A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK

KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XV. KÖTET

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1965

TARTALOMJEGYZÉK

Weiszfeiler Gyula, Karaszova Valentina és *Holland József:* Mycobacteriumok majmokban 1

Ivánovics György: A lépfenebacilus kórokozó sajátságának tényezői 7

Gegesi Kiss Pál: Orvostudomány és pszichológia 25

Kerpel-Fronius Ödön, Varga Ferenc és *Bata Géza:* Közvetlen halálokok koraszülöttek hypoxiájában 45

Baló József: Lipoproteinek és atherosclerosis 59

Kendrey Gábor: A thioacetamidnak a nukleinsav anyagcserére kifejtett hatásáról 75

Petri Gábor: A magyar sebészet időszerű kérdései 81

Nász István, Dán Pál, Geck Péter: Adenovírusok sejtkárosító hatásának tanulmányozása immunfluorescens eljárással 93

Lengyel Anna, Nász István, Dán Pál és *Kulcsár Gizella:* Heterotípusos hemagglutinációgátlási reakció egyes adenovírus típusok között 99

Gegesi Kiss Pál: Az orvostudomány kapcsolata a társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységgel 107

Babics Antal: Az MTA Orvosi Osztály vezetőségének beszámolója 125

Szabó György és *Magyar Zsuzsa:* Az angiotensinase szerepe az angiotensin-resistentiában 139

Hajtman Béla és *Dési Illés:* EEG görbék értékelése Fourier-analízissel 147

Adler Péter: A fogszú epidemiológiája 165

Kovács Kálmán, Csernay László, Dávid Margit, László Ferenc és *Biró András:* Haemodynamikai változások cortisonnal kezelt hypophysektomizált patkányokban 179

Szekeres László: A szív arrhythmia készségét befolyásoló tényezők 189

Knoll József, Ecseri Zoltán, Kelemen Károly, Nievel János, Knoll Berta: Phenylisopropylmethylpropinylamin. HCl (E—250) egy új hatásspektrumú pszichoenergetikum 231

Gábor György és *Somogyi György:* Phenylisopropylmethylpropinylamin. HCl (E—250) hatása patkányok systemás és coronaria keringésére 241

Gömöri Pál, Nagy Zoltán, Zolnai Balázs, Jakab Imre, Mészáros Antal: A vese arteriovenosus anastomosisainak kérdése. IV. A PAH és az O_2 renalis extractiója denervált vesén, traumás shockban és human serum albumin adása után 247

Endrőczi Elemér, Korányi Lajos, Lissák Kálmán: A magasabb idegműködés kutatásának újabb eredményei 255

Glauber Andor: Az orthopaedia jelene és iránya 279

Szabó György, Magyar Zsuzsa, Kocsár László: Vizsgálatok a haemoglobinuria mechanizmusáról: a haemoglobin molekulák megjelenése a nyirokban és a vizeletben 291

Gábor Miklós: Újabb eredmények a capillaris resistentiát befolyásoló pharmakonok kutatásában 303

Gallyas Ferenc, Szántó József: Módszer az agy vérkeringésének vizsgálatára radioaktív izotóppal 307

Strobl György: Orvosi laseralkalmazás 317

Nász István, H. G. Pereira: 7-es típusú, onkogén tulajdonságú adenovírus törzs antigénfrakcióinak vizsgálata 331

Kulin László: Sorvadt csecsemők energiaforgalmáról kialakult ellentétes nézetek áttekintése, kritikája és a valós helyzet fejtegetése, több irányú, egymással összefüggő vizsgálati adataink alapján 343

Thuránszky Károly: Folyamatos vérnyomás regisztrálás éber kísérleti állatokon 357

Thuránszky Károly: A központi idegrendszer szerepe az adrenalin és adrenolyticumok hatásában 365

Thuránszky Károly: Psychopharmakonok hatása az exteroceptív keringési reflexekre éber macskákon 373

Thuránszky Károly, K. Szabó András, Bálint Gábor, Madarász István: Egy új neuroplegicum a butylsympaton (BON) pharmakológiai vizsgálata 383

Knoll József, Vizi E. Szilveszter, Ecsery Zoltán: Pszichomimetikus metilamphetaminszármazékok 417

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XV. KÖTET 1. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1964

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE, MAUCHA REZSŐ, RAJKA ÖDÖN

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

SZERKESZTŐ

KNOLL JÓZSEF

XV. KÖTET 1. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei változó terjedelmű füzetekben jelennek meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az MTA Orvost. Oszt. Közl.-ben az Osztály rendezvényein elhangzott előadások, az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Magyar Tudományos Akadémia
V. Osztályának Közleményei
Budapest VIII., Üllői út 26.

Minden szerzőt 100 különlenyomat és nyomtatott ívenként 400 forint tiszteletdíj illet meg megjelent munkájáért. Közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttat a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

A Közlemények előfizetési ára kötetenként belföldi címre 40 forint, külföldi címre 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Bankszámla: 05-915-111-46 sz.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Bankszámla: 43-790-057-181 sz.) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Biologica,*
2. *Acta Chirurgica,*
3. *Acta Medica,*
4. *Acta Microbiologica,*
5. *Acta Morphologica,*
6. *Acta Paediatrica,*
7. *Acta Physiologica.*

E lapok hivatottak a magyar orvosi tudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további három nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Biologica szerkesztősége, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út 78/b.
Acta Medica szerkesztősége, Szeged, Belgyógyászati Klinika.
Acta Microbiologica szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest IX., Gyáli út 4.
Acta Morphologica szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Paediatrica szerkesztősége, Budapest IX., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Orvos-vegytani Intézet, Budapest VIII., Puskin u. 9.

Magyar Tudományos Akadémia Mikrobiológiai Kutató Csoportja

MYCOBACTERIUMOK MAJMOKBAN

WEISZFEILER GYULA lev. tag., KARASZOVA VALENTINA és HOLLAND JÓZSEF

Közlésre érkezett: 1963. XI. 5.

Majmok között elég gyakori a tuberkulózis, és általánosan elfogadott, hogy ezt a fogságban levő majmok embertől való fertőzés útján kapják (Rich, Calmette). Az utóbbi időben virusológiai célokra: poliotmyelitis elleni vakcina termelés, majom vírusok tanulmányozása — nagy mennyiségű majom kerül kutatóintézetekbe röviddel fogságba esése után, s ezeknél az embertől való fertőzésre kevesebb eshetőség van. Ennek ellenére igen gyakoriak a tuberkulózisban szenvedő majmok ilyen szállítmányokban, s ezért tuberkulin próba segítségével való kiselejtezése a fertőzött majmoknak általánosan bevezetett módszer. Vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy ezek a tuberkulin pozitív majmok tényleg mind virulens tuberkulózis bacilussal vannak-e fertőzve, nincsenek leközölve.

Szabadon élő állatoknál attenuált virulenciájú mycobacterium törzset tenyésztett ki Wells mezei egérből. Ez a *M. microti* vagy Vole bacillus elnevezésű törzs immunogén tulajdonságaira nézve egyenértékűnek mutatkozott a BCG törzzsel, ami az emlősök tuberkulózis bacilusából való eredetét bizonyítja. Szarvasmarhából Dainse és Austin, disznóból Gróh tenyésztett ki atypusos pigmentképző mycobacterium törzseket.

Tekintve, hogy a kísérleti majmok nagy részét Indiából importálják, érdekes, hogy Mitchison, továbbá Bhatia indiai betegek köpetéből, akik nem részesültek kemoterápiás kezelésben, számos esetben attenuált virulenciájú tuberkulózis bacilus törzseket tenyésztettek ki. Atypusos mycobacteriumok emberből való kitenyésztése magára vonta a figyelmet ezeknek a törzseknek kórokozó jelentőségére és a M. tuberculosissal való összefüggésére (Runyon, Freerksen stb.).

Anyagok és módszerek

Két tuberkulin pozitív majomból kitenyésztett mycobacterium törzset vizsgáltunk. Egy Indiából importált *Macaccus rhesus* inguinalis nyirokcsomójából, amely mogyorónyi nagyságú duzzadt volt, tenyésztettük ki az M2 jelzésű törzset. A második törzset (Zol jelzésűt) egy páviánnak *(Papio hamad-*

ryas), amelyet Abesszíniából importáltak a Suhum-i (Szovjetunió) majomkísérleti állomásra, kissé duzzadt axillaris nyirokcsomójából, punkcióval vett anyagból dr. Pekerman tenyésztette ki.

Tuberkulin próbát 1:10 hígításban a szemöldök felett végeztünk intrakután, az eredményeket 72 óra múlva olvastuk le. Vizsgáltuk e két törzs kulturális, biokémiai, patogén és immunogén tulajdonságait és a Zol törzs antigén struktúráját. Kulturális tulajdonságok vizsgálata: növekedés különböző táptalajon, pigmentképzés. Biokémiai tulajdonságok: niacin képzés, enzymaktivitás: kataláz, peroxidáz, nitrát reduktáz, arylszulfatáz, acylamidáz spectrum (Bönicke). Ezen kívül vizsgáltuk nátriumbenzoátnak és nátriumsalicylátnak légzésfokozó aktivitását (ún. benzoát és szalicilát effektus). Patogén tulajdonságok: fehér egéren 1 mg i. v. (5 állat), tengerimalacon 1 mg subkután (3 állaton), nyúlon 5, 10 és 20 mg intravénásan (minden adag 3 állaton); immunogén tulajdonság vizsgálata: tengerimalacok oltása 1 mg-al subkután (10 állat), s egyidejűleg összehasonlítás céljaira egy csoport immunizálása BCG-vel. Az állatok 4—6 hét múlva, kontroll csoporttal együtt $H37R_v$ törzzsel lettek fertőzve s. c. 0,00001 mg-al. Az antigén struktúrát gélprecipitációs módszerrel dr. Gimpl vizsgálta és tuberkulózis bacilus és M. tuberculosis avium antigén struktúrájával hasonlítottuk össze az előbbi munkánkban közölt módszer szerint (Gimpl és Weiszfeiler).

Eredmények

1. Az M2 törzs tuberkulózis bacilusra jellemző kulturális tulajdonságokkal bír, 37° C-nál rögös telepeket képez, R variáns. Biokémiai tulajdonságai (1. sz. tábl.): intenzív niacin reakciót ad, kataláz, peroxydáz, nitrátreduktáz és

1. táblázat

Biokémiai tulajdonságok

	Törzsek				
	BCG	115	Zol	M2	M. avium
Niacin	+	+	−	++	−
Kataláz	+	+	+	+	+
Peroxydáz	+	+	+	+	+
Nitrátreduktáz	−	+	+	+	+
Arylszulfatáz	+	+	+	−	
Ureáz	+	+	+	+	+
Nikotinsavamidáz	+	+	+	+	+
Pyrazinamidáz	−	−	+	−	+
Salicylateffektus	+	+	−	−	
Benzoateffektus	−	−	−	−	

acylamidazok közül ureáz és nikotinsavamidáz mutatható ki, arylszulfatázt nem tartalmaz. Kemo-terápiás anyagokkal szembeni érzékenysége (2. sz. tábl.)

2. táblázat

Növekedés különböző kemoterápiás anyagot tartalmazó táptalajon

	Streptomycin 1 10 50 γ/ml	INH 1 10 50 γ/ml	PAS 1 10 50 γ/ml	Tioszemikarbazon 1 10 50 γ/ml
Zol	+ + +	+ + +	+ + +	± ± ±
M2	− − −	− − −	− − −	+ + −

jellemző a tuberkulózis baciluséra, amennyiben érzékeny 1 γ/ml Streptomycinnel, ugyanolyan koncentrációjú Izoniaziddal és PAS-sal szemben, tioszemikarbazon csak 50 γ/ml koncentrációban gátolja növekedését. Állatpatogenitása: 5 mg nyúlban 79 nap múlva a tüdőn számos szürke nem nekrózisos góc képződéséhez vezet: malacnál az oltás helyén tályog képződik, de a többi szervek nem mutatnak elváltozást. Egérrel szemben bizonyos fokú patogenitása van, amennyiben 73 nap múlva leölve, a tüdőben számos góc található, és egyes esetekben a lép is hypertrófiás. Az M2 törzs tuberkulózis elleni magas fokú immunizáló képességgel rendelkezik (3. sz. tábl.): az immunizált állatok-

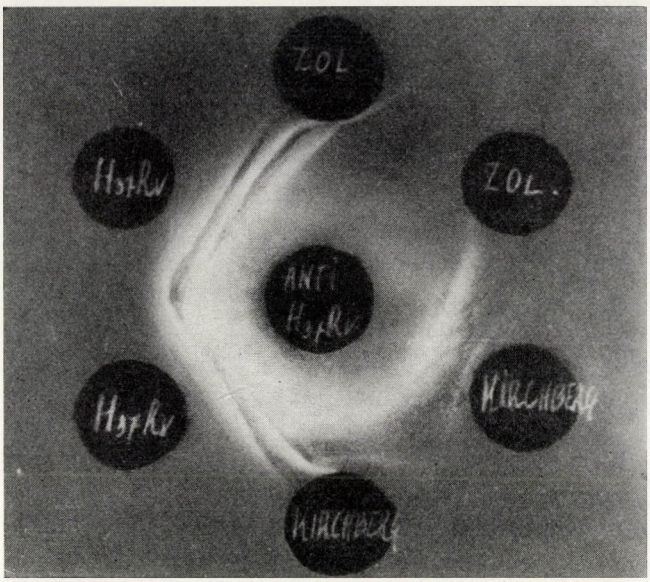
3. táblázat

Immunogén tulajdonságok

Törzs	Állatok száma	Tbc index
Zol	9	15,8
BCG	10	2,5
— Kontrol	9	15,6
BCG	9	7,8
M2	8	4,5
— Kontrol	6	19,3

nál superinfekció után csak a regionális nyirokcsomó mutat elváltozást, míg a kontroll állatoknál súlyos tuberkulózis van. Ez a törzs tehát tipikus, kísérleti állatokkal szemben csökkent virulenciájú tuberkulózis bacilusnak mutatkozik.

2. A Zol törzs nem pigmentképző, szobahőmérsékleten nem növekszik, glycerines táptalajon +37° C-nál 7—10 nap alatt nő ki. Sima S telepeket képez. Niacint nem képez (1. sz. tábl.), kataláz, peroxydáz, nitrátreduktáz és arylszulfát enzymeket, az acylamidázok közül, ureáz, nikotinsavamidáz és pyrazinamidázt tartalmaz. Streptomycinnel, Izoniaziddal, PAS-sal és tioszemikarbazonnal szemben nem érzékeny (2. sz. tábl.) és 50 γ/ml koncentrációt tartalmazó táptalajon nő. Nyúlon, egérben és tengerimalacban nem okoz elváltozásokat. A Zol törzs tuberkulózis ellen nem rendelkezik immunizáló képességgel (3. sz. tábl.): a Zol törzzsel oltott tengerimalacok virulens tuberkulózis bacilussal történt superinfekció után a nem immunizált kontroll állatokkal



1. kép

egyforma súlyosan betegednek meg. Antigén struktúrája a humán és avium tuberkulózis bacilus antigén struktúrájától erősen különbözik, mint ezt az 1. kép mutatja. A Kirchberg avium tipusu törzs hat közös antigénnel rendelkezik a human H 37 Rv törzzsel, a Zol törzs két közös antigénnel.

Megbeszélés

Vizsgálataink azt mutatják, hogy a két majom, amelyből törzseinket kitenyésztettük, gyönge tuberkulin érzékenységű volt és nem volt tipikus tuberkulózis bacilussal fertőzve. A Macaccus rhesus majom boncolása szintén bizonyította, hogy ennek az állatnak belső szervei nem mutattak tuberkulotikus elváltozást. A pávián majom egészséges maradt s nem került boncolásra. Feltűnő, hogy mindkét esetben a bőralatti axillaris, ill. inguinalis nyirokcsomóból lettek kitenyésztve a törzsek, ami feltehetővé teszi, hogy a baktériumok a szervezetbe a bőrön át hatoltak be, nem pedig aerogen vagy pedig alimentáris infekció útján.

Az M2 törzs tipikus attenuált tuberkulózis bacilus törzsnek bizonyult. Ezt mutatják mind a kulturális tulajdonságai, mind niacin reakciója és enzym készlete, streptomycin, PAS és izoniaziddal szembeni érzékenysége és tuberkulózis elleni immunizáló képessége. Ez annál érdekesebb, mert Mitchison vizsgálatai mutatják, hogy Indiában, ahonnan a majmok származtak, hasonló törzseket emberből is kitenyésztettek. Felmerülhet a kérdés, nem fertőződött-e

meg ez a majom a laboratóriumunkban tanulmányozott 115 sz. attenuált tuberkulózis törzs (Weiszfeiler és Karaszova) vagy BCG által. Ennek a laboratóriumi fertőzésnek a lehetőségét kizárja az, hogy az állat már megérkezésekor tuberkulin pozitív volt s ezenkívül az is, hogy 2 hónappal megérkezés után pusztult el dizentériában. De a BCG-től és a 115 sz. törzstől különbözik ezen kívül abban is, hogy arylsulfatáz és salicylát effektusa is negatív. Egér patogenitása kifejezettebb, mint a BCG törzsé, de alacsonyabb mint a 115 sz. törzsé.

A Zol törzs tulajdonságaiban alapvetően különbözik a tuberkulózis bacilustól és ha a Runyon féle klasszifikációját az atypusos törzseknek tekintjük — az úgynevezett „non chromogen" vagy Battey törzsek csoportjába tartozna. Azonban ebbe a csoportba sem illeszkedik be. Erre mutat elsősorban az, hogy míg a Battey törzsek tulajdonságaikban a M. aviumtól alig különböztethetők meg s tuberkulózis ellen immunizálnak, a Zol törzs antigén tulajdonságai és immunizáló tulajdonságai merőben különböznek mind az avium, mind az emlős tuberkulózis bacilusétól, de nem saprophyta, csak 37° C-nál nő.

Mindkét törzs megfigyeléseink alapján majomban nem okozott súlyos megbetegedést, hanem mint a szervezethez adaptált commensal, latens fertőzést idézett elő, valószínűleg bőrön át való behatolás útján. Megfigyeléseink természetesen széleskörű vizsgálatok szükségességére mutatnak, amennyiben szabadon élő majmoknak mycobacteriumokkal való fertőzéséről eddig tapasztalataink nincsenek.

ÖSSZEFOGLALÁS

1. Két tuberkulin pozitív majomból: egy páviánból *(Papio hamadryas)* és egy *Macaccus rhesusból* röviddel Európába való importálásuk után kitenyésztett mycobacterium törzseket vizsgáltunk.

2. Az M2 törzs attenuált virulenciájú tuberkulózis bacilusnak bizonyult.

3. A Zol törzs mind biokémiai, mind immunogén tulajdonságai és antigén szerkezete alapján a M. tuberculosistól élesen különböző, de nem a Battey vagy avium típushoz tartozó mycobacterium.

IRODALOM

Bhatia A. L. és mtsai : Tubercle **42**, 317 (1961).
Bönicke R. : Bull. Intern. Union. ag. Tuberc. **32**, 13 (1962).
Calmette A. : Le bacille tuberculeux. 1935.
Dainse A., Austin N. : Am. Rev. Tuber. **30**, 209 (1934).
Freerksen E. : Klinische Wochenschr. **38**, 297 (1960).
Gimpl F., Weiszfeiler Gy. : Acta Microb. Hung. **9**, 175 (1962).
Gróh E. : Zbl. Bakt. **146**, 163 (1940).
Mitchison D. A. és mtsai : Bull. World Health Org. **42**, 285 (1961).
Rich A. : The pathogenesis of tuberculosis. 1951.
Runyon E. H. : Bull. Internat. Union ag. Tuberc. **29**, 396 (1959).
Weissfeiler J., Karassova V. : Acta Microb. Hung. **7**, 77 (1960).
Wells A. O. : Lancet **1**, 1221 (1937).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete

A LÉPFENEBACILUS KÓROKOZÓ SAJÁTSÁGÁNAK TÉNYEZŐI*

IVÁNOVICS GYÖRGY akadémikus

Közlésre érkezett: 1963. XII. 5.

A mikrobiológus számára elgondolkoztató az a kérdés, hogy miért esett Semmelweis választása a chlorvízre, akkor amidőn a gyermekágyi láz ragályanyagát, amelyet az orvosok és orvostanhallgatók a boncteremből kezükön hurcoltak a kórtermekbe, megsemmisíteni kívánta. Ez abban az időben, 1847-ben történt, amikor még a betegségokozó baktériumokról semmit sem tudtak. Semmelweis felfedezése 8 évvel előzte meg az első pathogen baktérium mikroszkópos észrevételét. Pollender ui. 1855-ben írta le a lépfenében elhullott állatok vérében látható mikroszkópos méretű pálcikákat. Ezeknek a képleteknek a betegséggel való összefüggését Davain csak 1863-ban bizonyította be. Ezt a két felfedezést tekinthetjük a bakteriális betegségek kóroktanának előfutáraként.

A chlor, hogy úgy mondjam, divatos volt Semmelweis munkáját közvetlenül megelőző időszakban. Ezt az elemet, a chlort Scheele 1774-ben fedezte fel. Eleinte csak laboratóriumokban ismerték, de használata a gyakorlatban is terjedt és 1799-ben Glasgowban Tennant az akkori viszonyok között nagyméretben chlormeszet gyártott. A chlor előállításának jól kialakult technológiája következtében nemcsak a vegyészek számára vált könnyen hozzáférhető anyaggá, hanem az akkori iparosok is a legkülönbözőbb szempontból érdeklődtek iránta. Ez az igen reakcióképes elem számos már akkor is jól ismert szervesanyaggal erélyesen reagál. E reakciók tanulmányozása során több fontos alapvegyületét fedezték fel. Így Liebig 1832-ben a chloralhydratot és a chloroformot állította elő. Ez utóbbi éppen abban az évben nyert először alkalmazást narkózis céljára, mely esztendőben Semmelweis a chlorvizet a gyermekágyi láz megelőzésére alkalmazni kezdte.

Gortvay György professzortól szerzett értesülésem szerint Semmelweis levelezésben állott Liebiggel, és talán ez is ösztönözte őt a chlorvíz kipróbálására. Győry Tibor Semmelweis kortársaitól értesült arról, hogy Semmelweis 5 különböző anyagot próbált ki a kezére tapadt hullaszag eltüntetésére. Mik voltak a többi anyagok, azt nem tudjuk. A bűz mint betegségokozó még a középkor miazmás tanának maradványaként az emberek tudatában soká élt, de nem ez az

* 1963. nov. 29-én tartott Semmelweis emlékelőadás.

ósdi gondolat vezethette Semmelweist anyagának megválasztásában. Hiszen éles szemmel felismerte a gyermekágyi láz ragályanyagának kontagiozus terjedését. Bőven volt abban az időben alkalmazott gyógyszerek között igen erős szagú, s ha csak a szag elfedése vezette volna őt a gyermekágyi láz okozójának megsemmisítésében, talán még feltűnőbb szagú anyagokra is eshetett volna választása. Elhatározásában biztosan közrejátszott a chlor feltűnő, szaglással érzékelhető tulajdonságán kívül az anyag nagyfokú reakció-készségének tudományos felismerése. Minden bizonnyal ettől és nem szagától várta a ragályanyag megsemmisítését.

A chlorvíznek alkalmazása a gyermekágyi láz megelőzésére, Semmelweis széleskörű természettudományos tájékozottságáról szól. Nem szerencsés véletlen, hanem éles meglátások, logikus következtetések, az ósdi nézetektől és előítéletektől mentes, materialista gondolkozás vezette munkáját. Nemcsak a közvetlen munkakörében járatos szakember, hanem széles látókörű természettudós volt, aki a messzeálló dolgok közötti összefüggéseket felismerte. Mint ahogy szakítani tudott a gyermekágyi láz kórokát övező akkori tudománytalan és idealista nézetekkel, éppen úgy ki tudta vonni magát az akkori gyógyszerrendelés legtöbbször bizonytalan értékű gyakorlatából is. Nem kapott a kezénél levő patikaszerek után, hanem gondos körültekintéssel, fáradságot nem kímélve újat keresett.

*

A Semmelweis-előadások kialakuló tradíciójához tartozik az, hogy az előadó saját, kedvelt kutatási köréből válassza meg tárgyát. Azt hiszem nem csak magam, elődeim is talán némileg haboztak tárgyuk megválasztásakor, mert hiszen mindannyian, akik több évtizede kutatunk, nem egyszer változtattuk érdeklődési körünket. Rendszerint mindig az volt a kedvelt tárgykör számunkra, amiben éppen elmélyültünk. Az anthrax-kutatásokon kívül több más érdekes kérdés is évekig foglalkoztatott; így a kemoterápia, a vírusbetegségek kórtana és még más olyan problematika is, amelyeknek tárgya talán közelebb áll az orvoshoz, mint előadásom anyaga. Hogy mégis erre esett választásom, abban szubjektív tényezőkön kívül más okok is vezettek. A lépfene kórokozójának felfedezése jelentette a bakteriális fertőzőbetegségek kutatásának hajnalát. A betegségokozó baktériumok természetrajzának alapvető vonásait, a fertőzés keletkezésének, a mesterséges immunizálásnak legkezdetlegesebb eredményeit Pasteur és Koch ennek a kórokozónak vizsgálata során fedezték fel. Ez mind a múlt század hetvenes éveinek fordulóján történt, tehát három évtizeddel Semmelweis zseniális meglátása után.

A lépfene kórokozójának és a betegség immunitásának kutatása terén komoly tradíciók vannak hazánkban. Franciaország után elsőnek Magyarországon nyert a Pasteur-féle immunizálási eljárás széleskörű alkalmazást. Néhai Preisz Hugó professzor — akinek az idősebb hazai mikrobiológusok

nagy része közvetlen vagy közvetett tanítványai — ennek az évszázadnak első évtizedében alapvető és ma már klasszikusnak számító megállapításokat tett a lépfene-bacilus néhány fontos tulajdonságát illetően. Felfedezései ösztönözték tanítványait a kérdés további művelésére.

Állategészségügyi és ennek következtében közegészségügyünknek is fontos kérdése a lépfene-fertőzésnek megbízható bakteriológiai és szerológiai diagnózisa. Az ilyen irányú kutatások hosszú múltra tekintenek vissza állatorvosi laboratóriumainkban. Manninger professzor és tanítványai két évtizede fáradoznak a lépfene-bacilus és a hozzá közel álló saprophyták differential-diagnózisának tökéletesítésével.

Magam Tomcsik professzor munkatársaként kezdtem e kórokozóval foglalkozni, majd rövidesen önállóan és munkatársaimmal folytattam e kutatásokat. A háború során e tanulmányoknak anyagi feltételei nem voltak biztositva, s a felszabadulás utáni időszakban az igen aktuálissá vált vírus-kérdések kötötték le érdeklődésemet. Az elmúlt években azonban mindinkább visszafordulhattam e kórokozó tanulmányozásához. Beszámolómban ezért régebbi eredményeim vázolom, majd ismertetem az újabb utakon folytatott jelenlegi kutatásaimat.

Még ma is a *Bacillus anthracis* látszik egyik legérdekesebb kórokozónak a baktériumok pathogenitásának tanulmányozása területén. A probléma igen sokrétű és változatos feladatot jelent. Sokkal tarkább képet nyújt, mint egyes fontos emberi kórokozó. Az ember betegségeit okozó baktériumok egyikénélmásikánál nem sok maradt megfejtetlenül. Nézzük pl. a tetanus keletkezésében szerepet játszó pathogenitási tényezőket. A *Cl. tetani* invasiv sajátossággal nem rendelkezik, az ép szövetekbe került spórák hamar áldozatul esnek a szervezet védőmechanizmusának. Elhalt vagy vitalitásában nagymértékben csökkent szövetben viszont ugyanazokat a feltételeket találja meg, mint a kémcsőben. Tehát szaporodásának *in vitro* és *in vivo* viszonyai szinte azonosak. Helyi szaporodásának következtében kiszabaduló toxinja jelenti a betegség létrejöttét.

A lépfene a háziemlősök természetes betegsége. A múltban igen jelentős gazdasági károkat okozott. Az ember a háziállatoktól kontakt úton, vagy a beteg állatok húsának fogyasztásával kapja meg a bajt. Emberről-emberre általában nem terjed, bár lehetősége megvan ennek is. A múltban, ott ahol a háziállatok körében gyakori volt a betegség, néha több ezer megbetegedést okozhatott emberek között is. Így a múlt században Szibériában, ahonnét e betegség orosz neve „szibériai fekély", olykor szinte járványosan szedte áldozatait.

A civilizáció terjedésével és az ezzel együttjáró egészségügyi viszonyok javulásával ma már legtöbb helyen ritkaság számba megy a betegség. Ebben azonban nagy szerepe van annak is, hogy a nagy állattenyésztő országokban az állományt szükség szerinti védőoltásban részesítik. E gyakorlati szempont következtében a kórokozó iránti érdeklődés ma sem szűnt meg. A kutatásokra

ösztönzőleg hat ezenkívül e kórokozónak igen érdekes és sok vonatkozásban különleges pathogen sajátsága. A II. világháború alatt és azt követően lendületet adott a kutatásoknak az is, hogy voltak olyanok, akik a lépfene-bacilussal, mint egy esetleges fegyverrel számoltak. Ennek az aggodalomnak a hatására dolgozták ki az ember védőoltására is alkalmasnak bizonyult módszereket. Úgy hiszem a mai nukleáris korban a baktérium-háború jelentőségével már nemigen kell számolnunk.

Mindenekelőtt nézzük azt, hogy mik az anthrax-fertőzés jellemző vonásai. A kórokozó különböző helyeken- a bőrön-, a bélcsatornán, a légzőúton kerülhet be a szervezetbe. Kísérletes körülmények között bőrön át szokás rendszerint a kórokozót a szervezetbe juttatni. Így teljesen utánozható a természetes infekció egyik módja, ami az experimentális eredmények értékesítése szempontjából igen előnyös. A különböző laboratóriumi rágcsálókba, mint az egérbe, tengerimalacba, nyúlba, továbbá a természetes körülmények közötti egyik áldozatába, a birkába oltott spórák vagy baktériumok hamar germinálnak, illetve órákon belül jelentős mértékben szaporodni kezdenek. Igen gyorsan gyulladásos oedema alakul ki a beoltást környező kötőszövetben, amely fokozatosan mind nagyobb területekre terjed ki. Nagy virulenciájú törzs esetén az említett nagy fogékonyságú állatoknak halálos fertőzésére néhány csíra is elégséges. Az oedemás szövet hisztológiai képe igen jellemző és érdekes. A kocsonyásan átitatódott és fellazult szövetben a gyulladás jelei háttérben állnak. Sejtes infiltrácio nincs, s csak elvétve találhatunk leukocytákat. Ezzel szemben az egész területet az elszaporodott baktériumok hatalmas tömege szövi át. A baktériumokat tok övezi, és az organizmusok egyenletesen és jól festődnek.

E helyi folyamatot, igen rövid időn belül, a fertőzés generalizációja követi. A vérben és a szervekben a baktériumok száma gyorsan emelkedik. A baktérium-inváziо mértéke felülmúlja az egyéb fertőző betegségeknél megszokottat. A fertőzött tengerimalac terminális szakaszában, rendszerint a fertőzést követő 2—4. napon az állat vérében ml-enként 100 millió vagy még ennél is több baktériumot találhatunk. Szervezetének számos egyéb helye is extravazális baktériumokkal zsúfolt. Gondos vizsgálatok során Smith és munkatársai (1) egy 500 g súlyú tengerimalac pusztulásának időpontjában, annak egész szervezetében 100—200 milliárd baktériumot tudtak kimutatni. Ez a baktériumszám tömegében már grammos nagyságrendet jelent.

Az elmondottak a nagy fogékenységú állatok kórképére jellemzőek. A kevésbé fogékény állatok, mint a kutya, a patkány, a sertés stb. esetén a kép másképpen néz ki. Először is nagyobbszámú csíra kell fertőzésükhöz. Ha enyhe fertőzést alkalmazunk, a baktériumok beoltásuk után tokot képeznek, 2—3 óráig szaporodnak, majd tokjuk eltűnik, amit azután a sejtek fokozatos feldarabolása követ. A feltöredezett baktériumokat az odasereglő phagocyták kebelezik be. Massiv fertőzés esetén a folyamat progrediál, de a baktériumok elszaporodása rendszerint mérsékelt és még az állat pusztulásakor is csak a

baktériuminvázió enyhébb jeleit láthatjuk. Emellett kisebb fogékonyságú állatokban a helyi folyamat csak mérsékelt oedemaképzéssel viszont fokozottabb sejtes reakcióval jár.

A fentebb vázolt kép gondos tanulmányozása révén próbálták, már ennek az évszázadnak első évtizedétől kezdve, tisztázni az anthrax pathomechanizmusát és immunitását. Amint az a biológiában megszokott, itt is az egyes kutatók vagy iskolák által felismert tényezőknek a gondos tanulmányozása bizonyos mértékig egyoldalú szemléletek kialakulására vezetett. Ezeknek mindegyike igen értékes adatokkal rendelkezik, és ma már, ha nem is mindenben, de lényegüket illetően egymással jól összhangba hozhatók.

A lépfene-fertőzés mechanizmusát illető kérdésben első, nagy feltűnést keltő felfogás Bail professzortól és munkatársaitól származik (2, 3, 4, 5). Ez évszázad első tizedében fogalmazta meg Bail az ún. aggressin-tanát, amelyet annak idején nemcsak az anthraxra, hanem egyéb bakteriális fertőzésekre is alkalmazni kívántak, sőt többen azt általános érvényűnek is vélték. Abban az időben Mecsnyikov koncepcióját már mindenütt elismerték és a pathológusok gondolatvilágában a gyulladás fogalma a szervezet védőmechanizmusaként élt. Ezzel a felfogással különös ellentétben áll az a kép, amelyet a fentebb vázoltakban a lépfene-bacilus fertőzésnél látni lehet. Miért van az, hogy a szervezet nem mozgósítja sejtes elhárítóberendezését? Ennek minden bizonnyal valamilyen fajlagos oka lehet. A cellularis védőmechanizmus csődjét, a szervezet teljes kiszolgáltatottságát Bail egy, az anthrax-bacilusok által termelt anyagra vélte visszavezetendőnek. Ez az extrabakteriális anyag nem látszik azonosnak a megszokott értelemben vett toxinokkal, mert nem mérgező sajátságú. Jellemzőnek tekinthető rája a fertőzés tovaterjedésének elősegítése. A vízoldékony extrabakteriális anyag a kórokozó támadó fegyvere, amellyel távoltartja magától a leukocytákat; azaz negatív chemotaxissal van rájuk. Ezt a különleges princípiumot, amelyet Bail aggressinnek nevezett el, sikerült több vonatkozásban jellemeznie.

Így megállapította azt, hogy az aggressin csak a szervezetben szaporodó lépfene-bacilusok terméke. Tenyészetekben kimutatni nem sikerült. Bail ebből a kémcsőben és az állat szervezetében szaporodott baktériumok különbözőségére következtetett. Ez a gondolat még ma is sok vonatkozásban érvényes. Különösen gazdag aggressinban a fertőzött állat oedemafolyadéka. Bail eleinte nem hitte azt, hogy a tokképződés fontos lenne a fertőzés szempontjából. A toknak a szervezetbeni keletkezését degeneratív jelenségnek vélte. Ezt annál is inkább hihette, mert a későbbi kísérletei során tokképzésre képtelen lépfene-törzsekkel előidézett oedemafolyadékban is megtalálja az aggressint.

Az aggressin kimutatásának több lehetősége van. *In vitro*, phagocytosisgátlással tájékozódnak jelenlétéről. *In vivo* kimutatható úgy, hogy mérsékelt virulenciájú törzs subletalis mennyisége halálossá válik aggressinnel együttesen oltva. Az aggressin létezése mellett további fontos érv volt még az is, hogy baktérium-mentessé tett oedemafolyadékkal kitűnően lehetett immunizálni.

A hazai anthrax-kutatások Preisz (6, 7) professzornak a lépfene-bacilus változékonyságára vonatkozó tanulmányaival vették kezdetüket. Még a múlt század végén ismeretessé vált az, hogy a fertőzésben elhullott vagy beteg állatok szerveiből készült kenetekben az intenzíven festődő baktériumokat halvány tok veszi körül. A tok azonban nem látható a húslevesben vagy a közönséges agaron tenyésztett baktériumokon. A tokképződés viszont előidézhető *in vitro* is akkor, ha a baktériumokat vérsavóban, rendszerint lóvérszérumban tenyésztjük.

A lépfene elleni védőoltás kezdeti nagy sikerét és a kiváltott lelkesedést a kudarcok sorai követték. Gyakoriak voltak az oltási balesetek; a megvédeni kívánt állatok között nem volt ritka a védőoltásra visszavezethető elhullás. Ez késztette Preisz professzort a Pasteur-féle vaccinák gondos tanulmányozására, amelynek során megállapíthatta a vaccinákban foglalt baktériumok inhomogenitását. Ezt már a közönséges agarra végzett szélesztés is elárulta. A keletkezett telepek külleme különböző volt. Nagy részük száraz, törékeny kinézésű volt és hasonlított vagy éppen olyan volt, mint a vad törzsek telepei. De még a látszólag egyforma küllemű telepek sem bizonyultak mindig azonosaknak állatoltáskor. Egyesek jelentős virulenciával rendelkeztek, amellyel együttjárt a tokképzés. Mások nem ölték meg a beoltott egeret, és sem a vérszérumban, sem pedig az állat szervezetében nem képeztek tokot. A vaccinák agarszélesztéseiben gyakran talált nyálkás küllemű, tokos baktériumokból álló telepeket is. Ezeknek virulenciája is változó lehetett. Egyesek egérben is képeztek tokot és végzetes kimenetelű fertőzést okoztak. Mások beoltásuk után tokjukat elvesztették és igen hamar áldozataivá lettek a phagocytáknak. Az említett egyes változatok tulajdonságai meglehetősen stabilisak, azaz örökletesek voltak. Preisz megfigyelései szerint tehát a Pasteur-féle vaccinák baktériumai genotypusukban megváltozott mutánsokból állnak.

Preisz a virulencia alapfeltételét a baktériumnak a szervezeten belüli tokképzésben látta. Egymaga az *in vitro* tokképzés azonban nem lehet kritériuma a kórokozásnak. Ebből ő és később mások is (8, 9) arra következtettek, hogy a tokképzés egyik faktora a virulenciának, és emellett más tényezőknek is közre kell játszaniuk a betegségokozásban.

A patogenitásnak ennyire jól jellemezhető morfológiai struktúrával való összefüggése érthetővé teszi a tok funkciója és vegyi szerkezet iránt keletkezett érdeklődést. Preisz a tok szerepét a phagocytosis megakadályozásában látta. Ezt a tok jelenlétével mechanikusan nyújtja a baktériumoknak. Gruber és Futaki (10) az oldott, azaz az ún. humorális antibakteriális anyagokkal szembeni védelemben vélte a tok jelentőségét megjelölni. Bizonyos, hogy az állatok vérsavójában, a fehérvérsejtek, a vérlemezkék stb. kivonataiban igen erélyesen ható bactericid principiumok mutathatók ki (10, 11, 12, 13). Hogy mennyiben van ezeknek a természetes immunitásban fontosságuk, azt azonban még ma is nehéz eldönteni. Kétes jelentőségük megítélésére elég ha arra utalunk, hogy a nagy fogékonyságú nyúlnak a vérsavója erősen anthracocid, míg a kevéssé

fogékony kutyáé alig hatásos. Tehát éppen fordítottja annak, amit e humoralis tényező alapján várhatnánk.

Mielőtt a lépfene-bacilus tokanyagának vegyi sajátságairól szólnánk, röviden tokos és nem tokos változatoknak egymás közötti viszonyát tartjuk kívánatosnak tárgyalni. Magam (8) és ettől függetlenül egyidőben, 1937 évben, Sterne (9) is leírta azt, hogy a lépfene-bacilus fehérjét tartalmazó tápagarlemezeken igen erősen tokos formában nő, ha azokat nem thermostat-légkörben, hanem 5—20% CO_2-t tartalmazó levegőben tenyésztjük. Nagyobb számú törzs vizsgálata alapján egybehangzóan megállapítható volt az, hogy a régi laboratóriumi törzsek között széndioxid-légkörben tokot nem képzők is találhatók. Ezek a törzsek avirulenseknek bizonyultak. A tokosan növők azonban nem feltétlenül nagy virulenciájúak: azaz e leletek egybehangzóaknak bizonyultak Preisz ismertetett megállapításaival.

A későbbi, több helyen végzett vizsgálatok során kiderült az, hogy a vad-törzsek egyes baktériumai tokképző tulajdonságukat a tenyésztés folyamán ugrásszerűen elveszthetik. Azaz, a további tenyésztésük során is toktalan utódokat adó, acapsulogen mutánsok léphetnek fel bennük. Ezek az acapsulogen mutánsok tenyészetekben, valamint az állat szervezetében egyaránt képtelenek toktermelésre. Ez párhuzamosan jár a virulenciájuk teljes elvesztésével. A mutácio ritka jelenség a természetben. A mutácio gyakoriságát a baktériumok egyes örökletes tulajdonságaira nézve 1 per 1—100 milliós nagyságrendben találták, azaz ilyen ritkán keletkeznek mutánsok a szaporodó baktériumpopulációkban. Technikai okok miatt az acapsulogen irányba történő mutácio gyakoriságának meghatározása lehetetlen. A lépfene-bacilus tenyészeteiből ezért csak megfelelő szelektáló körülmények mellett történhet izolálásuk.

Az ún. pont-mutánsok — tehát azok, amelyekben a chromosoma megfelelő szegmentjében csak körülírt, néhány nukleotidára korlátozódó változás jön létre — egyik jellegzetessége az, hogy a változás reverzibilis. Azaz példánk esetén az acapsulogen mutánsok között kis számban capsulogen revertánsok keletkezhetnek. Ezeknek is igen ritka a keletkezésük. Kísérleteinkben az acapsulogen törzsek spóraanyagában kb. minden milliomodik spórát találtuk tokos revertánsnak.

Újabb tanulmányok szerint a capsulogen törzsek tokos vagy nem tokos alakbani növekedését kizárólag a környezetük bicarbonat-szénsav puffercapacitása dönti el. (14) E puffer-rendszer egyebekkel, pl. phosphat pufferrel nem helyettesíthető. Ebből viszont érthető a tokképzésnek a szervezeten belüli létrejötte. Az állatok szervezetében uralkodó alkali-puffer-rendszer jelenlétében a genotypusában tokos változatnak phenotypusa kifejezésre jut. A tokképzés szabályozásának elvi alapjára nézve úgy hiszem sikerült némi betekintést nyernem a mesterségesen phaghordozókká tett ún. lysogen anthrax-törzsek tanulmányozása során. (15) Ezek alapján úgy néz ki, mintha a bicarbonat-szénsav puffer nem a tokképzésben részt vevő enzym-rendszerek

serkentésével, hanem egy, az alkali-puffer hiányában gátolt mechanizmus felszabadításával hat. Azaz a mai nomenklatúrával élve, a tokképzés a szokványos tenyésztési körülmények között repressált, és e gátolás alól szabadítja fel a baktériumokat a szervezetben levő alkáli-puffer-rendszer.

A bicarbonat-szénsav rendszer azonban nemcsak a tokképzésben játszik fontos szerepet, hanem — amint arról majd később még szó lesz — egy másik protein természetű anyagnak, az anthrax toxinjának keletkezésében is elengedhetetlen.

Preisz és utána többen mások megkísérelték a lépfene-bacilus tokjának vegyi jellemzését. Ezek a kezdeti tanulmányok azonban ma már inkább csak történelmi érdekességűek. Tomcsik és Szongott (16) 1933-ban tették meg ez úton az első fontos lépést. A lépfene-bacilus agar-tenyészeteiből immunspecifikus anyagokat kíséreltek meg elkülöníteni. Kísérleteikben elölt tokos lépfene-bacilussal immunizált nyulak savóit használták. Tápagaron tenyésztett tokos lépfene-bacilus kultúrákat — elődeikhez hasonlóan — híg lúggal forrón extrahálták. A tokos tenyészetek kivonataiban kétféle immunspecifikus anyagot tudtak megkülönböztetni. Az egyik rézszulfáttal leválasztható, nitrogénben igen gazdag kolloidnak, míg a másik a kivonatokból alkohollal kicsapható, polysaccharida jellegű anyagnak látszott. Az előbbit a baktérium tokjából, az utóbbit pedig annak testéből eredőnek tekintették.

Mielőtt a lépfene-bacilus immunspecifikus anyagainak jellemzésével foglalkoznánk, némi kitérőt kell tennem a baktériumokból izolálható szerológiailag aktív polysaccharidák kérdését illetően. Vegyileg jól jellemzett immunspecifikus polysaccharidákat először a pneumococcus levestenyészeteinek feldolgozásával nyertek a húszas évek végén. Ezt követően számos laboratóriumban, egyéb baktériumok tenyészeteiből is megkísérelték az immunspecifikus polysaccharidákat, hapteneket előállítani. E munkák során azonban nem húslevesben, hanem tápagaron tenyésztett baktériumokat használtak kiindulási anyagként. Így nyerték a baktériumokat az előbb említett lépfene-kísérletekben is a kivonatok készítésére. Mindezek a kísérletezők nem voltak azonban tekintettel egy technikailag igen fontos körülményre, nevezetesen arra, hogy az agar-táptalajnak sterilizálása során az agar-agar parciális hydrolysist szenved, és a hideg vízben is oldékony bomlástermékek pedig éppen úgy kicsaphatók alkohollal, mint a baktériumokból származó kolloidok. Ezért e szempont elhanyagolásával izolált frakciók agarból eredő kolloidális szénhydráttal nagymértékben szennyezettek.

E hibalehetőséggel számolva az agartenyészetekben nőtt baktériumokat extrahálásuk előtt ismételten mostam, és ezzel a vízoldékony szennyezést eltávolítottam. Meglepetést jelentett számomra az, hogy az így mosott suspensiókból a szokásos híglúgos extrahálással nem sikerül fajlagos anyagokat kivonni a nem tokos lépfene-bacilusokból. Magyarázatra szorult azonban az, hogy miért szerológiailag aktív a nem mosott tenyészetekből nyert kivonat.

Ennek oka a baktériumok részleges autolysisével volt magyarázható. A mosatlan tenyészetekben — minthogy rendszerint elöregedő kultúrákat használtak extrahálásukra — az autolysis során kiszabadult immunspecifikus-anyag elvegyülve az agar bomlási produktumaival, eredményezett kémiailag nem egységes termékeket.

E módszertani kérdés tisztázása után történt a nem tokos lépfene-bacilus immunspecifikus anyagának tiszta állapotban való izolálása (57). Kb. 500 g gondosan mosott lépfene-bacilust autolysissel feltárt kivonatból néhány g kolloidális terméket izoláltam. Ennek egységes voltáról az akkori lehetséges módszerekkel meggyőződhettem. Az egyik, még 1939-ben izolált készítménynek homodispersitását a nem rég végzett ultracentrifugálás is igazolta.

Az antibakteriális immunsavóval több milliószoros hígításokban is praecipitáló hapten chemiai vizsgálata — amely annak idején még a „klasszikus" módszerekkkel történt — a következő eredménnyel zárult. Savas hydrolysis Fehling-féle oldatot redukáló csoportokat tett szabaddá, s a hydrolysatumból két monosaccharida, úgymint a glucosamin és D-galactose volt azonosítható. Emellett jelentős mennyiségű ecetsav is volt a termékben. Az ecetsav mint N-acetyl csoport volt eredetileg a hexosaminban. A polysaccharidáról megállapítható volt, hogy azt aequimolekuláris mennyiségekben acetylglucosamin és galactose építi fel. Ezek mindegyikét kb. 34%-ban tartalmazta a polymer. A polysaccharida nitrogen-tartalma azonban nagyobb volt, mint az hexosamin-tartalma alapján várható. Egyebek alapján is arra volt következtethető, hogy a polysaccharida a cukrok mellett még valamilyen fehérje vagy peptid részleget is szervesen tartalmaz (17). Ezt az akkori feltevést a későbbi vizsgálatok igazolták (18, 19). Papírchromatographiával alanint, glutaminsavat, diaminopimelinsavat és asparaginsavat sikerült hydrolysatumában találni. A meglehetősen jellemző aminosav-spectrum a polysaccharidának a bakteriumsejtfal eredete mellett szólt. Ezt igazolták a további vizsgálataink is (20).

A polisaccharida ezek szerint a lépfene-bacilus sejtfalának integráns részeként tekinthető. Ez szabja meg e kórokozó felszínének immunspecificitását (21). Hasonló összetételű polysaccharidát a tengerimalac exsudatumából izolált lépfene-bacilusból is elkülönítettek (22). A polysaccharidát felépítő galactose és glucosamin kapcsolatára vonatkozólag adtak felvilágosítást újabb vizsgálataink (23). Az acetyl-glucosamin molekulák 1 : 4 kötésben vannak, míg a galactose 1 : 2 kötésekkel épül be a polymerba. Úgy néz ki, hogy az acetyl-hexosamin képezi a polysaccharida gerincét, és ehhez csatlakoznak elágazásként a galactose-maradványok. Valószínűleg ez utóbbiak a szerológiai fajlagosság determinánsai. Ez a jellegzetes struktúra az oka annak a szerológiai rokonságnak, amelyet az anthrax-, a 14. típusú pneumococcus-polysaccharida, valamint az A-vércsoport specifikus anyaga között találtam (24).

A lépfene-bacilus immunspecifikus polysaccharidájáról mind ez ideig nem sikerült bebizonyítani azt, hogy közvetlen szerepe lenne e kórokozó

virulenciájában. Ebben tehát eltér a Salmonellák polysaccharidáitól, amelyeknek nagy jelentőségük van a pathogenitásban.

Tomcsik és Szongott-nak (16) a tokos lépfene-bacilus lúgos kivonataiból rézszulfáttal leválasztott, immunspecifikus, kb. 10% nitrogént tartalmazó anyagának közelebbi megismerésére vezettek az 1937. évben közölt tanulmányainkban. Ezen az úton az első lépés annak a felismerésevolt, hogy ez az anyag nemcsak a tokos lépfene-bacilus tenyészetében, hanem számos, e kórokozóhoz phylogenetikailag közelálló saprophyta kultúráiban is megtalálható (25). Különösen gazdagok ebben az anyagban egyes, az akkor érvényes rendszertan szerint *Bacillus mesentericus*-nak tartott törzsek szintetikus táptalajban készült tenyészetei (26). Az ilyen kultúrákból — Erdős László munkatársammal (27) — minden nehézség nélkül grammnyi mennyiségekben sikerült a lépfene-bacilus tokanyagához hasonló kolloidot előállítanunk. E tapasztalatok alapján azután megfelelő tisztaságban a lépfene-bacilus tokanyagát is jó kitermeléssel előállíthattuk. Különös módon ez a kolloidális természetű, igen erősen savanyú anyag magas nitrogén-tartalma ellenére sem ad fehérje-reakciót. Még a biuret-próba is negatívnak bizonyult.

E sav-természetű kolloidnak a vegyi szerkezetét Bruckner professzorral közösen (28) sikerült tisztázni. Kiderült az, hogy az anyag egyetlen egy aminosavnak, a glutaminsavnak a polymerje. Ehhez hasonló, egyetlenegy aminosavból felépült polypeptid nincs az eddig megismert természetes anyagok között. Az anyag egyébként is unikumnak számított. A peptidet alkotó glutaminsav ugyanis optikai izomerja annak, amelyet addig a természetben felleltek. Ezt a sajátságos anyagot, amely a lépfene-bacilus tokját alkotja, D-glutaminsav-polypeptidnek neveztük el.

Nem szándékszom e sajátságos anyaggal s finomabb szerkezetére vonatkozó kutatásokkal foglalkozni. Ezek a munkák Bruckner professzor és munkatársainak nemzetközi szinten is kimagasló eredményei. Az anyagokat végül is szintetizálni tudták; e szintetikus anyagnak szerológiai fajlagosságát azonosnak találtam a természetes anyagéval.

Nézzük ezek után azt, hogy mi lehet e polypeptidnek a jelentősége a lépfene-bacilus pathogenitásában? Úgy látszik, hogy ez az anyag ad védelmet az érzékeny baktérium-sejtnek a szervezet támadó fegyvereivel, a RES-el, valamint a humorális anyagaival szemben. Ez a hatás már a tokanyagnak, a polypeptidnek sajátságos szerkezetéből is következik. A peptid ugyanis ellenáll a szervezet proteolytikus enzymjeinek. A tokban azonban nem abban a vízoldékony állapotában van, mint azt izoláljuk, hanem gelifikált formában képezi annak morfológiai struktúráját. E struktúra vegyi szerkezetére nézve némi elképzeléseink vannak (29).

A polypeptid nem toxikus. Annyira közömbös, hogy e tulajdonságát és kolloid természetét értékesíteni kívánták plasma-pótszerként történő alkalmazására (30). A tisztított polypeptidnek aggressin hatása nincs. Némi ilyen hatást

találtak azonban élő állatok oedema-folyadékából elkülönített, polypeptidet gazdagon tartalmazó frakciók vizsgálatakor (31).

Ma már kétség sem lehet afelől, hogy a lépfene-bacilus tokképzése egyik alapfeltétele e baktérium pathogenitásának. A bevezetőkben is utaltam már arra, hogy emellett más tényezők is elengedhetetlen szerepet játszanak a betegségokozásban. A Bail-féle aggressint jelölhették meg ilyen tényezőként elsőnek, s mint kiderült, ennek keletkezése független a tokképzéstől. Mielőtt e kérdés további analízisébe bocsátkoznánk, nézzük meg először azt, hogy mire vezethető vissza a lépfenés állat halálának az oka. Erre a látszólag egyszerű kérdésre a válasz hosszú ideig igen bizonytalan volt. A halál okát egyesek a szinte hihetetlen mértékig elszaporodott baktériumoknak mechanika ártalmára vélték visszavezethetőnek. Nem számoltak azonban e magyarázattal élők azzal, hogy egyes állatok — mint pl. a patkány és a sertés — már mérsékelt baktériuminvaziónál elpusztulnak. A fertőzött állatokon észlelt terminális jelenségek alapján a halál okát secundaer shockra vezették vissza, de hogy mi e shocknak az eredete, arra a kérdésre még néhány évvel ezelőtt sem volt megnyugtató válasz.

Kézenfekvőnek látszott valamilyen toxin szerepével számolni. Több mint hat évtizedes próbálkozások során azonban senkinek sem sikerült a lépfene-bacilus tenyészeteiben mérgező anyagot kimutatni. Viszont számos alkalommal említés történt — már Bail munkásságának idején is — arról, hogy a fertőzött állatnak baktériummentessé tett oedema-folyadéka nyulak vagy tengerimalacok bőrébe oltva helyi elváltozást okoz.

A lépfene-bacilus tenyészeteiben néhány extracellularis enzymnek a keletkezése már régóta ismeretes. Így pl. a proteolytikus enzymeké, amelyeknek egyesek a fertőzés helyi folyamatában kórtani jelentőséget tulajdonítottak. Emellett még egy aránylag gyenge hatású lecithinaset is találhatunk a kultúrákban (32). Van-e a lecithinasenak különösebb jelentősége a betegségokozásban, azt nem sikerült még eddig tisztázni. A hazai szerzők közül többen behatóan foglalkoztak a lépfene-bacilus haemolysin-termelésével (33, 34). A haemolysin kimutatása azonban igen ingadozó eredménnyel jár, az alkalmazott módszereknek megfelelően. Manninger professzor intézetében ezt a kérdést évtizedek óta tanulmányozzák (35). A haemolysis keletkezésében a tenyésztési légkör fontosságára mutattak rá. Megbízhatóan csak mérsékelt, kb. 5% concentratiójú széndioxid jelenlétében végezhető ez a próba. Buza (34) a tokképzés és haemopepsis párhuzamos vizsgálata alapján a törzsek virulenciájára is következtetett.

A lépfene-bacilus toxinjának kérdését elsősorban angol kutatóknak sikerült megfejteniök. A toxin-kérdés lezárása azonban még ma is messze van. Smith és munkatársai (36) (1956) a lépfene-fertőzés terminális szakában levő tengerimalacok vérplasmáját és thoracalis exsudatumát egyesítve, azt kollodium membránán szűrték, és ezúton baktériummentes, de mérgező tulajdonságú anyaghoz jutottak. A szűrletnek néhány század ml-e intradermalisan

tengerimalacba oltva, helyi oedemát okoz. A szűrletnek néhány tized ml mennyisége intravénásan az egereket órákon belül elpusztítja. A toxicitásnak ez a mértéke az aránylag gyenge hatású gram-negatív baktériumok endotoxinjainak intenzitása alatt van, de a toxin fontosságát az állat pusztulása szempontjából mégsem tagadhatjuk. Kémiai természetét illetően a toxin több komponensből álló lipoproteinnek látszik. Fontos biológiai tulajdonságát jelenti még immunizáló hatása is. A toxikus faktort több szempontból azonosítani sikerült a Bail-féle hypothetikus aggressinnel. A toxin mérgező sajátságának elvesztése nem jár antigen tulajdonságának csökkenésével; tehát e szempontból hasonlít a valódi toxinokra. Érdekes fejleménye e kérdésnek továbbá még az, hogy néhány év óta *in vitro* körülmények között is sikerült anthrax-toxint nyerni (37). Az alkalmazott eljárás további fejlesztése a kb. két évtizeddel ezelőtt felfedezett ún. protektív-antigen előállítási technikájának (38, 39). Mint már szó volt arról, lépfene-bacilus elölt suspensióival nem lehet állatokat immunizálni. Igen gondosan kontrollált tenyésztési feltételek mellett nyert kultúrák szűrleteivel 1947 óta immunizálni tudnak. A labilis antigent, amely sajátságos körülmények között keletkezik a tenyészetekben és immunizáló hatású, protektív-antigénnek nevezték el. A protektív-antigén nem azonos sem a tokanyaggal, sem pedig a polysaccharidával. Érdekes módon mind a protektív-antigén, mind pedig a toxikus komponens csak alkali-puffer jelenlétében keletkezik a tenyészetekben. Tehát éppen úgy szükség van erre a miliő-hatásra, mint azt a tokképzésnél már tárgyaltuk.

Az eddigi ismereteinket összegezve: a tok mellett még egy másik, toxikus sajátságú tényezőnek is szerepet kell tulajdonítanunk a lépfene-bacilus pathogenitásában. E toxikus faktor a Bail-féle aggressinnel látszik sok szempontból azonosnak. Nagyfokú labilitása és körülményes kimutatása folytán megfelelő vegyi jellemzésével adós maradt eddig a tudomány.

A lépfene-bacilus mutánsainak tanulmányozása ez ideig kizárólag telepeiknek finomabb vagy durvább különbségein, a baktériumok morfológiai szerkezetében, mint a tok- vagy spóraképzésben mutatkozó változatosságokon alapult. Másfél évvel ezelőtt munkatársaimmal, Varga István és Marjai Erzsébet doktorokkal elhatároztuk, hogy megkíséreljük e kórokozónak táplálkozási hiány-mutánsait, ún. auxotrophjait előállítani. Azt reméltük, hogy az egyes jól jellemezhető biokémiai utak és a virulencia között esetleges összefüggéseket sikerül majd találni. Ez az elképzelésünk az eddigi eredményeink alapján igazoltnak látszik.

A lépfene-bacilus minimális tápigényét először 1947-ben Gladstone (40) írta le. Megállapította, hogy e kórokozó aminosavkeveréket, glucoset és sókat tartalmazó szintetikus tápoldatban szaporodik. Ilyen körülmények között azonban nem optimális a szaporodása, de amint mások megállapították, ezt a sub-optimális szaporodást egyes vitaminok, purin- és pyrimidin-basisok stimulálni képesek. Felfogásunk szerint e stimuláló hatás nem azonosítható az essen-

tialis jellegű tápkövetelménnyel, és ezért olyan táptalajt alkalmaztunk a minimális igények kielégítésére, amely egy kommerciális, vitamin-mentes, savhydrolizált caseint mint aminosavkeveréket, sókat és glucoset tartalmazott. E táptalajon a baktériumok szegényesen nőttek, amiért még B_1-vitamint is adtunk hozzá. E módon igen használható, bár nem optimális táptalajhoz jutottunk.

Kísérleti céljainkra egy acapsulogen, laboratóriumi lépfene-bacilus törzs szolgált. A technikai nehézségek kiküszöbölése után, különböző mutagén hatásnak kitett baktériumokat vagy spóra-suspensiókat dolgoztunk fel auxotrophok izolálására. Több mint tízezer individuális telep feldolgozása során 187 hiány-mutánst sikerült izolálnunk. Ezeknek egy része — a thymin-, illetve a biotin-igényesek — csak testhőmérsékleten mutatott fokozott tápigényt. Egy ilyen mutáns tulajdonságainak finomabb analíziséről számoltam be az ez évi Akadémiai Héten.

Nem kívánok az izolált mutánsainkkal részletesen foglalkozni. Csak a purin-igényeseket mutatom be, mert célkitűzésünk egy részét ezeknél már megvalósítottuk. Ezek tulajdonságaira nézve ad felvilágosítást az 1. táblázat.

1. táblázat

A purin auxotrophok megoszlása az egyes purinok utilisatioja alapján

Csoport	Az egyes basisok utilisatioja				Törzsek száma
	HX	Ad	X	Gu	
Pu 1	+	+	+	+	77
Pu 2	—	—	+	+	1
Pu 3	—	—	—	+	12
Pu 4	—	+	—	—	4
Pu 5	+	—	+	+	3
Pu 6	+	—	+	—	2

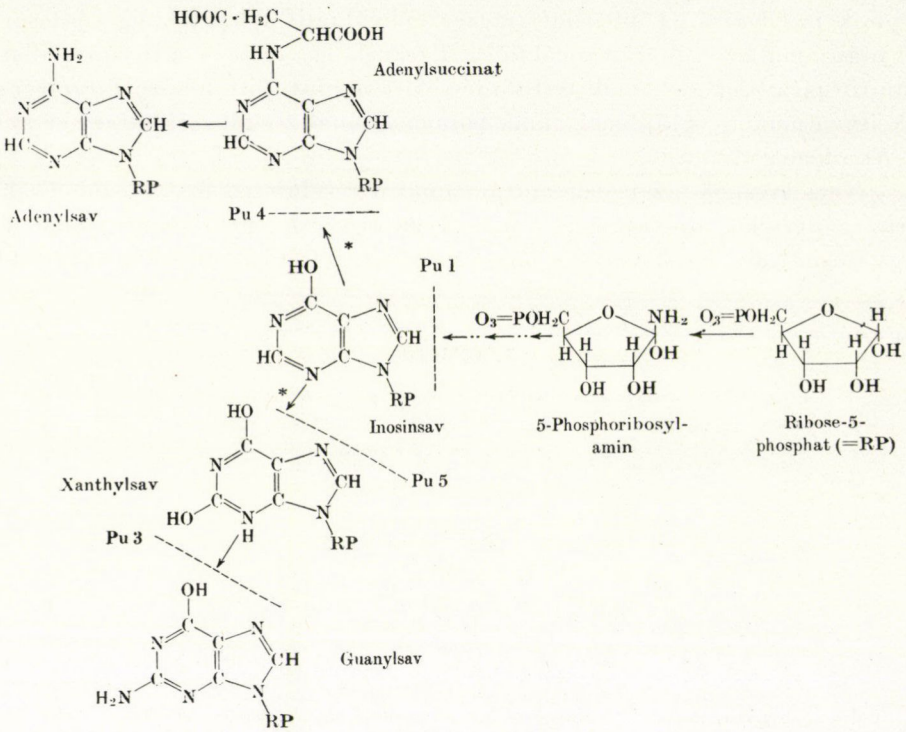
HX = hypoxanthin; Ad = adenin; X = xanthin; Gu = guanin

A purin-basis igények alapján a törzsek hat csoportba sorolhatók. A Pu 1 csoport tagjai bármelyik purin-basist, ú. m. a hypoxanthint, a guanint vagy adenint egyformán értékesítik, és jelenlétükben szaporodnak. Ez azt jelenti, hogy a purin-szintézisben az örökletes hiány a hypoxanthin, helyesebben ennek nucleotidájának keletkezése előtt van. A vázlatos ábrán láthatók a purin-igényesek szintézisében fenálló hiányok.

A purin-basisok *de novo* szintézisében az első lépéstől, amikor ribose-5-phosphatból 5-phosphoribosylamin keletkezik, 8 lépés után jön létre a hypoxanthin ribotidja, az inosinsav. A Pu 1 csoport tagjai esetén ezen lépések egyikében-másikában lehet az örökletes enzym-defektus. Ha a minimális táptalajhoz hypoxanthint adunk, akkor ezzel a szintézisben fennálló hiányt

„átlépjük". Ekkor a további szintézisek az adenin, illetve a guanin irányába zavartalanul folynak.

Az inosinsavból az adenin, helyesebben az adenylsav — minthogy a purin-szintézis útja mindig nukleotida-szinten folyik — két lépésen keresztül keletkezik. A block a Pu 4, tehát csak adeninnel kielégíthető törzsek esetén a megjelölt helyen az adenylsuccinat keletkezésében lehet. Tárgyalni nem kívánt okok miatt a másik lépcsőben ez a block lehetetlen.



1. ábra. A purin-szintézis vázlatos menete és az egyes purin-igényes auxotrophokban a hiánynak valószínű helye

Hypoxanthinból, helyesebben az inosin-savból a guanylsav keletkezése szintén két lépésben, a xanthyl-savon keresztül történik. A Pu 2, illetve aPu 3 mutánsoknál a block a megjelölt helyeken van. Az érdekesség kedvéért megjegyezzük azt, hogy az anticancerogen agensként klinikailag is némi sikerrel használt 6-mercaptopurin a purin-szintézist a csillaggal megjelölt helyeken akadályozza. Tehát ott hoz létre gátlást, ahol a feltüntetett purin-igényes anthrax-auxotrophokban mutatio során enzym-kiesés jött létre.

E mutánsok birtokában érdekesnek ígérkezett megvizsgálni azt, hogy a purin-hiánymutánsoknak ez a három csoportja, azaz a hypoxanthinnal, csak

adeninnel, illetve guaninnal kielégíthető törzseknek milyen a pathogenitása. Befolyásolja-e ez a hiány a virulentiát, illetve az új igény exogen kielégítésével a szervezeten belül is képesek-e növekedni e mesterséges törzsek. Mivel a tokot a virulencia nélkülözhetetlen tényezőjeként ismerjük, a felvetett kérdés vizsgálatára a tok nélküli változatok alkalmatlanok. Ezért a hiánymutánsok tokos változatát kellett a kísérlet céljaira először előállítanunk. A tok nélküli spóraanyagból a hiánymutánsok tokos változatát különösebb nehézség nélkül előállíthattuk megfelelő, itt részletesen nem kívánt phag-technika segítségével. Szelektáló agensként phagot használva, kb. minden 1—2 millió acapsulogen spóra közül egy-egy capsulogen mutánst sikerült izolálnunk. Ezek a capsulogen mutánsok változatlanul megtartották fokozott, jellemző tápigényüket. Hangoztatnunk kell, hogy a hiány-mutánsok szaporodására, az igényelt nukleinsavbasisra feltétlenül szükség van, s minthogy ezeknek mennyisége a szervezeten belül talán nem biztosan elégíti ki a szükségletet, ezért a fertőzött állatokat az igényelt basis 0,5—1 mg mennyiségeivel naponta kétszer parentralisan kezeltük. *In vitro* körülmények között a hiány-mutánsok igényét 10 μg/ml basissal kielégíthettük, s így az állatokba oltott mennyiségek feltételezhetőleg elegendők, vagy megközelítőleg elegendők lehetnek. Az állatkísérletek eredményeit a 2. sz. táblázat mutatja. Itt azt a spóra-számot tüntetjük fel, amely az állatokat megölte, illetve azt a legnagyobb vizsgált fertőző-adagot, amellyel szemben az állatok ellenállóknak bizonyultak.

2. táblázat

Különböző capsulogen purin-igényes mutánsok virulenciája

Törzs		DLM (spóraszám)	
Jelzés	Genotypus	Nem kezelt állatban	Kezelt állatban*
Vollum	C^+ vad	$2 \cdot 10$	—
23a	C^+ ad^+ (revertans)	$2 \cdot 10$	—
23a	C^+ ad^-	$>10^6$	$>10^6$
6	C^+ ad^-	$>10^5$	$>10^5$
20	C^+ ad^-	$>10^6$	$>10^6$
83	C^+ ad^-	$>10^6$	$>10^6$
61b	C^+hy^-	$7 \cdot 10$	$7 \cdot 10$
68a	C^+gu^-	$>9 \cdot 10^3$	$9 \cdot 10^2$

ad^- = adenin; hy^- = hypoxanthin; gu^- = guanin-igényes. x = az állatok naponta kétszer 0.5—1.0 mg basist kaptak s. c.

Mint látható, az eredeti törzs letális adagját 20 spóra jelenti. Ezzel szemben az adenin-igényes 23a, 6, 20 és 83 capsulogen törzsekből még 10^5—10^6 nagyságrendű adagok sem ölték az állatokat még az esetben sem, ha azok a fertőzéssel egyidejűleg és utólagosan ismételt adenin-kezelésben részesültek.

Úgy hisszük, az adenin-igényes baktériumoknak avirulens voltát nem magyarázhatja meg a szervezeten belüli adenin-nélkülözés. Ez annál is inkább így lehet, mert egyéb basis iránti igénynek nincs, vagy csak jelentéktelen hatása van a virulenciára. Látható, hogy a hypoxanthin-igényes törzs virulenciája a vad törzsével azonos nagyságrendben van. A guanin-igényes 68a jelzésű mutans, amely a xanthylin-savat nem képes guanylsavvá konvertálni, guanin-adagolás mellett öli az állatokat. Igaz, e törzs valamivel kisebb mértékben volt virulensebb a vad törzsnél, de e különbséget talán megmagyarázza a nem teljesen kielégítő guanin kezelés. E basist ugyanis rossz oldódása miatt kisebb adagban kellett használnunk, mint a többit.

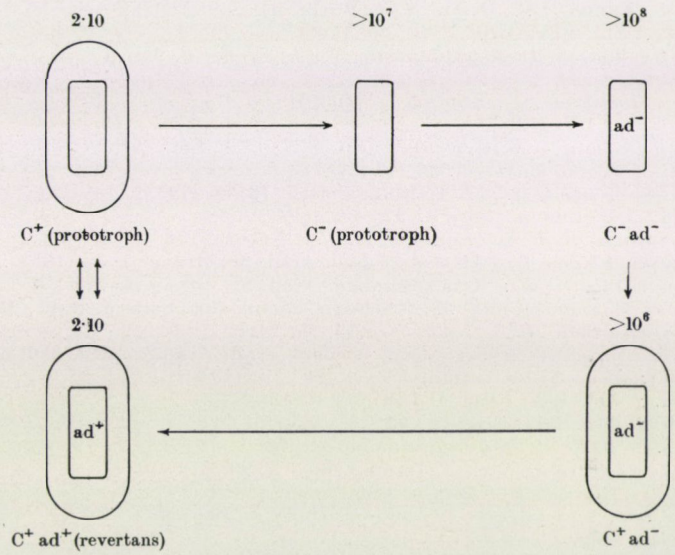
Az adenin-igényes 23a mutansból prototroph phenotypusú revertanst is sikerült nyernünk. Ennek a genotypusát illetően C^+ad^+ törzsnek a virulenciája teljesen azonos a vad-törzsével. Azaz az adenin-szintézis helyreállása, amely biokémiai szinten egy aminalási folyamatnak restitutióját jelenti, a virulencia teljes visszatérését vonja maga után.

Az adenin-igényes mutánsok fokozott tápigénye *in vitro* viszonyok között a megfelelő basis adásával exogen úton kielégíthető. Különös, hogy ez *in vivo* körülmények között nem járt sikerrel. Ennek az eltérésnek különböző oka lehet, s csak további kísérletes adatok birtokában adódhat majd lehetőség annak értelmezésére. Jelenleg a következőkre gondolunk: *In vivo* körülmények között nem elég egymagának a szaporodásnak biztosítása; ugyanis itt nemcsak arról van szó, hogy a baktériumok szaporodjanak, hanem olyan biokémiai folyamatok zavartalan ellátása is elengedhetetlen számunkra, amelyeknek segítségével a szervezet védőmechanizmusát leküzdeni tudják. Azaz a virulencia faktorok hibátlan szintézisének is folyniuk kell. Ezekről az eseményekről azonban *in vitro* kísérletek alapján nem szerezhetünk tájékozódást, és éppen ezért az exogen adeninnel biztosítható baktérium-szaporodás nem lehet kötelező az élőben is. Az adenin-igényes mutánsban az *in vitro* észrevehető hiány az inosinsavnak adenylsavvá váló konvertálásában van. Az egyik enzym hiánya, annak az enzymnek, amely aminocsoportot visz az inosinsav —OH-csoportjának helyére, az oka ennek. Az ilyen típusú folyamat a sejtekben folyó különböző biokémiai láncolatokban is előfordul. Arra is van már példa, hogy egy adott enzym több egymástól különálló biokémiai szakaszban azonos feladatot láthat el. Azaz a chromosoma bizonyos szegmentjének a változása több egymástól különálló biokémiai utat érinthet. Esetünkben talán az adenin-szintézisen kívül egy olyan másik enzym-láncolatot is érint, ahol a virulenciában szerepet játszó valamelyik molekula szintézise folyik, s itt a hiány nem pótolható adeninnel.

Ábránk a lépfene-bacilus morfológiai és adenin-igényes biokémiai mutánsának egymás közti viszonyát valamint ezeknek a virulenciával való összefüggését szemlélteti. Mint látható, az eredeti, „vad", capsulogen törzs (C^+ protroph) tokjának elvesztése (C^- prototroph) a virulencia megszűnését

jelenti. Ez a mutácio és annak jelentősége virulenciára már régóta jól ismert. Egy második mutátio következtében a törzs adenin-igényessé vált (C^-ad^-). A harmadik lépésben a tokképzés helyreállt, de ez a mutáns (C^+ad^-) változatlanul avirulens maradt. A virulencia csak mindkét bélyegnek, a tokképzés helyreállítása és az adenin-igény megszűnése után restituálódik.

A vázlatosan ismertetett kísérleteink és annak iránya gyümölcsöző lehet az anthrax-bacilus virulenciájának megértése szempontjából. Ezek után talán



2. ábra. A Vollum-törzs és mutánsainak vonala, valamint a törzsek virulenciája (a feltüntetett számok a minimális ölő dózist mutatják)

betekintést nyerhetünk a virulenciát megszabó biokémiai történésekbe. De ezentúl esetleg még hozzájárulhatnak a megfigyelések a parazitizmus közelebbi megértéséhez is, nemcsak e kórokozó esetén, hanem másutt is. A bakteriális fertőzéseknek biokémiai szinteni értelmezése nemcsak maguknak a bakteriális megbetegedéseknek finomabb mechanizmusába adhat betekintést, de talán ezek az ismeretek a pathológia egyéb területén is hasznosíthatók lesznek. Ha rosszindulatú daganatok sejtjeinek szaporodását parazitizmusnak tekintjük, esetleg még az onkológiai kutatásokban is hasznosíthatók lehetnek a baktériumfertőzések mechanizmusában szerepet játszó biokémiai eseményeknek a mostaninál közelebbi ismerete.

Kellemes kötelességemnek tartom hálás köszönetet nyilvánítani a Budapesti Orvostudományi Egyetem Rektorának, valamint a Tanács minden tagjának azért a megtiszteltetésért, amely engem ért a Semmelweis Ignác emlékét ünneplő tudományos ülés előadásának megtartásával. Köszönetet mondok Gortvay György professzornak értékes orvostörténelmi adataiért.

IRODALOM

1. *Smith, H., Keppie, J.* és *Stanley, J. L. :* Brit. J. exp. Path. **34**, 471 (1953).
2. *Bail, O. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **37**, 270 (1904-).
3. *Bail, O. :* Prager med. Wschr. **40**, 29 (1915).
4. *Bail, O. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **75**, 159 (1915).
5. *Bail, O.* és *Flaumenhoff, T. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **79**, 425 (1917).
6. *Preisz, H. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **35**, 280, 416, 537, 657 (1904).
7. *Preisz, H. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **58**, 510 (1911).
8. *Ivánovics, G.:* Zbl. Bakt. Orig. I. **138**, 449 (1937).
9. *Sterne, M. :* Onderstepoort J. vet. Sci. **8**, 271 (1937).
10. *Gruber, M.* és *Futaki, K. :* Dtsch. Med. Wschr. **54**, 249 (1907).
11. *Petterson, A. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **42**, 56 (1906).
12. *Bloom, W. L., Watson, D. W., Cromartie, W. J.*, és *Freed, M. :* J . inf;. Diseases, **80**, 41 (1947).
13. *Kashiba, S., Morishima, T., Kato, K., Sima, M.* és *Amano, T. :* Biken's Journal, **2**, 97 (1959).
14. *Thorne, C. B., Gomez, C. G.* és *Housewright, R. D. :* J. Bact. **63**, 363 (1952).
15. *Ivánovics, G. :* J. gen. Microbiol. **28**, 87 (1962).
16. *Tomcsik, J.* és *Szöngott, H. :* Z. Immun. Forsch. **78**, 86 (1933).
17. *Ivánovics, G. :* Z. Immun. Forsch. **97**, 402 (1940).
18. *Smith, H., Strange, R. E.* és *Zwartouw, H. T. :* Nature, **178**, 865 (1956).
19. *Ivánovics, G.* és *Földes, J. :* Acta microbiol. Acad. Sci. Hung. **5**, 89 (1958).
20. *Lantos, J.* és *Ivánovics, G. :* Acta microbiol. Acad. Sci. Hung. **8**, 379 (1961).
21. *Tomcsik, J.* és *Baumann-Grace, M. :* Schweiz. Zschr. allg. Path. u. Bakt. **22**, 144 (1959).
22. *Smith, H.* és *Zwartouw, H. T. :* Biochem. I. **56**, VIII (1954)
23. *Mester, L., Moczar, E.* és *Ivánovics, G. :* Compt. rend. Acad.Sc . **254**, 944 (1962),
24. *Ivánovics, G. :* Zeitschr. f. Immun. Forsch. **98**, 373 (1940).
25. *Ivánovics, G. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **138**, 211 (1937).
26. *Ivánovics, G. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **142**, 52 (1938).
27. *Ivánovics, G.* és *Erdős, L. :* Z. Immun. Forsch. **90**, 5 (1937).
28. *Ivánovics, G.* és *Bruckner, V. :* Z. Immun. Forsch. **90**, 304 (1937).
29. *Ivánovics, G.* és *Horváth, I. :* Acta physiol. hung. **4**, 401 (1953).
30. *Rosenthal, W. S., O'Connel, D. J., Axelrod, D. R.* és *Bovarnick, M. :* J. Exp. Med. **103**, 667 (1956).
31. *Smith, H. és Gallop, R. C. :* Brit. J. Exp. Path. **37**, 144 (1956).
32. *McGaughy, C. A.* és *Chu, H. P. :* J. gen. Microbiol. **2**, 334 (1948).
33. *Jármai, K. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **70**, 72 (1913).
34. *Buza, L. :* Zbl. Bakt. Orig. I. **143**, 244 (1939); **146**, 18 (1940); **150**, 451 (1943).
35. *Manninger, R. :* Abhandlung der Deutschen Akademie der Wissenschaften in Berlin, Klasse für Medizin, 1962, Nr. 2.
36. *Smith, H., Tempest, D. W., Stanley, J. L., Harris—Smith, P. W.* és *Gallep, R. C. :* Brit. J. Exp. Path. **37**, 263 (1956).
37. *Thorne, C. B., Molnar, D. M.* és *Strange, R. E. :* J. Bact. **79**, 450 (1960).
38. *Gladstone, G. P. :* Brit. J. Exp. Path. **27**, 394 (1946).
39. *Belton, F. C.* és *Strange, R. E. :* Brit. J. Exp. Path. **35**, 144 (1954).
40. *Gladstone, G. P. :* Brit. J. Exp. Path. **20**, 189 (1939).

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikája

ORVOSTUDOMÁNY ÉS PSZICHOLÓGIA*

GEGESI KISS PÁL akadémikus

Közlésre érkezett: 1963. XII. 20.

I.

Mai előadásomban mindnyájunk által használt és szükségesnek tartott bizonyos ismeretek összefoglalására és rendszerbe szedésére törekszem, megpróbálok néhány fogalmat a helyére tenni abból a célból, hogy ezen ismereteket és fogalmakat **összefüggésükben** az emberrel foglalkozás mindennapi gyakorlata számára az eddiginél alkalmassabbá tehessük. Hangsúlyozni kívánom, hogy ezen előadásom közben is szemléletemben alapvetően orvos maradok, nem filozófus és nem pszichológus, és gondolatfűzésemet, gondolkodásom módszerét az elmondandókban is az orvosi szemlélet fogja irányítani. Gondolkodás közben mindent a segítségre szoruló ember érdeke szempontjából értékelek. Ezen az *egyedi* emberérdeken át próbálom azután megközelíteni az ember érdekében *általában*, az ember közvetlen és közvetett, az azonnali és a jövőbeni érdeke, nem az általa vélt, hanem a valódi érdeke szempontjából értékelni magam számára és hallgatóim számára a vizsgálat tárgyává tett összefüggéseket. Előadásomban tehát nem elvont ismeretelméleti célkitűzés vezet, sem nem tudományok osztályozási rendszerének keresése, hanem a mindennapi gyakorlati élet segítése.

A makrokozmoszra és a mikrokozmoszra vonatkozó ismeretekben gazdagodás, a világűrre vonatkozó ismeretek bővülése és szinte ezzel párhuzamosan a sejt, a molekula, az atom szerkezetéről és belső mozgásairól tudottak bővülése az emberi tudatban a világnak minden irányban való kitágulását és elmélyülését hozta magával. Ez követelően előírja, hogy az emberről is mind többet tudjunk meg, és a megtudottakat általános áttekintést adó rendszerekbe sűrítsük. Ehhez a rokon tudományterületek kutatóinak együttműködése szükséges. Magától adódik és mind nyilvánvalóbbá válik, hogy elengedhetetlen az orvostudomány és a pszichológia eredményeinek egybevetése és szintézise. Ha a kérdésben kissé elmélyedünk, nem is tűnik olyan nehéznek ez a feladat, hiszen az orvostudomány is, a pszichológia is az *emberrel* **közvetlenül** *foglalkozó* tudományos és gyakorlati tevékenység.

* Az Orvos-Egészségügyi Dolgozók Szakszervezete Központjában 1963. december 19-én tartott előadás nyomán.

II.

A klasszikus orvostudomány és gyakorlat a szűkebb értelemben vett testi szervi, szervezeti problémákkal foglalkozik egészséges és kóros körülmények között. Ez a foglalkozás több szinten történik, és a több évszázados foglalkozás eredményeként több tudományág-részlet bontakozott ki. Az áttekinthetőbbség kedvéért három csoportra egyszerűsítem le e szinteket.

1. A sejtekre vonatkozó vizsgálatok és a szervezet egészéből kiemelt szövetekre, szövettenyésztésekre vonatkozó vizsgálatok szintje. E szinten történő vizsgálatok *funkcionális* része a sejti anyagcsere, a sejti energiacsere törvényszerűségei felderítésére irányul, lényegében tehát biokémiai, biofizikai jellegű folyamatok vizsgálatára. A *morfológiai* jellegű vizsgálatok az elementáris mikrostruktúra felderítését célozzák. Meg kell említenem, hogy a morfológiai és funkcionális vizsgálatok (molekuláris biológia) eredményei e szinten sokban arra utalnak, hogy a morfológiai és a funkcionális struktúra adott esetben szinte egymásba átvezetődik, elkülönítésük néha rendkívüli nehézségekbe ütközik. Ezen a szinten arról van szó, hogy szervetlen és szerves anyagelemek (kálium, nátrium, calcium, phosphor, magnesium, vas, chlor, oxigén, hidrogén és még mennyi sok más minden, fehérje, szénhydrát, zsír jellegűvé tömörült molekulák, vízben oldottan mint ozmotikus és mint onkotikus jellegű összetételek) bizonyos rendezettségben, bizonyos egymáshoz viszonyított tömegarányban, egymáshoz viszonyulásban zárt egységgé: **sejtté** és bizonyos rendszerekben elhelyezkedő meghatározott összetételű nedvekké organizálódtak a fejlődés folyamán. Az orvostudományos kutatás e szintjén a vizsgálat tárgya a sejten belüli szerkezet, a sejten belül a sejt szerkezetét adó elemek jelentőségének, rendeltetésének vizsgálata, emellett a sejt (intracellularis) és a sejtek közötti (extracellularis) **tér** anyagai, nedvei között fennálló kapcsolat vizsgálata, ezen belül a határfelület szerkezetének és funkciójának vizsgálata. Széles értelemben e szinten a tudomány az emberi szervezet egységes felépítésében elementáris egységként jelenlevő elemi részek élet- és kórtanával foglalkozik. Ehhez igyekszik adatokat szolgáltatni az a tudományág-részlet, mely a szervezet egészéből kiemelt mesterségesen életben tartott szövetek életfolyamatait vizsgálja szövettenyésztési eljárásokkal.

2. Sematikusan a következő szintnek nevezett tudományos vizsgálatok az emberi szervezetben **szervekké** *rendeződött sejtek*, szövetek **összességét, részleteit és egységét** kutatják. *A morfológiai* jellegű vizsgálatok az egyes szervek morfológiai specifikumait, a szerveken belül az egyes szövetféleségek egymáshoz viszonyított adott milyenségét, mennyiségét, funkciójuk rendeltetését, kóros esetekben az elváltozások formáját és okát és következményeit magára a szervre vonatkoztatva igyekeznek tisztázni ép és kóros körülmények között. **A funkcionális** jellegű vizsgálatok az egyes szervek működését igyekeznek felderíteni ép és kóros viszonyok között. E szinten már a morfológiai struktúra

és a funkció biztosan elkülöníthető. A kettő között a kapcsolat abban nyilvánul meg, hogy a kutatás igyekszik felderíteni, hogy bizonyos kóros alaki szerkezet esetén milyen fiziológiai változás áll be, és fordítva, hogy bizonyos fiziológiai funkcióváltozások esetén milyen morfológiai következmények tűnnek fel. E viszonyulások tisztázásával igyekszik választ kapni a tudomány, hogy a parenchyma morfológiai, ill. funkcionális változásának, vagy az interstitium változásának milyen kihatása van kölcsönösen egymásra, az adott szerv egészére morfológiailag és funkcionálisan. Az orvostudomány e szintű munkálkodása szempontjából a szervek mint külön-külön feldolgozandó problémák állnak mind az elméleti, mind a klinikai kutatás előtt. A kutatásnak a terápiában felhasználható célkitűzése is arra irányul, hogy miként lehet a kórosan elváltozott szervet morfológiai, ill. fiziológiai, funkcionális szempontból megint normálissá tenni.

3. A sematikusan harmadik szintnek nevezett kutatási munkálkodás *az emberi* **szervezet** *testi jellegű* **egészének,** a szervek összműködésében megmutatkozó **szervezeti egységnek** fiziológiai, patofiziológiai vizsgálatát tűzi ki célul. A szervezet **egészének** működése szempontjából vizsgálja a szervek rendeltetését. Ezen belül — címszavakban mondva — az össz-szervezeti egyensúly problémáját, a koordináció, a reguláció-ellenreguláció, az egyes szervek egymás mellé, alá- és fölérendeltségének, az egymásra hatás és visszahatás miként jének vizsgálatát végzi, a felborult egyensúly helyreállításának problémáját, lényegében az össz-szervezeti élet, az össz-szervezeti betegség, az össz-szervezeti halál problémáját; mindezt minden mástól elkülönítve a beteg egyén szempontjából kutatja.

Elengedhetetlen volt e néhány általánosan ismert kérdés érintése, e nélkül nem volna logikus annak a kérdésnek a felvetése, hogy *mit nevez a klasszikus orvostudomány és gyakorlat betegségnek, és mit nevez gyógyításnak.*

A klasszikus orvostudomány és gyakorlat szemléletében a szervezet testi jellegű részének (vegetatio, soma) adott időpontban levő betegségei lehetnek: 1. morfológiai elváltozásokkal együtt megnyilvánuló funkcionális zavarok és 2. morfológiai elváltozás nélküli funkcionális zavarok. E betegségek lokalizálódhatnak körülírtan a szervezetnek valamelyik szervére vagy egyes szervrendszereire, de kiterjedhetnek a szervezetnek úgyszólván minden összetevőjére, a szervezet egészére is. Mind e betegségeket különféle kórokok, ill. kórokozók idézhetik elő: mechanikai, fizikai, kémiai, fiziológiai, biológiai jellegű ártó hatások, vagy kevert jellegű ártalmak. Mind a morfológiai elváltozások, mind a funkcionális zavarok rendkívül sok klinikai formában nyilvánulhatnak meg. Ezen elváltozásokat a klasszikus orvostudomány sem tekinti statikum-szerűségnek, mintegy rögzített helyzetnek, hanem szemlélete szerint is mind a morfológiai elváltozások, mind a funkcionális zavarok állandó mozgásban, változásban vannak, a szervezet egészén belül egymásra kölcsönhatást fejtenek ki, és egymásba átmennek, egybeszövődnek. Érthető ez, hiszen morfológiai struktúra

és funkció *az élő szervezet valóságában* egymástól nem élesen elválasztható két külön valami, hanem szorosan egybetartozó, egyik a másik nélkül nem létező. Az egymásra hatások nyomán azután az eredeti kórokhoz viszonyítva a megnyilvánuló betegség lehet elsődleges, másodlagos, sőt harmadlagos.

Figyelembe veszi azután *a klasszikus orvosi szemlélet* azt is, hogy a kóros folyamat nagyon gyakran circulus vitiosusként, azaz szinte önmagába visszatérő mozgás-szerűen, egymáshoz kapcsolódó kötötten, az egyes rész-ártalmak egymást követően az egyén szempontjából kedvezőtlen és kóros, láncszerűen kötött történéssorozatokká alakulhat. Ezt a mozgásfolyamatot, történéssorozatot az orvos a beteg vizsgálatakor, a diagnózis megállapításakor bármelyik ponton megragadhatja. A klasszikus orvosi szemlélet alapján dolgozó orvos is vigyáz azonban, hogy ne tekintse hibásan a megragadott pontot, tehát a láncszerű folyamatból észrevett egyik részjelenséget mintegy elkülönülten önmagában levőnek és ennek a tulajdonképpen csak részjelenségnek a megállapításával ne zárja le a problémát és a vizsgálatot. Tudja, hogy az a helyes, ha a megragadott részjelenséget csupán a betegség teljes felderítéséhez vezető kiindulópontnak tekinti. E circulus vitiosus-szerű patomechanizmusra példaként megemlítjük, hogy például a szervezet vagy valamelyik szerv *elsődleges* morfológiai jellegű elváltozása bekövetkezhet pl. mikrobák vagy azok mérgei közvetlen hatására, bekövetkezhet mechanikus, fizikai jellegű behatásra, pl. leforrázáskor, megégéskor, bekövetkezhet valamilyen kémiai jellegű anyag káros hatására, pl. mérgezéskor, vagy bekövetkezhet fiziológiás úton az életélés folyamán, kopás miatt, ill. az élet élésének hibás módja miatt. Az elsődlegesen, nevezhetjük mintegy specifikus hatásra egyik-másik szervben kialakult morfológiai jellegű elváltozást azután másodlagosan követhetik épp az előbb említett circulus vitiosus folyományaként, nem-specifikus hatásra kialakult sejti, szöveti, szervi *táplálkozási zavarok*, elváltozások, és ezt követhetik azután harmadlagosan újabb működési zavarok vagy morfológiai elváltozások. Nemcsak egyetlen szervi, hanem a rendszerint katasztrofálisan súlyosnak látszó általános össz-szervezeti betegségek is kialakulhatnak *elsődlegeseknek* látszóan, szinte egy csapásra. Így rendkívül virulens mikrobák által történt igen súlyos fertőzések heveny toxin-inváziós szakában általános toxicosis, toxinaemia formájában létrejöhetnek általános össz-szervezeti összeomlások, általános anyagcserezavarok, mint pl. acidosis, alkalosis, hypoglykaemia, hypo- vagy hypercalcaemia, hypo- vagy hyperkaliaemia, exsiccosis, dehydratio, collapsus, shock stb. Mindezen súlyos állapotok azután esetleg akár negyedlegesen újabb szervi morfológiai elváltozásokat idéznek elő.

E kérdéshez kapcsolódva emlékeztetni kell arra, hogy *a klasszikus orvosi szemlélet* alapján álló gondolkodásban sem lehet figyelmen kívül hagyni azt, hogy az adott időpontban a szerveknek és a szervezetnek morfológiai vagy funkcionális jellegű betegségei lezajlásában, a lezajlás milyensége szempontjából jelentősége van a szóban forgó egyed testi szervi, szervezeti, össz-szervezeti

élete **múltjának** is. Az adott időpontban levő testi szervi, szervezeti fiziológiai és patofiziológiai történések a szervi és össz-szervezeti regulációs-ellenregulációs működés milyensége, tehát a testi szervi, szervezeti **jelen** is függ attól, hogy milyen morfológiai, ill. funkcionális „nyomok", „hegek", „emlékek" (vegetatív „emlékek") maradtak vissza ennek az egyedi testi szervezetnek a múltja következményeként. Vagyis a klasszikus orvosi szemlélet szerint sem lehet figyelmen kívül hagyni azt, hogy a szervek és a szervezet testi jellegű részének morfológiai és funkcionális betegségei szempontjából is *a jelen és a múlt szoros egységként tekintendő*. A morfológiára, a fiziológiára és a patológiára vonatkozó ezen szemlélet megszabja a terápiára vonatkozó szemléletet is.

III.

A klasszikus pszichológia tudományos és gyakorlati tevékenységében feladatának az ember lelki (pszichés) jelenségeinek vizsgálatát és befolyásolását tekintette és tekinti. A legrégibb pszichológiai szemléletben a lelki jelenségekkel való foglalkozás a testi szervezeti, szervi működéstől mintegy elkülönülten, elvonatkoztatva, *az érzelem*, *az értelem*, *az akarat* szintjeire irányult, majd évszázadok nyomán még mindig a klasszikus pszichológia szemléletén maradva kibővült az érzékelés belső feldolgozásának, a cselekvésnek, a magatartásnak vizsgálatával, mintegy a tudat fogalommal meghatározott és egybefogott jelenségek vizsgálatával.

Hasonlóan a klasszikus orvostudomány tagoltságához *a klasszikus pszichológia* is a vizsgálat tárgyául kitűzött jelenségekkel foglalkozást különböző szinteken végezte, szemléletét azonban minden szinten meghatározta, hogy mintegy a testtől elkülönülten az emberi pszichén belül lezajló folyamatokat tekintette a legfontosabb vizsgálandóknak. **Az érzelmek** milyenségeinek, intenzitásának, sokaságának vizsgálatát tűzte célul, és érzés, érzelem, indulat, emóció, szenvedély, affektivitás stb., stb. fogalmakkal jelölte a vizsgálandót. Igy az érzelemmel foglalkozás közben igyekeztek felderíteni az öröm, a szomorúság, a félelem, a csalódás, a szeretet, a gyűlölet, a vonzódás, a taszítódás, a harag és sok más érzelmi folyamat lényegét, amelyeket ma a még mindig a klasszikus pszichológia szemléletén dolgozó pszichológia már az ember *primitív érzelmei* névvel jelöl, szembeállítva ezeket az emberi felsőbb rendű érzelmekkel, az erkölcsi és esztétikai jellegű érzelmekkel. Utóbbiakkal foglalkozáskor az érzelmek kapcsolatainak vizsgálatában már a szélesebb társadalmi szemlélet is helyet kapott.

A gondolkodás vizsgálatával az ilyen szemléletű kutatók igyekeztek felderíteni a gondolkodás két, ugyancsak különböző szintű folyamatát: 1. a mindennapi cselekvések előkészítését szolgáló mindennapi gondolkodás-folyamatokat és 2. a nem mindennapi cselekvéssel, nem közvetlenül kinetikus mozgással járó cselekvéseket, hanem különböző formájú *alkotások* létrehozását előkészítő

ún. *alkotó gondolkodás* formákat. Hasonlóan a testi folyamatoktól mintegy elkülönülten vizsgálta és vizsgálja az ilyen szemléletű pszichológia az érzelem, az értelem (gondolkodás), akarás, cselekvés folyamatainak **összefüggéseit**, ezen összefüggésekben az előkészítés és az eredmény területén az egyes elemeknek szerepét és egymásra hatását. A legutóbbi évtizedek kutatói azután mintegy központi kérdésül *az emberi személyiség egészének* vizsgálatát helyezték: a személyiség kialakulásának folyamatát, a kialakult személyiség-struktúra meghatározását, a személyiség-struktúra egyes elemeinek jelentőségét, a pszichés jelenségek egésze szempontjából a szervezeten és a személyiségen belül az „én" kialakulásának vizsgálatát.

E személyiségvizsgálatokat azután továbbfejlesztve vizsgálat tárgyává tette a pszichológia e személyiségen belül a tudat és a tudattalan kapcsolatát, az „én" és a „nem én" kapcsolatát, ezen belül az emlékezés, az asszociációs folyamatok jelentőségét. E vizsgálatoknak fontos része, hogy az egyén saját belső világán belül az „én"-nek, a tudatnak milyen a kapcsolata a saját maga emlékvilágával, a saját maga érzelmi, indulati, értelmi emlékvilága egészével: mi a „véleménye" a tudatnak a tudatot hordó személy egészéről. Ezzel párhuzamosan kiterjedt vizsgálatok történtek azután a személyiségnek a rajta kívül álló világgal, a természeti és a társadalmi környezettel, a társul választott másik emberrel, valamint általában a társadalomban élő többi emberrel való kapcsolatának, valamint a társadalmi élet egészével való kapcsolatának tisztázására: a munkához való viszonyulásának tisztázására. Vizsgálatok történtek azon pszichés jelenségek lényegének felderítésére, hogy mit tart és fogad el életcélként, mit tart örömnek, boldogságnak, az élet értelmét adónak.

A klasszikus pszichológia szemlélete alapján álló tudományos és gyakorlati munka lelki (pszichés) jellegű zavaroknak tekintette és tekinti azokat a megnyilvánulásokat, amelyek a fentebb jelzett történések valamelyikében a normálisnak elfogadottól eltérően nyilvánultak meg. Tehát zavarok saját magához, saját maga életéhez, a saját maga értékeléséhez viszonyulásban, zavarok a másik emberhez, a közösséghez, a társadalmi élet egészéhez, követelményeihez való viszonyulásban. Ezúttal részletekre nem térhetek rá.

IV.

Az elmúlt évszázadban mind az orvostudomány, mind a pszichológia művelői, tudományos és gyakorlati művelői körében felmerült az igény, hogy *meg kell találni a kapcsolatot a kétféle szemléletben leírt és meghatározott, korábban elkülönültnek tekintett folyamatok között ;* nevezetesen a testi szervi, szervezeti (organikus vegetatív-szomás) jellegű történések és a lelki (pszichés, személyiség) jellegű történések között. Vagyis fellépett az igény *a fiziológiai jellegű történések és a pszichológiai jellegű történések közötti kapcsolatok megtalálására.* Fellépett az igény, hogy az embert mint működési **egységet,** mint megnyilvánu-

lási egészet szemléljük, amely működési egységben, megnyilvánulási egészben a fiziológiai jellegű és a pszichológiai jellegű történések csak didaktikailag különíthetők el, lényegében a valóságban szoros egységben történnek, és a látszólagos elkülönültség ellenére egyik a másikkal, a másik az egyikkel egymásra épülő, egymásra ható, egymást átszövő rendszerben valósul meg minden, mind a mindennapi emberi életben, mind általában az emberi életben.

Bár több mint 2000 év előtt hangzott el először, hogy „Ép testben ép lélek", és azóta ez a gondolat többször felbukkant, mégis csak a XIX. évszázad második felében indult meg objektív, rendszeres tudományos kutatómunka a testi és lelki működési egység és egymásra épültség, egymásba szövődöttség bizonyítására, illetve felderítésére. Az elmúlt 100 év alatt — azért említem ezt a 100 évet, mert *Szecsenov* „Az agy reflexei" című híres könyve éppen 100 évvel ezelőtt, 1863-ban jelent meg — több irányban, többféle kutatási módszer alkalmazásával igyekeztek a kutatók, egész kutatási iskolák előbbre vinni ennek a problémának a megoldását. Engedjék meg, hogy a meghatározott terjedelemre való tekintettel a különböző irányú kutatásokat vezető és alapvető eredményeket elért kutatóknak, iskoláknak a neveit ezúttal ne említsem meg, annyira ne említsem, hogy a még annyira kiemelkedő jelentőségű *Szecsenov* és *Pavlov* eredményeit is általánosan ismerteknek tételezhessem fel. A felsorolási sorrend nem jelent minőségi értékelést. Mindezen vizsgálatoknak eredményei rendkívül fontosak, egyik kiegészíti a másikat, és ezen eredmények egybevetéséből lehet csak a világos képet kialakítani. A következő kutatási irányokat érintem.

1. *A reflex-folyamatok*, ezen belül a feltételes reflex-folyamatok vizsgálata objektív fiziológiai módszerekkel.

2. Az ember központi idegrendszere meghatározott helyeinek körülírt morfológiai jellegű betegségei nyomán kialakult pszichés megnyilvánulásoknak, az ún. *lokalizációs-tan rendszerű* kutatással történő megfigyelése és értékelése. Emberi központi idegrendszeren végzett műtétek eredményeinek, körülírt beavatkozások nyomán keletkezett szövetelváltozások következményeinek megfigyelése a pszichés folyamatokra. Emberi központi idegrendszeren végzett műtétek közben meghatározott körülírt helyek finom mechanikus izgatásával az illető emberben keletkezett pszichés jelenségek megfigyelése. Majd állatokban kísérleti célból végzett műtétek felhasználásával a fentiekben érintett helyek kiirtása, kikapcsolása nyomán keletkezett állati magatartás-változások megfigyelése.

3. Az idegrendszer sejtjeiben lejátszódó biokémiai és biofizikai folyamatok vizsgálata és e módszerekkel annak kutatása, hogy a központi idegrendszer sejti anyagcsere, sejti energetika változásának milyen befolyása van a pszichés folyamatokra. E csoportba tartozik a központi idegrendszer sejti biofizikai, elektrofiziológiai folyamatai regisztrálását lehetővé tevő eljárások, eszközök létrehozása és az a törekvés, hogy e biofizikai, elektrofiziológiai folyamatokkal kapcsolatba lehessen hozni bizonyos pszichés folyamatokat.

4. Kísérleti állatok központi idegrendszerébe meghatározott helyeken mesterséges impulzusok átvételére, átadására alkalmas tárgyak, eszközök (elektródok) beépítése, és a műtét utáni gyógyulás után élő állatba bejuttatott mesterséges impulzusok adása és ezen impulzusok okozta állati magatartások, viselkedések vizsgálata és értékelése.

5. Orvosi önkísérletek egyes kémiai szerekkel (pszichofarmakonok) abból a célból, hogy kémiai jellegű anyagok, gyógyszerek emberi szervezetben miként befolyásolják a lelki folyamatokat. Ugyanilyen meggondolásból kiindulva állatkísérletek végzése abból a célból, hogy pszichofarmakonokkal, egyes kémiai szerekkel, gyógyszerekkel miként lehet az állat magasabb idegrendszeri tevékenységét (reflex-, feltételes reflex-folyamatait), magatartását befolyásolni.

6. Társadalmi körülmények között élő különböző életkorú embereknél pszichológiai, orvosi, szociológiai jellegű klinikai megfigyelések gyűjtése abból a célból, hogy a lelki jellegű folyamatok kialakulása, fejlődése, rendeződése, a személyiség kialakulása, fejlődése, működése miként áll kapcsolatban a testi szervi, szervezeti vegetatív-szomás fejlődéssel, betegségekkel, valamint környezeti (biológiai, fiziológiai, patofiziológiai, családi, szélesebb társadalmi környezeti) hatásokkal. E vizsgálati módszerek keretén belül tehát egyrészt annak vizsgálata, hogy a családi (ezen belül anya—gyermek kapcsolati), a szélesebb közösségi (óvoda, iskola, munkahelyek, széles társadalom, utca) hatásának mi a jelentősége a lelki folyamatok, a személyiség-folyamatok kialakulására, fejlődésére és működésére, másrészt annak tudományosan szervezett, rendszeres megfigyelése, hogy elsődleges testi jellegű szervi, szervezeti (vegetatív szomatikus) fejlődési zavarok vagy betegségek nyomán miként és milyen személyiségzavar formák alakulhatnak ki (szomatiko-pszichés mechanizmus), és fordítva elsődlegesen pszichés jellegű személyiségzavarok mennyiben és milyen testi szervi, szervezeti (vegetatív szomatikus) elváltozásokat, betegségeket tudnak létrehozni (pszicho-szomatikus mechanizmus).

E csak éppen címszavakban érintett és óriási irodalmi adatgazdagságot jelentő vizsgálatok szintetizált eredményei alapján az a korszerű álláspont alakult ki, hogy a lelki folyamatokat, a pszichikumot magában foglaló emberi *személyiséget az egyed-ember testi-szellemi fejlődési folyamata egybeszövődött egészében kell szemlélni.* Felfogásunk szerint *a személyiség az egyedi ember egyéni tulajdonságainak sajátos összessége és egyben bizonyos rendezettségű egysége.* Felfogásunkban tehát a személyiség nemcsak az egyén ún. lelki (pszichés) tulajdonságainak összessége. Az egyedi ember egyéni tulajdonságainak ezen sajátos összessége vele született és szerzett belső és külső morfológiai és funkcionális feltételek egymásba kapcsolódó egysége és egyben összessége. Ezen egységbe rendeződött feltételek és lehetőségek biológiailag (ezen belül morfológiailag és fiziológiailag) adott határokon és lehetőségeken belül minden egyedben környezeti (természeti és társadalmi) hatásokra **manifesztálódnak** meg-

nyilvánulássá, funkcióvá. Ezen a személyiség fogalommal fentiekben meghatározott morfológiai és funkcionális egyéni egységen és összességen *keresztülszűrődnek* az egyén élete által adott mindenkori aktuális külső és belső ingerek, ill. ráhatások. A külső és belső ingereknek, ráhatásoknak ez a személyiségben való átszűrődése megszabja azután ezen ingerekre az egyénben keletkező izgalmak intenzitását, megszabja az izgalom okozta feszültség-sűrűsödés közvetlenül *kisülés előtti* elhelyezkedését, megszabja az ingerek okozta izgalmak oldásán át történő válaszadás mechanikáját, sőt megszabja a feszültség-kisülés, a válaszadás milyenségét is. A mindenkori aktuális személyiség ezeken kívül alapja a a személyiség továbbfejlődésének is.

Vagyis minden egyes ember személyiségét az jellemzi, hogy mind testiszervezeti, mind pszichés szempontból a biológiai, fiziológiai, morfológiai általános és egyedi körülményszerűségek megszabta határokon és lehetőségeken belül az adott egyén sajátos egyéni élete folyamán kialakult és *manifesztálódott*, csupán őt jellemző egyéni megnyilvánulások és megnyilvánulás-**összefüggések** állnak fenn. A megnyilvánulás-**összefüggések** mind az ingerlékenység, mind az ingerre keletkezett izgalom, mind az izgalom oldása, tehát a válaszadás szempontjából *egy bizonyos rendszert* alkotnak. Ez a rendszer nem olyan valami, mint egy statikai rendszer. Nem olyan tehát, mint például egy ház, hanem olyan, mint folyamatosan üzemben levő dinamikai-energetikai rendszer. Ebben a rendszerben feszültség-keletkezés lehetőségek, energia-sűrítők, energia-áttevők és -átvevők, energia-átalakítók, energia-tartalékolók, energia-kisülési lehetőségek, energia-érvényesülést gátló lehetőségek és erők vannak kialakulva meghatározott rendszerben. Ez a rendszer nem anarchisztikus, hanem bizonyos, az egyént jellemző rendezettsége (dinamikus sztereotípia) van. E rendezettségnek egyénileg sajátos milyensége és sajátos törvényszerűsége alakul ki az egyedi élet fejlődése folyamán egy bizonyos általános, minden emberre érvényes törvényszerűségen belül.

A személyiség felfogás szerint tehát a személyiség normális fejlődéséhez ép biológiai és ezen belül vele születetten alapjában és az egyedi fejlődés közben folyamatosan ép anatómiai és élettani viszonyok **is** szükségesek. Az alapvetően ép vele született anatómiai és élettani viszonyok és az egyedi élet folyamán normális anatómiai és fiziológiai fejlődés adják az alapot, mintegy a talajt a személyiség normális fejlődéséhez. A normális fejlődéshez elengedhetetlen ezek mellett az is, hogy az egyént az egyéni élete kialakulása kezdetétől *folyamatosan* megfelelő környezeti ingerek, megfelelő környezeti ráhatások érjék, és mind az ingerekre keletkezett izgalmak, mind az emberi életéléssel velejáró szükségek és igények okozta izgalmak megfelelően *kielégíthetők és így oldhatók legyenek*, éspedig a folyamatos természeti és társadalmi emberi élet-élés közben egyaránt.

A személyiség tehát a mi meghatározásunk és felfogásunk szerint általános és egyben az egyén ősein át specializálódott és rögzült családi biológiai talajon általános és helyi természeti és társadalmi környezet-hatásokra kialakult

testi-szervezeti (morfológiai és fiziológiai) *és pszichés* (vagyis magasabb idegrendszeri működés) történések és történés-lehetőségek egyedi rendezettségű dinamikai-energetikai összefüggésű összessége és egyben egysége. Ez funkcionálisan magában foglalja az egyén viszonyulását a külső világhoz és saját belső világához, másokhoz és saját magához, magában foglalja fentiek szerint a külső vagy belső ingerekre keletkező szervezeti, illetve pszichés izgalom milyenségét, ezen izgalom oldási-oldódási, tehát az ingerre a válaszadás milyenségének egyedi jellemzőjét, sőt saját továbbfejlődésének lehetőségét is. A személyiség tehát az egyed emberi élet-élés formájának, magatartásának és megnyilvánulásainak azon egysége, mely őt *mindenki mástól megkülönböztetve* egyénivé teszi azon a közösségen belül, amelyben személyisége kialakult és melyben aktuálisan él.

A fentiekben röviden vázolt felfogásunkból — gondolom — világosan következik, hogy *a személyiség* az *egyén egyedi élete folyamán* — hasonlóan a testi-szervezet fejlődéséhez — *fejlődik, változásokon megy át.* Nem helyes tehát a személyiség fogalommal kizárólag a már érett, felnőtt egyén magatartási és megnyilvánulási egységét meghatározni. Nem helyes, mert hiszen akkor mivel fogjuk meghatározni a csecsemő-, a gyermek-, az ifjúkori egyedek megnyilvánulásainak egységét. Nyilvánvaló, hogy egyedi különbségek vannak nemcsak a felnőtti, hanem már a magzati, az újszülöttkori, a csecsemőkori, a kisgyermekkori, az iskoláskori, az ifjúkori életszakaszokban is. Ki tagadná ezt, aki foglalkozik e fejlődési életszakaszokban levő emberekkel. El kell fogadnunk tehát, hogy ezen életkorokban levő egyedeknek is van megnyilvánulási egysége, tehát személyisége. És a mi meghatározásunkban, a mi álláspontunk szerint valóban tudni kell e különböző életkorok személyiségéről is, és ezekkel is kell foglalkozni. A mi terminológiánk szerint bármelyik életkorban levő egyed *adott életszakában levő személyiségét* **aktuális személyiség** *elnevezéssel jelöljük.* A különböző életkorokban levő *aktuális személyiségek* — bár a fejlődés folyamán egyik a másikra épül, és így egymással szorosan összefüggenek, mégis egymástól eltérőek. Azt hiszem ahhoz kétség sem fér, hogy más és más a magzati, az újszülöttkori, a csecsemőkori, a kisgyermekkori, az iskoláskori, az ifjúkori és a felnőttkori életszakaszokban *az aktuális személyiség.* Egészséges körülmények között ezen életszakaszokat, ezen életszakaszokban levő egyedek magatartását jellegzetes személyiség milyenségek határozzák meg, és e meghatározók *összefüggése és egymásutánja, egymásra és egymásba épülésének tartalma és módja* foglalja magában tulajdonképpen *az emberi személyiség* **fejlődésmenetét.** E fejlődésmenet sajátos utat tesz meg, és eközben a magzati életkortól eljut a teljesen érett, felnőtt személyiség-fejlődési szakaszhoz. *Az érett felnőttség* a csúcsot jelenti, bizonyos élettartamon át ez a személyiségforma marad meg, ez jellemzi az egyént. Ennek elmúlta után viszont kezdődik az öregedés életszaka. Ekkor különös módon megindul az érett, felnőtt személyiség újbóli átalakulása. Nevezetesen az átmeneti életkorszak (klimax), majd a kezdődő öregedés, majd az öregség, végül az aggastyán életkorszak *aktuális személyiségének* kialakulása

következik. Vagyis mind a kifejlődés, mind az érett felnőttség, mind a lebontódási életkorszakokat az összefüggés ellenére megfelelő **aktuális** *személyiségformák* jellemzik. Az egyes életkorszakokat jellemző és a teljes folyamatból mintegy kiemelkedő, egymástól bizonyos fokig eltérő aktuális személyiségformák létezése ellenére mi biztosítja az egyedi élet egész menetének összefüggését?

Emlékeztetnem kell arra, hogy az embert általában az a tulajdonság is jellemzi, hogy különös *emlékezés-felejtés működési* rendszer áll az idegrendszerében rendelkezésre. Egyik tanulmányomban rámutattam, hogy ez az emlékezés-felejtés-rendszer-működés nemcsak a fogalmi, értelmi, intellektuális szinten jelent működést, hanem átszövi az egész szervezetet. Ennek megfelelően beszélek e tanulmányomban anyag-emlékezésről, vegetatív-emlékezésről, állapot-emlékezésről, mozgás-emlékezésről, érzelmi emlékezésről, értelmi emlékezésről, *meghatározott megismétlésről*, *megismétlődésről*. Kifejezést adtam annak a felfogásomnak, hogy az emlékezés-felejtés, *meghatározott megismétlés-*, *megismétlődés-működés* folytán az egyed testi-szervezeti és pszichés tevékenységét minden életkorában befolyásolják az egyén életében *korábban* lezajlott történések, a vele megtörténtek. Éspedig befolyásolják mind morfológiai, mind működési szempontból. Ennek az a lényege, hogy minden életkor **aktuális** *személyisége* az emlékezés-felejtés, *meghatározott megismétlés-*, *megismétlődés-működés* révén a fentebb vázolt dinamikai-energetikai rendszerén belül magában hordozza minden fent felsorolt és különböző életszakokat jellemző egyedi életszakasz-személyiségek „emlékeit". Az adott **aktuális** *személyiség* dinamikai-energetikai rendszerén belül a korábbi életszakokban *volt* személyiség-emlékeknek a hatásossága több tényezőtől függ, azonban ezeknek az „emlékek"-nek a dinamikai hatáslehetősége tulajdonképpen soha nem múlik el, az egyed sohasem tudja teljesen „elfelejteni", teljesen statikum jellegű emlékké alakítani ezeket. Az emlékezés-felejtés működés következtében alakul ki, válik tartamszerűvé az egyedi élet folyamán azután *a* **személyiség-struktúra.** Felfogásunk szerint a személyiség-struktúrán belül a következő összetevő szerkezeti elemek vannak: *a vegetatív személyiség*-elem, *az érzelmi személyiség*-elem, *a kinetikai mozgás* (motoros) *személyiség*-elem és az *értelmi személyiség*-elem. Ezek a személyiségstruktúrán belül levő speciális személyiség-elemek ugyancsak nem statikum jellegű összetevők, hanem a teljes dinamikai-energetikai rendszeren belül egy-egy energia-kiterjedésmezőt jelentenek. Az aktuális személyiségben adott ingerre keletkezett izgalomnak a kisülés előtti sűrűsödési elhelyezkedése a személyiség-struktúrán belül és az izgalom-oldás mechanikájának belső mozgásiránya, majd az adott válasz milyensége, tehát *az emberi magatartás és a viselkedés* a fentiekben értelmezett személyiség-struktúra dinamikai-energetikai összefüggésének aktuális milyenségétől függ. *Az emberi aktuális megnyilvánulás tehát nem más, mint a személyiség-struktúrát adó, a személyiség-struktúra-elemekben levő különböző erőtényezők kisülési eredője.*

Ez a személyiség-koncepció egységbe foglalja a testi, szervezeti, szervi és a pszichés folyamatokat és a személyiségen belül a testi szervezetet és a pszichikumot. Világos, hogy a pszichikum folyamatai és történései, tehát a pszichés funkciók számára *a lehetőséget*, *az alapot* az egységes szervezetté rendeződött szervek, illetve ezek egészén, a szervezeten belül elsősorban a központi idegrendszer, az agy *fiziológiai jellegű folyamatai és történései*, *fiziológiai jellegű funkcióit reprezentálják*. Világos viszont az is, hogy a fiziológiai jellegű folyamatok, történések, a fiziológiai jellegű funkciók lehetőségét pedig a szervek és ezek egységeként a szervezet, ezen belül a pszichikum szempontjából döntően és elsősorban a központi idegrendszer, az agy **morfológiai jellegű struktúrája** *adja meg*. Világos továbbá az, hogy minden szervnek és így a pszichés funkciók szempontjából alapvető jelentőségű központi szervnek, az agynak *morfológiai jellegű struktúrája* az egyedi fejlődés folyamán történő kibontakozásának, majd épen maradásának alapját viszont a testi jellegű szervezet egészében bizonyos *alapanyagoknak*, szerves és szervetlen alapanyagoknak a szervezet egészében és a szervekben elhelyezkedő, helyesebben kifejezve *azokká rendeződött* meghatározott mennyisége és egymáshoz viszonyított arányainak rendezettsége adja. Vagyis mind a pszichés folyamatok szempontjából mintegy központi szervben, az agyban, mind a szervezet egészében — melyhez ez a szerv, az agy a többi szervekhez viszonyított meghatározott rendezettséggel tartozik — bizonyos kémiai és fizikai alapfolyamatok, helyesebben kifejezve morfológiai és funkcionálisan kötötten rendezett struktúrákban mind biofizikai és biokémiai folyamatok biztosítják azt a folyamatos és egyben tagolt energia-folyamatot, energia-cserét (sejtanyagcserébe rejtetten), termelik azt a szabaddá váló energiát, ami a szervek, a szervezet egésze, a pszichikum szempontjából döntően a központi idegrendszer, az agy fiziológiai jellegű történéseinek közvetlenül fűtő és mozgató forrása. Nem vitatható ez, hiszen az alapjában biokémiai és biofizikai jellegű fiziológiai történéseknek, folyamatoknak a szervekben, a szervezet egészében a pszichikum szempontjából elsősorban a központi idegrendszerben, az agyban levő *meghatározott koordináltsága* jelenti a sejtek, a szövetek, a szervek fiziológiai jellegű életén túl a szervezet egészének egyéni életlehetőségét. Az így felfogott életfolyamatokon belül alakul ki az egyedi élet fejlődése folyamán lényegében az a kezdetben primitív, később fejlett, differenciált absztrakt jellegű belső *történéssorozat rendszer*, amit egészében, rendeződöttségében *pszichikumnak*, lelki, pszichés jellegű történéseknek, folyamatoknak, lelki életnek nevezünk.

Az emberi mivolt *egészének*, a testi és a lelki folyamatok egybefonódott egységének morfológiai és funkcionális strukturális felépítettsége tehát a következő: meghatározott alapanyagok meghatározott mennyiségben, meghatározott egymáshoz viszonyulásban a fejlődés folyamán sejtté, szövetté, szervvé, szervezetté rendeződnek. E morfológiai struktúra-rendeződés a mai történelmi szakasz embere szempontjából már eleve meghatározott irányú, majd ebben az

eleve meghatározott morfológiai struktúra-rendszerben az egyedi fejlődés folyamán ugyancsak eleve meghatározott irányú sejti, szöveti, szervi, össz-szervezeti fiziológiás funkcionális struktúra alakul ki, manifesztálódik. Ez a fiziológiás funkcionális struktúra az össz-szervezetet tekintve a szerveket ugyancsak eleve meghatározott rendezettségben egymás mellé és egymás alá, egymás fölé rendezettségbe juttatja. A következő fejlődési szinten azután ezekre ráépülve, talán helyesebben kifejezve e klasszikus fiziológiai funkciókba **beépülve,** mintegy azok funkciójának eredményeiből *absztrahálódva* bontakoznak ki a pszichés jellegű funkciók. E pszichés jellegű funkciók kezdetben primitív érzelmi, később bonyolultabb érzelmi, kezdetben primitív értelmi, majd mind bonyolultabb, differenciáltabb, rendeződöttebb értelmi jellegű pszichés történések, folyamatok, cselekvések lesznek, és végül autonóm megnyilvánulásra is kész emberi pszichikum egészévé rendeződnek.

Ha mindezt valaki végiggondolja és e szemlélet alapján végigfigyeli az egyedi fejlődés közben az ember megnyilvánulásait, éspedig mind testi-szervezeti, mind pszichés megnyilvánulásait, akkor a fentiekben elmondott folyamatot cáfolhatatlan tényként elfogadja. Cáfolhatatlannak tűnik az, hogy az egyedi fejlődés folyamán az egész pszichés folyamat-rendszer, *a pszichikum* **alapjában** (az alap-sémákat tekintve) *a vegetatív-szomatikus rendszer működéséből absztrahálódik*, és így a két rendszer a személyiségben egyetlen egységet alkot az egész emberi élet folyamán. *A négyféle struktúra:* az elemi anyagok meghatározott együttese, a morfológiai, a fiziológiai és a pszichológiai struktúrák az emberben egyetlen szorosan egybefüggő kiterjedést reprezentálnak. Ebben a kiterjedésben bármilyen változás, mozgás történik, a mozgásban minden összetevő részt vesz valamilyen formában.

Ebben az egységben egészséges körülmények között az egyedi belső történés-folyamatok mozgása kettős irányban haladva koordinált. E belső mozgások iránya egyrészt a fentiekben leírt alap-fejlődési folyamat mozgásirányát követve *szomatiko-pszichés* irányú, másrészt éppen az egység, az egységben működés törvénye értelmében az egyedi fejlődés további szakában a belső mozgások iránya ellentétes irányú is, nevezetesen *pszicho-szomatikus* irányú. E kétirányú, tehát szomatiko-pszichés és pszicho-szomatikus irányú mozgáslehetőség alapját az adja, hogy az alapjában egységes struktúrában rendeződött kétirányú funkció, a vegetatív-szomatikus és pszichés funkció önmagában zártnak, autonómnak tűnő folyamatai közben keletkezett izgalmak a másik rendszerre a „visszacsatolás" elve szerint mint ingerek, „indítékok" egymásra kölcsönösen hatással vannak.

Emlékeztetni kell arra, hogy az emberi egyén személyiségfejlődésének egyik alapvető feltétele a fentiekben a mai történelmi periódusban eleve adottnak mondott körülmények mellett az, hogy az egyént a külső környezetből megfelelő folyamatos ingerek érjék. Azt jelenti ez, hogy az egyén szervezeti zártságát tekintve külsőnek nevezhető mozgások ugyancsak kétirányúak, és e

kettős irányú külső mozgások is koordináltságot igényelnek. E külső kettős irányú mozgások az egyén szemszögéből részben belülről kifelé, az egyén pszichikumából a külső tárgy felé irányulnak, másrészt kívülről, a külső tárgy felől, a külvilágból az egyén pszichikuma felé irányulnak.

V.

Az emberi személyiségben a *testi* (vegetatív-szomatikus) jellegű és a *lelki* (pszichés) jellegű folyamatok, történések, funkciók egységbe rendezettségének elfogadása milyen következményekkel jár az orvosi gyakorlati tevékenységre, az orvosi tudományos kutatómunkára, az orvosi szemléletre? Ez ránk orvosokra vonatkoztatva azt jelenti, hogy amikor mint orvosok az emberrel foglalkozunk, akár a meglevő egészségét gondozzuk, védjük, akár a beteget gyógyítjuk, akár a már klinikailag látszólag gyógyult ember rehabilitációs problémáit igyekszünk megoldani, mindig szem előtt kell tartanunk, hogy az emberi mivolt fogalommal jelölt hatalmas *egységes rendszeren belül mindig és minden körülmények között a fejlődés folyamán differenciálódott* **két rendszerből összeálló** *rendszer egységéről van szó.* Így a mindennapi orvosi gyakorlati tevékenység vagy az orvosi tudományos kutatómunka folyamán mindig mindkét összetevőt számításba kell vennünk, soha nem hanyagolhatjuk el egyiket sem. Mindkét összetevőt számításba kell vennünk mind *a kórisme* megállapítását szolgáló vizsgálatok végzésekor, mind *a gyógyítási* tevékenységekben, mind *a prognózis* meghatározásában, mind például annak kimondásakor, hogy „ön teljesen gyógyult, folytathatja életét ott, ahol a betegség keletkezésekor abbahagyta".

E szemlélet szerint dolgozva magunk és iskolánk valamilyen probléma megoldását célzó mindennapi gyakorlati vagy tudományos kutató vizsgálatok végzésekor arra törekszünk, hogy a mi elnevezésünk szerint a „*teljes diagnózis*" megállapításáig eljussunk. Magunk és iskolánk módszereinek és felfogásának ismertetését csak példának szánjuk, úgy véljük azonban, hogy eredményeink bizonyos módosításokkal minden nehézség nélkül felhasználhatók más szakmák területén is. Hogy az általunk használt megjelölést, a „*teljes diagnózis*" fogalmat félreérthetetlenné tegyük, egészen röviden érintjük a módszerünk leglényegesebb részeit. A diagnózis több részből tevődik össze, és több szakaszban állapítjuk meg. E szakaszok nagy lépcsői a következők. Mindenekelőtt a legkörültekintőbb klinikai vizsgáló eljárásokkal a „*szervi betegségi kórismét*" igyekszünk megállapítani. Ez lényegében morfológiai alapú diagnózis. Látszólag a klasszikus orvosi tevékenység is ide törekedett, mert hiszen a klasszikus orvosi szemléletben mindennek az alapja a morfológiai struktúra ép vagy kóros volta volt. A vizsgálatnak tehát a morfológiai elváltozás pontos megállapítása és lokalizálása volt valaha a célja. A mi eljárásunkban is elengedhetetlen ez a fázis, de a több részből összetevődő diagnózisunknak csak első szakasza. Csak az

elengedhetetlen alap, amin továbbhaladva azután a második fázisban megállapítjuk a „*szervi patofiziológiai jellegű diagnózist*", vagyis azt, hogy a szervi működés az adott esetben mennyire tér el az általában fiziológiásnak elismert működéstől. A diagnózis-megállapítás következő szakaszában azután törekszünk kideríteni, hogy a már megállapított szervi morfológiai és szervi patofiziológiai helyzetnek, vagyis az adott szervi állapotnak mi a jelentősége az adott **össz-szervezet** működése szempontjából. E fázisban tehát megállapítjuk az „*össz-szervezeti kórismét*", mely magában foglalja az adott szervi elváltozások értékelését az adott szervezet össz-működése szempontjából, a koordináció, a regulációs-ellenregulációs működés szempontjából. A diagnózis ebben a szakaszban a szervi elváltozások jelentőségét még mindig csak a testi jellegű szervezet összességének klinikai fiziológiai, patofiziológiai szempontjai szerint értékeli. A diagnózis-megállapítás következő fázisában azután igyekszünk tisztázni azt, hogy a fentiekben érintett testi szervi és össz-szervezeti fiziológiai, patofiziológiai állapotnak mi a jelentősége az illető egyed *személyiségének* **egésze** *szempontjából* és ezen belül az adott *pszichikum* aktuális állapota szempontjából. Az adott testi szervi, szervezeti bajnak tehát megállapítjuk az adott psziché szempontjábóli jelentőségét. Adott esetekben azután szükséges annak megállapítása is, hogy a betegségnek mi a jelentősége *a környezet* szempontjából (fertőzés, járvány stb.). Mindezen eljárásokkal már bonyolult, komplex diagnózishoz jutottunk, de ez még mindig nem az általunk „teljes diagnózis"-nak nevezett kórisme. A teljes kórisme magában foglalja fentieken kívül azt is, hogy ebben az egységben szemlélt *testi* (vegetatív-szomatikus) *és pszichés* adott patofiziológiai helyzetben milyen a *patofiziológiai folyamat patogenetikai és aktuális patomechanikai belső mozgásiránya.* Azt igyekszünk ezen végső kórismei fázisban tisztázni, hogy az adott komplex patofiziológiai klinikai állapotban a kóreredet szempontjából melyik elváltozás volt *az elsődleges*, a testi, a vegetatív (szomatikus) jellegű elváltozás-e, vagy ellenkezőleg a pszichés jellegű elváltozás-e, és igyekszünk megállapítani, hogy melyik a másodlagosan rárakódott, vagy esetleg egyes esetekben egymástól elkülönülten ok-okozati összefüggés nélkül van-e jelen *kétféle elváltozás.* Megállapítjuk tehát ebben a fázisban, hogy a patofiziológiai folyamat belső mechanikájának a mozgásiránya pszicho-szomatikus irány vagy szomatiko-pszichés irányú-e, és circulus vitiosus esetén hol van a kórfolyamat legdöntőbb pontja.

Ha a fentiekben egészen röviden érintett kórismei szakaszokat elvégeztük és szintetizáltuk, akkor jutottunk el az általunk „*teljes diagnózis*"-nak nevezett kórismézhez. Ez a teljes kórisme a vizsgálatok helyes vezetésekor magában foglalja azt is, hogy az elsődleges kórfolyamat közvetlen oka biológiai jellegű-e, avagy környezeti, társadalmi jellegű-e. Részletekre nem térhetek rá, utalok más helyeken megjelent tanulmányaimra.

E teljes diagnózis megállapításához használt *vizsgáló eljárások* 3 csoportba oszthatók: 1. a klasszikus orvosi eljárások, 2. a pszichológiai jellegű vizsgáló

eljárások, 3. a részben szociológiai, részben pszichológiai jellegű környezetvizsgálat. Vagyis a lehető legrészletesebb vizsgálatokkal megállapítjuk: az orvosi jellegű vegetatív-szomatikus status praesenst, a pszichológiai jellegű status praesenst és a környezeti status praesenst. Utóbbiban az anya—gyermek kapcsolat, a szűkebb értelemben vett környezet, a család, a tágabb értelemben vett környezet, a beteg által látogatott társadalmi közösségek (bölcsőde, óvoda, iskola, játszóterek stb.) helyzetének felmérése is benne foglaltatnak. Mindhárom vizsgáló eljárás magában foglalja a széles értelemben vett kórelőzmény és a közvetlen betegvizsgálat minden lehetőségét. E kérdések részleteit illetően is utalok megjelent tanulmányaimra.

A klinikai orvosi tevékenység leglényegesebb része — és tulajdonképpen minden ezért történik — *a gyógyítás, a terápia.* Magunk és iskolánk a gyógyítási tervek elkészítését és végrehajtását fentiekben vázolt „teljes diagnózis"-ra támaszkodva végezzük. Gyógyítási módszerünk az ún. *komplex terápia* alkalmazása. E komplex jelleg abban nyilvánul meg, hogy az adott eset milyensége megkívánta arányban alkalmazunk *a)* klasszikus orvosi gyógyszeres, eszközös beavatkozásokat, *b)* pszichoterápiát, *c)* szociális jellegű tevékenységeket.

A klasszikus orvosi gyógyszeres, eszközös beavatkozásokat azon ismeretek alapján alkalmazzuk, melyek szerint a szóban levő szervi betegség esetén a gyógykezelést klasszikusan irányítani szoktuk. *A pszichoterápiának* az a lényege, hogy nemcsak magával a beteg gyermekkel foglalkozunk (egyéni pszichoterápia), hanem mindazon felnőttekkel, így családtagokkal és a gyermeki kollektívák vezetőivel, akiknek a gyermek élete irányításában szerepük volt, ill. van, továbbá a testvérekkel, iskolatársakkal, kollektívatársakkal is (egyrészt egyénileg vagy adott esetben csoport pszichoterápia keretében). *A szociális jellegű tevékenységgel* a környezetben meg kell szüntetnünk azon objektív kedvezőtlen körülményeket, melyeknek a baj létrehozásában fontos szerepük volt.

