Fonnum G.: Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain. 1980; 5:1691-1698
122. Wang C., Kotz C.M.: Urocortin in the lateral septal area modulates feeding induced by orexin A in the lateral hypothalamus. *Am J Physiol*, 2002; 283(2):358-367

123. Wang Z.: Species differences in the vasopressin-immunoreactive pathways in the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in prairie voles (*Microtus ochrogaster*) and meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*). *Behav Neurosci*, 1995; 109(2):305-311
124. Ward D.S., Dahan A., Mann C.B. : Modelling the dynamic ventilatory response to hypoxia in humans. *Annals of Biomedical Engineering*, 1992; 20:181-194
125. Watson R.E.jr., Siegel H.E., Siegel A.: A ¹⁴C2-dexyglucose analysis on the functional neural pathways of the limbic forebrain in the rat. The septal area. *Brain Res*, 1985; 346:89-107
126. Weil J.V.: Ventilatory responses to CO₂ and hypoxia after sustained hypoxia in awake cats. *J Appl Physiol*, 1994; 76:2251-2252
127. Wetmore L. Nance D.M.: Differential and sex-specific effects of kainic acid and domoic acid lesions in the lateral septal area of rats on immune function and body weight regulation. *Exp Neurol*, 1991; 113:226-236
128. Wilcox I., Grunstein R.R., Hedner J.A., Doyle J., Collins F.L., Fletcher P.J., Kelly D.T., Sullivan C.E.: Effect of nasal continuous airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1993; 16:539-544
129. Wu J.S., Ku Y.H., Li L.S., Ding X., Wang Y.G., Corticotropinreleasing factor and substance P mediate the nucleus amygdaloideus centralis-nucleus ventromedialis-nucleus dorsomedialis pressor system. *Brain Res*, 1999; 842:392-398
130. Yao-Hua Li, Yun-Hui Ku: Involvement of rat lateral septum-acetylcholine pressor system in central amygdaloid nucleus-emotional pressor circuit. *Neurosci Lett*, 2002; 323:80-86
131. Zaczek R., Hedreen J.C., Coyle J.T.: Evidence for a hippocampal-septal glutaminergic pathway in the rat. *Exp Neurol*, 1979; 65:145-156

A. Wartości średnie prężności tlenu (PaO₂), dwutlenku węgla (PaCO₂) oraz pH w próbkach krwi tętniczej, pobranych od każdego zwierzęcia:

próbka A - w warunkach spoczynkowych,

próbka B - w trzeciej minucie oddychania mieszką hipoksyczną,

próbka C - w dziewiątej minucie oddychania mieszką hipoksyczną

próbka D - w czwartej minucie po przelączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym

PS - grupa zwierząt kontrolnych

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

se - bład standardowy średniej

n - liczebność grupy

p - istotność różnic pomiędzy grupą PS a LS (NS - nieistotna)

Tabela A-1

		Pa O ₂	se	PaCO ₂	se	pH	se	n
Próbka A	PS	86,0	3,2	37,3	1,1	7,38	0,01	12
	p	NS		NS		NS		
	LS	88,6	2,5	35,1	2,1	7,36	0,02	13
Próbka B	PS	41,8	1,5	28,6	1,0	7,48	0,02	12
	p	NS		NS		NS		
	LS	41,4	1,1	27,3	1,3	7,44	0,02	13
Próbka C	PS	40,1	1,4	28,1	1,0	7,47	0,02	11
	p	NS		NS		NS		
	LS	40,0	1,6	26,8	1,3	7,45	0,02	13
Próbka D	PS	84,0	3,0	35,4	1,8	7,38	0,02	11
	p	NS		NS		NS		
	LS	82,5	3,1	33,2	1,6	7,37	0,02	12

B. Wartości średnie rejestrowanych zmiennych krążeniowych (Po, Ps, HR) i oddechowych (Ve, Vt, f) rejestrowane tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej (h0), podczas kolejnych minut oddychania mieszanką hipoksyczną (h1, h2, h3, h7, h8, h9) oraz w ciągu trzech minut po przełączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (ah1, ah2, ah3)

PS - kontrolna grupa zwierząt

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

se - błąd standardowy średniej

p - istotność zmiany: (*) - w odniesieniu do h0, (●) - pomiędzy grupą PS i L

(*● ≤ 0,05, **●● ≤ 0,01, ***●●● ≤ 0,001, NS - nieistotne)

n - liczebność grupy

Tabela B-1. Średnie wartości ciśnienia obwodowego (Po) [mmHg]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	114,0	6,43		85,6	7,7		●●
h1	104,6	5,7	**	73,4	6,7	***	●●
h2	94,1	5,5	**	69,7	6,2	***	●●
h3	87,8	5,6	***	66,1	5,7	***	●
h7	74,6	3,7	***	61,6	3,2	**	●
h8	71,6	4,3	***	59,1	3,1	**	●
h9	65,8	4,6	***	57,4	3,1	***	NS
ah1	77,2	5,7	**	69,4	4,0	*	NS
ah2	88,7	6,2	**	74,8	4,1	NS	●
ah3	94,6	5,3	*	76,7	4,4	NS	●
	n=12			n=13			

Tabela B-2. Średnie wartości ciśnienia w dogłowym odcinku szyjnej wspólnej lewej (Ps) [mmHg]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	60,7	5,8		44,1	5,7		●
h1	51,7	5,2	**	33,1	4,0	***	●●
h2	44,2	4,6	***	31,5	4,0	***	●●
h3	40,1	4,5	***	29,6	3,4	***	●
h7	29,4	3,3	***	25,8	2,3	***	NS
h8	28,0	3,2	***	25,1	2,4	***	NS
h9	27,2	3,4	***	24,2	2,2	***	NS
ah1	37,7	5,7	**	33,6	3,5	**	NS
ah2	43,5	6,3	*	37,7	3,5	*	NS
ah3	46,9	6,4	*	40,1	3,6	NS	NS
	n=12			n=13			

Tabela B-3. Średnie wartości częstości akcji serca (HR) [bpm]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	429	13,0		400	17,7		NS
h1	457	10,4	***	438	16,1	***	NS
h2	457	9,9	***	438	16,5	**	NS
h3	452	9,4	**	437	17,5	*	NS
h7	439	8,7	NS	416	22,0	NS	NS
h8	439	14,3	NS	411	21,0	NS	NS
h9	435	14,7	NS	411	20,4	NS	NS
ah1	408	17,6	*	392	19,9	NS	NS
ah2	407	16,6	*	391	19,6	NS	NS
ah3	413	16,0	*	393	19,7	NS	NS
	n=12			n=13			

Tabela B-4. Średnie wartości wentylacji minutowej (Ve) [ml]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	218,7	10, 6		234,5	16,9		NS
h1	358,7	24,9	***	314,5	16,9	***	●
h2	339,0	22,4	***	298,7	9,3	***	●●
h3	324,5	17,4	***	286,7	8,1	***	●●
h7	291,1	14,8	**	293,3	13,4	***	NS
h8	288,2	15,3	***	281,3	13,4	***	NS
h9	285,3	16,7	***	281,3	12,0	***	NS
ah1	181,8	1 3	***	204,4	16,5	***	NS
ah2	196,9	12,0	***	216,0	15,6	*	NS
ah3	208,2	11,7	**	222,5	15,8	NS	NS
	n=12			n=13			

Tabela B-5. Średnie wartości częstości oddychania (f) [f/min⁻¹]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	80,7	3,3		84,8	5,3		NS
h1	128,4	8,0	***	121,0	9,7	***	NS
h2	129,1	8,8	***	122,8	10,6	***	NS
h3	131,6	8,6	***	122,3	11,0	***	NS
h7	106,7	10,1	**	109,8	10,7	**	NS
h8	107,3	10,5	*	112,7	12,4	**	NS
h9	108,6	10,7	*	109,0	11,3	*	NS
ah1	70,0	6,9	NS	78,2	9,8	NS	NS
ah2	64,2	5,5	*	70,2	8,8	NS	NS
ah3	66,5	4,8	*	73,6	8,1	NS	NS
	n=12			n=13			

Tabela B-6. Średnie wartości objętości oddechowej (Vt) [ml]

	PS	se	p	LS	se	p	p
h0	2,82	0,21	NS	2,91	0,30	NS	NS
h1	2,83	0,15	NS	2,68	0,19	NS	NS
h2	2,63	0,20	NS	2,65	0,23	NS	NS
h3	2,52	0,13	NS	2,61	0,27	NS	NS
h7	2,85	0,17	NS	2,92	0,31	NS	NS
h8	2,85	0,20	NS	2,82	0,33	NS	NS
h9	2,78	0,19	NS	2,91	0,30	NS	NS
ah1	2,84	0,31	NS	2,84	0,51	NS	NS
ah2	3,27	0,33	NS	3,24	0,43	NS	NS
ah3	3,27	0,28	NS	3,13	0,41	NS	NS
	n=12			n=13			

C. Średnie wielkości zmian rejestrowanych zmiennych krążeniowych (P_o , P_s , HR) i oddechowych (V_e , V_t , f), w odniesieniu do wartości spoczynkowych (tj. tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej):

- w kolejnych minutach oddychania mieszanką (h1, h2, h3, h7, h8, h9)
- w kolejnych minutach po przełączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (ah1, ah2, ah3)

PS - kontrolna grupa zwierząt

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

se - błąd standardowy średniej

p - istotność różnic pomiędzy grupą PS i LS (● $\leq 0,05$, ●● $\leq 0,01$, ●●● $\leq 0,001$, NS - nieistotne)

n - liczebność grupy

Tabela C-1. Średnie zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) [mmHg]

	PS	se	LS	se	p
h1	-9,4	3,0	-12,2	2,4	NS
h2	-19,9	4,4	-15,9	2,2	NS
h3	-26,2	5,2	-19,5	2,7	NS
h7	-39,4	6,3	-24,0	5,7	●
h8	-42,4	7,0	-26,5	6,0	●
h9	-48,2	8,1	-28,2	6,2	●
ah1	-36,8	9,0	-16,2	5,7	●
ah2	-25,3	8,6	-10,8	5,5	NS
ah3	-19,4	7,2	-8,9	5,4	NS
	n=12		n=13		

Tabela C-2. Średnie zmiany ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (ΔPs) [mmHg]

	PS	se	LS	se	p
h1	-9,0	2,8	-11,0	2,0	NS
h2	-16,5	3,5	-12,6	2,0	NS
h3	-20,6	4,1	-14,5	2,5	NS
h7	-31,3	4,3	-18,3	4,1	●
h8	-32,7	5,0	-19,0	4,0	●
h9	-33,5	5,5	-19,9	4,3	●
ah1	-23,0	6,3	-10,5	3,7	NS
ah2	-17,2	5,8	-6,4	3,7	NS
ah3	-13,8	5,0	-4,0	3,9	NS
	n=12		n=13		

Tabela C-3. Średnie zmiany częstości akcji serca (ΔHR) [bpm]

	PS	se	LS	se	p
h1	28	5,1	38	6,9	NS
h2	28	5,3	38	10,5	NS
h3	23	7,0	37	12,8	NS
h7	10	6,0	16	6,9	NS
h8	10	8,4	11	17,9	NS
h9	6	9,4	11	15,0	NS
ah1	-21	12,4	-8	10,5	NS
ah2	-22	11,0	-9	9,6	NS
ah3	-16	9,9	-7	8,8	NS
	n=12		n=13		

Tabela C-4. Średnie zmiany wentylacji minutowej (ΔVe) [ml]

	PS	se	LS	se	p
h1	140,0	18,0	80,0	11,3	●●
h2	120,3	16,8	64,2	11,2	●
h3	105,8	14,3	52,2	13,6	●
h7	72,4	16,5	58,8	9,2	NS
h8	69,5	12,8	46,8	10,7	NS
h9	66,6	13,4	46,8	12,1	NS
ah1	-36,9	7,6	-30,1	8,6	NS
ah2	-21,8	6,1	-18,5	8,1	NS
ah3	-10,5	4,4	-12,0	8,7	NS
	n=11		n=12		

Tabela C-5. Średnie zmiany częstości oddychania (Δf) [f/min^{-1}]

	PS	se	LS	se	p
h1	47,7	7,2	36,2	7,3	NS
h2	48,4	8,0	38,0	7,8	NS
h3	50,9	7,3	37,5	7,7	NS
h7	26,0	8,3	25,0	6,4	NS
h8	26,6	9,0	27,9	8,1	NS
h9	27,9	9,3	24,2	9,2	NS
ah1	-10,7	6,2	-6,6	6,6	NS
ah2	-16,5	5,4	-14,6	6,1	NS
ah3	-14,2	4,6	-11,2	5,8	NS
	n=11		n=12		

Tabela C-6. Średnie zmiany objętości oddechowej (ΔV_t) [ml]

	PS	se	LS	se	p
h1	0,01	0,19	-0,23	0,24	NS
h2	-0,19	0,25	-0,26	0,22	NS
h3	-0,30	0,22	-0,30	0,23	NS
h7	0,03	0,21	0,01	0,18	NS
h8	0,03	0,19	-0,09	0,19	NS
h9	-0,04	0,19	0,0	0,19	NS
ah1	0,02	0,28	-0,07	0,25	NS
ah2	0,45	0,28	0,33	0,28	NS
ah3	0,45	0,21	0,22	0,25	NS
	n=11		n=11		

D. Korelacje pomiędzy spoczynkowymi (tj. tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej) (h_0) wartościami rejestrowanych zmiennych krążeniowych (P_o , P_s , HR) i oddechowych (V_e , V_t , f) a wartościami tych zmiennych:

- w kolejnych minutach oddychania mieszanką hipoksyczną (h_1 , h_2 , h_3 , h_7 , h_8 , h_9)
- w kolejnych minutach po przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (ah_1 , ah_2 , ah_3).

