

## Az állatkísérletek elméleti háttere és jelentősége. Állatmodellek az orvosbiológiai kutatásokban (Boros Mihály)

### I. Bevezetés - általános háttér

„A tudomány nem próbál magyarázni, alig is próbál interpretálni, a tudomány főként modelleket állít fel.” (Neumann János)

#### 1. A tudományos módszer

Bevezetésül ismertetni kell a tudományos módszer fogalmát és kapcsolatát a kísérletekkel, ezen belül az állatkísérletekkel. Leegyszerűsítve azt mondhatjuk, hogy a *tudományos módszer* az igaz és a hamis állítások elkülönítésére szolgáló eszköz, olyan eljárás, ami több, egymásra épülő, egymásból következő lépcsőfokból, folyamatból áll. A kiindulópontunk mindig egy adott kérdés megfogalmazása: mit tudunk, és mit akarunk megtudni? A helyes kérdésfeltevés rendkívül fontos, mivel a legtökéletesebbnek hitt módszer sem ér sokat, ha helytelenül feltett kérdésre keressük a választ. Fontos az is, hogy úgy fogalmazzuk meg kérdésünket, hogy mások eredményeit is összegezze - az ismétlések csakis így lesznek elkerülhetők.

A következő lépés a hipotézis felállítása, majd ennek alapján (vagyis a hipotézis által meghatározott szempontok szerint) javaslatot teszünk a kérdés megválaszolására, azaz *megkíséreljük* a megoldást. A kísérleti-tapasztalati ellenőrzést az új adatok összegzése, a kapott eredmények elemzése, próbája, mérlegelése követi, s mindezek alapján hipotézisünk igaznak, vagy hamisnak bizonyulhat. Ha hamis, akkor elvetjük. Az új, vagy módosított hipotézis után újabb vizsgálatok következnek. Végül az immár helyesnek tartott adatot, információt, felismerést átadjuk másoknak<sup>1</sup>. A hipotézis alapú kutatás alatt megtett gondolati utat tehát a megfigyelés → hipotézis → predikció → tesztelés → elfogadás/elvetés → újabb megfigyelés állomásokkal lehet leginkább jellemezni.

A tudomány a *parszimónia*<sup>2</sup> kritériumát (lásd később is) használja a hipotézisek értékelésére. Követelmény, hogy az elmélet lehetőleg minél kevesebb feltevésre (fogalomra) épüljön, azaz elméletünk ne tartalmazzon több dolgot, mint amennyi feltétlenül szükséges. Célszerű tehát az egyszerűbb hipotézist választani. Nem lehet azt állítani, hogy mindig ez lesz a helyes, csupán arról van szó, hogy ésszerűbb előbb az egyszerűbbet megvizsgálni, igazolni, vagy elvetni. Nagyon fontos további kitétel, hogy hipotézisünk csakis ellenőrizhető lehet. A tudományos elméletek és hipotézisek fontos tulajdonsága a cáfolhatóság, ami annyit jelent, hogy kell lennie olyan kísérletnek vagy felfedezésnek, ami be tudná bizonyítani, ha az elméletünk hamis. A gyakorlat azt mutatja, hogy egy hipotézis sokkal gyakrabban lesz elvethető, mint megerősíthető.

#### 2. A modell

A továbbiakban a modellezéssel és a modellezés alapfogalmaival kell foglalkozni. A tudományos módszer alkalmazásakor használt *'modell'* a világ leírásának, megértésének az eszköze, a világra vonatkozó ismereteinknek kifejezője. A modell egy valóságos rendszer egyszerűsített, a vizsgálat szempontjából lényegi tulajdonságait kiemelő mása, és célja a valóság élethű ábrázolása. A modellt összevetjük a forrásául szolgáló valóságos jelenséggel, vagyis *kísérletek* útján végzünk megfigyeléseket. Ezekből a kísérletekből a modell használhatóságára is következtethetünk. Ebből az következik, hogy a modell legfontosabb jellemzője a *'jóság'*.

További fontos jellemző, hogy a modellel *méréseket* lehessen végezni. Definíció szerint a mérés valamilyen mennyiség meghatározása céljából alkalmazott műveletsor; számok hozzárendelése fizikai sajátságokhoz. A mérés az ismeretszerzés legalapvetőbb

módszere, minden egzaktságra törekvő tudományterület a modelleken vagy a természet jelenségein végzett mérésekre épít.

