

GUÉRIN CARCINOMÁS PATKÁNYOK NAGYVÉRKÖRI KERINGÉSE*

TAKÁCS LAJOS az orvostudományok doktora,
DEBRECZENI LÓRÁND** az orvostudományok kandidátusa és
FARSANG CSABA az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1977. XI. 18.

A tumorok növekedése során jelentős újonnan képződött érterület kapcsolódik be a keringésbe, amely már morfológiai tulajdonságai miatt is sajátos keringés-szabályozási mintázatok megismerését teszi lehetővé. A tumorok vérkeringésének elemzése tehát egyrészt a kóros keringés reguláció mechanizmusai, a tumor és a gazdaszervezet keringési kölcsönhatásaiba nyújthat bepillantást, másrészt gyakorlati vonatkozásai sem kizártak.

Az irodalomban csak szórványosan találhatók adatok, amelyekben különféle experimentalis tumorok keringését vizsgálták. Kísérletsorozatainkban patkányokba Guérin carcinoma sejteket implantáltunk és a tumor növekedésének, a tumoros anaemianak, az alfa adrenerg illetve beta receptorok gátlásának, vagy stimulálásának, a fokozott sympathikus idegi aktivitásnak (véreztetéses hypotenzio, carotis sinus hypertenzív reflex) hatásait tanulmányoztuk a tumor és a különböző szervek keringésére.

Methodika

Kísérleteinket a CFY törzsből (LATI, Gödöllő) származó hím patkányokon, 20 normál csoportban és 24 tumoros csoportban, összesen 714 állaton végeztük.

1. Általános módszerek

18—24 órai éheztetés után 40 mg/kg natriumpentobarbitallal i.p. altattuk a patkányokat. A vérnyomást az a. carotisban folyamatosan követtük higanys manometerrel. A perctérfogat szervfrakcióit izotóp indikátor fracionálási módszerrel határoztuk meg (*Sapirstein* 1956 és 1958, *Takács* és mtsai 1964).

*A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya tudományos ülésén (1977. május) tartott előadás alapján.

**Jelenlegi munkahely: Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 1529 Budapest

E célból 8—10 μCi $^{86}\text{RbCl}$ -t és 1.0—1.5 μCi ^{125}I -antipyrin injiciáltunk 0.2 ml physiologias sóoldatban a v. femoralisba. Az izotópok beadása után a perctérfogatot Evans-kék dilúcióval határoztuk meg. Az állatokat a perctérfogatminták gyűjtése után 5—10 sec-mal telített KCl oldattal (i.v.) öltük meg.

Az egész test radioaktivitást a szervek radioaktivitásának összegeként határoztuk meg. Az agy keringésének méréséhez külső standardot használtunk. Az eviscerálás és a nyúzás után visszamaradt vázat „többi”-nek nevezzük, amelynek fő tömegét a vázizomzat adja, a központi idegrendszer, endocrin mirigyek, csont, kötőszövet, inak, stb. mellett.

2. Tumor oltás

Patkányokban fenntartott *Guérin* carcinoma sejteket (*Oberling* és *mtsai* 1933) aether narcosisban a jobb oldali axillaris regioba oltottuk steril körülmények között. Transzplantáláskor tumor sejt számolást nem végeztünk. Véletlenszerűen válogatott tumoros állatainkban a transzplantálás után 6—22 nappal végeztük kísérleteinket. Az állatok spontán elhullása a 21. napon kezdődött és nem élték túl a 30. napot. Kísérleteinkben csak minimális necrotikus területeket találtunk, úgyhogy azok tömegének külön meghatározását nem tartottuk szükségesnek. 40 db patkányban vizsgáltuk a vese és a tumor ^{86}Rb felvételét és az egész test ^{86}Rb radioaktivitásának arányát az idő függvényében. 10—20—40—60 sec-mal az izotóp injiciálása után a csoportok között szignifikáns eltérést nem találtunk. Tehát az első keringési idő után a tumorokban mért ^{86}Rb bomlás és az egész test radioaktivitásának aránya nem változott. Így a ^{86}Rb akkumuláció alapján a *Guérin* carcinoma véráramlása mérhető (*Takács* és *mtsai* 1974 és 1975.). Eredményeink megegyeznek *Gullino* és *Grantham* (1961) továbbá *Zairelli* és *Fowler* (1974) adataival.

3. Véreztetés

Alacsony perctérfogatot kísérleteinkben a keringő térfogat akut csökkentésével hoztunk létre: 5—10 perc alatt véreztetéssel az állatok vérnyomását 40, vagy 70 Hgmm-re csökkentettük és további 10—20 percig — szükség szerint vérvételekkel — a vérnyomást az adott szinten (± 2.5 Hgmm) — tartottuk.

4. Haematocrit

A haematocritot *Hawksley* microhaematocrit centrifugával (12.000 g 5 percen át) határoztuk meg. A haematocrit értékeket nem korrigáltuk.

5. Transzfúzió

A tumoros állatoknak a keringési paraméterek meghatározása előtt 42—44 órával mosott patkány vörösvérsejtet (Htc = 66 %) infundáltunk i.v. 1 ml/100 g testsúly mennyiségben.

6. Carotis sinus hypertenzív reflex

A carotis sinus hypertenzív reflex (CSHR) kiváltása céljából az a. carotis communisokat a sinus alatt és a sinus felett az a. carotis internákat és externákat mindkét oldalon lekötöttük. A vérnyomásemelkedés 3—5 sec alatt érte el maximumát (a vérnyomást ezekben a kísérletekben az a. femoralisban mértük folyamatosan), és a vizsgált időtartam alatt (előkísérletekben kb. 90 min) a vérnyomásemelkedés állandó volt. Az álműtétes kísérletsorozatunkban is kipreparáltuk az ereket, de a lekötéseket nem végeztük el. A perctérfogat meghatározásához szükséges mintákat a CSHR csoportban is a carotis communis csonkjából gyűjtöttük.

7. Protokoll

Véletlenszerű válogatással a tumoros állatokat a kísérleti tervnek megfelelő csoportokba osztottuk. A nem tumoros állatokat *normál* állatoknak nevezzük.