A kórjóslat, a prognózis meghatározásakor is arra törekszünk, hogy az adott ember személyisége egészét adó két rendszer: a testi, vegetatív (szomatikus) és a pszichés rendszer szempontjából **egyaránt** megállapíthassuk, hogy az adott betegség adta gyógyítási lehetőségek az adott körülmények között milyen kórjóslatra jogosítanak fel.

Nagy gondot fordítunk az általunk széles értelemben használt *rehabilitáció* kérdésére is. Mindig szem előtt kell tartani azt, hogy csecsemő- és gyermekkorban testi (szervezeti, szervi) betegségek esetén nemcsak a megszokott klasszikus gyógyító eljárásokat kell alkalmazni, és nemcsak igyekezni kell minél hatásosabban, minél gyorsabban eliminálni a betegség testi (szervezeti, szervi) vonatkozásait, hanem a *„teljes gyógyítás"*-nak, a *„teljes gyógyulás"*-nak egyik eleme a minél jobb *rehabilitáció* is. A széles értelemben vett rehabilitációnak egyik része a betegség folyamán keletkezett személyiségzavar megszüntetése is. Ennek viszont elengedhetetlen feltétele a rehabilitáció időszakában a csecsemő, ill. gyermek számára megfelelő környezeti hatás biztosítása, megfelelő velefoglal-

kozás mindaddig, amíg csak a fejlődő személyiségben az életkornak megfelelő stabil aktuális személyiség újból ki nem alakul. Úgy vélem ennek szem előtt tartása nemcsak a gyermeki szervezet és személyiség szempontjából lényeges, de lényeges lenne a felnőtt életkorú betegek szempontjából is. Lényeges tehát, hogy a klinikailag látszólagos gyógyulás után *pszichés szempontból is törekedjünk a teljes rehabilitáció elérésére.* Érvényes ez fordítva is: pszichés jellegű személyiségzavarok esetén elengedhetetlen a személyiségzavarok teljes eliminálásához a teljes testi szervezeti gyógyítás és a teljesen jó testi, szervezeti kondíció visszaállítása is. Akkor nevezhetjük tehát teljesen gyógyultnak a szóban levő embert, ha sikerült személyisége egészében, tehát a személyiség testi, szervezeti és pszichés összetevőiben egyaránt újból teljesen egészséges egyensúlyi állapotot kialakítani. E teljes rehabilitáció kérdéséhez tartozik azután az is, hogy olyan betegségek lezajlása után, amelyek miatt valamelyik szervben végleges hegek, torzulások maradtak vissza, különösen lényeges ez carditis utáni vitiumok hátrahagyása esetén, felnőtteknél coronaria thrombosisok után, vagy csonkolással járó műtétek után, hogy a beteg pszichikuma egészében, értelmi és érzelmi szférájában egyaránt elfogadja azt az új szervezeti helyzetet, amit véglegesnek kell tekintenünk. Elfogadja a kényszerhelyzetet úgy, hogy ne zavarják elintézetlen szorongások, félelmek, még kevésbé olyan „vélemény", hogy „nem érdemes élni, hiszen nem vagyok teljes ember".

E szemlélet szerint tehát az emberi betegségek nem monokauzálisan keletkeznek, hanem úgyszólván mindig *polikauzális* jellegűek, és a betegségek lezajlása nem sematikusan egy bizonyos mozgásirányú patomechanizmus szerint történik. Rendszerint van valami *közvetlen ok*, aminek kapcsán produkálódik az az aktuális helyzet, amit adott betegség névvel jelölünk, van emellett azonban *közvetett ok*, ami alkalmassá tette az adott szervezetet az adott időpontban arra, hogy a közvetlen ok a regulációs-ellenregulációs rendszer normális működését megzavarja, és aktuálisan betegséget, a szervezeti össz-működésben manifeszt inkompenzációt hozzon létre. Mind a közvetlen okok, mind a közvetett okok lehetnek *elsődlegesen* vagy a testi vegetatív (szomatikus) rendszerre, vagy a pszichés rendszerre vonatkozóak. Előfordulhat tehát például az, hogy a testi szervi szervezeti rendszerben volt olyan konstitucionális vagy aktuális kondicionális állapot, ami lehetővé tette, hogy valamilyen környezeti elsődlegesen pszichés jellegű hatás személyiségzavart vagy szervi betegséget váltson ki. Előfordulhat viszont fordítottan az, hogy az egyedi élet korábbi életszakaszai folytán a személyiség pszichés rendszerében alakult ki olyan helyzet, olyan dinamizmus, ami mint állapot, mint dinamikai állapot a szervezet neuroendokrin vagy össz-szervezeti működési egyensúlyát olyanná tette, hogy egy aktuális biológiai jellegű (mikrobiológiai stb.) hatás betegséget váltson ki. Minden adott betegségnek tehát vannak *a)* testi szervi, szervezeti és *b)* pszichés komponensei. Minden esetben a fentiek szerint kell az adott egyén adott időpontja szempontjából eldönteni, hogy a kóroki hangsúly elsősorban melyik komponensen van,

milyen a patomechanikai mozgás iránya s így a beavatkozással döntően melyik ártó komponensre kell mindenekelőtt hatni: fontosabb-e *mindenekelőtt* a közvetlen okra vonatkozó gyógyító beavatkozás, vagy fontosabb a közvetett okra hatás, vagy szükséges-e és esetleg *lehetséges-e* mindjárt mind a két komponensre gyógyító jellegű befolyást gyakorolni.

Magunk és iskolánk az ilyen jellegű orvosi tevékenységet tartjuk korszerű orvosi tevékenységnek.

VI.

Bár ez alkalommal orvos-hallgatóság számára foglaltuk össze az elmondottakat, mégis úgy vélem, nem lesz érdektelen, ha röviden azt a kérdést is felvetjük és igyekszünk megválaszolni, hogy mit jelent a fentiekben ismertetett szemlélet elfogadása a pszichológiai tudományos és gyakorlati tevékenység számára. Úgy vélem, lényegében ugyanazt jelenti, mint az orvosi tudomány és gyakorlat számára. A pszichológus sem tekintheti az ember pszichikumát a testi szervezet egészéből mintegy kiszakítottnak, kiemeltnek, elvonatkoztatottnak. A pszichológus is magáévá kell tegye a pszichikum kialakulásáról fentiekben elmondottakat, azt tehát, hogy a pszichikum lényegében az egyedi fejlődés folyamán a vegetatív (szomatikus) működés eredményéből környezeti, társadalmi hatás közbejöttével absztrahálódott olyan rendszer, mely bizonyos fejlődési szinten bár autonóm-szerű is tud lenni, azonban továbbfejlődése is a testi általános szervezeti, szervi (elsősorban az agy), az érzékelési, érzékszervi működéshez van kötve. A pszichológusnak is adott ember pszichés zavaraival foglakozva tehát a fentiekben értelmezett „*teljes diagnózis*"-ig kell eljutni. E „teljes diagnózis"-nak is tartalmaznia kell ugyanazt a három tényezőt, amelyeket fentiekben az orvosi „teljes diagnózis"-t tárgyalva összefoglaltunk. A pszichológusnak is igénybe kell venni a terápia, a prognosztika és rehabilitáció eljárásaiban *megfelelő orvosi intézetre támaszkodva* mindazokat az eljárásokat, amelyekkel bármilyen pszichés jellegűnek tűnő zavar esetén a testi szervezeti, szervi adott aktuális állapot milyensége felderíthető, gyógyítható a teljes rehabilitáció eléréséig.

VII.

Befejezésül összefoglalásként — úgy vélem — utalnom kell arra, hogy sem az orvostudomány és gyakorlat, sem a pszichológiai tudomány és gyakorlat nem eshet sem a biologizmus, sem a vulgarizált társadalomtörténeti szemlélet hibájába. Nem eshet abba a hibába, hogy hibásan mindent biológiai szemlélet alapján a vele született, örökletes biológiai jellegű lehetőségekre és hatásokra vezessen vissza. Nem eshet viszont abba a hibába sem, hogy a vulgarizált társadalomtörténeti szemlélet hibás alkalmazásával mindent az emberre vonat-

koztatott társadalmi hatásra igyekezzen visszavezetni, és ne vegye tekintetbe azt, hogy végső fokon az ember őseredetét tekintve biológiai formáció volt. A mai történelmi periódusban *az ember biológiai és társadalmi formációk egysége.*

Szemléletünket lényegében az határozza meg, hogy az ember testi szervezeti fejlődését és működését, valamint szellemi, lelki, pszichés fejlődését és működését nem különítjük egymástól el, hanem szorosan egybetartozó egységként fogjuk fel. Megfelel ez annak, hogy magát az embert is az anyagmozgás minőségileg új mozgásformájának tekintjük. Az így felfogott embert sem szakítjuk ki az anyagmozgás más megjelenési formáinak egységéből, hanem a világ, a föld, az élettelen és az élő anyagmozgás-formákkal *egységben levőnek* szemléljük. Az így egységben látott és értelmezett anyagmozgás-folyamat egyik fázisaként látjuk a földön megformálódott és „**élő**"-nek nevezett anyagmozgás-formát, majd évmilliárdokon át kialakult növényi, majd állati életformációkat, majd a fejlődési folyamat egyik ugrásszerűen kialakult fázisaként mai ismereteink szerint ezelőtt mintegy egymillió és 600 ezer év közötti múltban megjelent embernek nevezett anyagmozgás-formációt. Az embert, ezt a minőségileg új anyagmozgásformát döntően az különíti el a fejlődésben őt megelőzőktől, hogy mint új minőségi egység magában foglalja mint egyik összetevőt e mozgásformában megjelent emberi *tudatot* és e tudat fogalommal jelzett összes képességeket, lehetőségeket és tulajdonságokat. A kialakulás óta eltelt 600 ezer, ill. egymillió év alatt az ember a fejlődés óriási útját tette meg. *E fejlődés lehetőségeinek* **lényege** *az egyén és a környezet kapcsolatában van.* Nevezetesen a környezethez való alkalmazkodási törekvésben és a környezetet saját számára való kedvezőre formáló, alakító tendenciákban és erőfeszítésekben: a munkában. E kettő, tehát egyrészt a környezethez való alkalmazkodás abból a célból, hogy a környezet el ne pusztítsa, másrészt az a törekvés és tényked és, hogy a környezetet munkával olyanná alakítsa, ami a fennmaradása számára kedvezőbb körülményeket biztosít, az a két erő, mely az adott biológiai lehetőségek határain belül a készségek manifesztálódása közben formálta és formálja az egyént, amely kényszerítette és kényszeríti arra, hogy készségeit maximálisan kifejlessze, újabb és újabb tulajdonságokat alakítson ki, majd a kifejlesztettek az élet-élés kényszere folytán addig gyakorlódjanak, amíg rögzítődnek és így az utódoknak is átadhatók, átörökíthetők. Míg évezredekkel ezelőtt a környezet csak természeti környezet volt, az ember fejlődése során fokozatosan éppen a fent elmondott okokból kialakult a kezdetben primitív, majd a mind fejlettebb, bonyolultabb új környezeti tényező: a társadalmi jellegű környezet. E társadalmi környezeti hatás azután az emberi továbbfejlődéssel párhuzamosan mind nagyobb és nagyobb jelentőségre tett szert az egyén készségei, képességei, tulajdonságai egyedi manifesztálódásának, kialakításának formálásában. Ma már azt mondhatjuk, hogy bár az ember eredetét tekintve biológiai jellegű formáció, azonban e biológiai alapon a biológiai lehetőségek határain belül az egyedben a manifesztálódás formálását a társadalmi környezeti hatások végzik.

Ma tehát *az éretté fejlődött ember biológiai és társadalmi formációk egysége.* Ezen egységen belül, az adott biológiai alapon azonban az egyedi képességek, készségek manifesztálódása, kialakulása szempontjából a döntő súly a társadalmi jellegen van. Ezért szükséges, hogy az emberrel foglalkozáskor az orvostudomány és a pszichológiai tudomány eredményeit együttesen alkalmazzuk. Talán az évezredes mondatot ma akként lehetne formulázni: „*Ép, az emberi közösségen belül kellően művelődött test és lélek egységében rejlik a boldog emberi élet lehetősége.*"

Az emberről vallott ezen felfogásunk és szemléletünk — úgy vélem — könnyen érthetővé teszi, hogy az orvosi tudományos és gyakorlati tevékenység és a pszichológiai tudományos és gyakorlati tevékenység közben magunk és iskolánk miért olyan módszerrel dolgozunk, mint ahogy dolgozunk, és egyben magyarázatát adja elért eredményeinknek is.

Előadónak az előadásban érintett kérdésekről magyar nyelven alábbi tanulmányai jelentek meg:

1. A pavlovi szemlélet alkalmazása a magyar gyermekgyógyászatban. Gyermekgyógyászat, 1955. 3. sz.
2. A gyermeki psyche fejlődéséről és a környezeti hatás néhány kérdéséről. Gyermekgyógyászat, 1956. 2. sz.
3. A környezeti hatás jelentősége a psyche fejlődésére csecsemő- és gyermekkorban. MTA Orvosi Tud. Osztályának Közleményei, VII : 4, 1956.
4. A testmozgás jelentősége az emberi psyche, a magasabb idegtevékenység kialakulásában. Sport és Testnevelés, 1956. 5. sz.
5. Egészséges edzett test az alapja a magasfokú szellemi kultúrának. Testneveléstudomány, 1956. 2. sz.
6. A „psziche" fejlődése csecsemő- és gyermekkorban. „Pszichológiai Tanulmányok" I. köt. Akadémiai Kiadó, 1958.
7. A művészet céljáról. „Pszichológiai Tanulmányok" II. köt. Akadémiai Kiadó, 1959.
8. A művészet jelentőségéről. „Pszichológiai Tanulmányok" II. köt. Akadémiai Kiadó, 1959.
9. Az embert mozgató tényezőkről. Magyar Pszichológiai Szemle, XVIII : 37, 1961.
10. Az orvos és a társadalom. „Pszichológiai Tanulmányok" III. köt. Akadémiai Kiadó, 1961.
11. Az ingerekről. Magyar Pszichológiai Szemle, XVIII : 287, 1961.
12. Emlékezés, megismétlés, megismétlődés. „Pszichológiai Tanulmányok" IV. köt. Akadémiai Kiadó, 1962.
13. Betegség és gyógyítás. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1961.
14. Környezeti pszichés hatásra kialakult szervi betegségek és kezelésük gyermekkorban (P. Liebermann Lucy-val). MTA Orv. Tud. Osztályának Közleményei. XIII : 253, 1962.
15. Vegetatív (szomatikus) tünetekkel kísért személyiségzavarok gyermekkorban (P. Liebermann Lucy-val). Magyar Pszichológiai Szemle, XIX : 129, 1962.
16. Nehézségek egyes gyermekkori személyiségzavarok megítélésekor (P. Liebermann Lucy-val). MTA Orv. Tud. Osztályának Közleményei XIV : 15, 1963.
17. A gyermeki személyiség jelentősége a gyermekgyógyászati klinikai gyakorlatban. Gyermekgyógyászat, XIV : 97, 1963.
18. Általános magatartási rendellenességek gyermekkorban (P. Liebermann Lucy-val). Magyar Pszichológiai Szemle 1, XX : 1, 1963.
19. A személyiségről. Magyar Pszichológiai Szemle, XX : 195, 1963.
20. Kriminális cselekmény elkövetéséig súlyosbodó gyermek- és ifjúkori személyiségi zavarok. MTA Orv. Tud. Osztályának Közleményei, XIV : 129, 1963.

Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinikája

KÖZVETLEN HALÁLOKOK KORASZÜLÖTTEK HYPOXIÁJÁBAN

KERPEL-FRONIUS ÖDÖN, VARGA FERENC és BATA GÉZA

Közlésre érkezett: 1964. I. 16.

Koraszülöttek légzési zavarai nagy halálozással járnak. Az elképzelhető közvetlen halálokok közt szerepel a hypoxia és az azzal többé-kevésbé kapcsolatos acidosis, hyperkalaemia és hypoglykaemia.

E munka célja az említett elváltozások jelentőségének felmérése a betegség kimenetelében. Célunkat úgy igyekeztünk megközelíteni, hogy adatokat gyűjtöttünk fenti zavarok nagyságáról és gyakoriságáról a betegség progressiója alatt.

A kora újszülöttek respiratoricus elégtelensége azonban bonyolult klinikai kép, és pathomechanismusa sem teljesen tisztázott. Problematikánk szempontjából ezért előnyösnek látszott, hogy a kora újszülött hypoxiájában találtakat összehasonlítsuk egy olyan egyszerűbb kórképpel, melyben pneumonia okozta hypoxia a vezető elváltozás. Ilyen kórkép a plasmacellularis pneumonia, ez az idősebb koraszülöttek és a sorvadtak súlyos hypoxiával és magas halálozással járó betegsége. Ilyen összehasonlítás, úgy véltük, módot ad hasonlóságok és különbségek feltárása révén az egyes anyagcserezavarok jelentőségének helyesebb értékelésére.

Beteganyag és módszerek

Beteganyag. A respiratoricus zavarokban meghalt újszülött korák születési súly szerinti megoszlása a következő: 1500 gm alatt: 43%; 1500—2000 gm közt: 34%; 2000—2500 gm közt: 23%. Megközelítően ugyanilyen a súlycsoportok megoszlása az életben maradt kontroll-eseteknél. Ezeket éretlenség okozta táplálási problémák vagy átmeneti respiratoricus nehézségek miatt vettük fel a klinikára. Boncoláskor masszív atelektasiákat találtunk, hyalin membranákkal vagy többnyire azok nélkül. Sok esetben szerepelt agyvérzés is. E tanulmányban nem igyekeztünk elkülöníteni a hyalin membrana betegséget a respiratoricus insufficientia egyéb formáitól. A plasmacellularis pneumoniában meghalt csecsemők 2—4 hónapos, többnyire sorvadt koraszülöttek voltak, boncolásnál kiterjedt interstitialis plasmacellularis pneumoniát találtunk.

Módszerek. Vért a temporalis vagy femoralis arteriából és a sinus longitudinalisból vettünk. Ez alatt a néhány perc alatt szüneteltettük az O_2 kezelést. A vér O_2 tartalmát Van Slyke (29), a vércukrot Somogyi-Nelson (26), a pH-t és CO_2 tensiót Astrup (2) szerint, a plasma-kaliumot lángphotometerrel határoztuk meg. A vért, a haemolysis elkerülésére ügyelve, paraffinolaj alá vettük, és azt egy órán belül dolgoztuk fel. Az alapanyagcserét illetőleg az O_2 fogyasztást Kipp—Noyons diaferometerrel határoztuk meg. A csecsemők pólyában voltak, rectalis hőmérsékletük a vizsgálat időpontjában normalis, a környezeti hőmérséklet 22° C volt. Az inulin és PAH-clearanceket korábbi munkánkban (11) leírt módon határoztuk meg.

Eredmények

1. *Hypoxia*

A hypoxia minden formájában az agyvelő károsodása kétségkívül egyike az életlehetőségeket limitáló tényezőknek. Egyes szerzők az agyi vénás vér O_2 tensiójának bizonyos határértékét tartják ama közös tényezőnek, mely minden hypoxia-formában felelős lenne a súlyos tünetekért. A felnőtt „arteriás" hypoxiájában az agyi vénás vér O_2 telítettségének 30—25% alá csökkenése eszméletlenséget vált ki. Alacsonyabb tensió mellett keringési elégtelenség áll be szívdilatatióval, ezt agyi ischaemia követi, mely halálhoz vezet. Stagnáló typusú hypoxiában, pl. csecsemők exsiccosisában, szintén 25% alatt találtuk comás esetekben az agyi vénás vér O_2 telítettségét (12). A vénás agyi hypoxia súlyosságával párhuzamosan emelkedik a halálozás is (11).

Hypoxia plasmacellularis pneumoniában. Az 1. sz. tabella megfigyeléseinket mutatja be 17 plasmacellularis pneumonia esetében. Az eseteket az arteriás hypoxia súlyossága szerint csoportosítottuk.

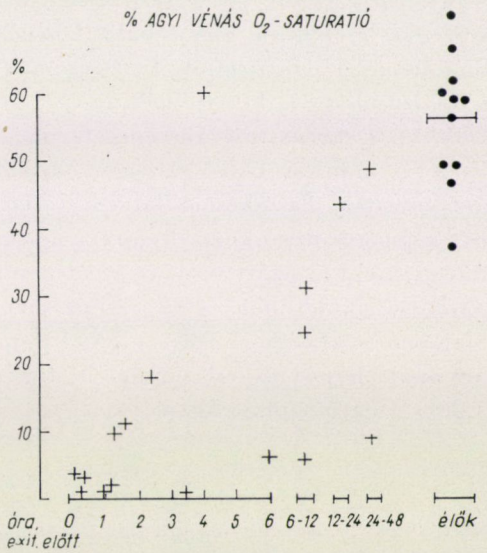
1. táblázat

Agyi hypoxia plasmacellularis pneumoniában és újszülött korákban

Diagnosis	Esetek száma	Arter. O_2 satur. %	Sinus O_2 satur. %	Art.-ven. O_2 diff. Vol.%	„Számított" sinus O_2 satur. %	O_2 atmosphaerában	
						art. O_2 satur. %	sinus O_2 satur. %
Kontroll, többnyire sorvadt 2—4 hónapos korák	7	95±2,38	50±3,85	6,6±0,26	—	—	—
Plasmacell. pneumonia	1	75	43	6,2	41	—	—
,,	2	74	50	3,5	30	—	—
,,	3	71	47	4,3	30	92	—
,,	4	70	42	4,5	28	—	—
,,	5	70	47	3,9	33	90	—
,,	6	65	42	3,2	16	86	—
,,	7	63	31	5,7	25	—	—
,,	8	54	40	2,2	12	—	—
,,	9	50	31	3,1	9	—	—
,,	10	47	38	1,5	11	—	—
,,	11	42	15	3,5	∅	—	52
,,	12	36	9	4,3	∅	47	12
,,	13	33	20	2,6	∅	—	—
,,	14	32	2	4,1	∅	45	40
,,	15	29	8	3,3	∅	—	—
,,	16	25	13	1,6	∅	65	—
,,	17	22	3	2,8	∅	—	22
Norm. koraszül. 2,4±1,8 napos	12	89±7,84	56±9,43	6,7±1,65			
Hypoxiás újszülött korák	1	73	55	3,6	46		
,,	2	50	42	1,7	17	—	—
,,	3	43	25	3,6	9	—	—
,,	4	37	18	3,9	4	69	58
,,	5	14	6	1,8	∅	—	—
,,	6	5	∅	∅	∅	—	—

∅ = nem mérhető ; — = nem vizsgált

Feltűnő mindenekelőtt, hogy fokozódó arteriás hypoxiánál szűkül az arterio-venosus O_2 differentia. E változás effektusát jól értékelhetjük, ha a *mért* vénás telítettségeket összehasonlítjuk azokkal a *számított* értékekkel, melyek változatlan, azaz normális arterio-venosus O_2 differentia esetén jöttek volna létre az adott arteriás hypoxia mellett. Ez az összehasonlítás azt mutatja, hogy ha az arterio-venosus O_2 differentia nem szűkült volna be, úgy



1. ábra. Az agyi vénás O_2 telítettség viszonya a halál időpontjához hypoxiás újszülött korában. Ordinata: A sinus longitudinalis vérének O_2 telítettsége. Abscissa: A vérvételtől a halál beálltáig eltelt idő órákban. A vérvétel időpontjában szünetelt az O_2 kezelés. Részleteket l. a szövegben

az agyi vénás vér O_2 telítettsége már aránylag mérsékelt arteriás hypoxia esetén is az életveszélyes kritikus vénás érték alá esett volna.

Az O_2 kezelés eredményeit a tabella utolsó oszlopában foglaltuk össze. Mind a hét vizsgált esetünkben lényegesen emelkedett az O_2 telítettség. Az arteriás telítettség a kezdeti 71—65%-ról csaknem normalisra és 42—25% közti súlyos hypoxiás értékekről 65—45%-ra emelkedett. Hasonló eredményekről számoltak be mások csecsemőkori bronchiolitisnél (24).

Kora újszülöttek hypoxiája. A hypoxia súlyossága újszülött anyagon hasonló volt a plasmacellularis pneumoniánál észleltnek. Az arterio-venosus O_2 különbségek itt is szűkek. O_2 lélegeztetésre a hypoxia enyhült egyetlen észlelt esetünkben.

Megkíséreltük a továbbiakban tisztázni azt, hogy milyenek az időbeli kapcsolatok a vénás agyi hypoxia súlyossága és a halál beállta közt. A következő ábrában feltüntetjük a kedvezőtlen lefolyású eseteinkben talált agyi vénás saturatiókat a vérvétel és a halál beállta közt eltelt idő függvényében.

Egészséges vagy átmeneti légzési nehézségeket leküzdő koraszülöttek O_2 saturatióját 40—70% közt találtuk az agyi vénás vérben. Az alacsonyabb értékek kivételesek voltak. Ugyanezen csecsemők arteriás O_2 telítettsége 75—98% közt változott (L.: 1. sz. táblázat). Progrediáló légzészavarokkal küzdő esetekben az O_2 telítettség, az O_2 therapia szüneteltetése alatt, feltűnően alacsony volt, éspedig annál alacsonyabb, minél közelebb volt a halál időpontja. Az élet két utolsó órájában a vénás vér gyakorlatilag nem tartalmazott már O_2-t. Érdekes módon egyes esetekben már a halált megelőző 6—24 órában is találtunk rendkívül alacsony O_2 saturatiót. E csecsemők nyilván nem élhettek volna aránylag hosszú ideig O_2 kezelés nélkül.

Basalis (minimalis) O_2 fogyasztás. Alacsony O_2 mennyiséget tartalmazó atmosphaerában Cross és munkatársai egészséges újszülöttben kb. 20%-os anyagcserecsökkenést észleltek. Érdekesnek látszott ezért megvizsgálni, hogy mennyiben csökkenti a pneumonia okozta hypoxia a szervezet O_2 fogyasztását. Fontos ez az adat számunkra azért is, mert az általunk észlelt agyi arteriovenosus O_2 differentia beszűkülésének egyik elképzelhető oka a hypoxiával kapcsolatos alapanyagcserecsökkenés is lehetne. A 2. sz. tabellában plasmacellularis pneumonia miatt hypoxiás csecsemők O_2 fogyasztását hasonlítjuk össze levegőben és 100% O_2 atmosphaerában.

2. táblázat

Basalis O_2 fogyasztás levegőt, illetve 100% O_2-t lélegző plasmacellularis pneumonia esetekben

Levegő				O_2	
Kor, hónapok	Arter. O_2 satur. %	Basalis O_2 fogyasztás ml/1,73 m²	A—V O_2 differ. Vol.%	Arter. O_2 satur. %	Basalis O_2 fogyasztás ml/1,73 m²
5,2	71	157	4,33	92	188
6,1	70	195	3,90	90	210
3,0	65	175	3,20	86	216
3,0	25	178	1,61	65	196
4,3±1,5	57,5±22	176±15	3,26±1,19	83,2±12,4	202±13

Az arteriás O_2 telítettség 57,7%-os átlagról O_2 atmosphaerában 83,2%-ra emelkedett, ugyanakkor az O_2 fogyasztás is nőtt 12,8%-kal. A hypoxia tehát kétségkívül mérsékelten leszállította csecsemőink O_2 fogyasztását. Előzetes adataink szerint a hypoxia újszülöttjeink O_2 fogyasztását még nagyobb mértékben csökkentette.

A hypoxia hatását a *keringésre* nem vizsgáltuk részletesen. Plasmacellularis pneumonia egy esetében azonban a Fick-elv szerint mért perctérfogatot a normalis kétszeresének, 11,3/1,73 m² liternek találtuk (1. sz. tabella 11 eset).

Részletesebben vizsgáltuk a hypoxia effektusát a *veseműködésre* plasmacellularis pneumoniában.

3. táblázat

Clearance-vizsgálatok plasmacellularis pneumoniás esetekben

	Esetek száma	Arter. O_2 satur. %	Sinus O_2 satur. %	Inulin clearance ml/1,73 m²	PAH clearance ml/1,73 m²
Plasmacell. pneumonia	1	75	43	96	293
,,	2	75	36	76	347
,,	3	71	39	101	241
,,	4	70	42	104	375
,,	5	63	31	115	392
,,	6	54	40	56	280
,,	7	50	31	104	246
,,	8	47	38	96	259
Közép	—	63±11,3	37,5±4,5	92±18,8	304±59
Kontroll, többnyire sorvadt korák	8	—	—	62±3,88	275±25,5

A hypoxia e formájára magas inulinclearancek jellemzők. Valamivel magasabbak a PAH clearancek is, azonban az adott körülmények közt megbízhatatlan lehet a PAH extractio nagysága. A talált clearancek, közvetetten persze, magas perctérfogatra is utalnak. Újszülött hypoxiában sajnos nem vizsgáltuk a clearanceket, de irodalmi adatok beszűkült veseműködésre utalnak (17).

2. *Acidosis*

Vizsgálatainkat e kísérletsorozatban agyi vénás vérrel végeztük, a pH ezért kissé alacsonyabb, a CO_2 tensió pedig kissé magasabb, mint az arteriás vérben.

Eseteinket az acidosis súlyossága szerint csoportosítottuk. Egyidejű pH, pCO_2 és HCO_3 meghatározások alapján megbecsülhető a metabolicus és a respiratoricus tényezők részvétele az acidosis keletkezésében, míg az egyidejű O_2 saturatiók az acidosis és a hypoxia viszonyát mutatják.

Az adatok néhány érdekes különbséget tárnak fel a hypoxia e két formája közt. A pH jobban megtartott plasmacellularis pneumoniában, bár a hypoxia foka, legalább is az agyi vénás vérben mérve, a két csoportban megközelítően egyforma volt. Feltűnő továbbá, hogy az acidosis a plasmacellularis pneumoniának vizsgált stadiumában dominánsan respiratoricus eredetű. Alacsony bicarbonatot és CO_2 tensiót csak egyetlen esetben (2. sz. eset) találtunk, ebben is hasmenés okozta a metabolicus acidosist. Ez a csecsemő képes volt CO_2 kisepréssel némileg compensálni az acidosist. A többi plasmacellularis esetben a magas CO_2 tensiót normális vagy magas bicarbonat kísérte, ami azt mutatja, hogy a pH csökkenés respiratoricus CO_2 retentio következménye.

4. táblázat

Acidosis plasmacellularis pneumoniában és újszülött hypoxiában

Diagnosis	Esetek száma	pH	pCO_2 Hgmm	Plasma HCO meq/l[6]	Art. O_2 satur. %	Sin. O_2 satur. %	Plasma K meq/l	Vércukor mg%	Vizsgálattól halálig eltelt idő
Kontroll, 3 hónapos sorvadt korák	6	7,40±0,02	37,5±0,1	21,5±2	95±2,38	50±3,85	4,8±0,74	72±10	—
Plasmacell. pneumonia	1	7,40	39	24,2	23,0	5,0	5,3	82	48^h
,,	2	7,33	27	14,5	25,0	6,0	—	—	12^h
,,	3	7,29	46	22,3	20,0	3,0	4,7	57	96^h
,,	4	7,27	57	25,8	28,8	0,8	5,0	94	48^h
,,	5	7,23	80	29,6	42,0	15,0	—	—	12^h
,,	6	7,16	67	21,0	35,6	8,6	6,0	57	él ^{h}
,,	7	7,10	72	20,2	32,2	2,0	6,0	60	96^h
2,4±1,8 napos norm. korák	12	7,25±0,09	45±2,55	17±1,68	89±7,84	56±9,43	6,8±1,25	41±18	—
Hypoxiás újszülött korák	1	7,25	46	18,8	—	6,0	5,4	0,0	8^h
,,	2	7,17	78	26,5	—	9,0	3,8	15	36^h
,,	3	7,13	30	10,0	—	—	5,5	74	21^h
,,	4	7,12	—	—	—	—	—	82	18^h
,,	5	7,03	—	—	5,0	—	—	73	$2^h10'$
,,	6	6,98	77	18,4	—	0,0	7,2	20	$3^h30'$
,,	7	6,97	53	12,5	—	2,0	8,0	11	15'
,,	8	6,96	100	29,6	—	0,0	9,6	0,0	1'
,,	9	6,86	100	17,9	—	—	—	—	5'
,,	10	6,82	44	14,6	37,0	18,0	5,6	150	$2^h15'$
,,	11	6,79	—	—	—	—	—	—	1'
,,	12	6,76	—	—	—	0,0	7,6	90	1'
,,	13	6,65	100	12,6	—	10,0	10,0	99	$1^h20'$
,,	14	6,64	—	—	—	0,5	6,6	—	20'
,,	15	6,46	53	3,6	—	3,3	—	140	1'
,,	16	6,45	100	18,5	—	4,3	15	141	10'

Kora újszülött hypoxiában a magas CO_2 tensiót többnyire alacsony bicarbonat kísérte, ez arra utal, hogy metabolicus és respiratios tényezők együtt okozzák a pH nagymérvű csökkenését (9, 23). A 3. sz. eset kissé szokatlan kivétel, ez tiszta metabolicus acidosis esete: alacsony úgy a pH, mint a HCO_3, a csökkent pCO_2 pedig a metabolicus acidosis részleges respiratoricus compensatioját bizonyítja. A halál előtt a CO_2 tensiók többnyire igen magasak, asphyxiás értékekre emelkedtek.

A plasma kaliumot és vércukrot e tabellába csak az összehasonlítás kedvéért vettük be. A következőkben nagyobb anyagot fogunk bemutatni.

Az acidosis foka és a túlélési idő közti kapcsolatok vizsgálata azt mutatja, hogy 7 alatti pH eseteiben a halálig eltelt idő egy esetben sem haladta meg a három és fél órát. Ezen esetek kezelésében bicarbonatoldatot még nem alkalmaztunk.

3. *Vércukor*

Plasmacellularis pneumonia. A hypoxia, hypercapnia és acidosis 4. sz. táblázatban ismertetett statusa mellett, a vércukor értékében nem találtunk említésre méltó változást.

Hypoxiás újszülött korák. A vércukor alakulása e csoportban nagy klinikai jelentőséggel bír. Egyszerű klinikai célkitűzésünk e vizsgálatokban a hypoxiás halál beállta előtt található vércukor-értékek leírása volt.

Különösen érdekelt, mint más szerzőket is (7, 31, 20), hogy vajon milyen gyakran esik a vércukor alacsonyabb szintre, mint hasonló korú egészségesnek látszó koraszülöttekben.

Ismeretes, hogy egészséges koraszülöttekben is többször észlelhetők rendkívül alacsony vércukor-értékek (28,7, 31,20). Anyagunkon 20 mg% alatti vércukor (Somogyi—Nelson módszer szerint), melynek hibahatára $\pm$ 5 mg%, az első életnapon az esetek 10,4%-, a másodikon 17,6%-ban fordult elő. Magas, 80 mg%-on felüli értékek igen kivételesek voltak.

A kedvezőtlen kimenetelű hypoxiás koraszülöttek csoportjában a vércukor szórását igen nagymérvűnek találtuk, minél közelebb volt a halál időpontja, annál nagyobb számban találkoztunk „extrem értékekkel". Míg normálisnak látszó koraszülöttekben a vércukor-értékek 80%-a 20—80 mg% közé esik, addig a kedvezőtlen végződésű hypoxiás esetekben az arány fordított: az esetek 80%-a a fenti határértékek alatt vagy felett helyezkedik el. Az élet utolsó 2 órájában 17 eset közül 7-ben találtunk 10 mg% alatti vércukrot. Ilyen vércukrot csupán egészen kivételesen mértünk nagyszámú kontroll-eseteinkben. Másrészt 80—150 mg% közti hyperglykaemiával is az esetek 40%-ában találkoztunk praeterminalisan, ilyen értékek kontroll-esetekben csak nagyritkán észlelhetők. E viszonyokat a 2. sz. ábrában szemléltetjük.

5. táblázat

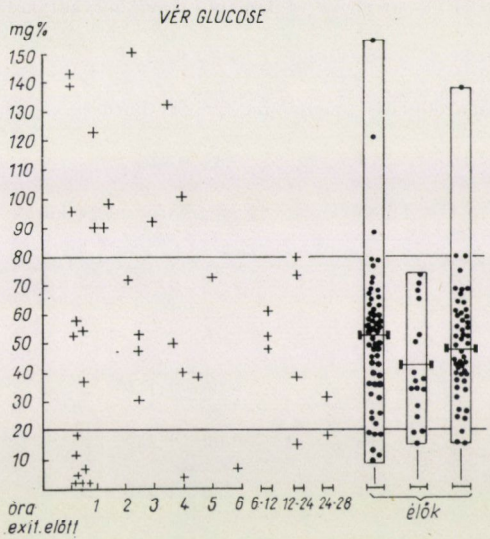
Vércukor plasmacellularis pneumoniában és hypoxiás újszülött korákban

Idő	Esetek száma	Vércukor		Esetek százaléka extrem cukorértékekkel	
		Hagedorn mg%	Somogyi mg%	<20 mg%	>80 mg%
I. Kontroll: 3 hónapos korák					
6^h koplalás után	6	—	72,5±10	—	—
II. Plasmacellularis pneumonia					
6^h koplalás után	9	76,2±20	62,5±17	—	—
III. Kontroll, újszülött korák (Normalisak vagy átmeneti nehézségeket túlélők)					
Első 24^h	58	66±20	51±2,5	10,4	5,2
Második 24^h	17	61±16	41±18	17,6	0,0
3—5 napos, 6^h koplalás után	51	63±19	49±20	5,9	2,0
IV. Hypoxiás exitáló újszülött korák					
Órák halál előtt 48—6 ..	9	60±18	46±23	22	0,0
Órák halál előtt 6—2 ...	16	77±41	61±42	12,5	25,0
Utolsó 2^h	17	81±49	57±52	41,2	41,2
V. Extrem sorvadás					
6^h koplalás után	1	43	18	(tünetmentes)	
6^h koplalás után	2	37	15	(sápadt)	
Spontán hypoglykaemia ..	3	30	5	(apnoes roham)	
Spontán hypoglykaemia ..	4	—	3	(halál előtt)	

A koraszülöttjeinknél leírt gyakori súlyos hypoglykaemia klinikai jelentőségét akkor tudjuk helyesen megítélni, ha a súlyos sorvadtaknál talált néhány megfigyelésünkkel hasonlítjuk össze.

Ezt az összehasonlítást érdekesnek tartjuk egyrészt azért, mert súlyos hypoglykaemiát gyakran találtunk sorvadtaknál, másrészt e sorvadtak is feltűnően „resistensek" hypoglykaemiával szemben. Ez a resistentia azonban, mint táblázatunkból látjuk, mégis csak véges. Extrem hypoglykaemiában,

10 mg% érték alatt, hirtelen súlyos tünetek lépnek fel. A csecsemő elsápad, elveszti eszméletét, a légzés kihagyó, a pulsus bradycardiás. Ha e pillanatban nem segítünk, légzésbénulásban bekövetkezik a halál. Kellő időben alkalmazott dextrose-infusio hatására a légzés és pulsus normalizálódik (14).



2. ábra. A vércukor viszonya a halál időpontjához hypoxiás újszülött korákban. Módszer: Somogyi és Nelson. Abscissa: A vérvételtől a halál időpontjáig eltelt idő órákban. Az abscissával párhuzamos két vonal közé (20—80 mg%) esik a kontroll-esetek értékeinek 80%-a. „Élők": normálértékek, balról jobbra az első, és a második 24 órában, illetőleg a 3—5. napon. Részleteket l. a szövegben

4. *Hyperkalaemia*

Plasmacellularis pneumonia 13 esetében a hypoxiát és acidosist csupán kissé magasabb plasmakalium-szint kíséri, mint amilyent hasonló korú kontrolloknál találunk. A csekély emelkedést a mérsékelt acidosis okozhatta, mivel tudjuk (4), hogy a pH minden 0,1 egységnyi változását átlagosan 0,6 meq/l-nyi kaliumszint-változás kíséri.

Újszülötteknél, illetve koraszülötteknél a kalium-probléma jóval bonyolultabb. E kérdés újszülött-hypoxiában Usher (27) vizsgálataival került az érdeklődés homlokterébe, aki a hyperkalaemiát közvetlen halálokként értékeli.

Mielőtt kórtani és klinikai vonatkozásokra térnénk át, meg kell beszélnünk az *újszülöttkor normál-értékeinek* ma is vitatott kérdését. Kotikoff (16) vagy 30 év előtt átlagosan 7 meq/l-es plasmakaliumot talált normalis újszülöttekben. Magas kalaemiáról számoltak be Widdowson és McCance is (32), Pincus (22) értékei egészséges újszülött koráknál 4,3—8 meq/l közt és Usher (27) értékei 4,1—7,4 meq/l közt helyezkednek el. Nocolopoulos és Smith

6. táblázat

Kalaemia plasmacellularis pneumoniában és újszülött hypoxiában

	Esetek száma	Plasma K meq/l	
I. Kontroll, 2—4 hónapos korú sorvadt korák			
	8	4,8±0,74	
II. Plasmacellularis pneumonia, azonos korú és tápláltságú esetek			
	13	5,4±0,62	
III. Túlélő vagy egészséges újszülött korák			
Súly			Esetek %-a melyekben K > 8 meq/l
1000—1500 g	19	7,30±1,08	31,5
1500—2000 g	39	6,90±1,17	23,0
2000—2500 g	16	6,00±1,23	0,0
Összes esetek	74	6,80±1,25	20,0
IV. Hypoxiás exitáló újszülött korák			
Órák halál előtt 48—6	14	6,80±2,43	28,5
Órák halál előtt 6—2	13	6,80±1,30	23,1
Utolsó 2^h	12	10,00±4,36	66,6
Összes exit.	39	7,75±2,70	38,4
V. Újszülött állatok			
Species			Vörös vérsejt
			K meq/l / Na meq/l
Újszülött tengerimalac ..	32	4,31±0,18	100,4±4,8 / 16,2±1,8
Felnőtt tengerimalac	8	5,00±0,40	107,5±3,5 / 16,3±2,8
Újszülött kutya	32	5,14±0,66	16,0±3,7 / 100,0±7,88
Felnőtt kutya	6	4,15±0,10	7,25±1,9 / 120,0±5,0
Újszülött patkány	164	6,13±0,32	— / —
Felnőtt patkány	18	4,31±0,40	— / —

(17) újabb munkájukban 42 órás korák egyik csoportjában 8,8±0,58 meq/l, egy másikban 5,7±0,88 meq/l középértéket találtak. Az első csoport koraszülöttei kevésbé „érettek" voltak, és náluk többször észleltek átmeneti légzési zavarokat, míg a másik csoport korái „érettebbek" voltak. Fenti adatokkal szemben Keitel (10) véleménye az, hogy a normálisnak tekinthető értékek alacsonyabbak, az ő észleléseiben 3,8—6,2 meq/l közt helyezkednek el. Magasabb kalaemia vagy kóros, vagy artefactum, vagyis a vérvétel után jön létre, mivel az újszülött vörösvérsejtjeiből könnyen lép ki kalium a plasmába.

74 1—5 napos koraszülöttünknél, akiknek $^4/_5$-e 2 kg-nál kisebb súlyú volt, átlagos plasmakalium-értékünk 6,8±1,25 meq/l volt. Ezek a korák jórészt egészségesnek látszottak, többnél észleltünk azonban átmeneti respiratoricus nehézségeket. A legmagasabb kalaemiákat a legalacsonyabb súlycsoportban találtuk, míg a 2—2,5 kg-os súlycsoportban középértékünk 6,0±1,25 meq/l volt.

Tekintettel az emberi koraszülött és újszülött vizsgálatánál talált ellentmondó adatokra, igyekeztünk összehasonlító élettani szempontból is vizsgálni a kérdést, hogy mennyiben tekinthető magasabb kaliaemia az éretlenség velejárójának. A tengeri malac, mint tudjuk, meglepően „érett", a patkány és kutya viszont „éretlen" állapotban születik. Újszülött tengerimalacokban a plasmakalium-szintet kissé alacsonyabbnak találtuk, mint felnőttekben, viszont az éretlenül született állatfajok újszülötteinek plasmakaliumja határozottan magasabb volt, mint a felnőtteké. E szempontból különösen érdekes állat a kutya. Vörösvérsejtjei ugyanis kevés kaliumot és sok natriumot tartalmaznak, így az újszülöttek hyperkalaemiáját e speciesben nem okozhatja in vitro keletkező eltolódás a vérsejtek és a plasma közt.

A megbeszélt adatokat úgy értékeljük, hogy mérsékelten magasabb plasmakalium-szint az éretlenség velejárója. A kontroll-eseteinkben talált kalaemia mindazonáltal magasabb lehet a szigorúan vett normálisnál, mivel ezeknél több esetben álltak fenn átmeneti respiratoricus zavarok.

Hypoxiás, exitussal végződő eseteinkben a plasmakalium-értékek átlaga csupán az élet utolsó két órájában haladta meg a kontrolloknál talált átlagot. E magas átlagszint onnan ered, hogy a plasmakalium-concentratio az esetek $^2/_3$-ában 8 meq/l-nél magasabb szintre emelkedett. Ilyen kalaemia a kontrolloknál csupán az esetek $^1/_5$-ében fordult elő. Meg kell még jegyeznünk, hogy praeterminalis hyperkalaemiát a legkülönbözőbb súlyos betegségben szenvedő gyermekeknél is leírtak (30).

Megbeszélés

E munka egyik célja az volt, hogy felmérjük azon gáz-, illetőleg anyagcsereváltozások gyakoriságát és súlyosságát, melyek koraszülöttek hypoxiájánál a betegség kimenetelére befolyással lehetnek. Adataink szerint az agyi

vénás hypoxia és az acidosis párhuzamosan súlyosbodnak a halál beálltáig. Praeterminalisan a pH-értékek 6,5—7 közt helyezkednek el, és az agyi vénás vérben O_2 csak nyomokban mutatható ki. 60 Hgmm-en felüli, igen magas CO_2 tensiót az esetek $^2/_3$-ában észleltünk praeterminálisan. Igen gyakori, 41%-ban fordul elő a legsúlyosabb hypoglykaemia, és valószínűnek látszik, hogy e vércukorszint az élet utolsó óráiban nem biztosítja az agyvelő O_2 szükségletét. A hypoglykaemia keletkezési mechanismusáról ezek az egyszerű klinikai vizsgálatok felvilágosítást nem adnak, de elképzelhető, hogy a szénhydrat-reservák kimerüléséről van szó. A praeterminalisan szintén gyakori hyperglykaemia talán a súlyos acidosis okozta utilisatios zavart tükrözi. Veszélyes méretű hyperkalaemiát a betegség minden phasisában az esetek egyötödében, praeterminalisan az esetek kétharmadában találtunk. Mindezen adatok azt mutatják, hogy a végállapotban több olyan tényező, anoxia, acidosis, hypoglykaemia, hyperkalaemia szerepel, melyek mindegyike önmagában is életveszélyes. Szükséges tehát O_2 therapia mellett, amint ez állatkísérletekben is bizonyítást nyert (6), szénhydrat-reservák és legalább 7,1 feletti pH biztosítása.

E munka másik célkitűzése újszülött és idősebb koraszülöttek hypoxiájának összehasonlító vizsgálata. Ha az összehasonlítás alapjául a cerebrális vénás hypoxia egyforma súlyosságát választjuk, akkor a többi tényezőben érdekes és jelentős különbségeket állapíthatunk meg. A plasmakalium és vércukor idősebb koraszülöttek pneumonia okozta hypoxiájában csak kevéssé változik, súlyos eltéréseket találunk azonban hypoxiás újszülöttekben. Igen nagy a különbség az acidosis mértékében: azt igen súlyosnak találtuk kora újszülöttekben és mérsékeltnek az idősebb pneumoniás esetekben. Mivel a CO_2 tensio — a praeterminalisan extremen asphyxiás esetek kizárásával — mindkét csoportban comparabilis, az acidosis nagyobb mértékét kora újszülöttekben annak metabolicus componense okozza. Érdekes végül az is, hogy comparabilis nagyságú cerebralis vénás hypoxia ellenére az idősebb pneumoniás esetek jóval továbbá éltek, mint az újszülöttek. Ez, tekintettel az acidosis és egyéb metabolicus zavarok súlyosságára, kora újszülöttekben ugyan nem meglepő, de az első pillantásra ellentétben látszik lenni az újszülött közismerten nagy anoxia tűrőképességével. Persze ez a nagyobb anoxiatűrőképesség acut és totalis anoxiára vonatkozik, míg a hypoxia a most tárgyalt esetekben jóval elhúzódóbb, de egyúttal enyhébb is volt, mint a szokványos állatkísérletekben.

E különbségek okain érdemesnek látszik elgondolkozni. A magyarázat persze roppant egyszerű is lehet. Feltételezhető pl., hogy az O_2 kezelés hatékonyabb volt a plasmacellularis pneumonia-esetekben. Ez érvénytelenítené összehasonlítási alapunkat, az egyforma nagyságú hypoxiát az O_2 therapia néhányperces szüneteltetése alatt. Mivel minden csecsemőt állandóan O_2 atmosphaerában tartottunk, e kezelés nagyobb eredményessége a plasmacellularis csoportban azt jelentené, hogy ezek a csecsemők végülis kevésbé voltak

hypoxiásak, mint az újszülöttek. Így érthető lenne az is, hogy a hypoxiát kísérő anyagcserezavarok súlyosabbak voltak az újszülöttekben, és hogy ezek élettartama is rövidebb volt.

Az észlelt különbségekhez hozzájárulhattak azonban esetlegesen jobb compensatios lehetőségek is az idősebb hypoxiás csoportban.

Tudjuk, hogy felnőttekben a keringés alkalmazkodik a hypoxiához. Az agy vérellátása magasabb perctérfogat (1,15) és csökkent cerebralis vascularis resistentiával kapcsolatosan megnő. Az agyi véráramlás megnövekedése magyarázhatná a cerebralis arterio-venosus O_2 differentia minden pneumoniás esetünkben észlelt beszűkülését. Hisszük ezt annál inkább, mert e jelenség minden más elképzelhető oka kizárható pneumoniás eseteinkben. Az agyi arterio-venosus O_2 differentia beszűkülését, fokozott agyi vérellátásán kívül, még okozhatná ugyanis az egész szervezet O_2 fogyasztásának csökkenése vagy az agyi O_2 felvétel isolált gátlása súlyos hypoglykaemia vagy acidosis miatt. Ilyen tényezők tényleg szerepelnek újszülött hypoxiában, de hiányoznak plasmacellularis pneumoniában. Láttuk, hogy az utóbbiban nincs hypoglykaemia, az acidosis mérsékelt és az alapanyagcsere is csak 12%-kal csökkent, míg az arterio-venosus O_2differentia a normalis felére — harmadára szűkült be. Megemlítjük még e vonatkozásban, hogy egyetlen vizsgált esetünkben a perctérfogat is magasnak bizonyult. Alaposan indokolt tehát feltételeznünk, hogy a felnőtt hypoxiájában ismert keringési adaptatio idősebb koraszülöttek hypoxiájában is létrejön. A plasmacelluláris pneumoniában talált clearancek amellett szólnak, hogy a vesefunctio jól megtartott, és valószínű az is, hogy ez szerepet játszik az acidosishoz való előnyösebb adaptatioban.

Ezzel szemben az irodalom keringési (18, 3, 25) és renalis (17, 9) zavarokról számol be újszülöttek súlyos hypoxiájában. Ismeretes továbbá, hogy az újszülött vese csak kevésbé képes savterheléskor hydrogenionokat kiüríteni (8).

Eredményeinket áttekintve, tudatában vagyunk annak, hogy e munka több kérdést vet fel, mint amennyire választ tud adni. Az eldöntetlenül maradt kérdéseket, különösen az O_2 therapia hatékonyságának és az acidosissal szembeni renalis védekezés összehasonlítását újszülött és idősebb csecsemők hypoxiájában tovább szükséges tanulmányozni.

ÖSSZEFOGLALÁS

A vérgázokat és bizonyos anyagcsereváltozásokat tanulmányoztuk újszülött és 2—4 hónapos plasmacellularis pneumoniában szenvedő koraszülöttekben. Plasmacellularis pneumoniában az arteriás hypoxiát erősen beszűkült cerebralis arterio-venosus O_2 differentia kíséri; a fokozott vérellátás csökkenti az agyi vénás hypoxia mértékét. Az alapanyagcsere mérsékelten csökken, a clearancek magasak. A vér pH-ja közepes mértékben süllyed, az acidosis respiratoricus eredetű. A vércukor értéke megtartott, a plasmakalium mérsékelten emelkedik.

Kora újszülöttek hypoxiájában is szűkebb az agyi arterio-venosus O_2 differentia. Hasonló nagyságú hypoxia mellett azonban az acidosis e csoportban jóval súlyosabb és nemcsak respiratoricus, hanem metabolicus eredetű is. Praeterminalisan az esetek több mint 40%-ában extrem hypoglykaemiát és ugyanilyen gyakran hyperglykaemiát találtunk. A plasmakalium

az esetek $^2/_3$-ában praeterminalisan igen magas értékre emelkedik. Hasonló súlyosságú hypoxia és hypercapnia ellenére, az idősebb, pneumonia okozta hypoxiában szenvedő csecsemők tovább éltek, mint az újszülöttek. A végállapotban a súlyos hypoxián és acidosison kívül, a hypoglykaemia és a hyperkalaemia sok esetben szintén olyan súlyos, hogy önmagában is veszélyezteti az életet. — A fenti kórélettani elváltozások is indokolják és szükségessé teszik, a folyamatos O_2 therapia mellett, az Usher (27) által javasolt dextrose-bicarbonat kezelést.

IRODALOM

1. *Asmussen, E., Chiodi, H. :* Am. J. Physiol. **132**, 426, (1941).
2. *Astrup, P. :* J. Clin. Lab. Invest. **8**, 33 (1956).
3. *Burnard, E. D. :* Brit. Med. J. I. 1495 (1959).
4. *Burnell, J. M., Villamil, M. F., Uyeno, B. T., Scribner, B. H. :* J. Clin. Invest. **35**, 435 (1956).
5. *Cross, K. W., Tizard, J. P. M., Trythall, D. A. H. :* Acta Paed. Scand. **47**, 217 (1958).
6. *Dawes, G. S., Mott, J. C., Shelley, J., Stufford, A. :* J. Phys. **168**, 43 (1963).
7. *Farquhar, J. W. :* Arch. Dis. Childh. **31**, 203 (1956).
8. *Hatemi, N., McCance, R. A. :* Acta Paed. Scand. **50**, 603 (1961).
9. *James, L., Standley :* Pediatrics. **24**, 1069 (1959).
10. *Keitel, H. G. :* Am. J. Dis. Childr. **97**, 583 (1959).
11. *Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kun, K., Vönöczky, J. :* Acta Paed. Hung. **5**, 27 (1954).
12. *Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kun, K. :* Arch. Dis. Child. **25**, 156 (1950).
13. *Kerpel-Fronius, E. :* Közlés alatt.
14. *Kerpel-Fronius, E. :* J. of Ped. **56**, 826 (1960).
15. *Kety, S. S., Schmidt, C. F.:* J. of Clin. Invest. **27**, 484 (1948).
16. *Kotikoff, J. A. :* Mscht. f. Kinderh. **138**, 380 (1933).
17. *McCance, R. A., Widdowson, E. M. :* Arch. Dis. Child. **29**, 495 (1954).
18. *Neligan, G. A. :* Am. J. Dis. Childr. **98**, 460 (1959).
19. *Nicolopoulos, D. A., Smith, Clem. A. :* Pediatrics. **28**, 206 (1961).
20. *Norval, M. A. :* J. Ped. **36**, 177 (1950).
21. *Opitz, E., Schneider, M. :* **46**, 126 (1950).
22. *Pincus, J. B., Gittleman, I. F., Saito, M., Sobel, A. E. :* Pediatrics. **18**, 39 (1956).
23. *Reardon, H. S., Baumann, M. L., Haddad, E. J. :* J. of Ped. **57**, 151 (1960).
24. *Reynolds, F. O. R. :* Brit. Med. Journ. I. 1192 (1963).
25. *Rudolph, A. M., Droobaugh, J. E., Auld, P. A. M., Rudolph, A. G., Nadas, A. S., Smith, C. A., Hubbel, J. P. :* Pediatrics. **27**, 551 (1961).
26. *Somogyi, M. :* J. Biol. Chem. **160**, 61 (1945).
27. *Usher, R. :* Pediatrics. **24**, 562 (1959).
28. *Van Creveld, S. :* Am. J. Dis. Childr. **38** (1929).
29. *Van Slyke, D. D.* in *Peters, J. P., Van Slyke, D. D. :* Quantitative Clinical Chemistry. Vol. II. Methods. William and Wilkins, Baltimore, 1932.
30. *Walie, B. N. S., Chandra, R. K., Sarin, G. S., Ghai, O. P. :* Lancet, I. 1187 (1963).
31. *Ward, O. Connor :* Arch. Dis. Childr. **28**, 194 (1953).
32. *Widdowson, E. M., McCance, R. A. :* Clin. Sci. **15**, 363 (1956).

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézete

LIPOPROTEINEK ÉS ATHEROSCLEROSIS*

BALÓ JÓZSEF lev. tag

Közlésre érkezett: 1964. I. 25.

1. Néhány adat a lipoproteinekről

Az első lipoproteint lósavóból *Macheboeuf* (33) 1929-ben állította elő. Lipoproteinek az emberi és állati szövetekben, valamint a vérplasmában egyaránt jelen vannak. Lipoproteint izoláltak a sejtek magjából, *Mayer* (35) és munkatársai a spermiumokból. *Dallam* (13) szerint lipoproteinek a magnak, mitochondriumoknak, microsomáknak és sejthártyáknak oldhatatlan componensei. A vörösvérsejteknek is lipoprotein burka van. Kutya, házinyúl és patkány veséjéből, továbbá házinyúl májából és lépéből állítottak elő lipoproteineket. *Shinowara* (44) szerint az emberi vörösvérsejtekből és vérlemezkékből előállított lipoproteinnek thromboplastin activitása van. A szövetekben előforduló fehérje-lipid complexek mai ismereteink szerint lipoproteinek és proteolipidek lehetnek. Az elsők vízben, az utóbbiak zsíroldó szerekben oldódnak. *Folch* (16) és munkatársai kimutatták, hogy a proteolipidek ellenállanak a trypsin emésztő hatásának. Biokémikusok szerint a neurokeratin proteolipidnek felel meg. Morphologusok, mint *Koenig* (30), az agy fehér állományában a velőhüvelyes idegrostok neurokeratin componensét a peripheriás idegek burkának neurokeratinjével azonosnak tartják. Ezzel szemben biokémikusok a peripheriás idegek neurokeratinját és az agy velőhüvelyes idegrostjainak neurokeratinját nem tartják azonosnak, mivel véleményük szerint a peripheriás idegekben proteolipid nem fordul elő.

Pathologiás körülmények közt is előfordulnak az emberi szövetekben lipoproteinek. *Hamperl* (26) szerint hámsejtek protoplasmájában lipoprotein rakódhat le, ami ezeket a sejteket szemcsézetté teszi. Ilyen sejtek pyknoticus maggal bírnak. A lipoprotein szemcséktől megduzzadt sejteket *Hamperl* onkocytáknak nevezte. Ilyen sejtek előfordulnak a nyálmirigyekben, hypophysisben, epitheltestekben, pajzsmirigyben, tuba uterinában, májban, herében. Az onkocytákból daganatok is keletkezhetnek, amelyeket onkocytomáknak neveznek.

A lipoid anyagok tárolásából eredő megbetegedések közül a Gaucher-betegséggel kapcsolatban megállapítást nyert, hogy a Gaucher-sejtekben

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztályában 1963. december 17-én tartott előadás.

galactoset tartalmazó cerebrosida, a kerasin, valamint glucoset tartalmazó cerebrosida halmozódik fel. Az a tény, hogy a kerasin Gaucher-betegségből származó lépből csak igen drasztikus kezeléssel, vagyis organikus oldószerekben való főzéssel vonható ki, közelfekvővé tette azt a felfogást, hogy a Gaucher-sejtekben a kerasin nem önmagában, hanem fehérjéhez kötve található. Főleg *Uzman* (48) vizsgálatai mutatták, hogy a cerebrosida, ami közönséges lipid festésekkel a Gaucher-sejtekben nem mutatható ki, ezen sejtekben lipoprotein alakjában van jelen, ami proteolyticus enzimekkel szemben is nagy ellenállást mutat. Csak chloroform-methanol-keverékkel való prolongált főzés szabadítja fel ebből a lipoproteinből a kerasint. A Gaucher-sejteken tett tapasztalatok érthetővé teszik, hogy a sejtekben előforduló lipoproteinek a szokványos lipid festési eljárásokkal nem mutathatók ki, hanem bizonyos körülményesebb eljárásokhoz kell folyamodni a lipoproteinek jelenlétének igazolására.

A plasma-lipoproteinekről való ismereteink haladottabb stadiumban vannak, mint a szöveti lipoproteinekről szóló adatok. Míg a proteinek fajsúlya 1,26—1,38, addig a plasma lipoproteinek fajsúlya 0,98—1,15. A lipoproteinek tanulmányozása utóbb leginkább ultracentrifugával történt. *Gofman* (21, 37) és munkatársai a kaliforniai egyetem Donner-laboratóriumában 1.063 fajsúlyú nátriumchlorid oldatban tanulmányozták a lipoproteinek viselkedését. Ebben az oldatban a nagyobb fajsúlyú, több fehérjét tartalmazó lipoproteinek leülepednek, az alacsony fehérjetartalmú és sok lipidet tartalmazó lipoproteinek viszont a folyadék felszínén lebegnek. Ez a jelenség a flotatio, aminek sebességét Svedberg-egységekben fejezik ki (S_f).

A lipoproteineknek *Fredrickson* és *Gordon* (18) szerint legalább 3 nagyobb csoportját különíthetjük el, ezek: 1. A magas sűrűségű lipoproteinek, amelyek fajsúlya 1.063 felett van, elektroforetikus mobilitásuk alapján alfa-lipoproteineknek felelnek meg. 2. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek, amelyek fajsúlya 1.063 alatt van, amelyek elektroforesis alatt mint beta-lipoproteinek vagy mint beta- és $alfa_2$-lipoproteinek vándorolnak. Végül 3. a chylomicronok, amelyek a vérben és nyirokerekben étkezés után találhatók.

A magas sűrűségű lipoproteinek 50% proteint, 25% foszfolipidet, 20% cholesterint tartalmaznak és a fennmaradó rész triglycerid. Több állatban a táplálékkal felvett lipid a szervezetben magas sűrűségű lipoprotein alakjában vándorol. Így van ez fiatal emberekben is, de felnőtt emberekben a plasmalipidek legnagyobb része alacsony sűrűségű lipoprotein.

Az alacsony sűrűségű lipoproteinek fajsúlya 1.063-nál kisebb. Ezek elektroforesis alkalmával beta-globulinokkal vándorolnak, innen a beta-lipoprotein elnevezés. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek $^1/_4$ részét triglyceridek képezik, a hátralevő rész megoszlik cholesterin és foszfolipid között. Protein tartalom 20% vagy kevesebb. A beta-lipoprotein dextran-sulfattal praecipitálható. A chylomicronok étkezés után, nephrosis syndromában, idiopathicus hyperlipaemiában, diabeticus acidosisban találhatók a vérben, s különösen

a ductus thoracicus lymphában, mint 0,5—1,5 μ nagyságú részecskék. A chylomicron fractio annál tisztább, minél alacsonyabb fordulatszámmal és rövidebb ideig centrifugálunk. *Robinson* (40) olyan chylomicron részecskéket izolált, amelyekből mosással a proteint teljesen eltávolította, és véleménye az volt, hogy a chylomicronoknak a fehérje nem lényeges része, csupán a felszínükre adsorbeálódik. Ezzel szemben *Bragdon* (8) azt találta, hogy patkányok és emberek chylomicronjaiból a centrifugálással történő mosás a proteint nem távolítja el. *Lindgren* (32) feltételezte, hogy a chylomicronok lipid maggal bírnak, amit proteinburok vesz körül, de *Bragdon* szerint a proteintartalom nem elégséges arra, hogy a chylomicron felszínét beborítsa. Protamin és toluidinkék a chylomicronok flocculatioját okozza. A nyirok chylomicronok elektroforesis alkalmával az albuminnal vándorolnak, a vérplasma chylomicronjai az alfa- és beta-globulinhoz vannak kötve. Mindamellett a chylomicronok elektroforesise nehézkes feladat.

A lipoproteinek különböző fajainak egymáshoz való viszonya nem tisztázott. Bizonyos lipid molekulák a lipoprotein makronmolekulákat elhagyhatják és oda beléphetnek. Cholesterol chylomicronokból in vitro és in vivo a magas sűrűségű lipoproteinekbe léphet, ugyanígy a magas sűrűségű lipoproteinekből az alacsony sűrűségű lipoproteinekbe juthat. A triglyceridek inkább a magas sűrűségű lipoproteinekbe és a foszfolipidek az alacsony sűrűségű lipoproteinekbe lépnek be. Úgy látszik, hogy a magas és alacsony sűrűségű lipoproteinek különböző functioval bírnak. Magas sűrűségű lipoproteineknek alacsony sűrűségű lipoproteinekbe való átalakulása nem tételezhető fel, mert a lipidek eltávolítása után nyert peptid maradékuk eltérő szerkezettel bír.

Gofman és munkatársai megállapították, hogy atherosclerosis létrejöttében emberek és kísérleti állatok vérplasmájában éppen bizonyos lipoprotein complexusoknak van szerepe. Szerintük az S_f 12—20 flotatios sebességgel bíró lipoprotein fractiok felelősek a myocardialis infarctusok és az atherosclerosis keletkezéséért. Később ezen tételüket módosították és az S_f 20—100 flotatios csoportba tartozó lipoproteinek atherosclerosist előidéző hatását hangsúlyozták. Az Egyesült Államokban a lipoproteinek és atherosclerosis közti összefüggés tanulmányozására és különösen *Gofman* és munkatársai adatainak ellenőrzésére bizottság alakult. A bizottság feladata volt 1. az S_f 12—20 lipoproteinfractio előfordulásának kimutatása egészséges emberekben. 2. Annak tisztázása, hogy az S_f 12—20 fractionak emelkedése a vérben előre jelzi-e azt, hogy ezek az emberek myocardialis infarctusban fognak megbetegedni. 3. Feleletet adni arra, hogy az alacsony zsír- és cholesteroltartalmú diéta van-e befolyással az S_f 12—20 fractiora. 4. Összehasonlítani, vajon a vér összcholesterol tartalmának és az S_f 12—20 lipoprotein-fractionak viselkedése indicatora-e az atherosclerosisnak. 5. Összehasonlítani az S_f 12—20 lipoprotein-fractio és összcholesterol előfordulását egészséges és myocardialis infarctusban szenvedő emberekben, továbbá magas vérnyomás vagy diabetes mellitus folyamán.

Az USA 4 laboratóriumában a legjobb szakemberek 3 év alatt 15000 ember serum-lipidjeire vonatkozólag nyertek adatokat (53). 4914 ember serum-lipidjeit, akiknek életkora 40—59 évig váltakozott, 1—2 évig kísérték figyelemmel oly szempontból, hogy azok vizsgálatából lehet-e következtetni később megnyilvánuló atherosclerosisra. 82 esetben következett be a szív koszorús arteriáinak megbetegedése, de a bizottság véleménye szerint sem az S_f 12—20, sem az S_f 20—100 csoportba tartozó lipoproteineknek ultracentrifugálással való meghatározása nem bírt az atherosclerosisra való hajlam és a szív koszorús arteriáinak megbetegedése szempontjából nagyobb jelentőséggel, mint az egyszerű cholesterin meghatározás.

Míg atherosclerosisban a vérplasmában a beta-lipoproteinek szaporodnak fel, addig olyan beteges állapotok is ismeretesek, amelyek a vérben a beta-lipoproteinek hiányával járnak. *Bassen* és *Kornzweig* (6) 1950-ben egy új syndromát írt le, amelyben egy 18 éves lány Friedreich-ataxiában betegedett meg, ehhez retinitis pigmentosa társult és erythrocytái sajátos tüskés alakkal bírtak. Ez az utóbbi állapot az acanthocytosis. Ugyanilyen syndromát állapítottak meg a beteg fivérén, tehát a betegség familiáris jellegű volt. 1960-ban *Salt* (41) és munkatársai hasonló betegen a beta-lipoprotein hiányát észlelték steatorrhoea mellett. 1963-ban *Schwartz* (42) és munkatársai összefoglalták a Bassen—Kornzweig syndromára vonatkozó adatokat és újabb eseteket ismertettek. Erre a syndromára jellemző 1., hogy neuromuscularis zavarok lépnek fel, ami ataxiában, dysarthriában és súlyos proprioceptiv zavarokban nyilvánul meg. 2. 11 esetből 6-ban retinitis pigmentosa volt észlelhető. 3. További tünet az acanthocytosis, továbbá a vörösvérsejtek pénztekercsszerű elrendeződésének hiánya. A Bassen—Kornzweig syndroma tehát azt mutatja, hogy a beta-lipoprotein képződésnek van olyan vele született és familiaris hiánya, ami retinitis pigmentosával, a vörösvérsejtek lipid membránjának súlyos rendellenességével, acanthocytosissal, valamint idegrendszeri zavarokkal jár. *Schwartz* és munkatársai feltételezik, hogy ilyenkor a protein elveszti lipidkötő képességét.

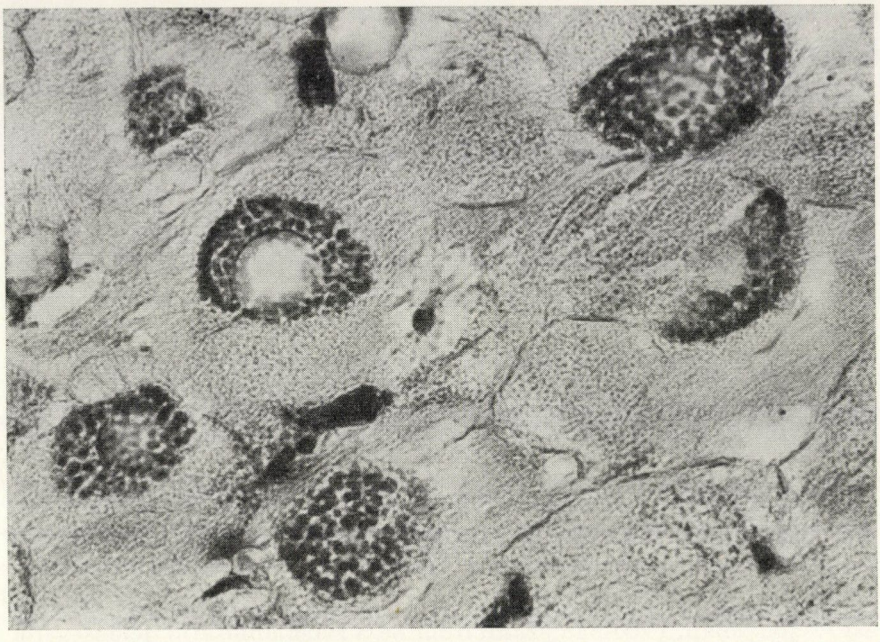
Amint ismeretes olyan beteges állapot, amely a beta-lipoprotein hiányával jár, úgy olyan kóros állapot is tudomásunkra jutott, amelyben a magas sűrűségű alfa-lipoproteinek hiányzanak. 1961-ben Bethesdában, az USA National Institutes of Health rendezésében, *Fredrickson* (17) vezetésével konferenciát tartottak a Tangier-betegségről. Tangier sziget a Chesapeake öbölben fekszik, mintegy 900 lakói közt a házastársak egymásnak gyakran rokonai. 5 éves, idevaló fiú tonsilláinak megnagyobbodását észlelték, ezenkívül megnagyobbodott mája, lépe és nyirokcsomói. Az eltávolított tonsillákban a reticuloendothelben cholesterol esterek rakódtak le, és a vérplasmában a magas sűrűségű lipoproteinek teljes hiánya volt észlelhető. A beteg nővére hasonló betegségben szenvedett. *Fredrickson* szerint ilyen betegek szervezete képtelen a magas sűrűségű lipoprotein complexust felépíteni. Ennek hiányában a szer-

vezet cholesterol estereket halmoz fel különböző szervek reticuloendotheljében. A cholesterin transportban az alacsony sűrűségű lipoproteinek is részt vesznek, sőt a testvérpár vérében az alacsony sűrűségű lipoproteinjeinek mennyisége emelkedett volt. Az endogen lipid transportban a magas sűrűségű lipoproteinek fontos szerepet játszanak, ezenkívül a sterolok esterificatiojában is jelentőséggel bírnak. A chylomicronok magas sűrűségű lipoproteinek hiányában kevésbé stabilisak, emiatt a reticuloendothel lipidjeiket felveszi és tárolja belőlük a sterol componenst.

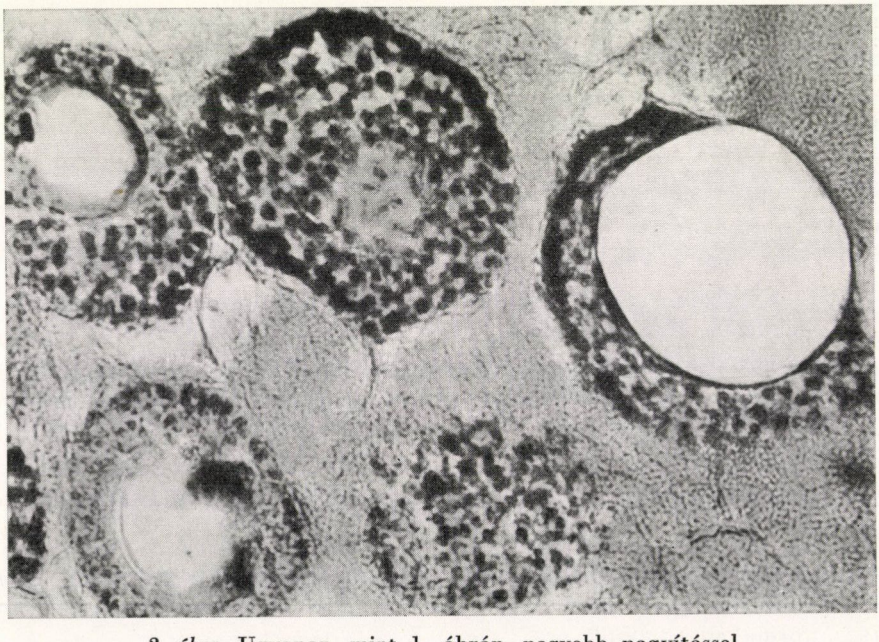
2. Zsírmobilisatio és lipoproteinek

A zsírmobilisatiót emberi anyagon és kísérletileg tanulmányoztuk. Boncolási anyagunkból 15 esetet gyűjtöttünk, amelyekben zsírmobilisatio volt található. Vizsgáltuk a femurt, humerust, tibia, csigolyák, bordák, sternum csontvelejét, továbbá a bőr alatti, subepicardialis, perirenalis, mesenterialis zsírszövetet és a nagy csepleszt. A különböző zsírdepot-ban a zsírmobilisatio némi eltéréseket mutatott. A Magyar Tudományos Akadémia Biológiai és Orvosi Osztályában, 1960-ban számoltam be a zsírmobilisatio jelenségéről (2). Ezt a folyamatot régebben főleg a csontvelőben Bielschowsky- vagy Achucarro-impregnatios módszerekkel tanulmányozták, amivel a zsírsejtben megkisebbedő zsírvacuola, illetve mag körül fémsókkal impregnálható hálózatot lehet kimutatni. A zsírmobilizácio legdrasztikusabb megnyilvánulása a kocsonyás csontvelő. Magam az impregnatios eljárásokon kívül egyéb histokémiai eljárásokat is alkalmaztam, és a zsírsavak festésére használatos Fischler-féle eljárással a kocsonyás csontvelőben a megkisebbedő zsírvacuola körül finom granulumokat sikerült kimutatnom (1. és 2. ábra). Ez az eljárás a zsírsavakat sötétkékesfeketére színezi (3. és 4.). *Mallory és Wright :* Pathological Technique című könyvében azt az adatot találhatjuk, hogy a Fischler-festés bizonyos lipideket is fest és festi a vörösvérsejteket. *Pearse* (39) Histochemistry könyvében azt írja, hogy a vörösvérsejtek festődése Fischler eljárásával arra vezethető vissza, hogy a vörösvérsejteknek lipoprotein burka van.

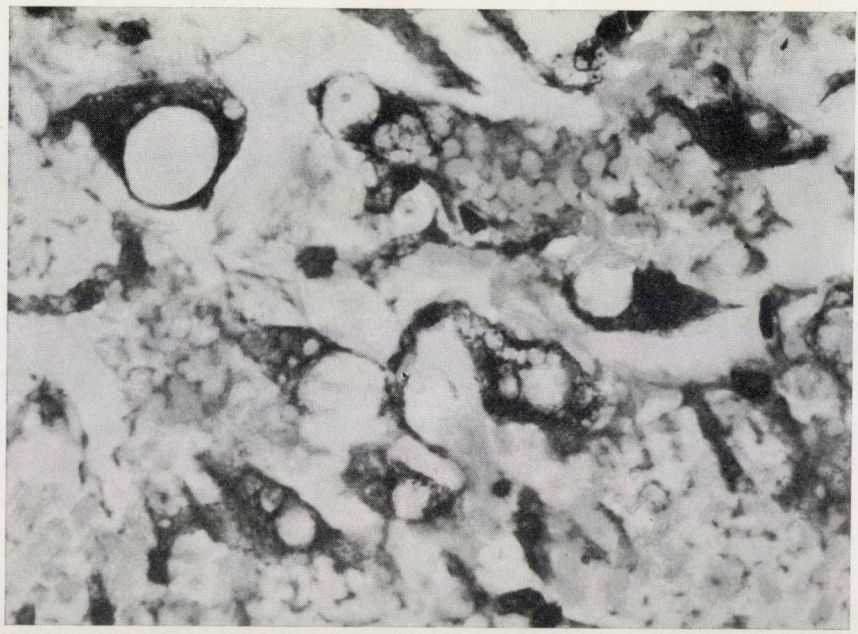
Régebben a zsírmobilisatio jelenségeit főleg a csontvelőben tanulmányoztuk. Azóta egyéb zsírraktárakat is vizsgálat tárgyává tettünk annak eldöntésére, hogy vajon a zsírmobilisatio egyéb zsírdepotban is ugyanúgy megy-e végbe, mint a csontvelőben. Előbbi vizsgálataink értelmében a zsírmobilisatio a zsírsejtekben úgy kezdődik, hogy a zsírcsepp finomabb cseppekre esik szét, vagyis emulgeálódik (5). Ez a folyamat először a zsírcsepp periferiáján következik be. A zsírcsepp megkisebbedése következtében a sejtmag a sejt közepére vándorol. A mobilisatio közben a zsírvacuola körül fellépő, Fischler-festéssel festhető szemcsék lipoprotein szemcséknek felelnek meg, azaz a zsír transportja ilyen formában történik.



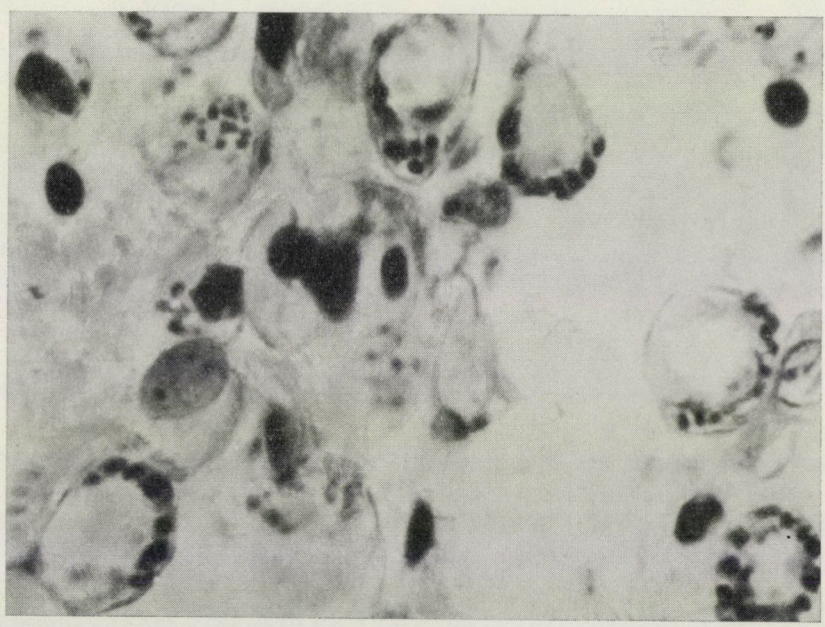
1. ábra. Ember csontvelejében zsírmobilisatio következtében a megkisebbedő zsírcsepp körül Fischler-festéssel feltüntethető finom szemcsék jelennek meg. X 340



2. ábra. Ugyanaz, mint 1. ábrán, nagyobb nagyítással



3. ábra. Zsírmobilisatio jelensége ember subepicardialis zsírszövetében, Fischler-festéssel. A zsírcsepp emulgeálódásának jelei kimutathatók, de a kisebbedő zsírvacuola körüli szemcsézettség kevésbé jól látszik. X 340



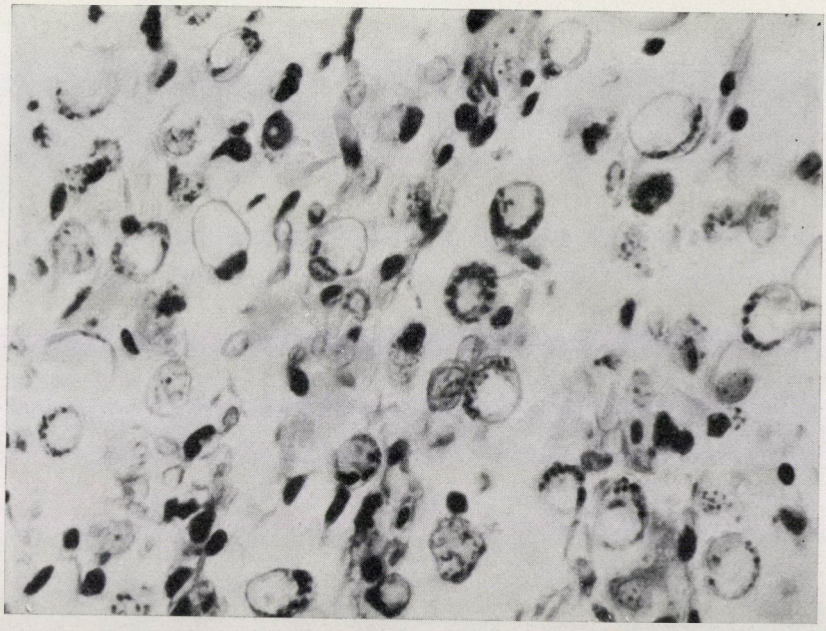
4. ábra. Szemcsézettség a kisebbedő zsírcsepp körül ember vesekörüli zsírszövetében. Zsírmobilisatio esete Fischler-festéssel. X 310

A subepicardialis zsír nagyfokú lesoványodáskor kocsonyássá válik. A kocsonyás zsírszövetben a zsírsejtekben kórszövettanilag az emulgeálódás jelenségei jól kimutathatók (3. ábra). Emellett a zsírsejtek gyakran orsóalakúvá válnak. Míg a csontvelőben Fischler-festéssel a kisebbedő zsírcsepp körül finom szemcsék mutathatók ki, és a zsírsejt kerek alakját továbbra is megtartja, az epicardialis zsírszövet mobilisatioja után az ott levő zsírsejtek orsóalakúvá válnak. Ez az eltérés nyilván a csontvelő rögzítettségéből magyarázható. Azok a finom szemcsék, amelyek mobilisatio idején Fischler-festéssel a csontvelőben kimutathatók, az epicardialis zsírszövetben kevésbé világosan látszanak, gyakran az orsóalakú sejtek két végében Fischler-festéssel egyneműen színeződő terület látható.

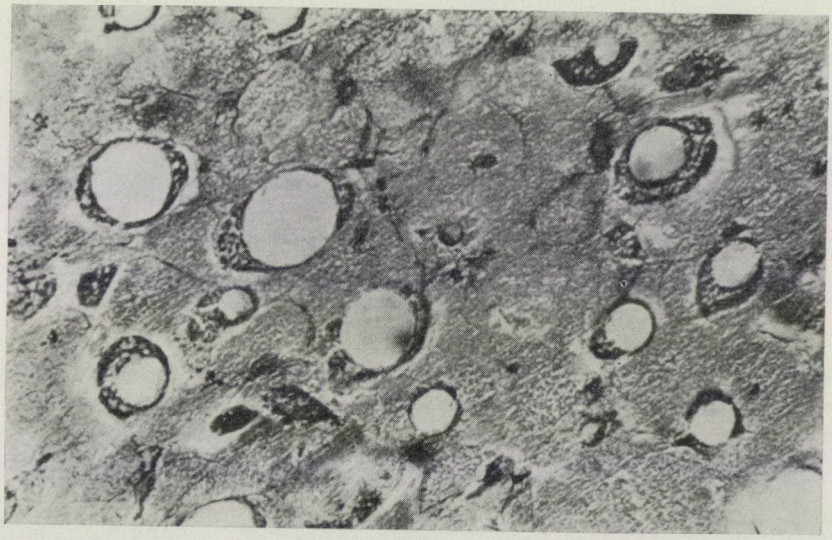
A vese zsíros tokjában a zsírmobilisatio hasonló képet mutat, mint a csontvelőben (4. ábra). A Fischler-festéssel feltüntethető granulumok itt jobban látszanak, mint az epicardium alatt. A nagy csepleszben a zsírmobilisatio jelenségei szintén jól kimutathatók (5. ábra). Megállapítható azonban, hogy a mobilisatio jelenségei a különböző zsírraktárakban nem adnak teljesen egyforma képet. A csontvelőben a zsírmobilisatio előrehaladottabb stadiumban van, a zsírcsepp jobban megkisebbedett vagy teljesen el is tűnt, és az íly módon előállott vacuumot részben Fischler-festéssel feltüntethető szemcsék töltik ki. Ezek eltűnte után oedema mutatkozik, ez adja a kocsonyás jelleget.

Minthogy a Fischler-féle festés specificus voltát többen bírálták, szükségesnek látszott a zsírsejtekben mobilisatio következtében kimutatott szemcsék mibenlétét még más histochemiai eljárásokkal is igazolni. Mallory és Wright azon aggálya, hogy a haemoglobin is festhető lenne Fischler-festéssel, kizárható azáltal, hogy borax-ferricyanid differenciálással a vörösvérsejtek festődésüket hamarabb elvesztik, mint a lipidek.

A lipoproteinek festésére az újabb histochemiai eljárások közt *Klüver* és *Barrera* (28, 29) módszere, továbbá *N. O. Berg* (7) eljárása látszott célravezetőnek. Az idegrendszerben előforduló velőhüvelyek festésére régebben olyan eljárások szolgáltak, amelyek előzetes chromozás után haematoxylin festésből állottak. *Klüver* és *Barrera* a chicagói egyetem biológiai osztályán állapította meg, hogy a központi idegrendszer fehérállományának jellemző fluorescentiája van, ami onnan ered, hogy porphyrint tartalmaz. Ez a megállapítás vezette *Klüver*t és *Barrera*t arra a gondolatra, hogy a porphyrineket felhasználják a központi idegrendszer festésére. Porphyrint a központi idegrendszer azon részei veszik fel, amelyek porphyrin kis mennyiségét normális körülmények között is tartalmazzák. Ezen megállapítások után foglalkoztak *Klüver* és *Barrera* az azaporphyrinnel, különösen a tetrabenzotetraazaporphyrinekkel, amelyeket phthalocyanineknek is neveznek. Ezeknek sulfonált terméke alkalmas formalinban fixált anyagban velőhüvely festésre. A fém phthalocyaninek közt a réz phthalocyanin kék pigment. A sulfonált réz-phthalocyanin Luxol Fast Blue NBS (du Pont) néven cresylibolya festéssel kombinálva alkalmas a



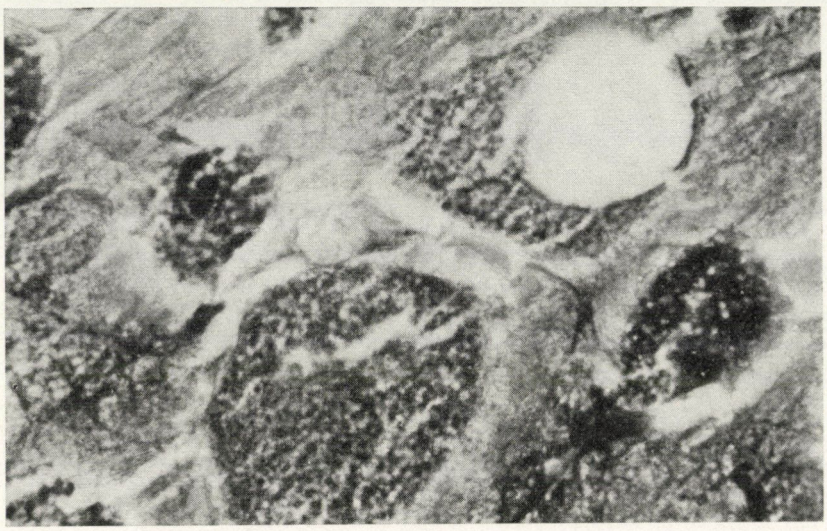
5. ábra. Zsírmobilisatio ember omentum maiusában Fischler-festéssel. X 200



6. ábra. Ember csontveleje zsírmobilisatio esetéből. Klüver és Barrera réz-phthalocyanin eljárása. X 310

központi idegrendszerből készült metszetekben a dúcsejtek finom szerkezetének és egyidejűleg az idegrostok velőhüvelyének feltüntetésére. *Klüver* és *Barrera* festési eljárását alkalmaztuk a zsírsejtekben Fischler-festéssel kimutatott granulumok feltüntetésére. Ezzel az eljárással a granulumok kék színben festődtek (6. és 7. ábra).

A lárvált lipoidok feltüntetésére több módszer ismeretes. Ilyen eljárás, hogy a lipoidokat a lipoprotein complexusokból felszabadítjuk. Papain, tryp-

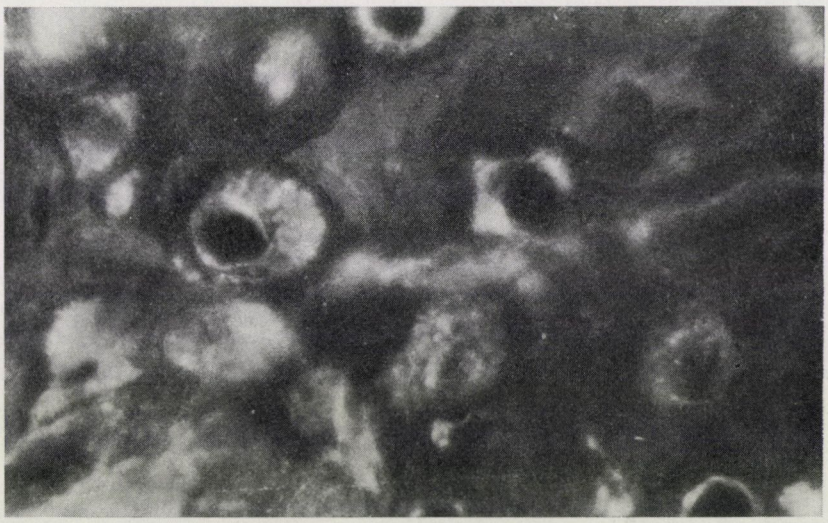


7. *ábra.* Ugyanaz, mint a 6. ábrán, nagyobb nagyítással

sin, pepsin-sósav emésztést alkalmaztak, mire a fehérjék megemésztődnek és a lipidek cseppekké folynak össze. Másik eljárás a lárvált lipidek, így lipoprotein lipid komponensének feltüntetésére a Berg-féle benzpyren-coffein eljárás. Ezt az eljárást *Graffi* (24), *Ahlström* és *Berg* (1), *Setälä* (43) alkalmazta lipoidok festésére. 3,4-benzpyren a lipidekben és lipoproteinekben oldódik. Sem a lipidek finom eloszlása, sem a proteinekhez kötődés nem gátolja azt, hogy a lipidek a benzpyrent felvegyék. Az eljárás lényege az, hogy a lipidekbe felvett benzpyren ultraibolya fényben fluorescentiát ad. A benzpyren azonban vízben nem oldódik. *Brock*, *Druckrey* és *Hamperl* (10) állapította meg, hogy coffein vagy desoxycholsav hydrotrop tulajdonságánál fogva alkalmas a benzpyren oldására. *Graffi* szerint glycerin forrásponton oldja a benzpyrent és hozzá serumot adva, a benzpyren oldatban marad. Ugyanő azt találta, hogy ilyen oldatból a tumorsejtekben levő lipid granulumok, valamint mitochondriumok felveszik a benzpyrent és fluorescentiát mutatnak. A sejtmag benzpyrentől mentes, de a mag körül, ahol *Caspersson* (11) szerint fehérje-synthesis van, lipidek kimutathatók. *Graffi* (25) azt is megállapította, hogy benzolban oldott benzpyrennel ecsetelve

egerek bőrét, a hámsejtek, szőrtüszők, faggyúmirigyek, bőralatti zsír és szaruréteg fluorescentiát mutat, sőt a fülporc sejtjeiben levő zsír is felveszi a benzpyrent.

Berg szerint a lipoproteineket a formalin fixálás denaturálja, de a benzpyren felvételét a lipid componensben nem befolyásolja. A felsorolt tapasztalatok alapján dolgozta ki *Berg* benzpyren-coffein eljárását a lipoproteinek feltüntetésére. Eljárásával a lipoproteinek kék vagy kékesfehér fluorescentiát



8. ábra. Kékesfehér fluorescentiát adó szemcsék a kisebbedő zsírvacuola körül, ember csontvelejében, Berg benzpyren-coffein eljárásával feltüntetve, zsírmobilisatio esetében. X 340

adnak. Hátránya az eljárásnak, hogy mivel a fluorescentia hamar eltűnik, vele tartós preparatumokat nem lehet készíteni.

A zsírsejtekben mobililsatio következtében Fischler-festéssel, továbbá *Klüver* és *Barrera* eljárásával feltüntetett szemcséket *Berg* benzpyren-coffein módszerével kezeltük, és megállapítottuk, hogy ezek a szemcsék kékes fluorescentiát adnak (8. ábra). Ily módon az alkalmazott eljárások mind arra utalnak, hogy a zsírsejtekben zsírmobilisatio következtében fellépő szemcsék lipoproteinnek felelnek meg.

Megbeszélés

Az atherosclerosis létrejöttében fontos tényező az arteriák intimájában és falában cholesterin zsírok lerakódása. Még nincs lezárva az a kérdés, hogy a lipoidok lerakódása az elsődleges az arteriák intimájában vagy a mucopolysaccharidoknak elsődleges felszaporodása helyén rakódnak le a lipoidok. *Gerő* (20) és munkatársainak vizsgálatai amellett szólnak, hogy az arteriák intimájában levő palqueok oly módon keletkeznek, hogy a vérplasma lipoprotein-

jei az intimában képződő mucopolysaccharidákban rakódnak le. *Ott*, *Lohss* és *Gergely* (38) immunoelektroforezis módszerrel végzett vizsgálatai azt mutatták, hogy az atherosclerosis intima plaquejainak összetevői közt plasmaeredetű beta-lipoproteinek találhatók. *Gerő* munkatársaival arra a megállapításra jutott, hogy az emberi aorta intimájából izolált mucopolysaccharidák az emberi vérplasma beta-lipoproteinjével és a fibrinogennel olyan komplexet képeznek, amely papírelektroforezis alatt is megtartja stabilitását és az atheromás plaque kialakulásában fontos szerepet játszik.

Gerő (19) munkacsoportja azt is kimutatta, hogy kakasokat és házinyulakat beta-lipoproteinnel immunizálva a cholesterin etetéssel előidézhető atherosclerosis meggátolható.

Briggs, *Chernick* és *Chaikoff* (9) patkányok aorta thoracicájának anyagcseréjét tanulmányozták. *Chernick*, *Srere* és *Chaikoff* (12) C^{14} és P^{32} izotópokkal végzett vizsgálatai arra utalnak, hogy patkányok aortájában in vitro foszfolipidek és zsírsavak synthesise következik be, továbbá acetatból cholesterin képződik. *Siperstein*, *Chaikoff* és *Chernick* (45) kimutatták, hogy házinyúl és csirke aortája is képes cholesterin-synthesisre. *Werthessen* (49) és munkatársai ökör túlélő aortájában is kimutattak cholesterol-synthesist. *Zilversmit*, *Shore* és *Ackerman* (52) úgy véli, hogy az atheromás plaqueok nem lerakodásból, hanem synthesisből keletkeznek. Csak *Gould* (23) nem talált bizonyítékot arra vonatkozólag, hogy kutya és patkány aortájában cholesterol synthesis lenne.

Zemplényi és *Grafnetter* (50, 51) különböző szerveket eldörzsölve vizsgálta azok hatását lipaemiás emberi savók lipolysisére. Eldörzsölt aortaszövetnek is van lipolyticus activitása, de ez csekély olyan állatokban, amelyek kísérleti atherosclerosisra hajlamosak. Ilyen állat a házinyúl. Ezzel szemben patkány aortájának magas lipolyticus activitása van, és a patkány kísérleti atherosclerosisra nem hajlamos. Heparin a lipolyticus activitást fokozza. *Zemplényi* és *Grafnetter* azt is megállapították, hogy az aorta lipolyticus activitása öregkorban kisebb, mint felnőttkorban, ami megmagyarázza az atherosclerosis gyakoribb előfordulását haladottabb korban. *Szabó* és *Cseh* (46) szerint amint a heparin aktiválja a clearing-faktort, ugyanúgy aktiváló hatással bír az elastase-komplex is. Szerintük az erek közül a vénák falának van a legerősebb lipolyticus aktivitása.

Saját vizsgálataink arra utalnak, hogy atherosclerosisban a lipid mobilisatio egyik forrása a szervezet zsírraktáraiban keresendő. A csontvelő és egyéb zsírraktárak sejtjeiben a zsírcsepp emulgeálódása után histochemiai eljárásokkal lipoprotein mutatható ki.

A zsírsejtek zsírja mobilisatio idején a keringésbe jut. *Dogliotti* (14) 1928-ban azt találta, hogy azok a zsírsejtek, amelyekből éhezés következtében a zsír eltűnt, phagocytosisra képesek. *Goldner* (22) a zsírsejtek histiocyta jellegét hangsúlyozta.

A nem esterifikált zsírsavak jelenlétét a vérplasmában először *Szent-Györgyi* és *Tominaga* (47) állapította meg 1924-ben. Ezek a zsírsavak a vérplasmában az összes zsírsavaknak csak 5—10%-át teszik ki. Ennek a fractionak jelentősége régebben ismeretlen volt. Feltételezték, hogy ezek a zsírsavak a zsírmeghatározások melléktermékei. Az újabb időben különösen *V. P. Dole* vizsgálatai mutattak arra, hogy a vérplasma nem esterifikált zsírsav-fractioja nem hanyagolható el, hanem a zsírnak a depot-kból való mobilisatiojában ezek a zsírsavak fontos szerepet játszanak. *Miller, Issekutz Jr.* és *Rodahl* (36) megállapította, hogy a nem esterifikált zsírsavak az izommunka energiaforrásául is szolgálnak. Régebben ezen zsírsavak megjelölésére a szabad zsírsavak elnevezését használták. *Dole* (15) szerint ezek a zsírsavak a plasmaproteinekhez vannak kapcsolva, vagyis ezen zsírsavak vándorlása lipoprotein alakjában történik. A lipoproteinek anyagcseréjében különleges ferment játszik közre, ez a Korn-féle (31) lipoprotein lipase, amely a zsírszövetben nagy mennyiségben található. Feltehető, hogy ez a ferment a zsírszövet anyagcseréjében fontos szerepet játszik. *Jancsó* és *Jancsó—Gábor* (27) 1952-ben mutatták ki, hogy a lóserum ellenes savó és lóserum keverékét házinyulaknak subcutan befecskendezve, olyan oedemás-vérzéses gyulladás keletkezik, mint a valódi Arthus-reakció. A histiocytákban ilyenkor ők eredeti festési eljárásukkal fehérjegömböcskéket találtak. A zsírmobilisatio idején, idegimpulsusok hatására, a csontvelőben activ hyperaemia következik be, amivel egyidejűleg a pecsétgyűrű alakú zsírsejtekben a zsírcsepp emulgeálódik. A vérplasma fehérje alkatrészéből és az emulgeált zsírsavakból lipoprotein keletkezik, ami a keringésbe jut. Tehát a zsírsejtben kimutatható lipoprotein részben a zsírsejt triglyceridjeiből, részben a vérplasmából ered és ilyen módon kerül a keringésbe. Feltételezhető, hogy a lipoprotein complexus a keringő vérben bizonyos átalakuláson mehet át. A zsírmobilisatiora vonatkozó házinyúl-kísérleteinkben ammoniumhydroxyd mérgezés után a vérben hypercholesterinaemiát, az összlipidek emelkedését és a beta-lipoproteinek emelkedését tudtuk kimutatni. Az a tény, hogy kísérleti zsírmobilisatio idején a vérben hypercholesterinaemia és a beta-lipoproteinek felszaporodása volt kimutatható amellett szól, hogy atherosclerosis jelenségei a zsírmobilizáció következtében a keringésbe jutó lipoproteineknek az arteriák falában való lerakodásából származhatnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Zsírmobilisatio idején az ember zsírraktáraiban a zsírsejtekben szövettanilag kimutatható elváltozások találhatók. Ezek részben abból állanak, hogy a sejtet kitöltő zsírcsepp a peripheria felől emulgeálódik, minek következtében a zsírcsepp megkisebbedik. Ezzel párhuzamosan a sejtmag a sejt közepére vándorol és ekkor Bielschowsky vagy Achucarro szerint végzett impregnációval a maghártyától a sejthártya felé sugárirányban haladó hálózat tüntethető fel. A megkisebbedő zsírcsepp körül Fischler-féle zsírsavfestéssel, továbbá Klüver és Barrera Luxol Fast Blue festésével finom szemcsék mutathatók ki, amelyek Berg benzpyren-coffein eljárásával kékesfehér fluorescentiát adnak. Ezek alapján a szemcsék lipoproteinnek tartha-

tók. A histochemiai vizsgálat arra utal, hogy a zsírsejtekben a zsírsavakból és a vérplasma proteinjeiből lipoprotein képződik. Ez a lelet összhangban van *Dole* elméletével, amely szerint a zsírmobilisatio folyamán a zsírsejtekből nem esterifikált zsírsavak a vér proteinjéhez kötve jutnak a keringésbe.

Atherosclerosis esetek nagyobb részében a vér összcholesterol tartalma emelkedett, ami általában a beta-lipoprotein felszaporodásával jár. A Bassen—Kornzweig-syndroma olyan beteges állapotot jelent, midőn a vérsavóban a beta-lipoprotein hiányzik. A Tangier-betegségre pedig a vérben az alfa-lipoproteinek hiánya jellemző.

IRODALOM

1. *Ahlström, C. G.* and *Berg, N. B. :* Acta path. et micr. Scand. **26**, 496 (1949).
2. *Baló, J. :* MTA V. Oszt. Közl. **11**, 361 (1960).
3. *Baló, J. :* Acta Morph. Acad. Sc. Hung. 10,313 (1961).
4. *Baló, J. :* Fed. Proc. 22(6) Part I, 1380 (1963).
5. *Baló, J. :* Magyar Orvosi Arch. **44**, 3 (1943).
6. *Bassen, F. A.* and *Kornzweig, A. L. :* Blood **5**, 381 (1950).
7. *Berg, N. O. :* Acta path. et micr. Scand. Suppl. 90 (1951).
8. *Bragdon, J. H. :* J. Lab. & Clin. Med. **52**, 564 (1958).
9. *Briggs, F. N., Chernick, S.* and *Chaikoff, I. L. :* J. Biol. Chem. **179**, 103 (1949).
10. *Brock, N., Druckrey, H.* und *Hamperl, H. :* Arch, exp. Path. Pharm. **189**, 709 (1938).
11. *Caspersson, T. :* Naturwiss. **29**, 33 (1941).
12. *Chernick, S., Srere, P. A.* and *Chaikoff, I. L. :* J. Biol. Chem. **179**, 113 (1949).
13. *Dallam, R. D. :* Arch. Biochem. & Biophys. **54**, 24 (1955).
14. *Dogliotti, G. C. :* Zellforsch. **8**, 222 (1928).
15. *Dole, V. P. :* Transport of Non Esterified Fatty Acids in Plasma. In Chemistry of Lipides as Rolated to Atherosclerosis. A Symposium. Ed. by Irvine H. Page, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield Ill. P. 189 (1958).
16. *Folch, J.* and *Lees, M. :* J. Biol. Chem. **191**, 807 (1951).
17. *Fredrickson, D. S. :* Ann. Intern. Med. **55**, 1016 (1961).
18. *Fredrickson, D. S.* and *Gordon, R. S. Jr. :* Physiological Reviews **38**, 585 (1958).
19. *Gerő, S., Gergely, J., Jakab, L., Székely, J., Virág, S., Farkas, K.* and *Czuppon, A. :* Lancet I., 6 (1959).
20. *Gerő, S., Gergely, J., Dévényi, T., Jakab, L., Székely, J.* and *Virág, S. :* Journ. Atheroscler. Res. **1**, 67 (1961).
21. *Gofman, J. W., Glazier, F., Tamplin, A., Strisower, B.* and *DeLalla, O. :* Physiol. Rev. **34**, 589 (1954).
22. *Goldner, J. :* Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. **24**, 312 (1936).
23. *Gould, R. G. :* Sterol metabolism and its control. In Symposium on Atherosclerosis, p. 153—168. National Academy of Sciences. National Research Council, Washington (1955).
24. *Graffi, A. :* Z. Krebsforsch. **49**, 477 (1940).
25. *Graffi, A. :* Z. Krebsforsch. **52**, 165 (1942).
26. *Hamperl, H. :* Arch. path. Anat. **298**, 327 (1936).
27. *Jancsó, N.* u. *Jancsó—Gábor, A. :* Experientia **8**, 465 (1952).
28. *Klüver, H.* and *Barrera, E. :* Journ. Neuropath. Experim. Neurology **12**, 400 (1953).
29. *Klüver, H.* and *Barrera, E. :* Journ. of Psychology **37**, 199 (1954).
30. *Koenig, H. :* J. Neurochem. **4**, 93 (1959).
31. *Korn, E. D. :* Lipoprotein Lipase. In Chemistry of Lipides as Related to Atherosclerosis, Ed. by Irvine H. Page, Charles C. Thomas, Springfield, Ill. P. 169 (1958).
32. *Lindgren, F., Freeman, N. K., Nichols, A. V.* and *Gofman, J. W. :* The Physical Chemistry of Lipoprotein Transformation. Third International Conference on Biochemical Problems of Lipids, Brussels (1956).
33. *Macheboeuf, M. A. :* Bull. soc. chim. biol. **11**,268,483 (1929).
34. *Mallory, F. B.* and *Wright, J. H. :* Pathological Technique. 8th Ed. Saunders, Philadelphia and London, P. 185 (1924).
35. *Mayer, D. T., Madera-Orsini, F., Berry, R. E. :* Fed. Proc. 16,219 (1957).
36. *Miller, H., Issekutz, B. Jr.* and *Rodahl, K. :* Amer. J. Physiol. **205**, 167 (1963).
37. *Oliver, F., de Lalla, O.* and *Gofman, J. W. :* Ultracentrifugal Analysis of Serum Lipoproteins. In Methods of Biochemical Analysis, Ed. by D. Glick. Vol. 1. p. 459, Interscience Publishers, New, York—London (1954).

38. *Ott, H., Lohss, F.* and *Gergely, J. :* Klin. Wschr. **36**, 383 (1958).
39. *Pearse, A. G. E. :* Histochemistry 2nd Edition. Churchill, London P. 319 (1961).
40. *Robinson, D. S. :* Quart. J. Exper. Physiol. **40**, 112 (1955).
41. *Salt, H. B., Wolff, O. H., Loyd, J. K., Fosbrooke, A. S., Cameron, A. H., Hubble, D. V. :* Lancet II, 325 (1960).
42. *Schwartz, J., Rowland, L. P., Eder, H., Marks, P. A., Osserman, E. F. : Hirschberg, E.* and *Anderson, H. Bassen-Kornzweig Syndrome :* Archives of Neurology **8**, 438 (1963).
43. *Setälä, K. :* Acta Path. et microbiol. Scand. **26**, 223, 280, 680 (1949).
44. *Shinowara, G. Y. :* J. Biol. Chem. **225**, 63 (1957).
45. *Siperstein, M. D., Chaikoff, I. L.* and *Chernick, S. S. :* Science **113**, 747 (1951).
46. *Szabó, I. K.* und *Cseh, G. :* Naturwiss. **49**, 260 (1962).
47. *Szent-Györgyi, A.* und *Tominaga, T. :* Biochem. Z. **146**, 226 (1924).
48. *Uzman, L. L. :* A. M. A. Arch. Path. **51**, 329 (1951).
49. *Werthessen. N. T., Milch, L. J., Redmond, R. F., Smith, L. L.* and *Smith, E. C. :* Amer. J. Physiol. **178**, 23 (1954).
50. *Zemplényi, T.* and *Grafnetter, D. :* Brit. J. Exp. Path. 39/1, 99 (1958).
51. *Zemplényi, T.* and *Grafnetter, D. :* Gerontologia **3**, 55 (1959).
52. *Zilversmit, D. B., Shore, M. L.* and *Ackerman, R. F. :* Circulation **9**, 581 (1954).
53. Evaluation of Serum Lipoprotein and Cholesterol Measurements as Predictors of Clinical Complications of Atherosclerosis. Report of a Cooperative Study of Lipoproteins and Atherosclerosis. Circulation XIV, No 4, Part two (1956).

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézete

A THIOACETAMIDNAK A NUKLEINSAV ANYAGCSERÉRE KIFEJTETT HATÁSÁRÓL*

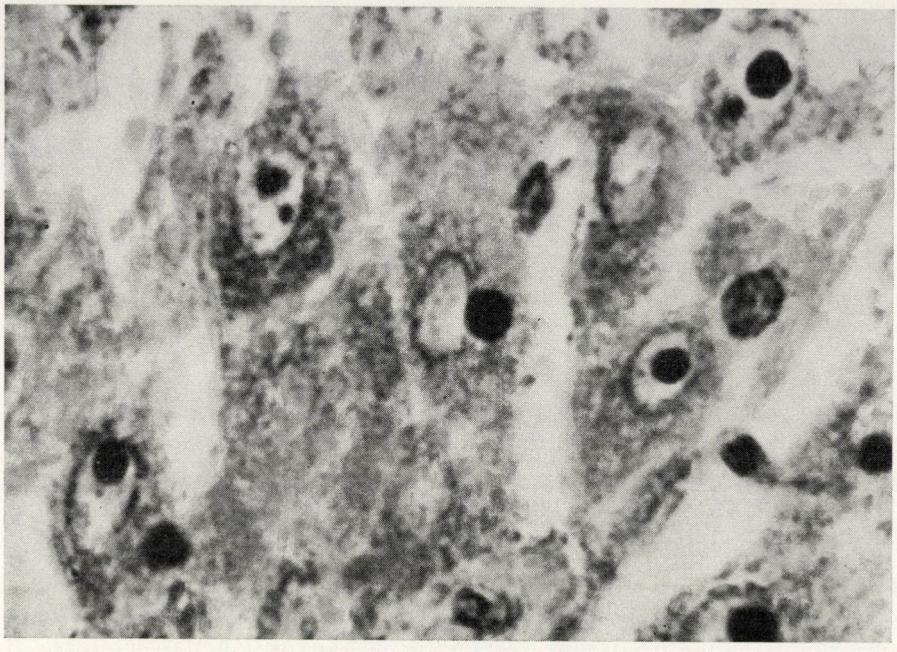
KENDREY GÁBOR

Közlésre érkezett: 1964. I. 25.

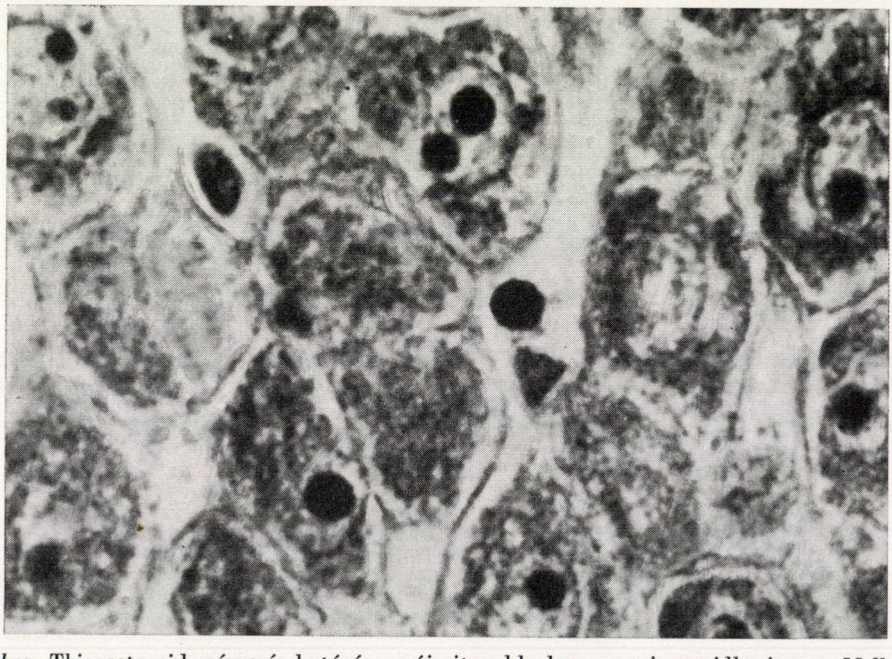
Childs és *Siegler* (7) 1945-ben új, igen hatékony szert ajánlott a narancs rothadása ellen, ami az Egyesült Államokban nagy anyagi károkat okoz. Megállapították, hogy ha a gyümölcsöt néhány percre 5%-os thioacetamid oldatba mártják, úgy a rothadás a korábbi 33%-ról 1,7%-ra csökken. Tekintettel arra, hogy a szer nem csak a gyümölcs héjába, hanem annak levébe is behatol, élelmiszeripari alkalmazását toxicitási vizsgálat előzte meg. Ennek során *Fitzhugh* és *Nelson* (8) azt találta, hogy 0,1% thioacetamidot tartalmazó diéta etetése súlyos májkárosodáshoz vezet, és a patkányok 1 hónap leforgása alatt elhullanak. Kísérleti eredményeiket azóta több szerző (*Ambrose*, *De Eds* és *Rather* (3), *Gupta* (9) stb.) megerősítette, és az is ismertté vált, hogy kisebb dosisban huzamosabb ideig adagolt thioacetamid — elsősorban hím állatokban — májcirrhosist okoz (*Gupta* (9), *Becker* (4), *Schwietzer* és *Schaetz* (20), *Rüttner* és *Rondez* (19), *Brodehl* (5), *Altmann* és *Osterland* (2), *Thoenes* és *Bannasch* (22). Többen számoltak be arról is, hogy a thioacetamiddal indukált cirrhosis talaján májcarcinomák — elsősorban cholangiocellularis rákok — keletkeznek (*Gupta* (9), *Fitzhugh* és *Nelson* (8), *Thoenes* és *Bannasch* (22). Így a thioacetamid bekerült a májrákkeltő anyagok sorába, és azok között úgy ismert, mint a legegyszerűbb kémiai szerkezetű hepatocarcinogen, amelynek képlete $CH_3—CS—NH_2$.

A thioacetamid carcinogenesisben az érdemel különös figyelmet, ahogyan a fentebb említett súlyos májlaesiok kifejlődnek. A szer ugyanis, akár per os, akár intraperitonealisan adagoljuk, már néhány nap múlva sajátos, elsősorban a nukleinsav-anyagcsere zavarára utaló májsejt elváltozásokat okoz. Ennek jeleként a pericentralisan fekvő májsejtek magjai, de különösen nukleolusai tetemesen megnagyobbodnak, és egyes óriás nukleolusok nagysága meghaladhatja ép májsejtek magjának kétszeres nagyságát is. Újabb adatok amellett szólnak, hogy a májsejtmagvak és nukleolusok megnagyobbodása ezek fokozott syntheticus aktivitásának kifejezője (*Oehlert* és *Schultze* (16), *Stöcker* (21). Thioacetamid kezelés során *Laird* (15) májsejtekben a ribonukleinsav és

* Baló József lev. tag bemutatása az MTA Orvosi Osztálya 1963. december 17-i ülésén.



1. ábra. Thioacetamid hatására májsejt megnagyobbodott nukleolusa a maghártyán át a protoplasmába lép. Methylzöld-pyronin festés 900 x-os nagyítás



2. ábra. Thioacetamid mérgezés hatására májsejt nukleolusa egy sinussoidba jutott. Mellette Kupffer-sejt. Festés mint az előbbi képen. 900 x-os nagyítás

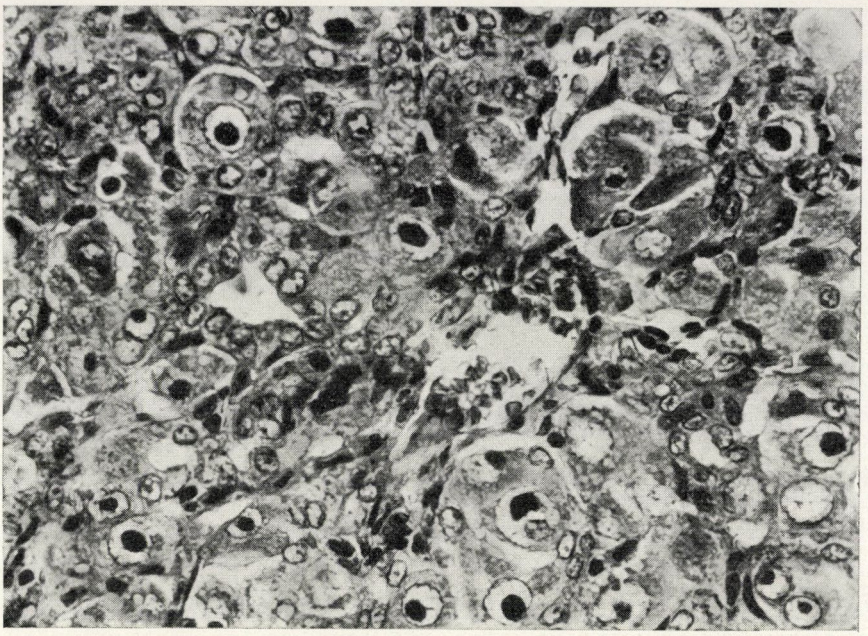
magprotein képzés jelentős emelkedését figyelte meg, *Kleinfeld* és *Haam* (14) pedig radioaktív phosphattal végzett kísérletekben a ribonukleinsav synthesis fokozódását észlelte thioacetamiddal kezelt patkányok májában. Ezeket a leleteket 1963-ban *Stöcker* (21) — autoradiographiás vizsgálatok alapján — megerősítette. Annak ellenére, hogy a nukleolusban a ribonukleinsav termelés tetemesen emelkedik, a cytoplasma ribonukleinsav, ill. ribonukleoproteid tartalma csökken, amire a cytoplasmatikus rögös basophilia eltűnése utal.

Rondez, *Rüttner* és *Vogel* (18) 1962-ben thioacetamiddal huzamos ideig kezelt fehér patkányok májában a megnagyobbodott nukleolusok sajátos vándorlását figyelte meg, amelynek során ezek a maghártyán átlépve a cytoplasmába jutottak. Fenti megfigyelést *Kendrey*nek (10, 11, 12) Holle professzor lipcsei intézetében megkezdett és intézetünkben tovább folytatott vizsgálatai megerősítik (1. ábra) és azt néhány újabb adattal egészítik ki. Úgy látszik, hogy egyes, cytoplasmába jutott nukleolusok a májsejtekből is kilépnek és a sinusoidok lumenébe is bekerülhetnek (2. ábra).

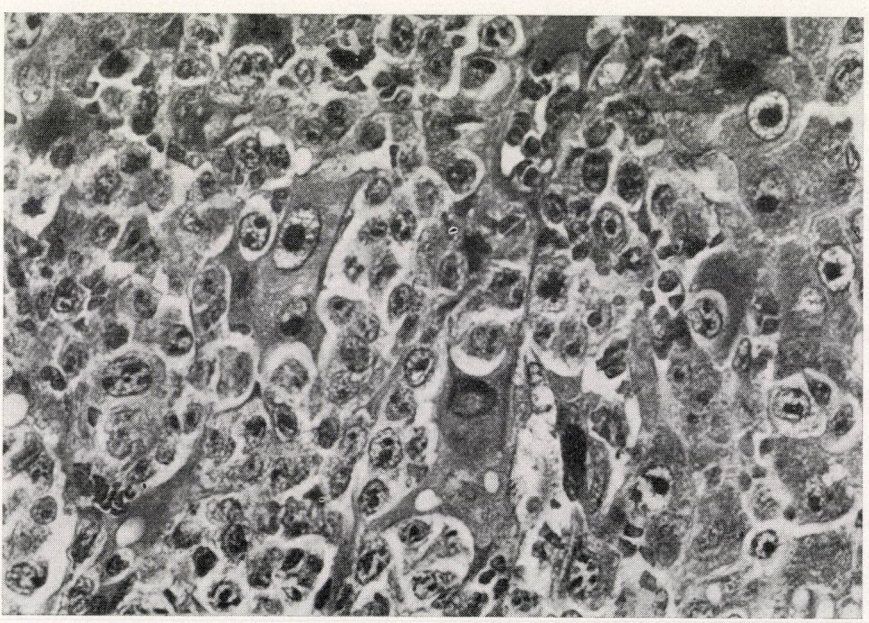
A nukleolusban képződött anyagok, elsősorban ribonukleinsav átlépése a magvacskából a cytoplasmába bizonyított jelenség. A *Caspersson* (6) iskola megállapításait *Altmann* (1) fénymikroszkópos megfigyelésekkel is alátámasztotta. Thioacetamid kezelés hatására a nukleolusban képződött anyagoknak a cytoplasmába való folyamatos leadása látszik gátoltnak.

A sinusoidok lumenébe került nukleolusok további sorsa nyitott kérdés. Feltehető, hogy egy részük a véráramba jutva feloldódik vagy esetleg tovasodródik. Ritkán a sinusoidok lumenébe jutott nukleolusokat Kupffer-sejtek kebelezik be.

Eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy thioacetamid kezelés folyamán nemcsak a májsejtek elváltozásai következnek be. *Rondez* és *Rüttner* (17) 1960-ban állapította meg, hogy thioacetamiddal kezelt patkányokban a májparenchyma átépülése Kupffer-sejtek proliferatiójával jár együtt. *Kendrey* és *Németh* (13) vizsgálatai szerint a Kupffer-sejtek felszaporodása pericentralisan, vagyis ott indul meg, ahol a jellegzetes parenchymasejt elváltozások is fellépnek (3. ábra). A Kupffer-sejtek felszaporodása az egész thioacetamid carcinogenesis során észlelhető és azt Kupffer-sejtes sarcoma fellépése is követheti (4. ábra). Az egyik thioacetamiddal kezelt patkány májában keletkezett Kupffer-sejtes sarcoma transplantálhatónak bizonyult, és az új kísérletes daganat-törzzsel ezideig 30 megszakítás nélküli passage történt. További vizsgálatok hivatottak annak eldöntésére, hogy a Kupffer-sejtek felszaporodása magának a thioacetamidnak hatására következik-e be, vagy abban szerep jut a májsejtekből szabaddá váló, ribonukleinsavat nagy mennyiségben tartalmazó nukleolusoknak is. Ez utóbbi kérdés ugyanis a carcinogenesis szempontjából bír nagy jelentőséggel.



3. ábra. Kupffer-sejt hyperplasia thioacetamid kezelés hatására. Haem.-eosin festés. 400 x-os nagyítás



4. ábra. Thioacetamid hatására keletkezett Kupffer-sejtes sarcoma a májban. Haem.-eosin festés. 400 x-os nagyítás

IRODALOM

1. *Altmann, H. W.:* Z. Krebsforsch. **58**, 632 (1952).
2. *Altmann, H. W.* und *Osterland, U.:* Beitr. path. Anat. **124**, 1 (1961).
3. *Ambrose, A. M., De Eds, F.* and *Rather, L. J.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **74**, 132 (1950).
4. *Becker, V.:* Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 362 (1959).
5. *Brodehl, J.:* Klin. Wschr. **39**, 956 (1961).
6. *Caspersson, T.:* cit. Stöcker.
7. *Childs, J. F. L.* and *Siegler, E. A.:* Science **102**, 68 (1945).
8. *Fitzhugh, O. A.* and *Nelson, A. A.:* Science **108**, 626 (1948).
9. *Gupta, D. N.:* J. Path. Bact. **72**, 415 (1956).
10. *Kendrey, G.:* Folia Clinica Internac. **13**, 408 (1963).
11. *Kendrey, G.:* Acta Morph. Acad. Sci. Hung. **51**, 42 (1964).
12. *Kendrey, G.:* Naturwiss. **51**, 42 (1964)
13. *Kendrey, G.* és *Németh, K.:* VI. Magyar Onkologus Kongresszus, Budapest 1963. nov. 14—16.
14. *Kleinfeld, R. G.* and *Haam, E. v.:* Cancer Res. **19**, 769 (1959).
15. *Laird, A. K.:* Arch. Biochem. Biophysics. **46**, 119 (1953).
16. *Oehlert, W.* und *Schultze, B.:* Beitr. path. Anat. **123**, 101 (1960).
17. *Rondez, R.* und *Rüttner, J. R.:* Med. exp. **3**, 189 (1960).
18. *Rondez, R., Rüttner, J. R.* und *Vogel, A.:* Path. Microbiol. **25**,13 (1962).
19. *Rüttner, J. R.* und *Rondez, R.:* Path. Microbiol. **23**, 113 (1960).
20. *Schwietzer, C. H.* und *Schaetz, G.:* cit. Brodehl
21. *Stöcker, E.:* Naturwiss. **50**, 44 (1963).
22. *Thoenes, W.* und *Bannasch, P.:* Virchows Arch. path. Anat. **335**, 556 (1962).

A MAGYAR SEBÉSZET IDŐSZERŰ KÉRDÉSEI

PETRI GÁBOR

Közlésre érkezett: 1963. XI. 28.

Köztudott dolog, hogy a magyar sebészet Balassa János működésével nyert európai rangot. A XIX. század magyar művelődése az ország közjogi viszonyaiból kifolyólag szoros kapcsolatba jutott a német nyelvterület kultúrájával, és részben ebből eredően, de a tényleges erőviszonyok kifejezéseképpen is a magyar medicina és ezen belül a magyar sebészet is a nagyhírű bécsi orvosi iskola és az egészen széles alapon nyugvó német orvostudomány hatósugarába került. Tagadhatatlan, hogy a német tudományosság egészen az első világháborúig a fejlődés élvonalában haladt és az egész világon kivételes tekintélyt élvezett.

Ez a befolyás nem volt oly kizárólagos a művelt európai országok mindegyikében, mint nálunk, amennyiben pl. a francia sebészet fenntartotta és továbbfejlesztette dicsőséges hagyományait és az angol sebészi iskola is megőrzött bizonyos hagyományos vonásokat, melyek a mai napig megkülönböztetik pl. a miénktől.

A két világháború között az amerikai tudomány egyaránt merítve az angol és a német forrásokból, asszimilálta az európai eredményeket, és részben anyagi vonzóerejénél fogva, részben a német fasiszta politika közvetlen következményeképpen igen nagyszámú európai kutatót és orvost vont magához és a meggyengült Európával szemben feltört az élre. Ez az új sebészet részben azon alapult, hogy az anaesthesiologia önálló tudománnyá és specialitássá vált, részben azon, hogy a technika benyomult minden téren a gyakorlati medicinába és elterjedését nem korlátozták financiális szempontok, végül azon, hogy a munkamegosztás túlzásaképpen a sebészet is erősen atomizálódott és aránylag kis területeken dolgozó orvosok nagymértékben specializálták magukat. Ez a fejlődési irány lassan levetette kezdeti groteszk vonásait és támogatva az ottani társadalmi és gazdasági viszonyoktól, nagy anyagi erőket koncentrált a kutatás és a gyógyászat számára. (Prosperitás, tőkefelhalmozódás, magas örökösödési adó.)

A már említettek nyomán a német—osztrák kultúrához kapcsolódó magyar sebészet szorosan követte a múlt század 80-as éveiben rohamosan fellendülő németet és kitűnő iskolát teremtett, mely állta a versenyt a legjobbakkal is, szinte a második világháborúig. A magyar sebészek megjelentek a né-

met sebésztársaság évenkénti nagygyűlésén és rövid úton tájékozódtak a szakma legfontosabb eseményeiről. A személyes kapcsolatok fenntartása sem ütközött nehézségbe a kis távolság folytán. Ebben az időszakban az általános sebészet köréből a hasi sebészet, utóbb Sebestény munkássága folytán a gümőkór sebészete, a leányszakok közül a szemészet, (Blaskovics, Grósz, Imre) az urológia (Illyés és iskolája), a fül- orr-gégészet állt világszínvonalon. A fejlődés és a kutatás irányát meghatározta a kórbonctanra való szoros támaszkodás és az élettani irány iránti csekély érdeklődés. Világosan utal erre az a kívánalom, hogy a leendő sebész kiképzésére a legjobb előképzésnek hagyományosan, a második háborúig, a kórbonctani intézetben való munkát tekintették. Az anatómia iránti közelebbi érdeklődés, mely pl. a francia és az orosz, majd a szovjet sebészet hagyományos vonása volt, nálunk háttérben maradt.

A magyar sebészet — társadalmi és kultúrális viszonyaink, nemkülönben az egyébként kitűnő tehetségű és készültségű vezető egyéniségek önelégültségének befolyása alatt — nem törekedett a távolabbi tájékozódás felé, és az európai politikai viszonyokból, főleg a fasiszta elzárkózásból következő német tudományos dekadenciával párhuzamosan fokozatosan lemaradt az élről, anélkül, hogy ezt észrevette volna. A nyomasztó fáziseltolódás a második világháború befejeződése után vált világossá, amikor a határok ismét megnyíltak, és észre lehetett venni, mit haladt a sebészet, melyet nem korlátozott a fasiszta állam önelégültsége.

A felszabadulás a magyar sebészetet eléggé kedvezőtlen állapotban érte. Nem a személyi veszteségünk volt nagy, hanem a vezető egyéniségek hiányoztak, akiknek meg lett volna a korábban szerzett tekintélye, hogy mielőbb helyrehozzák az elmulasztottakat, miután felismerték őket. E lényeges mozzanatok hiányában csak kevéssé szerencsés, szórványos próbálkozások történtek, melyeknek nem volt folytatása.

A mélypontra jutott sebészetet relatíve az is nyomta, hogy a Korányi-iskola kiemelkedő képviselőivel és a magyar belgyógyászat fejlettségének és gyors magáhoztérésének szembeszökő voltával végképp nem állta a versenyt a tudományos újjáépítés első éveiben, és ezáltal viszonylagos lemaradása csak fokozódott.

A felszabadulás utáni nehéz évek elmúltával félreismerhetetlen fejlődés indult meg a sebészet egész területén. A transfusios szolgálat kitűnő működése, az antibioticumok elterjedése, a szociális biztosítás kiterjesztése, a gyógyszeripar fellendülése nálunk is hozzájárult az eredmények javításához és ami a legfontosabb, sebészeinkben kitartó törekvés mutatkozott a korábbi elmaradás pótlására.

A fordulatot Petrovszkij működése hozta elsősorban avval, hogy nagyban hozzájárult a sebészet tekintélyének helyreállításához, továbbá avval, hogy a vérellátó szolgálat kiépítésében fontos szerepet vállalt és végül avval, hogy a nyelőcsősebészet bevezetésével utat nyitott az intrathoracalis beavat-

kozások szélesebb körű elterjedésének. Evvel egyidőben a Sebestény-iskola munkája a *tüdősebészetben* gyors sikerekhez vezetett és pár év alatt olyan gárdát produkált, melynek eredményei már világszínvonalon mozogtak. Néhány központban a *szívsebészet* is gyorsan kibontakozott, és kizárólag a beszerzési nehézségek okozták, hogy a nyitott szíven végzett műtétek később terjedtek el nálunk, mintsem arra a sebészek készültsége alkalmas lett volna. Ez a sajnálatos tény odavezetett, hogy amíg az ellenforradalomig Közép- és Kelet-Európában Magyarország vezető szerepet vitt a szívsebészetben, az ellenforradalom utáni években épp az előbb említett anyagi nehézségek miatt a szomszédos országok sebészei megelőzték a hazaiakat. Az utolsó három évben ezen a téren örvendetesen gyors fejlődés indult meg. Kevésbé szilárdultak meg a kedvező eredmények a *nyelőcsősebészet* terén, amely kétségkívül egyike a legnehezebb és legkevésbé hálás területeknek, úgyhogy korszerű és sikeres művelése csak igen kisszámú intézetre korlátozódik.

