

ORVOSOK LAPJA

ORVOSI HETILAP

NÉPEGÉSZSÉGÜGY

TARTALOMJEGYZÉK

ORVOSOK LAPJA

Nékám Lajos dr. és Polgár Péter dr.: Egy penészgomba staphylococcust gátló hatásáról	449
Adler Sándor dr. és Barna Sándor dr.: Tapasztalatok a vagotomiáról 35 esetünk alapján (Horányi Béla prof. idegészvettani függelékével)	453
Erdély Gyula dr.: Peritonitis ex appendicitide	458
Ács Miklós dr.: Női ivarszervi eredetű hasúri vérzések különleges okairól	464
Moskovics Árpád dr.: Belgyógyászati és egyéb megbetegedések által kiváltott stomatológiai tünetek	468
Lázár Dezső dr.: Feltehető-e a csecsemő contact infectioja a szoptató anya emlőgümőkórjából?	471
Könyvkritika, könyvismertetés (H. Weber könyvéről Puder S. dr.)	473
Folyóiratreferátumok	473
Keletről... Nyugatról... (Kovács György dr.)	475
Az orosz belgyógyászat megalapítói (Dmitrij Rosszijszkij)	475
Hírek	477
Előadások, ülések	477
Pályázatok, üres állások	480
Apróhirdetések	480

ORVOSI HETILAP

Mansfeld Géza	33
Szent-Györgyi Albert dr.: Újabb vizsgálatok az izom szerkezetéről és működéséről	34
Verzár Frigyes dr.: Az autonóm tónus változása nagy magasságban	36
Geiger Ernő dr.: A táplálékkal felvett aminosavak sorsa a szervezetben	38
Horn Zoltán dr. és Borsodi Loránd dr.: A vér alvadásgátló anyagáról	41
Andik István dr. és Donhoffer Szilárd dr.: A thioracil hatása a táplálkozásra	48
Sós József dr.: A vörösvérsejtek méretei	50
Berde Botond dr.: Újabb vizsgálatok a hormonális hőszabályozásról	52

Szontagh Ferenc dr.: Adatok az intracutan befecskendezett physiologiás NaCl-oldat felszívódási idejének (quadli-próba) jelentőségéhez	57
Takács Lajos dr. és Fekete Ágnes dr.: Methylthiouracil etetés hatása a hideg elleni hormonális hőszabályozásra	59
Kokas Ferenc dr.: A műtét utáni Basedow-krízisről	61

NÉPEGÉSZSÉGÜGY

Földes Aladár dr.: A BCG-oltások felnőtteken	193
Kiss Sándor dr.: Újabb adatok a golyvakérdéshez	197
Gál Imre dr.: A falu- és tanyaegészségügy kérdései az egészségügyi újjáépítés tervében	200
Peleskei Lajos dr.: »Egészséglapok« a megelőzés szolgálatában	203
Zemplényi Imre dr.: Az Országos Bányatárspénztár feladatai	210
Jacobovics Móricz Miksa dr., a pesti egyetem első bőrgyógyász tanárának élete és működése (folytatás) (Fritz Sándor dr.)	210
A szovjet falu-egészségügy újjászervezése (Hahn Géza dr.)	213
Tudományos ülések: Az Egészségtudományi Szakcsoport 1948 febr. 5-i előadó ülése; a Nemzetközi Népelességtudományi Unió Magyarországi Csoportja és a Magyar Statisztikai Társaság Demográfiai Szakosztályának 1948 márc 9-i együttes ülése	215
A Világ-egészségügyi Szervezet Malária Bizottságának első ülése (dr. Sztankay Szilárdné)	216
A külföld egészségügyi hírei	217
Közegegségügyi vonatkozású hivatalos közlemények és rendeletek	218
Az O. K. I. járványügyi jelentése 1948 február haváról	218
Az O. K. I. szakfelügyelete alá tartozó tüdőbeteg-gondozó intézetek működése	219
Angol- és orosznyelvű összefoglalás	224

1948. ÁPRILIS 4.

Előfizetési díj: Egy óra 22.— forint. Negyedévre 60.— forint. Egyes szám ára: 5.— forint.
A Magyar Orvosok Szabad Szakszervezetének tagjai mentesek az előfizetési díj leróásától.

A legfontosabb, olajban és vízben oldható,
vitaminokból összeállított **nagyhatásfoku készítmény:**

POLYVITAPLEX

CHINOIN CSOKOLÁDÉ-TABLETTA

Tartalmaz természetes A-vitamint, továbbá B₁, B₂, C, D₂
vitamint és P. P-factort.

20 drb. csokoládé-tabletta dobozban

CHINOIN - UJPEST

DERMOSALVAN



INTRAVÉNÁSCALCIUMTHIOSULFAT MÉREGTELENÍTÉSRE, GYULLA-
DÁSOK, ANAPHYLAXIÁK, BŐRBAJOK GYÓGYÍTÁSÁRA

Pertussis vakcina megelőző és gyógyító
célra

Opsogon (Polyvalens gonococcus vak-
cina)

Opsodermin (Polyvalens staphylococcus
vakcina.) Furunculosis, fol-
liculitis stb. ellen

Polymycin (Polyvalens gombavakcina.)
Gombás megbetegedések ellen

Polysan (A szervezet védőképességének
fokozására.)

Neurolysin (Neuralgiák, neuritisek,
ischias ellen.)

Scarlaphylax (Vörheny elleni csap,
védőoltóanyag 3 oltás)

Diftéria Anatoxin csapadék 1 oltás
folyadék 3 oltás

PHYLAXIA

SZÉRUMTERMELŐ R. T. BUDAPEST
VII., Rottenbiller-utca 26. ☐ Telefon: 425—730, 424—533

ORVOSI HETILAP

ALAPITOTTA: MARKUSOVSKY LAJOS 1857-BEN

A V. K. MINISZTERIUM MEGBIZÁSÁBÓL KIADJA A MAGYAR ORVOSOK SZABAD SZAKSZERVEZETE

LXXXIX. ÉVFOLYAM 3—4. SZÁM. 1948. ÁPRILIS 4.

Főszerkesztők: **Horányi Béla dr.** és **Rusznay István dr.** Távrszerkesztő: **Faragó Ferenc dr.**
Felelős szerkesztő: **Trencsényi Tibor dr.** Segédszerkesztő: **Fazekas Lajos dr.** Felelős kiadó: **Ákos Károly dr.**

Szerkesztőség: Budapest, V., Nádor-utca 32. I. Tel.: 121-804. Kiadóhivatal: V., Nádor-utca 26. V. Tel.: 127-752

MANSFELD GÉZA

Tudományos munkássága 1904-ben kezdődött, amikor a budapesti tudományegyetem gyógyszer-tani tanszéke mellett gyakornokként kezdett dolgozni. 1905-ben doktorált, 1910-ben lett magántanár, 1916-ban c. rk. tanár, majd 1918-ban a pozsonyi egyetem gyógyszer-tani tanszékén ny. r. tanár. Átmeneti pesti munkásság után az egyetem Pécsre telepedésekor ott foglalta el katedráját. Külföldön dolgozott Hans Horst Meyer bécsi intézetében, Zuntz berlini, Starling és Alcock londoni intézeteiben. 1946-ban a pécsi gyógyszer-tani és kórtani tanszéket a budapesti élettannal cserélte fel.

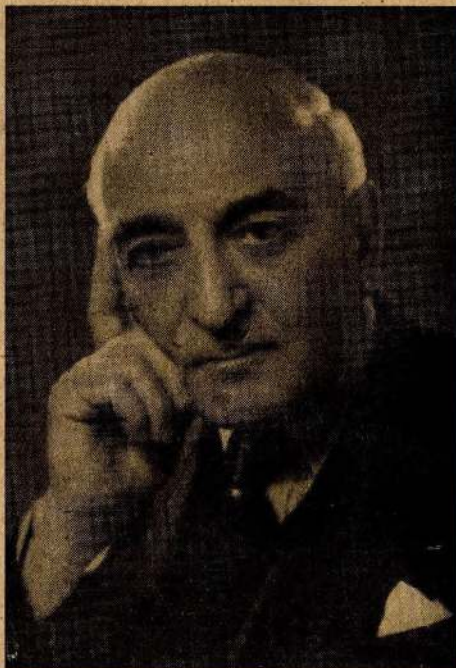
Számontartott nagyobb előadásainak színhelyei hazánkon kívül Bécs, Karlsbad, Locarno, Basel, Genf, Boston, Stockholm, Moszkva, Zürich, Oxford, stb. A nemzetközi elméleti orvostudományi kongresszusoknak és a Magyar Élettani Társaság vándorgyűléseinek éltető szelleme. A kísérletek és előadások lenyűgöző erejű művelője és a tudományos üléseken a legnagyobb kritikus.

Munkásságát legutóbbi kitüntetések (Balla-sa-díj) úgy jellemezték, hogy az »kiterjed a kísérletes orvostudomány majdnem minden ágára. E munkásságot főképpen két dolog jellemzi: egyik, hogy minden területen, melyen járt, munkássága maradandó nyomot hagyott, mert vagy jelentős lépéssel vitte előbbre a kérdést, vagy a felvetett új gondolat termékeny viták kútforrása lett; a másik, hogy minden vizsgált kérdés, bárminő elvontnak lássék is az első percre, szoros összefüggésben áll a gyakorlati orvostudomány problémáival úgy, hogy egész munkásságát a kutató tudós és a gyógyítani, a segíteni akaró orvos közös küzdelme jellemzi«.

Ez az évtizedekre terjedő munkássága több tárgykörben alapvető felfedezésekhez vezetett. A pajzsmirigy működés és hőszabályozás tárgykörben a thyroxin hatásmechanizmusát és az általa felfedezett thyrothyrin A és B szerepét tisztázta. A pajzsmirigy és vérképzés összefüggésének vizsgálatakor a myelotrophormont fedezte fel. A légzés vizsgálatakor a légzőközpont topográfiáját és a gátló központ szerepét tisztázta. Intermediér anyagcsere kutatásai a spec. dyn. hatás és a cukor anyagcsere-körében hoztak lényegeredményt. Szívműködési kísérletei a munka-acceleratiót, szív tonusát, munkabírását, alkalmazkodó képességét, stb. tisztázták. A narkozissal kapcsolatos vizsgálatok vezettek a narkózis »minden vagy semmi« törvényének felfedezéséhez és a narkotikus hatás létrejötté szempontjából fontos tényező k megismeréséhez. Szintén ő tisztázta a narkózis és alvás viszonyát. Anyagcsere kísérlet ei tisztázták a szervezeten belüli zsírvándorlás problémáját. Az

utolsó években az immunitás kérdését vizsgálta és legújában e tárgyban új szemléletet adott elő, amely hosszú évekre munkát jelent sok kutatónak.

Tanítványai sora szinte beláthatatlan. Minden világrészben, ahol egyáltalán van fejlett élettani tudomány, van Mansfeld-tanítvány, vagy munkatárs is. A jubileumi megemlékezésre is messziről érkeztek munkák. »Gézának én vagyok első munkatársa. Már 1909-ben jelent meg együtt dolgozatunk. Így hát szívesen állok a munkatársak élére. Bizony 30 éve, hogy ő is, én is professzorok lettünk.« — írja Verzár Cherbourg és New York között, a viharos Óceánon táncoló hajón és siet az első elért légipostával küldeni kéziratát.



»Örülök, hogy a pillanatnyi távolság ellenére is hozzájárulhattam tanítóm és mesterem tiszteletére kiadott füzethez. Experimentális biológiai munkámat Mansfeld keze alatt kezdtem s a kezdet nehézségei közepette az ő lelkesedése lelkesített. Így neki is köszönhetem, hogy elértem a legmagasabb gradust, amit kutató elérhet, a Nobel-díjat. Hogy ezt itt megemlítem, nem dicsekvésből teszem. Ennek oka az, hogy a legutolsó orvosi Nobel-díjat Mansfeld professzor egy másik tanít-

ványa, Cori Károly kapta s így ez a két Nobel-díj együtt a mester legmagasabb mesteri grádusát is jelenti. — írta Szentgyörgyi Albert az Óceán partjáról. És a többiek szintén felsorakoznak szeretetükkel és jókívánságukkal. Mansfeld Gézát a világ sok pontján üdvözlük most, mert a 30 tanítómesteri évet a nagy nemzetközi összefogás jegyében végzett orvosi kutatómunkára ritka nagy eredményességgel használta fel és ezzel az egész emberi haladást és boldogságot szolgálta.

Ujabb vizsgálatok az izom szerkezetéről és működéséről

Írta: SZENT-GYÖRGYI ALBERT dr.

Az élet szempontjából az élő anyagnak két állapota van: nyugalom és működés. Ennek a két állapotnak két egymástól eltérő fizikai állapot kell, hogy megfeleljen. Azt, ami az anyagot átviszi az első állapotból a másikba, azt nevezzük izgalomnak. A ciklust bezárja a restitució folyamata, mely a rendszert visszaviszi a kezdeti nyugalmi állapotba.

Az élő rendszereknek ez az egyszerű sémája végigvonul az egész élő világon, mely hihetetlenül színes megjelenésének ellenére legegyszerűbb alapjaiban egységes. Az élet nem sok új alapvető elven épül. Ami a színességet és sokoldalúságot adja, az nem az alapelvek gazdagsága és különbözősége, hanem azoknak a különböző célokhoz való ügyes alkalmazása. Mély meggyőződése, hogy nincs elvi különbség izom-, vese- vagy agyműködés között és csupán ugyanannak az alapvető elvnek különböző struktúrában való ügyes alkalmazásán múlik, hogy a működés eredménye az egyik esetben mozgás, a másik esetben vizelet és a harmadikban — mondjuk — egy gondolat.

Ily egységes szempontból tekintve az élő szervezetet az izom mint vizsgálati anyag, rendkívüli előnyöket biztosít a kutatónak. Működése mechanikai és így szabad szemmel is látható és egyszerű eszközökkel regisztrálható. Működése rendkívül gyors és heves energetikai és kémiai változásokkal van egybekötve, melyek sokkal jobban mérhetők, mint a parenchymas szervek lassú és egyenletes működése.

Ezek az előnyök tették az izmot a kutatás klasszikus anyagává és a századfordulóig a fiziológia fele izomfiziológia volt. Ebben a században a vitaminok és hormonokkal elért sikerek az izmot kissé az érdeklődés háttérébe szorították, annál is inkább, mert a biokémia és fiziológia nagyrészt az orvostudományra támaszkodott s a felületes szemlélő azt a benyomást kaphatja, hogy az izomszövet orvosi jelentősége csekély, mert az izomrendszer megbetegedései igen ritkák. Sajnos, ez nem így van, és eltekintve az erőszakos halálesetekről, a halál közvetlen oka az emberiség nagyobb felénél izomszövet gyengesége (szívizom), míg síma izomsejtek működési rendellenességei rengeteg bajt és szenvedést okoznak (angina pectoris, myocarditis, arythmiák, hypertensiók, vaso-

spastikus gangraenák és dysbasiák, dysmenorrhoeák stb.).

A kutatás eddig az izom működéséből próbált következtetéseket vonni annak legfinomabb szerkezetére. Ez a kutatási irány nem járt a megfelelő eredménnyel. E cikk írója hűséges munkatársával együtt az ellenkező irányt próbálta járni és először az izom szerkezetét igyekezett felderíteni, remélve, hogy majd azután az izom működésére vonatkozóan kap felvilágosítást.

A harántcsíkolt izom, tudvalevően, mintegy 0.1 mm vastag rostokból áll. Lényegükben ezek a rostok nem mások, mint még kisebb rostok, fibrillumok kötegei. A fibrillumok átmérője mintegy 0.001 mm. Az elektronmikroszkop, elsősorban Hall, Jakus és Schmitt kezében kimutatta, hogy a fibrillumok is csak még kisebb rostok kötegei. Ezek a legfinomabb rostok mintegy 0.00001 mm vastagok. Az első utalást ezeknek a rostocskáknak a létezésére egy magyar kutatónak, Romhányinak ki nem adott dolgozatában találtam, melyet Balogh Ernő professzor volt szíves rendelkezésemre bocsátani. Ezek a legfinomabb rostok az izom kontraktilis elemei és az izom azért húzódik össze, mert ezek a szálcák rövidülnek.

Szegedi intézetem első lépése e téren a szálcák analízise volt. A munka Straub Bruno¹ kezében egy új proteinnek, az aktinnak a felfedezéséhez vezetett, míg én² Banga Ilonával a myosint tisztítottam meg minden szennyezéstől, azt tisztán állítva elő. Ez a két protein egy komplexet képez, az aktomyosint és ha ez az aktomyosin ATP-t (adenosintriphosphat) köt meg, úgy kontraktilissá válik.

Az ATP-nek ez a hatása rendkívül érdekes, még pedig több okból. Először is azért, mert az izomenergia forrása az ATP. Az ATP ugyanis anhydrid-kötésben három phosphorsav molekulát tartalmaz és ez az anhydrid-kötés igen energiadús. Hasításánál 11.000 kal. szabadul fel és ez az energia az izom erejének egyetlen forrása. Mint ahogy azt Engelhardt és Ljubimowa³ kimutatták, a myosin az, amely ezt a hasítást végzi.

A reakció másodszor azért is oly érdekes, mert ATP közeli rokona a nukleinsavnak. Nukleinsav nélkül nincs élet és az élő alapanyag mindig fehérjének és nukleinsavnak a komplexe, ú. n.

nukleoprotein. Az ATP-nek a nukleinsavhoz való rokonsága remélni engedte, hogy az actomyosinnak ATP-vel való reakciója felvilágosítást fog adni a nukleinsav szerepére.

Varga László⁴ vizsgálatai kimutatták azt, hogy az actomyosin-ATP komplexnek a kontrakciója egy »minden vagy semmi« folyamat, ami azt jelenti, hogy a legkisebb működési egységként szereplő részecskék vagy egészen összehúzódnak, vagy egyáltalán nem. Azt is kimutatták ezek a vizsgálatok, hogy kontrakció közben az actomyosin saját szabad energiáját használja fel. Ennek a megfigyelésnek sok igen fontos következménye van. Először is az ingerület lényegére vet világot. Ha a szabad energia csik, akkor a kontrahált állapot az energia szegényebb és stabilisabb s így a kontrakció egy spontán végbemenő folyamat, és az ingerület kérdése nem az, hogy hogy viszi át a nyugvó actomyosint kontrahált működési állapotába, hanem az, hogy mi tartja vissza a rendszert nyugalomban a kontrahálástól. Az izgalom tehát egy gátlás kiesése kell hogy legyen. Másik következménye a szabad energia esésének az, hogy külső energia az izomnak nem a kontrakcióhoz kell, melyhez saját energiáját használja, hanem a relaxációhoz, a nyugalmi állapotba való visszatéréshez. Az izom úgy működik, mint egy megfeszített gumi, amit — mondjuk — megfagyasztottunk. Az ingerület, mely felolvasztja, lehetővé teszi a kontrakciót és külső energia az újból való megfeszüléshez kell.

A minden vagy semmi elvének egyik következménye, hogy a kontraktilis anyag apró egységekből kell hogy felépítve legyen. Ezek az apró egységek azok, amelyek kontrakciókor vagy összehúzódnak vagy nem, vagy felhasználva teljes energiájukat vagy nem. Legújabb vizsgálataim ezen egységek méreteire vonatkoznak.

De mielőtt ebbe a kérdésbe merülhettem volna, a teoria alapjait kellett megvédenem és tisztáznom. Varga László mérései ugyanis lehetővé tették annak a kiszámítását, hogy az egységek mennyi energiát használnak fel összehúzódnáskor. Hogy mekkora ez az energia, az a hőmérséklettől függ. A számított értékeket kísérletileg lehetett ellenőrizni. De a tavalyi oxfordi nemzetközi élettani kongresszuson tartott előadást követő vitában A. V. Hill rámutatott arra, hogy a békaizom nem viselkedik ezeknek a számításoknak megfelelően, amiről magam is azután meggyőződhettem.

Először kerülő úton kísértem meg meggyőződni, hogy egész elméletünk helyes-e? A múlt év őszén a hőkontraktúra segítségével igyekeztem a kérdést megközelíteni. Varga számításai azt mutatták, hogy a kontrakciókor felhasznált energia a hőmérséklet emelkedésével nő és a békánál 48 fokon, a nyúlánál 53 fokon eléri a 11.000 kalóriát. Mármost azt tudjuk, hogy az elernyedéshöz az ATP adja az energiát s ez 11.000 kalória. 48 illetőleg 53 foknál az izomnak tehát nem szabad elernyednie. A kísérletek ezt pontosan igazolták, mutatva, hogy a számítások helyesek.

Felbátorodva az eredményeken, feltételeztem, hogy a teljes békaizom azért nem engedelmeskedik az aktomyosinnal megállapított görbéknek, mert bizonyos reguláló mechanizmusok a helyzetet eltorzítják. De ha ez így van, úgy remélni lehetett, hogy chloroformmal ezeket a mechanizmusokat bénítani lehet. A vizsgálatok azután kimutatták, hogy a chloroformmal kezelt békaizom vagy nyúlizom pontosan a számított görbék szerint viselkedik. Tudva így az energiafogyasztást, tudva, hogy egységnyi aktomyosin mennyi energiát fogyaszt, könnyű volt az egység méreteit számítani, tudva, hogy egy adott mennyiségű izom mennyi munkát tud végezni. Ha pl. a görbe azt mutatja, hogy egy egységnyi aktomyosin 11.000 kal.-t fogyaszt, 11.000 kalóriányi munkát pedig annyi izom végez, amennyiben 70.000 grammnyi myosin van, úgy az egység molekula súlya 70.000. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy az izom egységekből van felépítve, melyek molekula súlya 17.600. Minden ilyen egység egy ATP-molekulával van ellátva. Az ingerület különböző foka szerint vagy minden egység összehúzódik, vagy csak minden második, vagy negyedik, stb. A számítások azt mutatják, hogy pl. ha az ideg felől jön az ingerület, csak minden negyedik egység húzódik össze.

Ezek a vizsgálatok az izomműködést szigorúan quantitativ alapra helyezték és kimutatták azt, hogy a kontraktilis rendszer két részből van felépítve: magából a kontraktilis anyagból és a regulációkból. Ismerve most magát a kontraktilis anyagot, lehetséges lesz a regulációkat vizsgálni. Maga a kontraktilis anyag, úgy látszik, minden izomban azonos, síma izomban, szívizomban, harántcsíkolt izomban. A regulációktól függ, hogy ez a kontraktilis anyag hogy működik. A kontraktilis anyag igen ellenállóképes, a regulációk igen érzékenyek és úgy látszik, itt keresendő sok kóros folyamat oka és gyógyítása.

Összefoglalás. Az izomműködés energia forrása az aktomyosinhoz kötött ATP hasítása révén felszabaduló energia. Az aktomyosin-ATP komplexum kontrakciója »minden vagy semmi« törvénye szerint történik, amiből következik, hogy a kontraktilis anyag apró egységekből felépített. Béka és nyúl izmain végzett hőkontraktúra kísérletek azt mutatják, hogy amely hőfokon a felhasznált energia eléri a 11.000 kalóriát, az ATP hasítása is felszabaduló energiát, azon az izom nem tud elernyedni. Chloroformmal kezelt békaizom az aktomyosinnal megállapított görbék szerint viselkedik, a kezeletlen izom reguláló mechanizmusok következtében eltérő viselkedésű. E mechanizmusok kikapcsolása után elért energia fogyasztásból és az aktomyosin egység energia fogyasztásából számítva az izom elemi működő egysége 17.600 molekula súlyú és minden ilyen egység egy ATP molekulával van ellátva.

IRODALOM: 1. F. B. Straub: Studies from the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged. II. 3. 1942. — 2. A. Szent-Györgyi: Studies from the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged. III. 76. 1943. — 3. U. A. Engelhardt and

M. N. Ljubimova: Nature, 144. 668. 1939. — 4. L. Varga: Hung. Acta Physiologica, I. 1. 1946.

Summary. — New Investigations concerning the structure and function of Muscle. A. Szent-Györgyi. The energy source of muscle function is the energy released through the decomposition of adenosin triphosphoric acid combined with actomyosin. The contraction of the complex actomyosin-ATP occurs in accordance with the law.

This fact points to that the contractile substance is made up of small units. Experiments producing heat contracture with the muscle of frogs and rabbits have shown that the muscle fails to relax at the temperature characterised by an energy consumption equaling the energy released by ATP decomposition i.e. 11.000 calories. Frogs' muscle treated with chloroform yield a curve resembling that produced by actomyosin whereas the untreated muscle underlies a regulatory mechanism influencing its functional curve. Starting from the energy consumption exhibited after the elimination of these mechanism and from the energy consumption of the actomyosin unit the elementary functional unit

of the muscle has been estimated to have the molecule weight of 17.600 and to have been supplied with one molecule of ATP.

Резюме. — Новые исследования структуры и действия мышцы. Сент-Джорджи А. Источником энергии для действия мышцы является энергия, освобождающаяся посредством расщепления АТР, связанного с актомиозином. Контракция комплекса актомиозина — АТР, совершается по закону „всё или ничего“, следовательно: Контрактильное вещество строено из мелких единиц. Исследования термических контрактур мышц лягушки и кролика доказали, что, если на определенной температуре примененная энергия достигла до 11.000 калорий, значит: энергию освобождающуюся при расщеплении АТР, на этой температуре напряжение мышцы не прекратится. Хлороформированная мышца лягушки поведет себя по кривым, определенным при актомиозине, но нехлороформированная мышца покажет — из-за регулирующих механизмов — другое поведение. Выключая эти механизмы удалось исчислить потребление энергии единицы актомиозина и из этого удалось определить, что единица действующей мышцы — 17.600 молекулярного веса и каждая из таких единиц соединяется с одной молекулой АТР.

(A baseli egyetemi élettani intézet közleménye.)

Az autonóm tónus változása nagy magasságban

Irta: VERZÁR FRIGYES dr.

Számos tapasztalat valószínűvé teszi, hogy nagy magasságban a »vegetatív tonus« megváltozik. Többnyire a sympathicus tonus csökkenésére következtettek, bár ellenkező állítások is vannak. Az sincs eldöntve, hogy a tonusváltozás okát beidegzési vagy hormonális befolyásokra kell-e visszavezetni.

Az autonóm-vegetatív tonust a hypothalamus centrumai szabályozzák és többek közt itt van a hőszabályozás centruma is, amely az izomtonus útján épp úgy a hőtermelést, mint a vasomotor idegrendszer útján a hőleadást korrelálja. Mőünkban van ennek az autonóm centrumnak a működését mérni és megkíséreltük, hogy ezen az úton betekintést nyerjünk abba, hogy nagy magasságban változik-e ez a hypothalamicus-autonóm tonus.⁸

Glaubach és Pick. (1930—31)¹ egy sorozat különböző anyagot írt le, amely nyúl és tengerimalac testhőmérsékletét leszállítja. A hatás legjellegzetesebb novocain-nal, amelyből 0.02 g (pro 100 g testsúly) tengerimalacnál 1½—2 óra alatt a testhőmérsékletet 3—4 C°-al csökkenti. Azonkívül görcsök is keletkeznek, de 3—4 óra múlva az állatok újra normálisak és testhőmérsékletük is az. Thyroxin a novocain ezen hatását teljesen megátalja. A hatás oly biztos, hogy még a thyroxin tartalom titrálására is lehet használni. Leletüket a szerzők úgy magyarázták, hogy novocain centrálisan bénítja a hőregulatio hypothalamicus központját, míg thyroxin ingerlőleg hat.

Mansfeld és Mészáros (1940)² azonban más magyarázatot adtak a kísérletnek. Tengerimalacnál átvágták a D. 5—8 segmentum közt a gerincvelőt, amivel a hőtermelést szabályozó izomzat legnagyobb részét kikapcsolták. Mindamellett meg-

maradt úgy a novocain hőmérséklet-csökkentő mint a thyroxin antagonistikus hatása. A bőr és végbél hőmérsékletének összehasonlító mérésével igazolták, hogy a fizikális, vasomotoros hőszabályozás zavart ebben a kísérletben.

1943-ban Mansfeld³ e kísérletet az időközben felfedezett thermothyryn A és B útján magyarázza. Ezek a thyroxin hatékonyságát befolyásolják és ilyen módon szabályozhatják a hőszabályozó centrum tonusát. Kétségtelen, hogy a pajzsmirigy hormonálisan hat ezen centrum funkciójára.

Kísérletek. A hypothalamicus tonus ellenőrzésére ezért a novocain hőmérséklet leszállító hatását választottuk és annak hatását egyrészt 280 és 700 m, másrészt 3450 m magasságban mértük.

Hím tengerimalacoknak 0.02 g novocaint 100 g testsúlyra 10% oldatban s. c. fecskendeztünk be és ½ óránként a rectumban mértük a hőmérsékletet. Az állatok ugyanazt a táplálékot kapták és 20 C° hőmérsékletű szobában voltak.

Egy első sorozatban 5 állatot 700 m magasságban (Lauterbrunnen) és 3 nappal később 3450 m magasságban (Hochalpinen Forschungsinstitut Jungfrauojoch) vizsgáltuk, 5 órával azután, hogy az állatok vasúttal (fűtött kocsi) 3 órai út) felérkeztek. Egy hét múlva megismételtük a kísérletet 3450-en; majd újabb 6 nap múlva újra 270 m-en (Basel).

Egy második sorozatban 9 állatot 270 m magasságból (Basel) 16 órai vasúti szállítással közvetlenül 3450 m-re küldtünk fel és ½ órával érkezésük után novocainnal injiciáltuk őket. Öt nap múlva még egyszer fent és 6 nap múlva újra Baselben (270 m) adtunk novocaint.

A nagy magasságban (3450 m-en) végzett novocain-injektio valamennyi állatnál (egy kivételével) sokkal erősebb hatást, azaz nagyobb testhőmérsékletcsökkenést váltott ki. Míg átlag 270 és 700 m magasságban a testhőmérséklet 1 óra alatt 38°C -ról 35.5°C -ra csökkent, addig 3450 m-en a csökkenés középértékben 33.8°C -ot érte el és a hatás hosszabb ideig állt fenn úgy, hogy még $3-3\frac{1}{2}$ óra múlva alacsonyabb volt a hőmérséklet, míg a tengerszinthez közelebb fekvő helyeken ilyenkor már eredeti értékét elérte.

Ha azonban 5—7 nap múlva a 3450 m magasságban megismételtük a kísérletet, alig volt már különbség a 270 és 700 m magassági reakcióval szemben. Eszerint aklimatisatio állt be, amit számos más reakció alapján szintén ismerünk már. Az ábra egy példa ebből a sorozatból. Ugyanazon állat reakcióit mutatja különböző magasságban.

Kontroll kísérletek megnyugtattak, hogy a feltűnő eredményt nem lehet esetleg az állatok utazás közbeni lehülésére visszavezetni. Külön sorozatban 8 állatot 5 óra hosszat $6-9^{\circ}\text{C}$ közt tartottunk. Novocainra hőmérsékletük ugyanúgy csökkent, mint egy paralell sorozaté, amelyet 18°C -on tartottunk. Egyébként is kizárható, hogy a 3450 m-en észlelt erősebb reakció hőmérsékleti különbségekre lenne visszavezethető, mert laboratóriumunk, épp úgy mint a vasút is, mindig kitűnően volt fűtve.

Bebizonyítottunk tehát, hogy a novocain testhőmérsékletet leszállító hatása 3450 m magasságban erősen fokozott. E magasságban a légnyomás már csak 490 Hg mm és az arteriális vér oxygen-telítettsége 85%, a kapilláris véré pedig csak 75%.⁷ A következő hét folyamán ez a fokozott érzékenység a novocainnal szemben újra eltűnik.

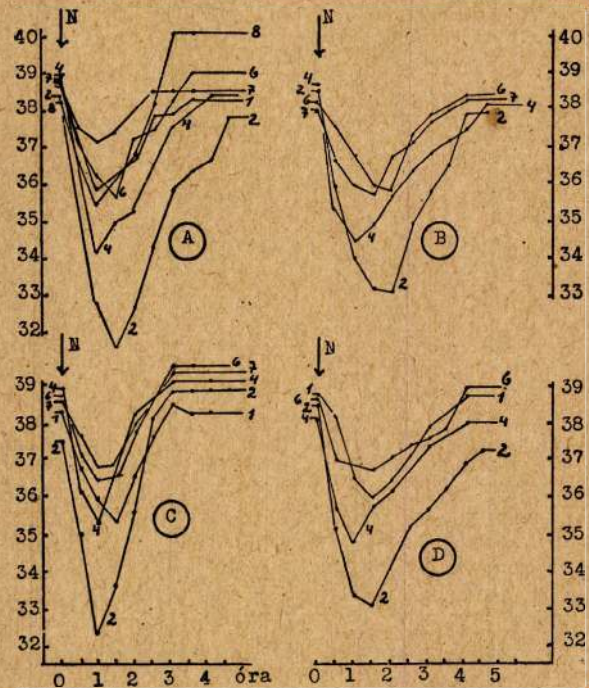
Anélkül, hogy megkísérelnénk az autonóm hypothalamikus tonus ezen változását véglegesen megmagyarázni, mégis azt tartjuk legvalószínűbbnek, hogy ez a változott pajzsmirigy működésnek a következménye. Akár a thyroxin fokozza a hőszabályozó centrum tónusát, akár a thyrothyridin változtatja meg a thyroxin iránt való érzékenységet, a kísérleti eredményt mint a pajzsmirigy működésének csökkenését lehet megmagyarázni, amely a novocain fokozott hatását teszi lehetségessé.

Más kísérletben szintén találtunk támpontokat csökkent pajzsmirigyműködés feltevésére. Békaporontyok és axolotllárva fejlődése e magasságban lassúbb és utóbbiaknál a pajzsmirigy szövettani képe, lapos acinus epithel sejtek, is csökkent funkcióra mutatnak. Hosszabb ideig tartó oxigénhiánynál Reich és Blanel (1913)⁵ patkányánál szintén csökkent pajzsmirigyműködésre valló szövettani elváltozásokat láttak és Mansfeld (1913)⁶ csatlakozott ezen felfogásukhoz. Közismert azonkívül a klinikusoknak azon felfogása, hogy a pathologikusan fokozott pajzsmirigy működését magaslati klíma előnyösen befolyásolja. Ez a therapiára felhasznált magasság semmiesetre sem szokott azonban ilyen nagy magasság lenni

és bizonyítható klinikai adatok alig állnak rendelkezésre.

Lehetséges azonban, hogy a magaslati klímának máig nem tisztázott hatásai részben a vegetatív tónus változásán alapulnak, amire ezek a kísérletek experimentális alapot adnak.

ÖSSZEFOGLALÁS. 3450 m magasságban a novocain testhőmérsékletet leszállító hatása erősen fokozott. Ez a hypothalamus autonóm tonus csökkenésére enged következtetni. Utóbbi oka esetleg a pajzsmirigy csökkent működése lehet.



1. ábra. Négy tengerimalac testhőmérséklete 0.02 gr. pro 100 gr. testsúlyra eső novocain adása után. A görbék számjelzéseinek értelme:

1. 700 m. magasságban VIII. 11-én. — 2. 3450 m. VIII. 14-én. — 3. 3450 m. VIII. 16-án. — 4. 3450 m. VIII. 20-án. — 5. 280 m. VIII. 27-én. — 6. 280 m. XI. 4-én. — 7. 280 m. IX. 22-én.

IRODALOM: 1. Glaubach, S. és Pick, E. P.: Arch. exp. Path. 151, 314. 1930. 162, 537. 1931. — 2. Mansfeld, G. és Mészáros, E.: Arch. exp. Path. 196, 567. 1940. — 3. Mansfeld, G.: Die Hormone der Schilddrüse, Basel 1943. — 4. Verzar, F.: Höhenklimateforungen II. 41. Basel B. Schwabe Co. 1948. — 5. Reich és Blanel: Beitr. z. Klin. Chir. 82, 457. 1913. — 6. Mansfeld, G.: Plügers Arch. 152, 23. 1913. — 7. Verzar, F. és Voegtli, W.: Höhenklimateforungen I. Basel, Schwabe u. Co. 1945. — 8. Megjelenés alatt: Höhenklimateforungen II. 49. Basel, B. Schwabe u. Co. 1948.

Summary. — Changes of autonomus tonicity with the height. Fr. Verzar: The novocain effect lowering the body temperature is considerably increased at the height of 3450 m. This fact points to the diminished autonomus tonicity of the hypothalamus. Latter may be due to thyroid hypofunction.

Резюме. — Изменение автономного тонуса в больших высотах. Верзар Ф. В 3450 метровой высоте температурно понижющее действие новокаина оказалось повышенным. Из этого автор делает вывод, что понижающее гипоталамус-автономный тонус. Может быть, что причиной последнего явления является пониженное действие щитовидной железы.

A táplálékkal felvett aminosavak sorsa a szervezetben

Irta: med et phil. GEIGER ERNŐ dr. egyetemi c. rk. tanár

Az újabban sokat vitatott aminosav terápiának egyik legfontosabb problémája az, hogy az injectióra vagy táplálásra szánt aminosavkeverékben milyen optimális arányban legyenek jelen az egyes aminosavak. A legeszszerűbb eljárás az volna, hogy a »normális« átlagos napi táplálék vegyelemzéséből statisztikai módon megállapítjuk azt, hogy mely aminosavak és milyen arányban szerepelnek a napi táplálékban (l. Block). Az ilyen számítások alapján összeállított aminosavkeverék megfelel az átlagos napi fehérje adag aminosav összetételének és ezért a priori kielégítőnek is nevezhető. Ezen logikus következtetéssel kapcsolatban azonban a következő problémák fontolandók meg.

A táplálékkal felvett fehérjét az emésztőszervek lassan, fokozatosan emésztik meg, úgy, hogy a leépítés folyamán képzett aminosavak a bélből az emésztési folyamat sebességének megfelelően szívódnak fel. Intravenás aminosavtáplálás esetén azonban az aminosavak hirtelen nagy töménységben árasztják el a szervezetet és még az esetben is, ha aminosavkeverékeket etetünk, figyelembe kell vennünk, hogy az egyes vegyületek bélből való felszívódása és vesekiválasztása különböző sebességgel megy végbe. Ezért lehetséges az, hogy még teljes értékű aminosavkeverék bevitelénél is az egyes komponensek nem tudják a szövetekben elérni a fehérje synthesishez szükséges legmegfelelőbb viszonylagos töménységet. Ezért a következőkben azt vizsgáltuk, hogy mi a sorsa az olyan aminosav keverékeknek, amelyeket a szervezet egy vagy több »essentialis« aminosav hiánya következtében vagy egyáltalán nem, vagy csak részben tud felhasználni újabb fehérjék felépítéséhez.

A következő három lehetőségre kellett figyelemmel lennünk:

1. hogy a szervezet az aminosavakat elraktározza úgy, hogy a hiányzó aminosavak felvétele esetén azután ezen raktárakból indulhat meg a fehérjeképződés;

2. hogy az aminosavakból a szövetek osmotikusan kevésbé hatásos peptideket képeznek és raktároznak el;

3. hogy a hiányos összetételű aminosavkeverékeket a szervezet elbontja úgy, hogy azok a későbbi fehérjeképzés szempontjából elvesznek.

Kísérleteink első csoportjában azt vizsgáltuk, hogy a vér, a szövetek és egész állatok aminosavtartalma miként változik teljes értékű, ill. hiányos aminosavkeverék bevitelénél. A hiányos — tryptophanmentes — aminosavkeveréket caseinből vagy halfehérjéből készítettük savhydrolysis-sal.

Ezekben a kísérletekben azt találtuk, hogy nyulak és patkányok vér-, máj-, izom- és össz-aminosavtartalma aminosavkeverék etetése után

átmenetileg megnövekedett, hamarosan azonban ismét normális értékre esett, és pedig függetlenül attól, hogy teljes avagy hiányos keverékeket adagolunk-e. *Ezek a kísérletek tehát azt mutatták, hogy a szervezet nem képes hiányos aminosavkeverékeket esetleges fehérjeképzés céljából felraktározni.*

Lehetségesnek látszott azonban, hogy azokból az aminosavakból, melyeket a szervezet fehérjeképzésre felhasználni nem tudott, magasabb molekulájú vegyületeket képez, melyek azután a cukorból való glikogénképzéshez használnak, kevésbé zavarják meg a szövetek osmotikus egyensúlyát. Ezért a következőkben a szövetek nem-koagulálható nitrogéntartalmát (NKN) vizsgáltuk, mert hiszen peptidek felraktározása esetén ennek az értéknek meg kellene nővekednie.

Azt találtuk a kísérletekben, hogy a patkány-máj össz-nitrogén és NKN tartalma meglehetősen állandó értéket mutat, mely nagyjában független a normális átlagos táplálék összetételétől. Teljes értékű aminosavkeverék bevitelénél ezen értékek nem változnak, hiányos összetételű keverékek hosszantartó etetése folyamán az NKN megnövekszik. Mivel azonban más kísérletekben azt találtuk, hogy nagyobb mennyiségű cystin, cystein, vagy thyrosin táplálás után a májartalm fejlődésével kapcsolatosan a NKN szintén megnövekszik, nem sikerült eldöntnünk azt, hogy fentebbi kísérleteinkben az NKN megnövekedése hiányos aminosavkeverék etetése után tényleg a peptid alakban való elraktározást jelenti-e, vagy pedig csak a diétás májartalom következménye-e.

Eddigi kísérleteinkben tehát semmi közvetlen bizonyítékot nem találtunk azon fellelés támogatására, hogy a hiányos keverékek aminosavait a szervezet eredeti alakjukban vagy pedig peptidek formájában raktározná el átmenetileg.

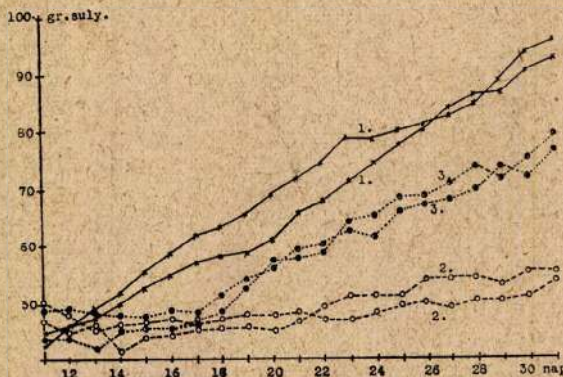
A következőkben indirekt módszerhez folyamodtunk és pedig a kísérleti állatok súlyváltozását ellenőrizve vizsgáltuk azt a kérdést, hogy hiányos aminosavkeverék etetése esetén az »essentialis« faktorok hiánya miatt fehérje képzésre alkalmatlan aminosavakat a szervezet valami más módon őrízi-e meg, úgy, hogy később hiányzó aminosav beérkezése után fehérjeképzés indulhat meg. Ezért patkányokat 12 órán át hiányos aminosavkeveréket tartalmazó táplálékkal etettünk, a következő 12 órában pedig olyan táplálékot nyújtottunk, amely a szénhidrát, zsíron, sókon és vitaminokon kívül csak az előbb hiányzott aminosavakat tartalmazta. Azt tételeztük fel ugyanis, hogy a hiányzó aminosavak elraktározása esetén súlynövekedéssel járó fehérjeképzés következik majd be, amint a hiányzó aminosavat pótoljuk. Ha azonban a szervezet a hiányzó sav pótlása előtt a nem teljes aminosavkeveréket másként használja fel (oxidáció, desa-

midatio, cukorképzés), akkor a hiányzó tényező pótlása idején a szervezet már nem rendelkezne a többi szükséges aminosavakkal és ezért súlygyarapodás nem következne be.

Először tryptophanmentes táplálék és pótlólagos tryptophan-etetés hatását vizsgáltuk három csoport infantilis patkányon. Mindegyik állatot külön ketrecben tartottuk és megfelelő etetőedényeket alkalmazva naponta ellenőriztük az egyes táplálékokból elfogyasztott mennyiségeket és a patkányok súlyváltozását.

Az első kontroll-csoportot teljes értékű táplálékban tartottuk, és pedig ezen csoportban a savhydrolizis útján nyert hiányos aminosavkeverékhez kristályos l/—/ tryptophant adtunk kiegészítésként. Az ezen csoportba tartozó állatok normális súlygyarapodást tanúsítottak.

A második csoportban minden patkány ketrecében egyidejűleg két edényt tartottunk. Az egyik edénybe 30% tryptophanmentes aminosavkeveré-



1. ábra. Patkányok fejlődése tryptophan kiegészítéssel kísérletben. 1. Kompletált étrend, kontroll. 2. Egyidejűleg, de külön edényben adott hiányos étrend és a kiegészítő anyag. 3. Tryptophan hiányos étrend és 12 óra múlva a tryptophantartalmú anyag.

ket tartalmazó táplálékot tettünk, a másik edénybe pedig olyan táplálékot helyeztünk, melyhez egyedi N-forrás gyanánt 6% kristályos triptophant kevertünk. Richter vizsgálatai alapján azt vártuk, hogy az állatok a két rendelkezésre álló táplálékból önként oly mennyiséget fognak majd enni, amely mennyiségek optimális növekedést biztosítanak. Az állatok azonban csak 6—7 nap után kezdtek némiképp súlyban gyarapodni.

A harmadik csoport patkányainak 12 órán át tryptophanmentes táplálékot, a következő 12 órában pedig csak 6% tryptophant tartalmazó, különben pedig aminosavmentes táplálékot nyújtottunk. Az állatok ebben a csoportban egyáltalán nem nőttek, annak ellenére, hogy úgy a tryptophanmentes, mind pedig a tryptophant tartalmazó táplálékból olyan mennyiségeket fogyasztottak el, amely mennyiségek egyidőben elfogyasztva optimális növekedést biztosítanak.

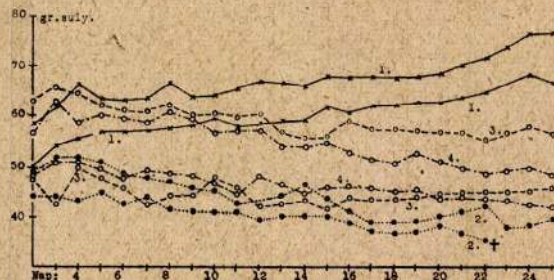
Ezek a kísérletek tehát azt mutatták, hogy a tryptophan késői pótlása hatástalan, azaz nem vezet súlygyarapodáshoz, ha a patkányok azt néhány órával a hiányos aminosavkeverék felvétele után fogyasztják el.

Bevitt tryptophan az irodalmi adatok szerint igen gyorsan tűnik el a szervezetből, ezért további következtetések levonása előtt meg kellett vizsgálnunk azt, hogy más essentialis aminosavak is hasonlóan viselkednek-e.

További kísérletekben tehát azt tanulmányoztuk, hogy miként növekednek az állatok ha a lysin vagy methioninmentes aminosavkeveréket és a hiányzó aminosavat 12 órás periódusokban felváltva külön etetjük.

Lysinmentes proteint először Dunn és Lewis eljárása szerint készítettünk caseinből nitritkezeléssel, az így kezelt protein azonban még lysinnel való kiegészítés esetén is igen mérgesnek bizonyult, ezért a következőkben lysinmentes protein gyanánt zein-t használtunk. Zein azonban lysinen kívül triptonban is szegény, ezért súlygyarapodás csak úgy következik be, ha azt mindkét hiányzó aminosavval egészítjük ki.

Az első kontroll-csoportban a patkányok kristályos lysinnel és tryptophannal kevert zeint kaptak a táplálékban és Harris és Borsche kísérleteihez hasonlóan suboptimális súlygyarapodást mutattak.



2. ábra. Patkányok fejlődése Lysin + tryptophan kiegészítéssel kísérletben. 1. Kompletált étrend, kontroll. 2. Egyidejűleg, de külön edényekben adott hiányos étrend és a kiegészítő anyagok. 3. Alapétrend + tryptophan és 12 óra múlva lysin. 4. Alapétrend + lysin és 12 óra múlva tryptophan.

A második csoportban egyidejűleg három edényt helyeztünk a ketrecbe: az egyikbe zeint, a másodikba tryptophant, a harmadikba pedig lysint tartalmazó táplálékot tettünk. Az állatok az ún. »önselectio«-nak semmi jelét nem mutatva főleg a lysin-táplálékból fogyasztottak és ennek megfelelően fogytak.

A harmadik csoport 12 órán át zein- és tryptophantartalmú diétát, a következő 12 órában pedig lysines táplálékot kapott. Ezen csoport is főleg az utóbbi táplálékból evett és ezek az állatok sem gyarapodtak súlyban.

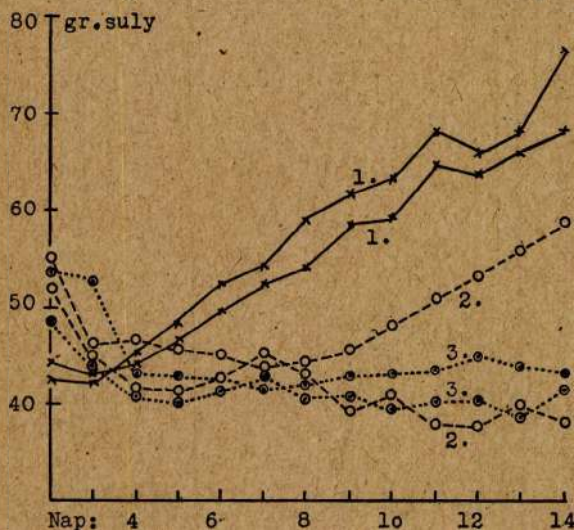
A negyedik csoportban végül 12 órán át zein + lysint tartalmazó, a következő 12 órában pedig tryptophan tartalmú táplálékot nyújtottunk. A patkányok 24 óra alatt oly mennyiséget fogyasztanak el a két táplálékból, hogy az egyidőben nyújtva növekedéshez vezetett volna (lásd 1. csoport), ennek ellenére azonban nem nőttek.

Kísérleteink tehát azt mutatják, hogy az összes essentialis aminosavak egyidejű etetése nemcsak tryptophan, hanem lysin esetében is előfeltétele a növekedésnek.

A következő kísérletekben a methionin késői pótlását tettük vizsgálat tárgyává. Methioninmentes caseint *Toennies* módszere szerint készítettünk. A hangyasavas H_2O_2 kezelés methioninon kívül a tryptophant is elrontja, amiért is az eredeti töménységnek megfelelő kristályos tryptophant adtunk az oxidált anyaghoz.

Ezen kísérletsorozatban is három csoportban vizsgáltuk a patkányok növekedését. Az első kontroll-csoport oxidált caseint tartalmazó táplálékot kapott, mely táplálékot a szükséges mennyiségű tryptophan és methionin hozzáadásával teljesértékűvé rekonstituáltuk. Az állatok e csoportban normálisan nőttek.

A második csoportban minden ketrecbe egyidejűleg két edényt tettünk. Az egyik a tryptophannal kiegészített oxidált caseint, a másik pedig



3. ábra. Patkányok fejlődése methionin kiegészítéses kísérletben. 1. Kompletált étrend, kontroll. 2. Methionin hiányos étrend és 12 óra múlva a methionintartalmú anyag. 3. Egyidejűleg, de külön edényben adott hiányos étrend és a kiegészítő methionintartalmú anyag.

a methioninos diétát tartalmazta. »Önselectio« jeleit itt sem észleltük. A harmadik csoport 12 órás időközben felváltva oxidált casein tryptophan — illetőleg lysin — diétát kapott. Ebben a csoportban a táplálékfelvételt »páros etetéssel« (paired feeding) szabályoztuk. A második és harmadik csoportban súlynövekedés nem következett be.