8. Gyógyszerek

Az *alfa adrenerg receptorok*at phenylephrin infúziókkal (0.1—0.3—1.0—3.0 $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$ 5 percen át) stimuláltuk; gátlás céljából a perctérfogat meghatározása előtt 3—4 órával 1 mg/100 g phenoxybenzamin adtunk i.v.

A *beta adrenerg receptorok*at 0.01—0.03—0.1—0.3 $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$ isoprotenerol infúzióval 5 percen keresztül stimuláltuk; gátlás céljából a perctérfogat meghatározása előtt 15—20 perccel 0.2 mg/100g propranolol adtunk i.v. A kísérlet során alkalmazott dózisos és koncentrációk a vegyületek sóira számított értékek. A gátló gyógyszerek hatásosságának ellenőrzése az agonistára jellemzőnek tartott reakció hiányának, vagy a „megfordított hatások” megfigyelésén alapult.

9. Keringési változók

A perctérfogat szervfrakciója a szerv radioaktivitásának és az egész test radioaktivitásának hányadosa, amelyet %-ban adtunk meg. A perctérfogat, a perctérfogat szervfrakciója és a szerv súlya ismeretében a 100 g súlyú szerv

nutritív véráramlását számítottuk. A közepes vérnyomás és a szerváramlások ismeretében a szervek (nutritív) keringési ellenállását határoztuk meg. Számításainknál feltételeztük, hogy a centralis vénás nyomás 0 Hgmm. Az alkalmazott módszerrel a kettős keringésű szervek (tüdő és máj) vérellátása nem vizsgálható (Takács és mtsai 1964).

10. Biometriai analízis

Az egyes kísérletsorozatokban a kezeletlen és kezelt normál, valamint a tumoros csoportokat Student-féle 2 mintás t -teszttel; ha a varianciák különböztek (F -teszt), d -teszttel hasonlítottuk össze.

A tumoros patkányok adatainak felhasználásával a növekvő tumorsúly függvényében a tumorok egyes szervekben előidézett keringési változásait regresszió analízissel vizsgáltuk. A regressziós egyenletek összehasonlításakor a regressziós koeficiensok és a szabad tagok eltérését vizsgáltuk. Meghatároztuk továbbá azon x_i határértékeket, amelyek között, vagy kívül, az ugyanazon x_i értékhez tartozó, a két regressziós egyenletből számított y_j értékek $p = 0.05$ szignifikancia szinten különböznek. Egyes esetekben ábráinkat egyszerűsítendő, linearis függvénytranszformációt alkalmaztunk abból a célból, hogy a regressziós egyenesek egy tetszőlegesen választott értéknél közös pontban metszék az ordinátát. A függvénytranszformáció lényege: a regressziós koefficienst a választott metszéspont és a regressziós egyenlet szabad tagjának hányadosával szoroztuk meg.

A biometriai analízist (Snedecor és Cochran 1967, Hajtman 1968, Armitage 1971, Sváb 1973) kis digitalis számítógépen végeztük.

Eredmények és megbeszélés

Az eredmények részletes ismertetése meghaladja a közlemény kereteit; ezért csak a legfontosabbnak tartott változásokat foglaljuk össze.

I. A tumor nagyvérköri keringési hatásai

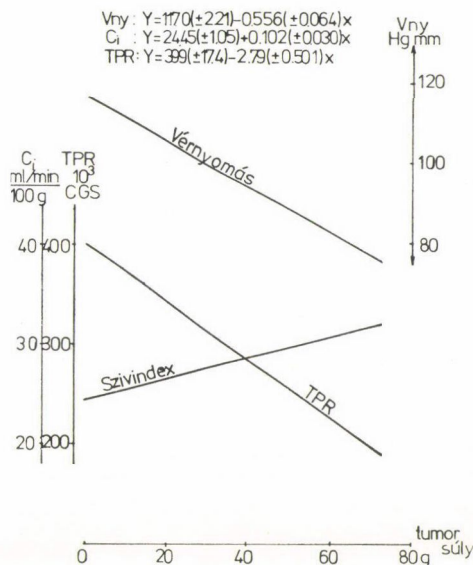
A tumor transzplantált állatok nagyvérköri keringésében mélyreható változások következnek be. A tumor növekedésével (0.39—84.0 g) arányosan nőtt a szívindex, csökkent a vérnyomás és a TPR (1. ábra).

A tumoros patkányokban a szervek keringését — a vese és a myocardium kivételével — a véráramlás jelentős fokozódása és valamennyi szerv keringési ellenállásának csökkenése jellemezte. A kezeletlen normál állatokhoz hasonlítva a tumoros állatokban a 100 g szervsúlyra számított véráramlásérték átlagban 35—64 %-kal magasabb volt a bélben, bőrben, a „többi”ben és a lépben; a

vizsgált szervek keringési ellenállása átlagban 29—51 %-kal csökkent (2. és 3. ábra).

Meghatároztuk a haematocrit értékeket a tumor implantálása után 7—13—20 nappal. A haematocrit érték ($n = 21$) a kontroll 47.1 ± 0.59 %-ról 31.0 ± 0.52 %-ra csökkent (4. ábra).

A tumoros-anaemia megszüntetése céljából vörösvértest-transzfúziókat alkalmaztunk. A tumoros transzfundált csoportban a hematocrit értékek nem



