

Készült a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani  
Intézetében

Igazgató: Dr. Szekeres László egyetemi tanár

A CORONARIA OCCLUSIÓT KÖVETŐ KORAI ARRHYTHMIÁK GYÓGY-  
SZERES BEFOLYÁSOLÁSA



Irta:

Leprán István

Szeged

1978.



B 506



E 1.714



## TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS	1. old.
2.	KISÉRLETI MÓDSZEREK	
2.1.	Műtéti eljárás	6.
2.2.	Gyógyszeres előkezelés	7.
2.3.	EKG felvétele és értékelése	8.
2.4.	Haemodynamikai vizsgálatok	10.
2.5.	Statisztikai számítások	11.
3.	EREDMÉNYEK	
3.1.	Akut coronaria occlusio altatott állatban	13.
3.2.	Akut coronaria occlusio éber állatban	19.
3.3.	Altatott és éber állat közötti eltérések akut coronaria occlusio után	22.
4.	AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	
4.1.	Az akut coronaria occlusio hatása	24.
4.2.	Saját infarktus-modellünk értékelése	26.
4.3.	Tartós gyógyszeres előkezelés hatása az akut coronaria occlusio kimenetelére	36.
4.4.	Altatott és éber állat közötti eltérések gyógyszeres előkezelés és coronaria occlusio után	44.
5.	ÖSSZEFOGLALÁS	49.
6.	IRODALOM	51.
7.	TÁBLÁZATOK	
8.	ÁBRÁK GYŰJTEMÉNYE	

## BEVEZETÉS

Az ischémias szívbetegségnek amerikai statisztikák szerint /18, 40/ az Egyesült Államokban évente kb. 600.000 ember esik áldozatul. A betegek kb. 60 %-a sohasem jut el a kórházba, orvosi segítség érkezése előtt meghal. A korai szívhalál oka az esetek több mint 90 %-ában kamrai fibrillatio /37, 38/.

A statisztikai vizsgálatok négy faktort állapítottak meg, melyek az ischémias szívmegbetegedések veszélyét fokozzák. A "rizikófaktorok" a következők:

- a magas vérnyomás,
- az emelkedett szérum koleszterin és lipid,
- az emelkedett szérum glukóz,
- személyes szokások /dohányzás, szeszes ital, hajszolt életmód, stb/.

Ezek a faktorok növelik ugyan az infarktus kialakulásának veszélyét, de az akut myocardialis infarktus közvetlen létrejöttének okai mind a mai napig nem tisztázottak.

Korábbi, de még ma is általános felfogás értelmében, a coronaria arteria elzáródása - atherosclerosis, thrombus következtében - hozza létre a myocardialis infarktust.

A coronáriák azonban nem végartériák /2/, így



egyetlen ág lassu, atheroscleroticus elzáródásakor collaterálisok megnyílásával lehetőség volna a károsodott terület vérellátásának biztosítására. Számos bizonyíték van továbbá arra, hogy szivinfarktus ép koszoruserék mellett is létrejöhet /14/.

Ugyanakkor azt is bizonyították radioaktív izotóppal jelzett fibrinogén beépülésének tanulmányozásával, hogy a vizsgált friss infarktusos betegek többségénél a coronáriát elzáró thrombus nem oka, hanem következménye volt az infarktusnak /15/.

Az akut szivizom infarktus beindító eseményét nem sikerült még tisztázni. Valószínű, hogy számos, a szivizomzat oxigén-ellátását befolyásoló, az  $O_2$  kinalat/ $O_2$  szükséglet arány csökkenését előidéző tényező hirtelen, együttes fellépéséről van szó, amely "circulus vitiosus" módon önmagát súlyosbitja a megromlott egyensúlyi helyzetben.

Experimentális vizsgálatok végzésekor nem tudjuk tökéletesen utánozni az emberi szivizom infarktus körülményeit. A cél azonban az, hogy minél jobban megközelítsük azokat.

Az emberi myocardialis infarktus EKG-, haemodynamikai-, és biokémiai változásait kísérleti körülmények között a coronaria arteria lekötésével lehet létrehozni.



Ennek egyik fő módszere nyitott mellkasu állatban a coronáriák mesterséges lekötése. Ekkor azonban a különböző paraméterek vizsgálata altatott, nyitott mellkasu, mesterségesen lélegeztetett állaton történik - és ilyen körülmények között koránt sem lehet minden tekintetben az emberi myocardialis infarktust modellezni.

Zárt mellkasu állatban a coronaria lumenbe vezetett felfújható ballon-katéterrel /29, 63/, vagy kisméretű plasztik golyóval előidézett szelektív coronaria embolizációval hozható létre a coronaria arteria elzárása /7/. Ezen módszerek hátránya, hogy a szivkatéterezés altatást igényel, így a myocardialis infarktus akut fázisát csak altatott állatban lehet nyomon követni. A módszert kísérleti laboratóriumi körülmények között nehézkessé teszi, hogy a katéter bevezetése állandó röntgen ellenőrzést is kíván.

Számos próbálkozás történt, hogy a természetes körülményeket minél jobban megközelítsék a kísérleti munka során. Igen fontos feltétele ennek, hogy zárt mellkasu, éber, szabadon mozgó állatban tudjanak szivizom-infarktust létrehozni. Ezeket a feltételeket nagy állatban /kutyán/ már sikerült többé-kevésbé megoldani.

Ezen módszerek lényege az, hogy előzetes műtét során a nyitott mellkasu állat coronaria arteriája



körül higroszkópos ameroid gyűrűt /57, 63/, felfújható mandzsettát /4, 22, 26, 63/ vagy egyszerű laza fonál ligaturát /25, 45/ helyezünk el, s a műtéttől felépült állatban a kívánt időpontban zárt mellkas mellett hozunk létre coronaria occlusiót. E továbbfejlesztett módszerekkel igen jól lehet modellezni az emberi myocardialis infarktusból kialakuló haemodynamikai állapotokat.

Hátrányuk, hogy kivitelezésük során, aseptikus körülmények között kell hosszadalmas, nyitott mellkasú műtétet végeznünk, mivel a kutya nagymértékben érzékeny különböző fertőzésekkel szemben. További hátránya e módszereknek, hogy a nyitott mellkasú nagy műtét az állat nehezen heverí ki, nagy a műtéti elhullás, ami sok kárba vesztett munkát, időt és pénzt jelent. Ilyen feltételek között nagy állatszámú végzett kísérletsorozatok aligha valósíthatók meg.

Ezért célunk volt egy olyan infarktus-modell kidolgozása, mellyel jól megközelíthetjük az emberi szívinfarktus által létrehozott változásokat, s amellyel éber állaton, nagy sorozatban vizsgálhatók a myocardialis infarktust befolyásoló tényezők.

Modellünkön vizsgáltuk a tartós, per os gyógyszeres előkezeléssel létrehozott szimpatikus blokk, valamint kombinált szimpatikus és paraszimpatikus ideg-



rendszeri blokádnak hatását a myocardialis infarktus akut fázisának lezajlására.

Végül vizsgáltuk az altatás hatását a kísérletes szivizom infarktus lefolyására.

## 2. KISÉRLETI MÓDSZEREK

### 2.1. Műtéti eljárás

Műtéti módszerünk Selye és mtsai /46/ műtéti eljárásának általunk módosított változata /30/, melyvel lehetővé vált akut coronaria occlusio létesítése a műtéttől felépült patkányon, zárt mellkas mellett.

Kísérleteinkben 150-200 g-os, him, CFY-törzshöz tartozó albino patkányokat használtunk.

A műtét kivitele. Éter narkózisban, a mellkas szőrtelenítése és jód-oldattal való fertőtlenítése után a bőrt és mellkasizomzatot bal oldalon parasternalisán átvágtuk és a 4.-5. borda között mellkast nyitottunk. A sebszélek terpesztése után a szívet enyhe mellkasnyomással szabaddá tettük, a mellkason kívülre pattintottuk.

A bal pitvari fülcsét egy vékony műanyag lappal félre toltuk - védve az esetleges sérüléstől - és a bal pitvari fülcse alatt 5/0-ás atraumatikus tűvel, közvetlenül az eredésnél a bal coronaria arteria le szálló ága alá ültöttünk.

Az atraumatikus tűt a conus pulmonalis bal falánál szurtuk be és a conus pulmonalist a bal pitvari fülcse eredésével összekötött képzeletbeli egyenes





felénél vezettük ki.

A fonalra előzetesen alkalmas módon kiképzett műanyag tubust huztunk és a fonalat a laza ligatura elhelyezése után a tubuson keresztül vezettük a mellkason kívülre /1. ábra/.

A szívet a mellkasba visszahelyeztük, majd a mellkast enyhe oldalirányú nyomással légtelenítettük és egyetlen öltéssel, a 4. és 5. borda egymáshoz húzásával zártuk. Végül a mellkasizomzatot és a bőrt külön-külön összevarrtuk. A ligatura két végét a bőr alatt hagytuk.

A teljes művelet kb. 7-8 percet vesz igénybe, ebből kb. 1 percig van az állat nyitott mellkassal. Ez elég rövid idő, így az állat mesterséges lélegeztetést nem igényel.

Az esetleges fertőzés megelőzésére a műtét után két alkalommal 16.000 NE penicillint /Promptcillin/ adtunk az állatoknak intra muscularisan.

## 2.2. Gyógyszeres előkezelés

A műtéttől felépült állatokban 10 napos gyógyszeres kezelést végeztünk.

A csapvizben oldott anyagokat naponta kétszer - reggel és este - szájon át adagoltuk, gyomorszonda segítségével.

Az alkalmazott egyszeri dózisokat előkísérletben határoztuk meg, éber patkányokban.

A béta blokkoló pindolol azon dózisát választottuk, mely az éber patkányban éppen maximális szívfrekvencia fokozódást előidéző /küszöbdózis/ isoprenalin /10 µg/kg i.p./ hatását 100 %-ban gátolta.

A paraszimpatolitikus atropin azon küszöbdózisát alkalmaztuk, mely a per os beadás után 1 órával is szignifikáns szívfrekvencia emelkedést okozott, ugyanakkor még nem hozott létre hosszan tartó maximális szívfrekvencia fokozódást a 15-20. percben.

Ezen előkísérletek eredményeként a tartós gyógyszeres kezelés során alkalmazott dózisok a következők voltak:

pindolol /"Visken", Sandoz/ 4 mg/kg - 5 ml/kg csapvizben oldva,

kombinációban pindolol 4 mg/kg }  
atropin 10 mg/kg } 5 ml/kg csapvizben oldva

A kontroll csoport hasonló kezelésben csapvizet kapott. Az utolsó kezelés mindan esetben a coronaria occlusio létrehozása előtt egy órával történt.

### 2.3. EKG felvétele és értékelése

Az utolsó gyógyszeres kezelés előtt kb. 1-2 órával, rövid ideig tartó éter narkózisban a laza li-



gatura két végét kiszabadítottuk a bőr alól.

Ugyanekkor - amennyiben éber állaton szándékoztunk coronaria occlusiot létesíteni - elektródpárt ültettünk be a bőr alá. Ennek során a hátoldalon, a nyakbőrön kis bemetszést ejtettünk és kisméretű csatlakozóval ellátott elektródpárt vezettünk a bőr alatt a mellkasfal két oldalára. Az állatot ezután egyszemélyes ketrecbe helyeztük, amelyben szabadon mozoghatott az EKG készülékhez való csatlakoztatás után is.

Éber állaton a laza ligatura meghúzása az állatnak rövid ideig való kézbentartása alatt történt. Ez psychicaillag nem viseli meg az állatot, mivel a kezelési periódus alatt nagymértékben hozzáedzödtek ehhez az ingerhez.

Altatott állatról EKG-t Wilson-féle unipolaris mellkasi elvezetésben készítettünk.

A coronaria occlusio után megjelenő változatos típusu arrhythmiaikat /2. ábra/ a következő csoportokba osztottuk:

fibrillatio - szabálytalan, nagy frekvencia; oscilláló amplitudó;

tachycardia - szivfrekvencia nagyobb, mint 600/min; szabályos amplitudó;

bradycardia - szivfrekvencia kisebb, mint 200/min;

egyéb arrhythmiaik - egyéb ingerképzési és ingerveze-

tési zavarok, pl. extrasystole, bigeminia, AV-blokk, stb.

A regisztrátumról a coronaria occlusiót követő 15 perc alatt fellépő arrhythmiai időtartamát /sec/ olvastuk le és összesítettük az egyes csoportoknak megfelelően.

#### 2.4. Haemodynamikai vizsgálatok

Ezen vizsgálatokat pentobarbitallal /45 mg/kg i.p./ altatott állatokon végeztük. Az altató beadása után kb. 15 perccel kezdtük a kísérletet.

Vérnyomást az arteria carotisban mértük elektromanométerrel. A véralvadás gátlására 300 NE heparint adtunk i.v.

A perctérfogat szervfrakcióinak meghatározását Sapirstein /44/ izotóp indikátor frakcionálási eljárásával végeztük. Kivitele: kb. 5  $\mu$ Ci Rb-86-ot adtunk 0,1 ml fiziológiás sóoldatban a v. femoralisba. Az állatokat 60-90 sec, ill. 60 Hgmm alatti vérnyomás esetén 120 sec eltelte után szivkimetszéssel öltük meg. A vizsgálandó szerveket eltávolítottuk és súlyuk lemérése után 20 %-os KOH-ban hidrolizáltuk. Radioaktivitásukat automata, üreges scintillációs gamma-spektrométerrel határoztuk meg.



A vizsgált szervek:

szív - bal kamra endocardialis rész,

bal kamra epicardialis rész,

a szív többi része;

máj; lép; bél /a vékonybél középső szakaszából vett  
minta/;

vázizom /m. gastrocnemicus/;

vesék; bőr /hasi területről vett minta/; tüdő.

Az egyes szervek perctérfogatból való részesedésének jellemzésére a relatív szervsúlyra vonatkoztatott frakciószázalékot alkalmaztuk, vagyis a szerv radioaktivitását a beadott összaktivitás százalékában kifejezve a szervnek az egész állat súlyához viszonyított arányára /a relatív szervsúlyra/ vonatkoztatottuk.

A számítás módja:

$$\%_{rel} = \frac{\text{szervaktivitás /cpm/}}{\text{beadott összaktivitás /cpm/}} \times \frac{\text{állatsúly /g/}}{\text{szervsúly /g/}} \times 100$$

## 2.5. Statisztikai értékelés

Az egyes adatcsoportoknál átlagot és az átlag standard hibáját /SE/ számítottuk ki.

A kezeletlen és kezelt, altatott és éber állatok mért paramétereinek eltérésének szignifikanciáját a Student-féle kétmintás "t"-próba segítségével értékeltük.

Az egyes csoportokon belül, a különböző időpontokban mért paraméterek összehasonlítását egymintás "t"-próba alapján, önkontrollos kísérletben végeztük.

Az egyes csoportok között az infarktus túlélési arányának, az elhullási oknak a jellemzésére  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk.

A statisztikai számításokat Wang-600 tip. programozható asztali számológép segítségével végeztük.

A számított "p" értékeket a szövegben és az eredmények dokumentációja során az alábbiak szerint jelöltük:

NS: nem szignifikáns  $p > 0,05$

x  $p < 0,05$

xx  $p < 0,01$

xxx  $p < 0,001$



### 3. EREDMÉNYEK

#### 3.1. Akut coronaria occlusio altatott állatban

Kísérleteink első részében altatott patkányban létesítettünk zárt mellkas mellett coronaria occlusiót és vizsgáltuk az occlusiót követő első 20 perc EKG és haemodynamikai változásait.