PS - kontrolna grupa zwierząt

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przedmózgowia

r - współczynnik korelacji

p - istotność współczynnika korelacji (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$, *** $\leq 0,001$)

n - liczebność grupy

Tabela D-1. Korelacje ciśnienia obwodowego (P_o)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	0,883	***	0,953	***
h2	0,728	**	0,971	***
h3	0,623	*	0,959	***
h7	-		0,808	**
h8	-		0,670	*
h9	-		0,625	*
ah1	-		0,685	**
ah2	-		0,713	**
ah3	-		0,716	**
	n=12		n=13	

Tabela D-2. Korelacje ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej (Ps)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	0,877	***	0,982	***
h2	0,796	**	0,982	***
h3	0,714	**	0,980	***
h7	0,710	*	0,884	***
h8	-		0,829	***
h9	-		0,772	**
ah1	-		0,801	**
ah2	-		0,803	**
ah3	-		0,756	**
	n=12		n=13	

Tabela D-3. Korelacje częstości akcji serca (HR)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	0,930	***	0,926	***
h2	0,928	***	0,818	**
h3	0,852	***	0,743	**
h7	0,751	**	0,712	**
h8	0,812	**	0,632	*
h9	0,771	**	0,702	*
ah1	0,710	*	0,850	***
ah2	0,752	**	0,872	***
ah3	0,790	**	0,894	***
	n=12		n=13	

Tabela D-4. Korelacje wentylacji minutowej (Ve)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	0,760	**	0,779	**
h2	0,703 (a = 1,48)	*	0,783 (a = 0,43)	**
h3	-		0,653	*
h7	-		0,880	**
h8	-		0,816	**
h9	0,604	*	0,758	**
ah1	0,733	*	0,885	***
ah2	0,861	***	0,899	***
ah3	0,927	***	0,876	**
	n=12		n=13	

a PS ≠ a LS p ≤ 0,05

Tabela D-5. Korelacje częstości oddychania (f)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		0,683	*
h2	-		0,724	**
h3	-		0,785	**
h7	0,691	*	0,888	***
h8	0,704	*	0,874	***
h9	0,643	*	0,598	*
ah1	-		0,767	**
ah2	-		0,728	*
ah3	-		0,699	*
	n=12		n=13	

Tabela D-6. Korelacje objętości oddechowej (Vt)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		0,512	0,08
h2	-		0,732	*
h3	-		0,717	*
h7	-		0,859	**
h8	-		0,853	**
h9	-		0,811	**
ah1	-		0,886	***
ah2	-		0,757	*
ah3	0,665	*	0,793	**
	n=12		n=13	

E. Korelacje pomiędzy wielkościami zmian rejestrowanych zmiennych krążeniowych (ΔP_o , ΔP_s , ΔHR) i oddechowych (ΔV_e , ΔV_t , Δf) a wartościami spoczynkowymi tych zmiennych (tj. tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksydycznej) (h_0)

- w kolejnych minutach oddychania mieszanką hipoksydyczną (h_1 , p_2 , h_3 , p_7 , h_8 , h_9)
- w kolejnych minutach po przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (ah_1 , ah_2 , ah_3)

PS - grupa kontrolna

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

r - współczynnik korelacji

p - istotność współczynnika korelacji (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$, *** $\leq 0,001$)

n - liczebność grupy

Tabela E-1. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) a wartością spoczynkową tego ciśnienia (P_o)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-0,637	*
h2	-		-0,740	**
h3	-		-0,798	**
h7	-0,818 (a = -0,76)	**	-0,942 (a = -1,32)	***
h8	-0,791	**	-0,923	***
h9	-0,830 (a = -0,63)	**	-0,922 (a = -1,13)	***
ah1	-0,777 (a = -0,53)	**	-0,861 (a = -1,15)	***
ah2	-0,698 (a = -0,50)	*	-0,851 (a = -1,17)	***
ah3	-0,691 (a = -0,59)	*	-0,820 (a = -1,15)	***
	n=12		n=13	

a PS \neq a LS p $\leq 0,05$

Tabela E-2. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia w dółowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (ΔP_s) a wartością spoczynkową tego ciśnienia (P_s)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-0,927	***
h2	-0,628 (a = -1,03)	*	-0,928 (a = -2,68)	***
h3	-0,649 (a = -0,92)	*	-0,963 (a = -2,19)	***
h7	-0,839	**	-0,965	***
h8	-0,834	**	-0,942	***
h9	-0,817	**	-0,945	***
ah1	-		-0,825	**
ah2	-		-0,829	**
ah3	-		-0,797	**
	n=12		n=13	

a PS \neq a LS p \leq 0,05

Tabela E-3. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany częstości akcji serca (ΔHR) a spoczynkową akcją serca (HR)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-0,659	*	-	
h2	-0,715	**	-	
h3	-0,709	**	-	
h7	-		-	
h8	-		-	
h9	-		-	
ah1	-		-	
ah2	-		-	
h3	-		-	
	n=12		n=13	

Tabela E-4. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany wentylacji minutowej (ΔV_e) a spoczynkową wentylacją minutową (V_e)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-	
h2	-		-0,857	***
h3	-		-0,883	***
h7	-		-0,718	*
h8	-		-0,697	*
h9	-		-0,763	**
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

Tabela E-5. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany częstości oddychania (Δf) a spoczynkową częstością oddychania (f)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-	
h2	-		-	
h3	-		-	
h7	-		0,656	*
h8	-		0,689	*
h9	-		-	
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

Tabela E-6. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany objętości oddechowej (ΔV_t) a spoczynkową objętością oddechową (V_t)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-0,707	*	-0,811	**
h2	-0,655	*	-0,700	*
h3	-0,883	**	-0,574	0,056
h7	-0,701	*	-	
h8	-		-	
h9	-		-	
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

F. Korelacje pomiędzy rejestrowanymi zmiennymikrążeniowymi (P_o , P_s , HR) i oddechowymi (V_e , V_t , f):

- w warunkach spoczynkowych (tj. tuż przed podaniem do oddychania mieszanki hipoksycznej) (h_0)
- w kolejnych minutach oddychania mieszką hipoksyczną (h_1 , h_2 , h_3 , h_7 , h_8 , h_9)
- w kolejnych minutach po przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (ah_1 , ah_2 , ah_3)

PS - grupa kontrolna**LS** - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia**r** - współczynnik korelacji**p** - istotność współczynnika korelacji (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$, *** $\leq 0,001$)**n** - liczebność grupy**Tabela F-1.** Korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (P_o) a ciśnieniem w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (P_s)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h0	0,916	***	0,945	***
h1	0,909	***	0,950	***
h2	0,908	***	0,938	***
h3	0,924	***	0,917	***
h7	0,692	*	0,787	**
h8	0,689	*	0,811	**
h9	0,771	**	0,698	*
ah1	0,809	**	0,826	**
ah2	0,763	**	0,807	**
ah3	0,756	***	0,877	**
	n=12		n=13	

Tabela F-2. Korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (Po) a częstością akcji serca (HR)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h0	-		-	
h1	-		-	
h2	-		-	
h3	-		-	
h7	-		0,689	*
h8	0,613	*	0,726	*
h9	-		0,665	*
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

Tabela F-3. Korelacje pomiędzy objętością oddechową (Vt) i częstością oddychania (f)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h0	-0,786	***	-0,649	*
h1	-		-0,839	**
h2	-		-0,866	***
h3	-		-0,860	***
h7	-0,919	***	-0,792	**
h8	-0,813	**	-0,776	**
h9	-0,799	**	-0,801	**
ah1	-0,804	**	-0,715	*
ah2	-0,718	*	-0,683	*
ah3	-0,713	*	-0,698	*
	n=12		n=13	

G. Korelacje pomiędzy wielkościami zmiany rejestrowanych zmiennych krążeniowych Δ (ΔP_o , ΔP_s , ΔHR) i oddechowych (ΔV_e , ΔV_t , Δf):

- w kolejnych minutach oddychania mieszkanką hipoksyczną (p1, p2, p3, p7, p8, p9)
- w kolejnych minutach po przejściu na oddychanie powietrzem atmosferycznym (n1, n2, n3)

PS - grupa kontrolna

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

r - współczynnik korelacji

p - istotność statystyczna współczynnika korelacji (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$, *** $\leq 0,001$)

n - liczebność grupy

Tabela G-1. Korelacje pomiędzy wielkościami zmian ciśnienia obwodowego (ΔP_o) i ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (ΔP_s)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	0,782	**	0,782	**
h2	0,925	***	0,925	***
h3	0,941	***	0,941	***
h7	0,897	***	0,897	***
h8	0,914	***	0,914	***
h9	0,925	***	0,925	***
ah1	0,924	***	0,924	***
ah2	0,885	***	0,885	***
ah3	0,842	**	0,842	**
	n=12		n=13	

Tabela G-2. Korelacje pomiędzy wielkościami zmian objętości oddechowej (ΔV_t) i częstości oddychania (Δf)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-0,663	*	-	
h2	-0,654	*	-	
h3	-		-	
h7	-0,701	*	-	
h8	-0,796	**	-	
h9	-0,805	**	-	
ah1	-0,900	***	-0,685	*
ah2	-0,844	**	-0,832	**
ah3	-0,848	**	-0,823	**
	n=12		n=13	

Tabela G-3. Korelacje pomiędzy wielkościami zmian wentylacji minutowej (ΔV_e) i ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej (ΔP_s)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-	
h2	-		-0,573	*
h3	-		-0,572	0,051
h7	-		-0,712	*
h8	-		-0,613	*
h9	-		-0,672	*
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

Tabela G-4. Korelacje pomiędzy wielkościami zmian wentylacji minutowej (ΔVe) i ciśnienia obwodowego (ΔPo)

	PS		LS	
	r	p	r	p
h1	-		-	
h2	-		-	
h3	-		-	
h7	-		-0,695	*
h8	-		-0,630	*
h9	-		-0,590	0,053
ah1	-		-	
ah2	-		-	
ah3	-		-	
	n=12		n=13	

H. Wartości średnie rejestrowanych zmiennych krążeniowych (P_o , P_s , HR) i oddechowych (V_e , V_t , f) przed (spoczynkowe - $_w$) i podczas zamknięcia tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę (odruchowe - $_{mx}$):
CCI - zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej lewej na 1 minutę w warunkach spoczynkowych (przed hipoksją),
CCII - j.w., ale w czwartej minucie oddychania mieszkanką hipoksyczną
CCIII - j.w., ale w czwartej minucie po przełączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym

PS - kontrolna grupa zwierząt

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomzgowia

Δ - średnia wielkość zmiany w wyniku odbarczenia baroreceptorów

se - błąd standardowy średniej

p - istotność zmiany: (*) - w wyniku odbarczenia baroreceptorów

zatokowych, (●) - pomiędzy grupą PS i LS (*● $\leq 0,05$, **●● $\leq 0,01$,

***●●● $\leq 0,001$, NS - nieistotne)

n - liczebność grupy

Tabela H-1. Spoczynkowe (P_{o_w}) i odruchowe ($P_{o_{mx}}$) wartości ciśnienia obwodowego (P_o)

		n	P_{o_w}	se	$P_{o_{mx}}$	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	119,6	5,9	143,4	5,9	***	23,8	3,6
	p		●		●			NS	
	LS	13	95,5	8,2	118,1	8,7	***	22,5	3,3
CCII	PS	12	83,5	4,9	112,7	4,5	***	29,2	5,0
	p		●		●			NS	
	LS	13	61,8	5,3	92,8	5,9	***	31,0	3,9
CCIII	PS	11	92,5	5,4	105,9	4,8	***	13,4	1,7
	p		●●		●●			NS	
	LS	12	69,8	4,3	84,4	4,0	**	14,7	3,2

Tabela H-2. Spoczynkowe (Ps_w) i odruchowe (Ps_{mx}) wartości ciśnienia szynowego (Ps)

		n	Ps_w	se	Ps_{mx}	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	63,9	5,8	36,9	3,3	***	-27,0	3,9
	p		●		●			NS	
	LS	13	49,1	6,1	27,0	3,4	***	-22,1	3,8
CCII	PS	12	35,5	4,1	22,3	1,6	***	-13,2	2,8
	p		NS		●			NS	
	LS	13	26,8	2,9	16,9	1,4	***	-9,9	1,9
CCIII	PS	11	46,8	6,1	27,6	3,5	***	-19,2	2,9
	p		NS		●			NS	
	LS	12	36,6	3,9	19,8	1,4	***	-16,8	2,8

Tabela H-3. Spoczynkowe (HR_w) i odruchowe (HR_{mx}) wartości częstości akcji serca (HR)

		n	HR_w	se	HR_{mx}	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	416,7	13,9	434,9	12,9	**	18,2	4,9
	p		NS		NS			NS	
	LS	13	395,2	17,6	416,3	17,8	**	21,1	5,1
CCII	PS	12	443,4	12,4	459,8	11,6	**	16,4	5,6
	p		NS		NS			NS	
	LS	13	425,0	19,3	449,6	18,2	**	24,6	5,7
CCIII	PS	11	397,5	18,3	409,7	14,4	**	12,2	2,6
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	372,4	21,7	387,7	21,6	**	15,3	4,1