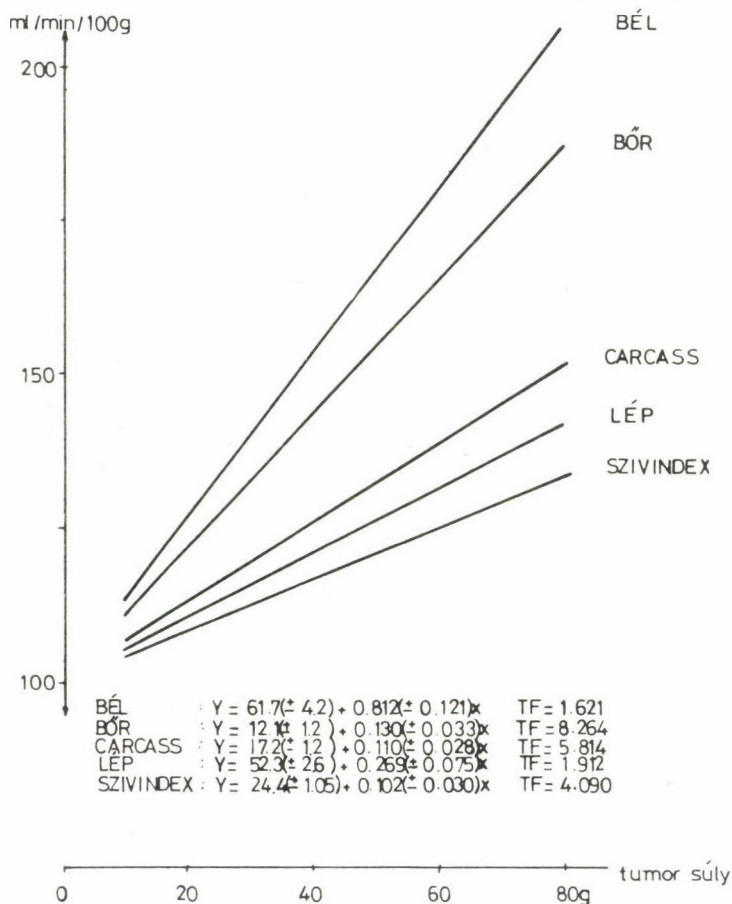
1. ábra Szívindex, vérnyomás és TPR változások a tumor súlyának függvényében

különböztek a normál kezeletlen állatokhoz hasonlítva, azonban a TPR értéke a tumoros csoportban alacsonyabb volt (5. ábra).

A TPR változások oka tehát kizárólag az anaemia nem lehet, bár a vörösvértest transzfúzió (a kontroll tumoros csoporthoz hasonlítva) a TPR-t valamelyest növelte.

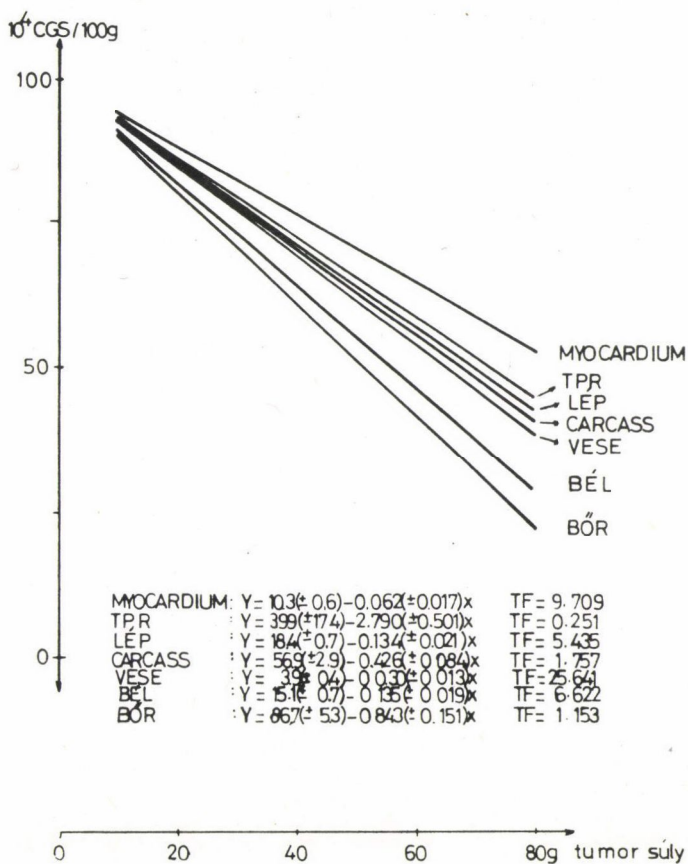
Az alfa adrenerg receptorok (phenylephrin) és a beta receptorok stimulációjának (isoproterenol) TPR hatásait a log-dózis hatás összefüggésekben a 6. ábrán mutatjuk be. Phenylephrin hatására a normál (N) és a tumoros (Tu) állatokban az egész test keringési ellenállása egyaránt fokozódott; a regressziós egyenesek párhuzamosak és különböznek. A tumoros állatokban a phenylephrin — Wilder (1967) „kezdeti érték törvényének” megfelelően — a dózissal arányos, intenzívebb vasoconstrictiot hozott létre, mint a normál állatokban. A normál állatokban — az irodalmi adatokkal egybehangzóan — isoproterenol a TPR értékeket csökkentette; ezzel szemben a tumoros állatokban még az alkalmazott legnagyobb dózisú isoproterenol infúzió sem befolyásolta.

Úgy látszik, hogy a tumoros állatok nagyvérköri keringése (TPR) alfa adrenerg receptorok ingerlésére fokozottan, beta adrenerg agonistára kevésbé érzékeny, mint a normál állatok. E megállapításunkkal összhangban vannak a receptorgátló szerekkel végzett kísérletek eredményei is.

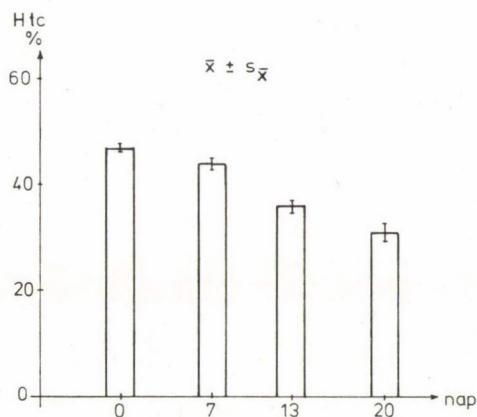


2. ábra A szervek véráramlásának (normalizált) változása a tumor súly függvényében