A modellalkotás általános érvényű elve a szeparáció (ugyanis a modellezendő rendszert vagy jelenséget el kell különíteni a külső világtól); a szelekció (azaz a modellezés során a megvalósítandó cél szempontjából szelektálni kell a kölcsönhatások között); és a gazdaságosság (a modellnek, a vizsgálat célkitűzésének megfelelően, a lehetőségek közül a legegyszerűbbnek kell lennie. Itt említhetjük újra Occam borotváját: "*entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*", azaz szükségtelenül ne szaporítsuk a dolgokat)<sup>2</sup>. A szeparáció és a szelekció elvéből adódóan a modell mindig egyszerűsített, valamennyire hibás képe a valóságnak. Szeparáció és szelekció nélkül azonban elképzelhetetlen a modellalkotás.

A kísérletes vizsgálatok célja tehát a jelenség olyan modelljének felállítása, mely utánozni képes a jelenség tényleges lefolyását. A modell felállításához szükséges információk forrásai alapján *a priori* vagy *a posteriori* ismeretekkel rendelkezünk. Az *a priori* ismeretek a modellezendő jelenségre vonatkozó, a vizsgálat megkezdésekor rendelkezésre álló ismeretek összessége; az *a posteriori* ismeretek a modellezési eljárás befejezésével rendelkezésünkre álló ismeretek (vagyis az előzetes ismeretek és a jelenség megfigyelése során nyert információk összessége). A deduktív modellalkotás kizárólag *a priori* ismereteket használ; általános érvényű törvényszerűségekből kiindulva, természettudományos ismeretanyagra támaszkodva, egy konkrét, ismert jelenség leírására törekszik. Az induktív modellalkotás kizárólag kísérleti adatokra épít; a kísérletek során végzett megfigyelések információt tartalmaznak a jelenség és annak környezete között érvényesülő kölcsönhatásokról, azaz a rendszer bemenő és kimenő jeleiről.

A modellalkotás számos hiba forrása lehet. Ha egy komplex kérdés megközelítéséhez egyszerűsített modelleket alkotunk, számos fontos tényezőt kell elhanyagolni a probléma tanulmányozhatóságának érdekében. Ez természetes és ésszerű megközelítési mód, de a kapott eredmények extrapolálásakor nagyfokú óvatosság szükséges; ilyen esetekben nem szabad általánosítani, generalizálni, és megfedkezni a modellalkotáskor elhanyagolt tényezőkről. Ilyen modellekre példa az *in vitro* kísérlet, melyek érvényessége *in vivo* nem mindig egyértelmű, és hasonlóképpen, a különböző élőlényekben kapott eredmények átvitele egyik fajról a másikra (így az emberre) sem lehet teljesen magától értetődő, vagy zökkenőmentes.

### 3. Modellek az orvos-biológiai gyakorlatban



Az orvosi, orvos-biológiai kutatásokban a tudományos módszer - és ennek részeként a modellalkotás - ma általános érvényű. A modellalkotás két alapvető formája az *in vitro* (mesterséges környezetben, szó szerint „üvegben” vagy lombikban)<sup>3</sup> és az *in vivo* (szó szerint „élőben” vagyis magában az élő szervezetben) kialakított modell. Ma az orvostudományban leggyakrabban alkalmazott *in vitro* modellek közé az alábbiak tartoznak:

- Egész szerv perfúziója (pl. izolált, perfundált szív, az ún. Langendorff-féle preparátum),
- Szövet szuperfúzió,
- Primer sejtenyészet vizsgálata,
- Immortalizált sejtvonalak,
- Szubcelluláris vizsgálatok,
- Molekuláris vizsgálatok, gén, protein expresszió meghatározások.

Az orvostudományban alkalmazott *in vitro* modellek döntő többsége *ex vivo* (azaz „élőből származó”) rendszer (sejt, szövet vagy szerv) és további alcsoportot jelent a számítógépes, adatbázisokra építő „*in silico*” modellalkotás. Fontos, hogy ezek a modellek tökéletesen alkalmasak számos orvosi-biológia kérdés megválaszolására, és értékes adatokat

szolgáltathatnak. Ugyanakkor jellegéből következően nem biztos, hogy a modell pontosan reflektálja az élő, integratív természetet.

