

AZ AKUT KOSZORUÉR-ELEGTELENSÉG ÁLLATKISÉRLETES
MODELLJE

Írta:

Keszthelyi Imréné Udvary Éva
tudományos munkatárs

Készült:

A Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszertani Intézetében

Igazgató: Dr. Szekeres László egyetemi tanár



Szeged
1975

1952

1952. évi közlekedési és
közlekedési közlekedési
közlekedési közlekedési közlekedési

1952. évi közlekedési és

E 1.364



1952. évi közlekedési és

1952. évi közlekedési és

1952. évi közlekedési és

1952. évi közlekedési és közlekedési közlekedési közlekedési

Ezen a helyen szeretném köszönetemet kifejezni
főnökömnek, Dr.^{II}SZKERES LÁSZLÓ egyetemi tanárnak, aki szak-
mai fejlődésemet az első lépésektől kezdve a legmesszebb-
menően támogatta és itt ismertetett munkámat is irányi-
totta, továbbá munkatársaimnak: Dr.CSIK VERA egyetemi
tanársegédnek, KRASSÓI IRÉN és SZABADI ÉVA laboratóriumi
asszisztensnőknek, akik e munkában tevékenyen közreműködtek.

TARTALOMJEGYZÉK

	oldal
BEVEZETÉS ÉS PROBLÉMAFELVETÉS	2
ANTIANGINÁS SZEREK TESZTELÉSÉRE SZOLGÁLÓ METHODIKÁK.	4
Coronaria tágító hatás mérése különböző módszerekkel normál sziven	4
Kísérletes coronaria insufficiencia vizsgálata	11
AZ ANGINA PECTORIS KLINIKUMA ÉS PATHOMECHANIZMUSA	16
KISÉRLETI ELJÁRÁS	21
EREDMÉNYEK	27
Coronaria kanülözés hatására bekövetkező változások	27
A hajtás hatására létrejött változások coronaria szűkítése előtt	29
Frekvencia-terhelésre bekövetkező változások összehasonlító vizsgálata ép és szűkített coronaria keringés esetén	32
Nitroglycerin és Persantin hatása effort típusu kísérletes anginában	39
AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	50
ÖSSZEFOGLALÁS	63
IRODALOM	

B E V E Z E T É S É S P R O B L É M A F E L V E T É S

A./ BEVEZETÉS ÉS PROBLÉMAFELVETÉS

Az új gyógyszerek élő szervezetre gyakorolt hatásának kivizsgálása általában ép, egészséges állaton történik. Abból a célból, hogy a beteg emberen is alkalmazható therápiás következtetéseket vonhassunk le tulajdonképpen olyan pathológiás állapotot kellene létrehozni a kísérletes állatokon, ami a kívánt emberi kórformát utánozza. Ebből következik, hogy jól kellene ismernünk a betegséget, annak pathomechanizmusát, hogy ezt állatkísérletben utánozni tudjuk. Ha feltételezzük, hogy az ideális állatkísérletes modell - a megfelelő betegségben szenvedő emberhez hasonlóan - reagál a specifikus gyógyszerre, úgy a helyes eljárás a betegség adekvát állatkísérletes modelljén elvégezni a gyógyszerként szóba jövő anyagok szűrővizsgálatát.

Az angina pectoris pathomechanizmusára vonatkozó összes ismert alapvető adat klinikusok, vagy klinikai physiologusok anginás betegeken végzett megfigyeléseiből és vizsgálataiból származik. A betegen tett megfigyelések minden állatkísérletnél helytállóbbak, de a feltételek változtatásának lehetősége korlátozott, bizonyos paraméterek nem mérhetők, emellett therápiás próbálkozások embereken csak bizonyos korlátok közt végezhetők.

Célom, hogy röviden összefoglaljam:

a./ az eddig ismeretes, antianginás szerek tesztelésére szolgáló kísérleti methodikákat és preparátumokat,

b./ az angina pectoris pathomechanizmusára vonatkozó ismereteinket,

c./ bemutassam az általunk kidolgozott új állatkísérletes anginamodellt, és ezen demonstráljam nitroglycerin és dipyridamol /persantin/ példájával két különböző mecha-

nizmussal ható coronaria-tágító aktivitását és a modellnek az angina pectorisos beteghez hasonló "specifikus" reakcióját.

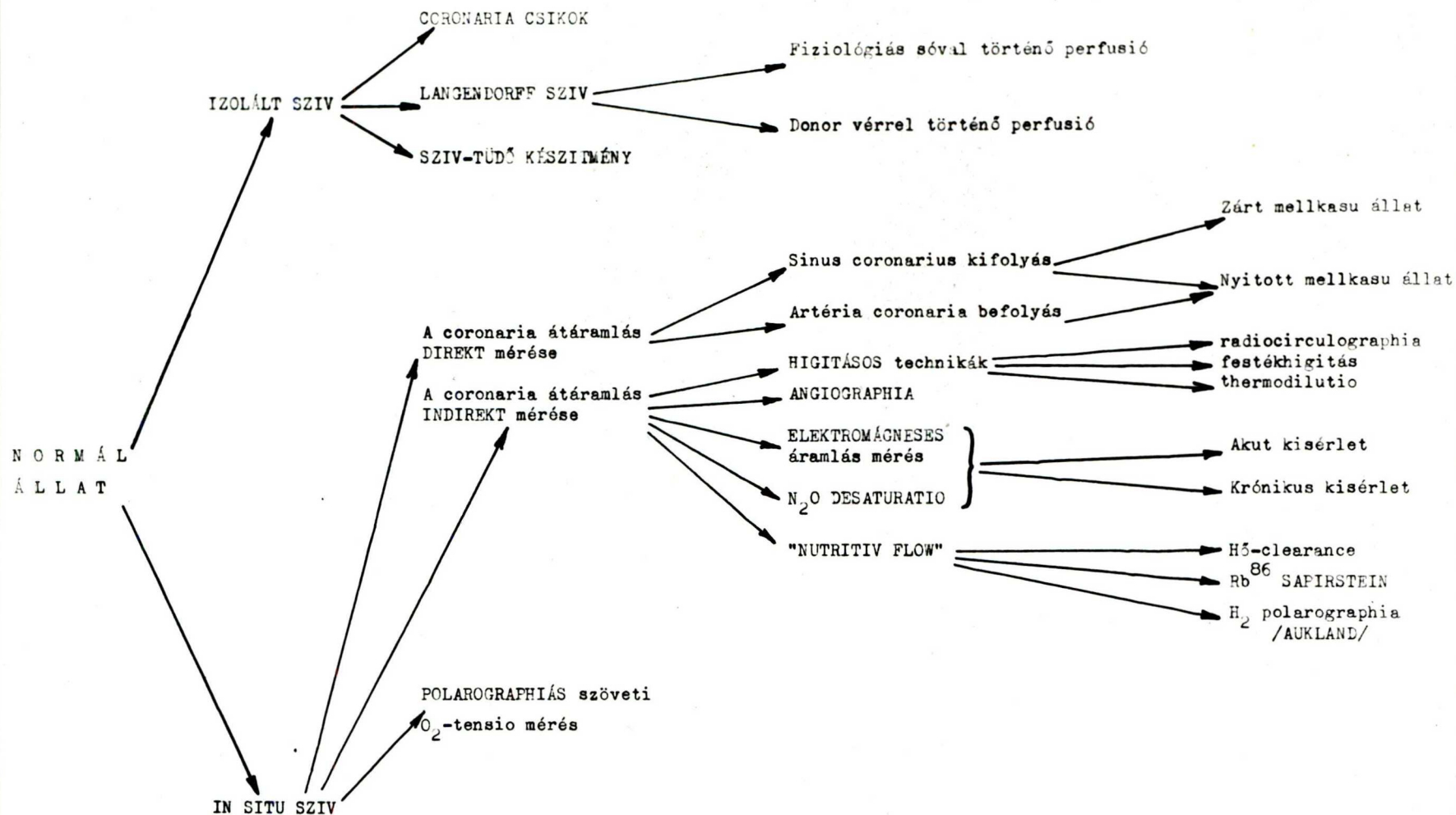
ANTIANGINÁS SZEREK TESZTELÉSÉRE

SZOLGÁLÓ METHODIKÁK.

ANTIANGINÁS SZEREK TESZTELÉSÉRE SZOLGÁLÓ METHODIKÁK

Coronaria-tágító hatás mérése különböző módszerekkel normál sziven

Ezen eljárások főleg abban az időben birtak nagy jelentőséggel, amikor úgy képzelték, hogy a nitroglycerin therapiás hatásának az a lényege, hogy tágítja a coronariákat és ezáltal javítja a myocardium vérellátását. Ebből kiindulva mind hatásosabb coronaria-tágítókat igyekeztek előállítani. Később azután kiderült, hogy a klinikai hatékonyság nem párhuzamos a coronaria-tágító aktivitással és egyes nagyon erős coronaria-tágítók mint pl. a persantin, anginás rohamban nem voltak hatásosak. Ez a megfigyelés vezette a kutatókat arra a felismerésre, hogy a coronaria-tágító hatás nem jelenti feltétlenül az angina pectoris alapjául szolgáló szivizom oxigén kínálat/oxigén igény arány eltolódásának normalizálódását. Elképzelhető például az, hogy a szer arterio-venosus shuntöket nyit meg, aminek következtében a vér a sejtek egy részének megkerülésével, rövid uton jut a vénás keringésbe és a szövetek oxigénellátása a javulás helyett még romlik. Más esetben a vizsgált szer coronaria-tágító hatása mellett erősen fokozhatja a szivizom oxigénigényét és így még tovább eltolja a szivizom oxigenizációjának megbomlott egyensúlyát /malignus coronaria-tágítók, pl. adrenalin/. Ezért vált a későbbiekben szükségessé magának a szöveti keringésnek, az ischaemiás területek collateralis keringésének valamint a myocardium oxigén-tensiojának direkt vizsgálata. A következőkben röviden ismertetem a különböző methodikákat. / 1. ábra/



1. ábra Coronaria keringés mérésére szolgáló módszerek normál állatokon

Egészséges, normális állaton a vizsgálatokat vagy izolált, vagy in situ szíven végzik.

Izolált preparátumok közé tartozik a coronariákból készített izolált gyűrűk, melyeknek összehúzódása pusztán az artéria izomzatának reakcióját adja, azonban hiányzik az arteriolák reakciója, amely különbözik az artériák viselkedésétől /Schnaar 49a/. Hiányzik a szívizomszövet is, amellyel a koszoruserék funkcionális egységet képeznek, hiszen kaliberváltozásuk elsősorban a myocardiális anyagcsere-termékek hatására jön létre.

A Langendorff-szív a hatásmechanizmus tisztázásának értékes eszköze. Mesterségesen fibrillációba hozott Langendorff-szív lehetővé teszi a gyógyszerek közvetlen vascularis és metabolikus hatásának vizsgálatát, mert a fibrilláló szív lehetőséget ad a szívidegek, a szívfrekvencia, a kontraktilitás, vérnyomás és perctérfogatra gyakorolt hatások, tehát mindazon tényezők kizárására, melyek önmagukban is befolyásolják a koszoruseréket és a szívanycserét. Alkalmazását korlátozza, hogy sós oldattal történő perfusio esetén hypoxia lép fel, ami extrém vasodilatatiót hoz létre. Ezt donor állat vérével történő perfusio /Szekeres, 51/ kiküszöböl-
ni képes. Ebben az esetben a koszorúsér vénás vére a tüdő-
artérián keresztül a donor állat vénájába tér vissza és ez-
által lehetővé teszi a coronaria-átáramlás, arterio-venosus
oxigéndifferencia és oxigénfogyasztás meghatározását. A coro-
naria-ellenállás és szívizom anyagcsere közvetlen gyógyszeres
befolyásolását könnyen tanulmányozhatják, ha a perfusios
volument pumpa segítségével állandó értéken tartják.

A szív-tüdő készítmény nem nyújt további előnyöket
antianginás szerek értékelésére, - a haemodynamikai és anyag-

csere-hatásokat jobban vizsgálhatjuk in situ sziven.

In situ sziven, nyitott vagy zárt mellkas mellett a coronaria átfolyás direkt vagy indirekt uton mérhető. A coronaria-átfolyás mérése történhet a sinus coronarius kifolyás mérésével vagy a bal artéria coronaria ramus descendens vagy ramus circumflexus befolyás mérésével. A sinus coronarius katéterezése könnyebb módszer, emellett lehetővé teszi a mellkas zárását, ha a kanül bevezetése a véna jugularison át történt. A módszer kielégítő eredményeket ad, ha ügyelnek arra, hogy a kifolyó rendszer ellenállása kicsiny legyen /52/.

A módszer hibája, hogy nem a sinus coronariusba szedődik össze a szív teljes vénás vére, hanem vannak olyan vénák is, amelyek a szívüregbe nyulnak /venoluminalis, Thebesius erek/. Vita folyik az irodalomban arról is, hogy vajon a vérnek mindig ugyanannyi százaléka folyik vissza a sinus coronariusba, vagy ez is változó faktor. Azok a szerzők, akik ezt állandónak tartják, azon az elven ajánlják a módszer alkalmazását, hogy a coronaria keringés minden változása arányosan tükröződik a sinus coronarius kifolyás változásában.

Lu és Melville /35/ a coronaria autoperfusioját hozta létre: in situ sziven az artéria carotisból perfundálták az artéria coronariát áramlásmérőn keresztül.

Schofield módszere /49/ mesterséges, vagyis pumpa segítségével állandó volumennel történő coronaria-perfusiót jelent. A módszer előnye, hogy a vérnyomás változásától független, tehát a pumpától distalisan mért nyomás a vizsgált farmakonoknak a coronaria-rezisztenciára gyakorolt hatását tükrözi. Viszont e módszerrel nem különíthető el, hogy a változás az érátmérő, vagy extravascularis tényezők változásának az eredménye-e. Hátránya az is, hogy a pumpa ritmusa

rendszerint különbözik a sziv ritmusától, és nincs meg az a sebesség- és nyomáskülönbség, ami normálisan a coronaria-rendszerben fennáll.

A Gregg /23/ által bevezetett immár klasszikus módszer szerint egy speciális kanül retrográdan hatol be a bal artéria subclaviába annak az aortából való eredésénél, majd a kanült előretolják a bal artéria coronariába. A kanül másik végét áramlásmérőhöz, illetve az artéria carotis communishoz csatlakoztatják. A módszer előnye, hogy nem kell az érfalat és a benne futó idegeket megsérteni.

A direkt coronaria-átáramlás mérés hátránya, hogy a kanüláláskor megsértjük az erek beidegzését, továbbá hogy az állatot heparinozni kell. Mindez megszüntethető a coronaria-beáramlás indirekt uton történő mérésével.

Számos ilyen módszer van, melyeknek főbb típusai a következők: az elektromágneses áramlásmérés, a hő-clearance módszer, különböző indikátor-technikák és a N_2O desaturations módszer.

Az elektromágneses áramlásmérő azt a feszültséget regisztrálja, amit a véráramlás kelt mágneses mezőben. Ez a módszer intakt erek mellett mind a fázisos, mind pedig a középáramlás mérését is lehetővé teszi, és az áramlásmérő műtéti implantatioja után krónikus kísérletek végzésére is alkalmas. Az alapvonalat általában az áramlás megszüntetésével tudják meghatározni.

Mindezen módszerek a coronaria artériák és arteriolák átáramlásának változását tükrözik, de a kapilláris keringésre nem adnak képet. Így a shunt lehetősége nem zárható ki.

A szivizom tényleges vérellátásának meghatározására szolgáló egyik eljárás a hő-clearance módszer. Ennek lényege az, hogy réz- konstantán termoszondákat helyeznek a myocardiumba, a nagyobb coronaria-ágaktól távol. Az egyik

forrasztási helyet egyenfeszültséggel fűtik. A fűtött és a referencia-pont közötti hőmérsékletkülönbség a myocardialis keringés függvénye, mivel a véráram sebességétől függően a hőt elvezeti. Ezt érzékeny galvanométerrel mérik. A kísérlet kezdetén fennálló nyugalmi értékeket veszik 100%-nak, a nulla % pedig a véreztetéssel vagy elektromos áramütéssel megölt állat szívéen mérhető hőmérsékletkülönbség.
/22, 25/

Az indikátor-higitáson alapuló mérőeljárások az alkalmazott indikátor fajtája szerint feloszthatók: radio-circulographiás, festékhigitásos és thermodilutios módszerekre. Az első és második esetben a vérpályából nem diffundáló jód-albumin vagy nem-diffuzibilis festék /pl. Evans-kék/ egyetlen injectióját használják. A higitandó anyag beadott mennyiségének, a higitás fokának és időtartamának ismeretében kiszámítható az érpályán időegység alatt átáramlott vérmennyiség.

A hideg folyadék szintén indikátorként alkalmazható akár egyetlen injectio /15/ akár állandó infusio /Szekeres et al. 52/ formájában. A többi eljárásokkal szemben ez utóbbi lehetővé teszi a coronaria- átfolyás változásainak folyamatos regisztrálását. A módszer elve az, hogy a sinus coronariusba állandó sebességgel infundált hideg folyadék hatására a vér lehűlésének mértéke fordítottan arányos az átfolyó vérmennyiséggel, amihez hozzákeveredik.

Lényegében hasonló elven alapulnak az un. desaturatio kimosási technikák, mint a hidrogen-polarographiás eljárás /Aukland, 1/ és a N_2O desaturatio módszer. Az előbbinél az állatot mesterségesen lélegeztetik és a belégzett levegőhöz 3-5 % hidrogént kevernek. A hidrogén szintjét a sziv-

izomba implantált platina elektródok segítségével polarographiásan regisztrálják. A bejuttatott hidrogénnel a vér telítődik és beáll egy egyensúlyi állapot. Ekkor a hidrogén bejuttatását megszüntetik, és mérik, hogy mennyi idő alatt ürül ki a szervezetből a hidrogén. A kiürülés gyorsasága a myocardium keringésének a függvénye: ha a myocardiumba beültetett elektródák körül nagyobb a keringés, akkor a hidrogén gyorsabban eltűnik az elektródok környezetéből. A kiürülés félidejének mérésével az adott elektród környezetére megállapítható a myocardialis áramlás.

Emberen alkalmazható módszer a N_2O desaturations technika /Eckenhoff, 11/ ami a Fick-elven alapszik. Ennek hátránya az, hogy a meghatározási periodus mintegy 5 perce alatt csak egy adat nyerhető.

A Sapirstein-féle /47/ izotóp-módszernél a szervezetben és így a szivizomba is gyorsan diffundáló ^{86}Rb -t fecskendezünk be. A beadástól számított 1 perc múlva a szervekben mérhető /lerakódott/ ^{86}Rb -aktivitás a szerv véráramlásával arányos és a perctérfogat-frakciójának megfelelően aránylik a teljes befecskendezett aktivitáshoz. Hátránya, hogy csak egyetlen pillanatfelvétellel ad lehetőséget, mert a meghatározáshoz az állatot meg kell ölnünk.

A szöveti oxigén-tensio meghatározása /Sayen, 48/ polarographiás módszerekkel oxigén elektródákkal fontos kiegészítő vizsgálat, ami a szövetek által elérhető oxigénmennyiséget becsüli. Sajnos nem tükrözi, hogy mi játszódik le sejtszinten.



