

Készült:

A Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszertani Intézetében

Igazgató:

Dr. Szekeres László egyetemi tanár

AGYKERINGÉS GYÓGYSZERES BEFOLYÁSOLÁSÁNAK PROBLÉMÁI

[Egyetemi doktori értekezés]

6)

Irta:

Csete Klára
tudományos munkatárs



Szeged

1982

B 5085



E 2.166

TARTALOMJEGYZÉK

	Old.
BEVEZETÉS ÉS PROBLÉMAFELVETÉS	1.
AZ AGYKERINGÉS FIZIOLÓGIÁJA ÉS PATHOFIZIOLÓGIÁJA	4.
Az agykeringés és a vérgáz tenziók össze- függése	7.
Az agyerek vegetatív beidegzéséről	10.
AGYI ÁRAMLÁS MÉRÉSÉRE ALKALMAS MÓDSZEREK ÉS ALKALMAZHATÓSÁGUK	11.
In vitro modellek	11.
A pia erek kaliber ingadozásának regiszt- rálása	12.
Izolált perfundált agy	13.
Vénás kifolyás mérése	14.
Elektromágneses áramlásmérés	14.
Mérés radioaktív mikrogömböcskékkel	15.
Autoradiográfia	16.
Vértérfogat mérésén alapuló módszerek	16.
A szöveti oxigén tenzió, továbbá az agyi /A-V/ O ₂ differencia mérése	17.
Szöveti áramlás mérése fűtött thermoelemmel	18.
Fick elven alapuló clearance módszerek	19.
KISÉRLETES AGYI INSUFFICIENCIA ELŐÁLLITÁSA	24.
Az agy-érrendszeri betegségek kezelésének általános szempontjai	28.
AZ AGYKERINGÉS MÉRÉSÉNÉL HASZNÁLT SZEREK	32.

KISÉRLETI RÉSZ	36.
I. PATHOLÓGIÁS ÁLLAPOT ELŐÁLLÍTÁSA	36.
II. AGYKERINGÉSRE HATÓ SZEREK VIZSGÁLATA AZ ISCHAEMIÁS AGYMODELLT REPREZENTÁLÓ ALTA- TOTT KUTYÁN	43.
III. EGYSZERÜ SZÜRŐ MÓDSZER LÉTREHOZÁSA	51.
IV. ÉBER ÁLLATON VÉGZETT KISÉRLETEK	58.
ÉRTÉKEKLÉS	64.
ÖSSZEFOGLALÁS	69.
IRODALOM	71.

BEVEZETÉS ÉS PROBLÉMAFELVETÉS

Az átlagos életkor megnövekedése, s ezzel együtt a cerebrovasculáris megbetegedések gyakoriságának fokozódása világszerte követelően veti fel az agy vérellátását és oxigenizációját javító gyógyszerek hatásmechanizmusára vonatkozó ismereteink felfrissítését, és új, az eddiginél hatékonyabb szerek előállítását. A hypoxiás agykárosodások jelentős része vagy generalizált agyérsclerosis mellett fellépő akut keringési elégtelenség következtében kifejlődő diffúz agyi ischaemia, vagy egyes nagyobb agyerek sclerotikus beszűkülése ill. elzáródása miatt lokálisan fellépő elégtelen vérellátás következménye. Ezen állapotok a retina és a hallószerv vérellátására is kihatnak.

A kórosan csökkent agyi véráramlás növelése elsősorban vasoaktiv és értágító szerekkel érhető el. Elképzelhető, hogy tartós és ismételt értágítás a sziverekhez hasonlóan esetleg elősegitheti az újraereződést, vagyis a kollaterális keringés kialakulását.

Az agykeringés farmakológiája nagyon szegényes. Az agyerek még szélsőséges keringési viszonyok között is képesek optimális agyi vérellátást

biztosítani, amelyet gyógyszerek kevéssé befolyásolnak. Az agykeringést befolyásoló szerek azonban nemcsak az agyra, hanem a perifériás keringésre is hatnak és vérnyomáscsökkenést okoznak, ami a perfúziós nyomás csökkenésével jár. Ezt normális állaton, amelyen a farmakológiai vizsgálatok többségét végzik az igen jelentős agyi autoreguláció kompenzálni képes, de pathológiás állapotokban /agyerek kiterjedt sclerosisa/ az autoreguláció kifejezetten csökken, vagy esetleg teljesen megszűnik. Ezért ilyenkor a szer agyértágító hatása ellenére a vérnyomás erőlyes és gyors csökkenése folytán az agyi áramlás is csökkenni fog.

Az intézetünkben korábban kidolgozott állatkísérletes angina pectoris modellből /Szekeres és mtsai, 1976/ kiindulva arra gondoltunk, hogy lehetne pathológiás vérellátásu agymodellt kidolgozni, és ezen a modellen különböző keringésre ható szereket kipróbálni.

Kísérleti eredményeim ismertetése előtt szeretnék irodalmi összefoglalót adni az agykeringés fiziológiájáról és pathofiziológiájáról, az agykeringés mérésére alkalmas módszerekről, a kísérletes agyi keringési elégtelenség létrehozására irányuló próbálkozásokról, az agyérrendszeri beteg-

ségek kezelésének általános szempontjairól és a kontrollként alkalmazott, már gyakorlatban is bevált szerekről.

Vizsgálataim eredményeit a következő szempontok alapján szeretném összefoglalni:

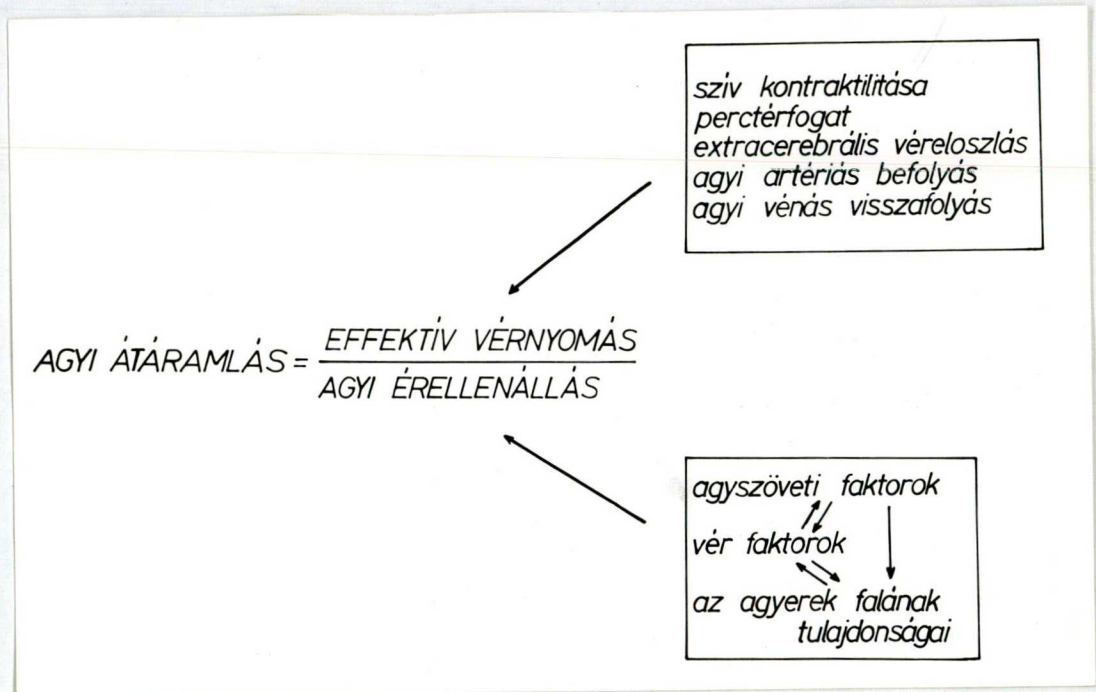
- I. Pathológias agykeringési modell előállítás a feji nagyerek /artéria carotis communis, artéria vertebrális/ lekötésével.
- II. Agykeringésre ható szerek összehasonlító vizsgálata az agymodellel.
- III. Egyszerű módszer létrehozása agykeringésre ható szerek tesztelésére.
- IV. A modell alkalmazása éber állatra.

AZ AGYKERINGÉS FIZIOLÓGIÁJA ÉS PATHOFIZIO- LÓGIÁJA

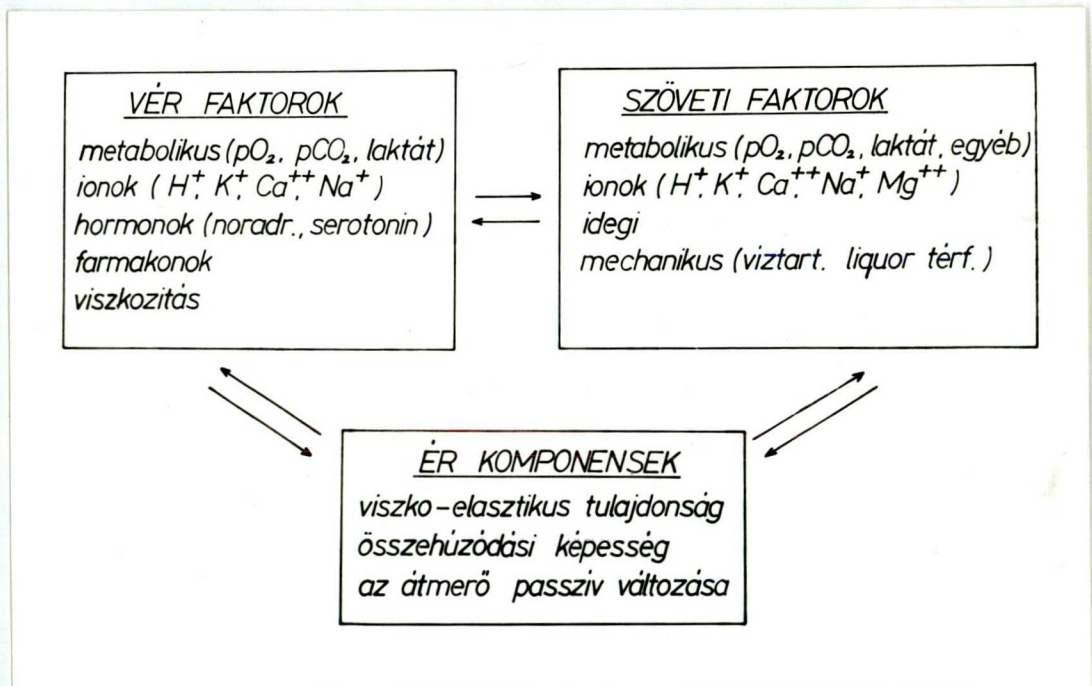
Az agykeringés zavarainak előidézésében számos olyan tényező játszik közre, mely más szerveknél nem található meg. A merev koponyacsontban létrejövő nyomásváltozások az agyi véráramlást nagymértékben befolyásolják. Az agyerek falai más szervek ereihez viszonyítva sokkal kevesebb izomelemet tartalmaznak, így az agyszöveti oedema is nagyobb jelentőséggel bír a szöveti perfúzió tekintetében.

Az agy vérkeringésének szabályozásában két rendszer játszik szerepet /1. ábra/. Egyik rész az effektív vérnyomást, vagy agyi perfúziós nyomást, a másik rész az agyerek ellenállását befolyásolja, mely utóbbi szöveti és vérfaktorokat tartalmaz. Az érellenállás összetevőit részletesebben a 2. ábra mutatja. Az ábrák áttekintést adnak arra vonatkozóan is, hogy kóros folyamatok vagy gyógyszerek milyen sokféle úton befolyásolhatják, károsíthatják, vagy javíthatják az agykeringést.

Az agyerek autoregulációja - vagyis azon képessége, hogy bizonyos határok közt a perfúziós nyomás változása ellenére is konstans áramlást tart-



1. ábra Az agyi átáramlást szabályozó rendszerek.



2. ábra Az agyi érelleállást meghatározó tényezők.

son fenn - igen jó. Az autoreguláció biztosíthatja egyrészt az agy állandó oxigénnel, glukózzal és egyéb essenciális anyagokkal való ellátását, másrészt az agyi kapilláris nyomás normális szintjét. Az alsó és felső határon túl az áramlás már passzive változik a vérnyomás függvényében. Az alsó határt az arteriolák maximális tágulata jelzi, további nyomáscsökkenés már áramlás csökkenést eredményez. A felső határt a maximális rezisztencia állapota jelzi. Ezeket a határokat különböző faktorok - krónikus hypertenzió, a sympathikus idegrendszer aktivitásának szintje - befolyásolhatják ill. eltolhatják. Az autoreguláció számos esetben károsodik, vagy megszűnik: különböző eredetű hypercapnia, a hypoxia különböző formái, diabetes mellitus, carotis ligatura vagy érspazmus, a koponyán belüli kóros elváltozások szinte minden formában /embolia, ischaemia, tumor/. Következésképpen az agy autoregulációja érzékeny, sérülékeny mechanizmus, így számos kísérleti beavatkozás során károsodhat.

Az agykeringés és a vérgáz tenziók
összefüggése

Számos kísérlet bizonyítja, hogy az agyi érreaktivitás CO_2 érzékenysége lokális, intrinsic tulajdonság. Az artériás pCO_2 növekedésére bekövetkező arteriola tágulat a rezisztencia ereket körülvevő miliő pH-jának csökkenése révén jön létre, vagyis az érreaktivitást főleg az extravasculáris pH változás szabályozza /Betz, 1973; Harper és Bell, 1963/. Metabolikus acidózis vagy alkalózis csak károsodott vér-agy gát esetén befolyásolja az agyi átáramlást /Harper és Bell, 1963/.

Hypercapnia alatt a sziv és a perifériás erek reaktivitása csökken a sympathomimetikus aminok iránt. Hasonló jelenséget írtak le az agykeringésben is. A pia arteriolák noradrenalin érzékenysége jelentősen csökkent, ha a szert savanyu liquorba adták /Wahl és mtsai, 1972/. Ezek az eredmények a "kettős hatás" hipotézishez vezettek /Harper és mtsai, 1972; Olese, 1972/, mely szerint az agyi erek hypercapniában közel maximálisan dilatáltak, így a sympathikus érszűkítő hatás nem tud érvényesülni.

A CO_2 érzékenység bizonyos mértékben függ a

vérnyomástól is. A nagyerek kísérletes lekötése, vagy spazmusa csökkenti a CO_2 érzékenységet, mivel enyhe hypotenziót okoz /Harper és Glass, 1965/. Extrém hypotenzió megszünteti a CO_2 érzékenységet.

Az agyerek CO_2 -ra bekövetkező ingerválasza közvetlenül összefügg az agy nyugalmi oxigén fogyasztásával /Fujishima és mtsai, 1971/. Az agy oxigén kínálatát befolyásolja: a belélegezett levegő oxigén koncentrációjának változása, a Hb koncentráció változása, az artériás oxyhaemoglobin disszociációs görbájének eltolódása, a keringés megváltozása. A normális átáramlást fenntartó tényezők egyuttal elősegítik az agyszövet oxigén nyomásának állandó szinten tartását. Viszont az ischaemiára jellemző alacsony perfuziós nyomáson és extrém hypercapnia esetén az agy az alacsony átáramlás miatt kerül hypoxiás állapotba /ischaemiás hypoxia/.

Az agyszövet oxigén tenzióját jól tükrözi a véna juguláris interna oxigén nyomása és egyben a legkönnyebben az utóbbi révén mérhető, ill. jellemezhető az agyi hypoxia. A kritikus érték 20 Hgmm körüli vénás oxigén nyomás, ez alatt kóros EEG jelek és klinikai szindrómák keletkeznek /Lassen, 1959/. Míg a különböző eredetű hypoxiás

állapotokban kifejezett lactacidózis van az agyszövetben, és emelkedik az átáramlás, hypocapnia esetén csak mérsékelt áramlásnövekedés jön létre /Siesjö és Nilsson, 1971/.

Az utóbbi években végzett kísérletek azt mutatják, hogy az agy könnyebben viseli el a normális vagy annál alacsonyabb pCO_2 -vel jellemzett hypoxiás hypoxiát, mint a hypercapniával jellemzett ischaemiás hypoxiát /McMillen és Siesjö, 1972/.