Az *in vivo* (élőben) modellek közé emberi (humán) és nem humán (pl. állati) vizsgálati elrendezések tartoznak. A jogi, etikai, stb. kérdésektől eltekintve, a humán modell legfontosabb technikai hátránya, hogy általában nem lehet invazív, és a rendelkezésre álló háttér információ minősége és mennyisége is kérdéses. A nem humán *in vivo* modellek, vizsgálati összeállítások a fenti problémákat megoldják, de az eltérő méretek és a különböző fajok különböző genetikai háttere (ld. később) számos problémát okozhat - vagyis nem biztos, hogy az eredmények alkalmazhatók (vonakoztathatók) lesznek a humán esetekre.

Az *in vivo* alkalmazás időbeli lefutása alapján akut (rövid távú) és időben elhúzódó (krónikus) modellről, vagy vizsgálatról beszélünk. E kísérleti modellek végpontja általában különböző, akut modell esetén általában 24 órán belül, vagy legkésőbb az altatás végén befejeződik a vizsgálat, míg krónikus esetben pl. az ébredést követően tovább folytatódik. Akut modellek esetén az altatás (anaesthesia) hatása mindig kérdéses, és a beavatkozás miatt lényeges eltérések lehetségesek a normális, élettani helyzettől. A krónikus modellek legfontosabb problémáit a tartósan beültetett idegentestek, eszközök, katéterek, stb. hatásai jelenthetik.

A humán modelleket, vagyis a tudományos módszer alkalmazását a klinikumban az úttörő Nürnbergi Kódex (1947) és az Orvosok Világszövetsége (WMA) által elfogadott és többször módosított Helsinki Nyilatkozat (1964, 1975) szabályozta, amelyek elsőként rendelkeztek az emberi alanyon végzett orvosi kutatásokról. Ezek alapján az általánosan érvényes alapelvek (melyek közvetve az állatkísérletekre is vonatkozathatók) a következőkben foglalhatók össze:

- A kutatás feleljen meg az általánosan elfogadott tudományos elveknek.
- A kutatás alapuljon a tudományos irodalom alapos ismeretén.
- A kutatást előzze meg laboratóriumi és állatkísérlet.
- A kutatást meg kell tervezni és világosan megfogalmazott protokoll szerint kell eljárni.

Összegezve az elmondottakat, csakis a fentiek figyelembevételével lehet feltenni a kérdést, hogy „*miért*” végez a tudomány állatkísérleteket. Az emberi szervezet megismerését, működési zavarainak befolyásolását célzó, vagyis az orvosi problémák esetleges megoldását jelentő hipotéziseket számos esetben nem lehet „*in vitro*” vagy humán „*in vivo*” modelleken (élő embereken) vizsgálni. Másképpen fogalmazva: az „*in vivo*” állati modellek nélkülözhetetlenek a mai orvostudományban és - valószínűleg - szükségesek a jövő tudományos fejlődéséhez is. Az *in vivo*, állati modellalkotás ma kiterjed az orvostudomány egészére és minden ágát, területét felöleli:

- Terápia: veszettség (az oltóanyag hatását elsősorban kutyákon és nyulakon vizsgálták); angolkór (kutya); lepra (tatu);
- Megelőzés: diftéria (ló); járványos gyermekbénulás (nyúl, majom); bárányhimlő (majom); kanyaró (majom);
- Felfedezés: inzulin (kutya); modern anaesthesia (kutya); genetika (egér, patkány);
- Fejlesztés: minimálisan invazív sebészet (disznó); nyitott szívműtét (kutya).