##### 3.1.1. Kontroll csoport

A coronaria lekötése után azonnal erős vérnyomás esést /123,0 - 95,6 Hgmm/ /I. táblázat/ és a szívfrekvencia fokozódását /451,4 - 466,4 min<sup>-1</sup>/ figyeltük meg /II. táblázat/. A vérnyomásesés /3. ábra/ a 3. percre kissé kompenzálódik /109,1 Hgmm/, majd az 5. percben újból erős csökkenése volt megfigyelhető /95,4 Hgmm/. A coronaria lekötés akut fázisát túlélő állatok vérnyomása a 20. percre rendeződött, megközelítette az occlusio előtti kontroll értéket /112,8 Hgmm/. A szívfrekvencia /4. ábra/ az egész vizsgálati periódus alatt - és különösen az arrhythmiaiák megjelenésének idején - magasabb volt az occlusio előtti kontrollhoz viszonyítva.

A coronaria occlusiót követően már néhány másodperc múlva erős ST-elevációt figyeltünk meg az

EKG-n /lásd 2. ábra/. A vizsgálati periódus alatt a kontroll csoportban valamennyi állatnál változatos típusu szív-ritmuszavarokat észleltünk. Az első arrhythmia megjelenéséig eltelt idő átlag 4,57 perc volt /III. táblázat/. Az arrhythmia súlyossága különböző, időtartamuk is változatos volt, vagy folyamatosan következtek, vagy hosszabb-rövidebb normál szakaszok teltek el időközben.

A legsúlyosabb típusu arrhythmia természetesen a fibrilláció volt, amely még a 7 túlélő közül is előfordult 3 állatban, átlagos időtartama 6,2 sec volt. Tachycardia minden állatban kialakult, időtartama átlagban 48,4 sec volt. A kialakult összes arrhythmia időtartama a kontroll csoportban átlag 96,8 sec volt és 6,19 perc alatt oszlott el. A legsúlyosabb ritmuszavarok az 5.-7. perc körül jelentkeztek.

A kontroll csoportban 16 állat közül 7 élte túl a vizsgálati periódust - az occlusiot követő első 20 percet /IV. táblázat/. Az elhullás oka közel egyenlő arányban fibrillatio /5/9/, ill. bradycardia /4/9/ volt. Halálos bradycardiát két esetben figyeltünk meg. Ezeket nem előzte meg más típusu arrhythmia és mindkettő azonnal fatális kimenetelű volt. A másik két bradycardiás esetben más típusu arrhythmia - tachy-



cardia, bigeminia, sőt fibrilláció is előfordult. A bradycardiák kialakulása után többé egyetlen esetben sem állt helyre a normális szivritmus. A fibrilláció következtében elhullott állatok közül kettőnél a végzetes fibrillációt rövid bradycardia is megelőzte. A többi esetben a halálos fibrillációt tachyarrhythmiák előzték meg.

A perctérfogat szervfrakcióit az occlusiót követő 5. és 20. percben határoztuk meg /V. táblázat/. A kontroll csoportot lekötés nélküli álműtött állatok alkották.

Az 5. percben jelentősen csökkent a bal kamra perctérfogat frakciója, ami jelzi a bal coronaria arteria descendens lezáródását /16. ábra/. Az infarktusos balkamrán belül az endocardiális rész áramláscsökkenése nagyobb mérvű volt, amit jól tükrözött az endo/epicardiális hányados csökkenése /1,20 - 0,93/. A bal/jobb szivfél áramláshányadosa igen jelentősen csökkent /1,11 - 0,46 %/, ami azonban nemcsak a bal kamrai áramlás csökkenéséből adódott, hanem abból is, hogy a nem infarktusos területek perctérfogat frakciója jelentősen megnőtt /8,91 - 16,6 %/ a kontrollhoz viszonyítva. Az egész szív perctérfogat frakciója az occlusiót követő 5. percben - a coronaria lekötött terület áramláscsökkenése ellenére - ha nem is szig-

nifikánsan, de valamelyest emelkedett /9,22 - 12,0 %/.

A 20. percre jelentősen rendeződtek a szíven belüli perctérfogat eloszlást tükröző paraméterek.

Az egyéb szervek perctérfogatból való részese-  
dését tekintve csak a vázizom /0,63 - 0,28 %/ és a  
lép /2,31 - 1,56 %/ frakciójának csökkenését, valamint  
a tüdő frakció háromszoros növekedését /3,58 - 11,8 %/  
említhetjük. A többi szerv perctérfogatának szervfrak-  
ciója lényegesen nem változott. Az említett szervek  
áramlására is a 20. percre a rendeződés, a kontrollhoz  
való közelítés volt jellemző.

### 3.1.2. Pindolol előkezelés hatása

A 10 napos, naponta kétszeri 4 mg/kg per os pin-  
dolol kezelés eredményeként a következőket állapíthat-  
juk meg.

A coronaria occlusioja után /I. táblázat/ erő-  
sen csökkent a vérnyomás /126,8 - 100,0 Hgmm/, továb-  
biakban azonban egyenletesen normalizálódott és a 20.  
percre megközelítette az occlusio előtti kontroll ér-  
téket /117,6 Hgmm/. A szívfrekvencia ugyanakkor az  
egész vizsgálati periódusban változatlan maradt /II.  
táblázat/.

Az első arrhythmia megjelenéséig eltelt idő



megnyult /4,57 - 7,24 perc, III. táblázat/. Csökkent a fibrillációk és a tachycardiák előfordulásának száma is. A tíz túlélő állat közül fibrilláció mindössze két esetben fordult elő, tachycardia pedig 6 esetben.

A pindolollal kezelt csoportban kialakult összes arrhythmia időtartama mintegy felére csökkent /96,8 - 42,6 sec/. Jelentősen rövidült az az időtartam is, amely alatt arrhythmia alakult ki /6,19 - 3,44 perc/.

Külön meg kell említeni, hogy két állat esetén a vizsgálati időszakban semmiféle szívritmuszavar nem fordult elő.

A kezelés hatására /IV. táblázat/ némileg emelkedett a túlélési arány is /44 - 63 %/, az elhullásokként azonban nagyobb százalékban szerepelt bradycardia. A négy esetben halálos kimenetelű bradycardia közül három azonnali halált okozott. Mindkét végzetes fibrillációt tartós tachycardia előzte meg.

A coronaria occlusiót követő 20. percben a perctérfogat szervfrakciót tekintve semmi jelentős eltérést nem találtunk a kontroll csoporthoz viszonyítva.

### 3.1.3. Pindolol + atropin előkezelés hatása

A 10 napig tartó, naponta kétszeri, kombinált 4 mg/kg pindolol + 10 mg/kg atropin per os előkezelés

hatására a következő változásokat figyeltük meg.

A kontroll szívfrekvencia /II. táblázat/ a kombinált kezelés hatására lényegesen alacsonyabb lett, mint a kezeltlen csoportban /451,4 - 403,0  $\text{min}^{-1}$ /. A coronaria occlusiot követően a szívfrekvencia nem változott a vizsgálati periódusban. A vérnyomás /I. táblázat/ az occlusio után azonnal lezuhant /112,4 - 88,0 Hgmm/ és tartósan alacsony is maradt, csak az 5. perc után kezdett lassan emelkedni.

Az első arrhythmia megjelenéséig eltelt idő ugyanaz volt, mint a kontroll csoportban /III. táblázat/. Noha fibrilláció csak két esetben fordult elő az öt túlélő állat között, ezek időtartama hosszabb volt, s így az átlag fibrillációs idő nem csökkent. Tachycardia csak egy állatnál nem alakult ki a vizsgálati periódusban.

Az előkezelés hatására nem nőtt a túlélési arány, sőt ha nem is szignifikánsan, de valamelyest csökkent is /IV. táblázat/. A halálozási okok között itt is a bradycardia volt a gyakoribb. A hét esetben előforduló halálos kimenetelű bradycardia közül öt azonnali halált okozott. Két esetben az exitust bigeminia előzte meg. A végzetes fibrillációk előzményeként még rövid idejű bradycardia sem szerepelt.

A perctérfogat szervfrakcióját tekintve ez a



kezelés sem okozott jelentős eltérést a kontroll csoporthoz viszonyítva.

### 3.2. Akut coronaria oclusio éber állatban

Vizsgálataink második felében éber patkányokban létesítettünk coronaria oclusiot és vizsgáltuk az oclusiot követő első 20 perc EKG változásait.

#### 3.2.1. Kontroll csoport

A coronaria oclusiot követően éber állatban is azonnal erős ST-elevatiót figyeltünk meg. A szívfrekvencia az első percben kissé emelkedett /5. ábra/, a továbbiakban azonban normális maradt /VI. táblázat/.

Valamennyi állatban kialakultak szivritmuszavarok /VII. táblázat/. Az első arrhythmia megjelenéséig eltelt idő átlag 4,05 perc volt. Fibrilláció a 9 túlélő állat közül négyben, tachycardia nyolcban alakult ki. A hosszabb-rövidebb szakaszból álló, összesen átlag 114,6 másodpercnyi arrhythmias periódus 7,48 perc alatt oszlott el.

A csoportban 33 állat közül 9 élte túl a vizsgálati periódust /VIII. táblázat/. Az elhullás oka nagyrészt fibrilláció /92 %/ volt. A 22 esetben kialakult halálos fibrillációt négy esetben nem előzte

meg más típusu arrhythmia. Mindkét halált okozó bradycardia szintén azonnal végzetes volt.

### 3.2.2. Pindolol előkezelés hatása

A tartós gyógyszeres előkezelés után éber állapotban létesített coronaria occlusio hatására jelentősen csökkent a szívfrekvencia /5. ábra/ /395,0 - 330,9  $\text{min}^{-1}$ /, mely a vizsgálati periódus végéig alacsony is maradt /VI. táblázat/.

Az előkezelés hatására igen jelentősen csökkent a ritmuszavarok súlyossága /VII. táblázat/. Az arrhythmikák később jelentek meg /4,05 - 7,41. perc/ és időtartamuk is csak mintegy fele volt a kontroll csoporténak /7,48 - 3,47 perc/. A 12 túlélő állat közül kettőben semmilyen arrhythmia nem alakult ki! Három állat esetében lépett fel fibrilláció, nyolcban pedig tachycardia. Jelentősen csökkent a tachycardiák /37,7 - 7,8 sec/ és az egyéb típusu arrhythmikák /62,3 - 16,2 sec/ időtartama, így az arrhythmias szakaszok összege is igen erősen szignifikáns módon csökkent /114,6 - 26,1 sec/.

Az előkezelés hatására jelentősen emelkedett a túlélési arány is /27 - 60 %; lásd VIII. táblázat/. A kilenc elhullott állat közül háromban bradycardia okozta a halált. Két esetben a bradycardia a coronaria



occlusiót követő 1 percen belül létrejött és más típusu arrhythmia már nem alakult ki. Hat patkányban fibrilláció volt az elhullás oka, háromban ez rögtön végzetes volt, egy állatban pedig rövid bradycardia szerepelt előzményként.

### 3.2.3. Pindolol + atropin előkezelés hatása

A kombinált pindolol + atropin előkezelés hatására - mint az várható is - erősen szignifikáns módon megemelkedett az occlusio előtti kontroll szívfrekvencia /345,5 - 480,0  $\text{min}^{-1}$ ; lásd VI. táblázat/. Az occlusio után a frekvencia enyhén csökkent /480,0 - 454,2  $\text{min}^{-1}$ /, majd a csökkenés folytatódott és a vizsgálati periódus végére szignifikánssá vált.

Az arrhythmiaiak megjelenésének ideje /VII. táblázat/ kissé későbbre tolódott /4,05 - 6,30. perc/, időtartamuk is csökkent /7,48 - 4,03 perc/. E változások azonban nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. A hét túlélő állat közül egyben semmilyen arrhythmia nem alakult ki. Három túlélő állatban lépett fel fibrilláció, ötben tachycardia. Az arrhythmias szakaszok időtartamának összege nem tért el jelentősen a kontroll csoportban mért értéktől.

Az előkezelés hatására az infarktus túlélési aránya nem változott /VIII. táblázat/, jelentősen emel-

kedett viszont a bradycardia következtében fellépő elhullás /8 - 40 %/. A coronária lekötés folytán elpusztult 15 állat közül 6-ban a halál oka bradycardia volt. Három esetben a bradycardia azonnal halált okozott. A kilenc halálos fibrilláció közül nyolc rögtön végzetes volt, más típusu arrhythmia nem előzte meg.

### 3.3. Altatott és éber állat közötti eltérések akut coronaria occlusio után

A kontroll és a pindolollal kezelt csoportokban a coronaria occlusio előtti kontroll frekvencia lényegesen magasabb volt altatott, mint éber állatokban /345,5 - 451,4 min<sup>-1</sup>, ill. 395,0 - 455,0 min<sup>-1</sup>; IX. táblázat/. A pindolol + atropin kombinációs kezelésben részesült altatott csoportban éppen ellenkezőleg, a szívfrekvencia igen erősen szignifikáns módon alacsonyabb volt, mint az éber állatokban /480,0 - 403,0 min<sup>-1</sup>/. Altatott állatban, a kezeletlen csoportban a coronaria occlusiot követő szívfrekvencia fokozódás tartós és statisztikailag szignifikáns volt, míg éber állatban ezt nem tapasztaltuk. Altatott állatban a gyógyszeres kezelésben részesült csoportok szívfrekvenciája a vizsgálati periódusban nem mutatott változást, míg éber állatban a pindolollal előkezelt csoportban azonnal jelentős szívfrekvencia csökkenés



volt megfigyelhető, mely fennmaradt a vizsgálati periódus végéig. A kombinált kezelésben részesült csoportban a kezdeti szívfrekvencia csökkenés nem bizonyult szignifikánsnak, a 20. percben azonban már szignifikáns különbséget kaptunk.

Az altatott és éber csoportok közötti eltérések közül jelentősnek tartjuk azt a megfigyelést, hogy az altatott csoportban jelentősen emelkedett a fatális bradycardiák száma /8 - 44 %/. Statisztikailag nem szignifikáns, de említésre méltó a túlélési arány növekedése az altatott kontroll csoportban, az éber pátyokban kapott eredményekhez viszonyítva /27 - 44 %/.

#### 4. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

##### 4.1. Az akut coronaria oclusio hatása

Jól ismert tény és az irodalmi adatok is megegyeznek abban, hogy közvetlenül a coronaria oclusiot követően csökken az állatok vérnyomása, a szívfrekvencia pedig, az állatok többségénél, a szimpatikus tónus fokozódásának következményeként növekszik.

A kísérletes szívizom-infarktus következtében kialakult arrhythmiaik számában és típusában, súlyosságában, az infarktus letalitásában jelentős eltérések vannak az irodalmi adatok között.

Pentecost és Austen /41/ altatott, nyitott mellkasu kutyán az a. coronaria circumflex lekötése után azt találta, hogy minden alkalommal kifejlődött szívritmuszavar. A letalitás igen magas volt /6/7 állat/, a halál beálltáig eltelt idő 2-5 percig terjedt. A halált kamrafibrilláció okozta, melyet gyakran kamrai tachycardia és több kamrai extrasystole előzött meg.

Ebert és mtsai /13/ szintén altatott, nyitott mellkasu kutyán a bal coronaria arteria descendensnek közvetlenül a jobb coronaria eredése utáni lekötésekor azt találta, hogy 25 állat közül 24-nél fejlődött ki valamilyen típusu arrhythmia. A legsúlyosabb arrhythmiaik az oclusiót követő 20 percen belül alakultak ki.





Tizenhárom esetben kamrai fibrilláció, öt állatban kamrai tachycardia mutatkozott, mely azonban nem súlyosbodott fibrillációvá.