Tabela H-4. Spoczynkowe (V_{e_w}) i odruchowe ($V_{e_{mx}}$) wartości objętości minutowej (V_e)

		n	V_{e_w}	se	$V_{e_{mx}}$	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	225,8	14,9	243,3	25,5	NS	17,5	25,5
	p		NS		NS			NS	
	LS	13	229,3	22,9	252,4	32,8	NS	23,1	17,6
CCII	PS	11	316,0	15,2	342,2	18,8	NS	26,2	11,1
	p		•		NS			•	
	LS	12	279,4	8,4	341,6	23,1	**	62,2	17,0
CCIII	PS	11	226,4	18,3	239,5	21,9	NS	13,1	8,0
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	219,2	20,2	236,2	27,4	NS	17,1	9,1

Tabela H-5. Spoczynkowe (f_w) i odruchowe (f_{mx}) wartości częstości oddychania (f)

		n	f_w	se	f_{mx}	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	74,9	7,7	96,5	13,3	NS	21,6	7,7
	p		NS		NS			NS	
	LS	13	87,0	6,3	105,0	8,5	NS	18,0	8,2
CCII	PS	11	130,9	9,9	139,8	12,5	NS	8,9	7,6
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	114,8	12,3	128,7	11,1	**	13,9	3,4
CCIII	PS	11	75,2	6,4	80,2	5,5	NS	5,0	5,5
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	70,6	34,3	87,1	6,3	*	16,6	6,3

Tabela H-6. Spoczynkowe (V_{t_w}) i odruchowe ($V_{t_{mx}}$) wartości objętości oddechowej (V_t)

		n	V_{t_w}	se	$V_{t_{mx}}$	se	p	Δ	se
CCI	PS	12	3,12	0,29	2,65	0,28	NS	-0,47	0,17
	p		NS		NS			NS	
	LS	13	2,85	0,44	2,43	0,30	NS	-0,42	0,26
CCII	PS	11	2,42	0,14	2,55	0,18	NS	0,13	0,16
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	2,67	0,28	2,86	0,28	NS	0,19	0,11
CCIII	PS	11	3,25	0,34	3,00	0,31	NS	-0,25	0,25
	p		NS		NS			NS	
	LS	12	3,07	0,39	2,57	0,31	NS	-0,51	0,24

- I. Korelacje analizowanych zmiennych krążeniowych (P_o , P_s , HR) i oddechowych (V_e , V_t , f) w trzech sytuacjach doświadczalnych:
- CCI - zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę w warunkach spoczynkowych
- CCII - j.w., ale podczas czwartej minuty oddychania mieszkanką hipoksyczną
- CCIII - j.w., ale w czwartej minucie po przełączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym
- PS - kontrolna grupa zwierząt
- LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia
- r - współczynnik korelacji
- p - istotność współczynnika korelacji ($*\leq 0,05$, $**\leq 0,01$, $***\leq 0,001$)

Tabela I-1. Korelacja pomiędzy ciśnieniem obwodowym przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej lewej (P_{o_w}) a wartością maksymalną tego ciśnienia podczas zamknięcia tętnicy szyjnej ($P_{o_{mx}}$)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	0,810	**	0,925	***
CCII	0,798	**	0,755	**
CCIII	0,949	***	0,732	**

Tabela I-2. Korelacja pomiędzy ciśnieniem w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej lewej przed zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej prawej (P_{s_w}) a wartością minimalną tego ciśnienia podczas zamknięcia tętnicy szyjnej ($P_{s_{mx}}$)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	0,777	**	0,836	***
CCII	0,879	***	0,837	***
CCIII	0,958	***	0,857	**

Tabela I-3. Korelacja pomiędzy częstością akcji serca przed tętnicy zamknięciem tętnicy szyjnej wspólnej lewej (HR_w) a częstością akcji serca w momencie maksymalnej odpowiedzi naczyniowej wywołanej odbarczeniem baroreceptorów (HR_{mx})

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	0,926	***	0,959	***
CCII	0,877	**	0,954	***
CCIII	0,984	***	0,982	***

Tabela I-4. Korelacja pomiędzy spoczynkową wentylacją minutową (Ve_w) a wentylacją minutową podczas zamknięcia lewej tętnicy szyjnej (Ve_{mx})

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	-		0,858	**
CCII	0,808	**	0,776	**
CCIII	0,936	**	0,973	**

Tabela I-5. Korelacja pomiędzy spoczynkową częstością oddychania (f_w) a częstością oddychania podczas zamknięcia lewej tętnicy szyjnej wspólnej (f_{mx})

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	-		-	
CCII	0,795	**	0,953	***
CCIII	-		-	

Tabela I-6. Korelacja pomiędzy spoczynkową objętością oddechową (V_{t_w}) a objętością oddechową podczas zamknięcia lewej tętnicy szyjnej wspólnej ($V_{t_{mx}}$)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	0,829	**	0,815	**
CCII	-		0,916	***
CCIII	0,704	*	0,910	**

Tabela I-7. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia w dogłowym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej prawej (ΔP_s) wywołanej zaciśnięciem lewej tętnicy szyjnej wspólnej a wartością spoczynkową tego ciśnienia (P_{s_w})

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	-0,845	***	-0,871	***
CCII	-0,960	***	-0,910	***
CCIII	-0,939	***	-0,966	***

Tabela I-8. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) a wielkością zmiany ciśnienia szyjnego (ΔP_s)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	-		-	
CCII	0,740	*	0,652	*
CCIII	-		-	

Tabela I-9. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) a wielkością zmiany częstości akcji serca (ΔHR)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	0,683	*	0,761	**
CCII	0,882 ($\alpha = 1,01$)	**	0,692 ($\alpha = 0,45$)	*
CCIII	0,777	*	0,878	**

$\alpha PS \neq \alpha LS$ $p \leq 0,05$

Tabela I-10. Korelacje pomiędzy wielkością zmiany częstości oddychania (Δf) a wielkością zmiany objętości oddechowej (ΔV_t)

	PS		LS	
	r	p	r	p
CCI	-		-0,595	***
CCII	-0,702	***	-	
CCIII	-0,930	***	-0,770	***

J. Tabele korelacji analizowanych zmiennych krążeniowych (Po, Ps, HR) i oddechowych (Ve, Vt, f) w odruchach na odbarczenie baroreceptorów zatokowych w trzech sytuacjach doświadczalnych:

CCI - zamknięcie tętnicy szyjnej wspólnej na 1 minutę w warunkach spoczynkowych

CCII - j.w., ale podczas czwartej minuty oddychania mieszanką hipoksyczną

CCIII - j.w., ale w czwartej minucie po przełączeniu na oddychanie powietrzem atmosferycznym

PS - kontrolna grupa zwierząt

LS - grupa zwierząt z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia

w - korelacje tuż przed zamknięciem tętnicy

mx - korelacje podczas najsilniej wyrażonej odpowiedzi odruchowej

r - współczynnik korelacji

p - istotność współczynnika korelacji (* \leq 0,05, ** \leq 0,01, * \leq 0,001)**

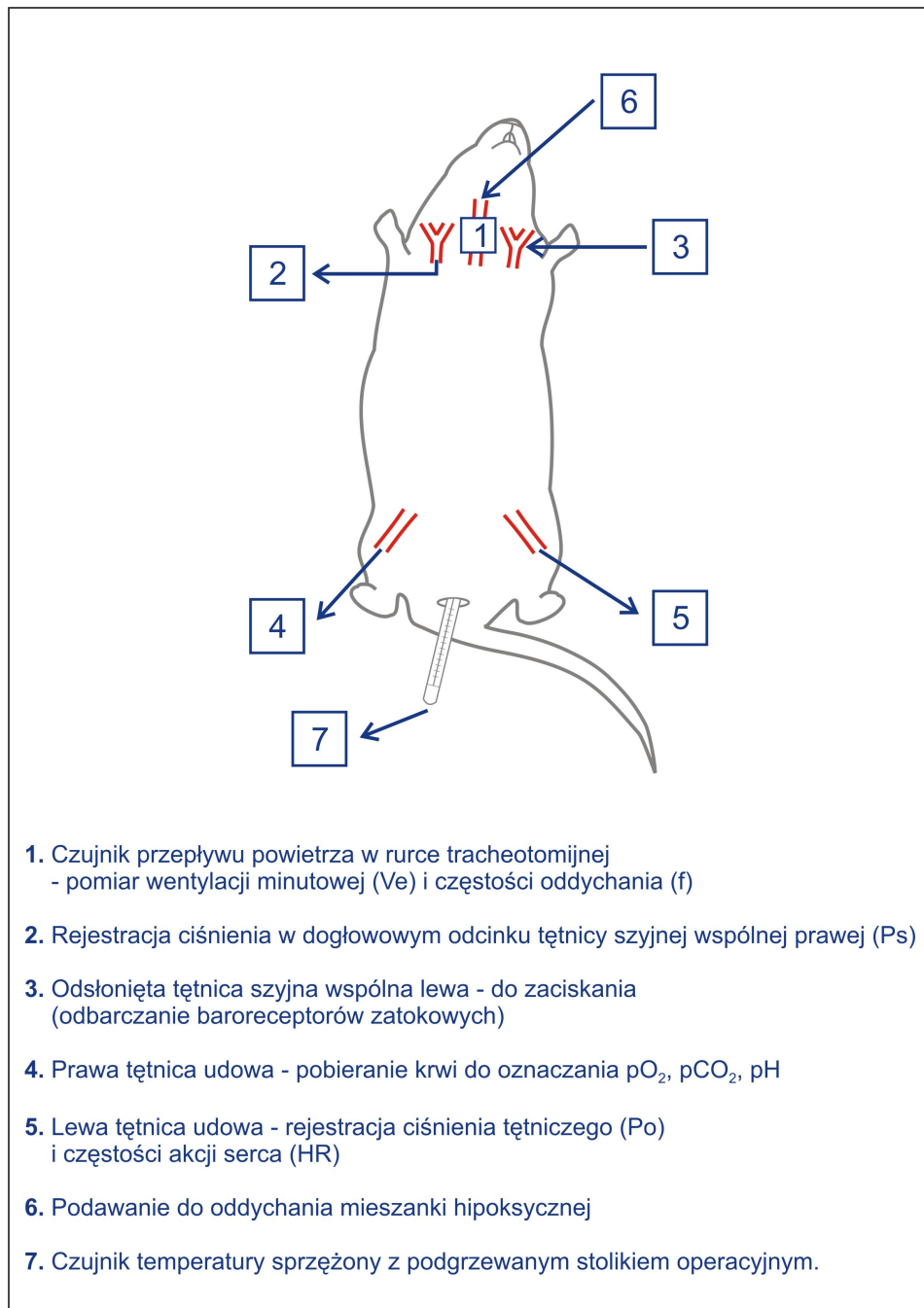
Tabela J-1. Korelacje pomiędzy ciśnieniem obwodowym (Po) a ciśnieniem w dogłowym odcinku prawej tętnicy szyjnej wspólnej (Ps)

	PS				LS			
	w		mx		w		mx	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CCI	0,913	***	0,716	**	0,920	***	0,738	**
CCII	0,842	***	-		0,900	***	0,675	*
CCIII	0,763	*	-		0,853	**	-	

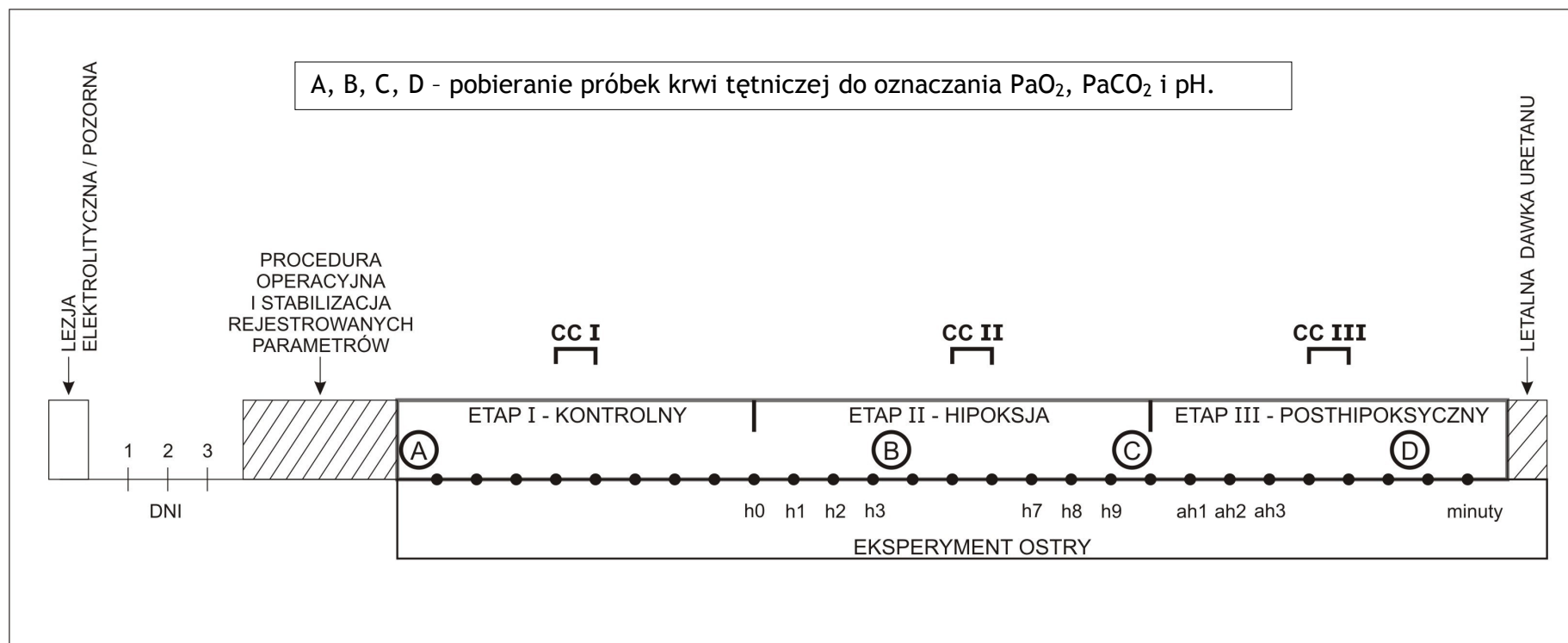
Tabela J-2. Korelacje pomiędzy objętością oddechową (Vt) a częstością oddychania (f)

