

Semmelweis OTE Kísérleti Kutató Laboratórium

Az arteria-fal quasi-statikuss és dinamikus tulajdonságainak vizsgálata számítógépi módszerekkel

Monos Emil

Legnagyobb orvosi probléma - egyben feladat - ma hazánkban és sok már országban is a morbiditási és mortalitási statisztikák élén stagnáló szív-érrendszeri betegségek leküzdése. A hatékony gyógyításhoz, ill. megelőzéshez azonban még fontos élettani, biofizikai alapismeretek hiányoznak, különösen az érrendszer funkcióinak irányítási folyamatai terén. Az ilyen vonatkozású vizsgálatok során a kutatók túlnyomórészt vérnyomás és véráramlás tesztekkel alkalmaztak. Az irányító (idegi, hormonális, farmakológiai stb.) hatások fiziológiai, patológiai, ill. terápiás jelentőségének pontos felméréséhez, megértéséhez azonban elengedhetetlen annak vizsgálata, hogy az érfal biomechanikai állapota (feszültség-megnyúlás viszonyok) miként befolyásolja a neurohumorális ágensek effektivitását az ér-simaizomzaton, másrészt hogyan hatnak ezek az ágensek az erek mechanikai tulajdonságaira. Nagyon lényeges aspektus ez azért is, mert olyan fontos jellemzők, mint a vérkeringési rendszer nyomás-áramlás, nyomás-térfogat, nyomás-pulzussebesség jelleggörbéi (Peterson, 1960), vagy az érfalban lévő nyújtási receptorok érzékenysége (Bagshaw, Peterson, 1972) közvetlenül függenek a fal statikus és dinamikus mechanikai tulajdonságaitól. Ezek alapján is nyilvánvaló, hogy a vérkeringési rendszer működési mechanizmusairól nem lehet hű modellt alkotni az érfal fizikai tulajdonságainak pontos meghatározása nélkül. Az ilyen irányú kutatásokra újabban serkentőleg hat a mérés- és számítástechnika nagyarányú fejlődése. E terület problémái u. i. csak komplex, precíz mérési eljárásokkal oldhatók meg, melyek hatalmas számítási igényeket támasztanak mind a rutinszámolás, mind a modellezés terén. Az érfalra biomechanikai szempontból jellemző, hogy aktív és passzív elemekből épül fel, továbbá

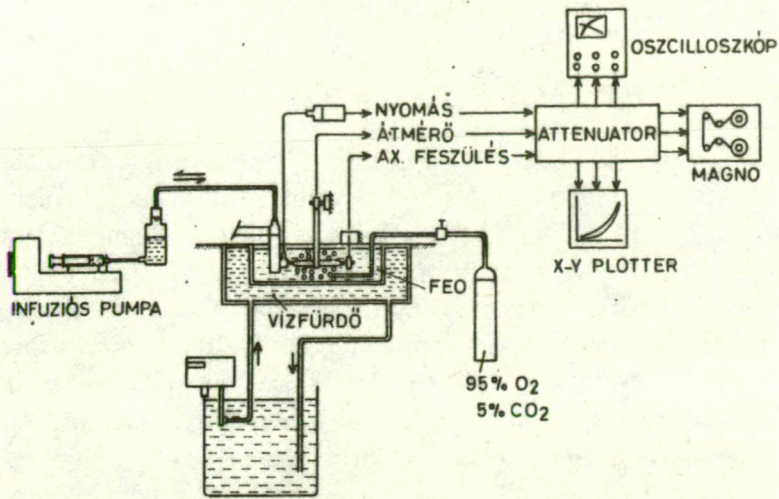
inhomogén, viszkoelasztikus, nemlineáris, s különböző nagyságu és dinamikájú deformációknak van kitéve az élő szervezetben. E viszonyokból következik, hogy nagy deformációkra kiterjedő és kielégítő pontosságú érmechanikai elemzést a legkorszerűbb technikai segédlet mellett is sokszor csak in vitro lehet megvalósítani. Ezért a közelmúltban két fő vonalon végeztünk kutatásokat a philadelphiai Bockus Kutató Intézet munkatársaival együttműködésben:

A.) Új, in vitro módszert alkalmazva (Cox, 1974) quasi-statisztikus viszonyok és axialis izometria mellett elemeztük, hogy széles intraluminális nyomástartományban hogyan változik az artériák falának cirkumferenciális megnyúlása, valamint háromdimenzionális feszülése noradrenalin és arginin-vasopressin hatására (Monos, Cox, Peterson 1973a, 1974).