Természetesen az állati modellalkotásnak, vagyis az állatkísérletnek számos korlátja van. Ezek közül talán a legfontosabb, hogy az állati modellben kapott adatok nem minden esetben, vagy csak közvetve alkalmazhatók humán körülmények között. Az adatok relevanciája sokszor bizonytalan (kiragadott példa lehet az 50%-os halálos dózis (LD50) eltérő értékei állatokban és embereken) és a fajok közötti összehasonlíthatóság mindig kérdéses lesz. A speciesek között az eredmények használhatóságát befolyásoló, vagy kizáró genetikai különbségek lehetnek (pl. a theobromin toxikus lehet a kutyákra, a kortizon teratogén

egerekben, az inzulin toxikus lehet több állatban) - tehát minden esetben (az egyedi modellre vonatkoztatva) alapvető feladat annak a kérdésnek a tisztázása, hogy lehetséges-e az extrapoláció. Sok esetben ma már lehetséges az alternatív modellalkotás is (részletesen ld. később); ma minden kutatónak a „3 R” alapján<sup>4</sup>, vagyis a *refinement* (az állati fájdalom és szenvedés csökkentése), a *reduction* (a kísérletekben felhasznált állatok számának csökkentése a lehetőségek határáig) és a *replacement* (az állati modellek helyettesítése más modellekkel) elvei szerint kell megtalálni a legalkalmasabb megoldást, a legjobb modellt. A leghevesebb vita természetesen a helyettesítésről (*replacement*), annak mértékéről és feltételeiről szól. A szóba jövő lehetőségek az alábbiak lehetnek:

- (i) *Relatív helyettesítés* esetén olyan kísérletekről van szó, melyek teljesen megszüntetik az állati szenvedést, anélkül hogy mindez kizárná a vizsgálatok további folytatását (ez tulajdonképpen a tökéletes finomítás, az '*absolute refinement*').
- (ii) *Teljes helyettesítés* esetében olyan kísérleteket lehetne elvégezni, melyekhez nem szükséges állati eredetű biológiai anyag.

A fenti ponthoz tartozik pl. az információáramlás fokozásának szükségessége (vagyis pl. a szükségtelen ismétlések számának csökkentése) valamint az alábbi lehetőségek is:

- Számítógépes (*in silico*) rendszerek, matematikai modellezés alkalmazása,
- Fiziko-kémiai technikák alkalmazása (pl. a kemikáliák irritációs hatását előrejelző Eytex rendszer az ún. Draize teszt helyettesítésére),
- Alacsonyabb rendű élőlények (baktériumok, gombák, pl. az ún. Ames teszt) *in vitro* vizsgálatok (pl. sejt, szövet és szerv kultúrák) kiterjedtebb alkalmazása.
- Emberi vizsgálatok (pl. önkéntesek, populációk) alkalmazása,

### 3.1. Az állatkísérletes modellalkotás célja



Alapvető cél, szempont és igény, hogy világos következtetések levonására alkalmas, egyszerű modellekre van szükség:

- Magának a fajnak, reakcióinak tanulmányozása (pl. állatorvosi kutatás),
- Állati viselkedés kutatása,
- Nem gyógyszerészeti készítmények tesztelése (pl. toxicitási vizsgálatok),
- Gyógyszerek kipróbálása (pl. *in vivo* tesztek új gyógyszerek, vakcinák hatékonyságának kipróbálására, ún. fázis 2 vizsgálatok),
- Oktatási cél (pl. egyetemi hallgatók szakmai gyakorlatszerzése),
- Általános orvostudományi cél (pl. AIDS, rosszindulatú daganatok kialakulásának kutatása, xenotranszplantáció lehetősége). E kategóriában a legtöbb modell extrapolációs (állatot tanulmányozva, megfigyelve, a kapott eredményekből következtetve humán mechanizmusokra) és az alábbi csoportok egyikébe tartozik:
  - Terápiás célú “preklinikai” vizsgálatok,
  - Toxikológia modellek / beavatkozások biztonságának meghatározása,
  - Anatómiai, sebészeti kutatások,
  - Fertőzések és immunitás vizsgálata,
  - Daganatos mechanizmusok (kutatás, diagnózis) vizsgálata,
  - Viselkedés / pszichológia.
- Biológiai, nem közvetlenül orvosi célú kutatás. Ide tartozik az általános biológiai mechanizmusok tanulmányozása, következtetések humán biológiai mechanizmusokra, vagyis az alapkutatás. Az alapkutatási tevékenység főbb modell csoportja az alábbiak lehetnek:

- Leíró vizsgálatok (élettani, kórtani, etológiai, stb. modellek, melyeknél nincs hipotézis, vagyis nincs tervezhető kísérletes tevékenység - így a minőségbiztosítás nehéz).
- Válaszreakció valamilyen intervenciót követően (pl. élettani, kórtani, viselkedéstani, stb. modellek, melyeknél a kísérleti tervezés meghatározó fontosságú).