Az *érsebészetet* néhány intézetünkben behatóan és magas szinten művelik, azonban a lendület ezen a téren egyelőre nem elegendő a világszínvonal eléréséhez.

Örvendetesen javult az érdeklődés a sebészet egyes *általános* kérdései iránt, mint amilyenek a víz- és sóháztartás, a műtéti trauma és a határterületet jelentő légzési physiologia. A hosszú ideig botladozó *anaesthesiologia* az utolsó években nagyot fejlődött és a nagy intézetekben megszilárdult. Számos megyei kórház elismerésre méltó igyekezettel próbálta megoldani a kérdést rendes orvosi és nővéri létszáma terhére, ami persze a betegellátást más vonatkozásban hátráltatja. A szakorvosképzés is jó úton van, azonban adminisztratív nehézségek — megfelelően dotált szakorvosi állások hiánya, továbbá az altatógép-ellátás vontatottsága — egyelőre még gátolják a fejlődést.

Igen sajnálatos jelenség a *hasi sebészet* háttérbe szorulása. Ez a középeurópai — közte a magyar — sebészet hagyományos és a legmagasabb szinten művelt területe volt. Nincs szó arról, mintha a hasi beavatkozásban ma működő sebészeink kisebb gyakorlattal rendelkeznének, mint a korábbiak, sőt a közvetlen műtéti eredmények nyilván jobbak, mint ezelőtt, azonban a fiatalabb és ambiciózus sebészek érdeklődését az utolsó évtizedben főleg a mellkasi sebészet vonzotta, és a hasi sebészetet általában csak mint rutintevékenységet művelik. (Kivételek természetesen vannak.) Ez avval jár, hogy a diagnosztikai finomságok keresése helyett a mechanikus kivizsgálás és a laboratóriumi leletek alapján történő diagnosztika hódít teret, és az újabb eljárásokat viszonylag kevés helyen vezették be. Mindez távolról sem jelenti azt, mintha a hasi sebészetnek nem volnának meg ma is a kitűnő hazai képviselői, azonban a jövőre nézve aggályos az érdeklődés háttérbe szorulása ezen a téren. Épp ezért kívánatos volna a fiatalság érdeklődését ismét erre a területre irányítani, hiszen egyelőre és előreláthatóan még hosszú ideig a gyakorlati sebészetnek ez a legfontosabb területe az ellátandó betegek és a megoldandó feladatok nagy száma, illetőleg fontossága folytán. Bizonyos fokig ebbe a körbe vág a sebé-

szeti betegek *diaetetikájának* elhanyagolása. Ez utóbbi körből csak egyetlen hazai közlemény ismeretes előttem, és az egészséges kezdeményezést tudomásom szerint nagyon kevesen követik.

A *sebészeti onkológia* nagy lökést kapott a Központi Intézet felállításával és az onkológiai gondozó hálózat megalakulásával. Ismeretesek a magyar daganatkutatás és különösen a chemotherapia jelentős sikerei, azonban az általános eredmények még mindig nem megnyugtatóak. Nyilvánvaló, hogy a gondozó hálózat és a szervezett szűrés nem helyettesítheti a gyakorló orvos gondolkodásába még mélyebben át nem ivódott onkológiai szemléletet, hiszen a szűrések csak bizonyos megbetegedésekre vonatkoznak és ezek a daganatos betegségeknek csak töredékét jelentik. Kívánatos, hogy a nagyközönség gondolkodásában a szűrővizsgálatok bevezetésével és elfogadtatásával elültetett helyes gondolkodásmód mélyebb gyökeret verjen, és így minél korábbi esetek kerüljenek szakszerű, végleges ellátásba. Evvel egyenértékű tényező az onkológiai szemlélet hatékony terjesztése a legszélesebb orvosi közvéleményben. Az Országos Onkológiai Intézet Sebészeti Osztályának eddigi teljesítménye is igen jelentős azáltal, hogy egységes elvek szerint lát el és ellenőriz nagyszámú beteget, azonban ez csupán töredéke az ilyen ellátást igénylő betegeknek. El kellene érni, hogy az a nagyszámú sebészeti osztály, amely daganatos betegeket lát el, hasonlóan strikt elveket kövessen, nem utolsósorban azért, mert az onkológiai Központi Intézet profilja nem terjed ki valamennyi szerv daganatos megbetegedéseire, és így ez utóbbiak ellátása teljes egészében más intézetekre hárul, melyeknek nem fő feladata a daganatos betegek sebészi ellátása. Bár a kérdés nem dőlt el véglegesen a fokozott radikalitás eredményeit illetően, mégis aligha helyeselhető, hogy a valóban radikális daganatellenes műtétek száma hazánkban csekély — éppen a beteganyag szétszórtsága folytán! Kétségtelen, hogy a hazai gyakorlat ezen a téren eltér a legfejlettebb országokban elfogadott elvektől. Emiatt nem ritka eset, hogy bizonyos beavatkozásokat akkor sem végeznek el, amikor azok javallata vitathatatlan. Épp ezért a továbbképzés tekintetében az Országos Onkológiai Intézet előtt még nagy feladatok állnak, és ezért támogatása igen kívánatos volna.

A *neurochirurgia* lényegében lépést tart az általános fejlődéssel és eredményei nem maradnak el a nemzetközi színvonaltól. E területen azonban a magas színvonal néhány intézetre korlátozódik és evvel szemben áll az ország nagy részében az ilyen irányú szakellátás súlyos elmaradása, amely abból ered, hogy a nagy vidéki kórházak sem rendelkeznek képzett idegsebésszel — elsősorban szervezési okok miatt, ugyanis a szakorvosképzés üteme nagyjában kielégítő. Az idevonatkozó kívánalmak ismertek az illetékesek előtt, azonban a megszavazott javaslatok végrehajtása késik.

A *traumatológia* a nagyvonalúan szervezett központi intézetben és egy-két klinikán, illetve kórházi osztályon magas színvonalon áll, és az Országos Traumatológiai Intézetben sokoldalú elvi kutatás folyik. A nagyszámú kis

kórházi traumatológiai osztály szervezeti önállósága ellenére részben személyi, részben tárgyi okokból nem képvisel magas színvonalat.

Az *orthopaedia* az erre specializált tanszékeken gyakorlati szempontból nemzetközi színvonalon áll. Annál fájdalmasabb a más intézetekben hézagos és kórházi hálózatunkban sokszor teljességgel hiányzó szakellátás.

A sérültek *rehabilitatiójának* helyzete közismerten kedvezőtlen. Az illetékesek bizonyára jobban meg tudják mondani, hogy ezt a kérdést az akár legfényűzőbb országos központi intézettel sem lehet országos méretekben rendezni, és a vidék számára talán még leginkább a nagyobb rheumatológiai egységek keretébe lehetne beilleszteni. Természetesen ez a szervezési lehetőség szükségessé tenné a rheumatológia és a különböző eredetű rokkantságok rehabilitációjának fogalmi elhatárolását az ellátás szakszerűségének biztosítására.

A *plasztikai sebészet* vezető képviselői révén magas színvonalon áll, azonban kiterjesztése szélesebb körre nagyon is időszerű volna.

Az *égések kezelése* súlyosan elhanyagolt állapotban van, ami a legnagyobb mértékben aggályos. Egyetlen evvel foglalkozó osztályunk a benne folyó kitűnő munka ellenére egészen méltatlan állapotban van. Az égéskezelés korszerű rendezése egyike a legégetőbben sürgős országos jellegű egészségügyi feladatoknak.

A magyar *gyermeksebészet* állapota nem kedvező. A gyermekklinikákhoz tartozó osztályok nem nagyok, a kórházi gyermeksebészeti osztályok pedig a fővároson kívül legtöbb helyen hiányzanak. A gyermekek műtétei nincsenek a legjobb kézben, ha általános sebészek végzik őket, mert a gyermeksebészet minden vonatkozásában más. Ennek az ágnak a fellendítésére, a meglevő osztályok támogatására, fiataloknak tanulmányútra küldésére égető szükség volna. Amint lehet gyermeksebészeti osztályokat kellene létesíteni, legalább a megyei kórházakban, mihelyt a szükséges számú képzett ember rendelkezésre áll.

Az *urológia* e terület nagy magyar hagyományaihoz méltóan mind tudományos, mind gyakorlati tekintetben a nemzetközi élvonalban halad, és különösen tudományos szempontból a felszabadulás utáni magyar sebészetnek talán legproduktívabb ága. Gyakorlati eredményeit tekintve a haemodialysis is aránylag rövid idő alatt elérte a nemzetközi standardot, de az idült vesebetegek kezeléséig anyagi és szervezési okokból nem jutott el. Örvendetes jelenség urológusaink kezdeményező hajlandósága és az a törekvése, hogy minden tekintetben kövessék a fejlődés élvonalát.

A sebészeti irányú *röntgenológia* megfelelő berendezések hiányában aránylag későn vezette be a mai angiographiás módszereket. A legutóbbi időben a fejlődés ezen a téren is gyorsnak mutatkozott.

Igen fejletlen a *radioizotópok* alkalmazása a sebészetben, ami részint személyi, részint anyagi okokkal magyarázható. Az egészséges kezdeményezés nyomai itt-ott fellelhetők, de messzire elmaradnak a kívánalmak mögött.

A nem kellően nagy ágylétszámot súlyosan terhelik az *idős* és *gyógyíthatatlan* betegek, akiknek a számára elfekvő intézeteket kellene létesíteni, hogy a kórházi osztályok aktívabbak maradhassanak.

Kutatás

Az utolsó tíz évben hosszú késedelemmel bár, de megjött a fiatalabb sebésznemzedék kutató kedve. A tudományos céltámogatás és a tudományos minősítések rendszere fokozta az ambíciót, és a benyújtott témákból valamint disszertációkból azt lehetne következtetni, hogy a sebészi irányú kutató munka meglehetősen fejlett. A valóságban ezek a munkák ritkán érik el pl. a magyar élettani kutatás színvonalát, és főleg az alkalmazott módszerek fejlettsége és az értékelés megbízhatósága és alaposssága szempontjából lényegesen elmaradnak attól. Alig tagadható, hogy a sebészeti irányú kutatás az urológiát leszámítva, melynek magas színvonaláról fentebb megemlékeztem, — nemzetközi viszonylatban kevés kiemelkedő eredményeket ért el.

A nem kielégítő helyzetnek több oka van. Ezek közül a legfontosabb szemléleti jellegű. A múltban a kísérletes kutatást általában nem tekintették a sebészi munka nélkülözhetetlen részének. Kétségtelen, hogy a napi sebészeti feladatok megoldása szempontjából nem is az. Az utóbbi évek azonban egyre világosabbá tették, hogy a sebészet továbbfejlődése, az újabb területek meghódítása, nem kizárólag technikai kérdés, hanem elválaszthatatlan a sebészek általános orvosi szemléletének kitágulásától. A mai sebészet legnagyobb sikerei a nem szorosan vett sebészeti ismereteken alapulnak. Ezeknek az elsajátítása elválaszthatatlan a kísérlettől magától és általában a kísérleti gondolkodásmódtól. Ez utóbbi elsajátításához a tapasztalat szerint feltétlen szükséges bizonyos *személyes* járatosság a kísérleti kutatás egyik-másik területén. Az ilyen képzettségű sebészek száma nálunk nem elég nagy, és ez avval az elkerülhetetlen következménnyel jár, hogy azokban az intézetekben is ahol a szükségletet helyesen felismerték, olykor csak utánaballagnak a nemzetközi élvonalnak, és az eredeti munkához szükséges készség néha ott is hiányzik, ahol a kutatói kezdeményezés és fantázia adva van. A személyes jártasság hiánya a kutatásban mindenekelőtt a methodikai ismeretek és a módszertani kritika fogyatékosságában nyilvánul meg, és bizonyos műkedvelő ízt ad gyakran a legjobbszándékú próbálkozásnak is. Ezt a fogyatékosságot nem tudja kielégíteni a tudományos támogatást nyújtó szervek készsége, amely vitán felül áll és az utóbbi időben egyre nagyobb anyagi lehetőséget nyújt. A céltámogatásban mind a koncentráció, mind az igények szélesebb körű kielégítése egyaránt érthető, de egymással ellentétes irányzat. Voltaképpen e két törekvés egyidejű fennállása a helyzet rendezetlenségének a jele. Valószínűnek látszik, hogy a kutatási feladatok és lehetőségek objektív és

önkritikus megítélése magától is a koncentráció irányába tolná el a mostani egyensúlyt. Ennek azonban éppen a kísérleti kutatásban való személyes járatosság növekedése volna a feltétele.

Nagyon valószínű, hogy ennek a feltételnek a teljesülése inkább a most felnövekvő vagy egészen fiatal sebésznemzedék részéről várható, és így a sebészek tudományos alapokon nyugvó fejlődése érdekében a legfőbb feladat a fiatalok megfelelő kiválasztása, felkarolása és módszeres képzése. Ez természetesen nem biztosítható egyszerűen felülről jövő kormányzati intézkedésekkel, hanem elsősorban az egyetemi klinikák aktív és céltudatos káderpolitikáján fordul meg. Ennek támogatására felsőbb intézkedések is szükségesek lehetnek. Ide tartozik elsősorban a tudományos diákköri tagok későbbi elméleti intézeti alkalmazása, majd a klinikákon való folytatólagos munkábaállítása. Mindez nem új dolog, azonban a rendszeres gyakorlatba mégsem ment át.

A kutatómunka mai színvonala az említetteken kívül megkívánja specializált szakemberek közreműködését: a fiziológusét, a vegyészét, esetleg a fizikusét is. Ezek hiányában csak intézetek közti kooperációval lehet boldogulni, aminek nem kevés az akadálya.

A rendszeres kutatáshoz természetesen a megfelelő tudományos felszerelés is hozzátartozik, nem is szólva a szükséges technikai munkatársakról.

Nem szabad megfeledkezni arról, hogy a sebészt a napi munka fizikailag is, szellemileg is jobban igénybe veszi és a létszámhiányból adódó egyéni túlterhelés akadálya a kutatásban való igazi elmélyedésnek.Nem hanyagolhatók el az orvosok szociális kérdései sem, mert a másod- és mellékállások hajszolása az anyagi szükségletek kielégítése érdekében megfosztja a fiatal sebészeket a megfelelő szintű tudományos munka lehetőségétől. Helytelen volna megfeledkezni arról, hogy a termékeny tudományos munka nem adminisztratív jellegű, nem adható albérletre és az intenzív személyes részvételt is megkívánja.

Mindezek alapján a tudományos sebészet fejlődése a jövőre nézve szükségessé teszi a megfelelő személyi kiválogatást, a létszámmal és eszközökkel való kielégítő ellátást és mindenek előtt annak a belátásnak a széleskörű elterjedését, hogy a fejlődés, de még a haladással való lépéstartás is a gyakorlati sebészet tudományos hátterének és alapjának kiszélesítését feltételezi.

A sebészeti betegellátás helyzete

Az elmondottak arra utalnak, hogy a sebészet különböző területein a jól ellátott központi intézmények magas vagy kielégítő színvonalat képviselnek, amelynek további emelése azonban korántsem lehetetlen. A szakma általános helyzetét azonban semmiképp sem volna helyes néhány intézet megítélése alapján értékelni. Ha a szakma egészét vesszük figyelembe és az egész országra kiterjedő kórházi hálózatot vesszük alapul, akkor a kép kedvezőtlenebb. Nem

kétséges, hogy a magyar klinikák és a nagy budapesti kórházi osztályok sok kitűnő embert juttattak vidéki kórházak sebészeti osztályainak élére. Ugyanakkor könnyű megszámlálni azokat az osztályokat, amelyek valóban kiemelkedő munkát végeznek. Ez utóbbi azokra áll, ahol a vezető a kedvező helyi körülményekre támaszkodva különleges energiával törekszik a színvonal fenntartására, illetve emelésére és minden eszközzel igyekszik elhárítani az általánosan fellelhető objektív akadályokat, melyek elsősorban a létszámhiányból eredő túlterhelésben és olykor felszerelésbeli hiányokban is gyökereznek. Nem vitás, hogy a szocialista betegellátás megköveteli, hogy a beteg gyógykezelése és gyógyulásának reménye ne attól függjön, hogy egyetemi klinikán, fővárosi kórházban vagy pedig járási, városi kórházban nyert-e felvételt. A valóságban ugyanis a betegség és a beteg mindegyik intézetben lényegében ugyanolyan, azonban a diagnosis és a gyógyítás lehetőségei az intézettől függően nagyon is különböznek. A különbséget korántsem csak az orvosok képzettségében mutatkozó eltérések, hanem a külső adottságok szabják meg. Természetesen nem arról van szó, mintha a járási kórházban vagy az egyetemi klinikán egyaránt el kellene látni mindenféle sebészi beteget, azonban azt feltétlenül meg kell kívánni és el kell érni, hogy azokra a betegségekre nézve, amelyeknek ellátására a kis kórház is kötelezve van, az ellátás színvonala — és evvel a gyógyulás reménye — ne maradjon el akár a legnagyobb intézeté mögött. (Pl. a baleseti ellátás, heveny hasi esetek, életveszélyes légzési szövődmények, élesztés stb.) A sebészeti osztályok (az urológia is ide értendő) létszámellátottsága a szükségesnél jóval alacsonyabb, a munka sok és kimerítő, és így figyelmes és elmélyedő munkára nincs lehetőség. A behívások, a tanfolyami vezénylések, a szabadságolások, az esetenként elkerülhetetlen megbetegedések nincsenek összehangolva, és a létszámhiány az orvosok elfásulásához vezet. Nem vitás, hogy ilyen létszámviszonyok között a fiatalabb beosztottak fluktuációja, a kinevezések határidejének rövid volta lehetetlenné teszi a javulást. Még ilyen alacsony létszám mellett is jóval kedvezőbb helyzetet teremtene, ha a másodorvosok egy kisebb része hosszú időre kapna kinevezést. A kórházi orvosi kar szempontjából nem az a döntő, hogy valakinek főorvosi vagy beosztott orvosi címe van, hanem az illetmény és a stabilitás. Hosszú időtartamra kinevezett sebész másodorvosoktól jobb munka várható, a vezető orvost nem meríti ki úgy a napi munka, több idő jut az önképzésre és a pihenésre, és ilyen esetben jóval magasabb színvonalú sebészi ellátás érhető el, mintha a főorvos néhány évenként újra teljesen fiatal és tapasztalatlan kezdőkkel kénytelen dolgozni és mihelyt ezek beérnének, rendelőintézetbe vagy éppen körzetbe helyezik el őket. Megvan a lehetőség az ország költségvetési helyzetének a figyelembevételével arra, hogy pl. a sebészetben működők kívánatos létszámát megállapítsák és erre a pályára csak annyi új embert irányítsanak, amennyi megfelelő stabil elhelyezkedésre számíthat. Nem kérdéses, hogy pl. a több évi sebészeti osztályon való működés célszerűtlen kiképzést nyújt a később körzet-

be kerülők számára. Úgy tűnik, hogy a kórházi sebészgarnitúra egy részének tartós rögzítése jobb volna, mint a jelenlegi rend. A megoldásra a fennálló rendekezések módot adnak, és nem maga a határidős rendelet okoz nehézséget, hanem a benne rejlő lehetőségek kiaknázását az gátolja, hogy a döntésben az osztályvezető főorvosoknak csekély a beleszólása. Tapasztalat szerint az egészségügyi osztályokat és a nem sebész kórházigazgatókat az ad hoc igények jobban befolyásolják. E tekintetben a kórházi sebész főorvosoknak nagyobb erélyt kellene tanúsítaniuk.

A fokozott szakosítás igénye

A létszámfluktuáció és a beosztott orvosok existenciális bizonytalansága és jövőjének előre nem látható volta az a döntő körülmény, amely pillanatnyilag, de már évtizedek óta gátolja a magyar sebészet gyorsabb fejlődését. A fiatalok, akik nem tudják, hogy később merre visz az útjuk, igyekeznek minél univerzálisabbak lenni, és ezért a szoros értelemben vett és szűkebb munkaterületre vonatkozó specializálódás nálunk ritka. Jól ismertek azok az ellenvetések, melyeket a túlzott specializálódás ellen jogosan fel lehet hozni, azonban helytelen volna tudomásul nem venni azt, hogy manapság a kiemelkedő eredményeket azok produkálják, akiknek egy-egy részterületben alkalmuk volt elmélyedni. Ha ez nálunk hiányzik, annak oka semmi esetre sem az erre való hajlandóság vagy éppen a képesség hiánya, hanem kizárólag az a tény, hogy kinevezési és előléptetési rendszerünk nem nyújt biztonságot olyan egyének számára, akik egy részterületen kiemelkedőt nyújtanak, hiszen senki sem biztosítja részükre e munka tartós folytatásának lehetőségét. Ideje volna megszokni azt a gondolatot, hogy a legjobb sebészek sem képesek már egyaránt magas fokon művelni az egyre nagyobb terület egészét, és leginkább akkor cselekszünk a köz és a jövő érdekében, ha egyes részterületeken a fiatalabb erők specializálódását serkentjük. Ezt a kérdést nem nagyon szokás feszegetni, de amikor a jelent a jövő szempontjából mérjük fel, akkor talán helyes szembenézni vele. A fejlődésnek ez az iránya nem lehet a klinikák privilégiuma, éppúgy vonatkozik a kórházi osztályokra is.

A felpanaszolt *létszámhiány* enyhítésére nem a sebészlétszámot kell mindenáron emelni, hanem célszerűbb volna az orvosok terheinek csökkentése az ápolónők képzettségének és számának fokozásával, nem utolsósorban pedig — amint ez annyiszor elhangzott már — az adminisztratív terhek csökkentésével, melyhez gépírókra, magnetofonra, mikrofonokra, számológépekre és hasonlókra van elsősorban szükség.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy az egészségügyi ellátás, így a sebészeti is, nem egyszerűen orvosi kérdés. Az orvosok munkaidejét, munkaerejét nem lehet kihasználni és a munka hatásfokát nem lehet biztosítani akkor, ha

figyelmüknek arra is ki kell terjednie, hogyan fektetnek fel egy beteget a műtőasztalra és nem lépnek-e be meg nem felelő ruházatban a műtőbe. Az úgynevezett alsókáderek elégtelen fizetése állandó személyi fluktuációt okoz és gyakorlatilag máris oda vezetett, hogy életrevaló és jó munkára hajlamos és képzett ember az „alacsonyabb" munkakörökben nem marad meg tartósan egészségügyi intézményben.

A sebészetben a *műszaki igények* is egyre nőnek, és evvel a felszereltség nehezen tart lépést. Átlagos sebészeti osztályon a kívánalmak nem különösen nagyok és örömmel lehet megállapítani, hogy a magyar kéziműszergyártás az utolsó években figyelemreméltóan javult. A resistens kórokozók korszakában, amelyet ma élünk, nyomatékosan ki kell emelni a bakteriológiai ellenőrzés fontosságát és különösképpen azt a tényt, hogy sterilizálási technikánk súlyosan elmaradt. Az utolsó évben a minisztérium komoly áldozatokat hozott a helyzet javítására. Úgy látszik, hogy a baráti államok képesek fokozatosan kielégíteni igényeinket, de legújabban hazai kezdeményezések is vannak.

Kisebb kórházi viszonylatban a megfelelő kórházi *laboratóriumok* hiánya sok nehézséget okoz: sokfajta vizsgálatot nem végeznek, máshol a leletek értékelhetősége bizonytalan és végül a leletek megfelelő értékelésére szolgáló képzettség is hiányos. Általános sebészeti osztályon, vidéken különösen, nem ritkán éjjel adódnak a legnehezebb feladatok. Csak félve lehet feltenni azt a kérdést, hány olyan sebészeti intézet van az országban, ahol éjszaka is lehet bonyolultabb vizsgálatot végeztetni. A gyakorlatban az a helyzet, hogy míg valamilyen szakvizsgálat (rtg., laboratórium) általában csak rendes munkaidőben várható, addig a betegségek a 24 óra bármelyikében szükségessé tehetik a vizsgálatot. Ennek a feltételei egyáltalában nincsenek biztosítva. A kórházi laboratóriumok jelentős részében a jogos igények kielégítésének nemcsak létszámbeli, hanem felszerelésbeli feltételei is hiányoznak. Nyilvánvaló, hogy nemcsak a műtét lehet sürgős, hanem a sürgős beavatkozás javallatát képező laboratóriumi vizsgálat is.

Egészben véve nem volna helyes túlságosan kedvezőtlennek feltüntetni a helyzetet, mert az átlagos színvonal viszonylag magas. Ugyanakkor azonban bizonyos, hogy sebészeink tehetsége, törekvése sokkal több lehetőséget rejt magában, mint amennyit ezekből ma meg tudunk valósítani. Annak ellenére, hogy az egészségügy országos szervezése határozottan megszabja a különböző szintű egészségügyi intézmények feladatait, a valóságban minden intézmény a saját szintjénél legalább eggyel alacsonyabb fokon kénytelen működni. Igy pl. a rendelőintézet sok tekintetben a körzeti orvos feladatát látja el, a kórház a rendelőintézetét és a klinika a kórházét. Az ebből adódó pluszterhelés gátolja ez intézményeket saját rendeltetésszerű feladataiknak teljesítésében.

Teljesen nyilvánvaló, hogy a széleskörű népbiztosítás jelentősen megnövelte az egészségügyi feladatokat. Mégis, ha számba vesszük az orvosok számának igen jelentékeny növekedését, valamint az orvosi oklevéllel rendelke-

zők évenkénti tiszta számbeli szaporulatát (a kiadott oklevelek számából levonva az elhaltakét és nyugdíjazottakét), akkor úgy tűnik, hogy a jelentős számbeli növekedésnek nincs meg a kívánt hatása az egészségügyi ellátottság javulására. Ha figyelembe vesszük azt az egyébként kedvezőtlen jelenséget, hogy mind a körzetben dolgozó orvosok, de még a rendelőintézetiek is egyre kisebb felelősséget vállalnak a definitív betegellátásból és így meglehetős nagy számban kapnak intézeti beutalást erre egyébként nem feltétlenül rászoruló betegek, felvetődik az a kérdés, nem volna-e hatályosabb azokra az intézményekre koncentrálni nemcsak az anyagi, hanem a személyi erőket is, ahol a végleges betegellátás folyik: a kórházakra és a klinikákra. Egyelőre a körzeti orvosok munkaidejének kihasználását a közlekedési eszközök, a rendelőintézetiek lehetőségeit a helyiségek hiánya korlátozza. Érdemes volna megvizsgálni, vajon a kis távolságok és az egyre javuló úthálózat és közlekedés alapján nem volna-e lehetőség a személyi erők bizonyos átcsoportosítására. Felvethető, hogy az üzemi orvosi hálózat és a KÖJÁL bizonyos orvosi képesítés alapján ellátott functioi nem engednék-e meg bizonyos orvosi állások felszabadítását más célokra.

Kórházi viszonylatban talán nem szakmai sovinizmus annak a felvetése, vajon az operatív osztályok létszámellátottsága a valóságnak és kívánalmaknak megfelelően tükrözi-e az állandó permanenciában folytatott, megfeszített, közvetlen, másra át nem hárítható felelősséggel járó, megerőltető fizikai és szellemi munkát. Klinikai viszonylatban sajnálatos az a felfogás, amely a klinikáknak azt a törekvését, hogy az oktatás, a kutatás és a gyógyító módszerek fejlesztése és tudományos kiértékelése érdekében mentesüljenek másfajta feladatoktól, úgy minősíti nem egyszer, mint az elefántcsonttoronyba való zárkózás igyekezetét. Ezeket a feladatokat a klinikák semmilyen más intézményre nem háríthatják át, és ha sajátlagos feladataik teljesítésében a túlterhelés és az egyoldalú igénybevétel korlátozza őket, az végső soron a közérdeket sérti. Az egyetemek kötelességszerűen részt vesznek az átmenetinek tekintett és elkerülhetetlen zökkenők áthidalásában, azonban célszerű volna világosan lerögzíteni, hogy önmagában véve nem kívánatos átmeneti állapotról van szó, amelyet minél előbb hatásos eszközökkel meg kellene szüntetni.

A sebészeti betegek ellátásának legszűkebb keresztmetszete a félreismerhetetlen javulás ellenére a betegápolásban résztvevők alacsony létszáma. A jelentős számszerű fejlődés ellenére még mindig gyakori eset, hogy 40—45 betegre egyetlen éjszakás nővér jut. Ennek az állapotnak a veszélyességét és az ebből eredő elkerülhetetlen hibákat felesleges bizonygatni. A betegápolás feltételei messze elmaradnak orvosaink képzettségétől, és tényleges teljesítményétől, annak ellenére, hogy a nővérképzésünk színvonala örvendetesen emelkedik.

Összefoglalva megállapítható, hogy hazánkban a sebészet élvonala kedvező, átlaga nem rossz, azonban számos olyan gyenge pont akad a legtöbb

szinten — bár különböző mértékben —, hogy indokoltnak tekinthessük a helyzet további javítását, mert a szakmában megvannak a magasabbra ívelő fejlődés lehetőségei és belső tartalékai. A további fejlődéshez bizonyos materiális feltételekre okvetlenül szükség van, de ezeknek egy része jobb szervezéssel, nemcsak nagyobb anyagi ráfordítással biztosítható. Ami az anyagi befektetéseket illeti, ha kívánatos is, de nem elegendő új egészségügyi intézetek létesítése, hanem éppen annyira szükségesnek látszik a már működő intézményekben a munka feltételeinek lényeges további javítása.

Amikor a fennálló hiányokra rámutatunk, feltétlen hangsúlyozni kell azt is, hogy az egészségügyi ellátás minden vonatkozásban egész jelentősen fejlődött az utolsó években és a fejlődés egyre gyorsuló ütemet mutat. A sebészeti osztályok felszerelésében fellelhető komoly értékek nagy része a legutóbbi évekből származik és a beszerzés adminisztratív bonyolultsága ellenére fontos kellékekben nincs komoly hiány. Az értékes berendezések behozatala a deviza nehézségek ellenére gyorsuló ütemet mutat. A hiányok hangoztatása végeredményben annak a jótékony türelmetlenségnek a kifejezője, amely az érdekelteket a helyzet gyors javítására és a színvonal folytonos emelésére ösztökéli. A sebészet viszonylagos tekintélye a társszakok között világszerte igen nagy, és ehhez részint az új területek meghódítása, részint a biztonság fokozása sokban hozzájárult. A közönségnek a sebészi munkába vetett őszinte bizalma a műtétre szorulók nagy száma folytán közérdekű dolog. A magyar sebészet mai állapotában nem sok kellene ahhoz, hogy ez a jogos bizalom tovább növekedjék és a magyar sebészetről túlzás nélkül el lehessen mondani, hogy a maga egészében világszínvonalon áll. Az előzőkben néhány olyan tényezőre igyekeztem rámutatni, amely ennek egyelőre útjában áll. Ami az ehhez szükséges anyagi erőforrásokat illeti, ha a VIII. Kongresszus örvendetes módon termelőerőnek nyilvánította a tudományos kutatást, rövidesen igyekeznünk kell beláttatni azt is, hogy a gyógyító munka ugyancsak közvetlenül kihat a termelésre, és olyan tevékenységet jelent, amely tekintet nélkül a befektetés közvetlenül gyümölcsöző voltára, az emberért van és mint ilyen, mai társadalmunknak elsőrendű igénye. A sebészetre, mely az esetek igen nagy hányadában sürgős és veszélyes betegségek gyógyítására vállalkozik, ez a megállapítás különösképpen érvényes.

B. O. T. E. Mikrobiológiai Intézete, Honvéd Kójál

ADENOVÍRUSOK SEJTKÁROSÍTÓ HATÁSÁNAK TANULMÁNYOZÁSA IMMUNFLUORESCENS ELJÁRÁSSAL

NÁSZ ISTVÁN, DÁN PÁL és GECK PÉTER

Közlésre érkezett: 1963. X. 7.

Ismeretes, hogy az adenovírusok által okozott morphológiai elváltozások emberi amnion primaer sejttenyészetekben nem mutatnak egységes képet. A vizsgált adenovírustípusok az előidézett cytopathogen hatás jellege alapján két nagy csoportba sorolhatók. Mivel a legélesebb különbséget a 3-as és az 5-ös típusok között figyeltük meg, ezért a cytopathogen hatás jelölésére a „hármas", illetve az „ötös típusú degeneráció" elnevezést alkalmaztuk. Ezzel kapcsolatos vizsgálataink eredményét már közöltük (1). Itt csak megemlítjük, hogy eltérés figyelhető meg a magban és a plazmában egyaránt a vírus hatására kialakuló elváltozásokban. Különösen szembetűnő a különbség a degenerálódott sejtek elrendeződését illetően. Hármas típusú degeneráció esetében hálózatos, ötös típusú degeneráció esetén pedig egyes, esetleg kiscsoportos elrendeződést mutatnak a fertőzött szövettenyészetek sejtjei.

Jelenlegi vizsgálatainkkal tovább tanulmányoztuk az immunfluorescens eljárás segítségével azt, hogy az adenovírusok okozta elváltozások, a fertőzött sejtek magvaiban kialakuló morphológiai képletek utalnak-e a vírussynthesis lokalizációjára vagy csak kóros anyagcsere-termékek? Adatokat kívántunk kapni a specifikus antigéntermészetű részecskék kialakulásának időbeli lefolyására vonatkozóan is.

Kísérleti anyagok és módszerek

Vírusok: kísérleteinket a 3/4 jelű hármas, és az 5/5 jelű ötös szerológiai típusba tartozó adenovírus törzsekkel végeztük (1). A vírusokat Detroit-6 szövettenyészetben termeltük. A vírusok titerét primaer amnion sejttenyészetben határoztuk meg.

Szövettenyészetek: egyrétegű emberi amnion primaer sejttenyészetet készítettünk úgy, hogy a kémcsövekbe kb. 6-szor 18 mm-es fedőlemez darabkákat helyeztünk. A sejtszuszpensióból, mely tápfolyadékban 300 000 sejtet tartalmazott ml-ként, csövenként 1—1 ml-t vittünk. A tápfolyadék 20% emberi savót, és 0,5% lactalbumin-hydrolysatumot tartalmazott Hanks-oldatban.

A fenntartó folyadék ugyancsak Hanks-oldatban 5% bikasavót, és 0,25% lactalbumin-hydrolysatumot tartalmazott. A tápfolyadékhoz a szokásos antibioticumokat adtuk. A fenntartó folyadékba az antimykotikum kivételével ugyanazokat az antibioticumokat adtuk, mint a tápfolyadékhoz.

A megfelelő vírusok ellen nyúlban termelt immunsavóból (2) a szöveti ellenanyagokat a vírus termelésére használt HeLa-sejtszupenzióval a szokásos eljárással kimerítettük.

A sejttenyészeteket *Coons és Kaplan* által első ízben leírt immunfluorescens módszerrel festettük (3). A vizsgálatokat indirekt módszerrel végeztük, és a nyúl-antiglobulint fluoresceinisothiocyanáttal konjugáltuk. A konjugálással kapcsolatban megjegyezzük, hogy a festéket közvetlenül a konjugálás előtt nem vízmentes acetonban, hanem karbonát-bikarbonát (pH 9) pufferben oldottuk, általában 10 mg-ot 1 ml pufferban.

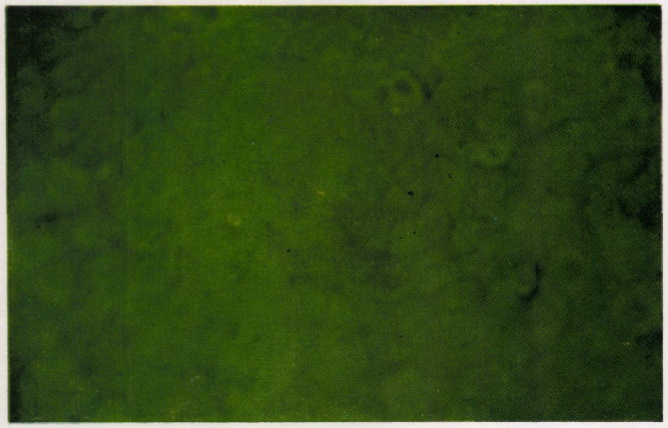
A vizsgálatok menete: a sejttenyészeteket fertőzés előtt Hanks-oldattal lemostuk, majd 100 CPE vírusmennyiséggel fertőztük. Fél óra inkubálás után 1 ml fenntartó folyadékot adtunk hozzá csövenként. Thermostátba helyeztük és különböző időpontokban 3—3 csövet kiemelve 20 percig methylalkoholban fixáltuk. A fixálás időpontjai: 1, 2, 4, 8, 16 óra, majd 1, 2, 4, 5, 7, 8, 12, 14 nap a vírussal történő fertőzés után.

Negatív kontrollként olyan nem fertőzött szövettenyészeteket alkalmaztunk, melyeken a tápfolyadékot a fertőzött csövekkel azonos fenntartó folyadékra cseréltük ki. A fixálást a fertőzött csöveknek megfelelő időpontokban szintén methylalkohollal végeztük. Festés céljából a lemezes sejttenyészeteket kiemeltük a csövekből és gyufaszálakra helyeztük. A továbbiakban a festést a közismert módon végeztük. A fertőzött és fixált lemezekből 2—2 lemezkét festettünk párhuzamosan, a nem fertőzött fixált tenyészeteket (neg. kontr.) ugyanilyen eljárással festettük.

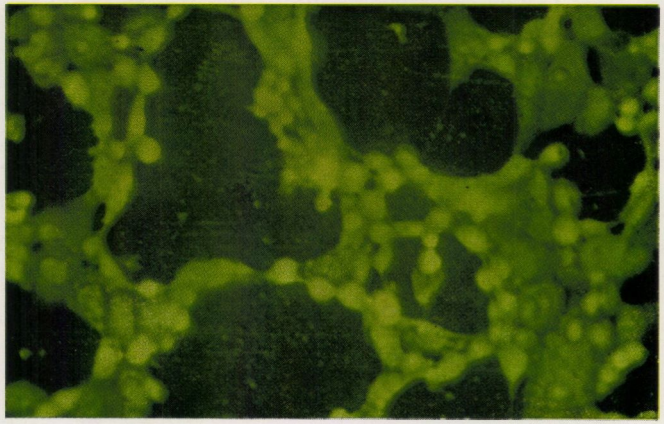
Savó kontrollnak különböző időpontokban fixált fertőzött tenyészeteket használtunk. Festésnél azonban homológ immunsavó helyett heterológ nyúlsavót alkalmaztunk. Egyébként a festés menete teljesen hasonló a többi szövettenyészetekéhez. Vizsgálat céljára tárgylemez nagyságú plexi-lemezeket alkalmaztunk, melyeknek a közepén 15×5 mm-es lyukat vágtunk. A vizsgálandó lemezkéket a lyuk fölé helyeztük, így a mikroszkópban jól elhelyezhető volt, és az ultraibolya sugarak a lyukon keresztül zavaró közeg nélkül juthattak a vizsgálandó anyagra. A vizsgálatokat Leitz-Ortholux II. fluorescens mikroszkóppal végeztük, általában 250-szeres nagyítással, kék fényben.

Eredmények

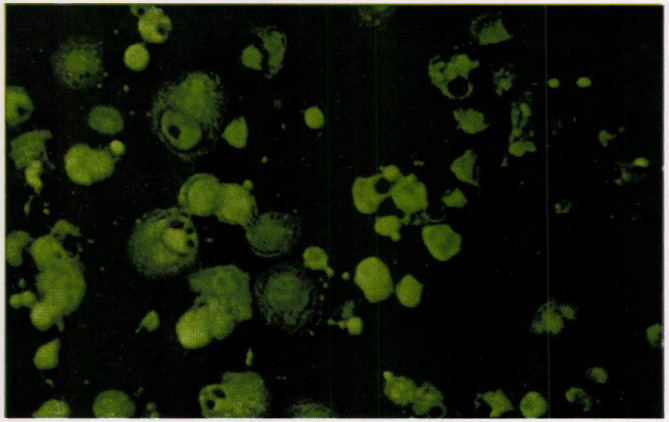
Vizsgálati eredményeink ismertetésénél részletesebben azokat a megfigyeléseket írjuk le, melyek új adatokat szolgáltatnak az adenovírusok cytopathogen hatásának további megismerésében. Azokat a különbségeket, melyek a morfo-



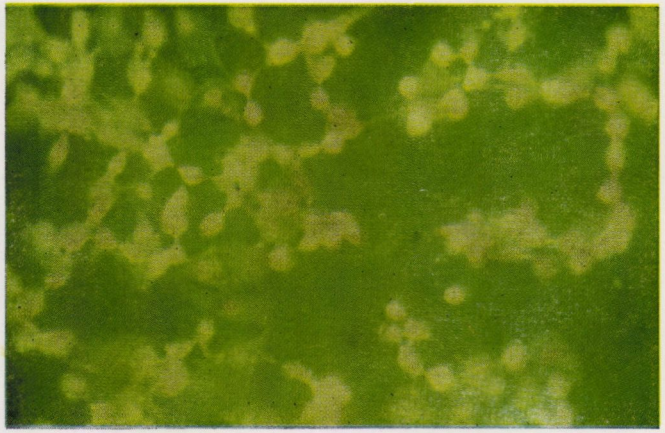
1. ábra. Nem fertőzött emberi amnion primaer szövettenyészet fluorescens mikroszkópos képe. Nagyítás kb. 600-szoros



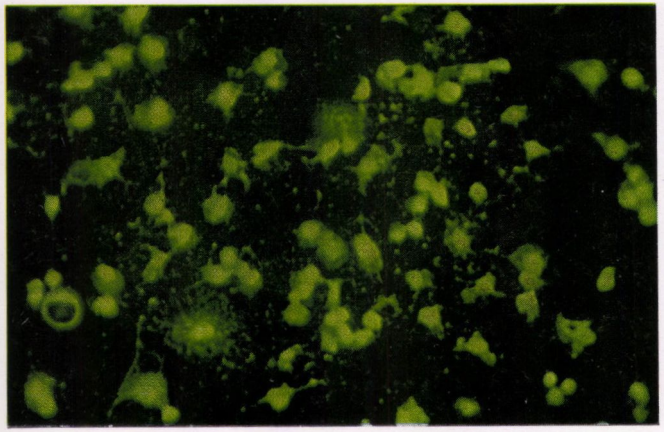
2. ábra. 3/4 jelű adenovírus törzzsel fertőzött szövettenyészet 8 nappal a fertőzés után homológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros



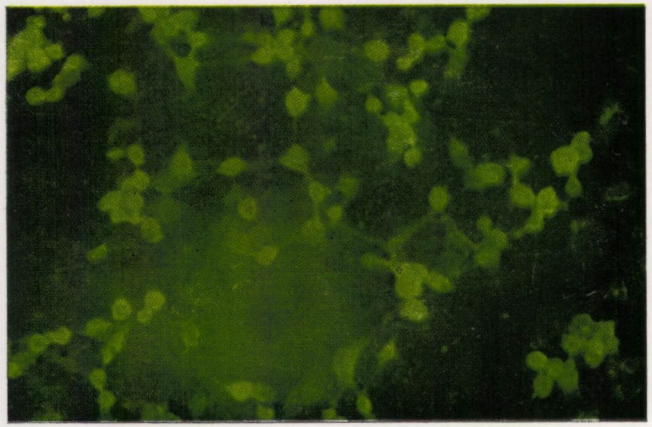
3. ábra. 5/5 jelű adenovírus törzzsel fertőzött szövettenyészet 7 nappal a fertőzés után homológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros



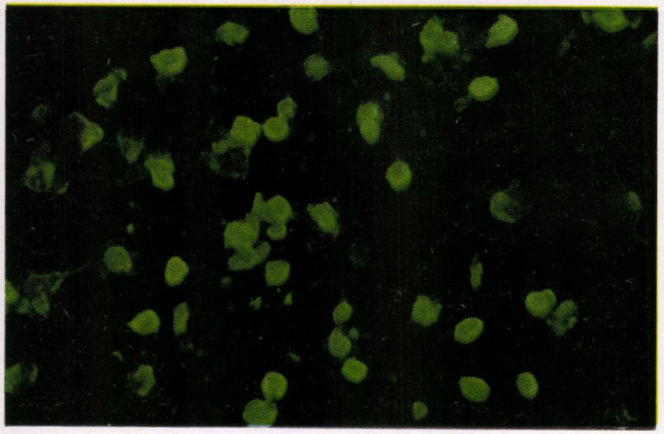
4. ábra. 3/4 jelű adenovírus törzzsel fertőzött szövettenyészet 14 nappal a fertőzés után homológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros



5. ábra. 5/5 jelű adenovírussal fertőzött szövettenyészet 12 nappal a fertőzés után homológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros



6. ábra. 3/4 jelű adenovírus törzzsel fertőzött szövettenyészet 14 a nappalfertőzés után heterológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros



7. ábra. 5/5 jelű adenovírus törzzsel fertőzött szövettenyészet 12 nappal a fertőzés után heterológ savóval kezelve. Nagyítás kb. 600-szoros

lógiai kép kialakulásában észlelhetők — már ismertettük (1). Ezzel kapcsolatos új adatokat az immunfluorescens vizsgálattal nem figyeltünk meg. Eredményeink ismertetését a negatív kontrollal kezdjük. A nem fertőzött szövetek, melyeket teljesen hasonlóan festettünk, mint a fertőzött szöveteket, semmiféle elváltozást nem mutattak, a mikroszkópos kép teljesen normális, kezeletlen szöveti képet mutatott. A sejtek összefüggő réteget képeznek, plasmájuk világosabb, magjaik sötétebb árnyalatú, halvány, szürkészöld autofluorescenciát mutatnak. A sejthatárok jól kivehetők. Nucleolust nem tudtunk megfigyelni (1. ábra).

Az 1 és 2 órás vírushatásnak kitett szöveteken nem észleltünk semmilyen elváltozást, a kép teljesen a kontrollnak felelt meg. 8 órás inkubálás után a tenyészet egyes sejtmagjaiban halványzöld színben fluoreszkáló tömörülés észlelhető. 16—24 óra után a magtömörülések mellett egyes sejteknél gyűrű alakú fluorescencia is kialakul. A fluoreszkáló szemcsék ekkor már határozott zárványforma kialakulását mutatják. Kétnapos tenyészetben további előrehaladás észlelhető. Néhány esetben a teljes magot kitöltő élénkzöld fluorescencia látható. A sejttenyészetek egyébként a fluoroszkópos elváltozást kivéve, még semmiféle morfológiai elváltozást nem mutatnak. A sejtek teljesen összefüggő réteget képeznek. A 4—5 napos tenyészetekben, melyeknél a magfluorescencia egyre több sejtet érint, kezd egyes sejtek alakja is megváltozni, és a fluorescencia egyre élénkebb zölddé válik. Ekkor már nem teljes a sejtréteg összefüggése sem. 7—8 nap után már alig van épnek tűnő sejt, és felismerhető a hármas és ötös típusú degeneracióra jellemző elrendeződés, Már észlelhető a mag és a plasma zsugorodása. A magfluorescencia élénkzöld színe kezd sárgászöld színbe átmenni (2. 3. ábra). Idős (12—14 napos) tenyészetben már csaknem minden sejtmag élénk sárgászöld színben fluoreszkál. A sejtek igen nagy mértékben zsugorodottak. Igen sok sejtmag körül plasma alig észlelhető (4. 5. ábra).

A fertőzött kontrollok, melyeket heterológ savóval kezeltünk, az észlelhető morfológiai változások előrehaladásával, a 4. nap után lassan élénkülő autofluorescenciát mutatnak. A 14. napig előre haladva szürkészöld színből zöldre változnak (6., 7. ábra).

Megbeszélés

Az adenovírusok által okozott cytopathogen hatás jellegzetességeit ezideig igen sokan vizsgálták (1, 4—8).

Ezek a vizsgálatok sokoldalúan elemezték a morfológiai elváltozások összefüggését a vírus hatásával (7, 9—11). Elölt vírussal történő fertőzésnél semmiféle sejtkárosító hatást nem észleltek. A Feulgen-reakció pozitivitása arra utalt, hogy a sejtmagban a fertőzés kapcsán desoxyribonukleinsav szaporodik fel. Ennek alapján feltételezhető volt, hogy a fertőzött sejtek magjaiban található különböző alakú morfológiai képződmények vírusok lehetnek.

Jelenlegi vizsgálataink ezen feltételezést támogatják. Adatokat szolgáltatnak a degeneráció előrehaladásával kialakuló morfológiai elemek képződésének lefolyására is. Míg fénymikroszkópos vizsgálattal 100 CPE vírusminnyiséggel történő fertőzés esetén emberi amnion egyrétegű primaer sejttenyészetében a fertőzés után csak 48 óra múlva mutatkoztak a vírusfertőzésre utaló kezdeti jelek, addig immunfluorescens eljárás segítségével már a fertőzés 4., de különösképpen a 8. órájában a sejtmagban zöldesen fluoreszkáló tömörülést észleltünk. A későbbiek folyamán ez a tömörülés egyre erősebben fluoreszkált és a sejtmagnak mind nagyobb területét töltötte ki. Végül az egész sejtmag sárgászöld fluorescenciát mutatott. Ezek a jelenségek arra mutatnak, hogy a vírus vagy a vírus specifikus antigéntermészetű részecskéinek képződése néhány órával a fertőzés után megindul, hiszen a vírussal nem fertőzött szövetekben, melyeket ugyanúgy kezeltünk, nem észleltünk elváltozásokat. Ezeket az adatokat megerősítik *Green* megfigyelései (12, 13), aki a 2-es típusú adenovírus esetében tanulmányozta a vírus DNA-synthesis időbeli lefolyását KB sejttenyészetekben. A DNA-synthesist az 5-fluorodesoxyuridin (FUDR) különböző időpontokban történő hozzáadásával gátolta. Ha a FUDR-t a fertőzés után 7 órán belül adta a tenyészetekhez, vírussynthesist nem észlelt. Ha azonban ezen időponton túl adták hozzá a FUDR-t, akkor vírusszaporodást találtak. Megállapítása szerint a DNA-synthesis 7 órával a fertőzés után kezdődik meg. Hasonló eredményről számol be *Kjellén* is (14). Az említett szerzők eredményei, bár teljesen más területről közelítik meg a kérdést, szintén arra utalnak, hogy a vírus specifikus anyagainak képződése röviddel a fertőzés után megkezdődik, és 7—10 óra alatt olyan előrehaladást ér el, hogy már nemcsak biokémiai, hanem immunfluorescens eljárással is kimutatható.

Azok a szövetek, melyeket heterológ savóval kezeltünk, nem mutattak fluorescenciára utaló jeleket, bár a 4. nap után tenyésztve a szöveti destrukció kialakulásával a sejtek autofluorescenciája szürkészöldből zöldesen fluoreszkálóvá változott. Ez a változás nem zavarta az értékelést, mert az azonos idejű fertőzött — homológ savóval kezelt — és a positív kontrollként heterológ savóval kezelt szövetek között igen szembetűnő volt a különbség. A 3-as és az 5-ös típusú vírus által okozott jellemző morfológiai elváltozásokat nem kívántuk külön leírni, mert az immunfluorescens eljárással végzett vizsgálatainkban a jellemző elváltozások a 3-as, illetve az 5-ös típusú degenerációnak megfelelően zajlottak le a fertőzött sejtekben, ahogyan azt már ismertettük (1).

Vizsgálati eredményeink arra mutatnak, hogy a vírusképződés — a jelen esetben is — a sejtmagban történt, más adenovírus típusra, ill. sejttenyészetre vonatkozó vizsgálatok eredményeivel egybehangzóan (4, 7). A vírusképződés természetesen nem minden sejtben kezdődik meg egyszerre. Erre mutat az a jelenség, hogy a fertőzést követő 8., 16. órában csak egy-egy sejtben észlelhető elváltozás. A későbbiekben a tenyésztés további ideje alatt egyre több sejt lesz érintett. A degeneráció előrehaladásával a kép igen változatos. Vannak

olyan sejtek, melyeken egészen kezdeti (8 órás tenyészetnek megfelelő) elváltozások figyelhetők meg, található sárgászöld fluorescenciájú mag, de akad egy-egy épnek látszó sejt is. Végül azonban minden sejt eljut a sárgászöld magfluorescenciáig.

ÖSSZEFOGLALÁS

Immunfluorescens eljárás segítségével tanulmányoztunk egy 3-as és egy 5-ös típusú adenovírus törzset, melyek emberi amnion szövettenyészetben különböző jellegű cytopathogen hatást fejtenek ki. Kimutattuk, hogy a sejtmagban a vírus hatására létrejövő morfológiai képletek a vírusra jellemző antigen sajátsággal rendelkeznek. Adatokat kaptunk arra vonatkozóan is, hogy a vírus, illetve a vírus specifikus antigénsajátságú részei, a fertőzés után már 7—10 órával kialakulnak. Megfigyelhető volt az is, hogy a vírusképződés nem minden sejtben egyszerre kezdődik, azonban hosszabb tenyésztés alatt közel minden sejtben meg lehetett figyelni a specifikus fluorescencia kialakulását.

Köszönetet mondunk Winkler Györgynének a kiváló asszisztenciáért és Szabó Lászlónak a felvételek elkészítéséért.

IRODALOM

1. *Nász, I.* : Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **8**, 397 (1961).
2. *Nász, I., Lengyel, A., Dán P., Kulcsár, G.* : Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **9**, 69 (1962).
3. *Coons, A. B., Kaplan, M. H.* : J. Exp. Med. **91**, 1 (1950).
4. *Pereira, H. G., Allison, A. C., Balfour, B.* : Virology **7**, 300 (1959).
5. *Barski, G., Cornefert, F.* : Ann. Inst. Pasteur **94**, 724 (1958).
6. *Sohier, R., Pruniéras, M., Chardonnet, Y.* : Path. Biol. **8**, 885 (1960).
7. *Boyer, G., Leuchtenberger, C., Ginsberg, H. S.* : J. Exp. Med. **105**, 195 (1957).
8. *Tyrrell, D., Balducci, T., Zaiman, E.* : Lancet, **2**, 1326 (1956).
9. *Leuchtenberger, C., Boyer, G.* : J. Biophys. Biochem. Cytol. **3**, 323 (1957).
10. *Lépine, P., Chany, C., Maurin, J., Carré, M.-C.* : Ann. Inst. Pasteur **92**, 728 (1957).
11. *Nász, I., Tóth, M.* : MTA. Biol. és Orv. Oszt. Közl. **11**, 127 (1960).
12. *Green, M.* : Virology **18**, 601 (1962).
13. *Green, M.* : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitativ Biology **27**, 219 (1962).
14. *Kjellén, L.* : Virology **18**, 64 (1962).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete

HETEROTÍPUSOS HEMAGGLUTINÁCIÓ-GÁTLÁSI REAKCIÓ EGYES ADENOVÍRUS TÍPUSOK KÖZÖTT

LENGYEL ANNA, NÁSZ ISTVÁN, DÁN PÁL és KULCSÁR GIZELLA

Közlésre érkezett: 1963. X. 7.

Az újabb és újabb adenovírus szerotípusok megismerésével egyre több adatot találunk a szakirodalomban az egyes típusok közötti heterológ szerológiai reakciókról. Ezek az adatok nagyrészt mind neutralizációs vizsgálatok eredményei (1—5). Az adenovírusok hemagglutináció-gátlási (HAG) reakciójának leírásakor *Rosen* ismertette, mely típusok között talált keresztreakciót ezzel a módszerrel, típusspecifikus immunsavók alkalmazása esetén (6). Kevesebb adatot találunk azonban az emberi vérsavóban jelenlevő heterotípusos hemagglutináció (HA)-gátló ellenanyagokról (7, 8). A budapesti keratoconjunctivitis epidemica (KCE) járvány kapcsán végzett vizsgálataink során egy eddig le nem írt keresztreakciót észleltünk a 8-as, 9-es és 10-es adenovírus típusok között HAG módszerrel (9), ezt a jelenséget vettük vizsgálat alá, s jelen közleményünkben számolunk be az emberi vérmintákkal és típusspecifikus immunsavókkal végzett kísérleteink eredményéről.

Anyagok és módszerek

Vírus : A kísérletekhez használt 1—16-os adenovírus típustörzseket a 8-as kivételével dr. Vilček, az „Ijima" jelzésű 8-as típustörzset dr. Jawetz bocsátotta rendelkezésünkre, melyért ezúton mondunk köszönetet. Ezenkívül a savópárok vizsgálatához az általunk a KCE járvány során izolált 8-as típusú törzset használtuk (10). A törzseket a már leírt módon tenyésztettük és tisztítottuk (11).

Immunsavó : a fenti törzsekkel a már ismertetett módon (11) oltott nyulak savóját bolus albával kezeltük, felhasználásig —20° C-on tároltuk és szükség esetén a kísérlethez használt vörösvérsejtekkel kimerítettük.

A 8-as típussal kapott eredmények megerősítéséhez felhasználtuk a dr. Huebner laboratóriumából származó nyúl-immunsavót is, melyért szintén köszönetünket fejezzük ki.

Az emberi vérminták kezelése, a vörösvérsejt-szuszpenzió készítése és a HAG reakció kivitele a már ismertetett módon történt (12, 9).

Eredmények

Az emberi vérminták tanulmányozása során egyrészt megvizsgáltuk 40 KCE-s beteg savópárját, másrészt pedig 208 olyan vérsavót, melyekben a három szóbanforgó típus (8-as, 9-es és 10-es) közül legalább az egyik ellen HA-gátló ellenanyagot találtunk.

A savópárokkal végzett HAG kísérletek eredményét mutatja az 1. táblázat, mely szerint a rekonvaleszcens savók a 8-as és 9-es típussal 100%-ban pozitívvá váltak, míg a 10-es esetében a pozitív titerek aránya 15%-ról 62,5%-ra emelkedett. Az emelkedés mértéke 95, 82,5, ill. 50%-ban volt négyszeres vagy annál többszörös.

1. táblázat

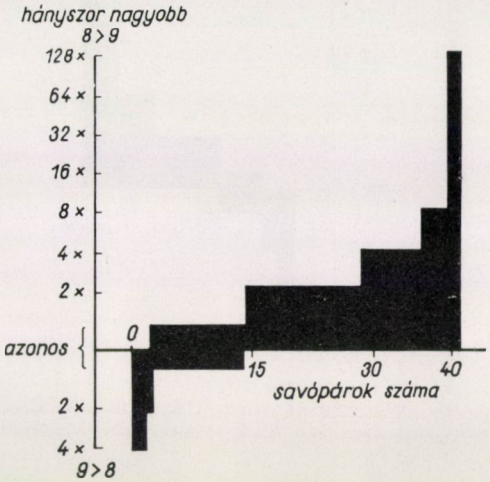
40 KCE-s beteg savópárjainak HAG titerei és a titeremelkedés mértéke különböző adenovírus törzsekkel
(százalékos megoszlás)

Adenovírus típus	Savó	HAG titer			Emelkedés		
		negatív[1]	<1 : 16	1 : 16 és <	nincs	< 4-szeres	4-szeres és <
8.	akut	75%	7,5%	17,5%	—	5%[3]	95%
	rek.[2]	—	7,5%	92,5%			
9.	akut	72,5%	12,5%	15%	—	17,5%	82,5%
	rek.	—	12,5%	87,5%			
10.	akut	85%	5%	10%	37,5%	12,5%	50%
	rek.	37,5%	12,5%	50%			

Jelmagyarázat: [1] 1 : 4 higításban negatív
[2] rekonvaleszcens (4—6 héttel a fertőzés után)
[3] más 8-as típusú törzzsel ezek is 4-szeres emelkedést mutattak.

Megvizsgáltuk ezután, hogy a fenti savópárokban talált titeremelkedések mértéke hogyan viszonylik egymáshoz. Az 1. ábra azt mutatja, hogy két savópár esetében a 9-es elleni antitestek emelkedtek nagyobb mértékben mint a 8-as elleniek (egyik négyszer, másik kétszer nagyobb emelkedést mutat), tizenkét esetben azonos mértékben emelkedett az ellenanyag a két vírussal szemben, míg a többi 26 savópárban a 8-assal szemben találtunk erősebb emelkedést. A 40 savópár közül 25 mutatott antitestemelkedést a 10-es típussal szemben is, ezek hasonló módon való kiértékelését mutatja a 2. ábra, mely szerint négy esetben emelkedett nagyobb mértékben a 10-essel szemben az ellenanyagtiter, öt esetben azonos mérvű volt az emelkedés, míg a többi tizenhat esetben a 8-as típus ellen nagyobb mértékű volt az emelkedés mint a 10-essel szemben.

Rátérve most a fent említett 208 savóval kapott eredményekre, a 3. ábrán ábrázoltuk a három vírustípussal kapott titerek viszonyát egymáshoz az egyes vérmintákban. E szerint a savók közül 196 adott reakciót a 8-as vírustípussal. Ezek közül 186 (95%) reagált a 9-essel is, mégpedig 44 azonos titerben, 70 magasabb és 72 alacsonyabb titerben mint a 8-assal. 155 savó (81%) volt



1. ábra. A 8. és 9. típusú adenovírusok elleni HA-gátló ellenanyagok titeremelkedésének mennyiségi viszonya KCE-s betegek savópárjaiban

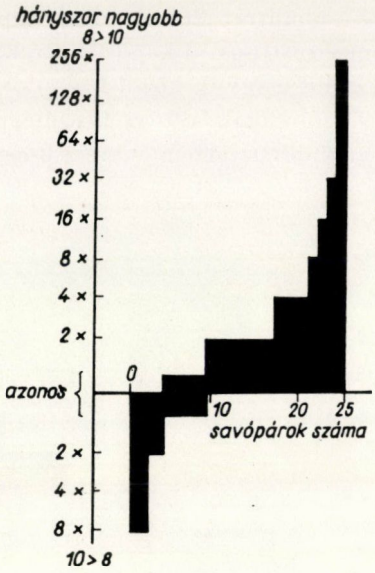
pozitív a 196 közül a 10-essel, ezeknek azonban több mint fele (88 savó) alacsonyabb titerben gátolta a vírust mint a 8-as.

A 208 savó közül 194 adott reakciót a 9-es típusú adenovírussal, és ezeknek 96, ill. szintén 81%-a reagált a 8-as, ill. 10-es vírustípusokkal, a titerek megoszlása az előbbihez hasonló volt.

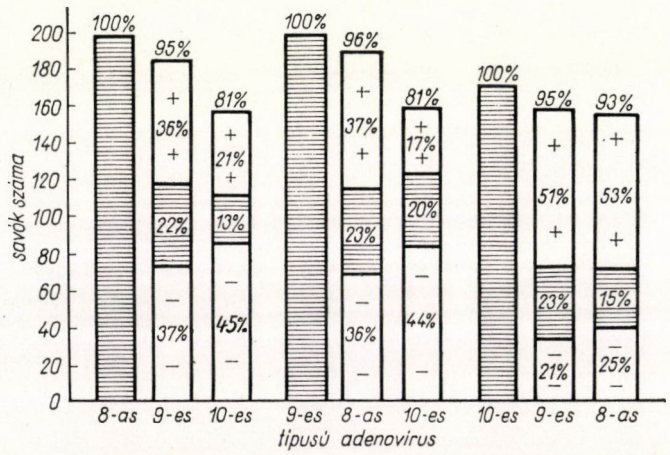
166 savó adott pozitív reakciót a 10-es adenovírussal, és ezek nagyrésze (93—95%) reagált a másik kettővel is. A savóknak csak mintegy negyedrésze adott alacsonyabb titert e két típussal mint a 10-essel.

Megvizsgáltuk a 208 savó titereinek mennyiségi összefüggéseit is, ezt ábrázolja a 4. ábra, melyben azt tüntettük fel, hogy két-két vírust összehasonlítva hányszor magasabb titereket kaptunk az egyikkel mint a másikkal. Jól látható az ábrán, hogy a 8-as és 9-es vírus esetében a mennyiségi megoszlás azonosnak tekinthető, a 10-es vírus viszont elmarad mind a 8-as, mind a 9-es mögött.

Végül a nyúlban termelt immunsavókkal végzett HAG kísérletek eredményeit mutatja a 2. táblázat. Az 1-es, 2-es 4-es, 5-ös és 14-es törzseinkkel olyan alacsony titerű hemagglutinációt kaptunk, hogy ezekkel a vírusokkal nem tudtunk gátlást végezni, ezért ezek a táblázatban sem szerepelnek. Az ered-



2. ábra. A 8. és 10. típusú adenovírusok elleni HA-gátló ellenanyagok titeremelkedésének mennyiségi viszonya KCE-s betegek savópárjaiban



\+ = magasabb az első oszlopban ábrázolt savók titereinél
= azonos az első oszlopban ábrázolt savók titereivel
— = alacsonyabb az első oszlopban ábrázolt savók titereinél

3. ábra. Emberi vérminták 8., 9. és 10. típusú adenovírusok elleni HAG titereinek viszonya egymáshoz

2. táblázat

Adenovírusok ellen termelt nyúl-immunsavók HAG titerei adenovírus típustörzsekkel

Típus-spec. savó	Adenovírus típustörzsek elleni HAG titer									
	3	6	7	8	9	10	11	13	15	16
1	—*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	256	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	2048	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	512	—	—	—	128	—	—	—
8	—	—	—	4096	1024	32	—	—	—	—
9	—	—	—	1024	4096	128	—	—	—	—
10	—	—	—	—	64	16384	—	—	—	—
11	—	—	1024	—	—	—	16384	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—	16384	—	—
14	—	—	128	—	—	—	1024	—	—	—
15	—	—	—	—	—	—	—	—	1024	—
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	512

* 1 : 8 higításban negatív

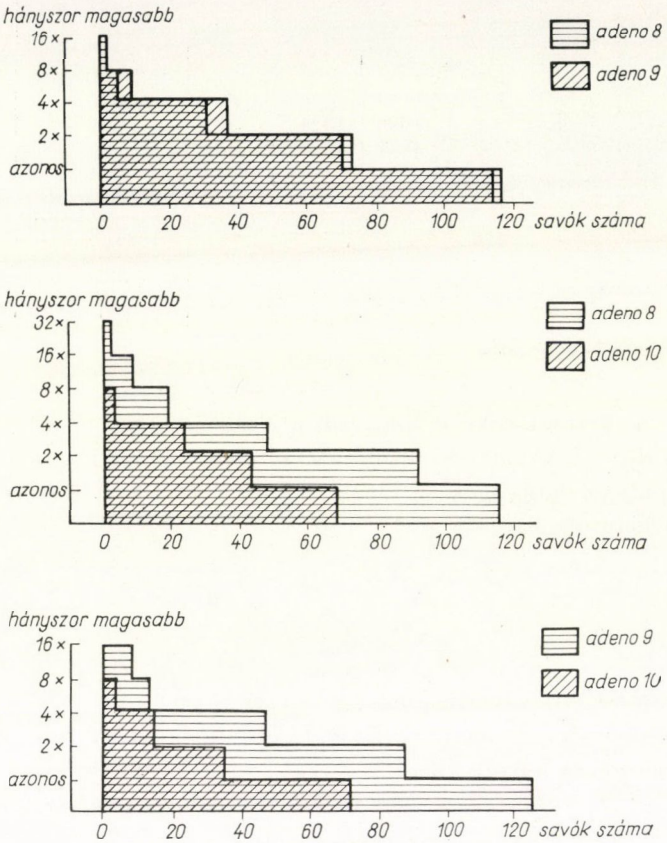
mények szerint keresztreakciót kaptunk a 7-es, 11-es, és 14-es, továbbá a 8-as, 9-es és 10-es típusok között. Az utóbbiak esetében a 8-as vírust csak a homológ és a 9-es típusú ellenanyagok gátolták, a 9-est és a 10-est viszont mind a két szóbanforgó heterotípus.

Megbeszélés

Az adenovírusok egyes szerológiai típusai között sok szerző talált alacsony titerben keresztreakciót, állatban termelt immunsavókkal és emberi vérmintákkal egyaránt. Így leírták a 4-es és 7-es; 11-es és 7-es; 7-es és 7a; 7-es, 11-es és 14-es; 15-ös, 4-es és 9-es; 7-es, 3-as és 14-es; 4-es, 3-as és 7-es; 16-os és 4-es; 25-ös, 10-es és 15-ös; 26-os, 9-es és 27-es stb. típusok közti neutralizációval kimutatható heterotípusos reakciókat (4, 5, 13—16). A 8-as és 9-es típus közötti keresztreakciót kimutatták neutralizációval nyúl-immunsavókkal (1, 17) és emberi savókban, KCE fertőzés kapcsán (18). 10-es típus ellen termelt immunsavóval minimális keresztneutralizációt adott a 9-es típusú vírus *Grayston és mtsai* kísérletében (1).

A HAG reakcióval *Rosen* (6) a 7-es és 7a, a 7-es, 11-es és 14-es, a 8-as és 9-es, valamint a 10-es és 19-es törzsek között, mások (19) a 22-es és 23-as típusok között találtak keresztreakciót, utóbbiak azonban neutralizációval nem mutathatók ki. Ugyanakkor viszont más keresztreakciók csak neutralizációban fordulnak elő, HAG reakcióban nem (20).

Az általunk vizsgált 8-as, 9-es és 10-es típusok közötti, HA-gátlással kimutatható heterotípusos reakcióra közvetlen adatot nem találtunk. A 8-as és 9-es típusok közötti keresztgátlás ismeretes. A 10-esre vonatkozólag egyetlen utalást találtunk (21): nyúl-immunsavókkal végzett kísérletekben a 10-es típust a homológ savó mellett a 9-es ellen termelt szérum is gátolta alacsony hígításban, fordítva azonban nem mutatták ki ezt a jelenséget. Humán savók viszony-



4. ábra. Emberi vérminták 8., 9. és 10. típusú adenovírus elleni HAG titereinek kvantitatív összefüggése

latában pedig egyáltalán nem találtunk adatot a szakirodalomban e három típusnak általunk észlelt egymás közötti heterológ szerológiai reakciójára vonatkozólag.

A 2. táblázatban összefoglalt adatok megegyeznek *Rosen* észlelésével a 7-es, 11-es és 14-es típusok közötti keresztreakció tekintetében, valamint abban, hogy a 8-as vírust a mi kísérleteinkben is csak a 9-es heterotípusú savó gátolta. Eltérő viszont, hogy mind a 9-es, mind a 10-es vírussal a 8-as, 9-es és 10-es

elleni immunsavó egyaránt reagált. Természetesen a homológ savó titere minden esetben messze magasabb, mint a heterológ típusoké.

A KCE-s betegek savópárjainak vizsgálatakor kapott részletes eredményekről másutt számoltunk be (9), itt csak a keresztreakció szempontjából lényeges adatokkal foglalkozunk. A 40 beteg páros savójában 100%-os emelkedés mutatkozott a kórokozó 8-as, valamint a 9-es típussal szemben, s ez 95, ill. 82,5%-ban volt szignifikáns (legalább négyszeres). A 10-es típussal szemben 25 savópárban (62,5%) mutatkozott emelkedés, 20 esetében szignifikáns mértékben (1. táblázat).

Figyelembe véve 1. a típusspecifikus immunsavókkal nyert eredményeket, továbbá 2. hogy egyidejűleg vírusizolálási kísérletek is történtek a betegek konjunktíva mosófolyadékából (10, 22), és egyetlen esetben sem izoláltunk akár 9-es, akár 10-es típusú vírust, valamint 3. hogy a savópárokban 11-es és 16-os típussal egyáltalán nem találtunk különbséget az akut és rekonvaleszcens savók között (9), az említett titeremelkedéseket a 9-es és 10-es típus ellen heterotípusos reakcióként kell felfognunk.

Nem mond ellent az irodalmi adatoknak a titeremelkedések mennyiségi analízise sem (1. és 2. ábra), mert egy KCE-ben szenvedő család tagjai savópárjaiban *Dawson* és mtsai 7 eset közül 3-ban magasabb neutralizációs titert találtak a 9-es heterotípussal szemben mint a kórokozó 8-assal, 1 esetben pedig azonos titert kaptak a kettővel (18).

A 208 emberi vérminta eredményei önmagukban még nem bizonyítanák a keresztreakció feltételezését, figyelembe véve azonban, hogy e személyeknek több mint fele (107) a vérvétel előtt legfeljebb egy évvel KCE-ban szenvedett, a többiektől pedig járvány utáni időszakban vették le a vérmintákat, valamint, hogy más típusokkal nem mutatkozott ilyen összefüggés (9), az előbbi, különösen a KCE-s betegek savópárjainak vizsgálata során nyert adatok birtokában szintén alátámasztják a heterotípusos reakció feltételezését. Mind a 3., mind a 4. ábrában foglalt adatok, csak úgy, mint a savópárokkal nyert eredmények arra utalnak azonban, hogy bár a 8-as típusú adenovírus a 9-es típus mellett a 10-es típussal is ad keresztreakciót a HA-gátlásban, utóbbi sem előfordulási arányában, sem a reakció mennyiségi viszonyaiban nem éri utól az előbbit, nyílván ez is magyarázza, hogy eddig nem figyeltek fel e jelenségre.

Köszönetet mondunk Winkler Györgyné, Balázs István, Dósa Imréné és Lukács Katalin asszisztensek értékes közreműködéséért.

ÖSSZEFOGLALÁS

40 KCE-s beteg savópárjainak, továbbá 208 emberi vérmintának 8-as, 9-es es 10-es adenovírus típustörzsszsel való vizsgálatában heterotípusos reakciót találtunk az említett három törzs között HAG reakcióval. A típusspecifikus nyúl-immunsavókkal végzett HAG kísérletek is ezzel egybehangzó eredményeket adtak.

IRODALOM

1. *Grayston, J. T., Loosli, C. G., Johnston, P. B., Smith, M. E., Woolridge, R. L. :* J. Infect. Dis. **99**, 199 (1956).
2. *Culver, J. O., Lennette, E. H., Green, L :* J. Lab. Clin. Med. **53**, 241 (1959).
3. *Rowe, W. P., Huebner, R. J., Hartley, J. W., Ward, T. G., Parrott, R. H. :* Amer. J. Hyg. **61**, 197 (1955).
4. *Rowe, W. P., Hartley, J. W., Huebner, R. J. :* Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) **91**, 260 (1956).
5. *Rowe, W. P., Hartley, J. W., Huebner, R. J. :* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **97**, 465 (1958).
6. *Rosen, L. :* Amer. J. Hyg. **71**, 120 (1960).
7. *Rosen, L. :* Proc. Exp. Biol. Med. **108**, 474 (1961).
8. *Rosen, L., Hovis, J. F., Bell, J. A. :* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **110**, 710 (1962).
9. *Nász, I., Lengyel, A. :* közlés alatt.
10. *Nász, I., Kulcsár, G., Dán, P., Lengyel, A., Cserba, I. :* Orv. Hetil. **104**, 442 (1963).
11. *Nász, I., Lengyel, A., Dán, P., Kulcsár, G. :* MTA Biol. és Orv. Oszt. Közl. **13**, 191 (1962).
12. *Lengyel, A., Dán, P., Nász, I., Kulcsár, G., Cserba, I. :* Kísérl. Orvostud. **15**, 319 (1963).
13. *Hilleman, M. R., Flatley, F. J., Anderson, S. A., Luecking, M. L., Levinson, D. J.:* J. Immunol. **80**, 299 (1958).
14. *Binn, L. N., Hilleman, M. R., Rodriguez, J. E., Glabere, R. R. :* J. Immunol. **80**, 501 (1958).
15. *Van Der Veen, J., Prins, A. :.* J. Immunol. **84**, 562 (1960).
16. *Rosen, L., Baron, S., Bell, J. A. :* Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) **107**, 434 (1961).
17. *Uchida, S., Hoshika, T., Yamamoto, H., Koike, K., Koseki, S., Furuno, A. :* Japan. J. Exp. Med. **29**, 121 (1959).
18. *Dawson, C., Jawetz, E., Hanna, L., Winn, W. E. T., Thompson, C.:* Amer. J. Hyg. **72**, 279 (1960).
19. *Bell, D. S., Rota, T. R., McComb, D. E. :* Amer. J. Trop. Med. Hyg. **9**, 523 (1960).
20. *Cramblett, H. G., Kasel, J. A., Langmack, M., Wilken, F. D. :* Pediatr. **25**, 822 (1960).
21. *Rosen, L., Hovis, J. F., Bell, J. A.:* Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) **111**, 166 (1962).
22. *Nász, I., Kulcsár G., Dán, P., Lengyel, A., Cserba, I. :* Szemészet **100**, 99 (1963).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1964. II. 20. — Terjedelem: 9,25 (A/5) ív, 28 ábra (7 színes), 2 melléklet

64.58495 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

21,– Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Weiszfeiler Gyula, Karaszova Valentina és *Holland József:* Mycobacteriumok majmokban 1

Ivánovics György: A lépfenebacilus kórokozó sajátságának tényezői 7

Gegesi Kiss Pál: Orvostudomány és pszichológia 25

Kerpel-Fronius Ödön, Varga Ferenc és *Bata Géza:* Közvetlen halálokok koraszülöttek hypoxiájában 45

Baló József: Lipoproteinek és atherosclerosis 59

Kendrey Gábor: A thioacetamidnak a nukleinsav anyagcserére kifejtett hatásáról 75

Petri Gábor: A magyar sebészet időszerű kérdései 81

Nász István, Dán Pál, Geck Péter: Adenovírusok sejtkárosító hatásának tanulmányozása immunfluorescens eljárással 93

Lengyel Anna, Nász István, Dán Pál és *Kulcsár Gizella:* Heterotípusos hemagglutinációgátlási reakció egyes adenovírus típusok között 99

Index: 26.501

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK

KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XV. KÖTET 2. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1964

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE, MAUCHA REZSŐ, RAJKA ÖDÖN

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

SZERKESZTŐ

KNOLL JÓZSEF

XV. KÖTET 2. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei változó terjedelmű füzetekben jelennek meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az MTA Orvost. Oszt. Közl.-ben az Osztály rendezvényein elhangzott előadások, az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Magyar Tudományos Akadémia
V. Osztályának Közleményei
Budapest VIII., Üllői út 26.

Minden szerzőt 100 különlenyomat és nyomtatott ívenként 400 forint tiszteletdíj illet meg megjelent munkájáért. Közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttat a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

A Közlemények előfizetési ára kötetenként belföldi címre 40 forint, külföldi címre 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Bankszámla: 05-915-111-46 sz.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Bankszámla: 43-790-057-181 sz.) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Biologica,*
2. *Acta Chirurgica,*
3. *Acta Medica,*
4. *Acta Microbiologica,*
5. *Acta Morphologica,*
6. *Acta Paediatrica,*
7. *Acta Physiologica.*

E lapok hivatottak a magyar orvosi tudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további három nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Biologica szerkesztősége, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út 78/b.
Acta Medica szerkesztősége, Szeged, Belgyógyászati Klinika.
Acta Microbiologica szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest IX., Gyáli út 4.
Acta Morphologica szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Paediatrica szerkesztősége, Budapest IX., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Orvos-vegytani Intézet, Budapest VIII., Puskin u. 9,

AZ ORVOSTUDOMÁNY KAPCSOLATA A TÁRSADALMI JELLEGŰ EGÉSZSÉGÜGYI TEVÉKENYSÉGGEL

GEGESI KISS PÁL

akadémikus, a Magyar Vöröskereszt elnöke

I.

A Magyar Vöröskereszt ez év tavaszán tartott II. kongresszusa eredményeit értékelve célszerű foglalkozni a tengelyében társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységet folytató, több mint félmillió tagot magában foglaló tömegszervezetnek és a magyar orvostudománynak kapcsolatával.

Orvostudományon az elméleti és a klinikai orvosi tudományok egységét, egyetemességét értjük; az elméleti és a klinikai orvosi tudományok egymásra támaszkodó, szinte egybeszövődött művelését, az eredményeknek a végső cél érdekében egybedolgozását, szintézisét, felhasználását.

Társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységen *minden egyes ember* azon ténykedését foglaljuk össze, amellyel mindenki önkéntesen vállalva szervezetten hozzájárul a saját és mindenki más és a közösség egésze egészségének megóvásához, gondozásához, a baj, a betegség megelőzéséhez, a betegségek lezajlása után a teljes életerő, életkedv, élet- és munkalehetőség visszaszerzéséhez, visszaadásához.

E kétféle munka: a szűkebb értelemben vett „*szakszolgálat*" és a „laikus" társadalmi jellegű egészségügyi tevékenység, az önkéntesen vállalt „*vöröskeresztes szolgálat*" egymást kiegészítik. A mi társadalmunkban csak e két tevékenység szoros, céltudatos, jól szervezett együttműködése hozhatja meg a kívánt eredményt. Csak ekként fejlődhet úgy a magyar egészségügy, hogy szerves része legyen a minden szempontbóli életszínvonal-emelkedésnek.

E cél elérése érdekében nemcsak a Magyar Vöröskereszt szervezeteire, nemcsak az egészségügyi kormányzatra várnak feladatok, hanem komoly kötelezettséget ró ez az orvostudományok művelőire és testületeire is.

Jól tudom, hogy az orvostudománynak az önmagán belüli fejlődése közben két nagy tudománycsoport alakult ki: 1. a klinikai orvosi tudományoknak nevezett tudományág, és 2. az elméletinek nevezett tudományág. Az élet követelményei világossá tették, hogy e mostani elkülönültség minden eddigi eredmény ellenére sok gátlást, a továbbfejlődés előtt sok akadályt is rejt magában. Világossá vált, hogy az orvostudomány csak akkor töltheti be társadalmi hivatását, ha a két tudományág nem marad az elkülönültség merevségében, hanem korszerűen kialakul a két tudományág szintézise. Meg

kell ennek történnie, mert különben lassanként egyik oldalról öncélúság, formalizmus, a másik oldalról szűk prakticizmus jön létre.

Az új szintézis kialakulásához szükséges, hogy mind az elméleti, mind a klinikai orvostudományok minden kutató orvosában keljen életre, valósuljon meg az orvosi tudomány egyetemességére való törekvés. Szűnjön meg a társadalom érdekében szükséges orvosi tudományos élet fejlődését gátló azon állapot, hogy az elméleti intézetekben dolgozó kutatók szinte nem is ismerik a klinikai, a gyakorlati területi problémákat, a klinikákon dolgozó kutatókban viszont szűnjön meg az az érzés, hogy az elméleti intézetekben a gyakorlati élettől teljesen elvonatkoztatott, a gyakorlati egészségügyi, gyógyító tevékenységet nem segítő, valamiféle absztrakt, öncélú kutatómunka folyik.

Minden orvoskutató, aki csak kissé is ismeri az orvostudomány fejlődésének történetét, jól tudja, hogy sok általános érvényű tudományos megállapítás egyetlen kazuisztikus eset helyes megfigyeléséből, egyetlen beteg klinikai helyzetének helyes értékeléséből, a betegágynál vagy az egészségügyi területen gyakorlati munka közben helyesen felvetett konkrét kérdésekből indult el. Ugyanúgy jól ismerik azonban az orvoskutatók azt is, hogy az eredményes gyakorlati megelőző-gyógyító tevékenységek egész sorának eredete kezdetben elvontnak, öncélúnak látszó elméleti kutatásokra vezethető vissza.

Meggyőződésem és szeretném, hogy minden kutató orvosnak is szilárd meggyőződésévé válna, és kutatómunkája kapcsán ez a meggyőződése mozgatná, hogy mind az elméleti, mind a klinikai orvostudományok művelésének egyetlen célja lehet: az ember egészségének megóvása, a betegségek megelőzése, a megbetegedett ember meggyógyítása, majd gyógyulás után a munkához, az alkotáshoz, az örömmel teli teljes élet éléséhez való visszasegítése.

Úgy vélem, hogy e célkitűzés elérése nem utópia, hiszen a magyar orvostudomány történetében ragyogó, mindnyájunk által követhető példák állnak előttünk. Ha a legnagyobbak: Semmelweis Ignác és Hőgyes Endre mellé felsorakoztatom az európai hírű, sőt egyik-másik világhírű magyar orvosi iskola megteremtőinek és kifejlesztőinek nevét: Balassa János, Lenhossékok, Korányiak, Bókayak, Jendrassikok, úgy vélem, azonnal mindenki rágondol, hogy hazánkban is azok a kutatók váltak igazán naggyá, akik mind az elméleti orvostudományok, mind a klinikai orvostudományok eredményeinek ismeretében, gyakorlati alkalmazásában egyaránt kiemelkedőek voltak. Mind e nagy tudósainkat a kutatómunkában nemhogy zavarta volna, de előrelendítette őket, hogy napról napra beteggyógyítással vagy gyakorlati közegészségügyi kérdésekkel is foglalkoztak.

Új fejlődési szintje lesz azután ennek az egyetemessé váló orvostudománynak, ha eléri az új, korszerű szocialista orvostudomány kialakítását. Az orvostudomány művelőit serkenti erre az emberi élet, a társadalom fejlődése. A szocialista orvostudománynak állandóan inspirációt kell kapnia a

társadalom egészének életéből: nemcsak az egyes ember egészségét kell védenie vagy betegség esetén egészségét visszaadnia, hanem *a társadalom élete egészének, a kisebb és nagyobb közösségeknek egészségügyével is ugyanilyen* — ha nem fokozottabb — intenzitással kell *a tudományos munkában* is foglalkoznia. E téren különösen sok a tennivaló. Nem fogadhatjuk el azt, hogy a társadalom egésze a kisebb, nagyobb közösségek egészségügyi kérdéseivel kizárólag a higiénikusoknak és szervezőknek kell foglalkozniok, és nem kell e munkához csatlakozniok más elméleti orvostudományok és a klinikai orvostudományok művelőinek is. Ellenkezőleg, minden szak művelői együttes erőfeszítésével lehet csupán felvetni és kutatni azokat a tudományos problémákat, amelyek megoldása a társadalom egészének, ezen belül az egyes közösségeknek, vagyis a magyar dolgozó nép egészének egészségét védi, és az esetleges fenyegető egészségügyi veszélyeket megelőzi, elhárítja.

A szocialista jellegű orvostudományt és gyakorlati munkát négy alapvető problémával foglalkozó tevékenység jellemzi. 1. A meglevő egészség megóvása, gondozása; jelszóban kifejezve: „*Aktív egészségvédelem, aktív egészséggondozás.*" 2. Betegségek megelőzése, a járványok elhárítása. E munka közben kétféle tennivaló van: *a)* specifikus eljárások egyes betegségek, egyes járványok kitörésének megelőzésére, *b)* nem-specifikus általános eljárások betegségek, járványok kitörésének megelőzésére. 3. A már megbetegedettek meggyógyítása; jelszóban kifejezve: „*Korai aktív radikális kezelés.*" 4. A gyógyulás után a mindennapi társadalmi életbe való visszasegítés; jelszóban megfogalmazva: „*Széles értelemben vett rehabilitációs tevékenység.*"

E csupán röviden érintett szocialista jellegű tudományos és gyakorlati egészségügyi tennivalók közül a Vöröskereszt tevékenysége főként az első két pontra irányul. Szerepe van azonban a 3. és 4. pontban leírtak helyes megoldásában is. A szakszolgálat jellegű orvostudományi tevékenységnek is nemcsak a 3. és 4. pontra, hanem ugyancsak mind a négy pontra kell irányulnia. Hogy ezt a feladatát a jövőben jól megoldhassa, szinte minden egészségügyi terület elvi kérdéseit újból át kell gondolni és sok mindent meg kell javítani.

A fentiek szerinti orvosi tudományos és gyakorlati munkához nagy segítséget nyújtana, ha minden orvoskutató is nemcsak nagy összefüggéseiben, hanem részletekbe menően is megismerné a társadalmi egészségügyi tevékenység, az önkéntesen vállalt „Vöröskeresztes munka" lehetőségeit, feladatait és eddigi eredményeit. E tanulmányunkban ehhez kívánunk a tudományos munkát végzőknek némi segítséget nyújtani.

II.

Milyen a helyzete a Magyar Vöröskeresztnek a nemzetközi mozgalomban?

Nem kevesen vannak még olyanok, akik a Vöröskereszt-tevékenységet csupán valami társadalmi önsegítő, önsegélyző egyesületesdinek tekintik.

A Vöröskereszt-eszmében, a Vöröskereszt-tevékenységben ennél sokkal többről van szó.

A Vöröskereszt-eszme és a nemzetközi Vöröskereszt-mozgalom és tevékenység 101 évvel ezelőtt abból a gondolatból, majd törekvésből született, hogy minden megkülönböztetés nélkül segítséget kell nyújtani a harcterek sebesültjeinek mind nemzetközi, mind nemzeti síkon. Majd kiegészült ez azzal, hogy a vöröskeresztes tevékenységgel megelőzni, enyhíteni kell az emberek szenvedéseit természeti csapások esetén.

Ez az eszme 101 éves történelme folyamán kiterebélyesedett, továbbfejlődött és az eredeti emberbaráti gondolat nagy fejlődésen ment át. A Vöröskereszt-mozgalom a célkitűzések megvalósítása közben fejlődött mind szervezetileg, mind tartalmilag. *A Nemzetközi Vöröskereszt Ligához ma már 102 ország nemzeti Vöröskereszt társasága tartozik. Így a világban 170 millió vöröskeresztes tag igyekszik megvalósítani a Vöröskereszt célkitűzéseit.* Ebben a hatalmas nemzetközi szervezetben tag a Magyar Vöröskereszt is. A Magyar Vöröskereszt II. kongresszusán jelen volt és felszólalt a Nemzetközi Liga főtitkára, és e felszólalásában elismerően emelte ki, hogy a Magyar Vöröskereszt a Ligának egyik igen aktív tagja és a nemzetközi munkában való részvételével, tevékenységével megbecsülést vívott ki.

Ma már a Vöröskereszt a célkitűzéseinek megvalósítása, feladatainak megoldása közben *törekszik általában minden körülmények között az élet és az egészség megóvására és az emberi személyiség tiszteletben tartásának biztosítására.* A Nemzetközi Vöröskereszt-mozgalom a kezdeti és klasszikusnak nevezhető célkitűzések továbbápolása, megtartása mellett törekszik előmozdítani a kölcsönös megértést, barátságot, együttműködést és a tartós békét az összes népek között. Jól kifejezi ezt a Nemzetközi Vöröskeresztnek az 1961. évi prágai, XXVI. kormányzótanácsi ülésén hozott határozata. „*A Kormányzótanács úgy érzi, ki kell fejeznie mély aggodalmát, amit a háború állandóan fenyegető veszélyével szemben érez, egy háború miatt, ami az emberiségnek felmérhetetlen szenvedéseket okozna.*" Emlékeztet ebben a határozatban, hogy az indiai Új-Delhiben tartott XIX. nemzetközi konferencia a világ minden országához felhívást intézett, amelyben felszólítja őket: „*Fogadják el azt az elvet, hogy a háború nem hoz megoldást semmilyen problémára és ennek következtében kötelezzék magukat arra, hogy erről lemondanak.*" Forró felhívást intéz e prágai határozat valamennyi érdekelt félhez ünnepélyesen felszólítva őket: „*Ne folyamodjanak az erőhöz, vagy az erővel való fenyegetésekhez a nemzetközi problémák megoldásában, hanem rendezzék minden nézeteltérésüket békés úton.* Nagyon kéri az összes Vöröskereszt, Vörösfélhold, Vörös Oroszlán és Nap Nemzeti Társaságokat, *tegyenek meg minden erőfeszítést mindazon eszközök felhasználásával, melyekkel az emberiséget szolgálják — a béke megőrzésére, a kölcsönös megértés elősegítésére, a világ népei közötti barátság és együttműködés elmélyítésére*".

A Magyar Vöröskereszt II. kongresszusán a legteljesebb mértékben magáévá tette e nemzetközi határozatokban kifejtetteket, és erejéhez mérten sajátos eszközeivel részt vesz a bajmegelőzés, a háború-megakadályozás felelősségterhes, de minden becsületes emberre megtisztelő munkában.

A Vöröskereszt-mozgalom és ezen belül a Magyar Vöröskereszt tehát bár eredetileg csupán a háború és a természeti csapások okozta emberi szenvedések, éspedig az egyes emberek szenvedésének enyhítésére jött létre, 101 év óta tartó fokozatos és állandó fejlődésében arra vette az irányt, hogy tevékenységével általában enyhítse, *megelőzze az emberiség szenvedéseit*, és éppen *általános emberbaráti meggondolásból* kiindulva a szakmai jellegű tevékenységen túl *a béke és a jó nemzetközi megértés szellemét is hirdeti.*

A Vöröskereszt-eszme e mély tartalmi fejlődését jelzi az is, hogy alapelveinek új megfogalmazása kapcsán új jelmondatot alkotott. Egy évszázadon át a Vöröskereszt-mozgalom lényegét az „*Inter arma caritas*" jelmondat fejezte ki. Ez a jelmondat ma már kevés ahhoz, hogy a Vöröskereszt mögött felsorakoztatott tömegek akaratát kifejezze, a Vöröskereszt társaságok tevékenységének sokrétűségét tükrözze és az embereket mozgósítsa. A Vöröskereszt Társaságok Ligája említett prágai kormányzótanácsi ülésén a Ligában tömörült társaságok új jelmondatot fogadtak el: „*Per humanitatem ad pacem.*" A Vöröskereszt-mozgalom jelszava tehát az emberiség mai történelmi szakaszának legfontosabb és legemberibb célkitűzését fogalmazza tömören meg. Ezt a jelszót tette magáévá a Magyar Vöröskereszt II. kongresszusa is.

III.

A Magyar Vöröskereszt hazai tevékenységéről a II. kongresszus megállapította, hogy az I. kongresszus óta (1959) eltelt időszakban hazánk történelmi jelentőségű fejlődésének megfelelően, e fejlődésre támaszkodva nagy társadalmi erőt képviselő tömegszervezetté lett. *A Magyar Vöröskeresztnek több mint félmillió tagja van.* A tagok között mintegy ötezer orvos és mintegy harmincezer szakképzett egészségügyi dolgozó vesz részt az önként vállalt társadalmi munkában. A tagság 7000 alapszervezetében, 49 000 vezetőségi tag irányítása mellett fejti ki tevékenységét.

A Magyar Vöröskereszt tevékenységének tengelyében a társadalmi jellegű módszerekkel végzett egészségügyi felvilágosítás áll.

A II. kongresszus megállapította, hogy a Magyar Vöröskereszt az elmúlt években számottevő eredményeket ért el a lakosság egészségügyi felvilágosításában, egészségügyi szemléletének formálásában és ezek segítségével a lakosság széles tömegeinek egészségügyi és családvédelmi feladatokra való mozgósításában. E munka folyamán, mintegy e feladatok megoldásával párhuzamosan töretlenül fejlődött. Eközben kiformálódtak az általános nagy egészségpolitikai célkitűzésekhez kapcsolódó önálló társadalmi jellegű fel-

adatai és e feladatok megoldásához szükséges munka módszerei. Éppen csak érintve az adatokat, néhány szám megvilágítja e munka méreteit.

Az elmúlt évben a Magyar Vöröskereszt szervezetei 38 000 felvilágosító előadást szerveztek. Ezeknek keretén belül 11 000 esetben filmvetítéssel segítették elő az elmondottak megértését és rögzítését. E felvilágosító előadások az egészséges életmódra, a tisztaságra nevelő jellegűek voltak, és e neveléshez kapcsolódva népszerűsítették az állami és tanácsi egészségügyi szervek intézkedéseit. Ezen előadások révén a tudnivalók eljutottak a városokon túl a falusi, sőt a tanyai lakosságig. Ezen előadások mellett az egészségügyi felvilágosítás eszközei a különféle kiadványok, plakátok. A legutóbbi évben a budapesti és a megyei Vöröskereszt-szervezetek együttesen 889 500 példányban jelentettek meg vöröskeresztes kiadványokat. Ha ehhez hozzávesszük, hogy ugyanebben az évben a véradó propagandához 1 245 000 példányban adtak ki propagandaanyagot, valamint megemlítjük, hogy az I. kongresszus óta, tehát az 1959 és 1964 közötti 5 évben mintegy félmillióan vettek részt vöröskeresztes tanfolyamokon, és az Ifjúsági Vöröskereszt területén több százezer ifjút éppen a legfogékonyabb életkorban érintett kiképző és felvilágosító munka, és kiemeljük, hogy a Vöröskereszt központi lapja, a „Vöröskereszt Családi Lap" havonta 200 000 példányban jelenik meg — áttekintést kapunk arról a hatásról, amit a Magyar Vöröskereszt egészségügyi felvilágosító munkája nyomán a magyar lakosság széles tömegeire ki tud fejteni.

E szűkebb értelemben vett társadalmi jellegű „szakmai" tevékenységen túl a Magyar Vöröskereszt a Nemzetközi Vöröskereszt mozgalomnak az előbbi fejezetben ismertetett tartalmi fejlődését követve a sajátos egészségügyi jellegű eszközeivel hazánk lakossága között politikai, világnézeti, erkölcsi nevelőmunkát is végez. Félmilliós tagsága 7000 alapszervbe tömörülve átszövi országunk egész életét, és a vöröskeresztes munka közben alakítja, neveli az emberek tudatát, hozzájárul az emberek szocialista humanista gondolkodásának és magatartásának, közösségi és természettudományos szemléletének kialakításához. Sőt bátran mondhatjuk, hogy bevonva az embereket a vöröskeresztes alapszervi tevékenységbe, hozzájárul — éspedig sikerrel járul hozzá — a lakosságnak a közügyek intézésébe való bevezetéséhez, gyakorlásához, és egyes állami feladatoknak fokozatosan társadalmi úton való megoldásához szükséges felkészültség kialakításához.

IV.

Röviden érintve általában a Vöröskereszt-eszme és mozgalom és ezenbelül a Magyar Vöröskereszt célkitűzéseit és eddigi eredményeit, foglalkozzunk röviden azzal, hogy *a Magyar Vöröskereszt II. kongresszusa az elkövet-*

kezendő évekre milyen feladatokat tűzött ki. Ennek kapcsán vizsgáljuk meg, hogy mennyiben tudják a magyar orvostudomány művelői segíteni a vöröskeresztes munka oly fontos társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységét.

A két kongresszus között eltelt öt év (1959—1964) folyamán a Magyar Vöröskereszt tevékenysége olyan széleskörűen és olyan sokrétűen bontakozott ki, hogy szükségessé vált a feladatoknak fontossági sorrendbe való csoportosítása. A II. kongresszus azon kérdéseket, amelyekkel a Magyar Vöröskereszt foglalkozott, két csoportba osztotta. Az első csoportba kerültek azok, amelyeknek mind az irányítását, mind az ide tartozó munka vitelét a Vöröskereszt *közvetlen feladatának tekinti.* A második csoportba pedig azon kérdések kerültek, amelyek tennivalóinak közvetlen irányító felelőssége más testületekre hárul, és a Vöröskereszt mintegy segíti e szerveket a feladatok minél jobb megoldásában.

Az első csoportba tartozó kérdések a következők: 1. Az egészségügyi felvilágosítás. 2. A polgári lakosságnak nemcsak békés, hanem rendkívüli körülmények között végzendő egészségügyi tennivalókra való felkészítése. 3. A véradó toborzás. 4. A tisztasági mozgalom. 5. A mezőgazdasági munka területén a dolgozók egészségügyi szemléletének, társadalmi jellegű tevékenységének javítása. 6. Az ifjúsági vöröskeresztes mozgalom fejlesztése.

A második csoportba tartoznak: 1. Az üzemek egészségügyi helyzetének javítása. 2. A családvédelem. 3. A tuberculosis elleni küzdelem. 4. Az alkoholizmus elleni küzdelem.

E tanulmánynak nem lehet feladata, a keretek sem engedik meg, hogy mind e kérdésekkel kapcsolatban felmerülő tennivalókkal, problémákkal részletesen foglalkozzunk. Annyit emelünk ki, amennyi a most tárgyalandó probléma világossá tétele szempontjából kívánatos.

Említettük, hogy *a Vöröskereszt minden munkájának elválaszthatatlan szerves része* **az egészségügyi felvilágosítás.** Ez a meglevő egészség megvédésének, gondozásának, *a betegségek megelőzésének*, sőt egészségügyi szemléletben a tudat formálásának is legfontosabb eszköze. A Vöröskereszt egészségügyi felvilágosító munkája közbejöttével törekszik a lakosság egészségügyi ismereteinek bővítésére, helyes egészségügyi szemléletének kialakítására, majd fejlesztésére. Az egészséges életmód, a személyi és környezeti tisztaság, a lakás- és településkultúra, a helyes táplálkozás és testápolási szokások, a szabadidő helyes felhasználása, a helyes pihenési módszerek, az üdülés időtartamának helyes felhasználása megtanítására. Az egészségügyi felvilágosítás közben feladat a szakszolgálat részéről jövő egészségügyi intézkedések megmagyarázása, népszerűsítése és a mindenkori legfontosabb egészségügyi feladatok megoldására való mozgósítás. Hazánk körülményei között az egészségügyi felvilágosító munka közben különösen szükség van a tanyai lakosság felvilágosítására, az elmaradott néprétegek egészségügyi viszonyainak öntevékeny megjavítására, ennek folyamán az egyes elmaradott néprétegeknek,

így a cigány-lakosságnak a helyi társadalmi körülményekbe való beilleszkedésre való elősegítésére.

Mindezt az egészségügyi felvilágosító munkát a Vöröskereszt szóbeli felvilágosítással, szemléltetően a filmnek, a rádiónak, a televíziónak, a sajtónak, speciális nyomtatott anyagoknak hatékony felhasználásával végzi.

A Vöröskereszt egészségügyi felvilágosító munkájának legszervezettebb formája **az „oktatás"**. Az oktatásban feladat egyrészt a lakosság széles tömegeinek egészségügyi szervezett „oktatása", másrészt a már különböző szinten képzett vöröskeresztes aktivisták továbbképzése. A lakosság körében az oktatási tanfolyamokon elsősegély nyújtási, közegészségügyi, csecsemőgondozási, betegápolási ismeretek átadása szerepel. A vöröskeresztes aktivisták továbbképző oktatásaiban viszont a tanfolyam feladata a részletesebb ismeretek átadása, a már korábban megtanultak mind mélyebb elsajátítása.

Az elkövetkező években az előbbiekben érintett feladatokon kívül, bizonyos fokig azokkal összekapcsolva a Vöröskeresztnek kiemelkedő feladata és kötelezettsége a lakosság széles tömegeinek felkészítése arra, hogy rendkívüli körülmények között is mintegy önsegélyzően saját településének egészségügyi szükségleteit el tudja látni, a problémákat meg tudja oldani. Ilyen célból az egész ország területén — üzemekben, vállalatoknál, hivatalokban, intézményekben, városi és falusi lakóterületeken *meg kell szervezni a vöröskeresztes egészségügyi alakulatokat.* Ezeket — mint a polgári védelem szerves egészségügyi részét — rendszeres elméleti és gyakorlati kiképzés, valamint továbbképzés útján az alábbiakra kell felkészíteni. A polgári védelemből rájuk háruló egészségügyi feladatok ellátására: az előforduló elemi csapások — árvíz, tűzvész, földrengés és tömegszerencsétlenségek — által sújtott lakosság egészségügyi segítésére, valamint a Vöröskereszt általános egészségvédelmi feladatainak végrehajtására.

A véradó-toborzás jelentőségéről talán csak annyit emelünk ki, hogy a korszerű gyógyításnak nélkülözhetetlen eszköze a vér. A véradó-mozgalmat az egészségügy második ötéves tervének a vérellátó hálózat bővítésére vonatkozó tervszámai alapján kell továbbfejleszteni. A térítésmentes véradók számát úgy kell tervszerűen növelni, hogy — a helyi adottságok figyelembevételével — *az ország lakossága* önkéntesen, *egyenletesen vegyen részt a véradásban. Ezért minden szinten tovább kell bővíteni a véradás szervezésével foglalkozó aktívahálózatot, és meg kell javítani mind a szervező, mind a propaganda munkát.* E munkaterület méreteinek érzékeltetésére csupán egyetlen adatot említünk meg. Ez évben tervbevett vérmennyiség begyűjtésében több mint félmillió embert kell megvizsgálni és e vizsgálatra önkéntes megjelenésre megnyerni. Így lehet azt a közel 200 000 véradót kiválasztani, akiktől levett vér fedezi az ez évi vérszükségletet.

A tisztasági mozgalom célkitűzésének középpontjában minden területen a helyi viszonyoknak megfelelő feladatok állnak előtérben. Megfelelő

agitációs formák felhasználásával meg kell szervezni a folyamatos és személyhez szóló felvilágosítást. *A tisztasági mozgalmat ki kell terjeszteni minden községre, városra, termelőszövetkezetre, állami gazdaságra és cigánytelepre.* E problémakörön belül nagyobb súlyt kell helyezni a közétkeztetés és a tejtermelés egészségügyére, valamint a városok közművesített belterületeire. Növelni kell a lakosság öntevékenységét a középületek (iskolák, egészségházak, tanácsházak stb.), a közterek és egyéb közlétesítmények (piacterek, kutak, utak, parkok, vízlevezető árkok) társadalmi úton történő rendbehozására és rendben tartására. A termelőszövetkezetek és állami gazdaságok közegészségügyi helyzetére azért is nagy gondot kell fordítani, mert fontos szerepük van az egész lakosság élelmicikkekkel való ellátásában. A tapasztalatok útján tovább kell fejleszteni a tisztasági mozgalom módszereit.

A mezőgazdasági területek egészségügyi jellegű feladatai megoldásában nagy munka vár a vöröskeresztes szervezetekre. A mezőgazdaság szocialista átszervezése folytán a parasztság élet- és munkakörülményei gyors ütemben változnak. A gépesítés, a tömeges építkezés, a tanyai települések kezdődő felszámolása, a parasztság szélesedő műveltsége, a betegellátás, a nyugdíj és az öregségi járulék kiterjesztése és sok más vívmány elindította a falu elmaradottsága, a falu és a város közötti különbségek fokozatos megszüntetésének folyamatát. A Vöröskereszt a kultúráltabb magatartásra és szokásokra, az egymással való törődésre neveléssel, az egészségügyi és családvédelmi problémák feltárásával és megoldásuk segítésével a szocialista falu társadalmi életének olyan tényezőjévé vált, amely hozzájárul a parasztság új arculatának, közösségi szellemének kialakításához. Így a Vöröskereszt sajátos eszközeivel hozzájárulhat e folyamat meggyorsításához, mindenekelőtt *korszerű, egészséges mezőgazdasági nagyüzemek és falusi lakótelepek kialakításához.* Ezt a munkát az orvos és az alapszervezetek irányításával tevékenykedő, közegészségügyi tanfolyamot végzett vöröskeresztes egészségügyi felelősök és az egészségügyi állomások tagjai végezhetik. Számuk 1963-ban mintegy 6000 volt. Elsősorban az ő nevelő és ellenőrző munkájukon múlik, hogy minden termelőszövetkezetben és állami gazdaságban biztosítva lesz-e az egészséges ivóvíz, a higiénikus tejtermelés, a trágya helyes kezelése, a légytelenítés stb., stb.

E tennivalókon és feladatokon túl fokozni kell a küzdelmet a munkaártalmak és a balesetek ellen, a csökkent munkaképességűek megfelelő foglalkoztatásáért, hatékonyabban kell segíteni a szociális problémák megoldását, a szociális bizottságok munkáját.

Az állami gazdaságokban vöröskeresztes alapszervezeteket és üzemegységenként egészségügyi állomásokat kell szervezni, amelyek — az ipari üzemekhez hasonlóan — komplex egészségügyi tervek alapján tevékenykednek.

Az ifjúsági vöröskeresztes csoportok ma szerves részét képezik a KISZ-nek és az Úttörő szervezeteknek. Elengedhetetlen, hogy a Vöröskereszt-

szervezetek legmesszebbmenően támogassák és kiemelkedő kötelezettségüknek tekintsék az ifjúsági vöröskeresztes csoportokkal való foglalkozást. Feladat, hogy az iskolai oktató-nevelő munkához kapcsolódva a Vöröskereszt-szervezetek felvilágosító, szervező és ellenőrző tevékenységükkel elősegítsék a tanulóifjúság helyes egészségügyi szokásainak és szemléletének kialakulását. A szocialista emberre jellemző tulajdonságok kialakítását ui. céltudatos nevelőmunkával már gyermekkorban el kell kezdeni. Az egészségügyi jellegű nevelő munka hatékonyságát is növeli, ha az iskolai oktatás-nevelés mellett megfelelő egészségügyi irányítással a gyermekek öntevékenyen maguk is részt vesznek az egészségügyi jellegű célkitűzések megoldásában. Tanévenként több mint százezer tanuló végzi el a Vöröskereszt különböző tanfolyamait, és az iskolák zömében szervezett tisztasági mozgalom folyik.

A következő időszakban biztosítani kell annak feltételeit, hogy *az egészséges életmód, az egészségvédelem, az elsősegélynyújtás alapvető ismereteit és teendőit minden fiatal minél magasabb szinten már az iskolában sajátítsa el.* Az eddiginél nagyobb súlyt kell helyezni a középiskolás fiatalok és ipari tanulók egészségügyi ismereteinek növelésére és bekapcsolódására a társadalmi egészségvédelmi munkába, és a szülők egészségügyi felvilágosítására. A tanulóifjúság egészségügyi szokásainak kialakítása, az iskolák egészségügyi viszonyainak javítása szempontjából jelentős a „*Tiszta iskola, egészséges ifjúság*" mozgalom követelményeinek megvalósítása. Mielőbb minden iskola érje el a mozgalom által kitűzött egészségügyi szintet. Be kell vonni az egész tanulóifjúságot a községük, lakásuk, környezetük szebbé és egészségesebbé tételéért folyó munkába. Feladat az is, hogy az iskola elvégzése után az ifjúsági vöröskeresztes munkában nevelődött fiatalok közül minél többen bekapcsolódjanak szervezeteink munkájába.

A vöröskeresztes feladatok és tevékenységek *második csoportjában* a Vöröskereszt-szervezeteknek feladata minél jobban együttműködni azon testületekkel, főhatóságokkal, amelyeknek közvetlen feladatuk, kötelezettségük, felelősségük az említett munkák irányítása. Nem azt jelenti tehát ez a csoportosítás, hogy e munkaterületekkel a Vöröskereszt nem kíván foglalkozni, vagy az itt végzett eredményes munkáért nem érzi magát felelősnek. Csupán azt jelenti, hogy mivel e problémákkal más testületeknek, főhatóságoknak elsődleges kötelezettségük foglalkozni, a Vöröskereszt a velük való felelősségmegosztásban végzi a munkáját. E kérdések közül is szükséges néhányat röviden érinteni.

A Vöröskereszt alapszervezeteinek közel egynegyede, egészségügyi állomásaink több mint egyhatoda **üzemekben** működik. Üzemi alapszervezeteink száma az I. kongresszus óta 1457-ről 1776-ra, az egészségügyi állomások száma 1016-ról 2491-re emelkedett. Ez azt jelenti, hogy *a száznál több munkást foglalkoztató üzemeknek csupán 40%-ában van alapszervezetünk. Ezért feltétlenül meg kell gyorsítani az új üzemi alapszervezetek létrehozását,* hiszen az iparosodás

fejlődésével fokozódik — főleg vidéken — az üzemi vöröskeresztes munka jelentősége. Üzemi alapszervezeteink irányítsák rá a figyelmet az egészségügyi és munkásvédelmi körülmények javítására, és a dolgozók körében folytatott felvilágosító, nevelő munkával segítsék elő a dolgozók helyes egészségügyi szemléletének és magatartásának kialakítását. A SZOT és az Egészségügyi Minisztérium irányelvei alapján *az üzemekben kibontakozó komplex egészségügyi tervezés* kezdi összehangolni és hatékonnyá tenni az egészségügyi szakszolgálat, a gazdasági és műszaki vezetők és a tömegszervezetek tevékenységét. A Vöröskereszt üzemi alapszervezeteinek, egészségügyi állomásainak az eddiginél nagyobb gondot kell fordítaniuk e komplextervekből reájuk háruló feladatokra. Aktivistáinknak, az egészségügyi állomások tagjainak az elsősegélynyújtó tanfolyamokon kívül üzemegészségügyi továbbképzést kell nyújtani. *Különös figyelmet kell fordítani azokra az üzemekre, ktsz-ekre, ahol nincs üzemi orvos.* Ezekben az üzemekben vagy alapszervezeteket kell létrehozni, vagy — kis létszámú üzemekben — egészségügyi felelőst, illetve egészségügyi állomást kell a vöröskeresztes munkával megbízni. A kisebb üzemek aktivistáit összevont egészségügyi tanfolyamokon kell munkájukra felkészíteni.

Általában törekedni kell arra, hogy a Vöröskereszt-tevékenység közelebb kerüljön a munkapadokhoz, és jobban szolgálja egy-egy műhely sajátos egészségügyi, szociális problémáinak megoldását. Ezért a nagy- és középüzemekben működő alapszervezeteket műhelyalapszervezetekre kell decentralizálni. Az építőipari dolgozók szakszervezete és a területi Vöröskereszt-alapszervezetek segítségével meg kell szervezni a vöröskeresztes munkát a nagy építkezéseken.

Hangsúlyozzuk, hogy az „*üzemi vöröskeresztes mintaszervezet*" mozgalom hatékonyan szolgálja a vöröskeresztes munka továbbfejlesztését, és egyúttal tapasztalatcserebázist jelenthet a gyengébben működő üzemi alapszervezeteink részére. E mozgalmat minden üzemre ki kell terjeszteni és módszereit tovább kell javítani.

A **családvédelemre** vonatkozóan a Vöröskereszt feladatait az alábbiakban határozta meg a II. kongresszus. A fiatal generáció egészséges fejlődésének biztosításában, az idősek védelmében fontos szerepe van a kiegyensúlyozott, harmonikus családi életnek. *A veszélyeztetettekkel, a bajbajutottakkal való törődés, a bajok megelőzése, szervezeteink népszerű és szívesen végzett feladata.*

A) *A csecsemőhalálozás* mutatószáma egyik fokmérője egy ország egészségügyi ellátottságának, sőt bizonyos fokig kulturális fejlettségének. A felszabadulás óta a csecsemőhalálozás a korábbinak több mint egyharmadára csökkent. További csökkentése a jelenlegi 44 ezrelékről nagy feladat. Ez szinte az egész társadalom közreműködését, támogatását igényli. A Magyar Vöröskeresztnek a családvédelmen belül ez központi feladata. E feladat végrehajtásának egyik legfontosabb eszköze az „*Anyák iskolája*". E tanfolyamot az

elmúlt időszakban az anyáknak mintegy 10%-a végezte el. Szükséges, hogy *minden orvosi körzetben legyen „Anyák iskolája"*. Ne csak a terhes anyák túlnyomó többsége, hanem valamennyi egészségügyi állomás egy-egy aktivistája végezze azt el. A gyermekágyas anyákat a szülőotthonokban és a szülészeti osztályokon kell a csecsemőgondozási feladatokról felvilágosítani. Általában *meg kell javítani az anyaság adta boldogságot, és az anyatej-táplálás szükségességét tudatosító általános és személyhez szóló nevelést és propagandát.* Segíteni kell az egészségügyi szakszolgálatot a terhesek gondozásában, az anyatej gyűjtésében, az anyákat a szülési szabadság helyes felhasználásában. Kezdeményezni és segíteni kell állandó és idény-bölcsődék létrehozását, azokban megfelelő egészségügyi feltételek megteremtését.

A csecsemőhalálozás és az azt befolyásoló koraszülések csökkentése, a nők egészségének védelme érdekében rá kell mutatni a művi vetélések ártalmaira. A nőtanácsokkal együttműködve népszerűsíteni kell *a korszerű családtervezés* módszereit.

B) A Vöröskeresztnek a tanácsok gyermek- és ifjúságvédelmi albizottságai keretében továbbra is ki kell vennie részét *a veszélyeztetett gyermekek* szüleinek és *az állami gondozásban levő gyermekek* nevelőszüleinek felvilágosításából, a nevelőotthonok patronálásából. Kezdeményezni kell az otthonokban élő gyermekek egészséges fejlődését szolgáló intézkedések kiadását, a szűrővizsgálatok elvégeztetését, a táplálkozás korszerűsítésének hatékonyságát. Támogatni kell egészséges falusi idény-napközi otthonok létrehozását. A vöröskeresztesek kapcsolódjanak be a börtönből szabadult, illetőleg felfüggesztett büntetésre ítélt fiatalok utógondozásába. Általában tartsák ébren a társadalom felelősségét a gyermekért.

C) Az életkor meghosszabbodása, valamint az idősebb korban jelentkező betegségek előtérbe kerülése a Vöröskereszt fontos feladatává teszi *az öregek — mindenekelőtt a magukra maradottak — gondozását*, a közreműködést egészségük védelmében, tevékenységi képességük megőrzésében, társadalmi megbecsülésük fokozásában.

D) Elő kell segíteni az állami szerveknek a csökkent munkaképességűek gondozására, átképzésére és munkába helyezésére vonatkozó határozatainak végrehajtását. Meg kell szervezni a kórházból elbocsátott, de még nem munkaképes személyek gondozását.

A tuberculosis elleni küzdelemben a felszabadulás óta jelentős eredményeket értünk el. A tbc-halálozás csaknem egyötödére csökkent. A tbc-s gyermekek száma — az intézményes BCG-oltások bevezetése óta — esett, és úgyszólván teljesen felszámoltuk a gyermekek tbc-halálozását. 1960-ban adta ki kormányunk a rendeletet, amelynek célja *a tbc-nek mint a legelterjedtebb népbetegségnek erőteljes visszaszorítása, a gyermek-tbc felszámolása.* A nagy jelentőségű állami intézkedések mellett ebben igen fontos feladatok hárulnak a társadalmi erőkre, első helyen a Vöröskeresztre. A Vöröskereszt

közreműködésével társadalmi bizottságok alakultak. Ezek jórésze egyre eredményesebben működik. Így sikerült a tbc-ellenes küzdelmet szinte az egész társadalom ügyévé tenni. A társadalmi bizottságok segítségével számos olyan problémát megoldottak, ami meghaladta volna a szakszolgálat erejét. A továbbiakban a Vöröskeresztnek még jobb módszerekkel kell elősegítenie a tbc elleni küzdelem tanácsi munkaterveinek megvalósítását. Emelni kell a szűréseken megjelenők számát, közre kell működni a tbc-s családok problémáinak megoldásában, a gyógyultak munkába helyezésében, a velük szembeni idegenkedés leküzdésében. Segíteni kell a bovin-tbc felszámolását, a tej útján történő fertőzések megakadályozását.

Az alkoholizmus elleni küzdelem az egyik legösszetettebb, legbonyolultabb feladatok közé tartozik. A Vöröskeresztnek kezdeményező és közvéleményt formáló szerepe volt az alkoholizmus elleni küzdelemben nagy jelentőségű intézkedések meghozatalában. Az Alkoholizmus Elleni Országos Bizottság és a megyei alkoholizmus elleni társadalmi bizottságok létrehozása megteremtette annak a lehetőségét, hogy *az alkoholizmus elleni küzdelem társadalmi üggyé* váljék. A Vöröskeresztnek e bizottságokban koordinálni kell a társadalmi szervek felvilágosító, megelőző, egészséges életmódra nevelő tevékenységét. Küzdenie kell mindazon szokások és intézkedések ellen, amelyek a mértéktelen alkoholfogyasztás felé terelik az embereket. Ismertetni kell a túlzott szeszfogyasztás romboló hatását a családra, az erkölcsre, az egészségre, a termelésre. *Különös súlyt kell helyezni az ifjúság és a közlekedési dolgozók felvilágosítására, valamint a munkakezdés előtti alkoholfogyasztás megszüntetésére.* Személy szerinti foglalkozással közvetlenül kell mértékletességre nevelni a mértéktelenül ivókat. Indokolt esetben meg kell győzni az alkoholistát, hogy önként menjen elvonó kúrára, sőt adott esetben kezdeményező lépést kell tenni. Fontos az elvonó kúrán résztvett gyógyult alkoholisták utógondozásának megszervezése, és közülük minél többet be kell vonni az alkoholizmus elleni küzdelembe.

V.

Fentiekben röviden ismertetett vöröskeresztes feladatok között úgyszólván nincsen egyetlen egy sem, amelynek megoldásában ne lenne szükség a magyar orvostudomány bármely területén dolgozó kutatók közreműködésére. Minden területen tudnának segíteni a munka továbbvitelében, a minél gyorsabb, minél magasabb szintű eredmények elérésében. Hazánk mai fejlődési szakaszában követelmény tudományos munkával foglalkozó minden orvos felé — a ma még kezdő és a már érett, sok sikert elért tudósaink iránt egyaránt —, hogy *a tudományos kutatómunka célkitűzései ne maradjanak sem a csupán gyógyító tevékenység területén, sem csupán az elméleti experimentális tevékenység területén*, hanem a tudományos munka szélesedjék ki. Tudósaink

lássák meg, vessék fel, öntevékenyen kezdeményezzék és oldják meg azokat a problémákat, amelyek a nép széles tömegei egészségét érintik, a közösségi életre, az egészséges munkavégzésre vonatkoznak. E tudományos célkitűzéssel és munkával szolgálják a tudósok — túl az egyén érdekein — a közösségek, a nép egésze egészségének védelmét, szolgálják a betegségek elhárítását, segítsék az anyagi és ezen át a kulturális felemelkedést. A közösségi egészségüggyel való tudományos foglalkozással: a csecsemő- és gyermekkollektívák, iskolák, bölcsődék, napközi otthonok egészségügyével, felnőttkorban a munkaegészségüggyel, a település-egészségüggyel, az üdülés-, a szórakozás-egészségüggyel való tudományos munkálkodással szélesítsék ki tudósaink eddigi tudományos tevékenységüket.

Hogyan tud a kutató és gyakorló orvos ennek a kétségtelenül sokrétű, de megtisztelő feladatának eleget tenni? A legegyszerűbb és magától adódó dolog, hogy amikor az orvos betegével szakmai szempontból foglalkozik, akkor valóban ne csak a betegséggel foglalkozzék, hanem a klasszikus megállapítás szerint az emberrel. Miközben a kórelőzményt felveszi, a kórismét megállapítja, a beteget gyógyítja, olyan egyéni foglalkozásra és nevelésre van módja, amire talán egyetlen más foglalkozású embernek sincs. Így van ez, hiszen a beteg érzelmileg rendkívüli erővel kapcsolódik a jó orvoshoz. Amit az orvostól hall, ha nem is fogadja azonnal teljesen el, de mindenesetre gondolkozik rajta, gondolkodásában újból és újból visszatér rá és ezzel már meg is indul a fejlődés útján. Ezen egyéni nevelési munkán kívül társadalmunkban igen sok lehetősége van az orvosnak arra, hogy a dolgozók széles tömegeit szervezett keretek között nevelje. Szinte felsorolni is sok mindazt a szervezetet, amelynek munkájában az orvos részt vehet, és amelyben — gondolom — részt is vesz, ha segíteni akarja a szocializmus építését.

A kutató orvos Vöröskereszt-szervezetben végzett társadalmi munkája közben mindig magabiztosan gondolhat arra, hogy az orvos személye a vöröskeresztes vezető-munkakörben biztosítja, hogy az állami egészségügyi szakszolgálat és a vöröskeresztes társadalmi egészségügyi tevékenység szorosan egymást támogatva vigyék előre, fejlesszék a magyar egészségügyet és ezen át a magyar nép kultúráltságát.

Az orvos a mi társadalmunknak rendkívül megbecsült tagja és a Vöröskereszt-szervezetek már eddig is igen sok orvost választottak vezetőségi tagjaikul, a falutól kezdve egészen a fővárosig, országos irányító szervekig.

Foglalkoznom kell röviden azzal is, hogy *milyen felkészültségre van az orvosnak szüksége* ahhoz, hogy e nemes értelemben vett népnevelő munkája közben méltón helyt tudjon állni. Mindenekelőtt *a szakmáján belül*, a szakmája területén művelődnie kell, nem szabad megelégednie a már korábban megszerzett szakmai tudásával, állandóan tanulnia, továbbképeznie kell magát, hogy a szakmája adta kutatói és gyakorlati feladatoknak mindig korszerűen tudjon eleget tenni. A szakmai tudáshoz szorosan hozzátartozik,

hogy *pszichológiai* képzettségének is magas szintűnek kell lenni. Enélkül csak az ösztönös emberismeretre támaszkodhat és a véletlenre van bízva, hogy munkája közben a helyes módszert megtalálja-e a szóban levő emberrel való foglalkozás, beszélgetés, nevelés közben. Mindezeken túl az orvos *általános kultúráltságának* is magas szintűnek kell lennie, a legmagasabb szintű szakmai tudományos ismeretek birtokában sem szabad „szakbarbár"-nak maradnia. Nyelvismerete, olvasottsága, a művészetekben, a filozófiában, a marxizmus—leninizmusban való jártassága elmélyült kell legyen.

Egyetértek mindazokkal, akik azt vetik esetleg fel, hogy ilyen általános tudást nagyon nehéz megszerezni. Amikor azonban ezzel egyetértek, azt is hangsúlyozni szeretném, hogy az orvosi tevékenység — és ezen belül a kutatói tevékenység — mindig nehéz volt, mindig nehéz marad és mégis gyönyörű, szép hivatás ez. Az orvos egész napi tevékenysége után soha sem mehetett „teljesen" el és ma sem mehet „teljesen" el megkezdeni a jól megérdemelt pihenést vagy szórakozást. Szinte alig fújta ki az egész nap kiváltotta fáradtságát, máris előveszi könyveit, folyóiratait, és egyrészt ezek olvasása közben nemcsak ellenőrzi magát, hogy az aznapi tevékenységében helyesen járt-e el, hanem addigi tapasztalatai alapján felismerve váratlanul felbukkant tudásbeli hiányait, kiegészíti ismereteit, készül a holnapra. Ma, amikor gyors ütemű forradalmi életet élünk, és magunk, gyermekeink és az emberiség számára új társadalmat építünk, amelyben az ember erősebb, nyugodtabb, boldogabb lesz, a betegségekkel szemben jobban ellenáll, még fokozottabban szükség van arra, hogy az orvosok, orvoskutatók a mindennapi munka után ezt az önmagukat szakmailag, emberileg, eszmeileg nevelő tanulást szinte nap mint nap végezzék.

Hogy ez ne váljon arisztokratikus elkülönültséggé, mindig szem előtt kell tartani, hogy *a szocialista kultúrát a dolgozó tömegek önmaguk hozzák létre.* Természetes ez, hiszen az életszínvonal emelkedésével fokozódik a kultúra, ezen belül az egészségügyi kultúráltság, egészségügyi ellátottság iránti igény az egyénben és a széles tömegeket magában foglaló közösségekben egyaránt, és ezen igény kielégítését nagy erővel igyekeznek megvalósítani. Szép és megtisztelő feladat a magyar orvoskutatók számára, hogy részvételükkel a magyar dolgozó tömegeket segítsék, támogassák a szocialista kultúra létrehozásában. Gondolom, hogy mindabból, amit felvetettem, világosan kiérződött, hogy az értelmiségi munkakörök között e szempontból milyen nagy jelentőséget tulajdonítok az orvosoknak, az orvostudósoknak. Meg vagyok róla győződve, hogy mind a gyakorlatot folytató orvosok, mind orvostudósaink élni fognak e lehetőségekkel.

Túl az egyes tudósok feladatain a vöröskeresztes mozgalom, tevékenység segítése szempontjából nagy feladatok és lehetőségek állnak a Magyar Tudományos Akadémia V. Tudományos Osztálya és az orvosi egyetemek előtt is. Azt kell mondanom, ha munkájukban a forradalmi szemléletet kívánják

érvényre juttatni, ezen területeken óriási feladatok előtt állnak e testületek. Az Akadémia Orvosi Osztályának és az orvosi egyetemeknek a tudományos terveiket újból át kellene tanulmányozniok. Meg kell vizsgálniok, hogy az eddigi sajátos tudományos munkálkodásaikon túl miként tudnák mind az *egészségügyi szakszolgálatot*, *mind a társadalmi egészségügyi tevékenységet*, a Vöröskereszt-szervezeteket tudományos eredményeikkel és személyes közreműködésükkel testületileg is támogatni és ezzel is hozzájárulni az általános egészségügyi kultúrálódás fejlődéséhez. Az SZKP XXII. kongresszusa lényegbevágóan foglalkozott az egészségvédelem, az életkor meghosszabbítása kérdéseivel: „A szocialista állam az egyetlen olyan állam, amely gondoskodik az egész lakosság egészségének megóvásáról és szüntelen javításáról. Ennek valóraváltása szociális, gazdasági és egészségügyi intézkedések rendszerével történik. Átfogó programot hajtanak végre, amely intézkedéseket tartalmaz a betegségek megelőzésére, a megbetegedések számának határozott csökkentésére, a járványos tömegbetegségek megszüntetésére, az életkor további meghosszabbítására.

A városi és falusi lakosság mindenfajta, magas színvonalú orvosi ellátása teljes mértékben kielégítő lesz. E feladat megoldása céljából sok egészségügyi intézmény, egyebek között kórház és szanatórium építése szükséges, valamennyi egészségügyi intézményt korszerű berendezéssel kell felszerelni, s a rendelőintézeti felügyeletet ki kell terjeszteni az ország egész lakosságára. Különösen figyelmet kell fordítani a városokban és a falvakban az anya- és csecsemővédelmi intézmények (szülőotthonok, tanácsadók, gyermekszanatóriumok és kórházak, erdei iskolák stb.) szerteágazó hálózatának kiépítésére."

Hazánkban minden szervező tevékenység és egészségügyi tartalmú feladat elvégzése a Magyar Szocialista Munkáspárt VIII. kongresszusa határozatai nyomán is elengedhetetlenné teszi a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztálya és az orvosegyetemek tagjai, a magyar tudósok elemző, szervező és tartalmi tudományos munkájának és személyes részvételének megfelelő irányú fokozását a kitűzött cél eléréséhez. Hazánkban a most folyó II. ötéves terv megvalósítása időszakában az egészségügy területén is el kell érnünk, hogy a szocializmus alapjai lerakása kapcsán a szocialista egészségügy alapjait is véglegesen lerakhassuk. A szocialista egészségügyi tevékenységet és így az orvosi kutatói és gyakorlati tevékenységet — amint erre utaltunk — lényegében megkülönbözteti a korábbi egészségügyi munkától, ill. célkitűzéstől az, hogy bár szorosan egybefonódva és szorosan egymáshoz kapcsolódva, mégis négyes tagolódású az egészségügyi célkitűzés, az egészségügyi orvosi tevékenység és az orvosi kutatói munka. 1. Az egészséget óvó, gondozó tevékenység. 2. A betegségeket megelőző, járványokat elhárító tevékenység. 3. A megbetegedetteket gyógyító, a kitört járványokat leküzdő tevékenység. 4. Végül a gyógyulás után, mégpedig esetleg heggel, csonkolás-

sal stb. gyógyulás esetén is újból munkába állító, úgynevezett rehabilitációs tevékenység.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Tudományos Osztálya, valamint az orvosegyetemek tagjainak, a magyar orvostudósoknak e szemlélet alapján a most következő időszakban az lenne a legdöntőbb feladatuk, hogy *megtartva az eddig elért eredményeket*, azt tehát, hogy a megbetegedetteket a legjobb eredménnyel kell gyógyítani, valamint az esetleg kitört járványokat a leggyorsabban, a leghathatósabban kell leküzdeni, mégis *a tudományos kutató munkában és gyakorlati tevékenységben a tudósok figyelmét is az 1. és 2. pontban meghatározott célkitűzések megvalósítását segítő tudományos témákra, tehát az aktív egészségvédelemre és a betegségmegelőzésre és egyben a lakosság általános egészségügyi kultúráltsága fokozására vonatkozó tudományos kérdésekre kellene koncentrálni.* Tudományos szervezettséggel, tudományos tervkészítéssel, tudományos módszerekkel kellene felkészülni arra, hogy tudósaink hazánk most már több mint tízmillió lakosának egészségét óvó, gondozó, egészségügyi felvilágosító tevékenységben miként tudnak tudományos munka-eredményekkel, személyes és testületi agitatív, ideológiai hatású szervező munkával eddiginél intenzívebben részt vállalni. Ugyanígy a 2. pontban meghatározott: a betegségeket megelőző, a járványokat elhárító tevékenységben eddig kifejtett, de nem elég széles körű tudományos kutató munkát, gyakorlati tevékenységet miképpen lehetne általánossá tenni. Nem kell különösen hangsúlyozni, hogy ha e kérdésekben a tudományos és gyakorlati eredményeket az eddiginél magasabb szintre lehetne emelni, ez nemcsak az egyéni jólétet szolgálná, hanem népgazdasági szempontból is komoly kihatású lenne. Hiszen az egészség megóvásával megelőzzük a betegség miatti munka-, termelés-kiesést, megelőzzük a gyógyításra fordított óriási anyagi kiadásokat, sőt megelőzzük egyes betegségekkel feltétlenül együttjáró olyan maradványok kialakulását, amelyek hosszú időre szóló vagy végleges munkaerőcsökkentéssel járnak.