Hypercapnia alatt az agy sérülékenyebb, mint hypocapniában. Ez magyarázható azzal, hogy az agy ilyen körülmények között magasabb artériás oxigén tenziót /kinálatot/ igényel, vagy magyarázható a heterogén perfúzióval, amikor is egyes területeken kritikusan alacsony a perfúzió, máshol viszont a normális feletti. Az utóbbi magyarázat a valószínűbb.

Ismeretes, hogy a megnövekedett artériás széndioxid nyomás jobbra tolhatja az oxyhaemoglobin disszociációs görbét. Így hypercapnia alatt magasabb artériás oxigén nyomáson nagyobb a deszaturáció, mint normo- vagy hypocapnia alatt. Ez magyarázhatja azt, hogy állatkísérletekben hypercapniában magasabb artériás oxigén nyomáson, hypocapniában viszont már alacsonyabb artériás oxigén nyomáson nő az agyi átáramlás.

Az agyerek vegetativ beidegzéséről

/Edvinsson, 1977/

A nagy artériák és a pia arteriolák cholinerg és adrenerg beidegzéssel is rendelkeznek. Az intra-parenchimális arteriolák sympathikus beidegzése még nem teljesen egyértelmű. Ugyancsak vitatott az agyi kapillárisok noradrenerg beidegzése.

Ma még nem teljesen ismert, hogy a biogén aminok és precurzorai milyen mértékben képesek átjutni a vér-agy gáton és az sem, hogy ez utóbbi védi-e vajon az agyi rezisztencia erek simaizomzatát a keringő biogén amin hatásoktól. Tudjuk, hogy a különböző aminok különböző mértékben jutnak át a barrieren.

A hypertenzió és egyéb kóros körülmények át-törhetik a gátat, amely így például megváltoztatja a kísérleti eredményeket. Több megfigyelés alapján valószínűsíthető, hogy a catecholaminok a β -adrenerg receptorokon keresztül stimulálják az agyi anyagcserét, módosítják az autoreguláció mechanizmusát. Az agyi metabolizmus és a keringés közötti kapcsolat még nem teljesen tisztázott.

AGYI ÁRAMLÁS MÉRÉSÉRE ALKALMAS MÓDSZEREK ÉS ALKALMAZHATÓSÁGUK

Az idők során igen nagyszámu eljárást dolgoztak ki az agyi keringés mérésére, amelyek részletes ismertetésével és értékelésével számos közlemény foglalkozik /Lassen és Olesen, 1974; Posner, 1972/. Erről a témáról munkámban csupán rövid, az eljárások elvét kihangsúlyozó áttekintést szeretnék adni.

In vitro modellek

Az izolált agyi ereken /a pia artériái, ill. az artéria basilaris/ végzett vizsgálat - mentes az egész szervezeten érvényesülő komplex hatásoktól - a különböző receptormechanizmusok tisztázására a legalkalmasabb, ma egyre szélesebb körben használt módszer. Segítségével sikerült sokféle gyógyszerreceptort, ill. - adrenerg receptorokat a pia artériákon azonosítani /Edvinsson, 1975/.

Előnye az in vivo modellekkel szemben, hogy kiszámítható, ill. létrehozható a gyógyszerhatás kifejlődéséhez szükséges agonista receptor kötődés.



A pia erek kaliber ingadozásának re-
gisztrálása

Mai ismereteink szerint talán a legkorszerűbb eljárás a feltárt agyfelszínen fotometriásan vagy televíziós kamerával az agyerek átáramlásának regisztrálása a pia artériáinak kaliber ingadozása révén. Ez azonban nem azonos az agyszövet vérkeringésével. Előnye, hogy in situ a feltárástól eltekintve nincs nagyobb beavatkozás. A módszer hibalehetőségei, hogy az agykeringés autoregulációjának működése belejátszik a megfigyelésekbe. Egy szisztémás hypotenzív vagy presszor anyag adásakor a pia artériák átmérőjének változása alapján nehéz elkülöníteni a direkt érhatásokat az általános hatásoktól. Bizonyos kóros körülmények között - mint megnövekedett intracraniális nyomás, carotis lekötés, bizonyos szelektív, a nagyereket szűkítő vasokonstriktor szerek /pl. serotonin/ adása után ezzel a módszerrel a vérnyomás állandósága ellenére is hamis eredményt kaphatunk. Kombinálása televíziós /kép-szétválasztó/ technikával /Baez, 1966/ ill. mikropunkciós eljárással /Betz, 1973/, lehetőséget ad "in situ" az érkaliber ingadozások gyors, pontos, a környező miliő ionváltozásaira, ill. külön-

böző vegetatív hatásokra létrejött változások regisztrálására /Kuschinsky és Wahl, 1974; Wahl és mtsai, 1970/.

Izolált perfundált agy

E preparátumon az általános keringési, hormonális, metabolikus, reflexes hatásoktól mentes, a természetes közegbe ágyazott, az agyszövettel összefüggésben álló erekre gyakorolt hatások vizsgálhatók. A módszer hibája, hogy a kollaterálisok leköttése nagy sebészi beavatkozást igényel, ezáltal egyes területek vérellátása abnormálisan megnő, hyperperfúzió lép fel /Geiger és Magnes, 1947/, ez viszont az autoregulációt károsítja. E hatások összességükben hypoxiás állapotot hoznak létre. A carotis internán történő beavatkozások rontják az agykeringés fiziológiáját, reagálóképességét /Harper és mtsai, 1972/. Emellett nem kívánt a mikroembolizáció, az agy csökkent funkcionális aktivitásának /Betz, 1973/, és extracerebrális keringésével történő kontaminációinak a lehetősége.

Vénás kifolyás mérése

/Green és Denison, 1964; Rapela és Green, 1956/

Az intracraniális vénás rendszer anatómiájának alapján arra következtettek, hogy a sinus sagittálisból és a sinus rectusból nyert vér az intracraniális rendszert képviseli. Az extracraniális vénás keringés a sinus laterális és vv. emissariae-n keresztül folyik. Ezen megfigyelések alapján mérték a vénás kifolyást a sinus sagittalis és sinus rectus találkozásánál vett vérből a sinus laterális és a vv. emissariae lekötése után.

Hibája, hogy az extracraniális kollaterálisok elzárása nehéz feladat, valamint a nyert vénás vérből nehéz megállapítani, hogy mennyire reprezentálja az agyból elfolyó vért /a confluens sinuum vére csak 50-60 %-ban származik az agyból/.

Elektromágneses áramlásmérés

Alkalmazása széles körben elterjedt /Cappelen és Hall, 1967; Gordon, 1971/. Az artériára vagy a vénára helyezett elektromágneses áramlásmérő fej az éren átáramló vér sebességét méri. A módszer hibája, hogy nem a szerv szöveti vérellátását méri, hanem az artériás odafolyást. Ha a véráramlás valamely

szövetrész vagy a szerv előtt rövidre záródik, úgy változatlan befolyás ellenére az ellátandó szöveten keresztül kevesebb vér áramlik át, és hamis eredményt kapunk. Ezen kívül nagy sebészi feltárást igényel, és a kiterjedt kollaterális hálózattal rendelkező kísérleti állatok esetén megbízhatatlan az agykeringés jellemzésére.

Mérés radioaktív mikrogömböcskékkel

/Stone és mtsai, 1963/

A Sapirstein /1962/ féle bolus frakcionálási elven alapul, azaz ismert mennyiségű radioaktív jelzőanyag beadása után mérik az agy különböző régióiban a jelző anyag koncentrációját, amely a szöveti vérellátással arányos. Ha a kapillárisok átmérőjének megfelelő nagyságu, radioaktív jelzéssel ellátott műanyag mikrogömböcskéket használunk, azok a kapillárisokban fennakadva a kapilláris keringést tükrözik.

A módszer előnye, hogy kizárja az extracerebrális érintettséget, minimális sebészi beavatkozást igényel, de a post mortem meghatározás csak egy adott időpontról ad képet.

Autoradiográfia

/Reivich és mtsai, 1969/

Szabadon diffundáló izotóp intraartériás injekciója, ill. az állat leölése után fotometriásan mérik a jelző anyag koncentrációját. A vizsgálandó agyszeleteket röntgen filmre helyezve, megfelelő expozíciós idő után mérhető a sötétedés mértéke, mely arányos a szöveti véráramlással. A módszer előnye, hogy az agyi véreloszlásról igen pontos topográfiai képet ad. Hátránya, hogy csak post mortem, egyszeri mérési lehetőséget nyújt, és az expozíciós idő is hosszú.

Vértérfogat mérésen alapuló módszerek

Indikátor higitásos módszer, melynek alapja az agyszövet perfúziója és az átlagos áthaladási idő közötti összefüggés:

$$F = \frac{V}{t}$$

F = átfolyás /ml/min/

V = agyi térfogat /ml/

t = átlagos áthaladási idő /min/

Hibalehetőségei, hogy az átlagos áthaladási idő nem egyenesen arányosan változik a véráramlással /parabola típusú összefüggés/ /Jennett és Rowan, 1971/. Az intracraniális vértérfogati áramlás-változások nélkül is nagymértékben változhat /pl. hydrocephalus tumor/.

A szöveti oxigén tenzió, továbbá az agyi
/A-V/ O₂ differencia mérése

Mindkettő a szöveti áramlás indexeként alkalmazható paraméter /Krog, 1963; Strandgaard és mtsai, 1973/. Ha az agyi oxigénfogyasztás /CMRO₂/ nem változik, az /A-V/ O₂ differencia reciproka lineáris összefüggésben van az áramlással /Gibbs és mtsai, 1936/.

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times \text{/A-V/ O}_2$$

CMRO₂ = agyi O₂ fogyasztás

CBF = agy szöveti perfúzió /ml/min/100 g/

/A-V/ O₂ = arteriovenosus oxigén tartalom különbsége

A klinikai alkalmazás feltételei:

a./ CMRO₂ állandósága,

b./ a vénás vér ennél jobban reprezentálja az agyi vénás értékeket.

Különböző kóros állapotok megváltoztatják az agy anyagcseréjét /insulin coma, diabetes coma, anaesthesia, agyi trauma, különböző hypotenzív állapotok, hypoxiás hypoxia /Purves, 1972/. Kísérleti állatoknál és embereken is az anaesthesia legtöbb formája látszólag kizárja az /A-V/ O_2 differencia szöveti perfúziós indexként való alkalmazását /Schmidt, 1945/.

Szöveti áramlás mérése fűtött thermo-
elemmel /Betz, 1968/

A módszer lényege, hogy egy adott szövet hővezető képessége függ a szöveti áramlás értékétől. Ha egy szövet két közeli pontja közötti hőmérséklet különbséget úgy mérjük, hogy az egyik mérési pont környezetét elektromosan fűtjük, akkor a kialakuló hőmérséklet differencia a szöveti áramlás növekedésével csökken.

Ezen egyszerű módszer hátrányai:

- a./ A fűtött thermoszonda nagy traumát okoz, ami maga is megváltoztatja a szöveti cirkulációt.
- b./ A módszer nem ad abszolút mérési eredményt, nem is hitelesíthető.
- c./ Időben távoli relatív mérések már nem hasonlíthatók össze.

Fick elven alapuló clearance módszerek

A szöveti áramlás szaturáció-deszaturáció alapján történő meghatározásának lényege az, hogy az érpályába juttatott, penetrációra képes marker-anyag szövetekben való felhalmozódásának, ill. eltűnésének sebessége a szöveti áramlás növekedésével nő. A Fick elv alapján kimutatható, hogy szerencsés esetben a marker anyag szöveti koncentrációja deszaturáció alkalmával monoexponenciális függvény, melyből a szöveti áramlás értéke a következőképpen számítható:

$$F = \frac{\ln 2}{t \cdot 1/2}$$

ahol az F a szöveti áramlás értéke egységnyi tömegű /pontosabban térfogatu/ szövetre vonatkoztatva, $t \cdot 1/2$ pedig a deszaturációs görbe méréssel kapott felezési ideje.

A módszert N_2O -gázt használva Kety alkalmazta /Kety és Schmidt, 1948/. Elve, hogy egy szerv által időegység alatt felvett jelző anyag mennyisége arányos a szervben átáramló vérmennyiséggel és a jelző anyag artériás-vénás koncentrációjának különbségével.

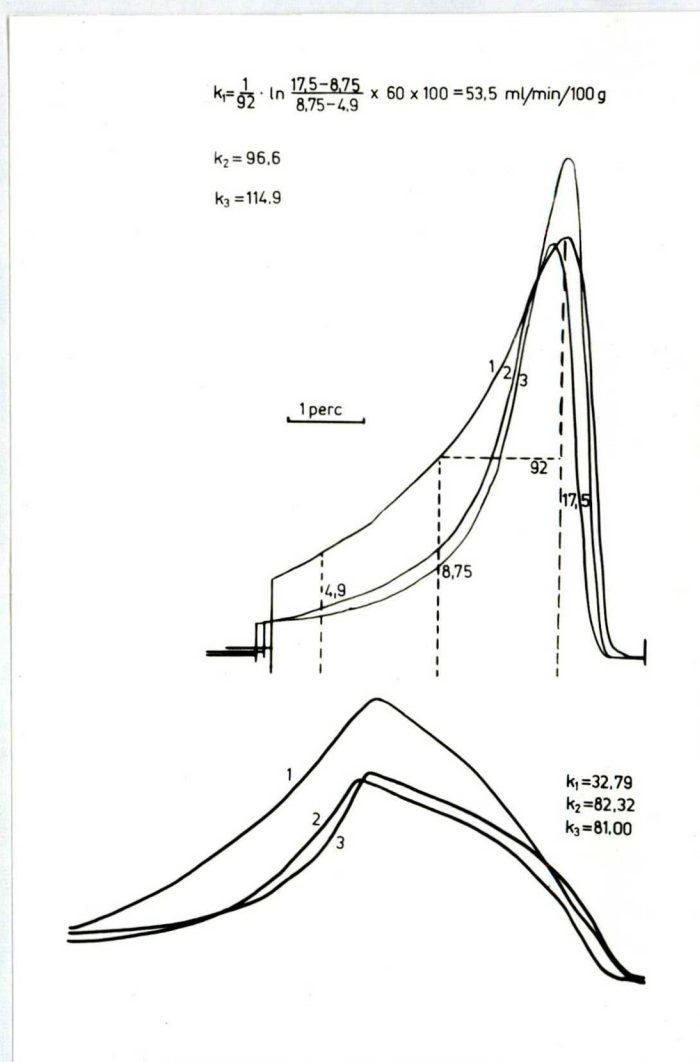
Hátránya, hogy nagymennyiségű vért igényel, és bizonyos kóros állapotokban a szaturációs fázis lelassulása miatt a ténylegesnél alacsonyabb értékeket mérhetünk.

Ezen módszerek közé sorolható radioaktív jelzőanyagok Xe^{133} és Kr^{85} alkalmazása az agyi keringés mérésére /Lassen, 1966; Lassen és Ingvar, 1961/. Mindkét módszer külső detektálással végezhető méréseket ad. Jellemző, hogy több szövetféleség áramlásértékei összegeződnek, az egyes rétegekre kapott értékek nem különíthetők el.

H_2 polarográfiás módszer /Aukland és Bower, 1964/

A szöveti parciális H_2 nyomás, a pH_2 , folyamatosan mérhető polarográfiás módszerrel. A meghatározás elve a következő: kis felületű Pt anódból és nem polarizálódó nagy felületű Ag katódból álló polarográfiás áramkörben folyó áram erőssége - az un. diffúziós határáram - 0,2 volt polarizációs feszültség mellett egyenesen arányos a Pt anód környezetének parciális H_2 nyomásával. Kísérleteimben néhány század mm^2 felületű, üvegbe forrasztott Pt anódokat ültettem a kísérleti állatok agykérgébe

a jobb és bal gyrus suprasylvius anterior, ill. a jobb és bal gyrus suprasylvius medius területén.
/4. ábra/. A katódként szolgáló néhány cm^2 felületü



3. ábra H_2 polarográfiás módszerrel regisztrált clearance görbék és az áramlás-értékek kiszámítása.