Schaal és mtsai /45/ zárt mellkasu, éber kutyán előzetes műtét során a bal coronaria arteria descendens körül elhelyezett laza ligaturával hozott létre coronaria oclusiot. Valamennyi vizsgálati állatban kialakultak kamrai arrhythmiák. Tíz állat közül 9-ben kamrai tachycardia alakult ki, de ez egyetlen esetben sem súlyosbodott fibrillációvá, s így elhullást nem okozott. Az első fázisban megjelenő ektópiás ingerképzés 2-3 perccel a coronaria oclusio után kezdődött és 15-20 percig tartott /21/.

Khan és mtsai /25/ éber kutyában a bal arteria coronaria circumflexa oclusioja után azt találták, hogy 25 állat közül 18 hullott el az oclusiot követő 45. másodperc és 5. perc között. A korai halál oka valamennyi esetben kamrai fibrilláció volt, melyet gyakran kamrai ektópiás ingerek után kialakuló kamrai tachycardia előzött meg.

Bishop és mtsai /4/ nem találtak eltérést az infarktusz terület nagyságában, a szívfrekvencia változásában, a letalitásban, attól függően, hogy a bal coronaria arteriának melyik ágát occludálták. A letalitás 27 % volt. A halálozások az oclusiot kö-

vető 5. perc és 12. óra között történtek.

Látható, hogy az irodalmi eredmények között jelentős eltérések vannak a coronaria occlusiot követő arrhythmiai kialakulását és súlyosságát tekintve. Különösen nagyok az eltérések az infarktus letalitásában. Ezek az eltérések a kísérleti körülmények különbözőségének, valamint az eltérő szintű coronaria leköttetésnek, így különböző nagyságu myocardialis szövet infarktusanak tulajdoníthatók.

#### 4.2. Saját infarktus-modellünk értékelése

A patkány ideális állatfaj lenne az akut myocardialis infarktus letalitásának, a korai arrhythmiaknak, haemodynamikai és biokémiai paramétereknek sorozatban való vizsgálatára, mivel nagy számban áll rendelkezésre, olcsó, az állatok közötti egyedi eltérések kicsik. Ez az állatfaj viszonylag jól tűri a különböző sebészeti beavatkozásokat, a műtéttől való felépülésük gyors. Csekély a műtéttel járó fertőzés veszélye, nem szükséges a sebészi aszeptikus.

Az eddig használatos módszerek szerint a nyitott mellkasú műtét során azonnal leköttették /32, 46/, ill. cauterrel égetéssel megszakították a



coronaria arteriákat /52/. Tapasztalataink szerint azonban, pusztán a mellkasnyitás okozta friss sebzés, valamint az a traumatikus tü és fonal okozta kisméretű myocardialis károsodás, coronaria occlusio nélkül is olyan súlyos ischemiás EKG elváltozásokat hoz létre /ST-elevatio, QRS-komplexus kiszélesedése, arrhythmia/, amelyek csak a műtétet követő 30 -40 perc után tűnnek el. Eppen ezért nem célszerű nyitott mellkasu, mesterségesen lélegeztetett patkányban haemodynamikai, elektrofiziológiai vizsgálatokat végezni. Ezért nem vizsgálhatók az előbbi módszerekkel létrehozott infarktus akut fázisának történései.

A korábbi módszerek alkalmazásával nem volt lehetőség előzetes műtét során elhelyezett laza ligatura meghuzásával sem akut coronaria occlusiot létesíteni a műtétből felépült, zárt mellkasu patkányban - ahogyan az kutyán lehetséges -, mivel a fonal, meghuzásakor rendszerint kiszakadt a szivből és az így keletkezett nagyfelületi, friss myocardialis sebzés újfent zavarólag hatott.

Az általunk kidolgozott műtégi technikával és a polietilén tubus alkalmazásával azonban ezeket a nehézségeket sikerült kiküszöbölnünk. A műanyag tubus feladata az, hogy szilárd felületet képezve a mellkason belül a laza ligatura meghuzásakor a sziv

és a mellkas belső fala közé ékelődve leszorítsa a coronaria arteriákat. A coronariák alá öltött fonal tehát nem tud kiszakadni a szivizomzatból, s biztosítja az arteriák lezárását.

Műtéti technika gyors, mortalitása - kellő rutin mellett - szinte csak az altatáson mulik és átlag 10 % alatt van. Gyakorlott asszisztens segítségével óránként 6-7 műtét végezhető el. Az állatok a műtét után gyorsan felépülnek, 2-3 nap múlva visszanyerik eredeti súlyukat és a továbbiakban súlygyarapodásuk normális.

Műtéti technikánkat értékelve tehát megállapíthatjuk, hogy alkalmas nagy sorozatban myocardialis infarktus létrehozására zárt mellkasu, altatott, vagy akár éber patkányban is. Vizsgálhatók az infarktust követő korai arrhythmiai, a biokémiai és haemodinamikai paraméterek. Alkalmas a módszer a myocardialis infarktus letalitásának statisztikai tanulmányozására is, mivel nagyszámu vizsgálat végezhető el.

Mivel a myocardialis infarktus akut fázisa történéseinek patkányban való vizsgálatára irodalmi adatokat nem találtunk, eredményeink értékelésénél ilyen irányu összehasonlítást nem tudunk adni.

Módszerünkkel csaknem az egész balkamrára kiterjedő, jól reprodukálható myocardialis infarktust



tudunk létesíteni. Az infarktus letalitása hasonló azokhoz a kutyán nyert adatokhoz /13, 21, 25, 41/, amelyeknél nagy kiterjedésű infarktust hoztak létre. Az elhullás oka vizsgálatainkban is nagyrészt fibrilláció /92 %/.

Az infarktus akut fázisát túlélő állatokban minden esetben kialakultak a myocardialis infarktust jellemző korai EKG jelek. Ezek megjelenése és súlyossága nagy egyedi eltéréseket mutat, átlagban azonban igen jól értékelhető eredményeket ad. Az akut fázis ingerképzési zavarai átlag az occlusiot követő 4. percben kezdődnek és túlélő állatokon kb. 7 percig tartanak /lásd 6., 7. ábra/. Ezek az adatok hasonlóak a kutyán talált irodalmi adatokhoz, annak ellenére, hogy patkányban lényegesen, mintegy háromszor nagyobb az alap szívfrekvencia, mint kutyában.

A különböző súlyossági fokú arrhythmia időben eléggé szétszórtnan jelentkeznek. Ezt mutatja az is, hogy átlag 114,6 sec arrhythmia alakult ki a coronaria occlusio után; az első arrhythmia megjelenése és az utolsó elmulása között eltelt idő pedig átlag 7,48 perc. Egy perc alatt éber állatban átlag 15,3 sec arrhythmia nyilvánult meg. Altatott patkányban is hasonló az arrhythmia intenzitása /15,6 sec/perc/.

Kísérleteinkben a közepes arteriális vérnyomás

az occlusio után jelentősen csökkent. Ez ellentétben van Ebert és mtsai /13/ és Smith és mtsai /50/ eredményeivel, akik úgy találták, hogy a coronaria occlusiot követően a szisztémás vérnyomás és a szívfrekvencia nem változik szignifikánsan. Más szerzők azonban, eredményeinkhez hasonlóan, kutyán is azt találták, hogy az occlusiot követően csökken a vérnyomás és emelkedik a szívfrekvencia /4, 36, 41/.

A rövid ideig tartó fibrillációk alatt a vérnyomás további hirtelen zuhanása, a fibrilláció befejeztével annak normalizálódása figyelhető meg.

A perctérfogat eloszlását vizsgálva eredményeinkben az általánosan használt szervsúlyegységre jutó perctérfogat frakciósázalék /%/g/, vagy az abszolút véráramlás/ml/min/100 g/ helyett a relatív szervsúlyra vonatkoztatott frakciósázalékot tüntettük fel. Vizsgálataink szerint /31/ ez megbízhatóbb értéket ad, különösen akkor, ha

- a./ különböző súlyú állatok perctérfogat szervfrakcióját hasonlítjuk össze,
- b./ nem egész szerv, hanem szervrészeket áramlását tanulmányozzuk,
- c./ különböző évszakokban nyert eredmények összehasonlításakor, mivel a perctérfogat szezonálisan ingadozik /1, 31/.



A relativ szervsulyra vonatkoztatott frakciószázalék akkor egyenlő 1-el, ha a vizsgált szerv, vagy szervrészlet súlyegységre jutó véráramlása egyenlő az egész test átlag véráramlásával; nagyobb 1-nél, ha a vizsgált szerv súlyegységre jutó áramlása nagyobb az egész test átlag véráramlásánál. Vizsgálatainkban azért nem az abszolút véráramlást tüntettük fel /ml/min/100 g/, mert a festékdilúciós módszerrel meghatározott perctérfogat igen nagy szórást mutatott a friss infarktos csoportokon belül. Így a csoportok közötti eltérést nem tudtuk volna statisztikailag értékelni.

Vizsgálatainkban a coronaria occlusiot követő 5. és 20. percben határoztuk meg a perctérfogat szervfrakcióit. Az 5. perc a súlyos arrhythmia megjelenésének időszaka és a myocardialis infarktus kimenetele szempontjából modellünkön a legkritikusabb fázis. A 20. percre viszont az arrhythmia eltűnnek, a haemodynamikai paraméterek - szívfrekvencia, vérnyomás - a túlélő állatokban már stabilizálódnak, az infarktus akut fázisa lezajlik.

Patkányra vonatkozólag nem találtunk irodalmi adatokat a myocardialis infarktus akut fázisában a perctérfogat eloszlását illetőleg sem. Így nem áll összehasonlítható adat rendelkezésünkre.

Kutyán számos vizsgálatot végeztek az infarktusos szivizomzat vérkeringésének tanulmányozására, mind jelzett mikrogömbökkel /4, 36, 50, 61/, mind Xe-gáz kimosási technikával /5, 39, 42, 43/. Megállapításaik szerint az infarktusos terület magjának áramlása az eredeti vérellátásnak kb. 20 %-ára csökken a coronaria occlusiót követő 15. percben. Az ischemiás szövetek áramlása az occlusiót követő 2. órától kezdve fokozatosan, lassan emelkedik, a 24. órára eléri az occlusio előtti kontroll érték felét is /4/.

Nagy jelentősége van az ischemiás területen belül a véráramlás megoszlásának az endocardiális és epicardiális rétegek között. A subendocardiális myocardium a szívnek legkönnyebben sérthető területét képviseli. A szív keringési rendszerének anatómiai sajátosságai, valamint a nagy endocardiális extrasacularis nyomás a bal kamra belső falának rosszabb vérellátását eredményezi. Ezt mutatja az alacsonyabb  $O_2$  partialis nyomás is /27/. Ezen relatív szöveti hypoxia eredménye, hogy az endocardiumban több kapillaris van nyitva, mint az epicardiumban. Már normál körülmények között is az endocardiumban a kapillarisok 91 %-a, az endocardiumban viszont csak 68 %-a nyitott /62/. Az endocardiális területeken tehát ki-



csi a kapilláris "tartalék". Ez az oka, hogy a vér-ellátási zavarokból származó oxigén és tápanyagellátásicsökkenése következtében itt alakul ki először ischemiás góc. Ez kiinduló pontja lehet ektópiás ingereknek, csökken a szivmunka hatékonysága, megbomlik a szivizomzat  $O_2$  igénye és ellátottsága közötti egyensúly és ez az ischemia további súlyosbodását eredményezi.

Az endocardiális területek kapilláris dilatációját jelzi az is, hogy az endo/epicardiális megoszlási hányados normál körülmények között is 1-nél magasabb /4, 10, 16, 59, 61/. Saját eredményeink szerint patkányban 1,20 /V. táblázat/.

Coronaria occlusio hatására a kialakuló ischemiás területeken maximális értágulat jön létre. Lévé, hogy az epicardiális területek kapilláris tartaléka nagyobb, mint az endocardiumé, a rendelkezésre álló, csökkent véráramlás az intramyocardiális nyomásviszonyoknak megfelelően az endocardiális területekről az epicardiális rész felé fog tolni. Eredményként a véráramlás-csökkenés az endocardium rovására az epicardiumban kisebb mérvű, az endo/epicardiális arány csökken. A vizsgálatainkban kapott értékek: 1,20-0,93. A csökkenés mértéke, bár statisztikailag nem szignifikáns, esetünkben mégis fi-

gyelemre méltó, ui. patkányszíven nem tudtuk elkülöníteni a meghatározáskor az ischemiás területet a nem károsodott bal kamrai területektől.

Irodalmi adatok szerint kutyán a nem ischemiás területek véráramlása átlag 25 %-al növekszik a coronaria occlusio után /4/. Ez a nem ischemiás szivizomzat megnövekedett munkájának, megnövekedett oxigén igényének tulajdonítható reflex-folyamat eredménye. Patkányszívben a gyors szívfrekvencia miatt ez a változás még markánsabban jelentkezik, amit jól mutat a jobb kamrai szivizomzat áramlási értékének 100 %-os növekedése az occlusiot követő 5. percben.

Patkányban az infarktus kompenzációs reakciónak lezajlása - valószínűleg a gyorsabb szívfrekvencia, a nagyobb energiafogyasztás miatt - gyorsabb, mint kutyán. Eredményeink szerint a 20. percre az egész szívre kiterjedő, maximális értágulat elmúlik, amit jól mutat a jobb szívfél áramlási értékének normalizálódása /16. ábra/. Az endo/epicardiális megoszlási hányados az occlusiot követő 20. percben az 5. percben mért értékhez képest szignifikánsan / $p < 0,001$ / magasabb. Ez valószínűleg annak a következménye, hogy értéke meghatározásainkban a teljes balkamra áramlási értékeiből adódik, így az ischemiás centrum csökkent áramlási értékét elfedi az infarktus



széli zónájában meglévő maximális kapilláris tágulatból adódó megnövekedett véráramlás.

Losonci /32/ a különböző szervek véráramlását - szintén Sapirstein módszerével - a coronaria occlusiot követő 24. órában vizsgálta. Megállapítása szerint erre az időpontra a vérnyomás és a perctérfogat változásának mértékétől függetlenül mindig kialakult a perctérfogat redisztribúciója. Eredményei szerint csökkent a vese és a bőr perctérfogat frakciója és magasabb lett a vázizomzat véráramlása.

A myocardialis infarktus általunk vizsgált korai fázisában a perctérfogat szervfrakcióira vonatkozó irodalmi adatot nem találtunk.

Ezen akut fázisban eredményeink szerint - a 24. órában mért magasabb értékkel szemben - az occlusiot követő 5. percben szignifikánsan csökken a vázizomzat szervfrakciója. Nem szignifikáns módon, de szintén csökken a lép és a bőr frakciója. Jelentősen - mintegy háromszorosára - emelkedik viszont a tüdőfrakció. A 20. percre ezen korai változásokra a rendeződés, ill. a kontroll értékhez való közelítés jellemző.

Korábban Takács és mtsai /55/ már kimutatták, hogy a kettős vérellátású szervek - tüdő /a. bronchialis és a. pulmonalis/, máj /a. hepatica és v. portae/ -

keringését Sapirstein Rb-izotóp eloszlási módszerével tulbecsüljük. Ugyanakkor Foster és Frydman /17/ igazolta, hogy alacsonyabb véráramlás esetén a Rb akkumuláció nagyobb és fordítva. Eredményeinkben a tüdőfrakció nagymérvű növekedése a coronaria occlusiót követő 5. percben valószínűleg ezen okok következménye. Az infarktus korai szakaszában kialakuló akut balkamra elégtelenség miatt pangás alakul ki a kisvérkörben, lassul a vér áramlása az a. pulmonalis rendszerben, hosszabb idő áll rendelkezésre a rubidium akkumulációjára.

Ilymódon, pathológiás viszonyok között, kísérletes balkamrai szívelégtelenségben a tüdő kettős vérellátásából adódó hiba fokozottan jelentkezik.

