

Vérnyomásmérés csirkeembryon és néhány vegetatív idegrendszeri
pharmakon hatása az embryo vérnyomására

Doktori értekezés

Írta: Bódi Árpád



Készült:

A Szegedi Orvostudományi Egyetem Orvosi Biológiai Intézetében

/igazgató: Dr.Kiszely György egyetemi tanár/

és a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézetében

/igazgató: Dr.Szekeres László egyetemi tanár/

/1967/

B 5042



E. 1117

Tartalomjegyzék

Bevezetés	1
A vérnyomásmérés szempontjából fontos erek fejlődésének rövid áttekintése	2
Az embryonalis circulatio képe a vizsgált periódusban	4
A vizsgálat módszere	7
Eredmények	9
Az eredmények értelmezése és tárgyalása	14
Összefoglalás	26
Irodalom	28
Ábrák	31

Az embryonális fejlődés fiziológiai és biokémiai vonatkozásainak vizsgálata már viszonylag hosszú múltra tekint vissza. Ennek ellenére nem látszik feleslegesnek az, hogy vizsgálat tárgyává tegyem a csirkeembryo keringésfiziológiai viszonyainak fejlődését. A vizsgálatokat az teszi lehetővé, hogy az utóbbi időben már olyan érzékeny vérnyomás mérési módszerek állnak rendelkezésre, amelyekkel néhány Hg mm-es vérnyomás illetve vérnyomásváltozás is pontosan regisztrálható. Az alap adatok /vérnyomás, pulzusszám/ meghatározásán tulmenően lehetőség van arra is, hogy meghatározzuk a fenti adatok változását az embryonális fejlődés során.

Nagyon fontosnak látszik továbbá annak a tisztázása, hogy a vegetatív regulációs mechanizmusok milyen fejlődésen mennek keresztül az embryonális korban. Mivel a keringési mechanizmusok tisztázásához használt szokásos kísérletes beavatkozások /spinalis állat, agytörzsi átmetszések, érlekötések, extirpálások, egyes szervek izolált vizsgálata in situ vagy teljesen izolálva stb./ csirkeembryo esetében nagyon nehezen végezhetőek, és főleg hamis eredményeket adhatnak, ezért használhatóbbnak látszik az az út, amely a vegetatív idegrendszerre ható különböző pharmaconok alkalmazásával jár. Első lépésként olyan módszert kellett kidolgozni, amelynek segítségével az embryo vérnyomásának mérése lehetővé vált. A keringési rendszer anatómiai felépítése, és annak fejlődése irodalmi adatok alapján rendelkezésünkre állt. Ezt kiegészítettem még korróziós preparátumokkal is, oly módon, hogy a köldök-arteria illetve a köldökvena felől be-

fecskendezett acetonban oldott celluloid segítségével megvizsgáltam az extraembryonális és az embryonális területek közötti keringési kapcsolatot. A methodikai fejezetben részletesen leírom, hogy mely erek látszóttak alkalmasnak a vérnyomás mérésére, illetve a pharmaconok adagolására.

A dolgozatban jobban részletezem a vizsgált periódus keringési viszonyait, valamint az alkalmazott methodika szempontjából fontos erek fejlődését. Természetesen a keringési rendszer morfológiáján túlmenően még számtalan morfológiai és biochemiai adattal kapcsolatba lehetne hozni a leírt jelenségeket. A dolgozat célja azonban csak annyi, hogy bemutassam a vérnyomásmérés módszerét és a módszer alkalmazhatóságát néhány példán bizonyítsam.

A dolgozat további részében kerül sor a 12-20 napos korú embryokon nyert kísérleti eredmények leírására és dokumentálására, majd a kapott eredmények megtárgyalása következik.

A vérnyomásmérés szempontjából fontos erek fejlődésének rövid áttekintése

A keringési rendszer a mesodermából alakul ki az egyedfejlődés folyamán. Ez az első szervrendszer, amely funkcionáló állapotot ér el az embryóban, ellátja az összes embryonális szervet és gyors valamint alapos változásokon megy át a szervfejlődés folyamán.

A csirkeembryo fejlődésével igen részletesen foglalkozik Lillie klasszikus műve /1/, valamint R. Rugh könyve /2/. Elsősorban ezekre támaszkodtam az embryonális keringés megismerésében.

A vérnyomásmérés szempontjából nagyon fontos az umbilicalis arteriák fejlődése. Ezek ugyanabból a segmentális arteriapárból erednek, amelyek a láb primitív arteriáját képezik, vagyis az arteria iliaca ágaiként szerepelnek, és így a dorsalis aortával állnak kapcsolatban. A 4. napon jelennek meg. A jobb umbilicalis arteria kezdettől fogva kisebb. A 8. napon az allantois nyakában lévő része összehúzódik és fokozatosan eltűnik, tehát a fejlődés további folyamán már csak a bal arteria umbilicalis működik. Ez az ér nagyon fontos az alkalmazott methodika szempontjából, mivel az arteriás canült ennek az érnek az extraembryonális területen fekvő egyik ágába kötöttük be.

Az umbilicalis vénák az alkalmazott módszer szempontjából szintén nagyon fontosak, mivel az anyagok beadása a bal umbilicalis venába történt /2.ábra/. A ductus cuvieri közelében kezdenek kialakulni. Itt szabálytalan lefutású kapilláris hálózat keletkezik, amely a 3. naptól kezdve kapcsolatban áll a szárnybimbóval. Ez a hálózat a somatopleurában hátrafelé terjed. Egy másik kapillaris plexus alakul ki a hátsó végtagban, amely kapcsolódik az allantoishoz és a farokhoz. Ez a plexus előre halad a somatopleurában. A két hálózat a 4. napon anastomizál. A hálózaton belül egy főér alakul ki, ez a vena umbilicalis. Ezután a két végtaggal való kapcsolat megszűnik. A jobb umbilicalis a 4. napon eltűnik és csak a bal marad meg. Előzőleg azonban mindkét umbilicalis vena a májhoz kapcsolódik. A bal a májon belül kezdetben több ágban fut, vére azonban nem vesz részt a máj keringésében, hanem egyenesen a ductus venosus cephalicus részébe ömlik /1.ábra/. A ductus venosusnak ez a része ebben az időben már a

vena cava inferior proximalis részét képezi. Az a tény, hogy az umbilicalis vena vére nem vesz részt a máj keringésében, nagyon fontos a vizsgálatok szempontjából, ugyanis a beadott anyagok közvetlenül a szivbe kerülnek. Ezt acetonos celluloid oldattal feltöltött korrodált készítménnyel is bizonyítani lehetett.

Az embryonalis circulatio képe a vizsgált periódusban

A 9. naptól kezdve a kikelésig már nem történik lényeges változás az embryo keringésében. Ekkor a kamrák már teljesen elkülönültek. A bal kamrából a vér az aortába jut, innen a carotisok révén a fej vérellátása van biztosítva. Az arteria subclavia a mellkas falát és a szárnyat látja el vérrel. A bal negyedik aortaiv is eltűnt, csak a jobb folytatódik a dorsalis aortában. A jobb kamrából a vér a pulmonalis törzsbe jut. Ez jobb és bal ivre oszlik, amelyekből a vér kisebb része a pulmonalis arteriákba, nagyobb része azonban a két ductus arteriosuson keresztül a dorsalis aortába kerül. Tehát a vér legnagyobb része mindkét kamrából a dorsalis aortába jut, kisebb része a carotisokba és egész kevés a tüdőbe. A dorsalis aorta látja el a belőle kiinduló fő arteriákat vérrel. Ezek közül az első az arteria coeliaca, amely a gyomor falába és a májba szállítja a vért.

A dorsalis aortából lép ki az arteria omphalomesenterica is, amelynek egyik ága a mesenteriumba megy, a másik ága pedig a szikzacskó falába. A dorsalis aorta látja el az arteria umbilicalist is vérrel. Ebben az időszakban már csak a bal arteria umbilicalis funkcionál.

A dorsalis aortához kapcsolódnak még a segmentalis arteriák, valamint a caudalis arteriák.

A két vena cava superior a vért a fejből a szárnyból és a mellkas falából szállítja a jobb pitvarba.

A vena cava inferior proximalis része az eredeti ductus venosus. Ebbe a szakaszba nyílik a jobb és bal májvena. A bal májvena veszi fel közvetlen összeköttetés révén a bal vena umbilicalis vérét.

Ebben az időben már működik a máj portalis rendszere is. Ez a rendszer főleg a szikzacskó ereiből jövő vért tartalmazza, valamint a vena mesenterica vérét. A vena mesenterica jelentősége kezdetben kicsi, de a keltetés folyamán egyre nő. A vena portae a májon belül a sinusoidok rendszerében ágazik szét, amelyek a jobb és bal vena hepaticában folytatódnak. Így a szikzacskóból jövő összes vér átmegy a máj szövetein.

Amíg a mesonephrosok működő állapotban vannak, beszélhetünk a vese portalis keringéséről is. A vesékhez vezető vena a hátulsó cardinalis megmaradó része. A vér a mesonephrosok kapillarissain keresztül a subcardinalis vénákba jut és innen a vena cava inferiorba. A mesonephros degeneratioja után a subcardinalisok alsó része eltűnik és ettől kezdve a hátulsó cardinalisok egyenesen a vena cava inferiorba nyílnak a közben kialakuló vesevenák révén.

A szív bal pitvarába nyílik a kis pulmonalis vena. Mivel a tüdő keringése még nem teljes, ez alig szállít vért. Így gyakorlatilag az összes vér a szív jobb pitvarába jut, jelentős része azonban az interatrialis septum nyílásain keresztül átkerül a bal pitvarba, így módon mindkét kamra megtelik vérrrel. A billen-

tyűrendszer már teljes, vagyis a vér utja a szíven belül meg van határozva.