A tryptophan, lysin és methionin késői pótlásával végzett kísérletek tehát egybevégtetően azt mutatják, hogy a fehérjesynthesis csak akkor következik be, ha az összes aminosavak egyidőben vannak jelen a táplálékban. Ezek a kísérletek igazolják azt is, hogy hiányos aminosavkeverékeket, melyek fehérjeképzésre alkalmatlanok, a szervezet nem raktározza fel, hanem minden jel szerint irreversibilisen átalakítja, ill. elbontja.

Kísérleteink eredményei, — melyeket közben Cannon is megerősített — úgy gyakorlati vonatkozásban, mint az általános anyagcseretan szempontjából érdekesnek látszanak.

Az elméleti következtetésekre e helyen nem tudunk bővebben kitérni, csak arra kívánok röviden rámutatni, hogy eredményeink semmikép

nem támogatják azt a feltevést, hogy a szervezetben a fehérjeképzés aminosavakból fokozatos peptid-synthesis útján megy végbe. Már *Schoenheimer* isotopokat tartalmazó aminosavakkal végzett klasszikus táplálási kísérletei ellene szóltak ezen általános feltevésnek, saját vizsgálatainkban pedig semmi jelét nem láttuk az ú. n. intermediár peptidképzésnek. Így tehát arra a következtetésre kell jutnunk, hogy az intravitális fehérjeképzés módja merőben különbözik az *Emil Fischer* által kémcsőben kimutatott peptidképződéstől.

Kísérleteink eredményei úgy therapiiai, mint dietetikai és gyakorlati állattenyésztési szempontból is megfontolandók. Így therapiás aminosavkészítmények összeállításánál kell mindenekelőtt figyelembe vennünk azt, hogy fehérjeképzés csak akkor következik be, ha az összes essentialis alkatrészek egyidejűleg állanak a szövetek rendelkezésére. Emberi és állati táplálékok összeállításánál pedig meggondolandó az, hogy pl. két biológiailag alacsony értékű fehérje csak az esetben egészíti ki egymást, ha egyidőben jutnak a szervezetbe. Természetesen mindenekelőtt meg kell vizsgálnunk azt, hogy patkányokon szerzett eredmények mennyiben érvényesek más állatokra, elsősorban pedig az emberi fehérje anyagcserére. Meg kell állapítanunk kísérletileg azt is, hogy embernél mely maximális időköz telhet el az egyes essentialis aminosavak felvétele között anélkül, hogy azok értékesítése zavart szenvedne. (Lásd *Nutrition Reviews* 1947. Oct.)

Végül még a fentebb leírt vizsgáló módszer további alkalmazását szeretném egy példán röviden bemutatni:

Ismeretes, hogy tryptophan-hiányos táplálás esetén patkányokon szemhályog fejlődik ki. Ezzel kapcsolatban felvetődött az a kérdés, hogy vajon a tryptophan valamely specifikus hatása gátolja-e meg a hályogképzést, vagy pedig a megzavart fehérjeanyagcsere egyik következménye a szemlencsén észlelt elváltozás. *Schäffer-Juhász Sándor*ral tettük vizsgálat tárgyává ezt a kérdést és pedig a fent leírt kísérleti berendezéssel vizsgáltuk a tryptophan késői pótlásának hatását a hályog kifejlődésére. Infantilis patkányok 12 órán át tryptophanmentes aminosavkeveréket kaptak, a következő 12 órában pedig oly táplálékot nyújtottunk, mely egyedüli N-forrásként tryptophant tartalmazott. A patkányok az előbbi kísérletekhez hasonlóan nem nőttek és néhány héten belül mind a 12 állaton cornealis vascularisatio és cataracta fejlődött ki. Kísérleteink azt mutatják, hogy nagymennyiségű tryptophan elfogyasztása ellenére hályog fejlődik ki, ha a fenti aminosavat nem adjuk egyidejűleg a hiányos aminosavkeverékkel. Eredményeink tehát azt bizonyítják, hogy nem a tryptophan specifikus hatása, hanem a megzavart fehérjeanyagcsere áll okozati összefüggésben a hályogképzéssel.

Az eddig leírt vizsgálatok mutatják, hogy a táplálkozásban az időbeli faktorok sok esetben igen fontos szerepet játszanak. A táplálkozás-

életten ezen elhanyagolt tényezőjét további kísérletekben vizsgáljuk.

Összefoglalás. Nyulakon és patkányokon végzett kísérletekben nem találtak közvetlen bizonyítékot azon feltevés támogatására, hogy hiányos összetételű keverék aminosavait a szervezet eredeti alakjukban, vagy peptid formában elraktározna esetleges későbbi fehérjeképzés céljából. Ezért egyes aminosavakra vonatkozólag újabb kísérleteket végeztek. Methioninmentes, de egyéb szempontból megfelelő táplálékon fehér patkányok fejlődése megáll. A methioninnal komplettálás csak akkor idéz elő normális súlygyarapodást, ha a methionint az alapétrendbe keverik. Ha a methionin tartalmú anyagot a hiányos étel után 12 órával adják, súlynövekedést már nem hoz létre, tehát a késői komplettálás nem eredményes. Ugyancsak elmarad a súly, ha egy időben, de két különböző anyagban és edényben kapnak az állatok hiányos és kiegészítő anyagot, tehát az állatok önszelektio révén nem képesek élelmüket helyes arányban összeválogatni. Hasonló a helyzet tryphophan és lysin kiegészítéses kísérletben. A kísérletek tehát azt mutatják, hogy fehérje synthesis csak akkor következik be, ha az összes szükséges aminosavak egy időben jelen vannak a táplálékban.

IRODALOM: Block, R. J.: 1943. Yale J. Biol. Med., 15. 723. — Borchers, R., J. R. Totter and C. P. Berg, 1942. J. Biol. Chem., 142. 697. — Dunn, M. S. and H. B.: Lewis 1919. J. Biol. Chem., 159. 101. — Geiger, E.: 1947. Physiology of the Utilization of Dietary Amino Acid Mixtures, Dissertation, University of Southern California, Los Angeles. — Geiger, E.: 1947. J. Nutrition. 34. 97. — Harris, H. A., A. Neuberger and F. Sanger: 1943. Biochem. J., 37. 508. — Hogan, A. C., E. L.: Powell and R. E. Guerrant: 1941. J. Biol. Chem.,

137. 41. — Richter, C. P.: 1942—43. Harvey Society Lectures, series 30, p. 63. — Schaeffer, J. A. and E. Geiger: 1948. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, No. 2. — Toennies, Gerrit: 1942. J. Biol. Chem., 145. 667. — Cannon, P. R., et al 1947. Federation Proceedings, Chicago, P. 390.

Summary. — **Amino acids of the food in the organism.** E. Geiger: The presumption that the amino acids of an incomplete mixture are stored in their original composition or as peptides to be used up in later protein production could not be directly proved in rat and rabbit experiments. Starting from these results and the fact that any suitable food deprived of methionin brings the development of rats to a stop experiments have been made with single amino acids. Normal increase of the body weight occurs if methionin is mixed up with the food while this effect is missing if methionin administration takes place 12 hours after the intake of the deficient food (failure of subsequent completion). Similarly, no increase in the body weight occurs if the animals get the deficient and the completing food simultaneously but in two different vehicles and vessels. No doubt, the animals are not able to select their food in a due and adequate proportion. Similar results have been obtained in the experiments with tryptophane and lysine. Thus, protein synthesis will not ensue unless all necessary amino acids are present in the food at the same time.

Резюме. — **Судьба аминокислот пищи в организме.** Гайгер, Э. Развитие крыс, питающихся нормальным питанием, до без метионина — прекращается комплектование метиоником вызывает нормальный прирост веса только тогда, если метионин смешивается с основным режимом. Если животное принимает метионин 12 часов после недостаточного питания, прирост веса не наблюдается, следовательно, позднее комплектование является, неэффективным. Также не состоялся прирост веса, если недостаточное и дополнительное питание даются одновременно, но в 2 различных веществах и сосудах, значит животные оказались неспособными выбирать пищу в правильной пропорции. Автор наблюдал равные отношения с точки зрения триптофана и лизина.

Az Országos Társadalombiztosító Intézet Koltói Anna Baleseti Kórházának
(igazgató-főorvos: Hedri Endre dr. egy. ny. r. tanár) laboratóriumából,
(főorvos: Horn Zoltán dr. egyetemi magántanár.)

A vér alvadásgátló anyagairól

Írták: HORN ZOLTÁN dr. és BORSODI LÓRÁNT dr.

A vér alvadás mechanizmusáról kialakult modern szemlélet alappilléreit még ma is a Schmidt és Morawitz által alkotott tan képezi. Eszerint a thrombokinasé calcium jelenlétében a prothrombint thrombinná alakítja. Ez az első fázis. A második fázisban thrombin hatására a fibrinogenből fibrin lesz. A harmadik fázisban a thrombocyták közreműködésével, a vérleány retrahálódik. Klasszikus munkájában már Schmidt is feltételezte, hogy a vérben alvadásgátló anyagoknak kell lenniök. A későbbi vizsgálatok ezt igazolták és ma már tudjuk, hogy a vér alvadás mechanizmusában ezeknek a gátló anyagoknak (inhibitoroknak) legalább olyan jelentőségük van, mint coagulációs faktoroknak, illetőleg az aktivátoroknak. Ez nem is csodálatos, mert hiszen a fermentek tanából tudjuk, hogy az aktivátorok mellett

milyen fontos feladatot töltenek be az inhibitorok. Már pedig a vér alvadás végeredményben a fermentfolyamatok egész láncolatából tevődik össze. Amíg az aktivátorok és inhibitorok célszerűen együttműködnek, addig a vér alvadás kizárólag a védekezés és gyógyulás céljainak megfelelően megy végbe. Amint ez a szabványos egyensúlyi állapot valami belső vagy külső ok miatt megbomlik, a vér alvadás a kóros irányba terelődik.

Sorrendben követve a vér alvadás egyes fázisait az első gátló anyag, amellyel foglalkozni szeretnénk

az antithrombokinasé,

amelyet Tocantins mutatott ki először a vérben. Anticephalin-faktornak is nevezik. Quick arra a megállapításra jutott, hogy a haemophiliások vére-

ben az antithrombokinasé a normálisnál nagyobb mennyiségben található. Hasonló következtetéseket vont le kísérleteiből nemrég megjelent munkájában *Pavlovsky* is. *Gerendás* és *Lóránd* vizsgálataiból tudjuk, hogy a haemophiliások vérében is van plasmakinase, csak hogy nem tud aktiválódni, valószínűleg azért, mert az előbb említett vizsgálatok szerint vérük antithrombokinasé tartalma a szabványosnál nagyobb. Ezzel magyarázhatjuk azt, hogy a haemophiliások vérének alvadási ideje olyan nagy mértékben elnyújtott.

Ismeretes, hogy a véralvadásnál főls mennyiségű thrombin képződik és bizony nagyon káros lenne a szervezetre nézve, ha megfelelő inhibitorok nem gátolnák a főls thrombint hatáskifejtésében, illetőleg, ha a vér thrombin-inaktívátora nem bontaná azt le. Ezt a célt szolgálják

az antithrombinok.

Számos olyan vegyi anyagot és beavatkozást ismerünk, amelyek révén a thrombin hatását befolyásolni tudjuk. Itt csak a vérben szabványos körülmények között is fellelhető, testazonos két antithrombinnal akarunk foglalkozni. Az egyik a *Howell* által felfedezett, thermostabilis *heparin*, a másik egy thormolabilis, *lipoidszerű anyag*, amelynek identifikálása főleg *Wöhlisch* és *Grüning* nevéhez fűződik.

A heparin

a mucoitin polykénsvas esztere. Véralvadásgátló hatáskifejtésénél a kénsvacsoporthnak van nagy jelentősége. Hasonló hatásúak egyes polysaccharidák kénsvas eszterei. Így pl. a glikogen, a keményítő, a cellulose, a chitin kénsvas eszterei mind gátolják a véralvadást. Heparin található a májban, tüdőben, izomzatban, számos egyéb szervben és minimális mennyiségben a vérben is.

A heparin egymagában inaktív, csak akkor válik antithrombinná, ha a vérféhrék egyik albuminfractiójához kötődik. Érdekes, hogy a heparin nemcsak a thrombinra, hanem sok más fermentre, így pl. a fumarase-fumarsav rendszerre is gátlólag hat.

1936-ban *Lison*, a belga histológus észlelte először, hogy azokban a szövetekben, amelyek nagy molekulású anyagokat tartalmaznak, a toluidin-kék egy metachromatikus színátcsapást okoz a vörösbe. *Jorpes* a vegyi hasonlóság alapján heparinnal is végzett ilyen vizsgálatokat s azt találta, hogy a heparin a toluidin-kékkel ibolyavörös színeződést ad. *Toluidin-kékkel a heparin alvadásgátló hatása megszüntethető*. A heparin-antithrombin hatását a protaminsulfát is gátolni tudja. *Holmgren* és *Wilander* szövettani vizsgálatai kimutatták, hogy a szervezetben nagyon elterjedt *Ehrlich*-féle hízósejtek metachromasiás szemcséket tartalmaznak, amelyek toluidin-kékkel az előbb említett színreakciót adják. Tekintettel arra, hogy az egyes szervek hízósejt-granulái, a szervek kivonatainak kénsvacszer-tartalma és az utóbbiak alvadásgátló hatása között határozott parallelizmus észlelhető, a szerzők nagyrésze feltételezi, hogy a hízósejtek granulái heparint, illetőleg heparinszerű anyagot tartalmaznak. Például a

sértésaortában nagyon kevés hízósejt található de nem is extrahálható belőle heparinszerű anyag. Mint érdekességet említjük meg, hogy már 1877-ben, tehát jóval a heparin felfedezése előtt, *Quensel* az upsala-i pathológus e sejteket »a kötőszövet egysejtű mirigyei«-nek nevezte. Toluidin-kékkel a basophil sejtek szintén metachromasiás színeződést mutatnak. *Koller* azonban kimutatta, hogy a basophil sejtek száma és a vér antithrombin-tartalma között nincs parallelizmus.

A heparin *Howell* szerint nemcsak mint antithrombin, hanem mint antiprothrombin is hat. Az antithrombinikus hatás kifejtéséhez, mint már említettük, egy albuminszerű anyaghoz kell kötődnie, amelyet *cofaktor I.*-nek neveznek. Ahhoz pedig, hogy a heparin prothrombin-gátló hatását kifejtthesse, szükséges, hogy egy *cofaktor II.* nevű anyag is legyen a rendszerben. Ez utóbbi kémiai hovatartozása még ismeretlen.

Howell kísérletei alapján arra a következtetésre jutott, hogy a thrombokinasé a heparint le tudja kötni és tulajdonképpen ezáltal teszi lehetővé, hogy a prothrombin calcium jelenlétében thrombinná alakulhasson. *Quick* és *Eagle* tagadják ezt. Mi is végeztünk ilyenirányú kísérleteket és a mi vizsgálataink kétségtelenül bizonyítják, hogy a *thrombokinasé a heparint le tudja kötni*. Ennek igazolására szolgáljanak a következő adataink.

Methodika. Vizsgálatainkat emberi oxalátos plasmával végeztük, 37 C°-os vízfürdőben tartott fémállványon elhelyezett óraüvegen. A kísérletekhez a Harvard egyetem physiko-kémiai intézetében készült thrombint használtunk, amelyet *Laki* professzor úr volt szíves rendelkezésünkre bocsájtani. Szívességeért ezúton is hálás köszönetünket fejezzük ki. A physiologiás konyhasóoldatban oldott thrombin hozzáadása után vékony, a végén kissé meghajlított üvegbottal addig kevertük az óraüvegre elhelyezett plasmát és a vizsgálat céljainak megfelelően hozzápipettázott oldatokat, amíg az első fibrinszála ki nem vált. Ezt az időt stopper-óra segítségével másodpercekben mértük. A prothrombin időt a *Horn* által módosított *Quick*-féle módszerrel határoztuk meg. A vizsgálatokhoz emberi agyból készült thrombokinasét használtunk. A toluidin-kék (*Grübler*) oldat töménysége 1%-os volt. A táblázatokból kiolvasható kísérleti feltételek mellett a plasma pH-ja természetesen nem változik. Ezért nem tettünk külön puffer-oldatokat a rendszerünkhöz. Főleg pedig azért nem, mert a különböző puffer oldatokkal végzett vizsgálataink azonos pH mellett nemcsak időbeli, hanem lényegében is eltérő eredményeket mutattak. Ez az észlelésünk azt bizonyítja, hogy azonos pH-jú puffer-rendszerek componensei a véralvadás folyamatában specifikus ion-hatást fejthetnek ki, amit az in vitro kísérleteknél feltétlenül figyelembe kell vennünk. Az ezirányú, részletekre is kiterjedő vizsgálatok intézetünkben most vannak folyamatban és rövidesen közlésre kerülnek.

Az I. táblázatból láthatjuk, hogy a toluidin-kék a thrombin által kiváltott alvadási időt csökkenti. Ez az észlelésünk megegyezik az irodalmi adatokkal. De a mi vizsgálataink szerint ilyen hatást nemcsak toluidin-kékkel érhetünk el. Kísérleti adataink bizonyítják, hogy a plasmához adott thrombin sokkal rövidebb idő alatt hoz létre fibrinkiválást, ha előzőleg thrombokinasét adunk a rendszerhez. Vizsgálatainkból kiderült, hogy ez a thrombokinasé-effektus, legalább is nagyrészt, heparin-lekötésre vezethető vissza. A thrombo-

1. Táblázat.

0.1 cm ³ plasma	0.1 cm ³ plasma	
0.1 cm ³ 0.85% NaCl	0.1 cm ³ 0.85% NaCl	0.1 cm ³ plasma
0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ thrombo-
	0.01 cm ³ 1% toluidinkék	kinase
		0.1 cm ³ thrombin

Alvadási idő másodpercekben.

24	20	16*
29	17	15
27	17	19
37	20	15*
120	20	15*
47	24	16*
26	19	19
17	13	13
25	16	13*
22	19	18
16	14	13
25	16	18
20	16	13*
22	10	17
21	16	16
120	32	19*
18	13	12
14	8	8
22	15	16
24	8	16
24	14	17
47	17	21
48	16	23
41	20	16*

kinase egyes (az I. számú táblázatban *-gal jelzett) esetekben jobban rövidíti le az alvadási időt, mint a toluidinkék. Ebből arra lehet következtetni, hogy a thrombokinasé bizonyos körülmények között a heparinon kívül a később tárgyalandó lipoidszerű antithrombint is leköti ha szabványos mennyiségű heparin van a plasmában vagyis, ha nem teszünk mi magunk heparint a rendszerhez.

A II. táblázat adataiból kiolvasható, hogy a

thrombokinasé alvadást rövidítő hatása valóban heparin-lekötésre vezethető vissza. Ebből a táblázatból azonban láthatjuk azt is, hogy a thrombokinasé ezen hatása, a toluidinkékével szemben csak korlátozott. Quantitatív kísérleteink ugyanis azt mutatták, hogy akár kis, akár aránylag nagymennyiségű heparin van a rendszerben, annak vér-alvadásgátló hatását toluidinkékkel mindig meg tudjuk szüntetni. Nem így a thrombokinaséval, amely csak egy bizonyos mennyiségű heparint képes lekötni. Ha mi olyan minimális mennyiségű heparint teszünk a rendszerhez, amely csak kb. a kétszeresére növeli a szabványosnak feltételezett heparin mennyiségét, akkor a thrombokinasé még nagymértékben csökkenteni tudja a heparin alvadásgátló hatását. Ellenben, ha mi ennek a heparinmennyiségnek a többszörösét tesszük a rendszerhez, akkor a thrombokinasé már hatástalannak bizonyul. Az I. és II. táblázat adatait egybevetve még a következőket állapíthatjuk meg. Azokban az esetekben, amelyekben nem teszünk heparint a rendszerhez (lásd I. számú táblázatot), toluidinkék hatására a thrombin okozta alvadási idő csökken a plasma + thrombin-rendszer alvadási idejéhez viszonyítva. Ha ellenben heparint is teszünk a rendszerhez (lásd II. táblázatot), akkor a toluidinkék csak a plasma + thrombin-rendszer szintjére tudja visszahozni az alvadási időt. Ebből arra következtetünk, hogy a heparin egy része adsorptív vagy szoros kémiai kötésben, egy másik része laza kötésben, disponibilis alakban kering a vérben. Valóban az esetek nagy részében azt találtuk, hogy a plasmában, szobahőmérsékleten történt állás közben, fokozatosan növekedik a toluidinkékkel lekötendő, disponibilis heparin mennyisége. Egy ilyen plasmával végzett vizsgálatunk adatai a III. táblázatban láthatók.

2. Táblázat.

0.1 cm ³ plasma 0.1 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ plasma 0.05 cm ³ Heparin (0.3 γ) 0.05 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ plasma 0.05 cm ³ Heparin (0.3 γ) 0.04 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin 0.01 cm ³ toluidinkék	0.1 cm ³ plasma 0.05 cm ³ Heparin (0.3 γ) 0.05 cm ³ thrombokinasé 0.1 cm ³ thrombin
Alvadási idő másodpercekben			
24 28 22	72 52 82	25 26 21	31 33 27
0.1 cm ³ plasma 0.1 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ plasma 0.005 cm ³ Heparin (2 γ) 0.05 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ plasma 0.05 cm ³ Heparin (2 γ) 0.04 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin 0.01 cm ³ 1% toluidinkék	0.1 cm ³ plasma 0.05 cm ³ Heparin (2 γ) 0.05 cm ³ thrombokinasé 0.1 cm ³ thrombin
Alvadási idő másodpercekben			
23 28 47	320 felett 240 felett 240 felett	26 28 45	320 felett 240 felett 240 felett

3. Táblázat.

Vérvételtől számított idő órákban	0.1 cm ³ plasma 0.1 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ plasma 0.1 cm ³ 0.85% NaCl 0.1 cm ³ thrombin 0.01 cm ³ 1% toluidinkék	0.1 cm ³ plasma 0.1 cm ³ thrombokinasé 0.1 cm ³ thrombin
Alvadási idő másodpercekben			
1/2	18	11	12
2	38	11	12
4	61	11	16
24	180 felett	18	180 felett

Ez a táblázat, a többi hasonló kísérleteinkkel együtt alátámasztja azt a megállapításunkat is, hogy a *thrombokinasé* csak korlátozott mértékben tudja a *heparint* lekötöni. Míg ugyanis a toluidinkék még a 24 órán át állott plasma elnyújtott alvadási idejét is vissza tudja hozni az eredetire, addig *thrombokinaséval* ezt csak egy bizonyos határig tudjuk elérni.

Az a tény, hogy szobahőmérsékleten történt állás közben a plasma disponibilis heparin-tartalma aránylag nagy mértékben felszaporodhat, arra figyelmeztet, hogy a *véralvadásra vonatkozó kísérleteket, főleg pedig a toluidinkék és a thrombokinasé-effektus vizsgálatát feltétlenül friss, nem állott plasmával kell végeznünk*.

A *Quick*-féle prothrombin meghatározásnál, mint ismeretes, oxalátos plasmához thrombokinaset teszünk és a recalcinálás időpontjától kezdve, másodpercekben határozzuk meg az első fibrinszál-kiválásnak időpontját. Mi ezt az ú. n. prothrombin-időt 37 C°-os vízfürdőn elhelyezett óraüvegen, vékony üvegbottal történő kevergetés közben határozzuk meg. Ilyenkor a plasma prothrombinja thrombokinasé hatására, calcium jelenlétében, thrombinná alakul s az így keletkezett thrombin a fibrinogent fibrinné alakítja. Itt tehát nem kívülről visszük a thrombint a rendszerbe, hanem a plasma prothrombinjából képződik az. Ha mi ilyen kísérleti körülmények között a plasmához toluidinkék oldatot teszünk és azután pipettázzuk hozzá a thrombokinaset, illetőleg a recalcináláshoz szükséges calcium-oldatot, akkor a toluidinkék hatására a prothrombin-idő (az első fibrinszál kiválásának időpontja) elnyúlik. Ezt bizonyítják a IV. táblázat adatai.

Mivel az I. táblázat adatai szerint a plasmához adott, tehát a nem benne keletkezett thrombin hatására a toluidinkék az alvadási időt lerövidíti, a IV. táblázatban feltüntetett eredményeket csak úgy magyarázhatjuk, hogy a *toluidinkék gátolja a prothrombinnak thrombinná való átalakulását*.

A heparin szerepéről kiegészítésként még a következőket említjük meg. Egyes állatok (pl. kutyák) vére anaphylaxiás shockban, illetőleg pepton befecskendezése után részben vagy teljesen elveszti spontán alvadókéességét. Ha egy ilyen állat a pepton-shockot túléli, akkor kb. 2 óra múlva ismét normálissá válik vérenek alvadási ideje. Ez időbelileg is nagyon hasonlít a heparin hatásához. *Howell* és *Quick* a pepton-, illetőleg anaphylaxiás-shock ideje alatt egy heparinszerű

anyag felszaporodását mutatták ki. *Warner, Brinkhous* és *Smith* ezt megerősítették és kimutatták, hogy a pepton-plasma úgy viselkedik, mint egy olyan normál-plasma, melyhez heparint tettünk. *Jaques, Charles* és *Best* kimutatták, hogy mindkét shock tartalma alatt az alvadásgátlás protamin-nal megszüntethető, már pedig említettük, hogy a protamin a heparint le tudja kötni. *Wilander* nagyon szép szövettani vizsgálatai bizonyítják, hogy a shock tartalma alatt a pericapillaris hízósejtekből a granulák eltűnnek. Anaphylaxiás shockban szenvedő kutyák véréből egyes szerzők annyi vegyi és hatástani szempontból heparinszerűnek minősíthető anyagot állítottak elő, amennyi a véralvadás zavarát feltétlenül magyarázni tudja. Ezt a shock ideje alatt észlelhető »heparinaemiá«-t védekezésnek is minősíthetjük egy általános intravascularis alvadás lehetőségével szemben. De ez a heparinmobilisatio javítja a shock prognózisát is a következők miatt. A hepa-

4. Táblázat.

0.1 cm ³ plasma	0.1 cm ³ plasma
0.1 cm ³ thrombokinasé	0.1 cm ³ thrombokinasé
0.1 cm ³ m/40 CaCl ₂	0.1 cm ³ m/40 CaCl ₂
	0.01 cm ³ 1% toluidinkék
Alvadási idő másodpercekben	
20	43
19	42
20	53
19	50
16	40
18	40
17	40
17	40
20	50
19	43
20	54

rin elég nagy mennyiségben befecskendezve meg tudja akadályozni az anaphylaxiás shock kifejlődését (*Kyes* és *Strausser*). Ennek a védőhatásnak a mibenlétét ma még nem ismerjük. Részleges magyarázatként szolgálhat *Quick* megállapítása, amely szerint a heparin akadályozza a vérlemezkék agglutinációját és e miatt azokból nem jut histamin a vérbe. *Kyes* és *Strausser* galambokon dolgoztak. Más szerzők más állatokon csak részleges hatást észleltek és voltak olyanok is (*Klopstock*), akik a heparin ilyen irányú hatását nem tudták kísérletileg megerősíteni. Az egész kérdés revízióra szorul. Kétségtelen, hogy a heparin-histamin-relationak a kísérleti felderítése még sok, gyakorlati szempontból is fontos törvényszerűséggel fogja gazdagítani ismereteinket.

Itt szeretnénk egy nagyon érdekes kísérlet-sorozatunkról beszámolni, amelyet

thrombosis-

ban szenvedő betegeken végeztünk. Tizenegy eset közül kilenc thrombosisos betegen azt észleltük, hogy plasmájukban a thrombin által létrehozott fibrinkiválási időt sem a toluidinék, sem a thrombokinasé nem rövidíti le. *Tehát thrombosisos betegek legnagyobb részénél hiányzott a toluidinék és a thrombokinasé fent vázolt effektusa.* Ebből arra következtetünk, hogy a thrombosisban szenvedő betegek vérében nem volt disponibilis heparin. Nagyon sok egészséges ember plasmájával végzett vizsgálataink azonban azt mutatták, hogy ezek az effektusok, bár nagyon ritkán, de hiányozhatnak olyan esetekben is, amikor a thrombosis klinikailag biztosan kizárható. Mi ezért azon az állásponton vagyunk, hogy a *disponibilis heparin hiánya nem az egyedüli oka, hanem csak az egyik hajlamosító tényezője a thrombosisnak.* Számos szerzővel egyetértve mi is azt valljuk, hogy a *thrombosis kifejlődéséhez több hajlamosító tényező találkozására van szükség.* Dicumarin adagolása után, hosszabb-rövidebb idő múlva észlelhetővé válik a toluidinék, illetőleg a thrombokinasé effektus is, ami egy heparin-mobilisatio mellett szól.

Említettük, hogy a vérben a heparin-antithrombin mellett a thrombin lebontásánál nagyon fontos szerepet játszó

lipidszerű antithrombin

is található. Ismeretes, hogy a savóban lévő, illetőleg a hozzáadott thrombin egy bizonyos idő múlva lebomlik. Számosan azt vallják, hogy a savóban található thrombininaktivátor azonos a lipidszerű antithrombinnal. Egyesek azt állítják, hogy az antithrombin a thrombinnal egy *metathrombin* névű inaktív módosulattá alakul, amelyből a thrombinsavval, illetőleg lúggal ismét reaktiválható. Mi ezt a reaktiválást nem tudtuk reprodukálni és véleményünk szerint itt a thrombin teljes lebontásáról van szó. *Gerendás*-sal közösen végzett vizsgálataink azt mutatják, hogy a thrombint kezdetben a heparin-antithrombin köti meg, ez toluidinékkel és részben thrombokinaséval reversibilissé tehető, néhány perc után pedig a másik antithrombin kezdi meg a thrombin irreversibilis lebontását. E kísérletsorozat részletes eredményei a közeljövőben kerülnek közlésre. *Gerendás* nagyon meggyőző kísérletsorozatában a thrombin inaktiválásra vonatkozólag azt észlelte, hogy a thrombin-inaktiválódás második fázisa egy irreversibilis fermentatív folyamat, amely monomolekuláris reactiotypust követ. A thrombininaktivátor működésének optima igen élesen 40 C°-nál van, tehát voltaképpen ez is testhőmérsékletre van beállítva.

Rieben azt észlelte, hogy az l-ascorbinsav, az l-dehydroascorbinsav és a d, l-cystein in vitro lantiprothrombikus hatást fejtenek ki. Ezen észlelések gyakorlati jelentőségét azonban lerontja az

a tény, hogy ezek az anyagok egész állatokon érdemlegesen nem befolyásolják a plasmaprothrombin aktivitását. Az *l-dioxyphenylalanin (dopa) in vitro mint antithrombin hat.* Mivel az egészséges állat vérében thrombin egyáltalában nem vagy csak nyomokban mutatható ki, érthető, hogy a dopa egész állatokon számba vehető mértékben nem befolyásolja a véralvadást. *Rieben* thrombosis-veszély esetében ajánlja a dopa klinikai hatásának tanulmányozását. Szerinte ezt az anyagot a szervezet jól tűri. Természetesen a dopa csak normális vérnyomású embereknek alkalmazható.

Az antithrombinok regulációs jelentőségére már rámutattunk és kiemeltük, hogy működésük célja az, hogy a különböző okokból sérült helyeken a kinase hatására keletkező thrombin ne jusson nagyobb mennyiségben a vérpályába. Az antithrombinok tulajdonképpen ily módon védik a szervezetet az intravascularis alvadás veszélyétől. Gyakorlati vonatkozásban még a következőket kell figyelembe vennünk. A véralvadásban szereplő tényezők közül a *coagulációs faktorok*, mint amilyen a thrombokinasé fehérje-componente, és a fibrinogen is a *globulinok csoportjába, a véralvadásgátló inhibitorok* proteincomponente pedig az *albuminok csoportjába* tartozik. *Löhr, Hueck, Heusser* és más sebészek klinikai vizsgálataiból tudjuk, hogy narcosis és műtétek után csökken a vér összfehérjetartalma és relatíve megszorodik a vér globulintartalma. Ennek megfelelően növekedik a vér fibrinogen tartalma is. Mivel a vér antithrombinjai az albuminfractiók valamelyikéhez kötődnek, az előbb említett okok miatt meg van a lehetősége annak, hogy műtét után esetleg csökken a vér antithrombin tartalma, ami viszont a vérsavó thrombinlebontókéességét rontja. Műtétek után, az esetek egy részében, valóban csökken a vér thrombinlebontókéessége. *Lenggenhager* vizsgálatai alapján arra a megállapításra jutott, hogy a vérsavó thrombinlebontókéességének egy bizonyos fokú csökkenése thrombosis-veszélyt rejt magában, sőt odáig megy, hogy ezt a jelenséget a thrombosis diagnosztikájában bizonyító tünetnek minősíti. *Kaulla és Olivier* a *Rehn* klinika beteganyagán ezt a *Lenggenhager* által felállított szabályt nem tudták megerősíteni. Számos olyan betegük volt, akiknél a vérsavó thrombinlebontókéessége nagymértékben csökkent és mégsem lépett fel thrombosis e betegeken. Ez a tünet tehát csak épp olyan hajlamosító tényezőnek minősítendő, mint az általunk észlelt disponibilis-heparin hiánya. *Lenggenhager* észlelésének értékelésénél figyelembe kell vennünk azt is, hogy *Volkert, Dyckerhoff* és *Marx* adatai szerint a vér antithrombin titeré és alvadási ideje között nem áll fenn szigorú összefüggés. *Dyckerhoff Marx* és *Ziegler* arra a megállapításra jutottak, hogy a vér thrombinlebontókéessége nemcsak annak antithrombin tartalmától függ. Ebben a funcióban minden valószínűség szerint egyéb tényezők is közrejátszanak. Ilyennek minősíthetjük talán a savó alábbiakban ismertetett, de chemiailag még nem definiált faktorát is,

5. Táblázat.

0.1 cm ³ plasma	0.1 cm ³ plasma
0.2 cm ³ 0.85% NaCl	0.1 cm ³ 0.85% NaCl
0.1 cm ³ thrombin	0.1 cm ³ savó
	0.1 cm ³ thrombin

Alvadási idő másodpercekben

41	30
27	20
64	42
24	18
26	17
23	17
29	22
32	24

Az V. táblázatban feltüntetett kísérleteinkből látható, hogy a friss és a hosszabb ideig állott, tehát aktiv thrombinjától már biztosan mentes savó is egészen minimális mennyiségben a rendszerhez téve le tudja rövidíteni a plasma alvadási idejét. Ez az eddig ismeretlen összetételű aktiváló tényező valószínűleg egy fermenttermészetű anyag, mert 1. nagyon kis mennyiségben is hatásos, (az általunk használt rendszerben még 0.01 cm³ is hatásos volt) 2. a 10 percig 56 C°-on tartott savó elveszti ezt a vér-alvadást siettető hatását. A savónak ez a tényezője valószínűleg ellensúlyozza a thrombinlebontható, illetőleg a thrombint inaktiváló anyag hatását. *Schmitz* és *Kühl* szerint a heparin a serumban inaktiválódik. Ez azonban csak részben magyarázná az előbb említett effektust, mert a mi vizsgálataink szerint a savó alvadásrövidítő hatása létrejön akkor is, ha a heparint előzetesen toluidínkéssel vagy thrombokinaséval lekötjük.

Itt említjük meg, hogy a vér-alvadás folyamatában a reticulo-endotheliális rendszernek is szerepe van, amit valószínűsítenek *Mac Clintok* és *Mayers* kutyákon végzett kísérletei, amelyek szerint vérvételek után az alvadási idő megrövidül, ez a jelenség azonban elmarad, ha az állatok lépét előzetesen kiirtjuk. *Volkert* szerint az antithrombin kb. 20%-a a reticulo-endotheliális rendszerben képződik.

A thrombin egy része jó májműködés és jó keringés mellett a májban is lebontódik.

Egyes szerzők (*Mueller* és *Sturgis*, *Kühnau* és *Morgenstern*) megvizsgálták a thiolvegyületek (cystein, glutathion, ergothionein és thiolhistidin) hatását a vér-alvadásra. *Rieben* in vitro végzett vizsgálataiban kimutatta, hogy a cystein antiprothrombikus hatású. Sajnos azonban az egész állatokon végzett kísérletekben ilyen irányú érdemleges hatást nem észlelt. Ezek a kísérletek számos physiológiai szempontból is érdekes problémát vetettek fel. De figyelembe véve az adatok különözöségét, ezt a kérdés-complexumot még nem tekinthetjük lezártnak.

A thrombosisra hajlamosító tényezők között — a fentieken kívül — meg kell még említenünk a következőket is. Műtét után a sérült szövetekből és a széteső thrombocytaiból kinase válik szabaddá. Ezt bizonyítják *Balogh* vizsgálatai, melyek szerint a fogextractiós sebzésből vett vér spontán alvadási ideje az ujjhegyből nyert vér alvadási idejének kb. egyharmada. Ez a roncsolás folytán létrejött thrombokinasé-felszaporodással magyarázható. A thrombokinasé hatására keletkező

thrombin némely esetben észlelhető felszaporodását egyrészt az antithrombinok csökkenésével, másrészt a fibrinogen megszaporodásával magyarázhatjuk, mert hiszen a már említett vizsgálatokból tudjuk, hogy műtétek után a fibrinogen mennyisége gyakran növekedik. *Mellanby* vizsgálatai mutattak rá ezen adatok jelentőségére; ezek szerint a thrombin affinitása a fibrinogenhez sokkal nagyobb, mint az antithrombinhoz. A thrombosis folyamatának elemzésénél figyelembe kell vennünk a fibrinogenolysis, illetőleg a fibrinolysis mértékét is. A thrombosis kifejlődésére minden valószínűség szerint befolyást gyakorol az idegrendszer, főleg pedig a vegetatív idegrendszer szabályozó képessége (a vegetatív labilitás). *Bugyi* kísérleteiben megállapította, hogy a vér-alvadás sebessége 32 C°-nál a legnagyobb. Ez azért érdekes, mert a thrombosis keletkezésében a keringés meglassúbbodásának eddig főleg mechanikai szerepet tulajdonítottak. *Bugyi* megállapításai óta azonban a keringés meglassúbbodása folytán fellépő, az alvadás hőmérsékletoptimához közeledő hőmérsékletcsökkenést kell másodikként tényezőként felvennünk.

A felsorolt tényezők kóros megnyilvánulásai épügy, mint az endothellaesio és a keringés meglassúbbodása egymagukban még nem vezetnek feltétlenül thrombosishoz. Ahhoz, hogy a thrombosis kórképe kifejlődjék, a fentemlített és talán még egyéb tényezők eddig ismeretlen mérvű találkozása kell, hogy létrejöhessen. Ezek mindegyike külön-külön azonban még nem jelenti a thrombosis diagnosisának bizonyosságát. Egyéb klinikai tünetek mellett csak valószínűsítik a kórismét, tehát csak a klinikai diagnosis alátámasztására használhatók fel. Mindenesetre óvatosságra intenek és laboratóriumi megállapításuk, megfelelő klinikai mérlegelés után a preventív heparin-adagolás javallatát képezhetik. Ezáltal nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szempontból is megnövekedett a jelentőségük, mert adott esetben a thrombosis megelőzésének céljait szolgálhatják. Éppen ezért fontosnak tartanók, ha a vér-alvadás diagnostikájában a felsorolt laboratóriumi vizsgálati eljárásokat minél több intézetben a kurzív módszerek közé vennék fel.

Összefoglalás: 1. E cikkben közölt kísérletek újabb bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy a vérben lévő alvadásgátló anyagoknak a vér-alvadás mechanizmusában nagyon fontos szerepük van.

2. Ismertetjük az antithrombokinasé, a heparin és a lipoidszerű antithrombin hatásainak részleteit.

3. Kísérleti adataink bizonyítják *Howell* ama állításának helyességét, hogy a thrombokinasé a heparint, ha csak korlátozott mértékben is, de le tudja kötni.

4. A heparin egy része adsorptív vagy szoros kémiai kötésben, egy másik része laza kötésben, disponibilis alakban kering a vérben.

5. A toluidínké gátolja a prothrombinnak thrombinná való átalakulását.

6. Közöljük azokat az irodalmi adatokat,

amelyek a heparin hatását, illetőleg szerepét az anaphylaxiás és pepton shock ideje alatt tisztázták.

7. Vizsgálataink szerint a thrombosisban szenvedő betegek legnagyobb részénél a disponibilis heparin hiánya mutatható ki a vérben. Ez azonban nem az egyedüli oka, hanem csak az egyik hajlamosító tényezője a thrombosisnak.

8. Tárgyaljuk a thrombin inaktiválás, illetőleg a lebontás mechanizmusát és jelentőségét a thrombosis patológiájában.

9. Felsoroljuk mindazokat a hajlamosító tényezőket, amelyek a thrombosis kifejlődésében szerepet játszanak. Hangsúlyozzuk, hogy ezek egymagukban még nem vezetnek feltétlenül thrombosishoz. Ehhez a különböző tényezők eddig még ismeretlen mérvű találkozása kell, hogy létrejöhön.

10. A felsorolt hajlamosító tényezők egy részét laboratóriumi módszerekkel tudjuk diagnosztizálni. Ennek főleg a thrombosis megelőzésében és némely esetben a differentiál-diagnosztikában van jelentősége.

IRODALOM: *Apitz*: Erg. d. inn. Med. 61, 54, 1941. 62, 617, 1942. 63, 1, 1943. — *Balogh*: Fogorvosi Szemle 21, 529, 1928. — *Bladergroen*: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie, Basel, 1945. — *Bugyi*: Máthé Dénes En lékkönyv, Budapest, 12. o., 1945. — *Charles és Scott*: J. of biol. Chem. 102, 425, 1933. 102, 437, 1933. Biochem. J. 30, 1927, 1936. — *Deutsch*: Klin. Med. 2, 293, 1947. — *Dyckerhoff és Marx*: Z. exp. Med. 110, 376, 1942. — *Dyckerhoff, Marx és Ziegler*: Z. exp. Med. 108, 772, 1, 1941. — *Eagle*: J. gen. Physiol. 18, 531 és 547. old. 1935. J. exper. Med. 65, 613, 1937. Medicine 16, 95, 1937. — *Eagle, Johnston és Ravdin*: Bull. Hopkins Hosp. 60, 428, 1937. — *Gerendás*: Orvosok Lapja 8, 1945. — *Gerendás és Lóránd*: Archiva Biol. Hungarica II. S. 17, 330, 1947. — *Grünig*: Kli. Wschr. 1947, 1921. Plügers Arch. 247, 292, 1943. Naturw. 31, 299, 1943. — *Heusser*: Dtsch. Z. Chir. 210, 132, 1928. Schw. Med. Wsch. 1925, 22. — *Holmgren és Wilander*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 42, 242, 1937. — *Holmgren, Wilander és Jorpes*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 42, 279, 1937. — *Horn*: Orvosok Lapja 42, 1947. — *Howell*: Amer. J. Physiol. 26, 453, 1910, 31, 1, 1912, 32, 264, 1913. 35, 474, 1914. 40, 526, 1916, 47, 328, 1918. 71, 553, 1925. 77, 680, 1926. Proc. inst. Med. Chicago, 1925. Hopkins, Hosp. Bull. 42, 199, 1928. Physiologic, Rev. 15, 435, 1935. — *Hueck*: Arch. klin. Chir. 136, 774, 1929. — *Jaques*: Biochem. J. 32, 1181, 1938. Amer. J. Physiol. 125, 98, 1939. — *Jaques és Waters*: J. of Physiol. 99, 454, 1941. — *Jaques, Charles és Best*: Acta med. scand. Suppl. 90, 190, 1938. — *Jorpes*: Heparin, its chemistry, physiology and application in medicine, London, 1939. Heparin in the treatment of thrombosis, Oxford, 1946. — *Kaulla és Olivier*: D. Zschr. f. Chir. 256, 422, 1942. — *Koller*: Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung, Leipzig, 1946. Helv. med. acta 14, 243, 1947. — *Kühnau és Morgenstern*: Hoppe-Seylers Zschr. 227, 145, 1934. Naturwiss. 22, 509, 1934. — *Kyes és Strausser*: J. immunol. 12, 419, 1926. — *Leuengerhager*: Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose, Leipzig, 1941. Helv. med. acta. 7, 262, 1940. — *Lison*: Bull. Soc. Chem. Biol. 18, 225, 1936. — *Löhr*: Dtsch. Z. Chir. 183, 1923. *Mac Clintok és Meyers*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. — 24, 203, 1926. — *Mellanby*: J. of Physiol. 38, 28 és 441. old., 1909. 51, 396, 1917. Proc. roy. Soc. Lond. B. 107, 271, 1930. 113, 93, 1933. 116, 1, 1934. 117, 352, 1935. — *Morawitz*: Erg. d. Physiol. 4, 307, 1905. Beitr. chem. Physiol. u. Path. 381, 1904. 8, 1, 1906. — *Mueller és Sturgis*: Science (N. Y.) 75, 140, 1932. — *Pavlovsky*: Blood, 2, 184, 1947. — *Quick*: The Hemorrhagic Diseases. Springfield, 1942. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 391, 1936. Amer. J. Physiol. 114, 282, 1936.

115, 317, 1936, 116, 535, 1936. 123, 712, 1938. — *Quick és Lew*: J. biol. Chem. 119, 81, 1937. — *Schmidt*: Zur Blutlehre, Leipzig, 1892. Weitere Beiträge zur Blutlehre, Wiesbaden, 1895. — *Schmitz és Kühn*: Hoppe-Seylers Zschr. 234, 212, 1935. — *Tocantins*: Federation Proc. 1, 85, 1942. Am. J. Physiol. 139, 265, 1943. Blood, 1, 156, 1946. — *Volkert*: Bioch. Zschr. 308, 337, 1940. — *Volkert és Jorgen*: Acta chir. scand. 89, 417, 1944. — *Warner, Brinkhous és Smith*: Am. J. Physiol. 114, 667, 1936. 125, 296, 1939. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 37, 628, 1938. 40, 197, 1939. — *Wi'ander*: Skand. Arch. Physiol. Suppl. 15, 1939. — *Wöhrlisch*: Ergeb. d. Physiol. 28, 443, 1929. 43, 174, 1940. — *Wuhrmann és Wunderly*: Die Bluteiweisskörper des Menschen, Basel, 1947. — *Klobstock*: Zschr. f. Immun. F. 75, 348, 1935. — *Rieben*: Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung, Schwabe, Basel, 1947.

Summary. — Anti-coagulating substances in the blood *Z. Horn and L. Borsodi*. 1. Experiments have been performed in order to demonstrate the paramount importance of the substances inhibiting clotting in the mechanism of coagulation. 2. The details of the effect of antithrombokinase, heparin, and lipidlike antithrombin, are discussed. 3. It has been proved that heparin can, though to a limited extent, be bound by thrombokinase. Thus Howell's claim has been ascertained. 4. Heparin is circulating in the blood partly in a state of adsorption or a close combination partly loosely bound so as to be readily used up. 5. Toluidin blue exerts an inhibiting effect on the conversion of prothrombin to thrombin. 6. The literature data showing the role of heparin in anaphylactic and pepton shock are quoted. 7. Our experiments have shown that the majority of the cases of thrombosis is partly due to the deficiency of disposable heparin. Beside this predisposing factor there are also others playing a role in thrombosis. 8. Mechanism of thrombin inactivation or decomposition and the importance of this process in the pathologic of thrombosis are discussed. 9. All the predisposing factors playing any part in the development of thrombosis are mentioned. All these do not suffice to bring about thrombosis unless they meet in a certain proportion which could not be established as yet. 10. Some of the predisposing factors can be recognised by laboratory examinations. This fact may have an importance from the viewpoint of prevention and differential diagnosis.

Резюме. — О веществах крови, препятствующих свертыванию. *Хорн З. и Боршоди Л. 1.* Опыты авторов оныть доказы акт что вещества, находящиеся в крови и имеющие противосвертывающее действие, играют большую роль в механизме свертывания крови.

2. Авторы знакомят нас с подробностями действия антитромбокиназа, гепарина и липоидобразного анти-тромбина.

3. Исследования оправдают утверждение Гауеля: тромбокиназа является способным для привязывания (хотя только в ограниченном количестве) гепарина.

4. Гепарин обращается в крови отчасти в тесной химической или адсорптивной связи, отчасти в рыхлой связи для диспозиции потребности.

5. „Toluidinblau“ препятствует переобразованию протромбина в тромбин.

6. Авторы сообщают нам литературные данные относительно действия и роли гепарина во время анафилактического и пептон — шока.

7. По исследованиям авторов у больных, страдающих от тромбоза — в большинстве случаев — наблюдается отсутствие диспонибельного гепарина. Но это является лишь одним фактором а не единственной причиной.

8. Авторы трактуют инактивацию и слом тромбина их механизмом и значение в патологии тромбоза.

9. Авторы перечисляют все факторы, играющие роль при развитии тромбоза и подчеркивают что всем этим факторам надо встречаться в определенной, но еще не зна-комой форме для возникновения тромбоза.

10. Несколько из наклоняющих факторов можно диагностировать лабораторными методами. Это имеет значение в дифференциал-диагностике и в превенции тромбоза.

A thiouracyl hatása a táplálkozásra

Írták: ANDIK ISTVÁN és DONHOFFER SZILÁRD

Számos adat áll rendelkezésünkre, mely meggyőzően mutatja mily nagy mértékben képesek állatok táplálékfelvételüket úgy mennyiség, mint minőség tekintetében változó követelményekhez szabni. Osborne és Mendel¹ mutatott rá, hogy egerek és patkányok két kísérleti táplálékból a biológiailag értékesebbet választják, Widmark^{2, 3} észlelése szerint fehérjeszegény táplálkozás után az állatok előnyben részesítik a fehérjében gazdag táplálékot. Richter és munkatársai^{4, 5} szerint mellékveseirtott patkányok konyhasó fogyasztása hatszorosra nő és hasonlóképpen megnövekszik mellékpajzsmirigyűktől megfosztott állatok calciumfogyasztása is.

Ellentétben ezeknek és ehhez hasonló adatoknak aránylagos bőségével, alig találunk adatot arra nézve, hogy a válogatás lehetőségét biztosítva, milyen változások észlelhetők a főtápanyagok, tehát a fehérje, zsír és szénhidrát fogyasztásának arányában. Donhoffer és Vönötky^{6, 7} ilyen irányú vizsgálatok során kimutatták, hogy egerek szénhidrát-fogyasztása alacsony hőmérsékleten megnő, magas hőmérsékleten csökken, sőt, hogy a környező hőmérsék változása következtében növekvő vagy csökkenő kalória-felvétel kizárólag a szénhidrátdús táplálék fogyasztásának megváltozásával kapcsolatos. A külső hőmérsék és pajzsmirigyműködés közötti összefüggés ismeretében valószínűnek látszott, hogy a táplálék megválasztásának megváltozásában a pajzsmirigynek lehet közvetlen vagy közvetett szerepe. A további kísérletek valóban azt mutatták, hogy thyroxin hatására eleinte ugyan a szénhidrátdús táplálék fogyasztásának megnövekedése mellett az egerek a fehérje és zsírdús táplálékból is többet fogyaszthatnak, de tovább adva a thyroxint a fehérje és zsírdús táplálék fogyasztása ismét a kiindulási értékre, sőt a zsírdús táplálék esetében sokszor az alá csökken és az állatok a szükséges kalóriatöbbletet kizárólag a szénhidrátdús táplálékból fedezik.