Kísérletes coronaria insufficiencia vizsgálata

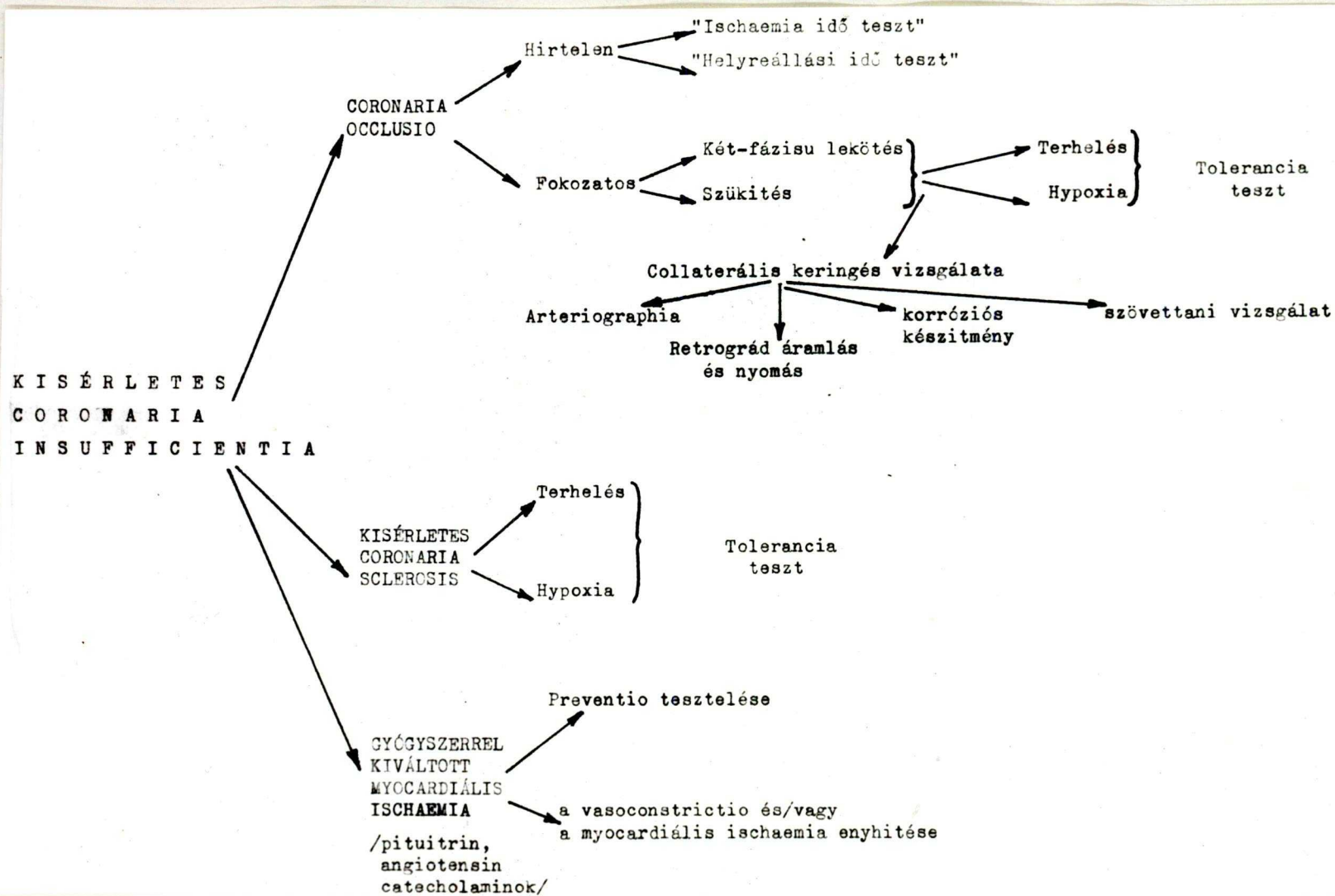
A kísérletes coronaria-insufficiencia létrehozására számos módszert dolgoztak ki ezek azonban lényegében a következő három fő elvre vezethetők vissza:

- 1./ valamely nagy coronariaág occlusioja akut vagy krónikus kísérletben
- 2./ kísérletes atherosclerosis létrehozása
- 3./ gyógyszeresen kiváltott coronaria insufficiencia

/2. ábra/

Ezekben a modellekben a coronaria átfolyás nem minden esetben mérhető közvetlenül. Gyakrabban myocardialis oxigén kínálat/oxigén igény arányt vagy ennek eltolódását az EKG-ból indirekt módon ítélik meg. DiPalma/10/ a jobb artéria coronaria marginalis ágát lekötötte és az ischaemiás területen figyelte az epicardialis EKG-t. Meghatározta azt az időt, amely a ligatura felengedése után az EKG-kép teljes normalizálódásához szükséges. Az ischaemia idő a vérnyomással és a frekvenciával fordított arányban, a helyreállási idő pedig ugyanezen paraméterekkel egyenes arányban változik. Ha pl. a szivmunka /vérnyomás vagy frekvencia/ nő, akkor az ischaemia gyorsabban fejlődik ki és a helyreállítás is több időt vesz igénybe. Szerzők ischaemia indexnek nevezik az ischaemia idő x vérnyomás x frekvencia szorzatot. Ez az index jelzi a coronaria átfolyás által biztosított és a szivizom anyagcseréjéhez szükséges oxigén között fennálló egyensúly meglétét vagy felborulását.

A coronariák hirtelen lezárása, amelyet általában altatott kutyán hoztak létre, inkább az akut myocardialis



2. ábra Kísérletes próbálkozások coronaria insufficiencia létrehozására.

infarctus modelljeként jön szóba.

A fokozatos, progresszíven kifejlődő occlusiot létrehozhatjuk Harris által kidolgozott kétfázisu lekötés formájában, vagy pedig az alábbiakban részletezendő eljárásokkal. /24 a/

Salazar módszerének lényege az, hogy az artéria carotison keresztül katétert vezetnek be a bal arteria coronariába és azon át monopolaris elektródként szolgáló acél-drótot juttatnak be. Az áramkör pozitív polusával összekötött intraluminalis elektród és a mellkasfélben elhelyezett negatív polussal összekötött indifferens elektród közt 3 V-os egyenárammal, az intenzitást 900 mA-ig emelve, 20-90 perc alatt coronaria thrombosit hoztak létre /46/.

Marcus és munkatársai /37/ 500 mikron átlagos átmérőjű divinilbenzin-gömböcskéket adtak be 2-3 mg/kg mennyiségben intracoronariális injectioval kutyáknak. Így chronikus cardiopathiát hoztak létre. A gömböcskék beadását követő 15 hónap múlva az EKG-n és szövettanilag is biztos myocardialis infarctus mutatható ki.

Az ameroid-gyűrűvel létrehozott coronaria szűkítésnél /58/ thoracotomia után a coronariára egy fémgyűrűt helyeznek, melynek belsejében kazein van. Ez nedvszívó s így az állatba beültetve megduzzad, a coronariát pedig beszűkíti, miután a külső fémgyűrű miatt csak befelé tud terjedni. A szűkület 4-6 hét alatt fejlődik ki. Hátránya, hogy a beszűkítés nagyságát előre meghatározni nem tudják.

Az ameroid-gyűrűvel kiváltott fokozatos koszorúsér-beszűkítés halálozási aránya igen magas: csak az állatok mintegy 10 %-a éli túl a beavatkozást. Antianginás szerek ezt az arányt javítják: ez is lehetőséget ad a tesztelésre.

A túlélés szempontjából igen fontos a collateralis keringés kifejlődése. Az utóbbit befolyásoló gyógyszerek aktivitása vizsgálható angiographiával, a retrográd nyomás és áramlás vizsgálatával az érintett coronariában, vagy a coronaria-rendszer post mortem gyantával való kitöltése után korroziós preparatumon és végül szövettani vizsgálatokkal.

Tesztelhetők gyógyszerek 3-5 hónapig atherogén diétán tartott nyulakon is, amelyekben így experimentalis atherosclerosis fejlődik ki. Ilyenkor is szükséges még valamilyen terheléses beavatkozás, amely a pathológiás EKG-változást kiváltja. Ez lehet hypoxia, vagy fizikai terhelés. Karp /27/ megfigyelte, hogy a 2 %-os cholesterolin-diétán élő nyulakban ergonovin-maleát adása az ST-szakasz depresszióját okozta. Ő mutatott rá először az irodalomban, hogy a normális és az atheroscleroticus szív farmakonokra adott válasza különbözik egymástól. Winbury vizsgálatai szerint az ilyen módon létrehozott ST-depressziót 5-40 mikrogramm/kg nitroglycerin nem védte ki. /62/ Varma és Melville vizsgálatai szerint /57/ hatástalan a persantin is.

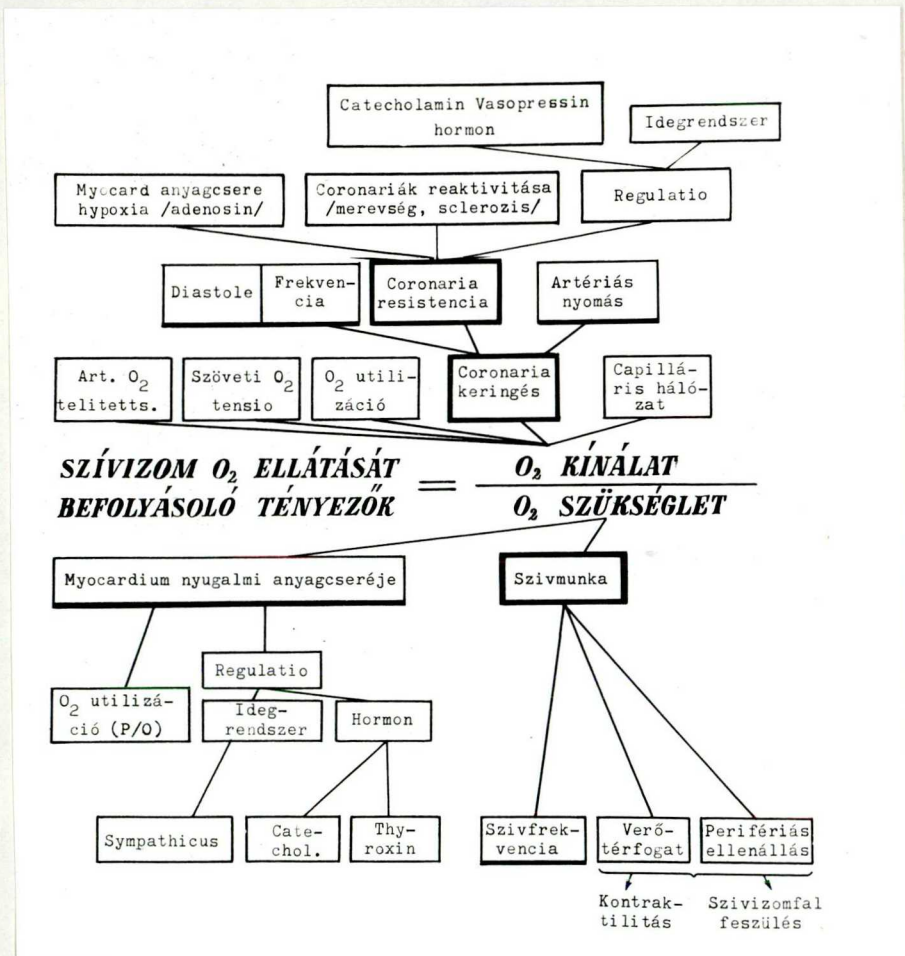
3 hónapig cholesterolindus diétán tartott nyulakon szövettanilag igazolt coronaria-occlusio fejlődött ki. Ezen állatokon pitvari frekvencia emelésével okozott ischaemiát Lee és Baky, amit a nitroglycerin az állatok 75 %-ban kivédett, míg persantin nem. /32/

A pituitrinnel, vasopressinnel előidézett coronaria vasoconstrictio vagy a noradrenalin injectio után jelentkező myocardialis ischaemia átmeneti és reverzibilis coronaria-insufficienciát képvisel, melynek jele az EKG T-hullámának emelkedése. Ez antianginás szerekkel felfüggeszthető. A preventív hatás vizsgálatára Papp és Szekeres /43/ vezet-

tek be egy a többinél sokkal érzékenyebb eljárást. Ennek lényege az, hogy éber nyulon pituitrinrel ST-elevatiót és T-hullám emelkedést idéztek elő, amelyet preventive adott antianginás gyógyszerrel meg tudtak előzni, ha pedig az ischaemiás EKG-jel megjelenése után adták a gyógyszert, a változást meg tudták szüntetni.

AZ ANGINA PECTORIS TÜNETEI ÉS PATHOMECHANIZMUSA

Az angina pectoris legjellemzőbb tünete a szívtáj szorító fájdalom. A fájdalom helye tipikusan retrosternalis, ritkán epigastrialis. Előfordul, hogy kisugárzik a bal vállba, a nyak alsó részére, esetleg a hátba, karba vagy a kézbe. A fájdalom jellege: szorító, fojtó, nyomásszerű. Intenzitása változó, enyhe kellemetlenségtől a halálfélelemmel járó, szinte kibírhatatatlannak érzett fájdalomig. Időtartama egy pillanattól percekig tarthat.



3. ábra

A rohamot általában kiváltó ok előzi meg: pl. fizikai megterhelés, emocionális stressz, vagy hirtelen hőmérsékletváltozás. A rohamok gyakorisága változó. A betegek egy részénél a roham alatt semmilyen objektív eltérés nem látható, máskor a vérnyomás emelkedik, néha mérsékelt tachy- vagy bradycardia van. Az EKG-n az anginas roham alatt jellegzetes elváltozások jönnek létre: ST depresszió figyelhető meg, a T hullám pedig ellapul, vagy negatívvá válik. /Kivétel ezalól a Prinzmetal-tipusu angina, aminek előfordulása esetén az EKG dómszerű ST-elevatiót mutat./

Gyakran a rohammentes időszakban is fennállhatnak az EKG-elváltozások. Az anginas roham kiváltódásának okai mai ismereteink szerint az, hogy a szivizom oxigénszükséglete és oxigénellátása közötti arány felborul. A 3. ábrán sémásan bemutatom azokat a tényezőket, amelyeknek az angina pathomechanizmusában /Szekeres 53/ szerepük lehet. Az oxigénszükségletet befolyásoló tényezők a szivfrekvencia, a szivizom contractilis állapota és a myocardialis fal-feszülés. Ezek bármelyikének emelkedése a szivmunka növekedését váltja ki, ami az oxigénfogyasztás emelkedésével jár. Az oxigénkinálat lényegében az artériás vér oxigéntartalmától, és a coronariákon átáramló vérmennyiségtől függ. A coronariákon átfolyó vérmennyiséget befolyásolja a diastole időtartama, a coronariák ellenállása /aminek szintén van egy intrinsic és egy külső komponense, mely utóbbi az extravascularis kompresszióból adódik/, valamint az artériás vérnyomás.

Angina pectorisban a koszoruserék egy vagy több nagyobb ágában meszesedés lép fel, aminek következménye az érlumen beszűkülése, és az, hogy ez a meszes érfal merevvé válik, és minden valószínűség szerint sem anyagcseré- sem gyógyszeres hatásra nem tud tágulni. Így az

ellátási területébe eső myocardium kevesebb vért kap, mint annak előtte. Ez nyugalomban még képes lenne fedezni a szivizom oxigénszükségletét /ha máshogy nem, akkor az oxigénextractio fokozásával/, azonban terhelés hirtelen stress hatására az ilyenkor létrejövő igénynövekedést már nem képes fedezni. A szivizom hypoxiás lesz: anginás roham jelentkezik.

A terhelésre fellépő, ún. effort anginában általában organikus coronaria-szűkületet találunk, ami atheroscleroticus eredetű. Jellemzője a foltokban, szétszórtan jelentkező atheromás elváltozás, ami jelentkezhethet egy nagyobb coronaria-ágban, de kiterjedhet több ilyen ágra is. Az elváltozás fészke az intima. A legkorábban fellépő jelenség az intima sárga csikozottsága. Az intima itt kiemelkedik, megvastagodik, gyöngyházfényű lesz. Ugy néz ki, mint egy csepp viasz. A csomó sárga és puha, kásaszerű. Azután az intima elhal, a csomó kifelékélyesedik, hegesedik, majd másodlagos mész rakódik le benne. Ekkor az ér fala keménnyé válik és így már röntgen árnyékot is ad.

Az atheromás helyeken érfunkció romlik, csökken az ér tágulékony-sága, szűkül az ér lumene. Esetleg teljes elzáródás is létrejöhet.

Az atherosclerosis kialakulásának oka és pathomechanizmusa vitatott. Az azonban bizonyos, hogy a betegek vér cholesterolin-phospholipid-triglycerid és összlipoid tartalma fokozott. A lipoid anyagcsere zavara állatkísérletekben bizonyított. Zsir és cholesterolindus táplálással sikerült nyulakon az emberhez hasonló atheromás elváltozásokat előidézni. Kutyan viszont diétával atherosclerosist előidézni csak igen nehezen lehetséges, pedig a kutya cardiovascularis kísérletekre igen alkalmas állat.

Az bizonyos, hogy az atherosclerosis kialakulásában örökletes tényezők mellett a környezet, életmód hatásának is szerepe van. A civilizált, bőven táplálkozó, sok cukrot fogyasztó országok lakossága között a betegség előfordulási gyakorisága nagyobb, mint a szegényebb, természetesebb életmódot élő népeknél.

Coronaria-spasmus is kiválthat coronaria insuffici-
entiát. Ilyenkor az anginát a coronaria arterioláinak át-
meneti görcsös szűkülete váltja ki. A coronaria-spasmust
dohányzás, izgalom, emóció válthatja ki.

Előfordulhat, hogy extracardialis okból jön létre
anginás roham: anaemia, anoxia vagy shock következtében.

Az angina pectoris pathomechanizmusának tisztázását
és új, hatásos antianginás szerek előállítását nagymértékben
megnehezíti az a tény, hogy mind a mai napig nem rendelke-
zünk az emberen észlelt kóros állapotnak tökéletesen meg-
felelő állatkísérletes angina pectoris modellel. A co-
ronaria tágító hatás vizsgálata, mint említettem, egyedül
nem elegendő, mert bebizonyosodott, hogy igen hatékony co-
ronaria-tágítók sem váltják be mindig a hozzájuk fűzött re-
ményeket.

A glanduitrinnel, picrotoxinnal előidézett érszűkület
és következményes EKG elváltozás gyógyszeres felfüggesztése
vagy megelőzése csupán a coronaria-spasmuson alapuló angi-
nával szemben fennálló hatékonyságot igazolja, jóllehet
ennek a kórformának a gyakorisága háttérbe szorul a koszo-
ruserek sclerosisa miatt jelentkező anginával szemben.

A hosszú ideig alkalmazott diétával atherosclerotikus-
sá tett nyulak alkalmasak lehetnek gyógyszeresztelésre,
de az eljárás rendkívül kevés paraméter vizsgálatát teszi

lehetővé, igen jól felszerelt állatistállót igényel, azonkívül rendkívül hosszadalmas.

Hasonlóképpen költséges és fáradságos a vizsgálat chronikus kísérletben, megoperált és túlélő állatokon, mivel ilyenkor nagy a mortalitás, és igen nagy technikai felszereltség szükséges.

Célunk mindezek figyelembevételével az volt, hogy akut kísérletben létrehozható, de specifikus és érzékeny állatkísérletes effort angina pectoris modellt dolgozzunk ki a leghozzáférhetőbb kísérleti állaton, a kutyán.



K I S É R L E T I E L J Á R Á S

KISÉRLETI ELJÁRÁS

Kísérleteimet 12-21 kg-os, Nembutallal /pento-barbital Na, 30 mg/kg/ altatott, mindkét nembeli, korcs kutyákon végeztem. Az artériás vérnyomást véres uton, az artéria femorálisba vezetett polietilén csövön keresztül Statham nyomásmérőfej segítségével Hellige elektromanométeren mértem és Hellige multisciptoron regisztráltam. Ugyanigy regisztráltam az artéria carotison és az aorta billentyűkön át a bal kamra üregébe bevezetett katéter segítségével, az intraventricularis nyomásváltozásokat. A szivizom kontraktilitását legjobban kifejező intraventricularis nyomásemelkedés maximális sebességét $/dP_{max}/dt/$ elektronikus uton nyertem /R-C kör/ és megfelelő kalibrátor segítségével közvetlenül Hgmm/sec értékben fejeztem ki. A bal-kamrai végdiastolés nyomás mérésének céljára használt Hellige elektromanométert házilag úgy alakítottuk át, hogy a méréseket a legérzékenyebb tartományban végezhettem. Ezáltal a végdiastolés nyomást igen pontosan lehetett mérni.

A nyomásmérő katétereket a mérések kezdetén 5 percig CO_2 gázzal áramoltattam át, hogy buborékmentes folyadékkal való telítődést érjek el. Így a rendszer érzékenyebben követte a nyomásváltozásokat. /8/

A mellkast az 5. bordaközben nyitottam meg. A bal arteria coronaria ramus descendens és ramus circumflexus ágait az eredéstől kb. 1 cm-re kipreparáltam. Mindkét coronaria ágra elektromágneses mérőfejet helyeztem, melyek segítségével a coronaria keringést mérni tudtam. A méréshez A/S Nycotron 376 elektromágneses áramlásmérőt

használtam.

A kísérlet első részében meghatároztam az alap keringési és metabolikus paramétereket, /4. ábra baloldali kép/ majd az ép coronaria rendszerű szíven frekvencia terhelést alkalmaztam. Ezt követően a descendens coronaria ág autóperfusióját hoztam létre polyetilén cső segítségével az arteria subclaviából, majd a descendensen használt áramlás-mérőfejet az arteria subclaviára helyeztem, így a bekanülözött coronarián átfolyó vérmennyiséget mérni tudtam.