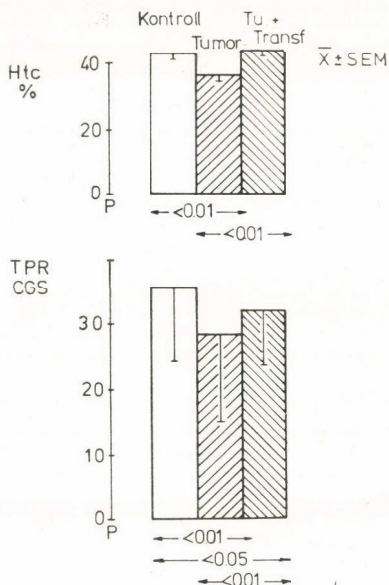
A 70 Hgmm-re, illetve a 40 Hgmm-re véreztetett tumoros állatok TPR változásait a 7. ábrán tüntettük fel. A kezeletlen és a 70 Hgmm-re véreztetett csoportban a TPR a tumor súlygyarapodásával arányosan csökkent. A 40 Hgmm-re véreztetett tumoros állatainkban a TPR korrelálatlan volt a tumor súllyal. Úgy tűnik, hogy a véreztetés hatására az egész test keringési ellenállás növekedés a 70 Hgmm-re véreztetett csoportban csak a kis súlyú tumoroknál



3. ábra A szervek keringési ellenállásának (normalizált) változása a tumor súly függvényében

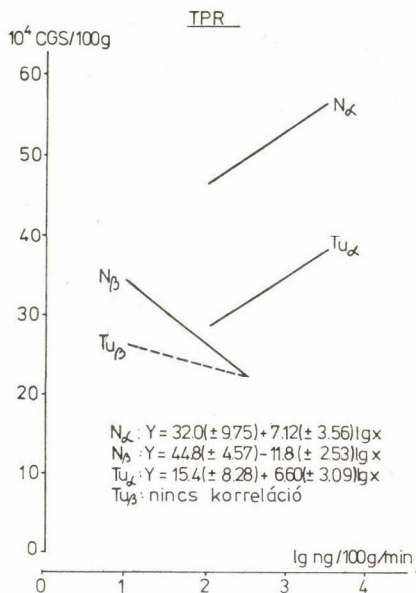


4. ábra A Guérin carcinomas patkányok haematocrit értékei

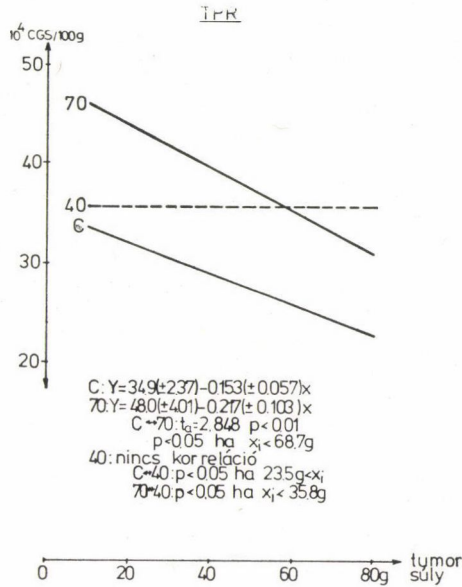


5. ábra Vörösvértest transzfúzió hatása tumoros patkányok teljes peripherias ellenállására

jön létre, míg a 40 Hgmm-re véreztetett csoportban a 23.5 g-nál súlyosabb tumoroknál figyelhető meg. A véreztetett csoportokban talált TPR értékek nem különböztek, ha a tumor súlya már elérte a 35.8 g-ot.



6. ábra Phenylephrin és isoproterenol hatása a TPR-re (dózis-hatás összefüggések)



7. ábra TPR változások véreztetett állatokban a tumor súly függvényében

Véreztetési hypotenzióban a perctérfogat redistribúciója alakul ki: a perctérfogat vese és bőr frakciója csökken, az agy, a szív és a „többi” frakciója növekszik (Sapirstein és mtsai 1960, Takács és mtsai 1962). A perctérfogat frakciók ezen változásai mind a normál, mind a tumoros állatokban megtalálhatók (8. ábra).

PERCTÉRFOGAT FRACTIO VÁLTOZÁSOK
VÉREZTETÉSES HYPOTENSIÓBAN

	Normal		Tumoros	
	70	40	70	40
AGY	↑	↑	↑	↑
SZIV	↑	↑	↑	↑
VESE	↓	↓	↓	↓
BÉL		↑		↑
LÉP	↓	↓		
BŐR	↓		↓	↓
CARCASS		↑	↑	↑

A saját kontrolltól való eltérés ($p < 0.05$)
 ↑ = növekedés
 ↓ = csökkenés

8. ábra Perctérfogat frakciók változása véreztetett normál és tumoros patkányokon

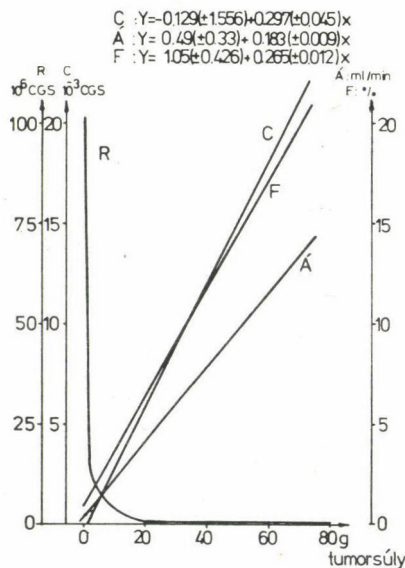
A változások iránya mindkét csoportban (normál és tumoros) — lép frakció kivételével — megegyezett. Hasonlóképpen, a keringési ellenállás változások aránya a carotis sinus hypertenzív reflex alatt sem különbözött minőségileg a normál és a tumoros csoportokban.

Összefoglalva: a tumor növekedése a perctérfogat és a szervek vérkeringésének emelkedésével, valamint a megfelelő érterületek ellenállásának csökkenésével jár együtt. Az általános értágulat oka részben az anaemia, részben az alfa adrenerg tónus csökkenése, illetve a beta adrenerg receptorok aktivitásának fokozódása lehet. A reflexes adaptáció a tumoros állatokban minőségileg nem különbözik a normál állatoktól.