Meg kell vizsgálni azt a kérdést, hogy a jobb pitvarba jutó vér hogyan oszlik meg a két pitvar között. A két véna cava superior által szállított vér CO_2 -vel telített. Valószínűnek látszik az, hogy a vér a jobb kamrába jut ahonnan a pulmonális iven és ductus arteriosuson keresztül a dorsalis aortába jut. A dorsalis aortából nagyrészt az allantois érrendszerébe jut, ahol oxygent vesz fel. A vena cava inferior által szállított vér egy része a májban megtisztul. Ez a vér tápanyagokban gazdag, mivel a szikzacskóból jön és oxygéndus tekintve, hogy az allantois vénás vére is ide kerül. Egy része a vese portális keringésén halad át ahol a nitrogén tartalma excretumoktól megszabadul. Valószínűnek látszik az, hogy ennek a vérnek nagy része átjut a bal pitvarba az interatriális septumon keresztül. A bal kamrából viszont a carotisokba és az aortaivbe jut. Ilymódon a carotisok kapják a legoxygéndusabb és tápanyagokban leggazdagabb vért. A dorsalis aortában viszont a jobb kamra vére keveredik a bal kamrából származó vérrel. Emlősökben ezt az egyenlőtlen véreloszlást kísérletesen is bizonyították. Hugget szerint kecskében /3/ a carotis vérének oxygéntartalma nagyobb, mint az umbilicalis arteria vérének az oxygéntartalma. Barcroft /4/ 10-20 %-os különbséget talált bárányban a carotis javára. Everett és Johnson /5/ jelzett foszfort injiciált az alsó vagy felső véna cavába és ennek megoszlása szintén Sabatier hipotézisét támogatta. Sabatier ugyanis már rég feltételezte pusztán anatómiai jelenségek alapján, hogy a fej erei kaphatják a legoxygéndusabb vért. A bárány fetuson nyert véráramlási vizsgálatok alapján tehát megállapítható, hogy a vena cava superior és vena cava inferior vérárama a szíven belül viszonylag

szeparált marad. A vena cava inferior vére a foramen ovalén keresztül átjut a bal pitvarba és ily módon a szív falába, a fej ereibe és az aortába kerül. Ugyanakkor a két elülső vena cava vére a szív jobb oldalán marad, és kisebb része a tüdőbe kerül, nagyobb része pedig a ductus arteriosus révén az aortába jut. Ezt a megoszlást egyrészt a véráramlás mechanikája, másrészt az anatómiai viszonyok alapján lehet magyarázni. Csirkeembryokon a fentiekhez hasonló direkt véreloszlási vizsgálatokat nem végeztek, csupán az emlősökön megállapított alapelvekből lehet következtetni, hogy csirkében is lehetséges ilyen véreloszlás.

A kikelés során az umbilicalis arteriák és venák elzáródnak, a chorioallantois hártya kiszáradása következtében. A szikzacskó behuzódik a testbe és erei elsorvadnak. A ductus arteriosus egy ideig még nyitott és még a kikelt csirkében is részt vesz a keringésben. A ductus arteriosus elzáródása és az interventricularis septum nyílásainak a záródása után alakul ki a kifejlett egyedre jellemző vérkeringés.

A vizsgálat módszere

Vizsgálataimat vegyestörzsű tyuktojásokkal végeztem. Az inkubáció 11. napjától kezdve acut kísérletekben regisztráltam a pulzusszámot, vérnyomást, alkalmankint a perctérfogatot is, és egy erre a célra szolgáló kanülön keresztül a vegetatív idegrendszerre ható farmakonokat is adagoltam. Kanülözési technikámat fokozatosan fejlesztettem ki. A cél az volt, hogy a vérnyomásregisztrálást folyamatosan, legalább 3-4 óra hosszat lehessen

sen végezni. Ehhez a vérnyomásmérés véres módját találtam alkalmasnak és igyekeztem az artériás /vérnyomásmérő/ és a vénás /anyagbeadó/ kanül céljára olyan ereket illetve érágakat találni, melyek ki-
esése a keringésből néhány óra alatt nem vezethet funkcionális za-
varokhoz /hypoxia, stb./.

Kísérleteimet igyekeztem in situ körülmények között végezni, azaz az embryot nem izoláltam a tojásból, hanem arra töre-
kedtem, hogy a vérkeringés a lehetőségek szerint intakt maradjon.
Ebből a célból az extraembryonális keringésből választottam két
eret kanülözésre: egy arteriaágat, és az őt kísérő accessorius vé-
nát az allantois érhálózatból /2.ábra/. Megfigyeléseim szerint en-
nek a két érnek a lekötése a kísérlet időtartamán belül /3-4 óra/
nem okozott károsodást az embryoban. Anyagbeadás nélkül még hosz-
szabb ideig is /6-8 óra/ életben tartható a megkanülözött embryo.
A kanülözésre olyan polyaethylen kanüloket alkalmaztam, melyeket
gázláng felett nyújtottam kellő vékonyságúra. A kanülok bevezetése
szabadszemmel, vagy praeparáló mikroszkóp alatt történt.

A tojás méshéjának részleges eltávolítása után a
héjhártyát kis területen paraffinolajos ecseteléssel áttetszővé tet-
tem és ily módon az extraembryonális erek ill. a köldök helyzete
felől tájékozódni lehetett. Ezután a héjhártyát csak a szükséges te-
ületen távolítottam el oly módon, hogy a chorioallantois érhálóza-
tát igyekeztem lehetőleg óvni a károsodástól. A chorioallantois
hártyán egy viszonylag érszegény területen ablakot készítettem, mi-
által megnyílt az út az előbb említett kanülözhető erekhez. Az erek-
be vezetett kanülok rögzítése vékony cérna segítségével történt.

A vérárvadás gátlására a kanüloket heparinos physio-
logiás sóoldattal töltöttem fel. Véleményem szerint a heparin azért

talán a legmegfelelőbb erre a célra, mert ellentétben pl. az izotóniás citrát oldattal a szervezet pH-ját nem változtatja meg, és az általam használt töménységben nem rendelkezik jelentősebb farmakológiai hatással.

A teljes praeparálási folyamatot és a vérnyomás-regisztrálást is úgy végeztem, hogy a tojás megközelítőleg keltetési hőmérsékleten tartásáról és a kellő páratartalomról e közben is gondoskodtam.

A vérnyomás mérésére az arteriás kanült statham fején keresztül Hellige manométerhez csatlakoztattam, grafikus regisztrálásra pedig Hellige Multiscriptor 6 csatornás készüléket használtam. Két statham fejjel és két elektromanométerrel dolgozva folyamatosan regisztráltam a vérnyomást, az egyik csatornán a systolés-diastolés nyomás különbségében, ill. egy másik csatornán a középnyomást. A Gyógyszertani Intézetben készített házi gyártmányú készülékek segítségével a pulzusszámot és a perctérfogatot is módomban állt regisztrálni, ugyancsak a Multiscriptor egy-egy csatornáján. A perctérfogat folyamatos regisztrálását a Remington-féle pulzuscontur változás elektronikus kiértékelése tette lehetővé.

E r e d m é n y e k

Csirke embryoval végzett haemodynamiás kísérleteimben a vegetatív idegrendszerre ható anyagok által kiváltott effekteket vizsgáltam a különböző inkubációs napok során a 11-20. napok között. Az alkalmazott farmakonokat igyekeztem úgy válogatni, hogy azoknak lehetőleg a vegetatív idegrendszeren belül feltételezetten transmitter szerepük legyen. Ebből adódik az, hogy kísérleteim során főleg adrenalin, noradrenalin adagoltam az embryonak.

Általában az anyag beadásnál igyekeztem a dózist úgy megválasztani, hogy az súly szerint megegyezzen a felnőtt állatban szokásos pro testsúly-kg dosisokkal. A kísérletekben azonban ezt a szempontot nem tudtam következetesen alkalmazni a későbbiekben részletezett okok miatt.

Rendelkezéseimre álltak összehasonlításképpen kifejlett éber és altatott tyúk haemodynamiás pharmokológias kísérleti adatai /6/, és így a csirkeembryóban kapott vérnyomásválaszokat elsődlegesen nem kellett emlősökben nyert pharmakológiai hatáshoz viszonyítani, hanem ugyanazon species felnőtt egyedein nyert hatásokhoz.

Az alábbiakban az elvégzett kísérletek közül az ábrák sorravételével igyekszem a jellegzetesebbeket bemutatni.

15 Hgmm kiindulási vérnyomásszint mellett 0,1 μ g isopropylnoradrenalin /továbbiakban INA/ 8 Hgmm vérnyomás esést okoz. Ez a nagy vérnyomás esés azonban muló jellegű, és a hatás lezajlása után ismét az eredeti szint áll helyre. 3. ábránk ezt a hatás mutatja. Érdekes megfigyelni azt, hogy a vérnyomás hatás felszáló ágában erős bradycardizálódás figyelhető meg, ami felnőtt egyedekben is a vagus ellenreguláció jele szokott lenni. Szeretném azonban már itt megjegyezni, hogy 12 napos korban sőt még azt követő inkubációs napokban is az INA hatása /0,1 μ g, 0,01 μ g/ általában legalábbis nagyon elnyult vérnyomás esést okozott, de 11-13 napos korban a süllyedés gyakran olyan fokú volt, hogy az a keringés összeomlásához, exitushoz vezetett.

12 napos praeparátumon pl 0,01 μ g noradrenalin első beadására 5 Hgmm vérnyomás emelkedést kaptam, akkor amikor a kiindulási vérnyomás középértékben 10 Hgmm volt /4.ábra/.

Már ebben az életkorban /11-13. inkubációs napok/ különböző fokú érzékenységet lehetett megfigyelni az alkalmazott vegetatív idegrendszeri farmakonok iránt. A 11-17 nap között általában adrenalinból és noradrenalinból 0.01 ug-t adtunk, ami ebben a periódusban kifejezett hatást eredményezett a vérnyomáson, de nem volt lethális kimenetelű. Néha azonban ezen dosisok tizszeresét is be kellett adnom ahhoz, hogy megfelelő vérnyomás hatást kapjak.

Olyan esetekben, amikor praeparálás közben /kanül bevezetése/ vérveszteség történt, a farmakológias hatásokban is jelentős eltérést tapasztaltam a normál egyedekhez viszonyítva. Erre példaként az 5. ábrán látható két noradrenalin hatást szeretném bemutatni. Ezen a 14 napos praeparatumon kétszer egymás után alkalmaztunk 0,01 ug noradrenalint, akkor amikor a kísérlet elején a kiindulási vérnyomás 11 Hgmm volt. Ez ebben a korban már feltétlenül hypotoniás állapotnak számít. Az ábrán látható, hogy az első noradrenalin hatás végül is nem tér vissza a kiindulási szintre, hanem az embryo vérnyomása emelkedett szinten marad /15 Hgmm/. Ez az első dosis úgy tűnik, helyre állította az embryo ereinek csökkent tónusát, ami a vérveszteség következtében jöhetett létre, és ily módon a második noradrenalin dosis már reversibilis vérnyomás emelkedést okoz, noha a hatás jellege itt is erősen elhuzódó. Nagyon szembetűnő ezen a két noradrenalin hatáson, hogy a vérnyomás-emelkedés tetőpontján rögtön depressor-periodus jelentkezik, amely a pulzuson erős bradycardias fázissal esik egybe. Ugyanezen az ábrán 0,1 ug lobelinum HCl hatást is bemutatom.