A ramus descendens ellátási területének közepére három ezüst elektródot helyeztem fel, amelyek egy $2 \times 0,5$ cm-es gumiszalagon egymástól 0,5 cm távolságra helyezkedtek el. A gumiszalagot mindkét végén egy-egy öltéssel a myocardiumhoz rögzítettem, Tapasztalataim szerint az elektród jól érintkezik a myocardiummal, de nem nyomja azt és az öltés által okozott sérülés is távol van a regisztrálás helyétől. Szép és jól értékelhető monopolaris CF elvezetésű /referencia pont a bal alsó végtag/ epicardialis electrocardiogrammot nyertem, amelyet Hellige Multiscriptoron regisztráltam. /Érzékenysége: $15 \text{ mm} = 39 \text{ mV}$ /

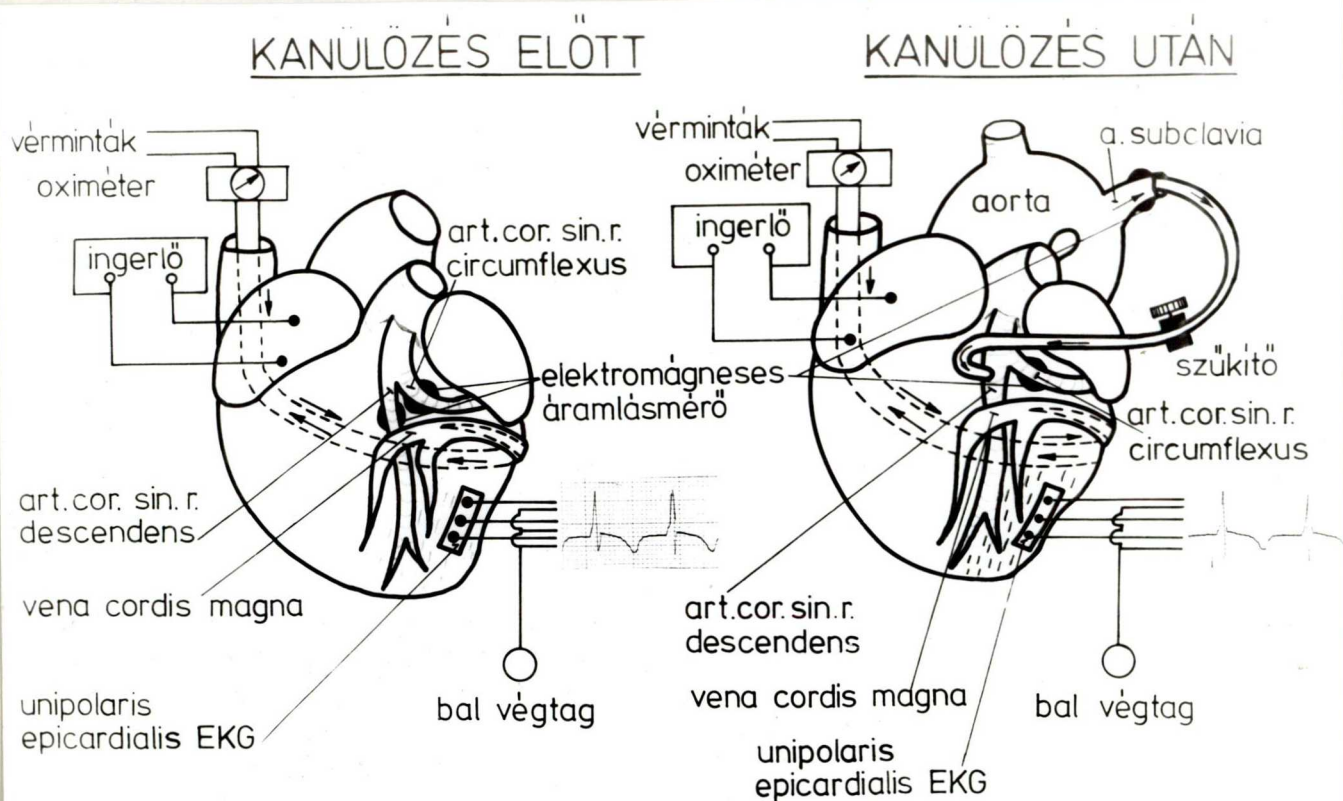
Az értékelésnél a 3 electrocardiogramm közül azt vettem figyelembe, amelyik a legérzékenyebben tükrözte a változásokat. Számításnál az alaptól való eltérést vettem figyelembe, abszolút értékben, mV-ban. /Megjegyzendő, hogy az epicardialis EKG igen érzékeny, ezért kórosnak csak a $+2 \text{ mV}$ -ot meghaladó ST-szakasz elevatiót tartják./ /38/

A véna jugularison, a véna cava superioron, a sinus coronariuson és a véna cordis magnan át a beka-

nülözött terület vénájába vezettem egy polietilén csövet, innen folyamatosan vettem vérmintákat, ezek oxigén-saturatioját KIPP Oxyméter segítségével meghatároztam. Időnként meghatároztam az artéria femoralis vérének oxigén-saturatioját is. A haemoglobin mérése fotometriásan történt, ciánhaemoglobinná való átalakítással. A haemoglobin tartalom ismeretében az oxigén telítettségi érték átszámolható volumen % oxigéntartalomra.

A véna coronariából vett vérmintákból és artériás mintákból Hohorst /24 b/ enzimatis módszerével tejsavmeghatározás történt. Ebből kiszámítottam a sziv által egy perc alatt felvett laktát mennyiségét a következő képlet alapján /62/: Artériás - véna coronariás laktátkoncentráció [μ mikromol /ml] x coronaria átfolyás [ml/min/100 g]. A jobb fülcsére bipolaris platina hajtóelektrodot helyeztem el.

Az effort típusu anginában a beszűkült arteria által ellátott myocardium nyugalomban nem ischaemiás, csak terhelésre válik azzá. Ezért az alap keringési és metabolikus paraméterek meghatározása után, a perfusios csövet, - amivel a ramus descendenst bekanüláltam, - egy speciális szorító csavarral addig szűkitettem, amig a 10 másodperces coronaria occlusióra hyperaemiás reakciót már nem tapasztaltam és a nagyon érzékeny epicardiális EKG-n még éppen a normálisnak megfelelő: negatív T-hullám és isoelektromos ST-szakasz volt észlelhető. /Megjegyzendő, hogy a kutyanak normális körülmények között negatív T-hulláma van./ Ezután a szívet - a későbbiekben ismerttetendő módon - terheltem. Ha a szűkités mértéke megfelelő volt, akkor ischaemiás EKG-t kaptam. Az ischaemiás EKG megjelenése és beszűkités



4. ábra a kísérleti berendezés sémás rajza.

mértéke között nem tudtam határozott összefüggést nyerni. Ezt minden esetben egyedileg kellett meghatároznom. A coronaria szűkítésével egy ideig csak átmeneti átfolyás-csökkenés jött létre, mert az ér ellátási területéhez tartozó arteriolák dilatációval kompenzálták a beáramlás csökkenését. A 20 mp-s coronaria occlusio utáni reaktív hyperemiás reakció megszűnése jelezte a maximális hypoxiás dilatáció elérését. A reaktív hyperemiás reakció megszűnése a "határszűkítés" elérését jelentette. Hasonló megállapítást tett Gregg, /24/ aki kutyán nem talált direkt összefüggést, a coronaria constriktio nagysága és a coronaria átfolyás között in situ kö-

rülmények között.

A klinikusok - az angina tolerantia tesztelésénél - a fájdalom megjelenésével mérik az angina küszöböt. Ez narcotizált állatoknál nem lehetséges. Az EKG ischaemiás változása emberen viszont megelőzi a fájdalom fellépését /Linhardt, 33/, ezért kívántam kísérleteimben az EKG-t felhasználni az angina küszöb mérésére.

Terhelés céljából anginás betegeknél használják a kerékpár-ergometert - ezzel munkát végeztetnek a beteggel, - használják a lépcsőn való jártatást, valamint egyéb fizikai megterheléseket. Ilyenkor az egész szervezet munkát végez és az artériás tejsavszint is emelkedik. Metabolikus vizsgálatoknál ez hátrányos. Amellett azt a terhelési formát narcotizált állatoknál nem is lehet megvalósítani. Jónak látszott viszont a klinikumban Sowton és mtsai által 1967-ban bevezetett pitvari hajtás módszere. /50/ Ennek előnye, hogy a küszöb rendkívül pontosan mérhető, reprodukálható. /31, 32/ A terhelés csak a szívet érinti, ezért az artériás tejsavszint lényegesen nem emelkedik. Ezen okok miatt kísérleteimben pitvari hajtással terheltem a szívet. A jobb fülcsére helyezett hajtóelektródon keresztül a szív saját frekvenciájánál 50-70/min-nel nagyobb frekvenciával hajtottam a szívet 1 msec időtartamu, /kétszeres küszöbértékű/ 1 - 4 V feszültségű derékszögű áramutésekkel. A hajtást 5 percig tartottam fenn és 30 perces időközönként ismételtam. Haemodinamikai méréseket a 0, /"alap"/, 1, 2, 3, 4, 5, /hajtás/ 6, 10 /visszaállás/ percben végeztem. Tejsavszint meghatározás a 0 és a hajtás ötödik percben történt.

A kísérletek végén Evans kék befecskendezésével meghatároztam a perfundált myocardium területek kiterjedését,

megmértem ezek súlyát és a coronaria-átfolyást átszámoltam ml/min/100 g szövetre. Így a továbbiakban, - ahol a számításokban a coronaria átfolyás szerepel - az érték mindig a perfundált terület 100 g-jára vonatkozik.

A mért paraméterekből a következő adatokat számítottam ki:

Coronaria rezisztencia /egység/ =

artériás vérnyomás /Hgmm

coronaria átfolyás /ml/min/100 g/

O₂ fogyasztás =

Cor. átf. /ml/min/100 g/ x $\frac{\text{Art.-vénás O}_2\text{sat.} \times \text{Hb} \times 1,34/}{100}$

O₂ extractio = $\frac{\text{Art.-vénás O}_2 \text{ sat.}}{\text{Art. O}_2 \text{ sat.}} \times 100$

Néhány kísérletben ép és kanülözött r. descendens mellett 20 mp-es coronaria elzárásokkal vizsgáltam az ér reaktivitását. Ezekben a kísérletekben a r. descendens átfolyást ml/min-ban adtam meg. A reaktív hyperémia reakciót a következő paraméterekkel jellemeztem /Coffman és Gregg 7/:

Reaktív hyperémia átfolyás /ml/min/ = reaktív hyperémia alatti integrált átfolyás /ml/min/ - reaktív hyperémia időtartam /sec/ x alapátfolyás/ml/min.

Visszafizetés /%/ =

$\frac{\text{alapátfolyás ml/min} \times \text{occl. időtartam}}{\text{reaktív hyperémia átfolyás}} \times 100$

Verőtérfogat = $\frac{\text{perctérfogat /ml/min/}}{\text{frekvencia /ütés/min/}}$

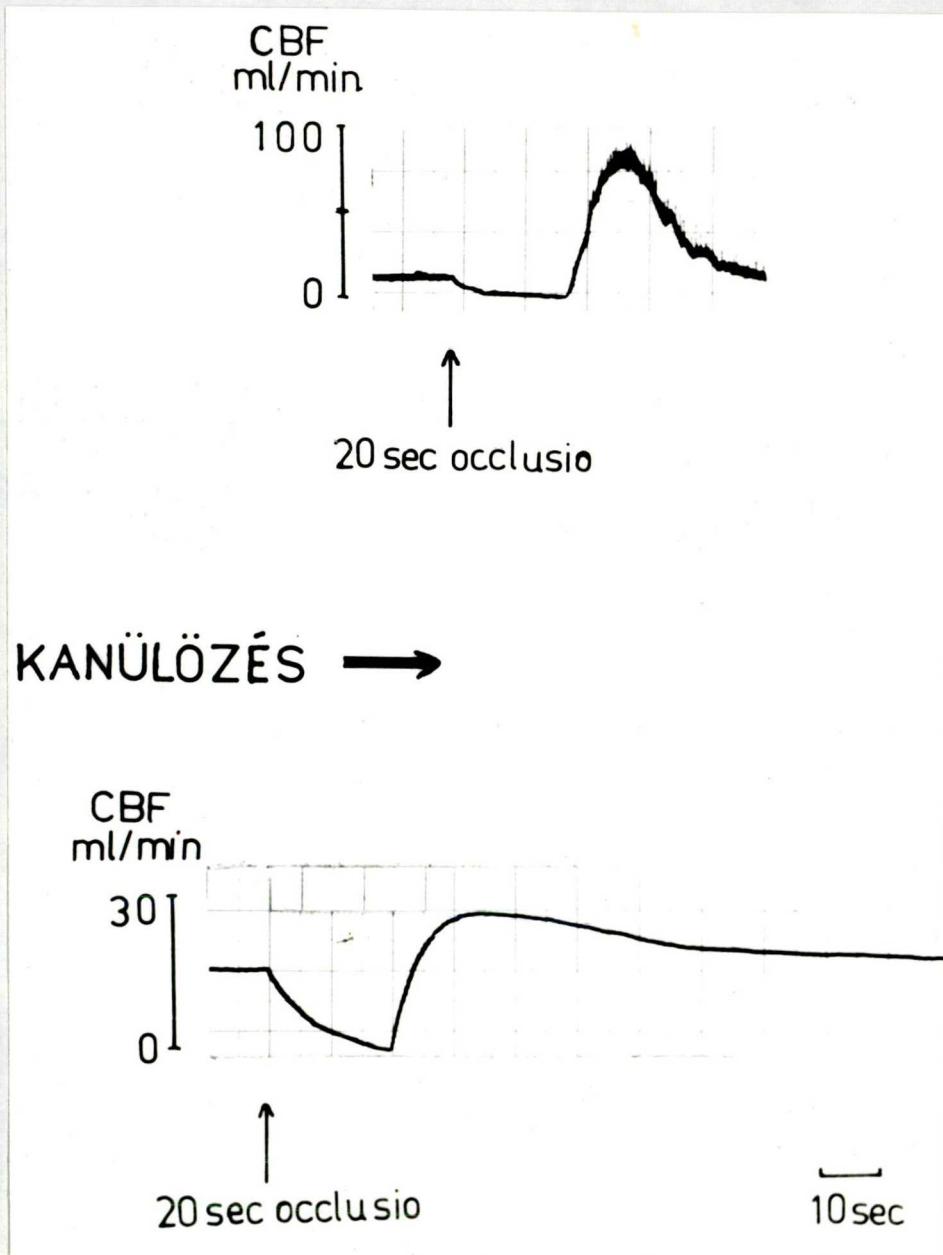
A végdiastolés nyomás mérésével kapcsolatban meg kell említeni, hogy mivel a magas hajtófrekvenciáknál a nyomásgörbe alakja eltorzul, ezért a hajtás alatt a harmadik percben néhány másodpercre a hajtást megszakítottam és az ilyenkor jelentkező első nyomásgörbét értékeltem. Hasonlóképpen történt ez az ötödik percben is. Csak a harmadik és ötödik percben tudtam értékelni a hajtás alatt a dp_{max}/dt értéket is. A kísérletek első részében az 5 percig tartó frekvencia terhelés hatását vizsgáltam az ép-coronaria rendszerű szív vizsgált paramétereire. Az alap coronaria keringési paraméterek mellett a 10 másodperces coronaria occlusiora bekövetkező hyperemiás reakciót is mértem. Majd a kanülözés, és szűkítés hatását tanulmányoztam coronaria átáramlásra és reaktív hyperemiára.

E R E D M É N Y E K

EREDMÉNYEK

Coronaria kanülözés hatására bekövetkező változások.

Kísérleteim egy részében a ramus descendens bekanülözése előtt a kipreparált coronariára elektromágneses mérőfejet helyeztem és vizsgáltam az alap áramlást és a 20 mp-s coronaria occlusióra létrejövő reaktív hyperémia választ. Ezután bekanülöztem a ramus descendens-t és létrehoztam az autoperfúziót, majd kellő stabilizációs periódus után ismét 20 mp-s lefogás következett.



5. ábra

Az 5. ábra az eredeti regisztrátumon a 20 mp-s occlusio hatását mutatja a coronaria átfolyásra, /CBF/. A r. descendens kanülözése után a felengedést követő maximális átfolyás jelentősen csökken, de a helyreállítás jóval hosszabb időt vesz igénybe.

xx = $p < 0,01$

xxx = $p < 0,005$

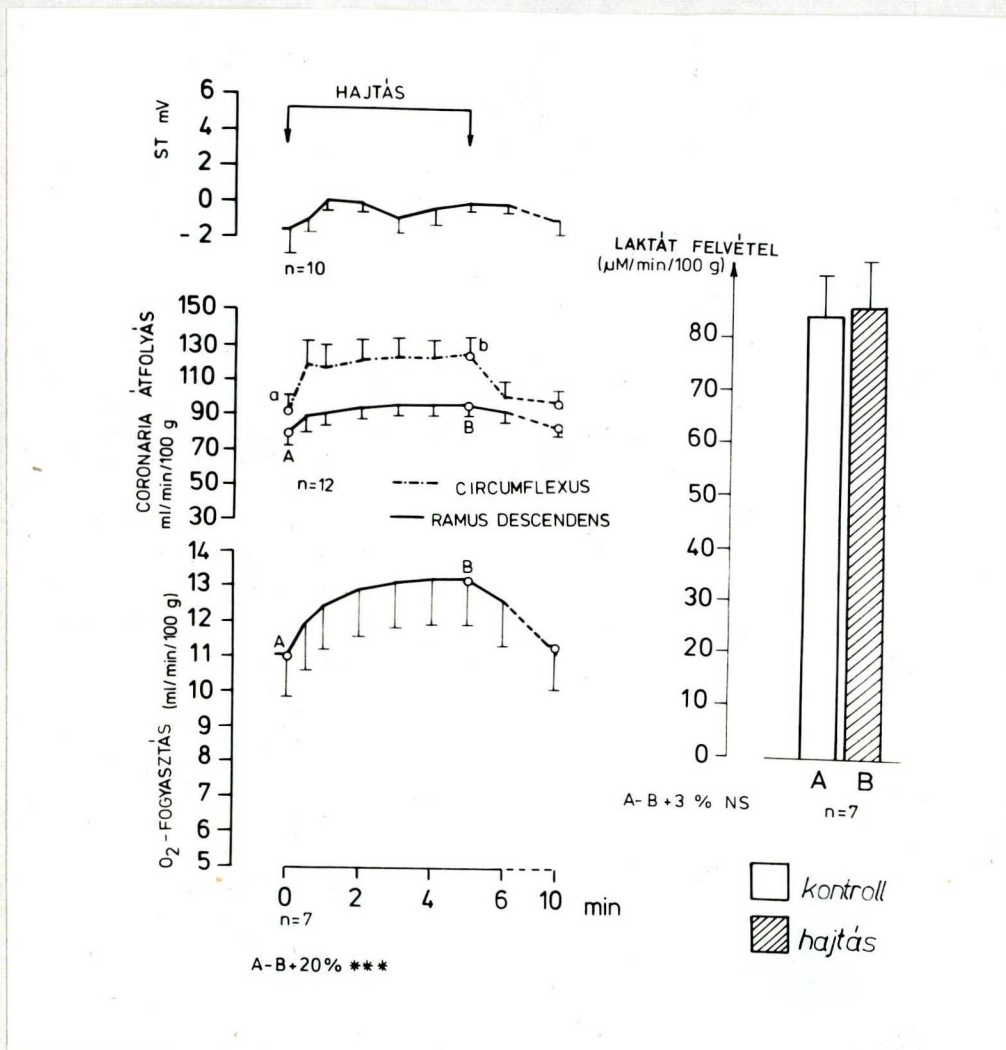
	ALAP	KANÜLÖS	Vált. / % /
Átfolyás /ml/min/	18,1 $\pm$ 2,4	18,3 $\pm$ 1,0	+1
Felengedés utáni max.át- folyás/ml/min/	95,7 $\pm$ 11,8	43,6 $\pm$ 1,9	-54 ^{xx}
Reaktív hyper- emia időtart. /sec/	110,3 $\pm$ 7,1	141,8 $\pm$ 15,6	+23 ^{xx}
Reaktív hyper- emia átfolyás /ml/min/	17,2 $\pm$ 1,5	3,3 $\pm$ 0,7	-81 ^{xxx}
Visszafizetés / % /	303 $\pm$ 21,0	51,5 $\pm$ 10,0	-83 ^{xxx}
<u>Max.átfolyás</u> Alap átfolyás	5,3 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,7	-55 ^{xxx}
	n = 16	n = 11	

Az I. táblázatban feltüntettem a reaktív hyperémiát jellemző paramétereket. A kanülözés nem befolyásolta az alap-átáramlást a r. descendensben, ellenben erősen csökkentette a felengedést követő maximális átfolyást, a reaktív hyperemia átfolyást, a visszafizetést és a maximális és alapátfolyásból képzett index értékét. Ezzel szemben megnyújtotta a reaktív hyperémia időtartamát.

Hajtás hatására létrejött változások a coronaria szűkítése előtt.

Ép coronaria rendszer esetén a frekvencia-terhelés hatására a bal coronaria circumflexus és descendens ágain átáramló vérmennyiség jelentősen emelkedett, ezzel párhuzamosan megnőtt az O_2 fogyasztás is. Munkaterhelésre a szív, a megnövekedett O_2 igényt, az O_2 kínálat, - tehát a coronaria keringés - fokozásával kompenzálta. Myocardialis ischaemia nem jött létre, erre utal, hogy az igen érzékeny epicardialis EKG-ban ischaemiára utaló változás, - az ST-szakasz elevatioja - nem jött létre. Ugyancsak nem következett be lényeges változás a tejsav-felvételben sem /6. ábra/.