II. A Guérin carcinoma keringése

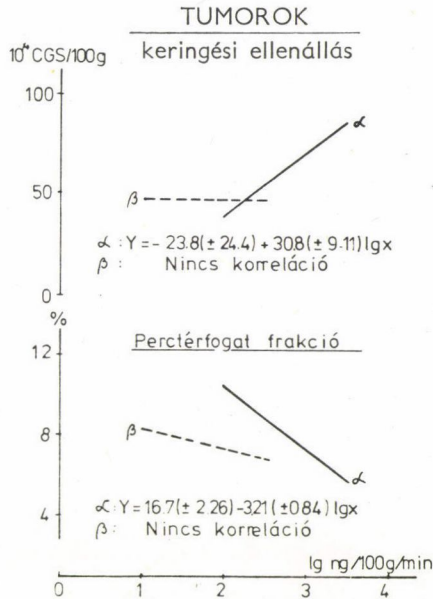
Nem találtunk szignifikáns korrelációt a tumor súlya és a súlyegységre számított véráramlás értékek között: a legkisebb és a legnagyobb tumor 100 g súlyra számított véráramlási értékei nem tértek el. Rogers és mtsai (1969) hasonló megfigyelést tettek hörsög egyik amelanotikus melanoma tumortörzsében.

A Guérin carcinoma vérellátását (19.6 ml/min/100g) az irodalomban található más adatokkal összehasonlítani a hystologiai és species eltérések miatt, illetve a necrosis nagysága miatt igen nehéz. Hörsögben az amelanotikus melanoma tömegegységre számított véráramlása kb 2—5-ször nagyobb, mint a bőr



9. ábra A Guérin carcinoma nem súlystandardizált véráramlása (Á), keringési ellenállása (R), conductantiája (C) és perctérfogat frakciója (F) a tumor súly függvényében

és 3—10-szer nagyobb, mint az izom véráramlása (*Edlich és mtsai 1966*). Ugyancsak hőrsög másik amelanotikus melanoma törzsének (*Rogers és mtsai 1969*) tömegegységre számított véráramlása (27 ml/min/100g) a bőr tömegegységre számított véráramlásával kb megegyezett és kb 2—3-szorosa volt az izom véráramlásának. Hystologiailag különböző experimentalis patkány tumorok véráramlása 4—8 ml/min/100g-ra becsülhető (*Gullino és Grantham 1961, Gump és White 1968*).



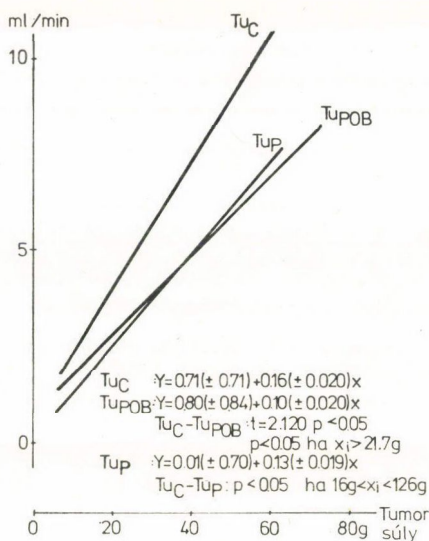
10. ábra Phenylephrin és isoproterenol hatása a tumor keringési ellenállására és perctérfogat frakciójára (dózis-hatás összefüggések)

A Guérin carcinoma gyarapodásával a tumor teljes (nem súlystandardizált) véráramlása, conductanciája és perctérfogat frakciója mutatott szignifikáns korrelációt (9. ábra). Az ellenállás változások nem írhatók le lineáris egyenlet segítségével. Ha az ellenállás helyett az ellenállás reciprokát, a conductantiát számoltuk, lineáris összefüggést kaptunk.

Az alfa, illetve a beta adrenerg stimuláció log-dózis — tumor ellenállás összefüggéseit mutatja 10. ábra: phenylephrin kifejezetten fokozta a Guérin carcinoma keringési ellenállását. Isoproterenol infúzió után nem tértek el az értékek a kezeletlen állatok értékeitől.

A receptor gátlókkal történt előkezelések után (phenoxybenzamin vagy propranolol) a Guérin carcinoma véráramlása egyaránt csökkent (11. ábra). A 38.5 g-nál nagyobb tumorokban a phenoxybenzamin vagy propranolol előkezelés a keringési vezetőképességet csökkentette (12. ábra). A tumorok con-

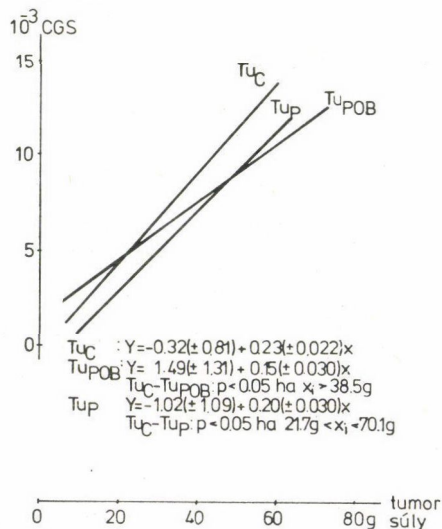
TUMOR VÉRÁRMLÁS



11. ábra Phenoxybenzamin és propranolol hatása a Guérin carcinoma nem súlystandardizált véráramlására a tumor súly függvényében

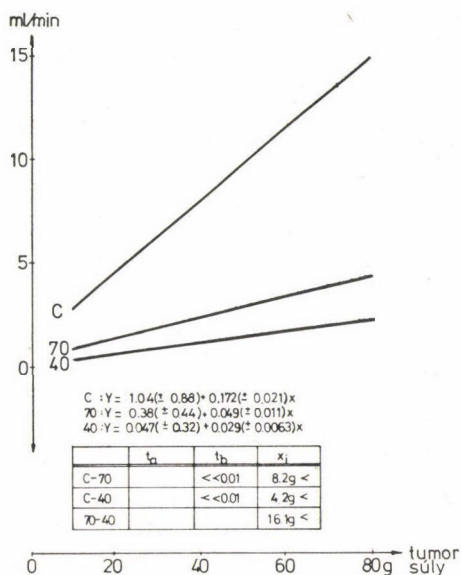
ductantiájának meghatározásában a beta adrenerg receptorok szerepére utal a propranolol gátlás hatása, míg a phenoxybenzamin kezelés hatását másodlagosnak, a csökkent vérnyomás következményének tartjuk.