Melyek azok a területek, ahol különösen fontos lenne fokozni az ilyen egészségvédő, egészségügyi felvilágosító, betegséget megelőző tudományos munkát és gyakorlati tevékenységet? Elsősorban ide tartoznak a népélelmezési problémák, ide tartoznak az általános pihenési idő, üdülési idő legcélszerűbb felhasználási módjai, a pihenési, az üdülési forma kérdései, ide tartoznak a sportolás, a szórakozások megfelelő egészségügyi irányítása, ide tartoznak továbbá a település-egészségügy, lakás-egészségügy, iskola-, munkahely-egészségügy, ruházkodás, közlekedés, kereskedelem egészségügyi problémakörei. A betegségek megelőzése kérdésében is hazánk néhány területén szükséges volna az eddiginél erdményesebb kutató és gyakorlati munka, így mindenekelőtt a dysenteria, a vérhas problémája, azután a járványos májgyulladás, továbbá a kanyaró és a légúti elváltozások járványos formái, a járványos formájú náthák, torok-gégehurutok és maga az influenza problémaköre. Természetesen részt kell továbbra is vállalni saját erőnkhöz mérten

olyan világméretű problémák hazai kutatásában is, mint a daganatok (rák) kérdése, fentieken túlmenően különböző vírusfertőzések, valamint a szív- és vérkeringési betegségek problémái.

Külön feladatként jelöli meg a Magyar Szocialista Munkáspárt VIII. kongresszusa hazánkban *a csecsemőhalálozás csökkentése* érdekében végzendő munkát. E kérdés tudósainkra elsősorban ideológiai hatású szervezési és agitatív, egészségügyi felvilágosító feladatokat ró. A csecsemő- és gyermekgyógyászat tudománya megoldotta úgyszólván mindazokat a problémákat, amelyeknek a gyakorlati életben való hatásos alkalmazásával hazánkban aránylag rövid idő alatt elérhető volna országos átlagban a 3% körüli csecsemőhalálozási szint.

Úgy vélem, hogy a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztálya és az orvosi egyetemek vezetőségének, majd az orvostudósok egybevont plenáris ülésének napirendre kellene tűznie mind e kérdéseknek a mostani tudományos tervekkel egybevetett megvitatását. Ki kellene dolgozni azokat a feladatokat, amelyekkel az Akadémia tagjai által vezetett intézetek, egyetemi tanszékek, egészségügyi intézmények részt vállalnak a társadalmi jellegű egészségügyi tevékenység, a Vöröskereszt-mozgalmon belül felmerülő tudományos kutató munka, az egészségügyi felvilágosító, agitatív munka, ideológiai hatású szervezési és gyakorlati munka szempontjából szükséges tennivalókban.

Jól tudom, hogy a tudósnak legelsősorban a maga sajátos szakmai tudományos kutató, alkotó munkájának intenzív és eredményes végzése a feladata, és éppen ezen alkotó munkával tud legjobban hozzájárulni a szocializmus építéséhez. Igaz viszont az is, hogy a tudósnak vigyáznia kell, hogy ezen szakmai kutató munkájába elmélyülés közben egyszerre csak ne valami arisztokratikus, elefántcsont-toronyban találja magát, elvonatkoztatva a gazdag, dús és nagyon igényes élettől. Jó időbeosztással, jó munkaszervezéssel a legnagyobb tudósnak is marad ideje a társadalom életének mindennapi sodrában is részt venni, és túl a szorosan vett szakmai jellegű kutatáson sokrétűen segíteni a dolgozó népet az általános építő munkában, a kultúrálódásban, az általános fejlődésben.

AZ MTA ORVOSI OSZTÁLYA VEZETŐSÉGÉNEK BESZÁMOLÓJA*

BABICS ANTAL akadémikus, osztálytitkár

Egy tudományterületnek az elmúlt évben kimunkált fontosabb kutatási eredményeit, valamint a szervező munkának a tudományra való kihatásait összefoglalni és a nyilvánosság elé tárni érdekes feladat. Érdekes még akkor is, ha nem beszélhetünk nagy jelentőségű újabb tudományos megismerésekről; vagy első pillanatban nem is látjuk a kutatási eredmények és a szervezés közötti összefüggéseket, egyes kutatási folyamatok egymásra hatását. Gondosabb analízis után természetesen kiderül, hogy egy-egy kutató tehetsége, munkalehetőségének és anyagi bázisának megteremtése, tevékenységének kisugárzó ereje sokszor rövid idő alatt nemcsak szűkebb környezetén belül, hanem azon kívül is ösztönzőleg hat, új gondolatokat, meglátásokat teremt sokszor még egy másik tudományágban is, figyelembe véve annak sajátosságait.

Az összefüggések, az egymásrahatások megtalálhatók azonban nemcsak egy-egy tudományágon belül, hanem azok igen széles körben egy ország lüktető életének minden mozzanatában is felismerhetők. Minden szocialista államban, így hazánkban is nagyra értékelik a tudomány erejét. A Magyar Szocialista Munkáspárt VIII. Kongresszusa, amikor a tudományra mint termelő erőre utalt, ezzel kifejezte azt is, hogy a szocialista társadalom anyagi alapjának megteremtése elválaszthatatlan a tudomány fejlődésétől, és az ország felemelkedésének útján a tudomány fénye mellett lehet biztos léptekkel előre haladni. A mezőgazdaság fejlődése, amely elválaszthatatlan a biológia, a kémia, a fizika eredményeinek alkalmazásától, a természettudományok sikerei napról napra világosabban rajzolják elénk a jövő képét, folyton növelik az ember hatalmát a közeli és távoli természet erői felett. E hatalmas fejlődés állandó érzékelése egyúttal egyik legfontosabb eszköze az ember tudományos, materialista világnézeti szellemben történő nevelésének is. Valóban, amint a sok nehézség és természeti rendellenesség ellenére, ha lassan is, de gyarapodik az ország gazdasági ereje, éppúgy a társadalom légkörét átjáró bizalom, a nemzeti egység, a párt vezető-, a dolgozók teremtő erejében való hit az, amely a mi figyelmünket is nagy határozottsággal azokra a nagy tudományos és gyakorlati feladatokra irányítja, amelyek az ötéves tervekben előttünk állnak s amelyek biztos keretet ígérnek mindnyájunk boldogulásához.

Az orvostudomány nem termel pénzzel lemérhető értékeket. Egész tevékenysége az értékeket teremtő emberek életének megvédésére és meghosszabbítására irányul. Az élet és az egészség nagy érték. Igazi kinccsé ennek ellenére akkor válik valójában, ha betegség kezdi ki, amikor egyszerre minden más érdektelenné és értéktelenné lesz. Ebben a megismerésben világosan és tudatosan kell vallanunk azt, hogy az orvostudomány alkotó ereje lényeges része a szocialista társadalom anyagi alapjait megteremtő erőknek, és az ország fejlődésének útját megvilágító fáklyák között is szüntelenül magasan lobog.

Abban a fejlődésben tehát, amely az egész országra vonatkozik, nagyon sokoldalúan csiszolt mozaikkő az orvostudomány is. Ezt kell most bemutatnunk minden olyan lényeges adottságával együtt, amelyek jellemzik és megismertetését lehetővé teszik.

1. Legvilágosabban érzékelhetők számunkra a tudományos eredmények, amelyekről azonban néhány percen belül csak nagyon hézagosan lehet összefoglalást adni. Eddigi hagyományainknak megfelelően előbb egyetlen intézetünk, a Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet (KOKI) munkásságát, majd a tanszékeken folyó kutatások eredményeit ismertetjük.

A KOKI Kórélettani Osztályán a nyirokkeringés vizsgálatát folytatva kimutatták, hogy a vese-nyirok fehérje transportja a nyirokfolyás függvénye. Más idevonatkozó vizsgálatokban megfigyelték, hogy a stop-flow periódusban az i. v. injicialt inulin és Evanskék az ureter elzárás ideje alatt is megjelenik a vesenyirokban, ami arra mutat, hogy a kapilláris filtráció a vesében ilyenkor nem szűnik meg teljesen.

Az idegresectiót követő trophikus fekély és anaemia mechanizmusát vizsgálva úgy találták, hogy a resectiót követően a resecált-láb izomhomogenizatumában új antigén jelenik meg.

A corticoid hormonok elválasztását szabályozó mechanizmust tovább tanulmányozva, eddig nem ismert összefüggéseket állapítottak meg a peripheriás corticoid-szint, a mellékvesekéreg alapsecretioja és a stressre bekövetkező corticoid elválasztás között. A Morfológiai osztállyal együttműködve megállapították, hogy a hypophysisnek nemcsak a szövettenyészete, hanem az „egysejt" tenyészete is hosszabb időn át ACTH elválasztásra képes.

A Gyógyszerkutatási osztályon eljárást dolgoztak ki, melynek segítségével a tropánvázas cikloalkil-benzil tropinium sók ganglion izgató hatása megszűnik s így csupán ezen anyagok adrenergneuron blokkoló hatása jelenik meg. Emellett ezek az anyagok az első olyan tropánvegyületek, melyek intravénásan is adhatók és nincs vérnyomássüllyesztő hatásukat megelőző vérnyomásemelő hatásuk.

A Morfológiai Osztályon a nukleoproteidek összehasonlító vizsgálata területén megállapították, hogy különböző szervekben a nukleinsav és fehérje komplex egymáshoz való kapcsolata a vizsgált sejtekben különbözik. Vélemé-

nyük szerint ez jellemző adat egy adott sejt funkcionális differenciáltságára. A spermiogenezis mechanizmusának vizsgálatánál sikerült tisztázniuk azt, hogy a hím ivarsejt mozgásához szükséges fruktolitikus emzymrendszer kialakulása a Sertoli-sejt hatására a spermium középdarabjában bekövetkező differenciálódás következménye.

A már önálló kutatócsoportként működő *Mikrobiológiai* Osztályon a tuberkulózis baktérium öröklődő tulajdonságainak irányított változékonyságára vonatkozó kutatás során specifikus reaktiválási módszerek segítségével új öröklődő tulajdonságú törzseket tenyésztettek ki. Sikereket értek el a mycobaktériumok antigén szerkezetének és immunológiai tulajdonságainak, továbbá a BCG helyett alkalmazni kívánt ún. 115-ös törzs tanulmányozása terén is.

A KOKI új épületébe a kórélettani, morphológiai és gyógyszertani osztályok már beköltöztek. Az épület működését ellátó szolgáltatásokban még itt-ott apró hibák vannak, és ennek következtében az érdemleges munka csak később, ebben az évben fog teljes intenzitással elkezdődni.

A *tanszékeken* az akadémia által támogatott munkákban a *belgyógyászati kutatások* a keringési redistributio és a shockvese pathogenesisére, illetve a shockos anyagcserére vonatkozóan az első fázisban eredményesen lezárultak. Jelentős megismerésekre vezettek a fej nyirokkeringésére vonatkozó újabb kutatások is. Közöttük több olyan neurophysiológiai, biokémiai, farmakológiai eredmény van, amelyeknek értékes klinikai perspektívája is lehet. Az arteriosclerosis kutatásában az erek biokémiai struktúrájának kutatása izotóp módszerekkel bővült. Az endokrinológia területén fontos állomást jelentenek a hirsutizmus kutatásában a bőr és az oestronellenes antitestek szerepére vonatkozó vizsgálatok. Jelentős eredményekre vezettek a hypothalamus-hypophysis rendszernek a szénhydrátanyagcserére, illetve a só- és vízforgalomra gyakorolt hatásának vizsgálatai, továbbá a steroidokra, illetve az aldosteron secretióra vonatkozó kutatások.

A gyermekgyógyászatban a psychologiai kutatásoknak a gyermekkori öngyilkosságokra vonatkozó része lezárult. Bizonyították továbbá, hogy hypothermiában a pankreas secretio a lehűtéssel arányosan csökken. Kimutatták, hogy az „éretlenül" született állaton az izom extracellularis fázisa tízszer akkora, mint felnőttön, míg az „éretten" születetteknél a különbség csak 50%.

Az ideggyógyászati kutatásokban az izommegbetegedések esetén szerzett biopsiás anyagokon kidolgozták a pseudomyopathiás formák elkülönítését. Az agy keringési zavaraira vonatkozó vizsgálatok során újabb izotóp módszerekkel mutatták ki a labirynth rendszer ingerlésének hatását az agykeringésre.

Az újonnan megalakult *orvos-radiológiai kutatócsoport* kutatásai területén is mindinkább kezd kibontakozni a színvonalas kutatás. A csoport feladatának megfelelően fizikai, biokémiai és sugárbiológiai irányban végzi tudományos munkáját.

Az urológiai kutatásokban egzakt kísérletekben kidolgozták a hátsó húgycsőnek a vizeletürítésben játszott szerepét. A simaizmok alapjelenségeivel foglalkozva kimutatták, hogy a nátrium és a kálium mennyiségében, valamint egyéb mélyreható serologiai reakciókkal is kimutatható eltérések vannak a sima és a harántcsíkolt izmok között.

A sebészeti kutatásokban megállapították, hogy a gyomron végzett mechanikus manipulációk vérnyomáseséshez vezethetnek. Az inger afferens pályája a sympaticus idegrendszer és a hatás a ganglion coeliacum érzéstelenítése útján felfüggeszthető.

A traumatológiai kutatások területén továbbra is kiterjedt vizsgálatok folynak a shockkal kapcsolatban, és megállapították, hogy a használatos cocktail nem befolyásolta kedvezően a shock lefolyását.

A szemészeti kutatások területén új módszert vezettek be a fekvő helyzetben történő aplanációs tonometriára, azonkívül a szemnyomás pulzusának néhány különleges tulajdonságát írták le.

Az élettani kutatásokban úgy találták, hogy polyuriában a clearence anyagok jelentős része a vese nyirokerein keresztül kerül elszállításra. Kimutatták, hogy a kísérletes poliaetiologiás infarktoid cardiopathia keletkezésében a coronariák szűkülete is lényeges tényező, és megállapították, hogy a folyamat fejlődése közben a cold pressor-reflex fokozott. Patkányon kimutatták egy elektroshock iránt specifikusan érzékeny, a feltételes kapcsolástól eltérő, eddig ismeretlen tanulási mechanizmust. Állatkísérletek után újabban plexus brachialis sérült betegeken is kimutatták, hogy számos bőrizgató anyag tisztán neurogen úton okoz gyulladást. Mindezek alapján új elméletet dolgoztak ki e gyulladások idegi mechanizmusának magyarázatára.

Elvi jelentőségű felismeréseket tettek a subcorticalis motivatios rendszerek elemi neuronalis és neuroendokrin mechanizmusának jellemzőire és lokalizációjára, továbbá a feltételes reflex kialakulási folyamatában betöltött szerepére vonatkozóan.

Sokoldalúan és meggyőzően bizonyították a belső szervek szerepét a kémiai hőszabályozásban és kimutatták, hogy az agy hőtermelése is változik a kémiai hőszabályozás során. Kimutatták, hogy denerválás után csökken a Na-pumpa működése az izomban és ezzel magyarázható az intrafibrillaris Na-koncentráció fokozódása. Figyelemre méltó eredmény, hogy sikerült 43 000 molsúlyú homogen cholineszteráz frakciót előállítani. Békában és melegvérűeken kimutatták, hogy a képződött ellenanyagoknak csak egy része kerül a vérbe, másik része a szöveti sejtekhez kötődik, ami azt bizonyítja, hogy egyedül a vérben keringő antitestek mennyiségéből az ellenanyagképződés intenzitására és gyorsaságára következtetni nem lehet.

A morfológiai kutatások a támasztó szövetek rostszerkezetére, a kollagén rostok histokémiájára vonatkozóan nyújtottak új megismeréseket. Figyelemre méltó eredményeket értek el a vese juxtaglomeruláris apparátusának morfo-

lógiájára és patofisiológiájára vonatkozó kutatásokban. Új ismereteket eredményeztek a támasztószövetek histogenesisének és a szöveti elemek alkalmazkodásának kérdésében végzett vizsgálatok.

Az onkológiai kutatásokban eredményeket értek el a daganatmetastasisok képződésének experimentális modellen történő megakadályozásában. Megállapították, hogy az oxigénellátás zavara és az erek elzáródása az ulcus carcinoma keletkezésében jelentőséggel bír. Értékes eredményhez vezetett a rákszűrés és a komplex-therapia eredményeinek kiértékelése. Igen jelentős a prostatacarcinoma hormon kezelésére vonatkozó eredmények összefoglalása.

A mikrobiológiai kutatások területén jelentős eredmény az anthrax-hiánymutánsok izolálása és azok kórtani jelentőségének tanulmányozása. Új eredményt hoztak a baktériumfehérjék szintézisének regulációs mechanizmusa terén végzett kutatások, továbbá az enterobaktériumok antigén szerkezetének és immunológiai tulajdonságainak tanulmányozása terén végzett vizsgálatok is. A víruskutatásban lényeges megállapítások születtek az adenovírusok kóroktani és immunológiai tulajdonságának, továbbá a herpes és varicella vírusok antigénszerkezetének és biológiai tulajdonságainak tanulmányozása terén.

A gyógyszerkutatások további adatokkal támasztották alá, hogy a reserpin major trankvilláns hatásában a biogen aminanyagcsere módosulásának nincs oki szerepe. Egy új psychopharmacológiai vizsgáló eljárással antagonizmust sikerült kimutatni a hallucinogén anyagok és az elektroshock között és közelebb jutni az elektroshock psychiatriai hatásmechanizmusának megértéséhez.

A gerontológiai kutatásokban planáriákon és kagylókon tanulmányozták az elöregedés biológiai folyamatát, amely még az alacsonyrendű állatokon is mutatkozik. Ehhez kapcsolódtak a pollen vizsgálatok, melyek a növények elöregedését mutatták ki. Kiemelkednek az öregkori immunbiológiai jelenségekre vonatkozó vizsgálatok.

Az egészségtudományi kutatások a nagy nitráttartalmú vizek fogyasztása következtében fellépő csecsemőkori methaemoglobinaemia kifejlődésének mechanizmusát állatkísérletekben igyekeztek tisztázni.

Az ismertetett és egy-egy mondatban összefoglalt eredmények is azt mutatják, hogy a tudományos munkákban, így az összefoglaló jelentésünkben is az ismétlődések megszűntek és határozottan befejezett vizsgálatok konkrétumait ismertethetjük. Az elmúlt évhez viszonyítva tehát a fejlődés határozott, ami az élettani és a belgyógyászati tudományok mellett főleg a mikrobiológiai kutatásokkal kapcsolatban állapítható meg, Ez a tudományág számos egészségügyi probléma megoldása mellett az általános életszínvonal emelkedését is szolgálja, mert egyre nagyobb teret kér magának mind az általános biológia alapvető kérdéseinek (fehérjeszintézis, öröklődés immunológia) megoldásában, mind az iparban és mezőgazdaságban egyes anyagok (pl. a fehérjetakarmány) előállításában. E munkákhoz azonban a magas színvonalú biológiai jártasság

ugyanolyan követelmény, mint más alaptudományok, a kémia, a fizika és matematika ismerete.

A továbbfejlődés legkomolyabb akadálya lesz e területen most a káderhiány, amelynek megoldása alig tűr majd halasztást.

2. Az Akadémia Orvosi Osztályának törvényes feladata, hogy az orvostudomány fejlesztésének érdekében az 5 éves tervben reábízott fő feladathoz tartozó alapkutatásokat szervezze, irányítsa kutatóintézetében és a tanszéki kutatóhelyeken. Kötelessége, hogy alapkutatási programját összehangolja az Eü. Minisztérium felügyelete alá tartozó tanszékek kutatásaival, és ezenkívül elvi-módszertani befolyást gyakoroljon minden orvosi kutatásra megbeszéléseken, kongresszusi rendezvényeken, a folyóiratokon, könyveken keresztül.

Mi úgy láttuk az elmúlt évben, hogy a lassú ütemű akadémiai intézeti fejlesztés mellett a tanszéki akadémiai kutatások jelentősége nagy és az nem is csökkenhet a tudományos kutatások visszaesése nélkül. Ezért mindent elkövettünk, hogy az akadémiai támogatásban részesült tanszéki kutatási helyeken a tudományos erőket a jobb eredmények érdekében ésszerűen tömörítsük, de ne alkalmazzuk mereven és nem kellően megindokolt módon a TFT intézkedését és határozatát a kettős támogatás megszüntetése érdekében. Törekvésünk nem járt sikerrel. Hosszas tárgyalások után végül is az Akadémia és az Eü. Minisztérium a tanszéki kutatóhelyeket megosztotta és annak eredményeképpen az akadémiai támogatással dolgozó tanszéki kutatóhelyek egyharmadára csökkentek. Le kell szögeznünk, hogy a szándékolt koncentrálással — a távlati tervekben szereplő kutatások célkitűzéseit tekintve — nem terveztünk ilyen mérvű csökkentést. Úgy láttuk, hogy a gazdasági és igazgatási látszólagos egyszerűsítés — amit a kettős támogatás megszüntetése jelent — valójában háttérbe szorítaná a tartalmi lényeggel való foglalkozás lehetőségét. Valóban a változás csupán az lett, hogy a tudományos erők fokozatos akadémiai összevonása helyett, az Akadémia által eddig támogatott tanszékek nagyobb részét az Eü. Minisztérium vette pártfogásába és kényszerhelyzetben tudományos kutatókkal erősíti meg azokat.

Az így párhuzamosan kialakított akadémiai és Eü. minisztériumi tanszéki kutatóhelyek munkájának koordinálása és elvi-módszertani irányítása nem teszi semmiképpen sem egyszerűbbé az Akadémia Orvosi Osztályának feladatait, és a távlati kutatási tervek végrehajtását sem mozdítja elő. A kutatás pénzbe kerül. Amíg azonban a rendelkezésre álló szerény anyagi támogatás az Akadémia által támogatott 16 tanszéken oszlik meg, ugyanakkor az Eü. Minisztérium 183 egyetemi, intézeti és közkórházi kutatóhelyen 750 témára kényszerül szétforgácsolni nemcsak az anyagi erőket, hanem a figyelmet és irányítást is.

E néhány adat már elárulja, hogy az orvosi tudománypolitika és egészségpolitika elválaszthatatlanságának ez az elvi szempontokat feladó, párhuzamosan induló, de valójában divergáló útjai nem a helyes fejlődést szolgálják. Nem is várható, hogy az Akadémia Orvosi Osztálya ilyen körülmények között az

alapszabályokban lefektetett elveknek megfelelően feladatát teljesíthesse. A most kialakult kettősség csírái már évekkel ezelőtt is léteztek. Ezért alakult meg az Akadémia és Eü. Minisztérium koordinációs bizottsága. Sajnálatosan e bizottság munkája mindinkább elterelődött a lényegtől és nem is az Eü. Minisztérium, hanem az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) sokoldalú tevékenységének részletproblémájává zsugorodott. Az elvi szempontok háttérbe kerültek és ezért a tudományos kutatások irányíthatósága sok tekintetben problematikussá válik. Mindenképpen arra kell tehát törekednünk, hogy az Akadémia és az Eü. Minisztérium együttműködését a tudományos kutatásban pontosan körvonalazzuk és az együttműködésnek a tartalmát és lényegét kimunkáljuk és meghatározzuk. Bízunk azonban abban, hogy a távlati tervek koordinációs bizottságainak aktívabb működése e most várható zavaroknak is elejét veszi. Erre mutatnak az ez évi tapasztalatok, amelyek szerint a koordinációs bizottságok a rájuk bízott munkák tartalmi részének összehangolása érdekében ankétot szerveztek, azon megvitatták a fő feladatok minden témáját. Valóban ennek eredményeképpen egyes témák meg is szűntek, illetve összevonásra kerültek. Sajnálatosan a távlati terveket gondozó Koordinációs Bizottságok hatásköre kevés, ezért munkájuk legtöbbször aprólékos adminisztratív tevékenységet igénylő munkában merül ki. Helyesen határozta el tehát az osztályvezetőség, hogy a fő feladatok végrehajtásáért felelős Akadémia, azon belül az orvosi ügyek képviselője és irányítója az Orvosi Osztály jelentést kért a Koordinációs Bizottságoktól mindazon munkájukról, amelyekkel megbízta őket.

Az Akadémia Orvosi Osztályának — mint említettük — feladata, hogy elvi-módszertani befolyást gyakoroljon minden orvosi alapkutatásra. E feladat teljesítése érdekében elérkezett az ideje annak, hogy az elmúlt évek tapasztalatai alapján napirendre tűzzük tudományszervező munkánk, továbbá az ezt szolgáló szervezeti kereteink gondos megvizsgálását és a szükséges intézkedések elhatározását. Már az elmúlt évi közgyűlésünkön bíráltuk nemcsak az akadémiai bizottsági rendszerünket, hanem ezzel párhuzamosan a mértéktelenül túltengő és működésük tartalmában heterogén Eü. Minisztériumi bizottságok szinte áttekinthetetlen szövevényét is. Ilyen bizottsági szövevényben, amelynek inkoordináltságát a folytonosan szaporodó bizottságok csak fokozzák, az Akadémia nem tudja a törvényben ráruházott feladatát elvégezni. Mert nem elég csak a saját dolgainkkal izoláltan foglalkozni, hanem az egységes magyar orvostudomány fejlődése érdekében az Eü. Minisztériummal együtt kell szervezeteinket úgy kialakítanunk, hogy a felesleges ütközések, a tudományos életet hátramozdító ismétlődések minden téren megszűnjenek.

Fontosnak tartanánk ezért az Eü. Minisztérium egyetemi főosztályának a tudományos munkák irányításába való bekapcsolását, aktivizálását és a lényeges feladatokból következő szoros együttműködését az Akadémia Orvosi Osztályával.

Akadémiai bizottsági rendszerünk átszervezésében a jövőre vonatkozólag alapnak kell tekinteni régen kialakult és működésükben eredményes szakbizottságainkat. A hagyományokkal rendelkező és helyes módszerekkel dolgozó bizottságaink osztályunk alapszerveinek tekinthetők és eddigi kereteik között munkájukba szükség szerint bevonhatják a legjobb szakembereket is. Átszervezésükben legfeljebb az javasolható, hogy a bizottságok tagjait a legaktívabb személyekből válogassák össze, olyanokból, akik a bizottsági munkát nemcsak dekorumnak tekintik, hanem olyan folyamatos feladatnak, amelynek igen jelentős szerepe van tudományos életünk irányításában. Bizonyos meggondolások alapján elképzelhető egyes bizottságok összevonása is, amit egyúttal egy-egy bizottságunk taglétszámának csökkentésével volna helyes összekapcsolni.

Átszervezett bizottságainknak viszont legyen konkrét feladatuk, hogy a hozzájuk tartozó tudományterületnek minden megnyilvánulását ismerjék, a tudományos munkákat kísérjék figyelemmel, azt segítsék, ha szükséges, opponálják, legyen gondjuk a káderek nevelésének ellenőrzésére, a tudományos életet gátló mindenféle zavar megszüntetésére stb. Meg kell szokniok a bizottságok tagjainak a felelősségvállalást, amely szükséges az önálló kezdeményezésekhez és azok helyes megválasztásához.

3. Az Akadémia Orvosi Osztályának ellenőrzése mellett működő tudományos társaságaink hagyományuknak megfelelően az elmúlt évben is nagyon hasznos és tiszteletre méltó tevékenységet fejtettek ki. A Magyar Élettani Társaság két symposiumán a „Gyulladás"-sal, valamint a „Feltételes reflexkapcsolat megnyilvánulásá"-val kapcsolatos előadások igen jól áttekinthető képet adtak a hazai kutatások jelenlegi helyzetéről, és az eredmények nemzetközi szintű megvitatását tették lehetővé. Az Élettani Társaság a biológiai osztály megalakulása után a klasszikus fiziológia otthona lett. Ez természetesen nem jelenti azt, mintha az Orvosi osztály a biokémia, a biofizika, a farmakológia által kidolgozott eredményekről egy pillanatra is lemondana. Ezek hiányában az orvostudomány alapnélküli épület lenne bejárat és lépcsőház nélkül. A 230 taggal rendelkező társaságunk ez évben kötetlen kis előadásokban elektrofiziológiai és ultrastrukturális kutatási problémákkal kíván foglalkozni.

A több, mint 400 tagot számláló Mikrobiológiai Társaságunk kiváló lehetőséget adott tagjainak, hogy azok az általános mikrobiológia, a virológia, a bakteriális biokémia, immunológia és bakteriumgenetika nagyon jelentős új jelenségeit és megismeréseit megvitassák és nyilvánosságra hozzák. A Társaság munkáját nagyon gyümölcsözővé tették az egész évben élénken működő különböző szekciók és tudományos bizottságok.

A Korányi Sándor Társaság a „Steroidok a klinikumban" című tárgykörbe beilleszkedő előadásokkal igyekezett összefoglalni és közelebbről megvilágítani a klinikai therápiában a steroidok modern és sokrétű alkalmazását. Ez évben az antibiotikumokkal kapcsolatos problémák és a humán-genetikai

ismeretek klinikai kérdései képezik a tudományos felkészülés anyagát. A Társaság létszáma: 520.

Megalakult a Magyar Farmakológiai Társaság is. A munkájuk eredményesebbé s folyamatossá tétele érdekében experimentális farmakológiai, farmakokémiai és klinikai farmakológiai szekció megalakítását határozták el. Első kongresszusukat 1965-ben tartják, de közben farmakotherapiai konferenciát is terveznek.

Tudományos társaságaink működésével elégedettek vagyunk. Évről évre bizonyságát adják fejlődőképességüknek, ügyszeretetüknek, életrevalóságuknak és ezekben a szorgalmas kutatókon kívül nem kis érdemet szereztek a Társaságok vezetőségei.

4. Tudományos életünk másik fontos tényezőjét a külföldi tudományos élettel és kutatókkal való kapcsolatok képezik. A szocialista államok tudományos akadémiáival kötött együttműködési tervek kereteiben 19 személyt 81 hétre elosztva volt módunk kiküldeni. Egy-egy személy tehát átlagosan 4 hetet tölthetett az általa kívánt és az együttműködési okmányokban megjelölt intézetekben.

A tanulmányutakon résztvevők beszámolói szerint ezek a tanulmányutak kivétel nélkül hasznosak voltak. Igyekeztünk 1963-ban fokozattabban megvalósítani, hogy az egyezményes tanulmányút keretében elsősorban azok a kutatók utazzanak, akik az együttműködési tervben elfogadott közös témák kidolgozásában vesznek részt. Az egyezmények keretében Magyarországon tanulmányúton levő baráti országok kutatói ugyancsak jó tapasztalatokkal tértek vissza hazájukba és lényeges előrehaladást jelentett itt-tartózkodásuk a közös témában résztvevő kül- és belföldi kutatók közötti kapcsolat kiszélesítésében is.

Az együttműködési tervekkel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy azok valóban hasznosak és gyümölcsözők akkor lennének, ha a két, illetve több ország akadémiái által meghatározott témákban konkrét és élő együttműködés születhetne meg azok kidolgozását illetően. Egyelőre azonban meg kell állapítani, hogy az együttműködés még meglehetősen formális. Úgy véljük, hogy nem sikerült az érdekelt bel- és külföldi intézeteknek az eredményes együttműködés formáit megtalálni és hogy az ehhez szükséges feltételek még nem kielégítők. Mintha nem látnánk tisztán ezeknek a kapcsolatoknak nagy jelentőségét. Viszont éppen azért, hogy a tudományos együttműködésnek a már adott lehetőségét feltétlenül hasznosítani tudjuk, a jövőben az együttműködő magyar intézeteknek és az osztálynak is fokozottabb gondot kell fordítani ezen tudományos együttműködés eredményessé tételére.

Sajnos, az osztály devizakerete 1963-ban sem tette lehetővé, hogy tudósaink nagyobb számban vegyenek részt külföldön rendezett kongresszusokon. Szocialista és nem szocialista országokban összesen 14 személy vett részt 5 különböző kongresszuson. Az elmúlt évekhez hasonlóan igyekeztünk lehetővé

tenni, hogy vezető tudósaink mellett fiatalabb kutatók is részt vehessenek kongresszusokon. Azonban, mint már erről az elmúlt évben is beszámoltunk, az Osztály devizakerete olyan csekély, hogy távolról sem tudjuk biztosítani még a legfontosabb nemzetközi kongresszusokon való részvételüket sem. Ha sikerül az Eü. Minisztériummal abban megállapodni, hogy a kiküldendők személyét már az előkészítés folyamán közösen állapítjuk meg és a kiküldendők a kijelölt vezetővel magyar delegációt képezzenek, akkor ennek a helyes elvnek, hogy a delegációban idősebb vezetése mellett fiatalok vesznek részt, érvényt is tudunk szerezni. Ez annál is inkább fontos és helyes, mert számos tudósunknak módjában van részt venni külföldi kongresszusokon saját költségén is, illetve úgy, hogy költségeit a meghívó fél fedezi.

Külföldi vezető tudósok meghívására rendelkezésünkre állt 72 nap külön meghívási keret. Ennek keretében tettek 1963-ban látogatást hazánkban A. F. Tur, I. M. Malek, H. Mislin, L. A. Silber, Rocha de Sylva, A. Halpern és M. Go dzieher professzorok. A vendégekkel az érdekelt tudományág képviselői igen hasznos eszmecseréket folytattak és értékes kapcsolatokat létesítettek.

Az osztály rendezésében 1963. évben 6 külföldi és 3 belföldi tudós tartott előadást. A nyári időszak kivételével az előadásoknak megfelelő volt a látogatottsága, bár azt még mindig nem lehet érdeklődőnek és jónak mondani. Jó lenne, ha az osztály tagjai több előadást vállalnának. Nemcsak az Akadémia vezetősége, hanem elsősorban a szakközönség kíváncsi az Orvosi Osztály tagjainak tevékenységére és tudományos eredményeire. El kellene jutnunk oda, hogy az Orvosi Osztály az orvostudománynak szellemi központja legyen és az Osztály tagjai saját tudományterületüknek a gyakorlatban is szellemi vezetőivé váljanak. Nagy általánosságban ez volna a kívánatos, de be kell vallanunk, hogy ezt az évek előtt már kitűzött célt nem sikerült még elérnünk. Nem volna helyes elhallgatni, hogy osztályüléseinken sem vetődtek fel fontos problémák, nem kerültek megvitatásra olyan tudományos vagy szervezési kérdések, amelyek az osztályvezetőségnek irányt mutattak volna. Úgy hisszük, helyes lesz, ha egyik Koordinációs bizottságunk javaslatára a távlati kutatási tervben szereplő témáink közül egyiket-másikat az Osztály plénuma elé terjesztjük megbeszélésre. Ilyen módon reméljük az osztály aktivitását és érdeklődését elindítani és felkelteni.

5. Három évvel ezelőtt az Akadémia határozatban teremtett lehetőséget arra, hogy egy-egy tudósnak értékesebb munkáját kisebb monográfiákban kiadja. Amikor ez a határozat nyilvánosságra került, több mint félszázan jelentették be hajlandóságukat monográfia megírására. A múlt évben — az első nagy felbuzdulás után — már a szakbizottságaink segítségével kellett megjelentetésre alkalmas monográfiákat felkutatni.

Sajnálattal kell megállapítanunk, hogy az 1963-ra tervbe vett munkák tekintélyes része sem készült el és így a nyomdakész kéziratok elkészítésének késése miatt kénytelenek vagyunk távlati tervünket revideálni. Ennek követ-

kezménye az, hogy az osztály 1963-ban többnyire az előző években megjelent sikeresebb monográfiák és atlaszok ismételt kiadásával volt kénytelen megelégedni. Ezért mindössze 10 mű került kiadásra (Biofizika, röntgen, belgyógyászat, anatómia, urológia, sebészet, kórélettan, psychiatria, szülészet-nőgyógyászat területéről, valamint egy szótár).

Az Osztály által tervbe vett új monográfiák száma 64. Ezeket már az osztályvezetőség és az elnökség is elfogadta. A most említett jelenségek és késedelem miatt ezeket már 1964-re voltunk kénytelenek áthelyezni. Megjegyezni kívánjuk továbbá, hogy a 64 monográfiától függetlenül az Osztály 1964-re további 9 új monográfiát állított be tervébe abban a — sajnos — már tapasztalatokon nyugvó tudatban, hogy a bejelentett anyagnak csak 15%-ával számolhatunk reálisan.

Az osztályvezetőség a könyvkiadás színvonalának emelése érdekében továbbra is tartja magát ahhoz a határozathoz, hogy a beküldött monográfiák kiadását — ha azzal az osztályvezetőség elvileg egyet is ért — véglegesen csak abban az esetben engedélyezi, ha a lektorok a kéziratot alkalmasnak tartják akadémiai kiadásra. Ezzel az intézkedéssel elejét lehet venni annak, hogy nem kellő nívójú munkák is kiadásra kerüljenek.

Az Orvosi Osztály — mint ismeretes — patronálja az ismert 6 orvosi Actát és az Osztályközleményeket. Folyóirat-kiadásunkban az elmúlt évekhez hasonlítva változás nem történt. Változatlanul fennáll az Acták szerkesztőbizottságai részéről az a kifogás, hogy sok szerző magyar nyelven beküldött dolgozatát nem eléggé világosan fogalmazza meg és ez a legtöbb esetben nem orvos fordítónak megoldhatatlan problémát jelent. Gyakran a magyar olvasótábor számára fogalmazott szöveget küldik be anélkül, hogy azt a külföldi olvasók igénye és érdeklődésének megfelelően átírnák. Változatlan az is, hogy az idézett irodalom feldolgozása gyakran hanyag és pontatlan. Kívánatos az, hogy az irodalmi felsorolásban minden Actában szerepeljenek az idézett cikkek címei. Ezzel részben biztosítható, hogy a szerzők pontosabban foglalkozzanak az irodalommal, azonkívül ez a kívánságunk emeli Actáink jelentőségét és nívóját. Ugyanakkor érvényt kell szerezni annak a régebbi vezetőségi határozatnak, hogy nyomtatásban meg nem jelent közlésekre, valamint gyakorlatilag nem megtalálható közleményekre (pl. kórházak évkönyveiben megjelent cikkekre) hivatkozni nem helyes. Változatlanul kifogásolható az Acták terjesztése. Előfizetésük nehézkes, mert nem közlik a külföldi bizományosok címét, hanem ehelyett a „Kultúra" számlájának számát adják meg. Nem várható a külföldi olvasóktól, hogy sok fáradsággal és számukra szokatlan módon fizessenek elő Actáinkra.

Tájékoztatásul szeretném közölni két Actánknál történt személyi változást. Az Acta Physiologica főszerkesztői tisztsége alól kérésére felmentettük Straub F. Bruno professzort, és helyére az osztályvezetőség Lissák Kálmán professzort kérte fel. Ugyancsak az Acta Physiologica technikai szerkesztői

tisztsége alól felmentettük dr. Mányai Sándor dr-t és helyére dr. Donhoffer Hildát kértük fel. Az Acta Chirurgica elhunyt szerkesztői (dr. Hedri Endre professzor és dr. Molnár Béla professzor) helyére dr. Rubányi Pál professzort és dr. Glauber Andor professzort kértük fel. Minden nehézség és terjesztési ügyetlenség ellenére Actáink külföldi előfizetőinek száma lassan növekszik. Elterjedésüknek és olvasottságuknak egyik jele az is, hogy nagy külföldi kiadóvállalatok mind több kiadványukat küldik meg Actáinknak recenzió céljából.

Néhány szót az újjáalakult Tudományos Minősítő Bizottság (TMB) és az osztályunk kapcsolatáról. Miután a kádernevelés érdekében a minősítettek személyükben és többségükben szorosabban kapcsolódnak az Akadémiához, mint a Tudományos Minősítő Bizottság organizációja, az első pillanatban várható volt, hogy zökkenő keletkezik az osztály és a TMB összefüggő tevékenységében. Megoldást kell tehát keresni a Tudományos Minősítő Bizottság és az Orvosi Osztály munkája összehangolása érdekében. Ez a megoldás egyelőre csak abban realizálódott, hogy az osztály szaktitkársága minden TMB szakbizottsági ülésre meghívást kap. Lényegében tehát éppen figyelemmel tudjuk kísérni a TMB-ben folyó munkát. Kétségtelen, hogy a kapcsolat az osztály és TMB között meglazult.

6. Végül anyagi helyzetünkről is szükséges bizonyos fokú tájékoztatást adni.

A Magyar Tudományos Akadémia az 1963. évben az Orvostudományi Alapkutatások jóváhagyott témáira 3 forrásból biztosított anyagi lehetőséget. *a)* Tudományos Kutatások Fejlesztési Alapjából (céltámogatásból), *b)* Intézeti költségvetésből, *c)* Beruházásból.

a) A Tudományos Kutatások Fejlesztési Alapja mint a tudományos kutatás támogatása új szervezeti formában a múlt évinél valamivel több anyagi lehetőséget jelentett az Orvosi Osztály számára.

A támogatás kereken 11 000 000 Ft-ot tett ki. A keretből összesen 54 tanszéki kutatóhelyet, illetve 156 jóváhagyott, túlnyomórészt a távlati kutatási tervek célkitűzéseit szolgáló témát részesítettünk támogatásban. Az év elején visszatartott 387 000 Ft tartalékból intézeti és klinikai támogatott részlegeink évközi póthitel igényeit messzemenően sikerült kielégíteni.

Az Osztály akadémiai tanszéki státushelyeinek száma az 1963. évi alapokmány szerint 184 fő állandó főfoglalkozású létszám volt. Évközi változások után a létszám 178 főre módosult. Itt szükséges megemlíteni, hogy a tanszéki támogatások koncentrálása, illetve a kettős támogatások megszüntetése eredményeként 1963. december hó 31-ével a 4 Orvostudományi Egyetemtől (beleértve az István kórház és az Onkopathologiai Intézetet) összesen 38 tanszéki hely támogatását engedtük át az Egészségügyi Minisztériumnak. E rendezés kapcsán ugyancsak december 31-ével 73 akadémiai státusú dolgozónkat helyeztük át az Eü. Minisztérium létszámába, ebből 34 főt státussal együtt. A kettős támogatás megszüntetése után az 1963. év végén, de már 1964. évi

érvénnyel az Orvosi Osztály részére visszamaradt 16 intézet, illetve klinika támogatása 144 fő akadémiai létszámhellyel együtt.

b) Intézeti költségvetésben az Orvosi Osztály 1963. évi tudományos kutatóintézeti költségvetési alapokmányában jóváhagyott keret-előirányzat a Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet működését szolgálta. 1963. október 1-ével az MTA Elnöksége és a TFT egyező határozata folytán az Intézet Mikrobiológiai Osztálya önálló költségvetéssel rendelkező kutató csoporttá szerveződött. A Mikrobiológiai Kutató Csoport kiválásával a KOKI létszáma 14 fővel csökkent.

c) Beruházás területén az osztálynak kereken 3 millió forint állt rendelkezésére. Ebből az összegből kellett kielégíteni a Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, valamint 54 támogatott tanszék műszerigényét.

Meg kell mondanunk, hogy a műszerellátás területén ez az összeg semmit sem javított. Sőt a helyzetet súlyosbítja az, hogy — mint az előző években — ismét az új keretből kellett fedezni az előző évben meg nem érkezett, tehát az ún. áthúzódó műszerekre a fedezetet. Itt kell megjegyeznünk, hogy az előző évek eme rossz tapasztalata alapján az idén már előre 2 évre bekértük az intézetektől az igényeket a műszerekre. Ismerve a leszállítási problémákat azonban úgy néz ki, hogy az Osztály műszerellátási gondjain lényeges változást ez sem fog jelenteni. Az Osztály 1963-ban igyekezett megismerni az intézetek műszerigényét a későbbi évekre, hogy az adott anyagi lehetőséghez mérten fokozottan ügyelhessünk a helyes elosztásra — a legszükségesebbeket fedezni tudjuk.

Sajnálatosan a műszerellátás olyan hiányos volt éveken át, hogy még jelentősebb beruházás mellett sem lehet javulásról beszélni. Nem meglepő, inkább nagyon bosszantó és egyben nagymértékben a munkát akadályozó jelenség, hogy igen gyakran elemi laboratóriumi eszközök, pl. szövettenyészetekhez szükséges jó minőségű kémcsövek beszerzése szinte a lehetetlenséggel határos. A kérdés látszólag jelentéktelen éppúgy, mint a pénzben csekély értékű vegyszerek kérdése. De bármennyire hihetetlennek hangzik, mégis úgy van, hogy az olcsóságuk miatt nem fontosnak ítélt ilyen eszközök és anyagok miatt egyes kutatások nem végezhetők el.

Egyes területeken a munkát megbénító nehézséget jelent a korszerű műszerek hiánya. A színvonalas, korszerű neurofiziológiai kutatásokhoz pl. elektronikus apparátusok, analizáló regisztráló berendezések szükségesek. Tehát az eddiginél lényegesen nagyobb műszerberuházás is kevésnek mondható. Ne ringassuk magunkat abban a naiv elképzelésben, hogy korszerű és jelentős tudományos kutatómunkát primitív felszereléssel lehet végezni. 100 évvel ezelőtt a fénymikroszkóp még kutatóeszköz volt, ma pedig elektronmikroszkópok és a „gondolkodó" gépek korában csak ilyen modern fegyverekkel állhatunk ki a tudományok fórumaira. Ezek után nem lesz meglepő, ha összköltségvetésünket szegényesnek tartjuk, amely a jövőre mutató fejlődést csaknem kizárja. És hogy ennek ellenére nem az utolsók között kullog

a magyar orvostudomány, azt legnagyobb részben találékony, szorgalma tudósainknak köszönhetjük, akiknek tarsolyában — meggyőződésünk szerint — sokkal több értékes, a betegek gyógyításában hasznos és az országnak elismerést jelentő új megismerés van, mint amennyit az adott szegényes körülmények között a legnagyobb fáradsággal megteremteni képesek.

Befejezésül néhány mondatban érdemes szólni az osztályvezetőség tudományos igazgatási tevékenységéről. Ismeretes és világos, hogy minden lényeges ügy az osztályvezetőség elé került és általában komoly viták után történtek a döntések, amelyeket — ritka kivételektől eltekintve — végre is hajtottunk. Az Orvosi Osztály vezetősége a jelenleg érvényben levő kollektív vezetés és igazgatási ügyekben az osztálytitkár egyéni felelőssége mellett a bizottságait is igénybevéve, jól el tudta látni az irányítása alá tartozó intézetek ügyeit és tudományterületek szakmai problémáiban szükséges döntések meghozatalát. Az osztályvezetőségben kialakult az a gyakorlat, hogy az osztálytitkár minden elvi kérdésben a vezetőség döntésére támaszkodik, sőt minden fontosabb igazgatási ügyben kikéri a vezetőség véleményét, illetve kisebb jelentőségű napi ügyeket is utólagosan bejelent. Az Osztályhoz tartozó tudományos területek sem annyira heterogének, hogy az osztályvezetőség a maga jól kialakított összetételében, akadémiai tagok vezetésével működő bizottságaira támaszkodva ne tudna véleményt alkotni és döntést hozni, mint tudományos testület tudományos kérdésekben is. Ahhoz azonban, hogy az Orvosi Osztály az egész magyar orvostudományra elvi-módszertani befolyását érvényesítse, szükséges, hogy saját bizottságait és más országos szervek bizottságait észszerűen illessze egységes rendszerbe.

Osztályvezetőségünk a beszámolóban csak a nagyobb jelentőségű tevékenységének egy-egy mozzanatát ismertette. Az ismertetésben vannak olyan bejelentések, amelyek mindnyájunkat büszkeséggel tölthetnek el. Azután vannak mondatok, amelyek hiányokat tükröznek. Végeredményben mégis különösebb optimizmus nélkül is megállapíthatjuk, hogy szegénységünk ellenére javulást észlelhetünk. Munkánk legszükségesebb feltételei adva vannak és azon kell fáradoznunk, hogy a keveset is helyesen és jól osszuk meg úgy, hogy abból a betegeknek, tudományos életünknek és hazánknak belátható időn belül haszna legyen.

Országos Traumatológiai Intézet

AZ ANGIOTENSINASE SZEREPE AZ ANGIOTENSINRESISTENTIÁBAN

SZABÓ GYÖRGY, az orvostudományok doktora és MAGYAR ZSUZSA

Közlésre érkezett: 1964. I. 16.

Mint ismeretes, bizonyos körülmények között megnövekedhet a szervezetben az angiotensin képzése. *Hickler* és mtsai [1] feltételezték, hogy ilyenkor fokozódik az angiotensin inactiválás is, éspedig substratum-inductio, vagyis a sejt szintjén történő specifikus enzym adaptatio következtében. Már *Page* és *Helmer* [2] leírták, hogy bizonyos állatokban angiotensinnel szemben spontán refracter állapot mutatható ki. Nagy adag angiotensin után viszont tachyphylaxiás jelenségek észlelhetők [3]. Magunk megállapítottuk, hogy kutyában experimentalis ischaemiás shockban az állatok angiotensin érzékenysége erősen csökken. A vérnyomást gyakran még igen nagy angiotensin adagok infusiójával sem lehet normális szintre emelni és konstans infundált mennyiség ellenére a tensio csakhamar ismét esni kezd. Az ismételt nagyobb angiotensin adag injectiók után a vérnyomás-válasz csökken. Feltételeztük, hogy shockban a csökkent angiotensin érzékenység oka legalább részben a vérplasma angiotensinase aktivitásának fokozódása, másrészt pedig, hogy az angiotensinase aktivitás fokozódását esetleg a fokozott endogen angiotensin képzés inducalja [4].

Módszerek

Ischaemiás shockot kutyákban chloralose (0,1 g/kg i. v.) narcosisban az előző munkáinkban [4, 5, 6] ismertetett módon, mindkét hátsó végtagnak 4 óráig tartó leszorításával hoztuk létre. Az állatoktól heparinos vérmintákat vettünk, a végtag-ischaemia előtt, valamint a tourniquet eltávolítása után akkor, amikor a shock tünetei manifestálódtak. Indikátorként az arteriás nyomásnak 60 Hgmm alá való süllyedését tekintettük. Ez az állapot általában az ischaemia megszüntetése után 2—4 órával következett be. A nyert heparinos plasma angiotensinase aktivitását lényegében *Hickler* és mtsai [1] módszere szerint határoztuk meg. E célból kb. 250 g súlyú Wistar-törzsből származó patkányoknál pentobarbital narcosisban kipreparáltuk mindkét vena jugularis externát és az egyik arteria carotis communist. Az arteriában vérnyomásmérőt kötöttünk be. Az állatok érzékenységének fokozása céljából úgy, mint

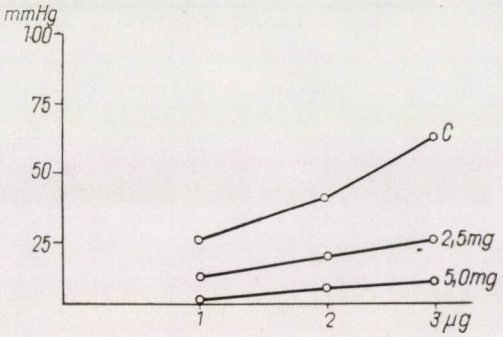
azt *Hickler* és mtsai ajánlották, intramuscularisan 1 mg pendiomidot adtunk, azonban a vagus átmetszés elvégzésétől általában eltekintettünk. Ez a beavatkozás ugyanis az állatok vérnyomását annyira labilissá tette, hogy megbízható alapnyomás érték mérése gyakorlatilag lehetetlenné vált.

Vizsgálatainkban syntheticus val — 5 — angiotensin II octapeptid 2 mikrogramm/ml oldatát használtuk. Ezen oldat egy ml-ét szobahőmérsékleten (21° C) egy ml vizsgálandó plasmával kevertük. E standard oldatokat ugyanilyen mértékben physiológiás konyhasóval hígítottuk. A vena jugularisokba mindkét oldalt egy-egy fecskendőt kötöttünk be, melyek a vizsgálandó keveréket, illetve a standard oldatot tartalmazták. E fecskendőkből alkalmanként 0,02 ml oldatot (20 mμg angiotensin) adtunk be. Ez az angiotensin adag általában 20—30 Hgmm-es vérnyomásemelkedést okozott. A plasma és az angiotensin összekeverése után 2—4 percenként általában 24—30 percig vizsgáltuk a patkányokon a vérnyomás-választ és közben 1—1 standard injectiót is adtunk. A kapott vérnyomás válasz értéket egy irányban logaritmikus osztású papíron ábrázoltuk. Elfogadtuk *Hickler* és mtsai által ajánlott két módszert, nevezetesen egyrészt a 20 perc múlva talált vérnyomás-választ a kezdeti (standard) vérnyomásemelkedés százalékában fejeztük ki, másrészt pedig a vérnyomás emelkedések extrapolálása útján meghatároztuk a felezési időt, vagyis azt az időpontot, amikor a vérnyomásválasz a standard érték felére csökken.

A következő kísérletsorozatban megvizsgáltuk a nagy adag angiotensin hatását a plasma angiotensin inaktiváló képességére. E vizsgálatokat 8—15 kg-os kutyákon (átlagos testsúly 11 kg) végeztük. Először megmértük az állatok reakcióját standard angiotensin adagokkal szemben. Az állatok intravenásan 1; 2; ill. 3 μg angiotensint kaptak. Ezen adagok a vérnyomást 15—20, 30—40, illetve 60—90 Hgmm-rel emelték. Ezután 10 μg/ml angiotensint tartalmazó oldatból percenként 8—10 ml-t infundaltunk 25—30 percig, vagyis amíg az infundalt anyag mennyisége elérte a 2,5 mg-ot. Ezen adag után megvártuk, amíg az állatok vérnyomása a kontroll értékre esik (általában 5—10 perc) és megismételtük az angiotensin érzékenység mérését az 1—2—3 μg-os adagokkal. Az érzékenység csökkenés, illetve a tachyphylaxia létrejöttének kritériuma az volt, hogy a vérnyomás a legnagyobb, 3 μg-os angiotensin adag után sem mutatott 20 Hgmm-nél nagyobb emelkedést. Ezt az első 2,5 mg-os infusioval egyetlen esetben sem értük el. Ezért fél óra alatt az előbbiekben leírt módon újabb 2,5 mg angiotensint infundaltunk, és az infusio befejezése után megismételtük az érzékenységi próbát. 10 kísérlet közül 5-ben a másik infusio, azaz 5 mg angiotensin adagolása után a kívánt érzékenységcsökkenés már kimutatható volt. 5 kísérletben azonban további 2,5 mg angiotensint kellett infundálnunk (1. ábra).

Miután megállapítottuk, hogy az állatok angiotensin iránti érzékenysége erősen csökken (5, ill. 7,5 mg angiotensin infusioja után) az utolsó infusio után

10—15 perccel a kutyáktól heparinos vérmintát vettünk. A nyert plasmában az előbbiekben leírt módon megmértük az angiotensinase aktivitást. Kontrollként az ugyanezen állatoktól az infusio előtt levett plasma szolgált.



1. ábra. Nagy adag angiotensin infúziójának hatása a kutya angiotensin érzékenységére C: vérnyomásemelkedés 1, 2, illetve 3 μg angiotensin intervénás injekciója után (kontroll-görbe). 2,5 mg: vérnyomásemelkedés a standard angiotensin adagok injekciójára ugyanazon állatban 15 perccel 2,5 mg angiotensin infúziója után. 5,0 mg: vérnyomásválasz a standard angiotensin adagokra 5 mg angiotensin infúziója után

Eredmények

Összesen 12 ischaemiás shockos és 10 angiotensinnel szemben tachyphylaxissá tett állat plasmáját vizsgáltuk. Minden kísérletben önkontrollt alkalmaztunk, vagyis megmértük a kísérlet előtt levett plasma aktivitását. A savó angiotensin inaktiváló hatása az általunk választott módszerrel jól és reprodukálhatóan mérhetőnek bizonyult. Bár az egyes test-állatok angiotensin érzékenysége különböző volt, ugyanazon plasmával különböző patkányokon megismételt mérések alkalmával azt találtuk, hogy az eredmény, akár 20 perces aktivitás csökkenés, akár pedig felezési idő számításával, azonos marad (2. ábra).

Az experimentalis shock kifejezetten fokozta a vérplasma angiotensinase aktivitását (3. ábra). Míg a 12 kontroll-plasma a hozzáadott 1 μg/ml angiotensin hatását a standard érték 69 ± 4,2%-ára csökkentette, ugyanezen állatok shockos plasmája 20 perc alatt az angiotensin hatást 36 ± 2,9%-ra csökkentette. A talált 33 ± 4,2%-os különbség erősen significansnak bizonyult ($p < 0{,}001$).

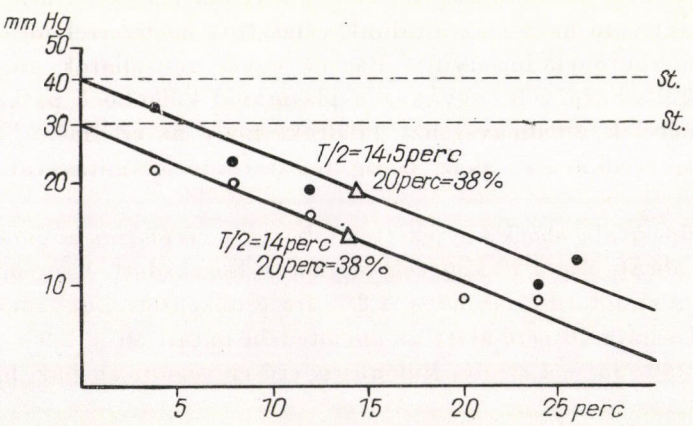
Az angiotensin hatást a kontrollplasmák átlag 33 ± 4,7 perc alatt csökkentették le a standard érték felére. Ischaemiás shockos állatok plasmájával a felezési idő átlag 13,5 ±1,2 perc volt (1. táblázat).

1. táblázat

A vérplasma angiotensin inaktiváló hatásának fokozódása shockban

Szám	20 perc activ. %			T/2 perc	
	kontr.	shock	diff.	kontr.	shock
k.	60	38	−22	23,0	10,5
417	71	33	−38	26,5	12,0
437	62	43	−19	25,0	17,0
431	94	34	−60		
438	82	56	−26	38,0	20,5
444	48	27	−21	18,0	11,0
458	55	34	−21	22,5	13,0
477	78	25	−53	48,0	10,0
490	55	22	−33	21,0	9,0
496	54	38	−16	22,5	14,5
497	81	31	−50	56,0	10,5
509	81	51	−30	62,0	18,0
$\bar{x}$	69	36	−33	33,0	13,5
S. E.	± 4,2	± 2,9	± 4,2	± 4,7	± 1,2

A nagy adag angiotensin infusioja is kifejezetten fokozta a vérplasma angiotensint bontó aktivitását (4. ábra). Kísérleteinkben az állatok 1,5—2 óra alatt átlag 570 μg/kg angiotensint kaptak. Ennek hatására a szobahőmérsékleten történő 20 perces incubatio után mért angiotensin aktivitás a kontroll 75± 2,5%-ról a kezelt állatokban 41± 3,8%-ra csökkent. A talált 34± 1,1%-os különbség statisztikailag erősen significansnak bizonyult ($p < 0{,}001$). A kontroll savókkal incubalt angiotensin hatáscsökkenésének felezési ideje ebben a sorozatban 33± 4,9 perc volt, a kezeltekben viszont 15± 2,7 perc (2. táblázat).



2. ábra. Ugyanazon plazma angiotensin bontó hatásának vizsgálata két különböző érzékenységű patkányban. Szaggatott vonalak: a standard oldat injekcióira kapott vérnyomásemelkedés. Kihúzott vonal: a plazmával incubált angiotensinnel kapott vérnyomásemelkedés. (Ordinata — vérnyomásemelkedés, abszcissza — incubatiós idő)

2. táblázat

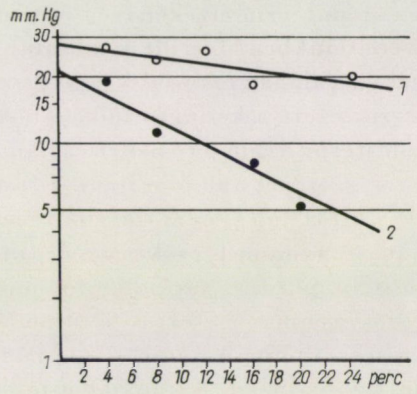
A vérplasma angiotensin inaktiváló hatásának fokozódása angiotensin infusiója után

Szám	20 perc activ. %			T/2 perc	
	kontr.	Angiot.	diff.	kontr.	Angiot.
446	67	34	−33	29	13
479	68	38	−30	30	15
483	90	66	−24	66	34
514	89	34	−55		(13)
516	91	56	−35		(23,5)
520	70	41	−29	27	16
536	71	35	−36	36	11
551	76	50	−26	25	12
562	59	38	−21	23	14
566	60	9	−51	29	8
$\bar{x}$	75	41	34	33	15
S. E.	± 2,5	± 3,8	± 1,1	± 4,9	± 2,7

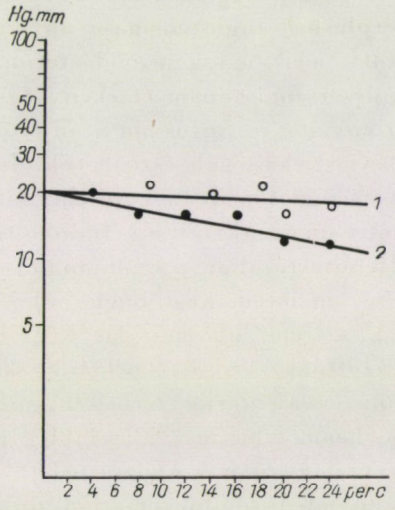
Megbeszélések

Mint előzőleg megállapítottuk, experimentalis shockban erősen csökken az érrendszer érzékenysége angiotensinnel szemben [4]. E megfigyelésnek gyakorlati szempontokon túlmenően bizonyos elvi jelentősége is van.

Ismeretes, hogy mind emberen, mind pedig állatban az angiotensin stimulálja az aldosteron produkciót [7, 8, 9], de ez a hatás kimutatható in



3. ábra. A vérplazma angiotensin inaktiváló hatásának változása ischaemiás shockban



4. ábra. A vérplazma angiotensinase aktivitásának változása nagy adag angiotensin infúziója után

vitro is [7, 10]. Ezért a renin-angiotensin rendszernek szerepe lehet pl. a secundaer hyperaldosteronismusok létrejöttében. A keringő plasmavolumen acut csökkenésekor [11], pl. haemorrhagia után [12, 13] vagy a vena cava inferior beszűkítésekor [14, 15] fokozódik az aldosteron secretio, de ugyanez figyelhető meg oedemás szívbetegekben, cirrhosisban és nephrosisban is [16,17,18, 19, 20]. Nephrectomizált állatokban viszont a vérveszteség nem fokozza az aldosteron secretiót [21]. Kutyában a vena cava inferior leszorítása után pedig nemcsak hyperaldosteronismus észlelhető, hanem emelkedik a ductus thoracius nyirokban az angiotensin koncentráció is [22].

A secundaer hyperaldosteronismusban szenvedő betegek általában nem hypertoniásak. Kutyában experimentalis aldosteronismusban csökkent az állatok angiotensin érzékenysége [23], de emberi másodlagos hyperaldosteronismusban (oedemás decompensalt szívbetegek, cirrhosisos és nephroticus betegek) is erősen csökkent az angiotensin injectiója után a vérnyomás emelkedése [24, 25].

Hasonlóan igen nagyfokú érzékenységcsökkenést észleltünk experimentalis shockban [4].

Secundaer hyperaldosteronismusban, vagyis decompensalt szívbetegekben és nephrosisos betegekben kimutatható volt a vérplasma angiotensinbontó képességének, vagyis angiotensinase aktivitásának fokozódása [1]. Jelen vizsgálatainkban viszont experimentalis shockban tettünk ilyen megfigyeléseket. Kézenfekvő volt tehát az a gondolat, hogy minden olyan esetben, amikor fokozódik a keringésben levő angiotensin mennyisége, ez stimulálja az angiotensint bontó enzym képződést. Ezen feltételezésünk igazolására megvizsgáltuk az exogen angiotensin, vagyis nagy adag angiotensin infusiójának hatását a vérplasma angiotensinase aktivitására. Ez annál is inkább indokoltnak látszott, mert maga az aldosteron secretio fokozódása nem befolyásolja az érrendszer angiotensin érzékenységét [25], viszont mint már említettük, nagy adag angiotensin infusioja után csökken az angiotensin érzékenység és tachyphylaxiás jelenségek észlelhetők. Jelen kísérleteinkben sikerült kimutatnunk, hogy az angiotensin-tachyphylaxia állapotában valóban fokozódik a vérplasma angiotensinase aktivitása. Indokoltnak látszik ezért a keringés homeostasisának fenntartásában a renin-angiotensin-aldosteron rendszer mellett az angiotensin—angiotensinase rendszernek is fontos szerepet tulajdonítani. E rendszerek szerepe physiologiás körülmények között még nem látszik teljesen tisztázottnak. Azonban például a keringő plasmavolumen csökkenése (pangás a vena cava inferior területén, májcirrhosis, nephrosis, cardialis decompensatio, haemorrhagia) valószínűleg a perfusiós nyomás esése révén stimulálja a juxtaglomerularis apparátusban a renin-secretióját. A renin a plasmában levő angiotensin praecursorból angiotensint szabadít fel. Az angiotensin egyrészt az érpálya tónusának szabályozásával hozzájárul ahhoz, hogy a vérvolumen csökkenése ellenére az arteriás nyomás normális szinten maradjon,

másrészt az aldosteron secretio fokozása révén natriumretentiót okoz, így megnöveli az extracellularis folyadékvolument és ezzel elősegíti a keringő plasma térfogatának helyreállítását.

A keringésbe jutó nagy mennyiségű angiotensin erősen emeli az arteriás nyomást. Ilyen értelemben a fokozott angiotensinase produkció ellenregulációnak tekinthető, melyet a plasma angiotensin koncentrációjának emelkedése indít meg. Ez az ellenreguláció valószínűleg csak nagy endogen angiotensin túlprodukció, illetve exogen bevitel esetén lép működésbe. Emellett szól az, hogy a tachyphylaxia kifejlődéséhez igen nagy adag angiotensinre van szükség. (Kísérleteinkben pl. másfél, két óra alatt átlag 570 μg/kg.) Ilyen nagy mennyiségű angiotensin endogen keletkezése sincs teljesen kizárva, pl. secundaer hyperaldosteronismusban. Kutyában ugyan már subpressor angiotensin adagok infusiója is fokozta az aldosteron produkciót, de közel sem olyan mértékben, mint az secundaer hyperaldosteronismusban észlelhető [26]. A birka izolált mellékveséjének perfusiójával viszont azt találták, hogy az a minimális plasma angiotensin koncentráció, mely már éppen fokozni képes az aldosteron produkciót (0,25 μg/liter), mind emberben, mind birkában kifejezetten emeli a vérnyomást [9]. Mindenesetre úgy látszik, hogy az angiotensin vérnyomásemelő és aldosteron produkciót fokozó hatása egymástól független [25], tehát olyan szervezetben is, mely az angiotensin vérnyomásemelő hatásával szemben valamely okból érzéketlen, az anyag az aldosteron secretióját még fokozhatja.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kutyában, experimentalis ischaemiás shockban csökkent az angiotensin iránti érzékenység, és fokozódik a vérplasma angiotensint bontó aktivitása. Fokozott angiotensinase aktivitást lehetett kimutatni olyan állatokban is, melyekben nagy adag angiotensin infusiója következtében angiotensin tachyphylaxia fejlődött ki. Valószínűnek látszik, hogy mindazon esetekben, mikor a plasma angiotensin koncentrációja akár fokozott endogen képzést, akár exogen bevitel következtében megnövekedik, ez stimulálja a bontó enzym képződését.

Az angiotensin-angiotensinase rendszernek a renin-angiotensin-aldosteron rendszer mellett fontos szerepe lehet a keringés homeostasisának fenntartásában.

IRODALOM

1. *Hickler, R. B. D. P. Lauler* és *G. W. Thorn:* J. Clin. Invest. **42,** 635 (1963).
2. *Page, I. H.* és *O. M. Helmer:* J. exper. Med. **71,** 495 (1940).
3. *Gross, F.* és *K. D. Bock:* Circulation **25,** 193 (1962).
4. *Szabó Gy.*, és *Magyar Zs.:* Közlés alatt.
5. *Szabó Gy.*. és *Magyar Zs.:* Magyar Sebészszet, **16,** 247 (1963).
6. *Szabó Gy.:* Magyar Sebészet, **16,** 253 (1963).
7. *Carpenter, C. C., J. Davis* és *C. R. Ayers:* J. Clin. Invest. **40,** 2026 (1961),
8. *Genest, J. P. Biron E., Koiw, W., Nowaczynski, R. Boucher* and *M. Chrétien:* Ann. inter Med. **55,** 12, (191).
9. *Blair-West, J. R., P. P. Coghlen, D. A. Denton, J. R. Goding, J. A. Munro, R. E. Peterson* és *M. Wintour:* J. Clin. Invest. **41,** 1606 (1962).

10. *Kaplan, N. M.* és *F. C. Bartter:* J. Clin. Invest. **41,** 715 (1962).
11. *Bartter, F. C., E. G. Biglieri, P. Pronove* és *C. S. Delea:* Effect of changes in intravascular volume on aldosterone secretion in man. In A. F. Muller and C. M. O'Connor (Eds): An international symposium on aldosternone. Boston, Little, Brown and Co., 1958. p. 100.
12. *Mulrow, P. J., W. F. Ganong:* J. Clin. Invest. **40,** 579 (1961).
13. *Fine, D., L. E. Meiselas* és *T. Auerbach:* Clin. Res. Proc. **4,** 126 (1956).
14. *Davis, J. O., M. M. Pechet, W. C. Ball, Jr.* és *M. J. Geoodkind:* J. Clin. **36.** 689, 1957.
15. *Yankopoulos, N. A., J. O. Davis, B. Kliman* és *R. E. Paterson:* J. Clin. Invest **38,** 1278 (1959).
16. *Deming, G. B., J. A. Luetscher, Jr.:* Proc. Soc. exper. Biol. Med. **73,** 171 (1950)-
17. *Wolff, H. P., K. R. Koczorek* és *E. Buchborn:* Lancet II., 63 (1957).
18. *McCall, M. F.* és *B. Singer:* J. Clin. Endocrinol. **13,** 1157. (1957).
19. *Chart, J. J.* és *Shipley E. S.:* J. Clin. Invest. **32,** 560 (1953).
20. *Dyrenfurth, I., C. H. Stacey* és *E. H. Venning:* Fed. Froc. **15,** 245 (1956).
21. *Mulrow, P. J.* és *W. F. Ganong:* Circulation **25,** 213 (1962).
22. *Higgins, J. T., J. O. Davis* és *J. Urquhart:* Physiologist. **5,** 157 (1962).
23. *Davis, J. O., P. M. Hartcroft, E. O. Titus, C. C. J. Carpenter, C. R. Ayers* és *H. E. Spiegel:* J. Clin. Invest. **41,** 378 (1962).
24. *Laragh, J. H.:* Circulation. **25,** 1015 (1962).
25. *Johnston, C. I.* és *A. D. Jose:* J. Clin. Invest. **42,** 1411 (1963).
26. *Urquhart, J., J. O. Davis* és *J. T. Higgins:* Physiologist. **5,** 224 (1962).

A Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézete
és a Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézete

EEG GÖRBÉK ÉRTÉKELÉSE FOURIER-ANALÍZISSEL

HAJTMAN BÉLA és DÉSI ILLÉS

Közlésre érkezett: 1964. I. 29.

I. Bevezetés

Az EEG görbék matematikai kiértékelésének sokféle módja ismeretes [1, 9]. Ennek oka részben a kutatók különböző kérdésfeltevésében rejlik, részben azonban abban, hogy még nem alakult ki olyan egységes, nem túl bonyolult módszer, amely egyértelműen meghatározná, kvantitative is, a görbe paramétereit.

A Fourier-analízist elsőként *Dietsch* [3] alkalmazta EEG görbék vizsgálatánál. Eljárása a fáradságos számítási munka miatt sem honosodott meg, de eredményei sem nyújtottak elegendő felvilágosítást. Ugyanis egyetlen, önkényesen kiválasztott alfa hullámot vizsgált, és ennek a felharmonikusait kereste. Így a szubjektív tényező, melynek kiiktatása lenne a matematikai módszer egyik fő célja, az analizált hullám önkényes kiválasztása miatt, továbbra is nagy szerepet játszott. Nem jártak több eredménnyel a hasonló elven, a Fourier-analízisen alapuló későbbi dolgozatok sem [4, 5, 6, 7].

Az utóbbi időben az elektronikus frekvencia-analizátorok elterjedése kiszorított úgyszólván minden más frekvenciavizsgáló módszert. Pedig a modern műszerek a különféle matematikai eljárások (pl. Fourier-analízis) végrehajtását is jobbá és pontosabbá tehetik.

Ennek az elvnek a szem előtt tartásával ismertetjük alábbi eljárásunkat, amelyet különféle állatkísérletek értékelésénél alkalmaztunk először.

Módszerünk előnyei közé tartozik az is, hogy nem feltétlenül igényl költséges berendezések (pl. elektronikus számológépek) igénybevételét, és így a hazai, szerényebb anyagi feltételekkel dolgozó kutatók számára is hozzáférhető.

A módszer ebben a formájában matematikailag egzakt, minden szubjektív tényezőt kiküszöböl, és kvantitatív adatok nyerhetők a görbe jellemzésére.

Tudomásunk szerint a Fourier-analízist ebben a formában még nem alkalmazták EEG-görbék kiértékelésére.

II. A módszer rövid jellemzése

A matematikából jól ismert [8], hogy minden (egészen általános, számunkra érdektelen feltételeknek eleget tevő) görbe előállítható különböző frekvenciájú és amplitúdójú sinusfüggvények összegeként. Ez úgy is felfogható, hogy a szabálytalan görbék szabályos hullámok keverékével egyenlők. Kézenfekvő ez a szemléletmód az EEG görbék esetében, melyek fiziológiailag is több különböző frekvenciájú (többé-kevésbé szabályos) tevékenység keverékének tekinthetők és szemre is hullám alakú görbéhez hasonlítanak.

A függvények (görbék) sinus-, illetőleg cosinushullámokra felbontott alakját nevezik a *függvény Fourier-sorának*, magát a felbontást *Fourier-analízisnek*, vagy más néven mivel szabályos (harmonikus) összetevőkre bontja fel a görbét, harmonikus analízisnek. Az EEG görbék vizsgálatára vonatkoztatva: a Fourier-módszer azt jelenti, hogy Fourier-analízisnek vetjük alá a görbét, igyekszünk meghatározni a Fourier-sorát. Mivel pedig ez annyit jelent, hogy megállapítjuk: milyen frekvenciájú összetevőkből áll a görbe és melyikük milyen mértékben (mekkora amplitúdóval) szerepel, a Fourier-módszer segítségével olyan frekvenciaanalízist végzünk az EEG görbén, mely nem csupán *általános* kvantitatív meghatározást ad annak frekvenciájára, hanem felvilágosítást nyújt arról is, hogy milyen *különböző* frekvenciájú összetevők eredményeként áll elő az a görbe, amit észlelünk.

Mivel ezt mindig egy szakaszon vizsgáljuk, fel kell tennünk, hogy a frekvencia vagy pontosabban: az összetevő frekvenciák a szakaszon belül változatlanok. (Később látni fogjuk, hogy ez a feltétel nem ennyire szigorú: kisebb frekvenciaváltozások a végeredményt nem vagy csak alig érintik.)

Az elmondottakból következik, hogy a módszer sokkal inkább alkalmas hosszú időn át észlelhető sajátosságok analízisére, mint rövid reakció kimutatására. Rövidebb ideig tartó hatások elemzésére csak akkor használhatjuk, ha a hatás legalább 1—2 másodpercig tart. (Bizonyos ingerekre adott egyetlen rövid válaszjelzés megkeresésére és kvantitatív jellemzésére tehát egyáltalán nem alkalmas.) Minden olyan kezelésnél vagy betegségnél alkalmazható azonban, ahol tartós elváltozás van vagy ilyenre számítunk. És alkalmas természetesen a fiziológiás állapot kvantitatív jellemzésére, a különféle területek normál működése közti egyezések, illetve különbségek elemzésére. Időbeli összefüggések megállapítására sem használhatjuk eredményesen. Ha szabad ezt a kifejezést használnunk: a Fourier-módszer az EEG görbék kiértékelésének *statikus* módja.

A görbe Fourier-sorának előállítása a módszernek pusztán az elvi alapja. A gyakorlati feladat, a módszer praktikus alapja a sor együtthatóinak, más szóval a különböző összetevő frekvenciák amplitúdóinak meghatározása. Ez többféle módon történhet, — a módszer matematikai tárgyalása után még visszatérünk erre a kérdésre.

III. A módszer matematikai alapjai

Az alábbiakban — a levezetések lehetőség szerinti elkerülésével — igyekszünk mindazt a matematikai ismeretanyagot röviden felsorakoztatni, amire a módszer lényegének megértéséhez szükség lesz.

Ha a T szerint periodikus (azaz T hosszúságú szakaszonként szabályosan ismétlődő) $g(x)$ függvény minden x pontban csak egy értéket vesz fel és görbével ábrázolható (egyébként tetszőleges),* akkor előállítható a következő végtelen összeg alakjában:

$$\begin{aligned} g(x) = A_0 &+ A_1 \cos \frac{2\pi}{T} x + B_1 \sin \frac{2\pi}{T} x + \\ &+ A_2 \cos 2 \frac{2\pi}{T} x + B_2 \sin 2 \frac{2\pi}{T} x + \\ &+ A_3 \cos 3 \frac{2\pi}{T} x + B_3 \sin 3 \frac{2\pi}{T} x + \\ &+ \cdots + \\ &+ A_n \cos n \frac{2\pi}{T} x + B_n \sin n \frac{2\pi}{T} x + \cdots \end{aligned} \tag{1}$$

(A $\frac{2\pi}{T}$ tényezőre csak azért van szükség, hogy az egyébként 2π szerint periodikus szögfüggvényeket a $g(x)$ függvény T periódusával összehangolja.)

Az (1) „összeg" végtelen sok tagból áll. De éppen, mivel teljesülnek a $g(x)$ függvénnyel kapcsolatban felsorolt feltételek, ez a végtelen összeg egyre kisebbedő tagokból fog állni, az A_n és B_n együtthatók egyre közelebb lesznek a 0-hoz, amint az n nő, — a végtelen összeg tehát végessel pótolható, ha megelégszünk bizonyos pontossággal. A Fourier-sorokra vonatkozó tételek éppen azt fejezik ki, hogy akármekkora pontosságot követelünk is meg, egy bizonyos tagnál mindenképpen abbahagyhatjuk az összeg felírását, mert ami még hátra van, nem fogja befolyásolni az összeget. Ezen túlmenően az is igaz, hogy az A_n, B_n együtthatók elég gyorsan közelednek 0 felé, tehát (akkora pontossággal, amilyen a gyakorlatban egyáltalán szóbajöhet) meglehetősen kevés tagot kell figyelembe vennünk. Nézzük, most már tagonként, az (1) Fourier-sort!

* Matematikai szempontból ezek a feltételek nem egészen pontosak, de mindenesetre elegendők.

Az A_0 együtthatóval — mely egyébként a $g(x)$ függvény integráljával, tehát a függvény görbéje által bezárt területtel arányos — nem foglalkozunk. Ezt úgy juttatjuk kifejezésre, hogy az

$$f(x) = g(x) - A_0 \tag{2}$$

függvényt vizsgáljuk a továbbiakban.

A $\sin \frac{2\pi}{T} x$ és a $\cos \frac{2\pi}{T} x$ függvények egy teljes hullámot írnak le a T hosszúságú periódusban, a $\sin 2 \frac{2\pi}{T} x$ és a $\cos 2 \frac{2\pi}{T} x$ függvények kettőt, és így tovább, — tehát két olyan tag szerepel a Fourier-sorban, melyek az 1-es frekvenciát,* kettő, melyek a 2-est képviselik — minden egész számmal kifejezhető frekvenciát két tag képvisel.

További formai egyszerűsödésre vezet, ha az azonos frekvenciákhoz tartozó tagokat összevonjuk. A közismert

$$\sin (\alpha + \beta) = \sin \alpha \cos \beta + \cos \alpha \sin \beta$$

összefüggés alapján $\alpha = n \frac{2\pi}{T} x$ és $\beta = \varphi_n$ helyettesítéssel adódik, hogy

$$A_n \cos n \frac{2\pi}{T} x + B_n \sin n \frac{2\pi}{T} x = \sqrt{A_n^2 + B_n^2} \sin \left(n \frac{2\pi}{T} x + \varphi_n \right) \tag{3}$$

ahol $\operatorname{tg} \varphi_n = \frac{A_n}{B_n}$

Vezessük be a következő jelölést:

$$a_n = \sqrt{A_n^2 + B_n^2} \tag{4}$$

akkor (2), (3) és (4) alapján az (1) Fourier-sor így írható:

$$f(x) = a_1 \sin \left(\frac{2\pi}{T} x + \varphi_1 \right) + a_2 \sin \left(2 \frac{2\pi}{T} x + \varphi_2 \right) +$$

$$+ a_3 \sin \left(3 \frac{2\pi}{T} x + \varphi_3 \right) + \cdots + a_n \sin \left(n \frac{2\pi}{T} x + \varphi_n \right) + \cdots \tag{5}$$

* Frekvencián a továbbiakban mindenütt nem a másodpercenkénti, hanem a T periódusra vonatkozó hullámszámot értjük.

Mint látjuk, itt már minden frekvenciát csak egyetlen tag képviseli. A φ_n számok az ún. fáziseltolódások: a görbe különböző frekvenciájú összetevői más és más fázisban „lépnek be", vagyis periódusuk kezdőpontja általában nem azonos az $f(x)$ függvény periódusának kezdőpontjával. De ez természetes is: a periódus kezdőpontja tőlünk függő tényező, a periodikus függvényben akárhol kiválaszthattuk a T hosszúságú szakaszt, ez nem befolyásolhatja a függvény Fourier-felbontását.

Minket azonban a φ_n fáziseltolódások nem érdekelnek. A frekvenciák vizsgálata szempontjából közömbös, hogy pontosan hogyan keveredtek azok, hogy az $f(x)$ görbét szolgáltassák; csak az a lényeg, hogy melyik frekvencia szerepel az előállításban és milyen mértékben. Meghatározandók tehát az a_n együtthatók! Közvetlenül az a_n-ek meghatározására nem célszerű törekedni; az A_n és B_n együtthatókat viszonylag könnyebb meghatározni. Ezek képlete

$$A_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(x) \cos n \frac{2\pi}{T} x \, dx,$$

illetve

$$B_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(x) \sin n \frac{2\pi}{T} x \, dx. \tag{6}$$

(A képletekben írhattuk volna $f(x)$ helyett az eredeti $g(x)$-et is; az együtthatók értékén az nem változtat.)

Az integrálás a függvény egy teljes periódusára végzendő el; úgy írtuk fel, hogy a 0 pontból kiindulva, de természetesen akárhonnan kezdhettük volna, a periodicitás miatt. Az integrál, mint közismert, a „görbe alatti", a görbe és az x-tengely közé eső előjeles területet jelenti. Az A_n és B_n együtthatók így lehetnek negatívok is (ha a görbe, jelen esetben már a függvény és egy szögfüggvény szorzatából előálló új függvény görbéje, nagyobb területet zár be az x-tengely alatt, mint fölötte), a (4) képlet alapján kiszámított a_n együttható azonban mindig pozitív. Mivel (4)-ben A_n-nek és B_n-nek csak a négyzete szerepel, ezek előjelével sem kell törődnünk.

Végső soron minket úgyis csak az a_n együtthatók érdekelnek. Ezek határozzák meg, hogy a megfelelő frekvenciájú sinushullámok mekkora amplitúdóval szerepelnek a függvény előállításában. A sinusfüggvény amplitúdója 1, az (5) előállításban tehát minden sinushullám akkora amplitúdóval szerepel, amekkora a hozzátartozó együttható. Azok a frekvenciák határozzák meg elsősorban a függvény alakját, melyek nagy együtthatóval szerepelnek. De csak az egymáshoz viszonyított nagyság számít! Ha ugyanis valamennyi együtthatót ugyanazzal a számmal szorozzuk, ez — mint a (6) képletekből leolvasható — az $f(x)$ függvény megszorzásának felel meg. És viszont: ha megszorozzuk az $f(x)$ függvényt valamilyen számmal (vagyis megváltoztatjuk az eredeti

görbe „amplitúdóját"!), a függvény Fourier-sorának valamennyi együtthatója ugyanazzal a számmal szorzódik. A frekvenciaviszonyokon ez mitsem változtat; a frekvencia-analízis (vagyis a Fourier-sor) tehát — bizonyos értelemben — független az analizált görbe „amplitúdójától".

Mielőtt az eddig elméletileg ismertetetteknek az EEG görbékre történő alkalmazására rátérnénk, nézzünk néhány speciális esetet, amelyekre a későbbiekben szükség lesz.

1. Legyen $f(x)$ tiszta sinusos jellegű függvény, k frekvenciával:

$$f(x) = c \sin k \frac{2\pi}{T} x .$$

Milyen alakú ennek a Fourier-sora?

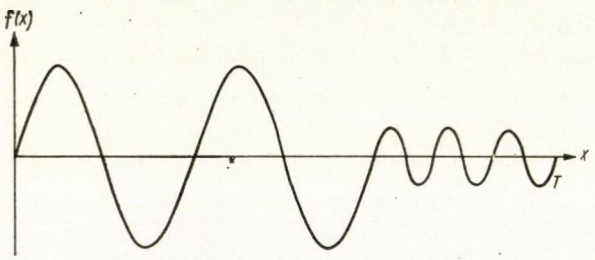
A (6) együtthatókat meghatározva nyerjük, hogy valamennyi A_n és B_n zérussal egyenlő, B_k kivételével. Viszont $B_k = c$. A Fourier-sor tehát egyetlen tagra redukálódik. (Hasonló módon látható be, hogy a cosinus-függvény Fourier-sora is egyetlen tagból áll.)

2. Legyen $f(x)$ megint tiszta sinusos függvény, de frekvenciája ne legyen egész szám:

$$f(x) = c \sin (k + \delta) \frac{2\pi}{T} x,$$

ahol $0 < \delta < 1$. A Fourier-sor előállítása ebben az esetben lényegesen bonyolultabb, nem is részletezzük. Eredményül olyan sort kapunk, melyben egyik A_n és egyik B_n sem lesz 0. A legnagyobb együtthatókat a tényleges frekvenciához, $(k + \delta)$-hoz legközelebb eső számoknál kapjuk (tehát vagy a k-adik, vagy a $(k + 1)$-edik együttható a legnagyobb) — innen távolodva az együtthatók fokozatosan kisebbednek.

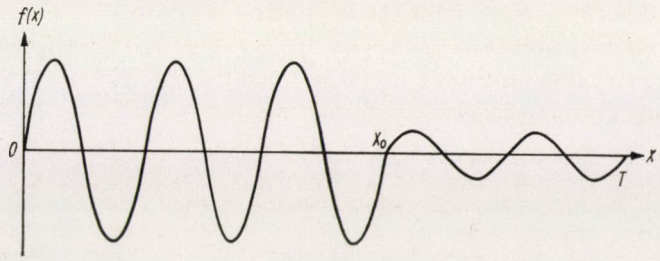
3. Legyen $f(x)$ olyan függvény, mely sinusos szakaszokból áll. Álljon egyszerűség kedvéért két szakaszból (1. ábra). A két szakaszt alkotó sinusfüggvények amplitúdója lehet persze egyforma is, csak az a lényeg, hogy frekvenciájuk különbözzék.



1. ábra

A Fourier-együtthatók kiszámításánál szereplő (6) integrálokat külön-külön számítjuk ki a két szakaszra. Azt találjuk, hogy az A_n, B_n együtthatók között esetleg lesznek ugyan zérussal egyenlők, de a legtöbbjük nem az. Mégis, a legnagyobbak azok az együtthatók lesznek, melyek az $f(x)$ függvényt alkotó sinusfüggvények frekvenciáinak megfelelnek. (Ha valamelyik összetevő nagyon rövid szakaszon lép csak fel, akkor ez a szabály sem érvényes.) Mindenesetre, az összes együttható kisebb lesz, mint az $f(x)$-ben szereplő amplitúdó — és az is igaz, hogy az eredeti frekvenciától távoleső frekvenciák együtthatói elhanyagolhatóan kicsik lesznek.

4. Legyen $f(x)$ olyan függvény, mely végig a periódusban ugyanazzal a sinusos frekvenciával fut, de amplitúdója közben megváltozik. (2. ábra) Ha az első rész ampútúdója c, a másodiké d, két részre bontva a (6) integrálokat azt kapjuk, hogy két függvény Fourier-együtthatóit kell meghatároznunk: egy d amplitúdójú sinusfüggvényét (ez, mint 1. alatt láttuk, egyetlen tagból áll), és egy $(c - d)$ amplitúdójú, vele azonos frekvenciájú sinus-függvényét, mely azonban csak a periódus egy bizonyos pontjáig (tehát az x_0 pontig) fut, onnan kezdve zérussal egyenlő. A második rész együtthatóira vonatkozóan mindaz teljesül, amit az előző pontban mondottunk.



2. ábra

IV. Az elmélet alkalmazása az EEG görbékre

Nézzük mármost, hogyan lehet az elmondottakat az EEG-görbékre alkalmazni.

A $g(x)$ függvénnyel kapcsolatos állítások mind teljesülnek EEG görbe esetén is, — kivéve a periodicitást. Mivel azonban vizsgálati módszerünkkel a görbének egyszerre csak egy meghatározott — jelölésünk szerint T hosszúságú — szakaszát analizálhatjuk, tekinthetjük a kiválasztott szakaszt úgy, mint egy periódust. Ha a görbe periodikus lenne, az itt meghatározott Fourier-együtthatók az egész görbére érvényesek lennének. A szabálytalan EEG görbe esetében ennyit nem várhatunk, de annyi mindenesetre igaz, hogy ha jól választottuk meg az analizált szakaszt, az hosszabb időtartamot reprezentál oly módon, hogy a környezetében más szakaszt választva analízis céljára, nagyjából ugyanazokat a Fourier-együtthatókat kapjuk. Ha ugyanis nincs lényeges változás a frekvenciában, pontosabban a frekvencia-összetevőkben, akkor a görbe, ha nem is *szabályosan*, pontról pontra, de *lényegében* megismétlődik szakaszonként.

A $g(x)$ függvény helyett a (2) alapján meghatározott $f(x)$ függvényt vizsgáltuk. Ez lényegében csak azt jelentette, hogy a legelső, harmonikus tényezőt nem tartalmazó tagot figyelmen kívül hagytuk. Mivel ez a tag állandó, a frekvencia szempontjából nyilván közömbös. Ezen túlmenően azonban az is teljesül, hogy az EEG görbék általában olyanok, hogy az említett tag valóban zérus. A kitérések ugyanis az izoelektromos vonaltól mindkét irányban egyformán valószínűek, tehát a görbe által a két oldalon bezárt területek is egyformák, illetőleg hosszú távon kiegyenlítődnek. De ha nem így lenne is, a tengely párhuzamos elcsúsztatásával mindig el lehet érni, hogy ilyen függvényünk legyen.

Az együtthatók kiszámítása ezek után már csak technikai kérdés. Kézenfekvő mód a görbe függvénytáblázattal való helyettesítése, számítási célokra alkalmas módon. Ez annyit jelent, hogy a görbe ordinátáit kell — minél több pontban — lemérnünk. (Ha nem oszcilloszkópról fényképezett, hanem a

műszer írószerkezetével regisztrált görbét kell analizálnunk, célszerű azt előbb — fényképpel vagy vetítési eljárással — felnagyítani.) Ezek után már az ismert numerikus integrálási módok valamelyikét lehet alkalmazni, a (6) képletekben adott integrálok kiszámítására.

Fel kell itt hívnunk a figyelmet valamire. A kézikönyvek harmonikus analízis címszó alatt közölnek egy eljárást, mely a legkisebb négyzetek módszerével dolgozik. Ez *nem* a Fourier-együtthatókat szolgáltatja, hanem egy trigonometrikus interpolációs polinom együtthatóit. Az alacsonyabb frekvenciáknál nincs lényeges eltérés, de ha sok együtthatót akarunk meghatározni és nem mérünk le a meghatározandó együtthatók számánál sokkal több pontot a görbén, akkor az így számított értékek magasabb frekvenciáknál már jelentősen eltérhetnek a Fourier-együtthatóktól.

Az integrálást nemcsak numerikusan lehet elvégezni, hanem műszerrel, ún. planiméterrel is. Igaz, hogy nincsenek meg a különböző szorzatfüggvények görbéi, amelyeket (6) szerint integrálnunk kellene, de van olyan planiméter (harmonikus analizátor a neve), amelyik ezt a beszorzást automatikusan elvégzi és a szorzatgörbe integrálját szolgáltatja — vagyis lényegében magukat a Fourier-együtthatókat.

Azok a vizsgálatok, melyekre ebben a dolgozatban támaszkodunk, ilyen harmonikus analizátorral készültek. Ez a műszer 33 együttható meghatározására volt alkalmas. Számítással csak akkor határozható meg ilyen sok vagy ennél több együttható, ha elektronikus számológép áll a kutató rendelkezésére. Folyamatban van ilyen számítási program kidolgozása is Ural II. típusú számológépre.

Az együtthatók meghatározásával kapcsolatban felmerül még egy probléma: hányat kell kiszámítanunk. Tekintsünk most el attól a szemponttól, hogy a technikai adottságok korlátot szabnak a túlságosan sok együttható meghatározása elé. (A fentebb említett analizátorral nyerhető 33 együttható előállítása is igen fáradságos feladat már, arról nem is beszélve, hogy ez — mint a mi eljárásunk esetén is — másodpercenkénti frekvenciában esetleg kevesebbet jelent.) Elektronikus számológép használata esetén ilyen korlátozás gyakorlatilag úgysem jön szóba.

Egyértelmű választ adni arra a kérdésre, hogy hány együtthatót határozzunk meg, természetesen nem lehet. Matematikailag a Fourier-sorral való közelítés minél nagyobb pontossága, fiziológiailag a lehető legszélesebb frekvenciatartományban való minél több információ nyerése, a meghatározandó együtthatók számának növelését teszi kívánatossá. De többféle szempont szól az együtthatók számának limitálása mellett is. Fiziológiailag az, hogy — hacsak nem az egészen magas, alig ismert frekvenciatartományokat vizsgáljuk — minden lényeges információt megkapunk, ha a γ-tartomány alsó határával bezárólag ismerjük a frekvencia-összetevőket. (Sokszor még ennyire sincs szükség.) Matematikai szempontból az szól a túl sok együttható ellen, hogy a nagyobb frekvenciáknál rohamosan kisebbedő együtthatók közül még a nagyobbak is elhanyagolhatók lesznek az alacsony tartományok nagy együtthatói mellett. De talán a legfontosabb szempont az, hogy a görbe, akármilyen módszerrel rögzítettük is, csak bizonyos mértékig pontos, és maga az együtthatómeghatározás is valamekkora hibával történik. Bizonyos frekvencián túl már valamennyi együttható a hibahatáron belül lesz; ezeket nem érdemes meghatározni.

Mindeddig semmilyen számszerű megkötést nem említettünk. Nyilván, ez esetenként más és más lehet. Az oszcilloszkópról fényképezett görbén például, különösen ha a váltóáram zavaró hatását sikerült teljesen kiküszöbölnünk, olyan magas frekvenciatartományokat is mérhetünk, ahol már a fiziológiai ésszerűség fogja csak megszabni a határt. Ugyanígy a mágneses rögzítésű felvételeknél. Viszont a (még mindig legelterjedtebb) papírszalagos, írószerkezettel ellátott készülékeken készült felvételeknél már nyugodtan mondhatjuk, hogy 50—60/sec frekvencia a legfelső határ, ameddig érdemes elmenni az analízissel. Idáig is csak matematikai megfontolásokból*. Hiszen gondoljuk csak el: még a gyors, 6 cm/sec sebességű papírfuttatás

* Mint az előző fejezetben láttuk, a nem kerekszámú (2. pont) vagy nem a teljes perióduson végigfutó (3. pont) frekvenciákat az egész környezetük képviseli. Ahol tehát vannak magas frekvenciájú összetevők, ott ezek az egészen magas, nagy frekvenciájú tagok sem lesznek elhanyagolhatók, — még ha a görbén valódi alakjukban nem is jelennek meg.

esetén is egymásbafolynának a 60/sec-os görbe vonalai, hiszen a fel- és leszálló ágak 1/2 mm-enként követnék egymást — a görbét leíró vonal vastagsága pedig közel 1/2 mm.

Végeredményképpen nem tudtunk fix határt mondani arra nézve, hogy másodpercenkénti hány frekvenciáig kell elvégeznünk az analízist. Elektronikus számológépen nyilván készíthető olyan program, mely azt is meg tudja határozni, hogy meddig „érdemes" elmenni, honnantól kezdve esnek az együtthatók mind belül a hibahatáron. De nem is olyan lényeges szempont ez. A fontos csak az, hogy valamennyi egymással összehasonlításra kerülő görbénél ugyanannyi együtthatót határozzunk meg.

Mielőtt az együtthatók birtokában végezhető kvantitatív analízis különböző lehetőségeinek ismertetésére rátérnék, fel kell hívnunk a figyelmet egy fontos körülményre, mely a Fourier-analízis elméletének ismerői számára nyilvánvaló, de talán nem felesleges itt külön is kiemelni. Ez a következő: a Fourier-analízis *matematikailag* bontja fel különböző frekvenciákra a görbét, és nem a — hipotetikus és talán nem is szabályos ritmusú — fiziológiai tevékenységet választja szét. Más kérdés, hogy véleményünk szerint a tisztán matematikai, elméleti úton nyert felbontás bőséges fiziológiai tartalommal tölthető meg. De erre még visszatérünk.

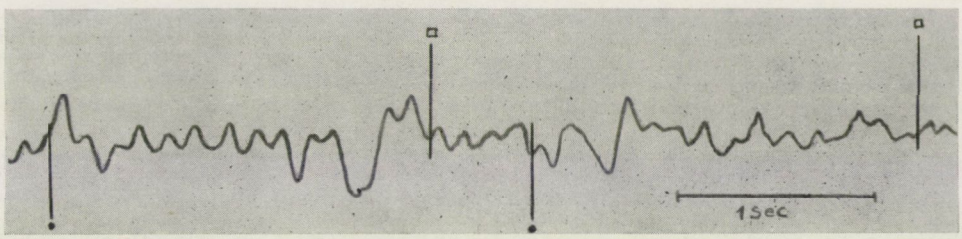
V. Az analizált görbék értékelése

A tulajdonképpeni értékelés csak azután kezdődik, hogy megvannak az együtthatók. Ez három fő lépésben történhet: *a)* frekvenciaspektrum felvétele; *b)* sávfrekvenciák meghatározása; *c)* frekvenciaátlag kiszámítása. Nézzük ezeket sorjában.

a) *Frekvenciaspektrum*

A spektrum legegyszerűbben grafikonnal adható meg: a vízszintes tengelyre felmérjük a frekvenciákat, a függőlegesre az amplitúdókat (tehát az a_n együtthatókat). Az egységválasztás közömbös: csak az amplitúdók egymáshoz való viszonya érdekel. A kapott pontokat aztán vonallal összekötjük vagy egész intervallumra kiszélesítve, mint oszlopokat ábrázoljuk.

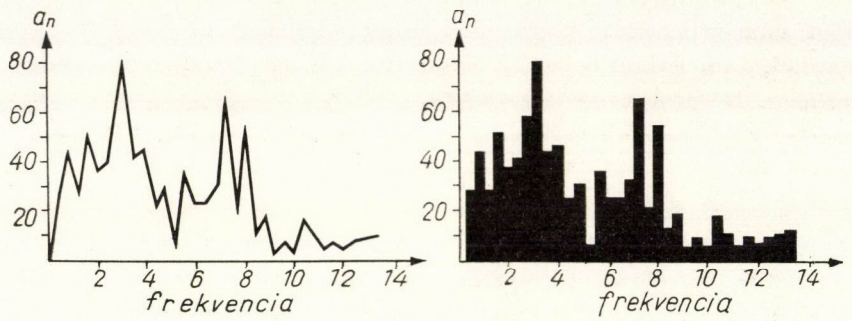
Nézzük meg egy konkrét példán, hogyan néz ki egy ilyen spektrum. Az alábbi példák a következő EEG görbére vonatkoznak (3. ábra). (Patkányról készült felvétel.)



3. ábra

A • jellel megjelölt szakasz (ezentúl mint *u* görbéről beszélünk róla) frekvenciaspektruma a kétféle ábrázolási módon a következő (4. ábra). (A frekvenciák itt már nem a *T* szakaszra vonatkozó, hanem másodpercenkénti frekvenciákat jelentenek.) Mint az ábrákról leolvasható, csak nagyon alacsony frekvenciákig határoztuk meg az együtthatókat. Ennek oka az, hogy a műszer — harmonikus analizátor — csak 33 együtthatót tud szolgáltatni — és ezt 2,5 sec-ra vonatkoztattuk. Az analízis céljára ugyanis ekkora szakaszt választottunk ki, különböző megfontolások alapján.

Felvehetünk azonban egy másfajta frekvenciaspektrumot is: az egyes frekvenciákhoz nem az amplitúdókat, hanem azok négyzetét kell akkor felmérnünk. (Az irodalomban egyes helyeken — pl. *Davenport* és *Root* [2] könyvében — ezt hívják frekvenciaspektrumnak.) Fizikai tartalmát tekintve, az



4. ábra

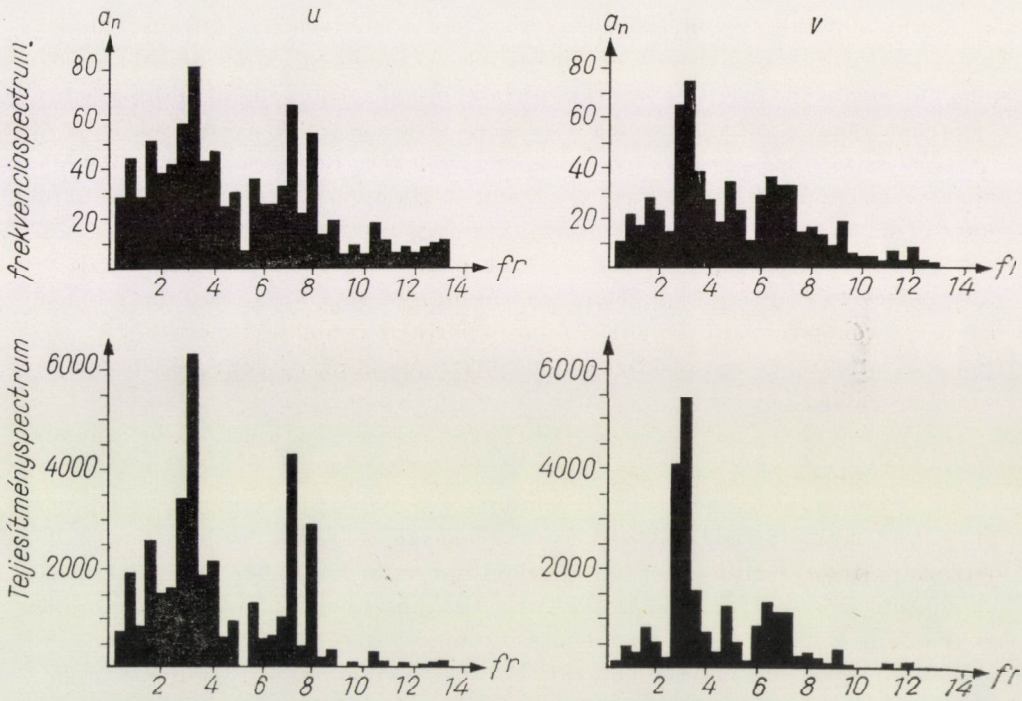
amplitúdó-négyzetek az áram teljesítményével arányosak; ezért ezt az utóbbit *teljesítményspektrumnak* fogjuk nevezni. (Az amplitúdók az áram erősségével arányosak.) Nézzük, mi a különbség a kettő között.

A teljesítményspektrumon sokkal jobban kiugranak a nagyobb értékek, mint a frekvenciaspektrumon. Éppen ezért, ha a frekvenciák valódi „eloszlását" kívánjuk vizsgálni, a frekvenciaspektrumot rajzoljuk meg, de ha arra vagyunk kíváncsiak, mely frekvenciatartományok szerepelnek döntően a görbében és melyek elhanyagolhatók, akkor a teljesítményspektrumot célszerűbb fölvenni.

A frekvenciaspektrum stabilabb valami. Alább megpróbáljuk ezt a nem teljesen precíz fogalmat érzékeltetni. Láttuk az előzőkben (II. fejezet 2. pont), hogy ha egy közbülső frekvenciával szerepel valamelyik hullám, annak együtthatói megoszlanak a spektrumban. Mármost, ha egy frekvenciára pontosan rátalálunk, annak kiugrik az együtthatója, négyzetesen még inkább. Mivel azonban kis ingadozások lehetnek a frekvenciában, előfordulhat, hogy néhány cm-rel odébb jelölve ki az analizálandó szakaszt az egyébként lényegében egyenletes görbén, nem kerek frekvenciával szerepel ez a hullám, hanem két frekvencia közti értékkel. A megosztott együttható hasonló kiugrást mutat a frekvenciaspektrum is, mint a kerek, de a teljesítményspektrumok meglehetősen eltérnek. Ennek illusztrálására közöljük a fenti görbe egy másik (□ jellel jelölt) szakaszának spektrumait. (A továbbiakban: *v* görbe.) Összehasonlítás céljából az első szakasznak nemcsak a teljesítményspektrumát, hanem még egyszer a frekvenciaspektrumát is mellé tesszük (5. ábra).

Egy tisztán elméleti szempont szól még a teljesítményspektrum mellett. Ezen az alapon mérve fel az „amplitúdó-eloszlást", az eloszlásfüggvény Fourier-transzformáltja nem más, mint a közismert — és az EEG görbék matematikai analízisében világszerte alkalmazott — autokorrelációs függvény!

A magunk részéről mindamellett nem a teljesítmény-, hanem a frekvenciaspektrum mellett foglalunk állást. Ennek is célszerűbb azonban egy kissé módosított változatát használni: nem magukat az amplitúdókat, hanem az



5. ábra

„egymáshoz viszonyított" amplitúdókat mérjük fel ordinátaként. (Ez rendszerint úgy jut kifejezésre, hogy az egyes együtthatókat a meghatározott összes együttható összegének százalékában fejezzük ki.)

b) *Sávfrekvenciák*

Görbénként 33 (más esetekben esetleg még több) „adat" számontartása, más görbe ugyanannyi adatával való összehasonlítása alig megoldható feladat. Ez a szempont vezetett az adatok számának csökkentésére. Ugyanakkor azonban úgy akartunk eljárni, hogy két másik zavaró körülményt is kiküszöböljünk egyúttal, melyekről eddig még nem esett szó.

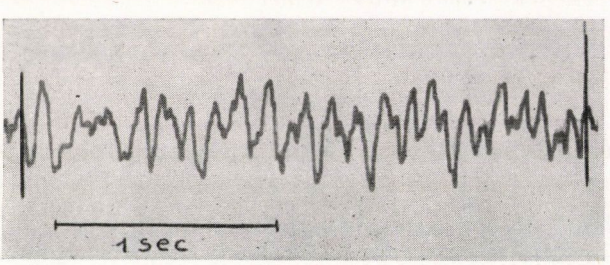
Az egyik a nagyítás befolyása. A görbéket ugyanis az analízis előtt felnagyítottuk; így értük el, hogy az együtthatók nem a műszer hibahatárán belül (vagy legalábbis annak közelében) mozogtak. A nagyítás mértéke azonban nem volt mindig egyforma (ennek technikai kivitelezése nehéz lett volna, de nem is lett volna értelme); így — bár az együtthatók (vagyis az amplitúdók) *egymáshoz viszonyított nagysága* pontosan kifejezi a görbe Fourier-felbontásának megfelelő állapotot — az egyes együtthatók *abszolút nagysága* nem jellemzi úgy a görbét (vagyis az EEG-felvételt), hogy azt egy másik görbével vagy akár ugyanannak egy másik szakaszával össze lehessen hasonlítani.

De ugyanezt az összehasonlítási nehézséget idézi elő az említett másik zavaró körülmény is. Az eredeti papírcsíkon levő görbe amplitúdóinak nagysága sem függ ugyanis kizárólag az agy elektromos tevékenységének erejétől; az erősítés beállítása esetenként más és más lehet. Bár ez az utóbbi a hitelesítéssel megállapítható (ha az rajta van a szalagon) és így az együtthatók korrigálhatók lennének, mégsem ezt az utat választottuk. Egyrészt ez a korrekció nehézkes lenne, másrészt az előbb említett nagyítási torzítás miatt, — harmadrészt pedig nem volt célunk az amplitúdók mérése és vizsgálata, a módszert kizárólag frekvenciaanalízis céljára akartuk használni. (Ugyanezek a szempontok tették szükségessé a frekvenciaspektrumnak az *a)* pont végén említett módosítását is.)

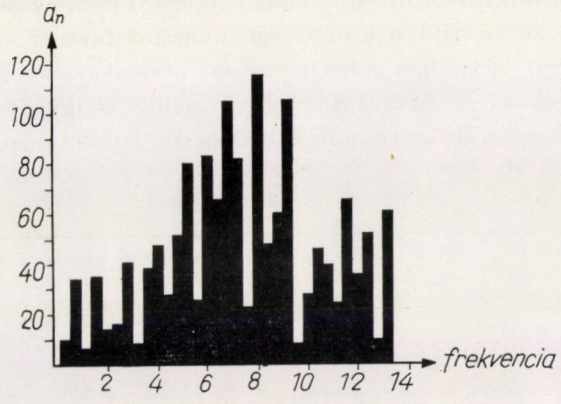
A sávfrekvenciák fogalma, meghatározásuk és a velük való számolás a következő.

Felbontjuk a spektrumot valamilyen elv szerint sávokra. Legkézenfekvőbb, ha a klasszikus, közismert tevékenységek sávjait választjuk: δ, ϑ, α sávot. (α fölött, mint a 4—5. ábrákon látjuk, esetünkben nem mértünk.) Nem kell azonban ragaszkodni ehhez a sávfelosztáshoz. Ha az adott problémában úgy látszik, hogy jobb lenne valamely tartományban egy-két keskenyebb (nagyon ritkán esetleg szélesebb) sáv kiválasztása, nyugodtan megtehetjük. Az alkalmazandó eljárás pontosan ugyanolyan lesz abban az esetben is, mint amit leírtunk. (Épp ezért általánosságban nem is tárgyaljuk a módszert, csak a bemutatott példákon keresztül.)

Válasszunk még egy görbét, hogy összehasonlítást tudjunk tenni. A választott görbe (w) a 6. ábrán, frekvenciaspektruma a 7. ábrán látható.



6. ábra



7. ábra

Látjuk, hogy vizsgált frekvenciáink (a 2,5 sec-os szakasz választása miatt) mindegyik esetben: 0,4; 0,8; 1,2; 1,6; ..., — 0,4-enként haladva egészen 13,2-ig. Célszerűnek látszik a következő felbontás: a 0,4—3,6 sáv (9 együtthatható) legyen az első (δ) sáv, a 4,0—6,0 sáv (6 együttható)* legyen a második (ϑ) sáv, a 6,4—9,6 sáv (9 együttható) a harmadik (α_1) sáv, végül a többi 9 együttható (10,0-től 13,2-ig) tartozzék a negyedik (α_2) sávhoz. (Patkány esetében az α-tartomány alacsonyabban kezdődik, mint embernél.)

Számítsuk ki mindhárom görbeszakaszra vonatkozóan az egyes sávokba eső amplitúdók átlagát! Ezeket az átlagokat nevezzük *sávfrekvenciák*nak. A számítások eredményét táblázatban közöljük.

1. táblázat

	Az egyes sávokba tartozó együtthatók átlaga				Az összes együtthatók átlaga
	δ	ϑ	α_1	α_2	
u görbe	45,7	28,0	27,0	9,3	27,5
v görbe	32,2	23,7	19,9	4,0	19,6
w görbe	23,0	52,8	68,4	41,2	45,8

Mint látjuk, az átlagok alaposan eltérnek. Ennek oka elsősorban az, hogy a *w* görbe amplitúdói általában jóval nagyobbak, de nem egyforma az azonos görbéről vett két szakasz (*u* és *v*) átlagos amplitúdója sem. Hogyan tudunk a frekvenciák egyformaságára vagy különbözőségére mégis következtetni?

* A sávok szélessége még sokkal egyenlőtlenebb is lehet.

Az 1. táblázat utolsó oszlopában feltüntettük az összes együttható átlagát is. Ha ezzel osztjuk a különböző sávokhoz tartozó értékeket, megkapjuk, hogy az egyes sávokban *hányszoros* az intenzitás, az átlagosnál nagyobbak vagy kisebbek az együtthatók a sávon belül. Az így nyert értékeket %-osan fejeztük ki és a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ezeket nevezzük a *sávfrekvenciák mutatószámai*nak.

2. táblázat

	A sávfrekvenciák mutatószámai %-ban			
	δ	ϑ	α_1	α_2
u görbe	166	102	98	34
v görbe	164	121	101	20
w görbe	50	115	150	90

Mint látjuk, az eltérések szépen kiegyenlítődtek és csak azok a különbségek maradtak meg az egyes görbék adatai között, amiket a frekvenciaspektrumok (és kisebb mértékben maguk a görbék is) mutatnak.

Ezek az adatok már alkalmasak a görbe egyes részeinek összehasonlítására, sőt más állatokról fölvett görbékkel való összehasonlításra is. Ha ilyen mutatószámokból van egy vagy több mintánk, azokból számolhatunk átlagot, szórást, szignifikanciát — a rendes statisztikai gyakorlat szerint. A szokott feltételeken (függetlenség, adott eloszlás) kívül természetesen itt még annak is teljesülnie kell, hogy az összehasonlításra kerülő valamennyi görbe esetében ugyanazokat a sávhatárokat jelöljük ki.

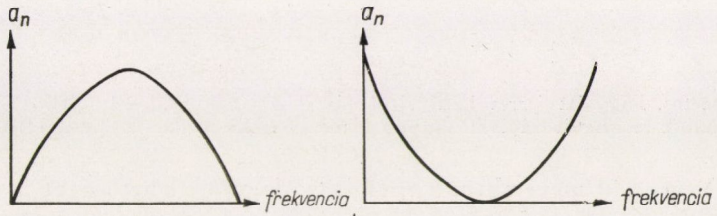
c) *Frekvenciaátlag*

Még a fenti négy (néha esetleg 5—6, de 3-nál semmiképp sem kevesebb) adat is zavaró lehet, ha gyors áttekintést akarunk nyerni egy kísérletről vagy kísérletsorozatról. Ez a szempont vezetett ahhoz a gondolathoz, hogy bevezessük a frekvenciaátlagot; ez egyetlen adattal jellemzi a spektrumot — és így az egész analizált görbeszakaszt.

A frekvenciaátlag az alább ismertetendő módon egyetlen, átlagos frekvenciát határoz meg. Még mielőtt ennek tárgyalásába belemennénk, fel kell hívnunk a figyelmet, hogy *a frekvenciaátlag egymagában semmiképpen sem alkalmas a görbe jellemzésére.* Könnyű belátni, hogy ugyanakkora lesz a frekvenciaátlaga annak a két görbének, melyeknek spektrumát — vázlatosan — a 8. ábra mutatja. Nem kell hangsúlyozni, hogy a két spektrum nemcsak nem egyenértékű, hanem merőben ellentétes EEG-tevékenységet tükröz.

Egy számmal való gyors jellemzés céljára, a teljes kvantitatív elemzés kiegészítőjéül azonban jó segítséget nyújthat a frekvenciaátlag, sőt könnyen

elképzelhetők olyan beavatkozások, melyeknél a frekvenciaátlag határozott irányú megváltozása a hatás velük való megadását is lehetővé teszi.



8. ábra

Most térjünk rá, hogyan számítjuk ki a frekvenciaátlagot.

A frekvenciaátlag a frekvenciáknak az amplitúdókkal mint súlyokkal számított súlyozott átlaga ; képletben:

$$\bar{f} = \frac{1 \cdot a_1 + 2 \cdot a_2 + 3 \cdot a_3 + 4 \cdot a_4 + \cdots}{a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \cdots}, \qquad (7)$$

ahol a_1, a_2, a_3, ... az (5) képletben szereplő együtthatókat jelentik. A számlálóban és a nevezőben levő összeget egyaránt ki kell terjeszteni valamennyi meghatározott együtthatóra. (Példáinkban tehát 33 tag fog szerepelni a számlálóban is, a nevezőben is. Megjegyezzük, hogy mivel ott a frekvenciák 0,4-enként változtak, az egyes együtthatókat ezekkel a — 0,4; 0,8; 1,2; ... — frekvenciákkal kell megszorozni; amit úgy is elérhetünk, ha a (7) szerint számolt $\bar{f}$ átlagot a végén még megszorozzuk 0,4-gyel.) Az így számított átlag (könnyű belátni) ugyanúgy mentes lesz az eltérő erősítések és nagyítások okozta torzításoktól, mint a sávfrekvenciák százalékos mutatószámai vagy a százalékosan megadott frekvenciaspektrum.

A fenti definícióhoz és képlethez csak két megjegyzést szeretnénk hozzáfűzni. Az egyik, hogy a nevezőben levő összeget már kiszámítottuk egyszer, a sávfrekvenciák meghatározásakor: a sávok mutatószámainak számításánál osztóként szereplő „összes együtthatók átlagát" nyertük ebből. (A példában tehát az 1. táblázat utolsó oszlopában álló számok 33-szorosai lesznek a megfelelő (7) frekvenciaátlagok nevezői.)

A másik megjegyzés, hogy az $\bar{f}$ frekvenciaátlag, különösen, ha elég sok együtthatót határozunk meg, a „leszámolható" átlagos frekvencia közelében lesz. Persze, nem lesz vele pontosan egyenlő, két ok miatt is. Az első, hogy ez a „leszámolható" átlag nagyon szubjektív: ahányszor számoljuk, annyiféle érték. A második ok, hogy a meghatározott együtthatók nem az egész (5) Fourier-sort, hanem egy csonkítottat szolgáltatnak csak. Minél több olyan együttható marad el, melynek még nem lenne 0 az értéke, vagyis minél több hiányzik a spektrum „tetejéből", annál inkább eltolódik a frekvenciaátlag a kis frekvenciák irányába.*

* Megjegyezzük, hogy ha a teljes spektrumot figyelembe vennénk (ami persze, végtelen lévén, numerikusan lehetetlen), a frekvenciaátlag „jobbra" tolódna el. Akármilyen kicsik ugyanis a nagy frekvenciákhoz tartozó együtthatók, nagyon sokan vannak. A valószínűségszámításból tudjuk, hogy jobbra ferde eloszlások várható értéke a modustól jobbra helyezkedik el.

Írjuk fel a fenti három minta-görbe frekvenciaátlagait:

$$u: \quad \bar{f} = 5{,}0$$

$$v: \quad \bar{f} = 4{,}9$$

$$w: \quad \bar{f} = 7{,}4$$

Természetes, hogy itt észrevehető eltolódása lesz $\bar{f}$-nek a „leszámolthoz" képest, hiszen az együtthatók meghatározásával nagyon alacsony frekvenciánál (13,2-nél!) megálltunk.

Végezetül megemlítünk még két átlagolási lehetőséget. Az egyiket talán „teljesítményátlagnak" hívhatjuk, mivel a teljesítményspektrum átlagolásából nyerhető. (Az elnevezés erre emlékeztet, egyébként azonban nem túlságosan szerencsés, hiszen ez is — akárcsak az előző — a frekvencia átlagértékét szolgáltatja.) Ennek képlete tehát:

$$\bar{t} = \frac{1 \cdot a_1^2 + 2 \cdot a_2^2 + 3 \cdot a_3^2 + 4 \cdot a_4^2 + \cdots}{a_1^2 + a_2^2 + a_3^2 + a_4^2 + \cdots} \tag{8}$$

Végül az utolsó, melyet „négyzetes átlagnak" nevezhetünk, úgy számítható ki, hogy átlagolás előtt a frekvenciákat is négyzetre emeljük — és végül gyököt vonunk:

$$\bar{q} = \sqrt{\frac{1^2 \cdot a_1^2 + 2^2 \cdot a_2^2 + 3^2 \cdot a_3^2 + \cdots}{a_1^2 + a_2^2 + a_3^2 + \cdots}} \tag{9}$$

Ez utóbbi azért jön egyáltalán szóba, mert szemléletes matematikai tartalma van. A tagok számának növelésével (9) a függvény és deriváltja négyzetintegráljainak hányadosához tart. Tehát egyre több együttható meghatározása esetén:

$$\bar{q}^2 \to \frac{\int_0^T f'^2(x)\,\mathrm{d}x}{\int_0^T f^2(x)\,\mathrm{d}x}$$

Mind a (8), mind a (9) átlagok labilisabbak $\bar{f}$-nál: a spektrum kisebb módosulásaira érzékenyebben reagálnak. (Maga a négyzetes spektrum is, amin alapulnak, érzékenyebb — az *a)* pontban mondottak alapján.) (9)-nek még az a tulajdonsága is megvan, hogy nemcsak a frekvenciától, hanem a görbét alkotó hullámok alakjától is függ: azonos frekvenciájú, de kevésbé egyenletes (meredekebb és laposabb szakaszok váltakozásából álló) görbe átlaga nagyobb, mint az egyenletesebb emelkedésű görbéé. Mindezt figyelembe véve a (8) és (9) átlag nem látszik olyan alkalmasnak az EEG-görbe egyetlen szám-

mal való jellemzésére, mint a (7) frekvenciaátlag. Elképzelhetők azonban olyan esetek, mikor mégis inkább ezeket használjuk.

Mintagörbéinkre a (8) és (9) alapján számított átlagok:

$$u: \quad \bar{i} = 4{,}3; \ \bar{q} = 5{,}0$$

$$v: \quad \bar{i} = 4{,}2; \ \bar{q} = 4{,}6$$

$$w: \quad \bar{i} = 7{,}7; \ \bar{q} = 8{,}2$$

VI. A módszer fiziológiai vonatkozásairól

Befejezésül csak néhány szót, néhány óvatos szót szeretnénk szólni ennek a *tisztán metodikai*, matematikai megalapozottságú módszernek a fiziológiai vonatkozásairól.

Mint említettük, a Fuorier-analízis felbontja a szabálytalan görbéket harmonikus összetevőkre. Megadja azokat a sinusfüggvényeket, amelyeknek az *összegeként* elő lehet állítani a függvényt. Ebből egyáltalán nem következik az, hogy az a függvény *eredetileg* sinusok keveréke. (A legtöbbször ez nincs is így: lépcsős függvények, egyenes szakaszokból álló függvények stb. — mind fejthetők Fourier-sorba).

Ezek alapján megdől az az esetleges ellenérv, hogy EEG-görbék Fourier-sorfejtése helytelen feltételen alapul, hiszen (talán az egy α-tevékenység kivételével) szó sincs itt szabályos sinushullámzásról. Erre nincs is szükség — és semmi ilyesmit nem tettünk fel előzetesen.

Ha semmi mást nem tud ez a módszer, mint számokkal, ha nem is túlságosan könnyen kiszámítható, de jól kezelhető számokkal jellemezni az EEG-görbét — és ezzel objektív összehasonlítási alapot ad más görbékkel vagy a görbe más szakaszaival való összevetésre —, ha semmi több nem következnék belőle, véleményünk szerint már akkor is segíti a fiziológus munkáját.

Más kérdés, hogy esetleg több is lehet ennél: túlmenően a passzív matematikai analízisen, a jelenségek fiziológiai értelmezését is elősegítheti. Elképzelhető ugyanis, hogy az EEG görbén eredőszerűen észlelt tevékenység *valóban* sinushullámok összegeként áll elő, magában az agyban. Tudjuk, hogy a váltóáram — sinusos lefutású. Ha az idegsejtek elektromos tevékenységéből összeadódó elektromos impulzusok* úgy terjednek az agyban, mint a váltóáram, — akkor a matematikai modell pontosan követi a biológiai valóságot. (Ha a görbe valóban sinusok keveréke, az összetevők nem lehetnek mások, mint amiket a Fourier-analízis alapján meghatározunk.)

Ezzel távolról sem akarjuk azt mondani, hogy ez így van; de kizárva — sok más lehetséges elképzelés (fizikai modell) mellett — ez sincs. Ezzel persze még a változó frekvenciák és változó amplitúdók problémája nem lenne megmagyarázva, de az egyes frekvenciáknak vagy (a klasszikus tevékenységeknek megfelelő sávoknál szűkebb) frekvenciasávoknak fiziológiai tartalmat lehetne adni. Akkor talán tényleg jelentene valamit, hogy a 15/sec-os frekvencia amplitúdója az egyik görbén kiugrik, míg a másikon egészen kicsi és a szomszédaiban „elosztva" sem szerepel.

* Meg lehet természetesen fogalmazni a gondolatot a dendritpotenciálok alapján álló elméletnek megfelelően is; itt azonban nem ez a cél.

A módszer maga is, mint tisztán matematikai-metodikai eszköz, természetesen tovább javítható. A frekvenciaspektrum adataiból (itt nem is térve ki rá, hogy a teljesítményspektrumot vagy esetleg egy egészen más, még alkalmasabban megválasztott spektrumot is használhatunk) nemcsak az itt említett néhány adat (sávfrekvenciák mutatószámai, frekvenciaátlag), hanem nyilván egész sor további index is kiszámítható, melyek alkalmanként az itt említetteknél sokkal jobbak lehetnek. De tovább menve: a Fourier-sor helyett használhatunk egészen más sorfejtést (legcélszerűbben valami más ortogonális sort), alkalmazhatjuk az általánosított harmonikus analízis (l. *Wiener* [10], vagy a sztochasztikus folyamatok elméletének (l. pl. — a főként műszaki kérdésekre alkalmazó — *Davenport* és *Root* [2]) eredményeit.

Megjegyzés: E helyen mondunk köszönetet Csáki Péternek (MTA Matematikai Kutató Intézet), aki a matematikai megfontolások precíz véghezvitelében komoly segítséget nyújtott és több érdekes körülményre (így elsősorban a teljesítményspektrumra, annak fizikai tartalmára és kapcsolatára az autokorrelációval) hívta fel figyelmünket. Köszönetet mondunk Nikolits Ilonának (BOTE Kórélettani Intézet) a módszernek gyakorlati alapokra való helyezéséért, az első analízisek fáradhatatlan elvégzéséért és a dolgozat ábráinak elkészítéséért, — valamint dr. Székely Józsefnek (BOTE Élettani Intézet) az irodalomból és saját tapasztalataiból ismert egyéb módszerek velünk való megismertetéséért, ami sok hasznos összehasonlításra nyújtott lehetőséget.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők az EEG görbék frekvenciaviszonyait a matematikusok által kidolgozott Fourier-analízis (szabálytalan görbék szabályos sinus- és cosinus-hullámokra való felbontása) segítségével vizsgálják.

Ismertetik a módszer elvi alapjait, valamint az EEG görbéken végzett Fourier-analízis speciális problémáit. Ezután a különféle görbeértékelési lehetőségeket tárgyalják, melyek a Fourier-felbontással nyert frekvencia-összetevők segítségével végezhetők.

Végül a módszer fiziológiai vonatkozásait beszélik meg. Lehetségesnek tartják ugyanis, hogy az általuk kidolgozott matematikai analízis egyes fiziológiai jelenségek értelmezését is elősegíti.

IRODALOM

1. *Brazier, M.:* Scientific American **206/6,** 142 (1962).
2. *Davenport, W. B., W. L. Root:* An Introduction to the Theory of Random Signals and Noise. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York (1961).
3. *Dietsch, G.:* Pflügers Archiv **230,** 106 (1932).
4. *Frank, L. J., L. J. Koopmann:* Zeitschr. f. Ges. Neurol. Psych. **162,** 258 (1938).
5. *Golla, F., E. L. Hutton, V. G. Walter:* J. Ment. Sci. **89,** 216 (1943).
6. *Rohracher, H.:* Pflügers Archiv **238,** 535 (1937).
7. *Rohracher, H.:* Pflügers Archiv **240,** 191 (1938).
8. *Szász P.:* A differenciál és integrálszámítás elemei. II. Közoktatásügyi Kiadóvállalat, Budapest (1951).
9. *Székely J. I., Csáki P., Ádám Gy.:* EEG jegyzet II. c. kötetben. Orvostovábbképző Intézet kiadványa. (Megjelenés alatt.)
10. *Wiener, N.:* Acta Mathematica **55,** 117 (1930).

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Stomatológiai Klinikája

A FOGSZÚ EPIDEMIOLÓGIÁJA*

ADLER PÉTER, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1964. III. 20.

A fogszuvasodás elterjedtsége miatt *népbetegség*nek minősül. Ez a körülmény egymagában is kellően indokolja, hogy immár 15 éve folyamatosan foglalkozunk egyrészt elterjedtségének felmérésével, másrészt megelőzésének lehetőségeivel. A jelen összefoglaló beszámolóban elsősorban azokat a vizsgálatainkat szeretném ismertetni, melyeknek eredményei eddig csak külföldön kerültek közlésre; vizsgálatainknak ama részleteire, amelyekről itthon szóban vagy nyomtatásban már beszámoltunk, csak néhány rövid mondatban s csak akkor térek ki, amikor ez az összefüggések érthetősége kedvéért szükségesnek tűnik.

A caries epidemiológiáját illető vizsgálataink célja egyebek között annak tisztázása volt, hogy a kórfolyamat melyik életkorban, melyik fogat támadja meg, hogy elterjedtsége egyrészt a populációban, másrészt az egyes személy szájában mely (alkati) adottságoktól és milyen környezeti tényezőktől függ. — Első vizsgálatainkat 1949 tavaszán Komádi községben végeztük; az ottani ivóvíz kedvező fluorid-szintjének egyértelmű cariest-kivédő hatása *(Adler, Straub* és *Sárkány*, 1950*a*) arra késztetett bennünket, hogy megkíséreljük a caries hazai elterjedtségének feltérképezését legalább a mi klinikánk eléggé tágan meghúzott attrakciós körzetében — tekintettel az ivóvíz fluorid-szintjére. Az ivóvízzel ingesztált literenként 0,7—1,5 mg F-ion honi viszonyaink között is kimutatható caries-gátló hatásáról több ízben volt alkalmam beszámolni; e vizsgálataink nemzetközi szinten is ismertek *(Adler*, 1951 1957*a*, 1957*b*; *Dean)*. E feltérképezés során azonban azt észleltük, hogy az ivóvízben tartalmazott nyomelemek közül a F-on kívül valószínűleg a Mo-nek is van szuvasodást gátló hatása *(Adler* és *Straub)*: ezt az epidemiológiai vizsgálatokon túlmenően patkányon kísérletes körülmények között is igazolni tudtuk *(Adler* 1957*c*; *Adler* és *Porcsalmy)*. Ezen megállapításainkat azóta a világ másik végén — Új-Zélandban — végzett vizsgálatok is megerősítették *(Ludwig* és mt. 1960, 1962).

A caries-epidemiológiai kutatás alapja a populáció válogatatlan (vagy esetleg bizonyos előre rögzített szempontok szerint szelektált) részének fel-

* Az MTA V. Osztály 1964. febr. 4-i felolvasó ülésén tartott előadás.

mérése: a szúban megbetegedett fogak vagy fogfelszínek számának megállapítása egyénenként és megfelelően összeállított (pl. kor és nem szerint válogatott) csoportokban. Tekintettel arra, hogy a caries nem gyógyul, a meglevő fogon *a posteriori* mindenkor megállapítható, hogy az élet addigi folyamán valaha szuvas lett, mert vagy lyukas, vagy tömött (esetleg koronával borított). Ha maradó fog hiányzik, ifjúkorban gyakorlatilag bizonyos, hogy caries folytán húzták ki — eltekintve az orthodontiai okból eltávolított néhány fogtól, valamint a csírahiány miatt ki nem fejlődött fogaktól.* — Ezért a caries-epidemiológia problémáinak tisztázására nem kell ugyanazokat a személyeket periódusosan ismétlődő vizsgálatoknak alávetni; számos vonatkozásban kielégítő eredményt ad — bizonyos feltételek betartása esetén — nagyobb csoport egyszeri vizsgálata és utólagos bontása kor szerint.