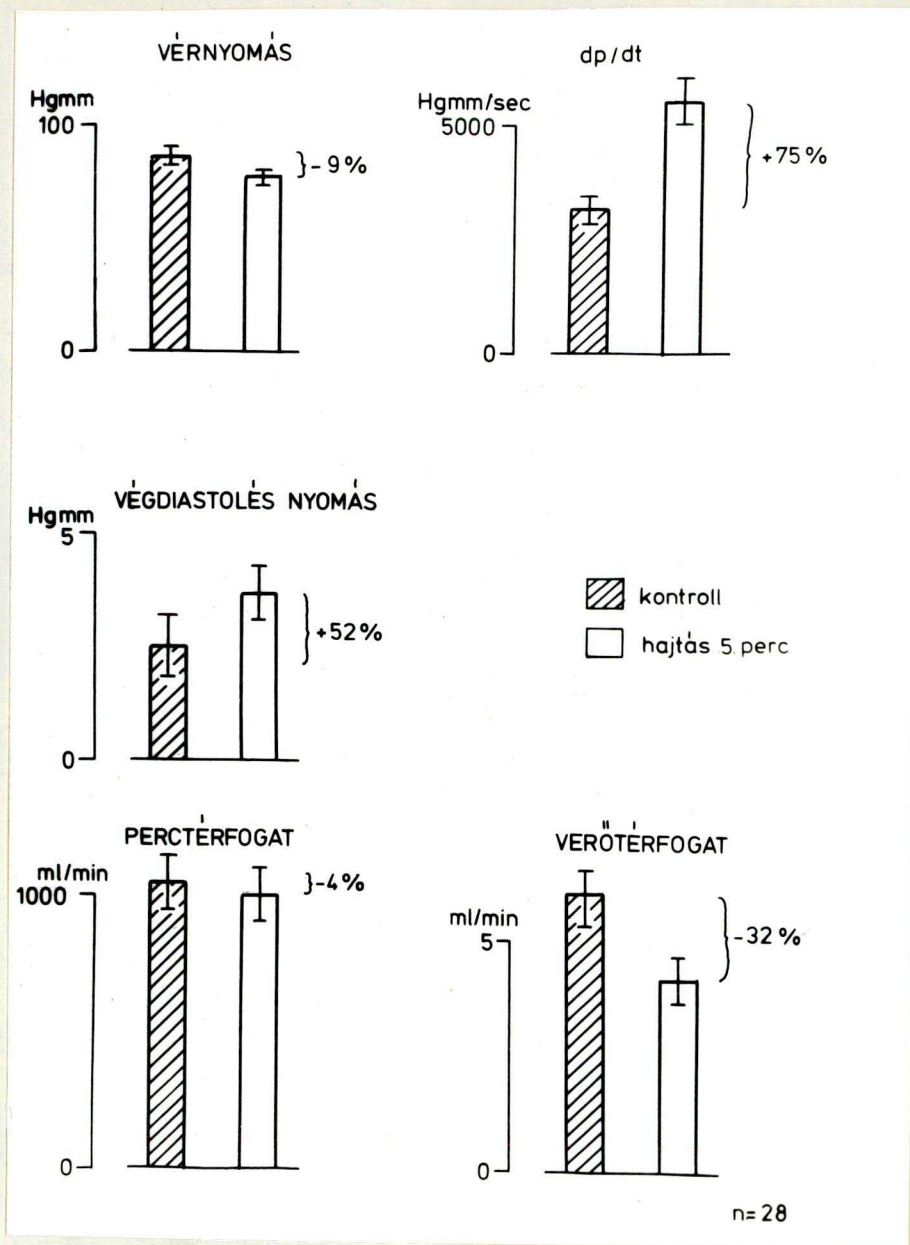
Frekvencia-terhelés hatására a vérnyomásban, a végdiasztolés-nyomásban, a perctérfogatban jelentős változás nem jött létre. Mivel a perctérfogatban lényeges változás nem következett be, ezért a frekvencia-növelés a verőtérfogatot 32 %-kal csökkentette. A munkaterhelés következményeként a kontraktilitás 75 %-os növekedését mértem. /7. ábra/



6. ábra.

Tejsavfelvételi értékek

Aerob körülmények között, tehát megfelelő oxigén-ellátás esetén a myocardium az artériás vérből tejsavat vesz fel. Emiatt a vénás vér tejsav-tartalma kisebb, mint az artériásé. Amikor az oxigén-ellátásban zavar áll be,



7. ábra

a myocardium az energiaszükségletét anaerob módon igyekszik fedezni. Ekkor nem képes felhasználni tejsavat, hanem még tejsavleadás is történik. Ezt jelzik azok az adatok, hogy ilyenkor a vénás tejsavszint meghaladja az artériásat. A fentiek miatt az arterio-venosus tejsavmeghatározás meg-

felelő körülmények között felhasználható a myocardium anyagcsere-állapotának vizsgálatára.

A coronaria-átáramlás valamint az artériás és vénás tejsav-koncentráció egyidejű mérésével kiszámítható a szív tejsavfelvétele. Így a laktát-felvételi értéket mikromol/minutum/100 g-ban kaptam meg.

Ép coronaria keringés esetén az alap

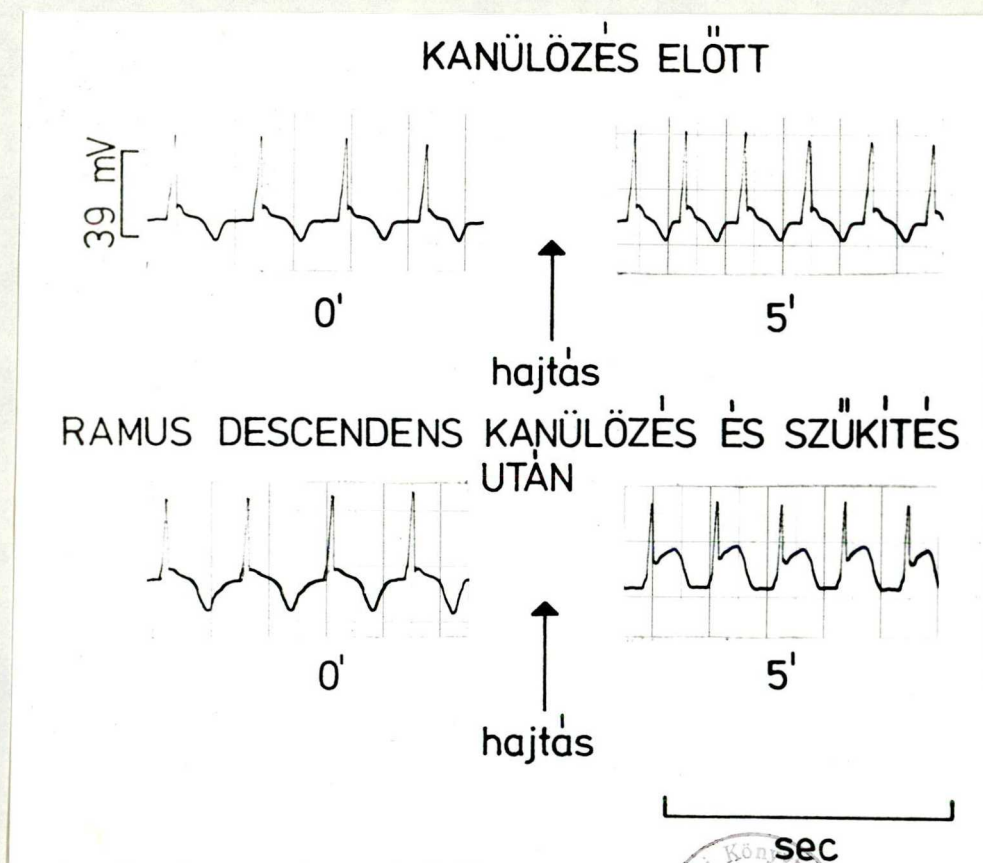
tejsavfelvétel $88 \pm 8,5 \mu\text{mol}/\text{min}/100 \text{ g}$

hajtás 5. percében $86 \pm 8,8 \mu\text{mol}/\text{min}/100 \text{ g}$

$n = 18$

Frekvencia-terhelésre bekövetkező változások összehasonlító vizsgálata ép és szűkített coronaria keringés esetén

A coronaria kanülözése előtt alkalmazott frekvencia-terhelés az epicardialis EKG-n jelentős változást nem hozott létre. /8. ábra eredeti regisztrátum/

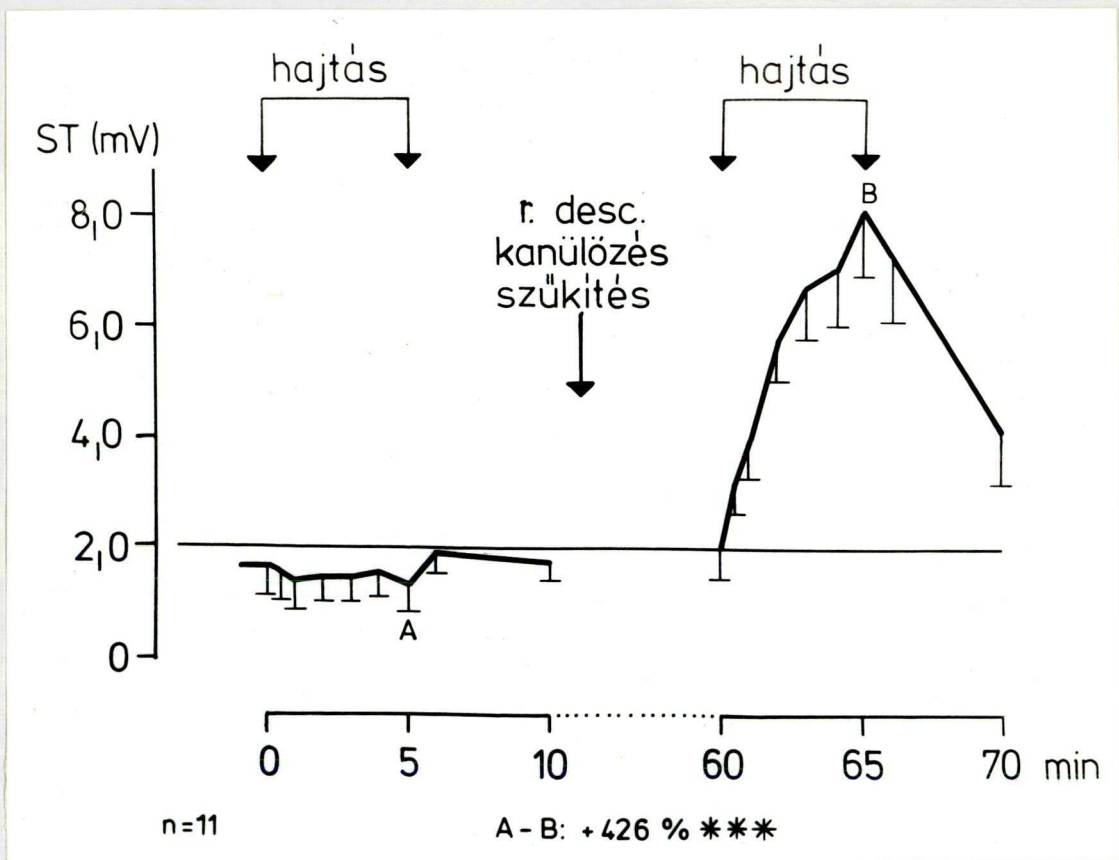


8. ábra



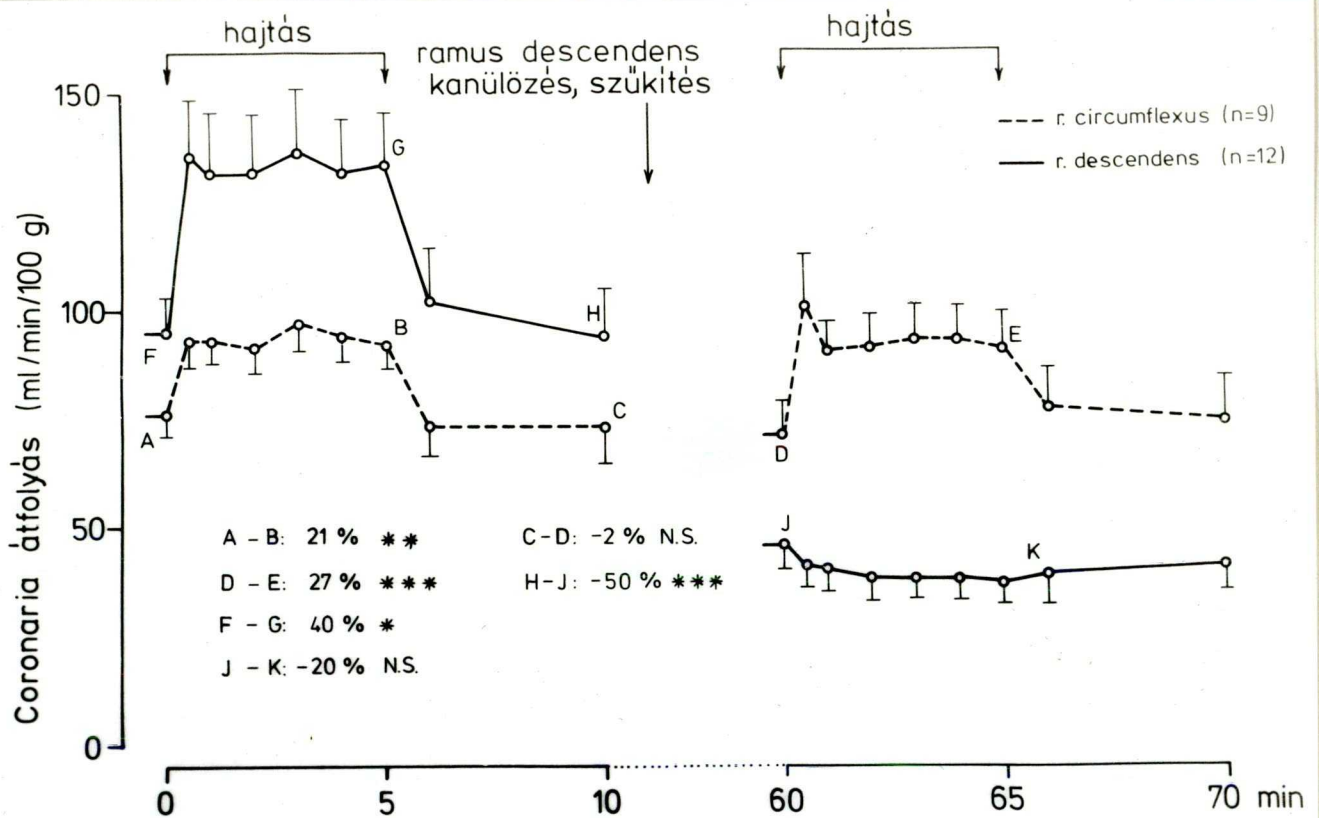
A ramus descendens kanülözése és szűkítése után alkalmazott frekvenciaterhelés az ST-szakasz igen kifejezett elevatioját, a negatív T hullám inverzióját eredményezte.

A 9. ábrán az ST-szakaszban hajtás hatására bekövetkező változásokat tüntettem fel, a coronaria kanülözése és szűkítése előtt és után. A myocardialis ischaemia a hajtás 5. percében a legsúlyosabb. A szűkítés előtti hajtás 5. percéhez viszonyítva 426 %-os szignifikáns ST-szakasz emelkedést tapasztaltam, a coronaria ág szűkítése után alkalmazott frekvencia terhelés 5. percében. /Kórosnak a + 2 mV-nál nagyobb ST-elevatio tekinthető /Maroko et al. 38./



9. ábra

A hajtás hatására a ramus descendens és a ramus circumflexus területén megnő a keringés. A ramus descendens kanülözése és szűkítése mindkét coronaria ágban az áramlás csökkenését eredményezte, mely részben a műtéti beavatkozással /coronária kanülözés/ magyarázható. A frekvencia-terhelés hatására a beszűkített ramus descendensben az átfolyás lecsökken, a határ-szűkítéssel az érterületéhez tartozó arteriolák maximálisan tágultak, tehát a kompenzációs lehetőségek kimerültek és a frekvencia növelésével a diastolés idő rövidítésével áramlás csökkenés jött létre. /10. ábra/



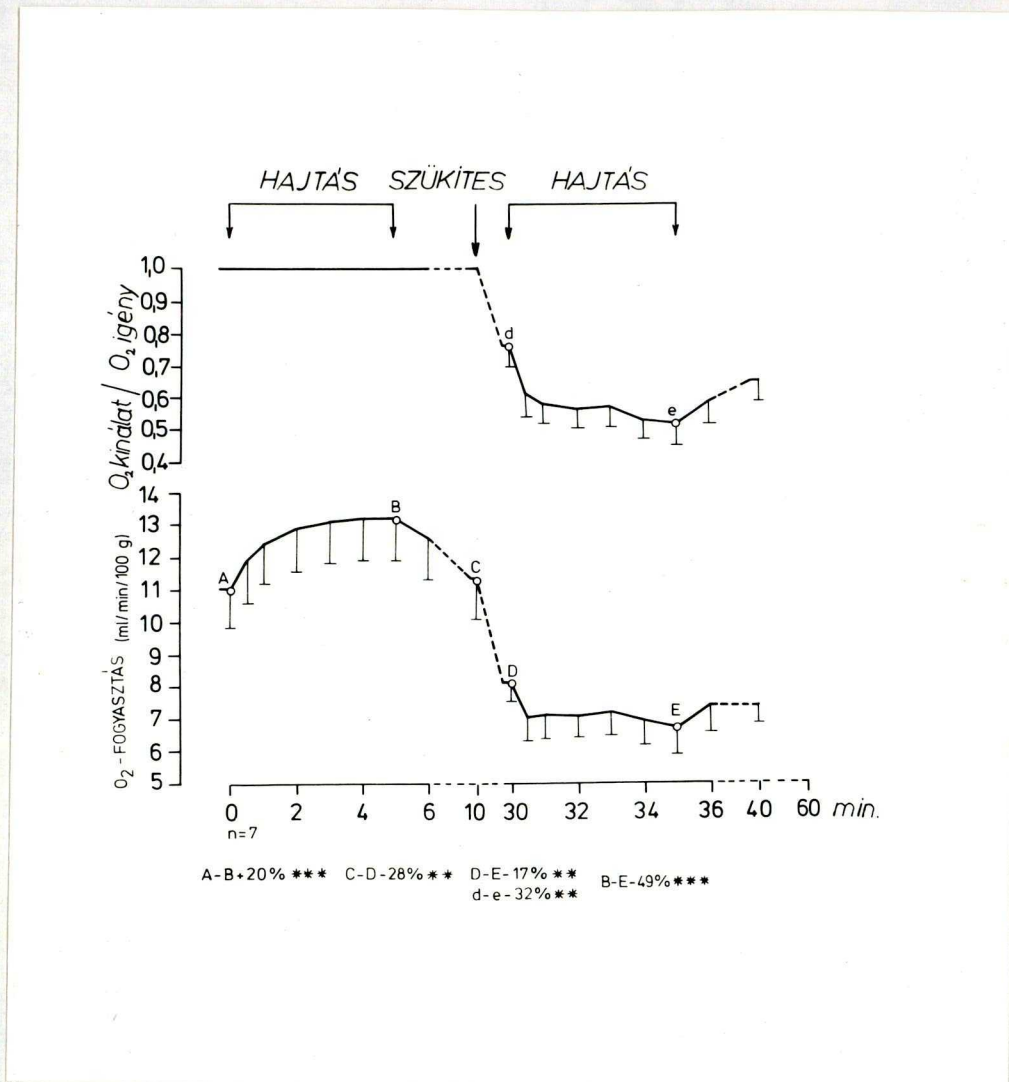
10. ábra

A 11. ábrán az O_2 fogyasztásban létrejött változásokat tüntettem fel. Frekvencia-terhelésre ép coronaria-rendszer esetén az O_2 -fogyasztás megnő. A megnövekedett O_2 -igényt a coronaria-keringés fokozódása biztosítja. A coronária szűkítése önmagában lecsökkenti az O_2 -fogyasztást és a szűkítés után alkalmazott frekvencia-terhelés tovább csökkenti azt. A jelentkező O_2 -fogyasztás-csökkenés nem tükrözi a myocardialis anyagcsere állapotát. A frekvencia-terhelés hatására megnövekedett O_2 igénnyel az O_2 -kinálat nem tud lépést tartani, a myocardialis O_2 -hiányt jobban tükrözi az O_2 -kinálat/ O_2 igény index. Normális anyagcserét biztosító szívműködés esetén a megnövekedett O_2 -igényt fokozott O_2 -kinálat kompenzál és az index értéke sohasem kisebb 1,0-nél.

Ha a coronaria szűkítése előtti frekvencia-terhelés hatására létrejött O_2 -fogyasztást O_2 -igénynak vesszük, a szűkítés utáni O_2 -fogyasztást pedig O_2 -kinálatnak, akkor az O_2 -kinálat/ O_2 -igény index értéke az ischaemia fokát fejezi ki. Az index értéke minél kisebb, annál súlyosabb az ischaemia.

Szűkítetlen coronaria-keringés esetén a frekvencia-terhelés nem vált ki myocardialis ischaemiát, mert az alap laktát-felvétel nem változik.