A 6. ábrán adrenalin hatás látható. Az előbbi ábra



paraméterein felül /vérnyomás és pulzus/ ezen az ábrán már a perctérfogat görbáját is ábrázolom /lásd: 2 görbe/. Ez a praeparátum szintén a 14. inkubációs napon készült. Az előbbi noradrenalin hatással szemben itt még nem jelentkezik a jellegzetes kezdeti bradycardizálódás hanem enyhe tachycardia látható a pulzuszgöbén /lásd: 1 görbe/. Külön kiemelem még a 6. ábrán az adrenalin erős perctérfogat fokozó hatását /2. görbe/.

A következő ábrán /7. ábra/ először két INA hatást látunk, melyek közül az első /0,005 μ g/ még nem okoz pozitív inotrop /perctérfogat-emelő/ hatást, hanem éppen csökken a perctérfogat. A pulzusszám ennél az első hatásnál csak csekély mértékben fokozódik, ami talán eleve kizárja azt a lehetőséget, hogy a tulzott tachycardizáló hatás miatt romlana a sziv verőtérfogata. /Pulzus = első görbe, perctérfogat = kettes görbe/ Ennél a dosisnál még egy rövid ideig tartó vérnyomásemelkedést kaptam /3-4 görbe/. A második INA dosisa már 0,01 μ g volt, és az eltérés az első hatástól igen szembetűnő: bradycardia, vérnyomásesés és perctérfogatemelkedés. Az ábrán látható ezen kívül 0,05 μ g adrenalin hatása is. Az embryonális korra jellegzetes elhuzódó, lassan lezajló hatások itt is megfigyelhetők /lásd: perctérfogat = 2 görbe és vérnyomás = 3,4 görbe/. A pulzuson itt gyakorlatilag nem mutatkozik hatás.

A 8. ábra két egymásutáni adrenalinhatást ábrázol, 15 napos embryo präparátumán. Ezen az ábrán látható, hogy itt a Multiscrriptor 5 csatornáját vettem igénybe a haemodynamiás paraméterek regisztrálására a következő módon: 1. görbe = pulzusamplitudó, 2. görbe = pulzusszám változás, 3. görbe = perctérfogat, 4-5 görbe = vérnyomás. Az első adrenalinhatás az embryonális korra jellemzően elnyult jellegű. A második esetben a pulzusamplitudó kiszélesedése, a bradycardizálódás, illetve a perctérfogat nagyarányú növekedése szintén meglehetősen elnyult marad, azonban

a vérnyomáson már sokkal kisebb változást tapasztaltam, mely rövid idő alatt meg is szűnik.

A 9-es ábrán az előbbihez hasonló jelenséget tapasztaltunk, azonban itt nem adrenalin, hanem egy vegetatív ganglionizgatót, phenylcholinaethert alkalmaztam. Az előbbivel megegyezően ez is 15 napos embryo volt. A phenylcholinaethert /PHE/ minden esetben 0,1 μ g dózisban alkalmaztuk. Az ábrán látható, hogy az első dózis PHE reverzibilis változást okoz, mely az adrenalin hatásra emlékeztet, mivel a hatás lényege a sympathicus ganglionok izgatása. A második esetben ez a hatás már módosult, a vérnyomás hatása mintegy bifázissá válik. Azonban a sympathicus izgalom lezajlása után hirtelen parasympathicus túlsúly jön létre, ami a keringés összeomlásához vezet, és ebből a pre-mortalis állapotból 1 μ g atropinnal az embryo látványos módon kihozható. Ezután a parasympathicus bénítás után a keringési paraméterek helyreállnak, sőt az embryo haemodinamiai készsége is normalizálódik /lásd: 3. PHE hatás/.

Hasonló jelenséget ábrázol a 10-es ábra is, egy ugyan-csak 15 napos embryo-ban. Ezen az ábrán két egymásutáni noradrenalin hatás látható. Már az első hatásban is jelentős depressor fázis mutatkozik a pressor hatást mintegy félbeszakítva, míg a második noradrenalin hatásban már a vérnyomásemelkedés is sokkal kisebb lesz. Ennek megfelelően változik a két beadás során a pulzushatás is, mintegy reprezentálva a regulációs tényezők alakulását.

A 11-es ábrán ismét egy gyakori, az embryonális korra jellemző jelenség látható. Egymás után alkalmazva 0,01 μ g, 0,1 μ g és 1 μ g adrenalin 16 napos embryo-ban mindhárom dózisban igen csekély hatást kaptam. Ez arra utal, hogy embryonális korban esetenként csökkent érzékenységet tapasztalhatunk a sympathomimeticus aminok iránt. A to-

vábbaikban az ábrán látható még 0,01 μ g acetylcholin és 1 μ g pilokarpin hatás is. E két parasymphomimeticum hatása quantitative eltér ugyan a felnőtt egyedek reakcióitól, azonban ezen a praeparátumon jól látható, hogy alkalmazásuk már nem lethalis kimenetelű. Itt szeretnék utalni arra, hogy 16 napos kor előtt /különösen a 11-14 napos periódusban/ a vérnyomáscsökkentő anyagok alkalmazása /parasympathomimetica, beta sympathomimetica/ még igen kis dózisban is a keringés összeomlásához vezet.

A 12. ábra ismét egy érdekes INA hatást mutat, mely ebben a 17 napos embryonális korban nem ritkán észlelhető. Nevezetesen döntően eltér a szokványostól az, hogy itt az INA alkalmazására kifejezett és meglehetősen elhúzódó bradycardizálódás mutatkozott.

Előfordul még a 18 napos korban is, hogy az adrenalin csak nagyobb dózisban /1 μ g/ hatásos a vérnyomáson, noha már kisebb dózisokban is /0,01 μ g, 0,1 μ g/ létrehoz bizonytalan perctérfogat és pulzusváltozásokat. Azonban az a jelenség, hogy ismételt beadásra az adrenalin hatás még ebben a nagyobb dózisban regulálódik, itt is előfordul /13. ábra/.

Végül összehasonlításként közlök egy adrenalinhatást /1 μ g/ bemutató ábrát a korai postembryonális életből /10 napos csirke/, ahol a hatás képe minőségileg nem különbözik az embryonális korban nyert hatásoktól /14. ábra/.

Az eredmények értelmezése és tárgyalása

Az embriológiai irodalom áttekintése után megállapíthatjuk, hogy viszonylag kevesen foglalkoztak a vegetatív idegrendszer funk-

cionális kifejlődésével, noha bizonyos morphologiai adatok már évtizedek óta adva vannak. További problémát jelent ezen a területen az, hogy a vizsgálatok különböző fajok embryo-in történtek és az összehasonlításhoz használt felnőtt állat még esetleg egy harmadik speciesből került ki. Feltétlenül bizonyosfokú zűrzavarhoz vezet ez akkor is ha nem vesszük figyelembe más tényezőt pl. csak az embryonális élet időtartamának fajonkénti nagyfokú különbségét, vagy pl. a közvetlen post-embryonális élet különböző lefolyását. Szükséges lenne tehát a vizsgálatokat rendszerezettebben végezni: egy ugyanazon faj embryo-jának vegetatív idegrendszeri sajátosságait az ontogenesis során exakt módon megállapítani, és azt első lépésben ugyanazon faj felnőtt egyedeinek vegetatív idegrendszeri reakcióihoz viszonyítani.

Jelen dolgozat elsődlegesen bizonyos, a vérkeringéssel kapcsolatos biológiai mechanizmusok kialakulását vizsgálja csirkeembryon végzett vérnyomás kísérletekben. A vizsgálat módszerének azonban farmakológias vonatkozásai is vannak a felhasznált vegetatív idegrendszeri teszt-anyagok miatt /adr., noradr., INA., ach./. Ezért szükséges röviden áttekinteni a vegetatív idegrendszerrel kialakult jelenlegi álláspontot élettani és farmakológiai szempontból.

A "vegetatív idegrendszer életfontosságú regulációkban /légzés, keringés, hőszabályozás, gázcsere/ illetve szervi működésekben /emésztés, kiválasztás stb./ játszik alapvető szerepet, sajátos morfológiai és funkcionális tulajdonságokkal rendelkezik és működését specifikus **vegyyszerek** befolyásolják". /Knoll: Gyógyszertan 145 oldal/, Langley akitől egyébként a receptor elmélet is származik, volt az aki a vegetatív idegrendszert parasympathicus és sympathicus részre osztotta. Ez a két vegetatív idegrendszeri oldal azonban együttesen idegzi be a belső szerveket. Általában ez a kettős beidegzés antagonistista természetű,

Sokáig /az angolszász irodalomban ma is/ autonomnak is nevezték a vegetatív idegrendszert, mivel feltételezték, hogy a központi idegrendszer nem befolyásolja működését, és így autonómiával rendelkezik. Ezt a nézetet azonban fel kellett adni, mivel az utóbbi néhány évtizedben egy sor adat, összességében döntő bizonyíték halmozódott fel arra nézve, hogy a központi idegrendszer és a vegetatív idegrendszer között szoros morfológiai és funkcionális kapcsolat áll fenn olyannyira, hogy a vegetatív idegrendszernek létezik központi idegrendszeri reprezentációja is. Morfológiailag a sympathicus rendszer praeganglionáris rostjai a gerincagy thoracalis és lumbalis szakaszának mellső gyökéből erednek, majd a határköteg paravertebralis ganglionjaiban kapcsolódnak át. Ez alól kivételt képeznek a zsigerekhez futó rostok, amelyek a praevertebralis ganglionokban alkotnak synapsist. A parasympathicus praeganglionáris rostjai a rhombencephalonból és a mesencephalonból erednek. Ezen kívül a gerincagy sacralis segmentumaiból is erednek parasympathicus praeganglionaris rostok. A parasympathicus praeganglionáris rostok egészen a szervekig futnak és csak ott kapcsolódnak át a szervek falában.

A vegetatív reakciók afferentatioja:

- 1., érző végkészülékek izgalma
- 2., zsigerekből, erekből futó sympathicus afferens rostok izgalma.