Minthogy az irodalomban a caries quantitativ felmérésére többféle módszert ajánlottak, egyik legelső feladatunknak tekintettük annak tisztázását, hogy a mi konkrét célkitűzéseinknek melyik mérőszám felel meg a legjobban. Ezért ugyanazon személyek — bajai iskolás gyermekek — egyszeri vizsgálatának eredményeit különböző mérőszámok, ún. caries-indexek segítségével értékeltük *(Adler, Bruszt* és *Hradecky)*. Az általunk kipróbált indexek közül a lyukas (tehát a vizsgálat idején szuvas), tömött és a caries miatt extrahált *maradó fogak* együttes számát, ill. ennek a csoportra vonatkoztatott fejátlagát találtuk a legmegfelelőbbnek ezen a szúban aránylag kevéssé megbetegedett juvenilis populációban: egyszerű, klinikai vizsgáló módszerekkel (inspectio, palpatio) aránylag gyorsan regisztrálható, statisztikai szempontból is aránylag könnyen kezelhető, tehát tömegvizsgálatra igen alkalmas. Subtilis kérdések eldöntésére egyes esetekben a szuvas és tömött fogfelszínek számát kell tekintetbe venni. — Egyidejűen azt is megnéztük, hogy mennyire reprodukálható a klinikai vizsgálat során nyert lelet: azaz ugyanazon személyek egyazon orvos által rövid néhány napon belül megismételt vizsgálatainak eredményei menynyire térnek el egymástól, továbbá mennyire különbözik több vizsgálónak ugyanazokon a személyeken ugyanazon időpontban megállapított egyszeri lelete. Az irodalom adataival egyezően mi is azt találtuk, hogy az orvos — ha bizonyos gyakorlatot szerzett — gyakorlatilag megbízható módon tudja leleteit reprodukálni. Különböző vizsgálók leletei nem egyeznek, a különbség azonban szisztémás, azaz a több cariest találó orvos általában mindig több szuvas laesiót regisztrál *(Adler*, 1953). Az utóbb említett megállapítás alapján az a kívánalom merült fel, hogy lehetőleg ugyanaz az orvos végezze valamennyi vizsgálatot egy-egy nagyobb földrajzi egységen belül; kívánatos továbbá az is, hogy az egyazon helyen több éven át ismétlődő vizsgálatokat is — lehetőleg elejétől-végig — ugyanaz az orvos végezze. Az előbb említett követelménynek messzemenően eleget tudtunk tenni: minden körülhatárolt területre vonat-

* Ezek gyakorisága a caries-epidemiológiai szempontból figyelembe vett fogféleségek egyikén sem éri el a 2%-ot, a fogazat egészén pedig jóval az ezrelékes nagyságrend alatt marad.

kozó caries-epidemiológiai beszámolónkban egy-egy orvos eredményeit közöltük; az utóbbinak azonban nem — tekintettel az egyetemi tansegédszemélyzet szükségszerű fluktuálására.

Fontos probléma a felvett adatok statisztikai értékelése, különösképpen a különböző csoportok adatainak összehasonlítására szolgáló statisztikai módszer megválasztása. E téren sok jó tanácsot kaptam vizsgálataink kezdetén *Rényi Alfréd* akadémikustól, később pedig folyamatos segítséget *Gyires Béla* professzortól. *Gyires* javaslatára vezettük be két csoport caries-intenzitásának összehasonlítására az X^2-módszernek *Cramér* által is leírt ama módosítását, amely egyik csoport caries-megoszlását sem tekinti eleve szabályosnak *(Adler* 1957*d*). Ismertetésünk nyomán e módszert nemzetközi fórumok is magukévá tették.

E módszertani problémák megoldása közben, ill. után azzal a kérdéssel foglalkoztunk, hogy mennyire fogadható el a caries időbeli lefolyásának ábrázolására a populációban az egyszeri (ún. keresztmetszet, sztatikus) vizsgálat bontott eredménye. A carieszes laesio reparálhatatlansága folytán ifjúkorúakon azt észleljük, hogy

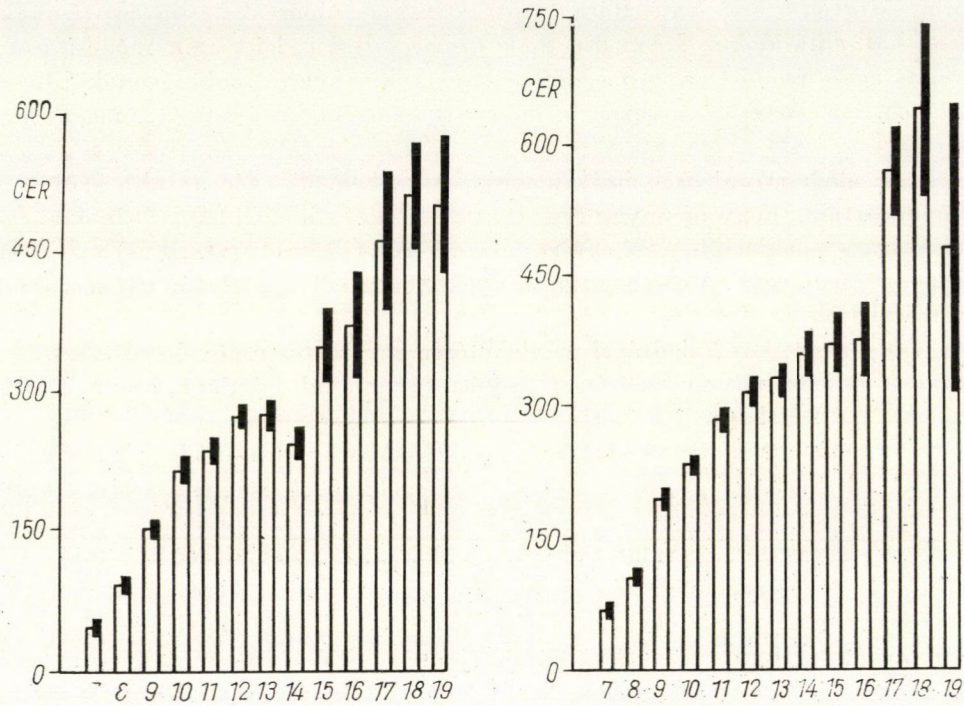
a) az életkor haladtával meglehetősen egyenletesen növekszik a szuvas, tömött és extrahált maradó fogak együttes számának fejátlaga, az ún. DMF- vagy CER-fejátlag;

b) ezzel konform módon egyrészt csökken a caries-mentes személyek százalékos gyakorisága, másrészt egyre nagyobb CER-számú osztályok nyílnak meg.

c) A caries-szaporulatot eleinte az okozza, hogy egyre több és több első nagyőrlő betegszik meg, később — mintegy a 10—11. életévtől kezdve — viszont a többi fog, főképpen a későbben áttörő többi multikuszpidált fog szuvasodása. Honi viszonyaink között jellegzetesnek bizonyult, hogy az első nagyőrlők (rágófelszíni) szuvasodása a 10—11. életév után alig fokozódik: az az első nagyőrlő, melynek rágófelszíne e korig caries-mentes maradt, az ifjúkor további folyamán is caries-immunis marad *(Hradecky*, 1952).

A fentebbi általános érvényű megállapításokkal ellentétben Egerben azt észleltük, hogy a caries-szaporulat egyáltalán nem egyenletes, hanem a CER-index egyes évfolyamokban kisebb, mint az előző évjáratokban, más évfolyamokban pedig több esztendőn át is gyakorlatilag azonos szinten mozog. Ezzel jól egyezett az a leletünk is, hogy a cariesmentes személyek százalékos aránya az egyes évjáratokban a kor haladtával nem csökkent folyamatosan, hanem csak a 12. életévig; ettől kezdve a 16.-ig ismét emelkedett, majd a 19. éves korig újból csökkent. Ezzel konform módon változott az első nagyőrlő szuvasodása is: fiúkon a 14., 15. és 16. életévben egyértelműen kisebb, mint a 10., 11. és 12.-ben; az utóbb említett három korosztály első nagyőrlőinek caries-szintjét csak a 18. éveseké közelíti meg s a 19. éveseké haladja meg, Nagyjából azonos viszonyokat észleltünk az egri leányokon is: a 16. éveseknek

mintegy kilenc-tízéves expozíció alatt kevesebb első nagyőrlőjük lett szuvas. mint a 9. éveseknek két-három esztendő alatt; csak a 17—18. éveseken azonos mérvű az első nagyőrlő szuvasodása, mint a 10—11. éveseken. Ugyanez a két diagram mutatja a második nagyőrlők, valamint a többi fog együttes részvételét a CER-fejátlagban. A második nagyőrlők CER-fejátlaga leányokon a 18. éves korig látszólag folyamatosan nő, fiúkon azonban a 15. éves korban lényegesen nagyobb, mint a 16—17. éveseken.

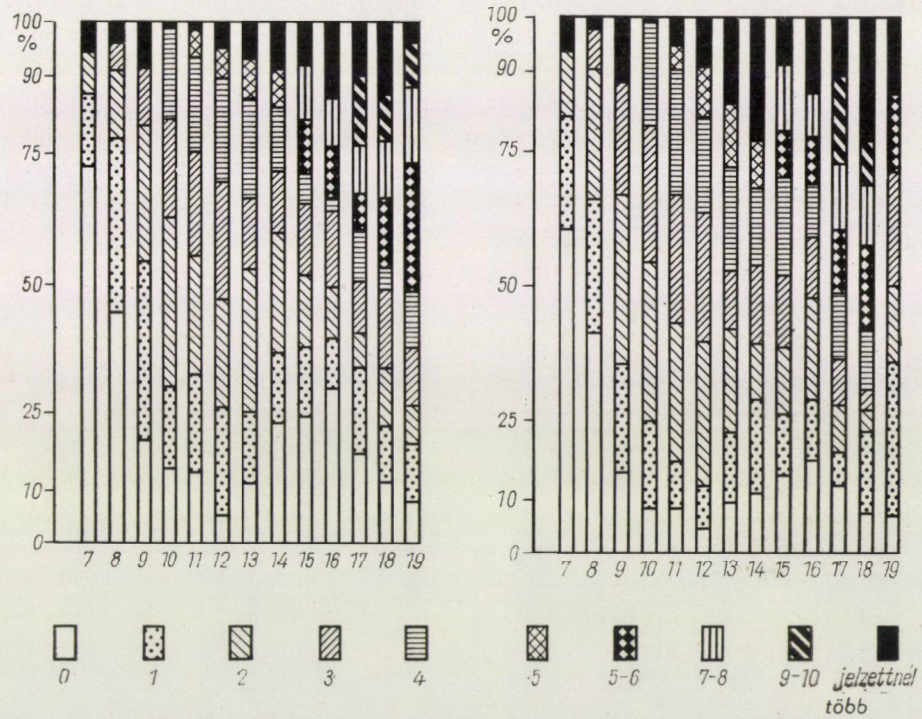


1. ábra. 100 Egerben született és folyamatosan helyben lakó fiúra (bal oldalon) és leányra (jobb oldalon) eső szuvas, tömött és extrahált maradó fogak együttes száma: a 100 személyre számított C E R -index. A fele szélességű fekete sávok a közepek hibáját mutatják

Képeket nem mutatok, csak röviden megemlítem, hogy az Egerhez közel fekvő, csak a felszabadulás után várossá fejlődött, egészen más társadalmi struktúrájú, nehéziparral bíró Ózdon — ahol az iskolai tanulók fogait két évvel később vizsgáltuk — hasonló, bár valamivel kevésbé kifejezett ingadozásokat találtunk mind a CER-fejátlagban, mind a cariesmentes személyek gyakoriságában, mind az első nagyőrlők CER-számában, a „rendellenes" csökkenést vagy növekedést azonban két évvel idősebbeken észleltük, mint Egerben *(Adler*, 1957*e*).

Előzően is észleltünk már hasonló jellegű szabálytalanságokat egyes településeken, azonban többnyire csak kis községekben; a vizsgáltak kis lét-

száma miatt ezen ingadozásoknak a statisztikai értékelése eleve céltalannak tűnt. Ahogy az évek során folytattuk vizsgálatainkat az ország különböző vidékein, hol az egyik, hol a másik évfolyam mutatott a többiénél meglepően jobb, néha rosszabb fogakat. E szabálytalanságok „rendszerességét" mindaddig nem sikerült felfednünk, míg Egerben alkalmunk nem nyílt lényegesen nagyobb létszámú, a középiskolába járó korosztályokat is felölelő populációt vizsgálni.



2. ábra. Az egri fiúk (bal oldalon) és leányok megoszlása a CER-fogak száma szerint alkotott csoportokban. Minden oszlopban feketén a fel nem tüntetett számú CER-osztályokat ábrázoltuk

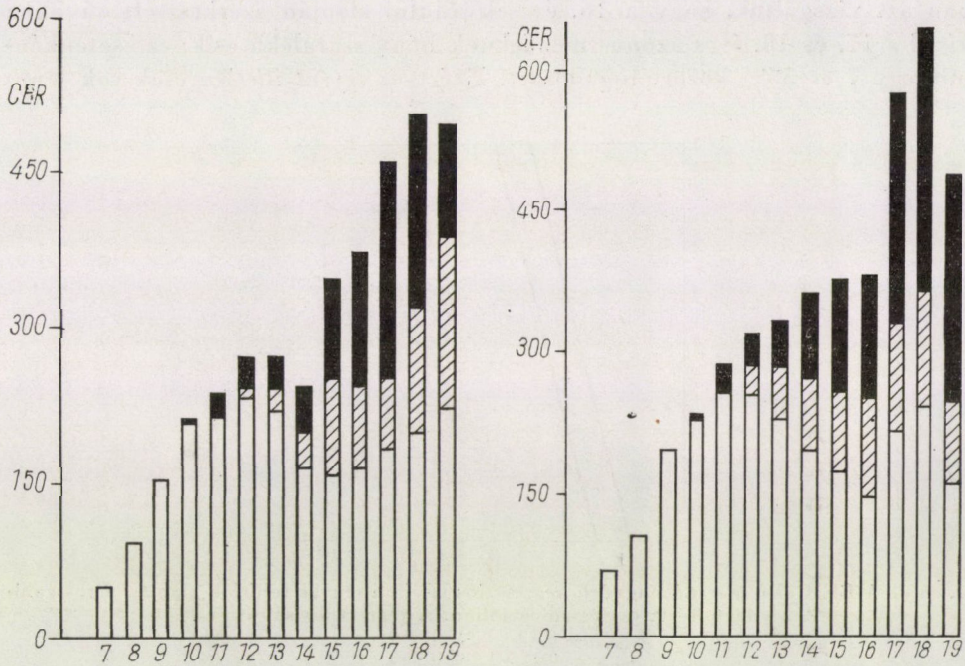
Eme meglepő, az általános törvényszerűségnek ellentmondó adataink értékelése nem volt könnyű. Azt a lehetőséget, hogy az egyes évfolyamok aránylagos caries-resistentiája talán annak tulajdonítható, hogy a fiatalkorúak fogainak fejlődése kedvező környezetben folyt le, azaz fogaik kedvező környezetben differenciálódtak, nőttek és mineralizálódtak, hamar el kellett vetnünk. Ennek ellene szólt, hogy egyazon évfolyamban nem egyenletes a különböző fogtípusok resistentiája, valamint az is, hogy szomszédos évfolyamok között is lényeges különbségeket találtunk. Minthogy a fogak prae-eruptiv fejlődése több évre terjedő folyamat, a fentebb említett leletek kizárják annak lehetőségét, hogy furcsa észleleteinkért a prae-eruptiv fogfejlődés *egész idején* ható

tényezők felelősek. Arra nézve sem találtunk támpontot, hogy a fogak post-eruptiv életkörülményei egészükben okozhatták volna leleteinket; e feltevésnek is ellentmond a fentebb kiemelt két lelet. Így per exclusionem arra a lehetőségre kellett gondolnunk, hogy az egyes évjáratok életviszonyai csak rövid ideig különböztek, éspedig *a fogfejlődésnek bizonyos szakában*, s e viszonyok az adott időpontban a fejlődés megállapítható stádiumában levő fogakon determinálták azok caries-esendőségét, ill. -ellenállóképességét. A „jófogú" évjáratok születési idejét, valamint első nagyőrlőinek körülbelüli áttörési időpontját tekintetbe véve azt állapíthattuk meg Egerben és Ózdon egyaránt, hogy a cariesszel szembeni meglepő ellenállóképességet azok a fogak mutatják, melyek ínséges időben, szűkös táplákozási viszonyok között fejezték be praeeruptiv fejlődésüket, törtek át és kezdték meg post-eruptiv életüket: a háború vége, az infláció idején áttörő első nagyőrlők. Ugyanezekben az évfolyamokban annak idején a fejlődésnek még lényegesen korábbi stádiumában leledző második nagyőrlők nem mutatják ezt a caries-resistentiát, sőt talán inkább úgy tűnik (pl. a 15. éves egri fiúkon), hogy a szúval szemben esendőbbek az átlagosnál.

E megállapításainknak gyakorlati szempontból is jelentőséget kell tulajdonítanunk. Eddig azt követeltük, hogy a terhes anyát és a gyermeket a fogfejlődés egész ideje alatt — tehát a 10 mm-es embryo-kortól kb. a 11—13. éves korig — folyamatosan optimálisan el kell látnunk mindazzal, amit a fog szöveteinek felépítése, mineralizációja szempontjából szükségesnek tartunk; e követelmény logikus voltát senki sem vonta eddig kétségbe, de általános érvényét sem bizonyította be senki. Fentebbi tapasztalataink szerint fontosnak tűnik, hogy *a fogtól fejlődésének perieruptiv szakában távoltartsuk mindama tényezőket*, melyeket a restringálatlan, szabadon választott, bőséges táplálkozás és a gyakori étkezés okoz. A lakosság széles tömegeinek táplálkozását illetően e követelménynek sem tudunk egykönnyen eleget tenni.

Minthogy e vizsgálatokban *a csoportot illetően* azt találtuk, hogy az egyes fogtípusok caries-esendősége, ill. -ellenállóképessége aszerint különböző lehet, hogy a fogak mikor fejlődtek, mikor törtek át, szükségessé vált annak is utánanézni, vajon egyazon személyen mennyire függ össze (ill. összefügg-e egyáltalán) a különböző fogféleségek szuvasodásának a mértéke. — E célból két vizsgálatot is végeztünk: 16.—18. éveseken korrelációs számításokat végeztünk a 4—4 első nagyőrlő, második nagyőrlő, felső kisőrlő és felső metszőfog caries-intenzitása között, valamint 8.—9. éveseken a tejőrlők és a maradó első nagyőrlők caries-intenzitása között. E vizsgálatokból arra a kérdésre reméltünk legalább részben további választ kapni, hogy a fogak caries-esendősége menynyire az egyénhez kötött tulajdonság. 16.—18. éveseken előzetesen ugyanis azt találtuk (*Adler*, 1956), hogy a caries-intenzitás az egyénre jellemző záródással összefügg. Egyes, általában örökletesnek ismert záródási típusok bizonyos fokú caries-védettséggel járnak együtt, mint pl. a „fedőharapás".

A maradó fogakat illetően az említett három évfolyamban nemenként különválasztva évfolyamonként számítottuk ki a korrelációs együtthatókat — egyenként 200—400 főnyi csoportokban; értékük 0,22 és 0,57 között ingadozott. A kiszámított 36 korrelációs együttható közül 24-nek az értéke 0,35-nél nagyobb (*Adler*, 1960). A tejőrlők és a maradó első nagyőrlők közötti együtt-

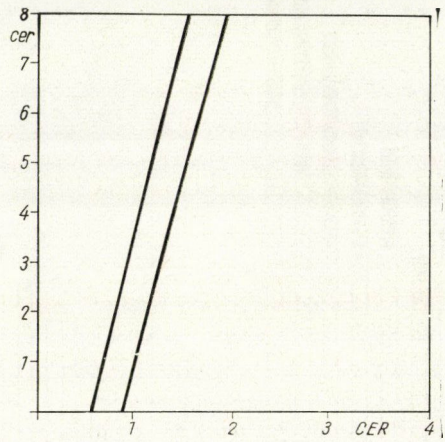


3. ábra. Az első nagyőrlők (fehér), a második nagyőrlők (ferdén vonalozott) és a többi fog (fekete) szerepe egri fiúkon (bal oldalon) és leányokon (jobb oldalon) a CER-index létrejöttében

ható értéke rosszabb- és jobbfogú populációban egyaránt 0,24-nek bizonyult (1046, ill. 443 8—9. éves gyermek felmérése alapján); valamivel szorosabb a korrelatív kapcsolat a második tejőrlő és az első maradó nagyőrlő szuvasodása között: rosszabb fogúakon 0,29, jobb fogúakon 0,26 volt a koefficiens értéke (*Adler*, 1957*f*). — A korrelációs együtthatók többsége szignifikánsan különbözik 0-tól, tehát azt mutatja, hogy egyazon személy különböző fogtípusainak szuvasodása nem független egymástól, hanem összefügg egymással.

Ez az összefüggés prognosztikailag a csoportot illetően számos vizsgált vonatkozásban felhasználható; így előre meg tudjuk mondani, hogy a rosszabb tejfogazatú csoport maradó fogai is rosszabbak lesznek, mint jobb tejfogazatú csoportéi. Hogy az egyént illető prognosztikai következtetések használhatóságát megítéljük, a korrelációs együtthatók alapján nem csupán a regressziós egyenletet számítottuk ki, hanem tekintetbe véve a caries-intenzitás háromszoros hibáját, az ezzel megnövesztett, ill. csökkentett értékek alapján *regresz-*

sziós sávot szerkesztettünk. Megnéztük, hogy az észleleteknek hány százaléka esik e sávon belül, ill. kívül. A 8 tejőrlő és a 4 maradó első nagyőrlő kapcsolatában a rosszabb fogú populációban a tejfogak szuvasodásáról következtetve az első nagyőrlőkére azt láttuk, hogy a leletek 30%-a a sávon kívül esett; a jobb fogúban viszont csak 10%-a. A maradó fogakat illetően hasonló sávokban azt vizsgáltuk, hogy a 16. évesek adatai alapján szerkesztett sávokon kívül a 17. és 18. éves azonos neműeknek hány százaléka esik; ez esetenkénmintegy 7 és 55% között ingadozott. Ezért *az egyént illetően* csak sok fennt



4. ábra. A CER első maradó nagyőrlő regressziós sávja a szuvas tejőrlők alapján a rosszabb fogú 8—9. éves populációban. A regressziós sávot az

$$X_{max} = 0{,}127\ Y + 0{,}860 \text{ és}$$
$$X_{min} = 0{,}127\ Y + 0{,}599$$

egyenletek határolják

tartással lehet egyik fogtípus szuvasodásának mértékéből másik fogtípus caries-esendőségére következtetni, egyes vonatkozásokban nagyobb, másokban kisebb valószínűséggel, jóllehet a csoportot illetően a korrelációs koefficiensek túlnyomó többségének kimutatott statisztikai szignifikanciája ilyetén prognosztikai következtetés levonását megengedi.

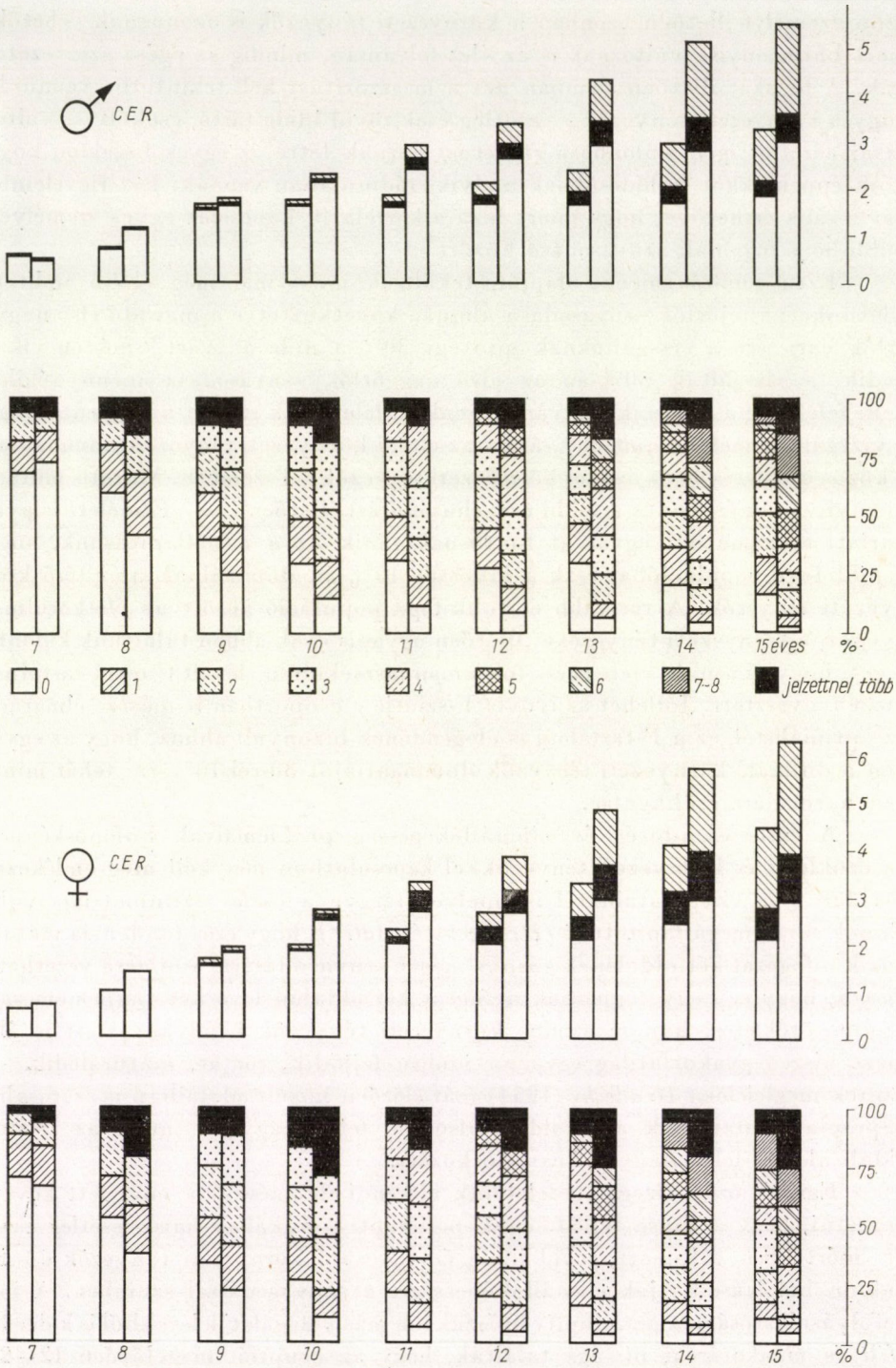
Eme leletek magyarázatát illetően a következőket kell figyelembe venni: A fogak szuvasodásának mértéke egyrészt örökletes, másrészt környezeti tényezőktől függ. Ha mind az örökletes, mind a környezeti tényezők az egyén egész élete során azonosak, akkor egyazon személy különböző fogtípusai között szoros pozitív korrelációnak kellene fennállnia; ez esetben tehát +1 körüli korrelációs együtthatót kellene kapnunk. Hogy az együtthatók meghatározott értéke ennél lényegesen kisebbnek bizonyult, azt mutatja, hogy a fentebbi feltételek nem állnak fenn. — Az örökletes tényezők egyazon személy különböző fogait illetően mai ismereteink szerint azonosak. A korrelációs koefficiensek kis szám-értékét tehát ezek különbözhetősége nem okozhatja. Egy-

azon személyt illetően azonban a környezeti tényezők is azonosnak vehetők, mert bármennyire változnak is az élet folyamán, mindig az egész szervezetet érik. A fogakat illetően azonban azt a megszorítást kell tekintetbe vennünk, hogy a környezeti tényezők — esetleg csak rövid ideig tartó, csekély — változásai aszerint igen különböző effektust hoznak létre az egyes fogakon, hogy azok éppen akkor fejlődésüknek melyik stádiumában vannak. Ezt figyelembe véve válik érthetővé, hogy miért laza a korrelatív kapcsolat egyes személyek különböző fogainak szuvasodása között.

Ezen gondolatmenet alapján tekintsük most már meg előbb említett leletünket: a tejőrlők szuvasodása alapján következtetve a maradó első nagyőrlők cariesére, a vizsgáltaknak mintegy 30%-a nem a „várt" módon viselkedik, a vizsgáltak 30%-án az első nagyőrlők szuvasodása mennyiségileg nem felel meg a vártnak, ill. várhatónak. E lelet ezek szerint azt jelenti, hogy a vizsgált személyek eme 30%-ában az eltérő környezeti tényezők dominálnak a közös örökletes és az azonos környezeti tényezőkkel szemben. Mutatis mutandis nyilván ez érvényes a többi összehasonlítást illetően is. — Elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontosnak tűnik az a megállapításunk, hogy a jobb fogú populációban csak a lakosság 10%-án dominálnak az eltérő környezeti tényezők. A rosszabb és jobb fogú populáció között az életkörülményeket, a környezeti tényezőket illetően ugyanis csak abban találtunk különbséget, hogy az utóbbi élete egész folyamán mérsékelten elevált fluorid-tartalmú vizet fogyasztott. Jóllehet az ivóvíz F-szintje e csoportban is messze elmaradt az optimálistól, ez a F-tartalom is elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy az egyénen a differáló környezeti tényezők dominantiáját 30-ról 10%-ra, tehát mintegy harmadára csökkentse.

A caries-esendőség és -ellenállóképesség problémáival, különösképpen az örökletes és környezeti tényezőkkel kapcsolatban meg kell még emlékezni röviden ama vizsgálatainkról is, melyek tárgya a caries szimmetriája volt. Ennek során megállapítottuk *(Hradecky* és *Adler)*, hogy erős tendencia mutatkozik a fogazat két oldalának azonos mérvű szuvasodására, ami arra vezethető vissza, hogy egy-egy fogpárnak a fogsor két oldalán levő két tagja nemcsak azonos örökletes, hanem azonos környezeti tényezők befolyása alatt is áll, mert hiszen gyakorlatilag egyazon időben fejlődik, tör át, maturálódik. — Ennek megfelelően *Hradecky* (1954) már előzően közölt adataiban is szorosabb kapcsolat mutatkozik a kétoldali alsó, ill. felső nagyőrlő, mint az azonos oldali alsó és felső nagyőrlő cariese között.

Egri és ózdi vizsgálati leleteink időrendi elemzése arra engedett következtetni, hogy a fogra fejlődésének perieruptiv szakában ható, esetleg csak kis mértékben változott, rövid ideig érvényesülő környezeti tényezők döntő módon befolyásolhatják ellenállóképességét a szuvasodással szemben. A fog befolyásolhatósága a perieruptiv időszakban más vizsgálat' leletekből is kiderül. *Hill* és munkatársai pl. úgy találták, hogy az eruptiót megelőzően 12—22


♂ CER
5
4
3
2
1
0
100
75
50
25
0
%
7
8
9
10
11
12
13
14
15 éves
0
1
2
3
4
5
6
7-8
jelzettnél több
♀ CER
6
5
4
3
2
1
0
100
75
50
25
0
%
7
8
9
10
11
12
13
14
15

hónapon át fogyasztott optimális F-tartalmú víz az első nagyőrlők rágófelszíni konfigurációját érdemlegesen megváltoztatja; mi magunk azt találtuk, hogy a kedvező F-szintű ivóvíz caries-gátló hatása alig kisebb mérvű azokon, akik a fogak áttörése előtt kezdik fogyasztani, mint azokon, akik születésük óta fogyasztják *(Adler*, 1952). Az áttörése utáni időszakban a környezetből több F-t vesz fel az ép fog zománca, mint később *(Adler* és *Straub*, 1950).

1954-ben, ill. 1956-ban végzett egri és ózdi vizsgálataink egyaránt azt mutatták, hogy ifjúságunk caries-intenzitása fokozódik. A továbbiakban ezért azt is tisztázni igyekeztünk, hogy ez csupán a háború-okozta caries-csökkenés megszűnésének megnyilvánulása-e, avagy ezen túlmenően az általános életszínvonal ugyan nem zökkenőmentes, de nagyjából mégis folyamatos emelkedésének a tükröződése. E célból 10, ill. 11 esztendő múltán újból megvizsgáltuk az iskolai tanulók caries-intenzitását Szekszárdon, Kunszentmártonban és Sátoraljaújhelyen, ahol első ízben 1949-ben, 1950-ben, ill. 1951-ben végeztünk felmérést. Mindhárom utóvizsgálatban a caries-intenzitás lényeges fokozódását találtuk. Ez Szekszárdon volt a legnagyobb mérvű, aminek oka az ivóvízellátás közben bekövetkezett változás: míg a város lakossága régebben protektív F-tartalmú vizet ivott, a jelenlegi vízellátás túlnyomó részét biztosító újonnan fúrt kutak vize gyakorlatilag F-mentes. Kunszentmártonban az ivóvíz caries-gátló F-szintje ellenére, Sátoraljaújhelyen bizonyos desurbanisatiós folyamat ellenére (e város közben megszűnt megyeszékhely lenni!) a caries-intenzitásnak bár kisebb mérvű, de mégis egészen egyértelmű és jelentős fokozódását észleltük *(Adler* és *Polczer)*. E leleteinkkel kapcsolatban azonban jogosan merülhet fel az az ellenvetés, hogy a háború-okozta caries-csökkenés 1949 és 1951 között az iskolás populációnak még jelentős részén mutatkozhatott.

Minthogy annak a kérdésnek, hogy hazánk lakosságán most folyamatosan mutatkozik-e a caries-intenzitás növekedése, a szocialista egészségügy — főképpen az iskolafogászat — tervezését illetően közvetlen fontosságot kell tulajdonítanunk, 1962 végén újból megvizsgáltuk a püspökladányi járás községeiben az általános iskolába járó gyermekeket, akiknek első fogászati felmérését 1954—55 telén végeztük. Az első felmérés idején már az általános iskola legfelsőbb osztályába jártak azok a gyerekek, akiknek első nagyőrlői a háború vége táján, a felszabadulást közvetlenül követően, az inflációs időszakban törtek át. Ennek ellenére — a 7. éves fiúk kivételével — mindkét nem mindegyik korcsoportjában lényeges caries-fokozódást észleltünk. Ez egyrészt

5. ábra. A caries-intenzitás fokozódása a püspökladányi járásban fiúkon és leányokon. A kettős oszlopok bal oldala az 1954—55 telén, jobb oldala az 1962 decemberében végzett adatfelvétel eredményeit mutatja. A kép alsó részében a megoszlást mutatjuk a CER-fogak száma szerint alkotott csoportokban. Felső részében az első nagyőrlők (fehér), a felső metszőfogak (fekete) és a többi fog (csíkozott) részvételét a CER-indexben. Az oszlopok magassága a korév CER-indexét mutatja.

a caries-index növekedésében, másrészt a vizsgáltak CER-osztályokbani megoszlásában mutatkozik. Az index fiúkon átlagosan mintegy 50, leányokon mintegy 40%-kal bizonyult 1962 végén nagyobbnak, mint 1954—55 telén. Fiúkon az index százalékos növekedése az idősebb évfolyamokban jóval kifejezettebb volt, mint a fiatalabbakban; leányokon egyenletesebbnek bizonyult ez a szaporulat, bár a 7. és 9. éveseken egyértelműen kisebb, mint a többi évjáratban. — A diagramok azt is mutatják, milyen mértékben felelősek az első nagyőrlők, a felső metszőfogak, valamint a többi fog együttesen a caries-intenzitás eme gyakorlatilag 8 esztendő alatt bekövetkezett jelentékeny fokozódásáért.

A püspökladányi járást e kérdéskomplexus vizsgálatára két szempontból is igen alkalmasnak ítéltük. Klinikánk attrakciós területén ez a járás az a tájék, ahol a caries-intenzitás igen nagy mérvű. Egyes részeire vonatkozóan valószínűnek látszik, hogy az ivóvíz szuvasodást fokozó anyagot tartalmaz; a nem helyben-született, hanem postnatalisan odakerült gyermekek caries-intenzitása ugyanis kisebbnek bizonyult a helyben-született és folyamatosan ottlakókénál, és annál kisebb volt, minél később került oda a gyermek (*Adler, Straub* és *Sárkány*, 1950*b*). — A területen nagyobb ipari üzem nem létesült, érdemleges urbanisatióról a kérdéses 8 esztendő alatt nem beszélhetünk; ami változott, az a túlnyomóan mezőgazdasági lakosság életformája, életfelfogása, táplálkozása. Sajnálatos, hogy e változás a fogazat szempontjából nem előnyös, hanem hátrányos. — Adataink elemzése egyébként — fenntartással — azt mutatja, hogy a közeli jövőben, főleg a magasabb osztályokba járókon, még a caries-intenzitás további fokozódásával kell számolnunk, mert a fiatalabb évjáratokban ma nagyobb az első nagyőrlők caries-intenzitása, mint 1954—55-ben volt.

A ma fejlett kapitalista országokban az „ipari forradalom" a fogak súlyosan fokozódó romlásával járt együtt. Hogy a fokozódó caries-intenzitás szükségszerű s elkerülhetetlen kísérője-e az indusztrializálódás szövevényes folyamatának, ha ez nem anarchisztikus módon, hanem szocialista módszerekkel, tervszerűen történik, arra nézve megállapításaink nem adnak közvetlen felvilágosítást, mert a püspökladányi járás a fejlődés eme folyamatából eddig kimaradt. Ami a püspökladányi járásra hazánk ipari fejlődéséből eddig kivetült, nem tekinthető tervszerű fejlődés eredményének, hanem inkább bizonyos fokig véletlen szórásnak. Azért ott észlelt megfigyeléseinkből általános érvényű következtetést nem vonhatunk le. Az a tény azonban, hogy szocialista átalakulásunk és fejlődésünk idején, a mezőgazdaság szocialista szektorának kifejlődése, megerősödése idején nem jobbak, hanem rosszabbak lettek — s előreláthatóan egyelőre tovább is egyre inkább romlanak — a gyermekek fogai, azt a sürgősen megoldandó feladatot hárítják a szocialista társadalomra, szocialista államunkra, hogy a gyermekek fogainak védelmére felhasználjuk a tudomány által nyújtott lehetőségeket az adott helyzethez mérten, s gondos-

kodjunk megbetegedett fogaik szakszerű kezeléséről — nem csupán elvi síkon (ami rég megtörtént), hanem a mindennapos életben, a gyakorlatban is. Nem halasztható tovább hazai viszonyaink között a fluorral dúsított konyhasó széles körű bevezetése; kipróbálására az Egészségügyi Tudományos Tanács illetékes szakbizottságai éppen a püspökladányi járást jelölték ki. Az eddiginél jobban kell gondoskodnunk falun az iskolafogászat optimális működéséről, szakkáderekről és felszerelésről. Élnünk kellene azonban a széles tömegek táplálkozását illetően azokkal a lehetőségekkel is, melyeket a szocialista társadalmi rend minden eddigi társadalomnál jobban biztosít: egyrészt a felvilágosítás eszközeivel, másrészt az élelmicikkek árának tudatosabb, a fogazatot is tekintetbe vevő irányításával.

Eddigi fejtegetéseim során csak a fiatalkorúak szuvasodásával foglalkoztam, éspedig azért, mert a caries, különösképpen a tömegesen támadó, gyorsan progrediáló szuvasodás a fiatalkor betegsége. Felnőttekre vonatkozóan mi magunk eleddig aránylag kevés vizsgálatot végeztünk. A leletek quantitativ értékelését az a körülmény nehezíti meg, hogy a hiányzó fogaknak kisebb vagy nagyobb része nem a caries, hanem foglazulás következtében veszett el; ezek mintegy a 40. életévtől kezdve érdemlegesen befolyásolják a caries-index értékét. — Az ennél idősebb korosztályok CER-indexeinek értékelésekor erre is figyelemmel kell lenni, valamint arra is, hogy az életkor haladtával észrevehetően csökken az egyes évfolyamokban a túlélőknek (a születettekhez viszonyított) létszáma. Ha ezt a tényezőt is tekintetbe vesszük, s pl. a megmaradt fogak számát a magasabb életkort megérők arányszámának figyelembevételével tekintjük, az általánosan ismertetett leletekkel ellentétben azt találjuk, hogy a nők fogai kisebb mértékben pusztulnak, mint a férfiakéi. Hazai idős korú mezőgazdasági lakosságra vonatkozó irodalmi adatok *(Bruszt)* értékelése eme tényező figyelembevételével arra enged következtetni, hogy az idősebb korcsoportokban a jobb fogúaknak, a több fogat megtartottaknak nagyobb az esélyük magasabb életkor megérésére, mint a kevesebb-, a rosszabb fogúaknak *(Adler*, 1964). Ezen új szemléletünk alapján a fogazat — a meglevő fogak száma — igen alkalmasnak tűnik idősökön az általános biológiai állapot, talán a „biológiai életkor" legalább durva becslésére. A fentebbi szemlélet helyessége nagyobb vizsgálati anyagon további bizonyításra szorul; ezt a kérdéskomplexust azonban szűkebb szakmámon belül is alaposan meg kell vitatnunk, mielőtt fentebbi következtetésünket általános érvényűnek fogadhatnók el. Az kétségtelen, hogy a meglevő fogak száma — miként a fejlődés, növekedés idején — a seniumban is könnyen megállapítható s könnyen kezelhető biológiai index lenne. E kérdéskomplexussal már csak ezért is érdemes alaposan foglalkozni.

*

A helyszíni vizsgálatokban az évek során *Bartha Éva*, *Bence Jolán*, *Csepura György*, *Gergely Lajos*, *Gödény Erzsébet*, *Polczer Györgyi*, *Sárkány Ilona* és *Tóth Kamélia* orvos-munkatársaim vettek részt. Munkájukért nekik is, valamint az adatok feldolgozásában és értékelésében résztvevő orvos- és középkáder-munkatársaimnak (név szerint feleségemnek, sz. *Hradecky Claudiá*rak, *Bence Jolán*nak, *Polczer Györgyi*nek, *Szabó Irén*nek, továbbá *Csanády Ilonán*ak, *Nagy Mártán*ak, *Rudnyánszky Gabriellán*ak, *Szencsák Ferencné*nek és *Tihanyi Edit*nek) köszönettel tartozom. A vizsgálatokat az Egészségügyi Minisztérium, az egykori Tudományos Tanács, főképpen azonban az ETT folyamatos céltámogatása tette lehetővé; ezért a támogatásért is szeretnék e helyen az illetékeseknek köszönetet mondani.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utolsó 15 évben végzett caries-epidemiológiai vizsgálat magyarul még nem közölt részének összefoglaló áttekintése. Az egyes fog caries-esendőségét, ill. -ellenállóképességét nagy mértékben befolyásolják a perieruptív időszak életkörülményei (táplálkozás minősége, mennyisége, az étkezések gyakorisága). Az egyén különböző fogainak caries-intenzitása között pozitív, de nem túl jelentős korrelatív kapcsolat áll fenn; ez szorosabb a kétoldali, mint az azonos oldali alsó és felső homológ fog között. A különböző fogtípusok közötti korrelatív kapcsolat csak a csoportot illetően engedi meg prognosztikai következtetések levonását, az egyént illetően csak igen kis mértékben. — Hazánkban az életszínvonal folyamatos javulása az iparosodásban közvetlenül részt nem vevő mezőgazdasági jellegű területen is a gyermekek fogainak fokozódó romlásával jár együtt, aminek leküzdésére F-ral dúsított konyhasó használatát és az iskolafogászati hálózat vidéki kiépítését tartja szükségesnek. Idősebb korban a megmaradt fogak száma biológiai indexként használhatónak tűnik.

IRODALOM

Adler, P.: J. dent. Res. **30,** 368 (1951).
Adler, P.: Öst. Z. Kinderhlk. **7,** 388 (1952).
Adler, P.: Öst. Z. Stomat. **50,** 201 (1953).
Adler, P.: J. dent. Res. **35,** 344 (1956).
Adler, P.: Rev. B. Stomatol. **54,** 297 (1957*a*).
Adler, P.: Dtsch. Stoma. **7,** 268 (1957*b*).
Adler, P.: Proc. IV. ORCA Congress, Malmö, 1957*c*, p. 48.
Adler, P.: Zahnärztl. Rdsch. **66,** 47 (1957*d*).
Adler, P.: Dt. zahnärztl. Z. **12,** 12 (1957*e*).
Adler, P.: Öst. Z. Stomat. **54,** 617 (1957*f*).
Adler, P.: Proc. V. ORCA Congress, Bruxelles, 1958, p. 119 (ed. 1960).
Adler, P.: Zahnärztl. W. & Ref. **65,** 1964.
Adler, P., Bruszt P. és *Hradecky C.:* Népegészségügy **32,** 170 (1951).
Adler, P. és *Polczer Gy.:* Népegészségügy **44,** 40 (1963).
Adler, P. u. *Porcsalmy, I.:* Arch. Oral Biol. **4,** 193 (1961).
Adler, P. a. *Straub, J.:* Experientia **6,** 24 (1950).
Adler, P. a. *Straub, J.:* Acta Med. Hung. **4,** 221 (1953).
Adler P., Straub J. és *Sárkány I.:* Fogorv. Szle. **43,** 65 & 109 (1950*a*).
Adler P., Straub J. és *Sárkány I.:* Fogorv. Szle. **43,** 214 (1950*b*).
Bruszt P.: Fogorv. Szle. **55,** 102 (1962).
Dean, H. T.: Internat. Dent. J. **4,** 311 (1954).
Hill, J. N., Blayney, J. R., a. *Wolf, W.:* J. dent. Res. **29,** 534 (1950).
Hradecky C.: Fogorv. Szle. **45,** 164 (1952).
Hradecky, C.: Öst. Z. Stomat. **51,** 8 (1954).
Hradecky, C. u. *Adler, P.:* Öst. Z. Stomat. **51,** 435 (1954).
Ludwig, T. G., Healey, W. B. a. *Losee, F. L.:* Nature **186,** 695 (1960).
Ludwig, T. G., Malthus, R. S. a. *Healey, W. B.:* Nature **194,** 456 (1962).

Szegedi Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikája

HAEMODYNAMIKAI VÁLTOZÁSOK CORTISONNAL KEZELT HYPOPHYSEKTOMIZÁLT PATKÁNYOKBAN

KOVÁCS KÁLMÁN, az orvostudományok doktora, CSERNAY LÁSZLÓ, DÁVID MARGIT, LÁSZLÓ FERENC és BIRÓ ANDRÁS

Közlésre érkezett: 1964. IV. 30.

Előző kísérleteink során [35, 36, 37] kimutattuk, hogy hypophysektomizált patkányokban orális vízterhelést alkalmazva diuretikus reakció nem jön létre, az állatok vizet retineálnak. Ezt a jól reprodukálható antidiurézist STH, thyreoidea, oestrogen hormon, progesteron, testosteron adagolása említésre méltóan nem befolyásolja, cortison bejuttatása viszont megszünteti. Lényegileg hasonló megfigyelésekről számoltak be hypophysektomizált állatokban, illetve hypopituitarismusban szenvedő, valamint hypophysektomizált emberekben végzett vizsgálatok alapján más szerzők is [18, 19, 20, 23, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 40, 41, 42].

A hypophysektomia után orális vízterhelés esetén kifejlődő antidiurézis mechanizmusa nem tisztázott. Nem tekinthető megoldottnak az sem, hogy cortison adagolása a vízretenciót miként szünteti meg. A kérdés eddigi vizsgálói a diurézisgátlást egyrészt haemodynamikai változásokra, másrészt a tubularis vízreabsorptio fokozódására vezették vissza; a cortison diuretikus hatását pedig a csökkent glomerularis filtráció növelésével, illetve a tubularis vízreabsorptio gátlásával magyarázták.

Saját kísérleteinkben [35] exogen kreatinin clearance módszer segítségével más szerzők [18, 38] eredményeivel megegyezően mi is megállapítottuk, hogy hypophysektomizált patkányokban csökkent a glomerularis filtráció; cortison adagolása az alacsony clearance értékeket a normális szintre állította vissza. Tekintettel azonban arra, hogy a clearance technikák oliguria fennállása esetén eléggé bizonytalanok [3, 4, 5, 24, 45], érdemesnek tartottuk a kérdés további vizsgálatát. A legalkalmasabbnak erre *Sapirstein* izotóp módszere [43, 44] látszott. E módszert ugyanis vérnyomásméréssel, illetve festékdiluciós eljárással összekötve számos haemodynamikai változásról megfelelően tájékozódhatunk. Jelen közleményünkben e kísérletek eredményeiről számolunk be.

Módszer

Kísérleteinket 39, azonos törzsből származó, standard étrenden tartott, hím, fehér patkányban végeztük. Az állatokat három csoportba osztottuk: intakt, kezeletlen; hypophysektomizált; illetve hypophysektomizált és corti-

sonnal kezelt patkányok. Az első csoportba 15, a másodikba 12, a harmadikba 12 patkány tartozott.

A hypophysektomia a haemodynamikai paraméterek vizsgálata előtt legalább egy hónappal, éter-narkózisban, parapharyngealis behatolásból, a szokásos módon történt. A műtét teljességét az állatok leölésekor a perifériás endokrin szervek vizsgálata, illetve a sella-tájék gondos tanulmányozása révén ellenőriztük. Azokat az állatokat, melyekben az endokrin mirigyek nem voltak sorvadtak, illetve a sellában hypophysis residuum volt kimutatható, a kísérletek értékelésekor kihagytuk. A cortisont (Adreson, Organon) a több mint egy hónapja hypophysektomizált állatoknak négy napon át, naponta 10 mg mennyiségben subcutan adagoltuk. A haemodynamikai paraméterek vizsgálata a cortison kezelés negyedik napján, a cortison bejuttatása után átlagosan két óra múlva történt.

Vizsgálataink során a következő paramétereket határoztuk meg: systoles vérnyomás (Hgmm); perctérfogat (ml/min/100 g testsúly); az egész test keringési ellenállása ($10^3 \cdot cm \cdot din \cdot sec^{-5}$/100 g testsúly); szív- és vesesúly (g/patkány); a perctérfogat szív-, illetve vesefrakciója (a perctérfogat százalékában kifejezve); a szíven, illetve a veséken átáramló vérmennyiség (ml/min/100 g szervsúly); a szív, illetve a vesék keringési ellenállása ($10^3 \cdot cm \cdot din \cdot sec^{-5}$/100 g szervsúly).

A kísérlet menetét illetően lényegileg *Sapirstein* [43, 44], illetve Gömöri, Takács és munkatársainak [24, 31, 46, 47, 48, 49, 50] eljárását követtük. Az állatokat a kísérlet előtt 12 órán át éheztettük, ivóvizet (csapvíz) viszont ad libitum kaptak. A kísérlet megkezdése előtt az állatokat 5,0 mg/100 g testsúly mennyiségű Nembutal-lal elaltattuk. Az elaltatott patkányok mindkét vena femoralisát és egyik oldali arteria carotisát kipreparáltuk, majd systoles vérnyomásukat 0,1 ml Heparin i. v. adása után a carotisba kötött polietilén kanülön keresztül véres úton higanyos manometerrel megmértük. Ezután az egyik vena femoralisba $Rb^{86}Cl$ formájában, 0,2 ml összmennyiségben 10 mikro C Rb^{86}-t adtunk. A Rb^{86} beadását követően pontosan 60 másodperc múlva a másik oldali vena femoralisba 0,2 ml, 1%-os Geigy-kék oldatot juttattunk be. A festék beadásától kezdve másodpercenkint frakció-kollektor segítségével a carotisba kötött kanülön keresztül artériás vérmintákat vettünk. A vér kivilágosodása után az állatokat intravénásan adott telített KCl oldattal megöltük. A szívet, valamint a veséket azonnal eltávolítottuk, letisztítottuk és súlyukat torziós mérlegen 0,5 mg-os pontossággal megmértük. A patkányok többi maradványát ledaráltuk. A szívet, a veséket, valamint a maradvány aliquot részletét 20%-os KOH oldatban, forró vízfürdőben hydrolizáltuk, majd radioaktivitásukat a hígítás mértékét figyelembe véve thaliummal aktivált üreges NaJ kristállyal meghatároztuk.Azegyes szervfrakciók százalékos értékeit a feldolgozott teljes patkány összaktivitásához viszonyítottuk. A perctérfogat meghatározása *Hamilton* festékdiluciós módszerével [26] történt. Az egyes

arteriás vérminták Geigy-kék koncentrációját Unicam spektrofotométerrel 620 millimikron hullámhosszon mértük meg. A szív és a vesék keringési ellenállását a vérnyomás és a szerváramlás ismeretében számítottuk ki.

A haemodynamikai paraméterek analízise mellett megvizsgáltuk azt is, hogy orális vízterhelést alkalmazva az állatok mennyi vizeletet ürítenek. A kísérletsorozatra 30 másik patkányt használtunk fel. 10 patkány alkotta a kontroll csoportot; 10 patkányt a vízterhelés előtt több mint egy hónappal a szokott módon hypophysektomizáltunk. Ezek kezelésben nem részesültek. 10 másik, ugyancsak több mint egy hónapja hypophysektomizált patkánynak 4 napon át naponta 10 mg cortisont (Adreson, Organon) adtunk subcutan. A vízanyagcsere vizsgálatot a cortison kezelés negyedik napján, közvetlenül a cortison bejuttatása után kezdtük meg. A 30 patkány a kísérlet előtt 12 órán át éhezett, ivóvizet (csapvíz) viszont ad libitum kapott. A kísérlet kezdetekor az ivóvizet megvontuk, az állatokat egyesével vizeletgyűjtésre alkalmas ketrecekbe helyeztük, majd orálisan gyomorszondán át 5%/testsúly mennyiségben csapvizet adtunk. Az állatok vizeletürítését 8 órán át, óránkint 0,1 ml pontossággal megmértük, majd a vizelet mennyiségét 100 g testsúlyra átszámítva ml-ben értékeltük. A biometriai analízist a Student-féle „t" próbával végeztük.

Eredmények

Az eredményeket táblázatokon tüntettük fel.

Az állatok testsúlyát, a vérnyomást, a perctérfogat értékeket, továbbá az egész test keringési ellenállását az 1. táblázat szemlélteti. Megállapítható,

1. táblázat

	Csoport	Állatok száma	Testsúly g	Vérnyomás Hgmm	Perctérfogat ml/min/100 g testsúly	Az egész test keringési ellenállása (10^3 cm din. sec.$^{-5}$/100 g testsúly)
I.	Intakt	15	199,9 ±16,2*	111,6 ±2,9	27,7 ±1,1	330,68 ±17,2
II.	Hypophysektomizált	12	184,2 ± 5,9	66,1 ±4,1	17,5 ±1,4	316,01 ±25,8
III.	Hypophysektomizált + cortison	12	159,2 ± 3,8	91,4 ±4,0	22,8 ±0,8	323,18 ±14,6
* középhiba.	Valószínűség		I/II	$p \ll 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p > 0{,}05$
			I/III	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$	$p > 0{,}05$
			II/III	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$	$p > 0{,}05$

hogy a több hete hypophysektomizált patkányok vérnyomása az intakt állatok értékeihez viszonyítva kifejezetten csökkent. Jelentősen kisebb a perctérfogat is. Az egész test keringési ellenállása lényegesen nem változott. Cortison kezelés esetén a több hete hypophysektomizált patkányok vérnyomása emelkedik, a perctérfogat megnő, de az értékek nem érik el az intakt patkányokban találtakat. Az egész test keringési ellenállása cortison bejuttatása esetén a kontrollok értékeitől említésre méltóan nem tér el.

A 2. táblázat a szívvel, illetve a vesékkel kapcsolatos vizsgálatok eredményeit mutatja. Megállapítható, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban a szív súlya, a szíven átáramló vérmennyiség szignifikánsan megkevesbedett. A perctérfogat szívfrakciója azonban nem csökkent és a szív keringési ellenállása nem változott. Jelentős eltérések észlelhetők a több hete hypophysektomizált patkányok veséi részéről. A két vese súlya a kontroll állatok értékeivel összehasonlítva kisebb, csökkent a perctérfogat vesefrakciója és a veséken átáramló vérmennyiség kifejezetten megkevesebbedett. A vesék keringési ellenállása viszont nem változott. Cortison adagolása a több hete hypophysektomizált patkányok szív-, illetve vese-atrophiáját nem befolyásolta. A szíven átáramló vérmennyiség kissé megnövekedett, a perctérfogat szívfrakciója, illetve a szív keringési ellenállása lényegesen nem változott. A cortisonnal kezelt, több hete hypophysektomizált patkányokban a legkifejezettebbnek a veséken átáramló vérmennyiség megnövekedését találtuk. A több hete hypophysektomizált, de kezeletlen patkányok értékeihez viszonyítva cortison kezelés hatására megnövekszik a perctérfogat vesefrakciója, az állatok veséin lényegesen több vér áramlik át; az értékek lényegileg elérik az intakt patkányokban találtakat. A vesék keringési ellenállása viszont említésre méltó változást nem mutat.

A 3. táblázaton az állatok diuretikus eakciójára vonatkozó eredményeinket tüntettük fel. Megállapítható, hogy intakt patkányokban orális vízterhelés esetén jellegzetes diuretikus reakció alakul ki. Az állatok a beadott víz 50%-át 1—2 órán belül kiürítik és a vizeletmennyiség a továbbiakban is fokozatosan emelkedik. A több hete hypophysektomizált patkányokban kifejezett vízretenció észlelhető, diuretikus reakció nem jön létre; az állatok még a nyolcadik órában is kevesebb vizeletet ürítenek, mint a kontrollok. Cortison bejuttatása az antidiurézist teljesen megszünteti, sőt a cortison kezelésben részesült több hete hypophysektomizált patkányokban lényegileg fokozott diuretikus reakció figyelhető meg, az ürített vizelet mennyisége meghaladja a kontrollok értékeit. A polyuria értékelésével kapcsolatban azonban figyelembe kell venni, hogy a cortisonnal kezelt hypophysektomizált patkányok testsúlya a másik két csoporthoz viszonyítva jelentősen kisebb.

2. táblázat

	Csoport	Állatok száma	Testsúly g	Szívsúly g	A perctérfogat szívfrakciója %	A szíven átáramló vérmennyiség (ml/min/100 g szervsúly)	A szív keringési ellenállása (10^3 · cm·din sec^{-5}/100 g szervsúly)	Vesesúly g	A perctérfogat vesefrakciója %	A veséken átáramló vérmennyiség (ml/min/100 g szervsúly)	A vesék keringési ellenállása (10^3 cm din sec^{-5}/100 g szervsúly)
I.	Intakt	15	199,2 ±16,2*	0,5315 ±0,034	2,3 ±0,1	233,41 ±12,0	39,76 ±2,3	1,4632 ±0,139	15,2 ±0,6	586,99 ±40,3	16,49 ± 1,5
II.	Hypophysektomizált	12	184,2 ± 5,9	0,4029 ±0,027	2,1 ±0,2	156,79 ±17,0	37,50 ±3,6	0,9451 ±0,043	10,6 ±0,8	347,13 ±36,4	17,45 ±2,4
III.	Hypophysektomizált + cortison	12	159,2 ± 3,8	0,3943 ±0,006	2,0 ±0,2	192,48 ±12,5	40,70 ±3,5	0,8452 ±0,039	13,2 ±0,6	569,82 ±33,6	13,13 ±0,9
* középhiba.	Valószínűség	I/II	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	
		I/III	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$0,05 > p > 0,02$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$0,05 > p > 0,02$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
		II/III	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$0,05 > p > 0,02$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	

3. táblázat

Csoport		Állatok száma	Testsúly g	Ürített vizeletmennyiség, ml/100 g testsúly							
				1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
I.	Intakt	10	187,0 ±4,0	1,9 ±0,2	3,9 ±0,1	4,3 ±0,1	4,4 ±0,1	4,6 ±0,1	4,7 ±0,1	4,9 ±0,1	5,0 ±0,1
II.	Hypophysektomizált	10	163,5 ±6,0	0,1 ±0,1	0,9 ±0,2	1,3 ±0,2	1,7 ±0,2	2,3 ±0,2	2,6 ±0,1	2,9 ±0,2	3,0 ±0,2
III.	Hypophysektomizált + cortison	10	137,5 ±6,6	3,3 ±0,2	4,8 ±0,3	5,8 ±0,3	6,5 ±0,4	6,7 ±0,3	7,2 ±0,3	7,7 ±0,3	8,2 ± 0,4
* középhiba			I/II	$p < 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$
Valószínűség			I/III	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$
			II/III	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$	$p \ll 0{,}001$

Megbeszélés

Több adat szól amellett, hogy a hypophysis-hormonok a keringési paramétereket, valamint a vese működését jelentősen befolyásolják. Ismeretes, hogy hypophysektomizált állatokban szív- és vese-atrophia fejlődik ki [7, 8, 9, 13, 14, 15, 35, 39]. S míg intakt patkányokban az aorta beszűkítése a szív, unilateralis nephrektomia pedig a másik oldali vese kompenzatorikus megnagyobbodását idézi elő, addig e beavatkozások a hypophysis eltávolítása után szív-, illetve vese-hypertrophiát nem hoznak létre [1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 25]. Hypophysektomizált állatokban, illetve hypopituitarismusban szenvedő emberekben alacsonyabb a vérnyomás [7, 8, 9, 12, 13, 14, 15], kisebb a perctérfogat [12, 13, 14, 15, 17, 29, 51], valamint a keringő vérmennyiség [6, 22]: a clearance metodikák alapján csökken a glomeruláris filtráció és a veséken keresztül kevesebb vér áramlik át [16, 17, 18, 21, 29, 35, 51].

Saját vizsgálataink annyiban jelentenek előrehaladást, hogy az oliguriás patkányokban eléggé bizonytalan értékű clearance metodikákkal szemben az igen érzékeny és megbízható *Sapirstein*-féle izotóp módszer alkalmazása révén kétségtelenül igazolják, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban valóban csökken a perctérfogat vesefrakciója, a veséken átáramló vérmennyiség. Kisebbnek találtuk a szív, valamint a vesék súlyát, a perctérfogatot, a szíven átáramló vérmennyiséget, továbbá a vérnyomást is. E változások mellett orális vízterhelés esetén kifejezett vízretenció volt észlelhető. Cortison bejuttatása nemcsak az antidiurézist szüntette meg, hanem a vérnyomást, illetve a perctérfogatot is megnövelte és a veséken átáramló vérmennyiséget a normális szintre állította vissza.

Eredményeink alapján igen valószínű, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban észlelt antidiurézis, illetve a vesékben kifejlődő haemodynamikai változások között összefüggés áll fenn: nevezetesen a veséken átáramló vérmennyiség csökkenése nyilván jelentős szerepet játszik abban, hogy a hypophysektomizált állatok orális vízterhelés esetén vizet retineálnak. E feltevést az is támogatja, hogy cortison adagolása a veséken átáramló vérmennyiséget a normális szintre állítja vissza, s ugyanakkor a vízretenciót is megszünteti. Ezek szerint a cortison diuretikus hatása is — legalábbis részben — a kórosan csökkent vese-keringés helyreállítása révén érvényesül. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy kísérleteink természetesen nem zárják ki azt a lehetőséget, hogy a hypophysektomiát követő antidiurézis létrehozásában, illetve a cortison diuretikus hatásának mechanizmusában — amint ezt más szerzők is feltételezték [18, 20, 32, 33, 34, 40, 42] — a haemodynamikai változások mellett tubularis tényezőknek, a tubularis vízreabsortio megváltozásának is szerepe van. A vesecsatorna-hámsejtekre irányuló hatás lehetőségére utalnak előző vizsgálataink is [35], melyek során sikerült kimutatni, hogy a hypophysektomizált patkányok tubularis hámsejtjeiben jellegzetes hisztokémiai eltérések alakulnak ki.

Kísérleteink nem adnak választ arra a kérdésre, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban észlelt haemodynamikai eltérések miként alakulnak ki. Adataink mindenesetre arra utalnak, hogy a veséken átáramló vérmennyiség csökkenése, továbbá a vízretenció nem a szív-, illetve a veseatrophia következménye, mivel cortison adagolása a vesekeringést, valamint a diuretikus reakciót a normális szintre állítja vissza, a szív-, illetve a veseatrophiát viszont nem szünteti meg. Nem lehet lényeges szerepe az egész test, illetve a vesék keringési ellenállásának sem; ezek a paraméterek ugyanis a kísérleteink során említésre méltóan nem változtak. A vese átáramlás csökkenését ezek szerint a vesék keringési ellenállásának megnövekedése nem okozhatta. Leginkább azt lehet feltételezni, hogy a vesekeringési zavar többféle eltérés együttes hatására vezethető vissza; így a kisebb perctérfogat, a perctérfogat vesefrakció-csökkenése, a hypotensio, az elektrolyt-anyagcserében hypophysektomia után esetlegesen kifejlődő elváltozások, a hypovolaemia egyaránt felelős. A cortison diuretikus hatása is feltehetően részben e mechanizmusokon keresztül érvényesülhet.

ÖSSZEFOGLALÁS

A hypophysis eltávolítása után orális vízterhelést alkalmazva vízretenció észlelhető. E jellegzetes vízanyagcserezavar pathomechanizmusának tisztázása céljából szerzők több hete hypophysektomizált patkányokban *Sapirstein*-féle izotóp módszerrel, illetve Hamilton-féle festék diluciós eljárással a keringési paramétereket tanulmányozták. A kísérletek azt mutatták, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban csökkent a vérnyomás, a perctérfogat, a perctérfogat vesefrakciója, a szív és a vesék súlya, s ezek eredményeként a szíven, valamint a veséken átáramló vérmennyiség. Az egész test, illetve a szív és a vesék keringési ellenállása említésre méltóan nem változott. Cortison adagolása nem befolyásolta a szív és a vesék súlyát, az egész test, a szív és a vesék keringési ellenállását, emelte a vérnyomást, a perctérfogatot és a perctérfogat vesefrakcióját, s így a normális szintre állította vissza a veséken átáramló vérmennyiséget, ugyanakkor megszüntette az antidiurézist is.

Az eredmények arra utalnak, hogy a több hete hypophysektomizált patkányokban észlelhető antidiurézis, illetve a haemodynamikai változások között összefüggés van; nevezetesen a veséken átáramló vérmennyiség csökkenése szerepet játszik a vízretenció előidézésében. A cortison diuretikus hatása is — legalábbis részben — azzal magyarázható, hogy a veséken átáramló vérmennyiséget a normális szintre állítja vissza.

IRODALOM

1. *Astarabadi, T.:* Quart. J. exp. Physiol. **48,** 80 (1963).
2. *Astarabadi, T.:* Quart. J. exp. Physiol. **48,** 85 (1963).
3. *Bálint, P., Fekete, Á.:* Acta Physiol. Hung. **17,** 277 (1960).
4. *Bálint, P., Hajdu, A., Kiss, É., Sturcz, J.:* Acta Physiol. Hung. **15,** 1 (1959).
5. *Bálint, P., Kiss, É., Sturcz, J.:* Acta Physiol. Hung. **15,** 237 (1959).
6. *Berlin, N. I., Van Dyke, D. C., Siri, W. E., Williams, C. P.:* Endocrinology, **47,** 429 (1950).
7. *Beznák;, M.:* J. Physiol. **124,** 44 (1954).
8. *Beznák, M.:* J. Physiol. **124,** 64 (1954).
9. *Beznák, M.:* J. Physiol. **124,** 75 (1954).
10. *Beznák, M.:* Canad. J. Biochem. Physiol. **33,** 985 (1955).
11. *Beznák, M.:* Canad. J. Biochem. Physiol. **34,** 791 (1956).
12. *Beznák, M.:* Circulation Res. **7,** 907 (1959).
13. *Beznák, M.:* J. Physiol. **150,** 251 (1960).

14. *Beznák, M.:* Amer. J. Physiol. **204,** 279 (1963).
15. *Beznák, M.:* Circulation Res. **12,** 333 (1963).
16. *Bojs, G., Falkheden, T., Sjögren, B.:* Acta Endocrinol. **37,** 616 (1961).
17. *Bojs, G., Falkheden, T., Sjögren, B., Varnauskas, E.:* Acta Endocrinol. **39,** 308 (1962).
18. *Boss, W. R., Osborn, C. M., Renzi, A. A.:* Endocrinology **51,** 66 (1952).
19. *Brunner, H., Kuschinsky, G., Peters, G.:* Arch. exp. Path. Pharmakol. **228,** 578 (1956).
20. *Cutler, R. E., Kleeman, C. R., Koplowitz, J., Maxwell, M. H., Dowling, J. T.:* J. Clin. Invest. **41,** 1524 (1962).
21. *Falkheden, T.:* Acta Endocrinol. **42,** 571 (1963).
22. *Falkheden, T., Sjögren, B., Westling, H.:* Acta Endocrinol. **42,** 552 (1963).
23. *Garrod, O., Burston, R. A.:* Clin. Sci. **11,** 113 (1952).
24. *Gömöri, P., Nagy, Z., Jakab, I., Vajda, V.:* Acta Physiol. Hung. **19,** 79 (1961).
25. *Hajdu, I., Beznák, M.:* Schweiz. Med. Wschr. **75,** 665 (1945).
26. *Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kimsman, I. M., Spurling, R. G.:* Amer. J. Physiol. **99,** 534 (1932).
27. *Herrmann, E.:* Schweiz. Med. Wschr. **85,** 1041 (1955).
28. *Hoel, J.:* Acta Endocrinol. **21,** 15 (1956).
29. *Howell, D. S., Davis, J. O., Laqueur, G. L.:* Circulation Res. **3,** 264 (1955).
30. *Ikkos, D., Luft, R., Olivecrona, H.:* J. Clin. Endocrin. **15,** 553 (1955).
31. *Kállay, K., Takács, L.:* Acta Physiol. Hung. **18,** 323 (1961).
32. *Kleeman, C. R., Koplowitz, J., Maxwell, M. H.:* Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. **100,** 615 (1959).
33. *Kleeman, C. R., Koplowitz, J., Maxwell, M. H., Cutler, R., Dowling, J. T.:* J. Clin. Invest. **39,** 1472 (1960).
34. *Kleeman, C. R., Maxwell, M. H., Rockney, R. E.:* J. Clin. Invest. **37,** 1799 (1958).
35. *Kovács, K.:* Die Rolle des Hypothalamus—Adenohypophysensystems im Wasserhaushalt. Studia Medica. Szeged. 1963.
36. *Kovács, K., Dávid, M. A., Horváth, I. W.:* Endokrinologie, **38,** 265 (1959).
37. *Kovács, K., Dávid, M. A., Horváth, I. W.:* Endokrinologie, **38,** 278 (1959).
38. *Matthews, B. F.:* J. Physiol. **165,** 1 (1963).
39. *McQueen-Williams, M., Thompson, K. W.:* Yale J. Biol. Med., **12,** 531 (1940).
40. *Mertens, H. G.:* Klin. Wschr. **33,** 1036 (1955).
41. *Oleesky, S., Stanbury, S. W.:* Lancet **2,** 664 (1951).
42. *Robson, J. S., Lambie, A. T.:* Amer. J. Med. **26,** 769 (1959).
43. *Sapirstein, L. A.:* Circulation Res. **4,** 689 (1956).
44. *Sapirstein, L. A.:* Amer. J. Physiol. **193,** 161 (1958).
45. *Selkurt, E. E.:* Amer. J. Physiol. **145,** 699 (1946).
46. *Takács, L., Kállay, K.:* Magyar Radiológia **14,** 223 (1962).
47. *Takács, L., Kállay, K.:* Acta Physiol. Hung. **23,** 13 (1963).
48. *Takács, L., Kállay, K., Skolnik, J.:* Acta Med. Hung. **14,** 457 (1959).
49. *Takács, L., Kállay, K., Skolnik, J. H.:* Circulation Res. **10,** 753 (1962).
50. *Takács, L., Vajda, V.:* Amer. J. Physiol. **204,** 301 (1963).
51. *White, H. L., Heinbecker, P., Rolf, D.:* Amer. J. Physiol. **149,** 404 (1947).

A SZÍV ARRHYTHMIA KÉSZSÉGÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK*

SZEKERES LÁSZLÓ, az orvostudományok kandidátusa
Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

Közlésre érkezett: 1964. V. 25.

Elvileg minden ésszerű terápia az általa befolyásolt kóros folyamat pathomechanizmusának ismeretén alapszik.

A szív ritmuszavarainak és ezen belül a fibrillációnak eredményes terápiájához is ismernünk kellene e folyamatok keletkezésének feltételeit. Erre vonatkozólag azonban mind a mai napig nem alakult ki egységes szemlélet, mert a pathomechanizmus felderítését célzó közvetlen vizsgálatok egyik fennálló elmélettel sem tudták az arrhythmiával és fibrillációval kapcsolatos jelenségek hiánytalan magyarázatát adni.

Célkitűzésünk: az arrhythmiák és fibrilláció megelőzése, ill. felfüggesztése szempontjából azonban a közvetett út is megfelelőnek látszik: ti. vizsgálni mindazon körülményeket, amelyek elősegítik vagy gátolják e kóros jelenségek létrejöttét.

Jelen előadásban néhány az arrhythmiák és fibrilláció szempontjából jelentősnek látszó tényező szerepét kívánjuk elemezni a szívpitvarok és kamrák fibrillációs készségére gyakorolt hatásuk alapján. Ezen tényezők: a szívsebészetben és pathophysiológiában egyaránt fontossággal bíró hypothermia, a feltehetően számos kóros folyamatban döntő szerepet játszó hypoxia, továbbá a szívizom dinamikus funkcionális állapota, különös tekintettel a szívelégtelenségre.

Ismeretes, hogy a mesterséges hypothermia terápiás alkalmazásának egyik legfontosabb gátló tényezője a szív, főleg a szívkamrák fokozott fibrillációs hajlama. A külső ingerekkel szemben mutatkozó megnövekedett érzékenység elsősorban a szívsebészetben bír jelentőséggel, ahol a szív elkerülhetetlen manipulációja maga is fibrillációt válthat ki alacsony testhőmérsékleten. *(Hegnauer és mt.* 10, *Bigelow és mt.* 2).

Első tisztázandó kérdésünk tehát: mi a szív hypothermiában észlelt fokozott fibrillációs hajlamának magyarázata. Az elinduláshoz nagy segítséget jelentett számunkra azon más irányú kísérletek során tett meglepő megfigye-

* A stockholmi Karolinska Institutet-ben 1964. ápr. 13-án tartott előadás.

lésünk, hogy Langendorff szerint izolált szíven a szívsebészek tapasztalataival ellenkezően — alacsony, 26° C hőmérsékletű tápoldattal történt átáramoltatás esetén mind a pitvarok, mind a kamrák fibrillációs hajlama kisebb, mint 37°-os oldattal történt perfúzió esetén *(Szekeres* és *Lénárd* 20).

A nyilvánvaló ellentmondás tisztázására szükségesnek tartottuk oly módszerrel elemezni a szervezet lehűtésének hatását a szív fibrillációs készségére, mely képes ez utóbbi változásairól pillanatról pillanatra pontosan mérhető hű képet adni.

E követelménynek felel meg az elektromos fibrillációs küszöb, azaz a fibrilláció kiváltásához szükséges legkisebb áramerősség mérése. A fibrillációs küszöb a fibrillációs hajlam tükörképeként viselkedik, ha a küszöb csökken, úgy nő a fibrillációra való hajlam, ill. fordítva.

A méréseket Dial-Urethannal narkotizált, mesterségesen lélegeztetett, thorakotomizált macskák in situ szívén végeztük. A szívpitvarokat, ill. kamrákat a rajtuk elhelyezett elektródokon keresztül 20 Hz frequenciájú, 1 msec időtartamú, derékszögű áramütésekkel ingereltük, melyek intenzitását oscilloskop ernyőjén olvastuk le. A pitvari, ill. kamrai fibrilláció, pontosabban fibrilloflutter beállták az EKG-ből, a vérnyomásból, valamint a szív megtekintése révén állapíthattuk meg. A fibrilláció csaknem minden esetben az inger abbahagyása után önmagától megszűnt, miután macskák kistömegű szívén az ingerület által megteendő rövid útszakasz miatt annak a kiindulási pontba való visszatérésekor a refraktér szak még fennáll. Csak extrem hypoxia vagy hypothermia esetén volt szükségünk szívmasszázsra és elektromos defibrillációra vagy antifibrilláns szerekre. A szervezet lehűtése a kísérletek egy részében a bal arteria femoralis vérének extracorporalis lehűtése révén, másik részében a hasűrbe helyezett jégzacskók segítségével történt.

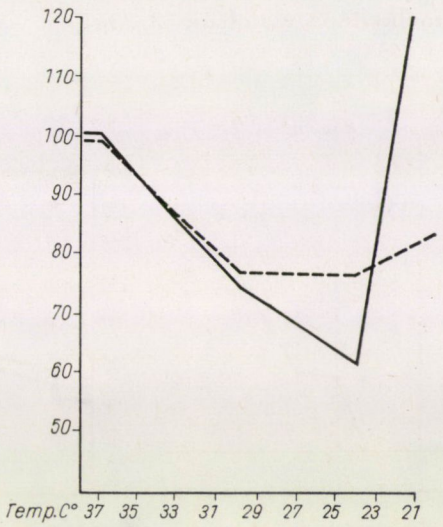
Először altatott macskák in situ szívén vizsgáltuk lehűtés hatását a fibrillációs küszöbre. Várakozásunknak megfelelően a testhőmérséklet csökkenésével párhuzamosan mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöb csökkenését, azaz a fibrillációs hajlam fokozódását észleltük (I. táblázat).

I. táblázat

Normális altatott macskák in situ szívének pitvari és kamrai elektromos fibrillációs küszöbértéke különböző testhőmérsékleten a 38° C-on mért érték (100%) százalékában kifejezve

	Kísérletek száma	Testhőmérséklet					
		38° C	35° C	31° C	28° C	25° C	21° C
Pitvari fibrillációs küszöb	17	100,0	79,6 ± 9,4	77,0 ± 2,8	71,4 ± 7,8	64,5 ± 7,9	49,6 ± 8,6
Kamrai fibrillációs küszöb	17	100,0	72,6 ± 6,4	71,9 ± 5,7	70,6 ± 7,2	59,0 ± 5,5	55,4 ± 6,5

Ezen észleletünk lényegében pontos mérési adatokkal erősíti meg a szívsebészek előbb említett tapasztalatát, mely szerint a szív hypothermiában külső inger hatására fokozott hajlamot mutat kamrafibrillációra. Egyes kísérletekben a fibrillációs küszöbök csökkenése csak 28—24° C-ig tart, — tovább hűtve az állatot, a küszöbök emelkedése volt észlelhető (1. ábra). E jelenség magyarázatára a későbbiekben még visszatérünk.



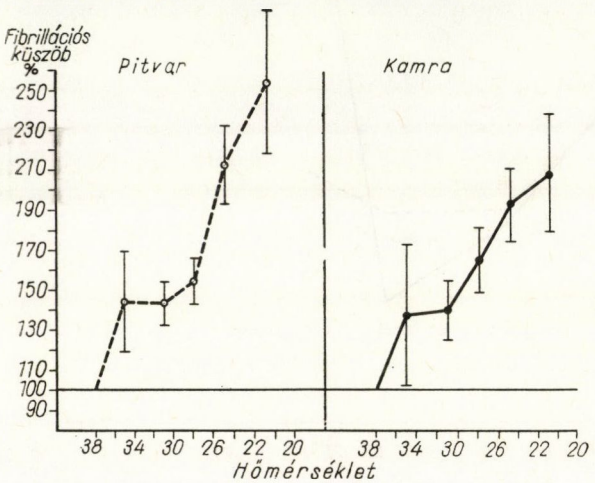
1. ábra. Hűtés hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére
Abszcissza = testhőmérséklet C°
Ordináta = fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában
Folytonos vonal = kamrai fibrillációs küszöb } a kiindulási érték %-ban
Szaggatott vonal = pitvari fibrillációs küszöb }

Ezek után az izolált szív fibrillációs küszöbét vizsgáltuk különböző hőmérsékleten.

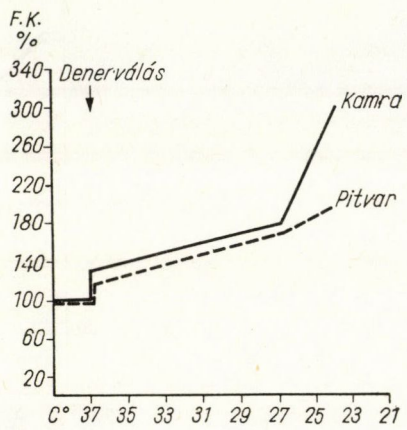
Mivel a Langendorff-szív alkalmazásával szemben felmerülhet azon ellenvetés, hogy egyrészt kamrái üresen húzódnak össze, másrészt a mesterséges tápláló folyadék révén a szívizom O_2 ellátása nem kielégítő: — Starling-féle szívtüdő-készítményen vizsgáltuk lehűtés hatását a fibrillációs küszöbre. Kiderült, hogy a sokkal fiziológiásabb körülmények között működő, vérrel táplált, tehát 37°-on is 4—5 órán keresztül jól oxygenizált szív-tüdő készítmény a Langendorff-szívhez hasonlóan reagált hypothermiára, azaz hűtéssel párhuzamosan a fibrillációs küszöb nem csökkent, hanem ellenkezőleg, jelentősen emelkedett (2. ábra).

Mi az eltérés oka? A szív-tüdőkészítmény, jóllehet fiziológiásabb körülmények között működik, mint a Langendorff-szív, — ki van szakítva a szervezet egészéből és nincs alávetve sem idegi, sem humoralis szabályozásnak. Ezért a továbbiakban ezen extrakardiális tényezők szerepét vizsgáltuk.

A kérdés tisztázására in situ szíven akut denervációt végeztünk, azaz átvágtuk mindkét nyaki vagust és kiirtottuk mindkét oldali ganglion stellátumot, valamint az első öt thorakalis sympathicus gangliont. Maga a denerválás már testhőmérsékleten is kifejezetten emelte a fibrillációs küszöböt. A denervált, de szervezettel humoralis kapcsolatban maradt in situ szíven az innervált szívtől eltérően hűtésre nem csökkent sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöb, sőt az izolált szívhez hasonlóan, jóllehet nem olyan kifejezetten, a fibrillációs küszöb emelkedését észleltük (3. ábra).



2. ábra. Hűtés hatása macska szív-tüdő készítmény pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére (n = 5). Jelmagyarázat, mint 1. ábrán



3. ábra. Hűtés hatása altatott macska denervált in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint 1. ábrán

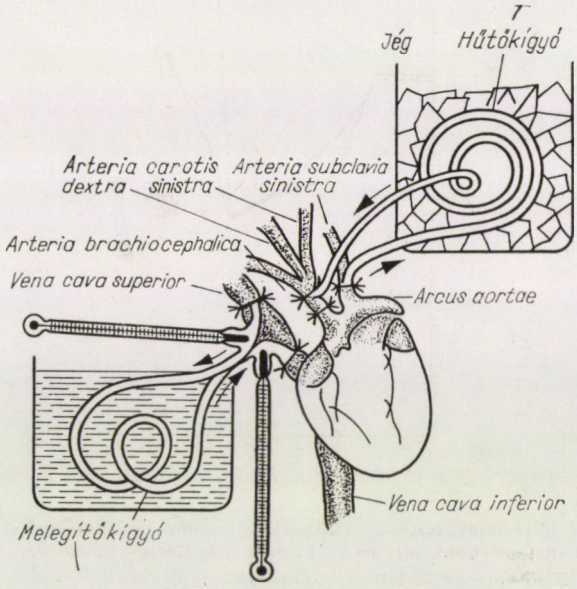
E megfigyelés alapján nagy valószínűséggel kizárható, hogy humoralis befolyás jelentősebb szerepet játszanék az in situ szív hypothermiás fokozott fibrillációs hajlamának mechanizmusában, viszont előtérbe kerül a szív idegi szabályozásának szerepe.

Hogyan értelmezhető a szívidegek kikapcsolásának előnyös, fibrillációs hajlamot csökkentő hatása a szervezet lehűtésekor? Vajon hypothermiában a szív érzékenysége nő-e meg a vagus és accelerans tónussal szemben, avagy a központi idegrendszer lehűlésével kapcsolatban változott meg a szívműködést szabályozó vegetatív központok ingerületi állapota?

A központi szabályozás fontosságára mutatnak azon kísérleteink, melyekben az állat törzsének és szívének hőmérséklete a kísérlet folyamán változatlanul 38° C-on maradt, míg az állat törzsével intakt idegi összeköttetésben maradt fejét izoláltan lehűtöttük. Izolált fejhűtést úgy hoztunk létre, hogy a bal artéria subclavia lekötése után a truncus brachiocephalicusba hűtő kígyót iktatva lehűtöttük a fej felé áramló vért, míg a test felé visszaáramló

vér felmelegítése a vena cava superiorba iktatott melegítő csőrendszer segítségével történt (4. ábra).

Annak ellenére, hogy a törzs és a szív hőmérséklete az egész kísérlet folyamán változatlan maradt, a fej izolált lehűtése önmagában is mind a pitvari, mind pedig a kamrai fibrillációs küszöb csökkenését idézte elő. Vagyis ugyanazt észleltük, mint előzőleg az egész szervezet lehűtésekor. Ha a hűtést tovább folytattuk, úgy 27—25° C fejhőmérsékleten a fibrillációs küszöb

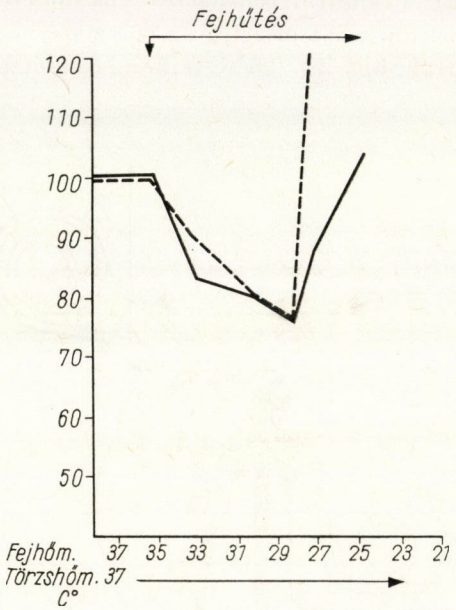


4. ábra. Kísérleti elrendezés a fej izolált hűtésére

csökkenése megszűnt és a fejet tovább hűtve az egész állat hűtésénél észleltekhez hasonlóan a fibrillációs küszöbök emelkedése volt észlelhető (5. ábra). Miután a perifériás érzékenység a központi vegetatív tónussal szemben e kísérlet során a periferia hőmérsékletének állandósága folytán nem változott, fel kell tételeznünk, hogy hűtés hatására a központi idegrendszerben oly változások jönnek létre, melyek fokozzák a szív fibrillációs hajlamát mind a pitvarok, mind a kamrák vonatkozásában. A hypothermia mélyülésével a központok izgalmát azok fokozatos bénulása váltja fel. Ez mély hypothermiában oly fokot érhet el, hogy a szív kiszabadul a központi vegetatív szabályozás alól és a denervált, vagy teljesen izolált szívhez hasonlóan reagál.

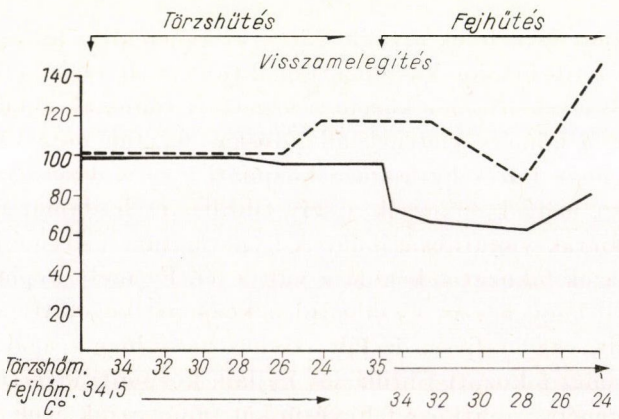
A hypothermiás fokozott fibrillációs hajlam központi idegrendszeri szabályozásának szerepére vonatkozó feltevésünket támogatják azon megfigyeléseink is, melyek során az előzőkben leírt eljárás fordítottját végeztük, azaz az állat testét és ezzel együtt a szívét lehűtöttük, míg az izolált fej hőmérsékletét állandóan a testhőmérsékleten vagy ahhoz közeleső értéken stabilizáltuk.

Mint a 6. ábra mutatja: az alacsonyabb hőmérsékleti tartományban mutatkozó csekély pitvari küszöbemelkedéstől eltekintve nem észleltünk változást a fibrillációs küszöbökben. Az ábra ugyanakkor jól demonstrálja az ugyanazon állaton végrehajtott izolált törzs- és fejhűtés közti különbséget.



5. ábra. A fej izolált hűtésének hatása változatlan testhőmérséklet mellett altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Abszcissza = felső sor: az izolált fej hőmérséklete
alsó sor: törzs hőmérséklete
Egyébként jelmagyarázat, mint 1. ábrán

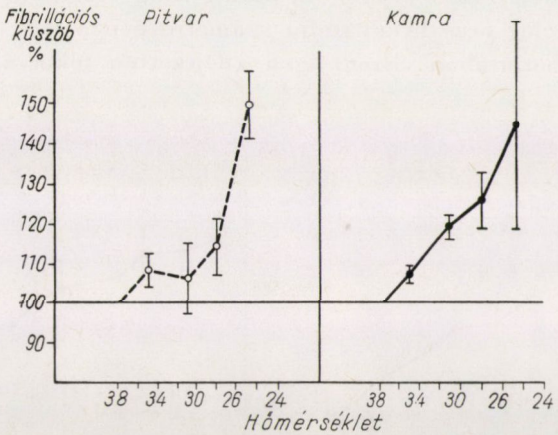


6. ábra. A törzs izolált hűtésének hatása változatlan fejhőmérséklet mellett altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

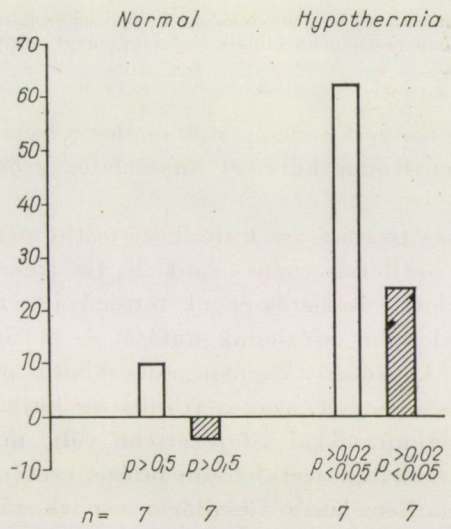
Abszcissza = { felső sor a törzs hőmérséklete
alsó sor az izolált fej hőmérséklete
Egyébként jelmagyarázat, mint 1. ábrán

Felmerül a kérdés, milyen idegek közvetítésével jön létre hűtéskor a fibrillációs hajlam fokozódása.

Ha az állat lehűtése előtt a sympathicusok épen hagyásával mindkét nyaki vagust átmetsszük, hűtésre ugyanúgy fibrillációs küszöb emelkedést észleltünk, mint izolált vagy denervált szíven (7. ábra). Sőt egyes esetekben a vagusok átmetszése a hypothermiás állaton spontán fellépő fibrillációt is



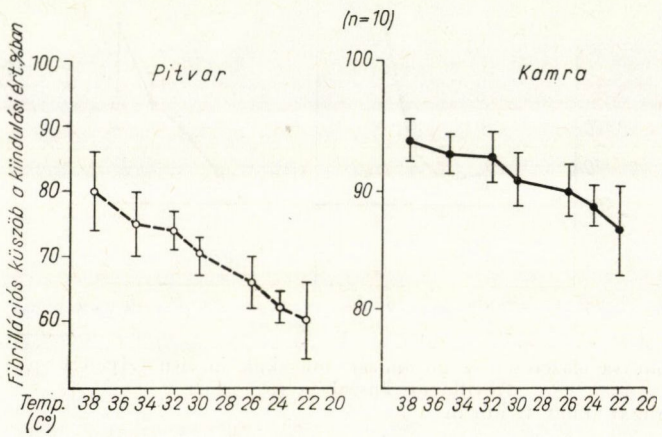
7. ábra. Hűtés hatása előzetesen vagotomizált macskák in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére (n = 17).
Jelmagyarázat, mint 1. ábrán



8. ábra. Különböző testhőmérsékleten végrehajtott vagotómia hatása altatott macskák in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbértékére
Ordináta = fibrillációs küszöb (FK) százalékos változása
Üres oszlop = pitvari FK %-os változása
Sötét oszlop = kamrai FK %-os változása

képes volt normalizálni. Tehát a vagus kétségtelenül jelentős szerepet játszik a szív hypothermiában észlelt fokozott fibrillációs hajlamában.

Ezt igazolja egy további megfigyelésünk is. Ha ugyanis a vagusokat testhőmérsékleten vágtuk át vagy kokainoztuk, úgy sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöb nem változott lényegesen, viszont hypothermiában végrehajtott vagotomia vagy kokainozás mind a pitvari, mind a kamrai küszöböt igen kifejezetten emelte (8. ábra). Ezek szerint testhőmérsékleten a vagus valószínűleg nem befolyásolja számottevően a szív fibrillációra való hajlamát, hypothermiában viszont igen kifejezetten fokozza azt. E jelenség



9. ábra. Vagusingerlés hatása az in situ macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére különböző testhőmérsékleten. Jelmagyarázat mint, 1. ábrán

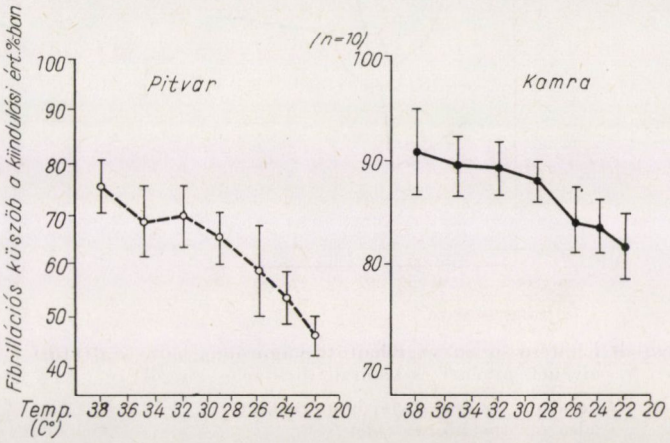
oka lehet: a szív vagusingerlékenységének esetleges hypothermiás fokozódása, vagy a centrális vagustónus hűtéssel kapcsolatos erősbödése, vagy esetleg mindkettő együtt.

Az első lehetőség tisztázására különböző testhőmérsékleten meghatároztuk a jobb, ill. bal perifériás vagus-csonk 20 Hz frekvenciájú, 1 msec időtartamú, küszöb feletti áramerősséggel történő ingerlésének, továbbá 10 gamma/kg/min acetylcholin infúziónak hatását az in situ macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Vagusingerlés mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöb csökkenését, azaz a fibrillációs hajlam fokozódását idézte elő, ami hypothermiában sokkal kifejezettebb volt, mint testhőmérsékleten (9. ábra). Ugyanezt észleltük acetylcholin infúzió esetén is (10. ábra).

Így tehát hypothermiában fibrilláció vonatkozásában a szív vagusingerrel és acetilkolinnal szembeni érzékenységének növekedésével is számolnunk kell.

Az in situ szív fibrillációra való hajlamának hűtés során észlelt fokozódásáért azonban a periféria vagusérzékenységének hypothermiás növekedése

mellett a centralis vagushatás erősödése is felelőssé tehető, amit kézzelfoghatóan igazol az a kísérletünk, ahol a fej izolált hűtése alatt oly hőmérsékleti tartományban vágtuk át a nyaki vagusokat, melyben a fibrillációs küszöbök csökkenési tendenciájának spontán megfordulása még nem jön szóba. Ilyenkor a fej hűtése következtében lecsökkent pitvari és kamrai fibrillációs küszöb

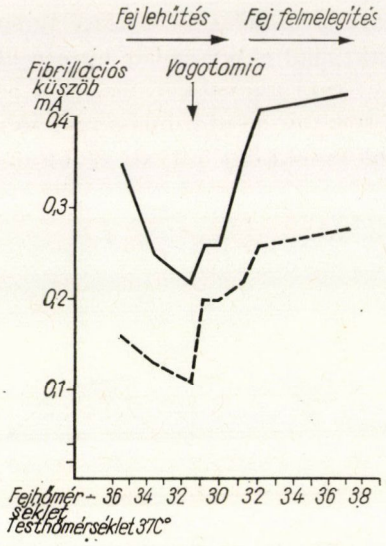


10. ábra. Acetylcholininfusio hatása az in situ macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére különböző testhőmérsékleten. Jelmagyarázat, mint 1. ábrán

— annak ellenére, hogy a fej hűtése tovább folyik — a kiindulási értékre, sőt afölé emelkedik, jóllehet a periferiás vagusérzékenység a szív hőmérsékletének állandósága folytán az egész kísérlet során nem változott (11. ábra).

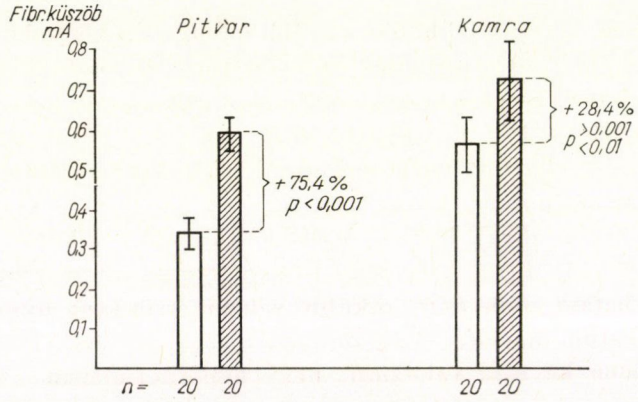
Bonyolultabb a kép a sympathicusok szerepével kapcsolatban. A testhőmérsékleten végrehajtott vagotomia hatástalanságával ellentétben sympathektomia már testhőmérsékleten is kifejezett pitvari és kamrai küszöbemelkedéssel jár (12. ábra). Ezt az emelkedett küszöböt a hűtés nem befolyásolja lényegesen (13. ábra). Adrenalin- és noradrenalininfusio fibrillációs készséget fokozó hatása nem nőtt, inkább valamit csökkent hypothermiában, a ganglion stellatum ingerlése pedig önmaga is csökkentette a fibrillációs készséget. Ily módon kevéssé valószínű, hogy hypothermiában — a vagushoz hasonlóan — a szívizom fokozott érzékenységével is számolnunk kellene sympathikus tónussal szemben.

Ismeretes, hogy a sinus ingerképzés gyengülése — midőn a szív alacsonyabb rendű ingerképző centrumai felszabadulnak a sinus dominanciája alól — szintén elősegítheti ektópiás fókuszok és ezen keresztül arrhythmiák kialakulását. Az is ismeretes, hogy a hőmérséklet és az ingerképző centrumok aktivitása közt szoros összefüggés van. Kérdés, vajon a hőmérséklet csökkentése egyformán gátolja a sinus és az alacsonyabb ingerképző centrumok működését, avagy köztük érzékenység különbség áll-e fenn? Ennek tisztázására meg-



11. ábra. A fej izolált lehűtése során végrehajtott vagotómia hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Abszcissza = { felső sor az izolált fej hőmérséklete
{ alsó sor testhőmérséklet
Ordináta = fibrillációs küszöb mA
Folytonos vonal = kamrai }
Szaggatott vonal = pitvari } fibrillációs küszöb

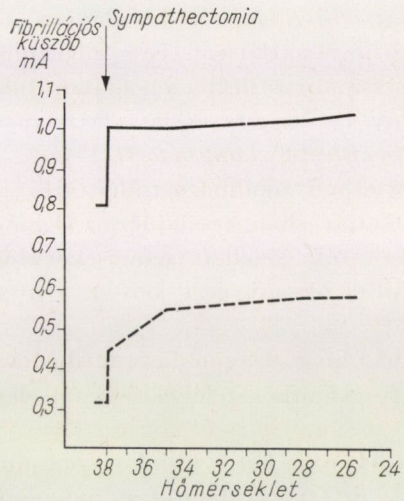


12 ábra. Sympathectomia hatása altatott macskák in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Ordináta = fibrillációs küszöb mA
Üres oszlop = sympathectomia előtt mért kontroll fibrillációs küszöb
Sötét oszlop = sympathectomia után mért fibrillációs küszöb

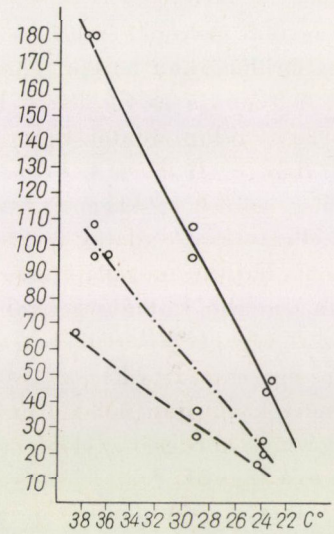
vizsgáltuk a szív magasabb és alacsonyabb rendű ingerképző központjainak viselkedését hűtés hatására. Langendorff szerint izolált macskaszíven a Hisköteg átmetszése révén teljes pitvar-kamrai blockot hoztunk létre. A kamrától függetlenül összehúzódó pitvarok frekvenciája a sinuscsomó, a kamrafrekvencia

pedig a tertiär-, kamrai ingerképzés aktivitásának indexéül szolgált. A sinuscsomó kiirtása után a pitvaron az Aschoff—Tawara-csomó vette át a vezetést és a pitvarfrekvencia változása ilyenkor ez utóbbi érzékenységét tükrözte. Fokozatosan hűtve az átáramló folyadékot azt észleltük, hogy a sinus ingerképzés reagál hűtésre a legkifejezettebben, azaz legnagyobb mérvű frekvenciacsökkenéssel, — utána az Aschoff—Tawara-csomó következett, míg hűtésre legkevésbé érzékenynek a tertiär-kamrai ingerképzés mutatkozott (14. ábra).



13. ábra. Hűtés hatása előzetesen sympathectomizált altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Ordináta = fibrillációs küszöb mA
Abszcissza = testhőmérséklet C°
Folytonos vonal = kamrai fibrillációs küszöb
Szaggatott vonal = pitvari fibrillációs küszöb



14. ábra. Hűtés hatása Langendorff szerint izolált szív sinus-, atrioventricularis- és kamrai ingerképzésére

Ordináta = szívműködés szaporasága percenként
Abszcissza = átáramló folyadék hőmérséklete
Folytonos vonal = sinusfrekvencia
Pontozott vonal = atrioventrikularis frekvencia
Szaggatott vonal = kamrafrekvencia

Mindez arra mutat, hogy a hűtés erősebben gátolja a magasabb rendű, mint az alacsonyabb rendű ingerképzést. — ily módon csökkenti a sinus dominanciáját, megnő az ektópiás fókuszok érvényre jutásának lehetősége —, ami viszont a fibrillációs hajlam fokozódásának irányában hat.

A hypothermiás vizsgálatok eredményeit röviden abban foglalhatjuk össze, hogy az in situ szív lehűtésekor észlelt fokozott fibrillációs hajlamáért elsősorban a szív idegi szabályozásában hűtésre fellépő változások tehetők felelőssé (*Szekeres, Méhes* és *Papp* 21), míg a hormonális befolyás szerepe elhanyagolhatónak látszik. Rámutattunk a centrális vagustónus fokozódásának jelentőségére, jóllehet a perifériás vagusérzékenység növekedése sem hagy-

ható figyelmen kívül (*Szekeres* és *Papp* 23). A sympathektomia fibrillációs készséget csökkentő hatása már normothermiában is kimutatható, hypothermia ezt a hatást kevéssé befolyásolja. Kimutattuk a sinus ingerképzés dominanciájának csökkentését hűtés hatására, ami esetleg szintén jelentőséggel bír a hypothermiás fokozott fibrillációs hajlam mechanizmusában (*Szekeres és Lénárd* 19).

A második megvitatni kívánt probléma: a hypoxia és a szív arrhythmia készségének összefüggése. A szervezet oxigénellátásának zavara valószínűleg sokkal nagyobb szerepet játszik a szív ritmuszavarainak, elsősorban a végzetes kamrafibrillációnak létrejöttében, mint azt eddigi ismereteink alapján gondolnánk. A hypoxia és fibrilláció kapcsolatára vonatkozóan igen ellentmondóak a világirodalom adatai. Egyesek a hypoxiában a fibrillációs hajlam fokozódását (*Burn és Hukovič* 4, *Beaulnes és Day* 1, *Wiggers és mt.* 24), mások ellenkezőleg, annak csökkenését észlelték (*Goodford* 8, *Langendorff* 14).

Az ellentmondó adatok részben a kísérletben alkalmazott állatfajtában, a fibrillációs hajlam megállapítására szolgáló eljárásban, az előidézett O_2hiány típusában fennálló különbségekkel magyarázhatók, emellett azonos körülmények között végzett kísérletekben sem próbáltak összefüggést keresni a hypoxia súlyossága és a fibrillációs készség között.

Mindezek alapján indokoltnak tartottuk, hogy a hypoxia és a fibrilláció összefüggésének kérdését az előbb említettek figyelembevételével részletes elemzés tárgyává tegyük.

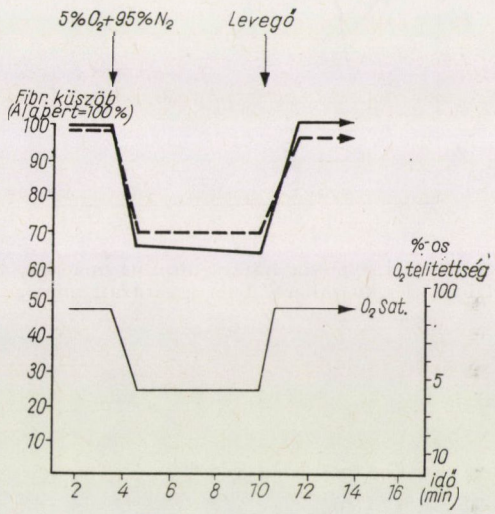
A gyakorlat szempontjaitól vezérelve a hypoxia két — klinikai szempontból nagy jelentőségü formáját, nevezetesen az artériás, valamint az ischaemiás hypoxiát alkalmaztuk vizsgálatainkban. Különös gondot fordítottunk arra, hogy egyrészt a hypoxiás állapot súlyossága és tartalma, másrészt az arrhythmia-készség között fennálló összefüggést tisztázzuk, továbbá elemezzük az extrakardiális tényezők szerepét az arrhythmia készség hypoxiás változásainak mechanizmusában.

Előbb az artériás hypoxiával kapcsolatos eredményeinkről számolunk be. Ezen hypoxia-féleség jól reprodukálható és ellenőrizhető és alacsony O_2 tartalmú gázkeverék belélegeztetésével könnyen előidézhető.

Altatott állat in situ szívén az alkalmazott gázkeverék összetételétől és a hypoxia időtartamától függően kétféle reakciót figyelhettünk meg.

1. 5—10% oxigént és 90—95% nitrogént tartalmazó hypoxiás gázkeverék belélegeztetése esetén a pitvari, valamint kamrai fibrillációs küszöb 1—2 percen belül a kiindulási érték 60—80%-ra csökkent. Ezzel párhuzamosan az artériás vér oxigéntelítettsége 40—50% közötti értékre süllyedt le. Ha az oxigénszegény gázkeveréket 6—10 percig lélegeztettük be, — sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöb, sem az artériás vér oxigéntelítettsége nem változott lényegesen, és a hypoxia megszűnése után 1—2 perc múlva mindegyik normális értékre tért vissza, esetleg még afölé is emelkedett (15. ábra).

2. Másfajta reakciót észleltünk súlyosabb hypoxia: 3% oxigént és 97% nitrogént tartalmazó gázkeverék belélegeztetése esetén. Itt ugyan kezdetben rövid időre szintén lecsökkent a fibrillációs küszöb, hogy azután még a hypoxiás periódusban a kiindulási értéken messzi túlemelkedjék, jóllehet a vér oxigéntelítettsége változatlanul 40- és 60% között maradt (16. ábra). Sőt a hypoxiás gázkeverék belélegeztetésének megismétlése esetén a fibrillációs küszöbcsökkenés jóval csekélyebb, mint előzőleg. Ugyanezt a jelenséget tapasz-



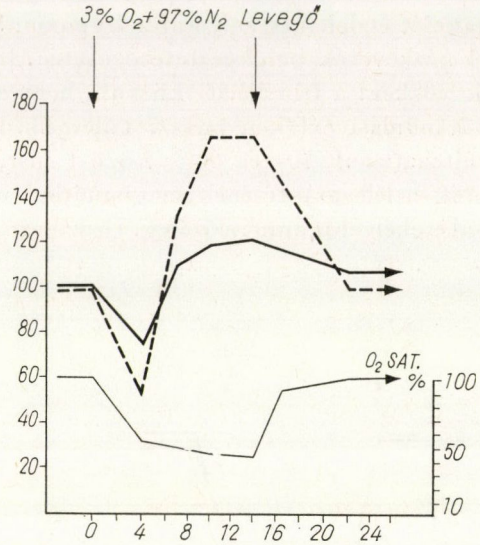
15. ábra. Mérsékelt arteriás hypoxia hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Abszcissza = idő (perc)
Ordináta = 1. Baloldalt = fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában.
2. Jobboldalt = a vér százalékos oxigéntelítettsége } a kiindulási érték %-ban
Vastag folytonos vonal = kamrai fibrillációs küszöb
Vastag szaggatott vonal = pitvari fibrillációs küszöb
Vékony folytonos vonal = vér %-os O_2 telítettsége

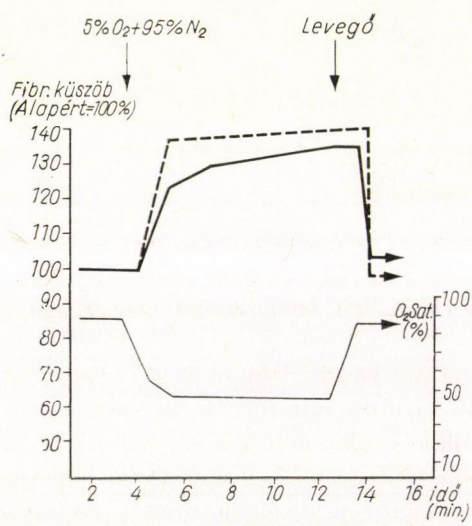
taltuk mérsékeltebb, de hosszabb ideig (15—20') fennálló arteriás hypoxia esetén.

Tehát narkotizált egész állaton, mérsékelt és rövidebb ideig tartó artériás hypoxiában fokozódik a fibrillációra való hajlam, míg súlyosabb vagy tartós hypoxia esetén ez hamar a fibrillációs hajlam csökkenésének adja át a helyét.

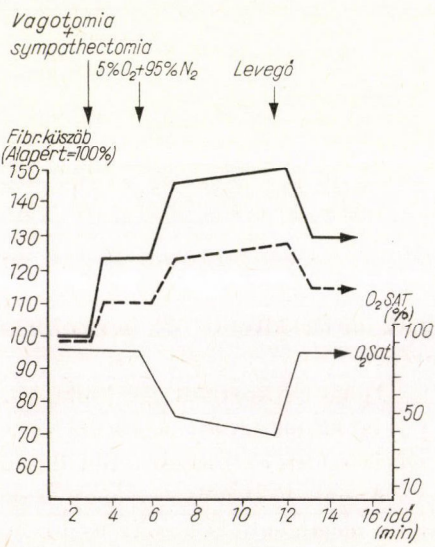
Annak tisztázására, hogy a mérsékeltebb artériás hypoxiával kapcsolatban megfigyelt fokozott hypoxiás fibrillációs reakcióban milyen szerepet tulajdoníthatunk kardiális, ill. extrakardiális tényezőknek, — a hypothermiás vizsgálatok analógiájára szív-tüdőkészítményen vizsgáltuk hypoxiának a fibrillációs küszöbre gyakorolt h atását.



16. ábra. Súlyosabb fokú arteriás hypoxia hatása altatott macska in situ szívének pitvar és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelm agyarázat, mint a 15. ábrán



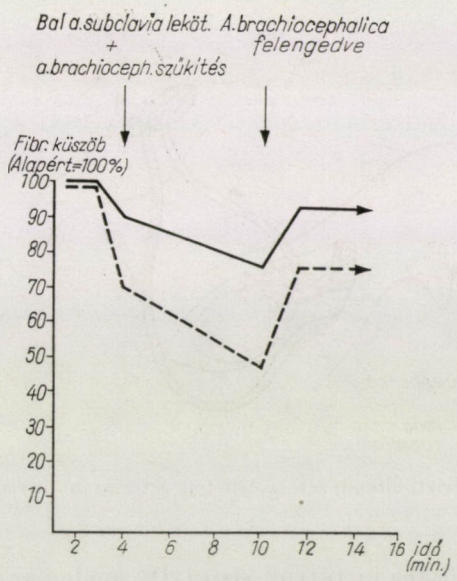
17. ábra. Arteriás hypoxia hatása macska szív-tüdő készítmény pitvar és kamraizomzatának fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán



18. ábra. Arteriás hypoxia hatása altatott macska denervált in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán

Oxigénszegény gázkeverék (5% oxigén + 95% nitrogén) vagy akár tiszta nitrogén belélegeztetése esetén — szemben az egész állaton észlelt jelenséggel, azonnal fibrillációs küszöb emelkedéssel reagált a szív úgy a pitvarok, mint a kamrák vonatkozásában. E küszöbemelkedés a hypoxia megszüntetése után az artériás vér oxigéntelítettségének változásával párhuzamosan a kiindulási értékre tért vissza (17. ábra).

Ezek szerint kifejezett különbség mutatkozik az in situ és izolált szív hypoxiás fibrillációs reakciója között, amely különbséget a hypothermia példájára elsősorban idegrendszeri és humoralis befolyásnak tulajdoníthatunk.



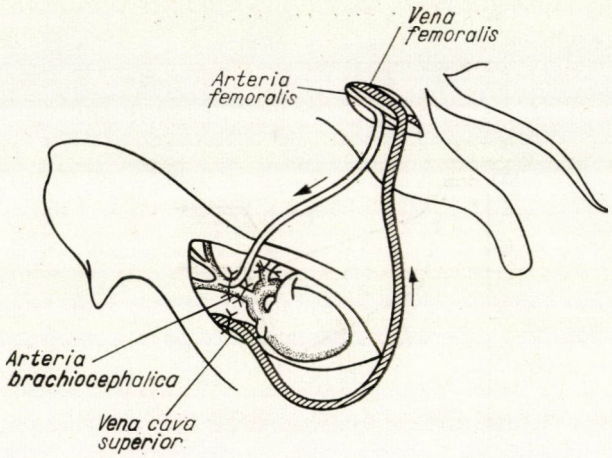
19. ábra. A fej izolált ischaemiájának hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán

Annak eldöntésére, hogy az eltérés idegrendszeri vagy humoralis mechanizmuson alapszik, akut kísérletben denerváltuk altatott macska szívét. Azt találtuk, hogy a denerváció után nem jött létre a fibrillációs küszöb csökkenése, sőt emelkedést észleltünk, ami a központi idegrendszer jelentőségét húzza alá és a hormonális mechanizmus ellen szól (18. ábra).

A központi idegrendszer szerepét támasztják alá azon vizsgálataink, melyekben narkotizált egész állat fejének vérellátását csökkentettük le a bal arteria subclavia lekötése és az arteria brachiocephalica beszűkítése révén. Ezen esetekben jóllehet a törzs és vele együtt a szív oxigénellátása normális volt, a fibrillációs küszöb lecsökkent ugyanúgy, mint amikor az egész állatot oxigénszegény gázkeverékkel lélegeztettük. A beszűkítés felengedése után a fibrillációs küszöbök ismét emelkedni kezdtek (19. ábra). Tehát az agy

csökkent vérellátása fokozza a szív fibrillációra való hajlamát, amely megállapítás, úgy véljük, klinikai szempontból is jelentőséggel bír.

Abból a célból, hogy az ilyen körülmények között az agyi hypoxiával egyidejűleg fellépő széndioxid-, valamint más anyagcsere bomlástermékek felszaporodásának zavaró hatását kiküszöböljük, a továbbiakban a fej izolált artériás hypoxiáját idéztük elő. Az izolálás úgy történt, hogy az acceptor állat bal artéria subclaviáját lekötöttük, majd egy donor macska artéria femoralisának vérét az acceptor állat truncus brachiocephalicusába vezettük, a fejből visszaáramló vért pedig az acceptor állat vena cava superiorján keresztül

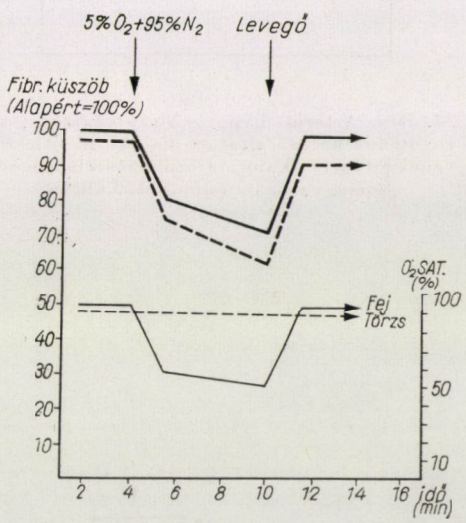


20. ábra. Kísérleti elrendezés izolált feji arteriás hypoxia létrehozására

a donor vena femorálisába juttattuk vissza. Ily módon az acceptor állat fejének keringését gyakorlatilag izoláltuk a törzs keringésétől, míg a fej és törzs közötti idegi összeköttetés továbbra is intakt maradt (20. ábra). A donor állattal oxigénszegény gázkeveréket lélegeztetve be, tehát az acceptor izolált feji hypoxiája esetében ugyanazt tapasztaltuk, mint előbb az agyi ischaemia létrehozásakor, azaz a szív fibrillációs küszöbe csökkent, jóllehet a törzs és vele együtt a szív oxigénellátása mindvégig normális maradt (21. ábra). Ha viszont e kísérlet fordítottját végeztük el, azaz acceptor izolált fejét mindvégig oxigéndús vérrel áramoltattuk át, — mialatt a törzs (s vele együtt a szív) O_2-szegény gázkeverék belélegeztetése folytán hypoxiába került, a fibrillációs küszöb éppen úgy emelkedett, mint a szív-tüdő készítmény vizsgálatakor (22. ábra). Tehát kézenfekvő az a feltevés, hogy a központi idegrendszer hypoxiája következtében olyan inpulzusok keletkeznek, amelyek ellene hatnak az izolált szív hypoxiájával együttjáró fibrillációs küszöb emelkedésnek.

A további kísérleteket azon mechanizmusok vizsgálatának szenteltük, amelyek révén ezen impulzusok a szívhez jutnak. Emítlettük, hogy a szív

teljes denervációja esetén a hypoxia fibrillációs küszöböt csökkentő hatása nem jött létre. — A hypoxiát megelőző vagus-átvágás szintén kivédi a hypoxia fibrillációs küszöböt csökkentő hatását (23. ábra). Ugyanezt észleltük akkor is, ha a vagusátvágás a hypoxia mélypontján történt: a fibrillációs küszöb felemelkedik, jóllehet a hypoxia tovább tart (24. ábra). Ugyancsak ez a megfigyelésünk az izolált feji ischaemia- (25. ábra), valamint izolált feji hypoxia mélypontján végrehajtott vagusátvágás esetében is (26. ábra). A vagusok átvágásával teljesen azonos effektust mutat az állatok hypoxia előtti atropinozása is (27. ábra). Mindezekkel szemben sem mellékveseirtás, sem az állat Dibenamin kezelése nem befolyásolta számottevően a hypoxia fibrillációs küszöb csökkentő hatását, azonban a szív (sympathicus) beidegzésének sebészi kiiktatása mérsékelte azt.

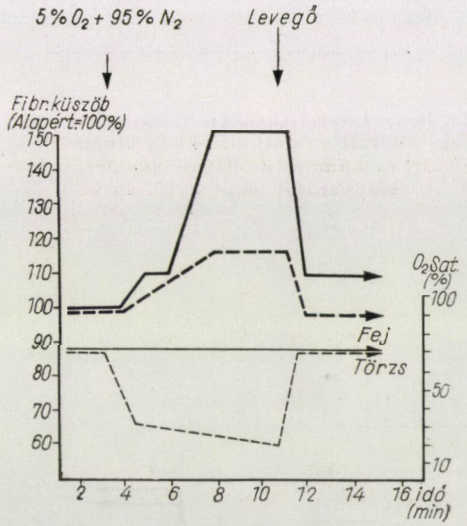


21. ábra. A fej izolált arteriás hypoxiájának hatása normális oxigénellátású törzzsel rendelkező altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Vékony folytonos vonal = az izolált fej vérének %-os O_2 telítettsége

Vékony szaggatott vonal = az izolált törzs vérének %-os O_2 telítettsége

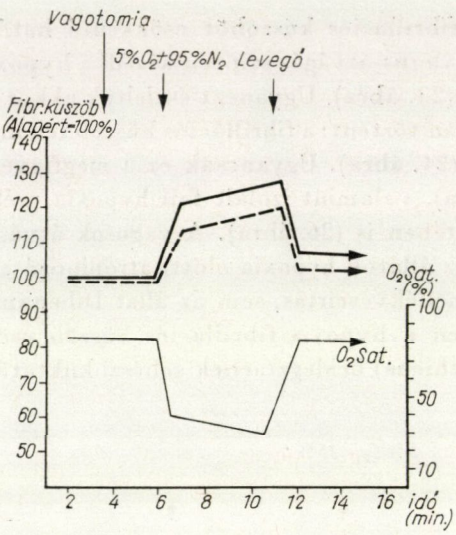
Egyébként jelmagyarázat, mint a 15. ábrán



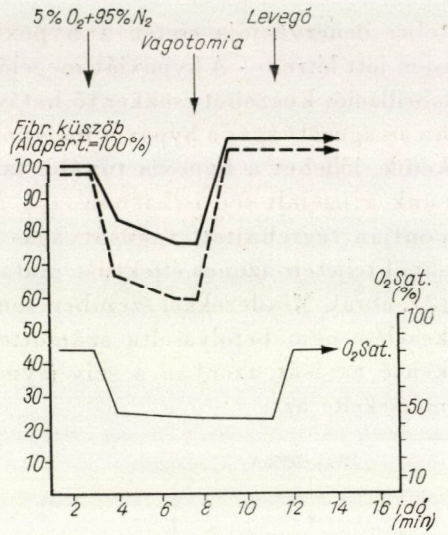
22. ábra. A törzs **izolált** arteriás hypoxiájának hatása normális oxigénellátású fejjel rendelkező altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 21. ábrán

A fentiekből tehát arra következtethetünk, hogy a hypoxiában létrejövő, fibrillációs küszöböt csökkentő, — központi idegrendszeri stimulusok hatása hypothermiához hasonlóan főképp a vagus közvetítésével tevődik át a szívre, bár a sympathoadrenalis rendszer szerepét nem zárhatjuk ki teljesen.

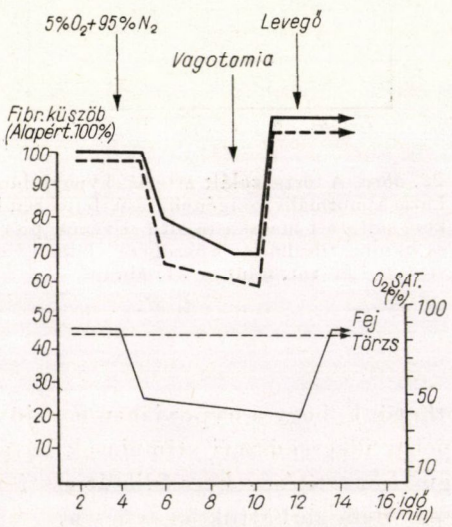
Mindezen vizsgálatok a szívműködés idegi szabályozásának a fibrillációs hajlam fokozódásában játszott alapvető szerepére mutatnak rá mind hypothermia, mind pedig arteriás hypoxia vonatkozásában.



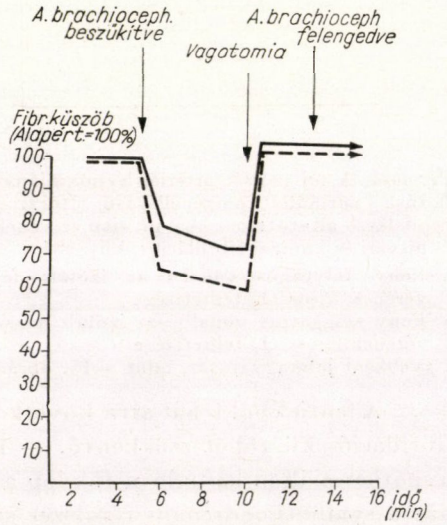
23. ábra. Arteriás hypoxia hatása előzetesen vagotomizált altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán



24. ábra. Arteriás hypoxia alatt végrehajtott vagotómia hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán

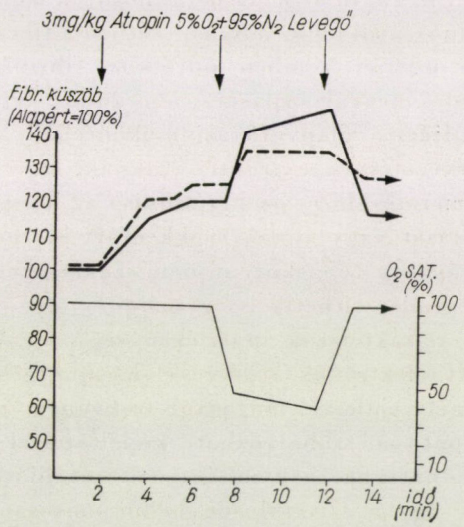


25. ábra. A fej izolált ischaemiája során végrehajtott vagotomia hatása az in situ szív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán



26. ábra. A fej izolált arteriás hypoxiája során végrehajtott vagotomia hatása az in situ szív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 21. ábrán

Azonban részben vizsgálataink során, részben az irodalom tanulmányozása közben néhány olyan jelenségre bukkantunk, melyek e felismeréssel nehezen összeegyeztethetőnek látszanak. Így *Reismann* és *Kapoor* [17] kísérleteiben a spontán kamrafibrilláció beálltáig hűtött kutyaszív-tüdő készítményen ugyanúgy 19° C volt a terminalis hőmérséklet, mint egész állat lehűtése esetén, vagyis mély hypothermiában az idegrendszer hiánya sem nyújtott védelmet a spontán fellépő kamrafibrilláció ellen. Magyarázatra szorul azon előbb említett megfigyelésünk is, amely szerint súlyosabb hypoxiában kezdeti csökkenés után emelkedik a fibrillációs küszöb.



27. ábra. Arteriás hypoxia hatása előzetesen atropinnal kezelt altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére. Jelmagyarázat, mint a 15. ábrán

E jelenségek értelmezéséhez nagy segítséget jelent, ha a fibrillációnak gyakorlati szempontból két formáját különböztetjük meg. Az egyik a külső ingerre keletkező fibrilláció, mely már 27—24° C hőmérséklettartományban kiváltható, a másik az alacsonyabb hőmérsékleten, 20—18° C körül — feltehetően külső inger nélkül spontán fellépő fibrilláció. A szívsebészeti beavatkozásnak, katéteres vizsgálatnak már az előbbi forma határt szab, tehát a külső ingerre keletkező fibrillációnak a hypothermiás beavatkozásoknál valószínűleg nagyobb gyakorlati jelentőséget kell tulajdonítanunk, mint jóval alacsonyabb hőmérsékleten jelentkező spontán fibrillációnak.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján jogos annak feltételezése, hogy a központi idegrendszer a hypothermia és hypoxia kezdeti szakaszában fokozott ingerületi állapotban van. Ennek megnyilvánulása a külső ingerekkel

szemben mutatkozó fokozott fibrillációs hajlam, mely elfedi az idegi befolyástól mentes izolált szív ellenkező értelmű reakcióját.

Később a központi tónus gyengül, a szív kiszabadul az idegi befolyás alól és izolált szívként viselkedik. E hypothezis segítségével érthetővé válik az egyik megválaszolatlanul maradt problémánk, hogy ti. in situ szíven súlyos, ill. tartós hypoxiában átmeneti fibrillációs küszöb csökkenés után, — ami megfelelne a központi izgalom szakának — az izolált szívhez hasonlóan fibrillációs küszöb emelkedés jön létre, — feltehetően a központi idegi befolyás gyengülése, majd teljes bénulása folytán. Ilyenkor külső inger távollétében az állat gyakran nem kamrafibrilláció, hanem asystole következtében pusztul el.

De hogyan magyarázható az a jelenség, hogy az izolált szíven akár mérsékelt, akár súlyos hypoxia áll fenn, minden esetben a fibrillációs küszöb emelkedését, azaz a külső ingerrel szemben mutatkozó fibrillációs hajlam csökkenését észleljük? E kérdés megválaszolására elemeznünk kell a fibrilláció mechanizmusában szerepet játszó alapvető szívműködésbeli sajátságoknak; mint ingerképzésnek, ingervezetésnek, refraktér szaknak, ingerlékenységnek változását hypoxiában. Ismeretes, hogy ezek változása az iránytól függően a fibrillációs hajlam fokozódását vagy annak csökkenését idézheti elő. Ezen eltolódások az egyes sajátságokra vonatkozóan nem szükségszerűen párhuzamosak, összeadódhatnak, de semlegesíthetik is egymást.

Az ingervezetés, refraktérszak, ingerlékenység vizsgálata céljából a szívet a sinustájra helyezett elektródok segélyével mesterségesen hajtottuk a természetes ingerképzésnél valamivel magasabb frekvenciával. A hajtóimpulzushoz képest nagyon pontosan szabályozható késleltetéssel tetszés szerinti időpontban extraingert adhattunk, melynek intenzitását, időtartamát tág határok közt változtathattuk. Így a szívcikluson belül pontosan meghatározhattuk az abszolút, relatív és totalis refraktér periódust, valamint a szívizom ingerlékenységét kifejező diastoles ingerküszöböt.

E paraméterek elemzése (II. táblázat) a következő eredményeket adta: Szív-tüdőkészítményen hypoxia hatására változatlan abszolút refraktér periódus (ARP) mellett nő a relatív refraktér periódus (RRP), jelentősen emelkedik a pitvari és kamrai diastoles ingerküszöb (DK), mindez antifibrilláns irányban hat, amit az intraventrikuláris és intraaurikularis ingervezetés megnyúlása sem tud ellensúlyozni. Ez tehát az izolált szíven külső ingerrel szemben mutatkozó fibrillációs hajlam hypoxiás csökkenésének magyarázata. A táblázat alsó része innervált in situ szív paramétereinek hypoxiás változását mutatja. Eszerint változatlan ARP mellett kifejezetten csökken a RRP, ami a vagustónus erősödésének jele és csökken a DK, ami viszont a sympatikus tónus egyidejű fokozódására mutat. Az intraventrikularis és intraaurikularis vezetés itt is megnyúlik. Mindez a fibrillációs hajlam fokozódásának irányában hat.