	PS				LS			
	w		mx		w		mx	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CCI	-		-		-		-	
CCII	-0,742	*	-0,741	*	-0,888	**	-0,688	*
CCIII	-0,644	0,08	-		-0,805	*	-	

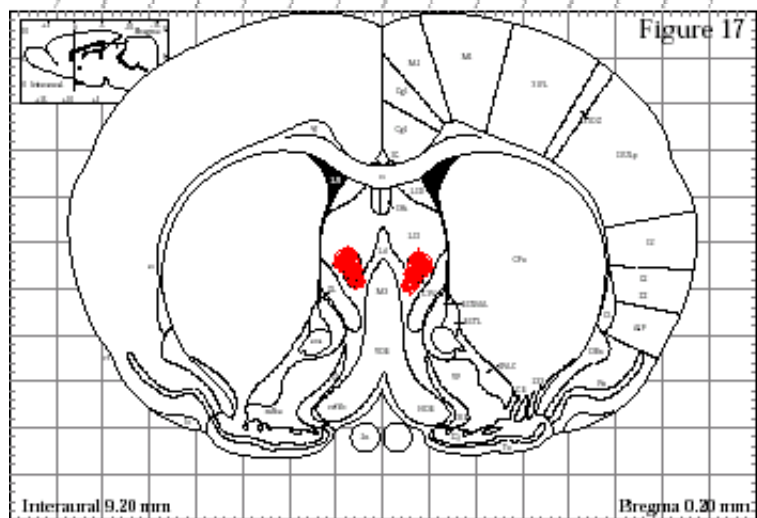
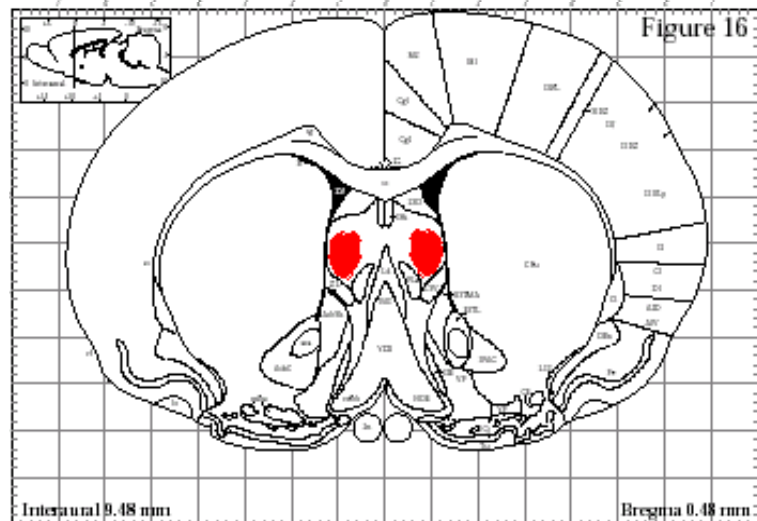
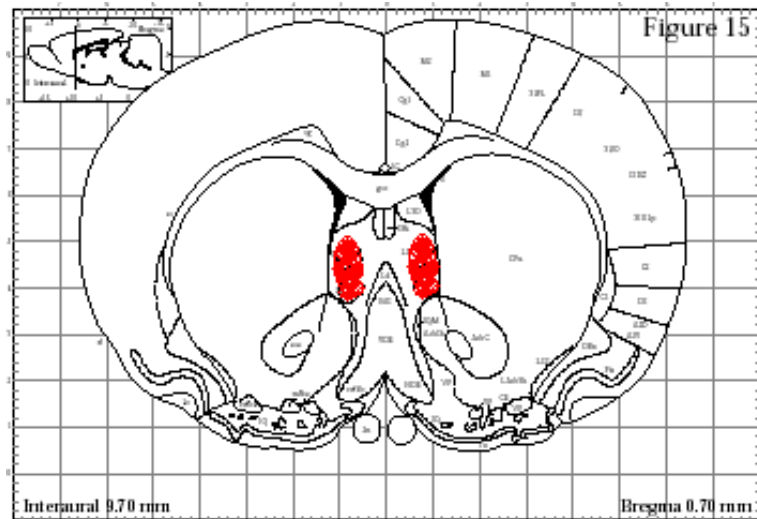
Rycina 1.
Lokalizacja i przeznaczenie poszczególnych elementów zestawu doświadczalnego. Opis w tekście.



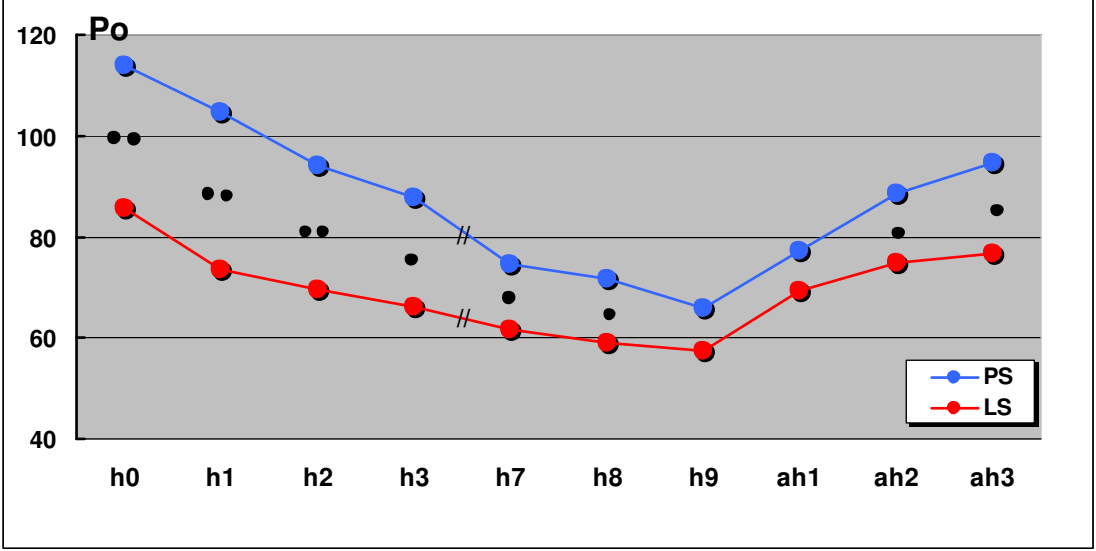
Rycina 2.
Schemat przebiegu doświadczeń. Opis w rozdziale Materiał i metody.



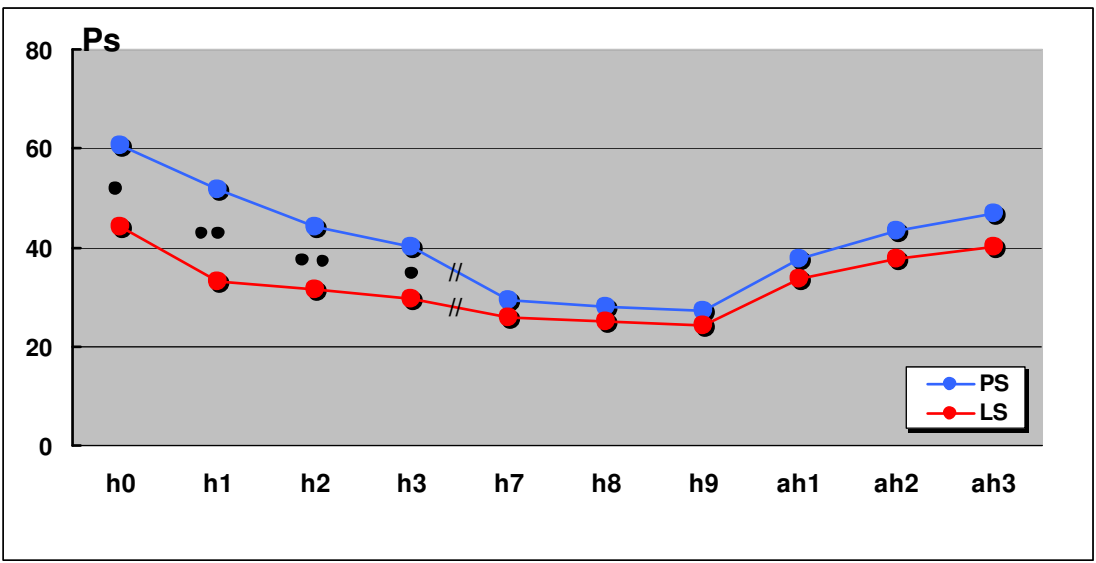
Rycina 3.
Przykład lokalizacji lezji elektrolitycznej bocznej części przegrody przodomózgowia (*lateral septum; LS*).



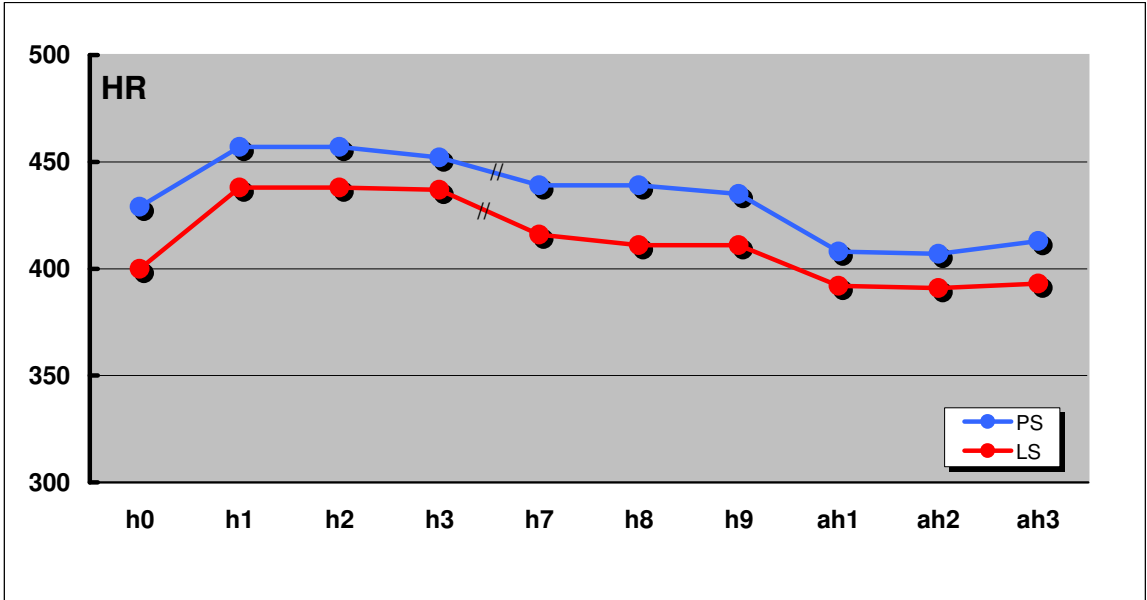
Rycina 4.
 Wartości średnie ciśnienia obwodowego (Po) [mmHg]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1 - h9) i fazy post hipoksycznej (ah1 - ah3)
 • $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



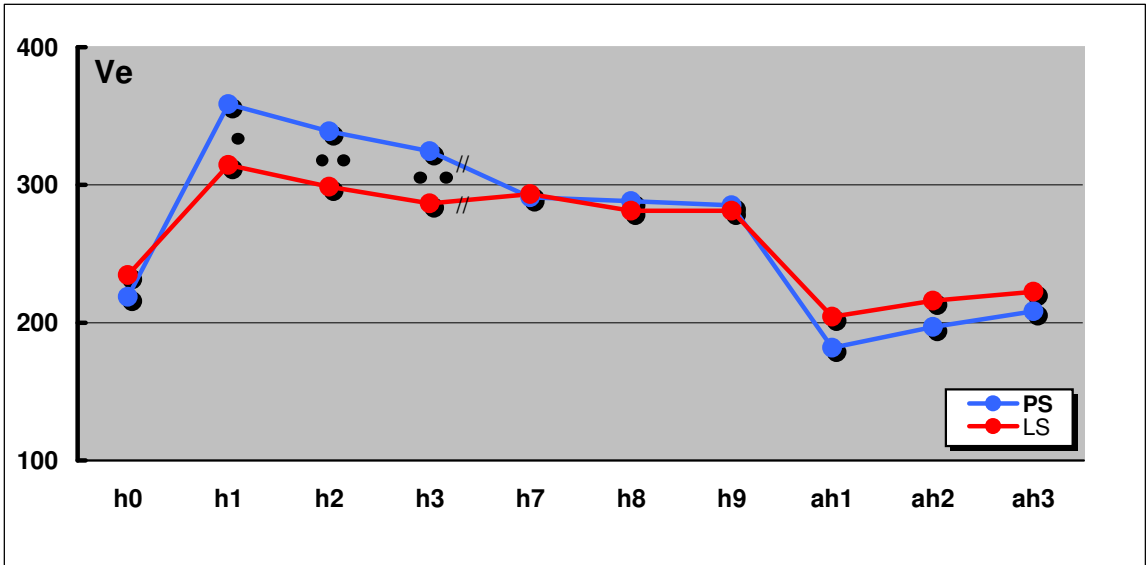
Rycina 5.
 Wartości średnie ciśnienia szynowego (Ps) [mmHg]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1 - h9) i fazy post hipoksycznej (ah1 - ah3)
 • $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