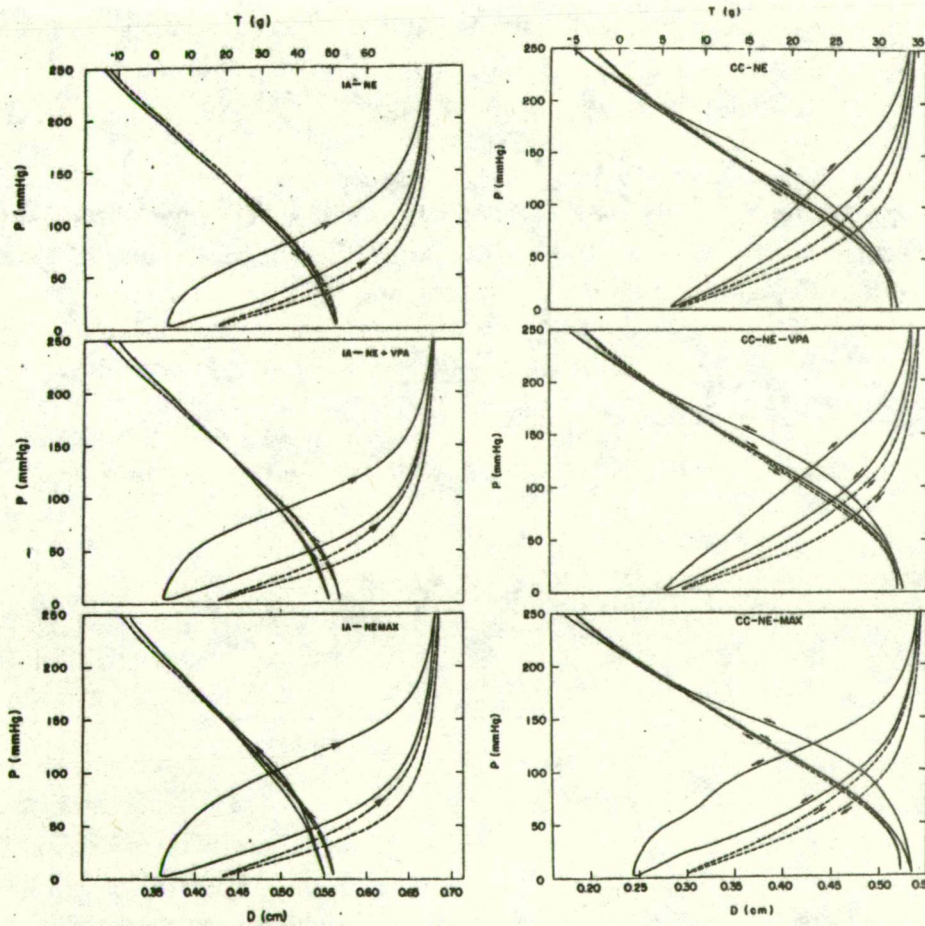
B.) In vivo, a pulzatil változók amplitudó és frekvencia-tartományában harmonikusanalízist alkalmazva vizsgáltuk, hogyan változik az artériák falának dinamikus elasztikus modulusa arginin-vasopressin hatására stop-flow mellett (Monos, Cox, Peterson 1973 b).

A.

Az in vitro kísérletekben három változót regisztráltunk al-tatott kutyákból kimetszett a. carotis communis és a. iliaca cilindrikus szegmentjein exialis izometria mellett. Ezek: intraluminális nyomás, mint független változó, valamint külső átmérő és axiális nyújtóerő, mint függő változók. Az 1. ábrán működési vázlat látható a mérések kivitelezéséről. Az in vivo hosszra nyújtott ér-cilindert $O_2 + CO_2$ gázkeverékkel átbuborékolatott, ultratermosztáttal temperált fiziológiás elektrolit-dextrose pufferoldatba helyeztük. Az ér intraluminális nyomását levegő egyenletes, lassu - 100 Hgmm/min - befúvásával, ill. leeresztésével változtattuk 0-250 Hgmm-es nyomástartományban. A nyomást elektromanométerrel, az átmérőt és az axiális nyújtóerőt pedig ellenállásbélyeges jelátalakítóval mértük. Az analóg villamos jeleket egy elosztó berendezés közbeiktatásával on-line mágnesszalagos jeltárolón, ill. oszcilloszkópon és X-Y rajzolón regisztráltuk, végül adatfeldolgozás céljára off-line nyomás-



1. ábra
Az érfalmechanika in vitro mérésére szolgáló berendezés működési vázlatja.



2. ábra
Noradrenalin (NE) és arginin-vasopressin (VPA) hatása az artéria iliaca (IA) és az arteria coratis communis (CC) nyomás (P) vs. átmérő (D) és P vs. axiális nyújtóerő (T) jelleggörbéire. A P vs. D görbék a szektorok jobb felső, a P vs. T pedig bal felső sarka felé tartanak. Szaggatott: kontroll (ellazult simaizomzat), folyamos: hormonál aktivált állapot (NE: 0,5 ug/ml, NEMAX: 5 ug/ml, VPA: 150 uE/ml).