E megfigyelésekből kiindulva kíváncsiaknak látszott megvizsgálni, vajon csökkent pajzsmirigyműködés mennyiben hat a táplálékfelvételre és annak minőségi megválasztására.

A thiouracylnak a táplálkozásra gyakorolt hatásáról az irodalomban alig találunk adatot. Astwood⁸ megemlíti, hogy fiatal patkányok, ha táplálékukhoz 0.1% thiouracylt kevernek, növekedésben elmaradnak és táplálékfelvételük csökken, míg 0.01% thiouracyl mellett jobban nőnek, mint a kezeltlen kontrollok. Leatham és Seeley⁹ szerint patkányok étvágya és testsúlya csökken, ha táplálékuk 0.5% thiouracylt tartalmaz.

Kísérleteinkben Donhoffer és Vönötky eljárását alkalmaztuk, melynek lényege, hogy egerek szabadon válogathatnak három táplálék között,

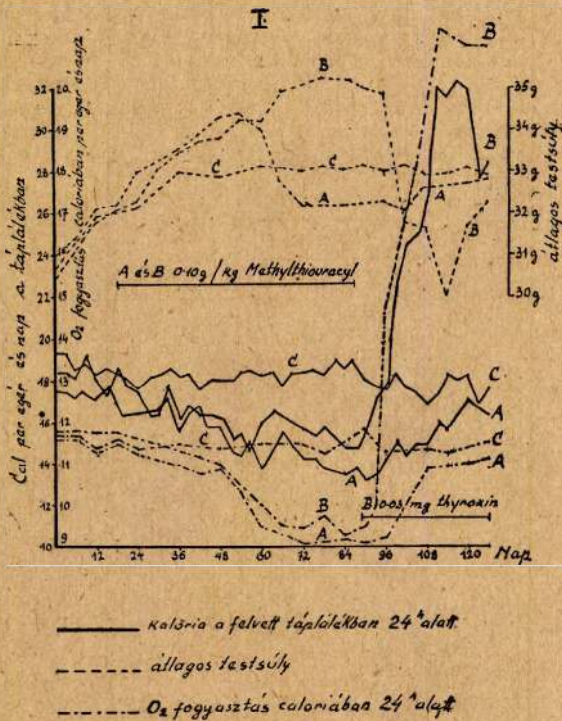
melynek mindegyike egy harmadrész minden tekintetben sufficiens standard táplálékot, két-harmadrészben pedig búzakeményítőt, illetőleg zsírt vagy caseint tartalmaz. E táplálékok bármelyikén az állatok hónapokig tarthatók teljesen jó állapotban. Két-három hét után úgy az elfogyasztott össz mennyiség, mint annak megoszlása az egyes táplálékok között meglepően állandó. Kísérleteinkhez három, tíz-tíz egerből álló csoportot használtunk, melyek közül kettő (A és B) 72 napon át 0.10 g per kg methylothiouracylt (Richter) kapott naponta gyomorszondával, a harmadik (C) kontrollul szolgált. A B-csoport a thiouracyl-adagolás befejezése után a kísérlet végéig naponta 0.03 mg thyroxint kapott subcután. A táplálékfogyasztást naponta mértük és három napból számított átlagokban tüntettük fel az ábrán. Az O₂-fogyasztás meghatározása 2—3 naponként történt a délutáni órákban előzetes éheztetés nélkül Bellák-Illényi készülékben. Az egerek táplálékuk túlnyomó zömét éjjel fogyasztván, az éhezés mellőzése lényegesen nem zavar. Az állatok mozgását teljesen kiküszöbölni nem lehetett, de 10 eger O₂-fogyasztásának együttes meghatározása a mozgásból származó hibákat annyira kiegyenlíti, hogy mint az a kontrollcsoport adataiból kitűnik, teljesen egybehangzó eredmények nyerhetők hónapokra terjedő kísérletekben is. Kétségtelen természetesen, hogy az így nyert értékek nem alapanyagcserét jeleznek, de nem is esnek attól messze és feltétlenül jól összehasonlíthatók.

Az I. sz. ábrából kitűnik, hogy míg a kontrollcsoport O₂-fogyasztása és táplálékfelvétele az egész négy hónapos kísérleti idő alatt állandó, a thiouracyl-kezelésben részesült állatok O₂-fogyasztása eleinte igen lassan, majd egy hónap után rohamosan csökken. A maximális csökkenés mintegy 20—23%. Az O₂-fogyasztással a táplálékfelvétel nagyjában párhuzamosan csökken; a mélyponton a csökkenés mintegy 20—25%. Mindhárom csoport súlygörbéje az előperiódusban egyenletesen emelkedik; a thiouracyl-adagolás megkezdése után azonban a kezelt állatok súlya jelentékenyen magasabbra emelkedik a kontrollcsoportnál. Az egyik csoportban (A) a thiouracyl-adagolás során jelentkező későbbi testsúlycsökkenés nem hozható a thiouracyllal összefüggésbe, hanem a respirációs tractus infectiosus betegségére vezetendő vissza, melynek két eger áldozatul is esett. A fertőzés lezajlása után a további thiouracyl-kezelés során a testsúly ebben a csoportban is állandó maradt. A thiouracyl-adagolás megszüntetése után az O₂-fogyasztás és a táplálékfelvétel is fokozódott és körülbelül 45 nap után közelítette meg a kiindulási értéket. A B csoport a thiouracyl-kezelés után egerenkint és naponként 0.03 mg thyroxint

kapott. Az O_2 -fogyasztás ugrásszerűen emelkedik és ezt mint azt *Donhoffer és Vönötzky*⁷ megfigyelték, nyomon követi a táplálékfelvétel 100%-ot is meghaladó növekedése. A thyroxinkezelésre a testsúly eleinte rohamosan csökken, de később ismét emelkedik és kísérlet befejezésekor csaknem eléri a kontrollcsoport súlyát.

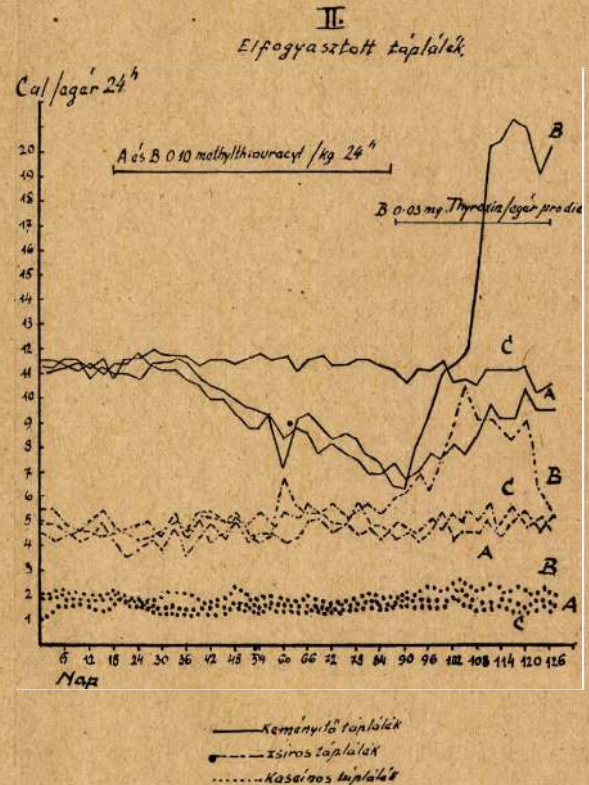
A II. sz. ábra szembevetően mutatja, hogy a thiouracyl-adagolás egész tartama alatt a kazeines táplálék fogyasztásában változás nem következik be; változatlan a zsíros táplálék fogyasztása is, illetve a thiouracyl-adagolás második hónapjában a kezelt állatok valamivel többet fogyasztanak belőle, mint a kontrollcsoport, de a különbség nem elég jelentős ahhoz, hogy significansnak tekintessük. Szembetűnő a változás a keményítő táplálék fogyasztásában; mindkét kezelt csoport

az étvágyra gyakorolt aspecifikus hatásának következménye. Bizonyítja ezt egyrészt az O_2 -fogyasztás és táplálékfelvétel megközelítő párhuzamossága, másrészt a testsúly emelkedése. Nyilván a táplálékfelvételt úgy quantitativ mint qualitativ szabályozó sajátos mechanizmusról van szó. Bizonyítja ezt az a körülmény, hogy táplálékfelvétel csökkentése kizárólag az egyik táplálékfelvétel rovására történik, másrészt, hogy thiouracyl hatás, tehát csökkent pajzsmirigyműködés mellett ugyanannak a táplálékfelvételnek a fogyasztása csökken kizárólagosan, mely thyroxin hatása alatt egymagában fedezi a táplálékfelesletet. Gondolva a thyroxinnak a szénhidrátforgalomra



(A és B) fokozatosan mind kevesebbet fogyaszt belőle, míg a kontrollcsoport (C) fogyasztása változatlan marad. Az I. sz. ábrában feltüntetett táplálékfelvétel-csökkenés tehát teljes egészében egyetlen táplálékfeleslegre korlátozódik. A thiouracyl-adagolás megszüntetése után az egerek a keményítő táplálékból fokozatosan mind többet fogyasztanak és körülbelül egy hónap múlva eléri a kiindulási értéket. A thiouracyl elhagyása után thyroxinkezelésben részesülő B csoport a *Donhoffer és Vönötzky* által leírt magatartást tanúsítja. Eleinte a keményítő táplálék mellett a zsíros táplálékból is jelentékenyen többet fogyasztanak az egerek, de később a zsíros táplálék fogyasztása visszaesik az eredeti szintre és az állatok az egész kalóriatöbbletet kizárólag a keményítő táplálékból fedezik.

Fenti kísérletek alapján nem vitás, hogy az O_2 -fogyasztás csökkenését kísérő táplálékfelvétel-csökkenés nem egyszerűen methylthiouracylnek



kifejtett hatására, kézenfekvő volna feltételezni, hogy a pajzsmirigy anyagcsere hormonja ilyen úton hat közvetve a tápanyagfelesleg megválasztására. Sok adat szól azonban amellől, hogy bonyolultabb mechanizmusról van szó. E mellett látszik bizonyítani az anyagcsere emelkedése és a táplálékfelvétel növekedése közötti *Donhoffer és Vönötzky* által leírt latencia, másrészt az a tény, hogy a thyroxinhatás első szakában nemcsak a keményítő táplálék, hanem a zsíros táplálék fogyasztása is nő. A hatásmechanizmus kérdésének tisztázásától függetlenül is megállapítható azonban, hogy az állati szervezet nemcsak a képességgel rendelkezik, hogy fokozott szükséglet esetén egyes anyagokat (NaCl, Ca) ösztönösen nagyobb mennyiségben fogyasszon és különböző biológiai értékű táplálékokból a tökéletesebbet kiválassza, hanem rendelkezik olyan szabályozó berendezéssel is, mely változó feltételekhez alkalmazkodva változóan szabja meg —

szabad válogatást feltételezve — a három energiát szolgáltató tápanyag, a fehérje, zsír és szénhidrát felvételének mennyiségét és arányát.

ÖSSZEFOGLALÁS. Zsír-, fehérje- és szénhidrátdús táplálékok között szabadon válogató egerek táplálékfelvétele thiouracyl-kezelés során az O_2 -fogyasztás csökkenésével nagyjában párhuzamosan csökken. A táplálékfelvétel csökkenése kizárólag a keményítő táplálék rovására történik. A thiouracyl-kezelés megszűnte után a keményítő táplálék fogyasztása lassan ismét eléri az eredeti szintet. Thyroxin hatására eleinte úgy a keményítő, mint a zsíros táplálékból fedezik az állatok a többletbevitt, később azonban a zsír-fogyasztás visszatér az eredeti szintre és az egész többletet a keményítő táplálékból fogyasztják.

IRODALOM: 1. Osborne és Mendel: J. biol. Chem., 1918. 35. 19. — 2. Widmark: Act. Physiol. Scand., 1944. 7. 147. — 3. Widmark: Act. Physiol. Scand., 1944. 7. 278. — 4. Richter: Am. J. Physiol., 1936. 115. 155. — 5. Richter és Eckert: Am. J. Physiol., 1938. 122. 734. — 6. Donhoffer és Vönötky: Am. J. Physiol., 1947. 150. 329. — 7. Donhoffer és Vönötky: Am. J. Physiol., 1947. 150. 334. — 8. Astwood: Harvey Lecture, Ser. XL.

1944—45. — 9. Leatham és Seeley: Am. J. Physiol., 1947. 149. 561.

Summary. — **Effect of thiouracyl on nutrition.** I. Andik and Sz. Donhoffer: The nutrition of the mice having a free choice among various foods rich in fats, proteins, and carbohydrates respectively, decreases during thiouracyl treatment in about the same proportion as their oxygen consumption. The phenomenon is exclusively due to the reduction of the starch intake. After the treatment has been omitted starch intake gradually increases until the original level is attained. When treated with thyroxin the animals eat an excess consisting of starch and fat alike but later the fat intake returns to the original level and the whole excess is covered by foodstuffs containing starch.

Резюме. — **Действие тиоурацила на питание.** Андик И. и Донгоффер С. Принятие питания мышей, имеющих свободной подбор среди пища, богатыми жиром, белком или углеводом, понижается во время лечения тиоурацила параллельно с понижением потребления кислорода. Но понижение принятия совершается исключительно за счет крахмалосодержащей пищи. После прекращения приема тиоурацила, потребление крахмалосодержащей пищи постепенно достигает нормального уровня. На действие тироксина дополнительное питание обеспечивается так из жиров, как и из крахмала, но только вначале; позже потребление жиров нормализуется и все излишек питания обеспечивается из крахмалосодержащей пищи.

*Az Országos Közegészségügyi Intézet (főigazgató Gortvay György dr. egyetemi c. rk. tanár)
Táplálkozás-tudományi csoportjának (vezető Sós József dr. egyetemi c. rk. tanár) közleménye*

A vörösvérsejtek méretei

Irta: SÓS JÓZSEF dr. egyetemi c. rk. tanár, közegészségügyi főfelügyelő

Mansfelddel végzett kísérleteinkben azt láttuk, hogy a vörösvérsejtek átmérője növekszik, ha a gyomor antianemiás hatásának kiiktatása mellett a pajzsmirigyet is kiirtjuk. A pajzsmirigy működés kiiktatása makrocytosist váltott ki kutyákon és nyulakon. E vizsgálatok közben szükségünk volt a vörösvérsejtek méreteinek megállapítására és úgy találtuk, hogy az irodalomban található adatok egy része nem megfelelő és főleg a vörösvérsejt korongvastagságára vonatkozó adatokat, valamint a méretek viszonyát újból meg kell határozni.

A vörösvértestek átlagos méretei az orvosi irodalomban közismertek. A korongalakú testek térfogatát, átmérőjét és vastagságát egyes szerzők így állapítják meg:

Szerzők	Térfogat $V = \mu^3$	Átmérő $d = \mu$	Vastagság $m = \mu$
Tigerstedt. 1915.	72	7—8	1.6
Morawitz és De- necke. 1926.	—	7—8	2.0
Boros. 1926.	88—91	7.5	2.05
Gram. 1927.	—	7.0—8.5	—
Naegeli. 1931.	72—96	8	—
Schlumm. 1933.	—	7.8—8.2	—
Wintrobe. 1933.	82—87—92	6—9	—
Lehndorff. 1937.	—	7.8	—
Varga. 1939.	—	7.4—7.8	—
Schulten. 1939.	86	7.5	2.1
Schnittenhelm. 1942.	—	7.5	2.0
Heilmeyer. 1942.	80—85—90	7.2—7.8	2.0—2.2
Best és Taylor. 1945.	85	7.2	2.2

Mindezekből átlagosan és általában azt a következtetést vonják le, hogy $V = 87 \mu^3$, $d = 7.6 \mu$, $m = 2.2 \mu$. Általában a vörösvérsejtet olyan egyszerű hengernek fogják fel e méretek felvételekor, amely henger magassága $= m$, térfogata $= V$ és az alap sugara $r = \frac{d}{2}$. Ilyen módon

azonban a valóságtól igen eltérő eredményt kapunk, mert ezen az alapon számolva

$$V = r^2 \cdot \pi \cdot m = \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot m = 3.8^2 \cdot 3.14 \cdot 2.2 =$$

99.7 n^3 , ami nem egyezik a $87 \mu^3$ tényleges térfogattal.

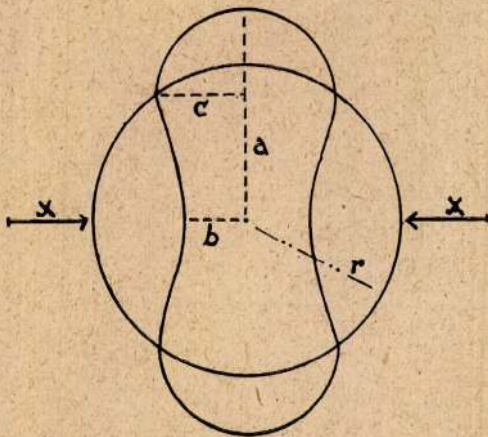
A vörösvérsejtek méretei azonban matematikai úton egymással függvénybe hozhatók. Köztudomású, hogy a vörösvérsejt olyan korongalakú test, amelynek piskóta alakú keresztmetszete az 1. ábrán látható. Az ilyen mértani test tulajdonképpen az ábrán látható idomnak az x tengely körüli forgása révén keletkezik. E forgási test térfogata az integrál számítás alkalmazása alapján:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \frac{c+b}{2} \cdot a^2 \cdot \pi = \frac{2}{3} a^2 \pi \cdot (c+b)$$

Pl. normál középértékek esetén a $87 \mu^3$ térfogatú test keresztmetszete és méretei a következők: a látható átmérő fele, sugár $a = 3.8 \mu$, korong közepén $b = 1.20 \mu$, korong legvastagabb részén $c = 1.68 \mu$. Ez esetben:

$$V = \frac{2 \cdot 3.8^2 \cdot \pi \cdot (1.68 + 1.20)}{3} = 87 \mu^3$$

Ez esetben a vörsejt átmérő 7.6 μ , a korong közepén a vastagság 2.40 μ , a korong legvastagabb részén 3.36 μ . A korong átlagos vastagsága



1. ábra. Vörsejt keresztmetszetek. Magyarázat a szöveg között.

tehát nem lehet az általánosságban megadott 2.2 μ . Ez csak akkor lehetne, ha nem piskóta-, hanem téglalap alakú keresztmetszete lenne a vörsejtnek.

Ha a vörsejt gömbsejt, akkor formája úgy változott meg, hogy $a = b = c = r$. Ez esetben

$$V = \frac{4}{3} \cdot \frac{r + r}{2} \cdot r^2 \pi = \frac{4}{3} r^3 \pi, \text{ ami a gömb térfogatának ismert képlete.}$$

Matematikailag következik az adatokból, hogy a gömbsejtnek a normál 87 μ^3 térfogata esetén csak 5.5 μ , tehát kórosan kicsi átmérője lehet. A gömbsejt kis átmérője a formaváltozásnak és nem a térfogatváltozásnak a következménye.

A 87 μ^3 vörsejttérfogat megfelel $d' = 5.5 \mu$ átmérőjű gömb térfogatának. De az ilyen normál térfogathoz tartozó normál vörsejt átmérő $d = 7.6 \mu$, mert a lelapultság miatt a korong átmérője nagyobb. A nagyobbodás átlagos mértéke $\frac{d}{d'} = 1.38$.

A normál vörsejtátmérő a vörsejt térfogatából számítva normál vörsejtalak esetén a következő:

$$d = 2.76 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$$

Pl. a normális 87 μ^3 vörsejt térfogat esetében:

$$d = 2.76 \sqrt[3]{\frac{3 \cdot 87}{4\pi}} = 7.6 \mu$$

Az egy vörösvörsejtre eső térfogatot leggyyszerűbben Wintrobe módszerével határozhatjuk meg. Eszerint

$$V = \frac{\text{cm}^3 \text{ sejttérfogat } 1000 \text{ cm}^3 \text{ vérben}}{\text{vörsejt millió}}$$

Pl. Vörsejt térfogat 41.8%, vörsejtszám 4.8 millió.

$$\text{Ez esetben } V = \frac{41.8}{4.8} = 87 \mu^3$$

Ha meghatározzuk a sejttérfogatot és kiszámítjuk az ahhoz tartozó normál vörsejt átmérőt, akkor a lemerő átmérő esetleges eltérése a vörsejt lapultságáról ad felvilágosítást. Lehetséges, hogy normál térfogat esetén nagy átmérőt kapunk. Ez esetben a vörsejtkorong erősebben lelapult. Viszont nagyobb térfogatot észlelhetünk normál átmérő esetén, ha a korong duzzadtabb és közelebb áll a gömb formához.

Eldönthető, hogy bizonyos esetben az átmérő a sejt térfogat növekedése miatt, vagy a sejt lelapulása miatt nagyobbodott-e? Ezzel a vörsejt formaváltozásának kutatásában új lehetőséget nyernünk.

Összefoglalás. 1. A vörsejt térfogata normál alakja esetén $V = \frac{2 a^2 \pi (c + b)}{3}$ képlettel számítható ki. E képletben a = fél átmérő, b = korong közepén fél vastagság, c = korong legvastagabb részén fél vastagság.

2. Normál alak esetén a vörsejt átmérő $d = 2.76 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$, amely képletben V = átlagos sejttérfogat.

3. Az átlag normál sejt méretei $V = 87 \mu^3$, $d = 7.6 \mu$, a korong közepén vastagság 2.4 μ , a korong legduzzadtabb részén átmérő 3.36 μ .

IRODALOM: Ch. H. Best. N. B. Taylor: The Physiological Basis of Medical Practice. Williams & Wilkins Co, Baltimore. 1945. — J. Boros: Wien. Arch. inn. Med. 12:243. 1926. és Erg. inn. Med. 42:635. 1932. és Haematologia. MOKT, 1935. — Gram: Acta med. Scand. 66:295. 1927. — Gram, Norgaard: Arch. int. Med. 31:164. 1923. — R. L. Haden: Fol. Haemat. 31:113. 1925 és Principle of Hematology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1939. — L. Heilmeyer: Blutkrankheiten. Springer, Berlin. 1942. — H. Lehnendorff: Hämatologisches Nachschlagebuch für den praktischen Arzt. Ars Medici Verlag, Wien. 1937. — P. Morawitz, G. Dencke: Handbuch d. inn. Med. 4/1:42—306. Springer Verlag, Berlin. 1926. — O. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer, Berlin. 1931. — E. E. Osgood: Arch. int. Med. 37:685—706. 1926. — A. Schittenhelm: Lehrbuch d. inn. Med. II.:260—366. Springer, Berlin. 1942. — Schlumm: Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1933. — H. Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie. Thieme, Leipzig. 1938. — M. K. Varga: Haematologiai diagnostika. Budapest. 1939. — M. M. Wintrobe: Bull. Johns Hopkins Hosp. 53:118. 1933. — R. Tigerstedt: Lehrbuch d. Pyhsilogie des Menschen. Hirzel, Leipzig. 1915.

ROBOFERRIN

sine et cum arsen. Erényi (Liqu. ferr. pepton concentratum in gutt.) Napi adag: Felnőtteknek: 3-szor 30 csepp Gyermeknek: 3-szor 15 csepp. Igen kellemes ízű vaspepton-készítmény. Anaemia neurasthenia, chlorosis stb. eseteiben. Kiváló stomachikum és roborans. Készíti: Erényi László, Diana gyógyszerár, Budapest, VII., Somogyi Béla-út 5. Telefon: 227-086

Summary. — Dimensions of the red corpuscles. J. Sós: Provided a normal shape the volume of the red corpuscles can be calculated by means of the formula $V = \frac{2}{3} \pi a^2 (c + b)$ (a = radius, b = half thickness at the centre of the disk, c = half thickness at the thickest place of the disk). In the case of a normal shape the diameter $d = 2.76$ microns calculated from the formula $d = 2.76 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$ (V = average volume). Following normal dimensions have been obtained: $V = 87$ cubic microns, $d = 7.6$ microns, thickness at the centre 2.4 and at the thickest place 3.36 microns.

Резюме. — Размеры эритроцитов. Шос И. 1. При нормальной форме эритроцита его объем исчисляется по формуле: $V = \frac{2a^2 \pi (c + b)}{3}$, где a = радиуса, b = пол-толщины в середине диска, c = полтолщина на самой толстой части диска.

2. При нормальной форме диаметр эритроцита $d = 2.76 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$ где V = средний объем клетки.

3. Размеры средней нормальной клетки $V = 87^3$, $d = 7.6$, толщина в середине диска 2.4, диаметр на самой толстой части диска 3.36.

A budapesti Egyetemi Élettani Intézet közleménye.

Újabb vizsgálatok a hormonális hőszabályozásról*

Irta: BERDE BOTOND dr. egyetemi adjunktus

Chemiai hőszabályozás alatt Rubner¹ — e fogalom megalkotója — a szervezetnek azt a mechanizmusát értette, amely hideg környezetben lehetővé teszi a hőtermelés öncélú fokozását az állandó testhőmérséklet megővése érdekében. Idők folyamán ez a meghatározás szűknek bizonyult. Ma helyesebbnek látszik chemiai hőregulatio alatt a homiotherm lények azon élettani szabályozó berendezését értenünk, amellyel állandó testhőmérsékletük megőrzése céljából meleg vagy hideg környezetben oly módon tudnak alkalmazkodni, hogy melegben égési folyamataik csökkentésével kevesebb, hidegben azok növelésével több hőt termelnek. Ily módon, jóllehet hidegben a hővesztések — optimálisan működő fizikai hőszabályozás ellenére is — tetemesen megnőnek, az állandó belső hőmilieu épügi biztosítható, mint akár nagy melegben, amikor a fizikai regulatio — ha maximális hőleadás irányában van is összerendezve — a hőpangást egy-magában megakadályozni képtelen lenne.

A chemiai hőszabályozás részvételét a túlmelegedés elleni védelemben Mansfeld² és Pap³ 1919-ben Locke-készülékben izolált nyúl-szívek cukorfogyasztásán demonstrálták. Előzőleg meleg környezetben tartott állatok izolált, túlélő szívei kevesebb cukrot fogyasztottak az átáramoltató folyadékból, mint az olyan állatoké, amelyeket a megszokott és átlagos környezeti hőmérsékleten tartottak volt. Melegített állatok szívének anyagcseréje tehát az átlagosnál kisebbnek bizonyult, ami mérsékelt hőtermelésre enged következtetni. 1922-ben Plaut és Wilbrand⁴ hasonló értelmű kísérleti eredményekről számoltak be egész állatok alapanyagcseréjét vizsgálva. Ha egy állatot passzív felmelegítették, majd megmérték az anyagcseréjét közvetlenül a passzív hyperthermia lezajlása után, amikor a testhőmérséklet éppen visszatért a normális nivóra, azt találták, hogy az ilyenkor nyert érték az alapanyagcseré színvonala alatt volt. A mechanizmust, amely a hőtermelést a homiothermia érdekében akár az

alapanyagcsere alá csökkenti, »második chemiai hőszabályozás«-nak nevezték el.

A következő esztendő folyamán Mansfeld⁴ és munkatársai megállapították, hogy a túlmelegedés elleni chemiai hőszabályozás hormonális faktorok irányítása alatt áll. Ezt alapjában véve már az izolált szíveken végzett, fentebb idézett kísérleti eredmények is sejteni engedték, de a döntő bizonyítékot a serum-átviteli kísérletek szolgáltatták. Nagyobb kísérleti állatokat — nyulakat, kutyákat — felmelegítették (pl. 4—5 órára 34—35 C-fokos thermostatba téve vagy meleg fürdőben) és a passzív hyperthermizált állat vena jugularisából vért vettek. A serumból a fehérjét ötszörös térfogat alkohollal csapták ki, a lipoidokat pedig aetheres kirázással távolították el. Az így nyert készítményből (»melegsavó«) néhány köbcentimétert felvitt, hím, fehér patkányok bőre alá fecskendezve azt a megállapítást tették, hogy azok oxigén-fogyasztása és széndioxid-termelése jelentősen az alapanyagcsere színvonala alá csökken. (—20% usque —40%). Minthogy pajzsmirigyüktől megfosztott, felmelegített állatok savója gázcserecsökkentő hatást nem mutatott, kézenfekvő volt felvenni, hogy a kérdéses humoralis faktor, amely a hőregulatio érdekében az oxydatív folyamatokat mérsékelni képes, a pajzsmirigyből származik. Sikert is később Mansfeld Anná-nak^{5, 6} a hydrolyált pajzsmirigyből a respirációs anyagcserét csökkentő hatóanyagot, a thyromothyrint előállítani. Úgy látszik, hogy két, egymással közel rokon anyagról van szó, amelyek közül az egyik (thyromothyrin A, vagy hűtő hormon) az évszaktól függetlenül mindannyiszor elválasztásra kerül, valahányszor a szervezet túlmelegedés veszélyében forog, míg a másik (thyromothyrin B, vagy nyári hormon) csak a meleg évszak hónapjaiban termelődik, hogy mérsékelje a hőtermelést és csökkentse a szervezet thyroxin-érzékenységét.

Vizsgálataim, amelyekről alább beszámolni szeretnék, a thyromothyrin A-ra, az ú. n. hűtő-hormonra vonatkoznak, amelyet tehát a pajzsmirigy mindannyiszor kiönt a vérbe, valahány-

*A Magyar Tudományos Akadémia IV. osztályának 1947. okt. 27-iki felolvasó ülésén bemutatott mű.

szor a szervezet a magas környezeti hőmérséklet miatt a túlmelegedés veszélyében forog.

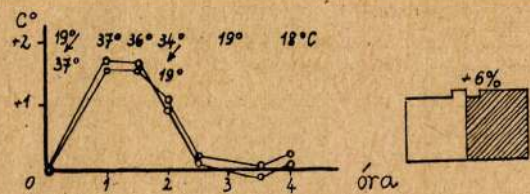
1. Az első kérdés, amely felvetődött, az volt, vajon mekkora a *thermothyris* A biológiai jelentősége a túlmelegedés elleni védelem szempontjából? Alárendelt jelentőséggel, bir-e más szabályozó be rendezések, elsősorban a fizikai hőszabályozás hővesztő berendezései mellett vagy komoly jelentőségű faktor, amelynek kiesése a hőtolerancia jelentős megromlását vonja maga után? Ha a hőtoleranciát a testhőmérséklet viselkedése alapján igyekszünk megítélni, és ha az irodalom adatai alapján keressük feleletet arra a kérdésre, hogyan viselkedik pajzsmirigyűtől megfosztott állatok testhőmérséklete meleg környezetben, akkor merőben ellentmondó megállapításokkal és véleményekkel találkozunk. Asher és Ruchti⁹, valamint Korenchewsky¹⁰ közlései szerint ilyen állatok hőmérséklete, ha nagy melegbe visszük őket, kevésbé emelkedik, mint a normálké. Másrészt Boldyreff¹¹, valamint Liddel és Simpson¹² szerint pajzsmirigyirtott állatok könnyebben hozhatók passzív hyperthermiába, mint a kontrollók. Hasonló értelemben szólnak Lévy¹³, illetőleg Lévy és Rothschild¹⁴ hypothyreotikus embereken tett megfigyelései is.

Anélkül, hogy az idézett munkák részletekbe menő kritikai megbeszélésével e helyen foglalkozhatnánk, csak röviden utalok arra, hogy az idézett szerzők valamennyien véleményüket bizonyos időközökben végzett hőmérsékletmérések adatai között mutatkozó különbségekre alapozták. Holott két állat tetszésszerűen időközökben mért testhőmérsékletében mutatkozó különbségek nem nyújtanak kellő alapot hőtoleranciájuk megítélésére tekintetben. Hosszabb felmelegítési periódusok és gyakori hőmérsékletmérések kapcsán megfigyelhető, hogy nem egyszer előbb az egyik, majd a másik állat hőmérséklete magasabb. Ilyenkor minden szilárd alapot nélkülözünk annak eldöntésére, melyik állat viseli el jobban vagy kevésbé jobban a meleget. Véleményünk megalkotásában a véletlennek vagyunk kiszolgáltatva, aszerint, hogy mely időpontban hőmérőztünk. De még pontos és gyakori mérésekkel felvett hőmérsékleti görbék összehasonlítása is gyakran nehéz vagy éppen keresztülvihetetlen, mert a görbék lefutása igen eltérő karaktert mutathat. E nehézségek áthidalására és főleg abból a célból, hogy a hőtüroképesség (hőtolerancia) kifejezésére, illetve összehasonlítására egyetlen, jellemző, számszerű adat birtokába juthassunk, amely statisztikai és hibaszámítások alapját is képezheti, a hőállóképességet a »hőidőterület« fogalmával jellemeztük. A hőidőterület a koordináta-rendszerbe vitt hyperthermiás hőmérsékleti görbe és a vízszintes tengely által befogott terület, amelyet planimetriásan mérünk, négyzetmilliméterekben fejezünk ki és amelynek nagysága mind a felmelegedés fokával, mind annak időtartamával arányos, tehát mindkét tényezővel, amely megítélésünk szerint a hőtolerancia jellemzése szempontjából jelentőséggel bír.

A felvetett kérdés tanulmányozása céljából azonos hőtüroképességű állatokat kerestünk. Azonos nemű és súlyú, egy törzsből származó, sőt a lehetőség szerint testvér-nyulakat és tengerimalacokat sorozatos felmelegítési kísérleteknek vetettünk alá, oly módon, hogy őket néhány órára 34–35 C-fokos thermostatba helyeztük. Sok előkísérletben, nagyszámú állat közül sikerült ily módon olyan párokat kiválasztanunk, amelyeknek testhőmérséklete ismételt felmelegítések alkalmával kb. azonos sebességgel azonos magasságra emelkedett és a melegítés befejeztével egyformán süllyedt. Vagyis olyan állatokat, amelyeknek hőidőterületeik nagymértékben egyformák és statisztikai számítások¹⁵ tanúsága szerint egyazon alapösszességéből (Grundgesamtheit) származóknak tekinthetők voltak. Ebből a kérdéses állatpár két tagjának azonos hőtoleranciájára következtettünk. (1. számú ábra.)

Tekintve, hogy sorozatos felmelegítési kísérletek történtek, mindig azonos környezetben, azonos külső körülmények között, szóba kerülhetne feltételes reflexek kiépülése is. Különösen, amióta több kutató (Alexandrov, Olnyanskaja, Szlonim, Nesztrowskij, Popova-Careva)¹⁶ beszámolt arról, hogy feltételes reflexek sikerrel voltak kiépíthetők a hőszabályozás számos jelenségével (hőtermelés, hővesztés, testhőmérsékleti változások) kapcsolatban is. Tekintettel arra, hogy mi a testhőmérséklet viselkedése szempontjából nagymértékben hasonló — csaknem azonos — módon viselkedő állatpárokat kerestünk és találtunk, fel kell tételeznünk, hogy amennyiben az említett előkísérletek folyamán feltételes ingerek beépülésére egyáltalán sor kerülhetett, úgy az azokra adott válasz mindkét állat esetében azonos kellett legyen, hiszen az eredmények egybevágoak voltak. Ily módon ez a lehetőség az állatpár tagjainak viselkedése között, a kísérletek további folyamán fellépett különbségek értékelését nem zavarhatja.

1. ábra

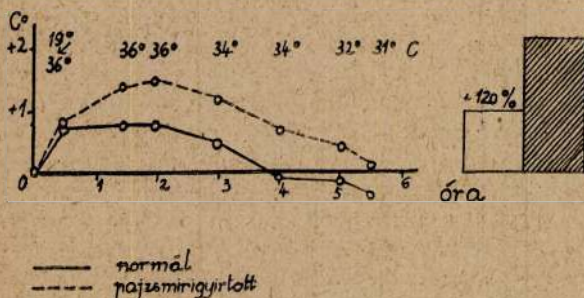


Egy-egy azonos hőtüroképességű tengerimalac- illetve nyulpár egyik tagjának ezután eltávolítottuk a pajzsmirigyét, majd egy héttel a műtét után újabb felmelegítési kísérleteknek vetettük alá őket. Azt tapasztaltuk, hogy a pajzsmiriggyel nem bíró állat hőtoleranciája megromlott. Azonos körülmények között hőmérséklete gyorsabban és magasabbra emelkedett, mint a kontrollé, másrészt a hőszekrényből kivéve lassabban tért vissza az eredeti nivóra. Mindezek alapján a pajzsmirigyirtott állat hőidőterülete lényegesen nagyobb, mint a normálé, ami — a fentiek

alapján — csökkent hőtolerancia jele. (2. számú ábra.)

Hasonló eredményre jutottunk azokban a kísérleteinkben is, amelyekben azt vizsgáltuk, *hogyan változtatja meg egy állatra nézve a testhőmérséklet emelkedése nélkül elviselhető külső hőmérsékleti zóna felső határát a pajzsmirigy eltávolítása?*⁸ Ismeretes, hogy pl. van az anyagcsere szempontjából

2. ábra



ból minden állatra nézve egy ú. n. indifferens külső hőmérsékleti zóna (temperature de la neutralité thermique, Behaglichkeitszone), amelyen belül a hőszabályozás megoldja feladatait a nélkül, hogy az anyagcsere szintje megváltoznék. Nyilvánvaló, hogy kell lennie egy indifferens külső hőmérsékleti zónának az állandó testhőmérséklet szempontjából is, amelyen belül — hőszabályozó mechanizmusai segítségével — az állat képes megőrizni homiothermiáját, de ha a környezeti hőmérséklet tartósan e zóna felső határa felé emelkedik vagy alsó határa alá csökken, ez a testhőmérséklet emelkedését, illetve süllyedését fogja maga után vonni.

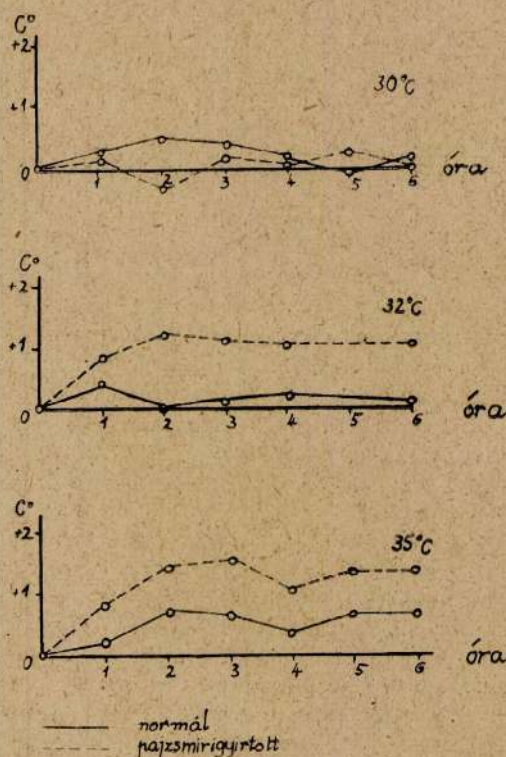
Azonos hőállóképességű nyulakat, amelyeket a fenti eljárás szerint válogattunk ki, különböző hőmérsékletű hőszekrényekbe helyeztünk, keresvén azt a legalacsonyabb környezeti hőmérsékletet, amelyben állandó testhőmérsékletüket már épen nem tudják megtartani, amelyben hőmérsékletük emelkedni kezd. A megzavart homiothermia jelétől 0.5 C-fokot legalább kitevő, állandó jellegű hőemelkedést tekintettünk, hogy a kisebb mértékű, változó jellegű, physiologias hőmérséklet-ingadozások meg ne tévesszenek. E kísérletek azt mutatták, hogy pajzsmirigyüktől megfosztott állatok alacsonyabb hőmérsékleten melegednek fel, mint a normálok. (3. számú ábra.) A különbségek számszerűleg kifejezve nem voltak nagyok, de állandóak és statisztikailag significánsak. Mindez azt jelenti, hogy *thyroidectomizált állatok — állandó testhőmérséklet szempontjából — tolerabilis környezeti hőmérsékleti zónájának felső határa beszűkült.*

Miután a hőtolerancia csökkenése a pajzsmirigy eltávolítását követőleg lépett fel, természetesen megkíséreltük a megzavart hőállóképesség helyreállítását thyroxin adagolásával. A kísérletek azonban azt mutatták, hogy ha pajzsmirigyirtott állatokat thyroxinnal kezelünk (0.25 mgr naponta, bőr alá), hőállóképességük még tovább romlik: meleg környezetbe jutva hőmérsékletük

— a normál állatokéhoz képest — még magasabbra emelkedik, hőidőterületeik még nagyobbak lesznek. Mindannak alapján, amit a thyroxin anyagcserehatásairól, valamint a hőszabályozásban játszott szerepéről tudunk, ez nem is meglepő.

Az elmondottak alapján természetesnek látszik, hogy a pajzsmirigy kiirtását követőleg fellépő hőtoleranciacsökkenést — amely thyroxinnal nem javítható — a pajzsmirigy anyagcsere, illetőleg hőtermelést csökkentő hormonjának, a thermothyrin A-nak kiesésével magyaráztuk. További kísérleteink ezt a feltevést igazolni látszanak. Ha a thyroidectomizált állatnak 3—4 órával a felmelegítési kísérlet előtt 1—3 ccm thermothyrin-oldatot injiciáltunk bőr alá (1 ccm oldat 5 gr pajzsmirigynek felelt meg), a hőtoleranciabeli különbség normál és pajzsmirigyirtott állat között az esetek túlnyomó részében lényegtelenre csökkent.

3. ábra



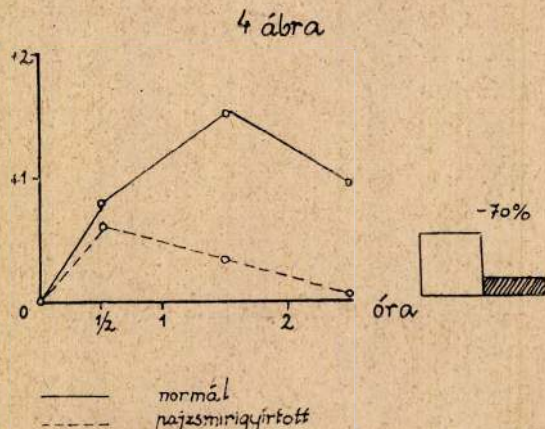
kent vagy eltűnt. A hőidőterületek közel egyenlőkké váltak, significáns eltérés nem volt kimutatható. Sőt, egyes kivételes esetekben túlcompensatiót értünk el: a pajzsmirigyvel nem bíró, de thermothyrinnal előkezelt állat kisebb hőidőterületet, vagyis jobb hőtoleranciát mutatott, mint a normál. (4. számú ábra.)

Itt meg kell jegyezni, hogy a kísérletekhez ú. n. »thermothyrin total«-t használtam, a hydrolyzált pajzsmirigy egy frakcióját, amelyben thyroxin nincs, de amely mindkét anyagcserecsökkentő faktort, a thermothyrin A-t és B-t tartalmazza. A készítményt Mansfeld Anna dr. volt

szíves előállítani és rendelkezésemre bocsátani, amiért neki e helyen is köszönetet mondok.

Az ismertetett kísérletek azt demonstrálják, hogy a *thermothyrin A* — a pajzsmirigy hűtőhormonja — a túlmelegedés elleni védelemben jelentős szereppel bír, mert hiánya esetén a kísérleti állatok hőállóképesége kifejezetten és jól mérhetően csökken.

2. A továbbiakban azzal a kérdéssel foglalkoztunk, milyen (vegetatív) idegrendszeri befolyások alatt áll a *thermothyrin A* secretiója, illetőleg, hogy áll-e egyáltalán központi irányítás alatt vagy sem.²¹ Mert bár a hőszabályozás mechanizmusait általában szoros központi irányítás alatt állóknak tekintik, éppen az utolsó évek folyamán néhány szerző felvetette egy ú. n. »periferiás hőszabályozás« lehetőségét. (l. Thauer.¹⁸)



Jól ismert tény, hogy a pajzsmirigy mindhárom nyaki orthosympathicus ducból nagyszámú rostokat kap, és hogy a plexus caroticus-szal is összeköttetésben áll. Parasympathicus idegeinek túlnyomó része a nervi laryngici craniales és caudalesben haladva éri el a mirigyet. Néha közvetlenül a vagus törzséből is jön a pajzsmirigyzhez egy-egy finomabb köteg. E bő makroszkópos idegellátás mellett a szövettani képek is a vegetatív idegrendszeri rostok és a pajzsmirigyszövet szoros relációja mellett tanuskodnak. Ha a *Sunder—Plassmann*¹⁹ által leírt rendkívül sűrű subterminalis plexus és terminalis reticulum létét a histológusok jelentékeny része kétségbe is vonja, régebbi szerzők általánosan elismert adatai²⁰ is bőséges alapot nyújtanak szoros kapcsolatok felvételére (plexus perifollicularis).

De számos functionalis jel is mutat arra, hogy a pajzsmirigyműködés a vegetatív idegrendszer befolyása alatt áll. *Hasama*²¹ pl. a nyaki orthosympathicus izgatásakor a pajzsmirigyben electronegativitás fellépését észlelte, *Haney*²² ugyanilyen beavatkozás után az alpanyagcsere tartós emelkedéséről számol be. Többen megemlékeznek szövettani elváltozásokról, amelyek a vagus, illetőleg a nervus laryngicus cranialis izgatása után léptek fel a pajzsmirigyben (*Sunder—Plassmann* és *Eickhoff*²³, *Rachmiejew* és *Terr—Ossipova*²⁴). *Mansfeld*²⁵ legújabb közlése szerint a pajzsmirigynek a hőtermelésben játszott szerepe

jelentősen módosul aszerint, hogy rendelkezik-e érintetlen idegrendszeri összeköttetésekkel vagy sem (gerincagyátmetszések különböző magasságokban). *Asher*²⁶ és több munkatársa sorozatos kísérletekben a capillarpermeabilitás, a diuresis, az izomban adrenalin hatására fellépő hőemelkedés, valamint a hideg környezetben fellépő hőtermelési plusz mint tesztek szemelölt tartásával azt találták, hogy a pajzsmirigyműködés, legalább is az említett vonatkozásokban, nagymértékben az orthosympathicus idegrendszer befolyása alatt áll.

Mi kísérleteinkben azt a kérdést vizsgáltuk, befolyással bír-e a vegetatív idegrendszer a *thermothyrin A* secretiójára. E célból a pajzsmirigyet — legalább quantitativ — megfosztottuk parasympathicus összeköttetéseitől, oly módon, hogy mindkét oldalon átmetsztük a nervus laryngicus cranialis és caudalis, valamint a carotis mellett haladó vagustörzsből esetleg közvetlenül a pajzsmirigyhez haladó rostokat. E beavatkozás következtében azonban valamennyi gégeizom megbénul, stridorosus nehézlégzés lép fel és fulladás veszélye fenyeget. Ezért a műtétet tracheotómiával és állandó tracheakanül bevezetésével egészítettük ki. Az ily módon operált nyulakat a szokott eljárással melegítettük fel, majd a már ismertetett módon nyert vérsavókészítményeket patkányok alpanyagcseréjén vizsgáltuk meg *thermothyrin* hatás szempontjából. Alpanyagcserecsökkentő hatást — *thermothyrin* effektust — 23 eset közül 22-ben nem találtunk. A parasympathicus összeköttetéseitől megfosztott pajzsmirigy tehát nem termel mérhető mennyiségű *thermothyrin A*-t.

Meg kell jegyezni, hogy kontrollvizsgálatokat végeztünk olyan nyulakon, amelyeket csak állandó tracheakanül bevezetése céljából vetettünk alá műtétnek. Minden ilyen nyúl jól kifejezett *thermothyrin* választással válaszolt, ha őket néhány órára thermostatba helyeztük. (I. számú tábla.)

I. Tábla.

Felmelegített nyulak savójának maximális csökkentő hatása patkányok alanyanyagcseréjére.					
a pajzsmirigy parasympathicus idegeinek átmetszése után				csak tracheotomia és állandó tracheakanül bevezetése után	
+ 1%	— 2%	+ 1%	— 2%	— 21%	— 30%
— 18%	— 4%	+ 3%	+ 2%	— 38%	— 25%
+ 4%	— 9%	— 2%	— 10%		— 22%
0%	— 0.5%	— 3%	— 2%		
+ 7%	+ 2%	— 6%	— 3%		
— 3%	+ 1%	+ 6%			
középérték : — 2%				középérték : — 27%	
P < 0.001					

Úgy látszik tehát, hogy a *thermothyrin A* elválasztása szigorúan a vegetatív idegrendszer befolyása, azaz központi irányítás alatt áll. Ez megfelel a hőregulációról alkotott általános felfogásnak. Olyan sokoldalú és finom regulációs mechanizmus, mint a hőszabályozás nagyszámú kompo-

nenseinek zavartalan együttműködése központi irányítás nélkül aligha volna lehetséges.

A fenti kísérletek még arra is utalnak, hogy a központi idegrendszer és a pajzsmirigy közötti összeköttetés fenntartásában — amennyiben az a thermothyrin A-secretióra vonatkozik — a pajzsmirigy parasymphathicus idegei jelentős szerepet játszanak.

3. Kísérleteink harmadik csoportjában azt a megfigyelést tettük, hogy néhány héten át methylthiouracillal etetett tengerimalacok hőtoleranciája megromlik,²⁷ hőidőterületeik lényegesen meghaladják a kontrollokat, hasonlóan ahhoz, amit pajzsmirigyirtott állatokon észleltünk volt. Mint-hogy az előzőekben már tisztáztuk, hogy e jelenség oka nem a thyroxintermelés kiesésében rejlik, érdemesnek látszott megvizsgálni, hogyan befolyásolja a methylthiouracil a thermothyrin A-termelést?^{28, 29}

Ismeretes, hogy az úgynevezett pajzsmirigyellenes anyagok (antithyroid drugs)^{30—37}, amilyen pl. a thiourea, thiouracil, thiobarbitursav és származékaik, a sulfonamid-készítmények jelentékeny része és még több más kémiai anyag (az Astwood által kipróbált anyagok száma 200 felett van) a pajzsmirigyben mind anatómiai, mind szövettani és funkcionális szempontból jelentős változásokat hoznak létre. Egy szövettanilag a Basedow-strumára emlékeztető golyva fellépése mellett a hypothyreosis functionális jelei észlelhetők. Finomabb biochemiai vizsgálatok szerint a thyroxinképzés ilyenkor gátolt, illetve szünetel.

Kísérleteinkben azt a kérdést vizsgáltuk, vajjon kimutatható-e methylthiouracillal etetett állatokban thermothyrin A-eltávolítás, ha azok a túlmelegedés veszélyébe kerülnek. A kísérleteket nyulakon végeztük. Előkísérletekben meggyőződ-tünk arról, hogy az állatok, ha őket hőszekrényekbe helyezve hyperthermizáljuk, thermothyrin A-eltávolítással válaszolnak. A hűtőhormon kimutatása a fentebb részletezett eljárás szerint fehér patkányok alapanyagcseréjén történt. Minden esetben jelentős alapanyagcseresüllyedést kapunk. Ezután négy héten keresztül naponta és kilónként 0.1 gr methylthiouracilt kaptak a nyulak gumi arabicumos emulsióban, gyomorszon-dán keresztül. (A methylthiouracilt a budapesti Egger gyógyszer- és vegyszereti gyár volt szíves rendelkezésemre bocsátani, amiért itt is köszönetet mondok.) A négy hét elteltével az állatokat ismét felmelegítési kísérleteknek vetettük alá. Az ez alkalommal nyert vérsavók közül egynek sem volt anyagcseresökkentő hatása. (2. számú tábla.) Ez azt jelenti, hogy az állatok vére nem tartalmazott mérhető mennyiségű thermothyrin A-t.