#### 4.3. Tartós gyógyszeres előkezelés hatása az akut coronaria occlusio kimenetelére

Kísérletes és klinikai tanulmányok igazolják, hogy a vegetatív idegrendszernek fontos szerepe van a szivritmus szabályozásában és szerepet játszhat a myocardialis infarktust követő arrhythmia kialakulásában.

##### 4.3.1. Pindolol előkezelés hatása

Klinikai adatok szerint a szivinfarktusos be-



tegek kb. fele sympatheticus hyperaktivitást mutat /60/. Ezért számos szerző vizsgálta a katecholaminok szerepét a myocardiális infarktust követő arrhythmia kialakulásában. Megállapították, hogy akut szivinfarktusos betegek vizeletében megnövekszik a katecholamin koncentráció /56/ és a növekedés mértéke összhangban van a beteg állapotának súlyosságával /23/.

Altatott, nyitott mellkasú kutyán coronaria occlusiot követő kamrai arrhythmia ideje alatt fokozódik az adrenalin és noradrenalin mobilizáció a mellékveséből /6/. Wollenberger és Shahab /64/ vizsgálatai szerint anoxia hatására noradrenalin szabadul fel a myocardiális raktárakból izolált, perfundált szíven is.

Közismert a katecholaminok azon hatása, hogy növelik a szív munkát, így a szívmunkát oxigén-szükségletét. Myocardialis infarktusbán ez a hatás hozzájárulhat az ischemia súlyosbodásához /20, 58/.

Kimutatták, hogy kísérleti állaton a sebészi sympathectomia csökkenti a coronaria occlusio letalitását, csökken az arrhythmia súlyossága /9, 35, 49/.

Hasonlóképpen kísérleti adatok bizonyítják, hogy a béta-blokkolóval való kezelés védelmet nyújt friss infarktusbán. A béta adrenoceptor blokkoló practolol és propranolol nagymértékben csökkenti vagy megelőzi

a coronaria occlusiot követő 3-4. napon adrenalin adásával előidézett arrhythmákat /12, 47/. Propranolollal való előkezelés hatására nő a coronaria occlusiot követő túlélési arány /41/.

Khan és mtsai /25/ éber állatban végeztek coronaria lekötést. Megállapításuk szerint jelentősen csökken az infarktus letalitása propranolollal, sotolollal vagy practolollal történt előkezelés után.

Klinikai adatok is alátámasztják a béta-blokkolókkal kísérleti állatban nyert eredményeket /11, 19, 51/.

A béta-adrenerg blokkolókkal az akut myocardialis infarktus terápiájában elért jó eredmények alapján felmerül annak lehetősége, hogy a veszélyeztetett betegek krónikus előkezelésben részesítve megvédhetők az infarktustól, ill. csökkenthetők az infarktus akut fázisának veszélyei.

Kísérleti eredményeink igazolták ezt a feltételezést. A béta adrenerg blokkoló pindolollal /Visken/ való tartós előkezelés hatására éber patkányban a coronaria occlusiot követően jelentősen nő az állat esélye a túlélésre /27 - 60 %/, csökken az arrhythmia súlyossága /11, 15. ábra/. Az arrhythmia később kezdődnek az occlusio után, időtartamuk jelentősen rövidebb /7. ábra/. Az arrhythmiasz-



kaszok összege is igen jelentősen csökken /9. ábra/. Ezen túl is, az arrhythmia intenzitása a kontroll érték felére csökken /15,3 - 7,5 sec/min/. Tehát kevesebb arrhythmia lép fel, rövidebb idő alatt és ez alatt is ritkábban, mint előkezelés nélkül. Némileg emelkedik a %-os elhullás a kiváltott bradycardia következtében, azonban így is csak 20 közül három állat halálát okozta a bradycardia, míg kezeletlen csoportban 33 közül kettőt.

Krónikus pindolol előkezelés hatására az occlusio előtti szívfrekvencia nem tér el a kontroll csoporttól. Jelentős viszont az az eltérés, amely az occlusiot követő szívfrekvencia változásában található a kezeletlen és a pindolollal kezelt állatcsoport között. Előkezelés hatására éber állaton az occlusio után nemhogy emelkedik a szívfrekvencia - mint a kontroll csoportban - de jelentősen csökken és csökkent is marad a kezelési periódus végéig.

Ez azt jelenti, hogy coronaria occlusio után az akut szívelégtelenség hatásaként vegetatív idegrendszeri labilitás alakul ki. Fokozódik a szimpatikus és a paraszimpatikus tónus is. A vérnyomásesés eredményeként azonban a szimpatikus tónus jut tulsulyra. Béta adrenerg blokkolóval történt előkezelés ezt gátolja, így paraszimpatikus idegi tulsuly jut érvényre, s csökken a szívfrekvencia.



Az ektopiás ingerképzés csökkenhet, egyrészt:

a./ specifikus, cardiális, adrenolyticus hatás révén.

A béta adrenerg blokkoló a megnövekedett szimpatikus idegi aktivitás csökkentésével gátolja az ektopiás ingerképzést; másrészt:

b./ haemodynamikai hatások révén. A centrális szimpatikus tulsúly gátlása, ezzel paraszimpatikus tulsúly fokozódása révén csökken a szívfrekvencia. Ennek eredményeként csökken a myocardium oxigén és tápanyagigénye. Megnyulik a diastolés periódus, mely az endocardium vérellátásának fontos meghatározója, javul a myocardium perfusioja. A rendelkezésre álló, csökkent véráramlás nagyobb myocardialis területek oxigén és tápanyagigényét tudja kielégíteni. Az infarktus nem terjed tovább, a kisebb ischemiás terület pedig kisebb ektopiás göcöt képvisel.

A vérnyomáscsökkenés mértéke az arrhythmia súlyosságának függvénye. Közvetlenül a coronaria occlusio után pindolol előkezelés hatására kisebb a vérnyomáscsökkenés, az occlusiot követő 5. percben pedig - amely kezeletlen állatokban a súlyos arrhythmia megjelenésének időpontja - a vérnyomáscsökkenés második fázisának teljes hiányát tapasztaljuk /lásd 3. ábra/.



#### 4.3.2. Pindolol + atropin előkezelés hatása

A coronaria occlusiot megelőző krónikus műtéti szívdenerváció hatását Schaal és mtsai /45/, valamint Ebert és mtsai /13/ vizsgálták. Megállapításaik szerint a krónikus műtéti szívdenerváció hatásaként csökken a szívizomzat katecholamin tartalma, csökken a coronaria occlusiot követő korai kamrai arrhythmiaák száma és súlyossága, nő a túlélési arány.

Eredményeik azt sugallják, hogy a szívizomzat katecholamin tartalma közvetlen szerepet játszik a myocardiális infarktust követő kamrai ektópiás aktivitás fokozódásában. Eredményeik szerint ugyanis a krónikus szívdenerváció hatására csökken a szívizomzat katecholamin tartalma, a coronaria occlusiot követően nem képes változni a szívfrekvencia, így csökken a kamrai ektópiás aktivitás egyik legfontosabb tényezőjének jelentősége.

Szekeres /54/ béta adrenerg blokkoló és atropin együttes adásával altatott, nyitott mellkasú kutyán vizsgálta a teljes kémiai denerváció hatását az akut coronaria occlusiot követő korai arrhythmiaák kialakulására. Megállapítása szerint a teljes kémiai denerváció tökéletes védelmet nyújt a korai kamrafibrillációk ellen.

Saját kísérleti infarktus-modellünkön a krónikus kémiai denervációnak nem volt jelentős védőhatása a coronaria occlusiót követő korai arrhythmiák ellen. Az arrhythmiák némileg később jelentek meg a lekötés után, de intenzitásuk mind éber /20,5 sec/min/, mind altatott állatban /26,1 sec/min/ nagyobb volt, mint a kezeletlen csoportokban /15,3, ill. 15,6 sec/min/. A kontroll csoporthoz viszonyítva nem változott az infarktus túlélési aránya, viszont jelentősen megnőtt az elhullás bradycardia következtében. A szívfrekvencia nem változott lényegesen a lekötés után, a vérnyomás viszont jelentősen zuhant. A kezdeti csökkenés után pedig nem mutatkozott változás, a vérnyomás tartósan alacsony maradt - ellentétben mind a kontroll csoporttal, ahol átmeneti kompenzáció következett be, mind pedig a pindolollal kezelt csoporttal, ahol a csökkenés mértéke jóval kisebb volt.

Eredményeinkből azt a megállapítást vonhatjuk le, hogy a krónikus, teljes kémiai denerváció kikapcsolja a szervezet kompenzációs reakcióit.

A kémiai denerváció különbözik a műtéti szívdenervációtól. A sebészi beavatkozás eredményeként szelektív szívdenervációról beszélhetünk. A kémiai denerváció hatására testszerte csökken a szimpatikus, ill. paraszimpatikus tónus, csökkennek a vegetatív



reflex-folyamatok, melyek a myocardialis infarktus kompenzációjában is igen fontos szerepet játszanak. Béta adrenerg blokkolóval a szimpatikus túlkompenzáció káros mellékhatásától, az ektópiás ingerképzés fokozódásától tudjuk védeni a szívet. Kombinálva a szimpatikus blokkolót a parasympatholiticus atropinnal, a védőhatás romlik.

Eredményeink ellentétben állnak az irodalmi adatokkal. Ennek magyarázata kettős. A műtéti denervációval nyert kedvező eredmények /13, 45/ magyarázata a szelektív szívdenerváció, a szív catecholamin tartalmának csökkenése lehet. Akut kémiai denervációt /54/ viszont nyitott mellkasú, mesterségesen lélegeztetett állatban végeztek. A reflexes mechanizmusok nélküli szervezetben, mesterséges lélegeztetés kapcsán eleve más körülmények kerülnek előtérbe, mint éber, vagy altatott, spontán légző állatban végzett kísérletek során. Ezen túlmenően, kísérleteinkben patkányban lényegesen súlyosabb infarktust létesítettünk. Esetünkben a kezeletlen csoportban a coronaria occlusio korai letalitása kb. 70 % volt, míg Szekeres /54/ kutyán végzett vizsgálatainak során nem volt elhullás az infarktus akut fázisában.

#### 4.4. Altatott és éber állat közötti eltérések gyógy- szeres előkezelés és coronaria occlusio után

Kísérleteink egy részét éber állatban, a haemodynamikai vizsgálatokkal kiegészített meghatározásokat pedig pentobarbitállal altatott patkányokban végeztük.

Irodalmi adatok szerint patkányban a pentobarbitál anaesthesia a legalkalmasabb haemodynamikai vizsgálatok végzésére /3, 24/, mivel ez változtatja meg legkevésbé a perctérfogat eloszlását.

Az altató hatását általában nem veszik figyelembe a kísérletes munka folyamán, holott a pentobarbitálnak is jelentős hatásai vannak, amint az eredményeinkből is kitűnik. Ezen hatás fő összetevői:

- a./ vagolyticus és/vagy baroreflex gátló hatás,
- b./ myocardiális depresszív hatás,
- c./ központi idegrendszeri hatás.

Jól ismert, hogy pentobarbitál anaesthesia hatására emelkedik a szívfrekvencia. A kontroll csoportban kapott eredményeink megerősítik ezt a tényt. Hasonló az eredmény a pindolollal előkezelt csoportban is.

Meglepő módon változik a kép a pindolol + at-



ropin kombinált kezelésben részesült csoportban, ahol az altatott állatok szívfrekvenciája igen jelentősen alacsonyabb az éber állatokéhoz viszonyítva. Ezen fordított viselkedésnek a részletesebb tanulmányozására külön kísérletben elvégeztük atropinnal előkezelt állaton a pentobarbital anaesthesia hatásának vizsgálatát.

#### 4.4.1. Pentobarbital altatás hatása atropinnal előkezelt patkányban

A korábban leírt módszer szerint bipolaris mellkasi elektródákat építettünk be az állatoknak. Ezután a patkányok egyik csoportja 10 mg/kg atropint, a másik csoport pedig csapvizet kapott per os. Egy óra elteltével mindkét csoportot i.p. 45 mg/kg pentobarbitállal elaltattuk. Közben az állatok szívfrekvenciáját az EKG-ről állapítottuk meg és percenként feljegyeztük.

A kontroll csoportban jól megfigyelhető a szívfrekvencia növekedése a pentobarbitál hatására /17. ábra/. A szívfrekvencia az egyenletesen mély alvás ideje alatt /15-40. perc/ alig változik, majd az állat ébredésekor kissé tovább emelkedik.

Az atropinnal előkezelt csoportban a magasabb

alap-szívfrekvencia nem emelkedik tovább a pentobarbitál narkózis hatására - ellenkezőleg, szignifikánsan csökken és csak az állat ébredésekor kezd újra növekedni.

A jelenség magyarázata valószínűleg az altató saját cholinolyticus hatása. A szívfrekvencia növekedését a pentobarbitál a n. vagus gátlása /8, 28/, vagy a baroreceptor-reflex gátlása révén /33/ okozhatja. A cholinolyticus hatás - a szimpatikus tónus fokozódása révén - elfedi a cardiodepressív hatást, s a szívfrekvencia fokozódik. A paraszimpatolitikus atropinnal történő előkezelés után fokozottan érvényesül a pentobarbitál cardiodepressív hatása - melyet az atropinnal emelt szívfrekvencia csökkenése mutat. Ily módon, mivel az előzetes cholinerg gátlás révén létrehozott szívfrekvencia közel maximális, nem emelkedhet tovább a pentobarbitál hatására. Az altatónak csak cardiodepressív hatása érvényesülhet, melyet nem tud kompenzálni a szívfrekvencia további növekedése.

Ez lehet a kombinált kezelésben részesült, altatott és éber állatok közötti szívfrekvencia eltéréseinek magyarázata.



#### 4.4.2. Altatott és éber állat közötti eltérések coronaria occlusio után

Már Manning és mtsai /34/ kimutatták, hogy az általános anaesthesia hatására jelentősen csökken a kamrai fibrillációk súlyossága. Saját kísérleti eredményeinkben is kimutatható ez a tendencia - csökken a fibrillációk száma, növekszik az infarktus túlélési aránya. Ennek oka valószínűleg az, hogy az altatás ki-kapcsolja az állatnál az éber állapotban a fájdalom hatására jelentkező káros mértékű szimpatikus tónus-fokozódást, így csökken az arrhythmia készség.

Jelentős eltérés a coronaria occlusiot követően az, hogy emelkedik az elhullás bradycardia következtében. Az eltérés csak a kontroll csoportban szignifikáns, de a kezelt csoportokban is figyelemreméltó. Megfigyeltük továbbá, hogy kezeletlen csoportban, éber állatokon 7 esetben alakult ki bradycardia, de ez csak két ízben volt halálos kimenetelű. Altatott állatokon ugyanakkor hat bradycardiás eset négy ízben végződött halállal. A halálos bradycardia altatott állaton való gyakoribb előfordulását valószínűleg szintén a pentobarbital által csökkentett baroreceptor-reflex magyarázza.

Jelentős eltérés található az altatott és éber

állatok szívfrekvenciájának alakulásában a coronaria occlusiot követően a pindolollal előkezelt csoportban. Altatott állatban a szívfrekvencia nem változik a lekötés után, éber állapotban viszont jelentősen csökken és csökkent is marad a vizsgálati periódus végéig.

A jelenség magyarázata az lehet, hogy a coronaria occlusiot követően kialakult vegetatív idegrendszeri labilitás idején, béta receptor blokkoló alkalmazásakor éber állatban a paraszimpatikus tónus érvényesül, s a szívfrekvencia csökken. Altatott állapotban - a pentobarbitál paraszimpatolitikus hatása miatt - a pindolol szívfrekvencia csökkentő hatása nem tud érvényre jutni. Ez a körülmény magyarázhatja, hogy altatott állatban a pindolol előkezelésnek csak gyenge védőhatása mutatkozott az akut coronaria occlusio kimenetelét és az arrhythmia súlyosságát tekintve.



## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

Célunk az volt, hogy egy új állatkísérletes infarktus-modellt dolgozzunk ki, mely jól megközelítően utánozza az akut emberi myocardialis infarktus haemodynamikai és elektrofiziológiai változásait.

Módszerünk szerint zárt mellkasú patkányban hozható létre akut coronaria occlusio, éber állapotban is. A műtéti technika egyszerű, gyors, olcsó.

Kísérleteinkben a coronaria occlusiót követő EKG, szívfrekvencia, vérnyomás, perctérfogateloszlás változásának nyomonkövetésével, a halálozási arány és halál-ok vizsgálatával bizonyítékot szolgáltatunk arra, hogy modellünk alkalmas a myocardialis infarktus akut fázisának vizsgálatára.

További kísérleteinkben igazoltuk, hogy - az előzetes elképzelésnek megfelelően - tartós, orális pindolol /"Visken"/ előkezelés igen jelentős védelmet nyújt a hirtelen coronaria elzáródás után fellépő arrhythmia ellen, jelentősen megnöveli a myocardialis infarktus akut fázisa túlélésének esélyeit.

A tartós, pindolol + atropin együttes adásával létrehozott, teljes kémiai denerváció ugyanakkor nem mutatott védőhatást a myocardialis infarktus akut fázisában.

Kísérleteink során összehasonlítottuk az altatott és éber állatok viselkedését a coronaria occlusiot követően. Megállapítottuk, hogy a pentobarbitál anaesthesia parasympholiticus hatása folytán jelentősen megváltoztatja az akut coronaria occlusiot követő viszonyok alakulását, sőt megváltozik a gyógyszerekkel szembeni reagálás is.



IRODALOM

1. Back, G. és Strubelt, O.: *Experientia* 31, 1304.  
/1975/
2. Baroldi, G.: *Meth. Achiev. exp. Path.* 5, 438.  
/1971/
3. Bell, G.J., Hiley, C.R., Yates, M.S.: *Br. J. Pharmacol.* 61, 126. p. /1977/
4. Bishop, S.P., White, F.C., Bloor, C.M.: *Circulation Res.* 38, 429. /1976/
5. Carlson, E.L., Cant, J.R., Sparks, H.V.: *Cardiovasc. Res.* 7, 789. /1973/
6. Ceremuzynski, L., Staszewska-Barczak, J., Herbaczynska-Cedro, K.: *Cardiovasc. Res.* 3, 190.  
/1969/
7. Chagrasulis, R.W. és Downey, J.M.: *Am. J. Physiol.* 232, H 335. /1977/
8. Cox, R.H.: *Am. J. Physiol.* 223, 651. /1972/
9. Cox, W.V. és Robertson, H.F.: *Amer. Heart J.* 12, 285. /1936/
10. Domenech, R.J. Hoffman, J.I.E., Noble, M.I.M., Saunders, K.B., Henson, J.R., Subijanto, S.: *Circulation Res.* 25, 581. /1969/
11. Dornhorst, A.C. és Robinson, B.F.: *Lancet* 2, 312.  
/1962/

12. Dunlop, D. és Shanks, R.G.: Br. J. Pharmacol. 32,  
201. /1968/
13. Ebert, P.A., Vanderbeek, R.B., Allgood, R.J., Sabiston,  
D.C.: Cardiovasc. Res. 4, 141. /1970/
14. Eliot, R.S. és Baroldi, G.: Circulation, 46, Suppl.  
II. 240. /1972/
15. Erhardt, L.R., Lundman, T., Mellstädt, H.: Lancet  
1, 387. /1973/
16. Fortuin, N.J., Kaihara, S., Becker, L.C., Pitt, B.:  
Cardiovasc. Res. 5, 331. /1971/
17. Foster, D.O. és Frydman, L.M.: Can. J. Physiol.  
Pharmacol. 56, 97. /1978/
18. Gordon, T. és Kannel, W.B.: J.A.M.A. 215, 1617.  
/1971/
19. Graef, V., Becker, J.H., Kober, G., Kaltenbach, M.:  
In Coronary Heart Disease Int. Symp. Frankfurt  
/1970/  
Stuttgart, Thieme 181. /1971/
20. Harris, A.S., Bestini, A., Russel, R.A.: Science  
119, 200. /1954/
21. Harris, S.A., Estandia, A., Tillotson, R.F.: Am.  
J. Physiol. 165, 505. /1951/
22. Jacobson, E. és Swan, K.G.: J. Appl. Physiol. 21,  
1400. /1966/
23. Jewitt, D.E., Mercer, C.J., Reid, D.: Lancet 1,  
635. /1969/



24. Kállay, K. és Takács, L.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. 18, 323. /1961/
25. Khan, M.I., Hamilton, J.T., Manning, G.W.: Am. J. Cardiol. 30, 832. /1972/
26. Khouri, E.M. és Gregg, D.E.: J. Appl. Physiol. 23, 395. /1967/
27. Kirk, E.S. és Honig, C.R.: Amer. J. Physiol. 207, 661. /1964/
28. Koppányi, T., Linegar, C.R., Dille, J.M.: Science 82, 232. /1935/
29. Lappin, H.A., Botvinick, E.H., Parmley, W.W., Tyberg, J.V.: J. Appl. Physiol. 39, 831. /1975/
30. Leprán, I., Siegmund, W., Szekeres, L.: Magyar Élettani Társaság XLIV. Vándorgyűlésének Előadaskivonata 305. /1978/
31. Leprán, I., Takács, I., Szekeres, L.: Magyar Élettani Társaság XLIII. Vándorgyűlésének Előadaskivonata 196. /1977/
32. Losonci, A.: Kandidátusi disszertáció, Budapest, /1973/
33. Manders, T.W. és Vatner, S.F.: Circulation Res. 39, 512. /1976/
34. Manning, G.W., McEachern, C.G., Hall, G.E.: Arch. Intern. Med. 64, 661. /1939/
35. McEachern, C.G., Manning, G.W., Hall, G.E.: Arch. Intern. Med. 65, 661. /1940/

36. Norris, R.M., Smith, H.J., Sing, B.N. Nisbet, H., John, M.B., Hurley, P.I.: *Cardiovasc. Res.* 9, 770. /1975/
37. Pantridge, J.F. és Adgey, A.A.J.: *Am. J. Cardiol.* 24, 666. /1969/
38. Pantridge, J.F.: *Chest* 58, 229. /1970/
39. Parratt, J.R., Ledingham, I. McA., McArdle, C.S.: *Cardiovasc. Res.* 7, 401. /1973/
40. Paul, O.: *Hosp. Pract.* 6, 91. /1971/
41. Pentecost, B.L., Austen, W.G.: *Amer. Heart J.* 72, 790. /1966/
42. Pitt, B. és Craven, P.: *Cardiovasc. Res.* 4, 176. /1970/
43. Rees, R. és Redding, V.J. *Circulation Res.* 25, 161. /1969/
44. Sapirstein, L.A.: *Am. J. Physiol.* 193, 161. /1958/
45. Schaal, S.F., Wallace, A.G., Sealy, W.C.: *Cardiovasc. Res.* 3, 241. /1969/
46. Selye, H., Bajusz, E., Grasso, S., Mendell, P.: *Angiology* 11, 398. /1960/
47. Shanks, R.G. és Dunlop, D.: *Cardiovasc. Res.* 1, 34. /1967/
48. Siegmund, W., Leprán, I., Szekeres, L.: *Magyar Élettani Társaság XLIV. Vándorgyűlésének Előadáskivonata* 306. /1978/



49. Skelton, R.B.T., Gergely, N., Manning, G.W.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 44, 90. /1962/
50. Smith, H.J., Singh, B.N., Norris, R.M., John, M.B., Hurley P.J.: Circulation Res. 36, 697. /1975/
51. Srivistava, S.C., Dewar, H.A., Newell, D.J.: Br. Med J. 2, 724. /1964/
52. Staab, R.J., Lynch, P.V., Lau-Cam, C., Barletta, M.: J. Pharmaceutical Sci. 66, 1483. /1977/
53. Szekeres, L., Csordás, É., Udvary, É.: In: Szekeres, L., Papp, J.Gy. /Eds./: Symposium on Pharmacology of the Heart. Akadémiai Kiadó, Budapest, /1976/
54. Szekeres, L.: Der Herzinfarkt, Int. Symp. in Wien Schattauer Verlag, Stuttgart /1977/
55. Takács, L., Kállay, K., Karai, A.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. 25, 389. /1964/
56. Valori, C., Thomas, M., Shillingford, J.P.: Lancet 1, 127. /1967/
57. Vineberg, A., Mahanti, B., Litvak, J.: Surgery 47, 765. /1960/
58. Waldenström, A.P. Hjalmarson, A.C.: Thornell, L.: Am. Heart J. 95, 43. /1978/
59. Warren, D.J. és Ledingham, J.G.: Cardiovasc. Res. 8, 570. /1974/
60. Webb, S.W., Adgey, A.A.J., Pantridge, J.F.: Br. Med. J.: 3, 89. /1972/

61. Weishaar, R., Sarma, J.S.M., Maruyama, Y., Fischer, R., Bing, R.J.: *Cardiology* 62, 2. /1977/
62. Winbury, M.M.: *Circulation Res.* 28-29, Suppl. I. 140. /1971/
63. Winbury, M.M.: *Handbook of Exp. Pharmacol.* Vol. XVI/3. Ed. J. Schmier and O. Eichler, Springer-Verlag, New York /1975/
64. Wollenberger, A. és Shahab, L.: *Nature* 207, 88. /1965/





## I. táblázat

A vérnyomás változása a coronaria occlusiót túlélő altatott  
patkányokban

Csoportok	V é r n y o m á s /Hgmm/					
	occl. előtt	occlusio után				
		30"	1'	3'	5'	20'
Kontroll n = 7	123,0 ± 4,5	95,6 ± 8,9 xx	104,3 ± 7,1 xx	109,1 ± 4,0 xxx	95,4 ± 12,6 NS	112,8 ± 9,1 NS
Pindolol n = 10	126,8 ± 4,8 NS	100,0 ± 4,3 xx	100,8 ± 4,4 xx	108,8 ± 4,4 x	110,3 ± 5,7 x	117,6 ± 5,6 NS
Pindolol + Atropin n = 5	112,4 ± 8,8 NS	88,0 ± 10,9 xx	88,0 ± 11,7 xx	94,4 ± 11,1 x	92,8 ± 8,7 x	100,8 ± 9,5 NS



II. táblázat

A szívfrekvencia változása a coronaria occlusiót túlélő  
altatott patkányokban

Csoportok	S z i v f r e k v e n c i a /min <sup>-1</sup> /					
	occl. előtt	occlusio után				
		30"	1'	3'	5'	20'
Kontroll n = 7	451,4 ± 12,4	466,4 ± 12,7 xxx	467,9 ± 12,3 xx	473,6 ± 9,0 xx	511,4 ± 23,7 NS	478,6 ± 12,6 NS
Pindolol n = 10	455,0 ± 10,4 NS	457,5 ± 11,2 NS	458,0 ± 10,9 NS	456,5 ± 10,8 NS	457,5 ± 11,0 NS	465,0 ± 16,2 NS
Pindolol + Atropin n = 5	403,0 ± 6,0 xxx	407,0 ± 7,8 NS	419,0 ± 13,2 NS	411,0 ± 5,1 NS	412,0 ± 9,7 NS	398,0 ± 21,0 NS



III. táblázat

A coronaria occlusiót túlélő altatott patkányokban fellépő  
arrhythmiaák jellemzése

Csoportok	Arrhythmias szakaszok összege /sec/				Arrhythmia	
	fibrillatio	tachycardia	egyéb	Összesen	kezdetete /min/	időtartama /min/
Kontroll n = 7	6,2 ± 3,8	48,4 ± 12,8	41,6 ± 10,0	96,8 ± 9,4	4,57 ± 0,31	6,19 ± 0,72
Pindolol n = 10	0,96 ± 0,68 NS	16,4 ± 5,6 x	25,2 ± 8,6 NS	42,6 ± 11,2 xxx	7,24 ± 1,31 NS	3,44 ± 0,74 x
Pindolol + Atropin n = 5	9,52 ± 9,0 NS	20,4 ± 7,4 NS	67,6 ± 21,0 NS	97,2 ± 33,0 NS	4,48 ± 0,18 NS	3,73 ± 0,94 NS

IV. táblázat

A coronaria occlusiót követő túlélési arány és az  
elhullás oka altatott patkányokban

Csoportok	Túlélési arány		Elhullás oka			
			fibrillatio		bradycardia	
Kontroll	7/16	44 %	5/9	56 %	4/9	44 %
Pindolol	10/16	63 %	2/6	33 %	4/6	67 %
	NS				NS	
Pindolol + Atropin	5/15	33 %	3/10	30 %	7/10	70 %
	NS				NS	



V. táblázat

A perctérfogat relativ szervsulyra jutó frakciós százaléknak változása a kontroll csoportban  
a coronaria occlusiót követően

Időpont	s z i v						máj	lép	bél	váz- izom	vese	bőr	tüdő
	bal kamra		jobb szivfél	egész sziv	endo epi	bal jobb							
	endo	epi											
Kontroll occl.előtt n = 7	10,6 + 0,92	8,97 + 1,02	8,91 + 1,01	9,22 + 0,99	1,20 + 0,07	1,11 + 0,03	1,46 + 0,05	2,31 + 0,08	3,70 + 0,26	0,63 + 0,07	16,1 + 0,99	0,45 + 0,03	3,58 + 0,31
5' occl. után n = 7	7,40 + 1,73 NS	7,49 + 1,32	16,6 + 2,43 NS	12,0 + 1,81 x	0,93 + 0,09 NS	0,46 + 0,07 xxx	1,46 + 0,13 NS	1,56 + 0,42 NS	3,70 + 0,90 NS	0,28 + 0,05 xx	14,6 + 2,47 NS	0,38 + 0,05 NS	11,8 + 3,10 x
20' occl. után n = 7	7,87 + 1,44 NS	5,63 + 1,09 NS	9,28 + 1,14 NS	7,67 + 1,02 NS	1,44 + 0,09 NS	0,75 + 0,10 NS	1,63 + 0,12 NS	2,19 + 0,18 NS	4,89 + 0,65 NS	0,54 + 0,07 NS	17,2 + 2,87 NS	0,52 + 0,06 NS	5,04 + 0,39 x

VI. táblázat

A szívfrekvencia változása a coronaria occlusiót  
tulélő éber patkányokban

Csoportok	Szívfrekvencia /min <sup>-1</sup> /			
	occl.előtt	occlusió után		
		1'	3'	20'
Kontroll	345,5	377,2	358,3	344,4
	+ 21,1	+ 22,0	+ 23,4	+ 13,2
n = 9		NS	NS	NS
Pindolol	395,0	330,9	343,6	319,1
	+ 13,5	+ 22,7	+ 11,1	+ 16,0
n = 12	NS	x	xx	xxx
Pindolol + Atropin	480,0	454,2	457,2	430,0
	+ 13,9	+ 16,8	+ 17,9	+ 9,22
n = 7	xxx	NS	NS	xxx



## VII. táblázat

A coronaria occlusiót túlélő éber patkányokban fellépő  
arrhythmiaiák jellemzése

Csoportok	Arrhythmias szakaszok összege /sec/				Arrhythmia	
	fibrillatio	tachycardia	egyéb	összesen	kezdeté /min/	időtartama /min/
Kontroll n = 9	14,5 ± 11,2	37,7 ± 10,3	62,3 ± 17,8	114,6 ± 21,0	4,05 ± 0,41	7,48 ± 1,51
Pindolol n = 12	2,0 ± 1,4 NS	7,8 ± 2,9 xxx	16,2 ± 6,0 x	26,1 ± 9,0 xxx	7,41 ± 1,27 x	3,47 ± 1,00 x
Pindolol + Atropin n = 7	10,7 ± 7,2 NS	27,2 ± 10,2 NS	44,9 ± 18,5 NS	82,8 ± 34,1 NS	6,30 ± 1,48 NS	4,03 ± 1,19 NS