átmérő és nyomás-axiális nyújtóerő jelleggörbék formájában rajzoltattuk ki a mágnesszalagon rögzített változókat. Ilyen jelleggörbék láthatók a 2. ábrán. A görbékről 10 Hgmm-es intervallumokban olvastuk le az adatokat és digitális számítógéppel határoztuk meg a passzív és aktív megnyulás, valamint a háromdimenzionálisan fellépő feszültségek értékeit. Az adatfeldolgozás fő lépéseit mutatja a 3. ábra. Az aktív cirkumferenciális megnyulást a külső kerület mentén, egy adott nyomásszint esetére a következő összefüggésből számítottuk ki:

$$\epsilon_b = \frac{2b_1\pi - 2b_0\pi}{2b_0\pi} = \frac{\Delta b}{b_0}$$

ahol b_0 a kontroll, ellazult állapotban mért b_1 pedig a simaizom aktiválás alatt mért külső sugár. Az így definiált aktív megnyulás inverze egyenlő az érkontrakció relatív értékével.

A háromdimenzionális falfeszültségeket klasszikus egyensúlyi egyenletek segítségével számítottuk ki. A P_i nyomásértékekhez tartozó átlagos cirkumferenciális falfeszültség a következő összefüggés alapján határozható meg:

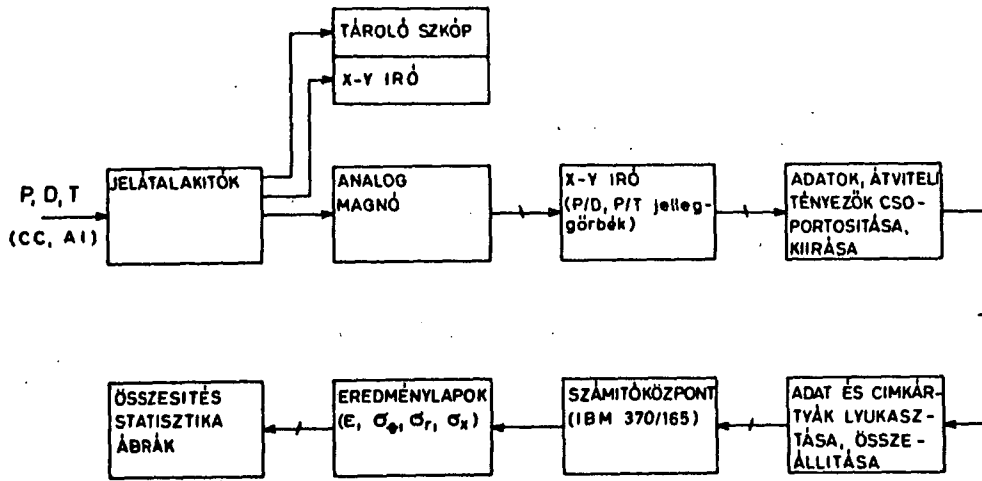
$$\bar{\sigma}_\phi = \frac{P_i a}{(b - a)}$$

Az átlagos axiális σ_x , ill. radiális σ_r irányú feszültség:

$$\bar{\sigma}_r = -\frac{a}{(b + a)}$$

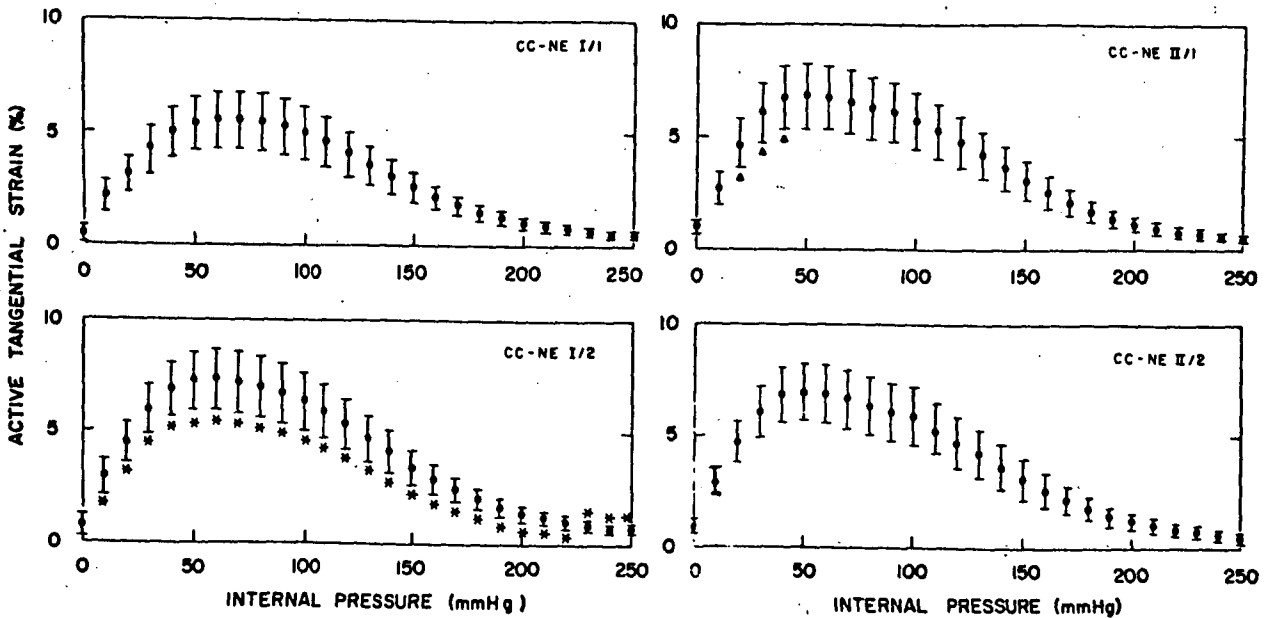
$$\bar{\sigma}_x = \frac{a^2}{(b^2 - a^2)} + \frac{T_x}{\pi \cdot (b^2 - a^2)}$$