E kísérletek kétirányú következtetések levonását teszik lehetővé. Egyrészt azt, hogy a methylthiouracil-kezelés nemcsak a thyroxintermelést állítja meg a pajzsmirigyben, hanem meggátolja a thermothyrin A (hűtőhormon) secretióját is. De megengednek ezek a kísérleti eredmények egy másik megállapítást is. Tekintettel arra, hogy a thermothyrin A — az eddig elvégzett organikus

égetési kísérletek tanúsága szerint — nem tartalmaz jódot, nem valószínű, hogy az antithyroid-hatás lényege — mint egyesek vélték — a jódzástási folyamatok megállításában gyökereznek. A pajzsmirigy egész belsőelválasztási működésének átfogóbb gátlását kell feltételeznünk.

2. Tábla.

Szám	Véradó	Az alapanyagcsere maximális változása 2.5 ccm. methylthiouracil etetés	
		előtt	után
		nyert melegsavó hatására	
1.	nyul	—35%	—5%
2.	nyul	—22%	+3%
3.	nyul	—48%	—7%
4.	nyul	—17%	+1%
5.	nyul	—46%	—8%
6.	nyul	—22%	+4%
7.	kutya	—14%	—4%
8.	kutya	—	—5%
		középérték : —29%	középérték : —3%

$P < 0.001$

P<0,001

Összefoglalás. 1. Pajzsmirigyűktől megfosztott állatok hőállóképessége — az állandó testhőmérsékletet véve mértékül — csökkent. Passzív hyperthermiába hozva őket, hőidőterületeik nagyobbak, mint a kontrolloké.

A testhőmérséklet emelkedése nélkül elviselhető külső hőmérsékleti zóna felső határa pajzsmirigyűktől állatokra nézve beszűkült. Alacsonyabb környezeti hőmérsékleten melegeknek tűnnek, mint a normálok.

A csökkent hőtolerancia thyroxinadagolással nem javítható, sőt thyroxinnal kezelt pajzsmirigyűktől állatok hőállóképessége tovább romlik. Helyreállítható azonban a normális hőtűrőképesség thermothyrin adagolásával.

2. Ha a pajzsmirigyét megfosztjuk parasymphathicus összeköttetéseitől, thermothyrin A-eltávolítás nem észlelhető, ami a secretio központi irányítására utal.

3. Methylthiouracillal etetett állatok hőállóképessége megromlik, úgy, mint a pajzsmirigyűktől állatoké. Ilyenkor passzív hyperthermiában nem mutatható ki thermothyrin A-eltávolítás. A methylthiouracil tehát nemcsak a thyroxintermelést gátolja, hanem a thermothyrin A-secretiót is.

A technikai segítségért Schnell Mária kisasszonynak őszinte köszönettel tartozom.

IRODALOM: 1. M. Rubner: Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig. 1901. — 2. G. Mansfeld und L. v. Pap: Pflügers Arch. 184., 281. 1920. — 3. R. Plaut und P. Wilbrand: Z. Biol. 74., 191. 1922. — 4. G. Mansfeld: Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. B. Schwabe et Co. Basel. 1943. — 5. A. Mansfeld: Nature 157., 491. 1946. — 6. A. Mansfeld: Schweiz. med. Wschr. 76., 439. 1946. — 7. B. Berde: Experientia 2., 489. 1946. — 8. B. Berde: Hungarica acta Physiologica 1., 52. 1947. — 8a. B. Berde: Schweiz. med. Wschr. 77., 1367. 1947. — 9. L. Asher und E. Ruchti: Biochem. Z. 105., 1. 1920. — 10. V. Koren-

chevsky : J. of Pathol. 29., 461. 1926. — 11. W. N. Boldyreff : Pflügers Arch. 154., 470. 1913. — 12. H. S. Liddell and E. D. Simpson : Amer. J. Physiol. 72., 56. 1925. — 13. L. Lévy : C. R. Biol. Paris 1919., 410. — 14. L. Lévy et H. de Rothschild : C. R. Biol. Paris 1904., 295. — 15. A. Linder : Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Birkhäuser. Basel. 1945. — 16. K. M. Bikov : Kara golovnovo mozga i vnutrnnije organi. Leningrad. 1947. 121—140. o. — 17. B. Berde : Experientia 4., 1948. nyomás alatt. — 18. R. Thauer : Der Mechanismus der Wärmeregulation. Ergebn. Physiol. 41., 607. 1939. — 19. P. Sunder-Plasmann : Dtsch. Z. Chirurgie 252., 1. 1939. — 20. W. v. Möllendorff : Hdb. d. mikroskopischen Anatomie d. Menschen. IV./1. Springer. Berlin. 1928. — 21. B. Hasama : Pflügers Arch. 237., 438. 1936. — 22. F. H. Haney : Amer. J. Physiol. 102., 249. 1932. — 23. P. Sunder-Plasmann und W. Eickhoff : Dtsch. Z. Chirurgie 252., 197. 1939. — 24. R. Rachromejew und A. Terrosipova : Endokrinologie 15., 494. 1935. — 25. G. Mansfeld : Experientia 3., 353 és 398. 1947. — 26. L. Asher : Schweiz. med. Wschr. 68., 479. 1938. — 27. B. Berde : Hungarica Acta Physiologica 1., 62. 1947. — 28. B. Berde : Nature 159., 748. 1947. — 29. B. Berde : Experientia 3., 245. 1947. — 30. A. L. Franklin, R. S. Lenner and I. L. Chaikoff : Endocrinology 34., 265. 1944. — 31. E. B. Astwood and A. Bissel : Endocrinology 34., 282. 1944. — 32. R. W. Rawson et al : Endocr. 34., 245. 1944. — 33. A. S. Keston et al : J. Biol. Chem. 152., 241. 1944. — 34. A. Cucerio et al : Rev. Brasil. Biol. 4., 173. 1944. — 35. R. W. Rawson et al : J. clin. endocr. 4., 1. 1944. — 36. A. L. Franklin and I. L. Chaikoff : J. Biol. Chem. 152. 295. 1944. — 37. A. L. Franklin, I. L. Chaikoff and S. R. Lenner : J. Biol. Chem. 153., 151. 1944.

Summary. — New investigations on hormonal heat regulation. B. Berde. 1. The thermostability of the animals deprived of their thyroid gland is, in view of a stable body temperature, diminished. Having got into the state of passive hyperthermia they display greater heat-time areas than the controls do. The upper limit of the environmental temperature tolerated without

hyperthermia is lowered in animals having no thyroid gland. This reduced heat tolerance cannot be improved by thyroxine treatment, it will even be deteriorated. Normal heat tolerance can, however, be restored by thyrothyrene administration. 2. If the thyroid has been deprived of its parasympathetic fibres no thyrothyrene is produced. This fact points to that the excretion of this hormone underlies a central regulation. 3. The heat tolerance of the animals treated with methylthiouracyl is lowered like that of the animals having no thyroid gland. In these cases thyrothyrene A excretion cannot be demonstrated in passive hyperthermia. Thus, besides the production of thyroxine also the excretion of thyrothyrene A is inhibited by methylthiouracyl.

My thank is due to Miss Maria Schnell for her technical assistance.

Резюме. — Новые исследования по гормональной терморегуляции. Берде Б. 1. Термостойкость животных, лишенных своей щитовидной железы — принимая за основу их постоянную t° — пала. В положении пассивной гипертермии, их температурно-временный участок становится больше, чем у контрольных животных.

Переносимая без увеличения t° тела верхняя граница температурной зоны суживается у животных после экстирпации щитовидной железы. Они перегреваются на более низкой температуре окружения, чем нормальные.

Пониженную термотерпимость улучшить введением тироксина невозможно, наоборот термостойкость животных, лишенных щитовидной железы ухудшается дальше после введения тироксина. За то можно восстановить нормальную термотерпимость дозированной тиротирином.

2. Лишая щитовидную железу своих соединений парасимпатичной нервной системы, заметить выделение тиротирина не удается, что укажет на центральную регулировку выделения.

3. Введением per os метилтиоурацила ухудшается термостойкость также, как у животных, лишенных щитовидной железы. В таких случаях при пассивной гипертермии не удается определить выделение тиротирина А. Метилтиоурацил тормозит таким образом выделение не только тироксина, а и тиротирина А.

A pécsi Tudományegyetem Gyógyszertani Intézetének és Szülészet-Nőgyógyászati Klinikájának közleménye.

Adatok az intracutan befecskendezett physiologiás NaCl-oldat felszívódási idejének (quaddli-próba) jelentőségéhez

Írta: SZONTÁGH FERENC dr.

Quaddli-próba alatt 0.20 ccm intracutan befecskendezett physiologiás konyhasó oldat felszívódási idejének meghatározását érjük. (QFI.) Ez az idő egészséges emberen a testfelület más részén kissé különböző, de a két testrészen azonos területein egyenlő és átlagban 60 perc körül mozog. Meghatározása egyszerűen palpatio útján történik.

Alarich és McClure 1923-ban írták le először, hogy a QFI. és a bőr, illetve az egész organizmus között összefüggés mutatható ki. Azóta számos szerző foglalkozott a kérdéssel, a legkülönbözőbb álláspontot foglalva el annak jelentősége szempontjából. Fenti szerzők a QFI. megrövidülését oedemakészségre vezeték vissza, abban a szövetek fokozott víz-aviditásának kifejezését látják. Más szerzők vizsgálatai is igazolták ezt a feltevést, amennyiben a konyhasó-oldat felszívódási idejének megrövidülését írták le nephritisnél, terhesség alatt, bőrgyulladásoknál stb. (Hashimoto, Prerutz, Hopf, Obladen és Lash.) Egyértelműek ezekkel azon vizsgálatok ered-

ményei, melyekben a QFI. meghosszabbodását figyelték meg konyhasó- vagy Na-hiány esetén. (Adlersberg és Prerutz, Hopf.)

A reactio specificitását a szövetek víz-aviditásának megítélésére később többen kétségbevonták, miután már a legelső szerzők is tapasztaltak olyan jelenségeket, melyek bizonytalanok teszik azt a feltevést, hogy a QFI. értéke kizárólag vagy túlnyomórészt a szövetek víz-aviditásának függvénye. Így Nadel, Urbach és Juhl a konyhasó oldat felszívódását sokkal bonyolultabb folyamatnak tekintik és különösen Nadel exact vizsgálatai azt is bizonyítják, hogy annak időtartama a bőr chlor- és víztartalmának nagyságával nincsen szabályszerű összefüggésben. Utóbbi szerző szerint a jelenség lefolyását sok egyéb körülmény is befolyásolja, mint pl. a vegetatív idegrendszer állapota, a bőr elasticitásának mértéke, a hőmérséklet stb. A vegetatív beidézés befolyását bizonyítja Hopf közleménye is, aki sympathectomiák után a sympathicus innervációtól megfosztott területen a QFI.-t szabályszerűen megrövidültnek találta. Ugyanezt írja le Nakashima állatkísérletekben thyreoidectomia után. Hashimoto és Aoki vagotoniás gyógyszerek hatá-

sára a felszívódási idő megrövidülését, sympathicus izgatók alkalmazása után pedig meghosszabbodását figyelték meg.

Nagy szerepet tulajdonít a QFI. kialakításában az idegrendszer befolyásának *Althoff* is. Kísérleteiben sem a szöveteknek physiologiás konyhasó-oldattal történt átitatása, sem nagymennyiségű folyadékbevitel nem befolyásolta azt. A továbbiakban novocainnal infiltrált területen és a mélybe fecskendezett novocain feletti, de nem anaesthesiás bőrterületen megrövidültnek találta a felszívódási időt, míg a vezetékes anaesthesia nem befolyásolta azt. Eredményeiből arra kellene következtetni, hogy a jelenség nem az anaesthesiára, hanem a novocain hatására vezethető vissza.

Kísérleteinkben vizsgálat tárgyává tettük a QFI. viselkedését teljesen idegmentesített bőrterületeken. Tengerimalacok szőrtelenített hátbőrének egy-egy köralakú területét denerváltuk oly módon, hogy azt két ülésben, egy hét különbséggel, először egyik, majd másik oldalról a kör közepéig hatolva felpraeparáltuk, majd a bőrlebegek szélét ismét visszavarrtuk. A kísérleteket egy hónappal a műtét után végeztük, amikor a szövettani vizsgálat lelete szerint a regenerációval járó fokozott vérrellátás már nem volt kimutatható, viszont az idegregeneratio számottevő mértékben még nem következhetett be.¹

Öt tengerimalacon műtét előtt végzett 20—20, összesen tehát 100 normál meghatározásból a QFI-t átlagosan 50.1 percnél találtuk. (51.5—50.9—50.0—49.6—48.4.) Ugyanezen öt állaton műtét után egy hónappal a denervált bőrterületen ismét méréseket végeztünk. Egy 6. és 7. állat idegmentesített bőrterületeit használtuk fel a szövettani ellenőrzés céljára. A felszívódási idő a denervált bőrön a fentiek szerint végzett 100 meghatározásból átlagosan 11.6 perc volt. (12.8—12.4—12.1—11.6—9.2.) A felszívódási idő tehát annyira megrövidült a denervatio után, hogy értéke még a legnagyobb oedemakésztségnél is szokatlanul kicsi.

Kísérleteimből úgy látszik tehát, hogy az intracutan befecskendezett physiologiás konyhasó-

¹A szövettani vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Kóronctani Intézetében *Márton Zoltán dr.* tanársegéd úr volt szíves elvégezni.

oldat felszívódási idejének kialakításában az ideges regulatiónak legalább olyan nagy szerep juthat, mint a szöveti víz-aviditásnak. Ezen összefüggést a szervezet oedemakésztségére vonatkozó és a Quaddli-próbán alapuló következtetéseknél szintén figyelembeveendőnek tartjuk.

Összefoglalás. Tengerimalacok denervált bőrén az intracutan befecskendezett 0.20 ccm physiologiás konyhasó oldat felszívódási ideje a normálisnak kb. egyötödére csökken. E jelenségből arra következtethetünk, hogy a felszívódást ideges regulatio éppen annyira befolyásolhatja, mint a szöveti víz-aviditás.

IRODALOM. *Adlersberg és Prerutz*: Klin. Wschr. 1165. 1930. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 151. 106., 129. és 157. 1930. — *Althoff*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 203. 22. 1944. — *Hashimoto és Aoki*: Zentralbl. f. Derm. 48. 612. 1943. — *Hopf*: Derm. Wschr. 104 513. 1937. — *Nadel*: Derm. u. Syph. 156. 557. 1928. — Arch. f. Derm. 164. 1. 1931. — *Nakashima*: Zentralbl. f. Derm. 48. 68. 1934. — *Urbach és Jokl*: Klin. Wschr. 18. 1931.

Summary. — Absorption time of the wheal produced by intracutaneous injection of sodium chloride. *F. Szontágh dr.*: On the denervated skin of guinea pigs the wheal produced by 0.2 c. cm. NaCl i. c. disappears within one fifth of the time needed for its absorption under normal conditions. The author contends that absorption is influenced by nervous regulation also which may have a similar effect as fluid affinity of the tissues.

Резюме. — Данные и значению времени всасывания внутрикожно введенного физиологического раствора Na Cl. *Сонтаг Ф.* Нормальное время всасывания внутрикожно введенного физ. раствора в кол. 0.20 см³ падает на денервированной коже морских свинок до одной пятой. Мы можем делать вывод из этого явления, что на всасывание влияет нервная регуляция в такой же степени, как авидность ткани к воде.

Hirdetőink szíves figyelmébe!

Hirdetések zárlata pénteken reggel
Később feladott hirdetést a következő
heti számban már nem közölhetünk!

MAGYAR ORVOSI

KÖNYVKIADÓ TÁRSULAT

BUDAPEST, V., NÁDOR-UTCA 26. V. EM. TELEFON: 127—752

KÉRJEN ISMERTETŐT!

Methylthiouracil etetés hatása a hideg elleni hormonális hőszabályozásra

Írták: TAKÁCS LAJOS és FEKETE ÁGNES

Hideg környezetben a homoiotherm lények egési folyamatai teljes nyugalomban is fokozódnak. Az így keletkezett hőtöbblet lehetővé teszi az állandó hőmérséklet fenntartását. Ezt a mechanizmust nevezzük *Rubner*¹ nyomán kémiai hőszabályozásnak.

Már 1904-ben *A. Montuori*² kísérletei rámutattak arra, hogy a hideg elleni védekezésben humorális faktorok is szerepet játszanak. 1919-ben *Mansfeld* és *Pap*³ azt találták, hogy hideg környezetben tartott nyulak izolált szíve a tápláló oldatból több glücozet fogyaszt, mint rendes vagy meleg környezetben tartott nyulak szíve, amit ők fokozott anyagcsere jelének tekintettek. Megállapították azt is, hogy lehűtött állatok vérsavója tartalmaz egy anyagot, amely normál állatok szívének cukorfogyasztását emelni képes.

A kémiai hőszabályozás e humorális tényezőjének közelebbi megismerését célzó kísérleteiben *Mansfeld*⁴ azt állapította meg, hogy lehűtött állatok vérsavója fokozza a vázizomzatban az O_2 fogyasztást. E hatást sem a pajzsmirigy, sem a hypophysis eltávolítása után kimutatni nem lehetett. Ha azonban pajzsmirigyétől megfosztott állatnak thyroxint injiciált, majd rövid idő múlva vért vett belőle, az így nyert vérsavó fokozta az izomsejtben folyó égést. Ezzel szemben hypophysisüktől megfosztott állatok savója thyroxin injectio után is hatástalan maradt. E kísérletek azt mutatták, hogy hideg környezetben fokozott thyroxinsecretio indul meg, aminek hatására a hypophysis olyan hatóanyagot termel, mely az oxydatív folyamatokat teljes nyugalomban levő, sőt a központi idegrendszerrel különválasztott vázizomzatban emeli, ami kétségkívül a hőszabályozás szolgálatában áll. Ezt a hypophysis eredetű »fűtőhormon«-t fehérje és lipidmentes savók is tartalmazzák. A hatás beálltának, szemben a thyroxin hatással, latentia ideje nincs.

Számos amerikai és angol kutató beszámolt arról, (lásd pl. *Astwood*⁵), hogy thiourea, illetőleg thiouracil származékokkal kezelt állatokban golyvaképződés és hypothyreosis figyelhető meg. Biochemiai vizsgálatok szerint ilyenkor a thyroxin secretio gátolt. *Berde B.*⁶ legújabb vizsgálatai szerint a pajzsmirigy thermothyryn A termelése is megszüntethető methylthiouracil etetéssel. Úgy látszik tehát, hogy az ú. n. antithyreoid anyagok hatására a pajzsmirigy belsősecretiós működésének általános gátlása következik be. Thiouracil kezelés kapcsán szövettani elváltozásokat írtak le a hypophysis első lebenyének basophil sejtjeiben is, hasonlóan azokhoz az elváltozásokhoz, melyeket thyreoidectomia után szoktunk látni.

Tekintettel arra, hogy a thiouracil származékok megszüntetik a thyroxin termelést és szövettani elváltozásokat is okoznak a hypophysisben, érdekesnek látszott megvizsgálni, hogyan befolyásolják ezek a fentebb vázolt humorális tényezőit a hideg elleni védekezésnek, amelyben mint láttuk, mindkét említett mirigynek szerepe van.

Kísérleteinket 8 nyulon végeztük. A savók hatását 39 patkányon próbáltuk ki. Az előkísérletben előzetesen szobahőmérsékleten tartott nyulakat 4 órán át $0^\circ C$ -ú szobában tartottuk és ez után a vena jugularisból vért vettünk. A savóból négyszeres mennyiségű 96%-os alkohollal a fehérjét kicsaptuk és az alkoholt vacuumban elpárologtattuk. Aetherrel a lipoidokat kiráztuk, az aethert választótölcsérben elválasztottuk az alul levő vizes oldattól, melyből az aether nyomait végül meleg levegővel eltávolítottuk. Minden nyúl savójának hatását két-két patkányon próbáltuk ki. A savó beadása előtti három napon a patkányok napi 0.3 mg thyroxint kaptak. *Mansfeld* szerint⁷ ugyanis thyroxinnal előkezelt állatokon a »hűtött savó« hatása kifejezettebb. A patkány egyik gastrocnemiusát steril műtétrel kivettük, majd subcutan 2.5 ccm »hűtött savó«-t adtunk be s utána 2^h -val kivettük a másik gastrocnemiusát. Az izmok O_2 fogyasztását *Mansfeld* és *Scheff—Pfeiffer*⁸ által módosított Warburg methodussal egészben hagyott izmokon határoztuk meg tiszta O_2 -ben, amikor is, mint tudjuk nem kezelt állatból még 24, sőt 48 órai időközben véve ki a páros izmokat, azok O_2 fogyasztása egyenlő. Az előkísérletek után a nyulakat négy héti naponta egyszer gyomorszájára keresztül testsúly kg-ként 0.10 g gumi arabicummal emulgeált methylthiouracillal (*Richter-féle* Basethyrin) etettük. Négy hét elteltével újból hűtöttük az állatokat, vért vettünk tőlük és a savót patkányokon fent leírt módon vizsgáltuk meg.

Eredmény: Normál nyulak »hűtött savó«-ja a patkányizmok O_2 fogyasztását kifejezetten emelte. A két órás növekedés középértéke $+21\%$ volt. Ez a fokozó hatás négyheti methylthiouracil etetés után praktikusán megszűnt: az eltérések hibahatáron belül vannak. A thiouracil kezelés előtti és utáni serum hatás közt igen kifejezett significans differencia van: $P < 0.001^9$ (I. I. tábl.).

E kísérletek tehát azt mutatták, hogy négyheti methylthiouracil kezelés megakadályozza a »fűtőhormon« keletkezését, tehát megfosztja az állatot a hormonális hőszabályozásnak ettől a tényezőjétől. Ismerte a vizsgált készítmény ama hatását, mellyel a thyroxin termelését megszünteti, nem volt kétséges, hogy a hypophysis ter-

1. Táblázat.

Nyúl száma	Hűtött nyulak fehérje- és lipoidmentes vérsavójának hatása patkányok musc. gastrocnemiusának O ₂ fogyasztására. (Százalékos eltérések)							
	Methylthiouracil etetés előtt				Methylthiouracil etetés után			
	Patkány száma	Első óra	Második óra	Kétórás átlag	Patkány száma	Első óra	Második óra	Kétórás átlag
I.	1.	+19	+26	+23	—	—	—	—
	2.	+38	+46	+42	—	—	—	—
II.	3.	+25	+27	+26	17.	— 1	+ 8	+ 3
	4.	+17	+10	+13	18.	+ 6	+22	+12
III.	5.	+13	+41	+24	19.	— 5	+ 3	— 2
	6.	+22	+45	+32	20.	— 7	+ 1	— 3
IV.	7.	— 1	+11	+ 4	21.	0	+ 2	+ 1
	8.	+ 2	+21	+10	22.	—13	+ 7	— 4
V.	9.	+25	+16	+21	23.	— 6	+ 7	0
	10.	+11	+18	+14	24.	— 2	+ 8	+ 2
VI.	11.	+42	+26	+35	25.	— 5	—12	— 8
	12.	+67	+44	+52	26.	— 1	+20	+ 7
VII.	13.	+19	+46	+30	27.	+ 5	+16	+ 9
	14.	— 7	— 3	— 4	28.	+10	+ 5	+ 8
VIII.	15.	+ 6	+26	+14	29.	—12	—12	—12
	16.	+ 3	+11	+ 7	30.	+ 8	+ 1	+ 5
					31.	— 3	—15	— 9
Középérték:		+19	+26	+21 _A		— 2	+ 4	+ 1 _A
P<0.001								

melte »fűtőhormon« secretio, (mely mint tudjuk, thyroxin hatására indul meg) a thyroxin secretio bénítása következtében marad el. Mindazonáltal nem zárhattuk ki azt a lehetőséget sem, hogy a thiouracil pajzsmirigy-hatásán kívül a hypophysisre is hat és pedig úgy, hogy annak »fűtőhormon« képződését is megakadályozza. Ennek eldöntésére a nyulak egy részét (V—VIII. sz.) a második vérvétel után még két hétig etettük methylthiouracillal, majd hűtés helyett 1 mg. thyroxint fecskendeztünk a nyulak vérebe és utána egy órával vért vettünk. *Mansfeld* vizsgálataiból tudjuk, hogy az így nyert ú. n. »thyroxinsavó« hatása az izombeli égésekre azonos a »hűtött savó«-k hatásával, mert amíg a hypophysis a helyén van, ép úgy növeli az izolált izmok O₂ fogyasztását, mint a hűtött állattól vett vérsavó. A »thyroxinsavó« hatásának vizsgálata eldönti azt, vajjon a hypophysis »fűtőhormon« termelése nem szenvedett-e károsodást. A methylthiouracillal immár hat hét óta kezelt nyulaktól nyert »thyroxinsavó« fehérje és lipoidmentesítés utána patkány-gastrocnemiusok O₂ fogyasztását fokozta és pedig a két órás átlaga az égés fokozódásnak középértékben 32% volt. (L. II. tábl.)

A kísérletek tehát azt mutatták, hogy a hypophysis methylthiouracil kezelés által nem veszti el »fűtőhormon«-t termelő képességét és az ilyen állat hiányos hormontermelése a pajzsmirigy gátolt thyroxin secretiójára vezethető vissza.

Köszönetünket fejezzük ki *Schnell Mária* kisasszonynak, ki a kísérletek kivitelezésében nagy segítségünkre volt.

Összefoglalás. 1. Kísérleteink megerősítik *Mansfeld* és munkatársainak azt a megállapítását,

hogy hideg hatására az állatok vérsavójában egy, a serumfehérjétől és lipoidoktól külön választható hatóanyag foglaltatik, amely a nyugvó vázizomzatban az égést fokozza.

2. Táblázat.

Nyúl száma	Methylthiouracillal etetett nyulak thyroxin-savójának hatása patkányok musc. gastrocnemiusának O ₂ fogyasztására (Százalékos eltérések)			
	Patkány száma	Első óra	Második óra	Kétórás átlag
V.	32	+70	+100	+86
	33	+74	+113	+90
VI.	34	+23	+ 21	+22
	35	+ 5	+ 7	+ 6
VII.	36	+ 7	+ 30	+16
	37	+20	+ 18	+19
VIII.	38	+16	+ 18	+17
	39	+ 8	+ 4	+ 6
Középérték:		+28	+ 39	+32

2. Vizsgálatainkból kiderült, hogy methylthiouracil kezelés után az ú. n. »fűtőhormon« termelése megszűnik, ami újabb bizonyítéka annak, hogy a hideg elsődleges hatása thyroxin termelés megindítása, amelyet ha thiouracillal bénítunk, a hypophysis termelte »fűtőhormon« secretiója elmarad.

3. A methylthiouracil magára a hypophysis »fűtőhormon« termelésére hatástalan, mert ha a gyógyszeresen kiiktatott pajzsmirigyfunktiót thyroxin befecskendezéssel helyettesítjük a »fűtőhormon« termelés zavartalanul bekövetkezik.

IRODALOM: 1. *M. Rubner*: Die Gesetze des Energieverbrauchs. Leipzig und Wien 1901. — 2. *A. Montuori*: Ric. Biotermiche. Napoli. 1904. — 3. *G. Mans-*

feld u. L. v. Pap: Pflügers Arch. 184., 287. (1920). — 4. G. Mansfeld: Die Hormone der Schilddrüse u. ihre Wirkungen. Benno Schwabe u. Co. Basel. 1943. 139 o. f. f. — 5. E. B. Astwood: The Harvey Lectures. 40., 195. (1944—45). — 6. B. Berde: Nature. 159., 748. 1947. — Exper. 3., 245. 1947. — 7. Mansfeld G.: Sze-mélyes közlés. — 8. G. Mansfeld, Scheff—Pfeiffer: Naunyn Schmiedebergs Arch. 190., 585. (1938). — 9. A. Linder: Statistische Methoden. Birkhäuser. Basel. 1945. 53. o. f. f.

Summary. — Influence of methyl thiouracyl upon the hormonal heat regulation operating in cold environment. L. Takács and A. Fekete: 1. The statement of Mansfeld and his associates that the serum of animals kept at cold temperature contains a substance enhancing oxidations in the resting striated muscles which can be separated from the lipoids and proteins of the serum has been ascertained. 2. Following methyl-thiouracyl administration no «heating hormone» is produced. This fact points to that the primary action of cold is the stimulation of thyroxin production; if latter is paralysed by thiouracyl the pituitary fails to produce the heating hormone. 3. Methyl-

thyouracyl has no influence in the domain of the heating hormone, thus the hormone will be sufficiently produced if thyroxin is administered to replace the function of the thyroid gland eliminated through drugs.

Резюме. — Действие введения рег оз метилтиоурацила на гормональную терморегуляцию против холода. Такач Л. и Фекете А. 1. Наши опыты подтверждают определение Мансфельда и его сотрудников, что под влиянием холода появляется в сыворотке животных вещество, отделяемое от белков и липоидов крови и увеличивающее сгорание в скелетных мышцах, находящихся в состоянии покоя.

2. Из наших опытов выяснено, что после лечения метилтиоурацилом прекращается выделение т. н. и «гормона нагревания», что является новым доказательством того, что под влиянием холода первично начинается выделение тироксина, а это мы парализуем тиоурацилом и отпадает выделение «гормона нагревания», происходящее в гипофизе.

3. Метилтиоурацил не имеет действия на собственный «гормон нагревания» участок гипофиза потому, что когда мы совмещаем функцию щитовидной железы, выключенную медикаментами, вырывают тироксина, то выделение «гормона нагревания» происходит без всякого вмешательства.

A budapesti Tudományegyetem II. sz. Sebészeti Klinikájának Közleménye

(Igazgató: Klimkó Dezső dr. egy. ny. r. tanár.)

A műtét utáni Basedow-krízisről

Irta: KOKAS FERENC dr. klinikai tanársegéd

A Basedow-műtétek legsúlyosabb szövőd-ménye a műtétutáni krízis. Az igen súlyos kórkép a betegek legkörültekintőbb előkészítése és utókezelése mellett is még mindig sok gondot okoz a sebésznek, a beteg sorsára nézve pedig végzetes lehet.

A Basedow-kór sebészeti kezelésében a műtėti előkészítés terén igen nagy előrehaladást jelentett Plummer és Boothby jódos előkészítése. A plummerezés előtt a betegek igen nagy hányadát vesztettük el részben már a műtőasztalon, részben pedig a műtétet követő napokban fel-lépő Basedow-comában, ill. műtétutáni krízis-ben. A plummerezés rendszeres alkalmazásával, nemkülönben a műtėti methodika kellő módo-sításával (subtotalis resektió) nemcsak a halá-lozási százalék csökkent lényegesen, hanem a Basedow-krízis fellépte is. Foss—Hunt—Mc Millan 93 haláleset közül 20 thyreotoxikus comában halt meg. Timpe 10 halálos B.-comáról számol be, — Goetsch pedig az 1929—1938-ig terjedő időben 5181 golyvaműtét eredményeit közli, melyből 4.900 volt hyperthyreosis. 52 halálesete közül 19 B.-krízis volt következményes szívhalállal. — Breitner a clewelandi Crile-klinika műtėti előkészítését tartja a legtökéletesebbnek. Crile műtėti előkészítése a megbetegedés súlyossá-gának megfelelő figyelemmel tartása mellett a lelki beállítottságra és alkatra is igen nagy súlyt helyez s a kifinomult műtėti technika ehhez igazodik. Még ilyen körülmények mellett is adód-nak azonban megoldatlan és megoldhatatlan esetek.

A B.-krízis általában a műtétet követő 4—48 óra alatt fejlődik ki. Tünetei: láz, mely

sokszor a 38—39, sőt súlyosabb esetekben a 40 fokot is eléri; az érelkések száma hirtelen magasra szökik, minősége romlik, szabálytalanná válik és ezzel egyidejűleg lép fel az annyira jellemző nyugtalanság, remegés, amely csakhamar teljes adynamiába megy át, amelyet légszomj és cyanosis kísér. A bőr nyirkos és gyakran apró fol-tokban festenyzetté lesz. A tünetek rohamos fokozódása esetén szinte elkerülhetetlen már a halál. — A kórkép döbbenetes volta természet-szerűleg minden sebészt arra készíti, hogy annak kifejlődését minden eszközzel megakadályozza. A B.-krízis, természetesen, nem tévesztendő össze azzal a kórképpel, amelyet csaknem minden B.-műtét után észlelünk s melyet Breitner «normális postoperatív Basedow reakció» néven említ. Ez utóbbi nem más, mint a műtét után kb. 24 órával fellépő egyszerű érelkesszaporulat, hőmérséklet kiugrás, az azt kísérő következményes kisértő nyugtalansággal. Ezek a tünetek minden beavat-kozás nélkül rendszerint maguktól szűnnek meg és eredetük nagyrészt a speciális felszívódási viszonyokban keresendő.

A krízis keletkezését hosszú ideig a legkülön-bözőbb elgondolások alapján igyekeztek meg-magyarázni. A szerzők egy része úgy vélte, hogy műtét alatt a basedowos golyva sok erőművi behatásnak, vongálásnak, nyomkodásnak van kitéve, és ez véleményük szerint, egymaga okozója lehet a krízisnek. Kiderült azonban az, hogy a szervezetnek a megbetegedett pajzs-mirigytől távol eső részein végzett beavatkozás-sok, így: sérv, emlő, epehólyag, vagy nőgyó-gyászati műtétek is — sőt Rtg.-besugárzás is — B.-krízist válthatnak ki. (Karády és Varga.)

Más szerzők úgy vélik, hogy a pajzsmirigy műtéti csonkolása közben a műtéti területet nagymennyiségű »thyreotoxin« önti el és ennek a szervezetbe való hirtelen felszívódásával magyarázzák a B.-krízis bekövetkeztét (thyreotoxikus elmélet). Ezt megelőzően ajánlják a pajzsmirigy-csonkok ellátása után az egész műtéti terület élettani konyhasóoldattal való kimosását és a szádolást. Szerintük a szádolás nemcsak az esetleges utóvérzés miatt fontos, hanem sokkal inkább azért, hogy a csonkból a műtét után a műtéti területbe kiáramló thyroxint levezethesse. Ez az elgondolás azonban a thyroxint illetően nem bizonyult helyesnek, mert a krízis akkor is kifejlődhetik, ha a pajzsmirigy ereit egyszerűen csak lekötjük. Ilyen észlelésekről számol be *Henschen*, majd *Kocher*, aki 17 egyszerű érlelő után 5 halálesetet észlelt. *Henschen* ép ezért éppen úgy elhagyta az érlelőt, mint a műtét-előtti u. n. »próbametszést«, mert a krízist sokkal inkább a kritika nélkül alkalmazott jódkezelést teszi felelőssé. Ezt a nézetet vallja *Armentano* is, aki jódterheléses vizsgálatok alapján kimutatta, hogy a jódnak műtét előtt túl sokáig, vagy túl nagy adagokban való adása magában rejtje a B.-krízis kifejlődésének veszélyét. — *Barker* és *Wood* 400 betegről számolnak be, akiket 2—18 napig kezeltek napi 3 ccm Lugol oldattal és 7 esetben magas lázzal járó jódizmust észleltek, 1 halálesettel. — *Holscht* szerint a krízis az amúgy is igen labilis idegrendszerű B.-osoknál külső ingerekre, vagy lelki behatásokra is kiváltódik és ezen elgondolás alapján két fázist, egy pszichikus és egy resorbtív fázist különböztet meg. Előbbi a műtét alatt, utóbbi pedig műtét után a visszamaradt túlnagy golyvacsonkból történő felszívódás miatt következik be. *Sudek* is ezt a felfogást vallja és éppen ezért azokban az esetekben, ahol előrelátható volt a műtétutáni krízis veszélye, teljes pajzsmirigy-kiirtást végzett és véleménye szerint ilyen módon a műtét-utáni krízis előfordulása lényegesen csökkenthető. Ezt egyébként *Gillmann* és *Kay* 22 esetükkel kapcsolatban is megerősítették.

Amint tehát látjuk, a műtét utáni krízis keletkezését illetően az irodalmi adatok még ma is meglehetősen ellentétesek és szinte áttekinthetetlen az a nagy irodalom, mely a B. kórral, annak sebészi gyógy módjával és végső kimenetelével foglalkozik. Nem célja tehát ennek a közleménynek, hogy az erre vonatkozó irodalommal kimerítően foglalkozzék, hanem, hogy néhány kiragadott adat alapján világítson rá mind a krízis keletkezésére, annak kifejlődésére, mind pedig a leküzdést célzó különböző elképzelésekre. Az irodalmi adatok és észleléseink alapján soha nem lehet érdektelen tovább haladni azon az úton, amelyen a B. krízis keletkezésének mechanizmusa tisztázást nyerhet s így a sebészi műtétsnek ma még sok tisztázatlan kórtani és kóreltani következménye felderíthetővé válik.

A thyroxin felfedezése óta a B. kór keletkezésének mechanizmusát illetően általában még ma is az u. n. thyroxin elmélet tartja magát.

A B. kórral járó tüneteket, a kórosan megnövekedett alanyagcsereértéket, az ezzel kapcsolatos testsúly csökkenést, érelkesszaporulatot, szemtüneteket és tremort azzal magyarázzák, hogy a pajzsmirigy bizonyos oknál fogva sok thyroxint termel és ez a thyroxin túlermelés hozná a szervezetet abba az állapotba, amelyet összefoglalóan Basedow kór néven ismerünk. Ezt a nézetet alátámasztották azok a kísérletek is, melyek — a thyroxin szintetikus előállítását után — kimutatták, hogy az egészséges szervezetbe adott thyroxin az alanyagcsere tekintélyesen növelni képes. A thyroxin biológiailag legfontosabb tényezője a jód lévén, a vér-jódszint magasságából következtetéseket lehet levonni a vér thyroxin tartalmára. Ma már sok szerző adataiból tudjuk, hogy B. kórban általában a vér-jódszint a rendesnél jóval magasabb. A magas jódértékek főleg a vér organikus jódfrakciójára vonatkoznak, mint azt *Veil* és *Sturm*, *Lunde*, stb. kimutatták. Igen figyelemreméltóak azonban azok az irodalmi adatok, melyek a B. kór súlyos megjelenési formája esetén is csak feltűnően alacsony vér-jódszintről számolnak be. *Dodds*, *Lawson* és *Robertson* egy esetben 40%-os alanyagcsereemelkedés mellett csak 5 gamma % jódot találtak, ami a rendes 10 és 20 gamma %-hoz viszonyítva is rendkívül alacsony érték. *Billmann* egy hasonló esetben 6,2 gamma százalékot talált. Több más szerző is, így *Hirsch* továbbá *Bier* és *Román* b.-os betegeknek ugyancsak alacsony, illetve »normális vér-jódszintről« számol be. *Veil* és *Sturm* 12 esetben végeztek vér-jód meghatározást b.-os betegekben. A legalacsonyabb értékeket két betegnél közvetlenül a halál beállta előtt észlelték. *Billman*-nak egy ízben sikerült spontán B.-krízisben lévő betegnél fehérje-jód meghatározást végezni és a vérben egyáltalán nem talált fehérje-jódot. Ezek az irodalmi adatok alátámasztani látszanak azt az álláspontot, hogy a B.-coma, ill. műtét-utáni krízis tünetcsoportjának középpontjában nem föltétlenül a thyroxin áll. Ezt bizonyítja egyébként az a tapasztalati tény is, hogy krízis alatt az érbe fecskendezett jódnak igen jótékony hatása van a krízis lefolyására. Ezekre az adatokra való hivatkozással *Mahaux* egyenesen azt állítja, hogy a műtét-utáni krízis thyroxin hiányon alapszik. Ebből kiindulva *A. M. Gade* 30 esetében Basedow-műtét után thyroxint adott, míg 159 esetben csak jódot, csökkenő adagokban. A két csoport között a krízis lefolyását illetően csupán abban mutatkozott különbség, hogy a thyroxinnal utókezelte betegeknek az alanyagcsere műtét után még hosszabb ideig emelkedett volt.

A műtét utáni krízis alatt észlelt alacsony vér-jód értékek, továbbá a tüneteknek mind a thyroxinra, mind pedig a jódra történő egyforma enyhülése azt látszanak bizonyítani, hogy a krízis bekövetkeztének okát másutt kell keresnünk. A krízis kóroktanának helyes megítélésénél föltétlenül szem előtt kell tartanunk azt a törvényszerű viszonylagos egymásrahatást (correlatio), ami egyrészt a belső-elválasztású mirigyek között,

másrészt a belső elválasztású mirigyrendszer és a vegetatív idegrendszer között fennáll. Jól tudjuk, hogy az egyik mirigy fokozott, vagy csökkent működése feltétlenül maga után vonja a többi mirigy működésének megváltozását is, ami lényegileg nem más, mint a szervezetnek a rendes viszonyok helyreállítását célzó törekvése. Rövid ideig tartó kóros behatásnál ez a kiegyensúlyozó működési mechanizmus könnyen el is éri a célját, hosszú ideig tartó behatásnál azonban a kiegyensúlyozó mechanizmus tartósan lévén igénybevéve, a szervezet úgynevezett kóros egyensúly-állapotba kerül s így alakul ki az a belső-elválasztású kórkép, ahol a tünetek kialakulásáért már az egész rendszer felelős. Jores szerint a neurohormonalis rendszernek igen finom láncszerű összekapcsolódásáról és egységről van itt szó, ahol belső elválasztásos és idegi behatások szövődött és igen szellemes törvényszerűségek alapján váltják egymást. Egy belső elválasztásos kórkép tehát sohasem tekinthető csupán egyik, vagy másik mirigy quantitative hibás működésének, hanem az egész szabályozó mechanizmus megbetegedésének. Feltétlenül ez a helyzet B.-kórban is, ahol az agykéreg vagy az agyfüggelék-mirigy felől jövő idegi és belső elválasztásos ingerek zavarják meg az egyensúlyi állapotot és vezetnek végeredményben a pajzsmirigy állandósult túlműködéséhez és ezzel az egész neurohormonalis rendszert oly labilissá teszik, hogy a legkisebb lelki behatás, vagy külső beavatkozás képes azt felborítani.

A neurohormonalis rendszer egységének felismerése több szerzőt arra indított, hogy a B.-krízis alatt észlelhető sympathikus syndromában ne csak egyszerű thyroxin-hatást lássanak, hanem annak mélyebb okait is kutassák. Így Kaspar a krízis okát részben azzal magyarázza, hogy a műtét után bekövetkezett Ca-hiány miatt a vegetatív idegrendszer fokozottan válik ingerlékenyvé. Véleményét azzal támasztja alá, hogy bár ilyenkor a vér Ca értéke rendes, vagy a rendesnek alsó határán van, de az ebben az állapotban a csontokban fellelhető latens osteodystrophia fibrosa nem más, mint a pajzsmirigy fokozott működése folytán létrejött Ca-éhség. (Askanazy és Rutishauser). — Falta szerint B.-kórban a bélből fokozottabb mértékben választódik ki calcium, aminek magyarázata a fokozott bélmotilitás. A vékonybélből így nagyobb mennyiségű elszappanosított zsír kerül a vastagbélbe, amely erre fokozott calcium kiválasztással felel. Ezen megfontolás alapján Kaspar műtét előtt és után calciumot adagolt. 14 esete közül három esetben észlelt műtét után B.-krízist. A krízis az érbe és izomba fecskendezett calciumra 3—4 napon belül csökkent, majd további 3—4 nap múlva teljesen megszűnt. — Wüllenweber szerint azonban bár B.-műtét után a vérsavó mésztükrre 5—7 napig a rendes alatt van, a Ca adagolása mégsem befolyásolja a B.-krízist, mert annak oka szerinte a thyreotoxikus máj- és szív-laesióban keresendő. A Ca-hiány önmagában nem is lehet kizárólagosan felelős a B.-krízisben észlelhető tünet-

csoportért, bár kétségtelen az, hogy a vegetatív idegvégződés érzékenysége növeli és ezzel közvetve részese a sympathikus syndroma kialakulásának.

Különösen érdekesek azok a megállapítások, melyek a műtétutáni B.-krízis tünetcsoportjában a mellékveséknek juttattak komoly szerepet. Ezek az utalások nem egészen újkeletűek. Már Beaver és Pemberton is felvetették annak a lehetőségét, hogy a B.-krízis a fokozott adrenalin kiválasztás következménye. Goetsch és Ritzmann szerint a krízis már műtét előtt kiváltható akkor, ha a betegnek adrenalin fecskendezünk be. Maddock, Pedersen és Collier a Basedowosok vérében az adrenalin tükröt csaknem minden esetben nagyobbak találta. Ezek a megállapítások már csak azért is igen fontosak, mert jól ismert az a szoros kapcsolat, amely a pajzsmirigy és mellékvese működése között fennáll. Lissák és Cannon a sympathikus neuronok postganglionális rostjaiból adrenalin-szerű anyagot vontak ki, mely anyagról azt állapították meg, hogy biológiai hatásaiban az adrenalinval teljesen megegyezik. Vagus és degenerált sympathikus rostok ezt az anyagot nem tartalmazzák. Sympathikus izgalomnál az adrenergiás idegvégződés adrenalin adnak le a véráramba, mely a távollevő szervek sejtjeiben módosulva, mint sympathin fejt ki hatását. — Ljungshausen annak beigazolására, hogy a pajzsmirigy resektiója után a mellékvesék fokozott működéssel válaszolnak, thyreotrop hormonnal előkezelt nyulakon végzett subtotalis pajzsmirigykiirtást és ellenőrizte a vércukorgörbe viselkedését. Műtét után a vércukorgörbe általában esést mutatott. Ez az esés azonban meredek emelkedésbe ment át, ha az állatoknak közvetlenül a műtét után ismét thyreotrop hormont adott s így a pajzsmirigy csomók thyroxin képzését fokozta. A thyroxin viszont fokozza a mellékvese adrenalin kiválasztását és valószínűleg fokozza az adrenergiás neuronok adrenalin leadását is. A kölcsönhatás törvénye alapján létrejön a hasnyálmirigy kiegyenlítő tevékenysége, mely fokozottabb mértékben kénytelen insulint termelni ahhoz, hogy a vércukorszintet a rendes magasságban tartsa. Hyperthyreosisnál és thyreotoxicosisban a Langerhans-szigetek fokozott működése szövettanilag is kimutatható, ami nem lehet más, mint a hapato-adrenalis rendszer fokozott munkájának, a nagymértékű glycogen mobilisációnak a következménye. A műtétutáni hypoglykaemia, vagy a rendes vércukorszint tehát nem szól ellene annak a feltevésnek, hogy a krízis tüneteit adrenalin, vagy legalább is részben az adrenalin okozza. A pajzsmirigy és a hasnyálmirigy ellenhatása mellett szól az a tapasztalati tény is, hogy már meglevő cukorbetegséget egy közben kialakuló Basedow nagy-mértékben súlyosbíthat, továbbá az, hogy Basedow-kór és diabetes együttesen ritkán fordulnak elő. — Habán nagyobb számú B.-kórban elhalt egyén kórbonctani leletéről beszámolva, megállapítja, hogy a mellékvesék részéről talált elváltozások nem egységesek, ennek oka azonban

az, hogy a halál beállta után hamar következnek be elfajulások, s így a szövettani kép kellően nem értékelhető. Ezért thyroxinnal kezelt nyulak, macskák és tengerimalacok friss mellékvesekészítményeit vizsgálta és megállapította azt, hogy a mellékvesék kéregállománya minden esetben túltengett volt, a nagymértékű lipoid felszaporodás következtében. Ebben a jelenségben kifejezett törekvést lát arra nézve, hogy a megbomlott hormonalis egyensúly helyreálljon. Álláspontja helyességét bizonyítja Karády és Varga észlelése, kik egy Rtg.-besugárzás után észlelt súlyos B.-cománál mellékvesekéreg-hormont adagoltak jó eredménnyel.

Klinikánk nagy anyagán több esetben volt alkalmunk műtétutáni B.-krízist észlelni, amidőn figyelemmel kísértük azt is, hogy a krízis tünetcsoportjában észlelhető-e mellékvese hatás vagy sem. Műtét előtt és után napokon keresztül rendszeresen végeztünk vérnyomásmérést is vércukor meghatározások mellett. Ezeknek a vizsgálatoknak összesített eredményeiről más helyen fogunk beszámolni. Legyen szabad azonban egy jellegzetesnek mondható esetünket e helyen is részletesebben taglalnunk.

K. M. 25 éves hajadon nőbeteg. Panaszai kb. egy év óta vannak és a klasszikus B. minden tünete észlelhető. Panaszai különösen egy hónap óta súlyosbodtak, de orvosi kezelésben eddig nem részesült. — Felvételnél vérnyomása 110/70 Hg. mm. Alapanyagcsere +39%. Hőmérséklet 36/6° C. Pulzusszám 130. Vércukor 144 mg. %. 24 órás gyűjtött vizelet cukorra negatív.

Az érelkésések száma az előkészítés folyamán mindig alacsonyabb lesz, míg a tizedik napon el nem éri a 78-at. A naponta rendszeresen végzett vércukormeghatározások értéke ezzel párhuzamosan csökken és a harmadik napon 107 mg %, míg a hatodik és tizedik napon már csak 103 mg %-ot mutat. Műtét a tizedik napon helyi érzéstelenítésben.

Műtét után már két órával a beteg rendkívül nyugtalan. Érelkése 156, vérnyomása 130/65 Hg. mm. Vércukor 290 mg %. Műtét után nyolc órával vérnyomása 130 Hg. mm. Érelkése 142, hőmérséklete 38° C. Vércukor 216 mg. %. A beteg nyugtalansága fokozódik. Másnap reggel érelkés száma 110, vércukor 213 mg%, hőmérséklete 37,5° C, vérnyomása 130. Hg. mm. Estére az érelkés 120 fölé emelkedik, vérnyomás és vércukor változatlan, hőmérséklet 38,5° C. A huszon-négyórás gyűjtött vizeletben cukor jelenik meg. Harmadnap állapota nem változik. Negyedik napon az érelkés 90-re csökken, ötödik napon már csak 84, vérnyomás 125 Hg. mm, vércukor 142 mg%. Hetedik napon érelkés 72, vérnyomás 110/90 Hg. mm. Vércukor 99 mg%. A 24 órás gyűjtött vizelet cukorra negatív. Nyolcadik naptól kezdve a beteg teljesen tünet és panaszmentes.

Fenti esetünkben tehát jellegzetes műtétutáni B. krízisről volt szó, ahol a tüneteket a vérnyomás és vércukorgörbe viselkedése, valamint a következményes glycosuria alapján egyes mellékvese hatásnak, helyesebben adrenalin

hatásnak tulajdoníthatjuk. Az aránylag súlyosnak mondható kórkép minden gyógyszeres beavatkozás nélkül való kimenetele, tehát a megbomlott belső elválasztásos egyensúly helyreállása minden bizonnyal a hasnyálmirigy kifogástalan insulin termelésének volt köszönhető. Ebben nyilvánvalóan szerepe volt annak a ténynek is, hogy a beteg panaszai aránylag rövid időre voltak csak visszavezethetők.