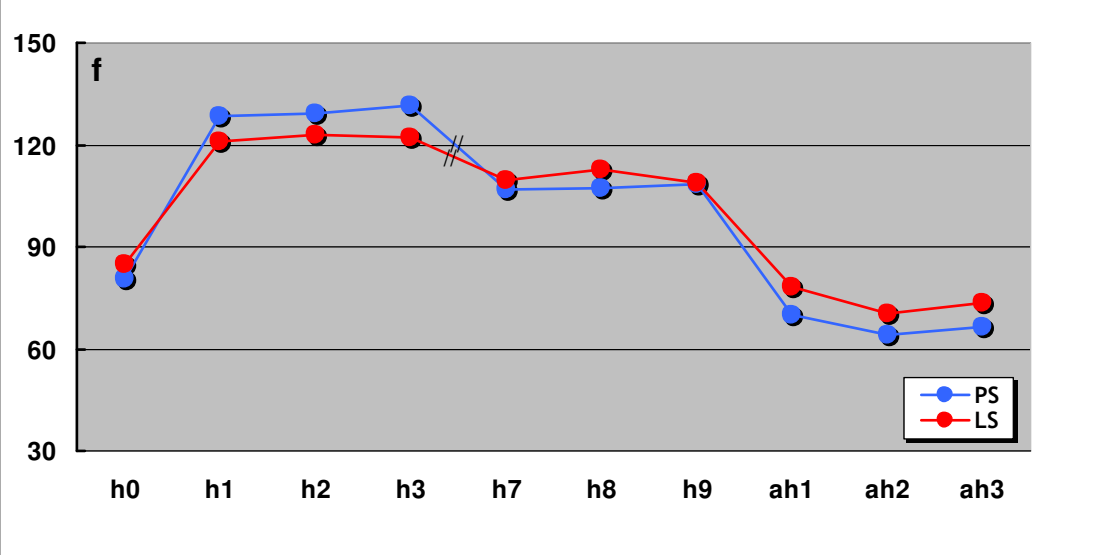
Rycina 6.
 Średnie wartości częstości akcji serca (HR)[bpm]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1-h9) i fazy posthipoksycyjnej (ah1-ah3)



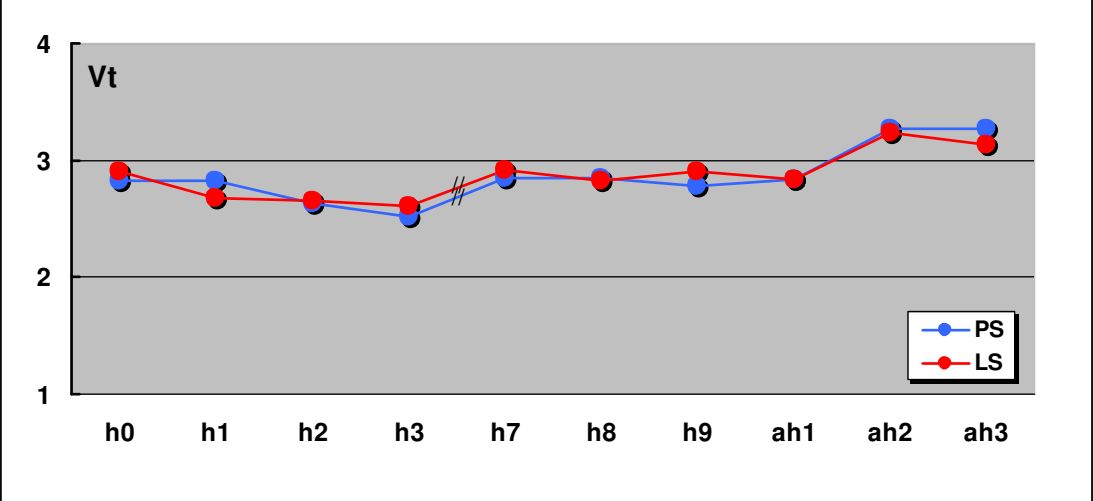
Rycina 7
 Wartości średnie wentylacji minutowej (Ve) [ml]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1-h9) i fazy posthipoksycyjnej (ah1-ah3)
 • $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



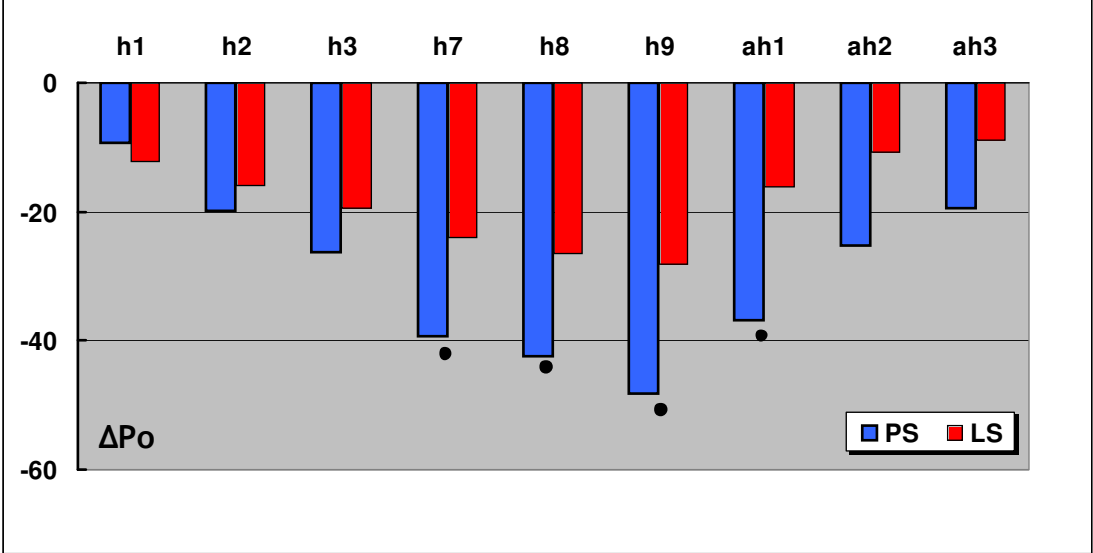
Rycina 8.
 Wartości średnie częstości oddychania (f) [f/min]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1-h9) i fazy posthipoksycznej (ah1-ah3)



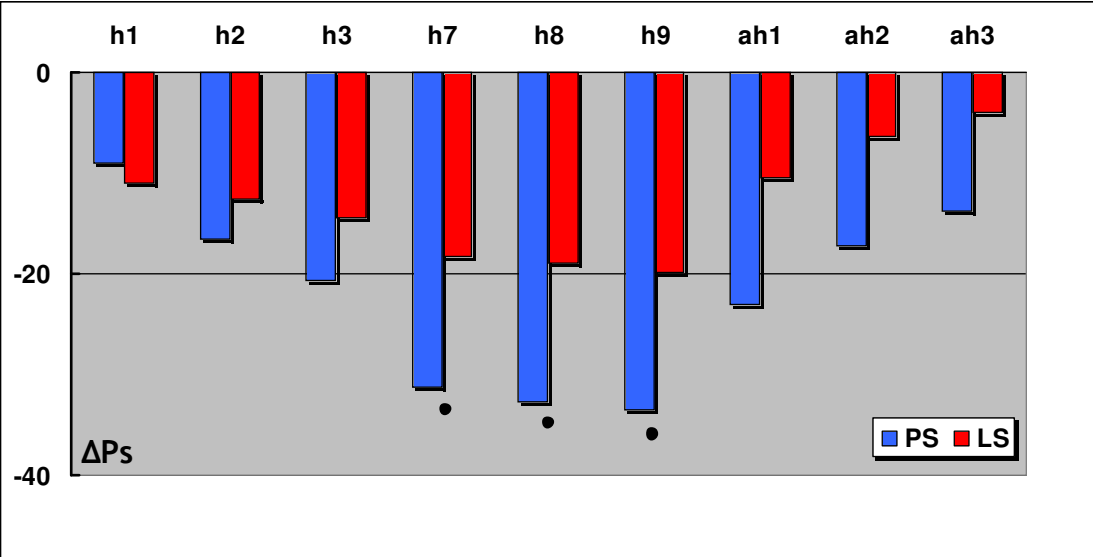
Rycina 9.
 Wartości średniej objętości oddechowej (Vt)[ml]:
 przed (h0) i podczas kolejnych minut: hipoksji (h1-h9) i fazy posthipoksycznej (ah1-ah3)



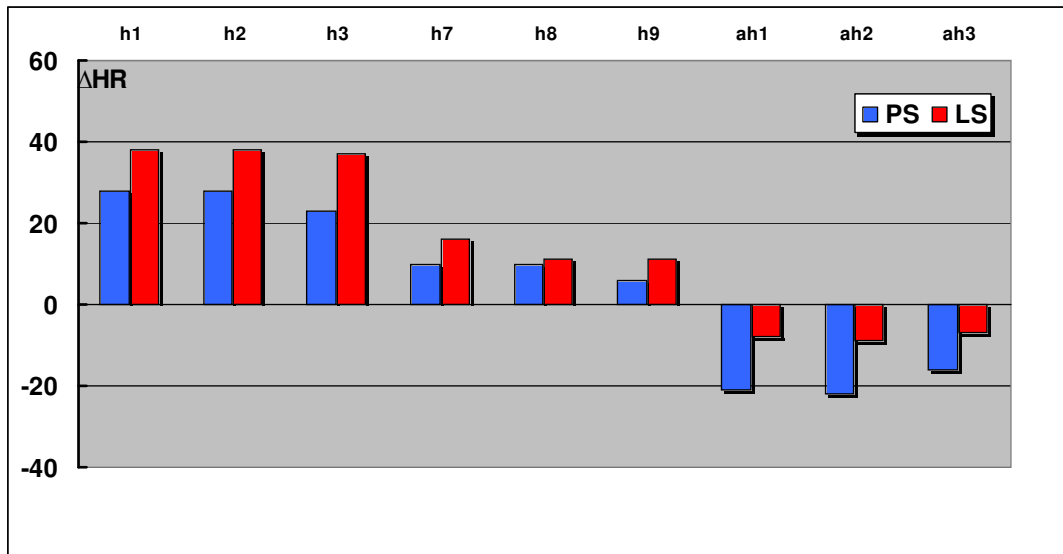
Rycina 10.
Średnie zmiany ciśnienia obwodowego (ΔP_o) [mmHg] w kolejnych minutach hipoksji i fazy poshipoksyceyj



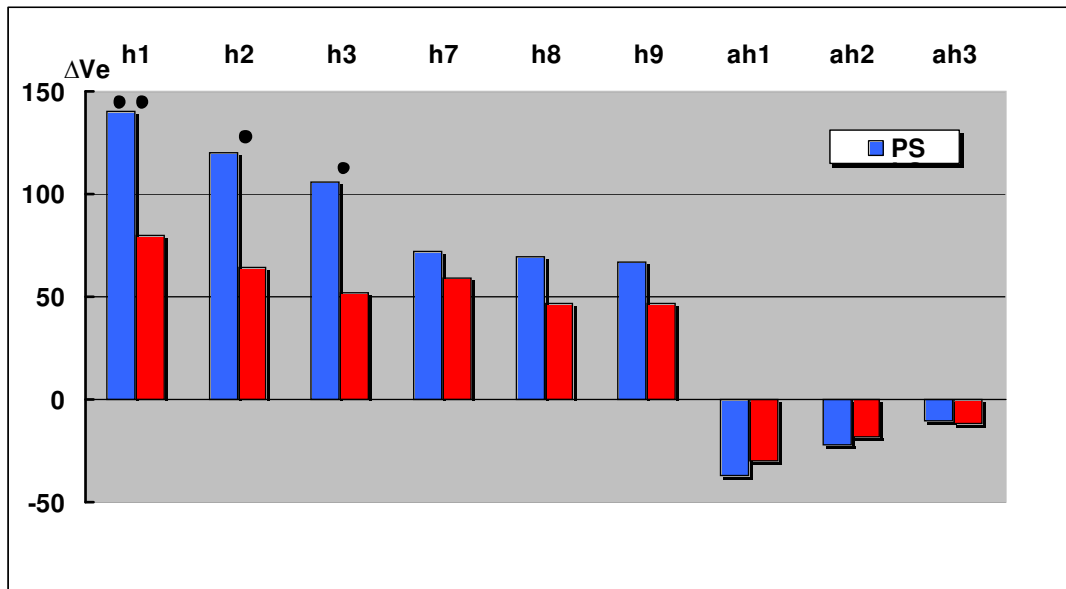
Rycina 11.
Średnie zmiany ciśnienia szyjnego (ΔP_s) [mmHg] w kolejnych minutach hipoksji i fazy poshipoksyceyj
* $p < 0.05$