## VIII. táblázat

A coronaria occlusiót követő túlélési arány és az  
elhullás oka éber patkányokban

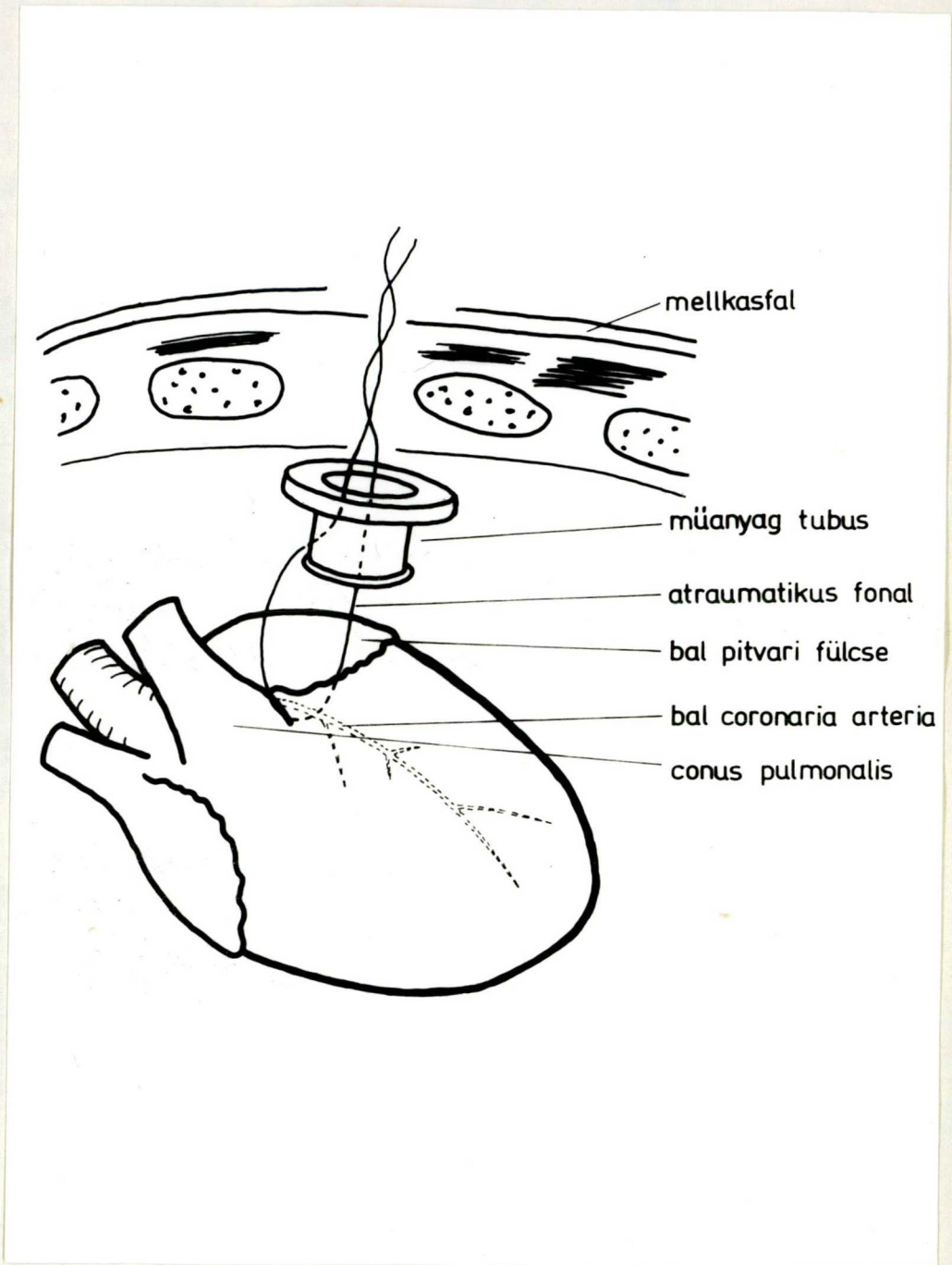
Csoportok	Túlélési arány		Elhullás oka			
			fibrillatio		bradycardia	
Kontroll	9/33	27 %	22/24	92 %	2/24	8 %
Pindolol	12/20	60 %	6/9	67 %	3/9	33 %
	xxx				NS	
Pindolol + Atropin	7/21	33 %	9/15	60 %	6/15	40 %
	NS				x	

## IX. táblázat

Altatott és éber állapot közötti eltérések

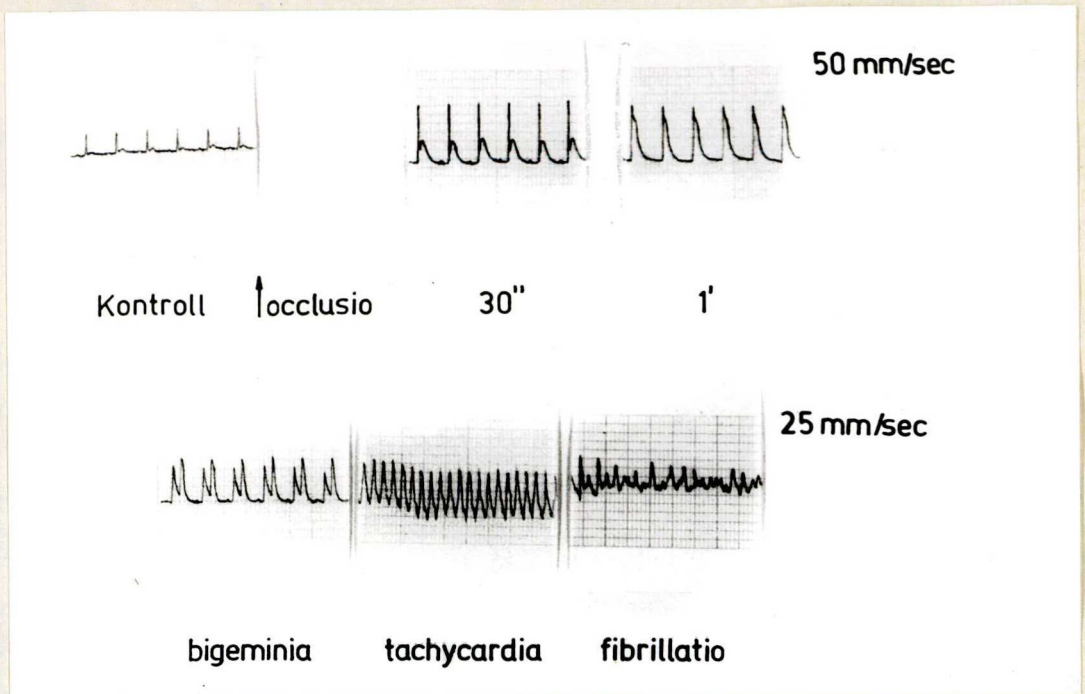
	Kontroll			Pindolol			Pindolol + Atropin		
	szív- frekvencia occl.előtt	elhullás oka		szív- frekvencia occl.előtt	elhullás oka		szív- frekvencia occl.előtt	elhullás oka	
		fibr.	brady.		fibr.	brady.		fibr.	brady.
éber	345,5 + 21,1	92 %	8 %	395,0 + 13,5	67 %	33 %	480,0 + 13,9	60 %	40 %
altatott	451,4 + 12,4 XX	56 %	44 %	455,0 + 10,4 XX	33 %	67 %	403,0 + 6,0 XXX	30 %	70 %
					NS			NS	