A Basedow kutatás terén további lehetőség nyílt a pajzsmirigy két újabb hormonjának felfedezésével. (Mansfeld). Ez a thermothyrin A és thermothyrin B. Ez a két újabb előállított hormon a kémiai hőszabályozás szolgálatában áll. Jelentőségük a B. kór és a B. krízis szempontjából abban a tulajdonságukban rejlik, hogy bár a thyroxinnak a sejtek hőtermelésére gyakorolt hatását csökkentik, de a pajzsmirigyűrtől megfosztott állatok érelkés számát és anyagcseréjét tekintélyesen emelni képesek. Mansfeld felveti a kérdést, hogy a B. kór symptomakomplexusát, legalább részben, nem a thermothyrinek okozzák-e. Kétségtelen, hogy a thyroxin theoria nem nyújt tökéletes magyarázatot ebben a tünetekben annyira változatos kórképben s nem ad magyarázatot arra vonatkozólag sem, hogy B. kór egyes eseteiben hol az egyik, hol a másik tünet van túlsúlyban. Talán az enyhébb lefolyású műtét utáni krízisek, ahol csupán enyhébb hőemelkedéssel, de nagy érelkésszaporulattal találkozunk, valamint a késői panaszok is magyarázatot fognak nyerni a thermothyrinekkel végzendő további kísérletes vizsgálatokkal.

Összefoglalás: A műtét utáni Basedow-krízist a szerzők egy része azzal a ténnyel magyarázza, hogy a műtét folyamán a resectiós csontból nagymennyiségű thyroxin árasztja el a műtési területet s ennek a szervezetbe való felszívódása okozza azt a tünetcsoportot, amit összefoglalóan B.-krízisnek nevezünk. Súlyos megjelenési formájú Basedow-kórban, továbbá B. krízisben végzett jódmeghatározások, igen alacsony vérjódttükről tanuszkodván, ezt a nézetet alátámasztani nem tudják. Ha műtét után jódot vagy thyroxint fecskendezünk a vivőérbe, annak a krízis lefolyására igen jótékony hatása van. Ezen tényt, továbbá a neurohormonalis rendszerben uralkodó correlatiót figyelembe véve jogosnak látszik az a megállapítás, hogy a Basedow-krízisben észlelhető sympathikus syndromát nem a thyroxin okozza. A krízis folyamán észlelhető vérnyomásemelkedés, a vércukor nagymértékű növekedése és a következményes glycosuria azt a nézetet látszanak alátámasztani, hogy a krízist — legalább is részben — adrenalin okozza. A krízis lefolyása és végső kimenetele szempontjából igen fontos, hogy a máj és a hasnyálmirigy milyen állapotban vannak, mert a nagyfokú glyco-gen mobilisatio fokozott insulin termelést igényel. A Mansfeld által felfedezett két új pajzsmirigyhormon a: *Thermothyrin A* és *B* további kutatási lehetőségeket nyújtanak a Basedow-kór sebészi kezelésével kapcsolatos problémákban.

ORVOSOK LAPJA

ORVOSI HETILAP

NÉPEGÉSZSÉGÜGY

TARTALOMJEGYZÉK

ORVOSOK LAPJA (IV. évf. 16. sz.)

Láng Sándor dr.: Insulin hatása a fehérjeraktározásra	513
Czibor Pál dr.: D-vitamin jelentősége a lupus vulgaris terápiájában.....	515
Kibédi Varga Aladár dr.: Seborrhoea és táplálkozás	518
Hajós Mária dr.: Kardiologia Angliában	520
Simon Tibor dr.: Gondolatok a narcomaniások eredményesebb kezeléséhez	524
Galambos József dr.: A vizértágulatatos tünetcsoport befecskendezéses és műtéti kezelése	528
Scheibel Pál dr.: A belső húgycsőmetszés értékéről	531
Perint Jenő dr.: Dentalis eredetű idegreflexek szemészeti vonatkozásai. (Grosz István dr. hozzá- szólásával.)	533
Könyvkritika, könyvismertetés (Fejes L. könyvéről Faragó F. prof. — T. Millin könyvéről Szöld E. dr. — A .I. Ustwedt könyvéről Puder S. dr.)	535
Folyóirat-referátumok	536
Kérdések — Válaszok (Adorján István dr. — Surányi Gyula dr. — Makai Endre dr.)	536
Hírek	538
Előadások, ülések	539
Beszámolók, jegyzőkönyvek (Fogorvos Szcs.)	541
Pályázatok, üres állások	541
Szerkesztői üzenetek.....	544
Apróhírdetések	544

ORVOSI HETILAP (LXXXIX. évf. 5. sz.)

Hajós Károly dr.: Az asthma bronchiale psychosomaticus vonatkozásai	65
Berta László dr. és Surányi Olga dr.: Desinficiensek okozta gyűrűszerű gátlási zónák baktérium- tenyészetekben	72

Sellei Camillo dr., Borbély Ferenc dr. és Fischer Antal dr.: Kísérletek a trinitrotoluol toxicitá- sáról	74
Palócz István dr. és Zádor László dr.: A serum acid phosphatase urológiai jelentősége	77
Benkő Sándor dr. és S. Biró Katalin dr.: A serum K-tartalmának változása májkivonat hatására..	79

NÉPEGÉSZSÉGÜGY (IV. évf. 13. sz.)

Gortvay György dr.: A magyar közegészségügy állapota és az egészségügyi fejlődés útja az utolsó évszázadban	225
Surányi Gyula dr.: BCG-oltás a gyermekorvosi gya- korlat szemszögéből	230
Csépai Károly dr.: A gonorrhoeás megbetegedések számának alakulása az OTI nemibetegggondo- zóiban	239
Burai Kovács János dr.: A francia tudógyógyászat jelenlegi eredményei.....	241
Hozzászólás: Horányi Béla dr.: »A mentálhigiéne néhány feladatáról« (Hörömpöly Miklós)	244
Tudományos ülések: Az Egészségtudományi Szak- csoport 1948 február 13-i taggyűlése és előadó- ülése	244
Élhet-e ember az Amazonas melegvázi levegőjében ? (H. E. dr.)	244
Orvosi lakóházak építése a 3 éves terv keretében	245
Mansfeld Géza egyetemi tanárságának 30 éves jubí- leuma	247
A külföld egészségügyi hírei	247
Közegészségügyi vonatkozású hivatalos közlemé- nyek és rendeletek	249
Az OKI venereás osztályának kimutatása	253
Bejelentett hevenyfertőző megbetegedések és halál- esetek Magyarországon 1948 február 15-től február 21-ig	254
Angol- és orosz nyelvű összefoglalás	255

1948. ÁPRILIS 18.

Előfizetési díj: Egy óra 22.— forint. Negyedévre 60.— forint. Egyes szám ára: 5.— forint.
A Magyar Orvosok Szabad Szakszervezetének tagjai mentesek az előfizetési díj lerovásától.

A SÁRGATEST hormonjának
steril olajos oldata:

AKROLUTIN

CHINOIN

(kristályos progesteron)

3 x 1.1 kcm-es ampullák á 2 és 5 I. E.

CHINOIN - UJPEST

DERMOSALVAN



INTRAVÉNÁS CALCIUMTHIOSULFAT MÉREGTELENÍTÉSRE, GYULLA-
DÁSOK, ANAPHYLAXIÁK, BŐRBAJOK GYÓGYÍTÁSÁRA

Pertussis vakcina megelőző és gyógyító
célra

Opsogon (Polyvalens gonococcus vak-
cina)

Opsodermin (Polyvalens staphylococcus
vakcina.) Furunculosis, fol-
liculitis stb. ellen

Polymycin (Polyvalens gombavakcina.)
Gombás megbetegedések ellen

Polysan (A szervezet védőképességének
fokozására.)

Neurolysin (Neuralgiák, neuritisek,
ischiás ellen.)

Scarlaphtylax (Vörheny elleni csap-
védőoltóanyag 3 oltás)

Diftéria Anatoxin csapadék 1 oltás
folyadék 3 oltás

PHYLAXIA

SZÉRUMTERMELŐ R. T. BUDAPEST
VII., Rottenbiller-utca 26. ☐ Telefon: 425—730, 424—533

ORVOSI HETILAP

ALAPITOTTA: MARKUSOVSKY LAJOS 1857-BEN

A V. K. MINISZTERIUM MEGBIZÁSÁBÓL KIADJA A MAGYAR ORVOSOK SZABAD SZAKSZERVEZETE

LXXXIX. ÉVFOLYAM 5. SZÁM. 1948. ÁPRILIS 18.

Főszerkesztők: Horányi Béla dr. és Rusznyák István dr. Társszerkesztő: Faragó Ferenc dr.

Főmunkatárs: Milkó Vilmos dr.

Felelős szerkesztő: Trencsényi Tibor dr. Segéd-szerkesztő: Fazekas Lajos dr. Felelős kiadó: Ákos Károly dr.

Szerkesztőség: Budapest, V., Nádor-utca 32. I. Tel.: 121-804. Kiadóhivatal: V., Nádor-utca 26. V. Tel.: 127-752

Az Apponyi Poliklinika közkórháza I. belosztályáról

(Főorvos: Hajós Károly dr. egyet. rk. tanár)

Az asthma bronchiale psychosomaticus vonatkozásai*

Írta: HAJÓS KÁROLY dr.

I.

Rohamokban jelentkező syndromák megfigyelése közben állandóan előtérbe nyomul a tünetek pszichikai befolyásolhatóságának kérdése. Lelki okok, a vegetatív idegrendszer működése és szervi localisatiójú tünetek összefüggésének megvilágítására igen alkalmas az allergiás betegségek tanulmányozása. Aki évtizedeken keresztül foglalkozott az allergiás betegségek aetiológiájával és pathogenesisével és módja volt betegeit ugyancsak évtizedeken át ellenőrizni, sokszor fogja tapasztalni, hogy a somaticus és physikai elváltozások mellett a tünetek különböző lelki, idegrendszeri behatásra, emotionalis, vagy affectusos eseményekre jelennek meg, súlyosbodnak, esetleg el is mulnak.

Rajkával közösen írt monographiánkban különbséget tettünk a sensibilizálás (érzékenyítés), a sensibilizálhatóság és az egész szervezetet bevonó allergiás megbetegedés között. Szerintünk az *allergen-reagin reactio* bármikor és bárhol létrejöhethet, az allergiás betegség keletkezésében azonban az immunbiológiai reakciókon kívül még azokra a mélyreható elváltozásokra is szükség van, melyeket az allergiás diathesis, constitutio fogalmában, a betegségre való hajlam átöröklésével és a vegetatív idegrendszer megváltozott egyensúlyi állapotával kapcsolatban ismerünk. Végeredményben tehát az allergen-reagin reactio csak bizonyos egyénekben hoz létre az egész szervezetre kiható betegségi tüneteket. Ezen fogalmazásunkkal azt is kifejeztük, hogy ugyanazon tüneteknek, paroxysmusoknak az allergiás alapokon kívül más oka, esetleg más pathomechanismusa is lehetséges. Tehát nem estünk abba a hibába, hogy pl. az asthma bronchiale keletkezését csak allergiás mechanizmussal magyarázzuk, mintahogyan sokan azt a

hibát követik el, hogy az asthma bronchialét tisztán psychogen eredetű kórképnek, vagy neurosisnak tartják.

Az ismertebb allergia-kutatók nagyjából azt mereven elzárkóznak az asthma bronchiale aetiológiájában a pszichikai tényezők jelentőségének elismerése elől, bár mint látni fogjuk az endogen és exogen asthma kettéválasztása tulajdonképpen az allergiás pathogenesisen kívül más eredet létezését is elismeri. Így Hansen csak a meglevő allergiás elváltozások pszichikai befolyásolhatóságát fogadta el. Cooke még határozottabban az asthma allergiás eredete mellett foglalt állást, a legtöbb allergia-monographiában a szerzők a kérdést illetőleg nem is nyilatkoznak. Az amerikai (USA) irodalomban az allergiás és psychikus fel-fogás közötti áthidaló vizsgálatok elsősorban Alexander, French, Saul munkásságából indultak ki.

Félelem, emotiok, anxietas, izgalom hatása a légzésre közismert, a légzőtractus éppúgy, mint a vérkeringési rendszer és az emésztő szervek a vegetatív központokon keresztül indulatok befolyása alatt állanak. Ijedtségkor eláll a lélegzetünk, a lihegés a lelki felindulás következménye, a színesz lelki gyötrelmeit, vívódásait a légzéstípus megváltoztatásával érzékelteti, ha valaki elcsodálkozik, levegő után kezd kapkodni, mely kapkodó felületes légzés ideges várakozáskor is jelentkezik. Ha valakinek ólomsúly nehezedik mellkasára, vagy éjjeli lidércnyomást érez már az asthmás roham előfutárja lehet, amit félelem, rettegés vált ki. Vannak légzési típusok, melyek szervi-idegrendszeri elváltozások következményei, mások a vegetatív központokra, a légzőközpontokra ható ingerekre és fokozottabb vegetatív érzékenységre vezethetők vissza.

Az említett behatások asthmás, labilis vegetatív beidegzésű egyénben még fokozottabb mér-

*A budapesti Orvosegyesületben 1948 március 19-ikén tartott előadás nyomán.

tékben idéznek elő dyspnoet, tachypnoet, stb. Ismeretes, hogy a *lelkiállapot megváltozását allergiás tünetek is létrehozhatják és fordítva a lelkiállapot megváltozása allergiás tüneteket hozhat létre*. Különösen a gyermekekben észleljük, hogy az allergiás tünetek elmaradása egycsapással visszaállítja a normális személyiséget és jellemet. Todd pl. azt találta, hogy allergiás gyermekek szellemi élete csökkent és csak a tünetek elmúlásával kezd az intelligencia rohamosan fejlődni. Recht nagyszámú asthmás gyermeket vizsgált, neki is feltűnt a gyakori reflexingerlékenység, az érzelmi élet túltengése, a fokozott affectivitás, ami a roham megjelenési módjában fontos szerepet játszik.

Az utolsó években halmozódnak a közlemények, melyek az egyes betegségek psychosomaticus kapcsolataival foglalkoznak. A fejtegetések rendszerint Platonnal, illetőleg Socrates beszélgetéseivel kezdődnek, azután nagy ugrással Pavlov kísérleteihez jutva, az újabbnak psychoanalitikai kutatásaiban végződnek. Különösen az USA orvosi irodalmát árasztották el a psychomaticus kapcsolatok tisztázásával foglalkozó cikkek, a közlemény-tömeget áttekintve, gyakran találunk ezen vonatkozások kritikanélküli subjectiv módon való túlértékelésével. Az első nagyobb összefoglaló munka, mely a test és a lélek, vagyis az egész ember egységes szemléletéről és a psychogen eredetű somatikus tünetekről szól, még 1925-ben O. Schwarz szerkesztésében jelent meg. Dunbar legújabb bibliographiájában 2400 cikket idéz erről a kérdésről.

Socrates beszélgetése Charmidessal feledésbement, Virchow cellularpathológiája, a bakteriológia őskora, a physikai-chemiai felfogás sokáig elnyomta a betegségek psychogen összefüggésének vizsgálatát. A nem tisztázott eredetű betegségeket, syndromákat, mindig az orvostudományt uraló kutatási irányzat alapján igyekeztek magyarázni. Így látjuk ugyanazon kórkép magyarázatát a bakteriológiai, immunbiológiai, physikai-chemiai, endokrin, allergiás, vitaminológiai felfogással, közben azonban mindig visszatér valamilyen iskola a psychikus-neurogen tényezők jelentőségének kiemelésével. A Pavlov-féle kísérletek, a feltételes reflexek ismerete a második világháború előtt még nem hatotta át az általános gyakorlattal foglalkozó orvosok gondolkozását. A betegségek eredetének psychogen szemléletét a különböző pszichológiai felfogások több irányban befolyásolták. A test és lélek összefüggésével foglalkozó irodalmi irányok még nem elég rugalmasak, hogy az általános orvosi gondolkozást áthassák. Míg a laboratóriumi vizsgáló módszerek túlértékelése, a physikai-chemiai gondolkodás általános lett, addig két világháború között kellett bekövetkezni, hogy az orvosok gondolkozását a lokalizált és izolált elváltozások megfigyelésétől ismét az egész ember egységes szemléletére irányítsa. Nálunk az üldözések éveinek szomorú megfigyelései, az USA-ban a katonáorvosok az ujoncok és harcoló katonák neuropsychiatriai átvizsgálásával nyert tapasztalatai számos olyan problémát ve-

tettek felszínre, melyet azelőtt általában elhanyagoltak. A háború izgalmi, a kifáradás, az állandó idegesség és lelki feszültség az emberek személyiségét, panaszait, betegségi tünetekkel szemben való beállítást megváltoztatta. Így alakult ki a psychosomaticus orvosi szemlélet, mely talán nem ezen a néven, de mint az előbb említettekben is kitűnik, már lényegében ismeretes volt. Magunk részéről a *psychosomaticus orvosi felfogás lényegét abban látjuk, hogy közelebb hozta a pszichiátriát a mindennapi orvosi gyakorlathoz, megmagyarázta a somaticus elváltozások összefüggését az élet legegyszerűbb emotionalis hatásaival*, az orvosi gyakorlatnak a laboratóriumi vizsgálatokba vetett korlátlan hitét, a betegségek ú. n. kivizsgálásának elmechanizálódott módszerét a való élettel, a beteg emberrel és annak panaszaival igyekezett összekapcsolni.

Sokszáz eset kapcsán módunk volt az emotionalis, psychogen tényezők jelentőségét megerősíteni és ugyanazon sokszáz eset tanulmányozása azt is bebizonyította, hogy az esetek jelentős részében az allergiás pathomechanismus változatlanul a tünetek alapját képezte. Az idegrendszeri megrázkódtatások kérdésével kapcsolatban nem érdektelen, hogy súlyos balesetek, koponyaalapi törés, agyrázkódás, robbanások soha asthmát nem okoztak, az asthmás állapoton nem rontottak. Az OTI nagyszámú balesetkártalanítási anyagában soha nem észleltük, hogy az asthmás állapot baleset következtében romlott volna, vagy bármely testi és lelki megrázkódtatás rohamot idézett volna elő!

Az asthmás állapot kezdetén, az első rohamok idején sok betegben nagy szerepe van az izgalmaknak, de az is kétségtelen, hogy nagyon sokan esnek át emótiokon, idegmegrázkódtatáson, mint azt fentebb már megállapítottuk, anélkül, hogy asthmásokká válnának. Tehát a tisztán affectdynamikusan neurosis-szerű asthma keletkezés nem valószínű, a nehézlégzés csakis úgy jöhet létre, hogy valamilyen jellemző tulajdonságokkal bíró szervezetben az addig nyugvó betegség-késztséget megindítja, esetleg fellobbantja.

A psychogen asthma keletkezésével kapcsolatban a következő kérdések merülnek fel:

1. Mennyiben lehet az allergia-kutatás eredményeinek figyelembevétele mellett az asthma psychogenesist megállapítani?
2. Vannak-e az asthmagenezis szempontjából kapcsolatok az allergiás és psychikus tényezők között?
3. Milyen következtetéseket lehet a gyógyítási eredményekből levonni?

II.

Az elmondottak figyelembevétele mellett vizsgáljuk saját asthma-anyagunkat. Újabban megfigyelt eseteink száma 1301, ebből 825 esetet a már említett monographiánkban is feldolgoztunk, ehhez járul még a háború befejezése óta észlelt 476 eset. Kétségtelen, hogy ezen háborús csoportban már számos olyan psychikus tényező

is szerepel, melyeket az első csoport feldolgozása-
kor még nem ismertünk.

A betegek egy részét kérdőívek útján meg-
kérdeztem arra vonatkozólag, hogy a háború
utolsó éve, esetleges katonai vagy munkaszolgá-
lat, a ghettó-élet, az ostrom, pincelakás, éhezés
stb. milyen hatással volt állapotukra. 200 kérdőív
közül 135-re kaptam választ, amely elsősorban
igen meglepő volt, ugyanis az asztmás betegek
keves kivétellel az ostrom alatt, a pincében, a
ghettóban tünetmentesek voltak, asztmás-roha-
mot csakis a normális életkörülmények újbóli
beálltakor kaptak.

Ezen első megfigyeléseimet a belorvosszak-
osztály 1945 április 15-iki ülésén el is mondtam
és azon véleményemnek adtam kifejezést, hogy
súlyos pszichikai behatások, az állandó halálféle-
lem, szorongás, az üldözés és nélkülözések olyan
letompult pszichikai milieut teremtettek, melyben
az asztmás roham elmaradt. Gondoltunk egyes
esetekben az allergen hiányra is, ennek azonban
alárendelt jelentőségét kellett tulajdonítani. Ké-
sőbb a deportálásból, munkaszolgálatból, hadi-
fogságból hazakerült asztmások állapotát is ellen-
őrizhettük. Ismét az a meglepő eredmény volt,
hogy a deportálás alatt minden asztmásbeteg
tünetmentes volt, egyetlen betegem szerezte
asztmáját deportálás alatt. Egy 6 éves fiú a
vagonból kiszállva, Strasshofban asthma-rohamot
kapott, mely a deportálás alatt és visszatérte után
is gyakran megismétlődött.

A nélkülözések idejére vonatkozó kérdéseinkre
adott válaszokból néhány számszerű adatot köz-
lünk.

1. Deportálás, ghettó, munkaszolgálat alatt
asthmamentes volt: 57 beteg, asztmás lett:
1 beteg.

2. Katonai szolgálat azonos befolyással volt,
mint az itthoni élet, vagyis 16 válasz szerint
állapotuk változó volt.

3. Az ostrom alatt pincelakásban tünet-
mentes volt: 27 eset.

4. Az ostrom alatt (pincében stb.) állapota
romlott: 3 betegnek.

Ezen megfigyelések bizonyos fokig ellentét-
ben állanak mindazzal, amit az asthma-psycho-
gen eredetéről és a pszichikus faktorok eddigi szere-
péről régebben gondoltak. Különösen az USA
háborús allergia-irodalmában tulajdonítottak a
háborús megpróbáltatásoknak, kifáradásnak nagy-
fokban rohamokat kiváltó jelentőséget. Így Racke-
mann a kifáradást, mint az allergiás asthma-
rohamok egyik legfontosabb kiváltó okát jelzi.

A deportáltak lelkivilágáról, súlyos megpró-
báltatások hatásáról meglevő betegségi tünetekre
(Farádi) Reichenfeld leírásában találunk adato-
kat, úgyszintén az angol orvosi irodalom is sokat
foglalkozott a japán koncentrációs táborok bor-
zalmaival. Reichenfeld a deportálás életkörülmé-
nyeiből adódó behatásokat három csoportba osz-
totta: ezek pszichikus, a kényszermunka- és a táp-
lálkozás okozta behatások. A psychosomatikus fel-
fogás szempontjából az a lényeges, hogy a súlyos
psycho- gen behatások functionalis, vegetatív úton

kormányozott somatikus eredetű tüneteket meg-
szüntettek, elnyomtak, a leggyakrabban azonban
nem rosszabbítottak. Ezekből a megfigyelésekből
tudjuk azt, amit az itthoni, kevésbé súlyos hely-
zetekben mi is megfigyeltünk, hogy a teljesen
megváltozott életkörülmények, táplálkozás, kény-
szermunka, nemcsak új betegségeket hoztak fel-
színre, hanem meglevő syndromákat is megváltoz-
tattak.

Különösen a psyche, a vegetatív idegrendszer
és az endokrin szervek lecsökkenő működésében
láttunk olyan mélyreható elváltozásokat, melyek
nem várt reakciókat idéztek elő. Ismeretes volt a
deportáltak, a pince- és ghettólakók azonnal be-
álló amenorrhoeája, Basedowkört sem magunk
nem észleltünk, sem Reichenfeld nem látott.

Sokáig tanulmányoztam beteganyagunkat
abból a szempontból, hogy milyen módszerrel jut-
hatunk legkönnyebben a psychosomatikus kap-
csolatok megvilágításához. Miután ilyen nagy
tömeg rendszeres psychiatrai vizsgálatnak, an-
alysisnek nem is volt alávetve, de nem is lett volna
erre mód, ellenben az anamnesist mindig bizonyos
határozott rendszer szerint igen részletesen vettük
fel, arra a megállapításra jutottam, hogy a psycho-
somatikus vonatkozások legjobban az első roha-
mok keletkezésének körülményeire vonatkozó el-
beszélésekből tisztázhatók. A beteg elmondásaihoz
kapcsolódnak továbbiakban a klinikai vizsgálatok
és ebből adódnak a helyes gyógyító beavatkozás-
ok. Bizonyos kritikával ezen adatokból az aetio-
logia kérdésében is levonhatunk következtetése-
ket.

Gyakran jelentkezik valamely beteg asthma
bronchiale kórismével és a kórelőzmény pontos
felvétele, a klinikai vizsgálatok alapján rövidesen
kiderül, hogy ideges tachypnoeával, vagy az ideges
légzés olyan típusával van dolgunk, melyben a
beteg levegőre éhezve, folyton sóhajtozni kény-
telen. Ezen esetek tisztán psychogen eredetűek, de
nem sorolhatók a bronchialis asthma csoportjába.
Az emotionalis elváltozások elég gyakran jutnak
kifejezésre a légzésre irányított panaszokban még
olyankor is, amikor különösebb szervi hajlamot
kimutatnunk nem sikerült. Asztmás beteg gyak-
ran akarja a rohammal a figyelmet magára vonni,
betegségébe menekül, sajnáltatja magát, esetleg

1. Táblázat.

Az első asthma-roham oka a beteg, vagy hozzá-
tartozója szerint.

Összesen: 1301 eset.

I. Megfázás	502
Fertőző betegség	221
II. Idegesség	16
Lelki izgalom	66
Testi megerőltetés	59
Deportálás	1
III. Táplálkozás	11
Gyógyszerérzékenység	24
Szénanátha	18
Lakás, műhely, foglalkozás	84
IV. Endokrin okok	62
V. Ismeretlen okok	152
VI. Bőrbetegségek	51
Epekő	3
VII. Orrműtétek	30

ezáltal a gondoskodás középpontjába kerül stb. Ilyen esetek a családban, az anya-gyermek, férj-feleség viszonylatban is gyakoriak. A nemi élettel kapcsolatban a legkülönbözőbb célzattal keletkeznek asthma-rohamok, melyeknek okát kutatva, sokszor nem is kell mélyen a lélektani motívumok vizsgálatába merülni. A lélektani kutatás módszerei hivatottak ezekre az aetiológiai tényezőkre fényt deríteni és a kezelés segítségére lenni.

Táblázatunkban felsorolt betegek régebbi csoportjában végzett allergiás bőrpróbák kb. 75%-ban adtak pozitív reactiót valamilyen bakteriummal szemben. Ellenőrzésképpen nem asthmás betegeken elvégzett bakteriumpróbák csak 26%-ban voltak pozitívak. Ennek részletesebb magyarázatát más helyen megadtuk, most csak azt említem meg, hogy következtetésünk szerint az allergiás asthmabetegek kb. 49%-a specifikusan reagál valamilyen bakteriumallergénre. A tápszer-, környezetallergenek kisebb számban adtak pozitív reactiót. Az újabban észlelt betegek csoportjában (476 eset) elvégzett bakterium-pénészgomba-, környezetallergen-próbák kb. 40%-ban reagáltak pozitívan. A számszerű adatok azonban nem vonatkoznak az összes betegekre, mert néha külső gátló okok folytán nem lehetett az anamnesis alapján szóba jövvő összes allergénekre vizsgálatunkat kiterjeszteni. 1945-ben átmenetileg sok allergenünk hiányzott és a laboratóriumi munka sem volt még teljesen üzemben. Szénanáthában szenvedő betegeink 100%-ban adtak pozitív reactiót valamely virágporkészítménnyel.

I. A táblázatunkban az asthmát előidéző, vagy megelőző okok között legnagyobb számmal (55%) a megfázás (valószínűleg hurutos, hüléses betegségek) és valamilyen fertőző betegség szerepel. A gyermekkori fertőzőbetegségek kivétel nélkül együtt járnak a felső légutak nyálkahártyáinak gyulladásos, hurutos elváltozásaival, tehát az okok e két csoportja együtt tárgyalható.

Mai tudásunk szerint a meghűléses és fertőző betegséget elsősorban bakteriumok, vírusok okozák, a bakteriumok fertőzött góciókban visszamaradva sensibilizálják a szervezetet és a bakterium-allergen időről-időre allergiás reactiókat, allergiás gyulladást, spasmust hoz létre. A légzőszervi nyálkahártyák csökkentértékűsége, gyengült ellenálló képessége az előremert gyulladások következtében hajlamosít az allergiás reactio, jelen esetben az asthma bronchiale, rhinitis vasomotoria sőt szénanátha megjelenésére. Ebben a csoportban a psychogen tényezők a betegséget nem okozzák, csupán a meglévő betegség-készség psychogen fellobbanásáról lehet szó. Pl. a meghűléstől való félelem, a fertőzés lehetőségének elképzelése stb. asthmarohamot válthat ki.

II. A táblázatunk következő csoportjában négy okra vezetjük vissza az első roham megjelenését, miután a kiváltó okok összetartoznak, együtt kell tárgyalnunk: idegesség, lelkiizgalom, testi megerőltetés (nemcsak fizikai munka) és deportálás összesen 142 esetben vagyis 11%-ban okozták az első asthmarohamot. Ezen betegcsoport közelebbi átvizsgálásakor a legapróbb részletekre

kiterjedő anamnesis, a klinikai vizsgálatok és allergiás próbák segítségével igyekeztünk megállapítani, hogy somatikus, vagy psychikus eredetű asthmával állunk-e szemben. Ezen 142 eset tanulmányozása alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy sok asthmás beteg somaticus elváltozásaiban nem mutathatók ki az allergiás alapkritériumok, tehát létezik nem allergiás somaticus asthma és van psychogen eredetű asthmaroham somaticus elváltozások nélkül, nincs azonban psychogen eredetű hosszas és tartós asthmás állapot. Leggyakoribb nemcsak ezen csoportban, hanem számos más esetben is az asthmás állapot psychogen befolyásolhatósága, jó és rossz irányban. A pontos anamnesis a beteg alapos kihallgatása és kikérdezése a legtöbb esetben valamilyen somaticus elváltozás irányába tereli az orvos figyelmét, ezekre az elváltozásokra rakódik psychogen úton a vegetatív idegrendszer izgalma, megzavart egyensúlyi állapota és végül az asthmás roham.

Néhány példával megvilágítom, hogy az anamnesticus adatok miképpen nyernek kiegészítést a klinikai megfigyelés foyamán.

28 éves nőbeteg asthmája a férjhezmenéssel, illetőleg a nemi élet kezdetével esik össze. A beteg análytikus kezébe került és a kezelés folyamán megerősítést nyert, hogy tényleg a nemi actus váltotta ki a rohamokat, melyek azután enyhébb, de elhúzódó statusba mentek át. Az allergista más oldalról akarván tisztázni az esetet, megállapította, hogy az asthmarohamokat a férj szakállában levő allergének váltották ki, melynek leborotválása után tünetmentes lett.

40 éves férfi szintén a nemi actustól lett asthmás, sőt minden alkalommal kiterjedt dermatitist és csalánkiütést is kapott, egy tisztán psychologiailag iskolázott orvos sexualis traumák után kutatott, a kezelés hosszadalmas volt, mire az allergista megállapította, hogy az asthma és urticaria oka az óvszert bevonó hintőpor volt. Az allergen kiküszöbölése után a tünetek elmaradtak.

A 36 éves férfi esetének megoldása már nem volt ilyen egyszerű, az allergista éveken át kezelte többkevesebb eredménnyel, asthmájában olyan sok volt a psychogen tényező is, hogy psychoanalyticushoz küldték. A beteg évek után azzal jött vissza, hogy dr. X. megtalálta ugyan az Oedipus complexumot, mi is megtaláltuk a tüdőelváltozásokat és allergéneket, ő azonban változatlanul fullad.

Saját eseteinkben a beteg és anya közötti kapcsolatoknak csak az asthmás rohamot rosszabbító, de nem kiváltó szerepe volt. A psychogen behatások rendszeren paroxysmusokkal jártak, de nem voltak okai az asthma bronchiale mélyreható és az egész szervezetre kiterjedő physikai elváltozásainak. Ezen megállapításunkat a betegek százaain beigazolvva láttuk, nem szól ellene, hogy psychogen úton somatikus elváltozások átmenetileg is létrejöhetnek.

III. A következő csoportba azon betegek tartoznak, kik első rohamukat a táplálkozással, gyógyszeres szedésével, szénanáthával, a lakással, foglalkozási ártalmakkal stb. hozták összefüggésbe. Ezek majdnem minden esetben pozitív reactiót mutattak valamilyen exogen allergennel szemben, virágporok, továbbá ú. n. környezet allergenek, vegyi anyagok is szerepeltek az asthmát kiváltó anyagok között. Ebben a csoportban az emotio-

nalis, affectiv tényezőknek kiváltó szerepe alig volt, mint a betegség elsődleges okai egyáltalában nem jöttek szóba. Nagy tévedése a pszichiatriai irodalomnak, mikor a foglalkozási ártalmakat a lakás, lakóhely, egyes vidékek, vagy az időjárás változásainak befolyását psychogen, asthmát okozó tényezőként fogja fel. Kétségtelen, hogy a klíma-változás, a megszokott környezet elhagyása, a pihenés, nyugalom és a gyógyulás utáni vágy is hozzájárulnak a rohamok elmaradásához, de éppen az említett tényezők exogen, fizikai-chemiai és somatikus hatásai is kétségtelenek, vagyis ebben a csoportban a pathogenesis és aetiologia somatikus magyarázattal tisztázható, a tüneti kezelésben azonban a psychogen befolyásolás is elsőrendű fontosságu.

IV. Eseteink kb. 5%-a (62) az első rohamot endokrin zavarokkal hozta összefüggésbe, a rohamok jelentkeztek a pubertas korában, a menstruatio alatt, vagy közvetlenül előtte. Asthmások életében fontos endokrin állomások a pubertas kora, menstruatio, graviditas, szoptatás, klimax. Csupa olyan állapot, mely a hormonalis és vegetativ egyensúly felbomlásával jár együtt és a beteg mindenféle psychikus behatással szemben érzékenyebb. Különösen a serdülő kor hajlamos az összes vegetativ működések megváltozott egyensúlyállapotának a belsősecretiós szervek functio-változásának következtében jelentkező általános idegrendszeri labilitás okozta traumák kóros következményeire. *Három tényező, a psychikus hatások, a hormonalis egyensúly megváltozása és a következményes vegetativ ingerelhetőség fokozottabban hozzájárulnak, hogy az asthma bronchialera hajlamos szervi praedispositióban szenvedők tünetei manifestté váljanak, sőt állandósuljanak. Ez a csoport a psychosomatikus kutatások ismeretében therapiásan igen jól befolyásolható.*

V. Eseteink kb. 12%-ában sem a beteg, sem hozzátartozója az első rohamról felvilágosítást adni nem tudott. A legpontosabb anamnesissel sem sikerült az első roham okát kideríteni. A betegek gyakran voltak náthások, minden átmenet nélkül nehézlégzést kaptak, éjjel fulladásra ébredtek, a klinikai vizsgálatok alapján gyakran az endogen-csoportba sorolhatók, mert kifejezett bakteriumérzékenységet találtunk, máskor bronchiectasiát sikerült kimutatni. Amikor semmiféle somatikus támpontot, vagy kiváltó okot nem találtunk, a beteggel való hosszabb beszélgetések gyakran a psychogen okok kutatására hívták fel a figyelmet. A psychogen-okok megtalálása nem mindig jelenti azt, hogy tisztán psychogen betegséggel van dolgunk.

Egyik 35 éves nőbetegünk rövid idő óta szenvedett nehézlégzésben, tüdije bűgött, sípolt, eosinophiliája volt, betegségének kezdetére semmiféle felvilágosítást adni nem tudott, csak azt sikerült megállapítani, hogy anyja, akivel egyébként nem lakott együtt, egy hónappal a nehézlégzés kezdete előtt »szívasthmában« meghalt. Azonban ennek tudatosítása és ezzel kapcsolatos beszélgetések sem változtattak a fizikai állapoton.

VI. Betegeink azon csoportjában, melyekben az asthma bőrbetegségekkel, epekővekkel füg-

gött össze, egyrészt az exogen allergiás, másrészt az endogen allergiás eredet kétségtelen volt.

VII. Az orrműtétekkel kapcsolatban a psychikus tényezőknek már ismét van bizonyos jelentősége. A magunk részéről orr- és melléküreg műtéteket, tonsillektomiát csak akkor végeztünk, ha helybeli, allergizáló fertőzött gócot találtunk, vagy olyan nagyfokú akadály van jelen, mely a légzést mechanikusan akadályozza. Amit Liek az asthma bronchiale műtéti befolyásolásáról állított, az vonatkozik az orrműtétekre is. Ha a beavatkozások nem az említett javallatok alapján történtek, úgy jártak ugyan átmeneti psychikus javulással, de a légutak felesleges sérülése és műtéti roncsolása inkább ártott, mint psychikusan használt. Ezt az asthma-irodalomban többször lerögzítettük és emellett szól a táblázatban jelzett 30 esetünk is, kik első rohamukat kifejezetten a műtéttel hozták összefüggésbe. Még akkor is káros a felesleges műtét, ha nem a szövetek roncsolása, hanem psychikus shock váltja ki az asthmás állapotot.

III.

Az elmondottakat áttekintve következtetéseinket három csoportba osztjuk. Igyekezünk megállapítani, hogy a psychosomatikus összefüggések közelebbi tanulmányozása milyen újabb adatokkal gazdagította az asthma bronchiale

1. pathogenesiséről, aetiologiájáról,
2. a kórisméjéről és
3. a kezeléséről szóló ismereteinket.

1. A tisztán affectodynamikus neurosiszerű asthma keletkezését megfigyeléseink nem bizonyítják. Csakis azt tartjuk valószínűnek, hogy az idegizgalom a meglevő betegségkészt éget megindítja és az arra disponált, csökkentértékű szervben, jelen esetben a légzőtractusban, a betegségi tüneteket kiváltja és fenntartja. Az asthma-roham tehát megtanulható, lehet feltételes reflex is, mely bizonyos jelzőtünetekre mindig jelentkezik, elegendő valamely emlékeztető hely, helyzet, tárgy, hogy asthma-roham keletkezzék, ami azonban nem tekinthető az asthma okának. A papírrózsa megszagolása is csak olyan egyénben vált ki asthma-rohamot, aki egyébként is érzékeny a virágillattal szemben meglevő szervi constellatioja alapján.

Az asthmás beteg különleges psychologiai személyisége összefügg az allergiás diathesis, constitutio kérdésével, az egész szervezet különlegesen túlérzékeny reagáló képességével.

2. Az allergiás asthma kórisméjében legnagyobb nehézséget az okozza, hogy az allergenek kimutatása gyakran nem sikerül, de még az ú. n. allergiára mutató egyéb elváltozások sem mindig találhatók meg. Ez a körülmény vezetett, mikor az asthma bronchiale eredetében más okokat is kerestünk. A psychosomatikus orvostudomány is hivatott ezen hiányokat áthidalni. Diagnostikai módszerei közül legfontosabb a beteg kórtörténetének, kórelőzményének aprólékos, minden részletre kiterjedő megállapítása. A spontán elbeszélés után óvatos kérdésekkel igyekszünk előbbre

jutni. Gyakran csak többszöri beszélgetés tárja fel a betegség psychikus hátterét. Gyermek nem beszélnek, ilyenkor a gyermeki szellem természetes megnyilvánulásai, környezetéhez való viselkedése, alkalmazkodása, esetleg játékaik tanulmányozása tárja fel a betegség lelki okait. A diagnostikai módszerek középpontjába helyezzük az anamnesis felvételének fontosságát és erre mindig különös gondot fordítottunk, táblázatunk is ennek a munkának eredménye.

Diagnosticai szempontból tehát megfigyeléseinket ki kell terjesztetni az asthmás személyiség, a vegetatív idegrendszer, az endokrin működések pontos átvizsgálására, az allergiás eredetet kutató módszerek mellett. Kevésbé ismertek az *asthmás személyiség jellemvonásai, ezek ideges, ingerlékeny, ijedős, agresszív, túlóvatos egyének, hiányzik belőlük az önbizalom, kísérő tünetek a fáradtság, gyakori főfájás, félelmi érzések a táplálkozás, ruházkodás, lakás kérdéseiben*. A beteg első közeledését orvosához bizalmatlanság, gyakori visszautasítás jellemzi.

3. Az asthma bronchiale tüneti kezelésében több korszakot különböztetünk meg. Ősidőktől fogva a különbözőbb gyógymódokat ajánlották az asthmaroham megszüntetésére. Mindezen tüneti gyógyszerek alkalmazásakor feltűnik, hogy igen sok resistens esettel találkozunk, az atropin és adrenalin resistencia alapján sokszor felmerült az a gondolatunk, hogy ilyenkor az asthmáshoz roham alapját más pathomechanizmus képezi.

Az asthma kezelési módszereinek megválasztása éppen a kiváltó okok sokasága és a valószínűleg eltérő pathogenesis miatt is nehéz feladat elé állítja az orvost, mert nemcsak az allergiás állapotra, a rohamra, a psychikus személyiségre, a beteg egyéniségére, hanem az összes kísérő elváltozásokra tekintettel kell lenni.

Ha a szokásos asthma-kezelés semmilyen eredménnyel nem jár, akkor az esetek egyéni megítélésében lényegesen közelebbre visz mindaz, amit eddig elmondottunk. A gyógyítási eredmények megítélésében a legsúlyosabb tévedések tapasztalhatók, ez mind az allergiás, mind a psychotherápiás módszerek hatására vonatkozik. Magunk is leszögeztük, hogy beteganyagunk megfigyelése közben 5 éves kezelési tapasztalatok eredményei a következő 5 év megfigyelései után teljesen megváltoztak, hosszabb tünetmentesség után ismét súlyos asthma időszak következhet. Tartós hatású gyógyítási módszerekről megbízható véleményt adni majdnem lehetetlen. Gyógyítási eredmények csakis a megfigyelési időszakra vonatkozhatnak. Ezeket kell figyelembe venni akár allergiás, akár psychotherápiás módszerek értékét akarjuk tisztázni.

Anyagunkban a *psychotherápia módszerei közül a rábeszélés, suggestio, megnyugtató jó hatással volt az asthma állapotára*. A rábeszélés, megnyugtató fontos kiegészítő része az asthmás beteget kezelő orvos gyógyító és nevelő programjának. A psychotherápia eredményei csak akkor voltak kielégítőek, ha szükség esetén sem az egy-

oldalú immunbiológiai, vagy gyógyszeres kezeléshez, sem az egyoldalú psychotherápiához nem ragaszkodtunk.

A magunk részéről *igen jó eredményeket látnunk rendszeres légzőgyakorlatokkal összekötött lelki megnyugtatótól*. A légzési gyakorlatok végzésével együttjár a figyelem összpontosítása, az önfegyelmzés, az önuralom fokozása.

Az asthmás betegek lelki problémáinak tisztázásában szükségünk van a pszichiatria segítségére, ha a belgyógyász nem érzi magát hivatottnak, vegye igénybe a pszichiáter segítségét, azonban tapasztalatunk szerint nem az egyes pszichiatriai felfogásokon van a hangsúly, mert végeredményben mindegy, hogy Freud, Adler, Steckel, Jung vagy mások módszereinek segítségével tisztázzuk asthmás betegeink psychogen tényezőit. Csakis a szoros együttműködés válik a beteg hasznára, mert így sikerül a psychogen okok kikutatása, a felizgatott, kimerült idegrendszer megnyugtató után a megfelelő somatikus kezeléssel (deszenzibilizálás, immunizálás, áthangolás, hormonális beavatkozások stb.) a beteg gyógyítása.

A psychosomatikus megbetegedések terápiája soha sem jelent feltétlenül analysis; a psychosomatikus kezelés a sajátképeni somatikus kezelés mellett a sedatív-testi-lelki-roboráló pszichiatriai befolyásolást, a psychés vezetéset (psychagogia), a beteg élet- és munkaerejének megfelelő beállítását és irányítását is jelenti.

Ha fogalmat akarunk alkotni asthmás betegek psychotherápiás eredményeiről, úgy az irodalomban sok adat, de elenyésző csekély számú eredmény áll rendelkezésünkre. Hangsúlyozni kell, hogy a rohamok átmeneti elmaradása soha nem jelenti az asthmás beteg gyógyulását. Alexander—French—Saul megfigyelései allergiás és egyéb asthmás betegek psychoanalytikai kezeléséről, nem egyoldalúak. Pollnow, Petow és Wittkower, nyomán elindulva összeállítottam a 20—30-as évek német irodalmából 18 szerzőnek 45 psychotherápiával kezelt asthma esetét, ebből kitűnik, hogy egyes szerzők az asthmás beteg három hetes megfigyelése után a beteget tünetmentesnek nyilvánították. Általában 6—9 hónapi kezelés és megfigyelés után gyógyultnak tartották a beteget, a leghosszabb megfigyelési idő 2 év volt, a 45 beteg közül a psychotherápia 10 esetben teljesen hatástalan volt, a többi eset kb. felében a megfigyelési időn belül recidivált és ismételt psychotherápiában részesült. A psychoanalytikus irodalomban több érdekes casuisticus közleménnyel találkoztunk, de a therapia eredményeit megítélni nem lehetett.

A psychotherápia eredményei összehasonlítva a somatherápiával arra engednek következtetni, hogy majdnem minden asthma-eset kétfősen van determinálva. A psychotherápia tehát nem lehet ellenlábas a somatherápiának, a két módszert szembeállítani helytelen. Ha kezdettől fogva egymás mellett, egymást kiegészítve alkalmazzuk a két módszert, elkerüljük a psychotherápiás

módszerek egyoldalúságát, viszont sokszor meg-
szabadítjuk betegeinket a súlyos status asthma-
ticus következményeitől. Nem helyes csak akkor
fordulni a psychotherapiához, vagy a központi
és vegetatív idegrendszer megnyugtatósához, mi-
kor betegünk már adrenalin, — theophyllin —
refrakter viselkedik. Ha a csillapíthatatlan asthma
(az angolok: intractable asthma esetei) kifejlődött
a psychiater szerepe is nagyon nehéz.

Áttekintve 1300 beteg kezelésének eredmé-
nyét és a kezelési módszerek nagy számát meg-
 kell állapítani, hogy a kezelési módszerek helyes
megválasztása igen nagy feladat. A rohamok
azonnali megszüntetése igen fontos, de azzal meg-
állani nem szabad. Tekintettel kell lenni az
összes immunbiológiai, somatikus elváltozásokra,
a beteg psychéjére, egyéni érzékenységre és az
összes testi-lelki kísérő tünetekre. Miként azt
a monographiánk 825 esetében tettük, az újabban
észlelt 476 asthmás betegről sem adunk gyógyító
eredményeket összefoglaló statisztikát, mert az
asthma-gyógymódok eredményeinek időbeli és
számszerű megítélése lehetetlen és csak téves
következtetésekre ad módot. Csupán az állapít-
ható meg, hogy az észlelési idő alatt mennyiben
rohammentesek a betegek és mennyiben lehet
egyik vagy másik módszerrel a beteg állapotát
megnyugtítani, erre pedig igen alkalmas a külön-
böző gyógymódok rendszeres összekapcsolása.
Mondhatjuk, hogy betegeink igen nagy része
lényegesen javul kezelésünk alatt, de nem szabad
azt állítani, hogy valamely asthmás beteg, akár
a somatikus, akár a psychotherapiával teljesen
meggyógyítható volna. Beteganyagunkban nem
egyszer találkoztunk azzal, hogy gyermekkori
régén elfelejtett asthma egy késői tüdőgyulladás
után, vagy a klimakteriumban újból fellángol.

Az elmondottakat összefoglalva hármas célt
akartam szolgálni:

igyekeztem a psychosomatikus vonatkozások
szélesebbkörű nemcsak psychiaterek által foly-
tatott tanulmányozására az orvosok figyelmét
felhívni;

igyekeztem egy jól körülírt tünetcsoport
psychosomatikus kapcsolatait nagy beteganyag
évtizedes megfigyelésével megvilágítani. Ezáltal
bizonyára sikerül majd a physikai-chemiai és
immunbiológiai gondolkodásmódot a psychogen
tényezők kellő értékelésével összhangba hozni,
mindkét gondolkodási irányzat művelésében néha
jelentkező egyoldalúságot a beteg érdekében
megszüntetni és a két irányzat összekapcsolása
segítségével újabb eredményeket elérni az aeti-
ológiai kutatás terén;

végül igyekeztem psychosomatikus és tisztán
somatikus gondolkozásmód összekapcsolása segít-
ségével a kórismében és kezelésben feledésbe
ment, elhanyagolt, vagy egyoldalúan művelt
módszerek felhasználhatóságát tárgyalni.

Amint egykor az anatómiai, physikai-chemiai
elváltozások elkülönítése a functionális és psycho-
gen tényezőktől nagy lépésekkel vitte előre az
orvostudományt, úgy ismét össze kell kapcsol-
nunk a somatikus és psychikus emotionalis stb.
tényezőket, hogy ezáltal betegeink javát, a gyó-
gyulást is szolgáljuk.

IRODALOM : Alexander : Psychosomat. Med. 1940.
2. — Cooke : Allergy. 1947. W. B. Saunders. — Dunbar :
Emotions and Bodily Changes. Columbia University Press.
1947. — French—Alexander: et. Al. Psychosomat. Med.
1945. IV. — Hajós : Ref. Magyar belorvosi arch. 1947. 1.
— Hajós—Rajka : Asthma, Ekzema, stb. Eggenberger
1944. — Hansen : Allergia. G. Thieme. 1943. — Mitchell :
Journ. of Allergy 1947. No 5. — Mohr : Klin. Woch.
1927. No 17. — Naber : Ther. Geg. 1929. 70. — Pollnow—
Petow—Wittkower : Ztschr. f. klin. Med. 1929. Bd. 110.
— Rackemann : Arch. of Int. Med. 1946. No 6. Vol. 77.
— Recht : O. L. 1945. 6. sz. — Reichenfeld (Farádi) :
O. L. 1945. 8. sz. — Saul : Psychosomat. Med. 1941. 3.
— Schwarz O. : Psychogenese und Psychotherapie körp.
Symptome. J. Springer. 1945. — Todd : cit. Hajós—
Rajka : 177. old. — Wearn : J. A. M. A. 1947. Vol. 134.
No 18. — Weiss—Englisch : Psychosomatic Medicine.
W. B. Saunders 1947. — Wittkower—Petow : Zeitschr.
f. klin. Med. 1928. Bd. 109.

»EGY VAGY TÖBB HÉT UTÁN
beálló tartós hatást is észlelhattunk,
amely az elgyengült szívizom meg-
erősödésében az oedémák eltűnésé-
ben és a kompensatio jelentkezésé-
ben nyilvánult meg.«

(Medizin. Wochenschrift. 1944. 23/24. sz.
318/19. old.)

CORHORMON

M.G.Y.

Hirdetőink szíves figyelmébe!