### 3.2. Az állati modellek főbb csoportjai

**1. Táblázat** „Spontán” modellek (itt lényegében hasonló, vagy teljesen azonos mechanizmusok működnek emberben és állatban).

Vizsgált faj	Defektus / érzékenység	Humán megfelelője	Miért alkalmazzák
Min egér	Mutáns apc gén	Familiaris adenomatosus polyposis (daganat)	Azonos emberi végpont
Macska	Asztma	Asztma	Azonos patológia
Ír szetter	VIII faktor hiánya	Hemophilia A	Terápiás vizsgálatok
Mormota	Hepatitis B érzékenység	Hepatitis B	Infekció vizsgálat
Tatu (armadillo)	Lepra	Lepra	Terápiás vizsgálatok

**2. Táblázat** „Indukált” modellek (ahol valamilyen manipulációra van szükség).

Cél	Kérdés
Viselkedéskutatás	Stressz, tanulás, stb. folyamata (további kérdés, hogy alkalmas-e a modell következtetések levonására - azonos-e pl. az emberi és állati stressz?)
Sebészi, biokémiai beavatkozások (pl. idegek átmetése, erek elzárása, enzimek gátlása)	Emberi kórfolyamatok megismerése és gyógyítása (kérdés, hogy a modell alkalmas-e következtetések levonására?)
Genetikai manipulációk (transzgén, <i>knock-out</i> , <i>knock-in</i> modellek, ld. később)	Emberi kórfolyamatok megismerése és gyógyítása (kérdés, hogy alkalmas-e következtetések levonására, pl. kezelés-e vagy előkezelés?)

**3. Táblázat** „Negatív” modellek (“miért nem?” modellek).

Species	Kérdés
Kutya	Miért nem kapnak atherosclerosist?
Majom	Miért nem lesznek AIDS-esek a HIV vírussal

	fertőzött csimpánzok?
--	-----------------------

**4. Táblázat** “Árva” modellek (olyan jellegzetességek, melyeknek fontos biológiai jelentőségük lehet - a mutáció indukció itt fontos kutatási terület).

Species	Jellegzetesség
Sertés	Sok CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-sejtjük van
Kérődzők	Sok $\gamma\delta$ T-sejtjük van
Madarak, szarvasmarha	A leukosis fertőző

### 3.3. Az állati biológia ismerete



Az orvostudományi modellalkotás alapfeltétele az állati biológia, a jellegzetességek, eltérések ismerete. Lényeges szem előtt tartani a *per definitionem* meglevő különbségeket, a specifikumokat, a kisebb-nagyobb anatómiai, élettani variációkat, melyek a kísérletes eredmények interpretálásakor vagy extrapolálásakor döntő jelentőségűek lehetnek. Az alábbiakban a laboratóriumi patkány törzsek összességére vonatkoztatva soroljuk fel legfontosabb eltéréseket, de a modell és valóság közötti összehasonlítás természetesen minden más species esetében is szükséges.

### 5. Táblázat Az állati (patkány) és az emberi modell közötti eltérések

Jellegzetesség	Ember	Patkány
Plazma protein kötés	++	Alacsony - ez befolyásolja a xenobiotikumok (streptomycin, clindamycin, klórpromazin, nikotin, pilocarpin, szerotonin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, stb.) reakcióit
Légzés	Orr-száj	Orr típusú
Bélflóra/anatómiai eltérések	Kis coecum	Nagy coecum (coecotropok és koprofágia jelentősége)
Bőr	Szörtelen	Szőrös (borotválás – hőszabályozás)
Albinizmus	Ritka	95% (tirozináz hiány, ami idegrendszeri eltéréseket, fényérzékenységet, retina károsodást, halláscsökkenést okoz)
Epehólyag	+	-