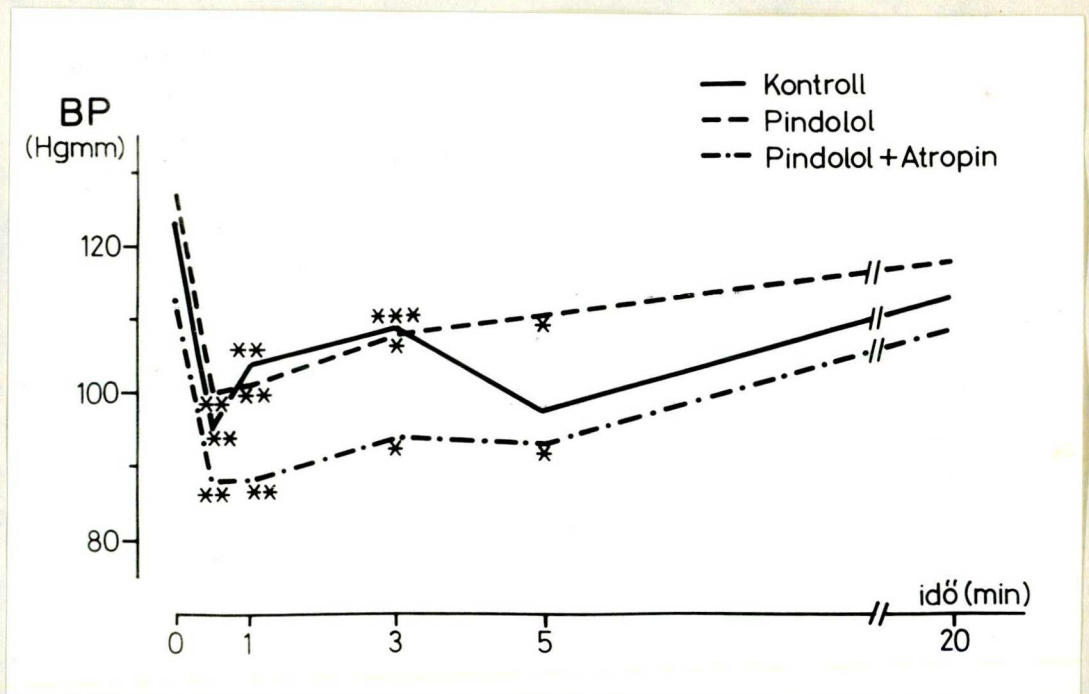


1. ábra Vázlatos ábra a műtéti eljárásról



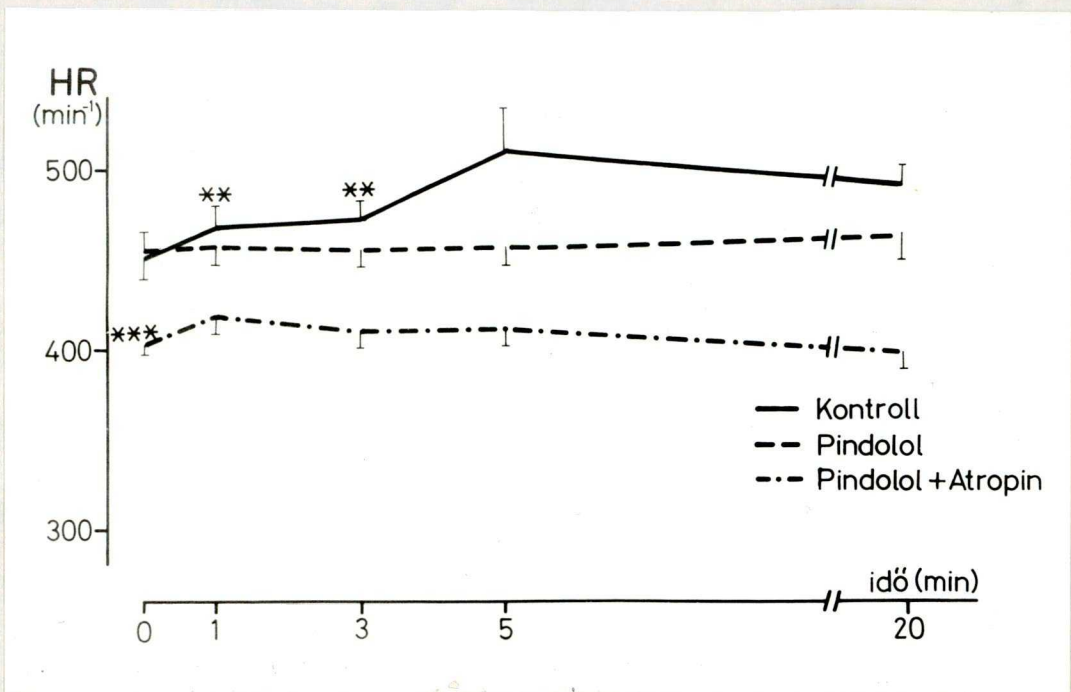


2. ábra EKG-változások a coronaria occlusio után

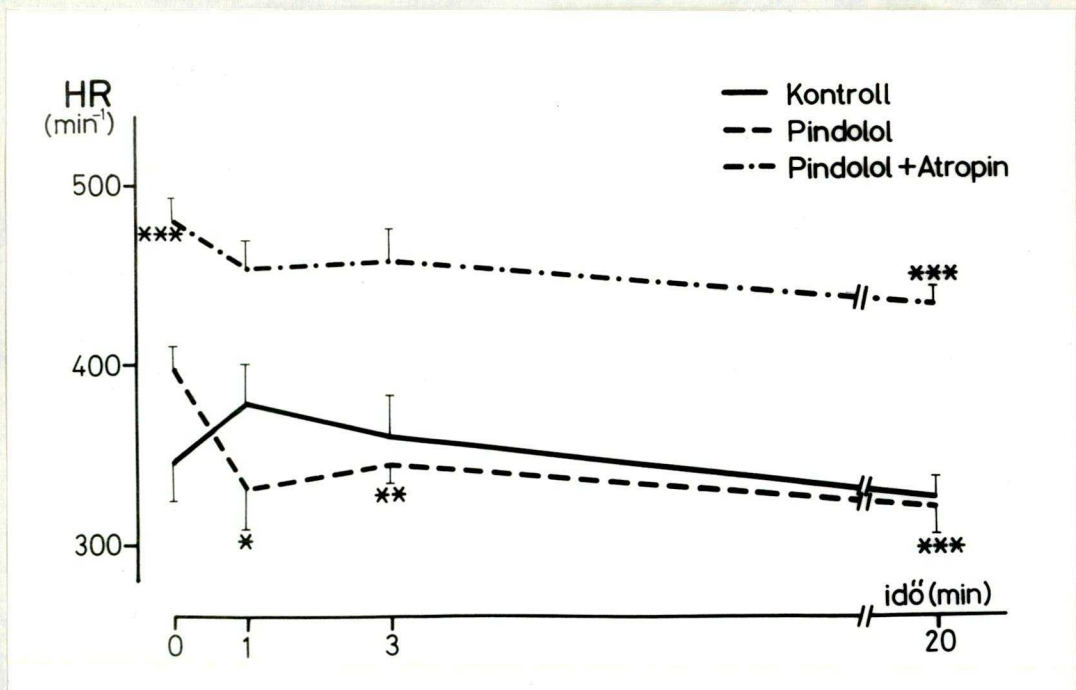


3. ábra A vérnyomás változása a coronaria occlusio után altatott patkányban



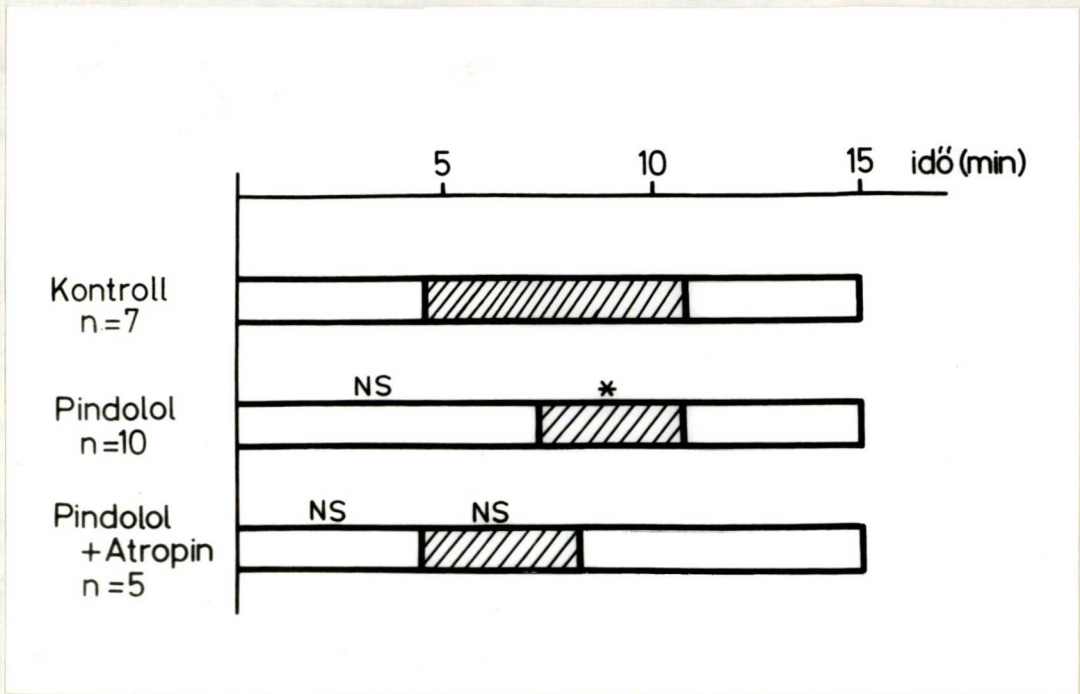


4. ábra A szívfrekvencia változása a coronaria occlusio után altatott patkányban

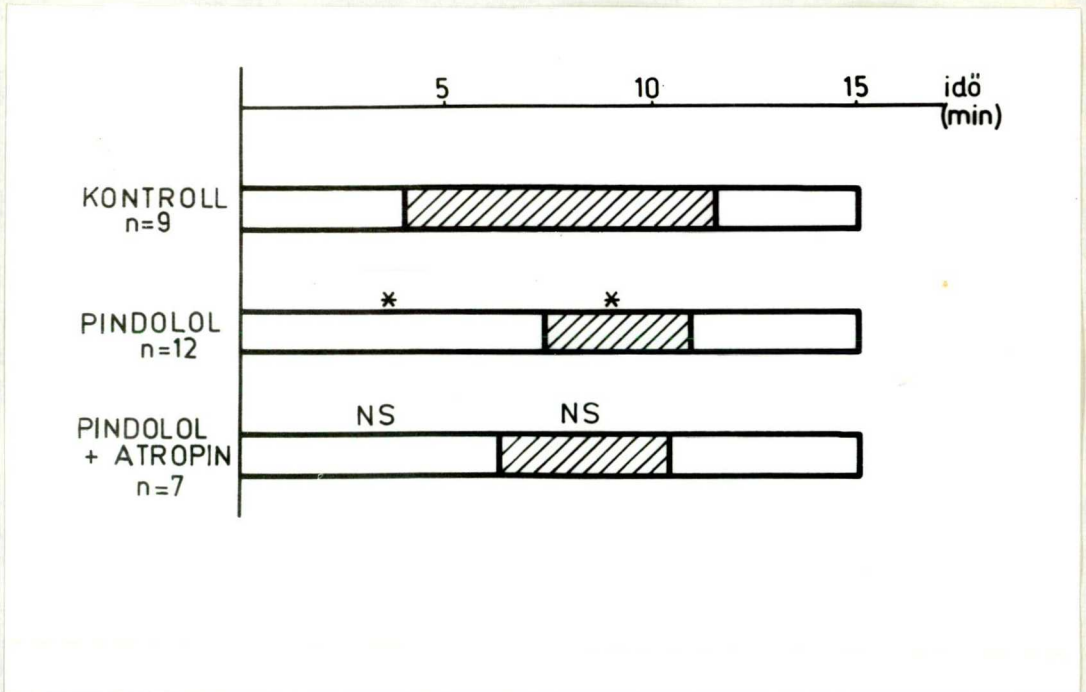


5. ábra A szívfrekvencia változása a coronaria occlusio után éber patkányban



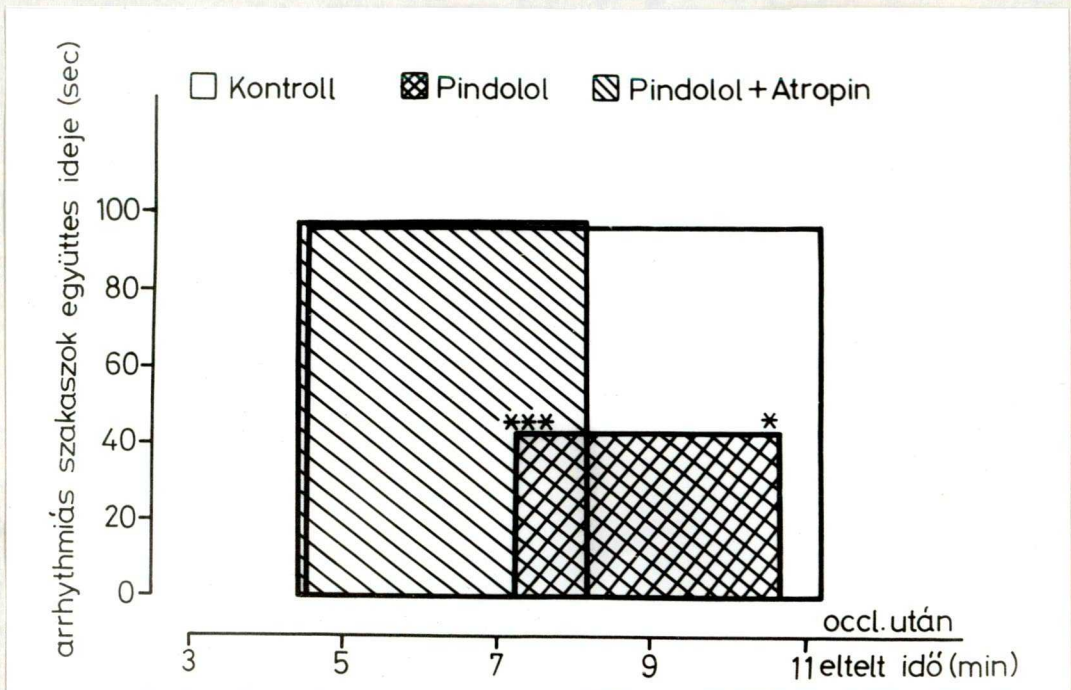


6. ábra Az arrhythmiák megjelenése és időtartama altatott patkányban

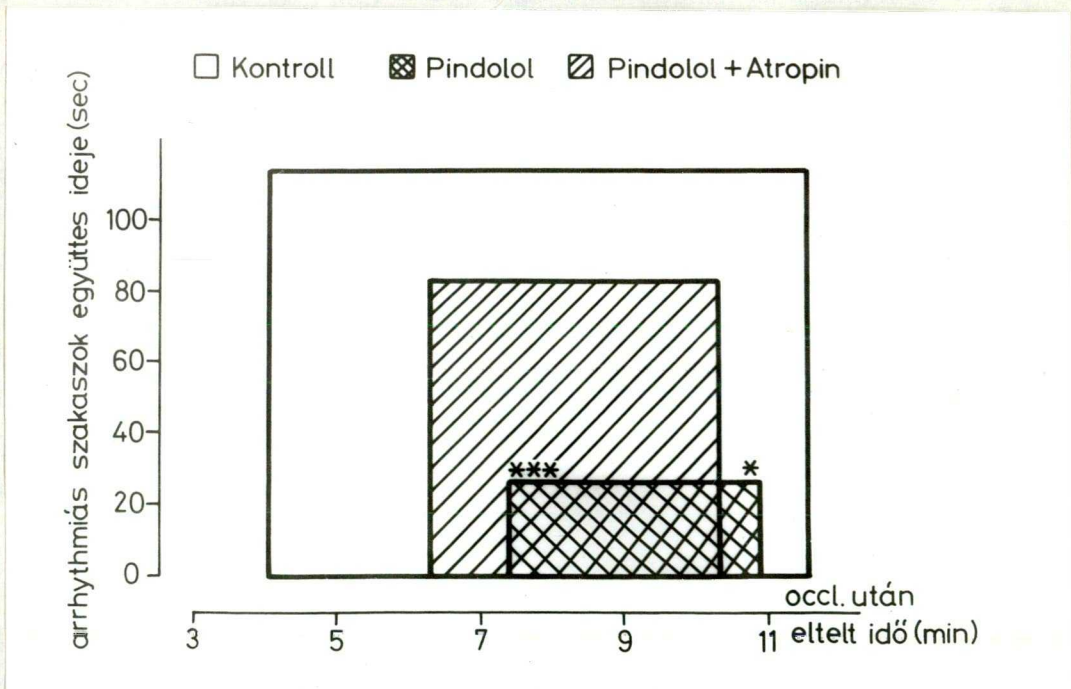


7. ábra Az arrhythmiák megjelenése és időtartama éber patkányban



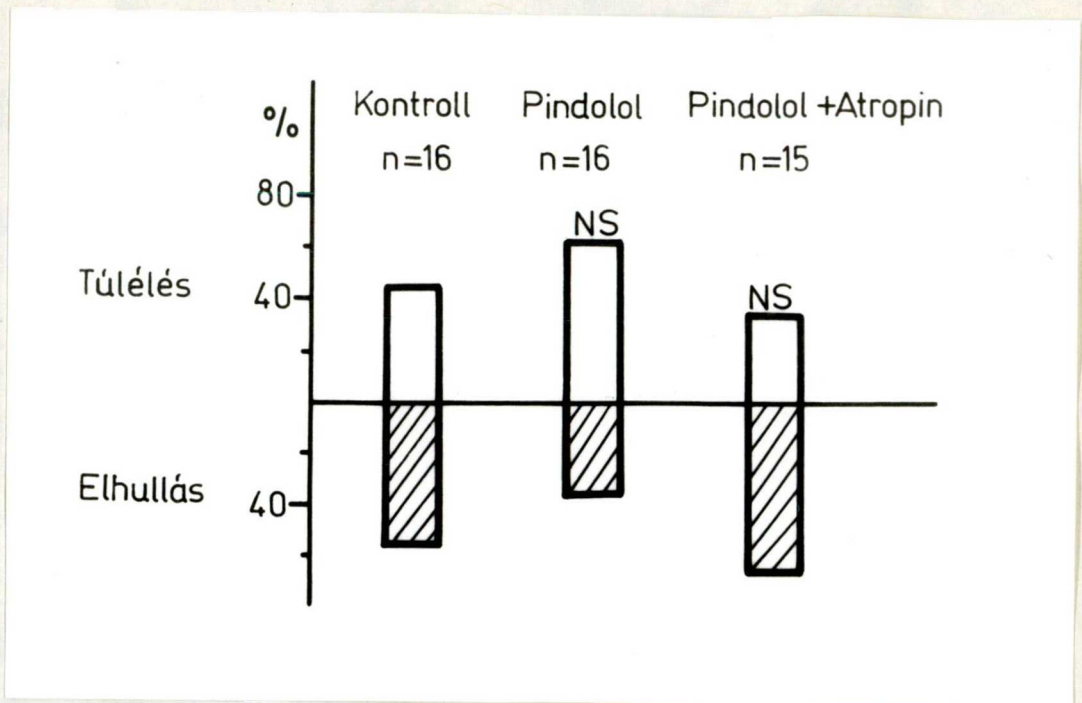


8. ábra Az arrhythmias szakaszok összege altatott állatban

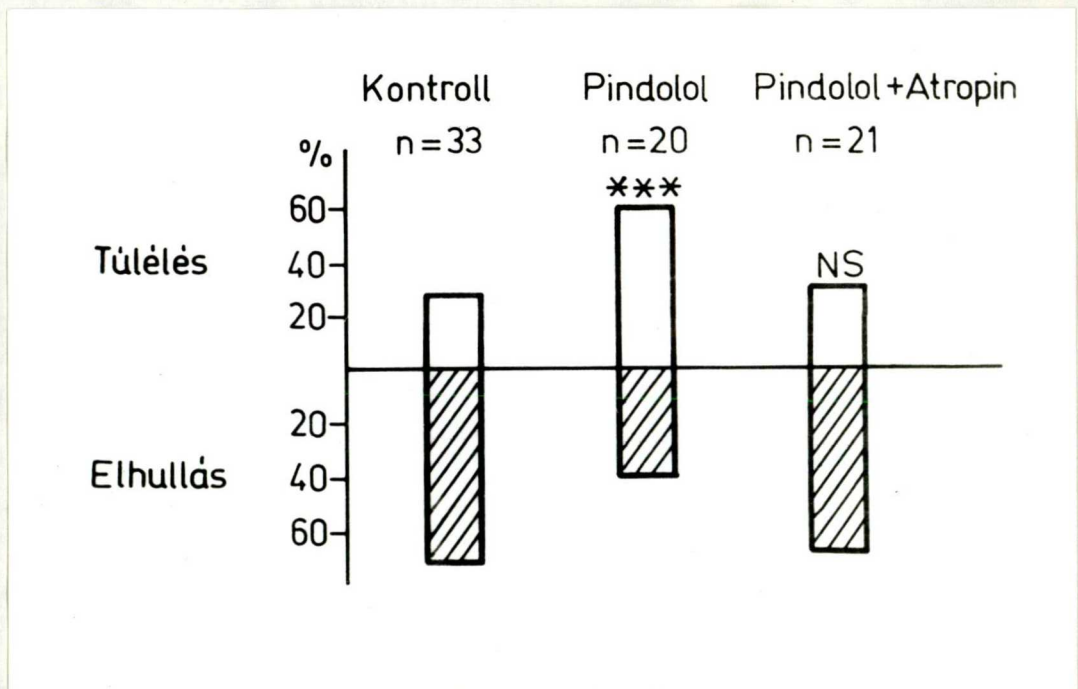


9. ábra Az arrhythmias szakaszok összege éber állatban



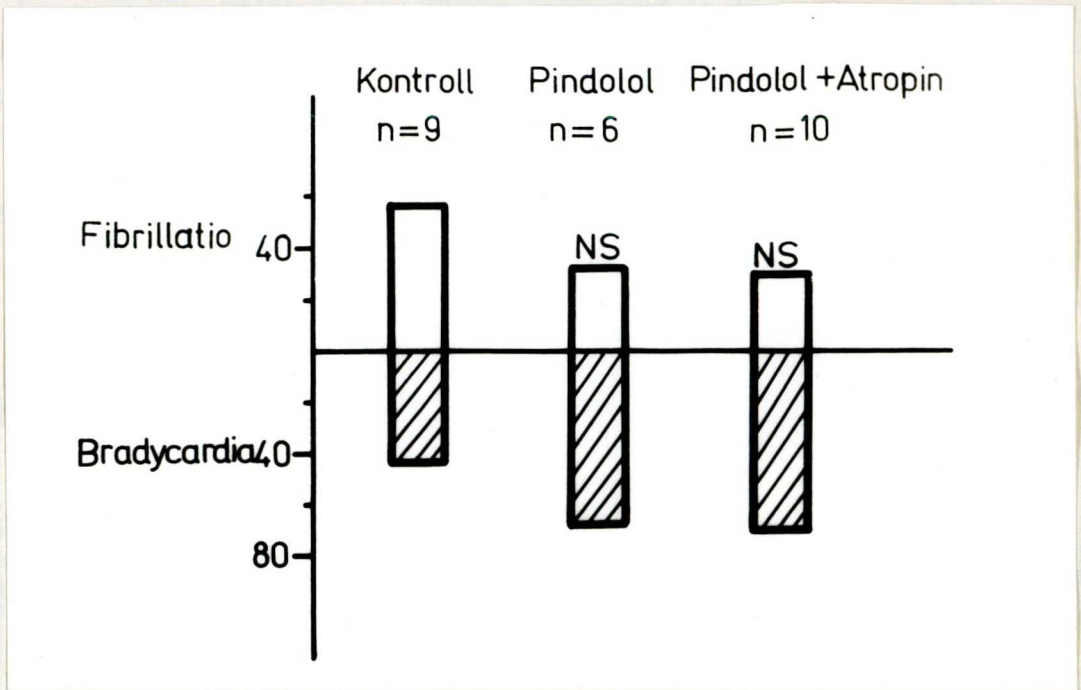


10. ábra A coronaria occlusiót követő túlélési arány altatott patkányban

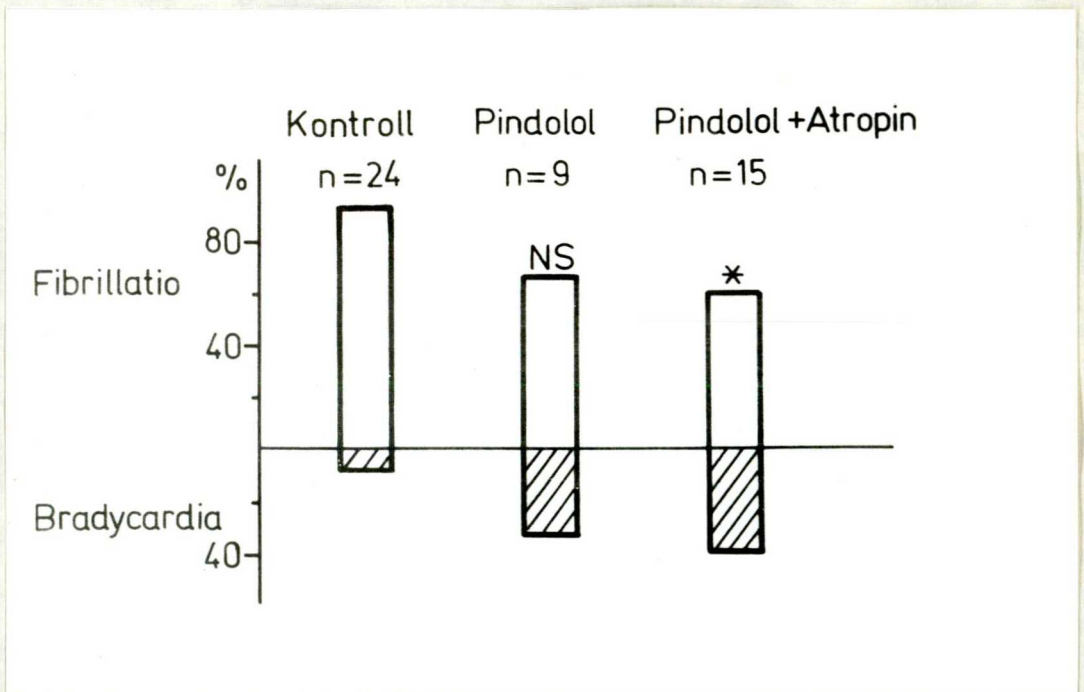