TUMOR CONDUCTANTIA



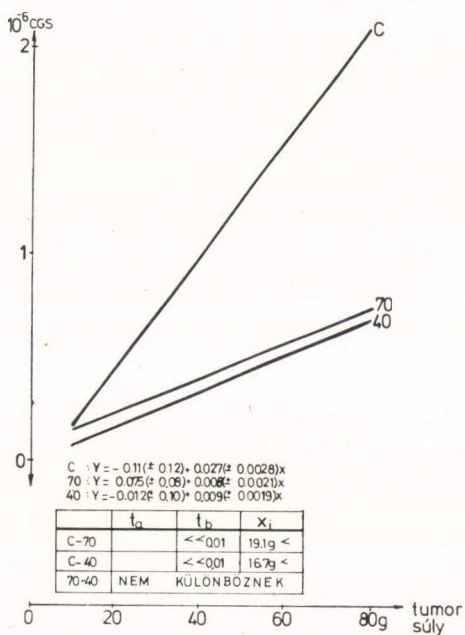
12. ábra Phenoxybenzamin és propranolol hatása a Guérin carcinoma nem súlystandardizált keringési vezetőképességére a tumor súly függvényében

TUMOROK VÉRÁRAMLÁSA



13. ábra Tumorok súlystandardizált véráramlása véreztetési hypotenzióban a tumor súly függvényében

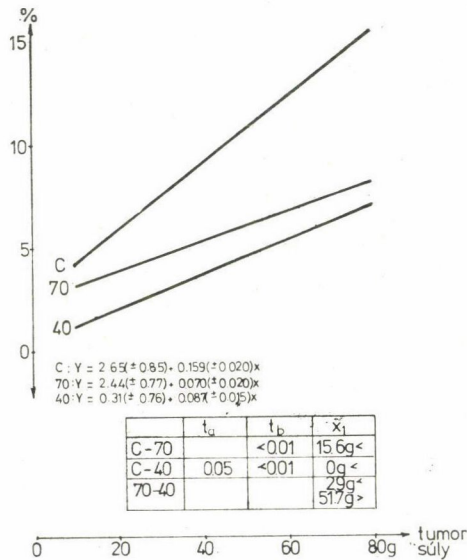
TUMOROK CONDUCTANTIÁJA



14. ábra Tumorok nem súlystandardizált keringési vezetőképessége véreztetési hypotenzióban a tumor súly függvényében

A tumorok teljes véráramlása a kontroll és véreztetett csoportokban a tumor súlyával arányosan nőtt (13. ábra). Véreztetés hatására azonban a nagyobb súlyú tumorok nutritív véráramlása arányosan kisebb volt (a regressziós koefficiensek eltértek). A tumorok conductantiaja a kontroll és véreztetett csoportokban a tumor súllyal arányosan fokozódott (14. ábra). Véreztetés hatására a nagyobb súlyú tumorok vezetőképessége nagyobb mértékben csökkent mint a kisebb súlyú tumorok vezetőképessége. Úgy tűnik, hogy 70 Hgmm-es vérnyomás mellett a Guérin carcinoma ereinek keringési vezetőképessége minimumra süllyed.

TUMOROK PERCTÉRFOGAT FRAKCIÓJA



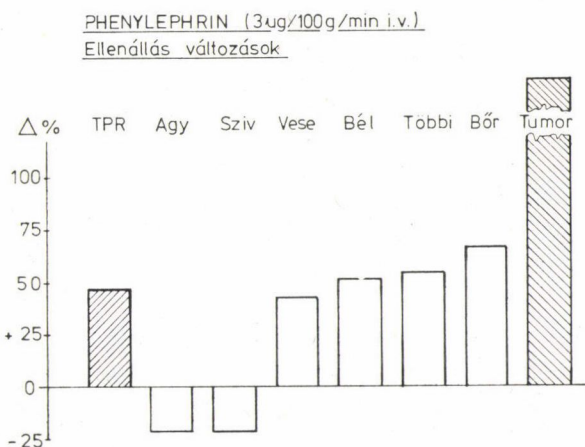
15. ábra Tumorok perctérfogat frakciója véreztetési hypotenzióban a tumor súly függvényében

Véreztetés következtében a nagyobb súlyú tumorok perctérfogat frakciói a tumor súllyal arányosan kisebbek voltak, mint a kezeletlen állatokban (15. ábra).

Összefoglalva: Kísérleteinkben a Guérin carcinoma vérrellátása alacsonyabb volt a vázizomzat véráramlásánál és kb. megegyezett a bőr véráramlásával. A Guérin carcinoma tehát az alacsony vérrellátású „szervek” közé sorolható. A növekvő Guérin carcinoma azonban még így is a perctérfogat egyre jelentősebb részét veszi fel: a tumor vérrellátása szélső esetben a perctérfogat 25 %-át is elérheti.

A Guérin carcinoma erei alfa adrenerg stimulációra kifejezetten érzékenyek, míg a beta receptor stimulációra alig, vagy egyáltalán nem válaszolnak.

Az alfa és a beta adrenerg receptorok gátlása a tumor erek conductantiáját csökkenti. Sympathicus vasomotor aktiváció (carotis sinus hypertenzív reflex, véreztetés) a tumor erek keringési ellenállását fokozza. Kísérleti eredményeink összhangban állnak azzal a hypothezissel, hogy a tumor növekedése idején a tumor erekben egyre kifejezettebb béta jellegű tónus alakul ki.