Az ingerület a paravertebralis ganglionokon át megszakítás nélkül a gerincagy hátsó gyökeibe jut.

Ugyancsak szabályozó szerepe van az ellenregulációnak is. Ez abból áll, hogy amikor a postganglionaris neuron végkészülékein a megfelelő mediator felszabadul, és hat az effektor sejtre, egyidejűen

megindítja a vele ellentétesen ható mediátor felszabadulását is.

/Went féle teória/

A következő döntő szempont ugyanis a vegetatív idegrendszer két részre osztásában éppen a mediátor anyagok különbözősége volt. Loewi vizsgálatai óta ismeretes ugyanis, hogy vagus izgalom hatására acetylcholin szabadul fel. Később megállapították, hogy az acetylcholin a mediator minden vegetatív praeganglionáris rost esetében is, és csupán a sympathicus végkészülék az adrenerg, amennyiben ott úgy látszik, hogy a noradr. illetve az adrenalin a mediator anyag. Természetesen ezt az egységesített képet is megzavarta az utóbbi években néhány érdekes kísérleti eredmény – hogy azok közül pl. csak egyet említsek, – az, hogy a vegetatív ganglionokban is kimutattak adrenerg transmissiot. Külön probléma azután a központi idegrendszeren belül a neuronok közötti transmitter mibenléte, amivel persze itt nem foglalkozhatunk.

HESS kezdeményezésére a hypothalamusban külön ergotrop és trophotrop rendszert különböztetnek meg. Az egyik a sympathicus idegrendszer része, míg a másik izgatása a parasympathicus tónus fokozódását eredményezi. A vegetatív idegrendszer legfőbb szintjét a limbikus rendszer az u.n. "visceralis agyvelő" jelenti.

Az itt vázoltakból látható, hogy a vegetatív integráció oly bonyolult, hogy gyógyszeres befolyásolása legcélszerűbben az efferens neuronok működésének befolyásolásával történhet.

Ennek három lehetősége van:

- 1., vegetatív ganglionok izgatása, illetve bénítása
- 2., parasympathicus végkészülék izgatása, illetve bénítása
- 3., simpaticus végkészülék izgatása, illetve bénítása.

A kísérletekben általában a 2. és 3. mód szerint jártam el, csak a PHE /phenylcholin aether/ tartozik az 1.-es csoportba.

Amikor a vegetatív funkciók embryonális kialakulását kutatjuk csirkeembryóban, akkor erre a célra igen alkalmasnak találtuk néhány főbb pharmaconnak, különösen sympatomimeticus aminnek hatását vizsgálni i.v. bevitel után az embryo cardiovascularis válaszaire.

A kísérleti eredmények c. fejezetben ismertetett adatokból is látható, hogy vizsgálataim jelenlegi állásánál nem alakult ki még összefüggő kép a vegetatív keringési mechanizmusok embryonális állapotáról, de ezek a vizsgálatok már feltétlenül szolgáltatnak egy sor olyan adatot, melyet az irodalommal összehasonlítva bizonyosfokú értékelés elvégezhető. A kísérletek első fázisát mindenképpen az jelentette, hogy kidolgozzunk egy megfelelő vérnyomásmérő módszert, és emellett biztosítva legyen az i.v. anyagbeadás is. Többféle próbálkozás után állapodtunk meg annál a kettős kanülözési módszernél, melyről a methodikai fejezetben részletes beszámoló található. Ezután felvetődött az a probléma, hogy hanyadik inkubációs naptól végezzük a vérnyomásmérést, és ezzel párhuzamosan mi legyen az a legkorábbi időpont, amikor már pharmakonokat is adagolunk, melynek hatására a vérnyomáson pharmakológias választ várhatunk. A módszer jellegéből következik, hogy érdemes eredmény kísérleteimben csak a 11-12. inkubációs naptól várható. Egyrészt ugyanis ekkorra már kialakulnak azok az intraembryonális vér- edény viszonyok, melyek - legalábbis a nagyerek vonatkozásában - a kikelésig további minőségi változáson már nem esnek át, másfelől az általam "vénás kanülnak" használt allantois ér is standard módon kanülözhető ettől az időponttól kezdve. Ez utóbbi meglehetősen mechanikus szemponttal szemben meg kell állapítanom, hogy természetesen addig is

találhatók olyan extraembryonális erek, melyek az i.v.-s anyagbevitelt lehetővé tennék, de az eddigi megfigyelések szerint ezek lekötése esetén a teljes keringés nagyobb fokú károsodásával számolhatunk, ami a gyógyszerhatások értékelésében is zavaró tényező lehet.

A módszer itt ismertetett hátrányai részlegesen kompenzálhatók azonban azokkal az irodalomban már meglévő, illetve a későbbiekben tervbe vett histochemiai, enzimológiai és izolált szervi vizsgálatokkal, melyek az itt közölt adatokat kiegészítik és a fejlődésnek teljesebb és folyamatosabb vizsgálatát lehetővé teszik. Itt szeretném megemlíteni, TRENDLENBURG 1924-ből származó adatát /8/. Ő ezen cikkében még azt az alternatívát latolgatja, hogy vajon várható-e az, hogy az embryo szervei abban a korai stádiumban mikor még a sympathicus beidegzés nem ért el a szervekhez, az adrenalinra már farmakológias választ adjanak. Számomra érdekes az, hogy a feleletet erre a problémára SCOTT-MCFIE adatai alapján éppen csirkeembryo kísérlettel adja meg. Ez utóbbi szerzők ugyanis azt találták, hogy a 48-72 órás csirkeembryo szíve még nem reagál mellékvese-velő kivonat alkalmazására, és a farmakológiai válasz ezen a praeparatumon csak az 5-7. napon jelent meg, tehát csak a sympathicus beidegződés megtörténte után. Ez a klasszikus irodalmi adat véleményem szerint tehát alátámasztja azt a nézetet, hogy a 7., 8. napos periódus előtt ilyen farmakológiai módszertől sok eredményt még nem várhatunk.

Ha a nagyon elterjedt receptor teoria alapján vizsgáljuk ezt a régi kísérleti megfigyelést, akkor, -természetesen csak spekulatív - felvethetjük azt a lehetőséget, hogy abban az időszakban, amikor az embriosziv a mellékvese-velő kivonatra még nem reagál, esetleg az adrenerg receptorok még nem fejlődtek ki. Kézenfekvő ugyanis azt feltéte-

lezni, hogy ezen receptorok kialakulása olyan anyagcsere kölcsönhatások eredményeként történik, ami csak a sympathicus beidegzés létrejötte után állhat elő.

Ezután érdemesnek tartom foglalkozni röviden egy másik problémával, mely a kísérleti eredmények értékelésekor nem elhanyagolható jelentőségű. Már AHLQUIST /9/ megfigyelte, hogy az általa testanyagnak választott 4-5 sympathomimeticus amin, de különösen az adrenalin és az INA hatásában fajonkénti különbség mutatkozik a hatáserősség szempontjából. HARVEY és NICKERSON /10/ pedig kísérletesen azt bizonyította, hogy csirkékben az adrenerg inhibitoros válaszok a vérnyomáson természetükben különböznek az emlős praeparátumokon tapasztalt hatásoktól. Ez azt jelentené tehát, hogy a csirke embryok vegetatív idegrendszeri sajátosságainak elbírálása során nem általánosíthatnám az eredményeket, hiszen fent idézett szerzők szerint a vegetatív idegrendszer alapvető reakcióiban /alfa ill. beta hatások/ már eltérnek a szárnyasok az emlősöktől. Ujabban vannak azonban arra nézve adatok, hogy ez az eltérés semmi esetre sem tekinthető minőséginek, hanem legfeljebb csak bizonyos quantitativ differenciáról lehet szó /6/. Amikor tehát a jelenlegi kísérletekben kapott adrenalin, noradrenalin ill. INA hatások egyes fázisait elemezzük, akkor általános vonatkozásban támaszkodhatunk azokra az adatokra is, melyeket emlős praeparátumokon más szerzők nyertek.

Az általunk kapott hatások érdekessége volt az is, hogy a pharmacológiás válaszok egy-két ritka kivételtől eltekintve sokkal hosszabb ideig tartanak, mint az felnőtt egyedben tapasztalható. Felnőtt állatokban, így pl. tyukon is a hatás tartama az adrenalin és az INA esetében is általában 6-7 perc. Embryoban azonban ez gyakran kétszer

ilyen hosszú ideig is eltartott. Felnőtt emlős kísérleti alanyok esetében AXELROD és mtsa. vizsgálatai tisztázták, hogy pl. az i.v. beadott adrenalin enzymaticus hatásra 2 perc múlva már teljesen elbomlik és ezután már csak pharmacologiailag inaktív metabolitjai vannak jelen /11/.

Embryok esetében tehát a hosszabb hatást első megközelítésben két tényező szerepével lehetne magyarázni. Az egyik lenne az, hogy az adrenalin, noradrenalin, INA esetében a lebontó enzyme még nem működnek megfelelően, vagy esetleg elegendő mennyiségben még nem is állnak rendelkezésre. Ismeretes, hogy ezen anyagok inaktiválásában első lépésben a catecholoxymethyltransferáz, majd ezt követően a monoaminoxidáz vesz részt. TISSARI /12/ tengerimalacokon végzett vizsgálatokat a monoaminoxidáz aktivitására nézve az embryonális és postnatális periódusban. Az általa ismertetett módszerek felhasználásával a jövőben szükségesnek tartom ilyen jellegű vizsgálatok elvégzését csirke embryo, ill. fiatal csirkék esetében is, azonban idézett szerző adatait nem tartom célszerűnek jelen eredmények értékelése során felhasználni.

Másfelől eredményezheti az embryóban nyert hosszabb gyógyszerhatásokat az is, hogy ebben az időszakban a cardiovascularis rendszert szabályozó mechanizmusok a felnőttől még eltérő vagy éppen hiányos módon hathatnak. Ezen kívül mint járulékos tényezőt a központi idegrendszer fejletlen, illetve fejlődésben lévő állapotát is említhetjük, ami kétségtelenül motiválhatja a pharmacologias válaszok képét. Szeretnék itt utalni arra, hogy ebben az időpontban pl. még a véragyagát funkció sem alakult ki /13, 14/ sőt az csak a késői postembryonális élet során jön létre, csirkék esetében pl. a kikelés után kb. 4 héttel /15/. Mivel tehát a véragyagát működés hiányában azok a sympathomimeticus aminok

is eljuthatnak a centrális neuronokhoz, melyek a felnőtt életben nem képesek áthatolni a véragygáton, feltétlenül számolni kell azzal, hogy a hatás képe is más lesz az embryóban mint a felnőttben. Ez utóbbi tényezőnek a szerepét fiatal csirkékkel dolgozva MARLEY /16/ be is bizonyította, és részletes psychopharmacologiai vizsgálatait során DEWHORST és MARLEY /17/ figyelembe is vette.