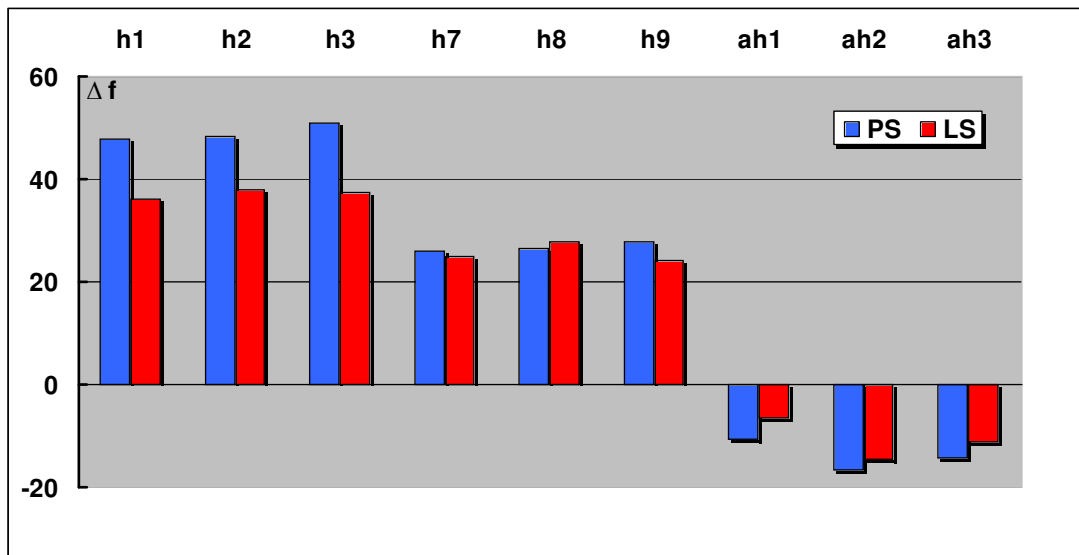
Rycina 12.
Średnie zmiany częstotliwości akcji serca (ΔHR) [bpm] w kolejnych minutach hipoksji i fazy poshipoksycznej



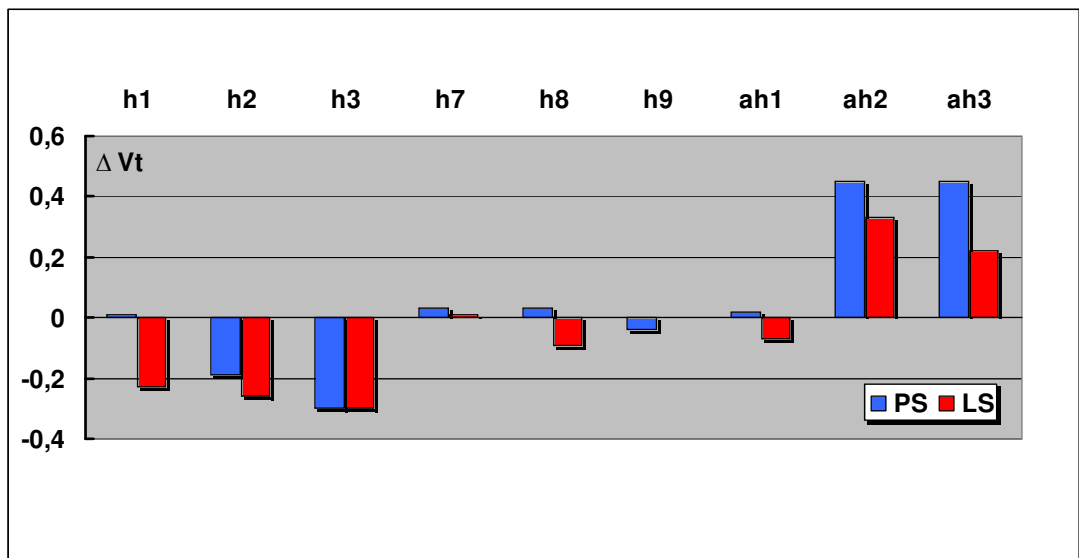
Rycina 13.
Średnie zmiany wentylacji minutowej (ΔVe) [ml] w kolejnych minutach hipoksji i fazy poshipoksycznej
• $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



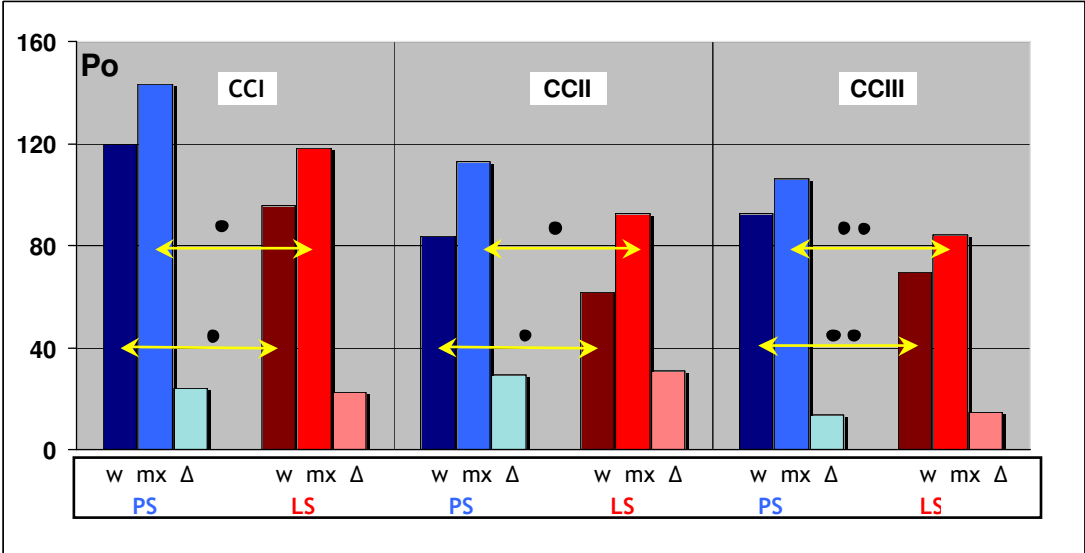
Rycina 14.
Średnie zmiany częstości oddychania (Δf) [f/min] w kolejnych minutach hipoksji i fazy posthipoksyicznej



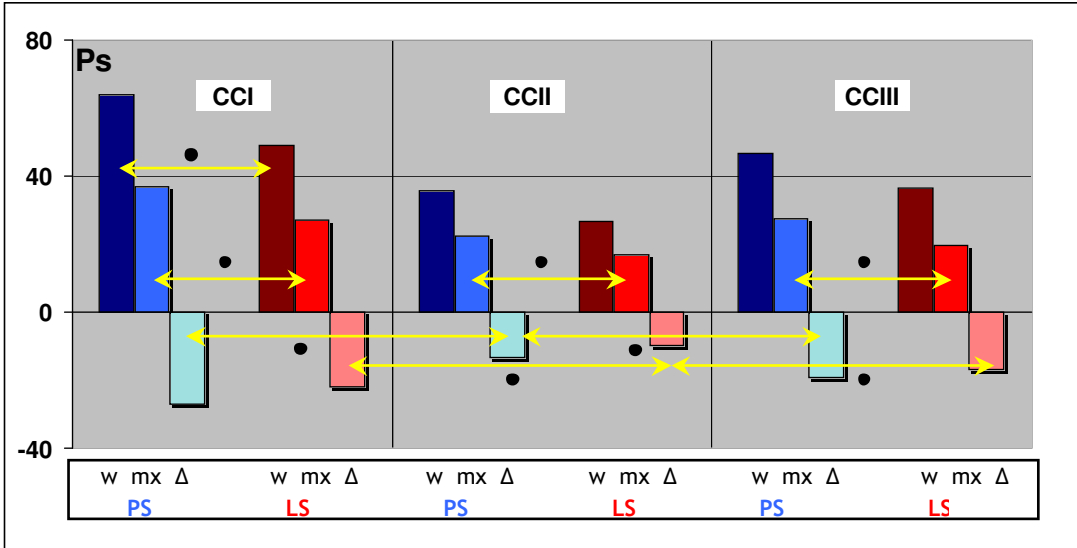
Rycina 15.
Średnie zmiany objętości oddechowej (ΔV_t) [ml] w kolejnych minutach hipoksji i fazy posthipoksyicznej



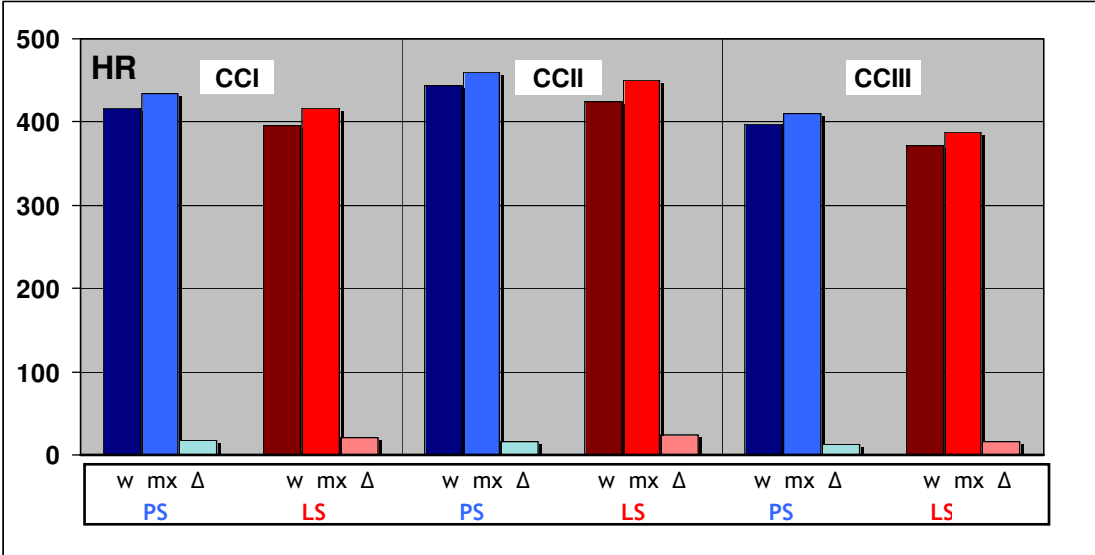
Rycina 16.
 Wartości ciśnienia obwodowego (Po) [mmHg]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$; • $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



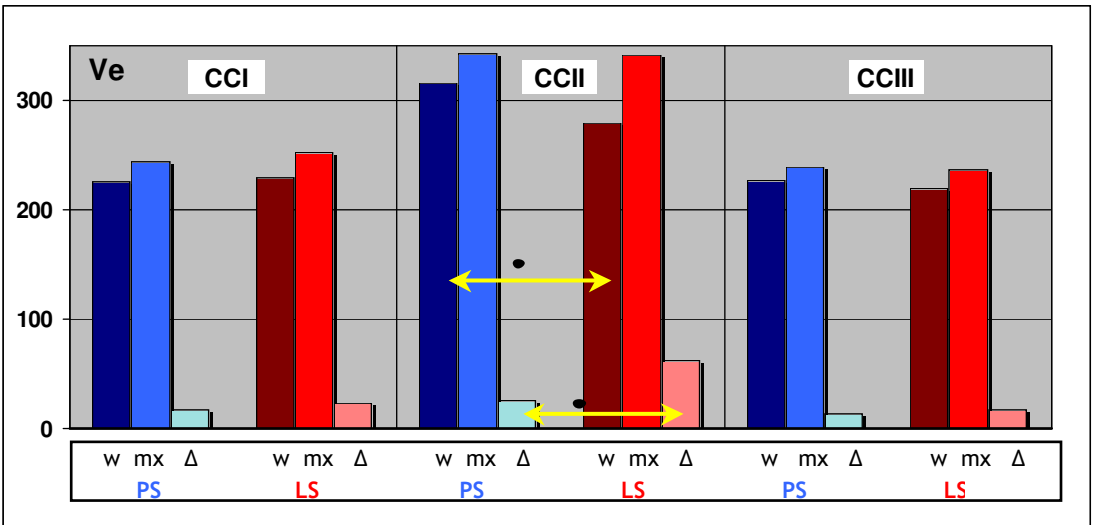
Rycina 17.
 Wartości ciśnienia szynowego (Ps) [mmHg]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$; • $p \leq 0,05$



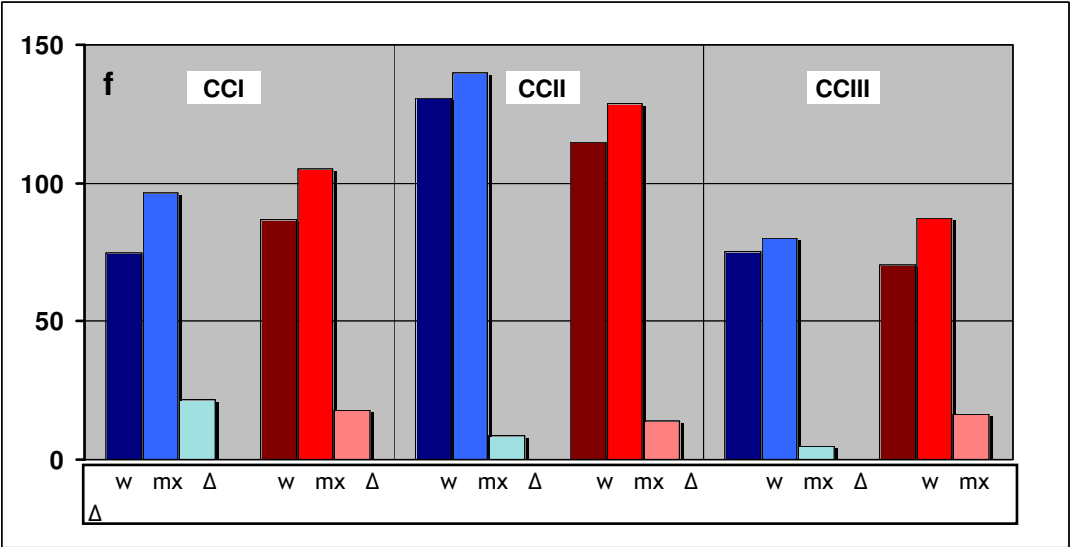
Rycina 18.
 Wartości częstości akcji serca (HR) [bpm]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$