16. ábra Phenylephrin hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Az oszlopok a kezelt és a kezeletlen tumoros csoportok azonos keringési parametereinek középértékei közötti %-os eltérését jelölik. Az első oszlop a TPR változást mutatja. Ezután a szerveket rangsorolva tüntetjük fel úgy, hogy a TPR után a legkisebb változás, az ábra jobb oldalán a legkifejezettebb változás (vasoconstrictio) látható

III. A tumor és a szervek keringési kölcsönhatásai

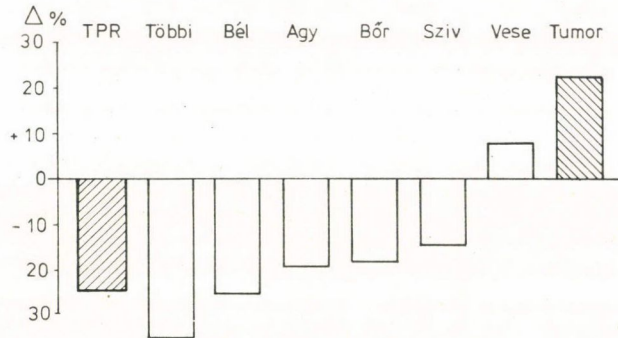
A következő ábrákon a tumor és a különböző szervek keringési ellenállásának viszonylagos alakulását mutatjuk be. Az első oszlop mindig a TPR-re vonatkozik; ezután következnek a szervek a változás mértéke szerint rangsorolva. Az ábra jobb oldalán, a szélső helyen mindig az a szerv található, amelynek keringési ellenállása az adott beavatkozás következtében a leginkább fokozódott, tehát ahol a legkifejezettebb volt a constrictio.

Phenylephrin (3 μ g/100g/min i.v.) a TPR-t kb. 50 %-kal fokozta (16. ábra). A tumor erek keringési ellenállása a szervekénél kifejezettebben növekedett (kb 150 %).

Phenoxybenzamin előkezelés után a TPR és a legtöbb szerv keringési ellenállása csökkent (17. ábra). A tumorokban a rezisztencia fokozódott; ez feltevésünk szerint passzív jelenség és a vérnyomás-süllyedésre vezethető vissza.

A beta adrenerg receptorok stimulálása (isoproterenol infúzió, 0.1 μ g/100g/min, i.v.) általános vasodilatációt és vérnyomáscsökkenést okozott. Ki-

PHENOXYBENZAMIN (1mg/100g i.v.)
Ellenállás változások



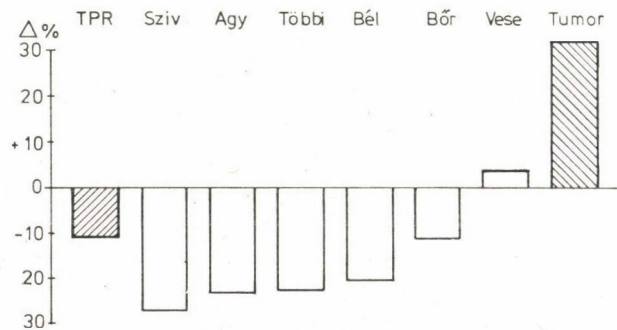
17. ábra Phenoxybenzamin hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Jelölés, mint a 16. ábrán.

zárólag a tumor ereinek ellenállása fokozódott (18. ábra). Az ellenállásnövekedést itt is másodlagosnak tartjuk és a vérnyomás csökkenésének tulajdonítjuk.

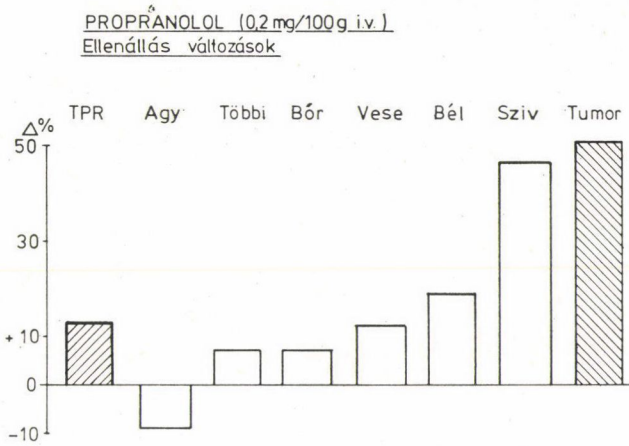
Propranolol adagolása után a szervekben általában nem tapasztaltunk jelentős ellenállás-változásokat; a myocardium és a tumor ereiben vasoconstrictio volt megfigyelhető (19. ábra). Előbbi a myocardialis depressio következménye lehet, (Davis és mtsai 1969, Whitsitt és Lucchesi 1967), utóbbi a beta adrenerg tónus felfüggesztésével magyarázható.

A carotis sinus hypertenzív reflex hatására számos szervben észleltünk vasoconstrictiot; a legintenzívebb hatás a tumor és a bőr ereiben mutatkozott (20. ábra).

ISOPROTERENOL (0,1mg/100g/min i.v.)
Ellenállás változások

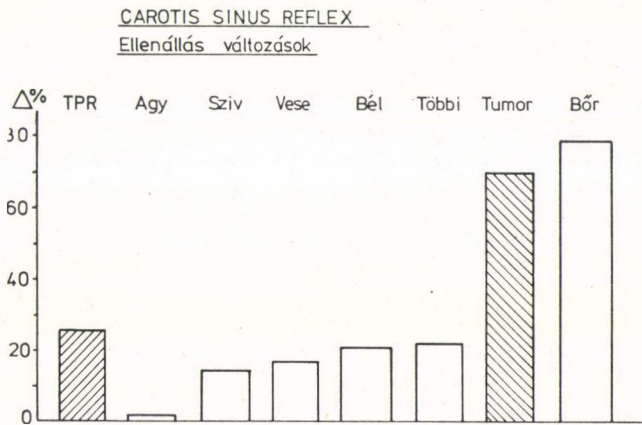


18. ábra Isoproterenol infúzió hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Jelölések, mint a 16. ábrán



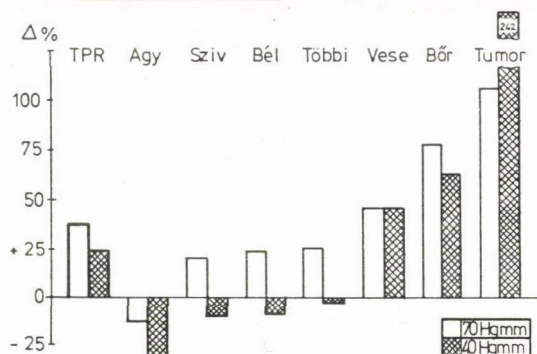
19. ábra Propranolol hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Jelölés, mint a 16. ábrán

Véreztetés után a TPR mindkét csoportban magasabbá vált. Ez elsősorban a vese, a bőr és a tumor ereinek vasoconstrictiójára vezethető vissza. A tumor erek ellenállásának fokozódása a másik két szervben észlelhető eltéréseket jelentősen meghaladta (21. ábra). A különböző irányú és mértékű rezisztenciaváltozás eredménye a — jól ismert (*Sapirstein* 1958, *Sapirstein* és *mtsai* 1960, *Takács* és *mtsai* 1962) — véreztetéses perctérfogat redistribúció. Ez a perctérfogat új elosztását jelenti, amelynek során egyes szervek (agy, coronariák, bél, „többi”) perctérfogat frakciója nő, másoké (vese, bőr) kisebbé válik. Útób-
biak közé tartozik a perctérfogat tumor frakciója is (22. ábra).



