

## APLICAȚII PRACTICE ALE UNOR CERCETĂRI EXPERIMENTALE CU UN PROCEDEU DE TRANSPLANTARE A INIMII

I. Pop D. Popa

După ce am reușit să punem la punct un model experimental de transplantare cardiacă la ciine, am efectuat mai bine de 130 de transplantări în care, folosind o tehnică personală de grefare, dispunem cordul în regiunea cervicală (loc preconizat de *Mann*) pentru accesibilitatea investigațiilor electrofiziologice, a prizelor de sînge pentru probe de laborator, cateterism, biopsie etc. Folosirea acestui model experimental ne-a permis să răspundem la o serie de ipoteze de cercetări legate de viața practică.

Ele s-au referit în special la unele probleme în domeniul reactivității cardiace din șocul provocat prin arsuri, precum și în domeniul electrofiziologiei.

### A. Ipoteze de lucru

În cadrul cercetărilor am verificat următoarele ipoteze:

a) rolul inervației cardiace în adaptarea cordului la acțiunea factorilor șocogeni;

b) eficacitatea tratamentului cardiotonic asupra cordului normal și cordului greșat în stare de șoc (cercetări și argumentare biochimică, histochimică, electrono-microscopică, citofotometrică, experimentală și clinică);

c) date farmacodinamice obținute asupra cordului greșat la animale în șoc experimental după administrare de adrenalină, acetilcolină, clorpromazină, supri-

fen, lobelină, sulfat de magneziu, strofantină, novocaină etc. în comparație cu lotul martor;

d) cercetarea corelației și raportului dintre cele două inimi în perioada de după transplantare;

e) explicarea substratului tulburărilor de depolarizare și repolarizare cauzate de congestia pasivă provocată în cordul transplantat;

f) edemul pulmonar experimental pe preparatul cord plămîn.

### B. Metoda de lucru

S-au utilizat câini de greutate normală, variind între 12—16 kg la receptor și 6—7 kg la donator.

Transplantarea s-a efectuat în regiunea cervicală (loc preconizat de Mann) după procedeul Pop D. Popa.

Prizele de sînge și probele de laborator s-au recoltat direct din pachetele vasculare aferente sau eferente cordului, atît la animalul martor cît și la cele în experimentare. Șocul s-a produs prin arsură asupra trenului posterior. Aparatura de înregistrare electronică folosită a fost reprezentată prin aparatura din dotația laboratorului experimental (Galileo, I.O.R. — cardiior, în cameră ecrenată).

### C. Rezultate — Discutarea lor

ad. a.) Preparatul folosit realizează un sistem circulator în care coexistă o inimă cu inervație normală „in situ”, cu o inimă grefată în regiunea cervicală, lipsită de inervație extracardiacă și conexiuni centrale. Ea rămîne doar sub influența mediatorilor chimici, hormoni, factori dinamici circulatori etc. Această coexistență a unei inimi inervate normal și a alteia fără conexiuni nervoase ne-a permis disocierea acelor particularități reacționale, care sînt condiționate de prezența sau absența inervației la un organ în mișcare. În acest mod, am reușit să delimităm și să diferențiem factorii umorali de cei nervoși și am demonstrat rolul compensator și de reactivitate pozitivă la cordul „in situ” al sistemului nervos extracardiac în adaptarea inimii, la acțiunea factorilor șocogeni.

ad. b.) Cunoscînd din literatură părerile divergente asupra utilității sau inutilității administrării *cardiotonicelor* (strofantină) în șoc și necunoscînd o fundamentare și argumentare științifică experimentală, am studiat acest aspect. Am constatat că strofantina are un efect pozitiv, corectînd diverși parametri în șoc ca: oximetria, debitul sanguin, ATP-ul, potasemia, tensiunea arterială care cresc spre valori normale sau ATP-aza care scade spre valori normale etc.\* Determinările biochimice și fiziologice care au dus la aceste concluzii au fost completate și prin cercetări la microscopul electronic și citohistofotometric, care au scos în evidență efectul pozitiv în infrastructură a strofantinei în șoc. Concluziile finale justifică deci administrarea strofantinei în șoc și ca o consecință noi am trecut la introducerea acesteia în uzul clinic terapeutic în atari situații.

ad. c.) Cercetările de farmacodinamic asupra cordului grefat efectuate cu adrenalină, acetilcolină, clorpromazină, suprifin, lobelină, sulfat de magneziu etc. au permis să se tragă concluziile corespunzătoare. În general rezultatele concordă cu cele cunoscute pînă în prezent în literatură.