ahol a : belső sugár, b : külső sugár, T_x pedig az axiális irányban ható nyújtóerő. Az aktív falfeszültség a kontroll és az aktivált simaizomzatu erek falára számított feszültségek azonos passzív megnyútnál leolvasott különbségéből nyerhető.



ADATFELDOLGOZÁS HATÁSVÁZLATA „IN VITRO” ÉRFAL VIZSGÁLATOK SZORÁN

3. ábra



4. ábra

0,5 ug/ml noradrenalinnal (NE) kiváltott cirkumferenciális megnyulás változás (ACTIVE STRAIN) az intraluminalis nyomás (PRESSURE) függvényében arteria carotis comunison (CC), 11. kísérlet átlaga . További magyarázat a szövegben.

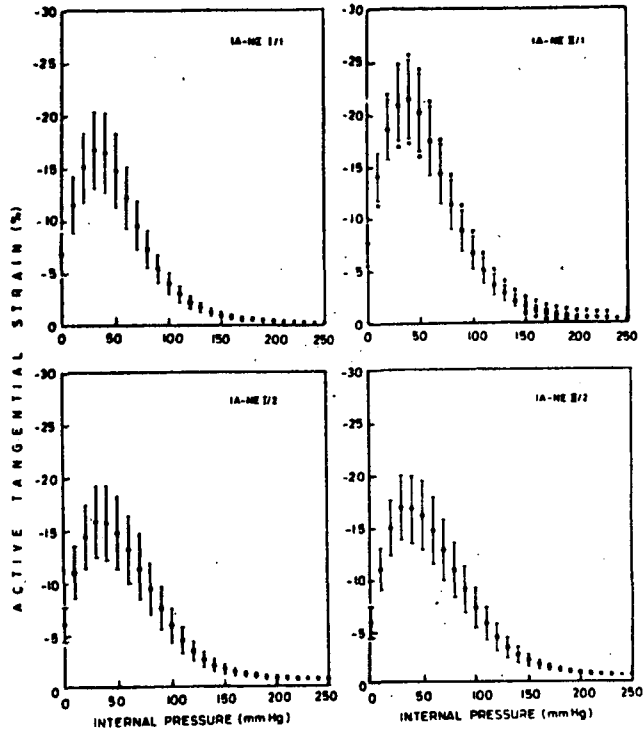
A 4. ábra mutatja, hogy 0,5 ug/ml koncentrációju noradrenalin átlagosan mekkora aktiv cirkumferenciális megnyúlást váltott ki a carotis communison, összesen 11 kísérletben. Folyamatos inflációs és deflációs ciklusok mellett két ízben aktiváltuk ugyanazt az eret (I. és II.) 1-2 órás időközzel, s a noradrenalin adást követő 2-3. és 10-12. percben rögzítettük a változókat (1. és 2.). Megfigyelhető, hogy a hatás jó közelítéssel azonos szinten marad 10 perces periódus alatt, s reprodukálható. A maximális kontrakció jóval a fiziológiásnak tekinthető 100-120 Hgmm alatti nyomásértékeknél fejlődött ki. Hasonlóan reprodukálható a válasz (5. ábra) az a. iliaca esetében, a kontrakció azonban lényegesen nagyobb, s maximuma még inkább balra, az alacsony nyomásszintek irányába tolt, mint a carotis esetében.

Meglepetésre azt találtuk, hogy az in vivo hatásosnak bizonyult vasopressin mennyiség (30-150 uE/ml) in vitro teljesen hatástalan, noradrenalinval együtt adva azonban szignifikáns potencirozó effektust mutatott mindkét értípus esetében (6. ábra). A potencirozás maximuma ott jelentkezett, ahol a noradrenalin hatás maximuma kifejlődött.