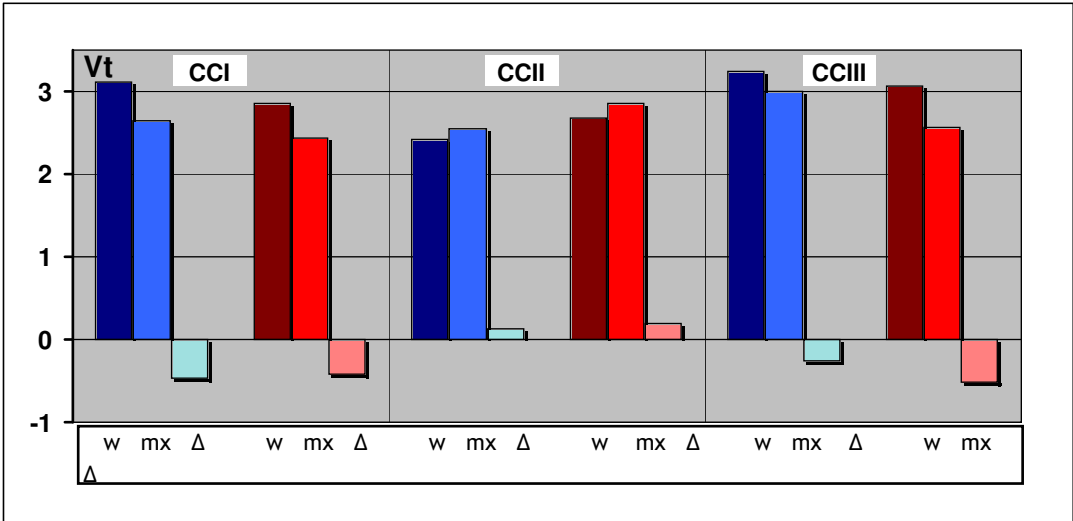
Rycina 19.
 Wartości wentylacji minutowej (Ve) [ml]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$; • $p \leq 0,05$



Rycina 20.
 Wartości częstości oddychania (f) [f/min]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$;



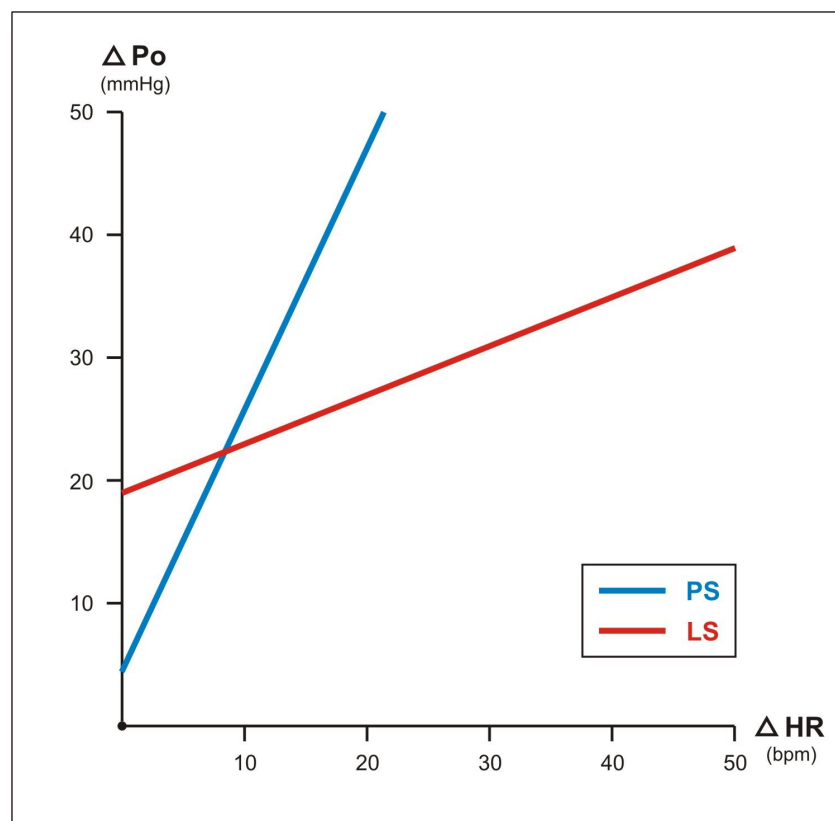
Rycina 21
 Wartości objętości oddechowej (Vt) [ml]:
 spoczynkowe (w) i indukowane odbarczeniem baroreceptorów (mx)
 $\Delta = mx - w$



Rycina 22.

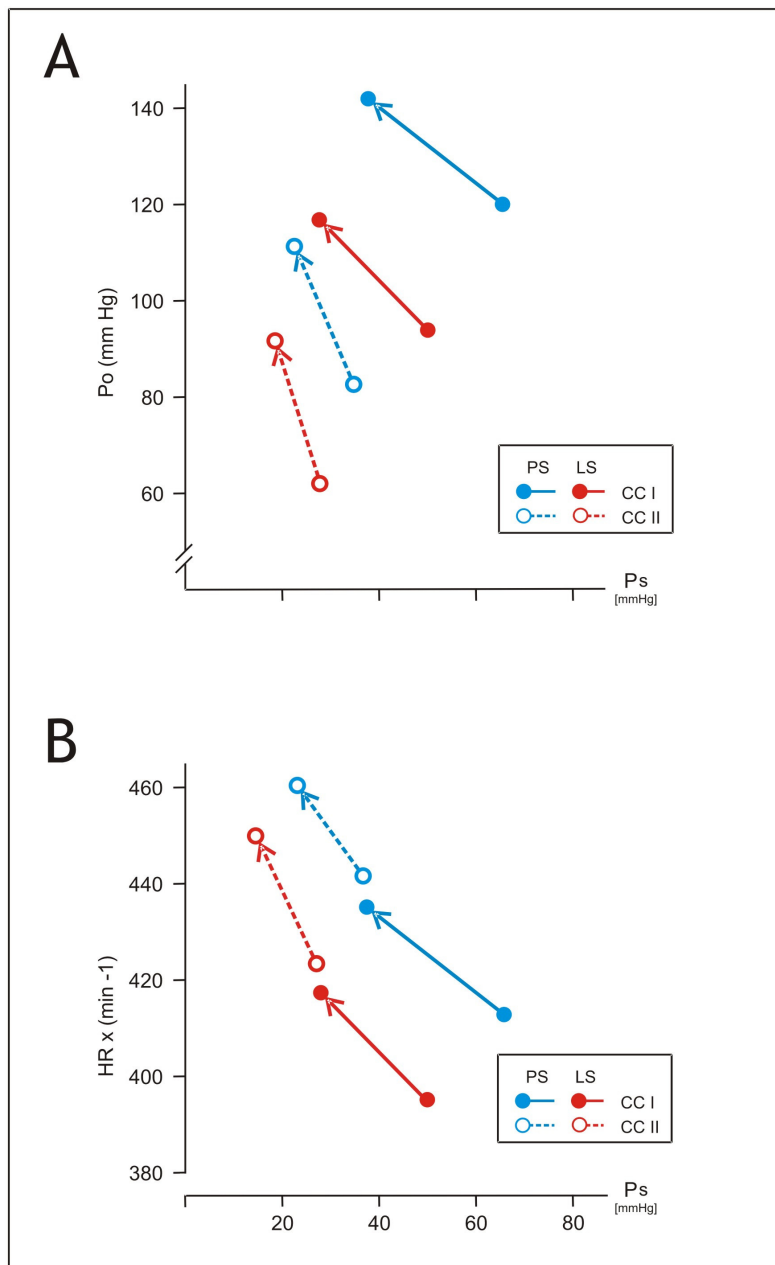
Porównanie skłonów zależności zmian obwodowego ciśnienia tętniczego (ΔPo) i częstości akcji serca (ΔHR) w odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych wykonywanym na tle hipoksji (CCII) (tabela I-9).

Opis w tekście.

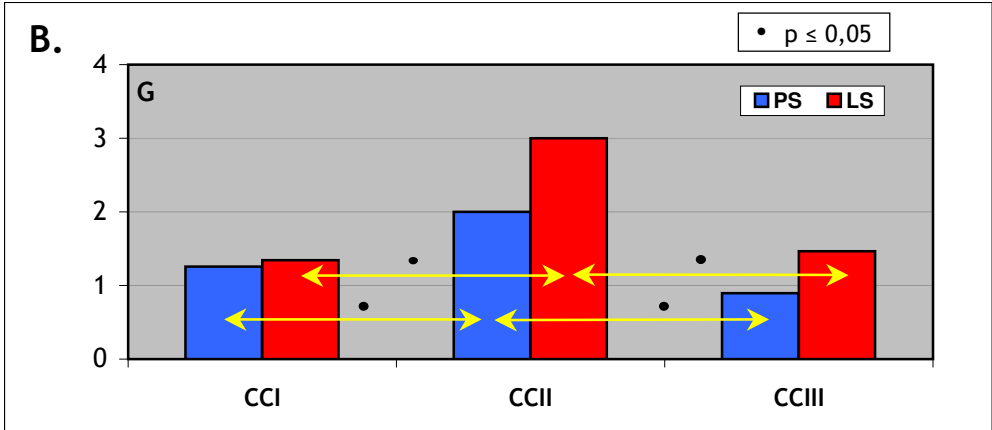
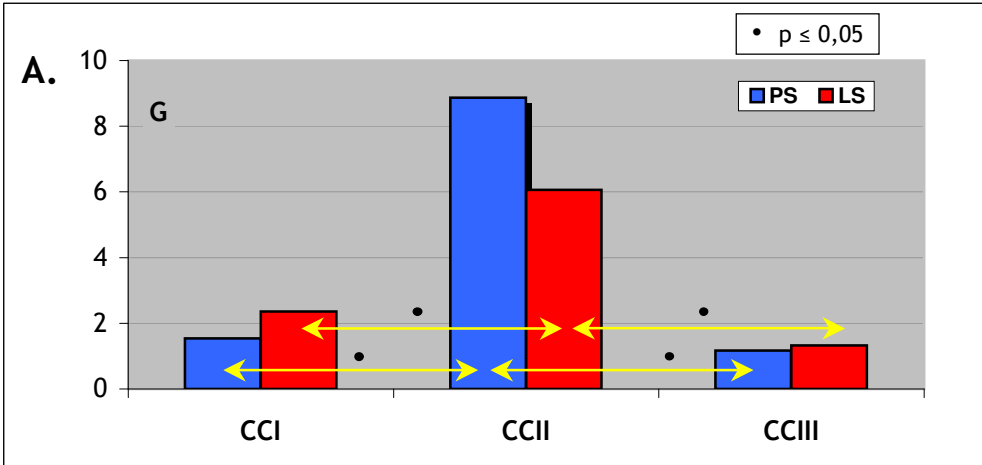


Rycina 23.

Zmiany ciśnienia tętniczego (A) i częstości akcji serca (B) wywołane odbarczeniem baroreceptorów w warunkach kontrolnych (tj. przed hipoksją - (CCI) oraz na tle hipoksji (CCII). Groty wskazują kierunek zmiany.