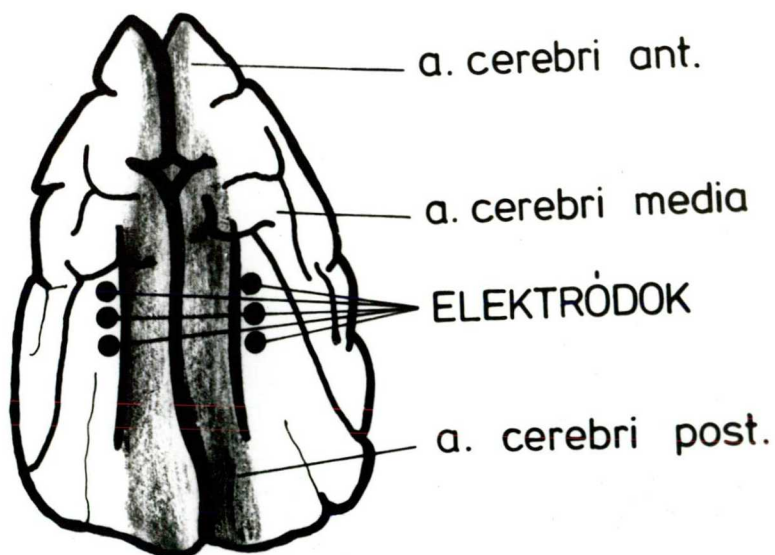
Ag katódot az állatok nyelve alá helyeztem. Szaturáció alkalmával kb. 5 % H_2 tartalmu levegőt léle-

geztettem be a kísérleti állatokkal.

Intézetünkben kidolgozott módszer szerint -
mellyel a meghatározási idő kb. negyed részére
csökkenthető - a szöveti áramlás a következő kép-
let alapján számítható:

$$F = \frac{1}{\Delta t} \ln \frac{I_0 - I_1}{I_1 - I_2}$$

ahol az F a szöveti áramlás, I_0 , I_1 , I_2 pedig az
egyenlő Δt időnként regisztrált áramerősség a pola-
rográfiás mérőkörben, mely a H_2 szöveti parciális
nyomásának lineáris függvénye /3. ábra/.



4. ábra Az agykérgi keringés regisztrálásához
beültetett elektródok helye kutya agy-
féltekéinek területén.

A H_2 deszaturációs mérések előnye a következő:

- a./ Abszolút értéket ad a szöveti áramlásra.
- b./ A mérés néhány mm^3 térfogatu szövet áramlási értékét adja.
- c./ Az elektródok csak kicsi traumát okoznak.
- d./ A mérések 5-10 percenként ismételhetők.
- e./ Az elektródák hosszú napokig megtartják érzékenységüket.
- f./ Nem igényel bonyolult, drága mérőberendezéseket /pl. nukleáris műszereket/.

A mérés hátrányai:

- a./ Nagyon gyors áramlási változások nem követhetők vele.
- b./ $10\text{ ml min}^{-1}\text{ g}^{-1}$ áramlási érték alatt hibás eredményt ad.
- c./ Felszíni pontokra hibás eredményt ad.

KISÉRLETES AGYI INSUFFICIENCIA ELŐÁLLITÁSA

Emberekben egy agyi ér elzáródása nagyon különböző következményekkel járhat. Sok esetben egy érterület elzáródása a teljes agyi funkcióban nem okoz zavart, míg más esetekben súlyos funkcionális és strukturális károsodások keletkezhetnek. Állatkísérletekben az egyik oldali carotis elzáródása átmeneti, és nem jelentős elváltozást hoz létre az agyműködésben, míg más esetekben az egész féltekére kiterjedő infarktus jön létre. Willis /1664/ már igen korán felismerte ezt a tényt, és ebből a különböző anasztomózisok meglétére következtetett az agyalap területén. Több mint 20 éve folynak a kutatások, melyek ezen anasztomózisok működését vizsgálják különböző véráramlás mérési technikákkal. Az eredmények azt mutatják, hogy egy-egy agyterület kollaterális ellátása nagyon változó.

Kutyán és macskán a carotis artéria hirtelen elzárásával mindkét féltekén gyorsan csökkenő átfolyást regisztráltak lokális agyi áramlás mérésével mindkét hemisphera cortikális régiójában. Ez az átfolyáscsökkenés átmeneti volt és lassan a kiindulási érték fölé emelkedett. A lokális agyi véráramlás emelkedése individuális különbségeket mutatott. Az

occlusióval ellentétes oldalon az átfolyás valamivel a kontroll érték fölé emelkedett, míg az azonos oldalon elérte a kezdeti értéket vagy ez alatt maradt /Betz és Schmal, 1966/. Az occlusio után két fő faktor határozza meg a szövet sorsát:

- 1./ A meglévő kollaterálisok száma és térfogata.
- 2./ Az az idő, mely az occlusió vagy erek leszűkülése után a kollaterális erek kifejlődéséhez szükséges és mely a megfelelő vérellátás fokozatos helyreállításához vezet.

Bunce /1960/ kutyákon lekötötte az egyik vagy mindkét oldali carotis communist és vagy az egyik vagy mindkét artéria vertebrálist. A négy nagyér lekötése után az állatok rossz fizikai állapotba kerültek. Három nagyér /2 carotis communis, 1 artéria vertebrális/ lekötése nem okozott súlyos változásokat. A nagyerek lekötése tehát nem összeegyeztethetetlen az élettel és a kialakuló kollaterális hálózat elegendő az élet fenntartására. Hasonló eredményeket kaptak majmokon is /Anthony és mtsai, 1963; Symon és Ross-Russell, 1971/.

Nyulakon is megfigyelték a kollaterális hálózat kialakulását /Lowe, 1962/, az arteria retinális nyomásának mérésével és az agyerek kontrasztanyagok feltöltésével. Sem az artéria carotis sem az arté-

ria vertebrális leköttése nem okoz tartós ischaemiát az erek ellátási területén. Több szerző hangsúlyozza a szisztémás vérnyomás szerepét /Thompson és Smith, 1951; Kong és mtsai, 1967/.

Az agyfelszínen - vékony platina elektródokkal mért lokális O_2 nyomás - egy artéria cerebri media leköttésének hatására az ér ellátási területén gyorsan csökken. A csökkenés nem homogén - az alacsonyabb pO_2 -t mutató területeken belül magasabb értéket is találtak. A környező kollaterális hálózat az alacsony szöveti áramlással rendelkező helyekre magas O_2 tartalmu vért szállít /Neumann és Betz, 1970/. Nemcsak az O_2 nyomás, de az átfolyás mértéke is különböző ezeken a területeken, legalábbis az occlusiót követő pár percben. Heparinozott állatokon az ischaemiás terület keringésének megjavulására nagyobb az esély /Smith és mtsai, 1969/.

Ha egy agyi eret leköttés után kis idő múlva felengedünk reaktív hyperaemia jön létre. Ebben a fázisban a normális fölé emelkedik az átfolyás és egyuttal emelkedik a károsodott területről elfolyó vénás vér O_2 nyomása is /Feindel, 1968; Blair és Waltz, 1970/. Rövid occlusiós periódus után a reaktív hyperaemia néhány percen belül visszatér a

normális átfolyási értékre. A hosszantartó occlusió hatásaira, pl. az apoplexia után néhány nappal is megfigyelhetők reaktív hyperaemiás területek és fókális elváltozások; fókális hyperaemia, fókális ischaemia és vasoparalysis. Az érintett területeken az autoreguláció jelentős ideig megszűnik /Lassen és Paulson, 1969; Symon és mtsai, 1972/ vagy károsodik /Fein, 1973; Sengupta és mtsai, 1973/.

Az agyi érsclerosis modellezése igen nehéz feladat az emberi és állati agy között fennálló anatómiai különbségek miatt. Az egyes állatfajok között is jelentkezik eltérés. Kutyan és macskán az agy 70 %-ban az arteria vertebrálisokból kapja vérellátását, 30 %-ban pedig az arteria carotis communisból /Bralet és mtsai, 1977/. Emberen ez az arány 10 ill. 90 %, az agyi vérellátásban a carotis externa ág is jelentős szerepet játszik. Nyul és majom esetén az emberi viszonyokhoz hasonlóan az agyat főleg a carotis interna látja el. Az emberi klinikai állapotoknak megfelelő modellt - melyen a különböző agyi érelváltozások vizsgálhatók lennének - eddig csak idős sertéseken sikerült létrehozni /Luginbühl, 1966; Rafcliffe és mtsai, 1970/. Ugyanakkor ezeken az állatokon az áramlásmérés igen sok nehézséget

okoz. A fentiek alapján klinikai problémák interpretálása tekintetében minden agyi ischemiás modellt bizonyos fenntartással kell fogadnunk.

Az agy-érrendszeri betegségek kezelésének
általános szempontjai

A cerebrovasculáris megbetegedésben szenvedő betegek nagy többségében egészében vagy lokálisan csökkent az agyi áramlás. A vérátáramlás csökkenése alacsony szubsztrát felhasználásához, ill. a savanyu anyagcsere végtermékek felszabadulásához vezet. Tartós fennállása esetén neurológiai defektusok keletkeznek, amelyek egy ideig reverzibilisek, amíg a károsodott terület áramlása megtartott. Az ischaemiás agyterületen nő a tejsav termelés, az agyszövet oedémássá válik, amely utóbbi növeli az intracraniális nyomást, így az amugy is elégtelen áramlást tovább rontja és előbb utóbb a kapillárisok elzáródásához vezet.

A kezelés célja, hogy megszakítsa ezt a "circulus vitiosus" egyrészt az áramlás és a szubsztrát felhasználás növelésével, az aerob glykolitikus ut megtartásával, másrészt az anyagcsere-termékek eltávolításával /Meyer és mtsai, 1971/.



A vasoaktiv szerek agykeringési hatásainak tanulmányozása során sok eltérő és egymásnak ellentmondó adat született. Ezek részint a metodikai különbségekre vezethetők vissza, részint arra, hogy nagyon sok, változásnak alávetett tényező módosítja egy szer hatását az agykeringésre: a szer adagolásának módja, a vérnyomás, az artériás széndioxid nyomás, az anaesthesia szintje, az agy funkcionális aktivitása vagy hőmérséklete, az állat általános állapota stb.

Sokszor nehéz eldönteni, hogy egy szer elsődlegesen közvetlenül az agyi erekre hat, vagy másodlagosan, pl. a vérnyomást vagy az artériás széndioxid nyomást módosítja /Regli, 1971/.

További problémát jelent, hogy a legtöbb farmakológiai vizsgálat normális agykeringésű állatokon történik. Ugyanakkor a keringési zavarok therápiás befolyásolása esetén számolnunk kell a károsodott érterületek kóros reaktivitásával. Többféle kóros körülmény is az autoreguláció csökkenéséhez vagy teljes elvesztéséhez vezet. Így egy értágító szer hatására az ép területen létrejövő vasodilatáció tovább rontja a már károsodott terület áramlását, mivel a vér a csökkent ellenállású területek felé áramlik - "steal phenomenon".

Ilyen paradox hatást fejt ki pl. a széndioxid /a legjobb agyi értágító/ és a papaverin is - a legújabb kutatások szerint - tehát inkább rontja az agyi ischaemiát.

Ennek ellenére bizonyos "értágító" szerek alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban. Hatásuk részben úgy magyarázható, hogy normál területek fokozott áramlása megszünteti a károsodott területen a keringés stagnálását, másrészt a szerek javíthatják a károsodott erek autoregulációját, így aktiv értágulatot hoznak létre. A különböző érterületek eltérő intravasculáris nyomása kedvezőbben alakíthatja a perfuziót a passzív, stagnáló területek felé. Az anyagcsere sebesség növekedése szintén fokozza az áramlást. Az anaerob anyagcsere javulása, a cAMP szint növekedése /pl. phosphodiesteráz gátlás révén/ szintén javíthatja az állapotot/ /Kárpáti és Szporny, 1976/.

A csökkent agyi vérellátás farmakológiai javítására többféle próbálkozás történt:

- 1./ A keringő vér volumenének növelése, a vér viszkozitásának csökkentése. /Ép szívnél cseppinfúzióban hypertóniás oldatot adva a perctérfogat megnő, aminek következtében az agyi véráramlás átmenetileg fokozódik. A nagy mo-

lekulasulyu dextrán ma is az egyik leghatásosabb keringésjavító./

- 2./ Erélyes vasodilatátor és vérnyomásnövelő szer egyidejű alkalmazásánál az általános értágító vérnyomást csökkentő hatása elmarad, vagy enyhül, így az agyi vasculáris rezisztencia csökkenését az agyi véráramlás növekedése kíséri.
- 3./ Legjobb megoldás olyan vasodilatátorok alkalmazása, amelyek jelentős vérnyomás csökkenést nem okoznak, nem befolyásolják károsan a vérkeringést, de ugyanakkor jelentősen csökkentik az agyi vasculáris rezisztenciát /Cavinton, Devincan/.

AZ AGYKERINGÉS MÉRÉSÉNÉL HASZNÁLT SZEREK

Papaverinum hydrochloricum

Direkt az érfal simaizomzatára ható szerek klasszikus képviselője. Nagyon sok állatkísérletes és humán beteganyagon végzett vizsgálat szól pro és kontra a papaverin hatásosságát illetően.

Régóta ismeretes, hogy i.v. adva fokozza a CBF-t /Sokoloff, 1959/ és ICP-t. Meyer és mtsai /1971/ per os adva majmoknak, enyhe CBF emelkedést tapasztaltak. Klinikai beteganyagon vizsgálva intravénás adása fokozta az agyi oxigén kínálatot /Meyer és mtsai, 1965/. Akut ischaemiás attackban szenvedő betegeken i.v. adva 18 %-os CBF növekedést eredményezett. A normál és az ischaemiás területen egyaránt fokozta az áramlást /McHenry és mtsai, 1970/. Kutya izolált artéria basilárisán, coronárián és artéria mesenterica csikon dózis függő relaxációt okoz /Toda, 1974/. Értágító hatása ellenére emberen és állatkísérletben egyaránt tapasztaltak paradox CBF csökkenést közvetlenül CO₂ inhaláció után /Betz és Schmal, 1966; Regli és mtsai, 1971/. A papaverin a phosphodiesterase gátlása révén a cAMP szint növelése által dilatálja az ereket. Hatása

különbözik a CO₂-étől, így míg arterioscleroticus betegeken a papaverin fokozza az áramlást, a CO₂ csökkenést okoz /Simaan és Aviado, 1976/. Ugy lehet, hogy a vizsgáló eljárások hibalehetőségei következtében sokkal gyakoribb a papaverinre bekövetkező "steal" mint az kimutatott.

Cavinton /vinpocetinum, apovincaminsav-
-etilészter/

Eredeti magyar molekula a vinca alkaloidok agyértágító hatásának felismerése alapján szintetizálták.

A Cavinton helyzetéről szemléletes áttekintést a cerebrovasculáris zavarok kezelésében ad Forgács L. közleménye /1976/. A Gyógyszereink c. kiadványban Braun P. igen jó összefoglalóját adja a Cavinton irodalmának /Braun, 1979/. Ebből idézve, a szer alkalmazása vasculáris rezisztencia csökkenést, értágulatot, áramlás fokozódást vált ki az agyban. A keringés fokozódása az artériás fázisra esik, de az értágulat a kapillárisokra is kiterjed, amit a nutritív áramlás növekedése jelez. Keringési hatásain kívül fokozza az agysejtek oxigén fogyasztását, ezzel egyidőben csökken az agy vénás oxigén tartalma, nő az /A-V/ O₂

különbség és jelentősen fokozódik az artériás vérből az oxigén extrakció. Anyagcsere hatásai anabolikus irányúak, növeli a védekezést a káros keringési hatásokkal /pl. hypoxia/ szemben. Az anyagcsere folyamatok befolyásolása a szénhidrát szubsztrátok és ATP-szint fokozódásának tulajdonítható. Gátlja a thrombocyta aggregációt /Biró és mtsai, 1976; Pálosi és Szporny, 1976/.