II. táblázat

Artériás hypoxia hatása macska szív-tüdő—készítmény, valamint in situ macskaszív pitvar és kamraizomzatának refraktér periodusaira, ingervezetésére és ingerlékenységére

Jelmagyarázat: ARP = abszolút refraktér szak msec
RRP = relatív refraktér szak msec
DK = diastoles küszöb mA

		n	Pitvar		%-os változ.	n	Kamra		%-os változ.
			kontroll per.	hypoxia			kontroll per.	hypoxia	
Izolált szív	ARP msec	6	158,0± 8,89	159,0± 8,56	+ 0,63	5	230,20± 15,91	222,18± 18,36	— 3,48
	RRP msec	6	45,83± 7,22	58,5± 5,25	+ 27,44	5	52,4± 7,6	65,0± 6,2	+24,04
	DK mA	6	1,68± 0,15	2,45± 0,44	+105,30	5	2,36± 0,49	2,52± 0,49	+ 6,78
	Ingervez. idő msec	5	120,6± 13,16	173,0± 5,95	+ 43,44	6	111,83± 12,02	170,0± 10,66	+52,03
In situ szív	ARP msec	6	121,5± 5,13	121,16% 4,62	— 0,28	3	167,66± 14,45	166,33± 17,93	— 0,79
	RRP msec	5	65,4± 17,54	34,6± 7,45	— 47,19	3	86,33± 9,32	49,16± 42,76	—73,04
	DK mA	4	1,56± 0,30	1,36± 0,52	— 12,80	5	0,89± 0,19	0,70± 0,11	—21,34
	Ingervez. idő msec	6	50,28± 16,24	55,2± 18,2	+ 9,78	7	103,28± 8,37	120,85± 11,49	+17,07

Tehát a vegetatív centrumok hypoxiás izgalmának hatása elfedi a hypoxia direkt myokardialis antifibrilláns hatását. Mindez igazolja a szív vegetatív idegrendszeri szabályozásának a hypoxiás szív fibrillációs készségében játszott szerepére vonatkozóan előbbiekben kifejtett feltevésünket *(Szekeres* és *Papp* 1963 [22]).

Nyitva maradt még az a kérdés, miért jelentkezett Reismann és Kapoor kísérleteiben a terminalis kamrafibrilláció szív-tüdő készítményen megközelítően azonos hőmérsékleten mint egész állaton? A vegetatív tónus hypothermás és hypoxiás változásával kapcsolatban adott kép alapján nyilvánvaló, hogy Reismann és Kapoor vizsgálataiban az altatott kutyák in situ szíve a 19° C-os terminalis hőmérsékleten a vegetatív centrumok hypothermiás bénulása folytán már nem áll idegi szabályozás befolyása alatt és így lényegében az izolált szívvel azonos elbírálás alá esik. Azonban maga az izolált szív is paradox módon reagál hypothermiában. Hogy magyarázható az a megfigyelésünk, hogy jóllehet izolált szíven a hőmérséklet csökkenésével egyre nagyobb áramerősség szükséges a fibrilláció kiváltásához, — mély, 18—20° C körüli hypothermiában a szív mégis hajlamos spontán, önmagától meg nem szűnő, sőt defibrillátorral sem könnyen szüntethető fibrillációra? E jelenségre is a fibrillációs hajlamot determináló alapvető szívműködésbeli sajátságok viselkedése derít fényt. Teljesen denervált, 22° C-ig lehűtött in situ macska szívén végzett

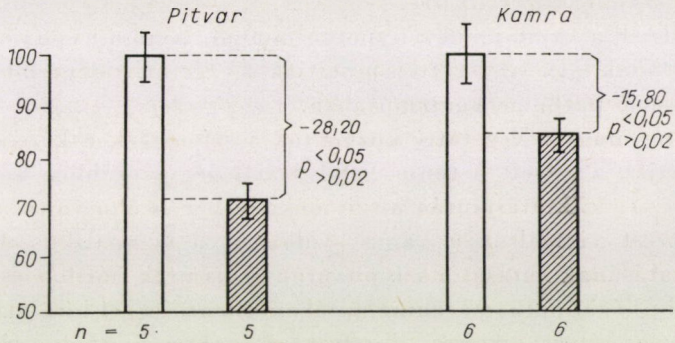
vizsgálatainkban a hőmérséklet csökkenésével párhuzamosan csökkent mind a pitvari, mind a kamrai szívizomzat ingerlékenysége, ugyanakkor az abszolút és relatív refraktérszak valamivel erősebben nyúlott meg, mint az intraaurikularis és intraventrikularis ingervezetés. Mindez antifibrilláns irányban hat és kellően megmagyarázza a fibrillációs küszöbök hypothermiás emelkedését izolált szíven 22° C-ig terjedő tartományig. A mély hypothermiára vonatkozólag *Covino* és *D'Amato* [5] kutya papillaris izomkészítményen nyert adatai adnak felvilágosítást. Ezek szerint 20° C-ig a refraktér periódus és az ingervezetés megnyúlása kb. azonos mértékű volt, tehát ezek ellensúlyozták egymás hatását, 20° C és 18° C között az ingervezetés jóval nagyobb mértékben lassúbbodott, mint azt a refraktér szak megnyúlása kompenzálhatta volna. Ez a Lewis-féle körmozgásos fibrillációs elmélet szerint az ingerület tartós körbenfutásának lehetőségét teremti meg. Tehát az ingerlékenység csökkenése folytán nehezebb a szívet fibrillációba hozni, de ha az extrem erős ingerek hatására mégis fibrillálni kezd, úgy a körbenfutó ingerület kialvását megakadályozó körülmények miatt a fibrilláció tartóssá válik és a szív nehezen defibrillálható.

Hasonló, valószínűleg klinikai jelentőséggel is bíró megfigyelést tettünk súlyos hypoxiával kapcsolatban kutyákon végzett vizsgálatainkban. Jóllehet a kutyaszív külső ingerekkel könnyen fibrillációba hozható és nem hajlamos spontán defibrillációra, kísérleteinkben — ha minden külső ingert távoltartottunk — úgy még az állat elpusztulásáig tartó súlyos arteriás hypoxiában sem kamrafibrillációban, — hanem asystolében állt meg a szív. Ha az ilyen hypoxiában megállt szívet megindítás céljából masszírozni kezdtük, úgy végzetes, — elektromos defibrillátorral alig befolyásolható, számos fókuszból kiinduló kamrafibrilláció jött létre. Úgy látszik tehát, hogy a hypoxia első — mérsékeltebb fázisában észlelt alacsonyabb fibrillációs küszöbök csak lehetőséget teremtenek fibrillációra —, amely csupán egy második — kiváltó tényező, mint masszázs vagy elektromos ingerlés — jelenlétében lép fel. Ha a kutyakísérletekben a hypoxiát a szív hirtelen túlterhelésével párosítottuk, például a vérnyomásnak az aorta ascendens leszorítása révén előidézett hirtelen megnövelésével, — úgy kamrai arrhythmia, esetleg kamrafibrilláció is jelentkezett, amit a nyaki vagosympathicus törzs átmetszésével meg lehetett előzni. E megfigyelések megerősítik a macskán fibrillációs küszöb módszerrel nyert eredményeinket. Miután ezen extrem hypoxiában a keringés leállása miatt az artériás mellett ischaemiás hypoxia is jelen van, a továbbiakban részletezett indokaink alapján a defibrilláció csak akkor lehet sikeres, ha a szív saját vérellátásának megjavítása, azaz a myokardium O_2-dús vérrel való átáramoltatása révén az ischaemiát megszüntetjük.

Mindez átvezet bennünket a hypoxia másik klinikai szempontból rendkívül fontos típusának, a szív ischaemiás hypoxiájának a fibrillációs hajlammal való összefüggése vizsgálatához.

Myocardialis ischaemia létrehozása céljából a következő lehetőségek közt választhattunk: A klinikailag legnagyobb jelentőséggel bíró, lokalis ischaemiát előidéző koszorúérelzárástól egyelőre eltekintettünk, mivel az ischaemiás és ép terület határán, az ún. széli zónában metodikánkkal nehezen ellenőrizhető, ingerlékenységi, ingervezetési különbségek lépnek fel, extrasystolék jelentkeznek, majd fibrillációt kiváltó ektopiás fókuszok alakulnak ki.

A másik lehetőség: tartós véreztetéses hypotenzióval csökkenteni vagy a 2 vena cava leszorításával teljesen leállítani a szív saját keringését; — ez ugyan már egész szívre kiterjedő ischaemiát okoz, de ugyanakkor a központi idegrendszer ischaemiája is fennáll, ami már jóval a szív ischaemiája előtt érezteti hatását, így ettől is eltekintettünk.



28. ábra. Langendorff szerint izolált macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbének változása a vérellátás rövid ideig tartó teljes megszakításának hatására

Ordináta = fibrillációs küszöb a kiindulási érték %-ban
Üres oszlop = fibrillációs küszöbérték (100%) a vérellátás megszakítása előtt
Sötét oszlop = fibrillációs küszöbérték a kiindulási érték %-ban a vérellátás megszakítása után

Végül a más irányú kísérleteinkben kidolgozott ún. hormonalisan támogatott izolált szív bizonyult céljainkra legalkalmasabbnak. Ez lényegében egy donor macska keringésébe bekapcsolt in situ hagyott Langendorff-készítmény, melynél a koszorúsereket az aorta felől a donor macska arteria femoralisából áramoltattuk át, míg a coronaria vénák vérét az artéria pulmonalison át a donor vena femoralisába vezettük vissza. A módszer lehetővé teszi koszorúsereken átfolyó vérmennyiség, — az arteriovenosus O_2 differencia — és a szív O_2 fogyasztásának pontos mérését.

Ha az izolált szív vérellátást a donortól az aortába vezető polyethiléncső leszorításával 20—30 mp-re felfüggesztettük, súlyos, de reversibilis ischaemia jött létre; melynek összes következménye: a kontraktilitás-, a monofázisos akciós potenciál- és az ingervezetés sebességének csökkenése megszűntek a keringés helyreállítása után. Számunkra a legfontosabb változás, hogy ischaemiában úgy a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöb szignifikánsan lecsökkent, tehát az izolált szíven arteriás hypoxiában észleltekkel ellentétben,

ischaemiában izolált szíven is nőtt a fibrillációs hajlam (28. ábra). De e kísérlet még további következtetésekre is jogosít:

1. A szívizominfarktussal kapcsolatban fennálló fokozott fibrillációs hajlam a széli zóna teoria mellett magával a myokardialis ischaemiával is megmagyarázható, főleg nagyobb kiterjedésű infarktus esetén.

2. Miután az előzőkben kimutattuk, hogy az izolált szív arteriás hypoxiájában a fibrillációs hajlam csökkent, — nem valószínű, hogy a myokardialis ischaemiában észlelt fokozódás csupán a szövetek O_2 hiányán alapulna. Inkább a keringés megszűnése folytán valamely anyagcseretermék felszaporodásának hatására gondolhatunk. Amíg ezek eltávolításáról nem gondoskodunk, a fibrilláció fennmaradásáért felelőssé tehető tényezők és a defibrillációt célzó beavatkozások sem számíthatnak sikerre.

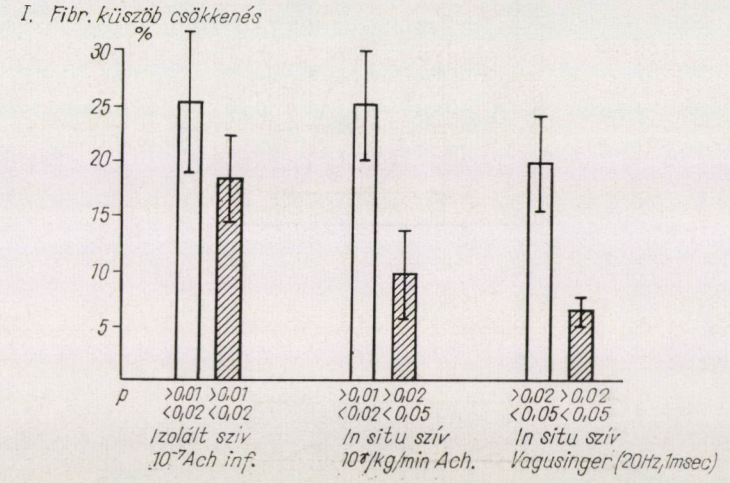
Az eddigiek alapján mind a hypothermiával, mind a hypoxiával kapcsolatos vizsgálataink igen kifejezetten mutatják a vegetatív idegrendszer jelentőségét a fibrilláció pathomechanizmusában.

Ismeretes, hogy a vegetatív központok a szívidegeken keresztül állandó tónusban tartják a szívet. A tónus befolyását legegyszerűbben annak sebészi vagy gyógyszeres kiiktatása után a szívműködésben beálló változásokon mérhetjük le. Ezért vizsgáltuk a vagus, valamint a sympatikus külön-külön történő kiiktatásának hatását a szívpitvarok és kamrák fibrillációs hajlamára, továbbá a fibrilláció pathomechanizmusában jelentőséggel bíró alapvető szívsajátságokra: az ingervezetésre, a refraktér szakra és az ingerlékenységre. Ezenfelül vizsgáltuk ugyanezen tényezők változását a szív vegetatív beidegzésének idegingerléssel vagy mediator anyag befecskendezésével előidézett fokozott ingerületi állapotában is.

Régóta ismeretes a vagusingerlés, ill. acetylcholin pitvari arrhythmiát és fibrillációt elősegítő hatása. Szívkamrán a vagusbeidegzés vitatott és kutyán végzett kísérletek alapján jelenleg az a felfogás uralkodik, hogy vagusingerlés, ill. acetylcholin nem befolyásolja a kamrák fibrillációs készségét. (*Burn* [3], *Hoffmann* [12]) E kérdés tisztázására izolált és in situ macskaszíven vizsgáltuk 10 μg/kg/min acetylcholin infusiójának, továbbá vagus ingerlésnek hatását a pitvari és kamrai fibrillációs küszöbre. Az előbb említett felfogással szemben kísérleteinkben acetylcholin izolált és in situ macskaszíven, továbbá vagusingerlés in situ szíven nemcsak a pitvari, hanem a kamrai fibrillációs küszöböt is szignifikánsan csökkentette (29. ábra). Sőt mint az ábra alsó része mutatja, a vizsgált esetek egy részében vagusingerlésre, továbbá acetylcholin befecskendezés, — vagy infusio hatására in situ szívkamrán is spontán arrhythmia, ill. fibrilláció lépett fel.

A jelenséget az in situ szívkamra monofázisos akciós potenciáljának lefutása alapján meg tudjuk magyarázni. Mint a 30. ábrán látható, 10 μg/kg/min acetylcholin infusio hatására úgy a teljes, mint a félrepolarizáció időtartama megrövidül, jóllehet a frekvencia mesterséges hajtás folytán változatlan.

Miután a félrepolarizációhoz szükséges idő megfelel az abszolút refraktér stádiumnak, a szívkamra is a ciklus jóval hosszabb részén át ingerelhető acetylcholin hatására, mint normál állapotban. Ezt megerősítik az ábra alsó részén feltüntetett direkt úton mért, kamrai refraktér stádiumra vonatkozó adatok is, melyek szerint 10 μg/kg/min acetylcholin infusio hatására a kamrán



29. ábra. Acetylcholin, illetve vagusingerlés hatása izolált és in situ szív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére, valamint a „spontán" kamrai arrhythmiák gyakoriságára.

I. *Ábra felső része* Ordináta = fibrillációs küszöbcsökkenés %-ban kifejezve
Üres oszlop = pitvari fibrillációs küszöb
Sötét oszlop = kamrai fibrillációs küszöb } százalékos csökkenése

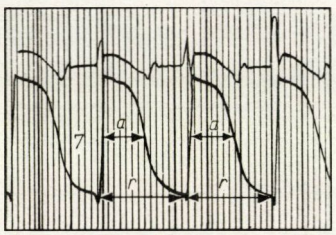
II. *Ábra alsó része* spontán kamrai arrhythmiák és kamrafibrilláció gyakorisága acetylcholin injekció, — infusio és vagusingerlés után

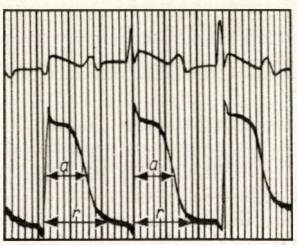
Kezelés	n	Arrhythmiák	Fibrilláció
Vagusingerlés, 20 Hz 1msec	31	3	1
ACH injekció, 0,5—5 γ/kg	30	1	1
ACH infusio, 10 γ/kg/min	16	4	∅

ARP kismértékben, de szignifikánsan megrövidül. Úgy látszik, hogy a cholinerg befolyás adott esetben a kamrán is érvényesülhet, valószínűleg az állatfajtában fennálló különbségek e tekintetben fontos szerepet játszhatnak.

A vagustónus kiiktatása bilaterális cervikalis vagotomia révén, mint arról korábban beszámoltunk, sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöböt nem befolyásolja. Ezzel teljesen azonos irányban értelmezhető az a megfigyelésünk, hogy a vagustónus kiiktatása sem a refraktér periódusokat, sem az ingervezetés sebességét, sem az ingerlékenységet nem befolyásolta. Egyedül a szívfrekvencia növekedett meg szignifikánsan, mint azt már számosan leírták.

Úgy látszik, hogy macskán a normális vagustónus a negatív chronotrop hatástól eltekintve nem gyakorol lényeges befolyást a fibrillációs hajlamot meghatározó tényezőkre. — Más a helyzet a sympatikus tónussal kapcsolatban. Ennek a ganglion stellatum és az alsó 5 thorakalis sympathicus dúc mindkétoldali exstripációja útján történt kiiktatása — mint arról már előbb beszá-





30. ábra. Acetylcholin-infusio hatása in situ macskaszíven a kamrai monofázisos akciós potenciálra és az abszolút refraktér szakra. A görbe felső részén EKG, alsó részén kamrai monofázisos akciós potenciál

RR = ciklushossz
a = a repolarizáció feléig eltelt idő
r = a teljes repolarizáció időtartama

Alsó táblázat: Acetylcholin hatása in situ macskaszíven a kamrai abszolút refraktér szakra (msec-ban kifejezve)

	Kontroll szak	10 γ/kg/min ACH	%-os eltérés	n	p
ARP	174,5 ± 19,2	158,0 ± 9,5	**—9,5**	4	>0,02 <0,05

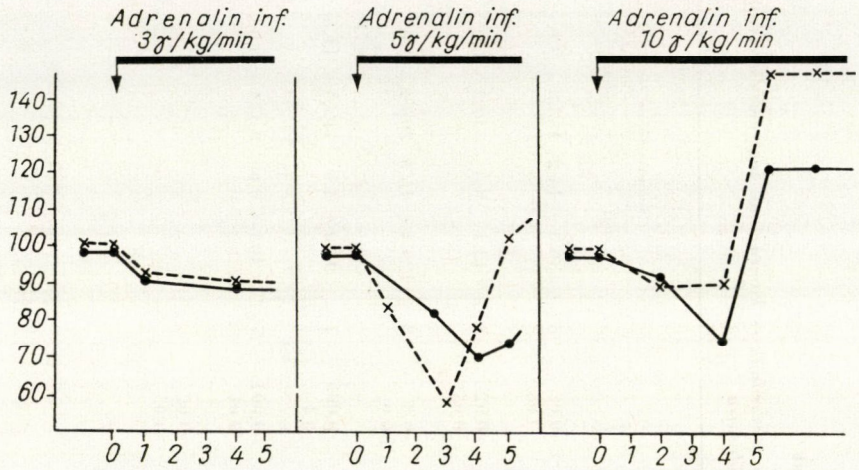
moltunk, — jelentősen emeli a fibrillációs küszöböt mind pitvaron, mind kamrán. E jelenség mechanizmusára ugyancsak az alapvető szívműködésbeli parameterek elemzése derít fényt (III. táblázat). Eszerint a fibrillációs küszöbök emelkedése a sympathicus tónus kiiktatása után elsősorban a diastoles ingerküszöbök igen kifejezett emelkedésén alapszik. Megnyúlik az intra-

III. táblázat

A szív sympathicus beidegzése kiiktatásának hatása in situ macskaszív pitvarának és kamrájának ingervezetésére, ingerlékenységére és refraktér periódusaira

Vizsgált paraméterek	Pitvar					Kamra				
	n	sympatectomia előtt	sympatectomia után	%-os eltérés	p	n	sympatectomia előtt	sympatectomia után	%-os eltérés	p
Abszolút refraktér periódus, msec	8	109,8 ± 5,56	132,5 ± 6,36	+ 20,70	>0,02 <0,05	8	136,8 ± 14,2	153,8 ± 9,6	+12,50	>0,1 <0,2
Relatív refraktér periódus, msec	8	74,0 ± 10,6	48,9 ± 8,81	− 33,90	>0,02 <0,05	8	43,1 ± 3,3	40,3 ± 6,6	− 6,50	>0,4 <0,5
Totális refraktér periódus, msec	8	183,8 ± 14,2	181,4 ± 12,0	− 1,30	>0,8 <0,9	8	179,4 ± 15,6	205,4 ± 14,7	+14,20	>0,1 <0,2
Ingervezetés, msec	8	52,9 ± 15,7	60,8 ± 22,2	+ 15,00	>0,005 <0,1	7	93,0 ± 4,8	115,3 ± 11,6	+18,40	>0,02 <0,05
Diastoles küszöb, mA	8	0,43 ± 0,04	0,94 ± 0,15	+118,50	>0,001 <0,01	7	0,403 ± 0,60	0,474 ± 0,05	+17,60	>0,02 <0,05
Szívfrekvencia	8	229,8 ± 16,2	191,5 ± 15,8	− 16,80	>0,02 <0,05					

aurikuláris és intraventrikuláris ingervezetés. Meghosszabbodik a pitvari abszolút refraktér stádium is, de a relatív refraktér szak csökken, így a totalis refraktérstádium változatlan. A szívfrekvencia csökken. Mellékveseirtás adott kísérleti feltételek mellett önmagában nem befolyásolja említésre méltóan a fibrillációs készséget.



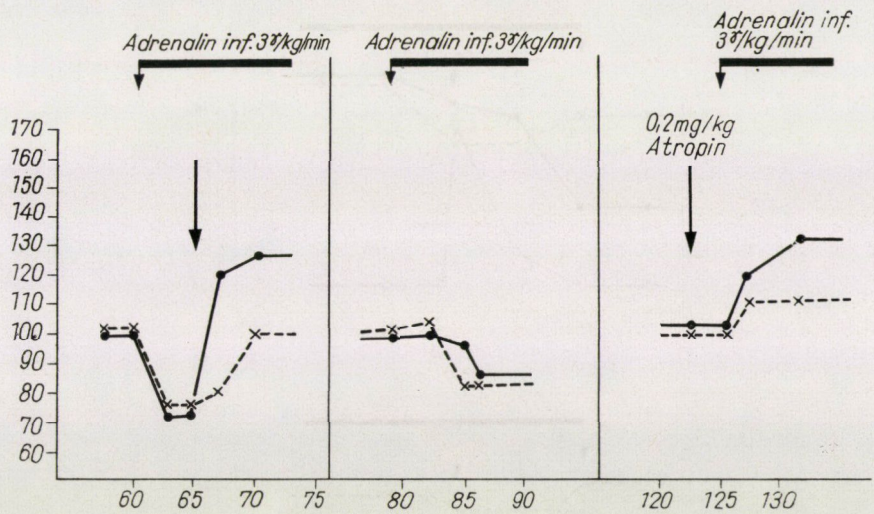
31. ábra. Különböző koncentrációjú adrenalin infusiók hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

Abszcissza = az infusio megindítása után eltelt idő percben
Ordináta = Fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában
Folytonos vonal = kamrai fibrillációs küszöb } a kiindulási érték %-ban
Szaggatott vonal = pitvari fibrillációs küszöb }

Adataink értelmében altatott macska in situ szívén a normális sympatikus tónus elsősorban a szívizom ingerlékenységének fokozása révén kifejezetten a fibrillációs hajlam erősödésének irányában hat.

Egyáltalán nem ilyen egyértelmű a mediator anyagok befecskendezésének hatása. Mind adrenalin, mind noradrenalin a körülményektől függően fokozhatja (főleg chloroform, cyclopropan jelenlétében, *Dawes* 6) vagy csökkentheti (pl. hypothermiában, *Covino* és *D'Amato* 5) a fibrillációs hajlamot. *Hoffmann és mt.* [11] kutyaszíven adrenalin infusio alatt a szívizom ingerlékenységének és fibrillációs hajlamának rövid ideig tartó átmeneti fokozódását észlelték, amit ezek csökkenése követett. Alábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy e jelenség nem kismértékben a dozírozás függvénye. Így Langendorff szerint izolált macskaszíven kis, fiziológiásnak megfelelő (0,14 μg%) adrenalin koncentrációk hatástalanok, 1 mg% koncentráció pedig kifejezetten emeli mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöböt. In situ szíven 1 μg/kg/min koncentráció alatt nincs hatás, 1—5 μg/kg/min koncentrációjú adrenalinoldat infusiója esetén egyaránt csökken a pitvari és kamrai fibrillációs küszöb,

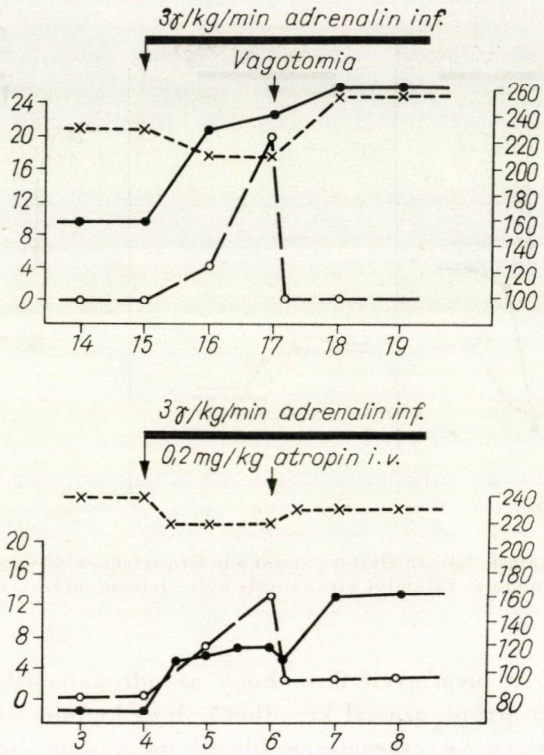
5—10 μg/kg/min adrenalin infusiója esetén kezdeti FK csökkenés után a fibrillációs küszöb jóval a kiindulási érték fölé emelkedik (31. ábra). Magasabb koncentrációk mindig emelik a fibrillációs küszöböket. Így érthetővé válnak azon ellentmondó irodalmi adatok, melyek egyszer fibrillációs hajlamot fokozó, máskor azt csökkentő szernek tartják az adrenalint.



32. ábra. **Adrenalininfusio hatása altatott macska in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére vagotomia, valamint atropinozás után. Jelmagyarázat, mint a 31. ábrán**

Meglepő az a megfigyelésünk, hogy az adrenalin fibrillációs küszöböt csökkentő hatása atropinozással kivédhető. 3 μg/kg/min adrenalin infusióval in situ macskaszíven következetesen fibrillációs küszöb csökkenést idéztünk elő, ezt vagotomia még az adrenalin infusio tartama alatt normális értékre vagy afölé emeli. Előzetes vagotomia nem védte ki teljesen a legközelebbi 3 μg/kg/min adrenalin infusio fibrillációs küszöböt csökkentő hatását, azonban atropinozás igen, mert minimális, a fibrillációs küszöböt önmagában nem befolyásoló 0,2 mg/kg adag atropin után adrenalin infúzió csak emelte a fibrillációs küszöböt (32. ábra). Úgy látszik, hogy adrenalin infúzió fibrillációs küszöböt csökkentő hatása valamiképpen a paraszimpatikus izgalommal van összefüggésben. Valószínűleg egyrészt a vagusközponton keresztül hat, erre mutat a vagusátvágás eredménye, másrészt azonban közvetlen acetylcholin felszabadítás a myokardiumból szintén számbajön. E vizsgálatok eredményeit megerősítik altatott kutyák in situ szívén végzett vizsgálataink is, ahol 3 μg/kg/min adrenalin infusio hatására percenként 15—20 extrasystole lépett fel, amit vagotomia vagy atropinozás megszüntetett, jóllehet az adrenalin infusio tovább folyt (33. ábra).

Az elmondottak alapján felmerül a kérdés: mit várhatunk a vegetatív bénító farmakonok alkalmazásától fibrilláció és arrhythmiák vonatkozásában? Az atropin mind hypoxia, mind hypothermia következtében fellépő fibrillációs küszöb csökkenést kivédte. Atropinnál azonban nemcsak vagolytikus hatás szerepel, mert míg vagotomia normál altatott állaton, mint láttuk, nem befo-



33. ábra. Vagotomia, valamint atropinkezelés hatása altatott kutya in situ szívén adrenalin infusióval előidézett arrhythmiára

Abszcissza = idő percben
Ordinata = {baloldalt: extrasystolek száma percenként
jobboldalt: Arteriás nyomás (Hgmm), valamint szívfrekvencia
Vastag szaggatott vonal: extrasystolek száma percenként
Vékony szaggatott vonal = szívfrekvencia
Vékony folytonos vonal = arteriás nyomás

lyásolja a fibrillációs küszöböt, addig atropin ilyen körülmények közt is emeli azt 0,5 mg/kg adag felett, amely hatás a dózissal párhuzamosan nő (IV. táblázat). A szer feltehetően aspecifikus antifibrilláns aktivitással is rendelkezik, ezért atropin, ill. atropinhoz hasonló hatású anyagok alkalmazása antiarrhythmiás gyógyszerkeverékekben indokolt.

Ezzel szemben a sympatholyticumok közül a Dibenamin 3—8 mg/kg és Redergam 0,05—0,2 mg/kg-os adagjai macskán teljesen hatástalannak bizo-

IV. táblázat

Különböző: atropindózisok hatása in situ macskaszív pitvar- és kamraizomzatának fibrillációs küszöbére

Dózis	Pitvar						Kamra					
	n	alapérték (mA)	vált. érték (mA)	diff. (mA)	%-os diff.	p	n	alapérték (mA)	vált. érték (mA)	diff. (mA)	%-os diff.	p
0,2 mg/kg	3	1,0333 ±0,2350	1,0333 ±0,2350	0,000	0	—	3	0,3833 ±0,0530	0,3833 ±0,0530	0,0000	0	—
1 mg/kg	4	0,5175 ±0,0780	0,6675 ±0,1100	+0,1500 ±0,0700	+28,98	<0,20 >0,10	4	0,3950 ±0,0092	0,4725 ±0,0109	+0,0775 ±0,0240	+19,62	<0,05 >0,02
2 mg/kg	6	0,3017 ±0,0810	0,6550 ±0,0890	+0,3533 ±0,0810	+117,10	<0,01 >0,001	6	0,4983 ±0,0580	0,6516 ±0,0980	+0,1533 ±0,0320	+30,77	<0,01 >0,001

nyultak úgy a pitvari, mint kamrai fibrillációs küszöbre és nem gátolták a hypoxia, valamint hypothermia által előidézett fibrillációs küszöb csökkenést sem. Ez érthető, ha arra gondolunk, hogy mindkét szer alfa receptor bénító, márpedig adrenalin és más catecholaminok valószínűleg a beta receptorokon keresztül fejtik ki arrhythmiát és fibrillációt elősegítő hatásukat. Vizsgálataink szerint a tisztán beta receptor bénítónak tartott Dichloroisopropterenol (DCI) nevű sympatholyticum hatásos antifibrillánsnak mutatkozott.

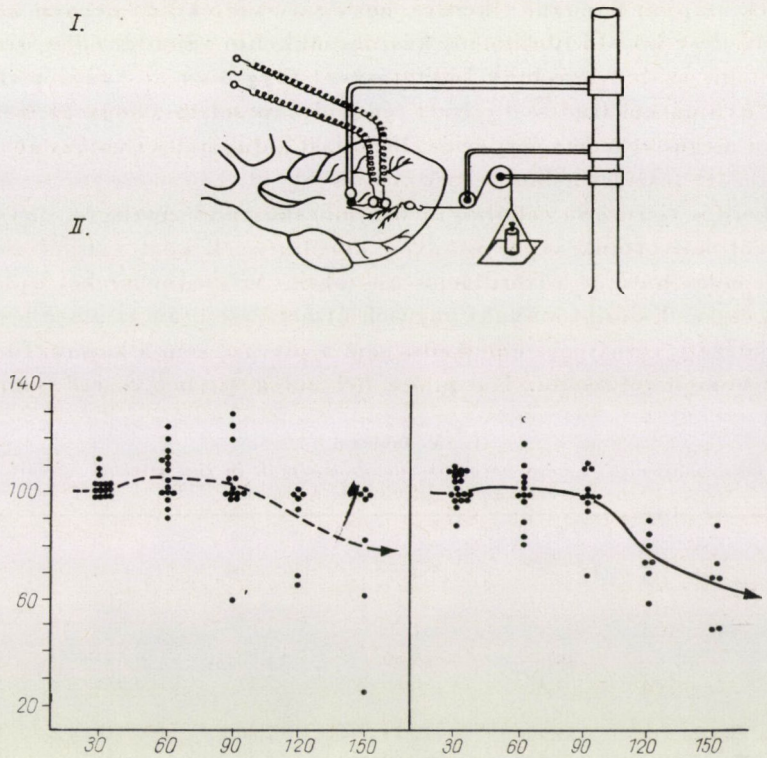
Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a vegetatív idegrendszer lényegesen módosítja a szív fibrillációs készségét. Kimutattuk és elektrofiziológiailag igazoltuk, hogy az acetylcholin nemcsak a pitvari, hanem a kamrai fibrillációs hajlamot is fokozza. A vagustónus felfüggesztése normál állaton nem befolyásolja a fibrillációs hajlamot, a sympathicus tónus kiiktatása viszont kifejezetten csökkenti azt. Sympathomimetikus szerek dózistól függően fokozzák, majd csökkentik a fibrillációs hajlamot *(Szekeres L.* 18). A használatos sympatholytikumok hatástalanok a fibrillációs készségre, mert más receptorokat befolyásolnak. Atropin viszont önmagában is rendelkezik antifibrilláns tulajdonságokkal 0,5 mg/kg koncentráció felett.

Előadásom utolsó részében a szív dinamikus funkcionális állapotának és az arrhythmia készségnek összefüggését elemző vizsgálatainkról kívánok beszámolni.

A pitvarfibrilláció aetiologiájában első helyen szerepelnek a rheumás eredetű szívbántalmak, ezek közt is főként a mitralis stenosissal kombinált insufficienciák, de előkelő helyet foglalnak el a hypertonia betegség talaján kifejlődött szívkárosodások is *(Holzmann* 13). Mindkét kóros állapotra jellemző, hogy a szívizom a fokozott megterhelés következtében erősebben megfeszült, mint normális körülmények közt. Mindezek alapján érdemesnek láttuk megvizsgálni azt a kérdést, hogy milyen összefüggés áll fenn a szívizom megterhelése, feszülési állapota és arrhythmiára való hajlama közt. A vizsgálatokat altatott macskákon végeztük az előzőkben részletezett metodikákat alkalmazva. Egyes esetekben ezen felül még regisztráltuk a jobb és bal szívpitvarban uralkodó nyomást, valamint helyenként thermodilutiós módszer segélyével a perctérfogatot.

Először a szívizomzat lokalis feszítésének hatását vizsgáltuk a fibrillációs küszöbre. E célból a jobb pitvar-, ill. kamraizomzat ventralis felszínének 2 pontja között a 34. ábra felső részén látható módon fokozatosan erősödő feszítést alkalmaztunk. Az ingerlő elektródokat a két pont közötti feszülés alatt álló területen helyeztük el. Mint az ábra alsó részén látható, mind a pitvari, mind a kamraizomzat fibrillációs küszöbe meglehetősen kevéssé reagált lokalis feszítésre, — csak 100 g feletti feszülésértékek esetén mutatkozott a küszöbök csökkenése —, azaz a fibrillációs hajlam fokozódása.

A szívizom diffúz feszítését a vérnyomás hirtelen emelése révén hoztuk létre. A vérnyomásemelést a kísérletek egy részében az aorta abdominalis



34. ábra. Lokalis feszítés hatása in situ macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

I. Kísérleti elrendezés a szívizom lokalis feszítéséhez
II. Pitvari (szaggatott vonal) és kamrai (folytonos vonal) fibrillációs küszöbök változása lokalis feszítés hatására
Abszcissza = feszülés gr-ban
Ordinata = fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában

lumenének beszűkítésével, másik részében az art. femoralisba alkalmazott masszív intraarterialis infusióval idéztük elő.

Ha ily módon narkotizált macskán a vérnyomást 50—200 Hgmm-rel, (átlagosan 65 Hgmm-rel) növeltük, úgy sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöbök nem változtak, ha ugyanakkor a jobb, illetve bal pitvarban uralkodó nyomás is változatlan maradt (V. táblázat). Tehát normális altatott állat in situ szívén még a vérnyomás jelentős ingadozásai sem fokozzák az arrhythmiára való hajlamot.

Ezzel szemben Starling-féle szív-tüdő készítményen a periferiás ellenállásnak az előbbinél kisebbmérvű, — átlagban 40 Hgmm-rel való növelése már mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöb szignifikáns csökkenését eredményezte. Említésre méltó, hogy ugyanakkor a jobb pitvari nyomás értéke is szignifikánsan emelkedett (VI. táblázat).

Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy szív-tüdő készítményen a vérnyomás emelkedést követő fibrillációs küszöbcsökkenés vajon elsődlegesen a szív extrakardialis szabályozásának kiiktatásával függ össze, — vagy pedig azzal a pitvari nyomásemelkedéssel jelzett ténnyel kapcsolatos, hogy az izolált szív képtelen a megnövekedett perifériás ellenállást a diasztoles nyomás növelése — tehát fokozott feszülés nélkül legyőzni.

A kérdés tisztázása céljából in situ macskaszíven részleges, illetve teljes denervációt hajtottunk végre és ilyen körülmények közt vizsgáltuk a vérnyomás emelés hatását a fibrillációs küszöbre. Az eredményeket a 35. ábrán foglaltuk össze. Eszerint a nyaki vagusok átmetszése után az aorta leszorítása révén előidézett vérnyomás emelkedés sem a pitvari, sem a kamrai fibrillációs küszöböt nem befolyásolta. Hasonló a helyzet a szívhez vezető sympathicus

V. táblázat

Vérnyomásemelés hatása normális altatott macskák in situ szívének pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére

	Art. v. ny. (Hgmm)	Pitvari nyomás (H_2O mm)		Fibrillációs küszöb (mA)	
		j. pitvar	b. pitvar	pitvar	kamra
n	11	11	5	11	11
Alapérték	89,54± 4,47	9,89± 5,84	14,80± 7,41	0,3518± 0,0360	0,4409± 0,0660
Vérnyomás emelés utáni érték	154,99± 7,83	12,18± 5,33	17,80± 13,32	0,3481± 0,0520	0,4318± 0,0670
Különbség	**+65,45**	**+2,29**	**+3,00**	**−1,1%**	**−2,1%**
p	< 0,001	>0,05 <0,10	>0,60 <0,70	>0,70 <0,80	>0,10 <0,20

VI. táblázat

Vérnyomásemelés hatása macska szív-tüdő készítmény pitvar- és kamraizomzatának fibrillációs küszöbére

	Artériás vérnyomás (Hg mm)	Vénás nyomás (H_2O mm)	Fibrillációs küszöb (mA)	
			pitvar	kamra
n	10	10	9	10
Alapérték	60,50± 0,17	79,90± 7,96	0,4011± 0,0360	0,5250± 0,6670
Vérnyomás emelés utáni érték	100,00± 0,00	95,50± 10,08	0,3189± 0,0370	0,4260± 0,0400
Különbség	**+39,50**	**+15,60**	**−20,5%**	**−18,9%**
p	< 0 001	> 0,02 < 0,05	> 0,001 < 0,01	> 0,02 < 0,05

rostok kiirtása vagy a mellékvesék eltávolítása után is. Mindhárom esetben a jobb, illetve bal pitvarban uralkodó nyomás a szív hirtelen megterhelése dacára is változatlan maradt. Ezzel szemben teljes denerváció, azaz együttes sympatektomia és vagotomia után alkalmazott aortabeszűkítés mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöböt kifejezetten csökkentette, ugyanakkor pitvari nyomások a kezdődő szívelégtelenség jeleként emelkedtek, sőt a szív nem volt képes a rákényszerített magasabb vérnyomást hosszabb időn át fenntartani. A teljesen denervált szív tehát a szív-tüdő készítményhez hasonlóan reagál.

E vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy izolált szíven nem a sympathicus vagy parasympathicus innerváció hiánya önmagában felelős a vérnyomás emelkedést követő fibrillációs küszöbcsökkenésért, hanem az a tény, hogy a teljesen denervált szív képtelen fokozott diastoles nyomás, azaz fokozott feszülés nélkül megbirkózni a növekvő terheléssel, tehát akut szívelégtelenség jön létre. Mindez jó összhangban áll *Gremels* [9], — *Gollwitzer Meyer* és *Krüger* [7], valamint *Rein* [16] klasszikus vizsgálataival, amelyek szerint a szív-tüdő készítmény úgyszólván kezdettől fogva insufficiensnek tekinthető.

Azonban ha feltételezzük, hogy a denervált, valamint izolált szíven észlelt, — megterhelésre bekövetkező fibrillációs hajlam-fokozódás (fibrillációs küszöbesés) priméren a szív elégtelenségére vezethető vissza, akkor joggal várható, hogy ilyen akut insufficiencia létrehozásakor az innervált in situ szív is éppen úgy fog viselkedni, mint a szív-tüdő készítmény, vagy a denervált szív — azaz megterhelésre fibrillációs küszöbeséssel reagál. Valóban — ha narkotizált macskákon a vérnyomás hosszú ideig tartó és ismételt hirtelen erős emelése révén akut szívelégtelenséget hoztunk létre a perctérfogat csökkenésével

VII. táblázat

Vérnyomásemelés hatása akut szívelégtelenségben az in situ macskaszív pitvar- és kamraizomzatának fibrillációs küszöbére

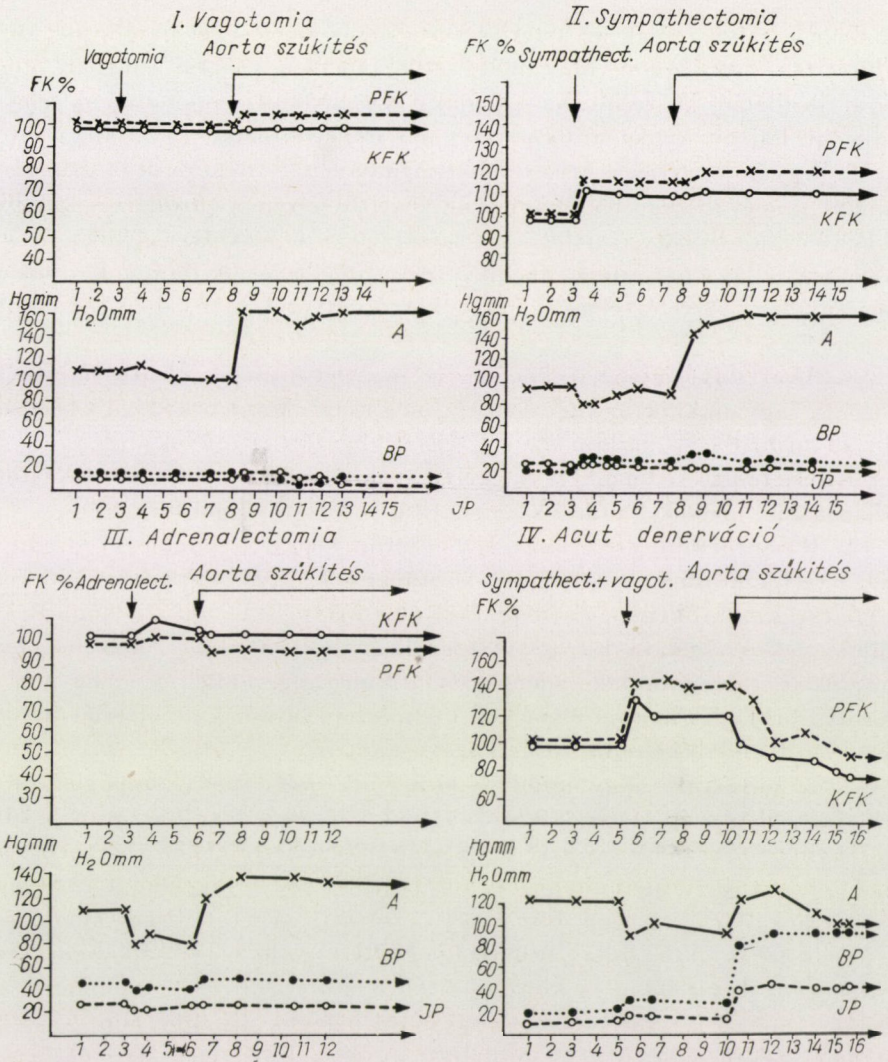
	Artériás vérnyomás (Hgmm)	Pitvari nyomás (H_2O mm)		Perctérfogat (ml/min)	Fibrillációs küszöb (mA)	
		j. pitvar	b. pitvar		pitvar	kamra
n	22	22	22	17	21	22
Alapérték	92,50± 6,80	14,45± 4,10	13,10 3,97	767,23± 73,00	0,6076± 0,1210	0,6109± 0,0650
V. ny. emelés utáni érték	154,36± 6,68	23,69± 4,61	42,31± 8,68	607,17± 68,90	0,4888± 0,1440	0,5191± 0,0410
Különbség	**+61,86**	**+9,24**	**+29,21**	**−22,2%**	**−19,5%**	**−15,0%**
p	< 0,001	<0,001	< 0,001	< 0,02 > 0,01	> 0,02 > 0,01	< 0,001

és a pitvari nyomások jelentős emelkedésével — úgy az izolált szívhez hasonlóan, átlag 62 Hgmm-es vérnyomásemelés mind a pitvari, mind a kamrai fibrillációs küszöbök szignifikáns csökkenését idézte elő.

Feltevésünk, mely szerint itt a fokozódó fibrillációs készség alapvető tényezője a myokardium kontraktilis erejének csökkenése — további alátámasztást nyert azon kísérletekben, amelyekben a csökkent kontraktilitást Strophantinnal igyekeztünk helyreállítani. Az előbb leírt módon az aorta ismételt beszűkítésével altatott macskákon akut szívelégtelenséget hoztunk létre, melyet főleg a bal pitvari nyomás jelentős emelkedése és a perctérfogat csökkenése jellemzett. Ugyanakkor a fibrillációs hajlam fokozódásának jeleként a fibrillációs küszöbök is csökkentek. Ha ekkor 20 μg/kg Strophantint fecskendeztünk be, úgy a kontraktilitás javulásának jeleként az emelkedett bal pitvari nyomás lecsökkent, a perctérfogat megnövekedett és ezzel egyidejűleg emelkedtek a fibrillációs küszöbök is, — annak ellenére, hogy az aorta beszűkítése továbbra is fennállott (36. ábra). Tekintettel arra, hogy a szívglykozidáknak arrhythmiák fellépését elősegítő hatása közismert és Strophantin az alkalmazott adagban normál állaton önmagában is csökkenti a fibrillációs küszöböket, kizárható annak lehetősége, hogy az említett jelenségben a Strophantin valamilyen feltételezett közvetlen antiarrhythmiás hatása érvényesült volna.

E vizsgálatok alapján bizonyítottnak látszik, hogy a szívelégtelenség és az arrhythmiakészség fokozódása közt szoros összefüggés van. Felmerül a kérdés, — milyen mechanizmusra vezethető vissza e jelenség? A kérdés tisztázásra az előzőkben már ismertetett módon az arrhythmia és fibrillációs készséget determináló, alapvető szívparaméterek, mint ingerlékenység, ingervezetés, refaktérszak — változásait vizsgáltuk és hasonlítottuk össze altatott állatok sufficiens és insufficiens in situ szívén. Az eredményeket összefoglaló 37. ábra szerint sufficiens szíven az aorta lumenének beszűkítésekor a fibrillációs küszöbök nem változtak, az arteriás nyomás emelkedése ellenére a pitvari nyomások lényegileg azonos szinten maradtak, mint ezt már előzőleg leírtuk. Csupán a refraktér szakok és az ingervezetés jelentéktelen növekedése volt észlelhető, ugyanakkor a diasztoles küszöbbel jellemzett pitvari, ill. kamrai ingerlékenység is gyakorlatilag változatlan maradt. Ezzel szemben insufficiens szív esetében az aorta beszűkítésekor a fibrillációs küszöbök jelentősen lecsökkentek, ugyanakkor a bal pitvari nyomás tartósan magas szintre emelkedett. A refraktér szakokban itt sem mutatkozott jelentékeny változás, azonban az ingervezetés ideje megnyúlt és főként a pitvari és kamrai diasztoles küszöb igen kifejezetten csökkent (azaz a szívizom ingerlékenysége fokozódott) (*Papp* és *Szekeres* 15).

A szívizom funkcionalis dimanikus állapota és az arrhythmia készség összefüggését elemző vizsgálataink tehát a következő eredményeket szolgáltatták:



35. ábra. **Vérnyomásemelés hatása in situ macskaszív pitvari és kamrai fibrillációs küszöbére vagotomia, — sympathektomia, mellékveseirtás, valamint a szív teljes denerválása után**

Jelmagyarázat: Abszcissza = idő percben
Ordinata = felső: fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában
alsó: arteriás nyomás Hgmm, ill. vénás nyomás H_2O mm

A = arteriás vérnyomás
JP = jobb pitvarban uralkodó nyomás
BP = bal pitvarban uralkodó nyomás
KFK = kamrai fibrillációs küszöb a kiindulási érték %-ban
PFK = pitvari fibrillációs küszöb

1. Ép „in situ" szíven az izomzat fokozottabb megfeszülése sem jár az arrhythmia készség növekedésével. Így lokalis feszítés csak magasabb (100 g feletti) feszülés értékek esetén csökkentette a fibrillációs küszöböket, —

hasonlóan a szívizomnak az arteriás vérnyomás emelésével létrehozott diffúz feszülése 60—200 Hgmm túlnyomás esetén sem befolyásolja a pitvari, illetve kamrai fibrillációs küszöböt, ha ugyanakkor a szív sufficiens voltának jeleként a jobb, ill. bal pitvarban uralkodó nyomás nem változik.

2. Ugyanezen eljárás szív-tüdő készítményen, — denervált in situ szíven, valamint innervált, de elégtelenné vált in situ szíven a fibrillációs küszöbök csökkenését idézi elő. E jelenség létrejöttében a szívidegek kiiktatásának szerepe másodlagosnak tűnik, amennyiben a fibrillációs hajlam fokozódásáért priméren felelős szívelégtelenség e szabályozó tényezők hiányában könnyebben létrejön.

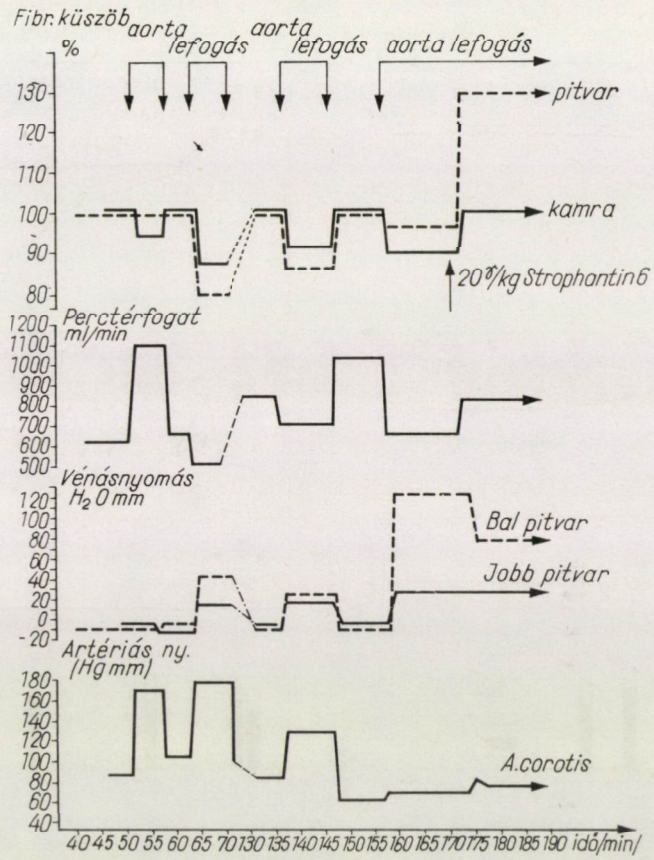
3. Akut szívelégtelenségben a szív ingerlékenysége jelentős mértékben fokozódik, ugyanakkor az ingervezetés meglassul. Mindez kielégítő magyarázatot ad a fibrillációs hajlam szívelégtelenségben észlelt növekedésére.

Kísérleteink eredményeit értékelve azokból néhány olyan következtetést vonhatunk le, melyek klinikai szempontból is jelentőséggel bírnak:

1. Rámutattunk arra, hogy a klinikum, főleg a szívsebészet szempontjából nem annyira az optimális körülmények közt elérhető legmélyebb — spontán kamrafibrilláció fellépésével jellemzett — terminalis hőmérsékleti körülmények vizsgálata bír jelentőséggel, hanem inkább a már magasabb hőmérsékleti tartományban jelentkező — külső ingerekkel szemben fennálló fokozott fibrillációs hajlam elemzése. Ugyanez vonatkozik az arteriás hypoxia súlyos, — ill. mérsékeltebb kezdeti szakaszára is.

2. Kimutattuk, hogy mind hypothermia, mind pedig hypoxia e nagy gyakorlati jelentőséggel rendelkező közepes súlyosságú szakaszában a fibrillációs hajlam fokozódása a szív idegi szabályozásáért felelős vegetatív centrumok fokozott ingerületi állapotára vezethető vissza. E megállapítás therápiás szempontból is jelentőséggel bír, mivel rámutat a vegetatív centrumok izgalmát csökkentő, — továbbá periferiás vegetatív gátló szerek alkalmazásának jelentőségére. Így például a klinikusok által műtéti bevezetésre empirikusan használt „coctail lytique" akaratlanul is jól beleillik a képbe mint vegetatív centrumok tevékenységét gátló beavatkozás, úgyszintén vizsgálataink alapján az atropin előkezelésnek mint periferiás vegetatív gátló szernek alkalmazása indokolt. A sympatolytikumok közül a beta receptor bénítók bírhatnak jelentőséggel.

3. Emellett vizsgálataink rámutattak az arrhythmiák és fibrilláció mechanizmusában szerepet játszó alapvető szívműködésbeli sajátságok vizsgálatának jelentőségére is. Az egyes sajátságok hypoxiás vagy hypothermiás változásának elemzése a gyógyszertherápia szempontjából is hasznos útmutatást adhat. Így pl. az a megfigyelés, hogy 22—25° C alá hűtve a szív ingervezetése jóval nagyobb mértékben lassúbbodik meg, mint ahogy nyúlik a refraktér szak — arra mutat, hogy ilyenkor ingervezetést gyorsító szer alkalmazása antifibrilláns-hatású lehet. Ilyen szer az adrenalin. Csakhogy ez ugyan-

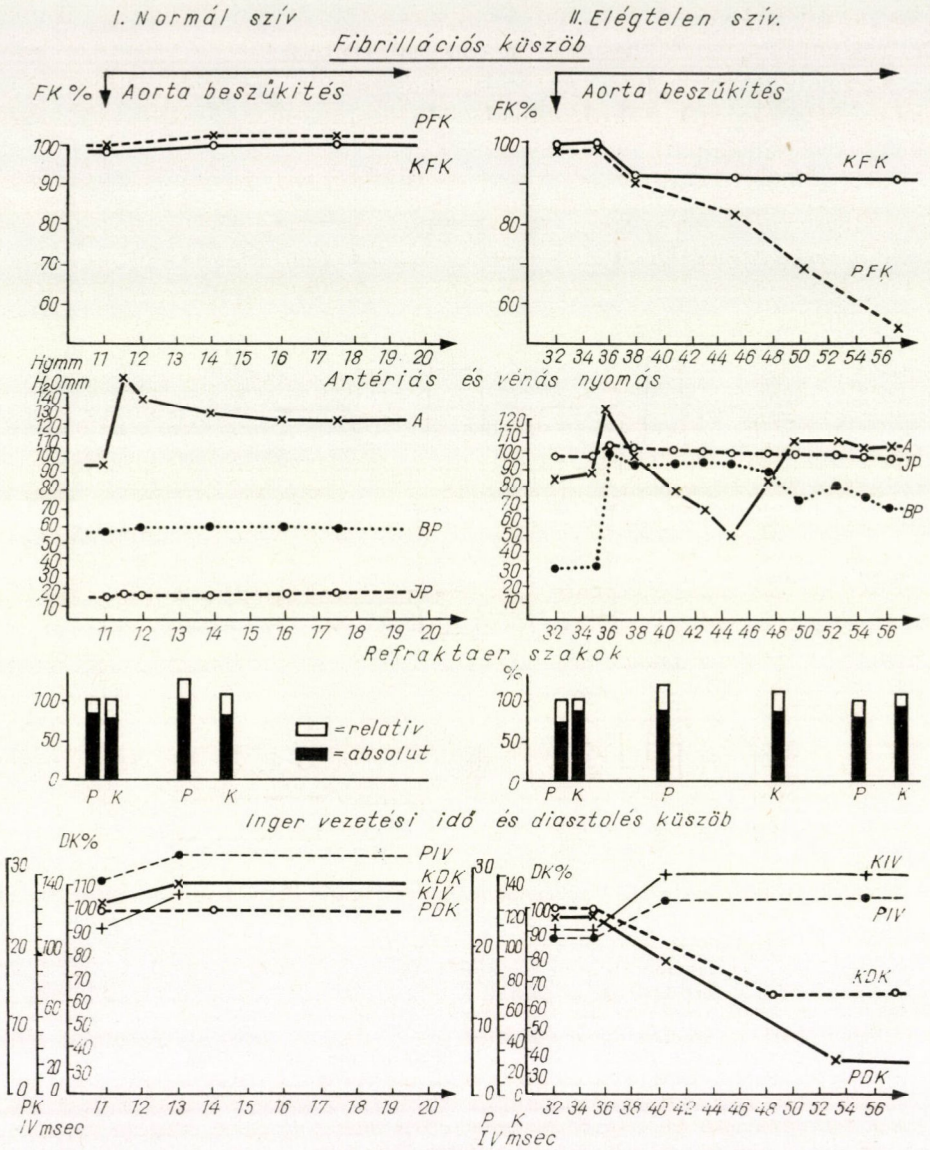


36. ábra. Összefüggés a szív funkcionális állapota és fibrillációra való hajlama közt

Jelmagyarázat: Abszcissza = idő percben
Ordináták (felülről lefelé sorrendben)
= Fibrillációs küszöb a kiindulási érték %-ban
= Perctérfogat ml/min
= Vénás nyomás H_2O mm
= Arteriás nyomás Hgmm

PFK = pitvari fibrillációs küszöb a kiindulási érték százalékában
KFK = kamrai fibrillációs küszöb a kiindulási érték százalékában
A = arteriás nyomás Hgmm
BP = bal pitvarban uralkodó nyomás H_2O mm
JP; = jobb pitvarban uralkodó nyomás H_2O mm
Oszlop teljes hossza = totalis refraktér periódus (TRP) a kiindulási érték százalékában
Oszlop sötét része = abszolút refraktér szak a TRP %-ban
Oszlop világos része = relatív refraktér szak a TRP %-ban
PIV = pitvari ingervezetés msec
KIV = kamrai ingervezetés msec
KDK = kamrai diastoles ingerküszöb a kiindulási érték %-ban
PDK = pitvari diastoles ingerküszöb a kiindulási érték %-ban

akkor erősen fokozza a heterotop ingerképzést, ami a mélyen lehűtött szíven az általunk kimutatott sinus dominancia gyengülése következtében fibrillá-



37. ábra. Vérnyomásemelés hatása normális és elégtelen in situ macskaszív fibrillációs készségére, ingervezetésére, ingerlékenységére és refraktér periódusainak tartamára

Jelmagyarázat:

Abszcissza: idő (perc)

Ordináták: (sorrendben felülről lefelé):

1. **FK% = fibrillációs küszöb a kiindulási érték (100%) százalékában**
2. **Hgmm, H_2O mm = Arteriás nyomás Hgmm, ill. vénás nyomás H_2O mm**
3. **Refraktér szak a kiindulási érték (100%) százalékában**
4. **IV msec = ingervezetés msec., P = intraaurikuláris ingervezetés msec**
   K = intraventrikularis ingervezetés msec

DK% = Diastoles küszöb a kiindulási érték %-ban

cióra vezethet. Noradrenalin szintén fokozza a heterotop ingerképzést, azonban e hatása és ingervezetést gyorsító befolyása szerencsésebben keveredik és hypothermiában végeredményben antifibrilláns irányban hat, jóllehet normothermiában ellenkezőleg, elősegíti a fibrillációt. Még inkább vonatkozik ez a methoxamin nevű új sympathomimeticumra (*Covino* és *D'Amato* 5).

E megállapítások alapján két további következtetést vonhatunk le. Először az antiarrhythmiás szereket nem elegendő normális körülmények között, tehát normothermiás és normálisan oxygenizált állatokon vizsgálni, hanem feltétlenül a befolyásolni kívánt kóros állapotban is, ahol hatásuk esetleg alapvetően módosulhat. Másodszor az ideális antiarrhythmiás szer sajátságait egy vegyületben egyesíteni valószínűleg meddő próbálkozás, — a jövő útja véleményünk szerint a nagyon részletes paramétervizsgálat alapján optimális kombinációk kikeresése. Ezek valószínűleg tartalmazni fognak egy szükség szerint elhagyható, vegetatív centrumokat gátló szert, — továbbá egy klasszikus antifibrillánst, mely az ingerlékenységet csökkentő és refraktér szakot nyújtó kívánatos antifibrilláns hatása mellett nem kívánatos módon rendszerint lassítja az ingervezetést, csökkenti a szív kontraktilitását és esetleg a vérnyomást is, — végül valamilyen sympathomimetikumot, mely ellensúlyozza a klasszikus antifibrilláns kontraktilitásra, vérnyomásra és ingervezetésre gyakorolt kedvezőtlen hatását — anélkül, hogy túlságosan fokozná a heterotop ingerképzést.

4. A súlyos hypoxiára, myokardialis ischaemiára vonatkozó megfigyeléseink alapján úgy véljük, hogy ilyen esetben antifibrilláns szerek adása vagy elektromos defibrilláció céltalan, ha egyidejűleg nem javítjuk meg a szívizom keringését és nem gondoskodunk a fokozott fibrillációs készségért felelős felhalmozódott anyagcsere termékek eltávolításáról. Az extrem hypoxiában asystolia folytán megállt szív megindítása céljából alkalmazott szívmasszázs polytop extraingert jelent és számos fókuszból kiinduló, finomhullámú, — alig befolyásolható kamrafibrillációt hozhat létre. Ilyenkor valószínűleg csak a koszorúserek oxygenizált vérrel történő ellenirányú perfúziója, tehát az anyagcsere termékek kimosása után elkezdett masszázs, majd ezt követően alkalmazott antifibrilláns beavatkozás járhat eredménnyel.

5. Ugyancsak klinikai szempontból is fontosságot tulajdonítunk azon megfigyelésünknek, mely szerint az agy hypoxiája vagy ischaemiája fokozza a szív fibrillációra való hajlamát. Ez nemcsak a szívsebészeti gyakorlatban jelentkezhet fenyegető problémaként, de bizonyos körülmények között a belgyógyásznál is, ha pl. gyengült keringés vagy előrehaladt arteriosclerosis folytán rossz agyi vérellátás mellett szívkatéterezést végez.

6. A szívelégtelenség és arrhythmiák kapcsolatára vonatkozó vizsgálataink egyrészt kísérletes alátámasztást adnak annak a klinikai megfigyelésnek, mely szerint valamely keringési zavar folytán túlfeszült pitvaron gyakrabban lép fel lebegés vagy csillámlás, — másrészt arra is felhívják a figyelmet, hogy

főként műtéti körülmények közt a szív akut túlterhelését okozó beavatkozások könnyen kamrafibrillációt idézhetnek elő. Sőt e vizsgálatok a dekompenzáció és arrhythmiák pathogenetikai összefüggését illetően is új szempontot vetnek fel, amennyiben rámutatnak, hogy nemcsak a már fennálló, főleg tachykardiás típusú kamrai arrhythmia hajszolja a szívet dekompenzációba, hanem maga a túlterhelés hatására kialakult szívelégtelenség is fibrillációt elősegítő tényezőként szerepelhet.

7. Elméleti szempontból a már megvitatott részleteredményeken felül vizsgálataink jelentőségét főképp abban látjuk, hogy a szívarrhythmiának és fibrilláció pathogenezisének és therápiájának eddigi, dominálóan kardiocentrikus szemléletét egy teljesebb, a szív idegrendszeri szabályozásának jelentőségét is figyelembe vevő szemlélettel egészíti ki.

IRODALOM

1. *Beaulnes, A.* and *Day, M.:* J. of Physiol. **137,** 86 (1957).
2. *Bigelow, W. G., Lindsay, W. K.* and *Greenwood, W. F.:* Annals of Surg. **132,** 849 (1950).
3. *Burn, J. H.:* Brit. Med. J. 1960, 1380.
4. *Burn, J. H.* and *Huković, S.:* Brit. J. Pharmacol. **15,** 67 (1960).
5. *Covino, B. G.* and *D'Amato, H. E.:* Circulation Res. **10,** 148 (1962).
6. *Dawes, G. S.:* Pharmacological Reviews **4,** 43 (1952).
7. *Gollwitzer Meyer, K.* and *Krüger, E.:* Pflügers Arch. f. ges. Physiol. **24,** 89 (1938).
8. *Goodford, P. J.:* Brit. J. Pharmacol. **13,** 144 (1958).
9. *Gremels, H.:* Arch. exper. Path. u. Pharmak. **182,** 1 (1936).
10. *Hegnauer, A. H., D'Amato, H.* and *Flynn, J.:* Am. J. Physiol. **167,** 63 (1951).
11. *Hoffmann, B. F., Siebens, A. A., Cranefield, P. F.* and *Brooks, C. McC.:* Circulation Res. **3,** 140 (1955).
12. *Hoffmann, B. F.* and *Suckling, E. E.:* Amer. J. Physiol. **173,** 312 (1953).
13. *Holzmann, M.:* Die Rhythmusstörungen des Herzens. Handbuch der inneren Medizin IV. Auflage Bd IX/2 S. 1—462. Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg.
14. *Langendorff, O.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **61,** 291 (1895).
15. *Papp, J.* and *Szekeres, L.:* Biochemical Pharmacology **12,** 169 (1963).
16. *Rein, H.:* Klin. Wschr. **21,** 873 (1942).
17. *Reismann, K. R.* and *Kapoor, S.:* Amer. J. Physiol. **184,** 162 (1956).
18. *Szekeres, L.:* Discussion of Dr. West's paper. Symposion on cardiac pharmacology 141. Proceedings of the 2nd International Pharmacological Meeting, Prague. Pergamon Press 1964.
19. *Szekeres, L.* und *Lénárd, G.:* Experientia **14,** 300 (1958).
20. *Szekeres, L.* und *Lénárd, G.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **238,** 454 (1960).
21. *Szekeres, L., Méhes, J.* and *Papp, J.:* Brit. J. Pharmacol, **17,** 167, 1961.
22. *Szekeres, L.* und *Papp, J.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **245,** 70 (1963).
23. *Szekeres, L.* and *Papp, J.:* Acta Physiol. Hung. 1964. Megjelenés alatt.
24. *Wiggers, C. J., Wégria, R.* and *Piñera, B.:* Am. J. Physiol. **131,** 309 (1940).

Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

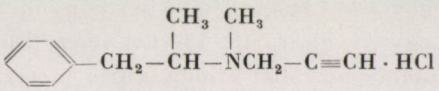
PHENYLISOPROPYLMETHYLPROPINYLAMIN. HCl (E—250) EGY ÚJ HATÁSSPEKTRUMÚ PSZICHOENERGETIKUM

KNOLL József, az orvostudományok doktora, ECSERI Zoltán, KELEMEN Károly, az orvostudományok kandidátusa, NIEVEL János, KNOLL Berta

Közlésre érkezett: 1964. I. 20.

1933 óta ismert a β-phenylisopropilamin (amphetamin) központi idegrendszeri izgató, pszichostimuláns hatása [1]. Hatásának jellemzője, hogy erőteljes szimpatikus izgalommal jár együtt és az agyi monoaminooxidáz (MAO) aktivitást gyengén csökkenti. Az utóbbi években váltak ismeretessé és kerültek a terápiába az erős hatású MAO bénítók, melyek nem rendelkeznek akut központi idegrendszeri izgató hatással, de klinikailag használható pszichoenergetikus, antidepresszív hatásúak.

Az elmúlt évek során kutattunk olyan vegyületek után, melyek egyesítik magukban az amphetamin típusú pszichostimuláns és erős MAO bénítókra jellemző pszichoenergetikus hatást. β-phenylalkylaminokból indultunk ki. Egyfelől figyelembe vettük, hogy a benzylpropinylmethylamin (Pargylin) a MAO erős bénítójának bizonyult [2], viszont nem rendelkezik akut központi idegrendszeri izgató hatással. Másfelől számításba vettük az amphetamint, mely erős pszichostimuláns, de a MAO-t alig bénítja (legalábbis a hidrazidokhoz, illetve benzylpropinylmethylaminhoz képest). Több mint 30 vegyület közül, a phenylisopropylmethylpropinylamin. HCl-ben (E—250) találtuk meg a megfelelő vegyületet, alábbiakban ennek központi idegrendszeri hatásait ismertetjük.



dl-phenylisopropylmethylpropinylamin · HCl (E—250).

Módszerek

Toxicitás. A toxicitást fehér patkányon határoztuk meg. A DL 50-et Lichtfield és Wilcoxon szerint számítottuk. Az anyagokat p. o., s. c., ill. i. v. adtuk be és a beadás után 48 órán belül bekövetkezett elhullást vettük figyelembe.

Motilitás. Egéren és patkányon a motiméter [3] segítségével mértük a motilitást. A vegyület s. c. beadása után azonnal kezdtük a mérést és egéren 3 órán át mértük a motilitást. Patkányon önkontrollal dolgoztunk. Egyik nap 1 órán keresztül mértük a spontán mozgást és 24 óra múlva, a vegyület s. c. beadása után 30 perccel, ugyancsak 1 óra tartammal ismételtük a mérést.

Feltételes reflex. A vegyület hatását a feltételes reflexaktivitásra patkányokon vizsgáltuk az ugrás-teszt [4—6] segítségével. Az izgató hatást oly módon határoztuk meg, hogy 10 mg/kg tetrabenazinnal gátoltuk a feltételes reflexet és vizsgáltuk az E—250 különböző dózisainak antagonista hatását. Másfelől az E—250 stimuláns effektusát a differenciálgátlásra kifejtett hatásával is mértük. Minden vegyületet s. c. adtunk.

Módszerünk lényege a következő: Az ugrás-teszten a patkány a feltétlen inger (110 V feszültségű áramütés) hatására egy üvegbúra tetejére történő felugrással menekül el. A feltételes ingert éleshangú csengővel társítjuk. Módszerünkkel egy kiolthatatlan feltételes reflex épül ki, mely tartósan megmarad az állat élete folyamán, azaz a kísérleti szituációban a patkány a csengőinger hatására akkor is felugrik az üvegbúra tetejére, ha egyáltalában nem alkalmazunk feltétlen ingerlést.

Amennyiben berregő hang alkalmazásakor a búrát lefedjük és az állat nem tud felugrani a búra felső peremére, jellegzetes differenciál-gátlás alakul ki. Amikor csengőingert alkalmazunk (pozitív feltételes inger), az állat felugrik, amikor berregőt szólaltatunk (negatív feltételes inger), az állat 2 percen belül sem ugrik fel. Szilárdnak tekintjük a differenciál-gátlást, ha egy kísérletben 10-szer egymás után váltakoztatva alkalmazzuk a pozitív és negatív feltételes ingert és az állat minden esetben a pozitív ingerre 1 percen belül kiugrik a búra alól, a negatív inger hatására 2 percen belül nem is próbál ugrani.

Farmakológiai kísérletekre csak szilárdan differenciáló állatokat használunk.

Feltétlen reflex. A feltétlen reflexaktivitásra kifejtett hatást a módosított ugrás-teszt [7] segítségével határoztuk meg patkányon. Ennek lényege, hogy a patkányt bedobjuk egy üvegbúra alá 45° C hőmérsékletű lemezre és mérjük azt az időtartamot, mialatt az állat elmenekül a meleg lemezről, vagyis felugrik a búra felső peremére. A módszer tehát lényegében az ugrás-tesztnek olyan módosítása, amelyben áraminger helyett hőingerlést alkalmazunk és a feltételes ingerre bekövetkező elmenekülési reakciót mérjük. Az elmenekülési reakció gyorsaságából következtetünk az állat központi idegrendszerének ingerlékenységére és azt a teszten tanúsított viselkedésük alapján egységekben fejezzük ki. (Lásd következő oldalon.)

Antidepresszív hatás. Különbséget teszünk az akut központi idegrendszeri izgató, pszichostimuláns és krónikus jellegű, akutan nem érvényesülő, antidepresszív (pszichoenergetikus) hatás között. Akut izgató, pszichostimuláns hatásúnak tekintjük azokat a vegyületeket, amelyek a módosított ugrás-

Az elmenekülési reakció időtartama	Az ingerlékenység egységekben
0′— 10′	10
11′— 20′	9
21′— 30′	8
31′— 40′	7
41′— 50′	6
51′— 60′	5
61′— 90′	4
91′—120′	3
121′—240′	2
4 óra alatt az állat nem ugrott fel	1
Az állat 4 órán belül felugrás nélkül elpusztul	0

teszten a tetrabenazin adagolással létrehozott akut depressziót meggátolják, és pszichoenergetikusnak pedig azokat, amelyek a krónikusan s. c. adott kis adag (0,1 mg/kg) reszerpinnel létrehozott kumulatív jellegű depresszió kialakulását képesek gátolni. Akut, pszichostimuláns hatással rendelkezik pl. az amphetamin, krónikus jellegű, pszichoenergetikus hatással az erős MAO bénítók, pl. nialamid [7].

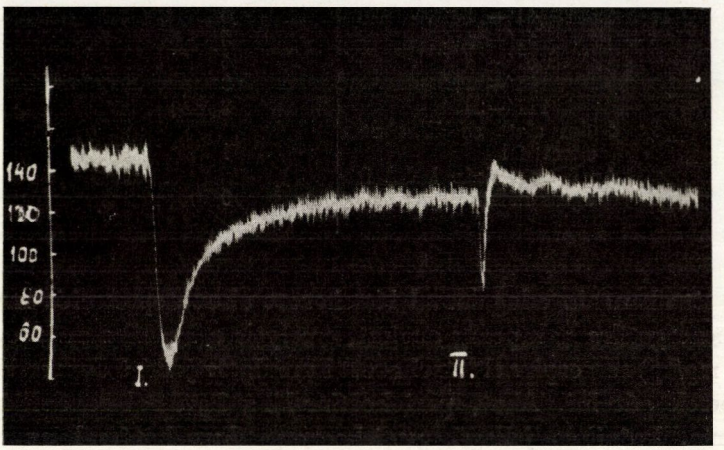
Anyagcsere. Az anyagcserére kifejtett hatást Issekutz módszerével [8] határoztuk meg patkányokon. A vizsgálatokat 0,7 mg/kg i. p. adott uretánnal altatott állatokon végeztük. Minden patkányon 1 órás kontroll mérés után adtuk be a vegyületet s. c. és további 2 órán át mértük az anyagcserét. Minden dózist legalább 12 tagból álló csoportokon vizsgáltunk és a változást a kontroll értékéhez viszonyítva %-ban számítottuk.

MAO aktivitás. A MAO aktivitást patkányagy, ill. máj homogenizátumban határoztuk meg manometriás módszerrel. A kísérletekhez 100—150 g súlyú patkányokat használtunk. A nagyagy, ill. máj desztilláltvizes homogenizátumából preparáltuk az enzimet oly módon, hogy a 20%-ra hígított szövetszuszpenziót 1 órán át csapvízzel szemben dializáltuk, majd 7,3 pH-jú foszfátpufferrel a reakcióelegy foszfátvégkoncentrációját 0,067 M-osra állítottuk be. A dializált szövetpreparátumból edényenként 100 mg nedves szövetsúlynak megfelelő enzimmennyiséget használtunk. A reakcióelegy pH-ja 7,3 volt és az inkubáció 37,5° C-on történt O_2 atmoszférában 0,001 M-os KCN végkoncentráció jelenlétében. A MAO aktivitás mértékéül 0,015 M tyramin. HCl szubsztrát jelenlétében mutatkozó oxigénfogyasztás szolgált. Kísérleti körülményeink között az enzimaktivitás kb. 2 órán keresztül lineárisan növekedett.

Vérnyomás. A kísérleteket macskán végeztük. A vérnyomást 50 mg/kg chloralose + 400 mg/kg uretán narkózisban az a. carotisban mértük higanyos manométerrel. Az anyagokat 0,9%-os konyhasóban oldva a véna femoralisba injiciáltuk. A véralvadás gátlására 5 mg/kg heparint adtunk intravénásan.

Eredmények

Toxicitás. Az E—250 DL 50-e patkányon a következő: i. v. = 63 mg/kg, s. c. = 126 mg/kg, p. o. = 385 mg/kg. A halálos adag rendkívül erős izgatottságot, aktedronszerű motilitásfokozódást okoz, a halál légzésbénulásban áll be. Tónusos extenziót egyetlen állaton sem észleltünk.



1. ábra. E—250 hatása macska vérnyomására
I. 10 mg/kg E—250
II. 5 mg/kg Amphetamin

Motilitás. Az E—250 hatását egerek és patkányok spontán motilitására amphetaminnal és phenmetrazinnal összehasonlítva határoztuk meg. Az eredményeket az I. és II. táblázat mutatja. Minden vegyületet s. c. adtunk.

I. táblázat

E—250 hatása egerek motilitására amphetaminnal és phenmetrazinnal összehasonlítva

Kísérletsorozat száma	Pszichostimuláns	Dózis mg/kg	Vizsgált állatok száma	Motilitásérték átlagban a vegyület beadása után		
				1 óra	2 óra	3 óra
1.	Fiziológiás sóoldat	0,1 ml	48	55	70	44
2.	Amphetamin	10,0	48	1284	1552	2145
3.	Phenmetrazin	10,0	48	573	467	246
4.	Phenmetrazin	20,0	48	1009	898	606
5.	E—250	10,0	48	110	65	62
6.	E—250	20,0	48	153	144	133
7.	E—250	30,0	48	163	201	267

Kitűnik a táblázatokból, hogy az E—250 mind az amphetamin, mind a phenmetrazinhoz képest igen gyenge motilitásfokozó hatással rendelkezik. Patkányon még 30 mg/kg adagban sem fejt ki lényeges aktivitás fokozódást.

II. táblázat

E—250 hatása patkányok motilitására amphetaminnal és phenmetrazinnal összehasonlítva

Kísérlet-sorozat száma	Alkalmazott vegyület	Dózis mg/kg	Vizsgált állatok száma	Átlagos motilitásérték a vegyület beadása után 1 órás mérési idő alatt
1.	Kontroll	—	20	79
2.	Amphetamin	5	20	138
3.	Amphetamin	10	20	224
4.	Phenmetrazin ...	10	20	108
5.	Phenmetrazin ...	20	20	235
6.	E—250	10	20	88
7.	E—250	20	20	101
8.	E—250	30	20	108

Feltételes reflex. Az ugrás-teszten végzett kísérletek eredményeit a III. táblázat mutatja. A vegyületeket s. c. adtuk.

III. táblázat

E—250 hatása patkányok feltételes reflex tevékenységére amphetaminnal és pargylinnel összehasonlítva

Kísérlet-sorozat száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Vegyület beadása és mérés kezdete között eltelt idő	Vizsgált állatok száma	Pozitív ingerre 1 percen belül felugró állatok száma	Negatív ingerre 2 percen belül fel nem ugró (differenciáló) állatok száma
1.	Kontroll	—	—	20	20	20
2.	Tetrabenazin	10	1^h	40	1	40
3.	Amphetamin	5	$30'$	20	20	0
4.	Amphetamin	5	$30'$	20	19	4
	+ Tetrabenazin	10	1^h			
5.	E—250	10	$30'$	20	20	3
6.	E—250	15	$30'$	20	20	0
7.	E—250	15	$30'$	20	20	2
	+ Tetrabenazin	10	1^h			
8.	Pargylin	15	$30'$	20	1	20
	+ Tetrabenazin	10	1^h			

A táblázatból kitűnik, hogy az amphetamin akut pszichostimuláns hatásának megfelelően egyfelől felborítja a differenciálást (No 3), másfelől meggátolja a tetrabenazin feltételes reflexet gátoló hatását (No 4). Ugyanígy hat az E—250 is (No 5—7), viszont a pargylin egyáltalában nem rendelkezik akut pszichostimuláns hatással (No 8).

A feltétlen reflex. A módosított ugrás-teszten végzett vizsgálatokban a feltételes reflex aktivitást tetrabenazinnal gátoltuk akut kísérletben, vizsgáltuk az E—250 antagonizáló hatását és összehasonlítottuk amphetaminnal, ill. phenmetrazinnal. Az eredményeket a IV. táblázat mutatja. A vegyületeket s. c. adtuk.

IV. táblázat

E—250 hatása patkányok feltétlen reflexaktivitására, amphetaminnal és phenmetrazinnal összehasonlítva

Kísérletsorozat száma	Tetrabenazin dózis mg/kg	Pszichostimuláns	Dózis mg/kg	Vizsgált állatok száma	A vizsgált állatcsoport átlagos ingerlékenysége egységekben
1.	—	—	—	100	5,3
2.	10	—	—	50	0,2
3.	10	Amphetamin	0,5	10	0,2
4.	10	Amphetamin	1,0	20	4,4
5.	10	Amphetamin	2,0	20	5,0
6.	10	Amphetamin	5,0	20	7,4
7.	10	Phenmetrazin	2,0	10	0,4
8.	10	Phenmetrazin	5,0	10	3,2
9.	10	Phenmetrazin	10,0	10	3,4
10.	10	Phenmetrazin	20,0	20	4,9
11.	10	E—250	5,0	25	3,3
12.	10	E—250	7,5	10	3,4
13.	10	E—250	10,0	50	6,1
14.	10	E—250	20,0	30	7,0
15.	10	Pargylin	20,0	30	0,8
16.	10	Nialamid	30,0	20	0,5

V. táblázat

E—250 antidepresszív hatása patkányokon amphetaminnal, nialamiddal és pargylinnel összehasonlítva

Kísérletsorozat száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Kezelés módja	Összes inj. száma	Mérés időpontja utolsó inj. után	Vizsgált állatok száma	Átlagos ingerlékenység egységekben	Pusztult állatok száma %-ban
1.	Kontroll	—	—	—	—	269	7,22	2,2
2.	Reszerpin	3	akut	1	4^h	20	2,20	75,0
3.	Tetrabenazin	10	akut	1	1^h	47	1,93	76,5
4.	Reszerpin	0,1	kr.	28	6^h	136	1,72	78,0
5.	Reszerpin + Amphetamin	0,1 1	kr.	28-szor együtt	6^h	20	2,90	65,0
6.	Reszerpin + Amphetamin	0,1 2	kr.	28-szor együtt	6^h	10	2,40	70,0
7.	Reszerpin + E—250	0,1 1	kr.	28-szor együtt	6^h	20	4,65	40,0
8.	Reszerpin + E—250	0,1 2	kr.	28szor együtt	6^h	25	8,76	0,0
9.	Reszerpin + E—250	0,1 5	kr.	28-szor együtt	6^h	26	6,88	7,6
10.	Reszerpin + Nialamid	0,1 5	kr.	28-szor együtt	6^h	47	8,04	4,2
11.	Reszerpin + Pargylin	0,1 5	kr.	28-szor együtt	6^h	20	6,15	20,0

Kitűnik a táblázatból, hogy patkányok feltétlen reflexaktivitását amphetamin (No 3—6), phenmetrazin (No 7—10), és E—250 (No 11—14) egyforma hatásjelleggel befolyásolja. Mindhárom vegyület akut pszichostimuláns hatása ezen a teszten is kimutatható, míg a pargylin (No 15) éppúgy, mint ugyancsak erős MAO bénító nialamid (No 16) nem hatékony.

Antidepresszív hatás. A módosított ugrás-teszten az E—250 antidepresszív hatását a reszerpinnel történő krónikus kezelés okozta depresszió antagonizálásával határoztuk meg, és összehasonlítottuk az effektust amphetaminnal, nialamiddal, illetve pargylinnel. Az eredményeket az V. táblázat mutatja.

Kitűnik a táblázatból, hogy pszichoenergetikus hatással kísérleti feltételeink mellett az amphetamin nem rendelkezik, az E—250 éppúgy, mint a nialamid és pargylin erősen hatékony.

Anyagcsere. Az E—250 hatását az alapanyagcserére patkányokon mértük és összehasonlítottuk amphetaminnal és phenmetrazinnal. Az eredményeket a VI. táblázat mutatja. A vegyületeket s. c. adtuk. Nyilvánvaló az adatokból, hogy az E—250 jóval gyengébben emeli az anyagcserét, mint az amphetamin.

VI. táblázat

E—250 anyagcsereemel: hatása patkányokon amphetaminnal és phenmetrazinnal összehasonlítva

Kísérletsorozat száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Vizsgált állatok száma	Átlagos anyagcsereemelkedés %-ban
1.	Amphetamin	2	12	51
2.	Amphetamin	10	12	105
3.	Phenmetrazin	5	12	25
4.	Phenmetrazin	10	12	37
5.	Phenmetrazin	20	12	81
6.	Phenmetrazin	30	12	120
7.	E—250	10	20	24
8.	E—250	20	20	47
9.	E—250	30	20	114

Monoaminooxidáz-bénítás. Az E—250 hatását a monoaminooxidáz-aktivitásra patkányagy, ill. májszövetében mértük. A vegyületet mindig s. c. adtuk be, az állatokat különböző időpontokban leölve határoztuk meg az enzimaktivitást. Összehasonlítottuk a hatást a nialamiddal. Az eredményeket a VII. és VIII. táblázat mutatja.

Kitűnik az adatokból, hogy az E—250 patkányon erős MAO bénító hatással rendelkezik és a nialamidhoz hasonlóan irreverzibilis gátlást okoz, hatása tartósan megmarad. Az E—250 akut kísérletben in vivo gyorsabban létrehozza a MAO bénítását, mint a nialamid, amint az a beadás után 30 perc múlva végzett mérésekből különösen jól kitűnik (lásd VII. táblázat).

VII. táblázat

Nialamid és E—250 s. c. történő: beadása után 30 perccel mért MAO aktivitás patkány agyhomogenizátumában

Kísérlet-sorozat száma	Alkalmazott vegyület	Alkalmazott dózis mg/kg	MAO aktivitás a kontroll %-ában
1.	Kontroll	—	100,0
2.	Nialamid	10	92,3
3.	Nialamid	20	71,1
4.	Nialamid	250	53,3
5.	E—250	0,1	73,1
6.	E—250	1,0	32,8
7.	E—250	2,5	32,8
8.	E—250	5,0	35,1
9.	E—250	30,0	26,0
10.	E—250	100,0	21,2
11.	E—250	250,0	15,0

VIII. táblázat

A monoaminooxidáz-bénító hatás tartóssága nialamiddal és E—250-nel kezelt patkányokon

Kísérlet-sorozat száma	Vegyület	Dózis mg/kg	Mérés kezdete és az injekció beadása közt eltelt idő (napok)	MAO aktivitás a kontroll %-ában	
				agy	máj
1.	Nialamid	100	1	<20	<20
2.	Nialamid	100	2	<20	23
3.	Nialamid	100	3	<20	25
4.	Nialamid	100	4	<20	28
5	Nialamid	100	7	28	52
6.	Nialamid	100	14	52	75
7.	E—250	25	1	<20	22
8.	E—250	25	2	<20	26
9.	E—250	25	3	<20	22
10.	E—250	25	4	<20	<20
11.	E—250	25	7	37	66
12.	E—250	25	14	60	92
13.	Nialamid	5	kr.	32	—
14.	E—250	5	kr.	<20	—

Vérnyomás. Az 1. ábra mutatja az E—250 jellegzetes hatását macska vérnyomáson. A vegyület az amphetaminnal ellentétben a vérnyomást süllyeszti, sőt gátolja az amphetamin vérnyomásemelő hatását. Előzetes adatok szerint a koronária átáramlást patkányon és kutyán egyaránt jelentősen fokozza.

Eredmények megbeszélése

Kísérleteinkből megállapítható, hogy az E—250 új hatásspektrummal rendelkezik az eddigi β-phenylalkylaminokhoz képest. Egyesíti magában az amphetamin típusú akut központi idegrendszeri izgató (pszichostimuláns)

effektust, egyszersmind erős monoaminooxidáz-bénító hatással is rendelkezik és a kísérletekben igen hatékony antidepresszív vegyületnek bizonyul. A pargylintől, melyhez hasonlóan erősen és irreverzibilis jelleggel bénítja a MAO aktivitást, abban különbözik, hogy akut pszichostimuláns hatása is van. Az amphetamintól hatása sok vonatkozásban eltér az állatkísérletekben. Bár pszichostimuláns effektusa erős, nincs jelentős motilitásfokozó hatása, lényegesen gyengébben emeli az anyagcserét, a vérnyomást pedig nem emeli, hanem süllyeszti.

Az E—250 p. o. és s. c. egyaránt jól szívódik fel. Hatásspektruma alapján vizsgálata különösen érdekesnek látszik a pszichiátriában, mint új típusú központi idegrendszer izgató, mely mind az akut pszichostimuláns, mind a krónikus jellegű pszichoenergetikus hatással rendelkezik. Előzetes vizsgálatok emberen [9] arra mutatnak, hogy az E—250 depressziós betegeken erősen hatékony vegyület.

ÖSSZEFOGLALÁS

Új phenylalkylamin struktúrákat állítottunk elő olyan szerkezeteket keresve, melyek egyesítik magukban a β-phenylisopropylaminra (Amphetamin) jellemző akut pszichostimuláns és a benzylisopropinylmethylaminra (Pargylin) jellemző erős monoaminooxidáz-bénító tulajdonságot. Több, mint 30 vegyület közül a phenylisopropylmethylpropinylamin HCl (E—250) bizonyult ilyen hatásúnak. Az E—250 új hatásspektrumú, jó hatásszélességű, pszichoenergetikum, mely mind akut pszichostimuláns, mind krónikus jellegű, tartósan fennmaradó, pszichoenergetikus hatással rendelkezik állatkísérletekben, de az amphetamintól eltérően nincs jelentős motilitásfokozó hatása és a vérnyomást nem emeli, hanem süllyeszti.

IRODALOM

1. *Alles, G. A.:* Proc. Soc. **30,** 491 (1933).
2. *Taylor, J. D.:* Nature **187,** 941 (1960).
3. *Knoll, J., Vajnovszky, B.:* Arch. int. Pharmacodyn. **130,** 141 (1961), MTA V. Oszt. Közl. **11,** 313 (1960).
4. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arzneimittel-Forsch. **8,** 330 (1958), Kísérletes Orvostudomány **10,** 337 (1958).
5. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arzneimittel-Forsch. **9,** 633 (1959), Kísérletes Orvostudomány **11,** 344 (1959).
6. *Knoll, J.:* Neuro-Psychopharmacol. Elsevier. Amsterdam. 1959. p. 334.
7. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arch. int. Pharmacodyn. **148,** 200 (1964), MTA V. Oszt. Közl. **14,** 203 (1963).
8. *Issekutz, B. sen., Issekutz, B. jr.:* Arch. exp. Path. Pharm. **199,** 305 (1942).
9. *Varga E.:* Személyes közlés.

Budapesti Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikája

PHENYLISOPROPYLMETHYLPROPINYLAMIN HCl (E—250) HATÁSA PATKÁNYOK SYSTEMÁS ÉS CORONARIA KERINGÉSÉRE

GÁBOR GYÖRGY, az orvostudományok kandidátusa
és SOMOGYI GYÖRGY, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1964. V. 25.

Klinikai tapasztalatok szerint a MAO (monoaminooxydase) inhibitorok eredményesen alkalmazhatók angina pectoris kezelésében [1, 2, 3]. E szer hatásmechanizmusa még ma sem tisztázott, ezért állatkísérleteket végeztünk abból a célból, hogy a MAO inhibitorok hatásmechanizmusába jobb betekintést nyerjünk. Jelen munkánkban ezek eredményéről kívánunk beszámolni.

Vizsgálatainkhoz használt MAO inhibitor phenylisopropylmethylpropinylaminchlorhydrat (E-250) volt, amelyet a Chinoin Gyógyszervegyészeti Gyár bocsátott rendelkezésünkre. Előzetes pharmacologiai vizsgálatok szerint e szer igen hatásos MAO bénítónak bizonyult [4]. Kiderült, hogy e vegyület MAO bénító hatása patkány agyhomogenisatumában többszöröse az eddig ismert leghatásosabb ferment bénítóknak *(Knoll)*.

Methodika

Kísérleteinket 69 db 140—160 g-os hímnemű patkányon végeztük. A 40 mg/kg Natriumpentobarbitallal altatott állatokon meghatároztuk a perctérfogatot (Stewart—Hamilton-módszerrel, Evans-kék festék dilutióval) a vérnyomást (az arteria carotisba kötött canülön keresztül direkt módon) és a szív perctérfogat fractióját (Sapirstein-módszer alapján, Rb^{86}-al). A kapott adatokból a következő parametereket számítottuk ki:

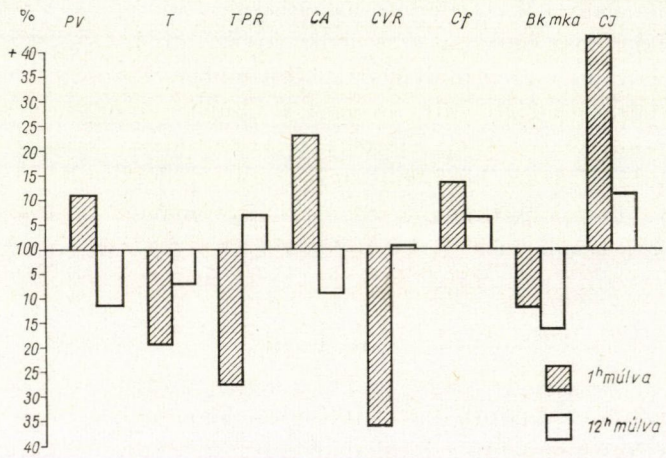
1. A perctérfogatot/100 g.
2. A szívizmon átáramló vér mennyiségét/ml/g/min.
3. A teljes perifériás resistentiát/100 g.
4. A coronaria vascularis resistentiát/100 g.
5. A bal kamra munkáját (perctérfogat × vérnyomás).
6. A coronaria indexet (coronaria áramlás/bal kamra munkája).

Az utolsó érték azt mutatja, hogy egységnyi munka végzésekor mennyi vér áramlik át a szívizom capillaris érhálózatán. Mennél magasabb ez az index, a szív annál kedvezőbb körülmények között végzi munkáját.

Kísérleteinkben úgy jártunk el, hogy megvizsgáltuk a keringés fenti parametereit 1 órával a szer intravenás beadása után, egy másik csoportban pedig 12 órával a gyógyszer beadása után. A kapott eredményeket ugyanolyan súlyú és korú állatokból álló kontroll csoport adataival hasonlítottuk össze. Az egyes csoportokban 27, 19, ill. 23 állat volt.

Eredmények

A percvolumen (PV) 30 mg/kg E-250 beadása után 1 órával valamivel magasabb volt, mint a kezeletlen kontroll állatokban (10,1%) (1. táblázat). Ez a változás significans ($P < 0,05$). A vérnyomás (T) és a teljes perifériás resistentia (TPR) jelentősen csökkent, az előbbi 19,2%-kal ($P < 0,001$), az utóbbi 27,5%-kal ($P < 0,001$) (1. ábra).



1. ábra

A perctérfogat coronaria fractiója (Cf) 13,2%-kal nőtt 1 órával a MAO inhibitor beadása után. Ezzel szemben a coronaria áramlás (CÁ) jelentősen, 23%-kal nőtt meg ($P < 0,001$). A coronaria vascularis resistentia (CVR) 35,7%-kal csökkent, ami szintén igen erősen significans változás. A bal kamra munkája 11,6%-kal csökkent ($P < 0,05$), a coronaria index (CI) ezzel szemben 43%-kal nőtt, ami viszont igen erősen significans változást jelent a kontrollokhoz képest.

Egy másik sorozatban (19 állat) azt vizsgáltuk meg, hogy 12 órával a szer beadása után milyen változások vannak a keringés egyes parametereiben. A PV 10%-kal, a vérnyomás 12%-kal alacsonyabb, mint a kontroll állatoké. A vérnyomásnak ezen csökkenése még significans ($P < 0,05$). A TPR visszatér a kontroll értékre.

A coronaria fractio, bár 12 órával a szer beadása után is valamivel magasabb, mint a kontroll csoporté, az eltérés nem significans. A coronaria áramlás a perctérfogat csökkenésének megfelelően valamivel alacsonyabb, mint a kontrolloké, de ez a változás nem jelentős. A coronaria vascularis resistentia is megegyezik a kontroll csoport értékével. A bal kamra munkája azonban még 12 órával a szer beadása után is significansan alacsonyabb, mint a kontrolloké ($P < 0{,}05$). A coronaria áramlásból és a bal kamra munkájából számított coronaria index pedig magasabb a kontrollokénál. Az eltérés nem significans ($P > 0{,}05$).

1. táblázat

	Kontroll		30 mg/kg E–250 után 1 órával					E–250 után 12 órával				
Állatok száma	23		27					19				
	közép	±	közép	±	Δ%	t	P	közép	±	Δ%	t	P
PV/100	30,6	5,6	33,7	4,8	+10,1	2,115	<0,05	27,2	6,8	−11,2	1,775	>0,05
T. Hgmm	104,0	11,2	84,0	12,5	−19,2	5,900	<0,001	96,8	11,0	− 6,9	2,085	<0.05
TPR	3,53	0,75	2,56	1,88	−27,5	5,075	<0,001	3,78	1,03	+ 7,0	0,909	>0,3
CÁ	1,57	0,37	1,93	0,34	+23,0	3,425	~0,001	1,43	0,41	− 8,9	1,162	>0,2
CVR	69,1	18,4	44,4	10,8	−35,7	5,320	<0,001	69,5	19,9	0	0,067	~1,0
Cf	1,5	0,3	1,7	0,4	+13,2	2,065	<0,05	1,6	0,2	+ 6,5	1,082	>0.2
Bk. mka	4,3	0,9	3,8	0,7	−11,6	2,275	<0,05	3,6	1,0	−16,2	2,375	<0.05
CI.	36,1	7,7	51,6	9,7	+43	6,200	<0,001	40,2	4,9	+11,4	2,015	>0,05

Az E-250 hatását összehasonlítottuk más ismert antianginás szer hatásával. Részletes vizsgálatainkról más helyen számoltunk be [9], jelenleg csupán e vizsgálatok eredményeit kívánjuk felhasználni, E-250-nel való összehasonlítás végett (2. táblázat).

2. táblázat

Állatok	Kontroll	E–250	Nitro-glycerin	No-Spa
Sz.	23	27	13	13
PV/100	30,6	33,7	32,2	39
T. Hgmm	104,0	84	85,4	76
TPR	3,53	2,56	2,66	1,96
CÁ	1,57	1,95	1,91	1,79
CUR	69,1	44,4	44,8	43,2
Cf	1,5	1,7	1,77	1,45
Bk.mka	4,3	3,8	3,8	4,0
CI	36,1	51,6	50,8	44,8

70 γ/kg nitroglycerinnek a vizsgált parameterekre kifejtett hatása csaknem teljes egészében megegyezik azzal, amit E-250 beadása után láttunk: a vérnyomás csökken, a percvolumen emelkedik, a teljes perifériás resistentia

csökken, ami azt jelenti, hogy periferiás vasodilatatio jött létre. A coronaria áramlást a nitroglycerin ugyanolyan mértékben növeli, mint E-250. Csökken a coronaria vascularis resistentia is. Mindkét szer szinte azonos mértékben csökkenti a bal kamra munkáját és növeli a coronaria indexet.

A nitroglycerin és E 250 hatása között csupán annyiban látszott különbség, hogy míg az előbbi hatása csak 5—10 percig tart, addig E-250 hatása még 1 órával a beadás után is fennáll.

Összehasonlítottuk E-250-nek a keringésre való hatását simaizom-görcsoldóval is. Erre a célra 3,3 mg/kg No-Spa-t használtunk. Azt találtuk, hogy ez utóbbi hatására a vérnyomás jobban esik, ami a perifériás resistentia nagyobb csökkenése miatt jön létre. A coronaria áramlás, ill. coronaria index alakulása az E-250 hatására a legkedvezőbb.

Megbeszélés

Kísérleteink alapján egyértelműen megállapítható, hogy MAO inhibitornak kedvező hatása van a szív abszolút, ill. relatív vérellátására. Ezt legjobban a coronaria index alakulása fejezi ki. A szer beadása után 1 órával a coronaria index significansan magasabb. 12 óra múlva is magasabb értékeket kapunk, bár ez nem significans. Ha azt vizsgáljuk, milyen tényezők okozzák ennek kedvező hatását, úgy kísérleteink alapján arra a következtetésre jutunk, hogy 1 órával a szer beadása után csökken a bal kamra munkája elsősorban a vérnyomás esése, ill. a TPR csökkenése következtében, ugyanakkor fokozódik a coronaria áramlás is, ami a coronaria vascularis resistentia jelentős csökkenése következtében jön létre. A CVR csökkenése aránylag nagyobb, mint a TPR-é. 1 órával a szer beadása után tehát döntő módon értágító hatás szerepel, ami mind a nagyvérkörben, mind a coronaria keringésben fennáll.

A szer beadása után 12 órával még magasabb, de nem significansan eltérő coronaria indexet találtunk. Ezt a bal kamra munkájának csökkenése okozza, ami elsősorban a perctérfogat csökkenése következtében jön létre. A coronaria keringés ebben az időpontban már normális értékeket mutat.

Többen megfigyelték [5, 6], hogy MAO inhibitor hatására coronaria dilatatio jön létre. Megállapítást nyert az is, hogy ez a dilatatio csak igen rövid ideig, többnyire pár percig áll fenn. Nehezen magyarázható ezek után a koszorúér keringés javításából a MAO inhibitorok jó hatása angina pectorisban.

Megfigyelték továbbá, hogy MAO inhibitorok vérnyomást csökkentő hatással is bírnak [7, 8]. Ezek alapján feltételezték, hogy angina pectorisban a szer hypotensiv hatása szerepel a rohamok megelőzésében.

Kísérleteinkben a MAO inhibitor coronaria tágító hatását, mind a hypotensiv hatását is megfigyelhettük.

Kísérleteinkben azt találtuk, hogy e szer bár kétféle hatást fejt ki a keringésre, ez azonban nem egy időben és nem is azonos erősséggel jelentkezik. A myocardium vérellátásának javulása a szer beadása után egyideig a coronaria vascularis resistentia jelentős csökkenése és ezáltal a coronaria áramlás jelentős fokozódása következtében jön létre. Ez a hatás az általunk alkalmazott szer esetében 1 órával az intravenás beadás után is észlelhető volt. Más MAO inhibitorokkal szemben tehát az E-250 lényegesen hosszabb ideig tartó coronaria áramlás növekedést okoz.

A MAO inhibitor hypotensiv hatása még 12 óra múlva is megtalálható. Ez hozzájárul a bal kamra munkájának csökkenéséhez. Más részről csökken a bal kamra munkája azáltal is, hogy megkisebbedik a percvolumen.

A MAO inhibitor (E-250) hatásmechanizmusának jobb megismerése a továbbiakban hozzásegíthet ahhoz, hogy a klinikai alkalmazás terén is céltudatosabban járjunk el.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők E 250 jelzésű (phenylisopropylmethylpropinylaminchlorhydrat) MAO (monoaminooxydase) inhibitor hatását vizsgálták patkányon. Megállapították, hogy 1 órával a szer beadása után a vérnyomás, a teljes perifériás resistentia, a coronaria vascularis resistentia és a bal kamra munkája jelentősen csökken. A perctérfogat és a coronaria áramlás significansan nő. 12 órával a szer beadása után a perctérfogat, a vérnyomás és a bal kamra munkája csökken, a teljes perifériás resistentia kissé emelkedik, a coronaria vascularis resistentia pedig a kontroll értékre tér vissza.

A coronaria index, azaz a bal kamra által végzett munka és a coronaria áramlás viszonya 1 és 12 órával a szer beadása után egyaránt magasabb, mint a kontroll értékek. 1 óra után az emelkedés igen erősen significans. Ezt a coronaria áramlás növekedése és a bal kamra munkájának a vérnyomás esése következtében létrejött csökkenése okozza.

Technikai munkatársak: Lulity István, dr. Sarkadi Jánosné, Szőke Teréz.

IRODALOM

1. *Cesarman, T.:* Ann. New-York Acad. Sc. **80,** 988 (1959).
2. *Cossio, P.:* Am. Heart J. **56,** 113 (1958).
3. *Griffith, G. C.:* Symposium on coronary heart disease AHA. Monograph, 1961, 2, 107—116
4. *Knoll, J.:* Farmakológiai és klinikai dokumentáció. (Chinoin Gyógyszer ésVegyészeti Termékek gyára) 1964.
5. *Pellmont, B.* and *Pletscher, A.:* Helv. Physiol. Acta, **16,** C25 (1958).
6. *Allmark, M. G., Lu, F. C., Carmichel, E.* and *Lavalee, A.:* Am. Rev. Tuberc. **68,** 199 (1953).
7. *Harnes, J.:* J. Clin. a. Exper. Psychopath. Suppl. 1, **6,** 152 (1959).
8. *Orvis, H. H.* and *Tamagna, J. G.:* Clin. Research. **7,** 140 (1959).
9. *Gabor, G.* and *Somogyi, G.:* Arzneimittel-Forschung: Nyomás alatt.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1964. VI. 24. Terjedelme: 12.25 (A/5) ív; 57 ábra

64.59117 — Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

27,– Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Gegesi Kiss Pál: Az orvostudomány kapcsolata a társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységgel 107

Babics Antal: Az MTA Orvosi Osztály vezetőségének beszámolója 125

Szabó György és *Magyar Zsuzsa:* Az angiotensinase szerepe az angiotensin-resistentiában 139

Hajtman Béla és *Dési Illés:* EEG görbék értékelése Fourier-analízissel 147

Adler Péter: A fogszú epidemiológiája 165

Kovács Kálmán, Csernay László, Dávid Margit, László Ferenc és *Biró András:* Haemodynamikai változások cortisonnal kezelt hypophysektomizált patkányokban 179

Szekeres László: A szív arrhythmia készségét befolyásoló tényezők 189

Knoll J., Ecseri Z., Kelemen K., Nievel J., Knoll B.: Phenylisopropylmethylpropinylamin. HCl (E—250) egy új hatásspektrumú pszichoenergetikum 231

Gábor György és *Somogyi György:* Phenylisopropylmethylpropinylamin HCl (E—250) hatása patkányok systemás és coronaria keringésére 241

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XV. KÖTET 3—4. SZÁM

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1965

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE, KNOLL JÓZSEF, MISKOLCZY DEZSŐ, RAJKA ÖDÖN, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XV. KÖTET 3—4. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei változó terjedelmű füzetekben jelennek meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az MTA Orvost. Oszt. Közl.-ben az Osztály rendezvényein elhangzott előadások, az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Magyar Tudományos Akadémia
V. Osztályának Közleményei
Budapest VIII., Üllői út 26.

Minden szerzőt 100 különlenyomat és nyomtatott ívenként 400 forint tiszteletdíj illet meg megjelent munkájáért. Közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttat a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

A Közlemények előfizetési ára kötetenként belföldi címre 40 forint, külföldi címre 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest V., Alkotmány u. 21. Bankszámla: 05-915-111-46 sz.), külföldre a „KULTÚRA" Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32. Bankszámla: 43-790-057-181 sz.) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Chirurgica*,
2. *Acta Medica*,
3. *Acta Microbiologica*,
4. *Acta Morphologica*,
5. *Acta Paediatrica*,
6. *Acta Physiologica*.

E lapok hivatottak a magyar orvosi tudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további három nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Biologica szerkesztősége, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út 78/b.
Acta Medica szerkesztősége, Szeged, Belgyógyászati Klinika.
Acta Microbiologica szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest IX., Gyáli út 4.
Acta Morphologica szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest IX., Tűzoltó u. 58.
Acta Paediatrica szerkesztősége, Budapest IX., Bókay J. u. 53.
Acta Physiologica szerkesztősége, Orvos-vegytani Intézet, Budapest VIII., Puskin u. 9.

A Budapesti Orvostudományi Egyetem II. Belklinikája
és Anatómiai Intézete

A VESE ARTERIO-VENOSUS ANASTOMOSISAINAK KÉRDÉSE, IV

A PAH ÉS AZ O_2 RENALIS EXTRACTIÓJA DENERVÁLT VESÉN, TRAUMÁS SHOCKBAN ÉS HUMAN SERUM ALBUMIN ADÁSA UTÁN

GÖMÖRI PÁL l. tag, NAGY ZOLTÁN, ZOLNAI BALÁZS, JAKAB IMRE
és MÉSZÁROS ANTAL

Technikai munkatársak: Vajda Vera, F. Veres Anna, Karai Antal és Szekér Anna

Közlésre érkezett: 1964. VIII. 10.

Előző közleményeinkben [1, 2, 3] kimutattuk, hogy serum albumin és nepresol adására a vesében a PAH (paraamino hippursav) és O_2 extractiója (arterio-venosus különbsége) kifejezetten csökken. Felfogásunk szerint a PAH és az O_2 extractio párhuzamos csökkenése annak a jele, hogy a vesében funkcionálisan is kimutatható arterio-venosus shuntök nyíltak meg s a keringő vér a vese működő parenchymájának egy részét megkerüli. Shockos állapotokban csak a PAH csökkenését találtuk, ugyanakkor az oxygen-extractio inkább emelkedett. A PAH-extractio csökkenése ezekben az állapotokban lehet hogy ugyancsak a shuntök funkcionális bizonyítékaként fogható fel, de mivel ezen állapotokban a tubulusok sérülésével mindenképpen számolni lehet, lehetséges, hogy az extractiocsökkenés a tubulusok károsodásának a következménye. Az oxygen-extractio megnövekedését ezen állapotokban a minden bizonnyal megtalálható pangással lehet magyarázni. Kísérleteink végeredményben tehát tulajdonképpen csak serum albumin és nepresol adására vezettek funkcionális szempontból egyértelműen a shuntök bizonyítására. További korróziós vizsgálataink régebbi korróziós eredményeinket lényegében megerősítették avval a különbséggel, hogy ezen sorozatunkban tulajdonképpen a legsúlyosabb keringési zavarokat a vesében traumás shockban találtuk.

Minthogy shockban mindig felmerülhet az a gondolat, hogy a vesében talált keringési elváltozások közvetlen, direkt következményei a keringési általános romlásnak, szükséges volt a kérdést olyan szempontból is megvizsgálni, hogy vajon a vesében létrejövő keringési elváltozások lokálisan a vesében jönnek-e létre, mint a shock következményei, illetőleg hogy egyszerűen csak a keringés csökkenésének *közvetlen* függvényei. Ha a shockos veseelváltozások a keringéstől közvetlenül nem függenek, hanem *másodlagosan* a vesében vasoconstrictio következtében jönnek létre, akkor eleve feltételezhető, hogy az *egyik vese denerválása esetén a két vese keringése között shockban különbséget kell* találni. Régebbi munkáinkban, amikor hypoxia hatását vizsgáltuk a vesekeringésre, kimutattuk, hogy a vese denerválása a hypoxiás vesekeringési zavarokat felfüggeszti [4]. Ugyanilyen eredményekre vezettek *Takács* és *Kállay* vizsgálatai exsiccosisban [5]. *Bálint*, *Fekete*, *Szalay*, *Taraba* [6] kimutat-

ták, hogy a vese időszakos anoxiája okozta károsodás kisebbfokú, ha az állatokat mély narkózisban tartják. Ugyancsak kisebbfokú az elváltozás, ha a beavatkozás előtt a nervus splanchnicust átmetszették (*Fekete, Taraba, Visy*, [8]), vagy ha az állatokat gyógyszeresen deconnectálták (*Taraba*, [8]). Másrészről kiderült, hogy ha a vese rostos tokját és a hílusát novocainnal infiltrálják, akkor a károsodás szintén kisebbfokú [9].

Jelen kísérleteinkben mind funkcionális, mind morphológiai módszerekkel megvizsgáltuk, hogy a bal vese denerválása milyen hatással van a vese keringésére, ill. funkciójára traumás shockban, ill. koncentrált serum albumin adására, összehasonlítva az innervált jobb vese keringésével. Érdemesnek látszott a traumás shockot, mint klasszikusan oligaemiás kórképet albumin adása után létrejövő hypervolaemiával járó állapottal összehasonlítani. Mindkét kísérleti csoportban megvizsgáltuk a PAH és az O_2 renalis extractiójának viselkedését és mindkét csoportban korróziós készítményeket is készítettünk.

Methodika. Kísérleteinket mindkét nembeli kutyákon végeztük. A traumás shockot 11 állaton, az albuminos kísérletet 14 állaton hoztuk létre, további 9 állat a denerválás hatásának kontrolljául szolgált. A bal vese denerválását chloralose narkózisban, steril körülmények között végeztük. Laparatomiás behatolás után a bal mellékvesét eltávolítottuk, a bal n. splanchnicus majort átvágtuk. Kísérleteinket a denerválás után 8—12 nappal végeztük, ugyancsak chloralose narkózisban. Az extractio vizsgálatához mindkét vese venából vettünk vért katheteren keresztül. A kathetert a bal veséhez a jobb vena jugularison, a jobb veséhez a bal vena femoralison keresztül vezettük be. Az arteriás vért az arteria femoralisból vettük. Az extractio meghatározásához levett vért minden esetben transfusióval pótoltuk. Az arteriás nyomást a carotisban regisztráltuk higanyos manometerrel. Az arteriás és a venás vér PAH-tartalmát a szokásos módon vizsgáltuk, az O_2-tartalmat Kipp készülékkel határoztuk meg úgy, hogy a saturatiós értékekből és a haematocritből számoltuk a volumen százalékot.

Korróziós eljárásunk ugyanaz volt, mint előző közleményeinkben. A veséket az esetek egy részében kontrollált 140 Hg mm-es nyomással, más esetekben ennél magasabb kézi nyomással töltöttük fel. A methodika kontrolljaként megvizsgált 9 állaton a denerválást, majd az altatást, a hasüreg megnyitását, a vesék kivételét és injekcióját ugyanúgy végeztük, mint magukban a kísérleti esetekben, itt is részben kisebb, részben magasabb injekciós nyomással.

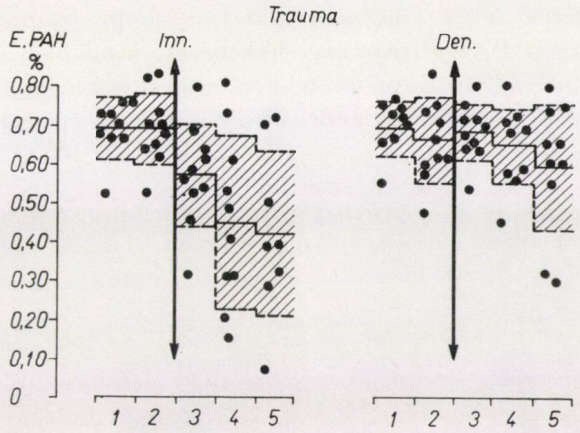
Az eredmények szerint 9-ből 2 esetben maguk a beavatkozások is meglehetősen súlyos spazmust és a glomerulusok nem-telődését okozták mind a denervált, mind pedig az innervált oldalon, egy esetben pedig csak az innervált vese mutatott ilyen jeleket.

A glomerulusszám a kisnyomású injekciókban 25—30, a nagyobb nyomással injiciált kontroll vesékben pedig 45—55 körül volt.

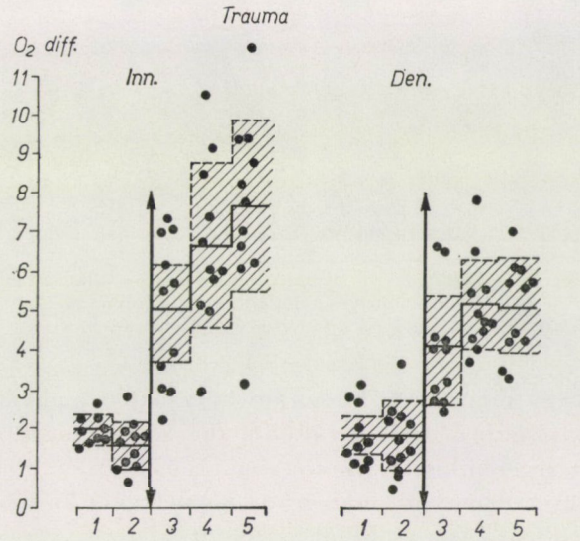
Az állatok vizeletét mindkét ureterből gyűjtöttük úgy, hogy superpubicus metszésből mindkét ureterbe kathetert kötöttünk be. A denerváció eredményességeként denervációs polyuria megjelenését fogadtuk el. Ez minden felhasznált kísérletünkben megvolt. A traumás shockot, ugyanúgy mint előző kísérleteinkben (3) az alsó végtagokra mért 50—100 ütéssel hoztuk létre 20 perc alatt. A traumás schok általában az ütések befejezése után kb. 15 perc múlva jött létre. Az állatok vérnyomása 60—80 Hg mm-re esett le. Az első traumás periódust ezen időtől számítottuk.

Egyébként methodikánk lényegében azonos volt az előző munkáinkban alkalmazott módszerekkel (1, 2, 3, 10, 11, 12).

Eredmények. 1. *Traumás shock.* Traumás shockban a két előperiódus után 3 periódusban vizsgáltuk *a PAH (1. ábra) és az O_2 (2. ábra) extractióját.* További periódusok felhasználása az állatok rossz állapota miatt nem látszott célszerűnek. A periódusok általában 15 percig tartottak. Miként ábráinkból látható, traumás shockban az innervált és a denervált oldal között lényeges



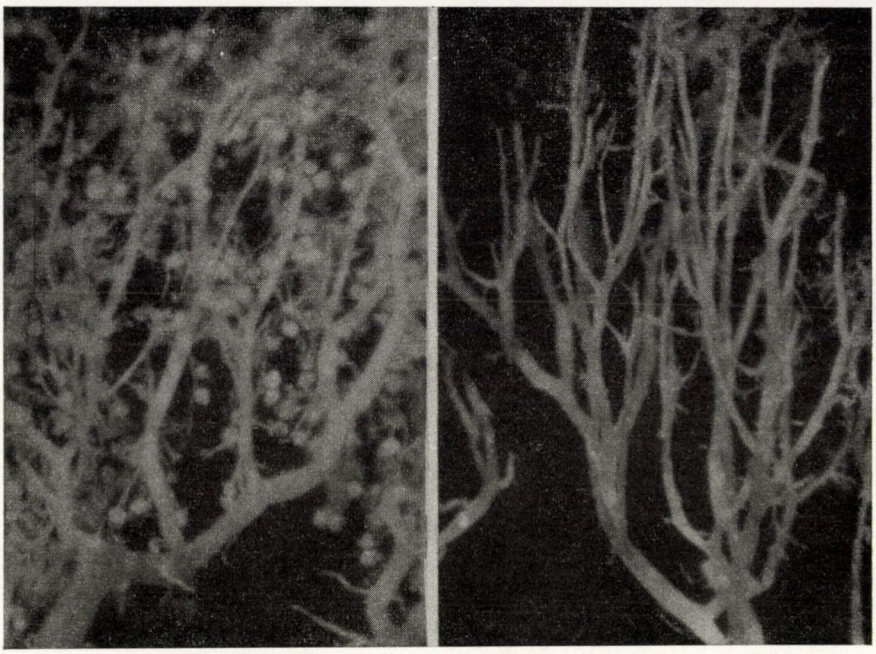
1. ábra. Traumás shock. A PAH-extractio viselkedése ugyanazon állat innervált és denervált veséjén. Jelzés: E. PAH: PAH-extractio; alul: periódusok száma, a periódusok tartama 15 perc; Inn.: innervált (intact) vese; Den.: denervált baloldali vese. A nyíl a traumás shock kialakulásának időpontját jelzi. Kihúzott vonal a periódusok egyes eredményeiből számított érték, szaggatott vonalak: szórás



2. ábra. Traumás shock. Az arterio-venosus renalis oxygen differencia viselkedése ugyanazon állat innervált és denervált veséjén. Jelzés: O_2 diff: a vese arterio-venosus O_2 differenciája; egyébként jelzés mint az 1. ábrán

különbség van: a traumás shock létrehozása után az *innervált oldalon a PAH-extractio meredeken esik*, míg a denervált oldalon ez *az esés lényegesen kisebb*. A szórás mindkét csoportban elég nagy a kontroll periódushoz képest, de a denervált esetekben kisebb, mint az innerváltakban.

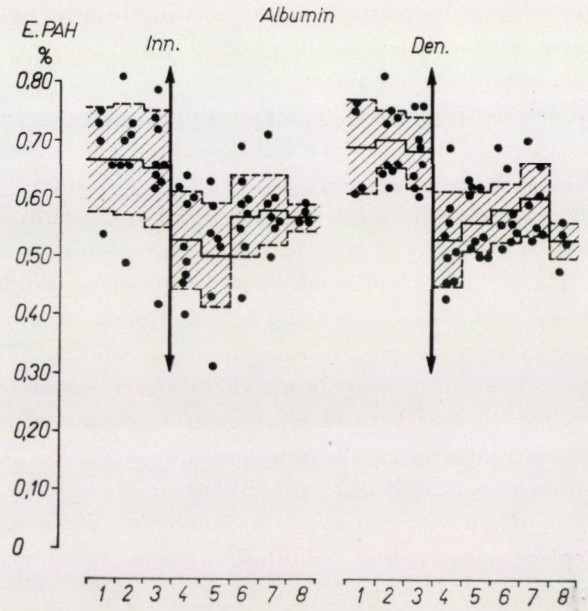
Ezen kísérletek tehát világosan mutatják, hogy traumás shockban a denerválás kutyán a PAH-extractio csökkenését, legalábbis 3 periódusban, lényegesen ki tudja védeni. Egyes esetekben, ahol a negyedik és ötödik periódust is vizsgáltuk, ez a csökkenés nem volt ilyen kifejezett, nagyon valószínű, hogy a későbbi periódusok változása az állatok általános állapotának progresz-



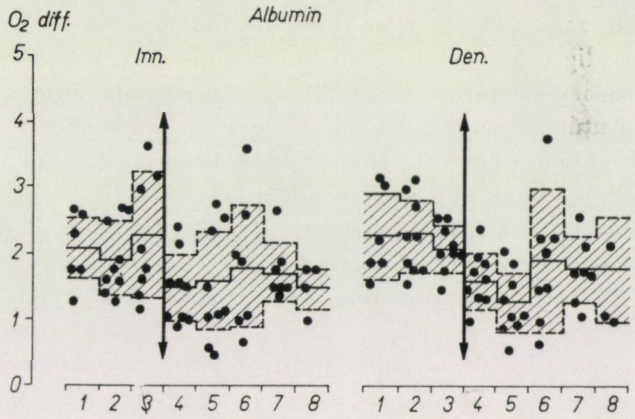
3. ábra. Kutyavese korróziós készítménye. Baloldalt: ugyanazon állat denervált veséje, jobboldalt: az innervált vese. Jól látható a súlyos telődési zavar a jobboldali innervált vesén szemben a baloldali denervált vesével, amelyen a korróziós kép lényegesen kisebb eltéréseket mutat

szív romlásával vagy talán késői humoralis hatásokkal függhet össze. Az O_2-extractiók jelen kísérletben is megnyúltak a shock ideje alatt, ugyanúgy, miként azt fent már régebbi kísérleteinkre vonatkozólag is említettük. Azonban nem kétséges, hogy a denervált oldalon ez az emelkedés kisebb volt és a szórás is kisebb maradt a másik oldalhoz viszonyítva.

A *korróziós* vizsgálatok az alábbi eredményekre vezettek. Jól értékelhető (3. ábra) *különbséget találtunk* a 140 Hg mm-es nyomással injiciált preparátumokban: olyan esetekben, amikor az innervált vesében a legsúlyosabb fokú interlobularis és afferens arteria spasmus következményeként szinte teljesen hiányzott a glomerulusok telődése és a glomerulusszám 7,11, ill. 12 volt, vagyis a shockvese jellemző képe alakult ki. A denervált bal vesében ugyanezeket a károsodásokat lényegesen kisebb fokban láttuk. Ezt mutatja ugyanezekben az esetekben ezen vesék 20,20-as, ill. 31-es glomerulusszáma is.



4. ábra. Serum albumin hatása. A PAH-extractio viselkedése ugyanazon állat innervált és denervált veséjén. A nyíl az albumin infúzió adását jelzi. Egyébként jelzés mint az 1. ábrán



5. ábra. Serum albumin hatása. Az arterio-venosus renalis oxygen differencia viselkedése ugyanazon állat innervált és denervált veséjén. A nyíl az albumin infúzió adását jelzi. Egyébként jelzés mint az 1. és 2. ábrákon

A korróziós preparátumok minőségi vizsgálata során megfigyeltük, hogy a traumatizált végtagú állatok mindkét veséjében, de különösen az innervált oldalon a telődés a vas afferensekben a normálisnál is nagyobbfokú volt, vagyis több afferens telődött, mint a kontrollokban. Ez még feltűnőbbé teszi a glomerulusok csökkent számát.

A kézzel injiciált preparátumpárokban a különbségek nem voltak kifejezettek, de a denervált vesékben több esetben találtunk az innerváltaknál valamivel nagyobb glomerulusszámot.

A kétféle injekciós nyomással nyert eredményeket összehasonlítva azt kell megállapítani, hogy a shockban fennálló érspasmust a korróziós jelek szerint 140 Hg mm-es nyomással még nem, de nagyobb nyomással át lehet törni.

2. *Serum albumin.* Hasonló kísérleteket végeztünk serum albumin adása után is. Általában testsúly kg-ként 1,5 g human serum albumint adtunk 25%-os fiz. sóoldat formájában. Az albumin hatásában ugyancsak külön vizsgáltuk a *PAH- (4. ábra) és az O_2 (5. ábra) extractiót* úgy az innervált, mint a denervált oldalon. A 14 vizsgált esetből az abumin-extractio csökkentő hatása csak 9 esetben jött biztosan létre, ugyanúgy mint előző kísérleteinkben. Összehasonlítást a két oldal között természetesen csak ezen 9 esetben végeztünk, ezeket tartalmazzák ábráink is. Minthogy albumin adása után az állatok jó állapotban vannak, itt 5 periódust is vizsgálhattunk. Miként az ábrák mutatják, a PAH- és O_2-extractio lényegében *az innervált és a denervált oldalon egyformán viselkedett.* Érdekes megfigyelésünk, hogy albumin adására a denervációs polyuria megszűnik, a két vese diuresise egyforma lesz.

A korróziós vizsgálatok az alábbi eredményekhez vezettek. Az albumin injekciója után készített korróziós preparátumokban a denervált és innervált vesék között egyértelmű változást *nem találtunk.* A vizsgált esetek egy részében a denervált, másik részében az innervált oldalon volt nagyobb a telődés, több esetben pedig a két oldal azonos képet mutatott.

A korróziós preparátumok az albumin injekciója által kiváltott akut hatás lezajlása után készültek. Ennek ellenére azt meg lehet állapítani, hogy ezekben az esetekben a két vese glomerulustelődési foka a szokásos értékeken belül, de annak az esetek nagyobb részében két szélső határán mozgott, ami talán az albumin következtében létrejött nagyobb keringési labilitásra mutat.

Discussio. Két kísérleti csoportunkat összehasonlítva az alábbi konklúzióra juthatunk. A traumás shockban végzett kísérletek világosan mutatják, hogy a vese denerválása a shockos vesére jellemző keringési zavarokat, így a PAH-extractio csökkenését, továbbá a korrózióval kimutatható súlyos ischaemiás elváltozásokat kivédi, illetve csökkenti. Ebből arra a következtetésre kell jutni, hogy a shockban a vesében található keringési zavarok oka a vesében létrejövő neurogén impulzusok hatásán alapszik és nem a shockban található arteriás hypotonia, ill. oligaemia közvetlen következménye. Ezzel szemben a kísérletek második csoportjában, nevezetesen albumin adására, a vese denerválása nem változtatott mindazon elváltozásokon, amelyeket albumin hatására egyébként észleltünk. Így nem védte ki sem a PAH-, sem az oxygen-extractio csökkenését és a korróziós készítmények sem mutattak az innervált és denervált vesék között különbséget. Az albumin adására azonban lényegesen más haemodynamikai elváltozások jönnek létre a szervezetben, mint shock-

ban. Albumin hatására folyadék áramlik a vérpálya felé a szövetekből, a haematocrit érték csökken, a perctérfogat többnyire emelkedik s a vérnyomás is legfeljebb csak átmenetileg esik ([3], továbbá *Elpers* és *Selkurt*, [13]). Végeredményben albumin adása után hypervolaemiás állapot alakul ki, s a vesére nem a keringés csökkenése, hanem ezzel szemben totális véráramlás növekedése [3, 13] a jellemző. Mindezek végső fokon azt mutatják, hogy a shock következtében létrejövő veseelváltozások a vesében más úton jönnek létre, mint albumin adása után, annak ellenére, hogy mindkettő közös vonása a PAH-extractio csökkenése. Fenti kísérletek azt bizonyítják, hogy a shockos veseelváltozások neurogen úton, a vesében létrejövő vascularis reakciók folytán jelentkeznek, míg az albumin hatására létrejövő elváltozás a hypervolaemia közvetlen következménye lehet.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők traumás shockban és serum albumin hatására vizsgálták a vese denerválásának hatását a vesekeringésére. Traumás shockban a vese denerválása kivédi a shock okozta keringési elváltozásokat (PAH-extractio csökkenése, ischaemia stb.), míg az albumin okozta PAH- és oxygen-extractio csökkenést a denerválás nem védi ki. A kísérletek azt bizonyítják, hogy a traumás shockra jellemző vesekeringési elváltozások neurogén impulzusok hatására jönnek létre a vesében.

IRODALOM

1. *Gömöri, P., Nagy, Z., Jakab, I.:* MTA V. Oszt. Közl. **14,** 261 (1963) és Acta med. Hung. **20.** 153 (1964).
2. *Gömöri, P., Kállay, K., Nagy, Z., Szabó, Z.:* MTA V. Oszt. Közl. **14,** 267 (1963) és Acta med. Hung. **120.** 159 (1964).
3. *Gömöri, P., Zolnai, B., Nagy, Z., Jakab, I., Mészáros, A.:* MTA V. Oszt. Közl. **14,** 275 (1963) és Acta med. Hung. **20.** 169 (1964).
4. *Gömöri, P., Kovách, A. G. B., Takács, L., Földi, M., Szabó, Gy., Nagy, Z., Wiltner, W.:* Acta med. Hung. **16,** 43 (1960).
5. *Takács, L., Kállay, K.:* Acta med. Hung. **10,** 309 (1957).
6. *Bálint, P., Fekete, Á., Szalay, E., Taraba, I.:* Arch. exp. Path. Pharmac. **242,** 261 (1961).
7. *Fekete, Á., Taraba, I., Visi, M.:* Kísérl. Orvostud. **15,** 664 (1963).
8. *Taraba, J.:* Kísérl. Orvostud. (Sajtó alatt).
9. *Fekete, Á., Taraba, I.:* Kisérl. Orvostud. **16,** 267 (1963).
10. *Gömöri, P., Munkácsi, I., Nagy, Z. Takács, L. Kállay K.:* Acta med. Hung. **18,** 119 (1962).
11. *Gömöri, P., Munkácsi, I., Szalay, E., Tu Süj-haj, Zolnai, B.:* Acta med. Hung. **18,** 441 (1962).
12. *Gömöri, P., Szalay, E., Tu Süj-haj, Zolnai, B.:* Acta med. Hung. **18,** 451 (1962).
13. *Elpers, M. J., Selkurt, E. E.:* Amer. J. Physiol. **205,** 153 (1963).

Pécsi Orvostudományegyetem Élettani Intézete

A MAGASABB IDEGMŰKÖDÉS KUTATÁSÁNAK ÚJABB EREDMÉNYEI

ENDRŐCZI ELEMÉR, az orvostud. kandidátusa, KORÁNYI LAJOS és LISSÁK KÁLMÁN akadémikus

Közlésre érkezett: 1964. VII. 7

A komplex magatartási folyamatokkal foglalkozó kutatás lényegében csak abban különbözik a neurobiológia más irányzataitól, hogy figyelembe veszi a humoralis síkon lejátszódó történéseket is, illetve azok szerepét a magatartási folyamatok szerveződésében. Hazai viszonylatban a pavlovi szemlélet alapján indult meg a magasabb idegműködés kutatása alig másfél évtizeddel ezelőtt. A feltételes reflex elvének alkalmazása az agyműködés tanulmányozásában lehetővé tette, hogy annak bonyolult dinamizmusát követhessük, másoldalról rámutatott arra az alapvető tényre, hogy az élőrendszer minden megnyilvánulása elválaszthatatlan egységet képez környezetével.