Az itt felsorolt három fontos tényező szól bele tehát a transmitter anyagoknak a vérnyomásra gyakorolt hatásába. Ezek közül kettő szerepét viszonylag könnyen lehet vizsgálni. Az egyik tényezőt a transmitter anyagokat bontó enzymek jelentik, a másikat a keringés vegetatív idegi szabályozása, és ezek külön-külön befolyásolhatók. Így a bontó enzymek megfelelő enzyngátlók segítségével kikapcsolhatók, de kikapcsolhatók a regulációs tényezők is megfelelő pharmaconok segítségével. Ezeknek a tényezőknek a blokkolásával el lehet dönteni, hogy van-e a csirke embryo fejlődésében olyan időszak, amikor a bontó enzymek még nem működnek, de már van reflexes keringésreguláció. Ha volna ilyen időszak, akkor olyan kísérleti állat állna a gyógyszerkutatás rendelkezésére, amelynek segítségével a neuralis és humoralis faktorok szerepe egyszerű módszerrel viszonylag physiologias körülmények között izoláltan vizsgálható lenne.

Ezután szólnom kell az általam használt pharmaconok dosisainak megválasztásáról is. Először arra törekedtem, hogy lehetőleg testsúly kg-ként ugyanolyan adagolást végezzek, mint az felnőtt egyedekben szokásos. Ez azonban gyakran azt eredményezte, hogy nem jött létre pharmacologias válasz, vagy éppen a kiváltott reakció a keringés összehúzóához vezetett. A továbbiakban tehát kísérletről-kísérletre dosis-hatás-görbéket kellett felvennem ahhoz, hogy a kívánt hatást produkáló

dosist megállapíthassam. Az ábrákon a feltüntetett dosisok pro embryo értendők. A legkisebb használt dosis egy nanogramm volt.

A korai vizsgálati periodusban a vérnyomássüllyedéssel ható anyagok a 11-13 napos korban még a legkisebb alkalmazott dosisban is gyakran irreversibilis vérnyomásemést váltanak ki, ugyanakkor azonban a szív még nem áll meg, sőt a pulzus az összeomlott keringés mellett is viszonylag hosszú ideig közel normális maradhat. Ilyen irreversibilis vérnyomásemést produkált kísérleteimben ebben az időszakban gyakran az INA is, és szinte törvényszerűen az acetylcholin.

Az a tény, hogy a vérnyomássüllyesztő anyagok gyakran végzetes kimenetelűek az embryo keringésére nézve az általunk vizsgált inkubációs periodus elején, feltétlenül befolyásolta a további kísérletek elvégzését, amennyiben a vegetatív idegrendszeri funkciók alakulását főleg vérnyomásemelő hatású anyagok segítségével kellett vizsgálnunk. Ez tehát az egyik magyarázat arra, hogy az ismertetett kísérletekben főleg adrenalinna és noradrenalinna dolgoztunk. Másrészt azonban ezen anyagok használatát és különösen az adrenalint és noradrenalint amerikai szerzők is ajánlják az embryo /emlős!/ cardiovascularis reflex mechanizmusainak tanulmányozására /DAWES /18//.

Olyan esetekben mikor a korai vizsgálati periodusban, a 11-14 inkubációs napokon az INA-ra reversibilis hatást kaptam /3. ábra/, érdekes módon már a hatás második fázisában erős vagus ellenregulációra utaló bradycardizálódás figyelhető meg. Ez nagyon emlékeztet arra, amit felnőtt éber állatokban tapasztalhatunk sub-maximalis INA dosis i.v. alkalmazása esetén, amikor nemcsak kompenzatórikus bradycardia, hanem még nauzea, sőt hányás is felléphet. Az INA beadásra kapott bradycardia azonban feltétlenül reflexes eredetű, és arra utal, hogy

olyan parasympathicus reflex mechanizmusok, amelyeket jelen esetben pl. a beta sympaticus izgató vált ki, a 12 napos csirke embryóban már jelen lehetnek. Feltűnő dolog az, hogy az INA beadásra csirke embryóban igen gyakran tapasztaltam bradycardiát /12. ábra/. Létre jön ez olyankor is, amikor a cardiovascularis status /vérnyomás, perctérfogat/ egyébként nem romlik, sőt egyidejűleg esetleg vérnyomásemelkedés, vagy pozitív inotrop hatás észlelhető. Már itt megjegyzem azonban, hogy a 12 napos embryóban kapott INA hatás jobban emlékeztet a felnőtt hatáshoz, mint pl. az, melyet 17 napos embryóban láthatunk /3., ill. 12. ábra/.

Megfigyelhetjük továbbá az általunk vizsgált inkubációs periódusban, hogy a noradrenalin alkalmazása már a 14 napos csirkében is sokkal specifikusabbnak bizonyult egy a felnőttre emlékeztető többfázisú pulzushatás kiváltásához, mint az adrenalin a teljes vizsgálati periodus folyamán. Ez az adat azt a benyomást keltheti, hogy ebben az életkorban talán a noradrenalin lenne a physiologiásan döntőbb jelentőségű pressor amin. Ezt igazolják SZTÁBROVSZKIJ adatai is /19/. Vizsgálatai szerint a csirke embryo fejlődése során a mellékvese noradrenalin tartalma a kikelésig magasabb szintű mint az adrenalin tartalom. A noradrenalin mennyisége a mellékvesében a 15. naptól kezdve rohamosan nő, míg az adrenalin tartalom csak mérsékelten emelkedik, a két catecholamin koncentrációja végül azonos szintet ér el a kikeléskor, és csak a kikelés utáni 7. naptól lesz domináló az adrenalin.

A 14-15 napos kor után különösen gyakran lehetett megfigyelni azt, hogy az adrenalin, illetve noradrenalin beadására ismételt beadások esetén csökkenő nagyságú pressor effectust kapunk. Érdekes azonban, hogy ezzel egyidőben a perctérfogat és a pulzushatások nem csökkennek, sőt a perctérfogat emelkedés időtartama még növekedhet is



/8.ábra/. Ez a továbbiakban úgy módosul, hogy a későbbi inkubációs napokban már /17-18 nap/ általában csökken az érzékenység a sympathomimeticus aminok iránt, ilyenkor pl adrenalinból a szokásos dosis /0,01 μ g/ százszorosát is beadhatjuk ahhoz, hogy egyáltalán valamiféle hatást kapjunk a vérnyomáson. Ebben a periodusban már a pulzus és perctérfogat hatások sem voltak olyan kifejezettek, mint az előző inkubációs napok során /13.ábra/.

DORNHORST és YOUNG /20/, valamint YOUNG /21/ nyul fetuson dolgozva megállapították, hogy az embryo kb. huszszor kevésbé érzékeny a sympathomimeticus aminok injectiójára mint a felnőtt. Jelen kísérleti eredmények alapján ezt csirke embryokon részben megerősíthetjük, de azzal a megszorítással, hogy ez különösen a beta sympathomimeticum, az INA esetében van így. A csirke embryo vérnyomás válaszáit vizsgálva azonban inkább csökkenő érzékenység figyelhető meg az inkubáció során a sympathomimeticus aminok beadására a kikelés felé haladva. Ez néha olyan fokú lehet, hogyha az alkalmazott dosist átszámoljuk felnőtt állat pro testsúly kg-jára, akkor a felnőttben már pharmacologiai értékű hatást nem is várhatunk, sőt ezek az adagok már a felnőtt halálát okozzák, míg az embryóban az ennek megfelelő dosisok gyakran csak igen kis változást eredményeznek. Felvetődik tehát a kérdés, hogy az előbb idézett szerzők adatai nem szorulnak-e kiegészítésre oly módon, hogy a fetalis élet folyamán több különböző időpontban is vizsgálni kellene az általuk is alkalmazott sympathomimeticus aminokat.

Egyfelől tehát az általam vizsgált embryonalis periodusban eleinte a vérnyomás pharmacológiás megváltoztatása bármilyen irányban /vérnyomás emelkedés ill. süllyedés/ egyaránt a keringés felborulásához vezethet, másfelől viszont a kikelést közvetlenül megelőző peri-

odusban csökken az alkalmazott pharmaconokkal kiváltható hatás oly módon, hogy először a vérnyomáson kapunk kisebb effectust, majd a perctérfogat, és a pulzushatások is fokozatosan csökkennek. Ez eredményezi azt, hogy ebben az időszakban első megközelítésben már a csirke embryo vérnyomás-válaszaiból is azt a következtetést vonhatjuk le, hogy csökkent az érzékenység a sympathomimeticus aminok iránt. Ez a csökkent érzékenység azonban nem általánosítható a teljes embryonális periódusra nézve, ebben a tekintetben még különbségek mutatkoznak az egyes sympathomimeticus aminok iránti érzékenységben is, és különösen kifejezett ez a csökkent érzékenység a 14-15 napos korban a vérnyomáson.

Összefoglalás

1., A szerző módszert dolgozott ki, amelynek segítségével csirkeembryóban 11 napos kortól a kikelésig vérnyomásmérés végezhető acut kísérletekben, és egy vénás kanülön keresztül pharmaconokat is lehet adagolni az embryonak.

2., A leírt módszer segítségével pharmaconok alkalmazásával vizsgálhatók a vegetatív keringési mechanizmusok. Ez a dolgozat főleg a direct hatású sympathomimeticus aminok /adrenalin, noradrenalin, isopropylnoradrenalin/ által kiváltott hatásokkal foglalkozik a különböző inkubációs napok során.

3., Megállapítja, hogy

a., a gyógyszeres beavatkozások a vizsgálati periódus elején gyakran végzetes kimenetelűek a legkisebb alkalmazott dózisban is.