CH-102 jelzésű vegyület

Korábban HE-165 jelzéssel ellátott, a Chinoi Gyógyszergyár vegyészeivel intézetünkben kifejlesztett izokinolin származék. Altatott, spontán légző kutyák artériás vérnyomását 0,05-0,2 mg/kg i.v. dózisok közepesen csökkentették, míg a kontraktilitást és a szivmunkát kissé növelték. A szivmunka növekedése a szivfrekvencia fokozódásának tulajdonítható. A totális perifériás ellenállás és a pulmonáris rezisztencia a szer jelenlétében csökkent. A vegyület hosszan tartó, dóziszfüggő coronária átfolyás növekedést váltott ki. A femorális átfolyás is megnőtt és a myocardiális O_2 fogyasztás enyhén emelkedett. Coronária occlusió után megnövelte az ischaemiás terület vérellátását.

Akut toxicitási vizsgálatok alapján a papaverin derivátum No-Spa-nál, melyet angina pectorisban elterjedten alkalmaznak kedvezőbbnek bizonyult, és a számított therápiás index is jobb a fenti vegyületénél.

Magasabb dózisokban a légzési frekvenciát és légzési térfogatot jelentősen megnövelte éber nyulakon, főleg morphinnal gátolt légzés esetén. E tekintetben aktivabbnak tűnik, mint a Spiractin, és a Lobelin /Csordás és mtsai, 1976/.

Az anginás modellen /Szekeres és mtsai, 1976/ mind a hypoxiás ST elevációt, mind a laktát felvétel csökkenését képes megelőzni. Más módszerekkel elemezve a hatás mechanizmusát, a szer fokozza a myocardium nutritív keringését és pozitív metabolikus hatásai vannak /Szekeres, 1977; Csik és mtsai, 1978/.

KISÉRLETI RÉSZ

I. PATHOLÓGIÁS ÁLLAPOT ELŐÁLLÍTÁSA

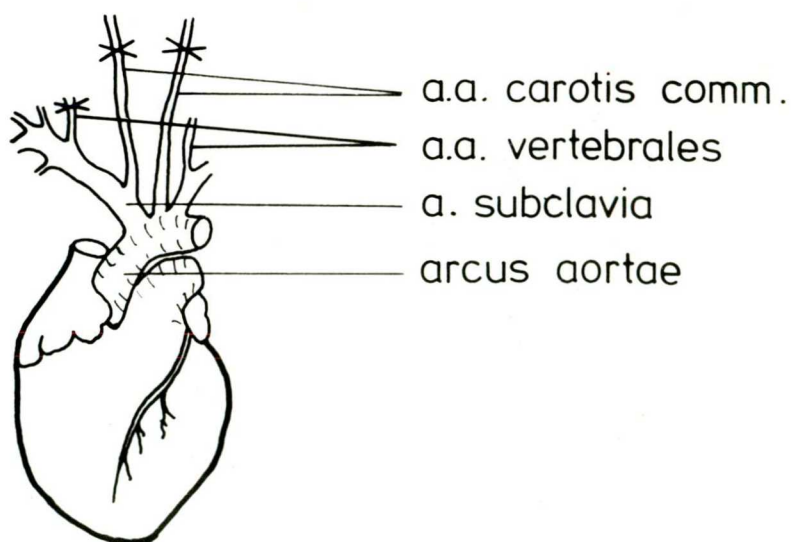
Kísérleti eljárás:

Mindkét nemű korcs kutyákat használtam. Az állatokat 25 mg/kg intravénásan adott Nembutállal altattam. A fejet sztereotaxikus készülékben rögzítettem, majd median sagittalis metszésből feltártam a koponyatetőt. Fogászati furóval kb. 1 mm átmérőjű lyukat furtam az elektródok helyének megfelelően. 100 μ átmérőjű, üveg szigetelésű platina-iridium ötvözetből készült elektródokat szurtam a kéregbe, a jobb és bal gyrus suprasylvius anterior, ill. a jobb és bal gyrus suprasylvius medius területén /l. a 4. ábrát/. Rögzítésük a koponyacsontba fogászati cementtel történt. A seb ellátása után az állatokat antibiotikus kezelésben részesítettem. Az elektród beültetését követő harmadik napon alapméréseket végeztem szintén Nembutál narkózisban. A beültetés és a mérés között eltelt idő elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy helyreálljon a normális szöveti keringés, és az állatok a mérés során stabil állapotban legyenek. Az állatokat 10 mg/kg Flaxedillel immobilizáltam és intratracheá-

lis tubuson át pozitív nyomású szovjet gyártmányú PO-5 típusú lélegeztető pumpával lélegeztettem. Az artériás vérnyomást az arteria femoralis kis oldalágában Statham nyomásérzékelő fej közvetítésével Hellige-elektromanométerrel mértem. A véna femoralis kis oldalágába polietilén kanült kötöttem anyagbeadás, ill. vénás vér nyerése céljából. A vérgáz értékeket /pH-t, pO_2 -t, PCO_2 -t/ Radelkis típusú biológiai mikroanalizátorral követtem és fiziológiás szinten tartottam.

A beültetett polarográfiás mikro elektródokat +200 mV feszültséggel polarizáltam az állatok nyelve alá helyezett Ag lemezhez, mint referens elektródhoz viszonyítva. A 2-3 percig tartó szaturációs fázisban a belélegeztetett levegőhöz kb. 5 % H_2 gázt kevertem. Ennyi idő alatt az agyszövetben mért pH_2 közel egyensúlyba jutott az artériás vér pH_2 -jével. Az 5-10 percig tartó deszaturációs periódus alatt a H_2 további adagolását beszüntetve folyamatosan regisztráltam az agyszövet adott pontjain a pH_2 -t egy házi építésű, 4 csatornás, egyenáramú erősítő /érzékenysége 1-100 μA / és egy 4 csatornás KUTESZ TYP 175 vonaliró segítségével, 3 cm/min papír sebesség mellett. Az alapértékek felvétele után a szerek intravénás beadását követő 1., 10., 20., 30. és 40.

percben regisztráltam a változásokat. Az első mérésnél a szer beadása a szaturációs fázis alatt történt. A kapott értékeket ml/min/100 g szövet dimenzióban adtam meg. Az elektródok pontos helyzetét az agy formalinnal való fixálása után határoztam meg, és csak a kéregben lévő elektródoknál regisztrált értékeket vettem figyelembe. Az alpméréseket követően steril körülmények között kipreparáltam, és két lekötés között átvágtam a két arteria carotis communist a nyaki szakaszon, a jobb arteria vertebrálist pedig lekötöttem a gerinccsatornába való belépés előtt /5. ábra/. A bal vertebrális



5. ábra Az agyi keringés csökkentését célzó érlekötések helye.

mellkasnyitás nélkül nem érhető el. Sebzáras után az állatokat antibiotikus kezelésben részesítettem.

Átmeneti inkoordináltság és levertség után az állatok állapota 2-3 nap alatt rendeződött. A lekötések követő harmadik napon ismét méréseket végeztem a már fent leírt módon, és megvizsgáltam a különböző szerek hatását az agyi véráramlásra.

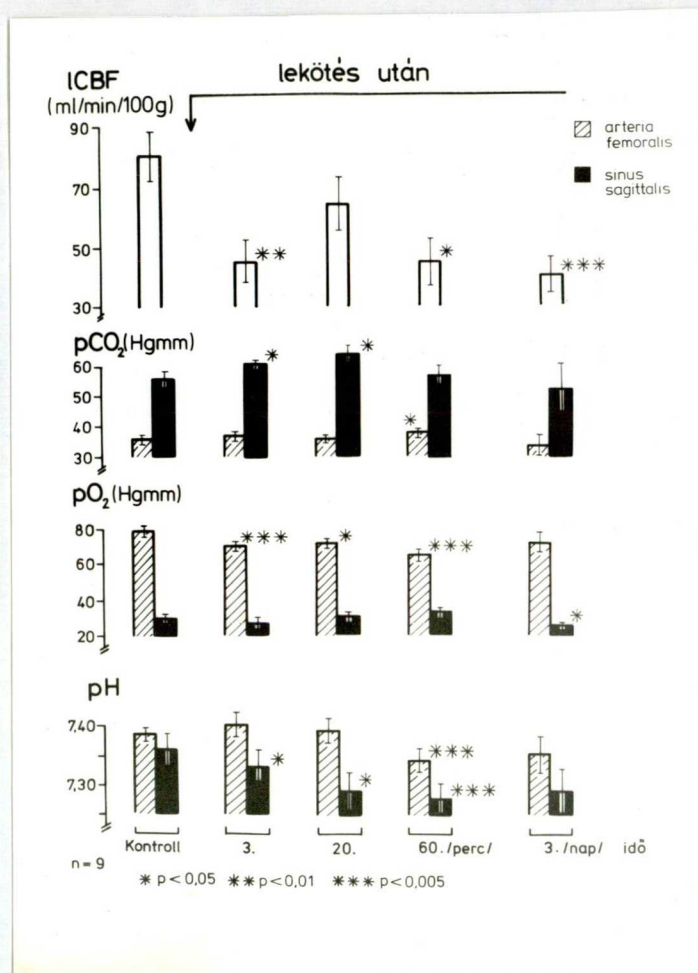
Az artériás és vénás vérminták laktát koncentrációját enzimatikusan határoztam meg Hohorst /1965/ módszerével, a glukózt pedig fotometriásan mértem o-toluidin segítségével Hyvärinen /1962/ szerint, mindkét esetben az artéria femorálisból és a sinus sagittálisból vett vérből. Ugyanezekben a mintákban az oxigénszaturációt KIPP Oxymeter segítségével mértem. A mért paraméterekből kiszámítottam az agyszövet oxigén, laktát és glukóz extrakcióját, melyet százalékban adtam meg.

A szignifikancia vizsgálatokat a Student-féle egy, ill. kétmintás t-próba segítségével végeztem.

Eredmények

A 3 agyi fővivőér lekötésének hatására a harmadik percben szignifikánsan csökken az agykéregben mért véráramlás, majd átmeneti növekedés után a 60. percben is jelentősen a kiindulási érték alatt ma-

rad /6. ábra/. Mind az artériás, mind pedig a

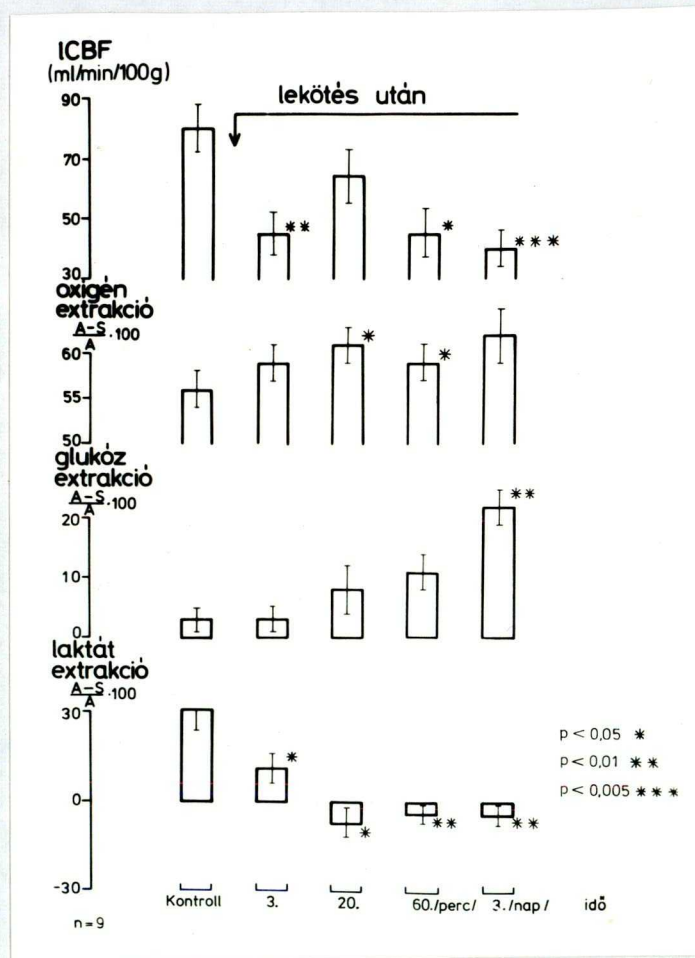


6. ábra Altatott kutya fejét ellátó nagyerek lekötésének hatása a lokális agyi átáramlásra és a vérgáz értékekre /ICBF = lokális agyi véráramlás/.

sinus vérben nagymértékben csökken a pH. Ezzel egyidőben nő a sinus vér pCO₂-je és szignifikánsan csökken az artériás vér pO₂-je. A lekötéseket követő harmadik napon a jelentősen csökkent áramlás mellett a fenti csökkent vérgáz értékek jellemzőek,

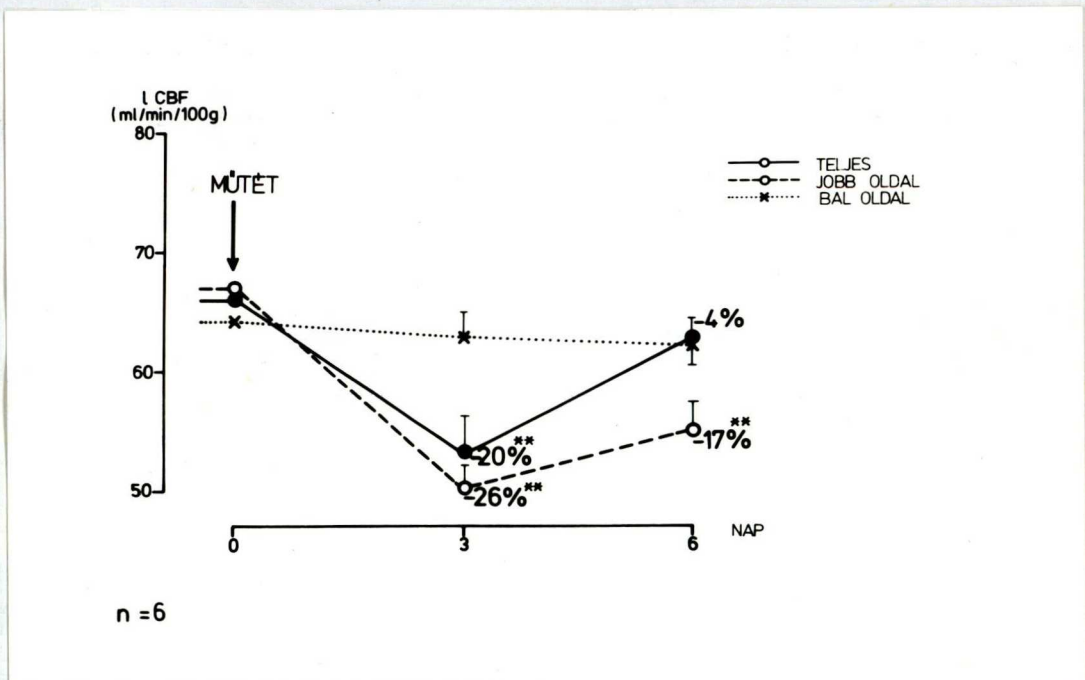
a sinus pO_2 csökkenése mellett.

Lekötések hatására az oxigén és glukóz extrakció nő, ezzel párhuzamosan csökken a laktát felvétel. A lekötések utáni harmadik napon is a glukóz extrakció növekedése és a laktát extrakció csökkenése, esetleg megszűnése, ill. produkciója jelzi az agy ischaemiáját /7. ábra/.



7. ábra Metabolikus változások a vérben altatott kutya fejét ellátó nagyerek lekötése után.

Kísérleteink során kb. egy hét, 10 nap után spontán javulás figyelhető meg, majd az áramlás a kollaterális keringés kibővülése következtében visszaáll a normál értékre /8. ábra/.



8. ábra Lokális agyi véráramlás /lCBF/ változása az érlekötéseket követő héten.

II. AGYKERINGÉSRE HATÓ SZEREK VIZSGÁLATA AZ
ISCHAEMIÁS AGYMODELLT REPREZENTÁLÓ ALTA-
TOTT KUTYÁN

Kísérleti eljárás:

Kutyán, a feji nagyerek lekötésével létrehozott csökkentett agykeringésű modellen megvizsgáltam a Chinoin Gyógyszergyár és Intézetünk együttműködése révén előállított és kidolgozott új, izokinolin vázas CH-102 jelzésű vegyületet, mely antianginás aktivitással rendelkezik.