Ținem să relevăm observația referitoare la utilitatea terapiei protectoare în șoc cu clorpromazină.

Experiențele noastre au demonstrat că folosirea preventivă a clorpromazine înainte de declanșarea șocului are efect protector asupra celor 2 inimi. Administrarea ei în perioada șocului decompensat, alterează și deprimă funcția ambelor inimi, deci este periculoasă și neavenită.

\* Revista Medicală I M F. Tg.-Mureș, 3. VIII 1962.

ad. d) În experiențele noastre am demonstrat de asemenea că grefa de cord poate fi folosită cu scopul de a resuscita inima insuficientă a animalului port-grefă, prin funcționarea paralelă. Pentru reușita acestui deziderat este imperios necesară grefarea inimii cu plămîinii proprii (bloc cardio-pulmonar), menținînd mica circulație după tehnica noastră care condiționează viabilitatea. Aceasta în anumite condiții ar putea avea aplicații clinice în reanimare.

ad. e.) Un alt aspect al studiilor noastre se referă la cercetări asupra influenței nefavorabile pe care o exercită un drenaj coronar venos defectuos asupra funcției, structurii și metabolismului miocardului. În cadrul stazei produse prin baraj asupra venei coronare, stare ce se repercută retrograd spre spațiile interfibrilare miocardice apar modificări anatomice. Observațiile noastre demonstrează că din punct de vedere histologic, leziunile diferă de la o inimă la alta și chiar asupra miocardului aceleiași inimi. Spre exemplu în acest din urmă caz, perfuzînd numai cavitățile inimii drepte fără a angrena în travaliu cavitățile și miocardul inimii stîngi, aspectele histologice diferă foarte mult comparativ chiar între miocardul celor 2 jumătăți ale aceleiași inimi. Leziunile cele mai importante sînt notate în jumătatea dreaptă a inimii grefate. Se pot întîlni aici dilatații remarcabile a capilarelor și arteriolelor, extravazarea singelui în focar, edem interstițial cu disocierea fibrelor miocardice, mai ales în vecinătatea epicardului. Același edem se observă în fasciculul Hiss.

La examenul histopatologic după cum vedem s-au pus în evidență leziuni anatomo-patologice de tip „congestiv pasiv”. La explorările E.K.G. aceste modificări au pus în evidență semne de „încărcare dreaptă”. După noi, aceasta nu traduce nici în clinică altceva decît staza și edemul interfibrilar, demonstrînd în acest fel de la o anumită limită valoarea relativă a E.K.G. ca metodă de explorare.

În același timp inima stîngă, ale cărei cavități sînt excluse și nu lucrează, arată leziuni pronunțate de ischemie. Aici fibrele miocardice sînt apropiate, arteriolele contractate, capilarele închise neconținînd sînge, deși miocardului i se asigură din bulbul aortic același debit circulator prin coronare.

În condiții de perfuzare și solicitare în lucru doar a jumătății drepte a cordului, fără a produce însă stază, nesupunînd deci la travaliu decît cavitățile drepte, aspectele anatomo-histopatologice sînt asemănătoare, dar mai reduse ca intensitate și reversibile. Reiese astfel că solicitarea în travaliu cardiac a miocardului este un factor care ajută progresiunea singelui în circulația coronariană și în consecință irigarea mai bună a miocardului jumătății drepte. Aceasta evident este mai bună la acest nivel, decît în jumătatea stîngă inactivă, deși ambele coronare primesc la origine aceeași cantitate de sînge din bulbul aortic. Mai probabil distribuția singelui este defectuoasă la miocardul inactiv ca lipsă a sistolei și diastolei normale. De aici concluzia efectului pozitiv ce-l determină asupra irigării miocardice și circulației coronariene efortul fizic și travaliu.

ad. f.) Un alt aspect cercetat cu ajutorul modelului de grefă se referă la acela al producerii și combaterii edemului pulmonar acut. În secțiile de chirurgie cardio-vasculară în etapa pregătitoare preoperatorie, mai ales la bolnavii cu stenoză mitrală, această complicație pune probleme terapeutice dificile.