A századforduló idején *Pavlov* munkásságát megelőzően, illetve azzal egyidőben több olyan kutatási irány alakult ki, melyek a kezdeti antropomorphizáló és filozófáló álláspontot felszámolva, azokat a külső és belső környezeti tényezőket igyekeztek tanulmányozni objektív módszerekkel, melyek az állati magatartást meghatározzák. Az ilyen módon kialakuló objektív experimentalis psychologiai irányzatok elvetették a korai „ösztön" elméletek azon feltevését, mely szerint az állati magatartási folyamatokat valamely belső, a genetikai gyakorlattól független erő határozná meg és a magatartási reakciókat a környezeti ingerek által indukált reflex feleletek sorozatának fogták fel. Az experimentalis psychologia az elmúlt fél évszázadban nagyfokú fejlődésen ment keresztül és számos irányzatával jelen munkánk keretében nem kívánunk foglalkozni. A behaviorizmus alapjait tekintve rendkívül haladó irányzat volt a korabeli „instinct"-elmélet híveivel szemben, kritikája visszautasított azonban olyan tényezők jelentőségét is, mely által, legalábbis kezdetben gátolta az experimentalis psychologia fejlődését. Így elutasították a motiváló tényezők fogalmát és a természetes hajtóerőt (driving force), mely nézettel kapcsolatban *Lashley* (1938) a következő megállapítást tette: „threw the baby out with the bath". Az experimentalis psychologia, mely elsősorban összehasonlító élettani síkon kezdte tanulmányozni a komplex magatartási folyamatokat és az agyműködés mibenlétét, alapjaiban objektív kutatási iránynak tekinthető. Ezzel kapcsolatban írta *Pavlov* az „Előadások a nagyagyféltekék működéséről" c. munkájának bevezetőjében: „Ott psychologusok végzik a

tárgyilagos kutatást és bár feladatuknak tisztán a külső tények kutatását tekintik, gondolatmenetük a kérdés feltevésében, az elemzésben és az eredmények megfogalmazásában mégis csak lélektani, ennélfogva munkájuknak nincs is tisztán fiziológiai jellege, kivétel ez alól a behavioristák csoportja".

Jóllehet mind az experimentalis psychologia, mind a pavlovi fiziológia hatalmas utat tett meg fejlődésében, napjainkban számos olyan kérdés merült fel a magasabb idegműködés kutatása nyomán, melyeket csak a két szemlélet közös módszertanával és a különböző nézőpontok ismeretében lehet megoldani. Az elmúlt évtizedekben a klasszikus idegélettan nagyarányú fejlődése lehetővé tette objektív vizsgáló módszerek bevezetésével az agykéreg és a kéregalatti struktúrák kölcsönös kapcsolatának feltárását és ezen módszerek alkalmazását a magasabb idegműködés kutatásában. Ugyanezen modern idegélettani szemlélet egyúttal feltárt adathalmazával és módszertanával összekötőkapocsként is szerepel az experimentalis psychologia és a pavlovi feltételes reflexologia között fennálló elvi és módszertani szemléletben. Amíg *Pavlov* és közvetlen követői az agyműködést korlátozott környezeti feltételek mellett vizsgálták, addig az experimentalis psychologia ún. „szabad" környezetben vizsgálta az állat „nem-tanult" jellegű magatartási reakcióit. Az experimentalis psychologia szükségszerűen eljutott az „approaching" és az „aversive" fogalmához, bár ugyanakkor nem tudott egységes elvi állásfoglalást tenni az időleges kapcsolatok kérdésében. *Pavlov*, aki ugyan elismerte, hogy egy táplálkozási feltételes reflex csak éhes állatnál alakítható ki, vagy egy elhárító feltételes reflexhez nem kellemes érzetet kiváltó feltétlen inger szükséges, lényegében nem foglalkozott ezen motiváló tényezők és ebből származó hajtóerő — drive — mibenlétével, annak törvényszerűségeivel. Mindkettőt a veleszületett feltételes reflex, illetve feltétlen reflex kategóriájába sorolta, anélkül azonban, hogy azok szerveződési mechanizmusára, általános szerepükre a feltételes reflex folyamatok kialakulásában utalt volna.

Bár jelen munkánk közvetlen formában nem érinti az agyműködés egy alapvető problémáját, a szubjektív és objektív fogalmát, melyek a legtöbb neurofiziológus számára ma még tisztán filozófiai kategóriák, szükséges rámutatni azon nehézségekre, melyek a kérdés kutatásának elvi és gyakorlati síkján felmerülnek. Általánosan ismert tény, hogy az agyműködés, legalább embernél úgy objektív, mint szubjektív síkon nyilvánul meg. A kettő dialektikus egységet képez, fejlődése is csak ilyen módon képzelhető el a genetikai fejlődés folyamán. A magasabbrendű állatok szubjektív jellegű psychés tevékenységének vizsgálata rendkívül bonyolult feladatot rejt magában: objektív módszerekkel megközelíteni a szubjektív folyamatokat, anélkül azonban, hogy a saját antropomorfizáló nézőpontunk ezen megítélésben ne játsszon szerepet. Ezen nehézség a pavlovi reflexologia módszertana és szemlélete alapján ma leküzdhetetlennek látszik a magasabbrendű állatok agyműködésének tanulmányozásánál. Az experimentalis psychologia egyes művelői viszont elvi kérdés

nélkül, gyakran elegendő objektív alap hiányában utal a szubjektív síkon végbemenő folyamatokra, és ezek alapján magyaráznak meg objektív történéseket. Nem kétséges, hogy az agyműködés lényegét csak akkor érthetjük meg a maga valóságában, ha a szubjektív oldalát is figyelembe vesszük. Ez csak objektív módszerek alapján, az objektív és szubjektív dialektikus egységében lehetséges. Az elmúlt évtizedben többé-kevésbé sikeres megközelítésnek látszik *Beritov* és munkatársainak (1961) ilyen jellegű törekvése, akik a szubjektív síkon lejátszódó jelenségekre objektív síkon nyert adatok alapján következtetnek.

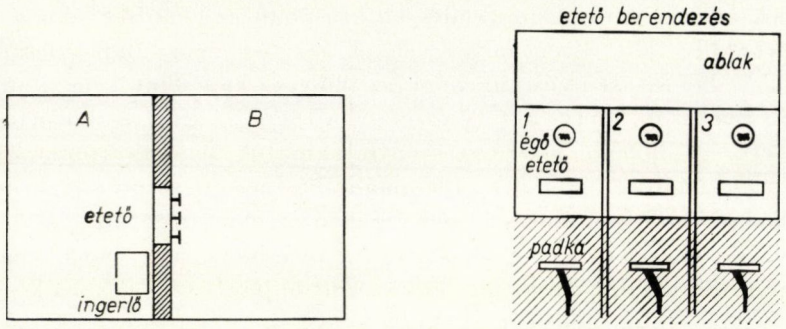
A jelen munka rövid áttekintést kíván nyújtani azon kísérleti eredményekről, melyek a magasabb idegműködés kutatásában az elmúlt években érdeklődési körünkben állt. Ezen megfigyelések részben azon alapvető kérdésre kívántak felvilágosítást nyújtani, hogy az időleges kapcsolatok és a motiváló környezeti tényezők, illetve a természetes hajtóerő — drive — között milyen törvényszerűség áll fenn, másrészt ezen folyamatok neuroanatomiai hátterét kívánják megvilágítani. A munka folyamán alkalmazott terminológia részben a klasszikus pavlovi tanításokból ered, részben az experimentalis psychologiából származik: előzetes meghatározást egyik terminológia esetében sem kívánunk adni, azok tartalmát véleményünk szerint objektív tényekkel a későbbiek folyamán világosabban fejezhetjük ki.

Az időleges kapcsolatot kísérő somatomotoros mintázat és a természetes hajtóerő (driving force) közötti kölcsönös kapcsolat

Az általános szemlélet, mely szerint a különböző, de csak néhány elvi kérdésben eltérő experimentalis psychologiai irányzatok és a pavlovi tanítás között a tanulási mechanizmusok tekintetében lényeges elvi különbség áll fenn, tévesnek mondható. Az experimentalis psychologia módszertana az állatot egy szabad környezetbe helyezi, ahol az valamely eszköz lenyomásával vagy táplálékhoz jut, vagy egy károsító ingert képes elhárítani (*Skinner*, 1938, *Miller*, 1951). Mindkét esetben a kísérleti szituáció „motivált" és az állatnál a somatikus megnyilvánulást egy természetes hajtóerő — drive — váltja ki. A pavlovi feltételes reflex esetében a környezet valamely közömbös ingerét társítjuk időben egy olyan feltétlen ingerhez, mely az állatnál szekreto-, viscero- vagy lokomotoros tevékenységet eredményez. Lényegében azt is mondhatjuk, hogy a feltételes reakció folyamán a feltételes jel és a feltétlen inger által kiváltott hajtóerő — drive — között létesítünk időleges kapcsolatot. Teljesen hasonló következtetésre jutott tőlünk függetlenül *Konorsky* is legújabb közleményében (1964).

A kísérleteket részben macskákon, részben patkányokon végeztük. A táplálkozási feltételes reflex kiépítése macskáknál egy hármas etetőberendezéssel történt; a feltételes jel az egyes etetők felett elhelyezett fényinger volt.

A berendezést az *1. ábra* demonstrálja. A feltételes jelet 10 másodpercig alkalmaztuk 2 perces időközökben, megerősítésként 0.5 g húst adtunk. A kísérletekkel kapcsolatos technikai részleteket korábban közöltük *(Lissák*, 1962, *Endrőczi* és *Lissák* 1962, *Endrőczi*, 1963, *Endrőczi*, *Korányi*, *Lissák* és *Hartmann*, 1964). Patkányoknál elhárító feltételes reflexet építettünk ki egy ketrecben, melynek alját fémrács képezte. Ezen keresztül, mint feltétlen ingert adtuk az elektromos áramütést. A feltételes inger csengő volt, amit 10 másodperccel a feltétlen inger előtt adtunk 2 perces időközökben. A berendezés részleteit korábban közöltük *(Korányi*, *Endrőczi* és *Lissák*, 1963, *Korányi*, 1963).

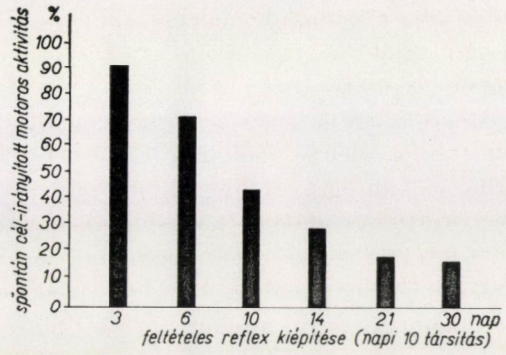


1. ábra. A táplálkozási feltételes reflex kiépítésére szolgáló berendezés vázlata. Az „A" rész a megfigyelő, míg a „B"-ben tartózkodik a macska. A jobboldali hármas etető berendezés mutatja a feltételes jel adására használt elektromos égőket, a táplálékot tartó edényt, illetve a padkát, melyre az állat felugrik

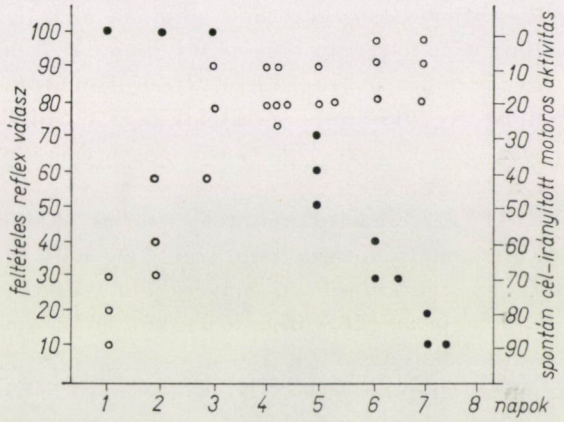
Macskáknál a feltételes reflex kiépítése előtt lakk-izolált, bipolaris fém-elektródokat építettünk az agy különböző területeire részben az elektromos aktivitás elvezetése, részben ingerlés céljából.

A macskákon végzett táplálkozási feltételes reflexes kísérletekben nyert eredmények két egymással összefüggő jelenségre engedtek következtetni: 1. a spontán célirányított motoros aktivitás a természetes hajtóerő somatikus megnyilvánulása, 2. a tanulási folyamatok első megnyilvánulása a somatomotoros mintázat rögződése.

A spontán célirányított motoros reakció alatt két feltételes inger adása között megjelenő „feltételes reakciót" kell értenünk, mely a feltételes reflex kiépülésének kezdeti szakaszában igen intenzív, majd később fokozatosan csökken. Korábbi munkánkban már rámutattunk arra, hogy a spontán intersignálos célirányított motoros aktivitás a természetes hajtóerő — driving force — somatikus megnyilvánulása és csökkenése a feltételes reflex kialakulása, illetve stabilizálódása folyamán a pavlovi értelemben vett diszkriminációs belső gátlás függvénye *(Endrőczi* és *Lissák*, 1962, *Endrőczi*, 1963). Abban az esetben, ha a feltételes reflex stereotypjébe differenciáló ingert is építünk, a spontán célirányított motoros aktivitás teljesen megszűnik, különben legtöbb állatnál



2. ábra. A spontán célirányított intersignalos motoros aktivitás csökkenése a táplálkozási feltételes reflex kiépülése folyamán



3. ábra. A spontán célirányított intersignalos motoros aktivitás csökkenése kioltás folyamán

a stabilizálódott feltételes reflex időperiodusában is egy alacsony, de jól mérhető értéken marad. Arra vonatkozóan, hogy a hajtóerő gátlása valóban a belső gátlás függvénye, további bizonyítékot nyertünk kioltásos gátlás folyamán. Megállapítást nyert, hogy a nem megerősített kioltás folyamán a spontán célirányított motoros reakciók száma sokkal korábban csökken le és tűnik el, mint a feltételes reakcióé.

Felmerül a kérdés, hogy mit érthetünk diszkriminációs belső gátlási folyamat alatt? Általában a magatartás kutatás folyamán a diszkriminálás fogalma két vagy néhány jel közötti megkülönböztetés célját szolgálta. Az elemi tanulási folyamat lényegében bonyolult diszkriminálási mechanizmuson keresztül épül fel, ahol a környezet összes jelei, melyek mint bioingerek számításba jönnek és részt vesznek a feltételes reflex szituációjának senzoros értelemben vett kialakításában. Látszólag olyan különbségek, melyekre a kutató gyakran nem is fordít figyelmet, rendkívül mély változást hoz létre a szituá-

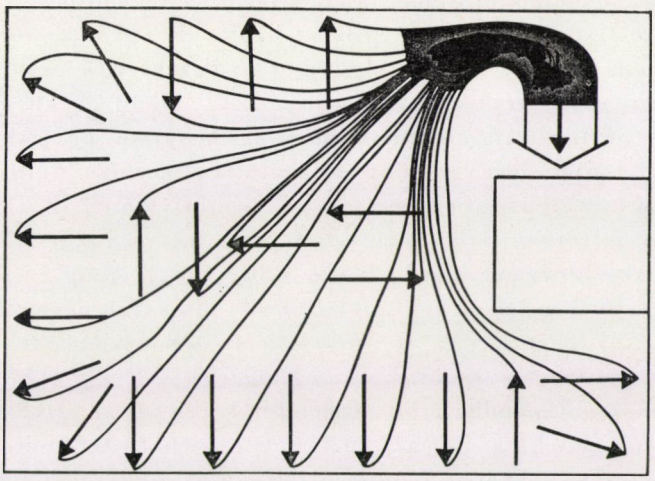
cióban és mélyen befolyásolja a kialakult időleges kapcsolatot. Erre vonatkozóan megemlíthetünk egy saját megfigyelésünket: két hasonló patkány feltételes reflexes ketrecben az összes berendezés, szín, nagyság gyakorlatilag azonosnak mondható. Mégis az egyik ketrecben kondicionált állatok a másikba helyezve, nem teljesítették a csengő hangjára kiépített feltételes reflexet. A szituációban fennálló különbséget az alig $^1/_2$ mm-el vastagabb drót-rács jelentette a két ketrec között. Az időleges kapcsolatok kialakulása folyamán egy állandó senzoros „pásztázás" — „sensory scanning" megy végbe, mely a környezet összes, információ tartalmában lényeges jelek diszkriminálását, dekódolását végzi. A továbbiak során, amikor a diszkriminációs belső gátlás fogalmát említjük egy ilyen jellegű, rendkívül komplex „senzoros scanning" mechanizmusra gondolunk, melynek lényege kimeríti a pavlovi diszkriminatív gátlás fogalmát is.

Azon feltételes reflexes környezetben, ahol az állat lokomotoros tevékenységet végez, alapvető a feltételes reakció folyamán végrehajtott somatikus mozgássorozat vagy útmintázat rögződése. Ezen somatomotoros mintázat (somatomotor pattern) rendkívül korán kialakul és felépítésében „véletlen" mozgássorozat is részt vehet. Erre vonatkozó megfigyeléseink úgy macskán, mint patkányokon a következők:

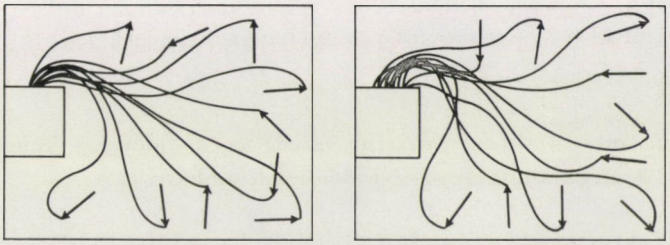
1. Patkányoknál az elhárító feltételes reflex kiépítésének kezdeti szakaszában kialakult somatomotoros mintázat ismétlődik az összes további társítások folyamán. A tér különböző helyére elhelyezett patkány mindig ugyanazon oldal felől fogja megközelíteni a padkát, mint amelyet elsajátított az első néhány társítás alkalmával (4. ábra).

2. Amennyiben a feltételes reflexet kioltjuk, majd néhány héttel később megerősítés révén gátlástalanítást vagy másnéven rekondicionálást végzünk, az állatok ugyanazon somatomotoros mintázat szerint hajtják végre a feltételes reakciót, mint amelyet az első kondicionálási sorozatban mutattak. A rekondicionálás alapja tehát a korábbi somatomotoros mintázat ugyanazon kísérleti körülmények között (5. ábra).

3. A véletlen szerepe jól megfigyelhető volt a somatomotoros mintázat kialakításában macskákon végzett táplálkozási kísérletekben. A hármas etető középső padkájára néhány társítással (8 —10 társítás) feltételes reflexet alakítottunk ki, majd a további társítások folyamán a fényt a jobboldali etető felett gyújtottuk fel. Az állatok a középső etetőhöz futottak, majd egy részük tájékozódva az új szituációban a baloldali etetőt látogatta meg először és azután a jobboldalit. A további nagyszámú társítás folyamán ezen állatoknál az útmintázat olyan módon alakult, hogy a jobboldali etető felett kigyulladó fényre először a régi középső, majd a véletlen baloldali és csak azután a helyes jobboldali etetőhöz mentek. A paradox út korrigálásához általában 40—50 társítás volt szükséges, jóllehet a kialakult útmintázat egy véletlennek volt függvénye. Ezen megfigyeléseink egyúttal egy további alapvető szempont-



4. ábra. Az elhárító feltételes reflex kiépülése folyamán teljesített út — a somatomotoros mintázat — ismétlődése patkánynál, amikor az állatot a ketrec terének különböző pontjaira helyezik



5. ábra. A somatomotoros mintázat memorizálása. Azonos útmintázat jelenik meg rekondicionálásnál (jobboldali ábra), mint amely az első feltételes reflex kiépülésénél is megfigyelhető volt

ra is utalnak, így arra tényre, hogy a feltételes jel az időleges kapcsolatok kialakításában térbeli diszkriminációt nem jelent, csak indukálja a somatomotoros mintázatot. Ez utóbbinak gyors rögződésében a megfigyelhető nagyszámú spontán intersignalos célirányított motoros reakció is alapvető jelentőségű, tekintettel arra, hogy az mintegy állandó perseverálódása az egyszer befutott útmintázatnak, mely lényegében a későbbi feltételes reakcióval azonos (6. ábra).

Felmerül a kérdés, hogy a feltételes reflex kiépülésében szerepet játszó törvényszerűségek fenntiekben elmondottak alapján történő megvilágítása mennyiben nyújt többet a klasszikus tanításnál. Anélkül, hogy ezen problémára ma még választ adhatnánk, szükséges rámutatni bizonyos paradox jelenségekre, melyeket a klasszikus pavlovi reflexologia alapján nehezen lehet

értelmezni. Így általánosan ismert, hogy a természetes hajtóerő és az időleges kapcsolat közötti összefüggéseket, illetve azok viszonyát a somatomotoros mintázattal nem lehetett volna a klasszikus nyálszekréciós vagy más visceromotoros jellegű módszerekkel megközelíteni. Az elmúlt években több olyan kísérleti adat adott vitára alkalmat, mely a klasszikus pavlovi reflexologia elveivel egyértelműen nem volt magyarázható. Felmerült a kérdés, hogy kiépíthető-e olyan feltételes reflex, melynél nincs motiváló tényező *(Doty*, 1960), továbbá olyan feltételes reflexet figyeltek meg, mely gyakorlatilag nem volt kioltható, helyesebben gátolható *(Knoll*, 1961, 1962). Amíg az előbbi kérdés megválaszolása elsősorban az agyban lejátszódó bonyolult asszociációs kapcsolatokon keresztül lehetséges és az intercorticalis síkon kiépített feltételes reflex (motoros agykéreg és occipitalis kéreg ingerlésével végzett megfigyelések) nagy valószínűséggel mondható mai ismereteink alapján „motivált" környezeti feltétel eredményének, addig az ún. ki nem oltható feltételes reflex kérdésének értelmezése sokkal bonyolultabb. *Knoll* és munkatársainak ezen vizsgálatai ugyanis arra utalnak, hogy bizonyos somatomotoros mintázat időleges kapcsolata mintegy „feltétlenné válhat" alacsonyabbrendű fajnál, így patkánynál abban az esetben, ha megfelelő környezeti szituációt választunk. Kérdéses, hogy ugyanezen jelenség megfigyelhető-e valamilyen formában magasabbrendű állatoknál és lényegében milyen törvényszerűségek alapján alakul ki.

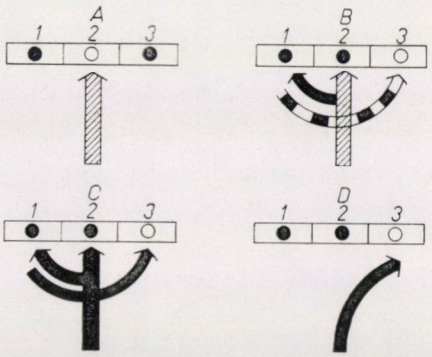
A természetes hajtóerő (driving force) és az időleges kapcsolat neuroanatomiai szerveződésének néhány kérdése

A macskákon végzett táplálkozási feltételes reflexes kísérletek folyamán a diencephalon és mesencephalon különböző területein végzett ingerlés hatását tanulmányoztuk az időleges kapcsolat kialakulására.

Az ingerlési kísérletekben nyert megfigyeléseinket két különböző környezeti feltételek mellett nyert adatok alapján elemezhetjük, tekintettel arra, hogy a diencephalon és a mesencephalon ingerlésére bekövetkező válasz a környezeti szituáció függvénye. Az egyik kísérleti szituáció hangizolált helység volt, ahol a „nem-motivált" állatok nyugalmi magatartást mutattak, míg a másik környezeti feltételként a táplálkozási feltételes reflex szituáció szolgált.

A *nem-motivált környezetben* végzett ingerléses kísérletekben megfigyelést nyert, hogy a rostralis és basalis előagyi struktúrák ingerlése fokozza a környezeti jel által kiváltott EEG és magatartási „ébredési" reakció habituálódását. A jelenséget olyan módon vizsgáltuk, hogy egy hang-generatorból leadott, vagy csengő hangjának 5 másodpercig tartó ingerét 1 percenkint adva, figyeltük a hangingerre bekövetkező EEG desynchronizáció megszűnését. Ez normál állatoknál általában még 150—200 jeladás után is EEG reakció

kimutatható volt. Abban az esetben, ha a hanginger adásával egy időben ingereltük a commissura anterior alatti septalis területet, a Broca diagonalis köteget, a középső előagyi köteget, akkor a hanginger által kiváltott EEG desynchronizáció gyors habituálódása következett be, melyhez általában 10—15 társítás volt csak szükséges. Ezen habituálódott időszakban egy közel azonos intenzitású, de eltérő frequenciájú hangú inger adása teljes értékű EEG és magatartási ébredési reakciót váltott ki, mely mutatja, hogy a fokozott habituálódás nem tekinthető a primér szenzoros tevékenység gátlásának.



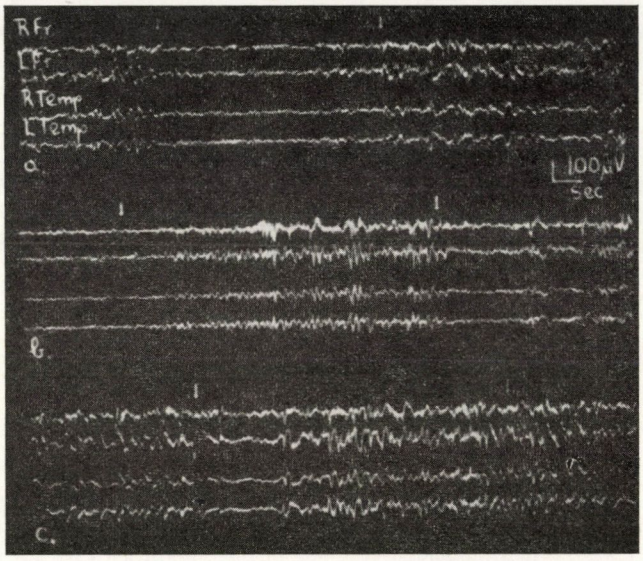
6. ábra. A véletlen szerepe a somatomotoros mintázat kialakításában. A táplálkozási feltételes reflex kiépítését (8—10 társítással) a középső etetőhöz az „A" ábra jelzi. Ezt követően az összes további társításnál a feltételes jel a jobboldali etető felett adva. Az állat véletlen tájékozódási reakcióval először a baloldali etetőt, majd azt követően a helyes, jobboldalit kereste fel („B"). Ezen véletlen somatomotoros mintázat módosulás a további nagyszámú társítás folyamán is megfigyelhető volt („C"), majd az állat elsajátította későbbiek folyamán a közvetlen jobboldali etetőhöz történő odafutást („D")

Ugyanezen megfigyeléseknek egy másik oldalára is szeretnénk rámutatni, nevezetesen ezen struktúrák felől kiváltott alvási állapotra. A megfigyeléseinkkel közel egy időben számolt be *Sterman* és *Clemente* (1962), továbbá *Hernandez-Péon* (1961), hogy a rostrális és basalis előagyi struktúrák ingerlése természetes alvási állapotot vált ki, melyet a neocortex synchronizált aktivitása kísér. Jelen vizsgálataink alapján az említett szerzők megfigyeléseit a következő módon értelmezhetjük: nem-motivált környezetben végzett előagyi ingerlés természetes alváshoz vezet, mely azonban nem egy „alvási centrumnak", hanem a környezeti jelekre bekövetkező fokozott habituációnak a következménye. Ez macskánál gyorsan kialakuló felületes alváshoz vezet és ezt egyes esetekben magunk is megfigyeltük. Abban az esetben, ha az állatnál motivációs ingerek érvényesültek, (mint pl. éhség), akkor ezen területek ingerlése csak nehezen vagy egyáltalán nem vezetett természetes alvás állapotához.

Egy másik érdekes megfigyelés a nem-motivált környezetben végzett ingerléses adatokkal kapcsolatban, hogy a sorozatos jeladással habituált

állat EEG „ébredési" reakciójának átmeneti „dishabituálódása" következik be az előbbiekben említett rostralis és bazalis előagyi struktúrák ingerlésének kezdeti szakaszában. Ezen látszólag paradox jelenség értelmezését a későbbiekben tárgyaljuk.

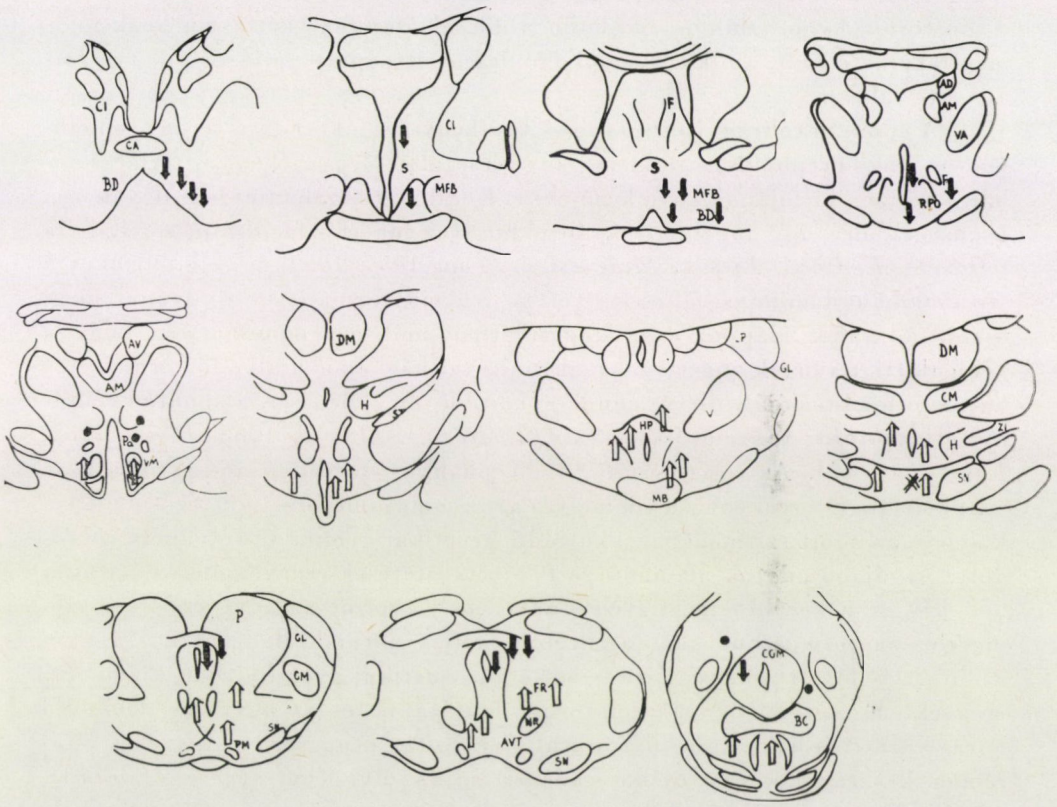
Amíg ún. *nem-motivált* kísérleti feltételek mellett a rostralis előagyi struktúrák ingerlése fokozott habituációt eredményez, addig *táplálkozási feltételes reflexes környezet*ben a természetes hajtóerő gátlása volt megfigyelhető



7. ábra. A két nyíl közötti időtartamban adott hanginger hatására bekövetkező EEG „ébredési" reakció (*A*) fokozott habituálódása figyelhető meg, ha 10—15 társítás során a rostralis és basalis előagyi struktúrákat ingereljük (*B*). Ezt követően a normális körülmények között csak 150 alkalmazás után habituálódó hanginger már korán elveszti EEG desynchronizáló hatását, mint azt a „C" sorban mutatott elvezetések demonstrálják

Ezen jelenség követését a spontán célirányított intersignalos motoros reakciók számának vizsgálata tette lehetővé, mely mint arra már korábban rámutattunk, a természetes hajtóerő somatikus megnyilvánulásaként fogható fel. Ugyanakkor arra is utaltunk, hogy a spontán célirányított motoros tevékenység a feltételes reflex kialakulásának kezdeti szakaszán magas és később a diszkriminatív belső gátlási folyamatok következtében csökken. A rostralis előagyi struktúrák ingerlésekor a spontán célirányított reakciók teljes gátlása volt megfigyelhető, anélkül azonban, hogy az ingerlés a feltételes reflex végrehajtását gátolta volna (7. ábra). Az ingerlés alatt bekövetkező magatartási reakcióra jellemző a nagyfokú figyelmi készség: így amíg ingerlés nélkül az állatok az intersignalos időtartamban többször is az etetőre ugranak, az ingerlés hatására leülnek és a figyelem összes somatikus jeleit mutatva várják az etető

feletti feltételes jel megjelenését. Az ingerlés alatt bekövetkező magatartás változások úgy nem-motivált, mint a feltételes reflexes környezetben arra utalnak, hogy a rostralis előagyi struktúrák ingerlése fokozza a környezeti jelek diszkriminációját (azt is mondhatnánk, hogy a sensoros scanning mechanizmus nagyobb hatásfokkal dolgozik). Ennek megnyilvánulása a kör-



8. ábra. A macska mesencephalikus és diencephalikus átmetszési síkjainak vázlatos ábrázolása. A fel- és lefelé mutató nyilak a spontán célirányított motoros tevékenységet facilitáló (↑) illetve gátló (↓) elektromos ingerlés topográfiai viszonyait ábrázolják. A pontok kétfázisú vagy bizonytalan magatartási feleletnek felelnek meg

nyezeti jelekre bekövetkező fokozott habituáció, illetve a természetes hajtóerő gátlása. Ez utóbbi esetében a gátlás alatt nem a hajtóerő intenzitásának csökkenését kell értenünk, hanem annak időbeli keretek közé szorítását — gátlását —, mely lényegében az időleges kapcsolat természetével elfoglalt álláspontunkkal jól összhangban áll: a feltételes reflex lényegében a környezeti jel és a természetes hajtóerő időleges kapcsolata.

A posterior diencephalon, illetve a mesencephalon területének ingerlésekor a táplálkozási feltételes reflex spontán célirányított tevékenységének rész-

ben gátlását, részben facilitációját lehetett megfigyelni. Amíg a medialis posterior hypothalamus, a ventro-tegmentalis területek, a rostralis mesencephalon formatio reticularis, továbbá a thalamus középvonalbeli magcsoportjainak ingerlése a spontán célirányított motoros tevékenységet fokozza, a lateralis hypothalamus posterior területe, továbbá a dorzalis tegmentum és a központi szürkeállomány ingerlése a mesencephalonban, annak gátlását eredményezi. A posterior hypothalamus területén több alkalommal kétfázisú reakció is megfigyelhető volt, amikor kezdeti facilitáció átcsapott gátlásba, illetve fordítva (8. ábra).

A spontán célirányított motoros tevékenység fokozódása a diencephalikus és mesencephalikus területek ingerlése alatt lényegében a természetes hajtóerő facilitációjának következménye. Korábbi vizsgálatainkban ugyanezen jelenséget még úgy fogalmaztuk meg, hogy az ingerlés facilitálja a feltételes reflexet (*Endrőczi*, *Lissák*, *Medgyesi* és *Yang* 1957, 1959) és ez mindenkor a szituációban dominans feltételes reflex reakció formájában nyilvánul meg; újabb adataink alapján ezzel kapcsolatban már azt mondhatjuk, hogy a kéregalatti területek ingerlése az aktuális szituációban uralkodó természetes hajtóerő facilitációját, illetve annak somatikus megjelenését, a spontán célirányított motoros reakciót váltja ki (*Endrőczi* és *Lissák* 1962, *Lissák* 1962, *Endrőczi* 1963). Az agytörzsi és diencephalikus facilitáló hatás mindig a szituáció függvényeként jelenik meg és azt a somatomotoros mintázatot váltja ki, mely az adott szituációban a korábbi genetikai gyakorlat folyamán rögződött. Az újabb adatok alapján nyert következtetések érdekes megvilágításba helyezik azon korábbi megfigyelésünket, mely szerint az agytörzsi facilitáló ingerlés neurotikus kutyákon a feltételes reflex normalizálódását hozza létre az ingerlés időtartamára. Ezen jelenség a genetikai gyakorlatban különböző mértékben rögződött somatomotoros mintázatok és az agytörzsi facilitáló hatás közötti érdekes kapcsolatra utal és rámutat a neurozis és psychés alterációk kutatásának egy újabb módszertani és elvi lehetőségére (*Endrőczi*, *Lissák*, *Medgyesi* és *Yang* 1959).

A meso-diencephalikus rendszer szerepe a környezeti jelek diszkriminációjában, elemi tanulási folyamatokban és a szervezet homeostazisának fenntartásában

Közel másfél évtizeddel ezelőtt *Moruzzi* és *Magoun* (1949), illetve *Jasper* (1949) azon megállapítása, hogy az agytörzs felszálló nem-specifikus diffúz aktivációs rendszer révén alapvető szerepet játszik az agykéreg ébrenléti tevékenységének fenntartásában, ezen struktúrák szerepének tanulmányozására irányította a neurofiziológusok figyelmét. Ma már rendkívül nagyszámú irodalmi adat mutatja, hogy az agytörzsi diffúz aktivációs rendszer részt vesz úgy

az ébrenléti állapot fenntartásában, mint az elemi tanulási mechanizmusokban, emotionalis reakciók szervezésében és az időleges kapcsolatok kialakításában (részl. irod. *Lissák* és *Endrőczi* 1964). Jóllehet a kezdeti ingerléses és roncsolásos adatok alapján feltételezhető volt, hogy az agytörzsi aktivációs rendszer a thalamus nem-specifikus magcsoportjainak közbejöttével aktiválja az agykérget és ezen kapcsolatok megszakítása hasonló tünetcsoporthoz vezet, mint a rostralis mesencephalikus formatio reticularis bilateralis roncsolása, a későbbi vizsgálatok ezt mindinkább kétségessé tették *(Lindsley* 1960). Neuroanatomiai síkon vizsgálva a kérdést már korán ismertté vált, hogy a neocortex teljes eltávolítása után sem lehet nagyfokú degenerációt kimutatni a thalamus nem-specifikus középvonalbeli magjaiban, mely nagyobb arányú más irányú kapcsolatokat tételezett fel. Ez részben a thalamus nem-specifikus magjainak asszociációs kapcsolataira is visszavezethető. *Nashold* és munkatársai (1955) a kérdést macskákon vizsgálva megfigyelték, hogy nagyszámú rost halad ezen magcsoportokból a basalis diencephalikus struktúrák felé, melyeknek átvágása szükséges a bőségesebb degeneráció eléréséhez. A másik neuroanatomiai szempont, melynek említése fontos a továbbiakban, hogy a mesencephalon diffúz aktivációs rendszere nagyszámú subthalamikus kapcsolat révén közvetlen aktivációt biztosít a törzs-ganglionokhoz, a rhinencephalonhoz és a rostralis és bazalis előagyi struktúrákhoz. Ezen kapcsolatok egy része a thalamus inferior pedunculusban halad, míg más kötegek az előagyi köteghez csatlakozva érik el az előagyi területeket. Anélkül, hogy a neuroanatomiai kapcsolatok részletezését ezen munkánkban érintenénk, rámutathatunk, hogy a mesencephalon és diencephalon bőséges reciprok kapcsolat révén egy meglehetős funkcionális egységet képez és megfigyeléseink szerint működésüket csak mint egységes egészet lehet tárgyalni. Ezen szemléletet nem zárja ki azon tény, hogy a meso-diencephalikus rendszer bőséges facilitáló és gátló kapcsolatban áll a rhinencephalonnal és corticalis területekkel, melyek a működését tág határok között képesek befolyásolni.

A meso-diencephalikus aktivációs rendszer tevékenységének néhány általános, a magasabb idegtevékenység keretében alapvető jellegzetességét az előzőekben ingerléses kísérletek alapján ismertettük. A továbbiakban a roncsolásos vizsgálatok néhány újabb, a korábbi megállapításokkal szorosan összefüggő eredményeit ismertetjük. Megfigyelést nyert macskákon végzett kísérletekben, hogy a diencephalon és a rostralis előagyi struktúrák bilateralis roncsolása esetében az EEG és magatartási „ébredési" reakció teljes zavara alakulhat ki az agytörzsi diffúz aktivációs rendszer épsége mellett. Így a subthalamus síkján végzett roncsolás, mely érintette a thalamus pedunculus inferiort, a globus pallidus medialis magcsoportjait, továbbá a basalis septum roncsolása, mely érintette a Broca diagonalis köteget, zona incerta területét és a regio preopticat, végül a középső előagyi köteg bilateralis roncsolása a lateralis hypothalamus síkján olyan magatartási állapotot hoznak létre, melynek

fő jellemvonása, hogy az állatok nem képesek a környezeti jeleket dekódolni. Jóllehet kifejezetten komatozus állapot, mely az ébrenlét teljes zavarát jelenti csak a középső előagyi köteg roncsolásával volt megfigyelhető, a többi területen végzett roncsolások után a nyugalmi magatartást nagyfokú apathia jellemezte. A subthalamikus roncsolt állatoknál katatoniás mozgás sorozat jelentkezett, az állatok gyakran éjjel és nappal monoton módon körbejártak ketrecükben (teljesen koordinált mozgás mellett), semminemű akadályt nem kerültek ki, ezen perseverációs mozgás sorozatot megállítani nem lehetett. Más állatoknál csak bizarr testtartási reakciók hosszú időtartamú fennállása volt megfigyelhető, míg az állatok egy részénél teljes mozgás szegénység volt. Az összes állatnál alapvető hiányosságként alakult ki a fájdalmas, hallási, látási ingerekre bekövetkező EEG és magatartási reakció teljes hiánya. Jóllehet az állatok a hátsó végtagra alkalmazott fájdalmas ingerre a végtag elhúzásával reagáltak, a nyugalmi nagy hullámú, lassú EEG aktivitás desnychronizációja nem alakult ki. Az önnfenntartási reakciók teljes hiánya társult az előbbi dekódolási zavarhoz. A táplálékfelvétel megszünt, az állatok nem tisztálkodtak és az összes önfenntartási tevékenységük megszünt. A legtöbb műtött állat magatartását 6—8 napig lehetett követni, mely időtartamot mesterséges táplálással és különös gondozással sem sikerült meghosszabbítani. Azon állatoknál, ahol a kétoldali roncsolás nem volt elegendő kiterjedésű, vagy asszimetrikus volt, az EEG ébredési reakció fokozatosan helyreállt, melyet követett a tájékozódási reakció, majd az önfenntartási reakciók normalizálódása.

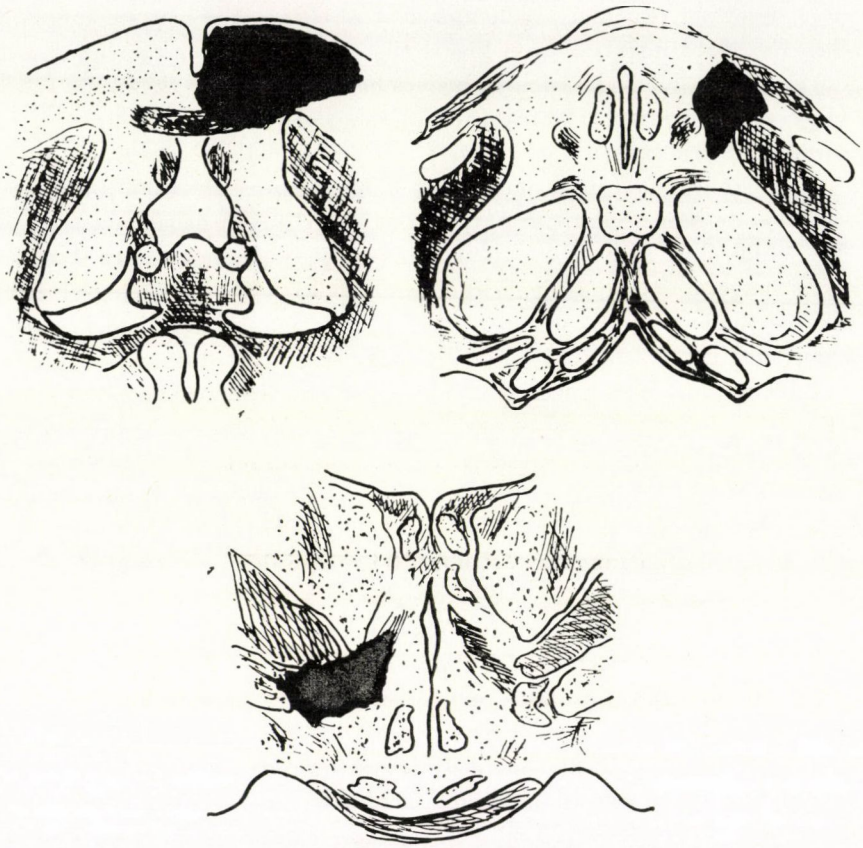
A rostralis és bazalis diencephalikus struktúrák roncsolását követő súlyos zavarok az önfenntartási folyamatok szervezésében lényegében a környezeti jelek dekódolási zavarára vezethető vissza. Egyúttal természetesen azt is mondhatjuk, hogy a kéregalatti területek ezen roncsolások esetében nem képesek az agykéreg és magasabb idegi struktúrák tevékenységét „programírozni". A limbikus agyterületek és a thalamus specifikus projekciós magcsoportjai ezen tevékenységben alapvetően nem vesznek részt. A thalamus ventralis és lateralis magcsoportjainak kétoldali roncsolása, továbbá hasonló léziók a nucleus caudatusban, az amygdala magcsoportban nem vezetnek az EEG és magatartási ébredési reakció zavarához. Hasonlóan nem volt megfigyelhető ilyen jellegű magatartási reakció a dorsalis septumon áthaladó hippocampalis kapcsolatok megszakítása után. Mindezen megfigyeléseket összefüggéseiben szemlélve arra a következtetésre jutottunk, hogy a meso-diencephalikus aktivációs rendszer legrostralisabb „záródási" pontja a basalis és rostralis diencephalon területén van és reciprok kapcsolatai részben a subthalamikus pedunculus inferiorban, részben a medialis előagyi kötegben haladnak. Ezen rostralis „záródás" mellett nagyszámú posterior síkokban kialakuló „záródást" kell figyelembe vennünk, bár ezeknek roncsolásakor bekövetkező zavarok, (ha nem elegendő kiterjedésűek), a rendszer által gyorsan kompenzálódnak. A diencephalon részvételét az agykéreg ébrenléti állapotának fenntartásában már

korábban is hangsúlyozták, bár ennek kapcsolata a nem-specifikus diffúz aktivációs rendszerrel korántsem nyert kielégítő magyarázatot (*Gellhorn* 1957). Azon megfigyelésünk, mely szerint a mesencephalon formatio reticularis és a thalamus nem-specifikus középvonalbeli magcsoportjának épsége mellett a rotralis előagyi struktúrák roncsolása után a környezeti ingerek agykérgi ébresztő hatása elmarad, arra utal, hogy a klasszikus nem-specifikus diffúz aktivációs rendszer tevékenységéhez ezen struktúrák épsége is szükséges. Ezen megállapítást alátámasztják azon kísérleti adataink, melyek szerint a formatio reticularis ingerlés EEG desynchronizációs hatása nem következik be subthalamus vagy középső előagyi köteg roncsolása után (*Endrőczi*, *Korányi*, *Lissák* és *Hartmann* 1964). Hasonló jelenségről tett említést korábban *Green* is (1958), aki a septum roncsolása után nemcsak a hippocampus aktivációjának zavarát figyelte meg, de nem alakult ki peripheriás ingerlésre a neocortex aktivációja sem. Más oldalról az elmúlt években ismeretessé vált, hogy a thalamus nem specifikus magcsoportjainak ingerlése nem vált ki EEG desynchronizációt, ha a rostralis mesencephalikus formatio reticularist bilateralisan roncsoljuk. Mindezen megfigyelések saját adatainkkal összekapcsolva azon elképzelésre vezettek bennünket, mely szerint a mesodiencephalikus aktivációs rendszer, mint egy körfolyamat felelős az agykéreg aktivációjához szükséges ingerületi állapot fenntartásáért. Ha ezen aktivációs körfolyamat bármely pontját megfelelő kiterjedésben roncsoljuk, akkor a meglevő nagyszámú thalamo-corticalis kapcsolat ellenére sem lehet az EEG desynchronizációhoz, illetve a környezeti jelre bekövetkező magatartási ébredési reakcióhoz a megfelelő ingerületi állapotot kialakítani.

A meso-diencephalikus aktivációs rendszer tevékenysége és neuroanatomiai kapcsolatai az evolúció folyamán valószínűen jelentősen módosulnak. Patkányokon végzett roncsolásos megfigyelések arra mutattak, hogy a basalis septum, subthalamus roncsolása és a középső előagyi köteg kétoldali léziója ugyan az önfenntartási funkciók hasonló zavarához vezetett, mint macskáknál, de a kialakult somatikus reakciók között lényeges különbség volt. Így a basalis septum és a Broca diagonalis köteg bilateralis roncsolása patkányokban nagyfokú hypermotilitást váltott ki. Az állatok kutatási reakciót utánozva járták körül ketrecüket. A környezeti jelek dekódolásának teljes zavara azonban itt is fennállott, a korábban kiépített elhárító feltételes reflexet az állatok nem teljesítették, sőt a feltétlen jelként adott fájdalmas áramütésre sem reagáltak adequat módon. Éppen úgy mint macskáknál, a patkányokon végzett műtétek után is a táplálék felvétel és más önfenntartási funkciók teljes zavara alakult ki.

Emberi vonatkozásban a véletlen klinikai megfigyelések az elmúlt években mindinkább előtérbehozták az előagyi struktúrák jelentőségét a tudati funkciók fenntartásában. Megfigyelést nyert, hogy a rostralis és basalis előagyi struktúrák roncsolódása hasonló tudatvesztési zavarhoz vezet, mint

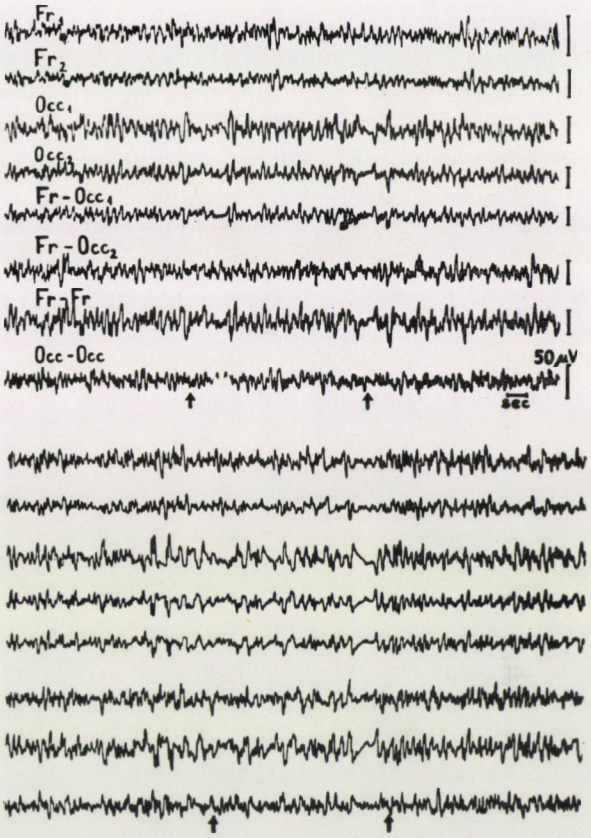
az agytörzsi sérülés, bár ezen esetekben az agytörzs-thalamikus kapcsolatok teljesen sértetlenek *(Jefferson*, 1959, *Scoville*, 1959). Ezen klinikai megfigyelések támogatva az állatkísérletes adatok következtetéseit, arra hívják fel a figyelmet, hogy a környezeti jelek dekódolásában és az agykéreg működésének „programírozásában" a meso-diencephalikus aktivációs rendszer komplex



9. ábra. A rostralis és basalis diencephalikus és a subthalamus területeken végzett bilateralis elektrokoaguláció vázlatos ábrázolása

egységes egészként vesz részt. A meso-diencephalikus aktivációs rendszer szerepét, mint arra korábban már utaltunk elsősorban abban látjuk, hogy biztosítja az agykéreg EEG és magatartási „ébredési" reakcióhoz szükséges ingerületi állapotot. Ennek aktiválása lehet külső vagy belső környezet adequat ingere. Azon feltételezés, hogy az aktivációhoz szükséges ingerületi állapot fenntartása kéregalatti struktúrák működésének következménye, a modern neurofiziológia adatai is utalnak. Egy naiv, környezetéhez nem habituált

macskánál valamely rövid másodpercekig tartó környezeti jel percekig tartó EEG ébredési reakciót és tájékozódást vált ki. Ezen folyamat ingerületi állapotának fenntartása (trigger mechanizmus) a kéregalatti struktúrák függvénye. Hasonlóan megfigyelést nyert EEG elvezetéssel végzett vizsgálatainkban, hogy 5 mp-ig tartó hangra habituált macska EEG ébredési reakciója (a signalt 1 percenkint alkalmaztuk) dishabituálódik a formatio reticularis rövid időtartamú ingerlésének hatására. A dishabituálódás mintegy 6—8 jeladáson keresztül áll fenn (6—8 perc), jóllehet az intervallumokban a neocortex elektromos tevékenysége a habituált szakasz intervallumaiban regisztrált EEG képpel összehasonlítva semminemű változást nem mutat. A formatio reticularis által kiváltott dishabituáció lényegében egy primitív emlékezési mechanizmus és az alapját képező neuronalis hálózat nagy valószínűséggel a hatalmas belső „záródási" lehetőségeket biztosító meso-diencephalikus akti-



10. ábra. Az EEG „ébredési" és figyelmi reakció hiánya fájdalmas végtag ingerlés alatt a középső előagyi köteg (felső) és a subthalamikus roncsolás (alsó) után

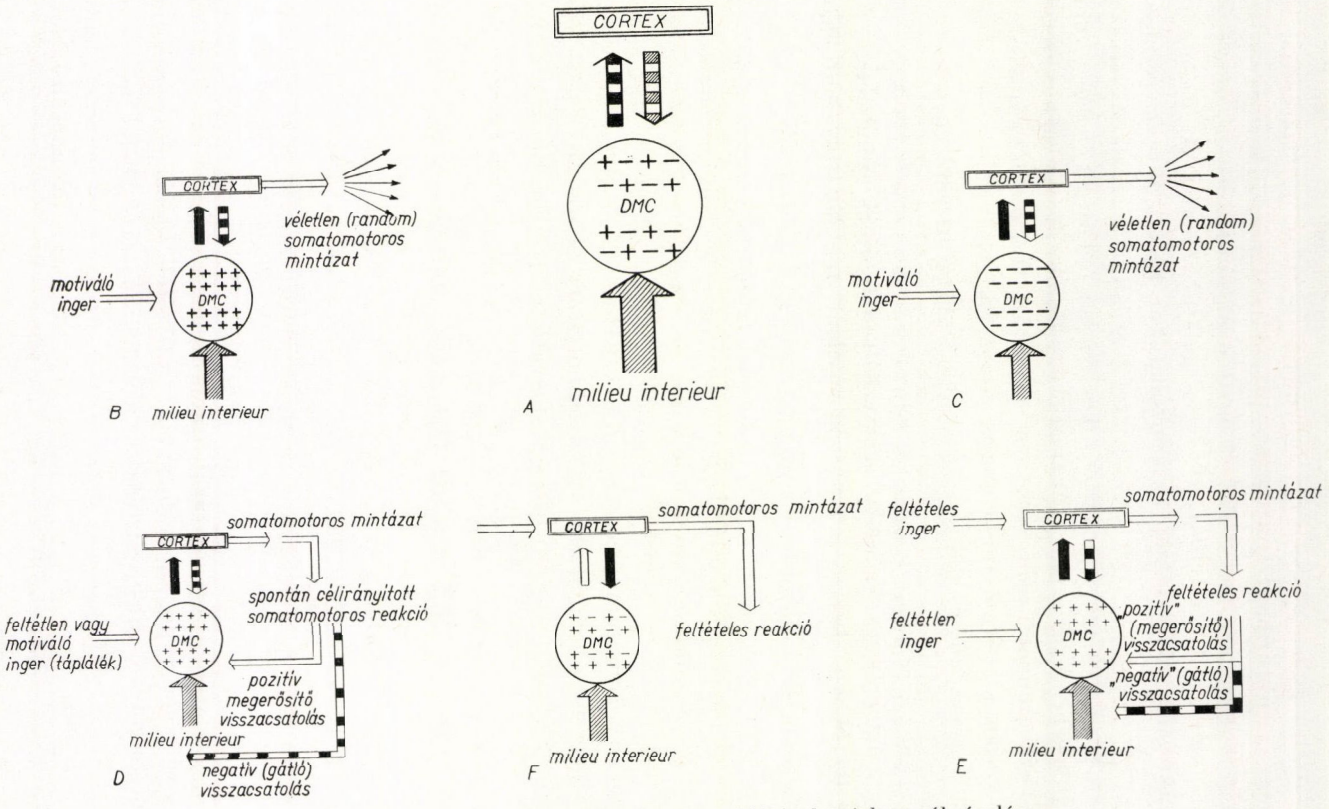
vációs körfolyamatban keresendő. Természetesen egy ilyen komplex jelenségnél a limbikus struktúrák szerepe is feltételezett. A környezeti jelek dekódolása és az agykéreg „programírozása" (encoding function) a phylo- és ontogenetikai fejlődés folyamán hatalmas változáson megy keresztül. Az előbbiekben említett mesodiencephalikus aktivációs rendszer, mely neuroanatomiai szempontból az agytörzs formatio reticularis hálózatának előagyi síkon differenciálódott komplexitásának felel meg, működését tekintve, elsősorban azáltal mutat hatalmas fejlődést a kortikalizálódás folyamán, hogy növekvő agykérgi kapcsolási lehetőségek révén mind szélesebb síkon képes a komplex magatartási reakciók szerveződését biztosítani. Magasabbrendű állatoknál a diencephalon bizonyos topographiailag körülhatárolható területeit egyes alapvető vegetatív funkciók szerveződésével „centrum" jellegű reprezentációnak tekintjük. Ennek egy typusos példája a lateralis hypothalamus területére lokalizált táplálkozási központ, mely neuroanatomiai szempontból korántsem tekinthető egységes magcsoportnak, vagy körülhatárolható anatomiai egységnek. Az elmúlt évek kutatásai rámutattak, hogy a korábbi centrum lokalizációja tarthatatlan, tekintettel arra, hogy a subthalamus, pallido-hypothalamikus kapcsolatok és az antero-lateralis területén végzett roncsolások hasonló táplálkozási zavarhoz vezetnek, mint a korábban feltételezett hypothalamikus táplálkozási centrum roncsolása (*Morgane*, 1961, *Stuart*, *Kawamura*, *Hemingway* és *Price*, 1962). A jelen kutatási eredmények a diencephalon ilyen természetű reprezentációs felosztását ugyan nem érintik, de a megfigyelt jelenségek értékelésénél bizonyos módosítást kell végeznünk. Mint láthattuk, a táplálkozási központnak megfelelő diencephalikus területek roncsolása nem egyedül a táplálék felvétel megszűnéséhez vezet, hanem az összes vitalis fontosságú, önfenntartási funkció zavarát eredményezi. Ilyen magatartási változások hátterében a táplálkozási folyamatok specifikus reprezentációjáról beszélni nem lehet és a jelenséget olyan módon értelmezhetjük, mint a roncsolás következtében bekövetkező dekódolási zavar egyik megnyilvánulását. Más szavakkal azt is mondhatnánk, hogy az állat nem képes a táplálék felvétellel kapcsolatos környezeti jel információtartalmának dekódolására (úgy külső, mint belső környezet) és a táplálkozási magatartási reakció agykérgi programírozására. Ezen meso-diencephalikus szerveződési forma tehát nem egyedül a táplálék felvétel kérdését érinti, hanem annál sokkal általánosabbat és ennek következtében minden olyan területről, ahonnan a környezeti jelek diszkriminációjának zavara váltható ki, roncsolás révén a táplálék felvétel zavara is megjelenik. A meso-diencephalikus aktivációs körfolyamat épségében rejlő dekódolási funkció jelentőségét azért kell kiemelnünk az agykérgi „programírozás" előtt, mivel általánosan ismert, hogy teljesen dekortikált állatnál a táplálkozással járó számos feltétlen reakció, sőt bizonyos feltételes kapcsolatok is fennállanak, míg a meso-diencephalikus roncsolás után ezeknek a teljes zavara jön létre.

A meso-diencephalikus aktivációs rendszer kettős „trigger" tevékenységet lát el: részben a neocortex folyamatos aktivációját biztosítja, másrészt az előagyi struktúrái, elsősorban a septomedialis magcsoport révén az archicortex működésének szerveződését biztosítja, mint arra az elmúlt években *Green*, *Stumpf* és *Petche* (1961, 1962) vizsgálatai rámutattak. Ezen kettős felszálló aktiváció bőséges reciprok kapcsolatokon keresztül érvényesül és hatalmas funkcionális „záródási" lehetőséget biztosít a kéregalatti struktúrák és a cortex között. A meso-diencephalikus rendszer bőséges belső „záródása", mely lényegében a genetikai gyakorlat összes humoralis és neuralis szerveződési sajátosságait magán viseli, hatalmas specifitást tud biztosítani a cortex-subcortex síkján kialakuló funkcionális viszony kialakításához és az agykéreg szintjén szerveződő magatartási reakciók szerveződéséhez.

Az időleges kapcsolat szerveződésének újabb szemlélete, a tér és idő „keret" jelentősége az elemi tanulási folyamatokban

Az időleges kapcsolat szerveződése a környezeti jel és a feltétlen inger által kiváltott természetes hajtóerő közötti időbeli viszonyon múlik. Mint a korábban elmondottak alapján látható, a természetes hajtóerő somatikus megnyilvánulása a somatomotoros mintázat, mely minden történést megelőzően mélyen rögződik az agyi mechanizmusokba. Amíg egy nem feltételes reflexes szituációban a somatomotoros mintázat véletlen, „random" jellegű, addig az időleges kapcsolat megjelenésekor ez célirányított és rendezett lesz. Ezen térbeli rendezettség, mint „térbeli keret" fogható fel az időleges kapcsolatok szerveződésében. A feltételes környezeti jel alkalmazása nélkül az időbeli keretet a természetes hajtóerő — drive — szabja meg és megjelenése a spontán célirányított motoros aktivitás. Ezt láthatjuk a feltételes reflex kiépítésének korai szakaszában, amikor spontán intersignalos célirányított motoros aktivitásról beszélünk. Abban az esetben, ha időleges kapcsolatot alakítunk ki a senzoros scanning mechanizmus révén, melyet általában csak diszkriminatív belső gátlásnak neveztünk, a természetes hajtóerő időleges keretek közé szorítása, lényegében időben történő gátlása következik be. Az időleges keret biztosítása tehát a feltételes jel függvénye, míg a térbeli rendezettséget a korán rögződött somatomotoros mintázat szabja meg.

Az időleges kapcsolatok folyamán a feltételes reakció végrehajtásával járó somatomotoros mintázat kettős mechanizmus révén befolyásolja az időleges kapcsolat intenzitását. Részben megerősíti a természetes hajtóerőt, másrészt a feltételes reakció végrehajtásával kialakult új szituáció által bonyolult „viscero-corticalis" és neuroendokrin folyamatok révén negatív visszacsatolási elv alapján gátolja azt. Ezen megállapításokat a következő példával kívánjuk megvilágítani: a táplálkozási feltételes reakció folyamán az állatnak az etetőhöz történő futása az időleges kapcsolat természetes



11. ábra. Az időleges kapcsolatok szerveződésének vázlatos ábrázolása

hajtóerejének, illetve a spontán célirányított tevékenységnek fokozódásához vezet, míg a táplálék felvétel önmagában komplex neurohumoralis síkon gátolja, végül megszünteti a természetes hajtóerőt.

A kioltás folyamán végbemenő agyi történések lényegében az időleges kapcsolat gátlásán keresztül érvényesülnek. Abban az esetben, ha megerősítés nélküli társításokat alkalmazunk, a feltételes somatomotoros mintázat eredőjeként megnyilvánuló visszacsatolás, mint a természetes hajtóerőt megerősítő „feed-back" mechanizmus nem jön létre, viszont az állandó agykérgi tonusos gátlás, mely a diszkriminatív belső gátlás eredményeként állandóan érvényesül, a kioltás folyamán előtérbe kerül. Ilyen módon értelmezhető azon jelenség is, hogy a kioltás sokkal gyorsabban megy végbe, ha a somatomotoros mintázatot lefutásában gátoljuk, mint arra újabb vizsgálataink rámutattak (*Korányi*, 1963). Ezen kísérleti körülmények között az állatokat a kioltás folyamán feltételes reflex reakció végrehajtásában gátoltuk és csak a feltételes jelet adtuk. A reflex kioltása sokkal gyorsabban végbement, mint azon állatoknál, ahol a kioltás folyamán az állatok a teljes somatomotoros mintázatot sorozatosan végrehajtották, bár megerősítést nem kaptak.

Az időleges kapcsolatok szerveződése bonyolult, a genetikai fejlődés szakadatlan megújulásában megnyilvánuló jelenség. Magasabbrendű állatok tanulási folyamataiban az időleges kapcsolat szerveződését úgy foghatjuk fel, mint a somotoros tevékenység adott szituációban kialakuló térbeli rendezettségét, melyet a feltételes jel időleges keretek közé szorít. Amíg a somatomotoros

---

A) A nyugalmi állapotban az állat sem „approaching", sem „aversive" jellegű magatartási reakciót nem mutat.

B) és *C)* Valamely táplálkozási vagy elhárító inger nem feltételes reflexes környezetben kiváltja az agykéreg közbejöttével a somatomotoros mintázatot, mely ezen esetben véletlen (random) jellegű. A motiváló inger a mesodiencephalikus aktivációs rendszer révén tartja fenn az ingerületi állapotot (drive), mely a thalamo-corticalis facilitáló és gátló kapcsolatokon keresztül „programírozza" az egykéreg működését és részt vesz a somatomotoros mintázat szervezésében

D) A motiváló inger ismételt alkalmazása a spontán célirányított motoros tevékenységen keresztül létrehozza a feltételes reflex motoros vagy térbeli rendezettségét. Ezen jelenség figyelhető meg az ún. „free operant" körülmények között nyert kísérletekben. A spontán célirányított reakció, mint megerősítő visszacsatolás fokozza a természetes hajtóerőt, ugyanakkor a mozgási reakció révén nyert környezeti változás (belső, mint táplálék felvétel, külső, mint az elhárító tevékenység esetén kialakult új szituáció) negatíve hat és gátolja a természetes hajtóerőt.

E) Az előbbiekben (*D* pont alatt) tárgyalt folyamatba kapcsolt feltételes jel alkalmazása a térben kialakult somatomotoros mintázatot időbeli keretek közé szorítja. Ezen gátló hatás a fokozott agykérgi gátló kapcsolatok révén közvetlen a meso-diencephalikus aktivációs körön (drive-fenntartó rendszeren) érvényesül. A feltételes reflex kialakulása folyamán a feltételes jel kiváltja a természetes hajtóerő által korábban, az adott szituációban kialakított somatomotoros mintázatot

F) A kioltás folyamán a somatomotoros mintázat végrehajtása nem vezet a természetes hajtóerő megerősítéséhez, mely fokozatosan az agykérgi gátlás előtérbe kerülését eredményezi. Abban az esetben, ha mesterségesen megakadályozzuk a somatomotoros mintázat végrehajtását és a feltételes jelet alkalmazzuk, akkor a kioltás még gyorsabban megy végbe, más szóval az agykérgi gátlás gyorsabban érvényesül.

+ DMC jelzi a diencephalikus-mesencephalikus rendszert.

mintázat elsődlegesen és mondhatnánk véglegesen rögződik az agyban, addig ennek időleges megjelenése a környezeti jel, mint feltételes jel által kiváltott facilitáló és gátló hatáson múlik. Ezen szemlélet perspektivisztikusan összhangban áll azon *Szecsenovi* elképzeléssel, mely szerint a magasabb idegtevékenység psychés megnyilvánulása be nem fejezett motoros tevékenységnek fogható fel.

IRODALOM

1. *Beritov, I. C.:* Nervie Mechanizmi povedenia viszsih pozvonocsnih zsivotnih. Izdatelsztvo Akademii Nauk. CCCR, 1961.
2. *Doty, R. W.:* Neural Hierarchies and Behavior. In: The control of nervous system and behavior. M. A. B. Brazier, Josiah Macy Found., New York, 1960.
3. *Endrőczi, E., Lissák, K., Medgyesi, P., Yang Ten-La:* Acta Physiol. Hung. **16,** 291 (1959).
4. *Endrőczi E., Lissák K., Medgyesi P., Yang-Ten-La:* Előadás. MÉT Vándorgyűlés, Budapest, 1957.
5. *Endrőczi E., Lissák, K.:* Acta Physiol. Hung., **21,** 265 (1962).
6. *Endrőczi E.:* „The role of motivation in conditioning". Előadás: Symposion on the early manifestations of conditioning. MÉT Vándorgyűlés. Budapest, 1963.
7. *Endrőczi E., Korányi K., Lissák K., Hartmann G.:* Acta Physiol. Hung., Megjelenés alatt. 1964.
8. *Gellhorn, E.:* Autonomic Imbalance and the Hypothalamus. Minneapolis. Univ. Minnesota Press, 1957.
9. *Green, J. D.:* The rhinencephalon, aspects of its relation to behavior and the reticular activating system. In: Reticular Formation of the Brain. Little, Brown, Co., 1958.
10. *Green, J. D., Petsche, H.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., **13,** 868 (1961).
11. *Hernandez-Péon, R.:* Proc. Internat. Symp. Physiol., Mexico City, 1961 (Előadás).
12. *Jasper, H. H.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophyúsiol. **1,** 405 (1949).
13. *Jefferson, G.:* The reticular formation and clinical neurology. In: Reticular formation of the brain. Little, Brown, Co., 1958.
14. *Kelemen, K., Longo, V. G., Knoll, I., Bovet, D.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol. **13,** 745 (1961).
15. *Knoll, I.:* MTA V. Oszt. Közl., **13,** 423 (1962).
16. *Konorsky, J.:* Acta Biol. Exp. (Varsó), **24,** 59 (1964).
17. *Korányi, L.:* Nem közölt megfigyelések, 1963.
18. *Korányi, L.:* Symposion on the early manifestations of conditioning. (Előadás.) Budapest, MÉT Vándorgyűlés, 1963.
19. *Korányi, L., Endrőczi, E., Lissák, K.:* Acta Physiol. Hung., **23,** 355 (1963).
20. *Lashley, S.:* Psychol. Rev., **45,** 453 (1938).
21. *Lindsley, D. B.:* Attention, consciousness, sleep and wakefulness. Handbook of Physiology. III. vol. 1553, 1960.
22. *Lissák, K.:* The neurohumoral basis of alimentary conditioned reflex behavior. The 2nd Conference of Brain and Behavior. UCLA, M. A. B. Brazier, 1962.
23. *Lissák, K., Endrőczi, E.:* „A magatartás idegi és hormonalis szerveződése". Medicina, Budapest, 1964.
24. *Miller, N. E.:* Learning and motivation. Handbook of Experimental Psychology. Stevens, S. S., New York, Wiley, 1951.
25. *Morgane, J. P.:* J. comp. Neurol., **117,** 1 (1961).
26. *Moruzzi, G., Magoun, H. W.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., **1,** 455 (1949).
27. *Nashold, B. S., Hanberry, I., Olszewski, J.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol. **7,** 609 (1955).
28. *Pavlov, I. P.:* „Előadások a nagyagyféltekék működéséről". Akadémiai Kiadó. Budapest, 1953.
29. *Petsche, C., Stumpf, H.:* Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., **12,** 599, (1960).
30. *Scoville, W. B.:* J. Neurosurg., **11,** 64 (1954).
31. *Skinner, B. F.:* The Behavir of Organisms. New York, Appleton Co., 1938.
32. *Sprague, J. M., Chambers, W. W., Stellar, E.:* Science, **113,** 165 (1959).
33. *Sterman, M. B., Clemente, C. D.:* Exp. Neurol., **6,** 91 (1962).
34. *Stuart, D. G., Kawamura, Y., Hemingway, A., Price, W. M.:* Exp. Neurol., **5,** 335 (1962).
35. *Watson, J. B.:* Behaviorism. New York, Norton Co., 1925.

Budapesti Orvostudományi Egyetem Orthopaediai Klinikája

AZ ORTHOPAEDIA JELENE ÉS IRÁNYA

GLAUBER ANDOR, az orvostud. kandidátusa

Közlésre érkezett: 1964. VII. 30

A múlt ismeretében érthetjük meg a jelent. Ezért a magyar orthopaedia helyzetéről szóló beszámolóból nem hiányozhat a magyar orthopaedia múltjának ismertetése, amely tükrözi az orthopaedia szaktudománnyá fejlődésének főbb vonásait. Valamely szakma önállóságra való megérését a művelésére szolgáló önálló intézmény szükségessége jelzi. Orthopaediai tevékenységre, testi deformitásokban szenvedő betegek gyógykezelésére először 1780-ban Venel alapított intézetet a svájci Orbe-ban. Nem múlt el még 60 év sem, mikor 1836-ban Merei-Schöpf Ágoston, a pesti Egyetem tanára, a Tudós Társaság levelező tagja „a mirigykór és elgörbülések gyógyítására" intézetet állított fel Pesten, amely nemcsak hazánkban, de az akkori Osztrák—Magyar Monarchia egész területén az első orthopaediai intézmény volt. Merei-Schöpf az első orvos Magyarországon, akinek orthopaediai tevékenységéről tudomásunk van. Főleg gimnasztikai módszereket alkalmazott, de myotenotomiával foglalkozó közleménye orthopaedsebészi tevékenységére is utal. Intézetét 1838-ban az árvíz lerombolta, nem is épült fel többé, de orthopaediai tevékenységét az Öt pacsirta utcai kórházban is folytatta mindaddig, míg a szabadságharc bukása külföldre nem kényszerítette.

A XIX. század derekán a narkózis alkalmazása, az antisepsis és asepsis bevezetése következtében a sebészi eljárások tért hódítottak az orthopaediai betegségek kezelésében is. Mind több sebész foglalkozott a deformitások, ízületi betegségek gyógyításával. De a nagy magyar sebész, Balassa nemcsak orthopaedsebészi tevékenységet folytatott a kornak megfelelő színvonalon, hanem zseniális felismeréssel maradandót alkotott az orthopaedia egyéb területén is. 1852—1864. között 3 közleménye jelent meg a gümős csont és ízületi gyulladások konzervatív rögzítő kezeléséről, amelyet csirízes, majd túrós-meszes kötéssel végzett. Elsőként ismerte fel a rögzítés jelentőségét a tbc-s és egyéb gyulladásos ízületek kezelésében. Az általa megfogalmazott rögzítés elvén alapuló kezelés még ma is jelentős helyet foglal el az orthopaedia gyógyító módszerei között. Orthopaediai tudományos munkássága azt is példázza, hogy az orthopaedia területén csak több éves klinikai megfigyelések alapján szabad és lehet eredményekről beszélni.

A magyar orthopaedia megalapítója Dollinger Gyula (1848—1937), aki a modern orthopaedia — a mechanikus és sebészi orthopaedia szintézisének — megtestesítője. Érdeklődése és tevékenysége kiterjed kora konzervatív mechanikus orthopaediájának és orthopaedsebészetének egész területére. Az ízületi gümőkór konzervatív kezelésében Balassa nyomdokain haladt. E területen végzett munkásságáról 1908-ban tartott Balassa-emlékelőadásában számolt be, amely magában foglalta a tbc-s ízület kezelésében alkalmazott gipszkötéses rögzítés és tehermentesítés módszereit. Nevéhez fűződik a tuberculotikus spondylitis kezelésében alkalmazott reclináló gipszkötés, ízületeket és gerincet tehermentesítő gépek, fűzők elvi konstrukciója és kivitelezése. Először végzett hazánkban genu valgum miatt a femuron supracondylaris osteotomiát. Közleményei jelentek meg az osteotomiákról, bénulásos laza ízületek műtéteiről. Az idősült ízületi ficamok véres úton történő helyretevéséről írt munkáját először német nyelven közölte és még ma is találhatunk hivatkozást e munkára e kérdéssel foglalkozó közleményekben. Szaktekintélyének külföldi elismerését jelenti, hogy kora leghíresebb orthopaedjeivel együtt részt vesz a Joachimsthal által szerkesztett összefoglaló orthopaediai könyv írásában. Nevéhez fűződik az első világháborúban a Rokkantügyi Hivatal és a Művégtaggyár megszervezése. A rokkantak rehabilitációjának úttörője volt. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen a sebészet rendes tanárává történt kinevezése az orthopaedia területén végzett munkásságának elismerését is jelentette. Sebésztanári kinevezése azonban meghiúsította, illetve késleltette önálló orthopaedklinika létesítését. Ez az orthopaedia fejlődésének gátjává is vált.

Horváth Mihály (1868—1938) az orthopaedia első generációjának kiváló képviselője volt. Nevéhez fűződik az első közkórházi orthopaedosztály megszervezése az Újszentjános Kórházban. A csípőficam pathologiája és kezelése terén kifejtett munkássága révén elismert képviselője volt a magyar orthopaediának. A nyomorékvédelem területén végzett munkássága elismeréseként rendezték Budapesten 1936-ban a Nyomorékügyi Világkongresszust.

Kopits Jenő (1869—1946) Dollinger Gyula mellett kezdte munkásságát, majd a Stefánia Gyermekkórház, illetve az I. sz. Gyermekklinika gyermek orthopaediai osztályán működött. 1933-ban kezdeményezésére alakult meg a Királyi Orvos Egyesület orthopaed szakosztálya. Munkássága főleg a csípőficamra vonatkozott.

Zinner Nándor (1893—1957) a modern orthopaedsebészet kiváló képviselője volt. 1920-ban a Nyomorék Gyermekek Országos Otthonában szervezett orthopaedsebészeti osztályt és működésével iskolát teremtett. Számos jelenleg működő orthopaedsebésznek volt a mestere. A Budapesti Orvostudományi Egyetem Orthopaediai Klinikájának igazgatója és a Tanszék első egyetemi tanára volt.

A felszabadulást megelőzően az Ujszentjános kórházi és Nyomorék Gyermekek Országos Otthonában levő orthopaedosztályokon kívül az I. sz.

Gyermekklinikán működöttt gyermek orthopaediai osztály. Orthopaediai rendelések mellett orthopaediai betegek kórházi elhelyezésére lehetőség volt még az Irgalmas Kórházban, MÁV Kórházban, az I. és II. sz. Sebészeti Klinikán és a Szabolcs utcai Zsidó Kórházban. Ezekben az intézetekben az orthopaed betegek gyógykezelését sebészeti osztályokon orthopaedsebészek végezték. Vidéken nem volt orthopaediai osztály. Kb. 120—140 orthopaediai ágy állt Magyarországon orthopaed betegek rendelkezésére. 1942-ben az Orvosi Kamara hivatalos címtárában 50 orthopaedszakorvost tartottak nyilván. A felszabadulás után az orthopaedorvosok száma 20—25-re volt tehető.

I. Az orthopaediai betegek ellátásának helyzete

1945—1963. között Budapesten és vidéken több orthopaediai osztály létesült. 1951-ben a Budapesti Orvostudományi Egyetem Orthopaediai Klinikája és az ORFI orthopaedosztályai nyíltak meg. A Nyomorék Gyermekek Állami Kórházában az ágylétszám 100-ra emelkedett, de ugyanakkor sajnálatos módon megszűnt az intézet rehabilitációs jellege, mert leválasztották az intézetről az iskolai részleget, amely a Művelődésügyi Minisztérium felügyelete alá került és a tanműhelyeket, amelyek tanácsi vállalatokká lettek. Vidéken Kaposváron és Szombathelyen létesült orthopeadiai osztály, a kaposvári osztályt azonban traumatológiai osztállyá szervezték át. 1960-ban létesült Debrecenben az ország második egyetemi Orthopaediai Klinikája, 1963-ban pedig Miskolcon modernül felszerelt 70 ágyas orthopaediai osztály és mellette működő 110 ágyas rehabilitációs intézet nyílt meg. Budapesten az orthopaediai ágyak száma jelenleg kb. 470, vidéken 160. Orthopaediai osztályok mellett poliomyelitises bénultak, csontízületi tbc-sek és spasticus bénult betegek számára kb. még 600 ágy áll rendelkezésre. A poliomyelitis egyre csökkenő jelentősége miatt ezeknek az ágyaknak a létszáma is lényegesen csökken. Az orthopaed szakorvosok száma 1963-ban 124.

Arra a kérdésre, hogy a felsorolt lehetőségek kielégítik-e a szükségleteket, néhány adat adja meg a választ. A SZOT Egészségügyi Osztálya 1959. évre vonatkozólag reprezentatív statisztikák formájában feldolgozta az egyes iparágakban 100 dolgozóra eső betegállományi napok számát. Ezek szerint az építőiparban 100 dolgozóra 144 betegállományi nap esik mozgásszervi betegségek, 162 nap szív- és érrendszeri megbetegedések miatt. A mezőgazdaságban 100 dolgozóra 75 betegállományi nap jut mozgásszervi megbetegedések, 100 nap szív- és érrendszeri betegségek következtében. A bányászatban 100 dolgozóra eső betegállományi napok száma mozgásszervi betegségek miatt 315, szív- és érrendszeri betegségek miatt 113 nap. Általában a mozgásszervi megbetegedésekre a napok 8,3%-a esett. Az Egyesült Államokban Washing-

ton államban megállapították, hogy 73 000 beteg 17%-a orthopaediai jellegű panaszok miatt kereste fel az orvost. Ez a néhány adat csak azt kívánja érzékeltetni, hogy a betegség előfordulási számát tekintve a mozgásszervi betegekre jutó ágylétszám lényegesen elmarad a szükségestől. Bármilyen nagy is a fejlődés a múlthoz képest, a meglevő lehetőségek távolról sem elégítik ki a követelményeket.

A mozgásszervi betegek ellátásában zavart okoz az a szemlélet és szervezési eljárás, amely a mozgásszervi betegellátást globálisan a rheumatológia kompetenciája alá sorolja. A „Népegészségügy", az Egészségügyi Minisztérium egészségügyi politikai és egészségtudományi folyóirata 1960. 1. számában Dr. Tormási „A mozgásszervi betegek gondozása" c. cikkében azt írja: „1955-ben megkezdődött a megyék rheuma szakorvosokkal történő ellátása. Létrejött az Országos Rheuma és Fürdőügyi Intézet, mely gyógyító, tudományos kutató, szervező és módszertani (oktató) feladatok ellátása mellett egyúttal az országos mozgásszervi beteggondozás állami irányítójának szerepét tölti be. Mindezekkel csaknem egy időben megkezdődött országosan a megyei rendelőintézetek keretein belül a rheuma szakrendelések felállítása . . . " A rheumának van mozgásszervi megjelenési formája, ez a rheumatoid arthritis és vannak ízületi megbetegedések, amelyeket rokonbetegségekként a rheuma tárgykörébe sorolnak, mint polyarthritis chronica, Bechterew-megbetegedés, degeneratív arthritis stb. Mindezek lényeges, de kis részét alkotják a mozgásszervi betegségeknek, amelyek összességükben az orthopaedia tárgykörébe tartoznak. Meg kell azt is jegyezni, hogy a rheumatoid arthritis és rokonbetegségek kezelésében az orthopaediai konzervatív kezelési módszerek és sebészi eljárások nélkülözhetetlenek. „Rheumás megbetegedések egyenlő mozgásszervi betegségek" szemlélet következtében a rheumás betegellátásra hivatott intézeteket túlnyomóan nem rheumás, hanem orthopaediai jellegű és egyéb megbetegedésekkel töltik meg. Ez a betegellátás kárára van, mert egyrészt rheumás betegek egyéb osztályokra, főleg belosztályokra kerülnek, másrészt az orthopaediai betegek a rheuma osztályokon nem részesülnek megfelelő kezelésben. Fenti szerző ugyanebben a cikkében ezt írja: „A mozgásszervi beteggondozás és beteggyógyítás nagy munkájának elvégzésére azok az orvosok lesznek alkalmasak, akik valamely nagyobb klinikumból (sebészet, belgyógyászat) már szakvizsgával rendelkeznek." Sajnos a gyakorlat a cikkben foglaltaknak felel meg. A szakorvosi rendelet definíciója szerint a rheumatológia a mozgásszervi betegségek belgyógyászata, orthopaediai ismeretek a szakorvosi képesítés megszerzéséhez nem szükségesek. Azon sem lehet csodálkozni, hogy tbc-s, tumoros és más orthopaediai megbetegedésekkel helyeznek el betegeket fürdőintézetekbe.

Ami az orthopaediai szakrendeléseket illeti, ott a betegellátás, ill. az irányítás igen alacsony szinten mozog. A szakrendeléseket igen sok helyen nem orthopaed szakorvosok, vagy csak néhány hónap orthopaediai osztályon

töltött idő után „szakorvosított" személyek végzik. A legtöbb helyen azonban sebészek, rheumatologusok látják el az előírt orthopaediai rendelést. Még szerencsésnek lehet tekinteni azt a helyzetet, ahol a rendelést orthopaediai osztályon dolgozó, de nem orthopaed szakorvosok mellékállásként töltik be. A legtöbb baj abból származik, ha — mint az több helyen előfordul — olyan deformitások kezelésére (csípőficam, dongaláb) vállalkoznak, amelyek ambuláns módon nem minden esetben kezelhetők. Készültség hiánya mellett a segédszemélyzet és a felszerelés elégtelensége súlyosbítja a helyzetet és azt eredményezi, hogy az így végzett kezelések legtöbbször kudarccal végződnek. Számos — orthopaediai eljárásokkal jól gyógyítható — beteg kallódik rheumatológiai, fizikotherápiai rendeléseken és osztályokon, ugyanakkor igen sok ún. rheumatológiai eset (enyhe lumbalgiák, cervicobrachialis syndroma stb.) kerül operatív orthopaed osztályokra. Téves diagnózis, ill. irányítás következtében csontízületi tbc-s sebészeti osztályokon csonttumorokat, arthritiseket stb. operálnak.

Mindezeket egybevetve a mozgásszervi betegek orthopaediai ellátása nem tartható kielégítőnek. Vidéken az ilyen betegek az orthopaediai osztályok hiánya miatt belgyógyászati, sebészeti vagy traumatológiai osztályokra kerülnek. Ezeken az osztályokon sem a személyi, sem a tárgyi feltételei nincsenek meg az orthopaediai természetű mozgásszervi betegségek megfelelő ellátásának. Megnehezíti a vidéki betegek orthopaediai ellátását az a körülmény, hogy a vidéki rendelők, kórházi osztályok — bár módjukban lenne a betegeket Budapestre irányítani — ettől vonakodnak.

Az orthopaediai betegellátás megjavítására növelni kell az orthopaediai betegek ágylétszámát. A fejlődés a múlthoz képest igen nagy, mert Budapesten, Debrecenben, Miskolcon, Szombathelyen új orthopaediai osztályok létesültek, amelyek igen magas fokú betegellátást biztosítanak. De ugyanakkor az ország nagy területei — pl. Szeged, Pécs környéke — megfelelő osztályok hiányában nehezebb helyzetben vannak. Remény van arra, hogy a pécsi orthopaediai klinika megnyitása a dél-magyarországi orthopaediai ellátás helyzetében javulást hoz létre. De ugyanakkor Szegeden orthopaediai klinika, intézet, osztály létesítéséről még a 20 éves távlati tervben sincs szó. Nem megnyugtató ezek szerint egyelőre a két egyetemi városban az orvostanhallgatók orthopaediai oktatásának kérdése sem. Nincsenek meg a feltételek, hogy az orthopaedia tárgyát az orvostanhallgatók a szükséges mértékben elsajátíthassák.

Az orthopaediai betegellátás javításának további feltétele a magas színvonalú orthopaed szakorvosképzés megszervezése. A mai szakorvosi rendelet a képzés minimumát követeli csak meg s ezért a vizsganívó igen alacsony. Ez nem indokolt és nem felel meg azoknak a követelményeknek, amelyek világszerte az orthopaed szakképesítés eléréséhez szükségesek. Ma már eljutottunk a fejlettségnek arra a fokára, hogy az orthopaed szakképesítés elérésére nagyobb követelményeket támasszunk.

II. Az orthopaediai tudományos munka helyzete

Klinikai szakon a gyógyító és tudományos munka eredményeit a közvetlen megfigyeléseken kívül a szakma területén megjelent irodalmi munkák tükrözik leginkább, amelyeken lemérhető fejlettsége, fejlődésének iránya. Teljes egészében egy szakma irodalmát áttekinteni alig lehetséges, de elég hű képet nyerhetünk, ha átnézzük a szakma vezető folyóirataiban az utolsó évtizedben megjelent közleményeket. Az orthopaediai irodalom hármas tagozódást mutat: 1. klinikai megfigyeléseken alapuló tanulmányok; 2. az orthopaediával kapcsolatos alaptudományok: morphologia, biokémia, biofizika területén végzett kutatómunkák eredményei; 3. a mechanikus orthopaedia körébe tartozó készülékek szerkesztésére, készítésére vonatkozó munkák. Ehhez tartoznak a tartó- és mozgató szervrendszer statikájára, mechanikájára vonatkozó megfigyelések.

Ezen szempontok szerint áttekintettem az angolszász nyelvterületről a Journal of Bone and Joint Surgery, a francia Revue de Chirurgie Orthopédique és a német Zeitschrift für Orthopädie folyóiratok utolsó 8—10 évfolyamát. Az angol nyelvű irodalomban a közlemények 75%-a klinikai tanulmány, 25%-a az alaptudományok körébe tartozó közlemény volt. A francia és német folyóiratokban a klinikai tanulmányok 90%, az alaptudományokra vonatkozó közlemények 10% körül voltak. Természetesen számos orthopaediai alaptudományokkal foglalkozó közlemény jelent meg más folyóiratokban is, mint ahogy orthopaediai közlemények sem csak orthopaediai szaklapokban jelennek meg.

1. *Klinikai tanulmányok*

Az orthopaediában — mint egyéb klinikai szakok területén — a betegágynál szerzett klinikai tapasztalatok értékelésének van legnagyobb jelentősége, mert ez a gyakorlat eredményeit tartalmazza. A klinikai tanulmányok alapja a kórlefolyás és a betegség tünettanának megfigyelése, kezelések, műtéti eljárások eredményeinek értékelése, hatásmechanizmusuk megfigyelése. Az orthopaediai betegségekben nagy jelentősége van a betegség okozta statikus, funkcionális elváltozások és azok fejlődési mechanizmusa megfigyelésének. Ha tekintetbe vesszük a jelenségek sokrétűségét, az orthopaediai betegségek krónikus lefolyását, nyilvánvaló lesz, hogy klinikai tanulmányok elkészítéséhez sok évi megfigyelésre van szükség. Ezért az utolsó 10 év munkássága a háború befejezése utáni közvetlen időszak eredményeinek feldolgozását is magában foglalja. Pl. a csípőficam kezelés végleges eredményének megítéléséhez 5—15 év távlata szükséges.

A klinikai tanulmányok híven mutatják az orthopaedia hatalmas fejlődését a második világháború után, a két világháború közötti időszakhoz képest. A második világháborút megelőzően az orthopaedia főleg a statikus-funkcio-

nális deformitásokkal, csont- és ízületi tuberkulózis konzervatív kezelésével, világrahozott és szerzett deformitások konzervatív — kisebb mértékben műtéti korrekciójával, poliomyelitises bénulások sebészi kezelésével foglalkozott. A műtéti beavatkozásokat a nagyízületek betegségeiben főleg a paraarticularis műtéti megoldások keresése jellemezte. A gerincen is az extralaminaris és extracorporalis műtéteket végezték szívesebben.

A második világháború befejezését követő időszakban napjainkig az orthopaediai klinikai tevékenységet az ún. konzervatív (nem operatív) orthopaediai eljárások alkalmazása mellett a nagyízületeken és gerincen végzett intenzív sebészi beavatkozások jellemzik. A discogen ischias syndroma műtéti kezelése rutin gyakorlattá vált. A csigolyatestek betegségeiben a gócok eltávolítása éppúgy nem jelent nagyobb veszélyt, mint ízületek feltárása. A luxatio coxae congenita korai konzervatív kezelésének elterjedése lényegesen megjavította a betegség kezelésének eredményességét, de készek vagyunk intraarticularis műtét elvégzésére már 2 éves kor körül is, ha a konzervatív kezelés nem vezetett eredményre. A konzervált csont felhasználása csontplasztikai műtétekben olyan mértékben bizonyult sikeresnek, hogy egyéb támasztószövetek konzerválását és felhasználását ennek alapján dolgozták ki. A csípőízületi arthroplasztikák viharos korszakát éltük át. Vitallium interpozitum és műanyag endoprothesisek különböző fajtáival és formáival olyan számban végeztünk ízületi plasztikákat, hogy elégséges tapasztalatot szereztünk ezeknek kellően megfontolt alkalmazására. A kompresszio elvének alkalmazása lényegesen meggyorsította és biztosabbá tette az ízületek elmerevítését célzó műtéteket. Lényeges haladás történt a csípőízületi arthrosisok kezelésében. A dinamikai és mechanikai viszonyok aetiologiai szerepének tisztázása alapján kidolgozott műtéti eljárások széles skálája nagy lehetőséget biztosít a fájdalmas panaszok megszüntetésére. A háborús sérülések és a békeidő közlekedési balesetei azt mutatják, hogy a traumás sérülések 60%-a a végtagokra vonatkozik. A tartó és mozgató apparátus egységes szervkénti szemlélete alapján az orthopaedia nem mondhat le a tartó és mozgató apparátus friss sérüléseinek ellátásában való részvételről. Ezen a területen történt haladáshoz az orthopaedsebészek tevékenysége is jelentékenyen hozzájárult.

A magyar orthopaedia fejlődését az irodalom tükrében vizsgálva általánosságban azt mondhatjuk, hogy követte azt a nagy változást, amely az orthopaedia háború utáni fejlődését jellemezte. A klinikai tanulmányok jórészt azokkal a problémákkal foglalkoznak, amelyek az orthopaedia homlokterében állank. Örvendetes az a jelenség, amelyet számszerű fejlődésében az irodalom mutat. Az elmúlt 10 év alatt kb. 650 olyan közlemény jelent meg magyar szerzőktől magyar és idegen nyelven, amely a tartó és mozgató szervrendszer megbetegedéseivel foglalkozik. Ez a szám nem nagy, de bizonyára hozzájárul az egyetemes orthopaedia fejlődéséhez. Míg az elmúlt évtized első 5 évében az évenkénti közlemények száma alig haladta meg a 20-at, addig az utolsó 4

évben 1960-ig bezárólag 520 volt. Ez a fellendülés a Magyar Traumatológia, Orthopaedia és Helyreállító Sebészet c. folyóirat megjelenésének volt köszönhető. Ez egyben rámutat arra is, hogy egy szakma fejlődésének elengedhetetlen feltétele a publikációhoz szükséges saját folyóirat megjelenése. A megjelent közlemények túlnyomólag klinikai tanulmányok voltak. Ha figyelembe vesszük, hogy az orthopaediai osztályokon csak sok évi megfigyelési anyag kellő felhalmozása, regisztrálása és megfelelő dokumentálása mellett lehet következtetéseket levonni és tudjuk azt, hogy ennek a munkának a feltételei a budapesti és a debreceni Orthopaediai Klinikán, az Országos Traumatológiai Intézetben, az Állami Fodor József Tbc Gyógyintézetben vannak csak biztosítva, érthető, hogy a közlemények nagy része ezekből az intézetekből került ki. Méltányolni kell mindazoknak a munkásságát, akik nehéz körülmények ellenére klinikai tanulmányokat közöltek.

2. *Kutatómunka az orthopaediával kapcsolatos alaptudományokban*

A két világháború közötti évtizedekben az alaptudományok orthopaediai vonatkozású kutatásaiban a biológiai funkcionális szemlélet megerősítését célzó munkák álltak előtérben. Az anatómiai és morfológiai kutatások többnyire a struktúra és a funkció közötti összefüggésekkel foglalkoztak. A kutatás fő területe a csont volt. A csontfejlődés, regeneratio, törésgyógyulás már több mint 200 éve foglalkoztatta a kutatókat. Az erre vonatkozó első állatkísérleteket Duhamel végezte 1739-ben. Azóta sem szűntek meg ezek a kísérletek. Leírták különböző világrahozott deformitások pathomorphologiai képét, keresték az elváltozások okát. A második világháború után a kutatás szerteágazóbb lett. A csonttal kapcsolatosan vizsgálták a regeneratio, csontképződés mellett az organikus és anorganikus elemek szerepét. A finomabb dispersitású kontrasztanyagok lehetővé tették a csont vérellátásának vizsgálatát ép és kóros körülmények között. Az ultra- és elektronmikroszkóp betekintést engedett a csont szövet- és kristályszerkezetének finomabb részleteibe. Jelentős részét képezték a kutatásnak a transplantatio, auto-, homoio- és heterotransplantatumok eredményeinek összehasonlítása, a befogadó szervezet reakcióinak és ezzel kapcsolatos immunológiai jelenségeknek megfigyelése. Kiterjedt irodalma van a porc fejlődése, anyagcseréje és regeneratiója kérdésének, valamint a porc transplantatiójának. Nagy jelentőségű az izotópok felhasználása a csontok, egyéb támasztó szövetek, tumorok anyagcseréjének vizsgálatában. A combnyaktörés után a combfej vitalitásának izotópokkal való vizsgálata a klinikai gyakorlat részévé vált.

Az alaptudományok területén végzett tudományos munka távolról sem teljes áttekintése alapján vizsgálva meg a különben tartalmilag értékes hazai kutatómunkát, megállapíthatjuk, hogy a közlemények tematikájának skálája és száma elmaradt a külföldi irodalomhoz képest. A hazai kutatómunka főleg a csont- és porcregeneratióra és az érpótlásra vonatkozott. A közlemények leg-

nagyobb része a debreceni és a budapesti Orvosegyetemek elméleti intézeteiből és Orthopaed Klinikáiról származnak. Ebből arra következtethetünk, hogy csak itt van meg a lehetősége a klinikai és elméleti kutatómunka egybehangolásának. Az orthopaediában is felmerül — mint más sebészi szakokon — a kutatómunka és a gyógyítómunka viszonyának kérdése. A különböző alaptudományok terjedelme és minősége ma már olyan kiterjedésű, hogy alig lehet elképzelni sebészklinikust, aki saját szakmája minden vonatkozásában és — szakmájához tartozó — egy vagy több alaptudomány területén egyforma ismeretekkel rendelkeznék. Nehéz találni olyan sebészt, aki kiváló klinikai és sebészi felkészültsége mellett ugyanolyan értékű biokémikus vagy fizikus is. Pedig elmélyült és eredményes kutatómunkát az alaptudomány tárgyának és methodikáinak teljes birtoklásával lehet végezni. A sebész-klinikustól — aki vezető helyen dolgozik — megkívánjuk, hogy szakmájának magasfokú elméleti, klinikai, diagnosztikai ismeretével, sebészi képességgel és képzettséggel rendelkezzék. De ha olyan helyen működik, ahol a tudományos munka is tartozéka az intézet működésének, rendelkeznie kell ún. „tudomány iránti érdeklődéssel vagy érzékkel". Ismernie kell szakmájának problémáit és az alaptudományok területén is olyan ismeretekkel kell rendelkeznie, amely elégséges ahhoz, hogy felismerje a klinikai problémák összefüggését az alaptudományokkal. Csak ezen képességek birtokában hívhatja fel az alaptudományok kutatóinak figyelmét a problémákra, inspirálhatja őket kutatómunkára, irányíthatja, ellenőrizheti és az eredményeket klinikai szempontból értékelheti.

Külföldi és hazai példák azt mutatják, hogy ilyen irányú együttes munka akkor a legeredményesebb, ha intézeten belül van meg a mód az alaptudományokkal való szoros együttműködésre. Ez nem jelenti azt, hogy esetenként különböző intézetek közötti szoros együttműködés nem lehetne ugyanilyen eredményes. De helyes módszernek azt kell tekinteni, ha orthopaediai intézeten belül biztosítunk lehetőséget az alaptudományokban orthopaediai irányú kutatómunkához. Meg kell teremteni az orthopaediai intézeten belül annak feltételeit, hogy az alaptudományoknak az orthopaediával összefüggő kérdésében kutatómunka végzésére lehetőség legyen, amely egyben megadhatja az intézeti kutatómunka fő irányát. Lényeges követelmény, hogy az intézeten belül a tárgyi feltételek és az alaptudományág szakemberei mellett legyenek olyan klinikusok, akik az alaptudományban megfelelő ismeretekkel rendelkeznek, és ismerik a fölvetett problémával kapcsolatos methodikát is.

3. *A tartó és mozgató szervrendszer statikájára, mechanikájára vonatkozó és a mechanikus orthopaediával kapcsolatos kutatómunka*

A második világháborút követően ilyen irányú kutatások jellemző példái a csontokra, ízületekre ható erők és terhelések hatásának vizsgálata. Pl. a combfejre, nyakra ható erők és különböző combnyaktörési formák összefüg-

gése, vagy a terhelés és ízületi forma jelentősége a degeneratív arthritis fejlődésében. Vizsgálták a megterhelés hatását az intervertebralis discusok degeneratiójának fejlődésében stb. A vizsgálatokból levont következtetések jelentősnek bizonyultak a klinikai gyakorlat számára. A példának felhozott és hasonló kísérleteket csak kellően felszerelt biomechanikai laboratóriumokban lehet végezni, ahol megfelelő gépezetek vannak a kívánt effektusok létrehozására, regisztrálására és azok objektív értékelésére. A kutatóterülethez tartoznak az orthopaediában használatos segédeszközökkel, anyagokkal, műszerekkel kapcsolatos kutatások, belső prothezisek optimális anyagainak, formáinak kialakítása, új rendszerű külső prothezisek konstrukciója, elektromos árammal működtetett kézprothezisek, pneumatikus művégtagok előállítása stb. Ilyen problémákkal foglalkozó közlemények a hazai irodalomban rendkívül gyér számban jelentek meg.

Orthopaediai intézeteink részéről nem nyilvánult még meg kellő érdeklődés és ez legfőbb oka annak, hogy még igény sem merült fel biomechanikai laboratórium felállítására. Egyéb oka elmaradásunknak, hogy a magyar művégtaggyártás és orthopaediai készülékek gyártása a második világháborút követően rendkívül elmaradt a világszínvonaltól. Ennek okainak feltárása kívül esik e dolgozat keretein. Feladat lenne az elmaradás pótlása és ha bizonyos eredményt elértünk ebben, csak akkor lehet a kutatómunka megindítására gondolni. Félő azonban, hogy ez további késedelmet szenved, vagy legalábbis a fejlődés igen lassú lesz, mert az újonnan épült Gyógyászati Segédeszközök Gyárának egy részét, mely biztosíthatta volna az ilyen irányú fejlődést, egyéb üzemek elhelyezésére használták fel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orthopaedia szaktudományának helyzetét elemezve megállapítható, hogy tevékenységének centrális részét az orthopaedsebészet képezi. A tudományos közlemények többsége sebészi eljárásokkal kapcsolatos anatómiai megfigyelésekkel, műtéttechnikai módosításokkal, új műtéti eljárások kidolgozásával, a műtéti indicatiók pontosabb meghatározásával és az eredmények értékelésével foglalkozik. De az alaptudományok haladása, a csont, porc, izom, kötőszövet természetének megismerésében közelebb visz bennünket a betegségek természetének alaposabb megismeréséhez is. Így egyre több lehetőség nyílik, hogy a problémák megoldását ne csak a sebészet felől keressük, hanem az alaptudományok útján közelítsük meg.

A hazai orthopaedia a második világháborút követően jelentős haladást ért el. Az orthopaedsebészeti osztályok gyógyító tevékenysége megfelel az általános fejlettség fokának. A klinikai megfigyeléseken alapuló tudományos munka alapvető feltételei — épp úgy, mint az alaptudományoknak és az orthopaediával kapcsolatos kutatómunkának lehetőségei — főleg a budapesti és a debreceni Orthopaediai Klinikán vannak meg. Az egyéb orthopaediai osztályokon a klinikai anyag rendszeres feldolgozásának és értékelésének feltételei nagyon hiányosak. Ennek alapvető oka az osztályok hiányos személyi és anyagi ellátottsága. De hasonlóan hiányzanak a kísérletes kutatómunkához szükséges tárgyi és anyagi feltételek. Ez akadályozza a kutatómunkát akkor is, ha annak személyi feltételei megvannak.

Az a feladatunk, hogy a betegek orthopaediai osztályokon történő gyógykezelésének lehetőségét kiterjesszük Szegedre és Pécsre. Ez az orthopaed klinikák felállításával megoldható. Megfelelő körülményeket kell biztosítani a meglevő orthopaed osztályokon a tudományos munka végzésére, növelni kell a személyi ellátottságot és bővíteni és megjavítani az osztályok felszerelését. Növelnünk kell a szakorvosok számát és a szakorvosképzés nívóját.

Országos Traumatológiai Intézet

VIZSGÁLATOK A HAEMOGLOBINURIA MECHANIZMUSÁRÓL

A HAEMOGLOBIN MOLEKULÁK MEGJELENÉSE NYIROKBAN ÉS A VIZELETBEN

SZABÓ GY., az orvostud. doktora, MAGYAR ZSUZSA és KOCSÁR LÁSZLÓ

A Közlésre érkezett: 1964. IX. 17

Az érpályán belüli massiv vörösvértest szétesést rendszerint haemoglobinuria követi. A haemoglobin azonban csak akkor jelenik meg a vizeletben, ha a plasma haemoglobinszint elér egy bizonyos kritikus értéket, emberben és kutyában kb. 150 mg%-ot [1]. Kimutatták, hogy egyes plasmafehérjék megkötik az extracorpusculáris haemoglobint és a keringésben mindaddig nincs szabad haemoglobin, míg a fehérjék megkötőképessége nem telítődött [2, 3, 4]. A plasmafehérjékhez, „haptoglobin"-hoz kötött haemoglobin nem jelenik meg a vizeletben, ezért a haemoglobinuria mindaddig nem lép fel, míg a keringésben nincsen szabad haemoglobin.

A haemoglobin molekulasúlya különböző fizikokémiai módszerekkel vizsgálva 68 000 körül van [5, 6]. A plasma albumin molekulasúlya ezzel gyakorlatilag azonos. Ennek ellenére normális körülmények közt a vizeletben nem ürül albumin. Tisztázatlan tehát, hogy a haemoglobin, melynek molekulája valószínűleg hasonló méretű, miért jelent meg a vizeletben.

A plasma alkotóelemei nemcsak a glomerulus capillárisokban filtrálódnak. Gyakorlatilag a szervezet minden capillárisa többé-kevésbé átereszt fehérjét is. A keringésből kilépő fehérje molekulákat a nyirokérrendszer szállítja vissza. A nyirok vizsgálatából tehát következtetések vonhatók le a fehérje filtrátióra, illetve a permeabilitásra vonatkozólag.

Módszerek

Mindkét nembeli korcs kutyákat 0,1 g/kg chloraloseval altattunk. A nyakon feltártuk a ductus thoracicust és a truncus cervicalist és mindkét nyirokérbe polyethylen kanült kötöttünk. A has megnyitása után kathetert vezettünk mindkét ureterbe. Mint ismeretes, a nyaki nyiroktörzs főképpen izomból és a bőrből származó peripheriás nyirkot tartalmaz. A ductus thoracicus viszont csaknem az egész test nyirkát gyűjti össze, azonban mivel az egyes szövetekben a nyirokképződés sebessége igen különböző, a kiürülő nyirok főképpen a zsigerekből (máj, bél, vese) származik [7].

A haemoglobin oldatot mosott vörösvértestek lysise útján nyertünk: a homolog (néhány esetben autolog) vörösvértesteket azonos térfogatú des-

tillált vízzel oldottuk. Az így nyert oldatot fél óráig 6000-es fordulatszámmal centrifugáltuk, de további tisztítását nem kíséreltük meg. A beadott oldat 10—12 g% haemoglobint, kb. 50 maeq/l nátriumot és 3 maeq/l káliumot tartalmazott. Az oldatot glucose hozzáadásával tettük izotoniássá.

A haemoglobint gyors intravenás infusióban adtuk be 10—15 perc alatt. A bevitt adag 9 ml/kg volt a fentebb ismertetett oldatból. Ezután 5 ml/kg 10%-os alacsony molekulasúlyú (átlagos molekulasúly kb. 35 000) dextrant és 2 ml I^{131}-el jelzett serum albumint (radioactivitás 20—50 μC/ml) injiciáltunk. A nyirokalvadás gátlására az állatoknak 1000 E/kg heparint adtunk.

Mint ismeretes, nagyobb mennyiségű kolloid oldat infusiója gyorsítja a fehérjék kilépését a keringésből [8, 9]. Jelen kísérleteinkben azonban a különböző kolloidoknak a keringésből való kilépését és megjelenésüket a nyirokban ugyanazon állatokban egyidejűleg vizsgáltuk. Ezért a fenti tényező elhanyagolhatónak látszik.

Az infusio befejezésének időpontjától gyűjtöttük a d. thoracicus, tr. cervicalis nyirkot és a vizeletet. Minden nyirok- és vizeletgyűjtési periódus végén vérmintát vettünk az art. femoralisból. A nyirok, vérplasma és a vizelet haemoglobintartalmát két módszer szerint is meghatároztuk: photometriásan Sheard-Sandford szerint, valamint a haemoglobin-vas o-phenanthrolin segítségével történő meghatározásával. A trichlorecetsavas szűrletekben mért szabad plasma és nyirok vasat az értékekből levontuk. A két módszer szerint meghatározott haemoglobin concentratiók egymás között jól egyeztek.

A későbbiek folyamán ismertetett okokból a szabad és a haptoglobinhoz kötött haemoglobint a vérplasmában és a nyirokban külön-külön nem határoztuk meg.

A dextran concentratiót a glucose élesztővel történő adsorptiója után az anthron módszerrel határoztuk meg. A fehérjéhez kötött radioactivitást üreges kristályban scintillátiós detector segítségével mértük. A vérplazma és a nyirok trichlorecetsavas szűrleteinek radioactivitását (fehérjéhez nem kötött I^{131}), az eredményekből levontuk. A plasma és a nyirok össz-fehérjetartalmát mikro-Kjeldahl destillálással határoztuk meg. A haemoglobin-fehérje értékeket az eredményekből levontuk.

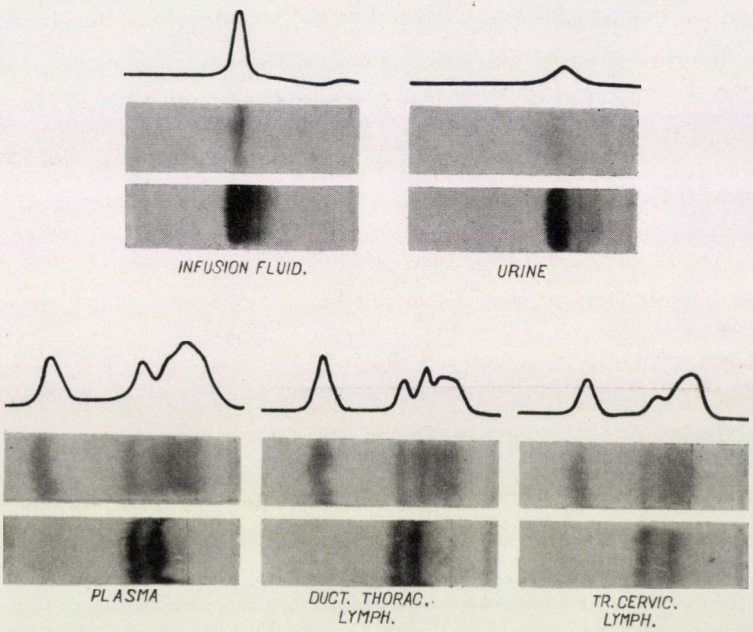
Az albumin concentratiót papírelectrophoresises analysis alapján számítottuk ki. A haemoglobin fractiókat ugyancsak electrophoresis (pH 8,6-os μ 0,05 veronál-acetat pufferban) és a papírcsíkokon végzett peroxydase reactio segítségével mutattuk ki. A vérplasma és a vizelet endogen creatinin concentratióját az alcalicus picrat reactióval határoztuk meg.

Eredmények

A beadott kutya-haemoglobin homogénnek bizonyult: a papírelectrophoresis vizsgálat csak egy haemoglobin fractio jelenlétét mutatta. A vérplasmában és a nyirokban viszont két haemoglobin fractio volt megkülönböztet-

hető. Az egyik komponens az α_2 globulin fractiónak felelt meg, míg a másik electrophoreticus mobilitása a β-globulinéval volt azonos. A vizeletben csak egy haemoglobin fractio volt jelen és ennek vándorlási sebessége azonos volt a beadott oldatban kimutatott haemoglobinnal (1. sz. ábra).

A haemoglobin infusio után közvetlenül, a 10 vizsgált állatban a vérplasma haemoglobin concentratiója átlag 615 $\pm$ 98 mg% volt és 5 óra alatt, 305 $\pm$ 40 mg%-ra csökkent. Hasonlóan csökkent a beadás után a fehérjéhez



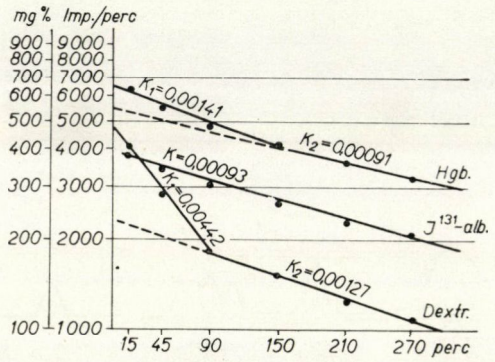
1. ábra. A haemoglobin papíreletrophoresis vizsgálata biológiai folyadékokban egyszeri intravenás injectiók után. Felső csíkok: fehérjefestés azocarminnal. Alsó csíkok: a haemoglobin festése peroxydase reactióval

kötött radioactivitás is. Az I^{131}-gyel jelzett albuminnak a plasmából való eltűnését mérő exponentialis állandó (k) jól megegyezett irodalmi adatokkal [10]; az első 5 órában átlag 0,00093 volt. Az értéke a valóságban valószínűleg valamivel magasabb lehetett, mert kiszámításakor azt feltételeztük, hogy a plasmatérfogat a megfigyelés alatt nem változik. A keringő plasma volument azonban a kísérlet elején adott kolloid infusio nyilvánvalóan megnövelte, a kísérlet folyamán viszont a plasma térfogat csökkent. Tekintettel arra, hogy a jelen vizsgálatok összehasonlítható jellegűek, ez a tény a következtetéseink helyességét nem befolyásolhatja.

A dextrannak a keringésből való eltűnésében világosan két fázist lehetett megkülönböztetni. Az első fázisra számított k 0,00442 $\pm$ 0,0016 volt, a második fázisban pedig 0,00127 $\pm$ 0,00036. A dextran eltűnési görbéje kifejezetten

meredekebb volt, mint a haemoglobiné. Egyébként a haemoglobin görbe is két fázisos és egy gyorsabb kezdeti és egy lassúbb későbbi fázis különböztethető meg (2. sz. ábra).

A haemoglobin már néhány perccel a beadás után megjelent a d. thoracicus nyirokban, 60—120 perc múlva elérte a maximalis concentratióját, ezután a plasmaszinttel párhuzamosan ismét csökkent (3. sz. ábra). A nyirok relatív haemoglobintartalma, azaz a nyirok-hgb/plasma-hgb concentratio hányados azonban csaknem a kísérlet végéig emelkedik, jelezve, hogy a vérplasma és a nyirok hgb-tartalma közt az egyensúly csak a beadás után harmadik-negyedik órában jön létre. A cervicalis nyirokban a haemoglobin valamivel később jelent meg (4. sz. ábra). A legmagasabb cervicalis L/P hgb concentratio hányadost a kísérlet végén észleltük, amiből arra lehet következtetni, hogy a vérplasma és a nyirok-haemoglobin concentratio közt egyensúlyi állapot a megfigyelés ideje alatt nem jött létre (6. és 7. sz. ábra).

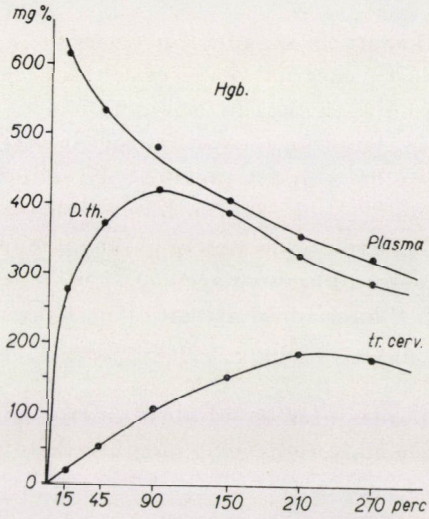


2. ábra. A beadott haemoglobin, ^{131}-albumin és dextran eltűnése a keringésből

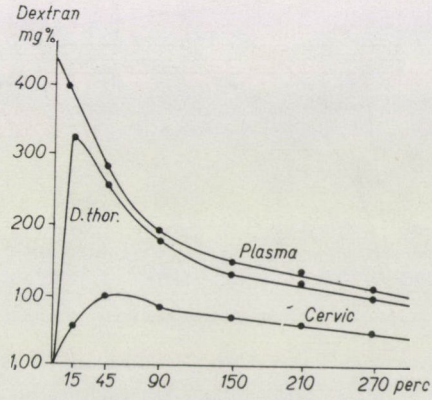
A ductus thoracicusból kifolyó nyirokban a dextran az intravenás beadás után csaknem azonnal kimutatható volt és már az első 30 percben elérte a maximális concentratiót. Ez azonban a plasma dextrantartalmának csak 79%-a volt. A maximalis L/P értéket csökkenő abszolút concentratiók mellett 60—120 perc múlva észleltük (4., 6. sz. ábrák).

A tr. cervicalis nyirokban a dextran concentratio valamivel lassabban emelkedett, a legmagasabb értéket 30—60 perc közt érte el, az L/P hányados azonban ugyanakkor még alacsony volt és a legmagasabb szintet a megfigyelés végén észleltük (4. és 7. sz. ábra).

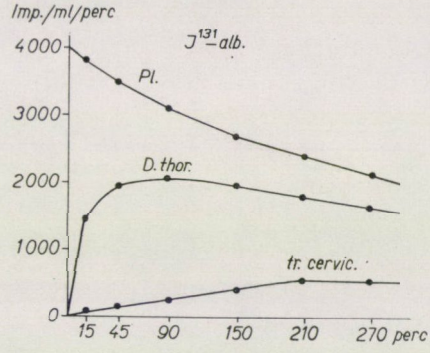
A ductus thoracicus nyirokban a I^{131}-albumin a maximalis L/P értéket, vagyis a legnagyobb relatív concentratiót 2—4 óra közt érte el. A legmagasabb abszolút concentratio azonban már korábban, a beadás utáni második-



3. ábra. A haemoglobin plasma és nyirok concentratiójának változása egyszeri intravenás injectio után



4. ábra. A dextran plasma és nyirok concentratiójának változása egyszeri intravénás injectio után

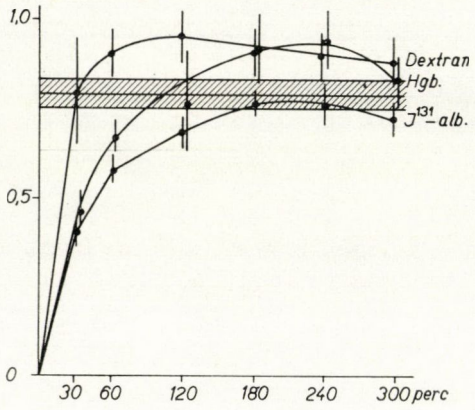


5. ábra. A ^{131}-albumin plasma és nyirok concentratiójának változása egyszeri intravenás injectio után

harmadik órában mutatkozott (5. sz. ábra). A cervicalis nyirokban a maximális concentratiós hányadost a kísérlet végén észleltük (7. sz. ábra).

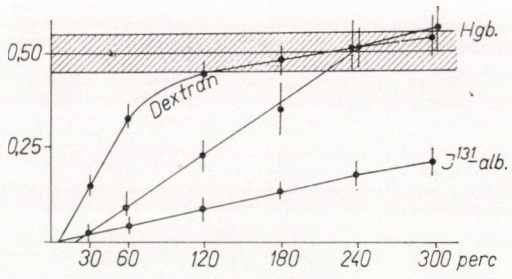
Az állatok vérplasmájának össz-fehérjetartalma 5,81±0,47 g% volt, az albumin concentratio 2,79 ± 0,18 g%. A d. thoracicus nyirok/plasma albumin hányados (L/P) 0,79 ± 0,04 volt. A beadott I^{131}-albumin maximális L/P hányadosa 0,76 ± 0,09 volt, ennek alapján feltételezhető, hogy a jelzett albumin aequilibrátiója a megfigyelési idő végéig csaknem befejeződött, a tr. cervicalis nyirokban a homolog albumin 0,51 ± 0,21-es és a beadott radioactiv fehérje 0,21 ± 0,03-as L/P hányadosa azt mutatja, hogy a peripherián, a bőrben és az izomszövetben a jelzett albumin még messze nem érte el az egyensúlyi állapotot.

A haemoglobin a beadás után rövid idővel már megfestette a vizeletet és a haemoglobinuria egészen a kísérlet végéig megfigyelhető volt. Az „összhaemo-



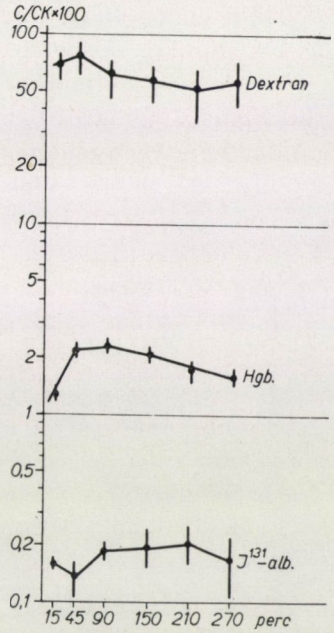
6. ábra. Nyirok/plasma concentratio hányadosok a ductus thoracicus nyirokban egyszeri intravenás injectiók után

Az egyenes vonal és az árnyékolt területek az állatok saját serum albuminjának L/P hányadosát és annak standard deviátióját mutatják



7. ábra. L/P. concentratio hányadosok a cervicalis nyirokban

globin" clearance/endogen creatinin clearance hányados, valamennyi kísérlet és vizsgálati periódus átlagában 0,02. Mivel a haemoglobin L/P hányadosok számításánál az összes plasma-haemoglobin concentratiót vettük figyelembe, ugyanezen érték alapján számítottuk a renalis clearanceket is, vagyis nem vontuk le a plasma concentratio értékéből a haptoglobinhoz kötött haemoglobint. A vizeletben mint már említettük csak a szabad haemoglobin jelenik



8. ábra. A dextran, a haemoglobin, valamint a ^{131}-albumin clearancek és az endogen creatinin clearance hányadosa a kolloidok egyszeri intravenás injectiója után

meg. Ennek megfelelően a hgb-creatinin clearance hányadosaink valószínűleg legalább 30—50%-kal alacsonyabbak a tényleges értékeknél. Az egyöntetűség kedvéért azonban mégis „az összhaemoglobin clearance" számítása mellett döntöttünk. A dextran-creatinin clearance hányados 0,60 volt — vagyis a dextran clearance elérte glomerulus filtrátio 60%-át (8. sz. ábra).

Egy kevés fehérjéhez kötött radioactivitás kimutatható volt a vizeletben is. A I^{131}-albumin/creatinin clearance hányados átlag 0,00176 volt. Ebből az következne, hogy a vizelet átlagos albumin concentratiója a vérplasmáénak közel 25%-a. Papírelectrophoresis vizsgálattal azonban a vizeletben a haemoglobinon kívül egyéb fehérje nem volt kimutatható. A vizeletben talált fehérjéhez kötött radioactivitás tehát talán technikai hiba és esetleg a fehérjemente-

sítés közben létrejövő activitás vesztességgel magyarázható. Nem zárható ki azonban az sem, hogy a beadott humán serum-albumin egy kis része valóban filtrálódik a kutya glomerulusaiban és megjelenik a vizeletben is.

Megbeszélés

Munkánk elején felvetettük azt a kérdést, hogy az a különbség, mely a plasma albumin és a haemoglobin glomerularis filtratiójában megfigyelhető, felfedezhető-e a szervezet egyéb capilláris területein is? Ezt az alapvető kérdést nem befolyásolja az a tény, hogy a normális körülmények közt a minimális albuminmennyiség filtrálódik a glomerusokban, de a tubulus sejtek működése következtében, mindaddig amíg a fehérje filtratio a glomerus membran sérülése következtében nem nő meg, a vizelet fehérjementes marad. Bonyolítja azonban a viszonyokat az, hogy a vörösvértestek szétesése után, a haemoglobinuria megjelenésekor két különböző molekulasúlyú haemoglobin fractio van jelen a keringésben. A nagyobb molekulájú haptoglobin-haemoglobin complex nem filtrálódik a glomerulusokban és így nem jelenik meg a vizeletben. A szabad és a haptoglobinhoz kötött haemoglobin aránylag egyszerű módszerrel szétválasztható [11], ezért azt reméltük, hogy a vérplasma és a nyirok electrophoresis vizsgálatával felvilágosítást nyertünk az egyes capilláris területeken történő haemoglobin filtratióról. Csakhamar kiderült, hogy mikor a vérplasmában extracorpuculáris haemoglobin van, a nyirokban is mindig megtalálható mind a szabad, mind a haptoglobinhoz kötött haemoglobin.

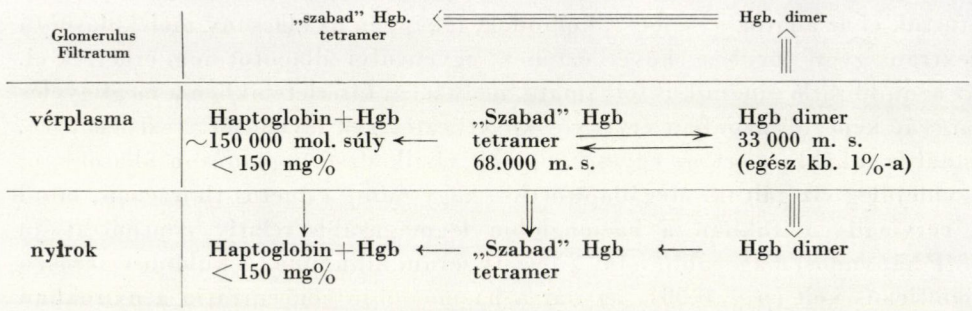
A plasmafehérjék in vitro is megkötik a haemoglobint [12, 13] és a nyirokban legalább annyi fehérje fractio van, mint a vérplasmában [7, 14]. Ennek megfelelően a keringésből kilépő szabad haemoglobint a nyirokban, illetve az extracelluláris folyadékban levő haptoglobin azonnal megköti. Ez a folyamat mindaddig tart, míg az extravasculárisban levő haptoglobin megkötő képessége ki nem merül. E jelenség következtében a két haemoglobin fractio filtratiója nem vizsgálható külön-külön. Ha tehát az előbbiekben felvetett kérdés egyáltalán megválaszolható, ez csakis az összes extracorpuscularis haemoglobin plasma és nyirok concentratiójának vizsgálatával történhetik, függetlenül attól, hogy a nyirok haemoglobin concentratio egy bonyolult folyamat függvénye. E folyamatot befolyásolja az extracelluláris folyadékban és a nyirokban levő haptoglobin mennyisége, a concentratio gradiensek dynamikus változásai, a szabad és a kötött haemoglobin diffusiós állandói és ezenkívül egyéb nehezen ellenőrizhető tényezők. Ha azonban az „összhaemoglobin", beleértve a haptoglobinhoz kötött haemoglobint is, gyorsabban lép ki a keringésből és jelenik meg a nyirokban, mint a plasma albumin, úgy feltételezhető, hogy a haemoglobinuria sem egy sajátos renalis mechanismus következménye, hanem

az oka a haemoglobin molekula valamely tulajdonságában, éspedig valószínűleg a kisebb molekula méretekben keresendő.

A haemoglobin kilépését a keringésből és megjelenését a nyirokban összehasonlítottuk a jelzett human albumin és a kis molekulasúlyú dextran viselkedésével. E vizsgálatokat nem tudtuk egyensúlyi állapotban végezni. Mivel egyidejűleg a kolloidok glomerulási filtratióját is vizsgálni kívántuk, nem távolítottuk el az állatok veséjét. A kolloidok, főképpen az alacsony molekulasúlyú dextran gyors ürülése következtében egyensúlyi állapotot nem érhettek el. Az aequilibratio dinamikus folyamata, mely jelen kísérleteinkben a megfigyelés tárgyát képezte, azonban érvényes következtetések levonását teszi lehetővé, annál is inkább, mert az egyes kolloidok viselkedését ugyanazon állatokban, egyidejűleg vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy mind a ductus thoracicus, mind a cervicalis nyirokban a haemoglobin legmagasabb relatív concentratiója (L/P hányados) magasabb, mint a jelzett serum albuminé. A különbség erősen significans volt ($p < 0{,}001$), és bár a haemoglobin concentratio a nyirokban lassan emelkedett, a maximalis L/P hányadosa gyakorlatilag azonos volt a dextran L/P hányadosával. E megfigyelések alapján megállapítható, hogy nemcsak a glomerulus capillárisok, de a peripheriás és a viscerális capillárisok is könnyebben áteresztik a haemoglobint, mint a plasma albumint. Ez annál meglepőbb, mert az extracorpusculáris haemoglobin jelentős része a plasma haptoglobinnal complexet képezett és így molekulasúlya jóval nagyobb, mint az albuminé.

A haemoglobin molekulát négy aminosav lánc alkotja. Bizonyos körülmények közt a molekula két, sőt egy aminosav láncot tartalmazó egységekre dissociálhat [16]. A jelenlevő egységek típusa a vegyhatástól függ: pH 6,0 és 10,5 közt a tetramer forma dominál, pH 6,0 alatt megnő a dimer aránya és 4,7 alatt ez a típus dominál; pH 11,0-nél is főképpen a dimer alak található, 11,5-nél pedig már monomer láncok vannak jelen. A pH 4,7 vegyhatásnál végzett diffusiós vizsgálatok alapján a haemoglobin molekulasúlya 33 000 [18]. Ugyanezen szerzők kimutatták azonban, hogy a haemoglobin diffusibilitása celophanmembránon keresztül neutrális vegyhatásnál is magasabb mint az albuminé, és inkább egy kisebb molekulánál várható értéket mutat. Olyan celophanmembrán, mely átbocsájtotta az ovalbumint (molekulasúly 44 000), de megakadályozta a serum albumin diffusióját, átjárhatónak bizonyult semleges vegyhatásnál is a haemoglobin számára. Semleges vegyhatáson pedig, mint már említettük a haemoglobin tetramer formája a stabil és ultracentrifugás vizsgálatokkal kizárólag 68 000-es molekulasúlyú részecskéket találtak, vagy legalábbis ez a részecskenagyság predominált. Ha azonban feltételezzük, hogy kis mennyiségű dimer is van jelen, de a dissociatio és reassociatio sebessége, összehasonlítva a haemoglobin-diffusio, illetve filtrátio sebességével aránylag gyors, úgy ennek eredményeként a haemoglobin filtrálható lehet olyan hártyákon is, melyek az albumint nem bocsájtják át (pl. glomerulus capillárisо-

kon), vagy könnyebben diffundálhat, mint az albumin olyan membranokon, melyek gátolják a kolloid molekulák kilépését (pl. peripheriás és viscerális capillárisok). Ezek alapján az extracorpusculláris haemoglobin sorsa a keringésben az alábbiakban ábrázolható:



A szabad haemoglobin, ha concentratiója meghaladja a haptoglobin megkötőképességét, ugyanolyan törvényszerűségek alapján hagyja el a keringést, mint amilyenek érvényesek az inert celophan és collodium membranokon. Saját eredményeink összeegyeztethetők azzal a feltételezéssel, hogy a capilláris membranon főképpen dimer láncok lépnek ki, de hozzá kell tennünk azt is, hogy a visceralis capillárisokon nyilvánvalóan tetramer molekulák, sőt a haptoglobin-haemoglobin complex is kiléphet. Mivel a dimer molekulák physiologiás vegyhatáson és ionerősségnél nem stabilok, ezek a biológiai hártyákon való átlépés után újra egyesülnek. A nyirokban a szabad haemoglobin részben az ott jelenlevő haptoglobinnal komplexet képez. A vizeletben viszont, mivel a haptoglobin, melynek a molekulasúlya nagyobb mint a haemoglobiné, sőt mint a serum albuminé, nem filtrálódik, csak „szabad" haemoglobin található.