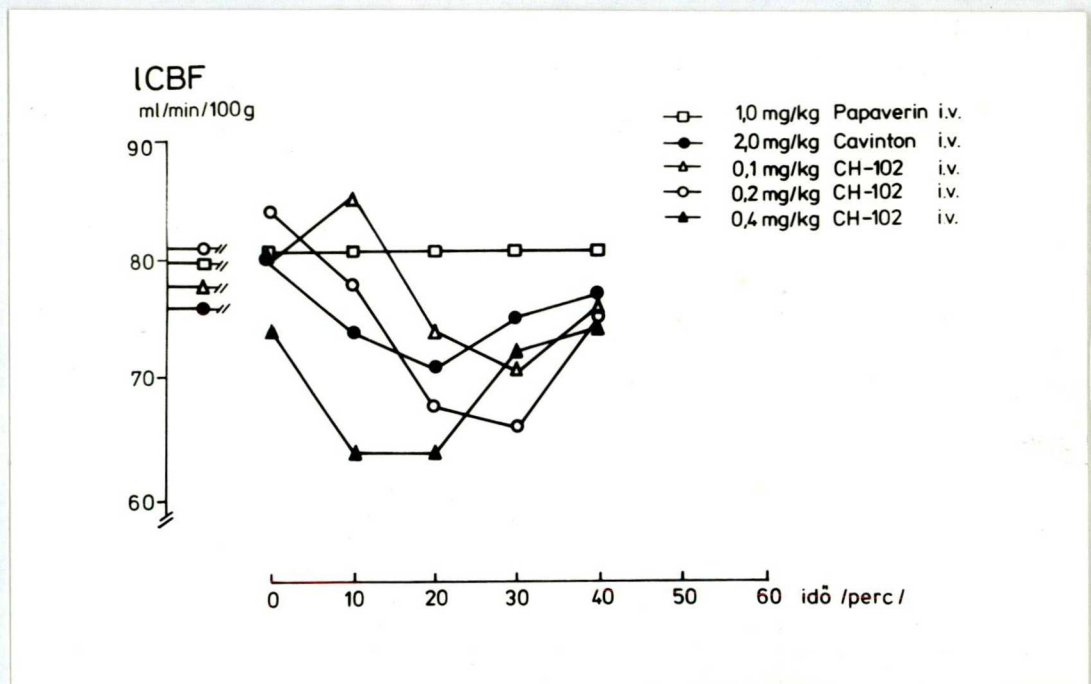
Az anyagot desztillált vízben oldottam és 0,1-0,2 és 0,4 mg/kg dózisokban intravénásan adtam az állatoknak. Kontrollként két ismert hatású szert alkalmaztam, a Cavintont 2,0 mg/kg-os és a papaverint /Papaverinum hydrochloricum inj. 4 %/ 1,0 mg/kg-os dózisban. Mindkét szer gyári készítésű, ampullázott készítmény.

Az agy mindkét féltekéjéről származó adatok átlagát és standard hibáját /SE/, valamint a százalékos változásokat tüntettem fel. A szignifikancia vizsgálatokat a Student-féle egymintás t-próba segítségével végeztem el.

Eredmények:

Az agykérgi áramlásra kifejtett hatásokat számszerűen táblázatban foglaltam össze /I. táblázat/. Az agykérgi áramlás normál átlagértékei 76 és 81 ml/min/100 g értékek között mozogtak. Ezen értékek megfelelnek a világirodalmi értékeknek /Pásztor és Symon, 1973/.

A 9. ábrán látható, hogy az alapáramlást



9. ábra Papaverin, Cavinton és CH-102 különböző dózisainak hatása altatott kutya agykérgi áramlására normál körülmények között.

I. táblázat

CH-102, Cavinton és Papaverin hatása a lokális agyszöveti
áramlásra /ml/100g/min/ altatott kutyán, n = 4

A szer neve és intravénás adag- ja /mg/kg/		A mérés időpontja					Alap- érték
		1'	10'	20'	30'	40'	
LEKÖTÉS ELŐTT							
CH-102	0,1	80 $\pm$ 5 + 2%	85 $\pm$ 10 + 9%	74 $\pm$ 8 - 6%	71 $\pm$ 7 -10%	76 $\pm$ 8 - 3%	78 $\pm$ 9
	0,2	84 $\pm$ 4 + 3%	78 $\pm$ 6 - 4%	68 $\pm$ 6 -16%	66 $\pm$ 8 -19%	75 $\pm$ 5 - 8%	81 $\pm$ 4
	0,4	74 $\pm$ 5 - 6%	64 $\pm$ 6 -18%	64 $\pm$ 8 - 8%	72 $\pm$ 5 - 8%	74 $\pm$ 5 - 6%	78 $\pm$ 9
Cavinton	2	81 $\pm$ 10 + 6%	73 $\pm$ 8 - 4%	71 $\pm$ 6 - 7%	75 $\pm$ 8 + 2%	77 $\pm$ 9 + 1%	76 $\pm$ 8
Papaverin	1	81 $\pm$ 7 + 2%	71 $\pm$ 5 + 2%	-	-	-	80 $\pm$ 6
LEKÖTÉS UTÁN							
CH-102	0,1	68,5 $\pm$ 13 +14%	73 $\pm$ 10 +21%	69 $\pm$ 12 +15%	66 $\pm$ 9 +10%	62 $\pm$ 10 + 3%	60 $\pm$ 11 -33%
	0,2	77,5 $\pm$ 8 +23%	88 $\pm$ 10 +39%	77 $\pm$ 9 +22%	74 $\pm$ 9 +17%	69 $\pm$ 9 + 9%	63 $\pm$ 8 -26%
	0,4	81 $\pm$ 13 +35%	78 $\pm$ 10 +30%	79 $\pm$ 11 +31%	75,5 $\pm$ 11 +26%	66 $\pm$ 9 +10%	60 $\pm$ 11 -27%
Cavinton	2	73 $\pm$ 10 +16%	75 $\pm$ 9 +19%	69,5 $\pm$ 11 +10%	60 $\pm$ 7 - 5%	62 $\pm$ 8 - 2%	63 $\pm$ 9 -17%
Papaverin	1	68 $\pm$ 2 +15%	77 $\pm$ 6 +30%	-	-	-	59 $\pm$ 5 -27%

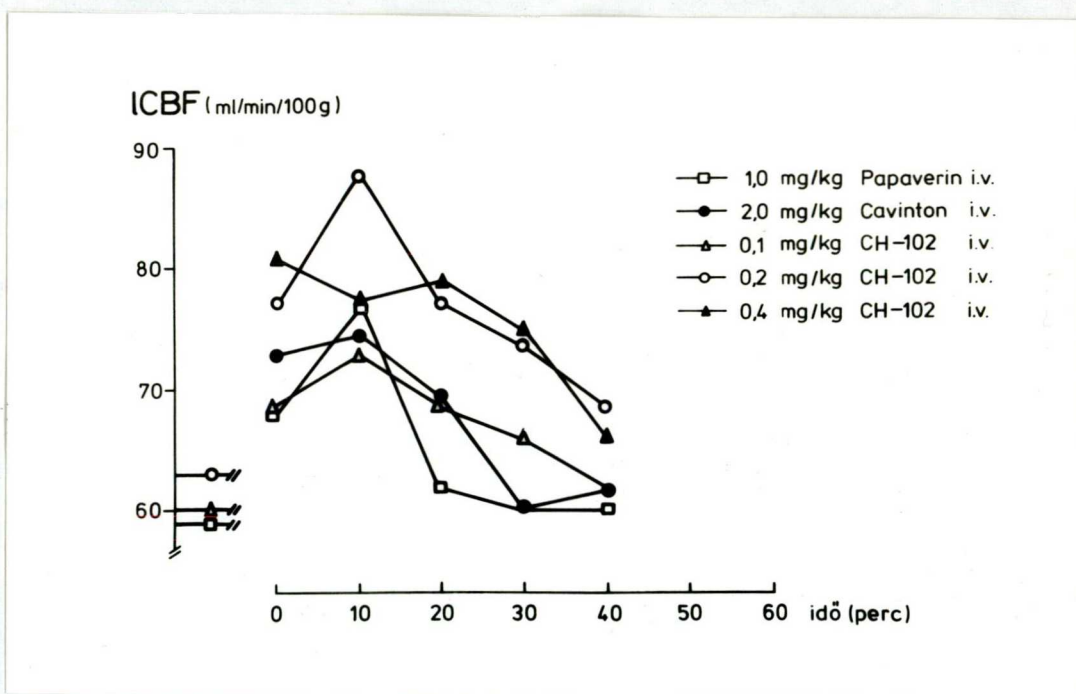
p < 0,05 *

p < 0,01 **

p < 0,005 ***

egyik szer sem növelte. A kontrollként alkalmazott papaverin 1,0 mg/kg-os dózisa nem okozott változást, a Cavinton viszont az alapáramlást csökkentette. A CH-102 0,1 mg/kg-os dózisa kezdeti növekedés után csökkentette az agykérgi áramlást, 0,2 és 0,4 mg/kg-os koncentrációkban a Cavintonhoz hasonló áramláscsökkentő hatásokat mutatott.

Krónikus lekötések után átlagosan 30 %-os áramláscsökkenés keletkezett /I. táblázat/. Az alkalmazott szerek hatását szemléletesen a 10. ábra



10. ábra Papaverin, Cavinton és CH-102 hatása altatott kutya agykérgi véráramlására a feji nagyerek lekötése után eltelt 3. napon.

mutatja. A papaverin jelentős áramlásnövekedést hozott létre a lekötés utáni kontrollhoz viszonyítva. A hatás maximuma a 10. percben volt, mely hatás hamar megszűnt. A Cavinton is jelentős növekedést váltott ki az agykérgi áramlásban, mely hatás hosszabb volt, mint a papaverin jelenlétében /20 perc/. A CH-102 a hidrogénpolarográfiás módszerrel mért agyszöveti áramlást a kontroll szereknél nagyobb mértékben fokozta mindhárom alkalmazott dózisban. A százalékos változások is nagyobbak, de elsősorban a szer hatásának tartósága emelhető ki.

Szemben a papaverin 10, a Cavinton kb. 20 perc alatt lezajló hatásával a CH-102 0,2 és 0,4 mg/kg-os dózisa még a 40. percben is emelkedett áramlásértéket tartott fenn.

A vizsgált szerek vérnyomáshatásait altatott, Flaxedillel kezelt kutyán a II. táblázat foglalja össze. Sem a papaverin, sem a Cavinton nem okozott lényeges változást az artériás középnyomásban a feji nagyerek lekötése előtt és után. A CH-102 három dózisa közül a 0,2 mg/kg dózis az első 20 percben vérnyomásnövekedést okozott, a másik két dózis nem változtatta meg a vérnyomást a lekötés előtti kontrollhoz viszonyítva. Lekötés után az artériás

II. táblázat
CH-102 hatása altatott kutya vérnyomására kontroll körülmények
között és az érlekötések után

		Artériás középnyomás /Hgmm/									
		LEKÖTÉS ELŐTT					LEKÖTÉS UTÁN				
Kontroll		115 ± 6,7					153±11,5***				
Papaverin 1,0 mg/kg		113 ± 3,7					147±13				
Cavinton 2,0 mg/kg		124 ± 6					140±10				
		1'	10'	20'	30'	40'	1'	10'	20'	30'	40'
CH-102 mg/kg	0,1	120±5	130± 6	131±6	130±2	120±4	145±9	156±9	162±14	160±2	180±10
	0,2	138±8**	138±10**	138±5**	125±2	120±4	168±5*	155±7	154± 8	150±2	150± 4
	0,4	142±5	140± 5	141±8	130±3	120±2	161±7*	156±8	156±12	150±9	150± 8

A lekötés előtt és után mért értékek egyazon állatra vonatkoznak, eltérés a lekötés előtti kontrollhoz képest.

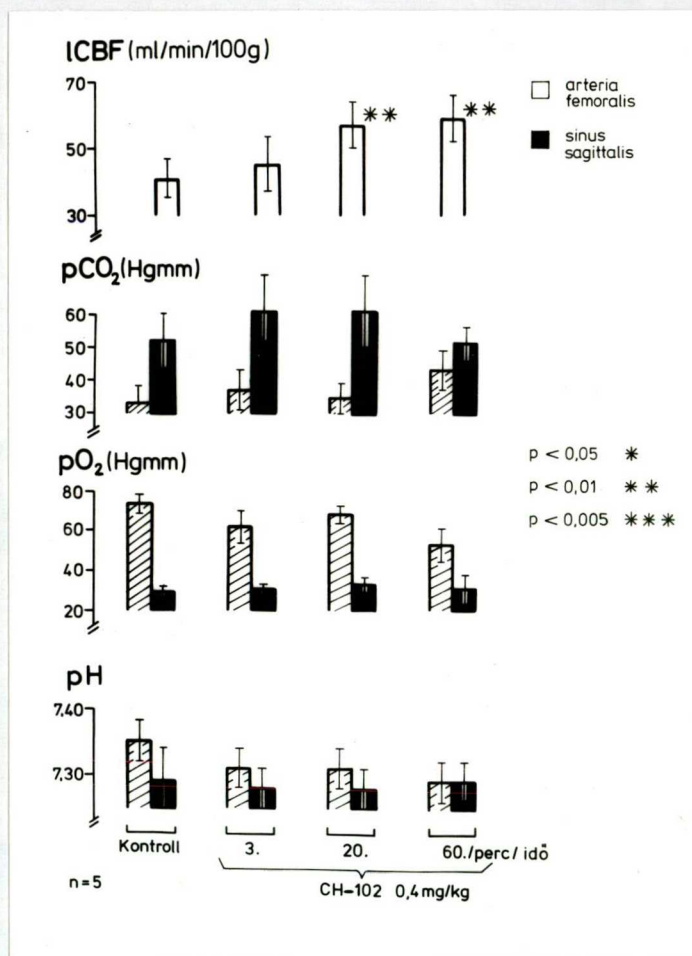
p < 0,05 *

p < 0,01 **

p < 0,005 ***

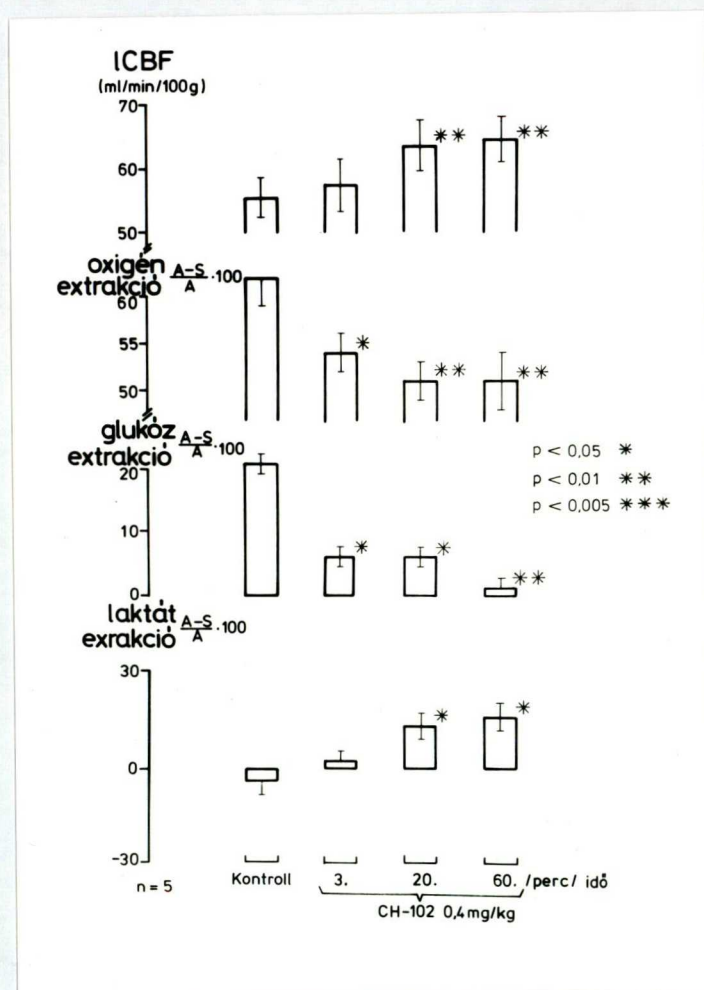
nyomás szignifikánsan megnőtt. Ezen vérnyomásnövekedést egyik szer sem befolyásolta jelentős mértékben.