Ne-a preocupat combaterea acesteia între altele prin metoda intubației traheale, recomandată de unii autori în literatură.

Experimentele noastre au pornit de la un caz clinic operat cu stenoză mitrală, gradul IV. Acesta, făcînd un edem pulmonar acut, masiv nu a putut fi rezolvat medicamentos decît prin folosirea intubației și a protezării respira-

torii (20 de ore) cu aparat R.P.R. Pesty — Rosenstiel, după traheostomie prelabilă.

Bolnavul s-a comportat 17 zile după acest accident ca un decorticat. În această perioadă zilnic oximetria de la valori scăzute s-a ameliorat progresiv. În ziua 18-a bolnavul începe să revină la conștiință și să reia legăturile cu mediul extern. Am etichetat aceste fenomene ca fiind produse de către o hipoxie prelungită generată de tulburările de difuziune a  $O_2$  și  $CO_2$ , survenite în urma edemului pereților alveolari. O dată cu resorbția, oximetria s-a refăcut și a avut ca rezultat ameliorarea funcției corticale cerebrale. Această observație am analizat-o și am reprodus-o experimental.

În experiențele noastre aducem anumite precizări. Am constatat leziuni anatomice mai reduse, deci rezultate bune prognostice ca urmare a intubației precoce, la începutul edemului pulmonar. Dacă intubația se aplică după instalarea edemului pulmonar, rezultatele sînt mai slabe. Creșterea presiunii pozitive intraalveolare prin intubație determină ca lichidul transdat în alveole să se infiltreze cantitativ mai mult în pereții acestora. Apare consecutiv un edem intramural alveolar, urmat de grave tulburări de difuziune a oxigenului spre capilare precum și a bioxidului de carbon spre alveole.

Din experimentul nostru reiese că recomandarea combaterii edemului pulmonar prin intubație endotraheală rămîne valabilă, dar cu precizarea noastră ca aceasta să fie instituită precoce și pe căi aeriene bine aspirate.

#### D. Concluzii

Modelul experimental a fost folosit pentru cercetări complexe, de dinamică, metabolism și patologie cardiacă, chiar și în stări complexe ca acele de soc provocat.

Unele din rezultate și-au găsit deja aplicații clinice.

Sosit la redacție: 6 ianuarie 1967.

#### Bibliografia

totalizează 150 titluri, din ele redăm doar 50 cu referire la prezenta lucrare

1. D'ALLAINES CL., CACHERA I. P., DE SANCTIS I., SPROVIERI L., DUBOST CH.: Ann. Chir. Thor. Card. (1963), 2, 493/500; c. 1. 237; 2. BARSAMIAN E., M. STANLEY W. J., COLLIS C. S., OWEN O. E.: Transplantation Bulletin (1960), 7, 2, 405; 3. BENEDICT J. S., BÜHL TL. L.: American Surg. (1964), 7, 445; 4. BING I. I.: Verhandl. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforsch., Br. Dietr. Steinkopff Verlag-Darmstadt (1961), 145/166; 5. BING R. J., CHIBA C., CHRYSOHOU A., WOLF P. L., GUBDJARNASON S.: Circulation (1962), 2, 273; 6. BLANCO G., ADAM A., RODRIGUEZ PEREZ D., FERNANDEZ A.: A.M.A. Arch. of Surgery (1958), 76/1, 20; 7. BLUMENSTOCK D. A.: Surgery (1962), 51, 4, 541; 8. BONILLA-NAAR A., ALVAREZ-VASQUEZ A.: Ann. Chir. (Paris), (1961), 15, 969; 9. CARREL A., GUTHRIE C. C.: Amer. Med. (1950), 10, 1101; 10. DEAC R., POP D., POPA I., IONESCU M.: Revista Medicală (1966), 2, 162; 11. DEMIHOV V. P.: Volk u. Gesundheit. Berlin, (1963), 264; 12. DEMIHOV V. P.: Transplantarea organelor importante în stare vitală în experiment. Medghiz (1960); 13. DEMIHOV V. P.: Transplantarea inimii și plămînilor, rinichilor și a altor organe sub aspect comparativ. Problemele transplantării și conservării organelor și țesuturilor. Medghiz (1959); 14. DEMIHOV V. P.: Buletin Exp. Biol. i. Med. (1950), 4, 294, 15. DEMIHOV V. P.: Buletin Exp. Biol. i. Med. (1950), 4, 294; 16. Chin. Journ. Surgery (Zhong Woike), (1959), 7, 752; 17. DONG E., FOWKES C. W., HURLEY I. E., HANCOCK E. W., CREE R.: Circulation (1963), 28, 4/II, 712; 18. DOWNIE H. G.: A.M.A. Arch. of Surg. (1953), 66, 624; 19. FUMIO JIN: Tohoku Journal of Experimental Medicine (1960), 72, 1—10; 20. GHITESCU T.: Probleme de chirurgie experimentală. Ed. Acad. R.S.R. (1955), 227; 21. GOLDBERG M., BERMAN E. F., AKMAN L. C.: J. Int. Coll. Surg. (1958), 30/5, 572; 22. HARDY I. D. et colab.: Ann. N.Y. Acad. Sci. sub tipar; 23. HURLEY J. E., DONG E., STOFER R., SHUMWAY N. E.: J. Surg. Res. (1962), 2, 90; 24. KOKAL-