Hirdetések zárlata pénteken reggel
Később feladott hirdetést a következő
heti számban már nem közölhetünk!

Desinficiensek-okozta gyűrűszerű gátlási zónák bakterium-tenyészetekben

Irta: BERTA LÁSZLÓ dr. és SURÁNYI OLGA dr.

A lemezöntéses gyűrűs módszerrel történő penicillinmeghatározásoknál gyakran láthatunk a centrális gátlási zónán kívül fekvő második, sőt esetleg harmadik vagy még több csökkent növekedést mutató övet. Ez a jelenség sok különböző tényező együtthatásából tevődik össze, amelyekkel a következőkben *Pulvertaft*, *Greening* és *Haynes*¹ vizsgálatai nyomán fogunk foglalkozni.

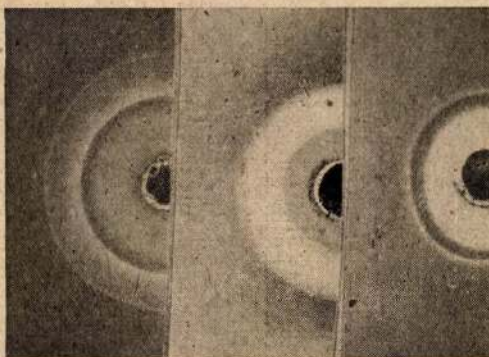
A kristalloidok gelekben való diffúziója — amely a fenti jelenségnek alapját képezi — sokkal bonyolultabb módon történik, mint az egyszerű vizes oldatokban. A diffúzió sebessége függ természetesen a kristalloid természetétől és molekuláris koncentrációjától (*Pringsheim*²), függ továbbá a gel fajtájától is. Gelatinában pl. egészen másképpen történik a diffúzió, mint az agarban és itt ismét másképpen, mint a kovasavas gelben. (*Hatschek*³). *Müller*⁴ szerint is jelentős szerepe van a gel fajának a diffúzió mikéntjében, de nagymértékben függ a diffúzió a gel elkészítésének módjától is (*Hedges* és *Myers*⁵), valamint a gel korától. A gel gyakran adsorbeálja az oldószert, amelyben a kristalloid diffundál. Különös mértékben befolyásolja a diffúziót a gelekben más kristalloidok jelenléte, legnagyobb fokban akkor, ha az illető kristalloid kémiai kapcsolatba lép a diffundáló anyaggal. A gelekben oldott kristalloid koncentrációjától függően különböző lesz a diffundáló kristalloid diffúzió sebessége (*Moravék*⁶, *Stansfield*⁷).

A gelekben történő diffúzió egyik klasszikus alapjelensége az, amit *Liesegang*⁸ 1896-ban írt le és azóta is »Liesegang-féle gyűrűk« neve alatt ismeretes. *Liesegang* kaliumchromat-tartalmú gelatinában ezüstnitrátot diffundáltatott oly módon, hogy sík lapra öntötte ki a gelatinát (a Petri-csészéhez hasonlóan) és közepére egy csepp ezüstnitrátot cseppentett. A gelatinában diffundáló ezüstnitrát a chromáttal reakcióba lépve ezüstchromat csapadék képződését váltotta ki. Ez a csapadék azonban nem volt egyenletes koncentrációjú a lemez egész felületén, ameddig az ezüstnitrát eljutott, hanem a csapadékgyűrűk csapadégmentes zónákkal váltakoztak. Ily módon nagyszámú koncentrikus gyűrű jött létre. Ezek a gyűrűk igen hasonlóak azokhoz a gyűrűkhöz, melyeket lemezöntéses bakteriumtenyésztésnél látunk akkor, ha a táptalajra helyezett üveggyűrűbe penicillint vagy valamely desinficiens cseppentünk. A kristalloid diffúziója a hullámmozgás mechanikájára emlékeztető módon történik: sűrűsödési és ritkulási pontok ill. övek képződnek. Ezek mentén jönnek létre a *Liesegang* kísérletben észlelt ezüstchromat csapadékgyűrűk ill. csapadégmentes zónák és valószínűleg ez az egyik

alapoka a bakteriumtenyészetekben való gyűrűképződésnek is. A diffúziót és így az azt jelző gyűrűképződést is erősen befolyásolják a gelben oldott anyagok. Ezért, ha a táptalajt kút vízzel és nem desztillált vízzel készítjük, a gyűrűk száma sokkal nagyobb lesz. (*Foster*⁹.)

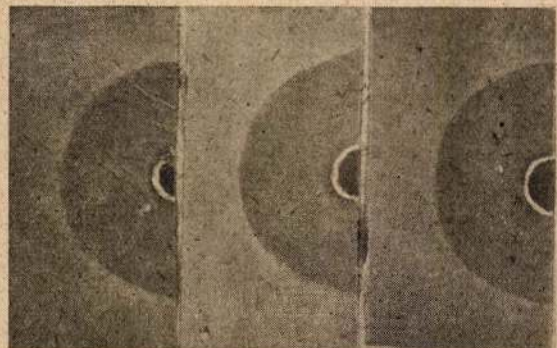
Amint az eddigiekből láttuk, a physico-chemiai alapjelenség is meglehetősen bonyolult és lényegében véve ma sincs általánosan elfogadott magyarázata a csapadékképződés periodicitásának. Érthető módon még sokkal bonyolultabb lesz a helyzet, ha a diffúzió indikátora nem valamely egyszerű kémiai reactio, hanem a bakterium növekedése. Itt természetesen függeni fog a képződő gyűrűk száma és mérete a bakterium fajától, annak számától, a tenyésztés idejétől, a táptalajban lévő esetleges indikátortól vagy vértől, amely az esetleges savtermelés vagy haemolysis kapcsán újabb gyűrű képződéséhez vezet. Befolyásolják természetesen az előbbieken már taglalt alap-tényezők, mint a diffundáló antibakterialis anyag természete, koncentrációja, a talaj gyanánt szolgáló gel fajtája, elkészítésének módja, esetleges szennyezései stb. *Pulvertaft*, *Greening* és *Haynes*¹ kísérletükben megállapították, hogy bár a gyűrűképződést igen sok tényező befolyásolja, de ha gondosan vigyázunk arra, hogy az összes tényezők változatlanul egyformák legyenek valamennyi kísérletben, akkor csupán a bakterium fajától függően lesz más és más a gyűrűk típusa. A gyűrűképződés okai között itt természetesen a tisztán physico-chemiai alapjelenségeken kívül biológiai tényezők is szerepelnek, amilyen a bakterium szaporodásának módja és sebessége. Az antibakteriális anyag koncentrációja a táptalaj egyes pontjaira vonatkozólag a következő lesz. Amíg a diffundáló anyag az illető ponthoz el nem jutott nulla, majd egyre fokozódik, elér egy maximális értéket, ahonnan csökkenni kezd, végül több kisebb hullám után olyan koncentrációban található, mintha egyenletesen kevertük volna el a táptalajban. Tekintettel arra, hogy a desinficiens különbözőképpen hat, ha a növekedés különböző stádiumában éri el a bakteriumot, más lesz a hatása azokra a bakteriumsejtekre, amelyeket a lappangási, más azokra, amelyeket a logaritmikus és ismét más azokra, amelyeket a maximális fázisban ér el diffúziója során. Mivel egyrészt az egyes bakteriumfajok növekedésének egyes fázisai, másrészt a bakteriumfajok desinficiensekkel szembeni resistenciája lényeges különbségeket mutat, logikus az a feltevés, hogy egyébként pontosan azonos körülmények között a táptalajon kialakuló gyűrűk száma, mérete a

bakteriumfajától függően változik. Pulvertaft és társai a már említett közleményükben bebizonyították azt, hogy különböző bakteriumfajoknál különböző típusú gyűrűk keletkeznek. Szép fényképfelvételeiken jól látszanak azok a jelentős különbségek, melyek morfológiailag igen közelálló bacteriumok pl. a Salmonella csoport különböző tagjai között gyűrűképzés tekintetében mutatkoznak. Képeik megtekintése alkalmával felmerült bennünk a gondolat, hogy ezzel a módszerrel új differenciáldiagnosztikai eljárást lehetne kidolgozni azonos csoportba tartozó bakteriumfajok elkülönítésére. Ehhez természetesen tisztáznunk kell előbb azt a kérdést, hogy a gátlási gyűrűrendszer az illető bakteriumfajnak vagy típusnak jellemző tulajdonsága-e vagy esetleg a gyűrűk variabilitása olyan mértékű, hogy azonos bakteriumfajok különböző törzsei is különböző gyűrűrendszert képeznek, mert ebben az utóbbi esetben természetesen differenciáldiagnosztikai célra nem használhatjuk.



Ty 965 Ty 612 Ty 634

1. ábra. Ugyanazon bakteriumfaj különböző törzsei gyakran mutatnak feltűnő különbséget a gyűrűképzésben.



Cholerae suis Coli 17 Flexner A.

2. ábra. Különböző fajú bakteriumok gyakran azonos gyűrűket adnak.

Kísérleteinkhez 9 B. typhi abd., 2 Paratyphus A., 3 Paratyphus B., 5 Paratyphus C., 3 Paratyphus G., 5 Bact. coli, 3—3 Shiga-Kruse, Kruse-Sonne, Schmitz és Flexner törzset, összesen tehát 39 törzset használtunk. A kísérlethez 24 órás agartenyészet egy kacsnyi mennyiségéből 1 ccm. bouillonban suspensiót készítettünk. Az egész kísérletsorozathoz szükséges táptalajmennyiséget a kísérletsorozat megkezdése előtt elkészítettük. A táptalaj lóhúsléből 0.5% NaCl, 1% Witte pepton és 3% agar hozzáadásával, és azt 500 ccm.-es üvegekbe öntve autoclavban sterilizáltuk. Minden kísérlet előtt új üveg agart olvasztottunk fel, öntöttünk ki 10 ccm.-kint kémcsövekbe és tartottuk 52°-os hőmérsékleten. A kémcsövek felébe 10%-nyi vizes lakmusztincturát és 1%-nyi dextroset tettünk. Valamennyi kémcsőhöz 1—1 ccm. bacteriumsuspensiót adtunk, majd gyors összekeverés után kisméretű Petri-csészébe öntöttük ki. Az agar megdermedése után a Petri-csésze közepén meghajlított üvegcső segítségével lyukat készítettünk és a lemeznek egy óráig thermostatban taló szárítása után 1 csepp deszficiens cseppentettünk bele. A Petri-csészéket 20 óráig thermo-

statban tartottuk és azután olvastuk le az eredményt. Összehasonlítottuk a különböző bacteriumtörzseket tartalmazó táptalajon lakmusszal és anélkül nyert gátlási gyűrűket és hogy a különböző időben végzett kísérletek eredményeit is összehasonlíthassuk fényképészetiileg is megörökítettük, egyik intézeti kollégánk, Ferenczi György igen egyszerű és olcsó módszerével úgy, hogy a Petri-csészét közvetlenül gázfénypapírra helyezve, az egyes kísérletekben azonos módon és azonos ideig felülről megvilágítottuk. Ily módon negatív képet kaptunk, de ez az összehasonlítás céljára igen alkalmas volt. Az így nyert felvételeket pontosan kettémetszettük és a fél gyűrűt összeillesztve a másik bakteriumról készített felvétel fél gyűrűjével, közvetlenül végezhattünk összehasonlításokat. Kísérleteink nagyobb részében sublimátoldatot használtunk deszficiensnek. Emellett kipróbáltuk a formalint, trypaflavint, auramint, rivanolt, stb. is.

Eredményeinket a következők^b en foglalhatjuk össze:

1. A kísérleti körülményeknek jelentéktelen mértékű megváltozása, amely főleg a rutinmunkánál a kísérleti hiba határai közé esik, olyan nagy mértékben megváltoztathatja a gátlási gyűrűk típusát, hogy a különböző kísérletekben nyert gyűrűtípusok összehasonlítása gyakran igen nehéz.

2. Ugyanazon bakteriumfajhoz tartozó különböző törzsek pl. a B. typhi abd. különböző törzsei, melyek egymástól sem mikroszkóposan, sem tenyésztési, sem serologiai tulajdonságaik tekintetében nem mutatnak eltérést, különböző számú és méretű gyűrűt képeznek. A gátlási gyűrűk típusa tehát nem annyira a bakteriumfajra, mint inkább az aktuális törzsre látszik jellemzőnek.

3. A lakmuszos táptalajjal végzett kísérletekben, a gyűrűk általában kisebbek és rendszerint kevésbé bonyolultak, mint a lakmusz nélküli kísérletekben.

4. Ugyanazon faj különböző törzsei csak ott mutatnak egyforma gyűrűrendszereket, ahol a gyűrűk variabilitása kisebb és bizonyos forma-

szegénység jellemzi a képet, mint az a lakmuszszal indicált kísérletekben lenni szokott. Ezekben a kísérletekben azonban a gyűrűrendszerek annyira leegyszerűsödnek, hogy a különböző fajokhoz tartozó törzsek is hasonló gyűrűket képeznek. Így a B. typhi abd. különböző törzsei lakmuszos táptalajon meglehetősen hasonló képet mutatnak, de ez a kép nem különíthető el a Paratyphus A. gátlási gyűrűtől, sőt igen hasonló a B. coli gyűrűrendszeréhez is. A Paratyphus B. és C. továbbá a Shiga-Kruse és a Kruse-Sonne baktériumok igen bonyolult gyűrűrendszert képeznek. Ezeknél valamivel egyszerűbb a Gärtner bacillus, továbbá a Schmitz- és Flexner-törzsekkel nyert gyűrűrendszer, amely az azonban az esetek többségében még mindig differenciálta az elsőnek említett baktériumok gyűrűinél. Végül meg kell még említenünk, hogy igen gyakran különböző fajok egyes törzsei nagyobb hasonlóságot mutatnak egymáshoz, mint azonos fajhoz tartozó másik törzshöz.

Kísérleteink eddigi eredményeképpen tehát leszögezhetjük, hogy a táptalaj egy pontjáról szétdiffundáló antibakteriális hatású anyag a gátlási gyűrűknek igen változatos formáit idézheti elő; de ezek a gyűrűk törzsenként változnak és nem annyira a baktériumfajra, mint inkább az illető törzsrre jellemzők. A kísérleti feltételek igen csekély, a hibahatáron belül eső változása, a gyűrűrendszer jelentős megváltozását vonja maga után, tehát a gyakorlati diagnosztikában a törzsek elkülönítésére — legalábbis az általunk használt kísérleti methodikával — nem használhatók fel. Nem tartható azonban kizártnak, hogy a táptalaj összetételének megváltoztatásával, új standard methodika bevezetésével a gyűrűrend-

szereket úgy lehet befolyásolni, hogy azok ugyanazon törzsrre, de esetleg valamely típusra vagy varietasra is minden kísérletben egyformák és ezért jellemzőek lesznek.

Ez irányban további kísérleteket elvégzését vettük tervbe.

IRODALOM. Pulvertaft—Greening—Haynes: J. Path. Bact. Vol. 59. p. 293. 1947. I—IV. — Pringsheim: cit. Lichtwitz—Liesegang—Spiro: Medizinische Kolloidlehre. Dresden. 1935. S. 32. — Müller: Kolloid Zschr. Bd. 19. S. 205. 1916. — Hedges—Myers: Physicochemical periodicity. London. 1926. — Moravsek: Kolloid Zschr. Bd. 59. S. 39. 1917. — Stansfield: Am. J. Sci. Vol. 43. p. 1. 1917. — Liesegang: Phot. Archiv. 1896. S. 221. — Foster: J. Phys. Chem. Vol. 23. p. 645.

Köszönetünket fejezzük ki az Országos Közegészségügyi Intézet bakteriológiai osztályán működő Dr. Alföldy Zoltán osztályvezető úrnak és Dr. Eörsy Mária adjunktus úrnőnek, nagyszámú baktériumtörzs átadásáért, továbbá Ferenczi György és Przibislavsky László egy. gyakorlatnoknak a fényképfelvételek elkészítéséért.

Summary. Inhibition zone of growth of the Salmonella, Escherichia, Shigella strains due to the effect of antiseptics on the pour plates in Petri-dishes, were described. Numerous rings of various quantity and size depending upon different strains of the same species of bacteria, but no characteristic on certain species, were observed. Conclusion is drawn, what they does not yield any observation of inhibition zone caused by antiseptics is not suitable method for differentiation of various species of bacteria of the same group.

Выводы: Авторы наблюдали выдержку роста бактерий группы Salmonella, Escherichia и Shigella в культурах на чашках Петри под влиянием дезинфицирующих средств. Они обнаружили что на пластинках в кругом углубления содержащиеся дезинфицианта развиваются система колец демонстрирующиеся различный степень роста бактерий. Авторы установили, что различными штаммами того же вида бактерий проважают различные типы колец, поэтому этот метод не подходящий для идентификация различных видов бактерий как члены группы Salmonella и Shigella.

Kísérletek a trinitrotoluol toxicitásáról

Írták: SELLEI CAMILLO dr., BORBÉLY FERENC dr. és FISCHER ANTAL dr.

A trinitrotoluol-mérgezés elsősorban haematológiai elváltozásokhoz vezet, emellett többé-kevésbé súlyos májelváltozásoknak lehet az okozója. Mivel a trinitrotoluollal foglalkozó munkások csak egy része betegszik meg, ami a mérgező felszívódásának áttekinthetetlen körülményeire vezethető vissza — szükségesnek látszik a trinitrotoluol-mérgezés hatásmechanizmusát állatkísérletekkel tanulmányozni. A trinitrotoluol által kísérletileg létrehozott vérszegénységről más helyen számolunk be, itt elsősorban a trinitrotoluol által előidézett májfunctiók zavarait ismertetjük. Érdekesnek tartjuk, hogy az 1914-es világháborúban főleg toxikus súlyos sárgaságokat írtak le Livingstone-Learmonth és Cunningham, Bower, Smith, Koelsch és hazai szerzők közül Balázs. Az általunk megfigyelt hatezer munkásnál súlyos májlaesiót nem találtunk, úgyszintén 1940-től 1944-ig megfigyelt 218, kórházunkban feküdt, trinitrotoluollal mérgezett betegnél csak súlyos vérszegénység uralta a kórképet. Gyakorla-

tilag mondhatjuk, hogy májmegbetegedés nem fordult elő. Nagy meglepetésünkre szolgált az 1946-os év alatt észlelt több trinitrotoluolos májmegbetegedés. Ugyanakkor a betegeknek met-haemoglobinnal is kimutatható volt, ami az előző években szintén nem volt észlelhető. A klinikai megfigyelésekre vonatkozólag igen értékesek Noro közlései, aki az 1939—40-es finn-orosz háború alatt észleltekről számol be és akinek kísérletezéseihez az indítékot súlyos trinitrotoluolos májbetegek észlelése adta. Valószínűnek tartjuk, hogy a mérgezés különböző megjelenési formájának oka (vérszegénység, májzavarok, bőrmegbetegedések) egyrészt magának a trinitrotoluolnak kémiai tisztatlanságában keresendő, másrészt megfigyeléseink szerint a munkások táplálkozása és higiéniai kioktatottsága is befolyásolja a mérgezés tüneteit. Timár és Sós—Tarján ugyan-ezen következtetésre jutnak.

a) I. Első kísérleti csoportban állatainknál epeszték-vizsgálatokat végeztünk. Két hónapon

keresztül 9 nyulat trinitrotoluol vizes oldattal előre kezeltünk. A trinitrotoluol rossz oldhatósága következtében a szervezetbe csupán kis mennyiségű mérge került, de ezáltal az állatokat a trinitrotoluollal (tri) szemben érzékenyvé tettük. Az előkezelés után a nyulakat nagy tri-adaggal szájon át mérgeztük, másodnaponként 0.2 gr. tri-t kaptak az állatok testsúly kg-ként. Mérgezés előtt és mérgezés után meghatároztuk a serumbilirubint *Malloy-Evelin* módszere szerint (Jl. Biol. Chem. 119) fényelektromos coloriméterrel. A gyűjtött vizeletet urobilinogén és bilirubin meghatározásra használtuk fel, a bilirubint *Sabatini* (Klin. Woch. 1922.), az urobilinogént *Sparkmann* módszereivel (Arch. Int. Med. 63.) határoztuk meg. Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

Jelzés	Mérgezés előtt		Mérgezés után		Takata r.
	Serum bilirub. mg %	Vizelet urobilinogén mg. pro die	Serum bilirub. mg %	Vizelet urobilinogén mg. pro die	
34.	0.6	0.6	0.4	8.0	negatív
16.	0.5	3.0	0.3	6.0	"
61.	1.0	1.0	exitus		"
4.	0.5	0.7	0.5	6.0	"
62.	0.4	0.8	0.5	9.0	"
69.	0.6	1.1	0.2	5.6	"
64.	0.7	1.2	0.2	4.8	"
79.	0.2	2.1	0.3	5.5	+ 4 cső
94.	0.2	2.0	0.2	7.2	+ 2 "

Mint a fenti táblázat mutatja, a serumbilirubin a mérgezés folyamán nem változott; bilirubin a vizeletben nem volt kimutatható soha. Ezzel szemben feltűnő volt a vizeletben kiürített ubg. mennyiségének megnövekedése az intenzív mérgezés után, amely a normális értéknek kétszeresére, sőt négyszeresére emelkedett; a székletben ubg. sem a mérgezés előtt, sem utána kimutatható nem volt. A Takata-reactio 7 nyúlnál negatív volt, 2 nyúlnál pedig pozitív.

b) A tri-vel kezelt patkányok vérében ugyan csak meghatároztuk a serumbilirubint és nem találtunk a mérgezés folyamán magasabb értéket.

c) A fenti kísérleteket kutyákon is megismételtük. 3 kutyát egy hónapon keresztül napi 0.5 gr. tri-vel, szájon át mérgeztünk és ezen idő után megvizsgáltuk az epefesték koncentráció-

ját. Ugyancsak urobilinogenre vonatkozólag is végeztünk vizsgálatokat, úgy a serumban, mint a vizeletben is. Ezen vizsgálatainkat megismételtük oly módon, hogy a tri-vel egyidejűleg sárga phosphor olajos oldatát is adagoltuk, peroralisan 1 mg. pro kg. olajjal mérgeztük állatainkat.

Mint a táblázat mutatja, a serumbilirubin koncentrációja a mérgezés folyamán nem növekedett és a vizeletben epefesték kimutatható nem volt. Ezzel szemben az urobilinogen kiürülése úgy a vizeletben, mint a székletben fokozódott. A Takata-reactio negatív volt.

Megemlíttük, hogy a kísérlet folyamán sem a kutyáknál, sem az 1. sz. táblázatban felsorolt nyulaknál a vvs-ek resistenciája a tri-mérgezés folyamán nem változott.

II. Tri. hatása phosphormérgezés után. Mivel azonos körülmények között dolgozó munkásoknak csak egy része mutat mérgezési tüneteket és az állatkísérletek is nagy egyéni ingadozásokat mutatnak, szükségesnek látszott, hogy a tri-mérgezést experimentumban is másik tényezővel kombináljuk, mely elsősorban a máj működését befolyásolja. Felmerült ugyanis az a feltevés, hogy elsősorban azok a munkások betegszenek meg, akiknél feltételezhetjük, hogy a máj alkoholfogyasztás folytán amúgy sem volt ellenállóképes. Állatkísérleteinknél előkezelés céljára elsősorban phosphormérgezésre gondoltunk és ezért 4 nyulat (1 mgr. pro kg.) sárga phosphor olajos oldatával (per os) mérgeztünk. Előzőleg megállapítottuk, hogy az általunk használt phosphorból 0.25 mgr. a controllegereket 48 órán belül megölte. Egy héttel a mérgezés után, mint az alanti táblázatból kitűnik, májfunctiók zavarok nem voltak megállapíthatók. Ettől kezdve másodnaponként 0.2 g. tri-t adtunk a nyulaknak peroralisan. 1 hónappal később újból megvizsgáltuk a nyulakat.

Amint látjuk, a tri-kezelés még phosphormérgezés után sem okozott súlyosabb májfunctiók zavarokat; 2 nyúlnál mérsékelt anaemia lépett fel, normális reticulocytaszám mellett. Az ubg. kiürülésének megnövekedése itt is észlelhető volt, de nem erősebb mértékben, mint a phos-

Jelzés	Bilirubin mg %		Urobilinogen mg pro die		Vörösvérsejt resist.	Takata reakció
	Serum	Vizelet	Vizelet	Széklet		
1. sz. kutya, kísérlet előtt	0.2	negatív	nyomok	nyomok	0.6—0.35	negatív
tri. adagolás után	0.5	"	40	5	0.6—0.35	"
phosphor + tri. adagolás után	1.0	"	45	10		"
2. sz. kutya, kísérlet előtt	0.3	"	nyomok	nyomok	0.6—0.4	negatív
tri. adagolás után	0.2	"	6	90	0.55—0.3	"
phosphor + tri. adagolás után	0.2	"	16.4	80		+ 1 cső
3. sz. kutya, kísérlet előtt	0.2	"	7.3	20	0.6—0.4	negatív
tri. adagolás után	0.5	"	14.8	60	0.6—0.4	"
phosphor + tri. adagolás után	0.5	"	14.0	60		"

Jel-zés	Phosphormérgezés után					Tri-kezelés után				
	Hgb%	Vörös-vérsejt sz.	Se-bi-ru mgr%	Takata reactió	Vizelet ubg. mg. pro die	Hgb%	Vörös-vérsejt mill.	Se-bi-ru mgr%	Takata reactió	Vizelet ubg. mg. pro die
29	80	5.300.000	0.7	negatív	2.0	70	4.700.000	0.5	negatív	5.6
31	67	5.300.000	0.7	"	2.2	67	4.600.000	1.0	"	6.2
32	55	3.700.000	0.7	"	2.4	63	4.500.000	0.4	"	5.0
36	90	5.500.000	0.6	"	2.0	Exitus				

phorral nem mérgezett állatoknál. A Takata-reactio is negatív maradt.

Az előző fejezetben említett 3 kutyán elvégeztük a phosphormérgezést 1 mg. pro kg. dosissal; 2 nap múlva folytattuk a tri-kezelést napi 0.5 adagolással. További 5—6 hét után megismételtük a vizsgálatokat, melyeknek eredményeit az előző táblázatban foglaltuk össze. A máj-funkció itt sem mutatott nagyobb zavarokat, az anaemia 2 kutyánál további súlyosbodást mutatott, az egyiknél az eredeti érték 50%-a alá süllyedt. Ennél a kutyánál feltűnő volt az anisocytosis és a polichromasia.

III. *Tri. hatása a serumfehérjére.* Mivel a májnak a serumfehérjék képzésénél igen nagy szerepe van, fontosnak látszott a fehérjefraksiókat tri-mérgezéseknél meghatározni. E célból nagy adag tri-vel mérgezett nyulak vérében *Kingsley* eljárása szerint (Jl. Biol. Chem. 131.) meghatároztuk a fehérjefraksiókat. Az eredményeket a következő táblázat mutatja:

Nyúl jelzése	össz-protein %	albumin %	globulin %	albumin globulin	Meg-jegyzés
norm. átlag	7.6	5.1	2.5	2.0	
34	7.2	4.0	3.2	1.2	
4	6.2	4.0	2.2	1.8	
62	6.4	4.0	2.1	1.7	
64	7.2	3.7	3.5	1.1	Takata r. pos.
94	8.1	3.4	4.7	0.7	
29	8.0	5.0	3.0	1.7	
31	7.2	4.3	2.9	1.5	
32	7.6	4.3	3.3	1.3	

Mint a táblázat mutatja, mérgezett nyulaknál a globulinfraksiók az albuminfraksiók rovására legtöbbször gyarapodtak, bár e növekedés csak a 4. nyúlnál volt nagymértékű. Az albumin/globulin hányados mindig csökkent. A 94. számú nyúlnál, amelynél az albumin/globulin hányados a legalacsonyabb volt, egyben pozitív Takata-reactiót és elég súlyos anaemiát észleltünk. A tri-mérgezéseknél klinikailag (*Noro*) igen gyakran észlelt kóros vérsejtsüllyedés oka ezen vizsgálatok alapján a serumfehérjék viszonyának eltolódásában kereshető.

IV. *Tri-hatás a reticuloendothel-rendszerre.* A klinikai megfigyelések tri-mérgezés esetén elsősorban a vér és epefestékképzés zavaraira utalnak, ezek pedig a reticuloendothelrendszer működési körébe tartoznak, tehát vizsgálat tárgyává tettük ezen rendszer működését nagy adag tri-vel mérgezett nyulaknál. Az eddig leírt functionális próbák közül *Moncorps*nak (Klin. Wschr. 1933.

979.) elve alapján végzett kongovörös próbát tartottuk a legalkalmasabbnak, melyet nagyjából *Stern* (Wien Klin. Wschr. 1937. 1579.) technikáját követve, következő eljárással végeztük el: a nyulak 2 ccm. pro kg. 1%-os kongovörös oldatot kaptak i. v., egy perc múlva vérvétel. A 60 és 135 perc múlva vett vérpróba koncentrációját úgy állapítottuk meg, hogy az első serumot photocellás kolorimeteren 100-ra állítva be, a következő serumok absorptiója a festékconcentráció %-át mutatja. A meghatározáskor 0.5 ccm serumhoz 9.0 ccm phys. konyhasóoldatot és 0.5 ccm. 10%-os HCL-t adtunk, miáltal a nyert kék szín optimalis koncentrációban került meghatározásra. Az eredményeket a következő táblázat mutatja:

Nyúl jelzése	Kongovörös %	
	60 perc múlva	135 perc múlva
1	60	36
2	67	45
3	59	20
Átlag	62	34
	Mérgezett nyulak	
34	66	43
4	77	54
62	83	55
64	70	52
94	67	45
Átlag	72	50

Mint a táblázat mutatja, az összes mérgezett nyulaknál a festék magasabb koncentrációban maradt a vérben, mint az egyidőben vizsgált kezeletlen kontrolloknál; a festék megkötése a reticuloendothel-rendszer sejtjeiben a mérgezett nyulaknál tehát nem volt olyan tökéletes, mint a kezeletlen állatoknál. Mivel, mint egyik közleményünkben megírtuk, a lépkiirtás a mérgezett állatok vérképzését nem befolyásolta feltűnő módon, feltehető, hogy elsősorban a májnak Kupfer-csillagsejtjei károsodtak a tri-mérgezésnél.

V. Ez utóbbi feltevést a mérgezés folyamán elhullott állatok szövettani vizsgálata is megerősíti. A máj szövettanilag többé-kevésbé súlyos elzsírosodást mutat, főleg a lebenyek intermediaer zónájában. A csillagsejtek elzsírosodása is kimutatható volt. A lebenyek központokban feltűnő volt a vérbőség. Az elhullott állatok lépében feltűnő volt a nyirokapparatus erősvadása. A pulpa is fibrosus jellegű volt és sok haemosiderin pigmentet tartalmazott. Egyes pat-

kányoknál a lép súlyos lymphoid hyperplasiát mutatott.

A tüdőben és vesékben kóros elváltozások nem voltak kimutathatók. Ezzel szemben a *szívelzsírosodás* gyakori volt; feltehető, hogy a legtöbb, a mérgezés folyamán elhullt állat halál oka az elzsírosodás folytán bekövetkezett szív-elégtelenség volt.

Összefoglalás: 1. Nagy dosis tri-vel peroralis úton történt chronikus mérgezés folyamán valamennyi kísérleti állatnál a következő elváltozásokat figyeltük meg:

a) az urobilinogen kiválasztása a vizeletben erősen megnövekedett,

b) az albumin-globulin quotiens csökkent,

c) mérgezett állatok egy részénél pozitív Takata-reactió észlelhető,

d) a reticuloendothel-rendszer festékkötési képessége csökkent,

e) serumbilirubin concentratio nem növekedett, bilirubin a vizeletben nem volt kimutatható,

f) az erythrocyták osmotikus resistenciája a mérgezés következtében nem változott.

2. Fenti megfigyelések alapján a mérgezett állatoknál kezdődő májlaesiót kell feltételeznünk.

3. A májlaesiót a tri-nek phosphormérgezéssel való combinációjával fokozni nem lehetett.

4. Az elhullott állatok kórszövettani vizsgálata ugyancsak megerősíti a tri-mérgezésnek a májra való hatását; a májon kívül a lépben is jellegzetes elváltozások voltak kimutathatók, ezenkívül gyakran súlyos elváltozások voltak a szívben, ami megmagyarázza az állatok halálának okát.

A budapesti Tudományegyetem Urológiai klinikájáról

(Igazgató: Babics Antal dr. egyet. ny. r. tanár)

A serum acid phosphatase urológiai jelentősége

Irta: PALÓCZ ISTVÁN dr. és ZÁDOR LÁSZLÓ dr.

A phosphatase dephosphoryláló enzim, mely katalisálja a phosphorsav lehasadását bizonyos organikus phosphoresterekből. A dephosphorylálás essentiális lépés az anyagcserefolyamatokban, csontképzésben, glykolysisben, stb.

Phosphatase található az állati és növényi szövetekben. A monophosphoresterekre ható monophosphoresterasék 2 csoportba oszthatók: alkali és acid phosphataséra. Elnevezésük azon alapszik, hogy optimális aktivitásukat alkalikus, vagy savi ph. mellett fejtik-e ki. Az acid phosphatase optimális aktivitása ph. 5—6 mellett van. Normálisan található a májban, lépben, vesében, csontokban.

Kutscher és Wolberg 1935-ben kimutatták, hogy a normális prostataszövet gazdag specifikus phosphataseban, amelynek optimális ph-ja 5 körül van. Felnőtt emberi prostatában az acid phosphatase értéke igen magas, 500—2000 E. 1 gr. friss szövetben. A vesében, duodenális mucosában, csontokban ph. 4.9 mellett csak 5 E. található. Gömöri (USA) speciális histológiai vizsgálatokkal kimutatta, hogy az enzim a prostata mirigyhámjában képződik. Csak embernél és majomnál van ilyen magas acid phosphatase érték a prostatában, utóbbinál csak a prostata caudális lebenyében. Macska, nyúl, patkány, tengerimalac prostatája csak igen kis mennyiségben tartalmaz acid phosphataset. A kutya prostatájában található acid phosphatase aktivitása magasabb, azonban kisebb, mint az emberé, vagy a majomé. Fejletlen Rhesus majomba testosteronpropionatot fecskendeztek, amelynek prostatájában gr-ként kevesebb, mint 5 E. acid phosphatase volt; 2 hét múlva a prostataszövet acid phosphatase tartalom elérte a felnőtt pros-

tata acid phosphatase értékeit. (1.000 E. gr-ként.) Oestrogen hormonnal ilyen hatást nem tudtak elérni. A prostataepithel élettani érettségére jellemző a magas acid phosphatase tartalom. Csak a pubertás után található a prostatában, (Gutman) a prostataváladékban van és az ejaculatummal ürül ki.

Egyénenként az ejaculatum acid phosphatase tartalma majdnem mindig állandó és fractionált gyűjtéssel kimutatták, hogy az ejaculatum első részében található az acid phosphatase nagyobbik része. Moore és Hansel szerint az acid phosphatase résztvesz a corpora amylacea képzésben. Az acid phosphatase élettani szerepe még nincs teljesen tisztázva. A prostata egyik funkciója az acid phosphatase termelés és secretio, hasonlóan, mint a gyomor bizonyos sejtjeinek a funkciója a pepsin termelés és secretio. Az acid phosphatase kétségtelen igen fontos anyaga az ejaculatumnak, a spermiumok élettani funkciójában fontos szerepe van. Egyes vizsgálatok szerint az acid phosphatase a spermium glykolytikus folyamatában vesz részt. Ettől függene a spermium mozgási energiája. In vitro kísérletekkel próbálták ezt az állítást részben igazolni, részben megdönteni. Kiderült, hogy az átmosott spermiumot Ringer-glykose oldatba téve végbemegy a glykolysis éppen úgy, mint a seminális váladékban. Azonban nem teljesen biztos, hogy a mosás eltávolítja-e az összes acid phosphatase-t.

Normális egyénnél (nő-férfi) a pubertás előtt vagy felnőtt korban a vérserum acid phosphatase értéke állandóan alacsony. Gutman és társai szerint 100 cm. serumban 2.5 E. az aktivitás.

Az összes meghatározási eljárásokban egy-egyekben fejezik ki az acid phosphatase értékeit.

1 E. (egység) az a phosphatase aktivitás, mely optimális ph. mellett 37 fokon 1 mg. phenolt szabadít fel a monophenylphosphat oldathól 1 óra alatt. Ez 100 ccm. serumra vonatkozik. Az acid phosphatase aktivitás az általában használt King-Armstrong methodus szerint 0.5—2.5 E. között ingadozik. 3 E. feletti érték már fokozottnak tekinthető. A normális serum acid phosphatase-nak a tulajdonságai különböznek a prostata-szövet acid phosphatasejától, az erythrocyta phosphatase-tól, azonban megegyezik a máj, lép, vese, csontban található acid phosphatase tulajdonságaival, ezekből a szervekből kerül normális körülmények között a vérbe.

1936-ban Gutman, Sproul kimutatták, hogy a prostataepithelből származó tumorsejtek megtartják a képességüket, hogy magas concentrációban acid phosphatase-t termeljenek. A rákos prostataszövet is termeli az acid phosphatase-t, de nemcsak a carcinomás prostatában, hanem a metastasisokban is nagymennyiségű acid phosphatase-t találtak. A csontmetastasisok sejtjei is termelik az acid phosphatase-t.

A prostatocarcinómából kiinduló metastasisok útján a vérbe kerül az acid phosphatase és így kimutatható. A serum magas acid phosphatase értéke jellemző az áttétekkel bíró prostata carcinomára. Ha nincs metastasis, akkor az acid phosphatase sem emelkedett. A serum acid phosphatase diagnostikus jel a prostata cc. metastasisaiban és differenciál-diagnostikai segédeszköz más csontelváltozásokkal szemben. Fokozott, de 10-nél alacsonyabb értéket találtak Paget kóránál, hyperparathyreoidismusnál, egyéb csontbetegségeknél, de az esetek átlag 80%-ban az acid phosphatase-érték mindig 3 E. alatt volt. Az acid phosphatase vérben való meghatározására több eljárást dolgoztak ki. A különböző eljárások kis eltéréssel más és más értékeket adnak. A meghatározáshoz nem haemolysált vért szabad csak használni, mert haemolysis esetén felszabadul az erythrocyta phosphatase és így magasabb értéket kapunk.

Lundsteen és Vermehren methodusának egy- sége az a phosphatase mennyiség, mely 1 mg. phosphort szabadít fel 24 óra alatt 37 fokon a β -glycerophosphatból.

A normális érték 1 E. körül van. Láng és Sallay ezzel az eljárással rosszindulatú agydaganatok egyrézében magasabb értékeket kaptak. Shinowar és társai photometriás micromethodust használnak és a β -glycerophosphat szolgál alapanyagul. A Bodansky-methodus elterjedtebb, melynél 1—4 E. a normális érték.

Binkley és társai phosphotyrosint használnak alapanyagul és a felszabaduló tyrosint colorimetrián határozzák meg. — Lowrey és Bessey a nitrophenylphosphatból lehasadó nitrophenylnátriumot határozzák meg.

Gutman és munkatársai a prostatocarcinoma metastasisaiban az esetek 85%-ban emelkedett serum acid phosphatase értéket találtak, 15%-ban az acid phosphatase 3 E. volt. Prostatahypertrophiában 100%-ban normális volt. Ahol metastasis nem volt, 89%-ban normális eredményt

kaptak, és csak 11%-ban volt 3—5 E. között az acid phosphatase. Prostatocarcinoma metastasisaiban 4%-ban 1.000 E. fölötti értéket mutattak ki.

Klinikánkon a módosított King—Armstrong-eljárást használtuk az acid phosphatase meghatározására. (Bálint és munkatársai)

Minden prostata carcinomára gyanus, vagy carcinomás betegnél elvégezzük a vizsgálatot, mely az esetleges metastasisok jelenlétére hívja fel a figyelmet.

Eddigi vizsgálataink eredménye a következő:

Név:	Klinikai diagnosis:	Érték:
V. J.	Cc. prostatae + csontmetastasis	124
L. A.	Hyp. prost.	3
J. A.	Cc. prost.	2
F. H.	Cc. prost.	1
D. A.	Cc. prost.	1
G. N.	Cc. prost.	4-6
M. I.	Cc. prost. + csontmetastasis (rtg.-kezelés után vizsgálva)	5
G. N.	Cc. prost.	3
U. F.	Cc. prost. + csontmetastasis	32
S. M.	Cc. prost. + áttérés a hólyagba	6
B. D.	Cc. prost.	1
T. G.	Cc. prost.	1
T. Gy.	Cc. prost.	2-4
H. J.	Cc. prost.	3-1
Cs. K.	Cc. prost.	1-5
J. B.	Cc. prost. + csontmetastasis	5
D. B.	Cc. prost.	0-9
K. Sz.	Cc. prost. + csontmetastasis	7-3
F. W.	Paget kór	5-5

Ha nem friss vérrrel dolgozunk, vagy a beteg már oestrogen, Rtg. műtéti kezelést kapott, akkor természetesen más értéket találunk. Sectiókkal bebizonyították, hogy vannak metastasist okozó prostata carcinomák alacsonyabb acid phosphatase aktivitással is.

Huggins szerint az endogen androgen tükröz metastaticus prostata carcinománál hat a tumorsejtekre és ez vezet fokozottabb acid phosphatase termeléséhez. Az endogen androgen forrás kiiktatásával (orchietomia) megszűnik ez a hatás és fokozatosan csökken az acid phosphatase tartalom.

1941-ben Huggins és Hodges közölték, hogy a serum magas acid phosphatase értéke csökken castratio és oestrogen hatásra. Műtét után gyorsan esik a serum acid phosphatase tartalma. Például a műtét előtti 500 E.-ről a műtét utáni második napon 90 E.-re csökkenhet az acid phosphatase. Az első hét végére 70 %-kal eshet az acid phosphatase a serumban. 2—3 hónap alatt érheti el a normális körüli értéket. Az alkali phosphatase viselkedése ingadozó, az első két hétben nincs változás, a harmadik héten emelkedik, néhány hónap múlva lesz normális. Ha az orchietomia vagy hormon kezelés után a serum acid phosphatase értéke csökken, az jó prognostikai jel.

Az eddig ismert laboratóriumi rákdiagnostizáló eljárások között (Freund—Kaminer, stb.) a serum acid phosphatase meghatározás adja a legjobb eredményeket, de csak akkor, mikor a prostata carcinoma előrehaladt stádiumban van és csontmetastasisokat képez.

A serum acid phosphatase műtét utáni változásairól későbbi időpontban fogunk beszámolni.

Összefoglalás: A monophosphoesterasék két csoportba oszthatók: alkali és acid-phosphatase. A prostataepithel a pubertás után nagy mennyiségben tartalmaz acid phosphataset. A prostata carcinoma sejtjei továbbtermelik, metastasisok esetén a daganatos invasio útján a vérbe kerülve jelentékenyen növekszik a normálisan álcsony acid phosphatase tartalom.

Meghatározására sok eljárás szolgál. Az urológiai klinikán minden prostata carcinomára gyanus betegnél elvégzik a vérben az acid phosphatase meghatározást King—Armstrong módosított eljárása szerint. Ha orchiectomia után csökken a vérben az acid phosphatase tartalom, az jó prognosztikai jel.

IRODALOM. J. of. Urol. 1936, 602. — J. of. Urol. 1942, 426. — Annual Review of physiol. 1946. — Annual Rev. of Biochem. 1945—1946. — Orvosok Lapja 1947, 1233.

A Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájáról és Orvosi Vegytani Intézetéből.

A serum K-tartalmának változása májkivonat hatására

Irta: BENKŐ SÁNDOR dr. és S. BIRÓ KATALIN dr.

Henriques és Orskov¹ szerint a különböző fajsúlyú vörösvértestek K-tartalma különböző. A kisebb fajsúlyú fiatalabb vörösvértestek K-tartalma 2—17%-al nagyobb, mint a magasabb fajsúlyú idősebbeké. Úgy látszik, hogy a vörösvértestek érése folyamán a K-tartalmuk csökken.

Vizsgálat tárgyává tettük normális vérképpel rendelkező egyének, secunder anaemiás és anaemia perniciosás betegek serum K-tartalmának viselkedését. Abból a feltevésből indultunk ki, hogy a vörösvértestek K-tartalmának változása a serum K-tartalomban is kifejezésre jut. Pl., ha a vörösvértestek érésük folyamán K-ot veszítenek, akkor a serum K-tartalmának — legalább is átmenetileg — emelkednie kell. Serum K meghatározások alkalmával azt találtuk, hogy a normális egyének és anaemiában szenvedő egyének serum K-tartalma között jelentős különbség nem észlelhető.

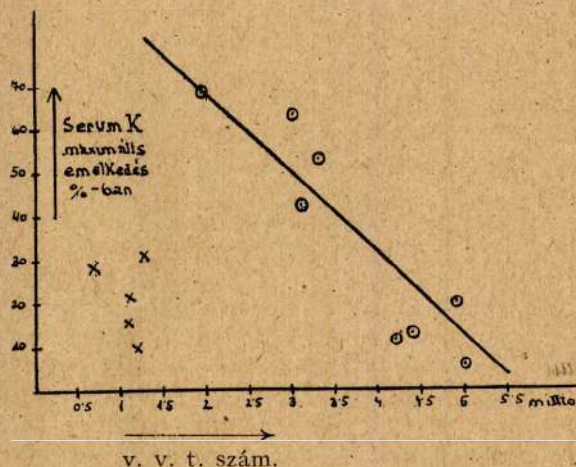
Májinjectio hatására (Hepsol-, Perhepar-, Ventrepar-, Campolon-készítményeket 5—10 ccm-es ú. n. lökésdózisban alkalmazva) a serum K értéke emelkedik. Ez az emelkedés legkifejezettebbnek látszik secunder anaemiák esetében, míg normális vérkép, valamint anaemia perniciososa esetében kisebb. A serum K emelkedését nem a májinjectio eléggé jelentős K-tartalma hozza létre, ugyanis, annál jóval nagyobb mennyiségű káliumchlorid i. m. beadása után a serum K-tartalma nem emelkedett. Az eredményeket az alábbi táblázat szemlélteti.

Nem anaemiás egyéneknél (4 eset) a serum K maximális emelkedése átlagban 26%, secunder anaemiás esetekben (4 eset) 58%, anaemia perniciosásoknál (5 eset) átlagban 21.7%. Meg

kell jegyeznünk, hogy Albers² szerint a serum K érték napi ingadozása 15% eltérést mutathat, az általunk vizsgált üres kontroll napi ingadozása 5% volt. A perniciosások esetében és a normális egyéneknél talált K-emelkedés (21.7%, illetve 26%) kisfokú emelkedést jelent. A secunder anaemiások 58%-ot kitevő K-érték emelkedése már jól kifejezett. Ha tekintetbe vesszük, hogy anaemiás esetekben a vérszegénység fokától függően a vörösvérsejtek száma a serum mennyiségéhez képest lényegesen kisebb, a vörösvérsejtek K-tartalmának változása nyilvánvalóan sokkal kifejezettebb, mint amekkora érték eltérések a serum K vizsgálatánál mutatkoznak.

In vitro kísérletekben vizsgáltuk Campolon

I. ábra.



x = anaemia perniciososa.
o = secunder anaemia ill. kontroll.

Krompecher

LACTORIZAN

tehéntej + rizsnyák + dextrin-maltose a normál csecsemő-áplálék gyors elkészítéséhez

OTI TERHÉRE SZABADON RENDELHETŐ!

TÁBLÁZAT.

	Név	Diagnosis	vvt.szám	Beadott inj.	Serum K-tartalom mg%							Közép- érték
					0h	12h	24h	36h	48h	60h	max. e- melk. %	
Controll egyének	N. J.	Uretero-lithiasis	4900000	Perpehar	19	23	24	22	19	16	21%	25.8%
	V. K-né	Hepatitis suba- cuta	4430000	Perpehar	28	32	30	30	—	—	14%	
	S. M.	Myocarditis chron.	4200000	Perpehar	22	24	25	24	23	—	13%	
	G. P.	Ulcus duodeni call.	5400000	Ventrepar	18	27.8	21	22	19.7	16.5	55%	
Üres contr.	T. F.	Egészséges	5000000	—	21.5	22.7	19.3	22.4	19.3	19.3	5.58%	
in j. K	M. R.	Egészséges	4800000	KCl 0.15 mol. oldat 17.5 cm	20.7	20	19.4	—	—	—	—	
Secunder anaemia	P. I.	Secunder anaemia	1950000	Perhepar	23.5	31	39.7	30	—	—	69%	57.5%
	Sz. Gy-né	Carcinoma axillae	3100000	Campolon	23.7	34	26	28	23	—	43%	
	P. K.	Secunder anaemia	3340000	Ventrepar	22	22	34.9	22.5	22.5	17	54%	
	M. S.	Ulcus ventr. melaena	300000	Perhepar	15.8	25.6	19.8	18.1	17.8	—	64%	
Anaemia perniciosa	ozv. F. A.-né	Anaemia perni- ciosa	1300000	Campolon	26.7	35	35	—	—	—	31%	21.7%
	K. K.-né	Anaemia perni- ciosa	700000	Perhepar	24	28.6	24	24	—	—	29%	
	M. F.	Anaemia perni- ciosa	1100000	Hepsol	14	16	13.7	15.8	17.1	15.2	22%	
	R. B.	Anaemia perni- ciosa	1200000	Hepsol	14	14.7	15.4	12.8	15.2	15.6	10%	
	Gy. M.	Anaemia perni- ciosa	1100000	Campolon	17.8	18.1	20.8	19.5	18.8	—	16.8%	

és Hepsol hatását a serum K tartalomra defibrinált vérben. Miután szobahőmérsékleten való állás közben a serum K értéke néhány óra múlva a controll kísérletekben is emelkedni kezd, a vizsgálatokat az első három órán belül kisebb időközökben végeztük. Ezen időben a májkivonat hatására a serum K semmi lényegesebb változást nem mutatott.

Erdemesnek tartjuk kiemelni, hogy a serum K változása vizsgálataink szerint egy nap alatt játszódik le, 12—24 óra múlva találjuk a legmagasabb értékeket és 36—48 óra múlva a vizsgált egyének serum K tartalma a normális értékre tér vissza. A májinjectióknak ez a hatása tehát jóval hamarabb játszódik le, mint a reticulocyta-krisis. Munkahypotesisünk értelmében feltételezzük, hogy a májkivonat olyan anyagot tartalmaznak, amelyek a keringésben lévő vörösvértestek érési folyamatát gyorsítják, aminek következtében azok K-tartalmuk egy részét leadják. Ez a folyamat normális és secunder anaemiás betegek vérében játszódik le. Az anaemia perniciosa esetek serum K-tartalmának májinjectio hatására történő emelkedése az igen alacsony vörösvértestszám ellenére is nagyon kicsi, mint az az alábbi ábrán, amelyen az anaemia perniciosa esetek külön állóan helyezkednek el, világosan kitűnik. A görbén jól látható, hogy minél

intenzívebb a vörösvértest regeneratio, illetve minél nagyobb fokú az anaemia, annál nagyobb a serum K-tartalom emelkedése. Nyilvánvaló azonban, hogy ebből a szempontból az anaemia perniciosa keringő vértestjei alapvetően különböznek a secunder anaemiások épnek mondható vörösvérsejtjeitől. Ezek a jellegzetes különbségek normális és anaemiás vérek esetén valószínűtlennek teszik azt a lehetőséget, hogy a serum K felszaporodása a szövetek, nem pedig a vörösvértestek rovására történik. A vörösvértestek K-tartalmának változását technikai nehézségek miatt nem tudtuk megvizsgálni.