A coronária szűkítése önmagában csökkenti a tejsav felvételt, bár ez még nem jelent myocardialis ischaemiát, - de frekvencia-terhelésre már olyan mérvű a laktát felvétel-csökkenés, hogy az O_2 -hiány nemcsak a tejsav felvételben, hanem az EKG-ban is jelentős változást eredményez. /II. táblázat/



11. ábra

A coronária-rezisztencia viselkedése, a ramus circumflexus és a még be nem szűkített ramus descendens területének viselkedésével lényegében megegyezik. Már a be-szűkítés hatására megnő a ramus descendens rezisztenciája,

Laktát-felvételben frekvencia-terhelésre bekövetkező változások					
Szűkités előtt			Szűkités után		
alap $\mu\text{M}/\text{min}/100\text{ g}$	hajtás 5' $\mu\text{M}/\text{min}/100\text{ g}$	%	alap $\mu\text{M}/\text{min}/100\text{ g}$	hajtás 5' $\mu\text{M}/\text{min}/100\text{ g}$	%
$88 \pm 8,5$	$86 \pm 8,8$	-2 N.S.	55 ± 10	$28,5 \pm 10$	-46
n = 18			n = 39		

II. táblázat

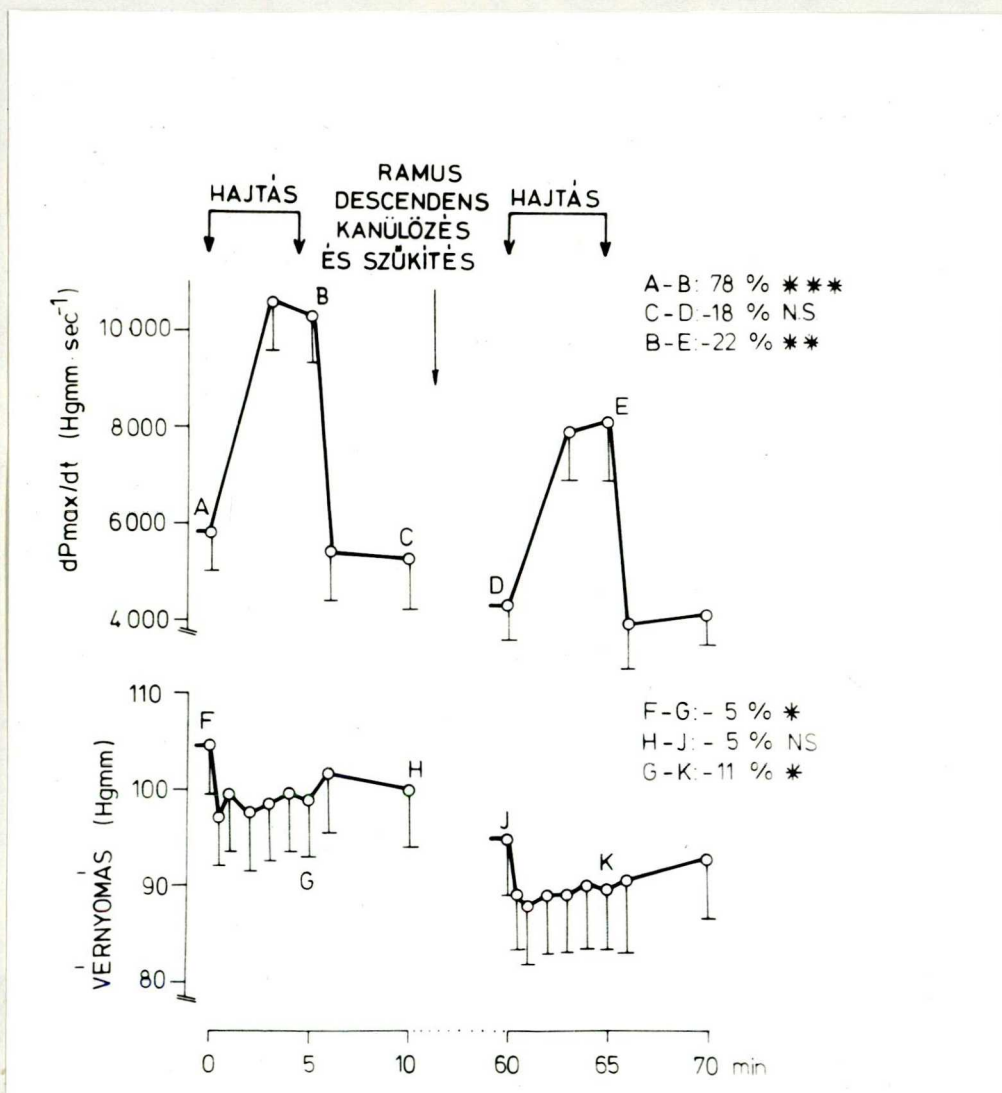
ez szintén azt bizonyítja, hogy az autoreguláció megszűnt, mivel hajtásra ezen coronaria ágban az átfolyás csökken, a coronária rezisztencia növekedése figyelhető meg /12. ábra/.



12. ábra

A 13. ábrán tüntettem fel a hajtás hatására bekövetkező vérnyomás-és kontraktilitás-hatásokat az idő függvényében.

A vérnyomás csökken a frekvencia-terhelés hatására, a kontraktilitás pedig nő. A coronaria kanulózése és szűkítése a vérnyomást valamint a kontraktilitást csökkentette, ezt követően az alkalmazott frekvencia-terhelés a kontroll-értékhez hasonló változásokat eredményezett.



13. ábra

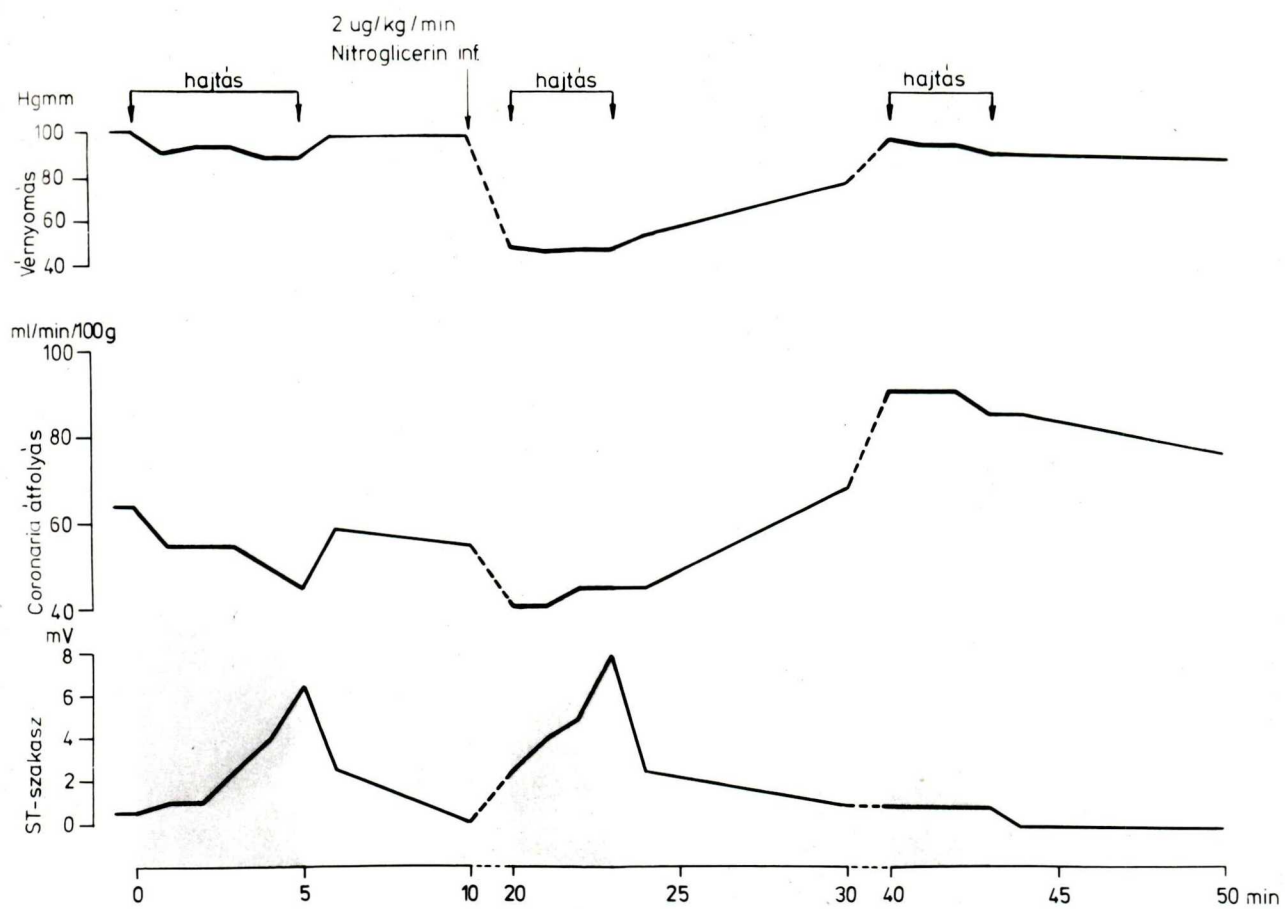
Nitroglycerin és persantin hatása effort típusu
kísérletes anginában

Nitroglycerint 2 ug/kg/min infúzióban adagoltam 10'-ig. A nitroglycerin-/GTN/ infúzióhoz glycerin-trinitrát 1 %-os alkoholos oldatából fiziológiás konyhasó-oldattal higitást készítettem.

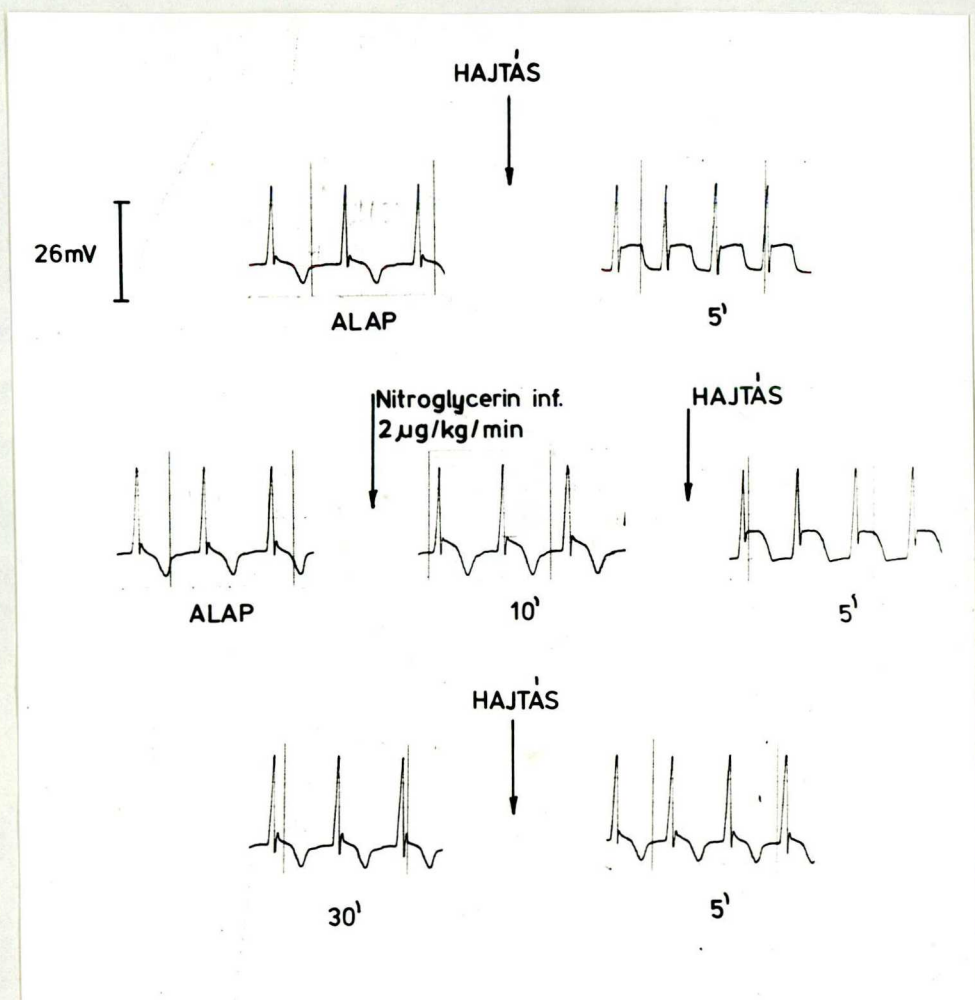
Megfigyeléseim szerint Nitroglycerin ezen dózisának infúziója mintegy 20-30 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést okozott. Ennek eredményeképpen a coronaria-perfusio-nyomás is csökkent, és így az infúzió leállítása után közvetlenül elvégzett hajtás esetén az ischaemiás EKG változásokat kivédő hatást nem tudtam megfigyelni. Ezt látjuk a vérnyomás, coronariaátfolyás és ST szakasz időbeli változását feltüntető 14. ábra baloldali képmezején, valamint az EKG-regisztrátumot bemutató 15. ábra középső képmezején. Ezután megvártam, amíg a vérnyomáshatás elmúlt és a vérnyomás az eredeti szintre állt vissza. Ha akkor terheltem meg a szívet pitvari hajtással, úgy Nitroglycerin kezelés után nem láttam ischaemiás EKG jeleket /14. és 15. ábra/.

Ebből a megfigyelésből kiindulva kísérleteimet a továbbiakban mindig úgy végeztem, hogy a Nitroglycerin-infúzió leállítása után 15 percet váraкоztam, azután kezdtem a hajtást. Persantin-kezelés esetén nem tudtam megfigyelni hasonló mértékű vérnyomáscsökkenést, emellett irodalmi adatok /4/ szerint a Persantin hatásideje csak kb. 30 perc, ezért itt a kezelés utáni hajtás azonnal az infúzió leállítása után történt.

A következőkben a Nitroglycerin hatását demonstrálom a hajtás következtében létrejött ischaemiás EKG-elváltozásokra.

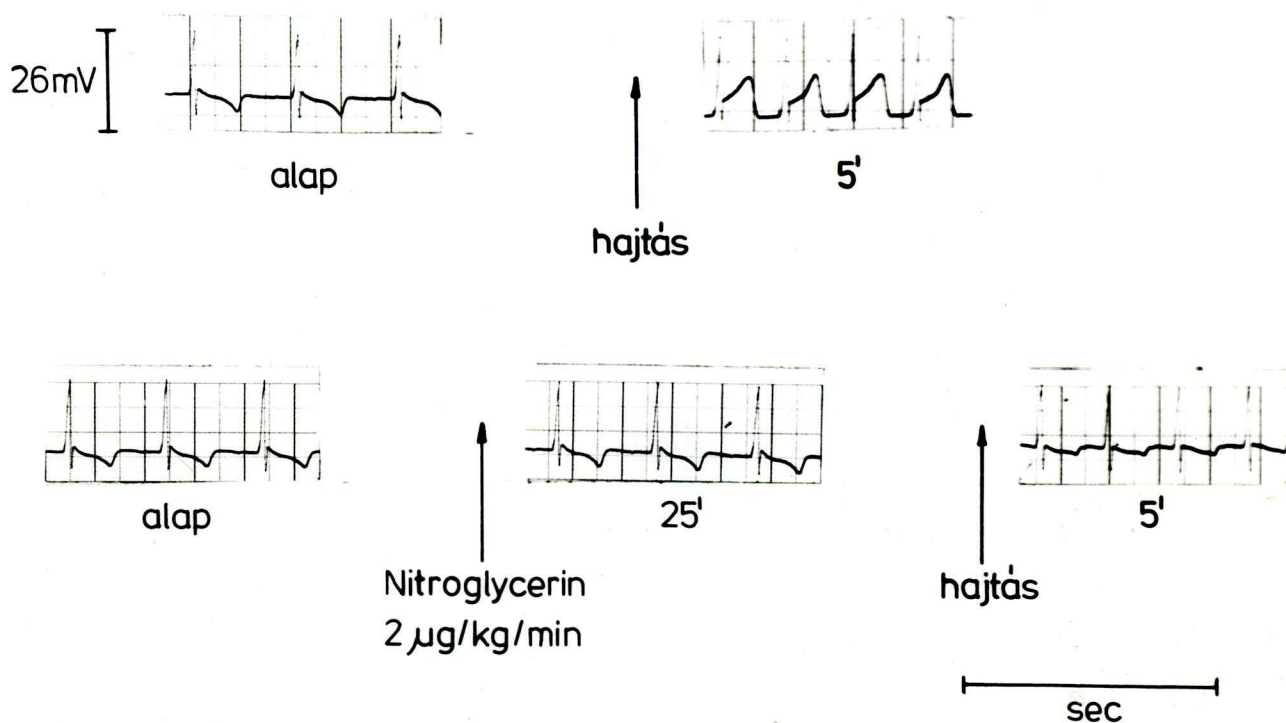


14. ábra



15. ábra

A 16. ábrán eredeti regisztrátumon mutatom be a nitroglycerin infusio kedvező hatását, egy kísérletben. Ugyanezt a jelenséget mutatom be a következő ábrán, ami 15 kísérletből nyert eredményeimet átlagosan tünteti fel. A kísérletekben a nitroglycerin szignifikáns védelmet mutatott a hajtás okozta ischaemiás jelekkel szemben az infusiot követő 15. percben / $p < 0,0005$ mind az ST-szakaszt, mind a T-hullámot illetően./17 . ábra/

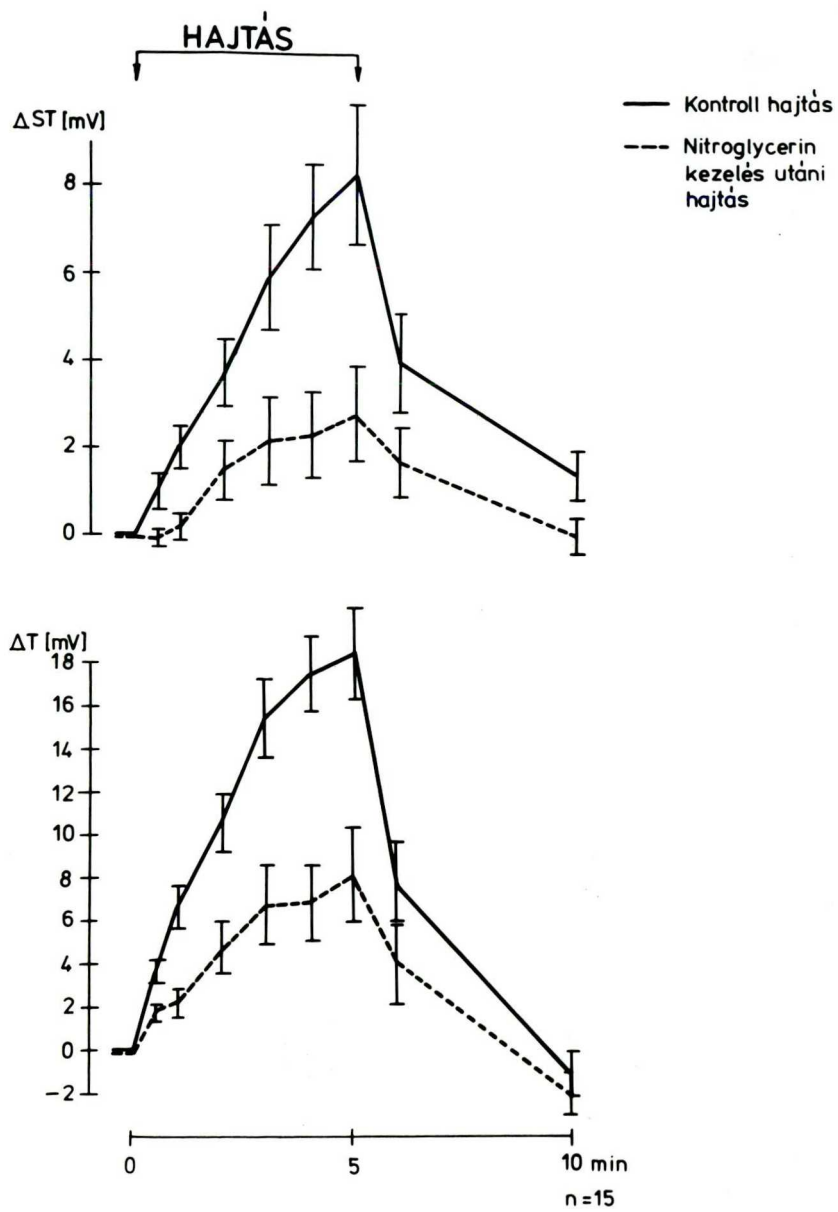


16. ábra

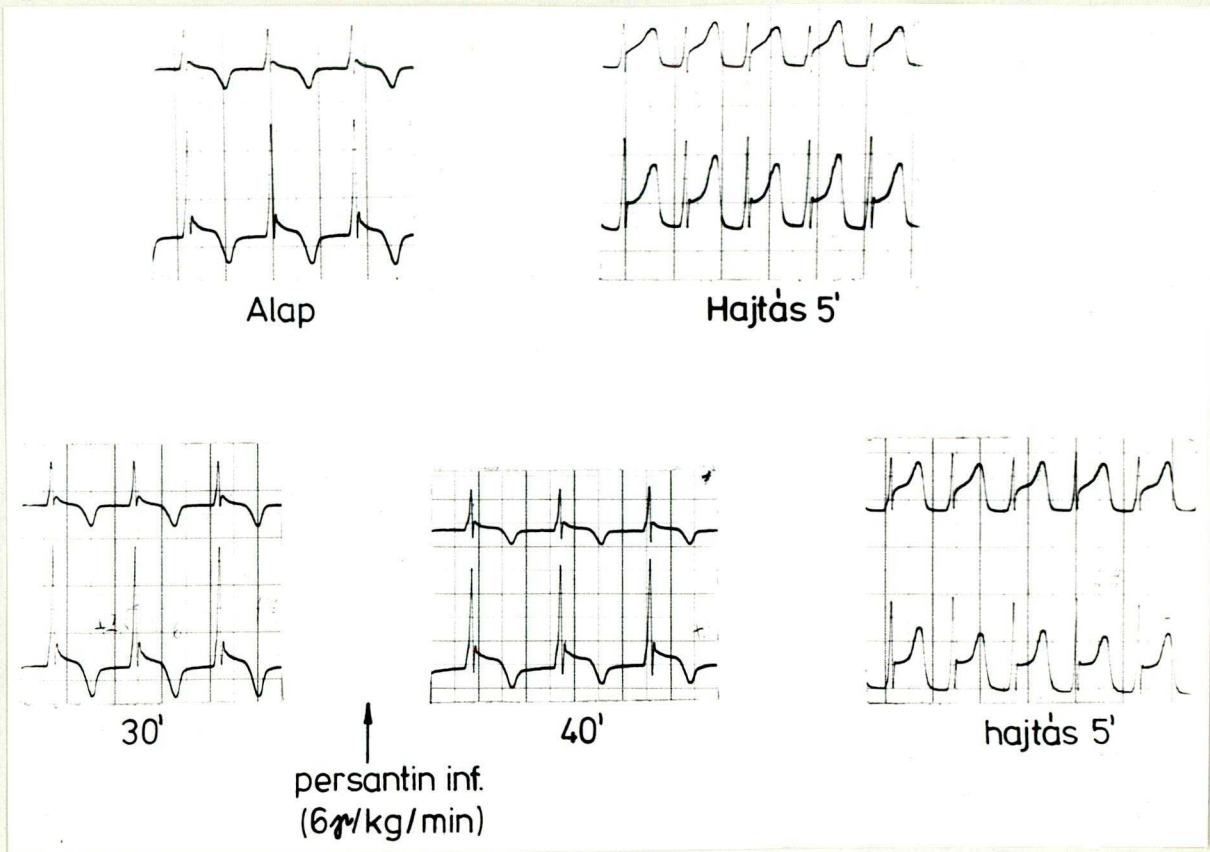
Persantin, Dipyridamol, 2,6-bisz-/dictanolamino/-4,8-dipiridino-pirimido /5,4-d/-pirimidin. /D.P.P.P./
Persantin infusiohoz "Dr. Karl Thomae GMBH Biberach an der Riss" substanciából készült oldatot használtam.