A 7. ábra a hormonok hatására kifejlődő aktiv falfeszülés változását mutatja a külső sugár függvényében. Megfigyelhető, hogy a cirkumferenciális aktiv feszültség egy nagyságrenddel nagyobb, mint az axiális feszültség, a radiális pedig negatív. A noradrenalinval, a noradrenalin + vasopressinnel és a maximális kontrakciót kiváltó (5 ug/ml) noradrenalin dózissal aktivált érfal adatai egymás mellett láthatók. Vasopressin önmagában nem változtatta meg a falfeszülést a kontroll állapothoz képest. Figyelmet érdemel, hogy az aktiv feszülés elért egy maximumot, majd meredeken csökkent, a vasopressin potencirozó hatása ennél kisebbfokú passzív nyújtás mellett jelentkezett.

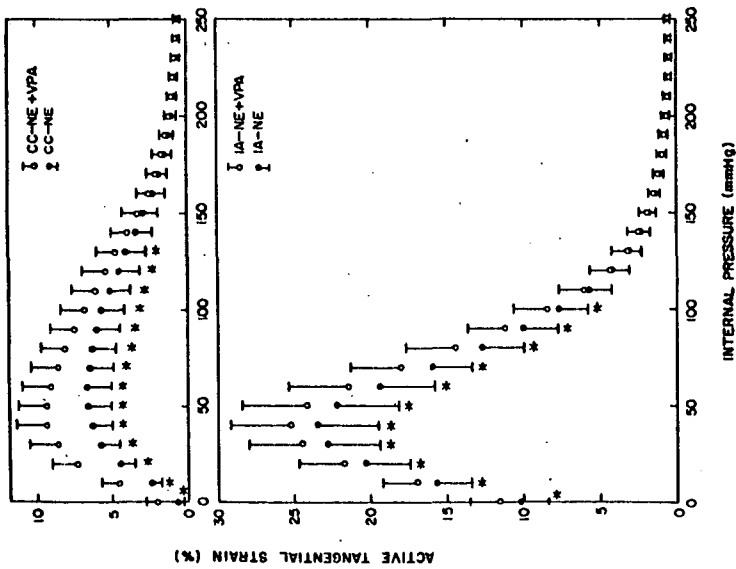
Az in vitro, quasi-statisztikus vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapítjuk, hogy:

1. a nagyartéria fal simaizomzatának aktiválhatósága differenciáltan függ a falfeszültségtől, ill. a cirkumferenciális megnyújtás fokától,



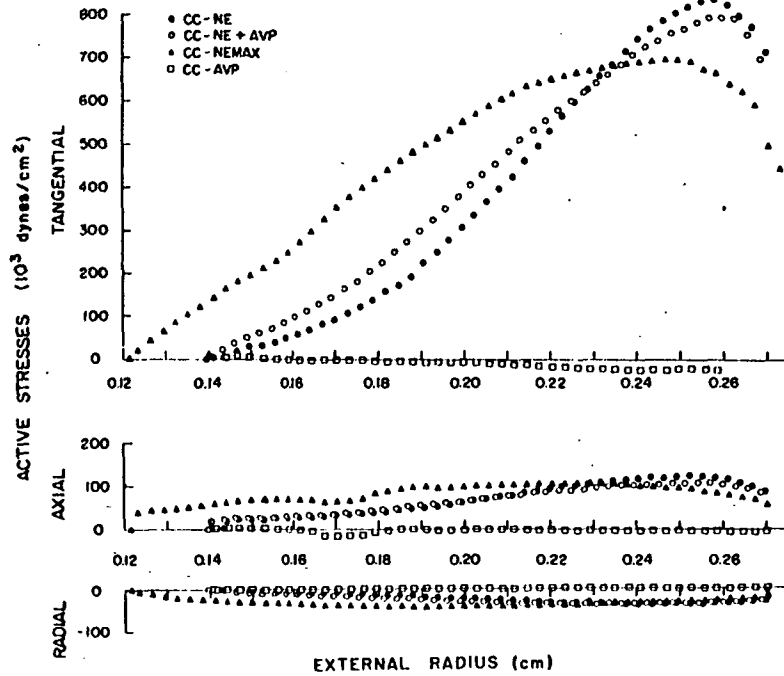
5. ábra

Noradrenalinral kiváltott cirkumferenciális megnyulás változás az intraluminális nyomás függvényében arteria iliaca-n (IA). 11 kísérlet átlaga. További magyarázat a 4. ábránál, ill. a szövegben.