Szövetteni eltérések		Alacsony P450 aktivitás
Viselkedési eltérések	Nappal aktív	Éjszakai aktivitás (fordított fény ciklus?)
Szociális rangsor	-	+
Természetes viselkedés	+	Túlzsúfoltság (tenyésztés alatt)
Emésztőrendszer	?	Fogak jellegzetességei Gyomor (üres vagy sem) Táplálék rosttartalma
Speciális jellegzetességek	?	Tigmotropizmus (egymáshoz tapadás), Harder mirigy (porfirin kiválasztás - nyomok az orrnyílás környékén)
Betegségek jelei, tünetei	+	Gyakran hiányoznak (láz, hipotermia) vagy nehezen megítélhetők

Lényeges itt kiemelni azt is, hogy a gyógyszerek metabolizmusa hőmérsékletfüggő (és a testhőmérsékletben is species különbségek lehetnek), s emellett a reakciók összefüggnek a testfelszínnel is. A fajok közötti összehasonlítást elősegítő dózis-skálázási faktorokat a testsúlyhoz és a felszínhez is viszonyíthatjuk<sup>5</sup>, de az egyes gyógyszerek reakciói eltérnek emberben és az egyes fajokban, ezért a species választásnak döntő jelentősége van a farmakológiában, és a toxikológiában is.

**6. Táblázat** A fajok közötti összehasonlítást elősegítő dózis-skálázási faktorok a testsúlyhoz viszonyítva

	Testsúly (kg)	Skálázási faktor
Ember	60	1
Kutya	8	2
Majom	6	2
Nyúl	2	3
Patkány	0.2	5
Egér	0.02	8

## II. Modellek a gyakorlatban

A következőben két, igen gyakori humán kórkép kapcsán mutatjuk be a modell és a valóság közötti összefüggés fontosságát - és az esetleges eltérések jelentőségét.

### 1.Szepszis

A szepszis súlyos, gyakran halálos megbetegedés, melynek kórtana, a pathomechanizmus számos részlete még tisztázatlan. A kérdéskör vizsgálatára főképp rágcsáló modelleket alkalmaznak:

**7. Táblázat** Rágcsáló modellek a humán szepszis tanulmányozására

Beavatkozás	Előny	Hátrány
Endotoxin injekció	Egyszerű (pl. intraperitoneális injekciót követően 4-6 órán belül shock alakul ki), alacsony dózisban hiperdinámiás, nagy dózisban hipodinámiás keringési reakció	Egyszerű (a klinikai szepszis több tényezőbből áll - anti-endotoxin kezelés hatékony állatokban, de emberekben, a klinikumban hatástalan)
Coecum lekötés és punkció (CLP)	Az emberi appendicitishez vagy diverticulitishez mérhető trauma, coecum necrosissal (hasonlít a klinikai helyzethez). Időbeni lefutása hasonlónak tehető a klinikumhoz, a citokin válasz hasonló a klinikai szepszishez, folyadékterápia, etc. jól alkalmazható, vizsgálható)	Standardizálása nehéz, invazivitást, műtétet igényel (behatolást, zárást, felépülést)
Faecalis inoculum	Standard, konzisztens modell, alkalmazása egyszerű (i.p. injekció), polimikróbás	Nincs jelentős trauma
Agar baktériummal	Lassú baktérium kiáramlás a gócból	Rendszerint csak egy baktérium törzs
Intravénás baktérium	Könnyű dozírozni, az időbeni lefutást kontrollálni lehet a dózissal, Szisztémás infekció	Rendszerint csak egy törzs, szérum szenzitív, gyorsan elpusztul, befolyásolja a gazdaszervezet immunitását
Pneumonia modellek	Egyszerű beadni a preparátumot a tracheába vagy az orrba; gyakori fertőzés humán körülmények között, a dózis ellenőrizhető, a gyulladáshoz infiltrátum, a károsodás nagysága mérhető	Esetenként csak helyi reakció (nincs szisztémás hatás, gyulladás)

Amennyiben összehasonlítjuk a fenti modelleket és klinikai valóságot, még számos, további eltérésre figyelhetünk fel<sup>6,7,8</sup>.