Összefoglalás: Májinjectio hatására a serum K értéke anaemiás és ép vérrendszerű egyéneknek is emelkedést mutat. Ez az emelkedés, valószínűleg, a májkivonatban lévő, vörösvértestérést gyorsító, ennek következtében K kivándorlást létrehozó factor hatására jön létre. Anaemia perniciosa betegekben ez a hatás nem, vagy csak igen kis mértékben jön létre.

Straub F. Bruno dr. egyetemi tanár úrnak ezúton is köszönetet mondunk munkánk folyamán adott tanácsaiért.

IRODALOM: 1. *Henriques, Orskov*: Scand. Arch. Physiol. 74. 63. 1936. — 2. *Albers*: Kolloide, Elektrolyte und Hormone. Leipzig, 1943. 108—126.

ORVOSOK LAPJA

ORVOSI HETILAP

NÉPEGÉSZSÉGÜGY



TARTALOMJEGYZÉK

ORVOSOK LAPJA (IV. évf. 17. sz.)

Horányi Mihály dr.: A vérzékenység pathogenesise és gyógyítása	545
Szüts Gyula dr.: A szervneurosisokról	549
Zerkovitz András dr.: A curare klinikai alkalmazása	554
Puder Sándor dr.: Mellkaskali tüdőszérv	558
Major György dr.: Méhlepény leválását elősegítő újabb eljárás	560
Burg Ete dr.: Egyszerű eszköz a Douglas tasak és méhfüggelék kémiai szűréséhez	561
Árvay Sándor dr.: Idiopathiás méhkifordulás ritka esete	562
Prikkel Andor dr.: Glomus tumor érdekes esete	564
Szabó Miklós dr.: Deconponált csecsemők kezelése methylthiouracyllal	566
Miskolczy-Fodor Ferenc dr.: Retrogad arcából átöblítés a csontos fal folytonossági hiányainál	567
Bruzsa Béla dr.: Idegentest okozta bélátfűródás ritkább esetei	568
Levelek a szerkesztőhöz (Az UCKO-reactióról. — A légzési gyakorlatokról. — Az orvostudomány 1848-ban)	571

Előadások, ülések	572
Beszámolók, jegyzőkönyvek (Szakszervezet Buda-Északi Csoport. — Rheuma, fürdőo., fizikoth. Szcs.)	574
Hírek	575
Pályázatok, üres állások	576
Apróhirdetések	576

ORVOSI HETILAP (LXXXIX. évf. 6. sz.)

Fodor Imre dr., Kunos István dr. és Szőke Irén dr.: A mellkasi elvezetések jelentősége a szívizom megbetegedéseiben	81
Csorba Antal dr.: Laurence-Moon-Biedl-kór három esete	85
Molnár Jenő dr. és Zádor László dr.: A penicillin hatása a spermiumokra és a spermatogenesisre	88
Borbély Ferenc dr. és Sellei Camillo dr.: Kísérleti vizsgálatok a trinitrotoluol által okozott anaemiáról	92
Simkovics Gusztáv dr. és Korossy Sándor dr.: Penicillin és bactericid anyagok synergismusa	94

1948. ÁPRILIS 25.

Előfizetési díj: Egy óra 22.— forint. Negyedévre 60.— forint. Egyes szám ára: 5.— forint.
A Magyar Orvosok Szabad Szakszervezetének tagjai mentesek az előfizetési díj leróvásától.

LUPUS VULGARIS GYÓGYSZERES kezelésére:

VITAPLEX „D” FORTE TABLETTA-CHINOIN

(1 tabletta 1.25 mg = 50.000 I. E. kristályos D₂-vitamin)

20 drag. tabletta eredeti csomagolásban

CHINOIN - UJPEST

DERMOSALVAN



INTRAVÉNÁS CALCIUMTHIOSULFAT MÉREGTELENÍTÉSRE, GYULLADÁSOK, ANAPHYLAXIÁK, BÓRBAJOK GYÓGYÍTÁSÁRA

SZÉRUMOK, DIAGNOSTIKUMOK,
TUBERCULIN, SEROTYP
vércsoport meghatározó

VAKCINÁK: Himlő, tifusz, kolera, pertussis, polysan, opsodermin, opsogon, neurolysin polymycin és trichosan

VÉDŐOLTÓANYAGOK

VÖRHENY ellen: Scarlaphylax (3 oltás)

DIFTÉRIA ellen: anatoxin csapadék (1 oltás) anatoxin szűret (3 oltás)

PHYLAXIA SZÉRUMTERMELŐ R. T. BUDAPEST
VII., Rottenbiller-utca 26. ☆ Telefon: 425-730, 424-533

ORVOSI HETILAP

ALAPITOTTA: MARKUSOVSKY LAJOS 1857-BEN

A V. K. MINISZTERIUM MEGBIZÁSÁBÓL KIADJA A MAGYAR ORVOSOK SZABAD SZAKSZERVEZETE

LXXXIX. ÉVFOLYAM 6. SZÁM. 1948. ÁPRILIS 25.

Főszerkesztők: Horányi Béla dr. és Rusznyák István dr. Társszerkesztő: Faragó Ferenc dr.

Főmunkatárs: Milkó Vilmos dr.

Felelős szerkesztő: Trencsényi Tibor dr. Segédszerkesztő: Fazekas Lajos dr. Felelős kiadó: Ákos Károly dr.

Szerkesztőség: Budapest, V., Nádor-utca 32. I. Tel.: 121-804. Kiadóhivatal: V., Nádor-utca 26. V. Tel.: 127-752

A Szent János kórház II. belosztályáról. (Főorvos: Fodor Imre dr. egyet. magántanár.)

A mellkasi elvezetések jelentősége a szívizom megbetegedéseiben

Írták: FODOR IMRE dr., KUNOS ISTVÁN dr. és SZŐKE IRÉN dr.

A jelenlegi tanulmány 120 olyan szívbetegre vonatkozik, akiknek szívpanaszai szükségessé tették az Ekg felvételt és akiknél a perifériás elvezetés mellett mellkasi elvezetést is végeztünk.

Feltett kérdésünk annak megállapítása volt, hogy vajon a mellkasi elvezetések, összevetve a perifériás elvezetéssel, adnak-e új értékelési lehetőséget? Vannak-e olyan esetek s hány százalékban, amelyeknél a végtagelvezetés normális volta mellett a mellkasi elvezetés többet mond, főképpen arra vonatkozóan, hogy a megbetegedés túlsúlya a jobb vagy a bal kamrát illeti-e? Ezek voltak vizsgálati szempontjaink.

A mellkasi elvezetésre vonatkozó munkálataikat 1930—32-ben Wilson és munkatársai, továbbá Wolferth és Wood, majd Groedel indították meg. Holzmann könyve ezen vizsgálatok s saját munkássága alapján foglalja össze a mellkasi elvezetések theoretikus és praktikus jelentőségét. Szerinte a cél az elektromos jelenségeknek mélységi dimenzióban való kivizsgálása. Lewis állatkísérletei adtak erre alapot s ezekből tudjuk, hogyha egy elektródot a szív felületére és egyet attól távol helyezünk el, az első a differens elektród, a keletkező kép szempontjából a lényeges, a másik indifferens, a keletkező kép szempontjából közömbös elektród, melyet a szívtávolban bárhol elhelyezhetünk.

A differens elektród tehát az alatta levő szívrészletről ad karakterisztikus képet; ez a kép azonban nemcsak a szívről, hanem a környező mellkasfalról is levezethető. A jobb kamra nagy kiterjedésben van a mellkasfallal kapcsolatban, míg a bal csak a szívcsúcs környékével kerül érintkezésbe a mellkasfallal s ebben az elhelyezkedésben van megadva a lehetőség, hogy a jobb és bal kamra ingerületi állapotait és ezeknek időbeli viszonyait külön-külön tanulmányozhassuk.

Groedel és Koch vizsgálatai megállapították, hogy a sternum jobb és bal szélén, továbbá a mellkasfalán a szegycsonttól jobbra nyert »partialis Ekg« a jobbszívfél; a szívcsúcs külső szélén s attól balra kapott Ekg pedig a balszív potenciáljára vezethető vissza.

Különböző szerzők az elvezetésnek más és más kombinációját használták és így, bár az indifferens elektródok módosító hatása nem nagy, a nyert képek mégsem adtak összehasonlításra alkalmas alapot.

Mi hosszás kísérletezés után az amerikai és angliai »Heart Association« által 1938-ban standardizált metodikát találtuk a legkifejezőbbnek.

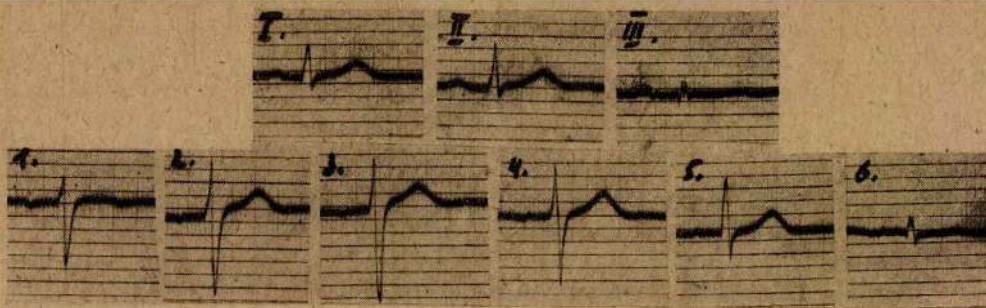
Ennél a módszernek a differens elektródok helye a következő:

1. IV. bordaközben a szegycsont jobb szélé
2. IV. „ „ bal szélé
3. V. „ „ 2. és 4. elv. közt középen
4. V. „ „ bal medioclav. vonalban
5. V. „ „ bal mellső hónaljvonallal
6. V. „ „ bal középső „

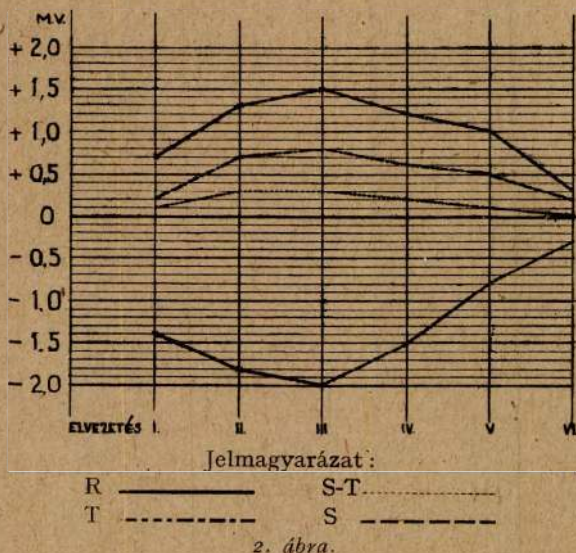
A bal láb elektródja a differens elektród, az indifferens pedig a bal karé, amelyet a bal lábra helyezünk. A galvanometer kapcsolása a III. elvezetés szerint történik. Amerikai szerzők indifferens polusnak a Wilson elektródot is használják, mely a három végtagelvezetést 5000 Ohm ellenállás közbekapcsolásával közös polussá egyesíti. Kimutatták, hogy ennek a potenciálja, tehát unipoláris elvezetésnek számít. Az összehasonlító vizsgálatok szerint a Wilson elektród is lényegileg a fenti elvezetésekkel azonos eredményt ad, úgyhogy ennek alkalmazásától nyugodtan eltekinthetünk.

Az első három elvezetés a jobb kamráról, a második három a bal kamráról tájékoztat.

Ezen elvezetési mód mellett normális körülmények közt (1. ábra) a főlegzés a jobbszívfél



1. ábra.



2. ábra.

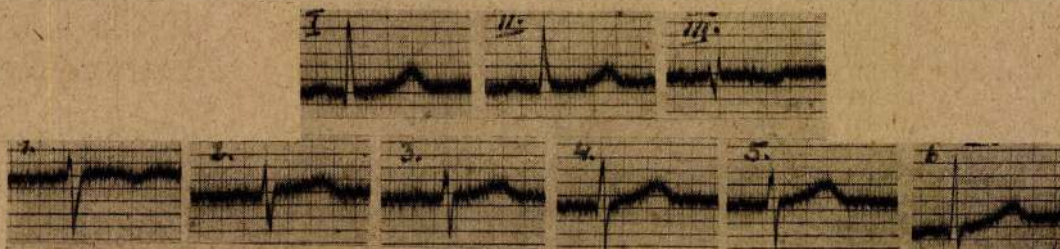
Ekg-ban főleg lefelé, a balszívfelében fölfelé irányul. Az S—T szakasz az izoelektromos vonalban fut, néha kissé emelt, de sohasem süllyedt. A T hullám kevés kivétellel mindig felfelé irányul.

Természetesen, az összehasonlítási alapot csak nagyszámú esetből megállapított normális mellkasi kép adhatja meg. 50 egészséges ember görbéinek grafikonszerű ábrázolásából és annak analizéséből kitűnik (2. ábra) :

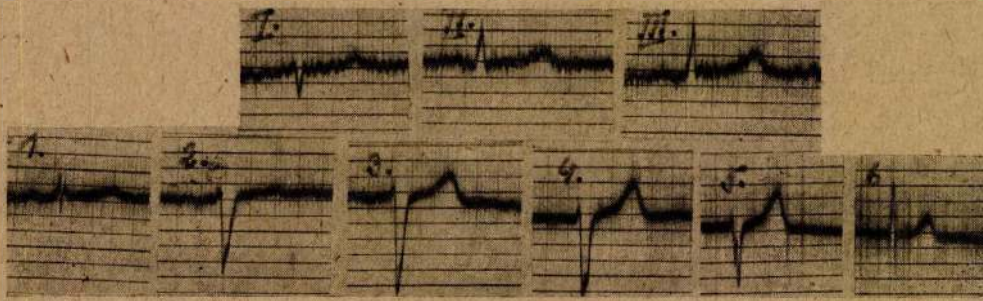
Az R és a T hullám az 1. elv.-től a 3-ig fokozatosan nő, majd azután lassú tempóban csökken. Az S—T szakasz az első három elv.-ben lassan emelkedik, majd a 4-től kezdve az izoelektromos vonalban fut. Az S az 1. elv.-ben mély, a 3-ban éri el a maximumát, majd fokozatosan csökkenve, a 6. elv.-ben egész kicsinnyé válik.

A szív helyzetváltozása a körlevezetésben is megnyilvánul. Balrahelyezett szívnél (3. ábra) az R baloldalt, főleg a 6. elv.-ben magas, ugyanott az S kicsiny vagy teljesen hiányzik; jobboldalt viszont alacsony az R, míg az S csipke mély. Pathológiás balszívféltúlsúly esetén az S—T szakasz baloldalt süllyedésre, a T ellapulásra, jobboldalt viszont emelkedésre hajlamos.

Jobbszívféltúlsúlynál, meredek állású szívnél (4. ábra) az R-k végig alacsonyak, az 1. és 3. elv.-ben hiányozhatnak és csak az 5. és 6. elv.-ben válnak kissé magasabbá. Az S az 1.



3. ábra.



4. ábra.

elv.-ben kicsi, fokozatosan nő, legnagyobb a 3. és 4.-ben, majd megint kisebbedik. Pathológiás esetben a T_r alacsony vagy negatív, az S—T_r süllyedésre hajlamos.

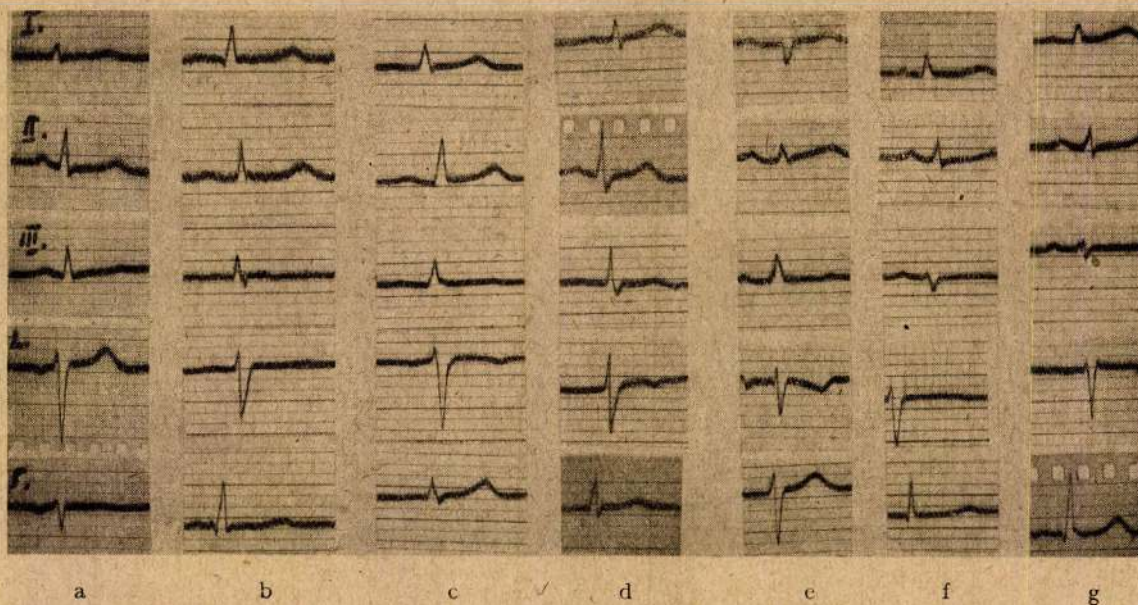
A körlevezetések közül két elvezetés használata gyakorlatilag elegendő akkor, amikor diffúz szív-izom megbetegedés megítéléséről van szó, míg a szívinfarktus topográfiai meghatározására — amiről most nem akarunk szólni — a körlevezetés egyéb helyeiről készült felvétel is szükséges.

A két levezetés, ami gyakorlatilag szóbajön, a 2. és 5. számú. Hogy miért éppen ezek, ez az 1. sz. ábrából kitűnik. A jobb kamrára jellegzetes elvezetések közül ugyanis az 1. elv.-nél a T hullám fiziológias körülmények között is lapos, sőt, negatív is lehet és így a pathológiás változásokat nehezebben tudjuk megítélni; a 3.

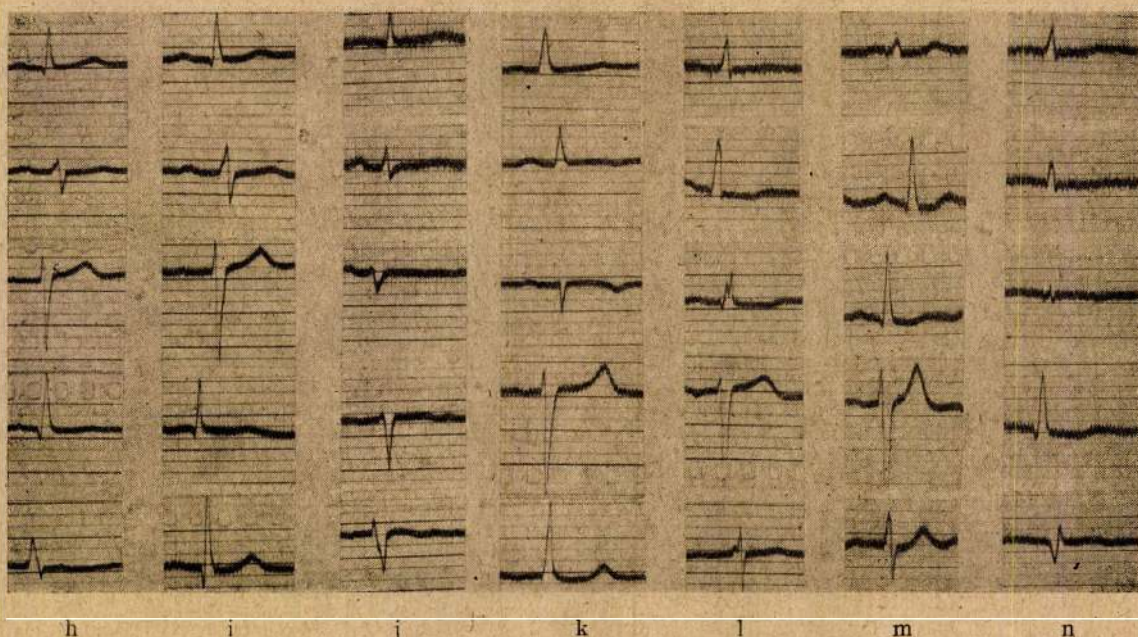
elv.-ben pedig a balszívfélre jellemző R kezd már kifejezettebbé válni s így a *jobbszívfélre legkarakterisztikusabb a 2. sz. elv. képe*. A balszívfélnél pedig a 4. elv.-ben még a jobbszívfélre jellegzetes mély S dominál, míg a 6. elv.-ben a T hullám alacsony volta nehezíti meg a kóros elváltozás megítélését s így az 5. elv. a *leghasználhatóbb*.

Eseteink csoportosításánál kiderült, hogy 120 szívbetegnél készült felvétel közül 33 esetben a mellkasi felvétel nem fedte teljesen a perifériás Ekg eredményét s a pathológiás folyamat pontosabb lokalizációját tette lehetővé.

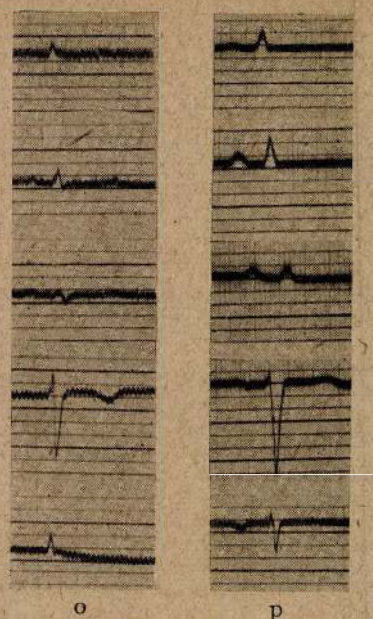
Az első csoportba soroltuk azokat az eseteket, amelyekben a perifériás Ekg kóros elváltozást nem mutatott s csak a mellkasi elv. derítette ki a balszívfélre szorító lappangó folyamatot. Ezen csoportba 4 eset tartozott. Illusztrálásul



5. ábra.



5. ábra. (folyt.)



5. ábra. (folyt.)

egy esetet közlünk (5a. ábra). A felső három kép a periferiás elv.-t 'a következő kettő pedig a 2. és 5. mellkasi elvezetést mutatja.

a) T. Gy. né 40 éves, lueses infekción esett át. Régebben paroxysmusos tachycardiás rohamai voltak, melyek hónapok óta nem jelentkeztek. Osztályunkon pneumoniával állott kezelés alatt. A mellkasi elv. határozott balszívfél laesióra mutat.

A második csoportba soroltuk azokat az eseteket, amelyekben a perifériás elv. ép volta mellett látens jobb kamra megbetegedést lehetett kimutatni. Ilyen esetünk 15 volt illusztrálásul 6 példát mutatunk be (b.—g.-ig).

b) O. S. 50 é., myxoedémás beteg. —12% az alapanyagcsere, cardiális klinikai elváltozás nincs.

c), d) K. F. 30 é., és Zs. I. 37 é., mindketten hadifogságból hazatérve oedemabetegeken mentek át. Jelenleg panaszaikat csak gyors fáradékonyság képezi.

e) H. V. 12 é. lány, többszöri tonsillitis kapcsán fellépő endocarditis, kialakuló stenosis ostii ven. sin.

f) Cs. Gy. né 43 é., anaemia és diab. mell.-ben szenved. Anginás fájdalmak, gyors kifulladás. A szívről normális fizikális és röntgenlelet.

g) N. O. 38 é., többször ismétlődő polyarthrit. A klinikai vizsgálat halk systolés zörejen kívül más eltérést nem tudott megállapítani.

Következő harmadik csoportunkban (5 eset) a perifériás elvezetés nem mutatott kóros folyamatra vagy legfeljebb annak gyanúját keltette fel, a mellkasi elvezetés azonban kétoldali diffúz folyamatot árult el. (h., i., j.)

h) Sz. A. 26 éves, hadifogságból hazatérve oedemabetegebben, hypovitaminózissal szenved. Mérsékelt hypertonia, balszívmegegyesülés.

i) ugyanezen beteg. Vitamin és vizelethajtó kezelés után állapota javult.

j) D. E. né 50 é., myoma uteri, hónapok óta fáradékonyság, fulladás.

Negyedik csoportunknál (négy eset) viszont a mellkasi elvezetés mutatott normális viszonyokat és a perifériás elv. vallott myocardium laesióra (k., l.).

k) H. D. 30 é., 1932-ben a Korányi klinikán endocarditise zajlott le, mely aortainsufficienciához vezetett. 1940-ben bakteriologiailag igazolt endocarditis lenta, sulfamid kezelésre s 9 vértransfúzióra gyógyult. 1944-ben katonai szolgálatra vonult be, fogságba került, ott vérhasban, kiütéses typhusban, továbbá izületi gyulladásban szenvedett. 1947 jún.-ban tüdőemboliával és az art. dors. pedis thromboziséval került osztályunkra. Streptococcus viridans tenyésztett ki véréből. Erőteljes penicillin kezelés után panaszmentes lett. Jelenleg teljesen jó cardiális állapot.

l) D. J. 57 é., hypertonia, cardiosclerózis.

Ötödik csoportba soroljuk azokat a képeket, amelyeknél:

1. A mellkasi elvezetés igen magas T hulláma — eltekintve a szívinfarktus magas T-jétől — utal kóros állapotra. Idevonatkozó 2 esetünk-ből egyet közlünk (m).

m) Sch. Ö. né 70 é., emphysema pulm.-ban, arteriosclerosisban szenved. A süllyedt S—T a II. és III. elv.-ben; a mellkasi elv.-ben pedig a jobbszívfél magas T-je bizonyítja a jobb coronariaág insufficienciáját.

2. Q kifejlődése vagy kiszélesedése a mellkasi elv.-ben szintén myocardium megbetegedést jelent (n).

n) Sz. M. né 59 é., évek óta fennálló hypertonia, arrythmia perpetua. Mindkét irányban nagy szív. Systolés zöreje, p. m. az aorta felett.

3. A kilengések amplitudójának kicsiny volta, a low voltage sokszor csak a végtagelvezetésben nyilvánul meg, a mellkasiban nem. Ennek az ú. n. perifériás low voltage-nak magyarázata az, hogy a vektorok sagittálisan helyezkednek el. Különösen nagy szíveknél, cor bovinumnál találkozunk e jelenséggel, mikor a szív főleg a mély dimenzióban nagyobbodott meg (o., p.).

o) Dr. P. S. né 50 é., kétoldali mammaműtét után fellépő carcinosis peritonei. Arteriosclerosis.

p) M. S. 38 é., insuff. et sten. ostii ven. sin. Bicuspidális configuratiójú, erősen megnagyobbodott szív, balra csaknem eléri a mellkasfalat, jobbra másfél-ujjnyival nagyobb. Duzzadt máj, oedema.

Ezen rövid áttekintéssel a mellkaselvezetés fontosságára akartunk rámutatni. Megállapításunk szerint az eseteknek kb. egynegyed részében a mellkasi elvezetés többet mond, mint a perifériás s a myocardium elváltozások pontosabb lokalizációjára enged következtetni. Miután a perifériás elvezetés extracardiális tényezőknek, a szív rendellenes elhelyezkedésének is inkább függvénye, mint a körlevezetés, ennél fogva kétes esetekben ez utóbbi a bizonyítóbó.

IRODALOM: Wilson: Am. Heart. J. 27, 19, 1944. — Wolferth és Wood: Am. Heart J. 20, 13, 1940. — Groedel: Das Extremitäten, Thorax und Partial Ekg des Menschen. Dresden u. Leipzig 1934. — Groedel és Koch: Z. f. Kreislaufforsch. 23, 1933. — Holzmann: Arch. f. Kreislaufforsch. 1, 2, 1937. — Holzmann: Klin. Elektrokardiographie Zürich 1945. — Kisch: Cardiologia 1/2, 1947. — Merényi: Orvosok Lapja 1947, 37.

Nitroglycerin légmentesen elzárt gelatin capsulákban

GLYNITRAT „SPOLIO“

Hatása állandó és rögtönös

A budapesti Tudományegyetem elme- és idegkórtani klinikájáról
(Igazgató: Horányi Béla dr. egyet. ny. r. tanár)

Laurence-Moon-Biedl-kór három esete*

Irta: CSORBA ANTAL dr.

1864-ben Höring, 1866-ban Laurence és Moon egy sajátos tünetegyüttest ismertettek, mely csak e század huszas éveinek elején került Bardet és Biedl munkái nyomán az érdeklődés előterébe. A szindróma összetevői: degeneratio pigmentosa retinae, dystrophia adiposogenitalis, oligophrenia és a csontrendszer fejlődési zavara, túlnyomórészt polydactylia. E tünetekhez még egy igen fontos kritérium járul: a familiaritas. A szindróma tehát öröklési szempontból teljesen önálló kóros jellegcsoportok együtteséből épül fel. A retinitis pigmentosa, dystrophia adiposogenitalis, továbbá a polydactylia független heredo-



1. sz. ábra.

familiaris egységek s combinatív jelentkezésüket még sajátosabbá teszi az a körülmény, hogy az első két jelleg recessive öröklődő, ectodermális eredetű, az utóbbi dominánsan öröklődő mesodermális eredetű anomália.

A világirodalomban közölt esetek száma 1946-ig bezárólag meghaladja a 200-at, azonban ennek jelentékeny hányada incomplete forma. Nálunk Biró, Bartha, Boros, Goldberger, a közelmúltban Remenár és Greiner foglalkoztak a kór-
képpel.

Az alábbi 3 eset öröklési és tünettani vonatkozásainál fogva is figyelemreméltó.

Három testvér: A. M. 21 éves leány, A. J. 18 éves és A. I. 7 éves fiú, földműves gyermekei, f. év január 21-én jelentkeztek felvételre a klinikán. Az I. sz. szemészeti klinika ambulanciája utasította őket hozzánk. A kórrajzok rövid kivonata:

* Az Orvosszakszervezet Ideg-, Elme- és Lélektani Szakcsoportjában 1948. III. 4-én tartott bemutatás.

A. M. jobbkezén és jobblábán 6 ujjal született. 16 hónapos korában kezdett járni, 2 éves korában beszélni. 7—13 éves koráig járt elemi iskolába, előmenetele azonban olyan gyenge volt, hogy mindvégig a második osztályban maradt. Látása kora gyermekkor óta gyenge. Mindig kövér volt. Menstruatio 16 év után jelentkezett, azóta rendes. Egyedüli panasza a látás-
gyengeség. — Status: 144 cm. magas, 68 kg. súlyú, 21 éves korhoz képest feltűnően alacsonytermetű kövér nő. Az elhízás a törzsön, csípőkön és a végtagok proximális részén a legkifejezettebb. A jobb V. ujj metacarpophalangealis ízületének magasságában az ulnaris szélén kb. babnyi szemölcszerű képlet (a baba által születéskor eltávolított VI. ujj maradványa). Pedes plani, genua valga. A jobb lábon az V. metatarsus fejecsen 2 egymással V-alakot képező ujj ízesül. (2. kép). Végtagcsontok vaskosak, akrocyanosis. A koponya brachy-, mérsékelt oxyccephal. Hónaljszörzet hiányzik, pubesszörzet kissé gyéresebb. Külső nemi részek kisebbek, mint a teljes fejlettségnek megfelelően. Tensio: 120/70 hg/mm Fundusokon degeneratio pigmentosa (typus centralis) retinae. J. o. fényreactio minimalis b. o. valamivel nagyobb kiterésű, alkalmazkodási reactio nem vizsgálható. Oldalra, valamint fel- és lefelé tekintéskor a fixatio hiánya ill. amblyopia miatt durvahullámú oscillatoros szemrezgés. Szemmozgások szabadok. V—XII. agyidegek épek. Reflexkör ép. Csekélyfokú hypotonia. Járás nehézkes, kissé medvejárásra emlékeztető. Alternálómozgások testszerte kissé ügyetlenek. Sensibilitas ép. Intelligentiakor Binet-Simon sze-



2. sz. ábra.

rint 9 $\frac{2}{5}$ év. — Laboratoriumi vizsgálatok: Wa. R. neg. Vvs: 4,100.000. Fvs: 5.000. Segm.: 68. Eo: 4. Ba.: 1. Mo.: 5. Ly.: 22%. Serumában Ca: 11.4. K: 19.8. P: 4.0. Kreatinin: 1.8. kreatinin+kreatin: 5.4. Cholesterin: 176 mg%. Cukorterhelés, adrenalin, pilocarpin, atropin próbák, Volhard próba értékelhető eltérést nem mutatnak. — Oldalirányú koponyafelvétel kicsiny és zárt sellán kívül kórosat nem mutat. — Anyagcsere: —8%.

A. J. mind a négy végtagján 6 ujjal született. Kórelőzményi adatai a nővérével azonosak. — Status: 156 cm magas, 63 kg súlyú alacsony termetű, kövér, beteg. Froechli-féle zsírpárnaelosztás. Arc-, hónaljszörzet hiányzik, fanszörzet feminin típusú. Külső genitaliák a korhoz képest mérsékelt hypoplasziások. Mind a négy végtagon az V. ujj tövének ulnaris szélén a műtét után eltávolított VI. ujj helyének megfelelően dudor észlelhető. Vaskos alszárak, rövid, széles láb. Akrocyanosis. Alacsony, szűk homlok. Brachy-, + mérsékelt oxyccephalia. Mérsékelt mikrogathia. Tensio: 130/90 hg/mm. Fundusokon a nővérével teljesen azonos lelet. Kerek, egyenlő pupillák. Mko. renyhe fényreactio. Állandó, ingarhythmusu amblyopiás nystagmus. Egyéb-ként agyidegek épek. Reflexkör ép. Mérsékelt hypotonia. Nehézkes, esetlen járás. Ügyetlenebb alternáló mozgások. Sensibilitas intact. Intelligentiakor B.—S. sz. rint —8 $\frac{2}{5}$ év. Laboratoriumi vizsgálatok: Wa. R.

neg. Vvs: 5,300,000, fvs: 5200, pálcika: 4, Segm.: 64, Eo: 2, Mono: 2, Ly: 28%. Serumában Ca: 12, K: 18, P: 3,8, kreatinin: 1,2, kreatinin+kreatin: 5, cholesterin: 185 mg%. Cukorterhelés, vegetatív próbák, Volhard-próba negatívok. Alapanyagcsere: -11%. Oldalnézeti koponyafelvétel kisebb sellán kívül kórosat nem mutat.

A. I. jobbkezen és mindkét lábán 6 ujjal született. Másfél éves korban tanult járni, hároméves kora óta — selypesen — beszél. Születése óta gyenge a látása, kivált estefelé igen rosszul lát. (E panasz testvéreinél is fennáll.) Szülei iskolába még nem iratták hibás beszéde és értelmi visszamaradottsága miatt. — Status: 116 cm magas, 25 kg súlyú fiúgyermek. Zsírpnaceloszás mint testvéreinél. A jobbkez ultraris szélén az eltávolított VI. ujj helyén dudor. Mindkét lábon hexadactylia, a metatarsuscsontok tengelye feltűnően befelé-előrefelé görbült: metatarsus varus cong. (3. kép.). Genitáliák:



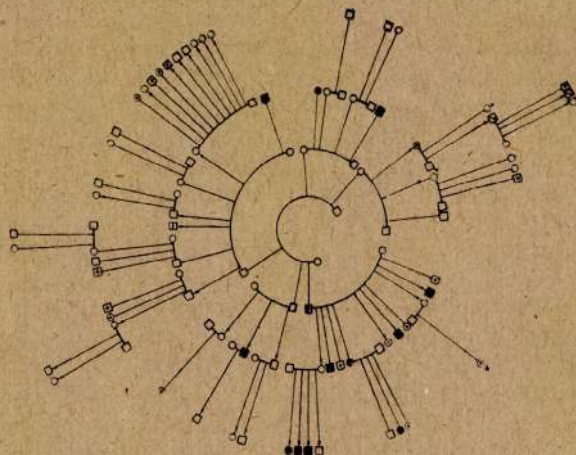
3. sz. ábra.

Penis mintegy 2 cm hosszú, bal here kb. borsónyi, jobb nem tapintható. Koponya mint testvéreinél. Elálló, nagy fülek. Tensio: 105/75 hgmm Mko. nagyobbfokú hypermetropiás astigmia. Feltűnő, hogy késő délután vagy gyéren megvilágított helyiségben igen rosszul lát, nagyobb tárgyaknak nekimegy. Kerek, egyenlő pupillák. Fényreactio mko. kissé renyhébb. Convergentiahiány. Oldalratekintéskor durvahullán ú bulbus-nyugtalan-ság. Agyidegek, reflex-, motoroskör, sensibilitás mint testvéreinél. Beszéd erősen selypes, alig érthető. Intel-ligentiakor B. S. szerint 3 4/5 év. Laboratóriumi vizsgálá-tok kóros eltérést nem mutatnak. Koponyafelvétel kórosat nem mutat. (A szemészeti vizsgálatokat Bíró Imre dr. egyet. m. tanár végezte.)

Tünettani összefoglalás: Degeneratio pig-mentosa retinae teljes kifejlődött formája 2 eset-ben áll fenn, a 3.-nál hemeralopia, melyről tud-juk, hogy a fenti folyamat bevezető és kísérő tünete. Mindhárom esetben: fixatiós gyenge-ségen alapuló nystagmus, mint secundaer szem-tünet, továbbá dystrophia adiposogenitalis, oligo-phrenia 52, 46 ill. 54%-os intelligentiaquotienssel, polydactylia, mégpedig az I.-nél a jobbkézen és jobblábon, a II.-nél mind a négy végtagon, a III.-nál a jobbkézen és mindkét lábon, ugyan-itt még pes adductus. Egyéb végtag anomáliák: genu valgum, pedes plani, vaskosabb, kissé rövi-debb csöves csontok. Akrocyanosis, melyről ismer-etes, hogy a diencephalo-hypophysaer kórképek-nél nem ritka jelenség. A betegek testhossza a kornak megfelelő átlag alatt van; ez legkifeje-zettebb az I.-nél, legkevésbé a III.-nál. Mind-három betegnél rövidfejűség mérsékelt magas-sági irányú compensatióval. Víz, só, cukorház-tartás értékelhető zavara a fenti próbákkal nem volt kimutatható. Thermoregulatio rendben, poly-globulia, hypertonia nincs. Vegetatív próbák negatívok.

Az esetek öröklési viszonyait genealogiai táblázat szemlélteti, melynek összeállításában a

megszokott módszereket követtük. 23 személyt személyesen vizsgáltunk, a többiek adatait több rokontól nyert adatok összevetése alapján állítottuk fel.



Öröklési táblázat: Anyai ascendencia.

Jelmagyarázat: ■ teljes syndroma. ■ szemtünetek + oligophrenia + adipositas. ■ szemtünetek. ■ oligo-phrenia. ■ psychosis. ■ nagyothallás. ■ tbc. ■ malum Potti. ○ sterilitas. ■ csecsemőkórban meghalt. H hydrocephalus. D dadogás. P prostituált. X személyesen vizsgált egyén.

A gyermekek negyedik testvére, 4 éves fiú, teljesen ép, egészséges.

Apa viszonyainak megfelelő értelmi átlag-niveau alatti egyén, alkoholista. A család ügyeit saját bevallása szerint felesége irányítja. Apai nagyapa szintén alkoholista. Az apa első unoka-testvérsoraiban 20 egyén közül 2 elmebeteg, 1 gyengeelméjű, egyébként lényegesebb értéke-síthető familiaris terheltség nem mutatható ki.

Anyá középtermetű, sovány, egészséges, értel-mes nő. A fenti négy gyermek után két »üzög-ter esség«. 9 testvére közül 4 születés után el-halt. 1 nőtestvére születés óta gyengelátású, szemrengése van, mindig »kövérkés« volt (egyéb-ként mindegyik testvér sovány), ő volt a »leg-butább« a családban. (Sajnos, nem lehetett meg-vizsgálni, mert áttelepült Szlovákiába, de azt hiszem, a fenti adatok eléggé meggyőzőek, hogy egy abortiv Biedl-szindrómáról van szó.) Ennek 3 gyermeke született, közülük 1 születés után, 1 tbc.-ben 17. é. k.-ban meghalt, 1 él, egészséges. Az anya következő nőtestvére steril, egyébként egészséges. A köv. fítestvér 27 é. k.-ban tbc.-ben meghalt, dadogott. Másik fítestvér él, szin-tén tbc.-ben szenved. A harmadik nőtestvér egészséges, egy gyermeke hydrocephalussal szü-letett, születés után meghalt. Az anyai testvér-sor összes nőtagjainál az első menstruatio későn, 16 é. k. után jelentkezett.

Anyai nagyanyai ág terheltséget nem mutat.

Anyai nagyapánál gyermekkor óta gyenge-látás és szemrengés állott fenn. Sovány ember volt. Ő és két fítestvére alkoholisták voltak.

Anyai nagyapai másodunokatestvér sorokban 2 oligophrenia, 1 elmebeteg, 2 nagyothalló, 4

tuberculosis. Consanguinitas nem volt kimutatható.

Complete syndrome tehát csak a három probandusnál áll fenn. Egyik anyai nőtestvérnél abortív, incomplete kép, anyai nagyapánál csak szemtünetek. Az anya és nőtestvéreinek retardált menstruációját is mint a syndromával kapcsolatban álló jelleget értékelhetjük. Feltűnő még a maternalis testvérsorban két nőtestvér sterilizációja, valamint a csecsemőhalandóság. Eerre legutóbb *Remenár* is felhívta a figyelmet: egyik esetének anyai ágáról fenti okból az a hit volt elterjedve, hogy »meg van átkozva«. Több ilyen értelmű megfigyelés van, mintsem e jelenség elegendő tényezőkkel kielégítően magyarázható lehetne; számolnunk kell tehát esetleges sublethalis génhatás lehetőségével is.

Az irodalomban sincsen olyan eset, mely az ascendentianban teljes syndromát mutatna fel. Bogaert közöl részletes családfát, melynél — mint a mi esetünkben — a kórkép tünetei disszociált formában az anyai elődöknél megtalálhatók. Az egyes tünetek izolált önálló fellépését általában manifestációs ingadozásra vezetik vissza. Kétségtelen, a manifestációs ingadozás az intrafamiliarisan is nagyfokban variabilis polydactyliánál. Eerre egyébként a polydactylia irodalmában számos utalás van. Discordantiát is leírtak egy-egy ikreknél. A szerzők általában a gént igen labilisnak tartják. Érdekes, hogy a számos megfigyelés ellenére, mely az önálló polydactylia dominantiaja mellett szól, eseteinkben sem az apai, sem az anyai ascendentianban és oldalágakon nem mutatható ki.

Külön figyelmet érdemel a harmadik gyermeknél fellépett pes adductus, mely anomália egyébként, mint a syndrome többi tagjai, szintén önálló öröklődésű jelleg. E syndromában való részvétele új adat a csontvázanomáliák szempontjából.

Öröklésteóriai alapon a tünetegyüttes egymástól függetlenül mendelő egységek coincidentiaja eredményének alig tekinthető. Ennek kiszámítható matematikai valószínűsége rendkívül csekély (*Radner*) s mindenekelőtt ellene szól a többszörös intrafamiliaris előfordulás. *Cockayne* az ecto- és mesoderma anomáliáit 2 különböző gén mutációjára próbálja visszavezetni, melyek egymáshoz rendeltségét egyugyanazon chromosomán való helyzetük adná meg. *Macklin* szintén kettő, *Jenkins* és *Poncher* 3 különböző gént vesznek fel. Az eddigi öröklésszatisztikai kiértékelések szerint egyszerű monomer recessiv öröklésment látszik legvalószínűbbnek. *Panse* 61 eset alapján 24.6% morbiditást talált, mely a theoreticus 25% kitűnő megközelítése. Hasonló eredményre jutottak *Streiff* és *Zeltner*.

Ha a syndrome monomer meghatározottságát fogadjuk el, szükségessé válik a tünetcsoport homogenitásának igazolása. Érthető tehát a szerzők törekvése, hogy az egyes összetevőket közös pathologiai nevezőre hozzák.

A *Bardet* és *Biedl* által kidolgozott diencephalo-hypophysealis feltételezettség és a retina-

degeneratio kapcsolatba hozatalára három út is kínálkozott. Az endokrinológiai theoria *Zondek*, *Koehler* és *Jores* nyomán a degeneratio pigmentosát a hypophysis melanophor hormontermelésének zavarára próbálta visszavezetni. Ezt bizonyítani eddig nem sikerült. *Orsteen* a kapcsolatot anatómiai alapon magyarázta: szerinte közti-agylaesiók az opticusban feltételezett centrifugális rostokon át a retinában pigmentvándorlást váltathatnának ki. E felfogásokat nem támogatja a tapasztalat, mely szerint a pigmentmegjelenés nem specifikus folyamat, minden egyéb retinaatrophiánál is megfigyelhető. *Velhagen* pl. hangsúlyozza, hogy a primaer szemtünet a retina degeneratioja s ehhez secundaer módon csatlakozik a pigmentkivándorlás. A harmadik theoria a szem, ill. retina és a diencephalon fejlődéstani egységére épül. A látóhártya nem egyéb, mint a diencephalon előrehelyezett részlete, tehát közös részvételük endogén körfolyamatban minden további nélkül érthető. A szellemi retardatio és a diencephalon csökkentértékűsége közti correlatio sem szorul közelebbi magyarázatra, kivált, ha a köztiagynak vitális ösztönstrukturáival az agyvelő dinamikájában elfoglalt centrális helyzetére gondolunk. Annál nagyobb nehézséget jelent a csontvázanomáliáknak a kórképbe való beillesztése olyannyira, hogy több szerző e tünetnek a fentiekkel való egyenértékűségét tagadásba vette s csak accessoros leletnek nyilvánította. Ennek az álláspontnak a tarthatatlansága rögtön szembeüt, ha *Hanhart* utalása nyomán a hyperdactylia 50%-on felüli előfordulási gyakoriságát figyelembe vesszük.

Egyes öröklési és fejlődéstani kísérletes vizsgálatok is a homogen eredet mellett szólnak. *Spemann* még 1917-ben coördinált szem- és végtagfejlődési zavarokról számolt be békánál a diencephalontelep embryonalis szakban végzett részleges kiirtása után. 1924-ben *Little* és *Bagg* röntgensugarakkal előidézett mutatio által egeren öröklődő szem-végtaganomáliákat hoztak létre. Ezek szoros kapcsolatát bizonyította az a tény, hogy továbbtenyésztéssel oly vonalat selectálni, melyben végtaganomáliák szemtünet nélkül jelentkeztek volna, nem sikerült. — Itt említeném meg *Aschner* és *Engelmann* 1928-ban közölt esetét, ahol az anya röntgenasszistensnő volt. Terheltség nem volt kimutatható. Az analogia az eset és a kísérletes röntgenmutatio között kézenfekvő.

Egységes genesis mellett foglal állást *Panse*. Ő egy génmeghatározott organisatoros mezőt tételez fel a diencephalonban, melynek működés-zavara volna a syndrome közös oka.

A *Lawrence—Moon—Biedl* syndrome kórbonctani lényegéről ismereteink még hiányosak. 1946-ig 6 sectió s lelet került ismertetésre. *Bogaert* és *Borremans* symmetricus frontalis hyperostosis találtak, a hypophysis normális volt. A hypophysis-nyélben részleges hyalinisált magfosztott keskeny sávokat láttak, melyeket ők sem tartottak biztosan pathológiásnak. A diencephalonból seriát nem, csupán néhány metszetet készí-

tettek, melyek ép structurát mutattak. *Griffiths* eosinophil-sejtben szegény hypophysist talált. A chiasmától a mesencephalonig készített sorozatmetszetekben structuralis eltérés haematoxylin-eosinnal nem volt kimutatható. Speciális festéseket nem alkalmaztak. *Riggs* 2 esetében a cortexben és az agytörzsben fejlődési visszamaradottság jeleit, a hypothalamust ellátó erek mediájában congenitalis defectusokat észlelt. *Anderson* esetében a hypophysis elülső lebenyében 42% basophil, 36% eosinophil és csak 22% chromophob sejt volt kimutatható.

Diagnosticai nehézségről a kórképnél alig lehet szó. Az idiotia familiaris amaurotica *Spielmeier*—*Vogt*-féle juvenilis formájától való elkülönítése mindenestre ophthalmologiaiailag nem lehetséges, itt a dystrophia adiposogenitalison és a polydactylián kívül a *Biedl*-syndroma lassú, születéstől kezdődő fokozatos kifejlődése döntő. A *Cushing* és *Froehlich*-kórtól a szem- és csontváz-anomáliák, az *Apert*-féle akrocephalopolysyndactyliától a szemtünetek és a dystrophia adiposogenitalis különítik el.

Ami a terapiát illeti, a szemtünetek, melyek a paciensek főpanaszát képezik, sajnos, befolyásolhatatlanok, csupán az adipositas és a hypogeni-

talismus befolyásolható pajzsmirigy-, ill. gonadotrop hormonkészítményekkel. Az utóbbi alkalmazásánál óvatosságra int *Mogensen* egyik esete, ahol a hormonális kezelés egy 7 éves gyermeknél korai sexualis fejlődést indított el.

IRODALOM. *Anderson*: J. Clin. Endocrin. 1, 905 (1941). — *Aschner—Engelmann*: Konstitutionspath. i. d. Orthopädie. Wien—Berlin. 1928. — *Bagg*: J. Anat. 43, 167 (1929). — *Bardet*: These de Paris 1920. — *Biedl—Raab*: D. med. Wschr. 1922. II. 1630. — *Biró*: Ann. d'ocul. 176, 293 (1939). — *Bogaert*: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst.-lehre 21, 314 (1938). — *Bogaert—Borremans*: Ann. de Méd. 39, 54 (1936). — *Boros*: Bpesti Orv. Ujság 39, 63 (1941). — *Cockayne—Krestin—Sorsby*: Quart. J. Med. N. S. 4, 93 (1935). — *Garcin—Man—Piquet*: Rev. neur. 77, 269 (1945). — *Griffiths*: J. of Neur. 1, 1 (1938). — *Hanhart*: Hdb. d. Erbbiol. IV. 696 (1940). — *Möring*: Klin. Mbl. Augenheilk. 2, 233 (1864). — *Jenkins—Poncher*: Am. J. Dis. Child. 50, 178 (1935). — *Jores*: Hdb. d. Neur. XV. 364. — *Laurence—Moon*: Ophthalm. Rev. 2 (1866). — *Macklin*: J. Hered. 1936. 3. — *Mogensen*: Nord. Med. 1941. 1437. — *Ornsteen*: J. Am. Sci. 433, 2, 256 (1929). — *Panse*: Zschr. f. Neur. 160, 1 (1938). — *Radner*: Acta med. Scand. 105, 141 (1940). — *Spemann*: Experim. Beiträge zu einer Theor. d. Entwicklung. Berlin 1936. — *Streiff—Zeltner*: Arch. d'ophth. 2, 289 (1938). — *Velhagen*: Klin. Mbl. Augenheilk. 89, II. (1932). — *Vraa—Jansen*: Nord. Med. 27, 1491 (1945). — *Zondek*: Die Krankheiten d. endokr. Drüsen. Berlin, 1926.

A budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem urológiai klinikájáról.

(Igazgató: Babics Antal dr., e. ny. r. tanár)

A penicillin hatása a spermiumokra és a spermatogenesisre

Irták: MOLNÁR JENŐ dr. ZÁDOR LÁSZLÓ dr.

Az eddig ismert gyógyszerek közös tulajdonsága, hogy a terápiás dózist túlhaladó adagok a szervezet sejtjeit károsan befolyásolják. Ezzel szemben a penicillin a tapasztalatok szerint jóval a terápiás dózist meghaladó mennyiségben adható anélkül, hogy sejtkárosító hatást észleltünk volna.

Tekintve azt, hogy sem a rendelkezésre álló külföldi, sem a hazai irodalomban a penicillinnel összefüggésben a spermatogenesis vizsgálatára vonatkozó adatokat nem találtunk, elhatároztuk, hogy megnézzük a penicillin hatását a spermiumokra és a spermatogenesisre. Tettük ezt annál is inkább, mert a betegek részéről is felmerült az a gondolat, hogy a penicillin nincs-e káros hatással a férfi nemzőképességére.

Egyéb szöveteken vizsgálatok már történtek. Így *Bucher* (1946.) fibrocyta szövettenyészetben vizsgálta a régi CIBA penicillin cytotoxikus hatását. 100—200 E. sejtkárosodást okozott, gátolva a sejtoszlást. A leukocytákra 50 E. már kétórai behatás után károsítólag hatott. Erősebb ártalmat szenvedtek 500 E.-re. A fehérvérsejtkárosodás nem haladt egyenes arányban a penicillin koncentrációval. A vérben és a szövetekben azonban ilyen magas penicillin titer soha sincs és nem is érhető el, mert hiszen felhígul és a vesék

útján gyorsan kiválasztódik. Állatkísérletekben 40—60-szoros terápiás dózis a fehérvérsejtekre toxikus hatással nem volt, számarányukat sem változtatta meg. Az újabb CIBA-készítménnyel (II.) végzett kísérleteinkben a sejtkárosodás már kisebb fokú volt. Ha állott penicillinoldatot használtak, a károsodás nagyobb volt.

A penicillin G.-vel kísérletezve kiderült, hogy a szövetkultúrát 10 óra hosszat összehozva 5.000 E.-s koncentrációjú penicillinnel cytotoxikus hatást nem észleltek. 10.000 E.-es töménységben azonban bizonyos mértékben gátolja a sejtoszlást, azonban ilyen koncentráció a gyakorlatban még lokális alkalmazásnál sem fordul elő. Az első kísérleteinkben tapasztalt cytotoxikus hatás tulajdonképpen az anyag tisztátalanságával volt magyarázható. Terápiás, de még a terápiás adagot jóval meghaladó dózisnak sincs a somatikus sejtekkel szemben cytotoxikus hatása.

Ezen adatok birtokában a penicillin hatását a spermiumokra és a spermatogenesisre a következő módokon szándékoztunk vizsgálni:

1. penicillin és normális sperma in vitro,
2. egyszeri nagyobb adag penicillin hatása a spermiumokra emberben,
3. penicillinnel tartósan kezelt egyén spermaképe,

4. nagyobb adag penicillin hatása a spermatogenesisre patkányon,
 5. penicillinnel tartósan kezelt patkány spermatogenesisre.
- I. A kísérlet célja annak megállapítása volt, hogy egészséges spermán és a spermiumokon történik-e változás, ha in vitro nagyobb mennyiségű penicillinnel tartósan érintkeznek.

A penicillin mennyiségét és koncentrációját szándékosan vettük magasra, hogy lássuk, van-e befolyása a spermiumok tulajdonságaira olyan töménységben, amely a szervezetben gyakorlatilag már elő sem fordulhat. (Mint ismeretes, maximális therapiás adagokkal a szervezetben létrehozható vérkoncentráció 2—3—4½ E., de ez is csak néhány percig áll fenn.)

A vizsgálat technikája a következő volt: Penicillin-G. port physiologiás konyhasóoldattal oldottunk és kémcsövekbe 1—1 ccm 5.000—1.000 E.-t tartalmazó oldatot tettünk. Azonkívül kontrollcsövekbe 1 ccm physiologiás konyhasóoldatot mértünk le. A spermából ejaculatio-tól számított ½ óra múlva — mikor teljesen elfolyósodtak — mindegyik kémcsőbe 3 cseppet ejtettünk és a penicillinoldattal elkevertük. Ezután úgy 37 C°-os thermostatba, mint 25—27 C°-os szobahőre és +6 C°-os jégszekrénybe helyeztünk egy-egy 5.000 és 1.000 E.-es és egy kontrollcsövet, majd 1, 2, 3, 4, 6 és 24 óra múlva kivett próbákban néztük a spermiumokra jellemző három fő tényező: a spermiumszám, a mozgó alakok százaléka és a mozgás jellege, végül a spermiumok szerkezete közül azokat, melyek a kísérletek folyamán változásokat szenvedhetnek, ezért a súlyt a mozgás százalék és a mozgás jellegének esetleges

megváltozására fektettük. Ezeken kívül a spermiumok szerkezeti változásait is figyelemmel kísértük, festett készítményeken, nevezetesen a 24 órás próbában, ahol az esetleges legnagyobb változást tételezhettük fel. Az eredmények egyértelmű volta miatt csak két egészséges spermát dolgoztunk fel és inkább a többi pont kidolgozására tértünk át, ahol élettani körülmények között vizsgálódhattunk.

Az eredmények közlése előtt ismertetjük a két egyén spermaképét:

I. eset. 33 é. normospermias. 4 napja nem közösült; onania útján nyert ejaculatum mennyisége: 3.6 ccm, normális küllem, folyósodás és viszkozitás. Spermiumszám: 118, millió/ccm, 414, millió/ejac., mozgásszázalék: fél órával ejac. után 75—70%, mozgás jellege: 4. Normál spermium: 82%, kóros: 18%, ebből fejfelváltozás: 9%, nyakelváltozás: 3%, farokelváltozás: 6%, spermatogenetikus alakok: 2 spermatida és 1 spermatocytá 100 spermiumra. Egyéb sejtek: 3 genyest, 1—1 hámsejt, nyák, lecithinszemcsék. (101 sz.).

II. eset. 31 é. normospermias. 7 napja nem közösült, onania útján nyert ejaculatum mennyisége: 2.2 ccm, normális küllem és folyósodás, kissé viskózusabb a normálisnál. Spermiumszám: 112, millió/ccm., 246, millió/ejac. Mozgásszázalék: kb. 80%, mozgás jellege: 4. Normál spermium: 70%, kóros: 30%, ebből fejfelváltozás: 18%, nyakelváltozás: 7%, farokelváltozás: 5%, spermatogenetikus alakok: 2 spermatida és 1 spermatocytá 100 spermiumra, egyéb sejtek: 5 genys., 1—1 hámsejt, nyák: ++ (181. sz.).

A mozgás jellegét érzékelítő számok jelentése: 4: igen élénk, célirányosan haladó, 3: elég élénk, haladó, 2: renyhe, inkoordináltan alig haladó és 1: helybeli, rángatózó mozgás kevés vagy semmi térnyeréssel.

Alanti táblázatokban összefoglaltuk az 5.000 E.-es és a kontrollt tartalmazó csőből vett próbák eredményeit; a kocka felső részében mindig a mozgásszázalékot, az alsóban a mozgás jellegét

I. sz. táblázat. (I. eset.)

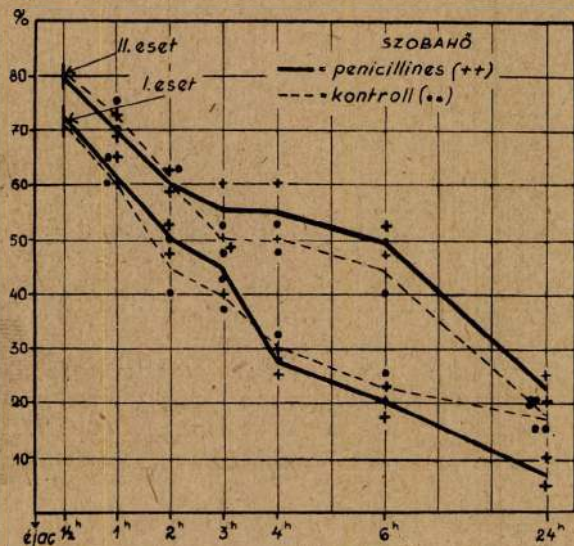
	1h	2h	3h	4h	6h	24h	24h bact.
szobahő penicillines	60—65% 3	kb. 50% 3—2	40—50% 2—3	25—30% 2—1	kb. 20% 2—1	5—10% 1—2	o
szobahő kontroll	60—65% 3	50—40% 3—2	kb. 40% 2	kb. 30% 2—1	kb. 25% 2—1	15—20% 1—2	sok
thermostat penicillines	kb. 60% 3	kb. 50% 3—2	kb. 50% 2—3	20—30% 2—1	kb. 10% 1—2	o o	o
thermostat kontroll	50—60% 3	45—50% 3—2	45—50% 2—3	20—30% 2—1	kb. 10% 1—2	o o	számos
jégszekrény penicillines	kb. 70% 3—4	kb. 60% 3	kb. 60% 3	30—40% 2—3	25—30% 2—3	10—20% 2	o
jégszekrény kontroll	kb. 70% 3—4	kb. 60% 3	kb. 60% 3	kb. 40% 2—3	kb. 40% 2	10—20% 2	o

II. sz. táblázat. (II. eset.)

	1h	2h	3h	4h	6h	24h	24h bact.
szobahő penicillines	kb. 70% 3—4	kb. 60% 3—4	50—60% 3—4	50—60% 3—4	kb. 50% 3—2	25—20% 1—2	o
szobahő kontroll	70—75% 3—4	kb. 60% 3—4	kb. 50% 3—4	kb. 50% 3	40—50% 3—2	15—20% 1—2	sok
thermostat penicillines	70—60% 3—4	kb. 60% 3—4	50—60% 3—4	50—60% 3—4	kb. 50% 3	o o	o
thermostat kontroll	60—70% 3—4	60—50% 3—4	kb. 50% 3—4	kb. 50% 3	40—50% 3	o o	mérsék.
jégszekrény penicillines	70—75% 3—4	kb. 60% 3—4	50—60% 3—4	50—55% 3—4	kb. 40% 3—2	1—5% 1	o
jégszekrény kontroll	70—75% 3—4	kb. 60% 3	kb. 50% 3	45—50% 3	35—40% 2—3	5—10% 1	o

tüntettük fel. Az 1.000 E. penicillint tartalmazó próbacsövek eredményeit az értékek egyezése miatt nem közöljük. A 24 órás próbánál a kontrollcsövek a jégsekreányban tartottak kivételével mind tartalmaztak baktériumokat, míg a penicillines csövekből ezek hiányoztak (ami mellékesen a kísérleteinkben felhasznált penicillin hatásos voltát is igazolja).

Az eredmények alapján leszögezhetjük, hogy a penicillin *in vitro* még ilyen magas töménységben is — a spermiumok mozgására s viselkedésére befolyást nem gyakorolt. A mozgó spermiumok százalékaránya és motilitásának jellege szinte parallel haladt a kontrollspermiumokéval; a mozgó alakok számának csökkenési tempójában eltérést a penicillin előnyére vagy hátrányára megállapítani nem lehetett; talán egy gondolat-tal jobb értékek jöttek ki a penicillinnel elegyült spermiumok javára, (l. mellékelt diagrammot) amiből azonban következtetést levonni szerintünk alaptalan lenne.

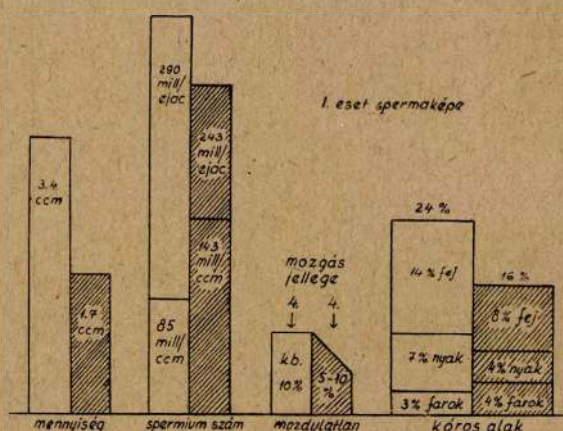


A grafikonon helyszüke miatt csupán a szobahőn észlelt eredményeket regisztráltuk, mindkét esetet vezetve rá a diagrammra. Mint ismeretes, a motilitás csökkenése általában egyezik a spermiumok mozgásában az idő folyamán beálló változással; így szobahőn még 24 óra múlva is több mozgó alak található látóterenként, testhőn azonban általában 24 óra múlva mozgó spermium nincs (kivéve ha a milieu kedvező számukra, pl. méhür, cervix), a jégsekreányhőn tartottak pedig még 3—4 nap múlva is részben felveszik mozgásukat, ha élesztjük azokat.

Kísérleteink ezen adatokat igazolták a kontrollpróbák mindegyikében, de a penicillines csövekből vizsgált spermiumok is egyező eredményt adtak. Megemlítjük, hogy az első eset szobahőn tartott, 24 órás 5.000 és 1.000 E.-es próbájában kevesebb mozgó spermiumot találtunk, mint a kontrollcsőben, ami talán a penicillin rovására írható, bár ezen esetben a spermiumok rezisztenciájukban általában elmaradtak, amit a kisebb mozgásszázalékból és a renyhébb motilitásokból is látni lehet. Gyakorlati jelentőséget azonban

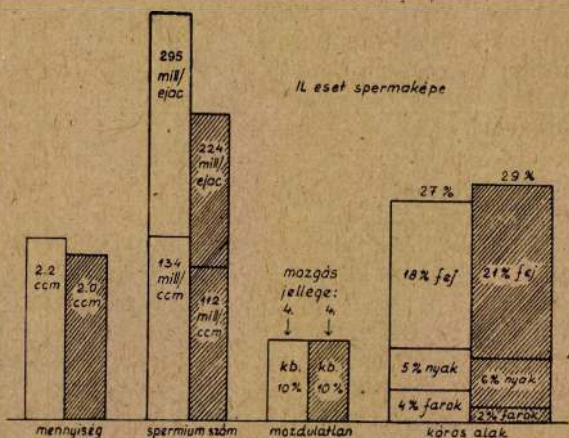
nem gondolunk ezen leletnek tulajdonítani, mert ilyen magas vér- és szövetkoncentráció nem fordul elő. Ugyancsak nem találtunk lényegbevágó eltérést a 24 órás festett spermaképekben, mely általában hasonló eredményeket adott a kontroll-spermakép adataival, értve ezalatt a normál és kóros alakok százalékát, festődését és konfigurációját.

2. A következő lépés abban állott, hogy normospermias embereken néztük, mennyiben befolyásolja a spermaképet a penicillin egyszeri nagyobb adagja. Az egyöntetű eredmények miatt itt is megelégedtünk két egyén vizsgálatával. A 3—5 napos közösülési szünetet tartott vizsgálandók spermavizsgálatát a szokásos módon elvégeztük, majd újabb 3 nap közösülési szünetet beiktatva egyenként 50.000 E. Penicillin G.-t i. m. adva $\frac{3}{4}$ —1 óra múlva onania útján spermát vettünk és azt vizsgáltuk. Tapasztalat szerint ennyi idő múlva az i. m.-an adott penicillin vérkoncentrációja még magas és a szöveti töménység is már igen magas nivót ért el. Az eredményeket a következő két összehasonlított spermakép szemlélteti.



Világos penicillinadás előtt, sötét penicillinadás után.

I. eset. 34 éves normospermias, mennyiség: 3.4 ccm. kissé nyákosan folyósodó normális küllemű sperma. Szám: 85,000.000/ccm, 290,000.000/ejac. Mozdulatlan: kb. 10%, normokinesis, értéke: 4.76% normálszerkezet, 24% kóros spermium, ebből 14% fej-, 7% nyak- és 3% farkelváltozás. (1 spermida 100 spermiumra). 4—5 genys, 1—1 epithel, nyák.



Világos penicillinadás előtt, sötét penicillinadás után.

50.000 E. Penicillin inj. után kapott kép: menny. 1.7 ccm, fenti küllemű, szám: 143.000.000/ccm, 243.000.000/ejac. kb. 5—10% mozdulatlan, mozgásérték: 4. (It-kint 10—12 renyhébb mozgású spermium is feltűnt). Normálstruktúra: 84%, kóros: 16%, ebből fej-8%, nyak-3%, farkelváltozás 5%. (1 spermida 100 spermiumra) 14 genysejt. (megj.: a genysejtek a prostatában, lévő régi göcs elváltozásból származhattak, melynek kiterjedése és intenzitása hostilitást még nem okozott).

II. eset. 33 éves normospermiás menny.: 2.2 ccm normális küllemű sperma, szám: 134.000.000/ccm, 295.000.000/ejac. Mozdulatlan kb. 10%, mozgás jellege: normokinesis értéke: 4. normálszerkezet: 73%, kóros: 27%, ebből fej-18%, nyak-5%, farkelváltozás 4%. 1—1 genys. és epithel; nyák: norm. (2 spermida, 1 praespermata és 1 spermatoctya 100 spermiumra).

50.000 E. penicillin i. m. injekciója után: menny.: 2.0 ccm, fenti küllem, szám: 112.000.000/ccm és 224.000.000/ejac., mozgásszázalék: kb. 10% mozdulatlan, értéke: 4. normálstruktúra: 71%, 29% kóros, ebből 21% fej-, 6% nyak- és 2% farkelváltozás. 3 spermida és 2 spermatoctya 100 spermiumra.

Fenti értékek összehasonlításából azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a *spermaképben a penicillin egyszeri nagy adagja változást nem von maga után*; a mozgó alakok száma, a mozgás jellege és a szerkezet gyakorlatilag változást nem szenvedett. A sperma mennyiségének csökkenése a járulékos mirigyek (prostata, ondómirigy) váladékának alacsonyabb produkciójára, a spermiumszám csökkenése pedig a hereműködés mérsékeltebb teljesítményére vezethető vissza, amihez hasonló physiológiának nevezhető csökkenéseket több más, rövidebb időn belül ismételt vizsgálatnál volt alkalmunk észlelni.

3. Érdekesebb adatokat véltünk nyerni oly egyének spermavizsgálata alkalmával, akik hosszabb időn át kaptak megszakítás nélkül összértékben nagy mennyiségű penicillint (5—10, millió E.) A klinikán két beteg is feküdt, kiknél urológiai betegségek miatt egyenként 4.000.000 E. penicillint adtunk. Sajnos mindegyikük olyan gyenge állapotban volt, hogy a penicillinadagolás befejeztével spermát nyerni tőlük nem tudtunk, így ezen témarészlet kivizsgálásától el kellett tekintünk és inkább adaequat mennyiségű penicillinnel kezelt patkányok spermiumaival és spermatogenesisével foglalkoztunk.

4. Nagyobb adag penicillinnek a spermatogenesisre gyakorolt hatását patkányokon vizsgáltuk, mely állat Schaffer szerint genealógias vizsgálatra az emberhez lényegében hasonló és igen szabályos spermatogenetikus képe miatt a legalkalmasabb. 2 darab 200 g-os érett fehér hím patkánynak 50.000—50.000 E. penicillint adtunk és pedig 4 óránként 12.500 E.-t. A kontrollállat nem kapott penicillint.

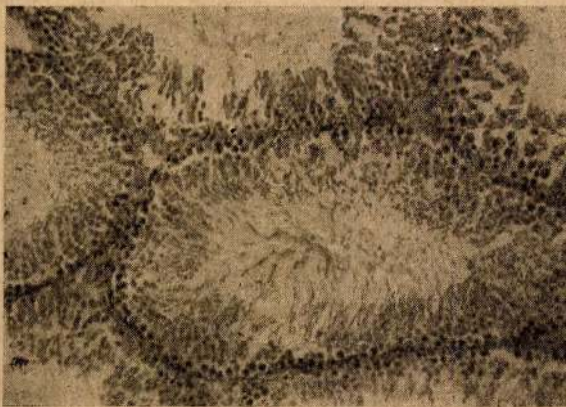
Az injekciók befejezése után a heréket eltávolítva azokat szövettanilag feldolgoztuk. (Fixálás formalinnal, Mallory és Haemalaunosin festés.) A penicillinezett és a kontrollállatok heréjében a spermatogenesis egyes fázisai jól láthatók, a csatornácskák kifejlett spermiumokat tartalmaznak. A képek összehasonlítása alapján megállapítható volt, hogy a *spermatogoniumokból kiinduló érési és osztási folyamatokat a penicillin nem befolyásolta*.

5. Kísérleteink utolsó részében 2 db 200 g-os érett hím patkánynak 4 napon keresztül 3 órán-

ként 2.000—2.000 E. penicillint adtunk. A szövettanilag fenti módon feldolgozott herékben spermatogenesis gátló hatást nem észleltünk. Mint az egynapos kísérletnél a *kontrollállatok heréjének szövettani képével teljesen megegyezett a penicillinezett állatok heréjének képe*.



Penicillinezett patkány herecsatornájának képe.



Kontroll patkány herecsatornájának képe.

Összefoglalás: In vitro és in vivo emberi spermiumon és állatkísérletekben patkányheréken vizsgálva a penicillin hatását megállapíthatjuk, hogy a penicillinnek sem a spermiumok mozgására, sem szerkezetére, életére, sem a spermatogenesisre még bizonyos fokú túlادagolás mellett sincs káros befolyása.

IRODALOM: Bucher: Schweiz. Med. Wschft. 1946. 290. és 375. o. és 1947. 171 és 849. o. — Szold és Zádor: Acta Urol. 1947. 1—2—3 — Joël: Studien am Mensch. Sperma Basel. 1942. — Fleming: Wiener Klin. Wschft. 1947. 31. — Schaffer: Lehrbuch der Histologie.

Summary. — Effect of penicillin on the spermatozoa and spermatogenesis. By: Dr. Jenő Molnár and Dr. László Zádor. The effect of penicillin on human sperma has been examined in vitro. A single large dose of penicillin administered intramuscularly to man and the ejaculated sperma was examined one hour after the injection. Large doses of penicillin were administered to sexually ripe male rats for 24 hours. 2.000 units were injected for days every 3-rd hour. The testicle of the animals has been removed and histologically examined for its spermatogenetic properties. Penicillin-even if over administered — did not influence in vitro or in vivo the lifetime, movement and number of the spermatozoa nor the spermatogenesis.

Kísérleti vizsgálatok a trinitrotoluol által okozott anaemiáról

Irták: BORBÉLY FERENC dr. és SELLEI CAMILLO dr.

Egy korábbi közleményben (Orv. tud. Közl. 1941. V. 36.) egyikünk (Borbély) rámutatott arra, hogy a trinitrotoluol (tri) mérgezés folytán keletkezett hyperchrom anaemia májkészítmények adagolása után jelentős mértékben javult. Úgy ezen terápiás eredmény, mint a tri-nek a gyomor-nyálkahártyára való hatása valószínűvé tették azt a felfogást, hogy a mérgezés hatásmechanizmusában a Castle-féle ferment hiányos termelése játszik nagy szerepet.

Az első közleményben végzett vizsgálatok klinikai anyagon, a robbanóanyag-gyártásban foglalkoztatott munkások megfigyelésén alapultak. Szükségesnek láttuk ezen vizsgálatokat állatkísérletekkel is kiegészíteni, hogy a tri-mérgezés toxicológiáját kimerítően tanulmányozzuk.

I. Tri-mérgezés nyulakon.

1. Az első csoport (4 nyúl) másodnaponként 1 ccm-t kapott, telített aetheres-oldatból subcutan 6 hónapon keresztül, majd 10 hétig másodnaponként 1 ccm 20%-os vizes tri-szuspensiót (0.2 g tri) adtunk sondával per oráisan. Az utóbbi adagolással bizonyára lényegesen nagyobb dosist adtunk, mint amennyivel a klinikailag megfigyelt esetek mérgeződtek. Az első vizsgálatokat a per oralis-mérgezés után egy héttel, a második vizsgálatot 10 héttel utána végeztük.

2. A második csoport (3 nyúl) ugyancsak 5 hónapon keresztül másodnaponként 1 ccm vizes telített tri-oldatot kapott subcutan, majd 10 héten át ugyancsak másodnaponként 0.2 g tri-t per oráisan. A vizsgálatokat per oralis kezelés után 4 és 10 hét múlva végeztük.

3. A harmadik csoport (3 nyúl) 5 hónapon keresztül tri-port kapott, amelyet ételhez kevertünk. A további 10 hétig ugyancsak másodnaponként 0.2 g tri-t kaptak per oráisan. A vizs-

gálatokat itt is per oralis kezelés után 4. és 10. héten végeztük.

Az első kis adagokat is beleszámítva, valamennyi nyulat kb. 8 hónapon keresztül mérgeztük tri-vel.

A haematologiai lelet valamennyi nyúlán azonos elváltozást mutatott; már az első ellenőrző vizsgálat a hgb.-nek és az erythrocytáknak erős csökkenését mutatta, ami a kísérlet folyamán elhullott nyúlán az eredeti értéknek kb. 50%-át tette ki. A reticulocyták száma az utolsó vizsgálatnál 2—4% között ingadozott; magvas erythrocytát, vagy makrocytát sohasem találtunk. Ezzel szemben a vérképek egy részénél igen eltérő volt a poikilocytosis és a polychromasia.

II. Tri-mérgezés patkányokon.

Az első csoportot 7 hónapon keresztül az ételhez kevert tri-porral, a második csoportot 1 ccm telített vizes tri-oldattal, másodnaponként subcutan-injectio alakjában, a harmadik csoportot ugyancsak injectióval, de telített aetheres tri-oldattal előkezeltük, majd mindhárom csoportot per oráisan kezeltük, másodnaponként 0.1 ccm-t adtunk egy 20%-os tri-szuspensióból sondával. Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

A patkányoknál is feltűnő volt a hgb.-vvs szám erős csökkenése, két esetben az eredeti mérték harmadára. Feltűnő volt a patkányok egy részénél a reticulocyták megszorodása egészen 20%-ig és nagyon kifejezett polychromasia.

III. Tri-mérgezés kutyákon.

Három kutyát egy hónapon keresztül napi 0.5 g tri-por. per oralis adagolásával mérgeztünk. Egy hónap múlva a kutyák még igen jó erőálla-

I. táblázat.

Jelzés	Mérgezés előtt		Mérgezés közben		Mérgezés után	
	Hgb%	Vvs. szám	Hgb. %	Vvs. szám	Hgb. %	Vvs. szám
I. csoport, előkezelés aetheres oldattal:						
34.	81	5,500.000	50	3,800.000	exitus	
16.	77	5,000.000	40	3,600.000	40	4,400.000
61.	69	4,600.000	exitus			
4.	78	4,900.000	40	4,400.000	45	4,100.000
II. csoport, előkezelés vizes oldattal:						
62.	80	5,000.000	60	4,300.000	55	4,100.000
69.	85	5,500.000	27	2,800.000	exitus	
64.	79	4,900.000	50	3,700.000	35	4,300.000
III. csoport, per orális előkezelés:						
79.	84	5,600.000	35	2,500.000	exitus	
94.	77	5,000.000	46	4,000.000	45	3,500.000
100.	82	5,000.000	40	3,600.000	40	3,200.000

II. táblázat.

Jelzés	Mérgezés előtt		Mérgezés közben		Mérgezés után	
	Hgb. %.	Vvs. szám	Hgb. %.	Vvs. szám	Hgb.%	Vvs. szám
I. csoport, per oralis előkezelés :						
200/a	70	6,300.000	37	4,300.000	26	3,700.000
200/b	79	6,700.000	65	5,600.000	42	4,400.000
II. csoport, előkezelés vizes oldattal :						
201/a	76	6,000.000	60	5,900.000	exitus	4,400.000
201/b	72	5,800.000	45	3,800.000	40	
201/c	81	7,000.000	20	1,800.000	exitus	
201/d	76	5,800.000	30	2,100.000	exitus	
III. csoport, injectios előkezelés aetheres oldattal :						
202/a	79	6,500.000	30	3,200.000	exitus	3,000.000
202/b	75	6,200.000	32	2,900.000	30	

potban voltak és nem tettek beteg benyomást. A haematologiai vizsgálatok eredménye a következő volt:

	Hgb. %	Vvs. szám
I. sz. kutya kísérlet előtt	105	5,700.000
» után	95	5,300.000
II. sz. kutya kísérlet előtt	83	6,400.000
» után	67	4,200.000
III. sz. kutya kísérlet előtt	75	6,000.000
» után	52	3,900.000

Mint a fenti eredmények mutatják, a relatív magas tri-adagolással mérgezett kutyáknál 1 hónap múlva két esetben jelentősen csökkent a hgb. és vvs. szám, az I. sz. kutyánál a csökkenés jelentéktelen volt.

IV. Májkezelés hatása az anaemiára.

Az előző közleményben egyikünk (Borbély) már rámutatott a májkezelés jó eredményeire a tri-mérgezések által okozott anaemiánál. Hasonló jó eredményről számol be L. Noro is (Acta. Med. Scand. Suppl. 120, 74). A klinikai tapasztalatok alapján nem volt meglepő, hogy állatkísérleteinknél is a várt jó hatást láttuk májinjectióktól. Néhány példát a következő táblázatban közlünk:

Patkány, jelzés:	Májkezelés előtt Hgb. %	Májkezelés előtt Vvs. szám	Májkezelés után Hgb. %	Májkezelés után Vvs. szám	Kezelés időtart.
201 p.	30	2,100.000	75	6,100.000	2 hét
201. k.	20	1,850.000	45	4,200.000	1 hét
f.	30	2,000.000	60	5,000.000	5 nap

Az első állat 2×1 ccm, a második 1×1 ccm, a harmadik 1×2 ccm procythol injectiót kapott subcutan. A májtherápiának ezen gyors és tökéletes hatása megerősíti Borbély feltevését, miszerint a tri-mérgezés a Castle-féle ferment hiányos termelését és ennek folytán makrocytaer anaemia keletkezését vonja maga után.

V. Tri-mérgezés lépkiírtás után.

A lép esetleges szerepének tisztázására a tri-mérgezés során, vizsgálat tárgyává tettük a tri-

hatását olyan állatokra, melyeknek lépét mérgezés előtt kiírtottuk. E célból 8 patkánynak exstirpáltuk a lépét, majd 4 patkányt 10 nappal a műtét után másodnaponként 0.02 g tri-vel kezeltünk per orálsan, 1 hónapig. Négy patkány kezeletlen kontroll maradt. Újabb vérvizsgálat 1 hónap múlva történt. Az eredményeket a következő táblázat mutatja.

Jelzés	Lépkiírtás után 8 nappal		1 hónap múlva	
	Hgb. %	erythrocyt.	Hgb. %	erythrocyt.
I. Mérgezett patkányok:				
21 F.	25	1,860.000	exitus	
K.	35	2,480.000	45	4,260.000
102 F.	35	2,600.000	exitus	
K.	40	3,630.000	44	5,180.000
II. Kontroll patkányok:				
174 F.	25	1,930.000	exitus	
K.	25	2,900.000	45	4,020.000
206 F.	25	1,540.000	35	4800.000
K.	exitus			

A lépkiírtást követő napokban (3. 5. 9-ik napon) végzett vérvizsgálatnál valamennyi patkánynál erős anisocytosist és polychromasiát figyelhettünk meg, 4 patkánynál ezenkívül igen sok normoblast volt jelen. A későbbi vizsgálat alkalmával magvas vörösvérsejt már nem volt kimutatható, ezek csak a lépkiírtás első napjaiban voltak észlelhetők. Úgy a mérgezett, mint a kontrollpatkányoknál igen kifejezett volt a poikilocytosis. Egy hónapi mérgezés után a lépkiírtott állatok véképe nem különbözött lényegesen a kontrollállatokétól. Feltehető tehát, hogy a lépnek a tri-mérgezés által okozott anaemia keletkezésénél nincsen jelentős szerepe.

VI. A tri általános toxicitása.

A tri letális dosisa kétségtelenül igen magas, még chronikus adagolás esetén is. Kísérleti állatainkat hét hónapon keresztül kezeltük vizes, illetve aetheres oldatokkal anélkül, hogy súlyosabb kórtüneteket lehetett volna rajtuk észlelni.

Igaz, hogy az ilyenmódon szervezetbe került mérge adagja — a szer rossz oldhatóságánál fogva — igen alacsony. Később az összes állatot olyan adaggal mérgeztük, amely 60 kg-os emberre átszámítva 3 g napi dosisnak felel meg. Ez az adag kétségkívül messze túlhaladja azt a mennyiséget, amely a tri-gyártásával foglalkozó munkások szervezetébe juthat. Fenti módon kezelt 13 nyúlból 2½ hónapi kezelés után.

a) életben volt még 7 nyúl.
elhullott : 1 nyúl 17 nap múlva,
" 3 nyúl 1 hónap múlva,
" 2 nyúl 1½ hónap múlva.

Nagy adaggal mérgezett 7 patkányból
elhullott : 1 patkány 3 hét múlva
" 1 patkány 1 hónap múlva
" 2 patkány 1½ hónap múlva.
3 patkány 2½ hónapos kezelés után életben maradt.

Megjegyezzük, hogy ezeket a patkányokat előzőleg 8 hónapig kis adaggal mérgeztük.

b) Kilenc patkány közül, amelyeket kezdettől fogva magas dosissal mérgeztünk, csak 1 hullott el 2 hónap múlva, míg 8 állat 2½ havi kezelés után életben maradt.

c) Ugyancsak életben maradt 3 tri-vel mérgezett kutya. Kéthónapi kezelés után erőállapotuk leromlott,

az 1. sz. kutya 7.5 kg-ra fogyott (eredetileg 9.2 kg.)
2. sz. kutya 7.5 kg-ra fogyott (eredetileg 9 kg.)
3. sz. kutya 7.3 kg-ra fogyott (eredetileg 8.8 kg.)

ami körülbelül 20%-os súlycsökkenésnek felel meg.

Az elhullott állatok nagyobb része erősen anaemiás volt, de akadt köztük olyan is, amelyik nem mutatott jelentős anaemiát. Az elhullott állatok csontvelőjének mikroszkopos vizsgálata a következő elváltozásokat mutatta:

patkányoknál a csontvelő megszokott sejt-dúságú volt, előtérben a myeloid sejtrendszer, túlnyomóan myelocytás jelleggel;

nyulaknál a csontvelő kifejezetten sejt-dús és myelocytás jellegű volt. Giemsa-festés mellett a sejtek nagyrésze eosinophil myelocytá. Érettebb leukocytá-formák alig voltak észlelhetők. Myeloblastok egyes szigeteken voltak láthatók. A vörösvérsejt képződés többnyire háttérbe szorult, csak 1 nyúlnál volt a sejtelemeknek kb. 1/3 része basophil magvas vörösvérsejt. Csontvelői óriás-sejtek a megszokott számban voltak észlelhetők.

VII. Összefoglalás. Fenti kísérletekben igyekeztünk a tri. által okozott mérgezés klinikai képét állatkísérletekkel kiegészíteni, ami annál fontosabb, mivel a kísérleti állatoknak jóval nagyobb adagokat adhatunk, mint amilyeneket a robbanó anyagokkal dolgozó munkások felvesznek. Kísérleteink eredményét a következőkben foglalhatjuk össze.

1. Tri-vel 7—8 hónapon át alacsony dosisokkal történt mérgezést az állatok általában jól bírták, de egyrészükénél már ilyen kezelés mellett s anaemia fejlődött ki.

2. Nagy dosisokkal (0.05 g pro kg és pro die) per oralisan történt chronikus mérgezés folyamán valamennyi állatnál megfigyelhettük a vörösvérsejtszám és haemoglobin csökkenését, melyhez gyakran anisocytosis és polychromasia járult.

3. A tri. okozta anaemiát májkezeléssel rövid idő alatt igen jó eredménnyel lehet befolyásolni. Ez megerősíti azt a feltevést, hogy a mérgezés a Castle-féle ferment hiányos termelését vonja maga után.

4. Előzetes lépkiáltás nem befolyásolta a tri. által okozott anaemia kifejlődését.

5. A tri okozta elváltozások oka és a mérgezés letális hatása tekintetében az állatok igen nagy individuális különbséget mutattak. Az elhullott állatoknak csak egy részénél figyelhettünk meg anaemiát, a csontvelővizsgálat többnyire kifejezetten sejt-dús és myelocytás jellegű csontvelőt mutatott, a vörösvérsejt képződés háttérbe szorult.

A debreceni Tudományegyetem Bőr- és Nemikórtani klinikájáról.

(Mb. vezető: Skutta Árpád dr. egyet. magántanár.)

Penicillin és bactericid anyagok synergismusa

Írta: SIMKOVICS GUSZTÁV dr. és KOROSSY SÁNDOR dr.

A penicillinnek más gyógyszerekkel együtt kifejtett fokozott hatásáról — synergismusáról — már többen beszámoltak, de mégsem alkotunk e kérdésről tiszta képet. Nem tisztázódott még e synergismus therapiás lehetősége sem. Már e therapia kezdetén voltak kísérletek, melyek a penicillinnek sulfonamid készítményekkel együtt kifejtett hatását vizsgálták. Ungar és Tung szerint e két chemotherapeuticum hatása együtt intenzívebb a bakteriumokra, mint külön-külön. Bigger hasonló eredményekre jutott sulfathiazol és penicillinnel kapcsolatban. Ezzel szemben Dawson

staphylococcus kísérleteiben nem erősíti meg az előbbi synergismust.

Az előbb említett synergismusnak eddig különösen a syphilis gyógyításában volt jelentősége. Többen igazolták, hogy arsennel, bismuttal kombinált penicillin kezelés előnyösebb és hatásosabb, mint egyedül csak a penicillinnel végzett therapia. Ezzel kapcsolatban tudnunk kell, hogy számos nehézfém, mint az ólom, réz, zink, stb. ionok a penicillin hatását inaktiválni képesek. Ellentétesek a vélemények abból a szempontból, hogy pl. a vérserum a penicillin aktivitására

milyen hatással van. Többen állítják, hogy a penicillinre — szemben a sulfonamidokkal — a savó, genny, a fehérje autolysatum stb. nincs inaktiváló hatással. *Sylkes* és *Limb* szerint a penicillinnel rokon streptomycin in vitro colira kifejtett hatását már a glukose is felére csökkenti. E hatást a szerzők a glukose-redukáló képességének, illetve annak tulajdonítják, hogy a coli, a glukoseból streptomycin hatását csökkentő savat termel.

Az arsennel és bismuttal kombinált penicillin kezeléseket kedvezőbb eredményei mellett szólnak, hogy a fokozott hatás kifejlődése nem egyszerű additio, mivel a penicillin mellett szereplő anti-syphiliticum ilyenkor használt minimalis mennyisége egyedül, úgyszólván teljesen hatástalan. Indokolt tehát feltételeznünk, hogy itt valamilyen synergismus jött létre, mely adott esetben a therapiás effectust fokozza.

Tagadhatatlan, hogy a penicillin ismert therapiás dosisa legtöbbször egymaga is elegendő az érzékeny kórokozók leküzdéséhez. Mégis olykor a persistáló, míg máskor a resistens törzsek előfordulása kívánatosá teheti e synergismuson alapuló kombinációk kihasználását. E gyógyszerek együttes alkalmazását ezenkívül a hatásmechanizmusok közötti nagy különbség is indokolja, ami által a kórokozókat egyszerre több oldalról támadhatjuk meg.

A fenti synergismussal kapcsolatos különböző és sokszor ellentmondó adatok szükségessé tették e kérdés felvetését. Ezért a dermato-venereológiában belsőleg, illetve külsőleg használatos néhány bactericid anyaggal, in vitro kísérleteket végeztünk. E vizsgálataink természetesen arra irányultak, hogy az említett synergismus fennállását és annak milyenségét tisztázni tudjuk. Ezzel kapcsolatban először a vérsavó, illetve a glukose szerepét vizsgáltuk s csak azután tértünk át a különböző bactericid anyagok synergismusára.

Kísérleteinket in vitro 4 ccm-es bouillon rendszerben végeztük. A rendszereket egy napos staphylococcus aureus bouillon kultúra 1 Pasteur pipetta mennyiségével fertőztük.

A serumnak penicillinre kifejtett hatását, mint említettük, különbözőképpen ítélik meg. Sokan hátrározottan állítják, hogy a serumnak, szövetnedveknek, stb. semmi szerepe nincsen a penicillin lebontásában, inaktiválásában. Mások így pl. *Bigger* azt állítja, hogy a penicillinhez adott serum, vagy vér hatására 37°-on tartva kifejezett csökkenés áll be a penicillin aktivitásában. *Petrányi* és *Rusznay* ultrafiltrációs vizsgálataiból tudjuk, hogy a penicillin a vérben nem kötődik fehérjéhez. Az előbbi ellentétes vélemények tisztázása céljából a serum penicillinre gyakorolt hatásának megállapítására kétféle módszert alkalmaztunk:

1. Egyenlő mennyiségű serumba és physiologiás konyhasó-oldatba külön-külön azonos mennyiségű penicillint oldottunk, majd ezeknek egy részét szobahőmérsékleten, míg másik részét 37°-os thermostabban tartottuk. Oldás után napokig visszaitraltuk mindkét oldat penicil-

lin koncentrációját. Ilyen módon megállapíthatjuk, hogy a serumban levő penicillin aktivitása, a második nap, de még inkább az 5—6-ik nap jelentős mértékben csökken a physiologiás konyhasóban oldotthoz viszonyítva. Ez a különbség akkor volt kifejezett, ha nem szobahőmérsékleten, hanem 37°-os thermostabban tartottuk az oldatokat. A serum inaktiváló hatását tehát a temperatura is elősegíti.

A fenti kísérletek igazolják, hogy a savó penicillint inaktiváló hatása kifejezetten csak később az 5—6-ik napon jelentős. Ezért a továbbiakban azt néztük,

2. hogy a 4 ccm-es bouillon-rendszerhez adott penicillin hatásához viszonyítva miként alakul az antibioticus effectus akkor, ha a bouillon 1-2-3 ccm-ét serummal helyettesítjük. Kontrollkísérletképpen tiszta 4 ccm-es serumrendszer, illetve a fenti mennyiségekben physiologiás konyhasóval kiegészített serum, illetve bouillon rendszereket is használtunk. E kísérleteinkből kitűnt, hogy a serumos rendszer esetében pl. csak 1 egység/ccm penicillin gátolta a staphylococcusok növekedését akkor, amidőn a tiszta bouillon-rendszerben már $\frac{1}{16}$ egység penicillin is elegendőnek bizonyult.

E kísérletek kétségkívül igazolják, hogy savó hatására a penicillin effectusa enyhébb. Ez vagy azzal magyarázható, hogy savó hatására a penicillin egy része inaktiválódik, vagy pedig azzal, hogy a savó jelenléte fokozza a bakteriumok virulentiáját. Természetesen az ilyen irányú effectusok in vivo nem jutnak kifejezésre, mivel a vérben elérhető penicillin concentratio jóval magasabb, mint amennyi az érzékeny kórokozók előlésére szükséges. Ezenkívül az is gátolja ennek megnyilvánulását, hogy a szokásos penicillin kezelés során 3 óránként mindig újabb és újabb gyógyszer mennyiséget viszünk be a szervezetbe.

Sylkes és *Limb* kísérletei szerint a streptomycin colira kifejtett hatását a glukose felére csökkentette. A penicillinnel kapcsolatban is indokoltnak látszott ennek ellenőrzése. *Vályi Nagy*, *Simkovich* és *Uri Warburg*-féle respirációs kísérleteikben megállapították, hogy a bakterium suspensio oxygen-fogyasztását a penicillin kifejezetten csökkenti, akár glukose jelenlétében, akár glukosementesen vizsgálták. A glukosét szerepének tisztázása céljából 0.5—1, illetve 2 %-nyi mennyiségben adtuk a 4 ccm-es bouillon-rendszerhez és így vizsgáltuk a penicillin antibioticus hatását a glukosementeshez viszonyítva. Vizsgálatainkból kitűnt, hogy glukose jelenléte a bakterium penicillinérzékenységét nem befolyásolta, vagyis in vitro kísérletekben nem károsítja a penicillin aktivitását. Emellett azonban azt észleltük, hogy a penicillin által nem gátolt csövekben a bakteriumok növekedése dúsabb volt glukose jelenlétében. Ezekszerint a glukose csak a kórokozók életviszonyait javítja, de a penicillin aktivitását direkt nem csökkenti.

A továbbiakban a penicillinnek protargollal, ezüstnitrattal, trypaflavinnal, rivanollal, methylenkével és mapharsennel kapcsolatos syner-

gismusát vizsgáltuk. Vizsgálatainkban itt is 4 ccm-es bouillon-rendszereket használtunk. Előzőleg meghatároztuk ugyanazon staphylococcus törzs penicillin, illetve a fentebb említett bactericid anyagokkal szembeni érzékenységét. Az érzékenységek meghatározása után az egyik rendszersorozat minden csövébe a legkisebb, még hatásos penicillinmennyiség felét, valamint a bactericid anyagok különböző növekvő hígításait adtuk. A másik rendszersorozatban a bactericid anyagok mennyisége volt állandó. Minden csőhöz a bactericid anyag legkisebb még hatásos mennyiség felét, valamint különböző, csökkenő koncentrációjú penicillint adtunk. Mindkét rendszersorozatban a penicillin, illetve a bactericid anyagok fix mennyisége külön-külön nem volt elégséges a staphylococcusok növekedésének megakadályozására. Ily módon alkalom adódott a penicillin, illetve a bactericid hatású szerek synergismusának ellenőrzésére.

E kísérleteinkben a különböző staphylococcus törzsek érzékenysége az alábbi határok között ingadozott:

1. penicillin: 1 E/ccm—1/32 E/ccm-ig,
2. ezüstnitrat: 1/32.000—1/512.000 hígításig,
3. trypaflavin: 1/32.000—1/512.000 hígításig,
4. rivanol: 1/32.000—1/64.000 hígításig,
5. protargol: 1/8.000—1/64.000 „
6. methylenkék: 1/8.000—1/32.000 „
7. mapharsen: 1/4.000—1/8.000 „

Természetes, hogy ugyanazon bakterium különböző törzsei más és más érzékenységet tünnetnek fel penicillinnel, illetve bactericid hatású anyagokkal szemben. Mégis tapasztalható az érzékenységek között bizonyos hasonlatosság. Azok a bakterium-törzsek, amelyeknek penicillin-érzékenysége kifejezett, más bactericid hatású anyagokkal szemben is hasonló módon viselkednek. Ha viszont ellenállóbb penicillinel, úgy ellenállóbb más bactericid hatású anyagokkal is.

A staphylococcus törzsek érzékenysége penicillin E/ccm, illetve a hígítás fokában kifejezve:

	1. törzs	2. törzs	3. törzs
Penicillin	1 E	1/2 E	1/16 E
Ezüstnitrat	1/64.000	1/128.000	1/256.000
Trypaflavin	1/32.000	1/256.000	1/512.000
Rivanol	1/32.000	1/64.000	—
Methylenkék	1/8.000	1/16.000	1/32.000
Mapharsen	1/4.000	1/8.000	—
Protargol	1/8.000	1/8.000	1/64.000

Az előző táblázatból látható, hogy — bár a penicillin és a különböző bactericid hatású anyagok hatásmechanismusa, valamint támadáspontja különböző — a bakteriumok ezekkel szemben mégis azonos módon védekeznek. Vagyis a bakteriumokat érő külső behatások, vegyszerekkel szembeni védekezés, az egyes törzseknél azonos módon nyilvánul meg.

A fenti vizsgálatainkban legtöbb esetben meg tudtuk állapítani a synergismus jelenlétét. Mindössze a protargol, és az ezüstnitrat esetében

volt néhány kivétel. 13 különböző staphylococcus törzssel végzett kísérletünkben a protargol synergista hatása 6 esetben, míg ezüst nitrátnál 2 esetben maradt el. Az összes többi vizsgálatainkban a synergismus nyilvánvaló volt. Ezekből a vizsgálatokból az is kitűnt, hogy a methylenkék, ezüstnitrat és a protargolnál akkor volt ez kifejezett, ha a penicillin mennyisége volt állandó, míg a bactericid anyagok különböző hígításban szerepeltek. Rivanol és mapharsen esetében ép az ellenkezőjét észleltük.

A synergismus erőssége nem függ össze a fenti anyagok bactericid hatásának intenzitásával. Kísérleteinkből kitűnt, hogy legintenzívebb synergista hatást a mapharsen fejtette ki, annak ellenére, hogy bactericid hatása a vizsgált anyagok közül legkisebb volt. Mapharsen után a protargol, az ezüstnitrat, a rivanol, a trypaflavin és a methylenkék következett.

Fenti vizsgálataink kétségkívül igazolják, a penicillinnek bactericid anyagokkal kapcsolatos synergismusát, bár ennek mechanizmusát, még nem tudjuk megmagyarázni. Lehetséges, hogy olyan jelenségről van itt szó, amit gyógyszerek között számtalanszor észlelhetünk. Másrészt nem lehet kizárni valamilyen kémiai kötést s ezáltal újabb intenzívebb hatású komplex vegyület keletkezését sem.

A fentiek alapján tehát indokoltnak látszik a penicillin mellett más bactericid anyagok együttes belső, illetve külső alkalmazásának therapiás kivizsgálása.

IRODALOM: 1. Ungar, J.: Nature 152: 245—246. 1943. — 2. Hobby, Gladys L. and Dawson, M. H.: Soc. Exp. Biol. 56: 184—187. 1944. — 3. Tung, Tsung: Soc. Exp. Biol. 56: 8—11. 1944. — 4. Bigger, J. W.: Lancet 2: 142—145. 1944. — 5. Sylkes and Limb: Nature 1946. — 6. Petrányi, Gy. és Ruzsnyák L.: Orvosok Lapja 1947, 11. sz. 328. o. — 7. Vályi Nagy, Simkovich, G. és Uri, J.: Physiolog. Hung. Acta, 1948. megjelenés alatt.

Summary. — Synergism of penicillin and bactericide substances. G. Simkovich and S. Korossy: The authors examined the synergism of penicillin related to protargol, silver nitrate, trypaflavin, rivanol, methylene blue and mapharsene. According to their experiments, the staphylococcus strains which are less sensitive to penicillin show similar resistance to bactericide substances. The grade of synergism has no bearing on the intensity of the effect of the bactericide substances mentioned. In view of this synergism the authors suggest experiments on the therapeutic value of the internal and external administration of penicillin together with other bactericide substances.

Резюме. — Синергизм пенициллина и бактерицидных веществ. Шимкович Г. и Короши Ш. Авторы исследовали синергизм пенициллина с протарголом, аргентум нитрикумом, триафлавином, риванолом, метиленной синкой, мафареном. По их мнению мало чувствительные против пенициллина стафилококковые группы оказались резистентными также и против бактерицидных веществ. Степень синергизма не имеет связи с интенсивностью бактерицидного действия вышеупомянутых веществ. На почве этих опытов, авторы считают целесообразным исследование терапевтического применения пенициллина вместе с другими бактерицидными веществами.