Megvizsgáltam a CH-102 0,4 mg/kg-os dózisának hatását a vérgáz értékekre, a lekötést követő 60. percben. A vérgáz értékek tekintetében lényeges változások nem történtek a szer hatására /11. ábra/.



11. ábra Az érlekötéseket követően azonnal adott CH-102 0,4 mg/kg i.v. dózisának hatása az áramlás és a vér pCO₂, pO₂ és pH értékekre a 3., 20. és 60. percben.

Az agy bizonyos fokú ischaemiáját mutató metabolikus változásokra /oxigén és glukóz extrakció növekedése, laktát extrakció csökkenése/ a CH-102 kedvezően hatott. Az oxigén és glukóz extrakció csökkent, míg a laktát extrakció megnövekedett a szer jelenlétében /12. ábra/.



12. ábra Közvetlen az érlekötések után adott CH-102 0,4 mg/kg i.v. dózisának hatása a vérben lejátszódó metabolikus változásokra a 3., 20. és 60. percben.

III. EGYSZERŰ SZÜRŐ MÓDSZER LÉTREHOZÁSA

Az eddigiekben ismertetett eljárás úgy tűnik minden egyéb - az irodalmi részben részletesen megbeszélt módszernél adekvatabb és jobban megközeleli az emberi cerebrovasculáris megbetegedés mechanizmusát. Ezért igen alkalmasnak látszik az agykeringés kóros állapotában is hatékony agyértágító szerek hatásának vizsgálatára. Azonban az eljárás meglehetősen bonyolult, két egymástól néhány napos időközzel elválasztott operációs beavatkozást, és krónikus túlélő állat alkalmazását igényli, amelyen agykeringésre ható szerek tömeges szűrővizsgálata nem lehetséges. Ezért megkíséreltük egyszerű, nagy számu állaton történő teszt módszer kidolgozását, amely akut agyi ischaemiát hozva létre, nagy valószínűséggel utal valamely szer várható agykeringést fokozó agyi ischaemia ellen védő hatására.

Kísérleti eljárás:

Kísérleti állatként 25-30 g-os CFLP törzsű him egereket használtam. Az állatokat 0,1 g/kg Nembutállal intraperitoneálisan altattam, és a két ki-preparált artéria carotis communis alá fonalat vezettem. A következő napon az így előmötött éber

állatokon a jobb artéria carotis communis lekötésével csökkentettem az agyi vérkeringést.

Előkísérleteim alapján mindkét carotis lekötése egészen rövid idő múlva elhullást okozott. Ezért a bal artéria carotis communist szintén éber állapotban 24 óra múlva kötöttem le, amikor már bizonyos mértékű keringési adaptáció létrejött. A bilaterális carotis occlusió után mértem az elhullásig eltelt időt, amely ilyenkor az esetek mintegy felében félóránál hosszabb időre nyult meg.

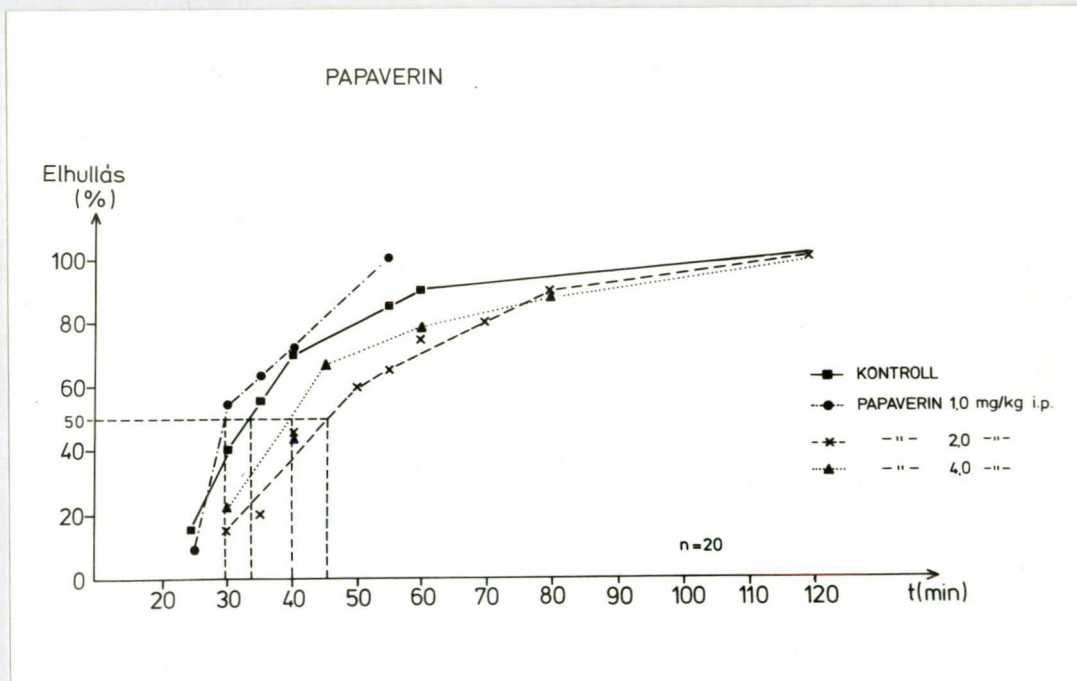
Gyógyszeres kezelés esetén a bal artéria carotis communis lekötése előtt preventív gyógyszeres kezelést alkalmaztam intraperitoneálisan és a kontrollal összehasonlítva az elhullási idő meghosszabodásaként értékeltem a gyógyszer védőhatását.

Az állatok elhullásának százalékát az idő függvényében grafikusan ábrázolva tüntettem fel.

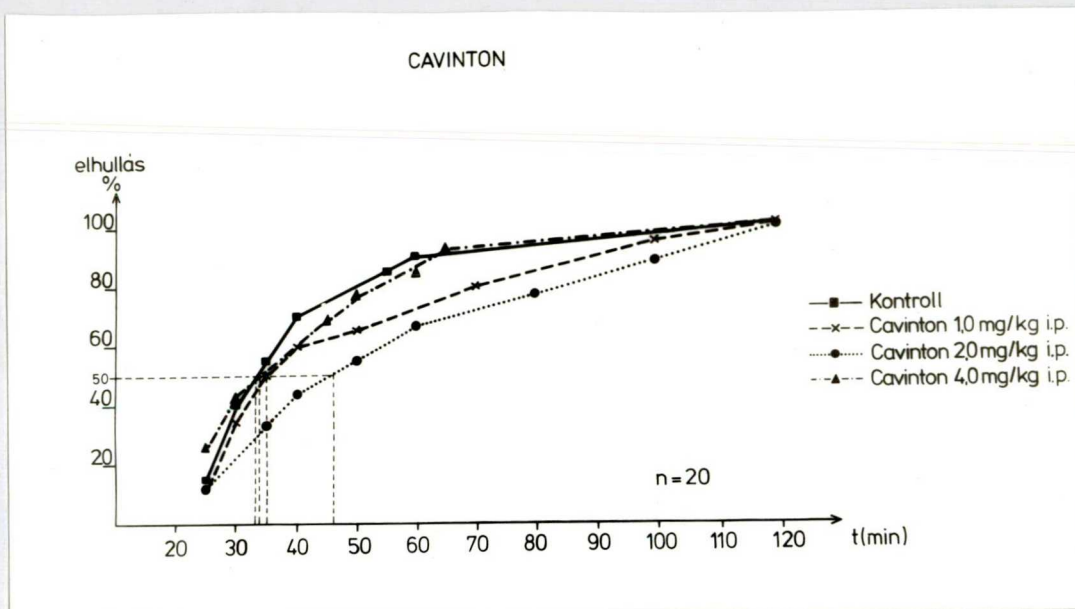
Az állatokat cseppfolyós nitrogénben lefagyasztottam, majd az agyszövet perklórsavas extrakciója után a felüluszból enzimatikusan meghatároztam a kreatinfoszfát /CP/ adenzintrifoszfát /ATP/, valamint a laktát szintet /Bergmeyer, 1965/. Eredményeimet $\mu\text{mol/g}$ nedves szövet értékben adtam meg.

Eredmények:

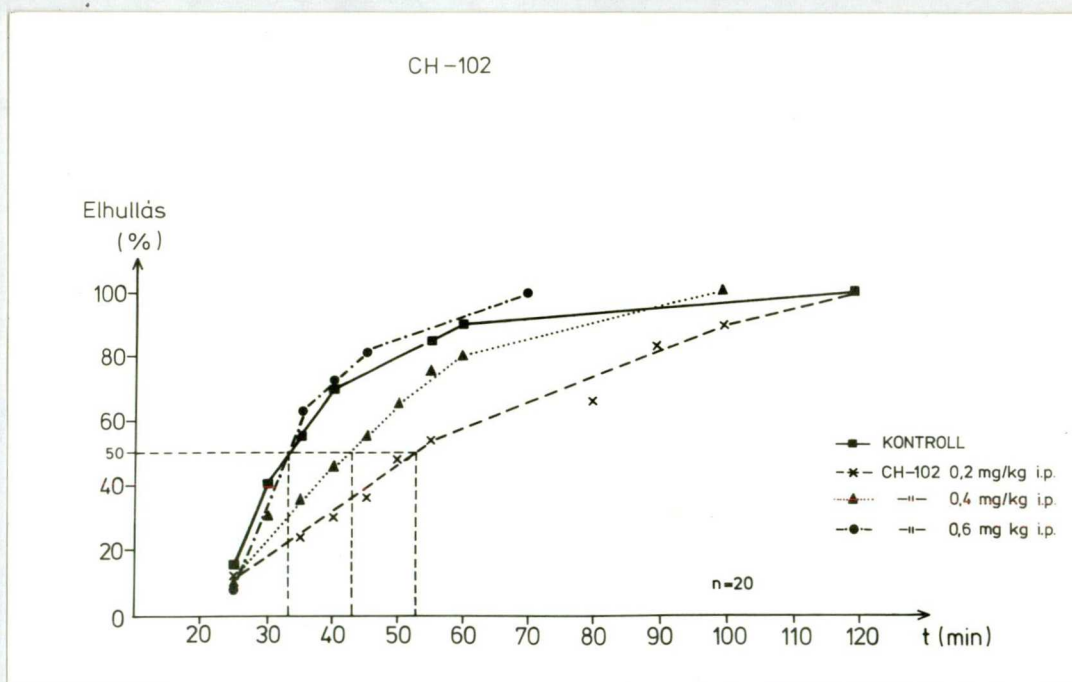
Egerekben a késleltetett bilaterális carotis occlusióval kialakított csökkentett keringés befolyásolásának céljából megvizsgáltam kontroll anyagként a papaverint és a Cavintont, valamint ezen anyagokhoz viszonyítva az előző fejezetekben ismertetett CH-102 vegyületet. Minden anyagból 3 dózist alkalmaztam. Eredményeimet grafikusán ábrázoltam /13., 14., 15. ábra/. Az ábrákból látható, hogy kontroll esetben az 50 %-os elhullás ideje 33 perc.



13. ábra Papaverin különböző dózisainak hatása egerek elhullására a bilaterális carotis occlusiót követő 20-120 perces időintervallumban.



14. ábra Cavinton különböző dózisainak hatása egerek elhullására a bilaterális carotis occlusiót követő 20-120 perces időintervallumban.



15. ábra CH-102 különböző dózisainak hatása egerek elhullására a bilaterális carotis occlusiót követő 20-120 perces időintervallumban.



A 13. ábra a papaverin hatását mutatja a modellen. A 2,0 és 4,0 mg/kg-os dózisok a kontroll értékhez képest megnövelték az 50 %-os elhullás idejét, míg az 1,0 mg/kg-os dózis csökkentette azt. A legkedvezőbb hatása a 2,0 mg/kg-os dózist volt, mely az 50 %-os elhullás idejét 45 percre növelte.

Cavinton hatásait a 14. ábrán láthatjuk. A szer 1,0 és 4,0 mg/kg-os dózisainak hatása nem különbözött lényegesen a kontroll értéktől, a 2,0 mg/kg-os koncentráció a papaverinhez hasonlóan megnövelte az 50 %-os elhullás idejét 47 percre.

A CH-102 vegyület 0,2 és 0,4 mg/kg-os dózissai bizonyultak hatásosnak, ezek közül is a 0,2 mg/kg-os dózis növelte meg legnagyobb mértékben az 50 %-os elhullás idejét /53 perc/.

Eredményeimet összefoglalva a III. táblázat mutatja. A vizsgált szerek mindegyikénél lehetett találni egy hatásos dózist, mely az 50 %-os elhullás idejét a kontrollhoz képest megnövelte.

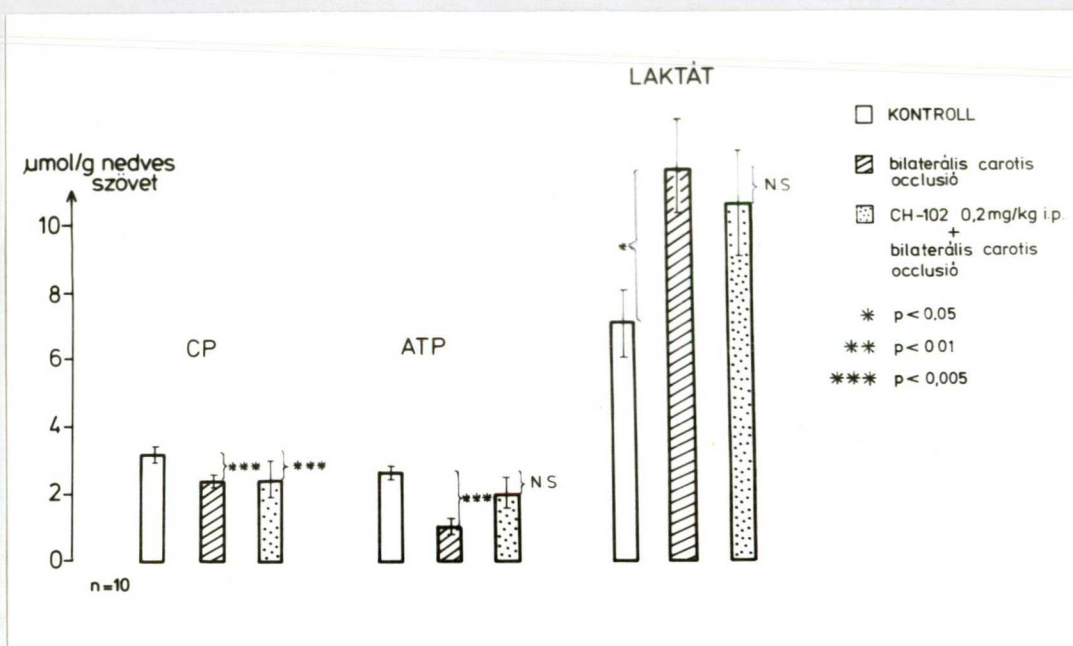
A CH-102 hatásos dózisával /0,2 mg/kg/ biokémiai meghatározásokat végeztem a bilaterális carotis occlusiót követően. Meghatároztam a kreatin-foszfát, adenosintrifoszfát és laktát szintet kontroll esetben és a másik carotis lekötése előtt

III. táblázat

Különböző szerek hatása egerek elhullására késleltetett
bilaterális carotis occlusió esetén

ANYAG	HATÁSOS DÓZIS mg/kg	50%-os ELHULLÁS IDEJE perc	ELHULLÁSI IDŐK ÁTLAGA perc
Kontroll	-	33,5	44,5 ± 25
Papaverin	2,0	45,0	55,2 ± 28
CH-102	0,2	53,0	58,4 ± 30
P-1188	2,0	50,3	57,1 ± 36
Cavinton	2,0	47,0	60,0 ± 32
n = 30			átlag ± S.D.

adott CH-102 jelenlétében /16. ábra/.