Persantinna 6 µg/kg/min 10 percig tartó infúzió/ történt kezelésnél ezt a jó hatást nem tudtam megfigyelni.

A következő ábrán Persantin hatását láthatjuk a beszűkített vérellátású terület EKG-jára hajtás és kezelés esetén: /18 ábra./

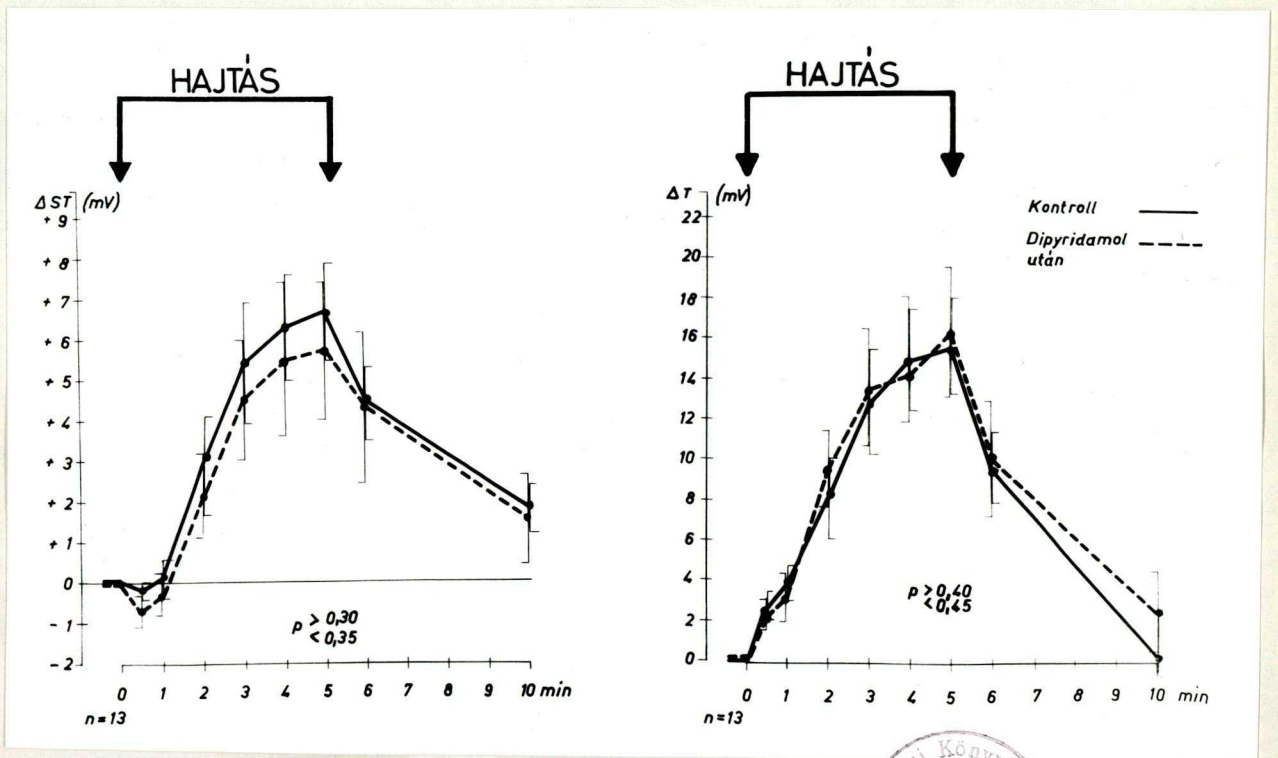


17. ábra



18. ábra

Összesítve mutatom be 13 kísérletben nyert adataimat a következő ábrán:

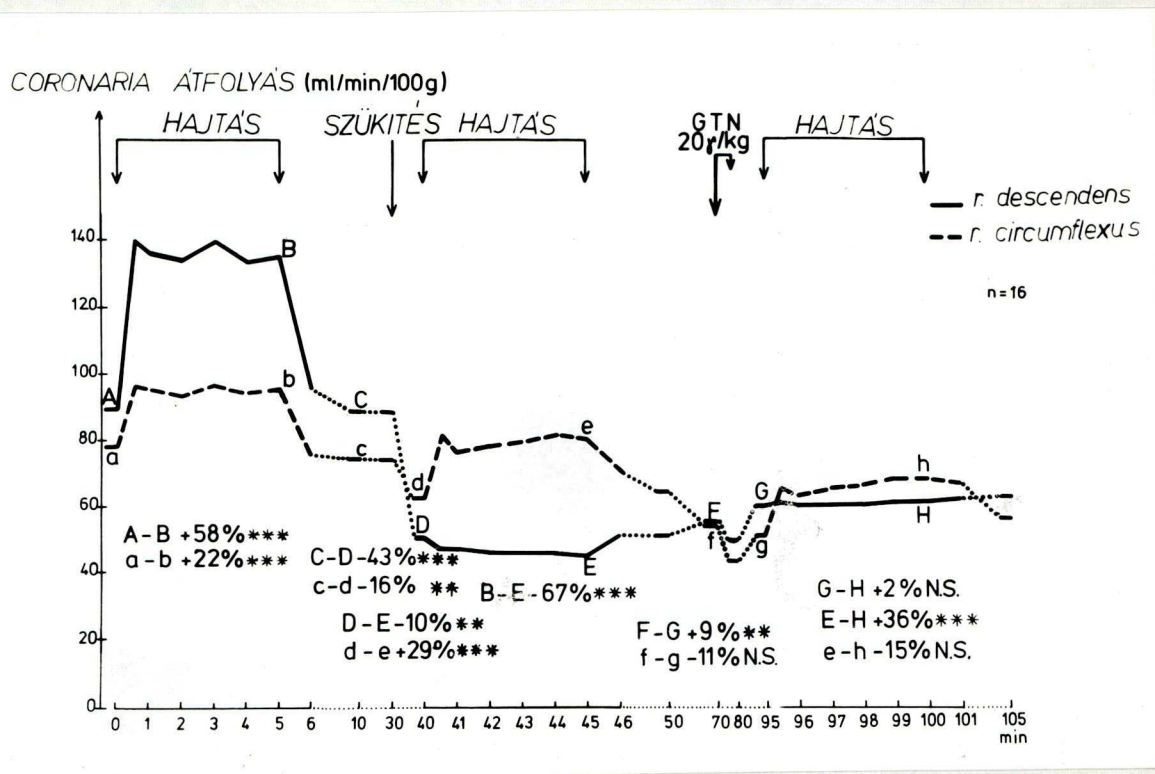


19. ábra



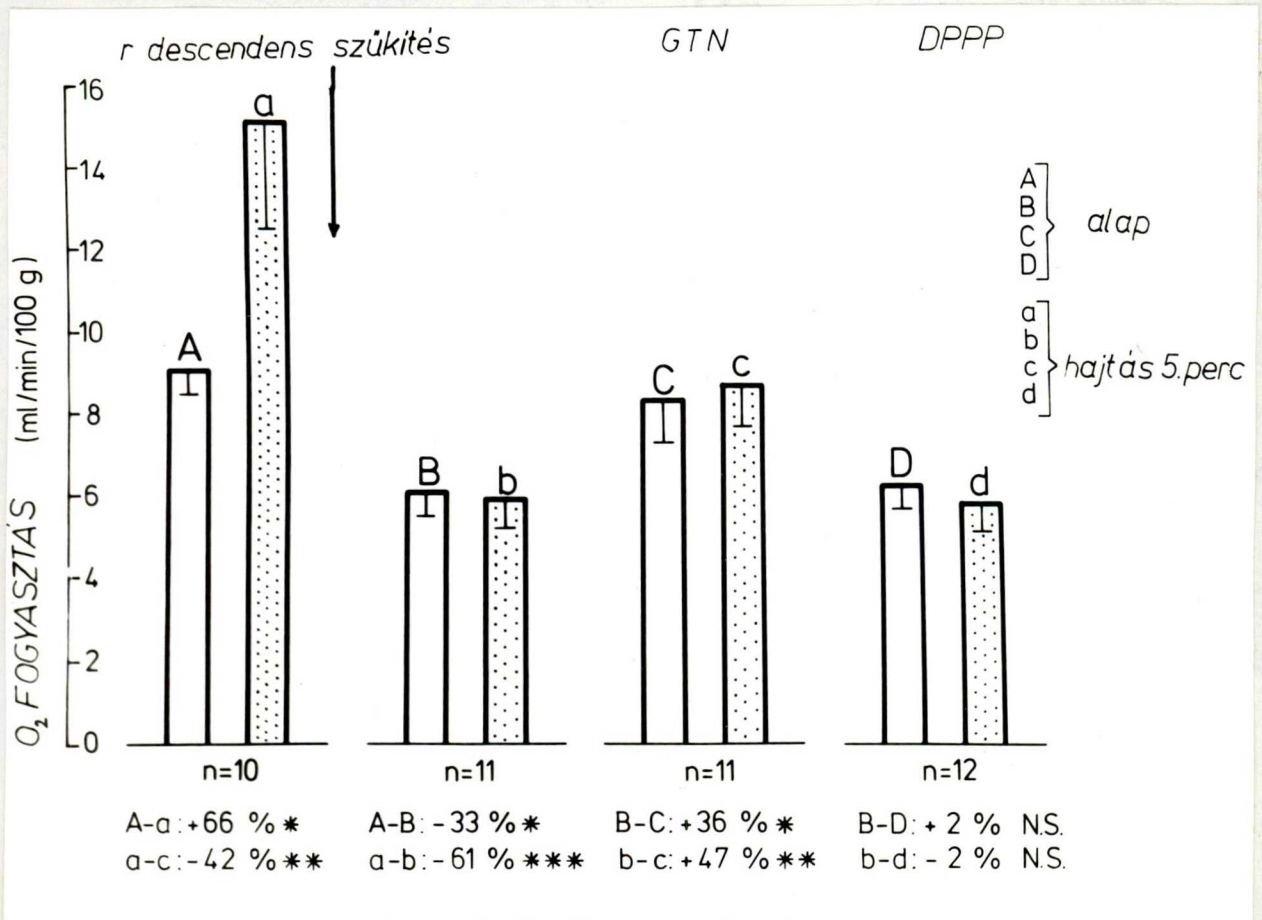
A 20. ábrán a keringési paraméterekben létrejött változásokat tüntettem fel: A beszűkített coronaria-ágban Nitroglycerin hatására /F-G/ 9 %-al megnő az átfolyás. Frekvencia-terhelés hatására nem jön létre átfolyás-csökkenés, sőt a kontroll hajtás 5. percéhez képest /E-H/ szignifikáns 36 %-os áramlás-fokozódást tapasztaltam.

A Persantin-kezelés a beszűkített coronaria-ág keringésében lényeges változást nem hozott létre, de az ép cirkumflexus területén áramlás-növekedést tapasztaltam. Hasonló eredményeket kaptak Marshall és mts. izotópos módszerrel. /39/



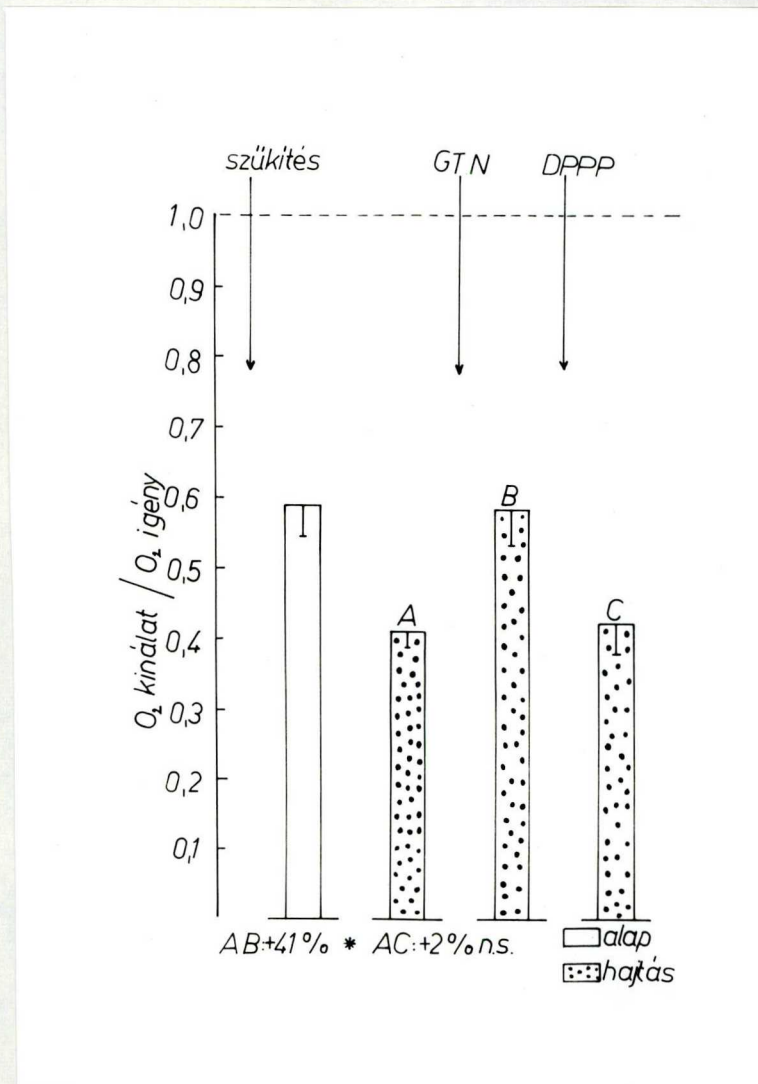
20. ábra

A 21. ábrán a ramus descendens ellátási területének O_2 fogyasztásában a frekvencia-terhelésre, coronaria szűkítésre, Nitroglycerin és Persantin-kezelésre bekövetkező változásokat ábrázoltam. A coronaria szűkítés előtt hajtás hatására megnőtt az O_2 fogyasztás /a/ a coronaria beszűkítése már önmagában lecsökkentette az O_2 fogyasztást /B/, és az ezt követő frekvencia terhelés 61 %-os O_2 fogyasztás csökkenést eredményezett a kontroll hajtáshoz képest. A Nitroglycerin ezt szignifikánsan 42 %-ra mérsékelte, ellenben a Persantin kezelés semmi változást nem hozott létre. /21. ábra/



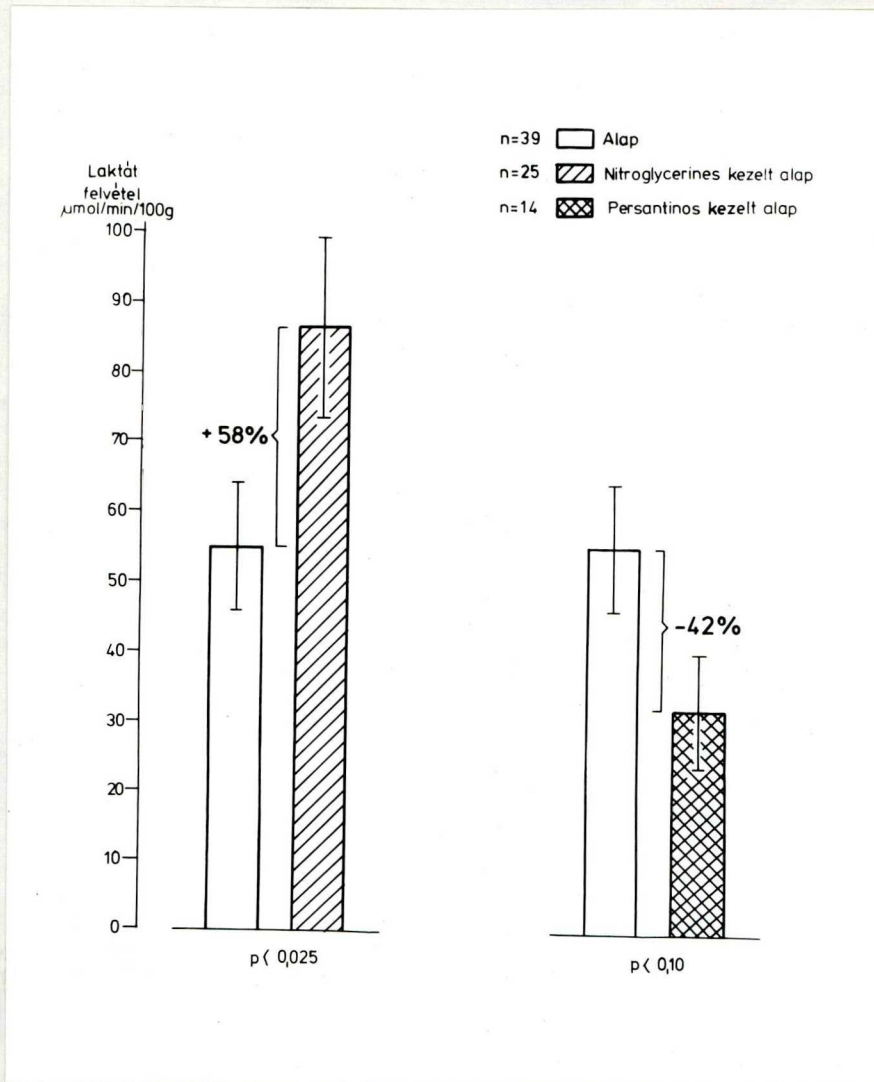
21. ábra

Az O_2 kínálat/ O_2 igény aránya a coronaria kanülözés és szűkítés hatására 1,0-ról 0,59-re csökken le, amit a frekvencia-terhelés tovább csökkent. A Nitroglycerin 41 %-al növelte az index értékének hajtásra bekövetkező csökkenését, a Persantin semmi változást nem hozott létre. /22. ábra/



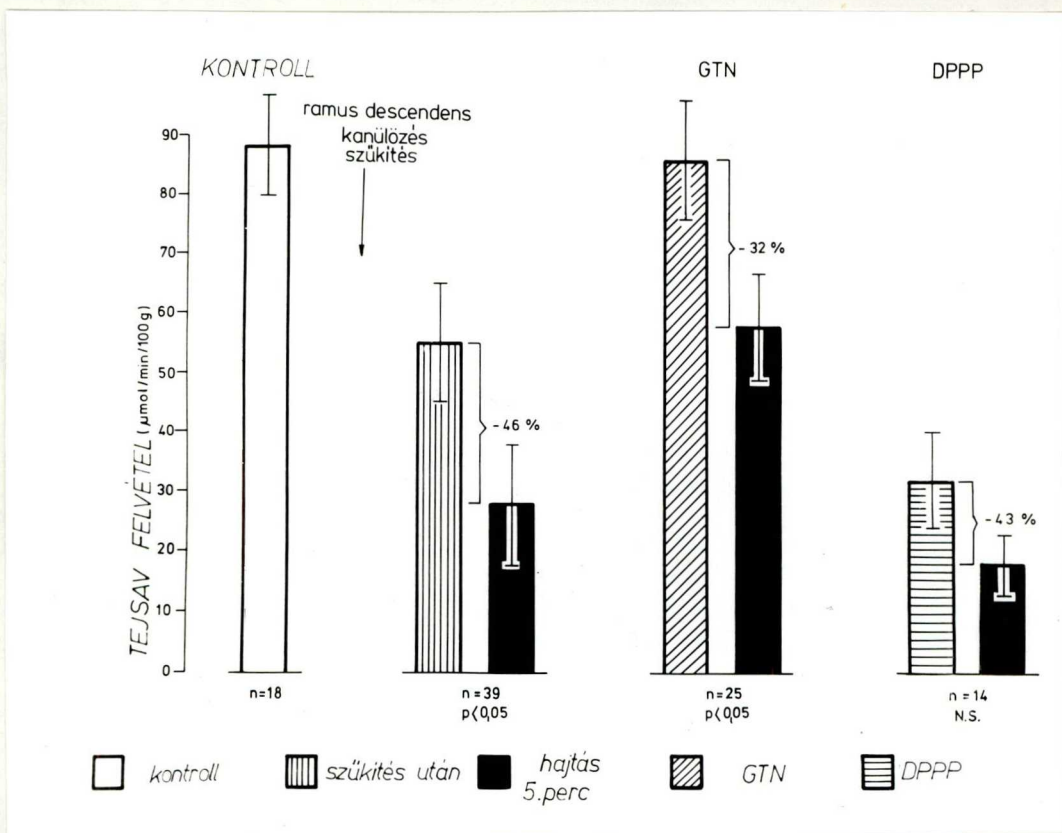
22. ábra

A 23. ábrán bemutatom a Nitroglycerin és a Persantin kezelés hatását a szív laktátfelvételére önmagában. Látható, hogy a Nitroglycerin kezelés a szív tejsavfelhasználási képességét megnöveli, és ez a változás szignifikáns. A Persantin hatására viszont a szív tejsavfelvétele kifejezetten csökken.