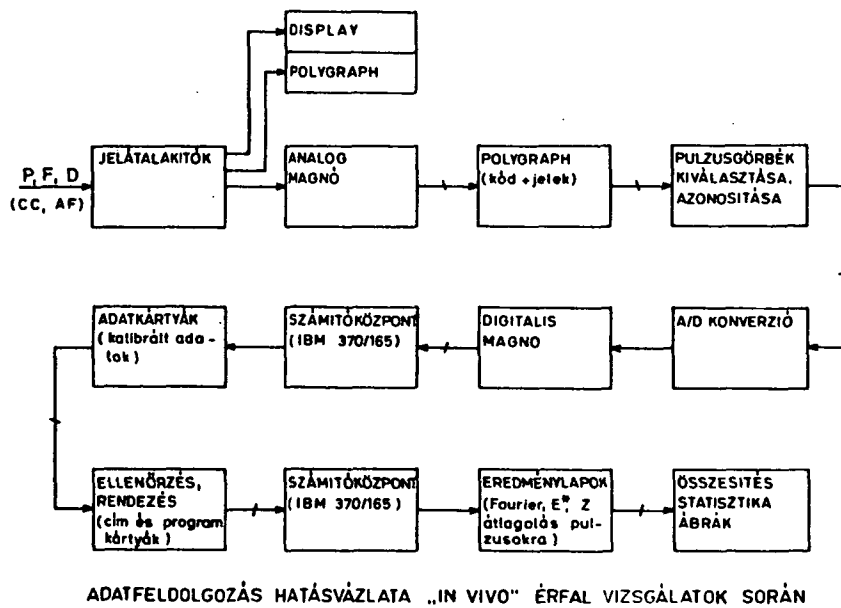
6. ábra

0,5 ug/ml noradrenalin (NE), valamint NE és 150 uE/ml argininvasopressin (VPA) együttes alkalmazásával kiváltott cirkumferenciális megnyulás változás (ACTIVE STRAIN) az intraluminális nyomás (PRESSURE) függvényében arteria carotis communison (CC) és arteria iliaca-n (IA).



7. ábra

Hormonokkal kiváltott aktiv tangenciális, axiális és radiális fal feszültség (STRESS) a külső sugár függvényében a. carotis communison (CC). NE, 0,5 ug/ml noradrenalin, NA MAX: 5 ug/ml noradrenalin, AVP: 150 uE/ml arginin-vasopressin. 12/b. sz. kísérlet.



8. ábra

2. a maximális kontrakció az alacsony vérnyomással analóg feszültség-tartományban fejlődik ki (figyelemre méltó szempont ez pl. a hipotenzív kórállapotok kezelésénél), de ezen belül jelentős regionális eltérések tapasztalhatók,

3. arginin-vasopressin az endogén koncentráció-terjedelemnek megfelelő dózisban szignifikánsan potencirozza a noradrenalin hatását cirkumferenciális aktiv megnyújtásra és a falfeszültségekre,

4. a neurohormonok által kiváltott aktiv falfeszültség a vizsgált tartományban mutat egy maximumot, mely után meredeken csökken,

5. az érválaszok gondosan kontrollált körülmények között jó valószínűséggel reprodukálhatók, a kontrakció legalább 10 perces nagyságrendű időtartamig fennmarad.

B.

Bár régóta ismert, hogy a vasopressin nagy adagban igen potens vazóaktiv hormon, a vérkeringés-regulációval kapcsolatos in vivo szerepe még máig sincs megnyugtatóan tisztázva. Akadálya volt ennek többek között az, hogy a kutatások során általában inadaequat hormonpreparátumot használtak, továbbá az idegi kompenzáló reflexek árnyékában vérnyomás teszten tanulmányozták a hatását - eleve magas endogén hormonszint mellett. Az utóbbi évek vizsgálatai alapján, elsősorban Altura (1967) munkáiból bizonyítottnak vehető, hogy a vasopressin a mikrocirkulációt az endogén koncentráció-határokon belül mennyiségben igen intenzíven befolyásolja. Szisztémás keringési szerepe mellett is mind több adat szól (Cowley et al. 1974, Monos et al, 1967). Nem volt azonban in vivo kísérletes bizonyíték arra, hogy közvetlenül a nagy erek falára is hat kis dózisokban.

Előbbiekből kiindulva megvizsgáltuk, hogy altatott kutyán a sebészileg denervált a. carotis communisra és a. femoralisra hogyan hat a localisan alkalmazott arginin-vasopressin hypophysectomia előtt és után in vivo. Az arteriák 1 cm-es szakaszán belül, tehát közel egy pontban mértük az oldalnyomást és a külső átmérőt széles frekvencia-átvitelű jelátalakító-regisztráló rendszerrel. A változók pulza-