16. ábra Egér agyszövet metabolitjainak változása a késleltetett bilaterális carotis occlusiót követően.

A lekötések hatására az agyszövet CP és ATP szintje szignifikánsan csökkent, míg a laktát koncentráció megnőtt a kontrollhoz képest. CH-102 előkezelés az ATP szint csökkenését megakadályozta, a másik két paraméterben nem történt lényeges változás.

Kísérleteimet összefoglalva megállapíthatom, hogy az indirekt mérések alátámasztják a direkt keringés mérési adatokat. A CH-102 az 50 %-os elhullási időket összehasonlítva is hatásosabbnak bizonyult, mint a kontrollként használt papaverin és Cavinton. Ugyanakkor az alkalmazott egyszerű eljárás alkalmasnak bizonyult kóros agykeringést befolyásoló szerek kiszűrésére.

IV. ÉBER ÁLLATON VÉGZETT KISÉRLETEK

Az eddigi kísérletekben az agykeringésre vonatkozó hidrogénpolarográfiás méréseimet altatott és Flaxedillel immobilizált kutyákon végeztem. A módszer továbbfejlesztését számos tényező indokolta. Altatók az agykérgi keringést önmagukban is befolyásolják /Jennett és mtsai, 1969/. Mivel az altatás mértékét nehéz azonos szinten tartani, méréseink eredménye hamis felvilágosítással szolgálhat a vizsgált szer hatásait illetően. Minden mérés újraaltatás és immobilizálás után mesterséges lélegeztetéssel történik, mely folyamat többszöri ismétlése az állatok állapotát átmenetileg igen lerontja. A különböző szerek mellékhatásait is elfedheti az altatás. A fentieken kívül a reflexes folyamatok, valamint az autoreguláció is károsodhatnak.

Mindezek alapján célom a korábban alkalmazott módszer módosítása és éber állatokra történő kidolgozása volt.

Kísérleti eljárás:

Az elektródok beültetése az agykéregbe, valamint a hidrogénpolarográfiás módszer leírása az I.

fejezetben ismertetett módon történt.

Az elektródok beültetésével egyidőben műanyag katétereket helyeztem el a véna jugulárisban és a bal arteria carotis communisban. Az állat nyaki részét baloldalon a trachea mellett leborotváltam és steril körülmények között megnyitottam. Kipreparáltam a bal vena jugulárist és katétert vezettem be /2,5 mm átmérőjű Laboratori PHARMASEAL S.p.A. Evanston-Illinois /USA// anyagbeadás céljából. Kipreparáltam a baloldali carotis communist és proximalisan /agy felé/ és distalisan /szív felé/ szintén a fenti katétereket helyeztem el, melyek zárható műanyag csapokkal voltak ellátva. Distálisan regisztráltam az arteriás vérnyomást, mely az aorta descendens, ill. ascendens ágában uralkodó nyomást mutatja. Proximálisan a lezárt csonkban regisztráltam a centralis carotis nyomást, mely az agyat ellátó nagyerekben uralkodó nyomást mutatja. A sebet antibiotikumokkal való ellátás után csapokkal zártam.

Minden beavatkozás steril körülmények között történt. A műtét után pár napot vártam és megkezdtem a méréseket. A műanyag katétereket minden nap bemosztam steril heparinos fiziológiás sóoldattal. Hidrogénpolarográfiás méréseimhez az állatokat Pavlov féle

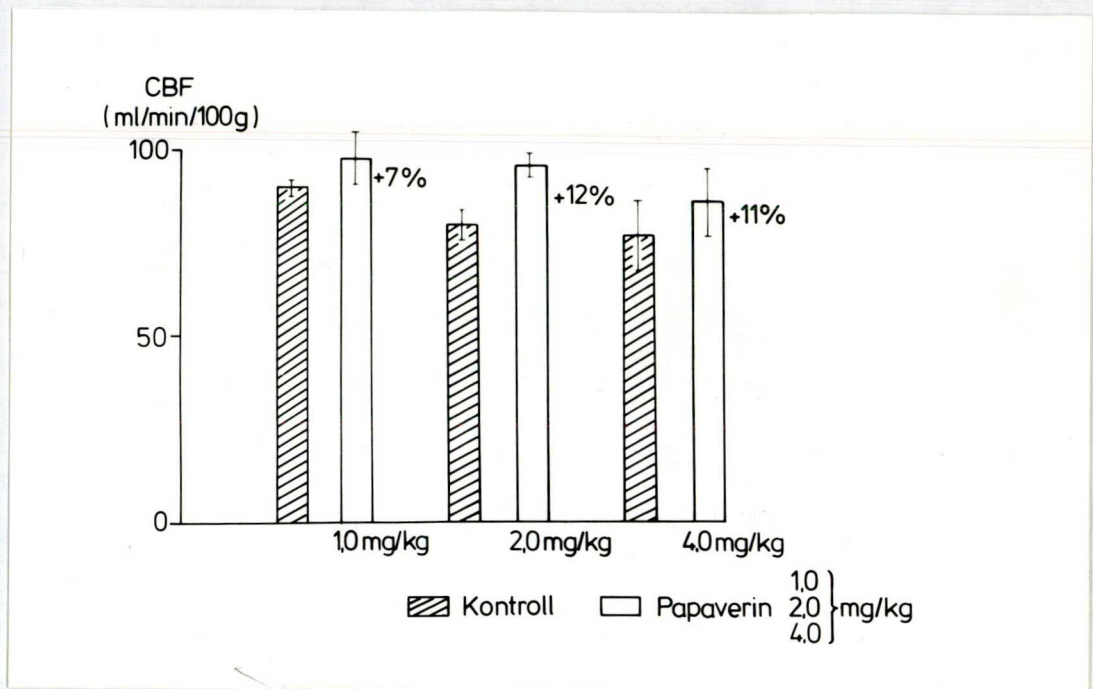
állványban helyeztem el. Az állatok a hidrogént tölcséren keresztül lélegezték be kb. 5 %-os koncentrációban.

Az alapértékek felvétele után az agyi ischaemia létrehozása céljából lekötöttem a jobb arteria carotis communist és a jobb arteria vertebrálist. Az érlekötéseket követő napokon mértem az agyi véráramlást.

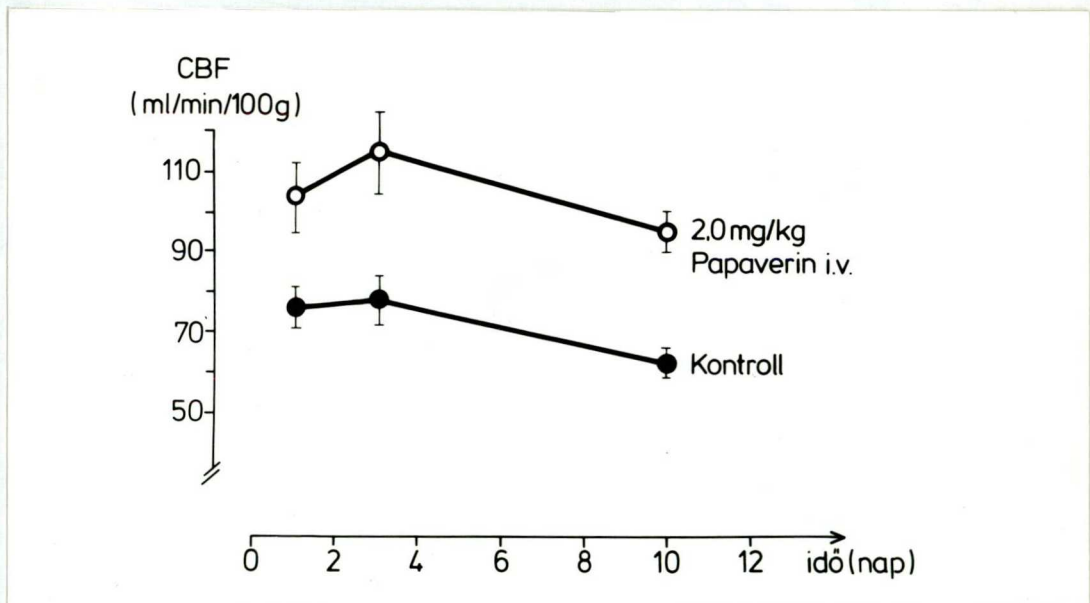
A modellen megvizsgáltam a papaverin különböző dózisait normál állapotban és a leghatásosabb dózist a nagyerek lekötése után. A papaverint /PAPAVERINUM hydrochloricum 4 %/ intravénásan alkalmaztam.

Eredmények:

Kísérleteim alapján az éber kutyán kapott agykérgi áramlásértékek hasonlóak az altatott állaton kapott értékekhez. A papaverin különböző dózisainak hatását a 17. ábra mutatja. Az ábrán látható, hogy a papaverin az alapáramlást csak kismértékben fokozza. A 2,0 és 4,0 mg/kg-os dózisok nagyjából azonos hatást mutattak kontroll körülmények között. A feji nagyerek lekötése után /két artéria carotis communis jobb artéria vertebrális/ az agykérgi áramlás az idő előrehaladtával csökkenő tendenciát mutatott /18. ábra/.



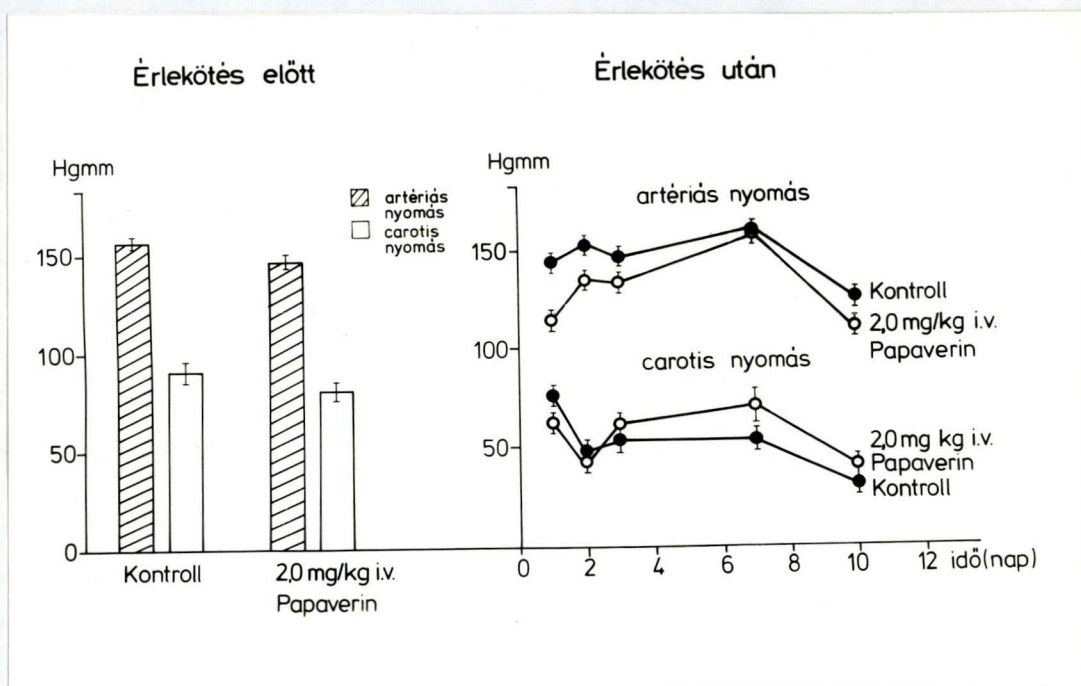
17. ábra Papaverin különböző dózisainak hatása éber kutya agykérgi keringésére normál körülmények között.



18. ábra Papaverin hatása éber kutya agykérgi keringésére a feji nagyerek lekötése után.

A papaverin hatását vizsgálva látható, hogy az a csökkent agykérgi áramlást jelentős mértékben fokozza, mely hatás a lekötés utáni időt figyelembe véve növekvő tendenciát mutat. A papaverin keringésfokozó hatása 10 percen belül lezajlik.

A vérnyomás változásait a 19. ábra mutatja.

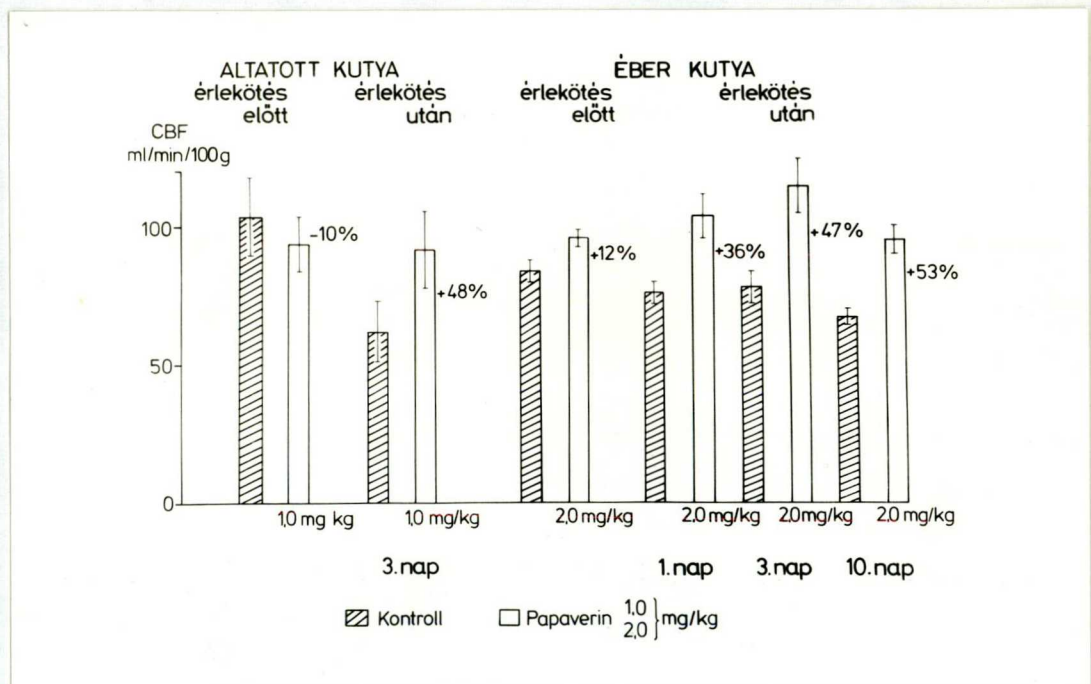


19. ábra Papaverin hatása éber kutya vérnyomására normál körülmények között és a feji nagyerek lekötése után.

Érlekötések előtt a papaverin 2,0 mg/kg-os dózisának hatására mind az artériás, mind pedig a carotis nyomás fokozatosan csökken, mely az agy csökkenő vér-ellátását mutatja. A papaverin a csökkentett keringés esetén eltérő hatásokat mutatott az artériás és carotis nyomásra vonatkozóan. Míg az artériás nyomást

a lekötést követően csökkentette, a carotis nyomást a lekötést követő 2 napban csökkentette, majd nyomásnövelő hatást mutatott.

Papaverin hatásait összehasonlítva az altatott kutyán végzett méréseket a 20. ábra mutatja. Éber állaton magasabb dózis bizonyult hatásosnak, valószínűleg az ellenregulációs folyamatok magasabb foka miatt. Normál állapotban mindkét esetben kismértékű változások jönnek létre, a keringés csökkentésével a szer százalékos hatása növekszik és hasonló értékeket kaptam altatott és éber állaton.



20. ábra Papaverin hatásának összehasonlítása altatott és éber kutyán az agykérgi véráramlásra vonatkozóan.