- b., az embryonális korban a pharmaconokkal létrehozott reversibilis cardiovascularis válaszok sokkal elnyultabbak, mint felnőttben.
- c., A csirkeembryóban a noradrenalin az adrenalin-nál sokkal specifikusabbnak bizonyult a teljes vizsgált periodus folyamán.
- d., a 14. naptól kezdve bizonyos fokú stabilizálódás mutatkozik a cardiovascularis rendszerben.
- e., a 14. naptól megfigyelt stabilizálódással együtt járt az is, hogy a beadott anyagok hatására csökkenő effectus jött létre, és a dosist gyakran százszorosára kellett emelni, hogy valamilyen hatás legyen látható.
- f., a hatás csökkenése először a vérnyomáson jelentkezik különösen ugyanazon anyag ismételt beadásakor, de ugyanakkor a perctérfogaton és a pulzuson még jelentős a hatás.
- g., később /17-9 nap/ még inkább csökken a cardiovascularis rendszer érzékenysége az alkalmazott sympathomimeticus anyagok iránt, ekkor már nagyobb dosisok esetén is kisméretű a perctérfogat és a pulzusszám változása.

4., A kapott eredmények alapján a szerző következtetéseket vont le a keringésreguláció fejlődésére, továbbá a legfontosabb transmitter anyagokat bontó enzyme megjelenésére, illetve működésére vonatkozóan. A dolgozatban ismerteti munkahypotesisét is azzal kapcsolatban, hogy e két fontos tényezőnek a keringési mechanizmusokban betöltött szerepét hogyan lehet izoláltan tanulmányozni.

Irodalom

- 1., Hamilton, H.L.: /1952/ Lillie's Development of the Chick.
Henry Holt and Co., New York.
- 2., Rugh, R.: /1964/ Vertebrate Embryology. The Dynamics of
Development.
Harcourt, Brace World, Inc., New York.
- 3., Hugget, A.G.: /1927/ Foetal blood gas-tensions and gas
transfusions through the placenta of the
goat.
J. Physiol., 62, 373.
- 4., Barcroft, J.: /1946/ Researches on Prenatal Life. Blackwell,
Oxford.
- 5., Everett, N.B. and Johnson, R.J.: /1950/ Use of radioactive
phosphorus in studies of foetal circulation.
Am.J.Physiol., 162, 147.
- 6., Turánszky K.: Személyes közlés.
- 7., Knoll J.: /1965/ Gyógyszertan. Medicina, Budapest.
- 8., Trendelenburg, P.: /1924/ Adrenalin und adrenalinverwandte
Substanzen.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Zweiter Band. Berlin.
- 9., Ahlquist, R.P.: /1948/ A Study of the Adrenotropic Receptors.
Am.J. Physiol., 153, 586.
- 10., Harvey, C. and Nickerson, M.: /1951/ Adrenergic mechanisms
in the chicken.
Fed. Proc., 10, 307.

- 11., Axelrod, J.: /1957/ O-metilation of epinephrine and other catecols in vitro and in vivo.
Science, 126, 400.
- 12., Tissari, A.: /1966/ 5-hydroxyptamine, 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxydase during foetal and postnatal development in the guinea pig.
Acta Physiol.Scand., 67, Suppl. 265.
- 13., Bakay, L.: /1956/ The blood brain barrier.
C.C. Thomas, Springfield.
- 14., Lajtha, A.: /1957/ The development of the blood brain barrier.
J. neurochem., 1, 216.
- 15., Waelsch, H.: /1955/ Biochemistry of the developing nervous system.
Acad. Press, New York.
- 16., Marley, E.: /1963/ Brain - stem receptors for sympathomimetic amines in the chicken.
J. Physiol., 165, 24 P.
- 17., Dewhorst, W.G. and Marley, E.: /1965/ The effect of α -methyl-derivatives of noradrenaline, phenylethylamine and tryptamine on the central nervous system of the chicken.
Brit. J. Pharmacol., 25, 682.
- 18., Dawes, G.S., Handler, J.J. and Mott, J.C.: /1957/ Some cardiovascular responses in foetal, new-born and adult rabbit.
J. of Physiol., 139, 123.

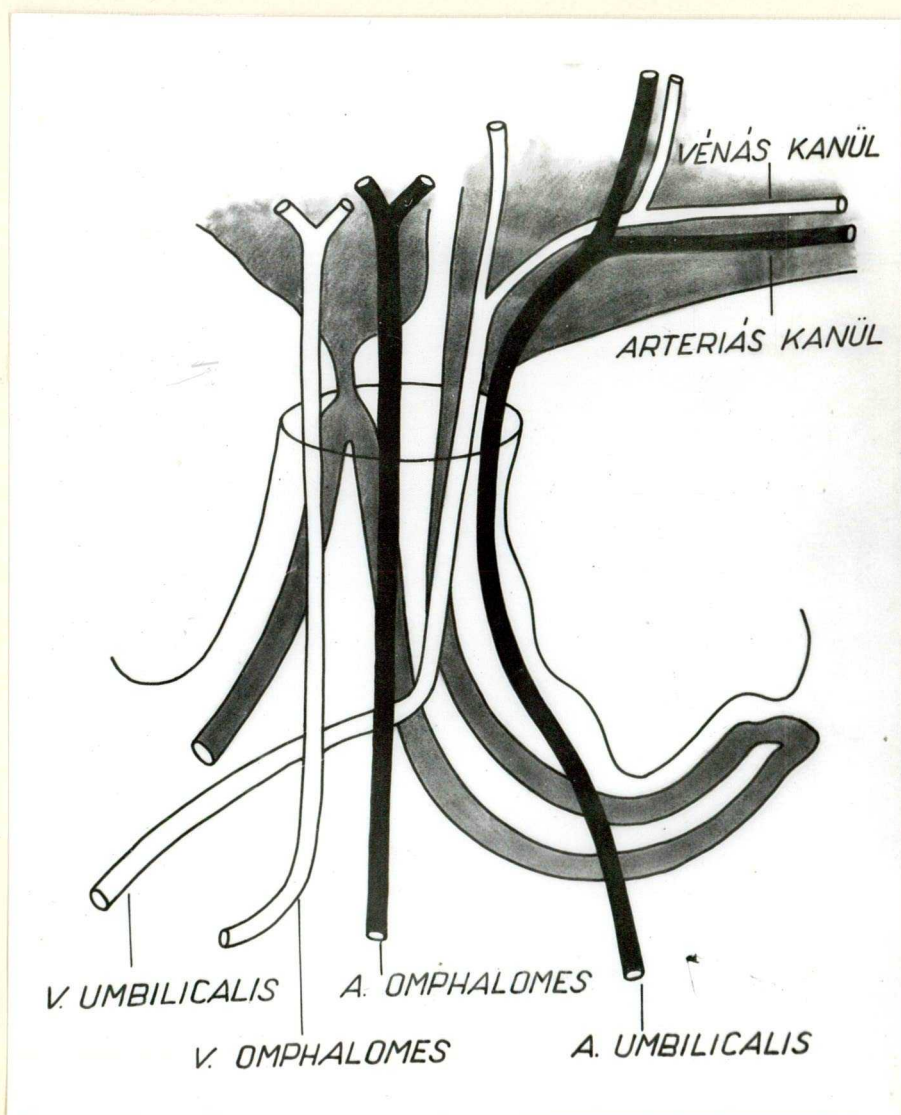
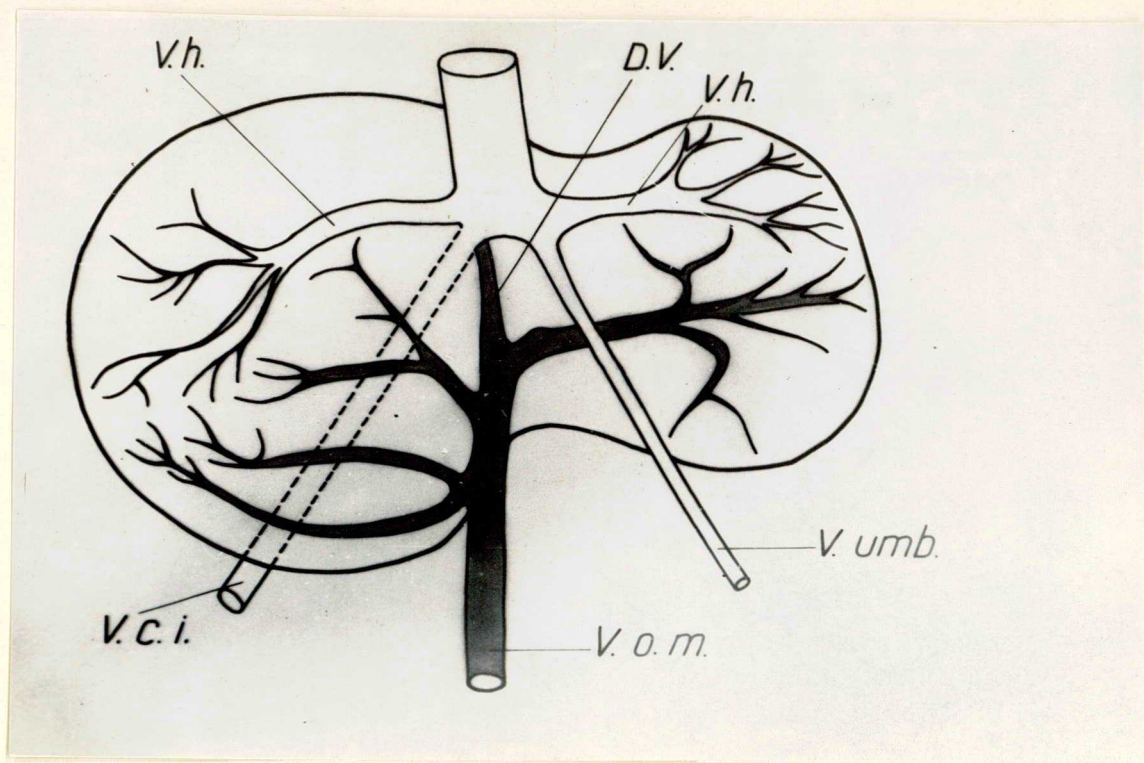
19., Sztabrovszkij, E.M.: /1966/ Funkcija mozgovovo vescsesztva nadpocsecsnikov v ontogeneze. in: Sztanovlenyje endokrinnüh funkcij v zarodüsevom razvityii. 131 p. Nauka, Moszkva.

20., Dornhorszt, A.C. and Young, I.M.: /1952/ The action of adrenaline and noradrenaline on the placental and foetal circulations in the rabbit and quinea pig. J. of Physiol., 118, 282.