LIS P.: Med. Bild. (Dtsch. Akad. der Wissenschaft), Berlin (1959), 2/B, 65; 25. LOWER R. R., SHUMWAY N. E.: Surgical Forum (1960), 11/18; 9; 26. LOWER R., STOFER R., SHUMWAY N.: Surgery (1961), 41, 2, 196; 27. LOWER R., STOFER R., HURLEY E., SHUMWAY N.: Surgery (1962), 50, 842; 28. LOWER R., DONG E., SHUMWAY N. E.: Surgery (1965); 29. LUISADA A. A., MARCUS E.: Kardiologia (1954), 25, 97; 30. MANN F. C., PRIESTLEY J. T., MARKOVITZ J., YATER W. M.: Arch. Surg. (1933), 26, 219; 31. MARKOVITZ I.: Experimental surgery ed. 2. Baltimore, Williams Wilkins & (1949); 32. MATEJICEK E., TAKAC M., STUBNOVA G.: Kardiologia (1957), 31, 6, 589; 33. MUSTARD V. T., THOMSON I. A.: Canad. Med. Ass. Journ. (1957), 76/4, 265; 34. PĂUNESCU-PODEANU, O. HOANCA: Viața medicală (1965), 11, 721; 35. POP D. POPA I.: Cercetări experimentale cu un procedeu de transplantare totală a inimii. Perspective clinice. Teza de doctorat în științe medicale (1965); 36. POP D. POPA I.: Revista Medicală (1962), 3; 37. POP D. POPA I., DEAC R.: Revista Medicală (1963), 1; 38. POP D. POPA I., ARSENESCU GH., DEAC R., COMAN W.: The Journal of Cardio-vascular Surgery (1964), 214; 39. POP D. POPA I.: Rev. Med. (1966), 3, 290; 40. POP D. POPA I.: Revista Medicală nr. 4. XII. 1966; 41. RASOVIC, GERZIC, MILENICOVIC, PEROVIC. ZECEVIC, DUGALIC: The Journal of Cardio-vascular Surg. (1964), 2; 42. REEMSTMA K., DELGANDO I., CREECH O.: Surgery (1960), II, 292; 43. SAFORTES PINHEIRO, GUERTZENSTEIN E., NIR ALONSO COSTA, CARNEIRO LEAO T. A., RODRIGUEZ DA SILVA P., MORRISON MONTEIRO I., GARCIA DE FREITAS E., FABIAN ALVES R.: Rev. Bras. Chir. (1960); 39/1—3; 44. SAYEGH S. F., CREECH O.: Journ. Thorac. Surg. (1957), 34/5, 692; 45. SAYEGH S. F., CREECH O., HARDING I. H.: Surgic. Forum. (1957), 317; 8; 46. SINITIN N. P.: Cliniceskaia medicina (1953), 7—5/14; 31; 47. WEBB W. R. HOWARD H. S.: Surgical Forum (1953), 8, 302; 48. WEBB W. R., WYTTS R.: Med. Ann. District Columbia (1962), 31, 4—200, 248; 49. WESOŁOWSKI S., FENNESSEY I.: Circulation (1953), 8, 750; 50. WOODRUFF M.F.A.: Transplantation of the heart. The transplantation of tissues and organs. Ed. Charles C. Thomson. Springfield-Illinois (1960), 544.