ÉRTÉKELÉS

A cerebrovasculáris kórképek modellezése igen nehéz feladat. Minden tekintetben analóg modellt kidolgozni, mint más humán kóros folyamatoknál is, szinte lehetetlen feladatnak tűnik. A kutatás csak egy-egy szűkebb feladatkörre koncentrálni, majd a részeredményeket összevetve képes továbblépni, s a gyakorlati orvosi tevékenység számára is hasznos eredményeket létrehozni. Az agykeringés kutatás fő irányvonalai napjainkban a keringés és az agyi funkció kapcsolata az agyi anyagcserével, ezek összefüggése, az érmegetegedések pathofiziológiájának tisztázása, ill. a gyógyszeres therápiás beavatkozás lehetőségei /Betz, 1975/.

Számos hypoxiás, ill. ischaemiás modell ismeretes a szakirodalomból, amelyek célja részben a focalis, ill. a totális agyi ischaemia pathofiziológiai, anyagcsere vonatkozásainak felderítése, ill. vasoaktiv szerek hatásának vizsgálata.

Célom olyan modell kidolgozása volt, mely lehetővé teszi egy esetben akut nagyér elzáródás vagy spasmus következményeinek átmeneti, gyógyszeres megoldását tanulmányozni.

Irodalmi adatok alapján kutyán és macskán a

jól kompenzáló kollaterális utak képesek a kiesett erek működését pótolni. Szükségesnek látszott az agyhoz futó erek közül legalább háromnak a lekötése. Mivel macskán az artéria vertebrálisok kipreparálása elég nehézkes, kísérleteimet kutyaon végeztem.

Sikerült a 3 fő agyi ér /két carotis communis, jobb artéria vertebrális/ lekötésével kb. 30 %-os keringéscsökkenést létrehozni az agykéregben /I. táblázat/. A lekötéseket követő metabolikus változások is jelezték az agy bizonyos foku ischaemiáját /7. ábra/. Bár kísérleteim során spontán javulás volt megfigyelhető hosszabb idő után, a kollaterális keringés kibővülése következtében, a folyamatok reverzibilitása szempontjából nem közömbös az occlusiót követő pár nap a kezelés számára. A nagyér lekötéseket követő csökkent áramlás - változó mértékű következményes funkció romlással - vasoaktiv szerek számára még hozzáférhető, javítható volt. Kísérleteimben mind a klasszikus, direkt a pia arteriolák simaizomzatára ható papaverin, mind a specifikus agyi értágító és anyagcserehatásokkal rendelkező Cavinton hatásosnak bizonyult. Hatásukat az új, izokinolin-vázis vegyület a CH-102 quantitative és időben is felülmulta. A csökkent áramlást minden dózisban tartósan a kontroll szintre,

ill. átmenetileg e fölé emelte. Az agy ischaemiáját mutató metbolikus változásokra is kedvezően hatott. Az agyi keringésre gyakorolt hatás mechanizmusára az eddigi kísérletek nem adnak pontos felvilágosítást.

A keringésfokozó szerek tesztelésére olyan állatfajt választottam, melyre jellemző a kollaterális keringés fejletlensége /Kahn, 1977; Levy és Duffy, 1977/. Céлом egy olyan modell kidolgozása volt, melynél az állatok elhullásának időpontjait figyelembevéve következtetni lehet egy szer hatékonyságára az agyi keringés tekintetében. Előzetes kísérletek alapján a késleltetett bilaterális carotis occlusió bizonyult a legalkalmasabbnak. Egy carotis lekötése után az állatok elhullása elenyésző volt, a két carotis egyszerre történő lekötése - mivel a szereket a lekötés előtt alkalmazom - kizárja a csökkent keringésre ható szerek vizsgálatát.

A vizsgált szerek az elhullás időpontjait a kontrollhoz képest későbbre tolták. Az 50 %-os elhulláshoz tartozó időpontokat figyelembevéve a CH-102 bizonyult a leghatásosabbnak, mely az agyszövet ATP csökkenését is megakadályozta, a bilaterális carotis occlusiót követően.

A modell lehetővé teszi, hogy egyszeri műtét után éber állaton végezzünk kísérleteket. Egyszerű és gyors eljárás, mely nem igényel nagy sebészi beavatkozást. Könnyen reprodukálható, nem költséges módszer, mely nagy állatszámmal végzett sorozatos tesztelésre alkalmas. Az altatott kutyan végzett agykeringés mérésének éber állatra történő alkalmazását több tényező tette szükségessé. Az altatás - melyet nehéz azonos szinten tartani - az agyi véráramlást megváltoztathatja, és a szerek hatásáról a mérések során hamis eredményt kapunk. Az állatok fizikai állapota az altatás és mesterséges lélegeztetés többszöri megismétlése folytán leromlik, valamint a reflexes folyamatok és az autoreguláció is megsérülhet.

Az előzőleg kontrollként használt papaverin hatását vizsgáltam meg az agykérgi keringésre, a vérnyomás egyidejű vizsgálatával éber állaton. Az altatott kutyan mért értékekkel azonos értékeket kaptam, de a hatásos dózis magasabbnak adódott. A szer hatása az alapáramlás tekintetében mindkét modellen elhanyagolható volt. Lekötés után az áramlás növelésének százalékos értékei nagyjából megegyeztek. A vérnyomásban regisztrált eltérő hatások az artériás és carotis nyomásra vonatkozóan



a carotis nyomásnál lokális vasodilatációval, az agyi kollaterális keringés megnyílásával, a csökkent áramlásu terület megkönnyített véráramlásával magyarázható /DeMicheli és Glässer, 1977/.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleteim során sikerült olyan pathológiás agymodellt kidolgozni altatott kutyán, mely vasoaktiv szerek vizsgálatára alkalmas.

A feji nagyerek lekötésével létrejött keringéscsökkenés jól mérhető és gyógyszeresen javítható volt.

Az agyi véráramlást befolyásoló szerek hatékonyságának vizsgálatára egereken kidolgozott egyszerű módszer, a késleltetett bilaterális carotis occlusió lehetővé teszi olyan vasoaktiv farmakonok tesztelését, sőt hatásos dózisainak megállapítását, mely szerek előzetes vizsgálatok alapján az artéria carotis communis és a perifériás /artéria femorális/ keringését fokozzák. A késleltetett bilaterális carotis occlusióval hatásosnak bizonyult szerek direkt polarográfiás mérésekkel vizsgálhatóak tovább és a kapott keringési értékek biokémiai mérésekkel kiegészítve a szerek hatásairól bővebb felvilágosítást adnak.

A modell lehetővé teszi a keringésfokozó gyógyszer hatásának elkülönítését az ép és a csökkentett keringésű agyon.

Csekély módosítással lehetőség nyílik éber

állaton történő mérésekre, mely eredmények megbízhatóbb felvilágosítást adnak a gyógyszerek emberen várható hatásairól. Lehetővé válik hosszantartó kísérletsorozatra, az agykérgi keringés mérésének naponkénti ismétlésére. Az uj, izokinolin-vázis vegyület mindkét modellen hatásosnak bizonyult és hatását tekintve felülmulta a kontroll szereket /papaverin és Cavinton/.

IRODALOM

1. Anthony,L.U., Goldring,S., O'Leary,J., Schwartz,
H.G.: Arch. Neurol. /Chic./, 8: 515 /1963/
2. Aukland,R., Bower,B.F., Berliner,R.W.: Circ. Res.,
14: 164 /1964/
3. Baez,S.: J. Appl. Physiol., 21: 299 /1966/
4. Bergmeyer,H.U. /ed./: Methods of Enzymatic Ana-
lysis, Academic Press, New York /1965/
5. Betz,E.: In: Blood flow through organs and tissues.
Ed. Harper,A.M., Bain,W.H. Edinburgh: Livingstone
Ltd. 1968
6. Betz,E.: In: Experimental Production of Diseases
Ed. Schmier,J., Eichler,O., Springer Verlag
New York-Berlin-Heidelberg 1975
7. Betz,E., Enzenross,H.G., Vlahov,V.: Pflügers Arch.,
343: 79 /1973/
8. Betz,E., Schmal,F.W.: Pflügers Arch. ges. Physiol.,
287: 368 /1966/
9. Biró,K., Kárpáti,E., Szporny,L.: Arzneimittel-
-Forsch., 26: 1918 /1976/
10. Blair,R.D.G., Waltz,A.G.: Neurology /Minneap./,
20: 802 /1970/

11. Bralet, A.M., Rochette, L., Bralet, J.: *Experientia*,
33: 350 /1977/
12. Braun P.: *Gyógyszereink*, 29: 297 /1979/
13. Bunce, D.F.M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. /N.Y./*, 103:
581 /1960/
14. Cappelen, C. jr., Hall, K.V.: *Acta Chir. Scand.*,
368: 1 /1967/
15. Csordás Nagy, É., Szekeres, L., Papp, J.Gy., Udvary,
É.: In: Knoll, J., Szekeres, L., Papp, J.Gy. /eds./:
Symposium on Pharmacology of the heart, Akadé-
miai Kiadó, Budapest, 1976, 255 o.
16. Csik Vera, Udvary Éva és Szekeres László:
Kísérletes Orvostudomány, 30: 19 /1978/
17. DeMicheli, P., Glässer, A.H.: *Pharm. Res. Comm.* 9:
173 /1977/
18. Edvinsson, L.: *Acta Physiol. Scand. suppl.*, 427:
1 /1975/
19. Fein, J.M.: *Stroke*, 4: 333 /1973/
20. Feindel, W.: In: *Cerebral vascular diseases*.
New York-London: Grune and Stratton 1968
21. Forgács L., RGD 13164, 1976
22. Fujishima, M., Scheinberg, P., Busto, R.: *Stroke*
2: 251 /1971/

23. Geiger,A., Magnes,J.: Amer. J. Physiol., 149: 517
/1947/
24. Gibbs,F.A., Gibbs,E.L., Lennox,W.G.: Amer J.
Physiol. 111: 557 /1936/
25. Gordon,A.S.: Aspects of blood flow measurement.
1-78. Statham Instruments Inc., California /1971/
26. Green,H.D., Denison,A.B. jr.: Circ. Res. 14-15
suppl. 1: 205 /1964/
27. Harper,A.M., Bell,R.A.: J. Neurol. Neurosurg.
Psychiat., 26: 341 /1963/
28. Harper,A.M., Deshmikh,V.D., Sengupta,D.: Neuroradiol.,
3: 134 /1972/
29. Harper,A.M., Glass,H.I.: J. Neurol. Neurosurg.
Psychiat., 28: 449 /1965/
30. Hohorst,H.J.: In: Methods in enzymatic analysis
ed. Bergmeyer,H.U. II. Verlag Chemie, Weinheim
1965. p. 226.
31. Hyvärinen,A.: Clin. Chim. Acta 7: 140 /1962/
32. Jennett,W.B., Barker,J., Fitch,W., McDowall,D.G.:
Lancet 1: 61 /1969/
33. Jennett,W.B., Rowan,J.O.: Progr. Brain Res.,
35: 365 /1971/

34. Kahn,K.: Neurology 22: 510 /1977/
35. Kárpáti,E., Szporny,L.: Arzneim.-Forsch., 26:
1911 /1976/
36. Kety,S.S., Schmidt,C.F.: J. Clin. Invest., 27:
476 /1948/
37. Kong,Y., Molinari,G., Whalen,R.E., Heyman,A.:
Arch. Neurol. /Chic./ 16: 433 /1967/
38. Krog,J.: J. Oslo City Hosp., 13: 185 /1963/
39. Kuschinsky,W., Wahl,M.: Circ. Res., 37: 168
/1974/
40. Lassen,N.A.: Physiol. Rev., 39: 183 /1959/
41. Lassen,N.A.: Clin. Sci. 30: 485 /1966/
42. Lassen,N.A., Ingvar,D.H.: Experientia /Basel/
17: 42 /1961/
43. Lassen,N.A., Olesen,J.: Acta Neurol. Scand. suppl.,
57: 1 /1974/
44. Lassen,N.A., Paulson,O.B.: In: Cerebral blood
flow. Berlin-Heidelberg New York: Springer 1969
45. Levy,D.E., Duffy,T.E.: J. Neurochem. 28: 63
/1977/
46. Lowe,R.D.: Circ. Res., 10: 73 /1962/

47. Luginbühl, H.: In: Cerebral Vascular diseases.
Transactions of the 5th Princeton Conf. New
York: Grune and Stratton 1966.
48. McHenry, L.C. jr., Jaffe, M.E., Kawamura, J., Goldberg,
H.I.: New Engl. J. Med., 282: 1167 /1970/
49. McMillen, V., Siesjö, B.K.: Europ. Neurol., 6:
66 /1972/
50. Meyer, J.S., Gotoh, F., Gilroy, J., Nara, N.: JAMA
194: 957 /1965/
51. Meyer, J.S., Teraura, T., Sakamoto, K.: Cardiovasc.
Res. Center Bull. 9: 105 /1971/
52. Neumann, L., Betz, E., Benzing, H.: Int. Z. angew.
Physiol., 29: 29 /1970/
53. Olese, J.: Neurology 22: 978 /1972/
54. Pálosi, E., Szporny, L.: Arzneimittel-Forsch., 26:
1926 /1976/
55. Pásztor, E., Symon, L.: Stroke, 4: 556 /1973/
56. Posner, J.B.: Stroke, 3: 227 /1972/
57. Purves, M.J.: The physiology of the cerebral circu-
lation, Cambridge University Press, Cambridge,
1972.

58. Rafcliffe, H.L., Luginbühl, H., Pivnik, L.: Bull. Wld Hlth Org., 42: 225 /1970/
59. Rapela, C.E., Green, H.D.: Circ. Res., 4: 565 /1956/
60. Regli, F., Yamaguchi, T., Waltz, A.G.: Stroke 2: 461 /1971/
61. Regli, F.: Arch. Neurol., 24: 467 /1971/
62. Reivich, M., Jehle, J., Sokoloff, L., Kety, S.S.: J. Appl. Physiol. 27: 269 /1969/
63. Sapirstein, L.A.: J. Clin. Investig., 45: 1429 /1962/
64. Schmidt, C.F., Kety, S.S., Pennes, H.H.: Amer. J. Physiol. 143: 33 /1945/
65. Sengupta, D., Harper, A.M., Jennett, W.B.: Stroke 4: 330 /1973/
66. Siesjö, B.K., Nilsson, L.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27: 83 /1971/
67. Simaan, J.A., Aviado, M.: JPET 198: 176 /1976/
68. Smith, D.R., Ducker, Th.B., Kempe, L.G.: J. Neurosurg., 30: 537 /1969/
69. Sokoloff, L.: Pharmacol. Rev. 11: 66 /1959/
70. Stone, H.L., Bishop, V.S., Guyton, A.C.: Amer. J. Physiol., 204: 16 /1963/

71. Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhoj, E.: Brit. Med. J., 1: 507 /1973/
72. Symon, L., Ross-Russell, R.W.: J. Neurol. Sci., 13: 197 /1971/
73. Symon, L., Held, K., Dorsch, N.W.C.: In: cerebral blood flow and intracranial pressure. Basel-München-Paris-London-New York-Sydney: Karger 1972.
74. Szekeres, L.: Chinoin dok. 1977.
75. Szekeres, L., Csik, V., Udvary, É.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 196: 15 /1976/
76. Toda, N.: JPET 191: 139 /1974/
77. Thompson, R.K., Smith, G.W.: Trans. Amer. neurol. Ass. 76, 203 /1951/
78. Wahl, M., Deetjen, P., Thureau, K., Ingvar, D.H., Lassen, N.A.: Pflügers Arch. 316: 152 /1970/
79. Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O.: Circ. Res., 31: 248 /1972/
80. Willis, Th.W.: Cerebri anatomi, cui accessit nervoru description et usus. London 1664. Gesamtwerk Venedig 1720.



Ezuton szeretnék köszönetet mondani
Dr.Szekeres László egyetemi tanárnak a
SZOTE Góygyasztani Intézete igazgató-
jának, hogy tudományos előrehaladásomat
mindig messzemenően támogatta, és értékes
szakmai tanácsaival segítséget adott a
doktori értekezés megírásához.

Megköszönöm Dr.Udvary Éva tudományos fő-
munkatársnak, hogy nagy gyakorlati tapasztalataival segített a műtétek kivitelezésében.

Köszönöm Dr.Nagy Emőke orvos és Dr.Bor Pál tudományos munkatárs, valamint Kalmár Irén asszisztensnő segítségét a kísérletek elvégzésében.