21., Yong, I.M.: /1956/ The uterine, placental and foetal circulations. In: The control of the circulation of the blood. Vol. 2. Szerk.: McDowall, R.J. Davson, London.

1. ábra. A máj vázlatos érhalózata a vizsgált periódusban.
D.V.= Ductus venosus, V.h.= Vena hepatica, V.umb=
Vena umbilicalis, V.o.m.= Vena omphalomesenterica,
V.c.i.= Vena cava inferior.

2. ábra. Az extra és intraembryonalis érhalózat kapcsoló-
dása a köldökön keresztül. Az ábrán feltüntettük
a két kanül bevezetésének helyét is.



3. ábra. 12 napos csirkeembryo

INA.= isopropylnoradrenalin

1.görbe: vérnyomás

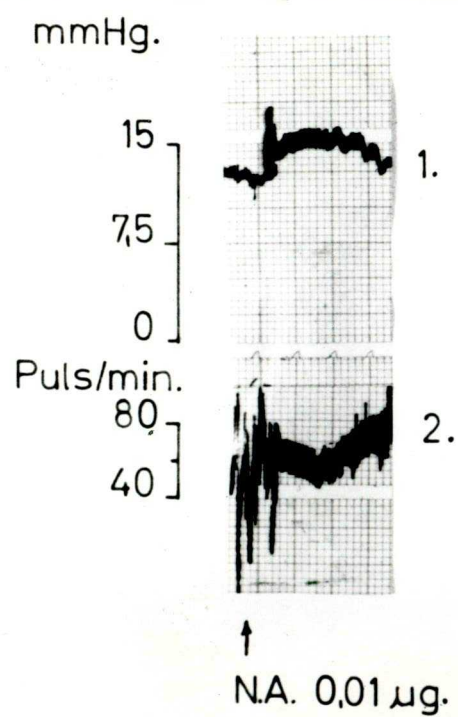
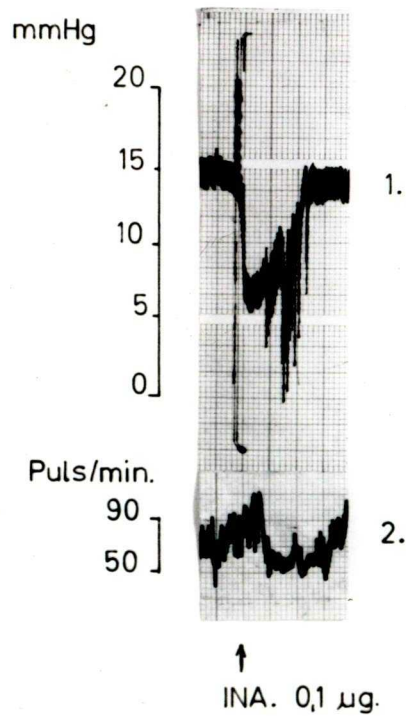
2.görbe: pulzusszám

4. ábra. 12 napos csirkeembryo

N.A.= Noradrenalin

1.görbe: vérnyomás

2.görbe: pulzus szám



5. ábra. 14 napos csirkeembryo

N.A. = noradrenalin

L. = lobelinum HCl.

1. görbe: vérnyomás középnyomásban

2. görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

3. görbe: pulzusszám.

6. ábra. 14 napos csirkeembryo

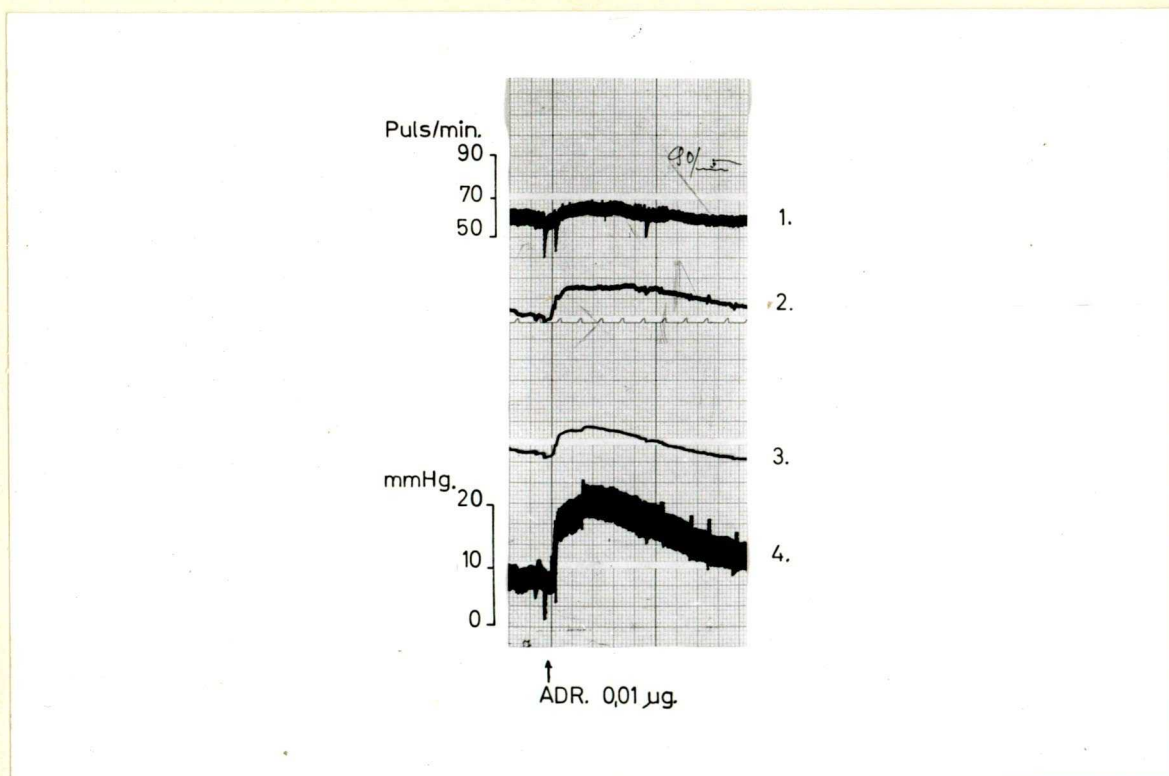
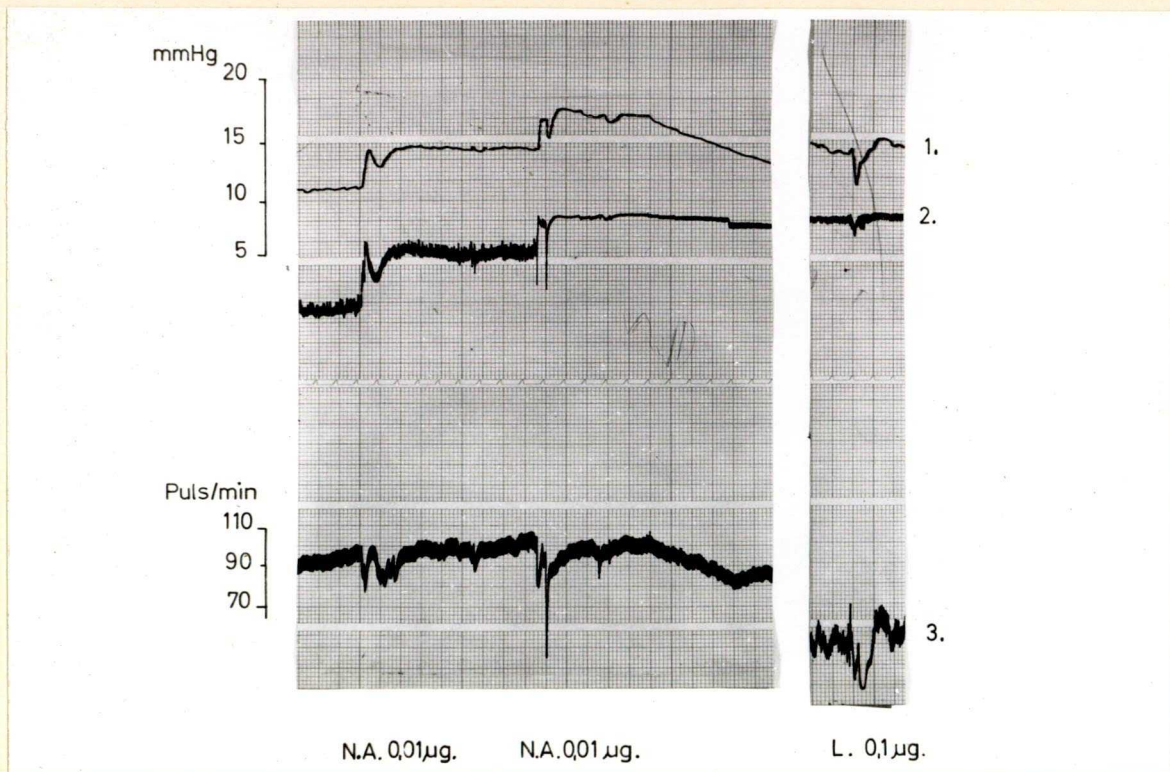
ADR. = adrenalin