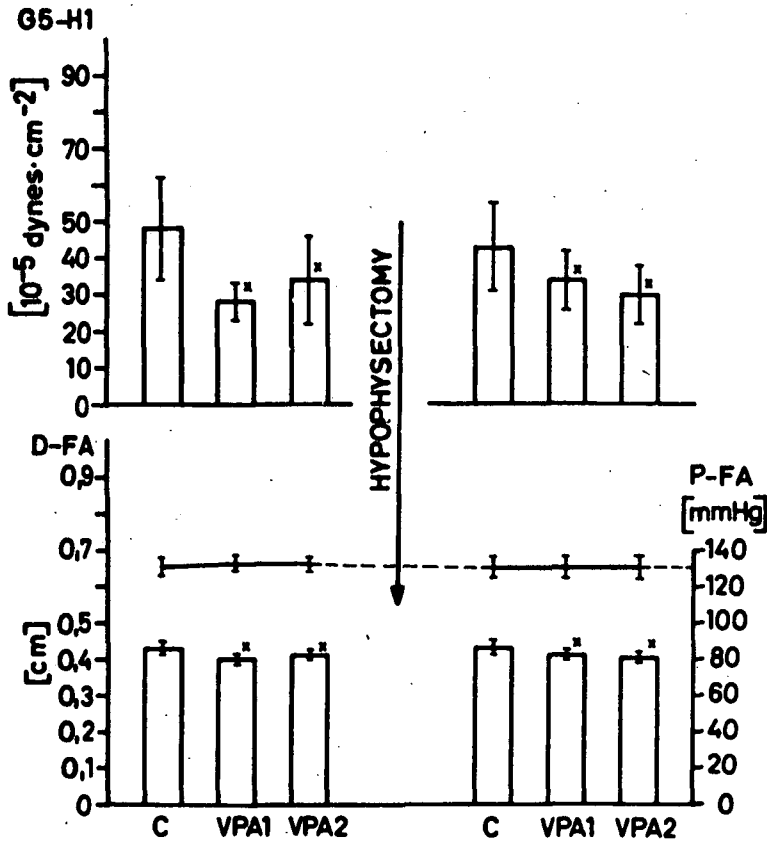
til összetevőinek harmonikus analizisére (Fourier) támaszkodva számítottuk ki az érfal dinamikus elasztikus modulusát. A rugalmassági moduluszt az alábbi definíció szerint határoztuk meg:

$$E^+(n) = K \frac{P(n)}{\mu(n)}, \quad K = \frac{2 a^2 b}{b^2 - a^2}$$

ahol K geometriai jellemzőktől függő átviteli tényező, $P(n)$ a pulzatil nyomás alap, ill. felharmónikusainak amplitudója (modulusa), $\mu(n)$ pedig a sugár irányában történő érpulzáció alap, ill. felharmónikusainak modulusa. Az elasztikus modulus változásának megbízhatóbb meghatározása, azaz a középnyomás-tranziens kiküszöbölése érdekében a vasopressin tesztet stop-flow mellett végeztük. A hormon adagolása lokálisan (intraluminalisan) történt. Az eredmények végső feldolgozása során összesen öt harmonikust vettünk figyelembe. Az adatfeldolgozás fő menetének tömbvázlatát a 8. ábra mutatja be.