23. ábra

A coronária szűkítése a laktát-felvételt csökkentette. A frekvencia-terhelés további 46 %-os tejsav felvétel-csökkenést eredményezett. Nitroglycerin az alap laktát felvétel növelése mellett mérsékelte a frekvencia-terhelésre bekövetkező tejsav felvétel-csökkenést annyira, hogy az nem csökkent a kontroll érték alá. A Persantin kezelés az alap laktát felvétel csökkentése mellett a kontroll hajtott érték alá csökkentette a tejsav felvételt. /24. ábra/



24. ábra

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

Vizsgálataim célja az volt, hogy pathophysiologiai megfontolások alapján kidolgozott anginás modellen tanulmányozzam az angina pectorissal kapcsolatos haemodynamikai, elektrofiziológiai és biokémiai változásokat és azok gyógyszeres befolyásolásának lehetőségét. A modell lényege, hogy az artéria coronaria ramus descendensének beszűkítése valamint a coronaria-átfolyás csökkentése még éppen biztosítsa az ellátott terület oxygenizációját, ezt követően frekvencia-terheléssel a beszűkített és mögöttes területének lokális ischaemiáját idézzem elő.

Vizsgálataim első részében azt kívántam tanulmányozni, hogyan alkalmazkodik terhelésre a coronaria-rendszer különböző vérellátást lehetővé tevő körülmények között. Ezért kísérletem egyik részében az általam alkalmazott frekvencia-terhelés hatását tanulmányoztam ép coronaria rendszer esetén. Eredményeim alapján megállapíthatom, hogy terhelés hatására nem jött létre myocardialis ischaemia, a szív a hajtás következtében megnövekedett O_2 igényt, fokozott coronaria átfolyással kompenzálta, mivel ekkor még az autoregulatio jó, a coronaria rendszer ép. A coronaria kanülözése olyan beavatkozást jelentett, amihez az állat még adaptálódni képes, erre utal, hogy a nyugalmi átfolyás általában nem változik, viszont a coronariák rezerv-kapacitása csökken.

A coronaria-rezerv voltaképpen a coronariák azon képessége, hogy az oxigén-igény fokozódására vagy a vér oxigén-tartalmának csökkenésére a coronaria-keringés fokozódni képes. A koszorúsér tartalék alapegységét megközelítően jelzi a teljes áramlás megszüntetése utáni maximális átfolyás is. Adott stimulusra ez a maximális átfolyás egy-egy állaton azonos és 3-7 x nagyobb, mint az alapátáramlás.

A coronaria-átáramlás bármilyen okból bekövetkező fokozódása /alacsony pO_2 , fokozott munkavégzés, tachycardia, hyperthyreosis/ voltaképpen ennek a coronaria-rezervnek a terhére történik. Vizsgálataim szerint a kanülözés is ezt a rezervet csökkenti, mivel a bekanülözést követően a 20 mp-es occlusioval kiváltott maximális átfolyás 54 %-kal csökkent./I. táblázat/

A határszűkítést úgy állapítottam meg, hogy a coronaria ágon befolyó vérmennyiséget addig csökkentettem, amíg a 20 mp-s occlusiora már hyperémiás válasz nem jött létre, ugyanakkor az epicardialis EKG-n ischaemiára utaló jel még nem volt látható.

Különböző foku artériás stenosisok hatását vizsgálták kutyák arteria iliaca externájában May és mtsai. /41, 42/, akik megállapították, hogy a fokozódó artériás szűkület nem csökkentette az átfolyást és a distalisan mért nyomást addig, amíg ez a szűkület egy kritikus fokot el nem ért. Ezen a ponton túl az átfolyás- és a distalis nyomás-csökkenés a stenosis fokának növekedésével arányos volt.

A coronaria-szűkítés folyamatát részletesen leírják Malindzak et al./ 35/ Megállapítják, hogy a coronaria-átfolyás csökkentésére kompenzációképpen a helyi autoregulatio következtében aktiv arteriolatágulattal coronaria-rezisztencia csökkenés jön létre. Különböző foku szűkületeknél az átfolyás visszatér a kiindulási szintre, de egy ponton túl autoregulatio dilatatio már nem figyelhető meg, s a további szűkítés a coronaria-átáramlás csökkenéséhez vezet. Ekkor a

coronaria-arteriolák a hypoxiás stimulusra az autoregulatio következtében már feltehetően teljesen dilatáltak.

Az egyes és kettős stenosisok reaktív hyperemiára gyakorolt hatását, a szűkület és az attól distalisan levő érszakasz haemodynamikáját vizsgálták igen részletesen több munkában Gould és Lipscomb. / 20, 21, 34/

Szerintük az occlusiora adott hyperemiás válasz kiváló jellemzője a coronaria-szűkületnek. Megfigyeléseik szerint a nyugalmi átfolyás csak az érátmérő 85 %-s szűkítésénél változott, az occlusiora létrejövő maximális átáramlás ellenben már 30-45 %-s átmérő-szűkítésnél csökkent, 88-93 %-os átmérő-szűkítésnél pedig teljesen megszűnt. A ramus descendens lezárásának felengedését követő átfolyás-fokozódásnak mindenben megfelelő, ugyanolyan jellegű változást tudtak létrehozni a Hypaque nevű röntgen-kontraszt-anyaggal. Ezért egy másik vizsgálat-sorozatukban 14-22 lépésben teljes occlusioig csökkentették az átfolyást a ramus circumflexusban és minden lépcsőnél vizsgálták ic. adott Hypaque hatását. Ezen vizsgálatok kapcsán részletesen elemezték a szűkítéstől distalisan levő érszakasz és a stenosis haemodynamikáját. A nyugalmi átfolyást mindaddig változatlannak találták, ameddig a distalis érben uralkodó nyomás kb. 60 Hgmm-re nem csökkent. /Saját vizsgálatainkban az ennek megfelelő, a szűkítőtől distalisan mért nyomás átlag $43,4 \pm 2,5$ -nek adódott./

Ezalatt az átáramlás linearisan függött a distalis érben uralkodó nyomástól. A stenosis rezisztenciájának

növekedésével a distalis érszakasz rezisztenciája csökkent, végül elérte a minimumát. Ekkor tovább növelve a a stenosis rezisztenciáját, ez vált az áramlás meghatározó tényezőjévé és az átfolyás a nyugalmi alá esett.

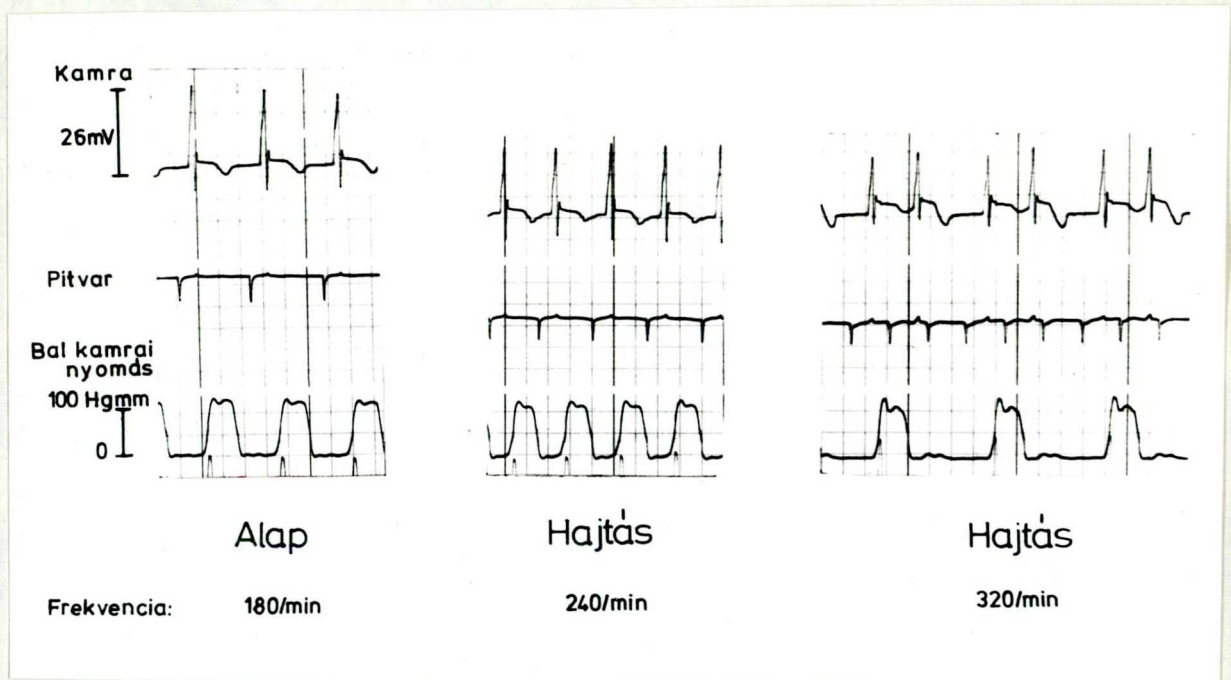
Lényegileg hasonló megfigyeléseket tettünk magunk is, kissé más jellegű, de coronaria-szűkítő kísérleteink ismertetése során. / Udvary és mtsai. 54, 56/ Az általunk "határszűkületnek" nevezett állapot fő jellemzője éppen ez: a reaktív hyperaemia-válasz a szűkítés hatására megszűnt, tehát a coronaria-rezervet kimerítettük, a nyugalmi átfolyás azonban még csak kis mértékben csökkent, az EKG nem mutat kóros viszonyokat. Az ilyen esetben alkalmazott frekvencia-terhelés manifesztálja a fennálló látens hypoxiát, hiszen részint csökkenti a diastolés telődési időt, részint fokozza a szív oxigén-igényét. Ennek megfelelően az EKG-n ST-elevatiót és T-hullám inversiót figyelhetünk meg, a szív tejsav-felvétele pedig negatívvá válik, vagyis a szív laktátot ad le. A coronaria-rezisztencia általam megfigyelt fokozódása a kanülözés és szűkítés eredményeképpen az előzőek értelmében voltaképpen azt jelenti, hogy az áramlás limitáló tényezőjévé a szűkítés vált. A pitvari hajtás alatt megfigyelt coronaria rezisztencia csökkenés oka főleg a vérnyomás ill. perfusio nyomás csökkenése lehet, ami meghaladja a coronaria átáramlás csökkenését.

Az oxigén-fogyasztással kapcsolatosan nyert

adataink teljesen egybevágóak Furuse et al. /17/ azon adataival, amelyek szerint határértékig beszűkített coronariák esetén, bármilyen hatásra megnövekedett oxigén-igényt a coronaria-keringés fokozódása nem tudja kielégíteni, hacsak a perfusio nyomás meg nem növekedik. Saját vizsgálataimban hajtás alatt a vérnyomás még csökkent, így érthető, hogy a számított oxigén-fogyasztás csökkenését figyeltem meg. Ujabban Elzinga és Skinner /12/ közölt igen érdekes adatokat az általuk "kritikus stenosisnak" nevezett szűkítés haemodynamikájáról. Az artéria coronaria sinistra ramus circumflexusának különböző foku beszűkítésénél altatott in situ kutyaszíven mérték a coronaria-átfolyást, az occlusio felengedését követő maximális átfolyást, az aorta-nyomást, a perctérfogatot, a vég-diaistolés nyomást, valamint a myocardialis pO_2 -t. Az occlusio felengedését követő maximális átfolyás egyre csökkent a szűkítés folyamán, a különböző egyéb paraméterek viszont nem változtak. Amikor azonban a szűkület olyan nagyságot ért el, hogy a felengedést követően csak 4 %-os /6-1 %/ hyperemiás válasz jelentkezett, a többi paraméter hirtelen romlását észlelték. Megfigyelésük szerint ennél nagyobb foku szűkítés már ischaemiát okoz. A kritikus stenosis nem tartják statikusnak, hanem olyan változó állapotnak, ami erősen függ a myocardium munkaterhelésétől. Ezt a felfogást adataim maximális mértékben alátámasztják: részint az a megfigyelésem szól mellette, hogy bizonyos / + 50, + 70/min/ pitvari

hajtás az ischaemiát manifesztálni képes, részint pedig hogy olyan gyógyszeres beavatkozás után, ami a coronaria átfolyást növelni képes a beszűkített coronaria-ágban, ugyanaz a terhelés már nem okoz ischaemiát, voltaképpen tehát a gyógyszer hatására megszűnne a stenosis kritikus jellege.

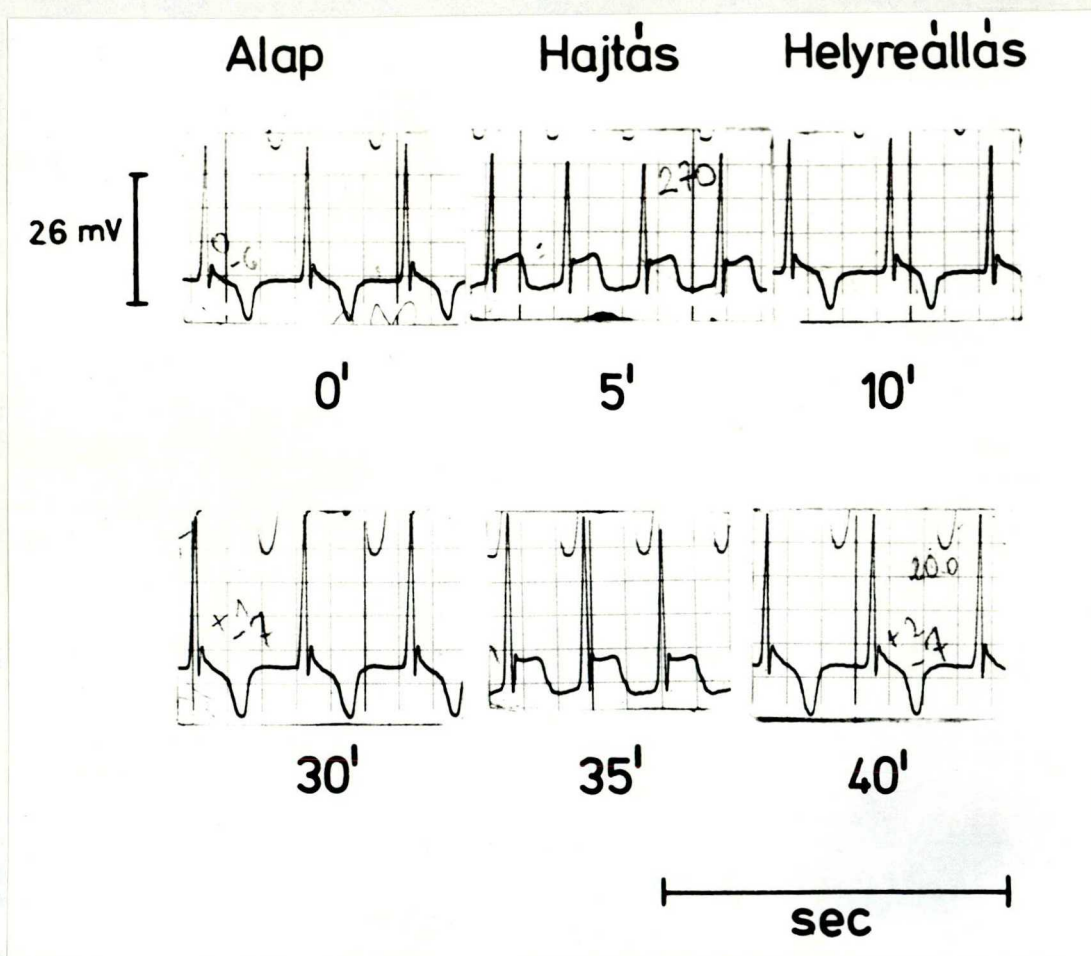
Megfigyelésem szerint az eret olyan mértékben be kellett szűkítenem, hogy a reguláció folytán a szűkítéstől distalisan található coronaria resistencia erek maximálisan kitáguljanak. Ekkor tudtam pitvari hajtásra ischaemiás EKG-jelet megfigyelni, ugyanis ha a szűkítés mértéke nem volt elegendő, akkor a hajtófrekvencia fokozásával már nem tudtam ischaemiát kiváltani. Ilyenkor a magasabb hajtófrekvenciáknál pitvar-kamrai átvezetési zavar jött létre. Ezt mutatom be a 25. ábrán.



25. ábra

Az eredmények reprodukálhatóságának alapja a kóros elváltozás ismételhetősége, melyet úgy vizsgáltam, hogy néhány kísérletben 30 percenként ismételtam a hajtásokat gyógyszeres beavatkozás nélkül. Ezen kísérleteimből mutatok be egy eredeti regisztrátumot a 26. ábrán.

Megfigyeléseim szerint két, 30 perc időkülönbséggel ismételt hajtás esetén teljesen hasonló kóros elváltozások lépnek fel. Ugyanilyen megfigyelésről számoltak be más szerzők is. /Lau, 31, Lee, 32/.

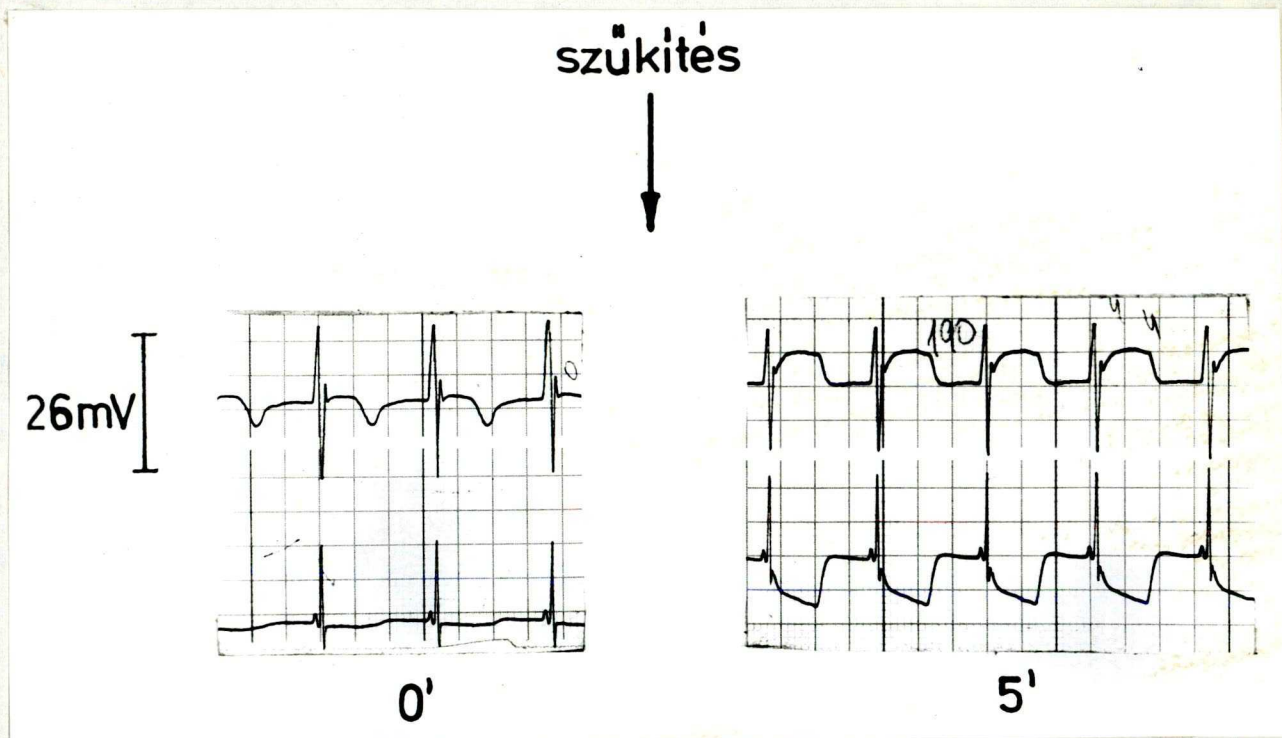


26. ábra

Ami a módszer érzékenységét illeti, azt igen sokan kimutatták, /Maroko, 38, Bleifeld, 2/ hogy az epicardialis EKG rendkívül gyorsan és érzékenyen reagál az ischaemia kialakulására. Az így nyert potenciálok igen jól értékelhetők.