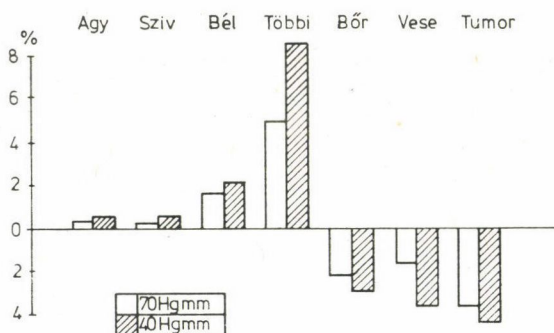
20. ábra Carotis sinus reflex hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Jelölés, mint a 16. ábrán

VÉREZTETÉSES HYPOTENSIO
Ellenállás változások



21. ábra Véreztetés hatása a szervek keringési ellenállására Guérin carcinomás patkányokban. Jelölés, mint a 16. ábrán

VÉREZTETÉSES HYPOTENSIO
Perctérfogat szervfrakcióinak változása



22. ábra A szervek perctérfogat frakcióinak változása véreztetett Guérin carcinomás patkányokban. Jelölés, mint a 16. ábrán

Összefoglalva: Kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy a tumor ereinek gyakorlatilag egyetlen válasz-mintázata lehetséges, és ez mindig a rezisztencia emelkedése, az aktív vagy passzív vasoconstrictio. Előbbi esetben a tumor keringése jelentősen hozzájárulhat a keringési homeostasis megőrzéséhez.

Összefoglalás

Guérin carcinomás patkányokban receptor-stimuláló (phenylephrin, isoproterenol), receptor-gátló előkezelés (phenoxybenzamin, propranolol), véreztetéses hypotenzió és carotis sinus hypertenzív reflex hatását vizsgálták a nagyvérköri keringéseloszlásra *Sapirstein* izotóp indikátor frakcionálási módszerével.

A tumor növekedése a szívindex és a szervek véráramlásának emelkedésével, valamint a megfelelő ellenállások csökkenésével jár együtt. Az általános értágulat oka részben a tumoros-anaemia, részben az alfa adrenerg értónus csökkenése, illetve a beta receptorok aktivitásának fokozódása lehet. A reflexes adaptatio a tumoros állatokban minőségileg nem különbözött a normál állatoktól.

Eredményeik arra utalnak, hogy a tumor ereinek gyakorlatilag egyetlen válasz-mintázata lehet: ez mindig rezisztencia emelkedés, aktív vagy passzív (a vérnyomás csökkenése okozta) vasoconstrictio. Előbbi esetben a tumor keringése jelentősen hozzájárulhat a keringési homeostasis megőrzéséhez.

Hálánkat fejezzük ki Németh László dr-nak (Orsz. Onkológiai Intézet) a Guérin-carcinoma rendelkezésünkre bocsátásáért.

Köszönetet mondunk Albert Karola, Vajda Dezsőné, Karai Antal és Szarvassy Imre asszisztenseknek szorgalmas munkájukért és értékes segítségükért.

IRODALOM

- Armitage, P.*: Statistical Methods in Medical Research. Blackwell Sci. Publ. Oxford-Edinburgh, 1971.
- Davis, W.G., D.C. MacDonald, és D.F.J. Mason*: Br. J. Pharmacol **37**, 338 (1969).
- Edlich, R.F., W. Rogers, C.V. DeWhazo, és J.B. Aust*: Cancer. Res. **26**, 1420 (1966).
- Gullino, P.M., és F.H. Grantham*: J. Natl. Cancer Inst. **28**, 211 (1962).
- Gump, F.E., és R.L. White*: Cancer. **21**, 871 (1968).
- Hajtman B.*: Bevezetés a matematikai statisztikába. Akadémiai Kiadó, Budapest (1968).
- Oberling, Ch.M., M. Guérin, és P. Guérin*: Bull. Canc **22**, 606 (1933).
- Rogers, W., R.F. Edlich, és J.B. Aust*: Angiology **20**, 374 (1969).
- Sapirstein, L.A.*: Circulat. Res. **4**, 689 (1956).
- Sapirstein, L.A.*: Amer. J. Physiol **193**, 161 (1958).
- Sapirstein, L.A., E.H. Sapirstein, és A. Bredemeyer*: Circulat. Res. **8**, 135 (1960).
- Snedecor, G.W. és W.G. Cochran*: Statistical Methods Sixth Ed. The Iowa State Univ. Press. (1967).
- Sváb J.*: Biometriai módszerek a kutatásban. 2. kiadás. Mezőgazdasági Kiadó Budapest (1973).
- Takács, L., K. Kállay és J.H. Skolnik*: Circulat. Res. **10**, 753 (1962).
- Takács, L., K. Kállay és A. Karai*: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **25**, 389 (1964).
- Takács L., Debreczeni L., és Farsang Cs.*: Orvosi Hetilap. **115**, 2374 (1974).
- Takács, L., L.A. Debreczeni és Cs. Farsang*: J. Appl. Physiol. **38**, 696 (1975).
- Whitsitt, L.S. és B.R. Lucchesi*: Circulat. Res. **21**, 305 (1967).
- Wilder, J.*: Stimulus and response: the law of initial value. Wright, Bristol (1967).
- Zairelli, G.D. és J.F. Fowler*: Cancer Res. **34**, 1451 (1974).