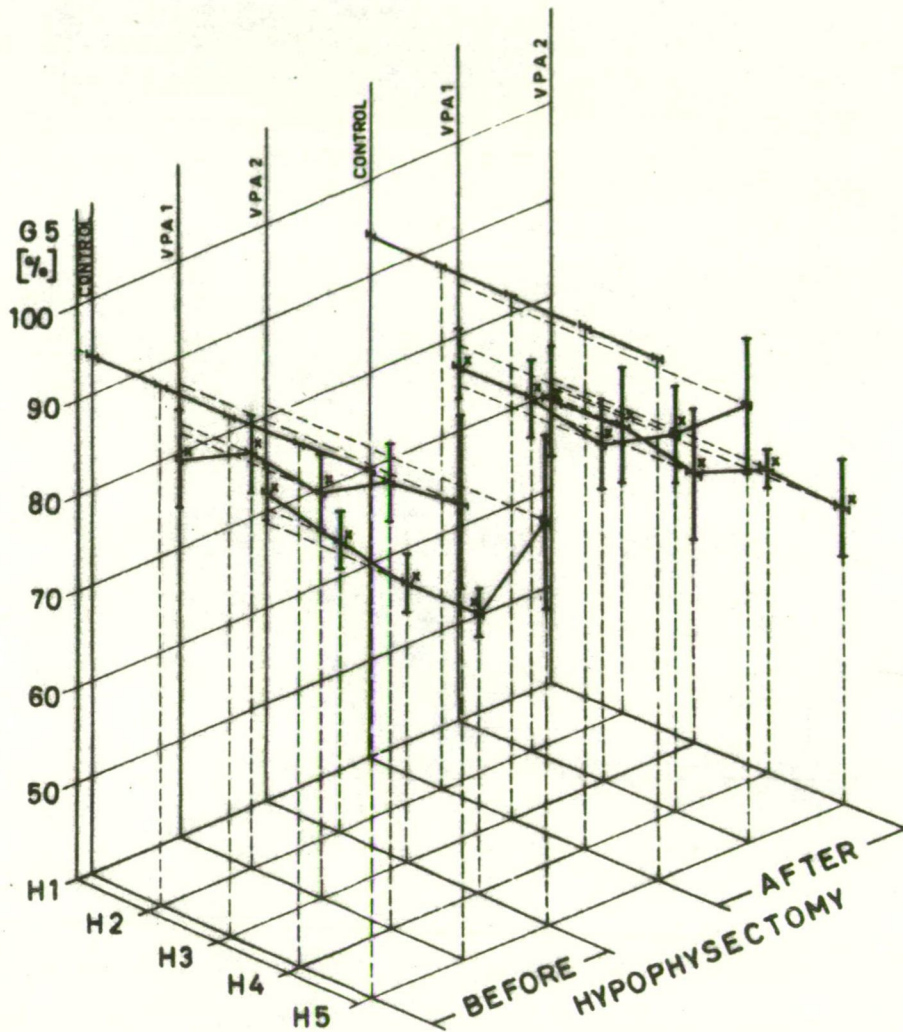
A 9. ábrán látható az $a.$ femoralis dinamikus érfal-modulusának változása vasopressin hatására. 30-150 $\mu\text{E/ml}$ -es vasopressin vérkoncentráció tartományban szignifikáns, nagyfokú merevség csökkenést találtunk, viszonylag kismértékű átmérőcsökkenés mellett. A hatás hypophysectomia után tartósabb volt, mint előtte. A rugalmassági modulus változásában frekvencia-függő jellegzetességeket nem találtunk, ezt mutatja a relatív változásokat demonstráló ábra (10. ábra). Az $a.$ carotis communis falának tulajdonságait a vasopressin az alkalmazott dózisokban nem befolyásolta.

Összefoglalásul megállapítjuk, hogy a vasopressin az endogén koncentráció-határokon belüli mennyiségben közvetlenül hat a nagy artériák falára in vivo. A dinamikus modulus érzékenyebben tükrözi az érhatásokat, mint a külső átmérő. Adataink további alátámasztásul szolgálnak a vasopressin fiziológias érhatásaihoz.



9. ábra

Az arteria femoralis (FA) dinamikus érfalmodulusának (G5-H1), külső átmérőjének (D) és intraluminalis középnyomásának (P) változása 2-3, és 6-8 perccel arginin-vasopressin lokális adása után (VPA 1, ill. VPA 2). A tesztet hypophysectomia után egy órával megismételtük. 6 kísérlet átlaga.



10. ábra

Az arteria femoralis dinamikus érfalmodulusának (G5) relatív változása a pulzus 5 harmonikusát (H1-5) átfogó frekvenciasávban 2-3, és 6-8 perccel arginin-vasopressin lokális adása után (VPA1, ill. VPA2). A tesztet hypophysectomia után 1 órával megismételtük. 6 kísérlet átlaga.

Irodalom

- Altura, B.M.: Evaluation of neurohumoral substances in local regulation of blood flow. *Am. J. Physiol.*, 212: 1447-1454, (1967.)
- Bagshaw, R. J., L.H. Peterson: Sympathetic control of the mechanical properties of the canine carotid sinus. *Am. J. Physiol.* 222: 1462-1468, (1972.)
- Cowley, A.W., E. Monos, A.C. Guyton: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial pressure in the dog. *Circulat. Res.* 34: 504-514, (1974.)
- Cox, R.H.: Three-dimensional mechanics of arterial segments in vitro: methods. *J. Appl. Physiol.* 36: 381-384, (1974.)
- Monos E., R.H. Cox, L.H. Peterson: Effects of vasopressin and norepinephrine on large deformation mechanics of canine arteries in vitro. *Physiologist*, 16: 399, (1973a.)
- Monos E., R.H. Cox, L.H. Peterson: Effects of hypophysectomy and vasopressin on canine arterial mechanical properties in vivo. *Circulation* 7., 8. Suppl. IV.: 29, (1973b.)
- Monos E., R.H. Cox, L.H. Peterson: Stress and strain characteristics of excised canine arteries in a wide pressure range after activation with neurohormones. In: "Physiology of Smooth Muscles" IUPS Symposium Abstracts. Kiev, (1974.) Pp. 155-156.
- Monos E., E. Koltay, A.G.B. Kovách: Adrenal blood flow and corticosteroid secretion III.: Effect of vasopressin on blood circulation and corticosteroid secretion in the dog, before and after acute hypophysectomy. *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.* 31: 149-157, (1967.)
- Peterson, L.H.: Physical factors which influence vascular caliber and blood flow. *Circulat. Res.* 18., 19. Suppl. I.: 3-13, (1966.)