Érdekes megfigyelést tettem arra nézve, hogy milyen fontos a nyert EKG-kép szempontjából, hogy hol helyezem el a regisztráló elektródot.

A 27. ábrán látható közepes foku szűkítés hatása az epicardialis EKG-ra. Miután a gumilapon az egyes elektródok egymástól mintegy 0,5 cm-re helyezkednek el, így a két EKG elvezetési helye között is ennyi a távolság. Mégis a két EKG-n ellentétes irányú változásokat látunk: a felső sorban az ST-szakasz elevatioja, az alsó sorban a depressziója figyelhető meg.



27. ábra



Hasonló megfigyelést tettek Kató és munkatársai /28/, akik kimutatták, hogy a coronaria 25 %-os szűkítésekor az ischaemiás góc közepében elhelyezett elektródon ST-elevatio, a széli zónában ST-depresszió figyelhető meg. Tehát az ST-eltolódás iránya nagymértékben függ az elektródnak az ischaemiás területhez viszonyított helyzetétől. /Természetesen fontos szerepe van emellett a beszűkítés mértékének is./

Ilyen módon kísérleteimben arra törekedtem, hogy mindig a beszűkített ér által ellátott terület közepére helyezzem el az elektródot.

A módszer specifikus voltát gyógyszeres vizsgálatokkal kívántam igazolni.

A Nitroglycerin már több mint száz éve bevált az anginás roham kezelésében, ezért igen kézenfekvő volt, hogy megvizsgáljam, vajon milyen hatása van az általam kidolgozott modellen.

Olyan szert is vizsgálni kívántam, ami a klinikumban nem vált be. Ezért vizsgáltam meg a Persantin hatását, ami igen jó coronaria tágító /Bretschneider, 4/, de ugyanakkor jól kontrollált. klinikai teszt kísérletekben angina pectorisban alig mutatott jobb hatást a placebonál. /Kinsella, 30; Foulds, 15; De Graf, 9; Rowe, 45/.

A Persantin hatását különböző állatkísérletes modelleken is vizsgálták, és általában nem tapasztaltak jó hatást. /Watanabe, 59; Fam, 14; Winbury, 64; Weiss, 60/.

Vizsgálati eredményeim alapján a Nitroglycerin

képes volt arra, hogy a fent ismertetett kísérleti modellen a pitvari hajtás ischaemiát okozó hatását mérsékelje.

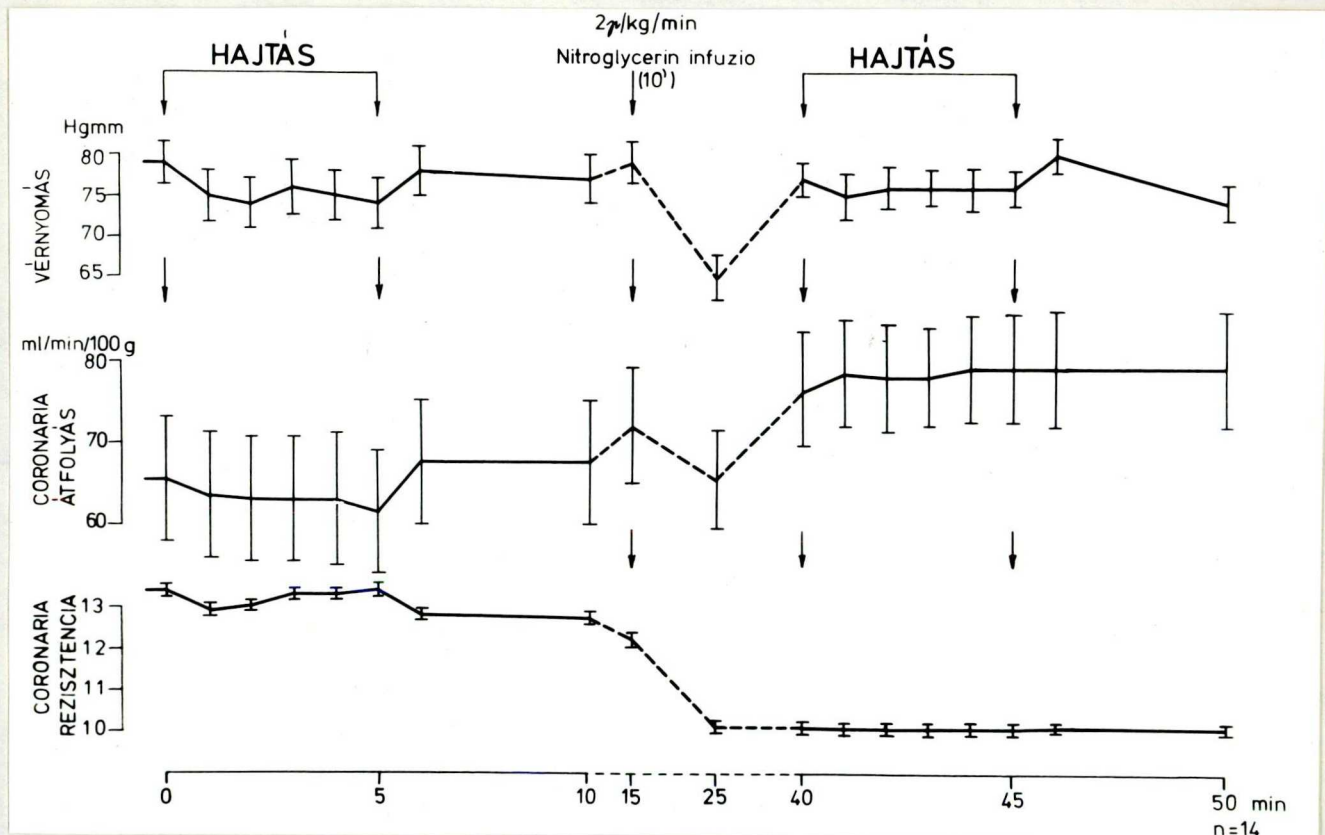
Az irodalom a Nitroglycerin hatásmechanizmusát illetően rendkívül ellentmondásos. Gorlin és mtsai. /19/, Gillis et al. /18/, valamint Mason és mtsai. /40/ szerint a hatás lényegében extracardialis. A szer i.v. bejuttatása után hirtelen arteriola-tágulat és ennek következtében vérnyomáscsökkenés figyelhető meg. Emellett a vénás visszafolyás a szívhez csökken. A szív munkája ezen két ok /preload és az afterload csökkenése/ miatt megkisebbedik. Ez okozná elképzelésünk szerint az anginás roham megszűnését.

Kaverina /29/ véleménye szerint a Nitroglycerin csökkenti a szív sympatheticus idegeinek tónusos aktivitását és a coronaria constrictiv reflexeket, a spinális vasomotor centrumból leszálló reticulospinális gátló rostok aktiválása révén.

Fam és McGregor szerint a Nitroglycerin a hypoxiás zóna /ahol a rezisztencia erek már maximálisan tágultak/ vérellátását olyan módon növeli, hogy a nagy konduktancia ereket és a collateralisokat tágítja. /13/

Winbury elképzelése szerint /63/ a szer a szívben levő nagy, intramularis /"tributary"/ artériákra hatna, amelyek a coronaria keringés autoregulációjában nem vesznek részt. Ezek tágításával, valamint a még zárt capillarisok, a capillaris rezerv megnyitásával az endocardiumban növelné a keringést - redistributiot hozna létre az endo- és epicardium között.

Saját kísérleteimben azt a megfigyelést tettem, hogy azonos időben vizsgáltam a vérnyomást, a coronaria átfolyást, és ezekből számolt coronaria resistenciát, úgy a kontroll hajtás alatt a változások egyik paraméterben sem tekinthetők lényegesnek. A Nitroglycerin infusiojának hatására ellenben a vérnyomás, a coronaria átfolyás és a coronaria rezisztencia is erős csökkenést mutat. Ezután a vérnyomás újra nő, egészen a kiindulási értékig, a coronaria-átfolyás szintén fokozódik és még magasabb értékeket ér el, mint kiinduláskor. Ennek következtében a coronaria rezisztencia alacsony marad. Az ekkor alkalmazott pitvari hajtás hatására a vérnyomás- és coronaria átfolyás változások elhanyagolhatók, a rezisztencia is alacsony, az EKG-n és a tejsavanyagcserében viszont nincs hypoxiára utaló jel. /28. ábra/



28. ábra

Felmerül a kérdés, hogy vajon mi ennek az oka. Ugy látszik, hogy a hypoxia elleni védelem a coronaria rezisztencia csökkenésével, a coronaria átfolyásnak a kiindulási érték fölé való növekedésével függhet össze. /6/

A kísérleteimben nyert adatok Winbury /63/ elképzelésével vágnának össze, amennyiben eredményeim magyarázhatók úgy, hogy a jó hatás a nagy coronaria artériák tágításának következménye. A kísérlet elején ugyanis igyekszem egy olyan állapothoz eljutni, amikor a praecapillaris, rezisztencia arteriolák csaknem biztosan maximálisan tágultak. /Ezt mutatja részint az, hogy az eredeti szűkítést továbbra is az éren hagyva a coronaria teljes occlusioját és ennek megszüntetését követően - reaktiv hyperaemia nem jelentkezett - valamint az is, hogy szűkítés nélkül magas frekvenciával hajtva a szívet, a coronaria-átfolyás növekedett, beszűkítve pedig csökkent./ Ennek ellenére a Nitroglycerin infundálását követően a coronaria rezisztencia csökkenést mutat. Ennek oka nem lehet az extravascularis kompresszió csökkenése, mivel a vérnyomás-hatás ebben az időpontban már lezajlott. Az ok tehát valószínűleg a coronaria artériák tágulata. Ezen erekről Winbury kimutatta, hogy az autoregulációban nem vesznek részt, ezért hypoxiára nem tágulnak.

Ezen elképzelés mellett szól az is, hogy úgy tűnik, hogy az ST-szakasz hajtásra létrejövő elevatioja időben akkor jelentkezik újra, amikor a coronaria-rezisztencia érték újra megnő, azaz az eredeti

értékre helyreáll. Erre nézve azonban csak néhány adattal rendelkezem, mivel nem minden kísérletben lehetséges a változásokat időben hosszú ideig követni.

Megfigyeléseim szerint a Nitroglycerin a hajtással kiváltott ischaemiás EKG-jelekkel szemben kb. 90-100 percig mutat védelmet. /55/ Ezzel kapcsolatban érdemes megemlíteni, hogy Bogaert /3/ állatkísérletekben vizsgálta a Nitroglycerin plazmaszintjét és a vérnyomáshatást. Vizsgálatai szerint a vérbe juttatott nitroglycerin először a szövetekhez jut /eltűnik a vérpályából/ majd újra vissza kerül a keringésbe. A gyógyszer maximális plazmaszintje az i.v. beadás után 10-20 perccel van és mintegy a 75. perc-re tűnt el a vérből.

Ami a Persantint illeti, erről kimutatták, hogy a coronariákat erősen tágítja és a sinus coronarius oxigén-saturatioját erősen emeli. Az újabb vizsgálatok szerint /Petta, 44; West, 61/ azonban ennek oka az lehet, hogy a szívben arteriovenosus shuntöket nyit fel és így a myocardium oxigenizációját nem javítja, hanem rontja. /4, 26/

Ezt mutatta ismertetett vizsgálataimban az a tény, hogy sem az EKG-ban, sem az anyagcsere-állapotban hatására javulás nem jött létre, sőt a hypoxia még súlyosbodott.

ÖSSZEFOGLALÁS

ÖSSZEFOGLALÁS

Célunk az volt, hogy altatott állaton, akut kísérletben létrehozott effort típusu angina pectoris modell jellemző haemodynamikai, elektrofiziológiai és biokémiai sajátosságait, továbbá ezen sajátságok gyógyszeres befolyásolását tanulmányozzuk.

Kísérleteink első részében azt vizsgáltuk, hogy a szív terhelésére alkalmazott elektromos pitvari frekvencia növelés milyen hatást vált ki ép coronária-rendszer, valamint coronária stenosis esetén. Azt tapasztaltuk, hogy ép coronária-keringés esetén a szív a terhelést fokozott koszorúsérkeringéssel kompenzálni tudja, és így hajtás hatására sem jön létre myocardiális ischaemia. Ezzel szemben határszűkítés után azonos terhelés alkalmazása myocardialis ischaemiát vált ki. Ezt a frekvencia-terheléssel kiváltott ischaemiát a Nitroglycerinnel, mint klasszikus antianginás szerrel, és egy klinikailag hatástalannak bizonyult coronariátágítóval, a Persantinnal próbáltuk befolyásolni.

A Nitroglycerin a beszűkített coronarián átáramló vérmennyiséget növelni tudta annak ellenére, hogy ezen a területen a praecapillaris arteriolák valószínűleg már maximálisan kitágultak. Ennek megfelelően kivédte, illetve jelentősen mérsékelte a frekvenciaterhelésre bekövetkező ST-szakasz és T-hullám emelkedést, továbbá a myocardialis laktátfelvétel csökkenését.

Vizsgálataink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a fentiekben ismertetett állatkísérletes modell megfelel a gyógyszerek tesztelésével kapcsolatosan támasztható követelményeknek.

I R O D A L O M

I R O D A L O M

- 1./ Aukland, R., Bower, B.F., Berliner, R.W.: Circ. Res.,
14: 164, /1964/
- 2./ Bleifeld, W., Irnich, W.: Zeitschrift für Kardiologie,
62: 424, /1973/
- 3./ Bogaert, M.G., Rosseel, M.-T., Schaepdryver, A.F.: Eur.
J. Pharmacol. 12: 224, /1970/
- 4./ Bretschneider, H.J., Frank, A., Bernard U. et al.:
Arzneim.-Forsch., 9: 49, /1959/
- 5./ Csik Vera és Szekeres László: Magyar Élettani Társaság
XLI. Vándorgyűlésének előadáskivonata. D-63/1975./
- 6./ Csik Vera, Udvary Éva és Szekeres László: Magyar Élettani
Társaság XXXIX. Vándorgyűlésének előadáskivonata 34 /1973/
- 7./ Coffman, J.D., és Gregg, D.E.: American Journal of Physiology
199: 1143, /1960/
- 8./ Dear, H.D., és Spear, A.F.: I. Appl. Physiol., 30: 897, /1971/
- 9./ De Graf, A.C. és Lyon, A.F.: Amer. Heart J., 65: 423, /1963/
- 10./ DiPalma, J.R.: Angiology, 12: 564, /1961/
- 11./ Eckenhoff, J.E., Harmel, M.H., Goodale, W.T., et al.:
Amer. J. Physiol., 152: 356, /1948/
- 12./ Elzinga, W.E. és Skinner, D.B.: Journal of Thoracic,
Cardiovascular Surgery, 69: 217, /1975/
- 13./ Fam, W.M., és McGregor, M.: Circ. Res., 15: 355, /1964/
- 14./ Fam, W.M. és McGregor, M.: Circ.Res., 22: 649, /1968/
- 15./ Foulds, T. és Mackinon, J.: Brit. Med. J., 2: 835, /1961/
- 16./ Fronek, A. és Ganz, V.: Circ.Res., 8: 175, /1960/
- 17./ Furuse, A., Brawley, R.K., és Gott, V.L.: Journal of
Thoracic and Cardiovascular Surgery, 69: 217, /1975/
- 18./ Gillis, R.A. és Melville, K.I.: Amer. J. Cardiol., 28:
38, /1971/

- 19./ Gorlin, R., Brachfeld, N., MacLeod, C. et al.: Circulation, 19: 705, /1959/
- 20./ Gould, K.L., és Lipscomb, K.: American Journal of Cardiology, 34: 48, /1974/
- 21./ Gould, K.L., Lipscomb, K., és Hamilton, G.W.: American Journal of Cardiology, 33: 87, /1974/
- 22./ Grayson, J. és Parratt, J.R.: J. Physiol., 187: 465, /1966/
- 23./ Gregg, D.E., Shipley, R.E., Wearn, J.T.: Amer. J. Physiol., 139: 726, /1943/
- 24./ Gregg, D.E.: Coronary Circulation in Health and Disease, Philadelphia, Lea and Febiger, 1950.
 - a./ Harris, A.S.: Circulation 1: 1318, /1950/
 - b./ Hohorst, H.J.: Academic Press. New York and London /1965/
- 25./ Juhász-Nagy, S. és Grósz, Gy.: Kisérl. Orvostud., 26: 58, /1974/
- 26./ Kadatz, R.: Arzneim.-Forsch., 9: 39, /1959/
- 27./ Karp, D., Rinzler, S., Travell, J.: Brit. J. Pharmacol., 15: 333, /1960/
- 28./ Kato, K., Fukuda, H., Koyama, S.: J. Electrocardiol., 1: 167, /1968/
- 29./ Kaverina, N.V.: Symp. on Pharmacodyn. of Circulation, Smolenice, 1973.
- 30./ Kinsella, D., Trup, W., McGregor, M.: Amer. Heart J., 63: 146, /1962/
- 31./ Lau, S.J., Cohen, S.I., Stein, E.: Circulation, 38: 711, /1968/
- 32./ Lee, R.J., és Baký, S.H.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 148: 205, /1973/
- 33./ Linhart, J.W., Hildner, F.J., Barold, S.: Circulation, 40: 483, /1969/
- 34./ Lipscomb, K., és Gould, K.L.: American Heart Journal, 89: 60, /1975/

- 35./ Lu, F.C. és Melville, K.I.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 99: 277, /1950/
- 36./ Malindzak, G.S., Green, H.D., és Stagg, P.L.: Journal of Applied Physiology, 29: 17, /1970/
- 37./ Marcus, E., Katz, L.N., Pick, R. et al.: Acta Cardiol. /Brux/, 13: 190, /1958/
- 38./ Maroko, P.R., Kjekshus, J.K., Sobel, B.E.: Circulation, 43: 67, /1971/
- 39./ Marshall, R.J., Parratt, J.R.: Br. J. Pharmacol. 49: 391, /1973/
- 40./ Mason, D.T., Zelis, R., Amsterdam, E.A.: Chest, 59: 296, /1971/
- 41./ May, A.G., De Weese, J.A., és Rob, Ch.G.: Surgery, 53: 513, /1962/
- 42./ May, A.G., Van de Bergh, L., De Weese, J.A. et al.: Surgery, 54: 250, /1963/
- 43./ Papp, J.Gy. és Szekeres, L.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 160: 147, /1966/
- 44./ Petta, J.M. és Zaccheo, V.J.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 176: 328, /1971/
- 45./ Rowe, G.G.: Amer. Heart J., 68: 691, /1964/
- 46./ Salazar, A.E.: Circ. Res., 9: 1351, /1961/
- 47./ Sapirstein, A.L.: Amer. J. Physiol., 193: 161, /1958/
- 48./ Sayen, J.J., Sheldon, W.F., Pierce, G.: Circ. Res., 6: 779, /1958/
- 49./ Schofield, B.M. és Walker, J.M.: J. Physiol., /London/ 122: 489, /1953/
- a./ Schnaar, R.L., és Sparks, H.V.: Amer. J. Physiol. 223: 223, 1972
- 50./ Sowton, G.E., Balcon, R., Gross, D.: Cardiovasc. Res., 1: 301, /1967/
- 51./ Szekeres, L.: Symp. Hung. Pharmacol. Soc., Budapest, 1965. I.

- 52./ Szekeres, L., Papp, Gy., Fischer, E.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 33: 115, /1968/
- 53./ Szekeres, L.: IVth Hungarian Conference for Therapy and Pharmacological Research. 149: /1969/
- 54./ Udvary, É., Csik, V. és Szekeres, L.: Kisérletes Orvostudomány, közlésre elfogadva
- 55./ Udvary Éva, Csik Vera és Szekeres László: Magyar Élettani Társaság XL. Vándorgyűlésének Előadáskivonata B-26 /1974/
- 56./ Udvary, É., Csik, V. és Szekeres, L.: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv of Experimental Pathology and Pharmacology, Suppl, vol. 285, /1974/
- 57./ Varma, D.R. és Melville, K.I.: Amer. J. Cardiol., 9: 471, /1962/
- 58./ Vineberg, A.M., Mahanti, B., Litvak, J.: Surgery, 47: 765, /1960/
- 59./ Watanabe, T., Shintani, F., Fu, L. et al.: Jap. Heart J., 13: 512, /1972/
- 60./ Weiss, H.R. és Winbury, M.M.: Microvasc. Res., 4: 273, /1972/
- 61./ West, J.W., Bellett, S., Manzoli, U.: Circ. Res., 10: 35, /1962/
- 62./ Winbury, M.M.: Adv. Pharmacol., 3: 1, /1964/
- 63./ Winbury, M.M., Howe, B.B., Hefner, M.A.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 168: 70, /1969/
- 64./ Winbury, M.M., Howe, B.B., Weiss, H.R.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 176: 184, /1971/