1. görbe: pulzusszámváltozás

2. görbe: perctérfogat

3. görbe: vérnyomás középnyomásban

4. görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval



7. ábra. 15 napos csirkeembryo

INA.= isopropylnoradrenalin

ADR.= adrenalin

1.görbe: pulzusszám

2.görbe: perctérfogat

3.görbe: vérnyomás középnyomásban

4.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

8. ábra. 15 napos csirkeembryo

ADR.= adrenalin

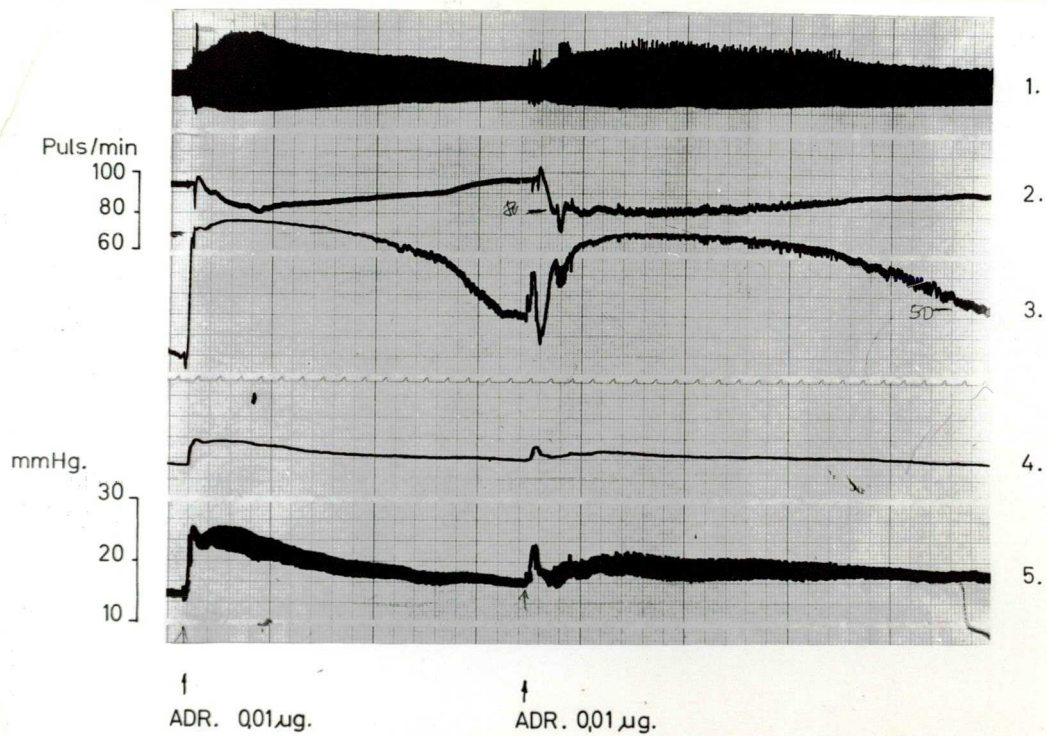
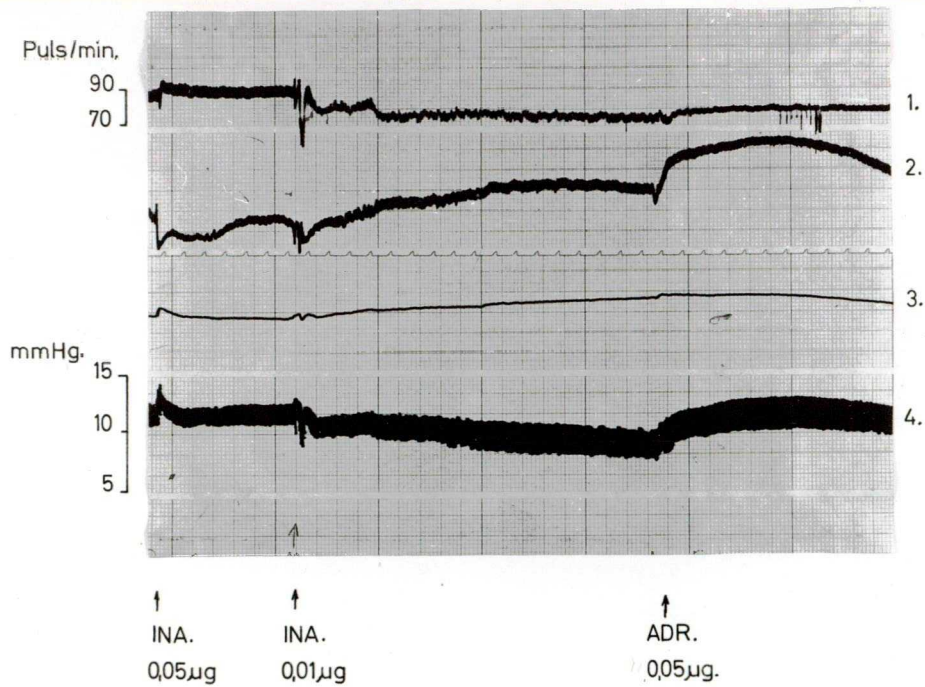
1.görbe: pulzusamplitudó

2.görbe: pulzusszám

3.görbe: perctérfogat

4.görbe: vérnyomás középnyomásban

5.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval



9. ábra. 15 napos csirkeembryo

PHE.= phenylcholínaether

ATR.= atropin

1.görbe: pulzusszám

2.görbe: perctérfogat

3.görbe: vérnyomás középnyomásban

4.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

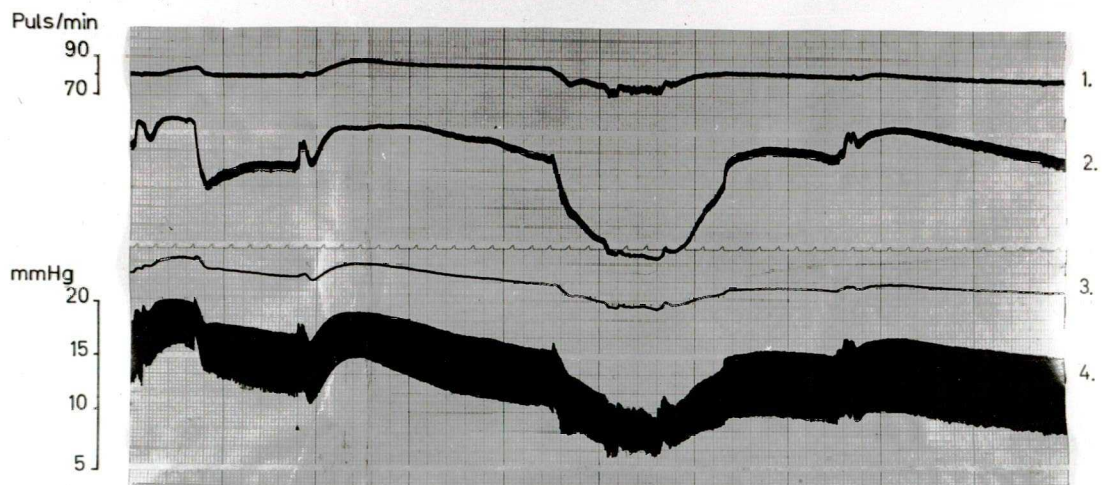
10. ábra. 15 napos csirkeembryo

N.A.=noradrenalin

1.görbe: vérnyomás középnyomásban

2.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

3.görbe: pulzusszám



PHE.
0,1 µg

PHE
0,1 µg

ATR.
1 µg

PHE.
0,1 µg

mmHg.

30

20

10

0

1.

2.

Puls/min.

80

60

3.

↑ NA001 µg.

↑ NA001 µg.

11. ábra. 16 napos csirkeembryo

ADR.= adrenalin

Ach.= acetylcholin

PIL.= pilocarpin

1.görbe: pulzusszám

2.görbe: perctérfogat

3.görbe: vérnyomás középnyomásban

4.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

12. ábra. 17 napos csirkeembryo

INA.=isopropylnoradrenalin

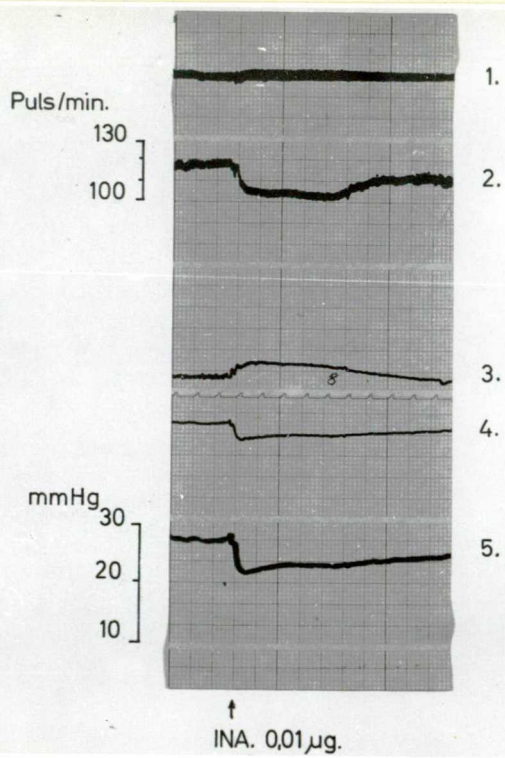
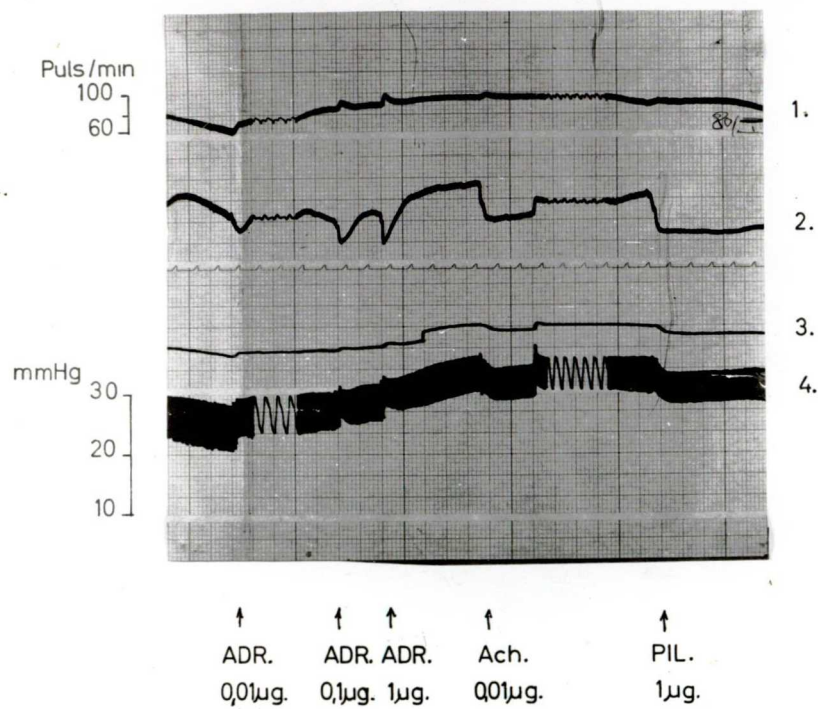
1.görbe: pulzusamplitudó

2.görbe: pulzusszám

3.görbe: perctérfogat

4.görbe: vérnyomás középnyomásban

5.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval



13. ábra. 18 napos csirkeembryo

ADR.= adrenalin

1.görbe: pulzusszám

2.görbe: perctérfogat

3.görbe: vérnyomás középnyomásban

4.görbe: vérnyomás pulzusamplitudóval

14. ábra. 10 napos csirke /kikelés után/

ADR.= adrenalin

1.görbe: vérnyomás

2.görbe: pulzusszám