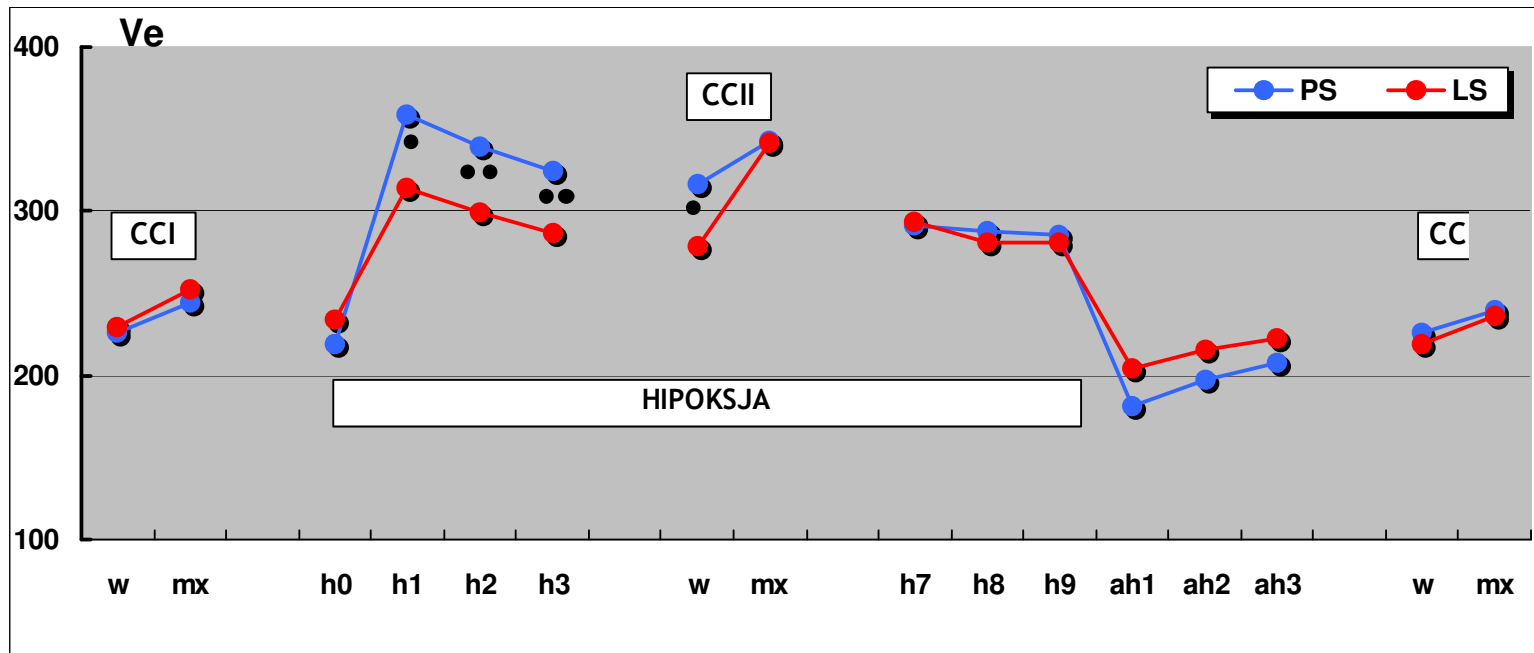
Rycina 24.
Wzmocnienie (G):
 odruchu presyjnego (A) i kardioakceleracyjnego (B) na odbarczenie baroreceptorów: przed hipoksją (CCI), na tle hipoksji (CCII) oraz w fazie posthipoksycznej (CCIII). Opis w tekście.



Rycina 25

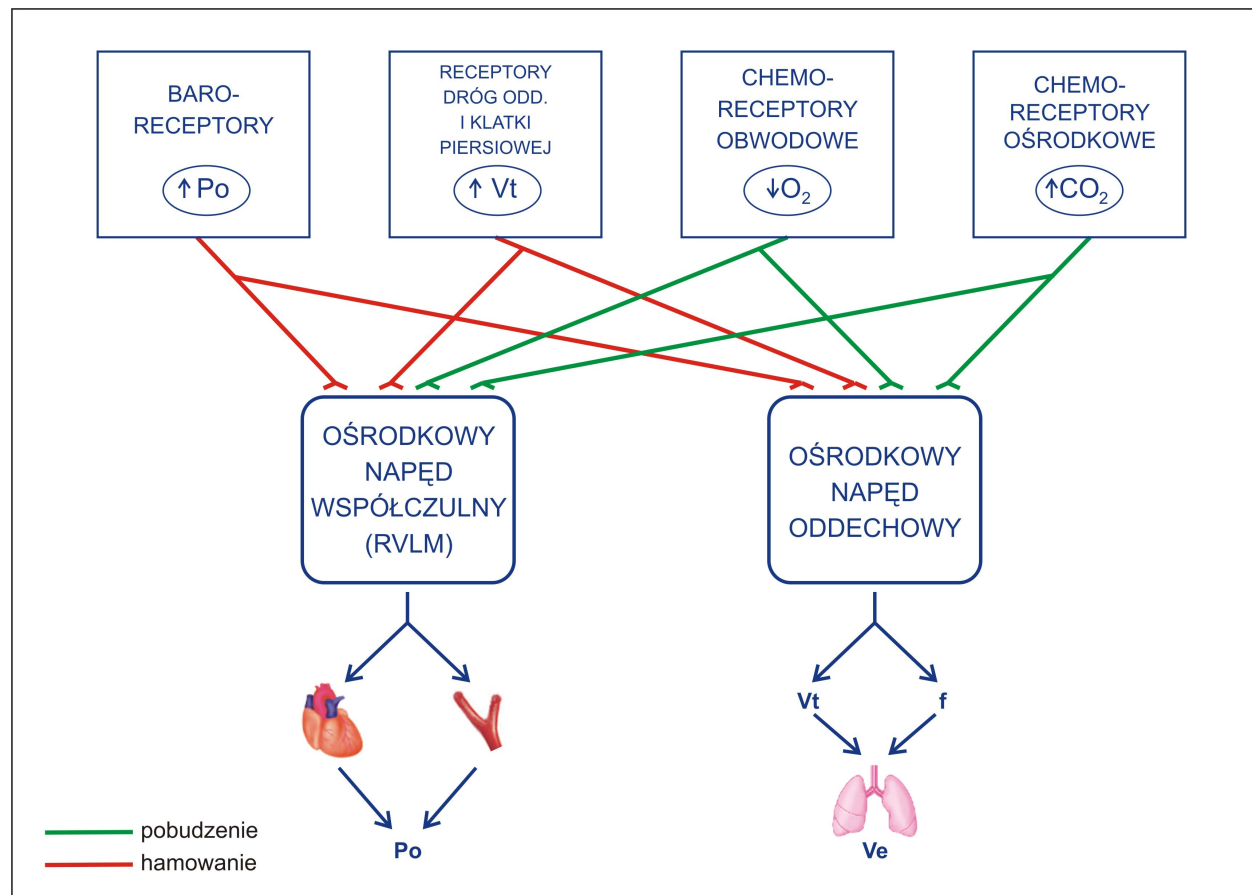
Zmiany wentylacji minutowej towarzyszące odbarczeniu baroreceptorów w warunkach kontrolnych (przed hipoksją) (CCI), podczas hipoksji (CCII) i w fazie posthipoksyicznej (CCIII).

• $p \leq 0,05$; •• $p \leq 0,001$



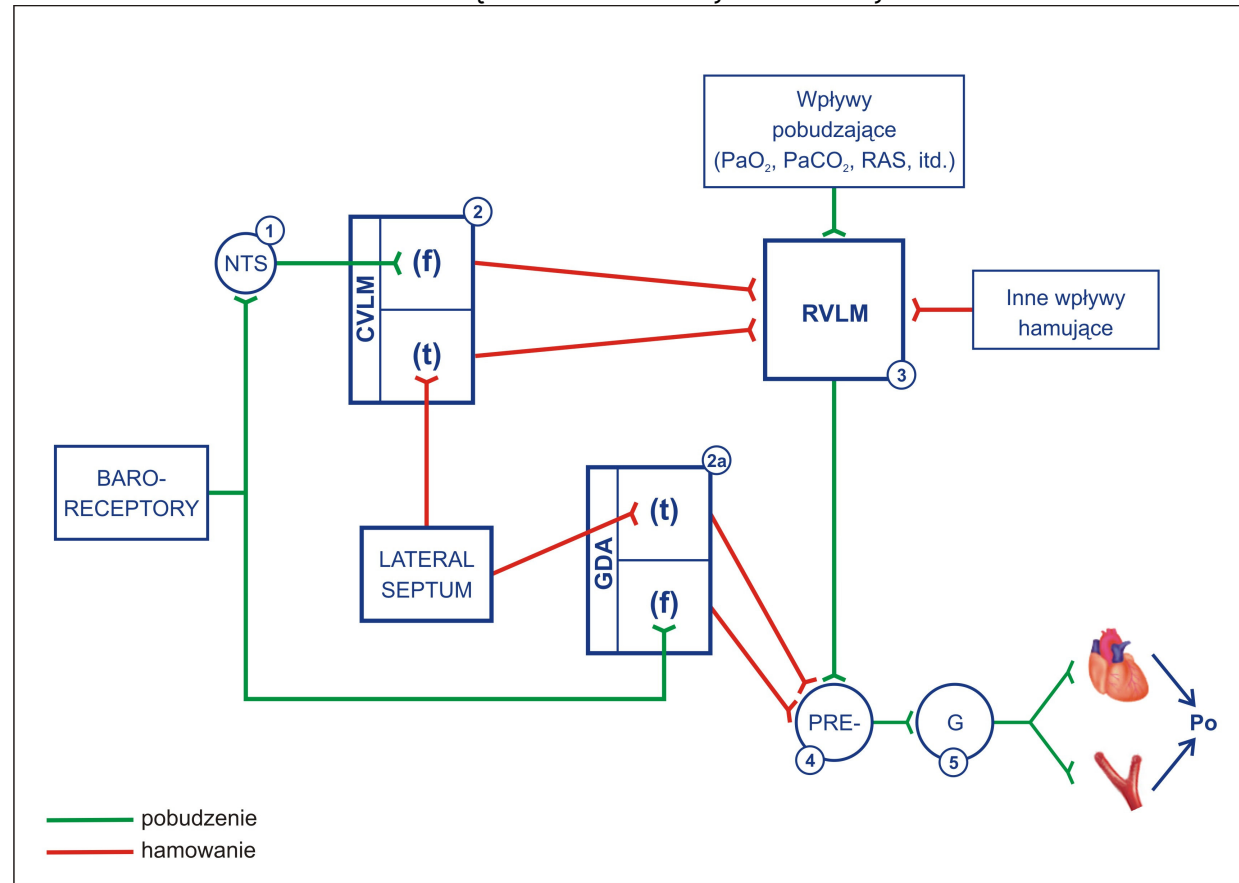
Rycina 26.

Schemat relacji między chemorecepcją (chemoreceptory obwodowe i ośrodkowe), mechanorecepcją (receptory dróg oddechowych i klatki piersiowej) i barorecepcją w oddziaływaniach na ośrodkowy napęd współczulny i ośrodki odpowiedzialne za napęd oddechowy.



Rycina 27 - Ideogram I.

Ideogram przedstawiający postulowane przeze mnie relacje pomiędzy boczną częścią przegrody przodomózgowia (*lateral septum, LS*) a głównymi strukturami wyznaczającymi aktywność współczulną kierowaną do efektorów układu krążenia: serca i naczyń krwionośnych.



NTS (nucleus tracti solitari) - jądro pasma samotnego, CVLM (caudal ventro lateral medulla) - doogonowy brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego, RVLM (rostral ventro lateral medulla) - dogłówny brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego, GDA (gigantocellular depressor area) - wielkokomórkowy obszar depresyjny rdzenia przedłużonego, PRE - przedwojowe neurony współczulne rdzenia kręgowego, G - komórki zwojowe zwojów współczulnych rdzenia kręgowego; (t) - baroreceptoro-niezależne (toniczne) i (f) - baroreceptoro-zależne (fazowe) pule neuronów CVLM i GDA.

Opis strukturalno-czynnościowy IDEOGRAMU I - RYCINA 27.

Strumień aktywności współczulnej niesionej do serca i naczyń krwionośnych z neuronów zwojowych (5) zależy od aktywności neuronów przedzwojowych (4).

W warunkach zachowanej integralności struktur OUN aktualna aktywność współczulna niesiona do efektorów układu krążenia - serca i naczyń - jest wypadkową wszystkich wpływów pobudzających i hamujących wywieranych na neurony przedzwojowe (4).

Aktywność neuronów przedzwojowych (4) jest wypadkową wpływów pobudzających wysyłanych przez RVLM (3) i wpływów hamujących wysyłanych przez pulę neuronów „tonicznych” (t) GDA (2a).

Postuluję, że neurony bocznej części przegrody przodomózgowia (*lateral septum* - LS) wywierają hamujący wpływ na:

- pulę „tonicznych” neuronów (t) CVLM (2) (które, z kolei, wywierają toniczny, hamujący wpływ na neurony RVLM (3))
- pulę „tonicznych” neuronów GDA (2a)

wskutek czego te „toniczne” neurony CVLM i GDA, które są czynnościowo neuronami hamującymi, nie wywierają hamującego wpływu na RVLM i przedzwojowe neurony współczulne.

Zniszczenie bocznej części przegrody przodomózgowia (LS) **likwiduje hamowanie** wywierane ze strony LS na „toniczne” neurony CVLM i GDA, co sprawia, że zwiększa się aktywność tych tonicznych neuronów i w konsekwencji zwiększa się ich hamujący wpływ odpowiednio na RVLM (ze strony CVLM) i przedzwojowe neurony współczulne (ze strony GDA). Końcowym efektem jest zmniejszenie aktywności przedzwojowych neuronów współczulnych i osłabienie strumienia aktywności współczulnej niesionej do efektorów układu krążenia - serca i naczyń. Zmniejszenie aktywności współczulnej kierowanej do serca i naczyń prowadzi do zwolnienia akcji serca (HR) i zwiotczenia naczyń oporowych i w efekcie do obniżenia ciśnienia tętniczego (Po). Takie właśnie zmiany stwierdziłam u szczurów z uszkodzoną boczną częścią przegrody przodomózgowia (grupa LS).

Neurony bocznej części przegrody przodomózgowia nie wywierają wpływu na „fazowe” neurony CVLM i GDA, które, jak wiadomo, są zaangażowane w generowanie odpowiedzi na pobudzenie baroreceptorów. Wniosek taki formułuję na podstawie analizy wzmocnienia odruchu na odbarczenie baroreceptorów zatokowych - w warunkach spoczynkowych wzmocnienie tego odruchu jest bardzo podobne w obydwu grupach zwierząt (PS i LS) [rycina 26].

Rycina 28 - Ideogram II.

Ideogram przedstawiający postulowane przez mnie wpływy bocznej części przegrody przodomózgowia (LS) na układ krążenia i układ oddechowy. Opis w tekście.