11. ábra A coronaria occlusiót követő túlélési arány éber patkányban



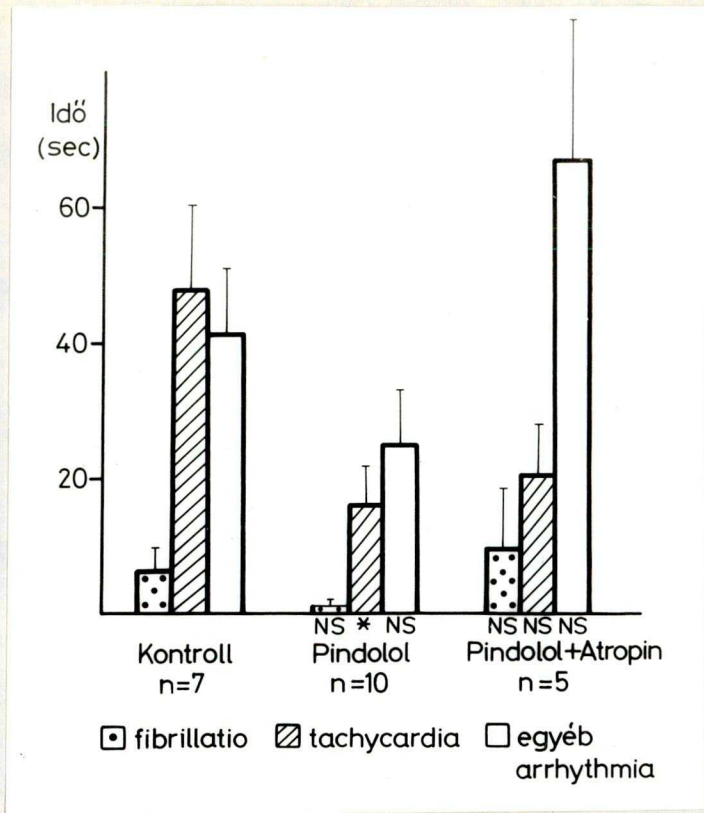


12. ábra A coronaria occlusiót követő elhullás oka altatott patkányban

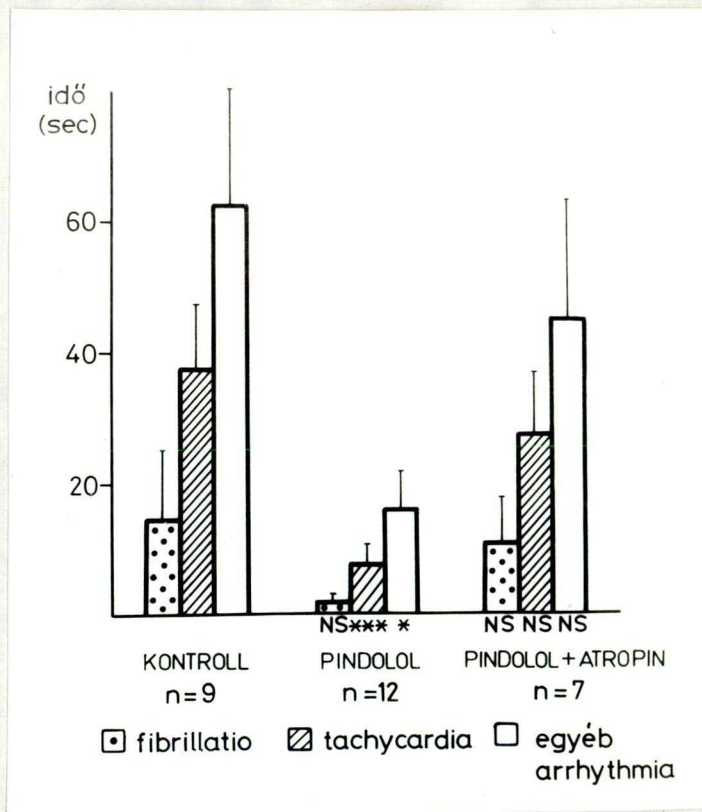


13. ábra A coronaria occlusiót követő elhullás oka éber patkányban



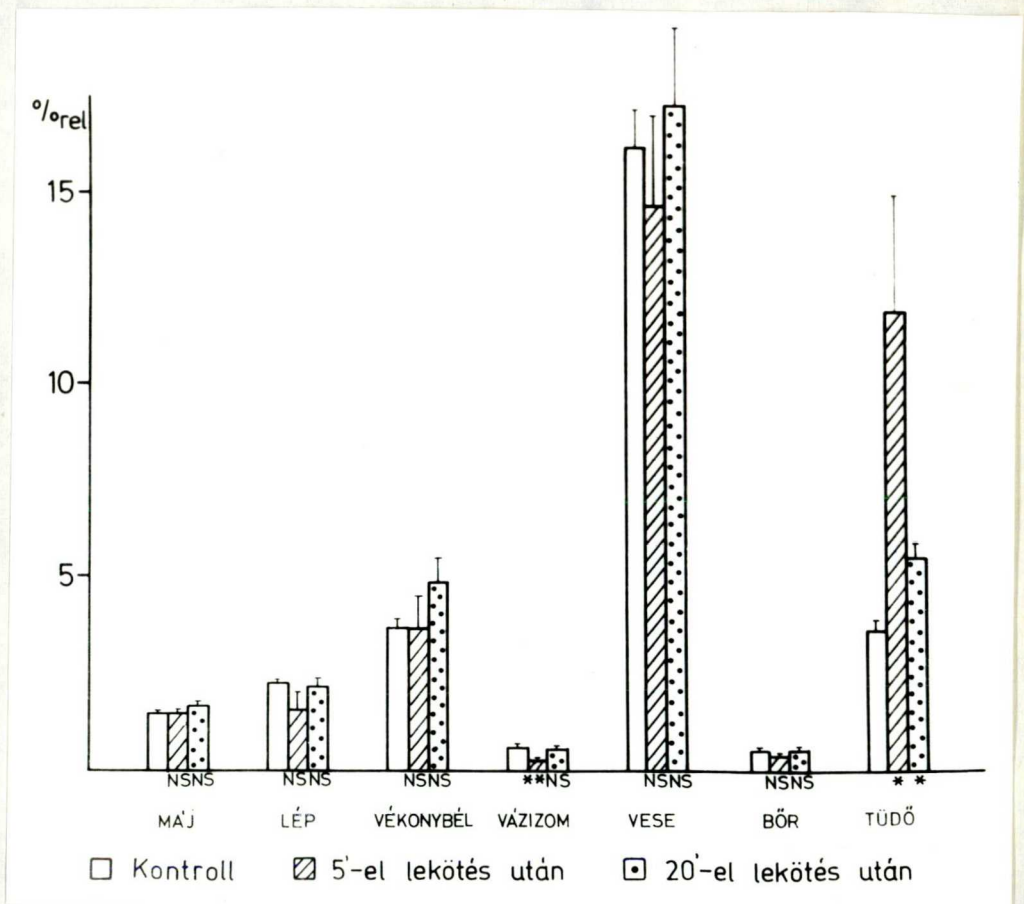
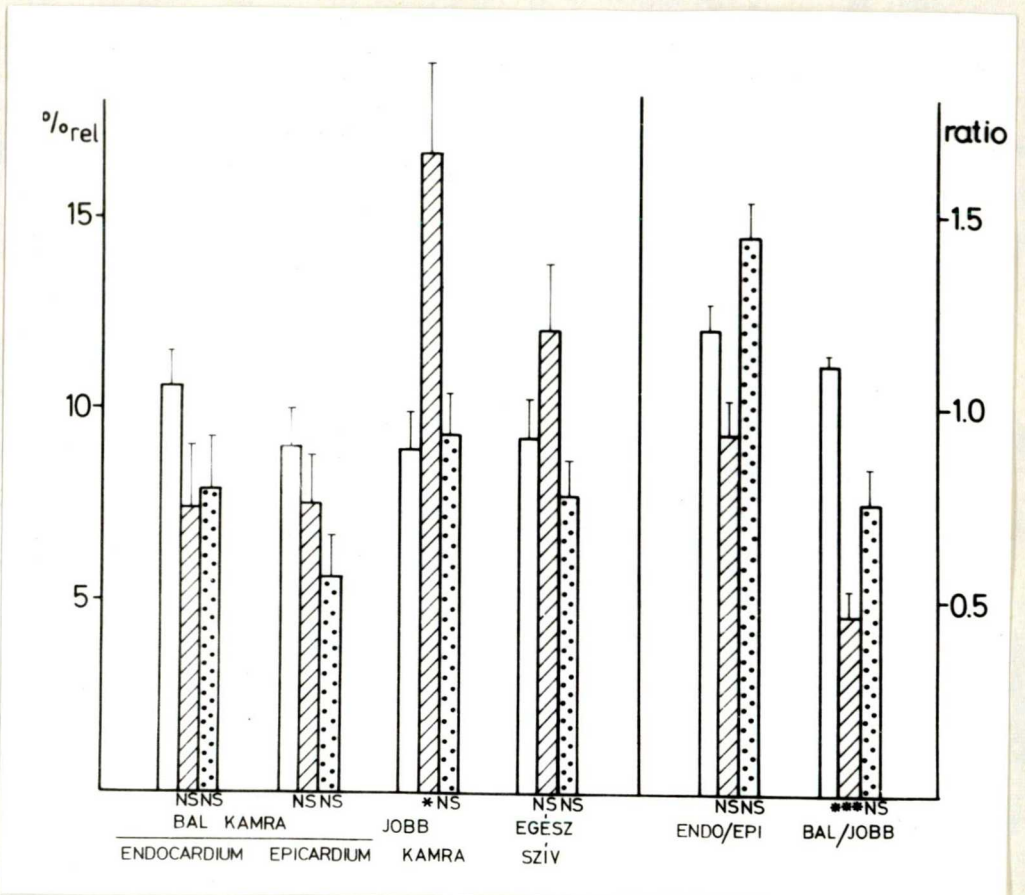


14. ábra A coronaria oclusiót követő arrhythmiaák súlyossága altatott patkányban

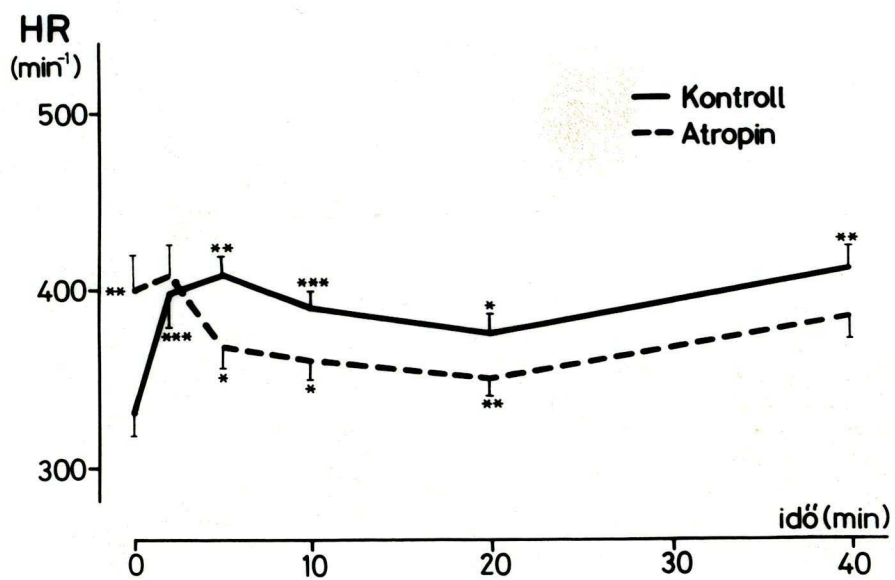


15. ábra A coronaria oclusiót követő arrhythmiaák súlyossága éber patkányban





16. ábra A perctér fogat eloszlásának változása a coronaria oclusio után



17. ábra A szívfrekvencia változása pentobarbital altatás hatására



Itt szeretném köszönetemet kifejezni  
Dr.SZEKERES LÁSZLÓ egyetemi tanárnak, aki szak-  
mai fejlődésemet irányította és lehetővé tette  
számomra disszertációm kidolgozását; továbbá  
munkatársaimnak: Dr.WERNER SIEGMUND /Greifswald/  
tudományos ösztöndíjasnak és UJLAKI IRÉN labo-  
ratóriumi asszisztensnek, akik az itt ismerte-  
tésre került munkámban tevékenyen közreműködtek.