### 8. Táblázat   Eltérések a modell (kísérletes szepszis) és a valóság (humán szepszis) között.

Kísérletes szepszis	Klinikai (humán) szepszis
Homogén genetikai háttér, általában egy nem	Heterogén, mindig két nemet érint
Beltenyészet	Nem beltenyészet
Eltérő fajok (patkány, kutya, sertés, stb)	Kizárólag <i>homo sapiens</i>
Egészségesek	Társbetegségek lehetségesek
Fiatal felnőttek	Rendszerint újszülöttek vagy idősek
Koprofágia, szennyezett környezet (endotoxin érzékenység eltérő)	Rendszerint tiszta környezet
Általában előkezelés	Addig nem lehet kezelni, amíg a betegség



	nincs jelen
Nincs adjuváns kezelés	Aktív terápia (folyadék, antibiotikum, inotróp szerek, stb.)
Nincs lélegeztetés	Lélegeztetés gyakori
A fertőzés leggyakrabban mesterséges – pl. hematogén, intraperitoneális injekció	Fertőzéses góc ("nidus") gyakori
Alvadásgátlás, altatás, fájdalomcsillapítás (heparin, anaesthesia, analgesia hatásai)	Optimális kezelés
Uniform inzultus	A kiváltó ok helye és mértéke változó
Gyors kialakulás	Rendszerint lassú
A vizsgálat ideje standardizált	Egyedi lefutás
Különbféle végpontok megfigyelése, rendszerint nem cél a letális kimenet	Klinikailag fontos végpontok (szervfunkciók, mortalitás)
Legtöbbször gyorsan vezet halálhoz	A halál rendszerint napok, hetek alatt következik be

## 2. A vérzéses shock

Vérvesztés esetén vérzéses shock alakulhat ki. Ebben a súlyos klinikai kórképben (számos kórtani kérdés mellett) az optimális kezelési stratégia, a legmegfelelőbb kezelés kérdése még ma is tisztázatlan. A fontosabb terápiás lehetőségek között – többek között - pl. a hipotenziós újraélesztést, krisztalloid oldatok, hipertóniás oldatok, hemoglobin szubsztitúció, teljes vér adását, a friss fagyasztott plazma, vagy vörösvérsejt massa alkalmazását lehet említeni.

Az 1980-as évekig kísérletes körülmények között az állandó nyomás és az állandó térfogatú vérzéses modellekben (ld. alább) a kiindulási (kontroll) vérnyomásig (kontroll szintig) történő reszuszcitáció (újraélesztés) során tapasztalták a legjobb eredményeket. Ugyanakkor az 1990-es években egyre általánosabbá váló vélekedés szerint az „aggresszív” (vagyis a kontroll szintet elérő vagy meghaladó) reszuszcitáció káros lehet, mivel az ún. ellenőrizetlen vérzéses modellben a kontroll szintnél alacsonyabb vérnyomásig történő kezelés (hipotenzio) sokkal jobb eredményeket adott. Meg kell itt jegyezni, hogy ez a lehetőség már az 1990-as évek elején (!) felmerült.<sup>9</sup>

## 9. Táblázat Állatkísérletes modellek a vérzéses shock tanulmányozására

Modell	Tanulságok
<p>Állandó nyomású (ún. Wiggers)<sup>10</sup> modell</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérzés (pl. az arteria femoralisból) egy nyitott reservoir-ba.</li> <li>• Az érpálya hidrosztatikai nyomását az előre meghatározott artériás középnyomás (MAP) értékre állítjuk (pl. MAP=40 Hgmm)</li> <li>• Újraélesztés (reszuszcitáció) meghatározott időben (pl. 60 perckor) - vagy az elvesztett vér adott %-ának autotranszfúziójakor (ami a keringés károsodás jele)</li> </ul>	<p>A legtöbb vizsgálatra csakis hímeket használnak, de vérzés esetén (is) döntő lehet a nem szerepe: a nőstények jobban tolerálják a traumás vérzést és a szepszist.<sup>11</sup></p>

<p>Állandó térfogatú vérzés modell</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérzés az előre kiszámított vértérfogatig a testsúly % alapján (~60 ml vér/tskg).</li> <li>• Vérzés (pl. az arteria femoralisból 1 ml/perc sebességgel) a 40% vértérfogat eléréséig;</li> <li>• Reszuscitáció (pl. 60 perckor)</li> </ul>	<p>Patkányok esetében a vértérfogat/testsúly aránya 100 és 400 g között a testsúly növekedésével lineárisan csökken – s ez vérvesztés esetén döntően befolyásolja az eredményeket! Rágcsálóknál a csoportok közötti esetleges 20-30 g súlykülönbséget nem könnyű felismerni. Arra következtethetünk, hogy a kezelés hatékony, pedig csupán az állatok súlya kissé alacsonyabb a kezeletlen kontrollokhoz képest. A kísérletes protokoll állandó, fontos része a testsúly szigorú ellenőrzése.<sup>12</sup></p>
<p>Ellenőrizetlen (altatott vagy éber) vérzéses modell</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Egy adott pillanatban nagyér sérülés, standardizált értrauma (pl. az arteria ilica communis átmérőjének %-ban meghatározott érsérülés, majd kontroll nélküli vérzés).</li> </ul>	<p>A klinikai helyzetnek ez felel meg a leginkább (!). Az anaesthesia jelentősen befolyásolja a központi idegrendszer által irányított autonóm reflexeket, általában jelentősen befolyásolja (deprimálja) a légzést; bizonyos anaesthetikumok jelentősen befolyásolják (csökkentik) a gyulladást.<sup>13,14</sup></p>

Nyilvánvaló tehát, hogy az azonos klinikai háttér (vérzés = valóság) mellett eltérő következtetésekhez vezető újraélesztési-kezelési stratégiák magyarázata a modellekkel kapcsolatos, vagyis az ellentmondásos eredmények oka a modell és a valóság közti eltérés.

### A bevezető fejezet összefoglalása



- Az orvostudományi kutatás és az experimentális biológia lényege a releváns, jó modell.
- Ismerni kell a modell és a valóság közötti eltéréseket és a modellt mindig a valósághoz kell viszonyítani: a „jó” tudomány feltétele a jó modell.
- Minden állatkísérlet legfontosabb eleme, eredményeit és következtetéseit leginkább befolyásoló tényezője a megfelelő kontroll csoport (ld. a későbbekben is).
- A hatékony kutatómunkához alapos tervezésre, a modellek előnyeinek és korlátainak ismeretére van szükség.
- Klinikailag irreleváns, nem megfelelő, vagy a hipotézis megválaszolására alkalmatlan modellek csakis rossz eredményt adhatnak, és hibás következtetésekhez vezetnek.

### Irodalom

1. James Watson tanácsa szerint „*Take real joy in the discoveries of others; what matters most is whether the result is important*”! Idézi Judah Folkman a Nature Medicine 2003 áprilisi számában (Watson and DNA: Making a scientific revolution).
2. Ez a filozófiai elv a redundáns dolgok lehasítására szolgál (vagyis abból kell kiindulni, ami rendelkezésünkre áll - „*pluralitas non est ponenda sine necessitate*” - William of Ockham (vagy Occam) angol tudós, filozófus után).
3. Az *in vitro* kifejezést először 1934-ben alkalmazta az amerikai Gregory G. Pincus (1903–1967) a fogamzásgátló tabletta atyja (“*Father of the Pill*”), aki akkoriban az emberi peteérés folyamatát tanulmányozta.
4. Russel és Burch (1959) munkássága alapján elterjedt kifejezés.

5. Peters-Volleberg et al. Reg Tox Pharmacol 20:248-258, 1994.
6. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Shock 9:1-11, 1998.
7. Schulz MJ et al. Animal and human models for sepsis. Ann Med 34:573-581, 2002.
8. Esmon CT. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? Crit Care Med 34:S219-S222, 2004.
9. Cannon et al: The preventive treatment of wound shock. J Am Med Assoc 15:1392-1395,1918. (*“if the pressure is raised before the surgeon is ready to check the bleeding that may take place, blood that is sorely needed may be lost”*)
10. Wiggers CJ. The present state of the shock problem. Physiol Rev 22:74-123, 1942.
11. Angle et al: Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. Shock 14:81-90, 2000.
12. Gainer et al. Hemorrhagic shock in rats. Lab Animal Sci 45:169-172, 1995.
13. Watts et al. Am J Physiol 281:G498-G506, 2001.
14. Custalow et al. Shock 15:231-238, 2001.