ÖSSZEFOGLALÁS

Annak tisztázására, hogy miért üríti a vese a haemoglobint, melynek molekulasúlya azonos a serum albuminéval, kutyában összehasonlítottuk a beadott homológ haemoglobin, a I^{131}-el jelzett humán serum albumin és a kis molekulasúlyú dextran kilépését a keringésből és megjelenését a ductus thoracicus és truncus cervicalis nyirokban, valamint a vizeletben. Mivel a vérplasmában az extracorpusculláris haemoglobin a haptoglobinhoz kötődik a „szabad" haemoglobin helyett az „összes extracorpusculláris" haemoglobint vizsgáltuk.

A nyirokban a haemoglobin és a dextran (molekulasúly kb. 35 000) relatív concentratióit (L/P hányados) azonosaknak találtuk és mindkettő significansan magasabb volt, mint a jelzett album L/P hányadosa. A haemoglobin vérplasma és nyirok közötti aequilibratiója azonban valamivel lassúbb, mint a dextrané és a vese is a dextrant lényegesen gyorsabban üríti.

Az eredményekből arra következtettünk, hogy a haemoglobin gyorsabban lép át a biológiai hártyákon; mind a peripheriás mind a viscerális capillárisok csaknem ugyanolyan mértékben permeabilisak a haemoglobin, mint a kis molekulasúlyú dextran számára. Feltételezzük, hogy ezt a tetramer haemoglobin molekulák dissociatiója és a membran külső felszínén történő gyors újraegyesülése magyarázza. Ugyanez a jelenség magyarázhatja a haemoglobin molekulák filtrálhatóságát a glomerulusokban és megjelenésüket a vizeletben.

IRODALOM

1. *H. W. Smith:* The kidney, Oxford University Press. New York, 1951.
2. *Polanowsky, M.* and *Jayle, M.:* Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxiasique del' hémoglobine. C. R. soc. Biol (Paris) **129,** 454 (1938).
3. *Jayle, M. Boussier, F., G.* and *Badin, J.:* Electrohorese de l' haptoglobine et de son complex hémoglobinique. Bull. Soc. Chim. biol **34,** 1063 (1952).
4. *Lathem, W.:* The renal excertion of haemoglobin: regulatory mechanism and the differential excertion of frec and proteinbound haemoglobin. J. clin. Invest. **38,** 652 (1959).
5. *Svedberg, T.* and *Pedersen, K. O.:* The ultracentrifuge. Oxford Univ. Press, London, New York, 1940.
6. *Wyman, J. Jr.:* Heme proteins, in: Advances of protein chemistry, **4,** 410, Academy Press, New York, 1948.
7. *Rusznyák, I., Földi, M.* and *Szabó, G.:* Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press. Oxford, London, New York, Paris, 1960.
8. *Wasserman, K.* and *Mayerson, H. S.:* Mechanism of plasma protein changes following saline infusion. Amer. J. Physiol. **170,** 1 (1952).
9. *Wasserman, K.* and *Mayerson, H. S.:* Plasma, lymph and urine studies after dextrane infusion. Amer. J. Physiol. **171,** 218 (1952).
10. *Wasserman, K.* and *Mayerson, H. S.:* Exchange between plasma and lymph. Amer. J. Physiol. **165,** 15 (1951).
11. *Lathem, W.* and *Worley, W. E.:* The distribution of extracorpuscular haemoglobin in circulating plasma. J. clin. Invest **38,** 475, (1959).
12. *Jayle, M. F.* and *Conas, G.:* Propriétés et constitution chimique de l'haptoglobine sérique. Bull. Soc. Chim. biol. **34,** 65 (1952).
13. *van Royen, A. H. H.:* Het haptoglobine een bijdrage tot de keenis der globuline. Delft, Holland, Drukkerij Waltman, 1950.
14. *Szabó G., Gergely, J.* and *Magyar, S.:* Immunoelectrophoretic analysis of lymph. Experientia (Basel) **19,** 98 (1963).
15. *Mayerson, H. S., Wolfram, G. G. Shirley, H. H. Mayerson, Jr. K.:* Regional differences in capillary permeability. Amer. J. Physiol. **198,** 155 (1960).
16. *Grotte, G. O.:* Passage of dextrane molecules across the blood lymph barrier. Acta. chir. scand. Suppl. 211, 1956.
17. *Guidotti, G., Konigsberg, W.* and *Craig, L. C.:* On the dissociatilon of normal adult human haemoglobin. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **50,** 114 (1963).
18. *Lowenstein, J. D., Faulstick, A. Yiengest, M. J.* and *Shock, N. W.:* The glomerular clearance and renal transport of haemoglobin in adult males. J. clin. Invest. **40,** 1172 (1961).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerhatástani Intézete

ÚJABB EREDMÉNYEK A CAPILLÁRIS RESISTENTIÁT BEFOLYÁSOLÓ PHARMAKONOK KUTATÁSÁBAN

GÁBOR MIKLÓS, a biol. tud. kandidátusa

Közlésre érkezett: 1964. X. 15

A capillaris resistentia pharmakologiai befolyásolásáról 1960-ban számoltunk be [6]. A hajszálerek fragilitására ható pharmakonok kutatása az azóta eltelt években is változatlanul az érdeklődés előterében állt. E vizsgálatok még színesebbé váltak néhány synthetikus vegyület kipróbálásával.

Jelen munkám célja a capillaris resistentiát befolyásoló pharmakonok kutatása terén elért legújabb eredmények összefoglalása.

Eredmények

A vizsgálatokat a következő csoportosításban ismertetem:

a) α-pyron-származékok;
b) benzofuran-származékok;
c) benzoylcarbinol-származékok;
d) pantothensav.

a) *α-pyron-származékok*

Javillier és *Lavollay* [10] 1946-ban, *Cavallini* és *Mazucchi* [2] 1948-ban számoltak be arról, hogy a 4-methyl-6,7-dihydroxycumarin és disulfur estere „P-vitamin" tulajdonságokkal rendelkezik. *Massarani* [11] szerint e cumarin vegyületnek β-diethyl-aminoaether-származéka hatékonyabb, mint a homológ derivátum, a szabad hydroxyl-csoportokkal.

Riva, *Mantegazza* és *Massarani* [12] 1962-ben megjelent munkája ismét az α-pyron-származékokra irányította a figyelmet. Kísérleteikben a 4-methyl-7-hydroxy-cumarin, 4-methyl-5,7-dihydroxy-cumarin és a 4-methyl-7,8-dihydroxy-cumarin néhány bázikus aether-derivátumának hatását vizsgálták scorbutogén diétán tartott tengerimalacokon. Megfigyeléseik szerint a kísérleti állatok alacsony capillaris resistentiája leghatásosabban a 4-methyl-5,7-bis (N-morpholino-β-aethoxy)-cumarinnal emelhető meg. Külön említést kell tenni arról is, hogy e cumarin-származék mind oralis (125—251 mg/kg), mind pedig

s. c. adagolásban (15,5—31 mg/kg) egyaránt hatékonynak bizonyult. Ugyanakkor figyelmet érdemel az a tény is, hogy a standardként használt rutin csupán s. c. alkalmazás esetén (dózis 45,7 mg/kg) mutatkozott hatásosnak.

Riva és munkatársainak ezen vizsgálatai újabb lépést jelentenek a szájon keresztül is alkalmazható capilláris resistentiát emelő pharmakonok kutatásában.

b) *Benzofuran-származékok*

Deltour, *Binon* és *Charlier* [4] a *Charlier*, *Hosslet*, *Colot* [3] által alkalmazott diétán tartott patkányok csökkent capilláris ellenállását, 40 különböző benzofuran-származékkal igyekeztek befolyásolni. Abból az elgondolásból indultak ki, hogy a flavonok és a benzoylbenzofuranok között isomeria áll fenn. Vizsgálataikat halogenezett, ill. nem halogenezett 2-alkyl-3-benzoyl-benzofuran, 2-, ill. 3-hydroxyphenyl-benzofuran és benzofuryl-chalconok különböző származékaival végezték. Kísérleteikben leghatásosabbnak a 100 mg/kg dózisban alkalmazott 2-aethyl-3-(4′-hydroxy-benzoyl)-benzofuran bizonyult, mely alacsony toxicitásával is kitűnt. [Ez utóbbi „Fragivix" (Labaz) néven forgalomba is került.]

c) *Benzoylcarbinol-származékok*

Különleges figyelmet érdemelnek a benzoylcarbinol-származékok is. Gyulladásgátló hatásukat tengerimalacokon *Tommasini* és *munkatársai* [13] mutatták ki. A synovialis membran permeabilitását csökkentik [9].

Logemann és munkatársai [9] a cantharidin hólyagpróba segítségével vizsgálták a capilláris permeabilitást. A proteinpassage benzoylcarbinol-acetatos kezelés hatására egyértelműen csökken.

Fumarola [5] vizsgálatai szerint nyulakon a benzoylcarbinol mono-succinát az antimitoticumok és anticoagulansok capilláris resistentia csökkentő hatását messzemenőleg felfüggeszti.

Logemann és munkatársai [9] kísérletet végeztek patkányokon a partialis omentektomia által előidézett capilláris resistentia csökkenés befolyásolására. Ez a csökkenés mélypontját a 7. napon éri el. A capilláris krízis elmaradt, ha műtét előtt 1 és a műtét után 8 napon át a kísérleti állatok napi 25 mg/kg benzoylcarbinol-monoborostyánkősav-ester-Na sóját kapták i. m.

A *Tomassini* és munkatársai [13] által módosított „petechia teszt"-ben — a minimális capilláris resistentia időpontjában — alkalmazott benzoylcarbinol-morpholinacetat magas aktivitást, a trimethylacetat-származék pedig elhúzódó hatást mutat *(Logemann* és munkatársai [9]).

Mellékveseirtott patkányokban ezek a szerek a fenti adagban nem hatásosak. Ugyanúgy hatástalanok a benzoylcarbinol és származékai scorbutos tengerimalacok csökkent capilláris resistentiájának megemelésében *(Logemann* és munkatársai [9]).

d) *Pantothensav*

A pantothensav capilláris védő és gyulladásgátló hatása *Battaglioli* és *Cogni* [1] munkájából 1952 óta ismeretes. A hatásmechanizmust illetően lehetségesnek tartják, hogy a pantothensav direkt hatást gyakorol a mellékvesékre, s ennek következtében a glykocorticoidok nagyobb mennyiségben termelődnek és kerülnek a keringésbe. Később *Guzzon* [8] a Selye-féle tojásfehérje oedema és a Sabbatini—Spagnol trypankék festékes módszerrel a pantothensav permeabilitáscsökkentő hatását patkányokon mutatta ki. A pantothensav capillaris resistentiát befolyásoló hatásáról *Gábor*, *Szórády* és *Madácsy* [7] számoltak be. Patkányokon végzett kísérleteik szerint az 5 mg/kg dózisban i. p. alkalmazott pantothensav a kísérleti állatok túlnyomó részében jelentős mértékben megemeli a capilláris resistentiát a befecskendezéstől számított 3, ill. 6 óra múlva. A hatás a patkányok többségében még 48 óra múlva is kimutatható.

Betegeken folytatott vizsgálataink szerint a perorálisan adagolt kalcium pantothenat a capilláris ellenállás tartós emelését eredményezi.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi években vizsgált nagyszámú capilláris resistentiát befolyásoló pharmakon közül néhány anyag hatásosságával különösen kitűnt. Így az α-pyron-származékok közül a szájon át is hatékony 4-methyl-5,7-bis-(N-morpholino-β-aethoxy)-cumarin, a benzofuran-származékok közül a kis toxicitású 2-aethyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)-benzofuran, a benzoylcarbinol-származékok közül a benzoylcarbinol-monoborostyánkősav-ester natrium sója, valamint a pantothensav is.

IRODALOM

1. *Battaglioli, E., Cogni, G.:* Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. **28,** 398 (1952).
2. *Cavallini, G., Mazucchi, F.:* Farmaco, **3,** 297 (1948).
3. *Charlier, R., Hosslet, A., Colot, M.:* Arch. Internat. Physiol. **71,** 1 (1963).
4. *Deltour, G., Binon, F., Charlier, R.:* Arch. Int. Pharmacodyn. **145,** 356 (1963).
5. *Fumarola, D.:* Gazz. int. med. Chirurg. **64,** 1528 (1958).
6. *Gábor, M.:* Die pharmakologische Beeinflussung der Kapillarresistenz und ihrer Regulationsmechanismen. Akadémiai Kiadó, Budapest 1960.
7. *Gábor, M., Szórády, I., Madácsy, L.:* Naturwissenschaften, **51,** 362 (1964).
8. *Guzzon, V.:* Atti Soc. Lomb. Sci. Med. Biol. **13,** 60 (1958).
9. *Logemann, W., Giraldi, G. P., Cavagna, G.:* Arzneim.—Forsch. **13,** 1070 (1963).
10. *Javillier, M., Lavollay, J.:* Helv. Chim. Acta **29,** 1283 (1946).
11. *Massarani, E.:* Farmaco **12,** 691 (1957).
12. *Riva, M., Mantegazza, P., Massarani, E.:* Arzneim.—Forsch. **12,** 921 (1962).
13. *Tomassini, R., Parenti, M. A., Longoni, A. M., Berti, F.:* Farmaco **18,** 245 (1963).

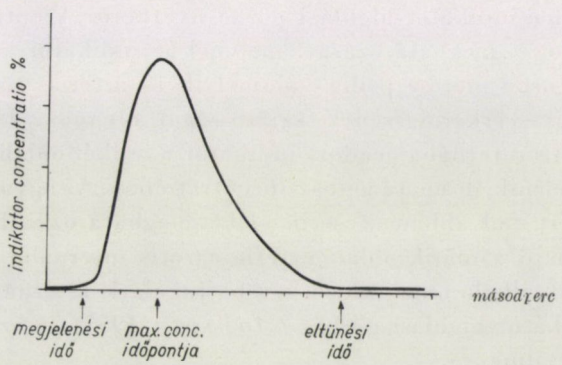
Pécsi Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikája

MÓDSZER AZ AGY VÉRKERINGÉSÉNEK VIZSGÁLATÁRA RADIOAKTÍV IZOTÓPPAL

GALLYAS FERENC és SZÁNTÓ JÓZSEF

Közlésre érkezett: 1964. X. 20

Nylin és mtsai (*1960*) az arteria carotis int.-ba juttatott P^{32} izotóppal jelzett vörösvértestek hígulási görbéinek meghatározásán alapuló agyi keringés-vizsgálati módszert dolgoztak ki. Az eljárás előnye az egyéb módszerekkel* szemben, hogy segítségével az agyon átáramló vérmennyiség, a keringési idő,



1. ábra. Indikátor-hígulási görbe

az agy vértartalma és az egész testben keringő vérmennyiség egyidejűleg meghatározható, ezen felül következtetni lehet az agy két féltekéjének vérkeringése közti esetleges különbségre.

Az eljárást, alapelvét nem változtatva, methodikailag módosítottuk.

Alapelv: A módszer az indikátor (nyomjelző)-híguláson alapuló keringésvizsgáló eljárások változata. Ezek menete a következő: a vizsgált érterülethez vezető érbe pillanatszerűen indikátort fecskendezünk, majd az elvezető érben meghatározzuk az átáramló vérrel keveredett indikátor concentratiójának változását az idő függvényében. Az eredmény grafikus ábrázolása az indikátor-hígulási görbe (1. ábra), amelyről leolvashatók: a megjelenési vagy minimális

* Az agyi vérkeringés számos vizsgáló eljárását *Kety* (1960), valamint *Lassen* és *Ingvar* (1963) foglalták össze.

keringési idő, a maximális concentratio időpontja és az eltűnési vagy maximális keringési idő. Kiszámítható az átáramló vérmennyiség, az átlagos keringési idő, a vizsgált érterület vértartalma és a keringő vérmennyiség (lásd *Hegglin* és mtsai *1962*):

$$Q = \frac{I}{\int_0^\infty c \cdot dt}; \qquad T = \frac{\int_0^\infty c \cdot t \cdot dt}{\int_0^\infty c \cdot dt}; \qquad v = Q \cdot T; \qquad V = \frac{I}{c_\infty},$$

ahol Q az átáramló vérmennyiség, I a beadott indikátor mennyisége, c az indikátor pillanatnyi concentratiója az elvezető érben, c_∞ az indikátor concentratiója a keringő vérrel való egyenletes keveredés után, $\int_0^\infty c \cdot dt$ az indikátor-hígulási görbe alatti terület, t az idő, T az átlagos keringési idő (az indikátor-hígulási görbe alatti terület súlypontjának abscissája), v az érterület vértartalma, V a keringő vérmennyiség.

A képletek akkor érvényesek, ha a beadott indikátor egész mennyisége egyetlen úton távozik az érterületről, vagy, ha több elvezető ér van, mindegyik véréből azonos indikátor-hígulási görbe nyerhető. Az utóbbi teszi lehetővé a szívperctérfogat meghatározását, melynél az indikátor beadása intravénásan, a hígulási görbe mérése pedig valamelyik fő arteriás törzs véréből történik.

Az agy vérkeringésének sajátosságai olyanok, hogy az egyik oldali arteria carotis internába beadott indikátor mindkét oldali vena jugularis internában megjelenik, de nem azonos concentratióban. Az agyon átáramló vérmennyiséget ezért csak abban az esetben lehet meghatározni, ha egymást követően az egyik, majd a másik oldali arteria carotis internába indikátort juttatunk és mindegyik alkalommal mk. o.-i vena jugularis interna véréből meghatározzuk az indikátor-hígulási görbét (*Andersson* 1957). A számítási képleteket a táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Az agyon átáramló vérmennyiség $= q_j + q_b$
Az agy vértartalma $= q^+ \cdot T_j + q_b^+ \cdot T_b$

$$\text{Átlagos keringési idő} = \frac{q_j^+ \cdot T_j + q_b^+ \cdot T_b}{q_j^+ + q_b^+}$$

ahol:

$$q_j = \frac{I_j \cdot C_{bb} - I_b \cdot C_{bj}}{C_{jj} \cdot C_{bb} - C_{jb} \cdot C_{bj}}, \qquad q_b = \frac{I_b \cdot C_{jj} - I_j \cdot C_{jb}}{C_{jj} \cdot C_{bb} - C_{jb} \cdot C_{bj}}$$

$$a_j^+ = \frac{q_j \cdot O_{bb} - q_b \cdot O_{jb}}{O_{jj} \cdot O_{bb} - O_{jb} \cdot O_{bj}}, \qquad q_b^+ = \frac{q_b \cdot O_{jj} - q_j \cdot O_{bj}}{O_{jj} \cdot O_{bb} - O_{jb} \cdot O_{bj}}$$

$$T_j = O_{jj} \cdot T_{jj} + O_{bj} \cdot T_{bj}, \qquad T_b = O_{jb} \cdot T_{jb} + O_{bb} \cdot T_{bb}$$

$$O_{jj} = \frac{C_{jj} \cdot q_j}{I_j}, \qquad O_{bj} = \frac{C_{bj} \cdot q_b}{I_j}, \qquad O_{jb} = \frac{C_{jb} \cdot q_j}{I_b}, \qquad O_{bb} = \frac{C_{bb} \cdot q_b}{I_b}$$

q_j a j. o.-i véna jugularis internán átáramló vérmennyiség (cm^3/min)
q_b a b. o.-i véna jugularis internán átáramló vérmennyiség (cm^3/min)
I_j a j. o.-i art. carotis internába adott indikátor mennyisége (impulsus/perc)
I_b a b. o.-i art. carotis internába adott indikátor mennyisége (impulsus/perc)
C_{jj} a j. o.-i art. carotis int.-ba történt indikátor beadás után
a j. o.-i vena jugularis int-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület (impulsus/ml)
C_{bj} a j. o.-i art. carotis int.-ba történt indikátor beadás után
a b. o.-i vena jugularis int.-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület (impulsus/ml)
C_{jb} a b. o.-i art. carotis int.-ba történt indikátor beadás után
a j. o.-i vena jugularis int.-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület (impulsus/ml)
C_{bb} a b. o.-i art. carotis int.-ba történt indikátor beadás után
a b. o.-i vena jugularis int-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület (impulsus/ml)
T_{jj} a j. o.-i art. carotis int.-ba történt indikátor beadás után
a j. o.-i vena jugularis int.-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület súlypontjának abscissája (min)
T_{bj} a j. o.-i art. carotis internába történt indikátor beadása után
a b. o.-i vena jugularis int.-ból nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület súlypontjának abscissája (min)
T_{jb} a b. o.-i art. carotis internába történt indikátor beadás után
a j. o.-i vena jugularis int.-ből nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület súlypontjának abscissája (min)
T_{bb} a b. o.-i art. carotis internába történt indikátor beadás után
a b. o.-i vena jugularis internából nyert indikátor-hígulási görbe alatti terület súlypontjának abscissája (min)

A képletek érvényességének feltételei a következők:

1. A beadott indikátor egész mennyisége az arteria carotis internába kerüljön. Ez arteriographiával ellenőrizhető.

2. Az agyból származó minden vér és csak az agyból származó vér jusson a két vena jugularis internába. Ismertek ugyan az agy és a koponya külső érrendszere között venás összeköttetések. Az ennek folytán előálló hiba azonban *Shenkin és* mtsai (1948), valamint *Kristiansen* és *Krog* (1962) adatainak összevetése szerint normális esetben 5%-nál kisebb.

3. A meghatározás ideje alatt a keringést szabályozó physiologiai tényezők — különösen a vérnyomás — ne változzanak.

Az indikátor

Indikátorként olyan anyagok jöhetnek számításba, melyeknek concentratiója a vérben könnyen mérhető, ugyanakkor nem toxicusak, nem vasoactivak s mennyiségük az érpályából való kilépés, vagy kémiai reactiók útján nem változik. A *Nylin* által bevezetett radioaktív P-32 izotóppal jelzett vörösvértesteket tartalmazó saját vér ezek közül a legphysiologiásabb.

Készítése: A vizsgálandó egyéntől 0,3 ml heparint tartalmazó kémcsőbe 10 ml vért veszünk, centrifugáljuk, a plasmát injectiós fecskendővel leszívjuk és félretesszük. A vörösvértest masszához a leszívott plasmával azonos térfogatban oldott 50 μC P-32 izotóppal jelzett Na_2HPO_4-t (dinatrium hydrophosphat) teszünk, összekeverjük és 37 C°-on egy óra hosszat incubáljuk. Ennek elteltével centrifugáljuk és a vörösvértestekbe be nem épült izotópot tartalmazó folyadékot leszívjuk. A vörösvértest masszát physiologiás sóval kétszer mossuk, majd a félretett serummal összekeverjük.

Vérmintavétel a hígulási görbe meghatározásához

A radioaktiv indikátor-hígulási görbéinek meghatározásához — agyi keringés vizsgálatnál — mk. o. i. vena jugularis internából az arteria carotis internába történt izotóp beadástól számított 30 mp-en keresztül mp-ként 1—1 vérmintát kell venni. Ezt csak automatikusan működő készülékkel lehet megvalósítani.

Nylin és mtsai készülékében egy, az oszlopchromatographiában használatos fractiogyűjtő vacuumtérben van elhelyezve. A vacuum az erekből vékony műanyagcsöveken keresztül folyamatosan vért szív, a fractiogyűjtő rendszer pedig mp-ként új kémcsövet helyez a műanyagcsöveknek a vacuumtérbe nyúló vége alá. A mintavétel befejezése után a kémcsövekből pipettával azonos mennyiségeket tesznek a radioaktivitás meghatározására szolgáló csészékbe, majd mérik ezek aktivitását.

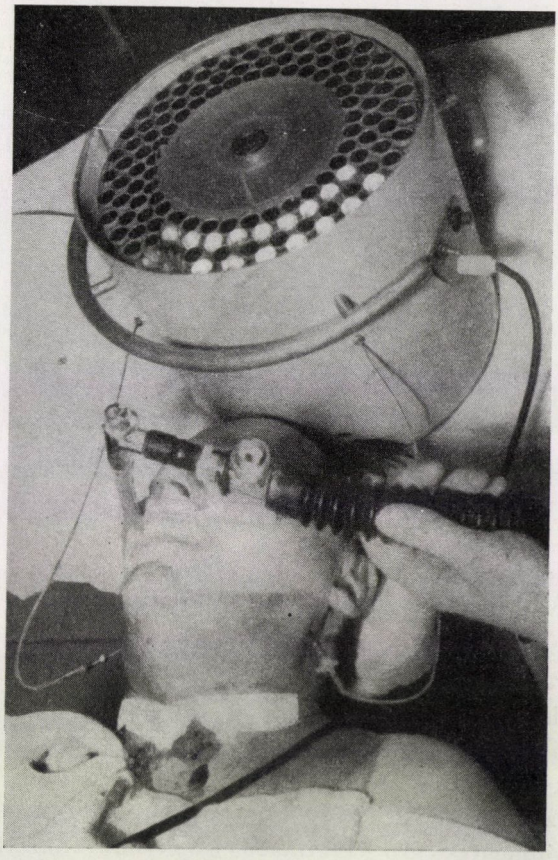
Mi azonos teljesítőképességű, de egyszerűbb — esztergályos és lakatos munkával elkészíthető — készüléket konstruáltunk (2. ábra). Ez szivattyúk segítségével az érrendszer két tetszőleges pontjáról injectiós tű és vékony műanyagcső közvetítésével 32 mp-en keresztül mp-ként 0,4 ml térfogatú vérmintát szív és közvetlenül az izotóp meghatározására szolgáló csészékbe adagol. A vérminták térfogata $\pm 5\%$ eltéréseket mutat, pontos értékük meghatározása beszárításuk után súlyméréssel történik.

A vérmintavevő készülék működése és jellemzése

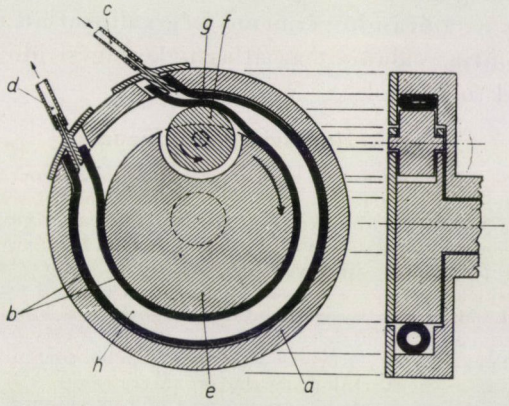
A készülék szivattyúinak felépítése a 3. ábrán látható. A körgyűrű alakú állórész (*a*) belső felszínének $^{8}/_{10}$ részéhez vastagfalú gumicső (*b*) illeszkedik. Ennek mindkét végéhez vékony műanyagcső csatlakozik az ér felé (*c*), valamint a fractiogyűjtő korong csészéi felé (*d*) az összeköttetés biztosítására. A forgó részen (*e*) elhelyezkedő görgő (*f*) a gumicsövet egy ponton (*g*) annyira összeszorítja, hogy azon folyadékáramlás nem mehet végbe. Működés közben az összenyomási pont a nyíl irányában elmozdul, ezáltal a gumicsőben levő vér mögött a gumicső visszanyeri eredeti alakját, s ily módon vért szív magába az ér felől. A görgő minden fordulatnál rövid időre elhagyja a gumicsövet, ilyenkor a szívás és adagolás szünetel, a fractiogyűjtő korong viszont elmozdul s üres csésze kerül a megtelt helyére. A szivattyúk forgó részét elektromágneses tengelykapcsoló, valamint fogas- és csigakerekek közbeiktatásával synchron motor működteti. Az áttételezés a motor fordulatát a szivattyú forgó részénél 1 fordulat/mp értékre csökkenti. A vérmintavétel megkezdése a radioaktív indikátor beadását szolgáló fecskendő dugattyújának benyomásával, befejezése megfelelő számú vérmintavétel után automatikusan történik.

A készüléken való áthaladás a hígulási görbéket kissé megváltoztatja. A vérminták ugyanis egyrészt időkésést szenvednek, másrészt keverednek egymással.

A készülék csőrendszerét úgy választottuk meg, hogy két vérminta térfogatával legyen azonos. Így minden vérminta két mp. időkésést szenved. Némileg bonyolítja a helyzetet az, hogy a vérminták térfogata függ a vizsgált egyén vérének viscositásától, valamint az ér és a szivattyú közti nyomáskülönbségtől. Ez utóbbi a vizsgált érben levő vér nyomásától, valamint az ér és a szivattyú közti szintkülönbségből származó hydrostatikai nyomásból tevődik össze. A vérminták térfogata, valamint a nyomás, illetve a viscositás közti

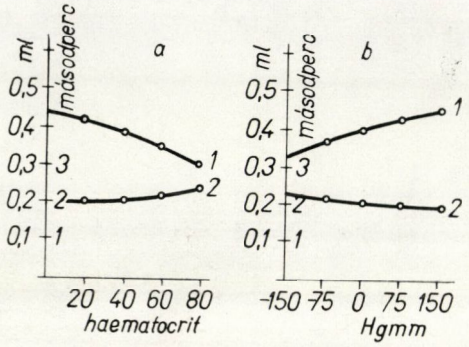


2. ábra. A vérmintavevő készülék működés közben



3. ábra. A vérmintavevő készülék szivattyúinak keresztmetszete

összefüggés vizsgálatára modellkísérletben 0 Hgmm nyomáskülönbségnél különböző haematokrit értékű, illetőleg különböző nyomáskülönbségeknél 45% haematokrit értékű vért szívattunk a készülékkel, majd meghatároztuk a nyert vérminták térfogatát (4. ábra). A haematokrit érték növekedése, illetve a nyomáskülönbség csökkenése a szívott térfogat csökkenését okozta, ami az időkésés növekedését vonta maga után. Arteriás, valamint magas haematokrit



4. ábra. A vér viscositásának (*a*), valamint az ér és a vérmintavevő készülék szivattyúi köztnyomáskülönbségnek (*b*) a vérminták térfogatára (1), illetve a készülék csőrendszerében létrejövő időkésésre (2) gyakorolt hatása

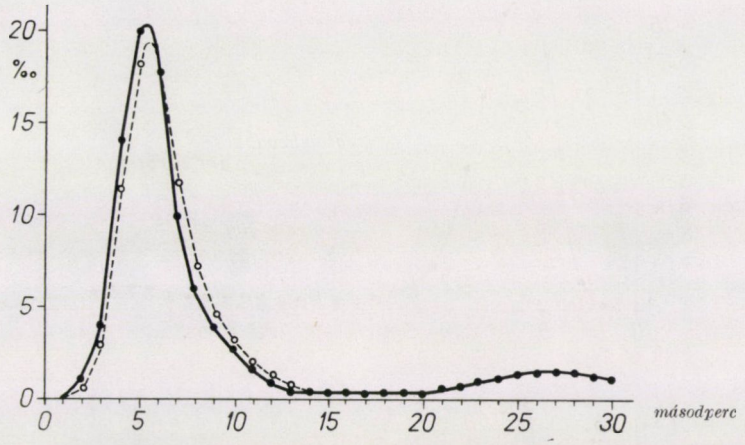
értékű vért kivéve, a 2 mp. időkéséstől való eltérés azonban olyan csekély, hogy figyelmen kívül hagyható.

A vérminták keveredése mértékének meghatározására modellkísérletben izotóppal jelzett, majd egy szívásszünettől kezdve jelzetlen vért szívattunk a készülékkel. Az izotóppal jelzett vérből származó vérminták aktivitását 100%-nak véve, az izotópmentes vérből származó első vérmintában 18,5%, a másodikban 3,5%, a harmadikban pedig 0,6% radioaktivitást találtunk. A keveredés mértéke a kísérlet ismétlése során állandónak bizonyult. A keveredésnek egy izotóp hígulási görbére való hatását az 5. ábrán mutatjuk be. Leolvasható, hogy a változás elhanyagolható, a megjelenési és eltűnési idő, valamint a görbe alatti terület, s így az átáramló vérmennyiség változatlan marad, a maximális concentratio időpontja, valamint az átlagos keringési idő pedig csak néhány tized másodperccel tolódik el.

A keringésvizsgálat menete

A betegnek 0,3 mg Atropint és 100 mg Dolargant adunk. 30 perc múlva — localis érzéstelenítés után — a beteg mk. o.-i arteria carotis internáját, valamint a két bulbus venae jugularis internaet megpungáljuk, az utóbbiakat összekötjük a vérmintavevő készülékkel, melynek csőrendszerét előzetesen physiologiás sóval feltöltöttük. Ezután az egyik oldali arteria carotis internába 1 ml izotóppal jelzett saját vért fecskendezünk. A fecskendőre szerelt kapcsoló egyúttal indítja a készüléket, amely a két vena jugularis internából vérmintákat vesz. Néhány perc elteltével a másik oldali arteria carotis internába, majd újabb néhány perc múlva a vena cubitalisba fecskendezünk izotóppal jelzett vért, az utóbbit a szívperctérfogat meghatározására. A vérmintavétel ekkor az egyik arteria carotis internából történik. Ezután a megpungált erekből vért veszünk az oxygéntartalom meghatározására, amit Atlas oxymeterrel végzünk. Az utolsó befecskendezéstől számított 15 perc múlva 1 ml vért veszünk a keringő vérmennyiség meghatározásához.

A vérmintákat 50 C°-os thermostátban 18 óra hosszat szárítjuk, majd radioaktivitásukat GM-csöves számláló szerkezettel, súlyukat pedig légfékes analitikai mérleggel — üres csésze ellensúllyal — megmérjük. Az edénykék súlya $\pm 0{,}5$ mg-nál nagyobb értékkel nem tér el egymástól, így a kb. 100 mg



5. ábra. A készülék csőrendszerében létrejövő keveredés hatása egy indikátor-hígulási görbére. A folyamatosan kihúzott görbéből a szaggatott görbét a modellkísérletben talált (kb. 20%-os) keveredést feltételezve számítottuk ki

súlyú vérminták 0,5% pontossággal mérhetők. A hígulási görbék felrajzolásához 1 ml vér radioaktivitását kell ismernünk. Ezt a vérminta aktivitása (i), a vérminta súlya (m) és 1 ml. beszárított vér súlya (M) ismeretében számítjuk ki:

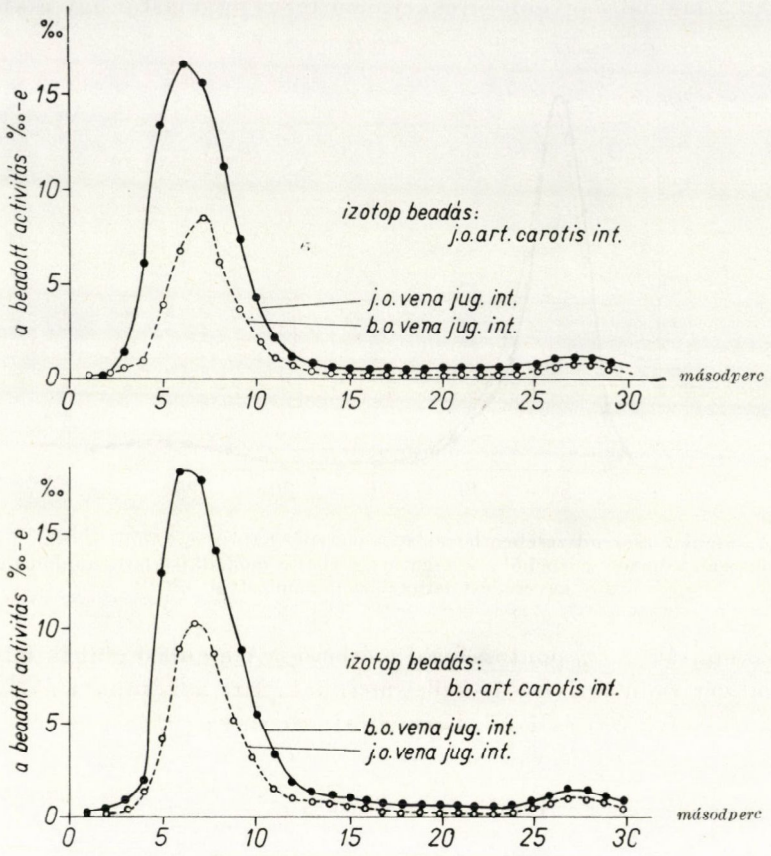
$$1 \text{ ml vér aktivitása} = \frac{i \cdot M}{m}$$

Az így nyert aktivitás-értékek segítségével felrajzoljuk a hígulási görbéket és — az ismertetett képletekkel — kiszámítjuk a különböző keringési adatokat.

Normális értékek

Normális összehasonlítási alapnak *Nylin* és mtsai (1961a és 1961b) adatait vesszük, mert módszerünk elvi alapja az övékével azonos, különbség csak a gyakorlati megoldásban van. A megjelenési idő az indikátor beadásával azonos oldalon 2—5 mp, a maximális concentratio időpontja 4—9 mp, az eltűnési idő 12—20 mp. Az indikátor beadásával ellenkező oldalon minden érték 1 mp-cel különbözhet. Az agyon átáramló vérmennyiség 667—1238 ml/min. Megjegyezzük, hogy az ezzel a módszerrel meghatározott agyi perctérfogat kissé magasabb a köztudatba átment Kety—Schmidt-féle módszerrel nyert értékeknél (700—900 ml/min. 1400 g-os agyra számítva). Az átlagos agyi keringési idő 5—10 mp. Az agy vértartalma 87—167 ml. A szívperc térfogat 6000—10 000 ml/perc. A keringő vérmennyiség 4000—6000 ml. Az arterio-venás oxygénkülönbség 6—8 térfogat %. Az egyik oldali arteria carotis interna vérének 20—40%-a a féltekék vérének keveredése miatt az ellenoldali vena jugularis internán keresztül távozik. A két sinus transversus physiologiásan is meglevő kaliberkülönbsége miatt az agyon átáramló vér 50—60%-a a j. o.-i vena jugularis internán, 40—50%-a pedig a b. o.-i vena jugularis internán át távozik.

A módszerrel eddig 69 keringési vizsgálatot végeztünk, ezek közül egy normális eset eredményét a 6. ábrán tüntettük fel.



6. ábra. Egy normális esetünk agyi keringésvizsgálatának eredménye

Agyi perctérfogat:	820 ml
Átlagos keringési idő:	7,4 sec
Az agy vértartalma:	101 ml
Keringő vérmennyiség:	4800 ml
Szívperctérfogat:	7950 ml

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők érpályába juttatott radioaktív izotóppal jelzett vörösvértestek hígulási görbéinek meghatározásához automatikusan működő vérmintavevő készüléket szerkesztettek. Ismertetik ennek működését, a jellemzésére elvégzett vizsgálatokat, valamint a segítségével megvalósítható keringésvizsgáló eljárást, amely az agyon átáramló vérmennyiség, az agy vértartalma, a szívperctérfogat, a keringési idő és a keringő vérmennyiség egyidejű meghatározására alkalmas.

IRODALOM

Anderson, B. J.: Studies on circulation in organic systems with applications to indicator methods. Trans. Roy. Inst. Technology, Stockholm, Sweden, 114 (1957).

Hegglin, R., Rutishauser, W., Kaufmann, G., Lüthy, E. és *Sheu, H.:* Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962).

Kety, S. S.: The cerebral circulation. Handbook of Physiol. Section 1: Neurophysiol. Vol. III. p. 1751. (Szerk.: Field, J., Magoun, H. W. és Hall, V. E.) Waverly Press, Inc. Baltimore 2. Maryland. (1960).

Kristiansen, K. és *Krog, J.:* Elektromagnetic studies on the blood flow thorough the carotid system in man. Neurology, **12,** 20 (1962).

Lassen, N. A. és *Ingvar, D. H.:* Regional cerebral blood flow measurement in man. Arch. Neurol. **9,** 615 (1963).

Nylin, G., Silfverskiöld, B. P., Löfstedt, S., Regnström, O. és *Hedlund, S.:* Studies on cerebral blood flow in man using radioactive-labelled erythrocytes. Brain, **83,** 293 (1960).

Nylin, G., Hedlund, S. és *Regnström, O.:* Cerebral circulation in healthy males studied with labelled red cells. Acta Radiol. (Stockh.) **55,** 281 (1961).

Nylin, B., Hedlund, S. és *Regnström, O.:* Studies of the cerebral circulation with labelled erythrocytes in healthy man. Circulat. Res. **9,** 664 (1961).

Shenkin, H. A. Harmel, M. H. és *Kety, S. S.:* Dynamic anatomy of the cerebral circulation. Arch. Neurol. Psychiat. **60,** 240 (1948).

Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Szemklinikája
és a Medicor Művek Vezérigazgatósága

ORVOSI LASERALKALMAZÁS

STROBL GYÖRGY

Közlésre érkezett: 1964. XI. 9

A segédrácsos elektroncsövek első példányai 1907-ben készültek el. Alkotójuk Lee de Forest volt. Munkája nyomán az erősítőcsövek elterjedése a XX. század első felének egész technikai és tudományos fejlődését determinálta, az elektronika a szédületes fejlődés minden eredményére rányomta bélyegét. Valószínű, hogy a század másik felében a félvezetők mellett a laser fog hasonló meghatározó szerepet játszani. Erre vallanak a fejlődés adatai. Alig három éve, hogy Maimannek sikerült egy szerencsés ötlet nyomán a háromnívós molekuláris erősítők elvét az elektromágneses hullámok látható tartományára is kiterjeszteni és az első működő lasert üzembehelyezni. Azóta óvatos becslés szerint legalább 800 helyen foglalkoznak az egész világon laserkutatással és laserek előállításával, és 1964-re csupán az Egyesült Államokban kereken 150 millió, 1970-re pedig egy milliárd dolláros laserforgalmat jósolnak. A laseralkalmazás minden technikai és tudományos területre betört.

Az orvostudományban van múltja a koncentrált fényenergia gyakorlati hasznosításának. 1904-ben Finsen részben már fotokoagulációs munkáiért kapott Nobel díjat. A koncentrált fényenergia alkalmazásának legfőbb előnye a távolhatás, annak lehetősége, hogy átlátszó közegek mögött is végezhető beavatkozás mechanikus műtét nélkül. Ez indokolja, hogy a fénykoaguláció elsősorban a szemészetben jutott szóhoz. A fotokoagulátorok már egy évtizede szemészeti rutineszközök. A lényeget tekintve ezek még ma sem nagyon különböznek Finsen készülékeitől. A laseralkalmazás bevezetése minőségi változást jelent. Az orvosi laseralkalmazásban így történelmi okok miatt a szemészet jár elől. A munka a kutatási, diagnosztikus és sebészeti-terápiás tevékenységen kívül a speciális optikai megoldásokra is át fog terjedni. Ezek azonban csak az első lépések. Az orvosi laseralkalmazás perspektívája messze túlmutat a szemészeten és az egész orvostudományt érinti.

A jelenlegi helyzetben ma még nagy hazai lehetőségek rejlenek. A fejlődésbe még a kezdet kezdetén kapcsolódtunk be, nem kell a világszínvonal utolérése érdekében nagy erőfeszítéseket tenni, és aránylag kis anyagi eszközök koncentrációjával nagy szellemi értékhányadot képviselő eredmények

gyors elérésére törekedhetünk. Mindennek nemcsak orvosi és orvostechnikai, hanem — részben orvosi műszeriparunk részére — komoly gazdasági jelentősége is van. Ennek érdekében folynak a szemészeti kutatások és az alkalmazás során szerzett tapasztalatok feldolgozása feltárja majd az általános orvosi alkalmazásokhoz nélkülözhetetlen biofizikai alapokat is.

A leginkább elterjedt rubinlaser sugárzóforrásai a rubinkristályban kb. 0,5% arányban helyet foglaló krómionok. Egy-egy ilyen krómion energiatartalma alapállapotban E_0 (normális, gerjesztetlen állapot). Fénysugárba helyezve a krómionok a besugárzott fényenergia egy részét elnyelik, az érintett krómionok energiatartalma megnő (gerjesztett állapot), majd a felvett többletenergiát fény formájában rövid idő múlva ismét kisugározzák, miközben az egyes krómionok energiatartalma a kisugárzás után visszatér az alapállapotba (spontán emisszió). A kvantumfizika megállapításai szerint a vázolt energiacsere-folyamat nem történhet bármilyen energiaértékekkel, hanem csak meghatározott diszkrét energiakvantumok cseréjével. A krómionok energiatartalma csak úgy változhat, hogy az csak jól definiált

$$E_0 < E_1 < E_2 \ldots$$

energiaértékeket (energianívókat) vehet fel. A krómion tehát abszorbeálni vagy emittálni csak olyan energiaértékeket tud, amelyek az említett energianívók különbözeteiből adódnak:

$$E_2 - E_0, \quad E_1 - E_0 \ldots,$$

a folyamatban tehát csak ilyen fénykvantumok vehetnek részt. A fénykvantum energiatartalma arányos a hozzátartozó rezgésszámmal:

$$E = h\,\nu,$$

ahol h a Planck-féle állandó és ν a fénykvantumhoz tartozó rezgésszám. A vázolt abszorpciós-emissziós folyamatokhoz így jól definiált fény-rezgésszámok, más szóval: meghatározott színű monokromatikus fénysugarak tartoznak.

Fehér fénnyel besugározva, a rubinkristályban a következő folyamat tapasztalható:

A krómionok — többek között — a legközelebbi második (E_2) energianívó eléréséhez szükséges fénykvantumokat, tehát a polikromatikus fényből a

$$E_2 - E_0 = h\,\nu_{20}$$

kifejezés szerint a ν_{20} rezgésszámú fénykvantumokat abszorbeálják. Ezek egy része rövid idő múlva ugyanilyen fénykvantumokat, tehát azonos rezgés-

számú fényt emittál, és visszatér az alapállapotba (E_0). A nagyobbik rész energiája azonban az

$$E_2 - E_1 = h\,\nu_{21}$$

fénykvantum emittálásával először csak az E_1 energiaértéket veszi fel és csak a következő lépésben csökken energiája az

$$E_1 - E_0 = h\,\nu_{10}$$

újabb fénykvantum emittálásával az alapállapotnak megfelelő értékre. Az itt szereplő $E_1 - E_0$ átmenethez tartozó ν_{10} rezgésszám éppen a rubinkristály jellegzetes vörös fényének rezgésszáma.

Az ismertetett folyamat tehát e három nívó között spontán zajlik le (közben természetesen más nívók között is történnek átmenetek). Rendkívül fontos, hogy a spontán emisszió bekövetkezésének ideje statisztikusan különböző: az E_1 nívón a krómionok átlagosan (!) 3 ms ideig tartózkodnak, míg az E_2 szintet ehhez képest nagyságrendekkel rövidebb idő alatt — közönségesen szólva azonnal — hagyják el. Miután a magasabb energianívók nem játszanak lényeges szerepet, az abszorbciós-emissziós folyamatok az ismertetett három nívó között történnek és ezek közül az alapnívó gerjesztetlen, stabil, míg a két gerjesztett nívó közül a magasabbik (E_2) instabil, az alacsonyabb (E_1) viszont metastabil. Végül a metastabil nívó fontos tulajdonsága, hogy ha az E_1 energiatartalmú krómiónt éppen az $E_1 - E_0$ átmenethez tartozó ν_{10} rezgésszámú fénykvantum éri, akkor azonnal elhagyja az E_1 nívót és az energiaátmenetnek megfelelően maga is azonnal kibocsát egy ν_{10} rezgésszámú fénykvantumot (indukált emisszió). Ez a körülmény használható fel a laserhatás elérésére.

A rubinlaserben a rubinkristály henger alakú. A henger két fedőlapját igen pontosan párhuzamosra csiszolt tükröző felületek képezik. Ezek egyike kismértékben fényáteresztő, reflexiós tényezője kb. 95%. Ha a kristályt nagy intenzitású fényforrásból — erre a célra villanófénycsöveket alkalmaznak — fényenergia éri, akkor a krómionok egy része az E_2 instabil nívón keresztül azonnal az E_1 metastabil nívóra jut és itt tárolódik. Amikor az első spontán emisszió $E_1 - E_0$ átmenettel erről a szintről megindul — ez kb. 0,2 ms után következik be — a ν_{10} rezgésszámú fénykvantum útjában számos E_1 nívón levő krómiont talál, miután ezek jóval tovább — átlagosan 3 ms ideig — tárolódnak ezen a nívón. Az első spontán keletkező ν_{10} rezgésszámú fénykvantumok így indukált emisszió útján az azonos rezgésszámú fénykvantumok kaszkádszerűen növekvő áramlását idézik elő. Ha a rubinkristály homloklapjai nem lennének tükrözve, akkor a kristály hosszának egyszeri átfutása után a sugárnyaláb kilépne a kristályból. Ez a fényenergia azonban nem elég. A tükrözés miatt a kaszkádfolyamat tovább nő, a két tükörfelület között önmagát erősítő rezgés jön létre és 50—100 oda-visszafutás után — a meta-

stabil nívó kiürülésével egyidejűleg — már egy rendkívül nagy intenzitású sugárnyaláb lép ki a részben áteresztő tükröző felületen.

A laserek működéséről részletesebben bőséges szakmai és népszerűsítő irodalom szól. E helyen már csak a lasersugár lényeges tulajdonságainak felsorolása álljon, mint a további fejtegetések alapja:

A lasersugár *extrém monokromatikus*. A legjobb minőségű szűrőkkel — tetemes energiacsökkenés árán — megvalósított sávszélesség nem szűkebb mint $\pm$ 50 Å, a lasersugáré kisebb mint $\pm$ 0,05 Å.

A fénysugár az egész hullámfronton *koherens*.

A lasersugárban az egyes elemi fénysugarak gyakorlatilag *párhuzamosak*. A párhuzamostól való eltérés térszöge általában kevesebb mint 15′ és még csökkenthető. Az elméletileg megvalósítható legkisebb érték 1,25 λ/D, ahol D a lasersugár kilépési átmérője.

Impulzusüzemben az impulzusidő tartama alatt rendkívül *nagy energiaáram* áll rendelkezésre. Az egy impulzussal szállított energia aránylag csekély, ezért a nagy energiaáram tulajdonképpen a fényenergia nagy *időbeli koncentrációját* jelenti.

Az optikai körülmények a lasersugár rendkívül jó minőségű fokuszálását, tehát igen erős *térbeli koncentrációt* tesznek lehetővé. A nagyfokú monokromatizmus miatt elenyésző a kromatikus hiba. Az elméletileg megvalósítható legkisebb fokuszgömb sugara a látható tartományban kb. 0,3 mikron ($^1/_2\lambda$), a gyakorlatban ezt már sikerült 30 mikron értékig megközelíteni.

A rubinlasernél — szobahőmérsékleten — a ν_{10} átmeneti rezgésszámhoz tartozó hullámhossz: 6943 Å. Ha ezt a hullámhosszat monokromátorral kívánjuk elérni, akkor — nagy intenzitásveszteség mellett is — még kb. 6900 Å-nél és a másik irányban kb. 7000 Å-nél is találunk mérhető sugárzást, a rubinlasernél a sugárzás 6942,95 Å és 6943,05 Å között helyezkedik el és az említett határokon kívül már nem mutatható ki.

A szokásos rubinlaserek egy impulzusban

$$E = 1 \text{ Ws}$$

energiát szállítanak. Az impulzusidő

$$\tau = 0{,}5 \text{ ms}$$

szokott lenni és ezzel a lasersugárban továbbított energiaáram

$$I = \frac{E}{\tau} = \frac{1}{0{,}5} \frac{Ws}{ms} = 2000 \frac{Ws}{s}$$

értékűre adódik. Ha a laser ezt a teljesítményt állandóan szolgáltatná — tehát nem egyes impulzusokban, nagy időközökkel —, akkor a teljesítmény (ez azonos az ún. pillanatnyi teljesítménnyel, mert ezt a teljesítményt nyújtja a laser az impulzus ideje alatt)

$$N_p = 2000 \text{ W}$$

érték lenne. A pillanatnyi teljesítmény helyett az energiaáram megnevezés és a W dimenzió helyett a $\text{Ws} \cdot \text{s}^{-1}$ jelölés azt a célt szolgálják, hogy állandóan emlékeztessenek az impulzusüzem viszonyaira, bár fizikailag természetesen egyenértékűek. Az átlagos teljesítmény viszont 3 impulzus/perc ismétlés esetében:

$$N_{\text{átl}} = 0{,}05 \text{ W},$$

mely értéket a kristály melegedése miatt általában nem lehet túllépni. A lasersugár hatása tehát nem nagy energiatartalmán, hanem az aránylag egészen kis energia rendkívül rövid időn belül való koncentrálásán alapul.

Az időbeli koncentrálás hatása fokozható térbeli koncentráció útján. Ha ugyanis az előbbi — elég szerény — impulzusteljesítményt egy 30 mikronos átmérőn belül fokuszáljuk, akkor ebben a — kétségtelenül igen kicsi — térrészben, ugyancsak rendkívül rövid ideig

$$q = \frac{E}{v \cdot t} = \frac{1}{\frac{4}{3} 15^3 \pi \, 0{,}5} \frac{Ws}{\mu^3 ms} \sim 150.10^{12} \frac{W}{dm^3} = 150 \frac{TW}{dm^3}$$

eddig elképzelhetetlen energia-forrássűrűség jön létre. Ha ezt a számítást a jelenlegi maximális értékekre végezzük el — $E = 500$ Ws és $\tau = 40.10^{-9}$ s = 40 ns —, akkor

$$q \simeq 900.10^6 \frac{TW}{dm^3}$$

értékhez jutunk, aminek kifejezéséhez már a szokatlan technikai dimenzió (TW = terawatt = 10^{12} W) sem elégséges. Ez a hallatlan energiakoncentráció — rendkívül kis helyre és rendkívül rövid időre — ma már technikai realitás, nem szabad azonban elfelejteni, hogy az összenergia változatlan, és az ilyen koncentráció mellett nyújtott összes munkavégzőképesség nem ér el még annyit sem, amennyit egy közönséges villanyfőzőlap egyetlen másodperc alatt szolgáltat! A következőkben látni fogjuk, hogy az orvosi alkalmazás — legalábbis egyelőre — nem igényel ilyen hallatlan koncentrációkat.

A lasersugár tulajdonságai a különféle alkalmazási területeken eltérő hangsúlyt nyernek és az áttekintés ezek alapján lehetséges.

Kutatás

A biológiai laserkutatásnak csak a kezdetén tartunk. Az említendő alkalmazások inkább a most folyó kutatások első programjának tekinthetők.

Mikroszkópoptikával összeépített laser segítségével intracelluláris beavatkozások hajthatók végre a membrán megsértése nélkül. A térbeli koncentráción kívül ilyenkor különösen fontos az időbeli koncentráció is, mert ez biztosítja, hogy a céltárgy — például kromoszómák — környezete nem sérül meg (l. alább).

Mikrosebészeti célokra a lasersugár mint vágó- és fúróeszköz is alkalmas főleg távolhatásokra, átlátszó közegeken keresztül.

A lasersugár fontos orvosi és biológiai sterilizáló eszköz is lesz.

Gyors folyamatok fényképezéséhez nagy intenzitású és rövid idejű fénylökések szükségesek. A laserfény ebben a tekintetben adottságainál fogva az eddig alkalmazott eszközöknél nagyságrendekkel jobb minőségű fényforrás.

Mindezek csak példák. Az optikai tulajdonságok miatt számos laboratóriumi laseralkalmazási lehetőség van (spektroszkópia, interferometria, számlálás stb.), melyek felsorolása csak az áttekintést zavarná. Egy összeállítás szerint jelenleg már mintegy 600 laseralkalmazási lehetőséget tartanak nyilván.

Diagnózis

A lasersugár kiválóan alkalmazható mindenféle pontszerű fény-, illetve hőingerlés céljaira. Az ehhez kapcsolódó diagnosztikai eljárásokat csak ezután fogják még kidolgozni.

A szemészetben régen ismert diagnosztikai és kutatási eljárás a retinában fényingerlés hatására fellépő akciósáramok elvezetése és regisztrálása (elektroretinográfia, ERG). Az elvezetés a szem elülső pólusára helyezett aktív és egy — a hátsó pólus potenciálján levő — semleges elektróda között történik. Eddig polikromatikus spektrumú villanófénylámpákat alkalmaztak a fényinger keltésére. A laserfény kiválóan alkalmas ilyen célokra.

Tengroth vizsgálatai szerint a normális fényforrással készített ERG laserkoaguláció előtt és után nem különbözött. Rubinlasert alkalmazva a mélyvörös színű monokromatikus ($\lambda = 6953$ Å) fényinger hatására a szokottnál magasabb és rövidebb lefutású ún. *b* hullám keletkezett. Az ilyen hullámhosszú fény már túlnyomórészt csak a csapokat ingerli a retinában. Elméleti feltételezések szerint az ERG *b* hulláma két különböző eredetű pozitív hullám összegeződése. A hullám első, hirtelen emelkedő és hirtelen eső része a csapoktól eredő akciós áram (az ún. *x* hullám), amivel egybeolvad a laposabb homlokú második, lassan lejtő rész, a pálcikák ingerválasza. Fehér fény hatására a két hullámrész egybeolvad és a szokásos *b* hullám alakot eredményezi. A laserrel

kapott eredmények ezt az elgondolást látszanak igazolni, mert a rubinlaser mélyvörös fénye csak a pálcikákat ingerelve tiszta *x* hullámot eredményezhet.

A laserek alkalmazásával spektrális tekintetben jól elhatárolt intenzív fényingerek kelthetők és az előbbi kérdést a jövőben alaposabban meg lehet vizsgálni. Eddig főleg szűrőket alkalmaztak, ami nemcsak a megvilágítási intenzitás rovására ment, hanem az aránylag nagy sávszélesség is zavarhatott.

A laserrel eddig kapott ERG jelek biztosan az egész retina integrált válaszai a fellépő szórt fényhányad hatására és nem a kis fókuszponti környezet önálló akciósáramai. A laser lehetőséget nyújt majd megfelelő hullámhosszak kiválasztásával a szóródás csökkentésére és az intenzitás kellő beszabályozása révén talán a retina egyes részterületeinek elkülönített digitális ingerlésére is. Ezért már most arra törekszünk, hogy az orvosi laserek kristálybetétjét cserélni lehessen, mert más anyagú betéttel más hullámhosszúságú laserfény keletkezik.

Therápia

A lasersugár kiváló idő- és térbeli koncentráló tulajdonságai legjobban koagulálásra használhatók fel. Minden helyen, ahol eddig diatermiás vagy fénykoagulációt alkalmaztak, sokkal előnyösebben használható a lasersugár. A szemészetben a szemfenéki fénykoaguláció retinaleválások kezelését és tumorok elroncsolását szolgálja, de hasonló célokra alkalmazhatók a fénykoagulátorok a szabad bőrfelületen és más testrészeken is. Érdekes műtéti alkalmazásokra nyílik lehetőség azáltal, hogy a lasersugár igen hatásos vágóeszközként is alkalmazható. Erre a célra a technikában már régebben használják az elektronsugarakat, de ezek szóródásuk és mellékhatásaik miatt orvosi célokra nem felelnek meg. Helyükbe lép most az orvosi célokra is alkalmas lasersugár, nemcsak éles vonalmenti vágások, hanem legkisebb méretű fúrási feladatok ellátására is. Ilyenkor a koagulációs mikrohatás egyben a vérzés csökkentésével is jár.

Fő kérdés a kezelés környezetében fellépő nem kívánatos hatások mértéke. Éppen ebben rejlik a lasersugár hatalmas előnye az eddigi lehetőségekkel szemben. Az előnyök megítéléséhez és kihasználásához, valamint az orvostechnikai fejlesztés irányának megállapításához viszont a koagulált szövetcentrum környezetében fellépő időbeli és energiaviszonyok behatóbb vizsgálata szükséges.

Időarányok a laserezett centrumban

A koaguláció folyamán a koagulációs centrumba hőenergia áramlik, míg a véráram és a szöveti hővezetés hőenergiát szállít el. Utóbbi a koaguláló hatás szempontjából elvész és a környezetet melegíti. Ha az odaáramló hőener-

gia kevés, akkor a hőelvonás egyensúlyt tart vele és a centrum hőmérséklete alig emelkedik, koagulációs hatás több perces besugárzás után sem keletkezik, viszont a környezet is melegszik. Növelve a sugárzott hőenergia intenzitását, vagyis az időegység alatt odaszállított hőenergia mennyiségét, az időegység alatti beáramlás túlsúlyba jut az elszállítással szemben és a többlet a centrum és környékének hőmérsékletét emeli. A centrális hőemelkedés annál nagyobb és gyorsabb, mentől jobban eltolódik ez az arány a beáramló hőenergia javára. Belátható, hogy kívánatos a mentől nagyobb intenzitás alkalmazása. Az adott térrész koaguláló hőmérsékletre való emelése meghatározott minimális hőenergiát igényel. Ez egyenlő az érintett szöveti térrész átlagos fajhőjének, tömegének és a koagulációs hőmérsékletemelkedésnek szorzatával. Az intenzitás növelésével a behatási idő csökkenthető és az egész koagulálás hatásfoka javul. Az I energiaáram által t idő alatt szállított összes energia

$$E = I \cdot t.$$

Ennek egy része az említett hűtési veszteségek fedezésére szolgál (V), a fennmaradó rész a koagulálást biztosítja (K):

$$E = K + V.$$

Állandó hőveszteségi energiaáramot (I_v) feltételezve végeredményben

$$E = K + V = I\,t = (I_k + I_v)\,t,$$

ahol I_k a beáramló energiaáramnak az a része, amelyik a tényleges koagulálásra fordítódik. Az eljárás hatásfoka — az odaszállított hőenergiából koagulálásra hasznosított energiarész aránya —

$$\eta = \frac{K}{K+V} = \frac{(I - I_v)\,t}{I\,t} = 1 - \frac{I_v}{I}$$

annál jobban közeledik az optimális értékhez, mentől nagyobb a beáramló I energiaáram az állandónak tekintett I_v eláramláshoz képest. Előbbi azonban — fix koagulációs energiaigény mellett — fordítottan arányos a koagulációs idővel, ezért utóbbit kell a minimumra csökkenteni.

Mindezek a megfontolások oda vezettek, hogy az eddigi xenonlámpás fotokoagulátorokkal is igyekeztek mentől rövidebb nagy intenzitású impulzusokat létrehozni. Gyakorlati okok miatt azonban az impulzusidő ezeknél a készülékeknél nem csökkenthető 200 ms alá. A szokásos 500 ms koagulációs idő alatt az említett készülékek kb. 0,8 Ws energiát szolgáltatnak. A laser ugyanezt az energiát három nagyságrenddel rövidebb impulzusidővel, kb. 0,5 ms alatt szállítja. Ennek gyakorlati jelentőségét akkor ítélhetjük meg, ha

számításba vesszük a különféle terjedési távolságokat ezen impulzusidő tartama alatt:

	terjedési távolságok nagyságrendje 0,5 ms alatt mm-ben
Hűtést befolyásoló terjedések:	
hővezetés gyenge vérellátású szövetekben	0,01
véráram	0,25
Egyéb:	
pulzushullám	3
ingerületvezetés	40
szokásos koagulációs tér sugara	0,2

Legrövidebb reakcióidő: kb. 50 ms,
tehát az impulzusidő százszorosa.

Látható, hogy a lasersugár hatása a fenti meggondolásokkal szemben minőségileg más jellegű. A retina koagulálásánál alkalmazható legkisebb koagulációs átmérőt egyrészt műtéti megfontolások, másrészt a beeső sugár deviációja és az intraokuláris törőközegek tulajdonságai limitálják. A táblázatból látható, hogy a koagulációs behatás ideje alatt a koagulációs centrumból kiinduló vérárami hűtés-szállítás a szokásos koagulációs körzet határát sem éri el, nem szólva a szöveti hővezetésről, amely még egy nagyságrenddel lassúbb. Ez más szavakkal azt jelenti, hogy az ilyen rövid impulzusidő alatt a *hűtési effektusok fel sem lépnek* ($I_v \sim 0$) és — ami még ennél is fontosabb — a koagulációs téren kívüli részek csak a centrum hőmérsékletének kulminációs időpontja *után*, tehát a lehűlési stádiumban *kezdenek* csak melegedni. Ez az eljárás így a környezeti szövetrészeket a lehető legnagyobb mértékben kíméli és a koagulációs effektust szigorúan körülírt területre korlátozza.

Még fontosabb, hogy a koaguláció helyén az eddiginél nagyobb energiakoncentrációt is megengedhetünk, mert az a környező szövetrészeket nem veszélyezteti. Ezt támasztják alá az energiaviszonyokra vonatkozó számításaink is.

Energiaeloszlás a koagulációs centrumban

A lasersugár hatására keletkező hőemelkedést Campbell és társai vizsgálták. A koagulációs sugár beesési tengelyétől különböző távolságokra mérték a hőmérsékletemelkedést a retina belső síkjában. A szállított laserenergia impulzusonként összesen 0,065 Ws volt. Ennek hatására — bár a koaguláció létrejött — a centrumtól 0,1 mm távolságban már csak 4 C° hőmérsékletemelkedést tapasztaltak, míg a sugáráram tengelyében a mért érték 30 C° volt.

A koagulációs centrum azonban nem a Campbell által mért centrális pontban van, mert a retina a laserfény számára — rubinlaser esetében — gya-

korlatilag áttetsző. Hőemelkedésre csak ott kerülhet sor, ahol az energia abszorbeálódik. Ez a retina belső rétegeiben nem következhet be, csak a legkülső festékes hámrétegben. A koagulációs hőmérsékleti centrum tehát a retina legkülső rétegében van, a festékes hámréteg síkjában. A retina felső síkjában elhelyezett hőérzékelő a centrális sugártengelyben azért mérte a megadott hőmérsékletemelkedést, mert maga az érzékelő volt az abszorbeáló közeg. A centrális értéket tehát nyugodtan elvethetjük. Koagulációs hatás csak legalább 70 C° hőmérsékleten jön létre. Legalább ilyen hőmérsékletnek kell a valódi centrumban is keletkeznie, viszont ugyanott a hőmérséklet a víz forrpontját sem lépi túl, mert akkor a szóban forgó mérésnél buborékképződést is megfigyeltek volna. A valódi centrális hőmérsékletemelkedést ezért kb. 50 C°-ra becsülhetjük. A centrum helye tehát a sugártengely mentén a retina vastagságával, kb. 0,3 mm-re eltolódik és a retina legbelső síkjában levő mérési pontokhoz számított eredeti távolságot (r') ennek megfelelően derékszögű háromszögek alapján kell korrigálni (r). Az eredeti és az említett módon korrigált értékeket az alábbi táblázat tartalmazza. Megjegyzendő, hogy a táblázatban szereplő eredeti értékek a vonatkozó grafikon pontjainak kimért átlagai.

Távolság a sugártengelytől a retina belső síkjában	Korrigált távolság a centrumtól $r = \sqrt{0 \cdot 3^2 + r'^2}$	Hőmérsékletemelkedés
r' mm	r mm	t C°
0	0.35	(30)
0,125	0,325	3,86
0,250	0,391	3,1
0,440	0,532	2
0,500	0,582	1,7
0,920	0,967	0,8
1	1,021	0,4
1,25	1,283	0,4
1,60	1,625	0,01

A táblázat alapján megkísérelhető a hőmérsékletemelkedés leírása a centrumtól való távolság függvényében:

$$\Delta t = f(r).$$

A keresett függvény csak kétszeres logaritmikus hálózatban ad megközelítően egyenes képet, de becslésünk céljaira egyszeres hálózatban is megközelíthető

$$\Delta t = Ab^r$$

alakú exponenciális függvénnyel, ahol A a centrális hőmérsékletemelkedés, feltételezésünk szerint 50 C°, b pedig a táblázat adataiból számítható állandó. Utóbbi értéke kb. 0,0062.

A retina síkjában tehát ezen empirikus függvény írja le — becslésszerű megközelítéssel — a lasersugár hatására keletkező hőmérsékletemelkedést a koagulációs centrumtól — mely most már a festékes hám síkjában van — való távolságtól függően. Igen fontos kérdés, hogy a centrumtól más irányba haladva a hőmérsékletváltozás ugyanígy írható-e le, például a chorioidea irányában. Ennek alapján ugyanis a nem kívánatos irányokban is megbecsülhetjük a koagulált szövetrész terjedelmét.

Munkahipotézisként feltételezzük, hogy a hőmérsékleti emelkedések eloszlása a koagulációs centrum körül gömbszimmetrikus, tehát a centrumtól azonos távolságban minden irányban azonos a hőmérsékletnövekedés és a fenti empírikus függvény minden irányban érvényes. Ez nyilván csak első qualitatív megközelítés, hiszen éppen a korábbiak alapján nem kétséges, hogy a chorioideaban a hőmérsékletváltozás gradiense nagyobb mint a retina rétegei felé, mert előbbiben a véráramlás is szállítja a hőenergiát, szemben a retina felé eső résszel, ahol túlnyomóan csak szöveti hővezetés lehetséges. Ezek a hatáskülönbségek azonban éppen a rövid impulzusidő miatt nem lépnek fel olyan mértékben, hogy becslésünket lényegesen módosítsák. Első megközelítésben ezért a laserimpulzus ideje alatt a chorioidea felé is csak hővezetést tételezünk fel. Tehetjük ezt azért, mert a közbenső festékes hámréteg — bár vékony réteget képvisel — szintén csak vezetésbeli hőátadást enged meg.

A munkahipotézis ellenőrzésére kiszámítható a koagulációs körzet által felvett hőmennyiség az ismert

$$Q = c\, m\, \Delta t = c\, s\, v\, \Delta t$$

képlet integrált változatával a fenti empirikus hőmérsékletemelkedési eloszlás alapján. Itt Q a felvett hőenergia gcal, c a szöveti fajhő $\mathrm{gcal.g^{-1}\ C^{\circ -1}}$, m a tömeg g, s a sűrűség $\mathrm{g\ mm^{-3}}$ és v a térfogat $\mathrm{mm^3}$ dimenziókban. A koagulációs centrum körüli térrészt vékony gömbhéjakra osztva lehet elképzelni. Egy ilyen gömbhéj hőmérsékletemelkedése a gömbhéj egész felületén hozzávetőlegesen állandó. Értékét a $\Delta t = Ab^r$ képletből a gömbhéj sugarát behelyettesítve ki lehet számítani. Ezt az értéket a minden gömbhéjra azonos fajhő és sűrűség értékével és a gömbhéj dv térfogatával — utóbbi szintén függ a gömbhéj sugarától — szorozva kiszámítható a gömbhéjra eső hőenergiarész. Az összes gömbhéjakra kiszámítva ezeket az értékeket és — a centrumtól a végtelenig — összegezve megkapjuk az egész térrész hőenergiáját, megközelítő értékben. Eredményünk annál pontosabb lesz, minél vékonyabbra választjuk a gömbhéjakat. Ha ezt a vékonyítást minden határon túl folytatjuk, akkor a vázolt összegezés integrálásba megy át és az eredmény pontos lesz. Miután Δt nem

konstans, hanem a centrumtól való távolság (r) függvénye, a felvett hőmennyiség összegét az egész térfogatra vett térfogati integrállal lehet megállapítani:

$$Q = \int_{\hat{V}} dQ = \int_{\hat{V}} c\, s\, \Delta t\, dv\,.$$

Tekintetbe véve, hogy

$$\Delta t = A\, b^r.$$

és mindjárt polárkoordinátákra áttérve lesz

$$Q = cs\, A \int_0^{\varphi=2\pi} \int_0^{\vartheta=2\pi} \int_{r=0}^{\infty} b^r\, r^2 \sin\vartheta\, dr\, d\vartheta\, d\varphi$$

és ebből

$$Q = c\, s\, A\, 4\pi \int_0^{\infty} b^r\, r^2\, dr \rightarrow cs\, A\, 4\pi\, 2 \left(\frac{M}{\lg b}\right)^3,$$

ahol M a logaritmikus modulus.

Ha megállapításainknak megfelelően felvesszük a következő értékeket:

centrális hőmérsékletemelkedés	$A = 50\ \mathrm{C}^\circ$
szöveti átlagos fajhő	$c = 0{,}9\ \mathrm{gcal \cdot g^{-1} \cdot C^{\circ -1}}$
szöveti átlagos sűrűség (= kb. vízsűrűség)	$s = 10^{-3}\ \mathrm{g \cdot mm^{-3}}$
empirikus állandó	$b = 0{,}0062$

akkor a koaguláció folyamán felvett összes energia a szemfenéken

$$Q_{elm} = 0{,}038\ \mathrm{Ws}$$

értékben adódik. Ezzel szemben a mért szállított energia

$$Q_{\mathrm{gya'k}} = \varepsilon\, Q_{\mathrm{ki}} = 0{,}7 \cdot 0{,}065 = 0{,}046\ \mathrm{Ws}$$

ahol ε a szem törőközegein való szóródás miatti veszteségi tényező, a vörös fényre Ludvigh és társai által megállapított értékkel. Az elméleti és a gyakorlati érték közötti eltérés kevesebb mint 20% !

Ez a rendkívül jó egyezés a munkahipotézis és a centrális hőmérséklettel kapcsolatos feltevés jogosultságát igazolja. A döntő következtetés ennek alapján, hogy a laseres koaguláció által okozott hőmérsékletemelkedés a festékes hámréteg síkjában levő centrumtól számított 0,3 mm távolságban *egyik irányban sem* lépi túl a 4 C° értéket. Ez más szavakkal azt jelenti, hogy sem a chorioidea külső rétegeit, sem az üvegtestet nem érheti komolyabb hőhatás.

Megfontolásaink erősen elnagyoltak, de azt jól megvilágítják, hogy a laseres energiaátadás a szövetekben rendkívül koncentrált és a környező szövetrészek maximális kíméletét biztosítja. Mindez értelemszerűen minden sebészeti alkalmazásra érvényes.

A lasersugár mint veszélyeztetés

A laser elterjedésével kapcsolatban egy speciális szemészeti problémakör jelentkezik. A normális direkt lasersugár a legtöbb esetben — nagy teljesítményű lasereket kivéve — nem éri el a bőrfelület károsításához szükséges intenzitást vagy legalábbis nem különösen veszélyes. Más a helyzet a szemet érő lasersugárral. A lencse ugyanis a párhuzamosan érkező sugarakat fókuszálja és — míg a lencse előtti lasersugár felületegységre eső intenzitása általában veszélytelen — a lencse mögötti energiaáramsűrűség már többszázszorosára nő az eredeti értéknek és a retinát koagulálja. Különösen hátrányos, hogy a lasersugár *nem okoz káprázást*, csupán egy zöld utókép keletkezik és ez — ha külön nem figyelik — elkerülheti a figyelmet. Ilyen módon retinakoagulációk jöhetnek létre anélkül, hogy az érintett személy azt azonnal észlelné. A visusromlás tetemes lehet, 5 laserimpulzus hatására emberi szemen a normális visus $^5/_5$-ről $^5/_{30}$-ra csökkent. Ez természetesen attól is függ, hogy a lasersugár a retina melyik részét éri és ezért egyetlen impulzus is tetemes károsodást okozhat. Növeli a veszélyt, hogy a tükrözött sugár ugyanolyan veszélyes mint a direkt, mert a lasersugár a kis deviáció miatt tükrözés után sem veszít intenzitásából. Természetesen a nagyobb egységek sugarai a bőrfelületre nézve is károsak, de a legveszélyeztetettebb a szem. A veszély ellen csak a kezelők fegyelmezettségével, megfelelő műszaki óvóintézkedésekkel (automatika) és alkalmas speciális szemüvegek használatával lehet védekezni. A legalkalmasabb szemüveg azonban annyira beszűkíti a látóteret, hogy ez a probléma még megoldásra vár.

Orvostechnikai feladatok

Fentiekből az orvostechnikai feladatok is levezethetők. Legfontosabb az impulzusidő további csökkentése változatlan impulzusenergia mellett, tehát az energiaáram növelése. Kevésbé fontos az impulzus összenergiájának emelése és a deviációs szög további szűkítése. Az impulzusidő csökkentése esetleg adottságaink között is megoldható műszaki feladat, hasonlóan a hullámhossz folyamatos változtatása mágneses hatásokkal és az alaphullámhossz diszkrét változtatása a gerjesztett betétek cseréjével. Az impulzusok összenergiájának növelése viszont alapkutatást igényel.

A laserek alkalmazása számos automatikaproblémát vet fel, különösen az orvosi laseralkalmazás és az általános alkalmazás biztonsági vonatkozásában és újszerű méréstechnikai problémák is adódnak. Ezek és számos más optikai jellegű kiegészítő kérdés alkalmas témái lehetnek a további hazai orvosi laserkutatásnak. Érdekes problémák kapcsolódnak még a lasereknek mint többszörös sugárzóknak, a kaszkádlasereknek és a folyamatosan sugárzó

lasereknek alkalmazásához, bár utóbbiak a kis intenzitások miatt egyelőre inkább csak diagnosztikai célokra jönnek szóba.

A laserek aránylag nem nagy anyagi eszközöket lekötő készülékek, rohamos elterjedésük előrelátható. Lényeges, hogy az eddig kezdeményezett orvostechnikai alapvizsgálatok nyomán a kutatás, gyártás és alkalmazás terén egyaránt igyekezzünk önálló eredményeket elérni és a világszínvonalon folyó fejlődésbe bekapcsolódni, mert ez nemcsak orvosi, hanem tetemes gazdasági előnyökkel is jár.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orvosi laseralkalmazás lehetőségei. A fotokoaguláció biofizikai viszonyai, a koncentrált lasersugárzás hőmérsékleti hatásai a koagulált szövetrész környezetében. Egy erre vonatkozó hőmérsékletelosztási munkahipotézis és annak ellenőrzése.

IRODALOM

Campbell, Ch. J., Noyori, K. S. és *Rittler, M. C.:* Acta Ophthal. Suppl. 76,22.
Ludvigh, E. és *McCarthy, E. F.:* AMA Arch. Ophthal. **20,** 37 (1938).
Maiman, T. H.: Phys. Rev. Letters **4,** 565 (1960).
Tengroth, E., Karlberg, B., Bergqvist, T. és *Adelhed, T.:* Acta Ophthal. **41,** 595 (1963).

BOTE Mikrobiológiai Intézete és National Institute for Medical Research, London

7-ES TÍPUSÚ, ONKOGÉN TULAJDONSÁGÚ ADENOVÍRUS TÖRZS ANTIGÉNFRAKCIÓINAK VIZSGÁLATA*

NÁSZ ISTVÁN,** az orvostudományok doktora
és H. G. PEREIRA, az Influenza Világközpont igazgatója

Közlésre érkezett: 1964. XI. 5

A 12-es és 18-as típusú adenovírusok által újszülött hörcsögökben és patkányokban okozott primér, illetve transplantált, infektív vírust nem tartalmazó tumorokban *Huebner* és mtsai [1] egy típusspecifikus komplementkötő antigént mutattak ki. Későbbi összehasonlító vizsgálataikban [2] a 12-es típusú adenovírusból készített tisztított típusspecifikus „C" antigénfrakciók használatával bebizonyították, hogy ezek a vírusspecifikus komplementkötő tumor antigének azonosak a szövettenyészetben termelt 12-es típusú törzsek tisztított „C" antigénjeivel.

Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy hasonló specifikus vírus markerek létezhetnek már vírus nélküli tumorokban állatban és emberben egyaránt. Ezért fontos ismerni az onkogén vírusok antigén struktúráját és az egyes szolubilis antigénfrakciók tulajdonságait.

A 7-es adenovírus típusba tartozó Pinckney jelű (7P) törzsről 1964-ben *Girardi* és mtsai [3] kimutatták, hogy újszülött hörcsögökben onkogén hatást fejtenek ki, s ezzel háromra emelkedett azoknak az emberi eredetű adenovírus típusoknak a száma, amelyek vagy amelyekbe tartozó egyes törzsek onkogén tulajdonsággal rendelkeznek. Ebben a közleményünkben a 7P típusú adenovírus különböző módszerekkel előállított, szolubilis antigénfrakcióinak tanulmányozása során kapott eredményeket ismertetjük.

Kísérleti anyagok és módszerek

A tanulmányozott 7P adenovírus törzset Huebner bocsátotta rendelkezésünkre, melyért e helyen is köszönetet mondunk. A kísérletekhez használt vírusanyagot HeLa sejttenyészeten termeltük le [4] és a frakcionálási kísérletek előtt részlegesen tisztítottuk fluorocarbont tartalmazó „Arcton 113"-mal [5].

* A Magyar Mikrobiológiai Társaság IV. Kongresszusán elhangzott előadás alapján összeállított dolgozat.

** Az Egészségügyi Világszervezet által biztosított tanulmányút keretében a Nat. Inst. Med. Res. (London) Vírus Osztályán végzett munka.

A frakcionálást DEAE-cellulóz és DEAE-Sephadex A-50 [6, 7] oszlopokon végeztük, ahogyan azt korábban már ismertettük [2, 8]. A frakciókat fokozatos elucióval nyertük úgy, hogy az oszlopokhoz szukcesszive 10—20 ml M/100-os 7-es pH-jú phosphat puffert adtunk, mely növekvő koncentrációban NaCl-ot tartalmazott, s az eluátumokat külön-külön gyűjtöttük.

A nem frakcionált és a különböző frakcionálási eljárások valamelyikével nyert frakciókat hemagglutinációval, komplementkötési reakcióval [9] és agar-gél precipitációs eljárással vizsgáltuk [10]. Ezekben a vizsgálatokban a 7P adenovírus elleni nyúl és tengerimalac immunsavókat használtuk homológ savóként, heterológ savóként pedig 2-es és 5-ös típusú adenovírusok ellen termelt nyúl immunsavókat. A tisztított csoportspecifikus „A" antigénfrakció elleni immunsavót szintén nyúlban termeltük. A komplementkötő titert előzőleg úgynevezett „sakktábla" titrálással állapítottuk meg. Az egyes frakciók infektív vírustartalmát HeLa sejttenyészeten határoztuk meg.

Azokat a frakciókat, amelyek csoport- vagy típusspecifikus szolubilis antigént vagy hemagglutinint tartalmaztak, kb. egytizedére koncentráltuk Carbovax 20-szal (polyethylen-glycol) *Kohn* [11] eljárása szerint, majd újból megvizsgáltuk az előbb leírt módszerekkel.

Frakcionálást végeztünk még Cesiumchlorid-eqilibrium centrifugálással is [12, 13] és az így kapott frakciók egy részét a fentebb említett vizsgálati módszereken kívül R. C. Valentine-al kollaborációban elektronmikroszkóppal is tanulmányoztuk. E vizsgálatokban negatív festési eljárást alkalmaztunk.

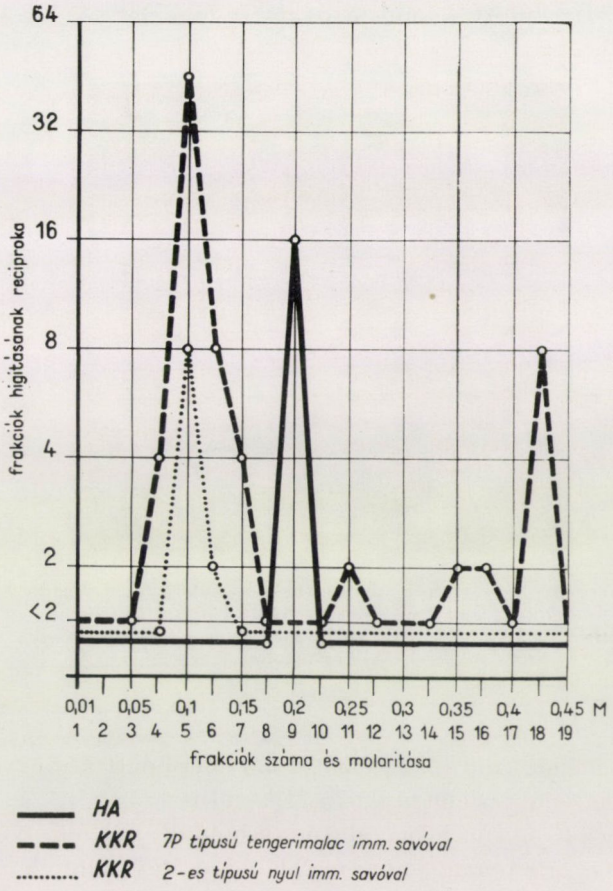
Eredmények

Frakcionálási kísérleteinkben úgy találtuk, hogy a 7P vírussal fertőzött HeLa sejtek a fertőző víruspartikulán kívül két szolubilis antigént és rhesus vörösvérsejteket agglutináló hemagglutinint tartalmaztak. A DEAE-cellulóz oszlopról ez a három anyag szukcesszive eluálódott kb. a 0,1 M, 0,2 M és a 0,4 M koncentrációjú nátriumchlorid oldattal (1.1. ábra). Az infektív vírus a magasabb NaCl koncentrációknál eluálódott. Általában 0,2 M-nál kezdődött az elució és folytatódott 0,425 M-ig. Ha ennél magasabb NaCl koncentrációkat is használtunk, akkor tovább folytatódott. Megközelítő számítások szerint a kezdeti vírusanyag fertőző képességéből mintegy 40—50%-ot sikerült visszanyerni egy kísérletben.

A 0,1 M-os NaCl oldattal eluált antigének nagymértékben aktívak voltak a komplementkötési vizsgálatokban homológ immunsavóval és valamivel kevéssé aktívak heterológ savókkal. Jól reagáltak anti „A" immunsavóval és agar-gél precipitációs vizsgálatokban a koncentrátumaikkal képzett precipitációs vonalak azonosak voltak más adenovírusok „A" antigénje vagy tisztított „A" antigének által képezett vonalakkal. Ezek az eredmények azt bizonyít-

ják, hogy a 0,1 M antigének a csoportspecifikus „A" antigének, amelyek közösek minden adenovírus típusnál. A DEAE-Sephadex oszlopról ezek az antigének a 0,225—0,3 M-os NaCl-al eluálódtak.

Vizsgáltuk két onkogén adenovírus típus, a 7P és a 12-es típus csoportspecifikus „A" antigénjei és két nem onkogén típus, a 2-es és az 5-ös adeno-

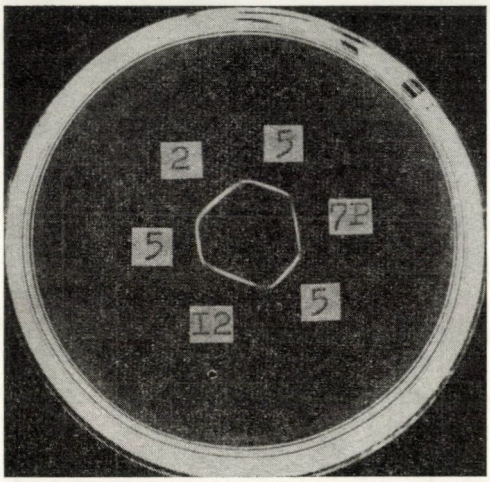


1. ábra. 7P típusú adenovírus törzs frakcionálása DEAE-cellulóz oszlopon

vírus csoportspecifikus „A" antigénjei közötti összefüggést is agar-gél precipitációs vizsgálattal. Erre a célra nagymértékben tisztított és koncentrált 7P és 12-es típusú „A" antigénfrakciókat készítettünk és a vizsgálatokat részben nem frakcionált vírus ellen, részben tisztított „A" antigén ellen készített nyúl immunsavókkal végeztük. Az onkogén és nem onkogén típusok „A" antigénjei csak részlegesen mutatkoztak azonosnak. Erre abból a jelenségből lehetett következtetni, hogy az onkogén és nem onkogén típusokból származó „A"

antigének precipitációs vonalainak találkozásánál „sarkantyú" képződése volt észlelhető, azaz az egyik vonal meghosszabbodása (l. 1. kép).

A 0,2 M NaCl frakcióban eluálódott anyag agglutinálta a rhesus vörösvérsejteket. Néhány esetben, ahol a hemagglutinin szélesebben, több frakcióban (0,175—0,225 M) osztódott el, néhány hemagglutinint tartalmazó frakció alacsony titerben homológ immunsavóval és még alacsonyabb titerben heterológ immunsavóval is adott komplementkötési reakciót. A DEAE-Sephadex



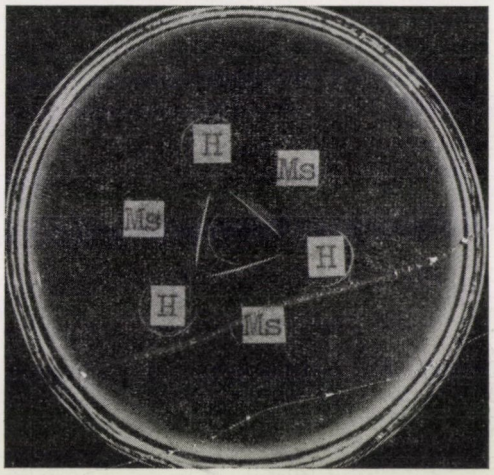
1. kép. Középső rezervoár: 5-ös típusú adenovírus tisztított „A" antigénjével termelt nyúl immunsavó; 5: nem frakcionált 5-ös típusú adenovírus; 2: nem frakcionált 2-es típusú adenovírus; 7P: a 7P adenovírus tisztított „A" antigénje; 12: a 12-es típusú adenovírus tisztított „A" antigénje

oszlopokról a hemagglutinin 0,25—0,35 M-nál eluálódott legnagyobb részben, de bizonyos elució volt észlelhető 0,075 M körül is.

A 7P típusú adenovírus hemagglutininje hőlabilisnak bizonyult. A hemagglutinációs képesség tíz percig 56 C°-on való inkubálás után teljesen megszünt és 45 C°-on tíz perc után nagymértékben csökkent. Tripszin iránt is érzékenynek mutatkozott. 0,1%-os kristályos és 0,15%-os Difco tripszinnel való egy órás 37 C°-on történő emésztés után a hemagglutinációs aktivitásnak mintegy 10%-a maradt meg.

A hemagglutinin teljesen adszorbeálódott majom vörösvérsejtekhez 37 C°-on egy óra alatt, ha 1 ml vírushoz 0,2 ml erythrocytát adtunk. A hemagglutinin elucióját az erythrocytákról 37 C°-on, szobahőmérsékleten és 4 C°-on vizsgáltuk. Ez utóbbi hőfokon egy óra alatt kb. 10%-os eluciót észleltünk. 4 C°-on egy éjszakán át való inkubálás alatt a hemagglutinin nagy része eluálódott. 37 C°-on és szobahőmérsékleten nem észleltünk eluciót.

A hemagglutináció titere ugyanazon vírusszuszpenzió használatánál a 7P vírus esetében is az egyes majom vörösvérsejtektől függött, mint ahogyan arra *Simon* [14] és mi is [19] rámutattunk más adenovírus törzsek esetében. 2—4-szeres variációt észleltünk az erythrocytáktól függően. A hemagglutinációs reakció titerét nem befolyásolta a rendszerhez adott 0,5—1%-os normál vagy heterológ nyúl immunsavó. A homológ immunsavó gátolta a hemagglutinációt, mutatva, hogy a 0,2 M-os antigén típusspecifikus.



2. kép. Középső rezervoár: nem frakcionált 7P vírusantigén; Ms: 7P adenovírussal termelt tengerimalac immunsavó; H: nem fertőzött HeLa sejtkivonat

A 0,4 M-os antigén pozitív komplementkötési reakciót adott homológ immunsavóval alacsony titerben, de általában nem kötötte a komplementet heterológ immunsavóval. Ezek az antigének DEAE-Sephadex oszlopról szélesebb molaritás-skálában, kb. 0,3—0,425 M között eluálódtak. E frakciók koncentrátumai magas titerben voltak komplementkötők homológ savóval és csak sokkal alacsonyabb titerben heterológ vagy anti „A" immunsavóval (l. 1. táblázat), ami arra mutat, hogy ez az antigén is típusspecifikus; valószínűleg ez felel meg a *Pereira* és mtsai [18] által más típusoknál leírt típusspecifikus „C" antigénnek. Gél-precipitációs vizsgálatokban igen nehéz volt kimutatni a „C" antigénnek megfelelő precipitációs vonalat. Homológ tengerimalac immunsavóval végezve a reakciót ugyanis csak két precipitációs vonalat sikerült kimutatnunk tömény vírusanyaggal is (l. 2. kép), amelyek igen közel helyezkedtek el egymáshoz (néha össze is folytak), az intenzitásbeli különbség azonban jól kivehető, valamint az is, hogy a HeLa antigének tengerimalac immunsavóval nem adtak precipitációs vonalat. A két vonalat az „A" antigén és a hemagglutinin adta.

I. táblázat

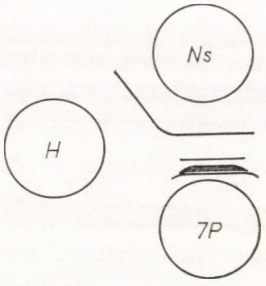
Komplementkötési reakció a 7P adenovírus

Antigének

		teljes 7P antigén									„A" antigén (0,1—0,125 M)								
		10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
Immunsavók titere	10	4	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	4	4	4	3	3	3	2
	20	4	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	4	4	4	2	2	2	1
	40	4	4	4	4	4	4	2	1	1	4	4	4	4	3	1	1	0	0
7P adenovírus elleni nyúl imm. savó	80	4	4	4	4	4	2	2	1	1	4	4	4	3	2	0	0	0	0
	160	4	4	4	4	3	1	0	0	0	4	4	3	2	1	0	0	0	0
	320	4	4	4	3	3	0	0	0	0	4	3	1	1	1	0	0	0	0
	640	4	4	4	2	2	0	0	0	0	4	3	1	1	0	0	0	0	0
	10	4	4	4	4	4	3	1	1	1	4	4	4	3	3	3	2	1	1
	20	4	4	4	4	2	2	1	1	1	4	4	4	4	3	3	2	0	0
2-es típusú adenovírus elleni nyúl imm. savó	40	4	4	4	2	1	0	0	0	0	4	4	4	1	1	0	0	0	0
	80	4	4	4	2	1	0	0	0	0	4	4	4	1	1	0	0	0	0
	160	4	4	4	2	0	0	0	0	0	3	3	1	0	0	0	0	0	0
	320	3	3	3	2	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	640	2	2	2	2	0	0	0	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0

A számok a reakció pozitivitásának fokát jelölik kb. 25%-onként emelkedve

Ha homológ nyúl immunsavót használtunk és igen tömény nem frakcionált vírusanyagot, akkor három precipitációs vonalat kaptunk az esetek egy részében (l. 2. ábra). Egy igen intenzív vonalat az „A" antigénnel, amelyhez szorosan illeszkedik a hemagglutinin rövidebb és kisebb intenzitású vonala és ezen kívül felfedezhető egy hosszabb, de igen vékony, halvány vonal, amely



2. ábra. 7P: nem frakcionált 7P vírusantigén; Ns: 7P adenovírussal termelt nyúl immunsavó; H: nem fertőzött HeLa sejtkivonat

törzzsel és szeparált szolubilis antigénjeivel

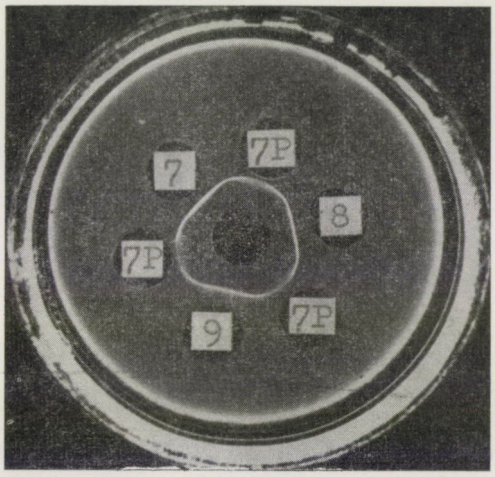
titere

hemagglutinin (0,2 M)								
10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
3	2	2	2	1	1	1	0	0
3	2	2	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0

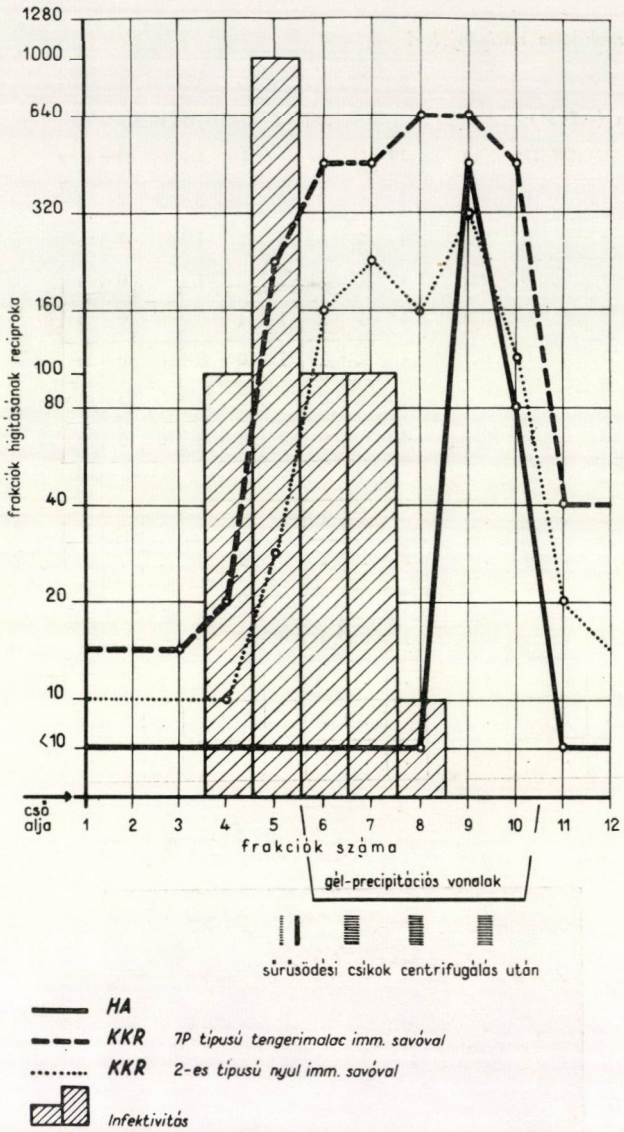
„C" antigén (0,4 M)								
10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
4	4	4	4	4	3	2	2	2
4	4	4	4	2	1	1	1	1
4	4	4	2	2	1	0	0	0
4	4	2	1	1	0	0	0	0
4	2	1	1	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0

2	1	1	0	0	0	.	.	.
2	0	0	0	0	0	.	.	.
1	0	0	0	0	0	.	.	.
0	0	0	0	0	0	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.

3	3	1	1	1	0	.	.	.
3	1	1	0	0	0	.	.	.
3	0	0	0	0	0	.	.	.
1	0	0	0	0	0	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.



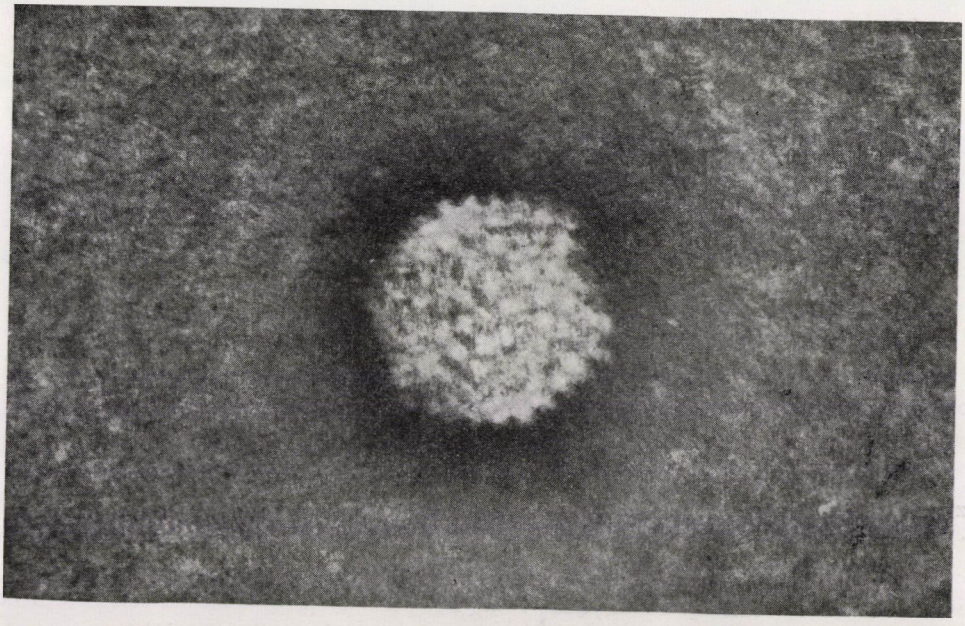
3. kép. Középső rezervoár: 7P adenovírussal termelt tengerimalac immunsavó; 7P: nem frakcionált 7P vírusantigén; 7, 8, 9: CsCl equilibrium centrifugálással nyert azonos számú frakciók



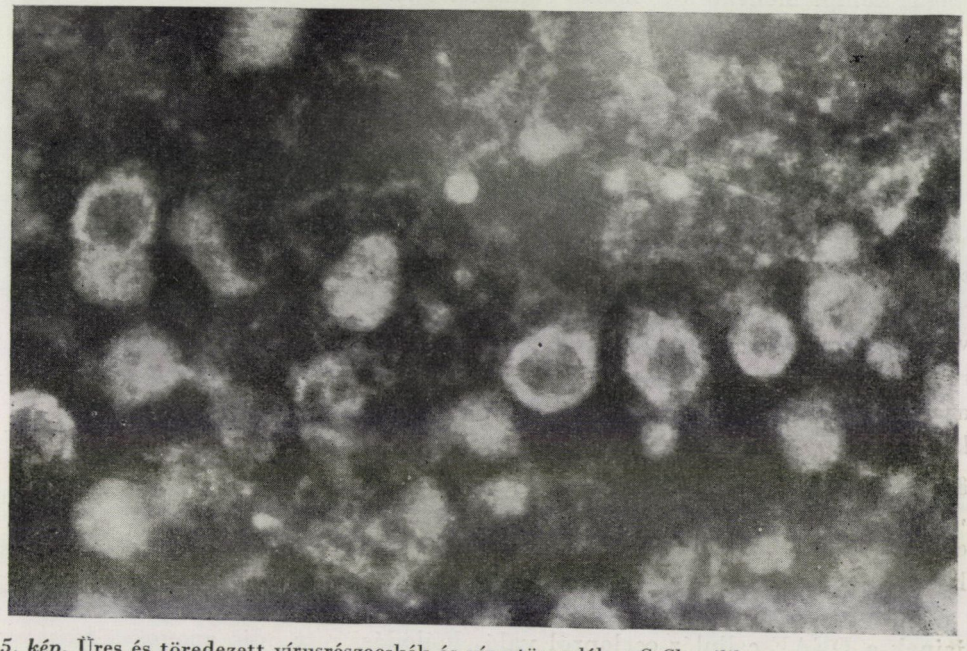
3. ábra. 7P adenovírus törzs frakcionálása CsCl equilibrium centrifugálással

valószínűleg a „C" antigén vonala, mivel jól kivehető ezeken kívül a HeLa antigének által adott negyedik precipitációs vonal is.

A cesiumchloridos egyensúly centrifugálással 12 frakciót gyűjtöttünk és vizsgáltunk meg (l. 3. ábra). A gyűjtés előtt öt sűrűsödési gyűrű volt látható a centrifugacsőben megfelelő megvilágításnál. Kettő közülük keskeny, de éles volt és kb. a negyedik és ötödik frakcióba kerültek a gyűjtésnél. A gyűrűk



4. kép. Szabályos 7P víruspartikula, a CsCl eqilibrium centrifugálással nyert 5. frakcióból. Nagyítás: 500 000 ×



5. kép. Üres és töredezett vírusrészecskék és vírustörmelék a CsCl eqilibrium centrifugálással nyert 8. frakcióból. Nagyítás: 150 000 ×

közül három szélesebb, de kevésbé éles volt. Ezeket kb. a 6—7, 7—8 és 9—10. frakciókba gyűjtöttük (a frakciók számozását a cső aljáról kezdtük). A frakciókat komplementkötési reakcióval vizsgálva homológ és heterológ immunsavóval az 5—10 frakciókban kaptunk magas titert. A többi frakciókban a komplementkötő antigéntiter alacsony volt. Agar-gél precipitációs reakcióban precipitációs vonalat a 6—10 frakciók adtak. Ezen eredmények arra mutatnak, hogy a komplementkötő antigének nem váltak külön. A 9. frakcióban magas titerben volt hemagglutinin és sokkal alacsonyabb titerben volt jelen a 10. frakcióban. Más frakciókban nem találtunk hemagglutinint, a frakciók 1 : 10 hígítását használva. A 9. frakció — amely egyaránt magas titerben tartalmazott komplementkötő antigéneket és hemagglutinint is (l. 3. ábra) — ennek megfelelően kettős precipitációs vonalat adott tengerimalac immunsavóval (l. 3. kép), míg a többi frakciók csak egyet.

Fertőző vírus a 4-től 8-ig frakciókban volt található, titerükben határozott csúccsal az 5. frakcióban. Ezen eredmények alátámasztják a kromatográfiával nyerteket, tehát, hogy a hemagglutinin és fertőző vírus egymástól elválasztható. Ugyancsak ezt bizonyítják az elektronmikroszkópos vizsgálatok is. Az 5-ös frakcióban ugyanis főleg a típusos, ép vírusok voltak láthatók (l. 4. kép), szabályos ikozaeder alakkal, a 6., 7. és főleg a 8. frakcióban azonban fokozatosan előtérbe kerültek az „üres" és töredezett vírus alakok és törmelékek (l. 5. kép). A 9. frakcióban — amelyben infektivitást nem találtunk, de magas komplementkötő és hemagglutinációs titere volt — már csak törmelék anyagot találtunk, víruspartikulákat sem ép, sem üres vagy töredezett formában egyáltalán nem.

Megbeszélés

Furminger [15] nemrégen megjelent munkájában rámutatott arra, hogy az állati eredetű adenovírusok közé sorolt fertőző kutyahepatitis vírus [16] csoportspecifikus antigénje hasonló, de nem pontosan azonos az emberi eredetű 5-ös és 7-es típusú adenovírusok csoportspecifikus antigénjével. Saját vizsgálataink, melyeket részben tisztított csoportspecifikus „A" antigénekkel, részben tisztított „A" antigénnel termelt anti-„A" immunsavóval végeztünk a arra mutatnak, hogy az emberi eredetű adenovírus típusokon belül is lehetnek különbségek az egyes típusok vagy típuscsoportok csoportspecifikus „A" antigénjei között, mint ahogyan a vizsgált két onkogén és két nem onkogén törzs „A" antigénjei csak részlegesen mutatkoztak azonosnak. Elképzelhető, hogy ezen az alapon is lehetségessé válik az emberi eredetű adenovírusoknak különböző alcsoportokra való felosztása.

Érdemes megjegyezni azt is, hogy a 7P vírustörzs egyes szolubilis antigénjeinek a DEAE-cellulóz oszlopról való eluálódási sorrendje azonos a *Huebner* és mtsai [2] által a 12-es típusú adenovírusnál kimutatott sorrenddel, amely

azonban ellenkező sorrendben eluálódik, mint ahogyan azt *Klemperer* és *Pereira* [8] a 2-es és 5-ös adenovírus típusoknál megállapították.

A hemagglutininnel kapcsolatban a közölt adatokon kívül még érdemesnek látszik megjegyezni, hogy a kísérletek közben tett egyes megfigyeléseink arra mutatnak, hogy az egyes majomvérsejtektől ugyanazon vírusanyag használata esetén nemcsak a hemagglutináció titere függ, hanem lehetséges, hogy a hemagglutinin elucióját is hasonló módon befolyásolhatja a használt vörösvérsejt.

Ami a típusspecifikus szolubilis komplementkötő antigént illeti, *Wilcox* és *Ginsberg* [17] roncsolt 5-ös típusú adenovírus készítmények vizsgálatával kimutatták, hogy a vírus strukturális alkatrészei közül a csoportspecifikus anyag fordult elő nagyobb mennyiségben, ez akár 15—20 szorosa is lehet a típusspecifikus antigénnek. A 7P adenovírus esetében a „C" antigént tartalmazó frakciók koncentrálása előtt végzett komplementkötési reakciók eredményei, továbbá a nem frakcionált tömény vírusanyaggal végzett gél-precipitációs vizsgálatok szerint úgy látszik, hogy a 7P típusú adenovírussal fertőzött HeLa sejtek kevesebbet termelnek ebből az antigénből még más adenovírus típusoknál is.

ÖSSZEFOGLALÁS

7-es típusba tartozó, onkogén tulajdonsággal rendelkező adenovírus törzs (7 Pinckney-7P) HeLa sejttenyészeten termelt preparátumait részlegesen tisztítottuk arctonnal, majd frakcionáltuk DEAE-cellulóz és DEAE-Sephadex A-50 oszlopokon való kromatografálással, illetve CsCl eqilibrium centrifugálással. A kromatográfiás módszernél emelkedő koncentrációjú NaCl oldattal végeztük az eluálást. A frakciókban először a csoportspecifikus „A" antigén, majd sorrendben a típusspecifikus hemagglutinin és egy kis mennyiségben nyert típusspecifikus antigén (C antigén) jelent meg. 0,2 M NaCl koncentrációtól kezdve minden frakcióban jelen volt az infektív vírus. A különböző szolubilis antigének eluálódási sorrendje hasonló volt a 12-es adenovírus típuséhoz, mely összehasonlítva a 2-es és 5-ös típusokkal (Klemperer H. G. és Pereira H. G.) ezekkel ellenkező képet mutatott. E két utóbbi típus csoportspecifikus „A" antigénje agar-gél precipitációs vizsgálatban a két onkogén adenovírus a 7P és a 12-es típus tisztított „A" antigénjeivel csak részlegesen mutatkozott azonosnak.

A 7P adenovírus hemagglutininje szeparálható volt a fertőző vírustól, termolabilisnak és tripszinérzékenynek mutatkozott. Majom vörösvérsejtekhez adszorbeálódott és 4 C°-on volt eluálható. A hemagglutináció titere az egyes majom vörösvérsejtektől függően változó volt, azonban sem normál, sem heterológ nyúl immunsavó hozzáadása nem befolyásolta.

A CsCl egyensúly centrifugálás további bizonyítékot nyújtott arra nézve, hogy a hemagglutinin és a fertőző vírus elválaszthatók egymástól, s ezeket az eredményeket elektronmikroszkópos vizsgálatok is megerősítették.

IRODALOM

1. *Huebner, R. J., Rowe, W. P., Turner, H. C., Lane, W. T.:* Proc. Nat. Acad. Sci., **50,** 379 (1963).
2. *Huebner, R. J., Pereira, H. G., Allison, A. C., Hollinshead, A. C., Turner, H. C.:* Proc. Nat. Acad. Sci., **51,** 432 (1964).
3. *Girardi, A. J., Hilleman, M. R., Zwickey, R. E.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **115,** 1141 (1964).
4. *Pereira, H. G., Kelly, B.:* Nature, **180,** 615 (1957).
5. *Pereira, H. G., Valentine, R. C.:* J. Gen. Microbiol., **19,** 178 (1958).
6. *Loeven, W. A.:* Acta physiol. pharm. neerl., **12,** 57 (1963).

7. *Gordon, A. H., Eastoe, J. E.:* Practical chromatographic techniques. Newnes Ltd. London, 1964.
8. *Klemperer, H. G., Pereira, H. G.:* Virology, **9,** 536 (1959).
9. *Pereira, H. G.:* J. Pathol. Bacteriol., **72,** 105 (1956).
10. *Pereira, M. S., Pereira, H. G., Allison, A. C.:* Lancet I. 551 (1959).
11. *Kohn, J.:* Nature, **183,** 1055 (1959).
12. *Trautman, R., Breese, S. S. Jr.:* J. Gen. Microbiol., **27,** 231 (1962).
13. *Wilcox, W. C., Ginsberg, H. S.:* J. Exp. Med., **118,** 295 (1963).
14. *Simon, M.:* Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung., **9,** 45 (1962).
15. *Furminger, I. G. S.:* Nature, **202,** 728 (1964).
16. *Pereira, H. G., Huebner, R. J., Ginsberg, H. S., Van Der Veen J.:* Virology, **20,** 613 (1963).
17. *Wilcox, W. C., Ginsberg, H. S.:* J. Exp. Med., **118,** 307 (1963).
18. *Pereira, H. G., Allison, A. C., Farthing, C. P.:* Nature, **183,** 895 (1959).
19. *Nász, I., Lengyel, A., Dán, P., Kulcsár, G.:* Acta Microbiol Acad. Sci. Hung., **9,** 69 (1962).

Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyermekklinikája

SORVADT CSECSEMŐK ENERGIAFORGALMÁRÓL KIALAKULT ELLENTÉTES NÉZETEK ÁTTEKINTÉSE, KRITIKÁJA ÉS A VALÓS HELYZET FEJTEGETÉSE, TÖBB IRÁNYÚ, EGYMÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ VIZSGÁLATI ADATAINK ALAPJÁN

KULIN LÁSZLÓ

Közlésre érkezett: 1964. XI. 12

A csecsemőkori sorvadás energiaforgalmával intenzívebben 1914 óta foglalkoznak a kutatók. A kiterjedt vizsgálatok ellenére több alapvető kérdésben egységes álláspont nem alakult ki. Amíg a felnőttek energiaforgalmának irodalmában, a vizsgálatok eredményei, a kérdések egész sorában egybehangzók, addig a sorvadt csecsemők alapanyagcsere-adatai számos vonatkozásban ellentmondóak.

Az egyik legtöbbet vitatott kérdés, hogy milyen testegység — testfelület, testsúly, testhossz — legyen az alap, amelyre vonatkoztatva a bazális anyagcsere-értékek könnyebben összehasonlíthatók. *Pirquet* egy vita során a testsúly és a testhossz helyett az ülőmagasság négyzetét ajánlotta. *Rubner* ezzel kapcsolatosan azt a ma is helytálló választ adta, hogy amíg a test proporcionált, a testarányok összhangban vannak, addig nem kérdéses, hogy melyik testegységre számoljuk az O_2 fogyasztást; a bizonytalanság akkor kezdődik, amikor a testegységek és a szervarányok közötti összhang megbomlik. Ezzel szemben nem kis meglepetéssel tapasztaljuk, hogy a sorvadáskutatók szerint nincs olyan testegység, amely ne képviselné a legjobb alapot az O_2 fogyasztás kifejezésére. E kérdés irodalmi vonatkozásainak részletezése helyett hivatkozom egyik közleményemre [31]. — A közleményben bemutatott irodalmi adatokból az is kitűnik, hogy sorvadásban a szerzők véleménye, ugyanazon testegységre vonatkoztatott alapanyagcsere-értékek tekintetében is, megoszlik. A legkorábbi adatokat nem tekintve, a kutatók abban általában megegyeznek, hogy hasonló korú eutrophiáshoz viszonyítva, az atrophiás össz-energiaforgalma csökkent. Ez érthető is, ha meggondoljuk, hogy az atrophiás testsúlya sokszor feleannyi — esetleg még kevesebb —, mint az eutrophiás kortársé. A szerzők többsége utal arra, hogy a normálishoz viszonyítva az O_2 fogyasztás a testfelületre számítva alacsony értéket, a testsúlyra vonatkoztatva magas értéket mutat. A kutatók egy része azt állítja, hogy a sorvadás súlyossága az O_2 fogyasztást nem befolyásolja; más része pedig, hogy a sorvadás fokozódásával csökken az O_2 fogyasztás. A vizsgálatok során nem nyert felismerést, hogy

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztályán 1963. febr. 25-én elhangzott előadás nyomán.

a sorvadtak alapanyagcseréje voltaképpen normális, fokozott vagy csökkent. Végsősoron nem nyert felismerést az sem, hogy valójában melyik az a testegység, illetve testméret, amelyre az O_2 fogyasztást számítani kell.

Az anyagcsere intenzitásának lemérését akadályozó tényezőket részletesen ismertettem [31]. Ezúttal csupán a sorvadt *testfelépítésnek az alapanyagcserére gyakorolt hatására* térek ki.

A sorvadás folyamata alatt a testfelépítés igen különböző. Az eltérő testfelépítés az energiaforgalmat is befolyásolja. A sorvadás folyamán egyes szervek nem, vagy alig (agy, vese), mások csak kisebb mértékben (máj, szív) vesznek részt a sorvadásban, míg az izomzat jelentős része elsorvad [16, 18]. Tehát az atrophia egyes etápjaiban — hypotrophia, atrophia, decompositio — a testfelépítés nemcsak a külső testméretek viszonylatában, hanem a belső szervek tekintetében is eltér. Az egyes szervek a fejlődésben elmaradnak, más szervek sorvadnak, viszont egyesek szinte érintetlenül tovább fejlődnek. A hypotrophia és atrophia kialakulásának időtartama, szubakut, illetve krónikus volta szembeötlő eltéréseket eredményez. Pár hét alatt kialakuló szubakut sorvadásos folyamatban a belső szervek aránya nem változik jelentősen, annál kifejezettebb azonban a változás a hosszú ideig — hónapokig — tartó krónikus sorvadás alatt. A sorvadás akut formáiban a külső testarányok extrém eltolódása mellett a belső szervarányok nem tolódnak el. A krónikus formában a sorvadás időtartamától függően a belső szervarányok eltolódása nagy méreteket ölthet. Krónikus hypotrophiában, annak ellenére, hogy a testfelület/súly diszparitása nem jelentős, a fogyás nem nagy, a tápkalóriaigény hatalmas lehet, mert éppen a nagy O_2 fogyasztású szervek — agy, vese, máj — a többi szervekkel ellentétben — azok rovására —, tovább fejlődnek; ezen szervek O_2 fogyasztása a szervezet bazális O_2 fogyasztásának jelentős részét képviseli. — Úgy vélem, hogy a pro kg/ts. kalóriatermelés krónikus hypotrophiában ezért magasabb lényegesen a normálisnál, és nem csupán az alacsony *FQ* miatt.

A sorvadt változatos testfelépítése az egyes etápokon túlmenően attól is függ tehát, hogy a lesorvadás kialakulása gyorsabb vagy lassúbb ütemű, azaz akutabb, vagy krónikus folyamat következménye. Csupán a mérőszámok: FQ [22] és a PI, éspedig a súlyindex[53], illetve fogyás-százalék [18, 59] egymáshoz viszonyítása is több vonatkozásban mutatóul szolgál [32**]. Minél

** A külső testfelépítés felmérésének egyszerű módszerei: a fejlődési quotiens (*FQ*, *Q* — 18, 22, 31), gyarapodási index (*Gy* — 44a), korindex (Ki — 33a); a paediometriai index (PI — 53), tápláltsági index (*T* — 44a), hosszindex (Hi — 33a), fogyás (*F* — 18, 59) kiszámítása. A *FQ*, *Q*, *Gy* *Ki* voltaképpen az

$$\frac{\text{aktuális súly}}{\text{aktuális életkornak megfelelő ideális átlagsúly}} \times 100$$

viszonyszáma: kifejezi, hogy a tényleges súly hány százaléka a születési súly alapján számított kívánatos súlynak. A *T* (44a) megmutatja, hogy a csecsemő tényleges testsúlya hány százaléka

közelebb áll a *FQ* a normálishoz, ugyanakkor minél kisebb a fogyás, annál enyhébb a folyamat: enyhe hypotrophia; 15—20%-os fogyás mellett azonos mértékben érintett *FQ* akut vízvesztéses fonnyadás alapos gyanúját kelti [27, 29, 32]; — minél alacsonyabb viszonylag a *FQ*, és minél kisebb viszonylag a fogyás, annál közelebb fekszik a folyamat a krónikus hypotrophiához (hosszban jelentősen elmaradt „törpe sorvadt"); — minél alacsonyabb a *FQ* és minél nagyobb a fogyás, annál súlyosabb az atrophiás folyamat stb.

Számos tényező kihat az O_2 fogyasztás alakulására [31]; ezek egyike az éhezés. Ez annál inkább figyelemre méltó sajátosság, mert atrophiában minden esetben fennáll az éhezésnek valamilyen formája, illetve fokozata [29]. Decompositiós sorvadásban keringési, vesefunkciós és belső-szekréciós zavarok is jelentkezhetnek, melyek a sokrétű testfelépítés és éhezés mellett csak tovább bonyolítják a problémát.

A csecsemőkori sorvadásban a testegységekre számított O_2 fogyasztást egyik közleményemben [31] részletesen ismertettem. Ezúttal pusztán a sorvadt *súlykg-ra* vonatkoztatott alapanyagcsere-kutatásoknak eredményeit tekintjük át. Kiterjedt anyagon végzett vizsgálataik alapján, a legtekintélyesebb alapanyagcsere-kutatók: *Benedict* [3, 4], *Fleming* [10, 11], *Levine* [35, 36], *Lucas* [37], *McLeod* [46], *Talbot* [57, 58], *Topper* [61, 62], *Wang* [64, 65] és még számos kutató mintegy 50 év óta ismételt közlésekben egyértelműen és határozottan foglalt amellett állást, hogy a sorvadtak súlykg-ra vonatkoztatott alapanyagcseréje fokozott. Ezen határozott állásfoglalás mellett jelentéktelennek tűnt néhány ellentétes megfigyelés. Először *Fouet* [12] közölte 1925-ben, hogy ha a súlyveszteség a 36%-ot meghaladja, akkor az O_2 fogyasztás testsúlykg-ra számítva alacsony is lehet. — 1933-ban közöltem [32], hogy kísérletes vizsgálataim szerint mély sorvadásban a csecsemő nyugalmi anyagcseréje alacsony; ezzel egy időben *Garot* [13] azt találta, hogy a sorvadtak egy csoportjában az alapanyagcsere súlykg-ra vonatkoztatva normális, sőt alacsony is lehet. Ezen megfigyeléseket 1951-ben *Kerpel-Fronius* és mtsai.-nak [17] kísérletei alátámasztották. Vizsgálódásaim során (1933) azt találtam továbbá, hogy a hypotrophiások tápkalória-terhelésre fokozott O_2 fogyasztással, viszont az atrophiások csökkentett O_2 fogyasztással válaszolnak. Ez a kísérleti eredmény arra irányította figyelmemet, hogy a hypotrophiások gyarapodási készségét, illetve az atrophiások gyarapodási képtelenségét az energiaforgalom eltérő intenzitásában célszerű keresni.

---

annak a súlynak, amennyi a testhosszának megfelelne:

$$\frac{\text{aktuális súly}}{\text{aktuális hossznak megfelelő ideális átlagsúly}} \times 100$$

A *Lukács* által számított *T* index [44a] azonos *Lenart* [33a] Hi indexével, és *Simkó* módosított PI indexének [53] számlálójával: súlyindexével (*Si*). Lényegét tekintve azonos *Talbot* [59] és *Kerpel—Fronius* [18] fogyás-számításával is: 90, 80, 70 *T* index 10, 20, 30%-os fogyásnak felel meg.

A klimatizált környezet befolyása az alapanyagcserére

1951-től a csecsemőkori sorvadás gyógyítása terén kondicionált milieuben elért eredményeink [22, 24, 25, 26, 27, 29], a sorvadás pathogenesiséről vallott felfogásom, amellyel magyarázatát igyekeztem adni kimagasló klinikai eredményeinknek, ismét napirendre tűzték a sorvadt csecsemők alapanyagcsere-vizsgálatainak szükségességét. A legszebb reményeket is messze felülmúló sorozatos gyógyeredményeink azt a korábbi feltevésemet erősítették meg, amelyet az MTA ankétján 1952-ben így fejeztem ki:

„A környezeti tényezők közül a hő és a nedvesség megemelkedésével helyreáll a sorvadtak megfelelő fiziológiás milieuje; ennek eredményeképpen a táp- és testanyagok fokozott elfűtése elmarad s az ily módon megkímélt anyagokat a szervezet asszimilációra fordíthatja" [23, 26].

Erre vonatkozóan mondta *Kerpel-Fronius* hozzászólásában [23] az említett ankéton: „A sorvadás energiaforgalmáról vallott nézeteinket részben át kell értékelnünk."

Ezt követően választ igyekeztem kapni sorvadt csecsemőinken végzett alapanyagcsere-vizsgálatainkkal arra a kérdésre, hogy a környezeti tényezők közül a hőmérséklet és páratartalom megváltozása milyen irányban befolyásolja a sorvadt alapanyagcseréjét. Annak ellenére, hogy az MTA V. osztályának egyik főtémája volt, ezen vizsgálataink, sajnos, megfelelő felszerelés hiányában egy ideig várattak magukra.

1954-től *Kövér* és *Kiss Szabó* [20] sorvadt csecsemőknél szobahőmérsékletű — 20—22 C°-ú —, és magasan temperált — 28—30 C°-ú, adaequatan párásított — klimatizált boxokban összehasonlító alapanyagcsere-vizsgálatokat végeztek.

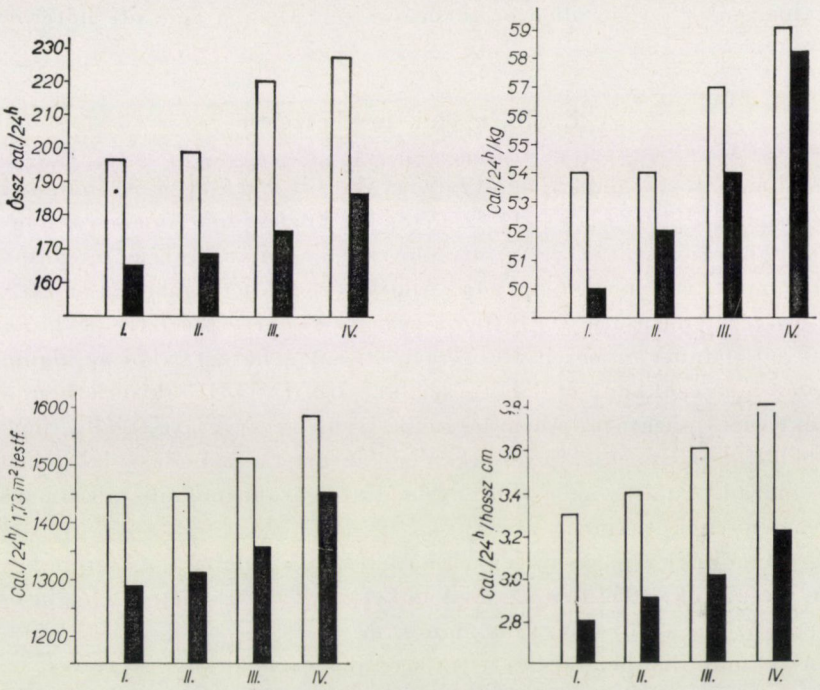
Módszer és eredmények

Vizsgálati anyagunkat tudatosan súlyos sorvadtak közül választottuk. A sorvadás súlyosságának megítélésében a „fogyást" vettük alapul. Ez az érték 21% és 40% között ingadozott. A vizsgált sorvadtak többségének súlygörbéje lassan, másoké kifejezetten lefelé irányult anélkül, hogy exsiccálttá váltak volna. Aktuális betegségben kimutathatóan nem szenvedtek.

A vizsgálat megkezdése előtt két órával a csecsemő kevés saccharinos teát kapott, majd a respirációs-kamrába helyezés előtt közvetlenül 5—10 csepp Somnifent. Ennek az eljárásnak számos szerző szerint — *Baer* [1, 2], *Schadow* [52], *Essig* [8, 9], *Talbot* [58, 59], *Karlberg* [15], *Künzer* [33] — alapanyagcsere-befolyásoló hatása nincs; a csecsemő a vizsgálatokat átalussza, alvása felületes, a vizsgálat befejezésével szinte egy időben ébred.

Az irodalomból ismerjük azokat a tényezőket, amelyek a csecsemő alapanyagcseréjét befolyásolhatják (táplálék, mozgás, sírás stb.), ezért a

vizsgálati feltételeket — *Kerpel-Fronius* [18], *Karlberg* [15], *Künzer* [33] — úgy igyekeztünk megválasztani, hogy ezek hatása ne érvényesülhessen. A vizsgálatokat éhgyomorra végeztük, 6—8 órás postabsorptív állapotban, általában ugyanabban az időpontban, mindig a reggeli órákban, hogy a csecsemő alapanyagcseréjében is megmutatkozó éjjel-nappali ritmus [15, 33] befolyását elkerüljük. A csecsemő a vizsgálat előtti napokon a megszokott koszt-



1—4. ábra. A légcserés, 28—30 C°-ú komfortosan párásított klímakörnyezet 48 órás hatása az atrophiás csecsemők kalóriatermelésére

ját kapta. Ügyeltünk, hogy életkörülményeiben a vizsgálathoz szükségesen kívül más változás ne történjék. *Karlberg* [15] nem tudta megerősíteni *Talbot* [58, 59], *Benjamin* [5] és *Künzer* [33] vizsgálataiból azt az adatot, hogy azonos feltételek mellett az alapanyagcserének egyik napról a másikra bekövetkező változásai 5%-ot is kitehetnek. Ezért mindinkább éreztük, hogy eredményeink kiértékelésében körültelkintéssel kell eljárnunk. Minden csecsemőnél két mérést végeztünk azonos feltételek mellett, és ezek középértékeit vettük összesítésünkben alapul.

Az 1—4. ábrán a fehér oszlop a 30% alatti, a fekete oszlop a 30% feletti fogyású esetek középértékeit mutatja. Az ábrákon az első oszloppár a 20—22 C°-ú ún. szobahőmérsékletű, a második oszloppár az azonnali, a harmadik oszloppár a 24 órás, a negyedik a 48 órás 28—30 C°-ú komfort klima-

tizálás kalóriatermelésre kifejtett hatását tünteti fel. — Ezen ábrákat megtekintve látható, hogy bármely testegységre (testfelszín, súly, hossz) vonatkoztattuk az O_2 fogyasztást, azt találtuk, hogy a klíma hatására — túlmelegedés tünetei nélkül — 24, illetve 48 óra múlva átlagban 7—10, illetve 12—15%-kal emelkedett a sorvadt energiaforgalma.

Vizsgálataink alapján meggyőzőnek látszik, hogy a magas környezeti hő és adaequat páratartalom — legalábbis olyan mértékben, mint amilyenben azt alkalmaztuk, — 24, illetve 48 órás kísérletben a sorvadt hőtermelését emeli.

Eredményeink megbeszélése

A klímának az alapanyagcserére gyakorolt hatását mostohán kezeli a kutatás. *Rahman* [49], *Grile* [14] és *Berde* [6] közléseiből ismeretes, hogy trópusokon a bevándoroltak és bennszülöttek alapanyagcseréje egyaránt alacsonyabb, mint a mérsékelt égövön. Állatkísérletekben igazolást nyert, hogy meleg környezet hatására az O_2 fogyasztás csökkenése jön létre [11]. *Thaurer* és mtsa [60] felnőtt emberen 30 C°-ra teszi azt a határt, ahol az alapanyagcsere kifejezett csökkenését lehet észlelni. *Martin* [45] önkísérletben magas hőmérsékletű és páratartalmú monszunos területre érve azt találta, hogy pár napon belül alapanyagcseréje csökken, és az ott-tartózkodás ideje alatt alacsony is marad. A párás-meleg klíma hatását neurohormonális alkalmazkodás következményének tekinti.

Csecsemőknél a párás-meleg klíma hatását az alapanyagcserére egyáltalán nem vizsgálták. 1952-ben az MTA ankétján [23, 26] tartott előadásomban erre vonatkozóan a következőket mondtam:

„A klímamilieuben szerzett tapasztalat azt a következtetést engedi meg, hogy az atrophiás alapanyagcsere-szintje a külső hőmérsékletnek jelentős függvénye."

Kerpel-Fronius és iskolája ezt a gondolatot érdemesnek tartotta vizsgálat tárgyává tenni. *Varga* [63] 1955-ben beszámol arról, hogy 2—3 órás kísérletet végzett. Ezen időn belül a respirációs-kamra hőmérsékletét 60—70%-os relatív páratartalom mellett 20—22 C°-ról fokozatosan 28—30 C°-ra emelték. *Kövér* és *Kiss Szabó* [20] 1955-ben — amint az ábrákon látható, — egyenletes — 28—30 C°-ú, komfortosan párásított — kondicionálás mellett 48 órán keresztül vizsgálta az O_2 fogyasztást három szakaszban: azonnal, 24, végül 48 óra múlva. Varga 2—3 órás „alarm" kísérletben azt találta, hogy „melegebb környezetben az O_2 fogyasztás nem változott, vagy inkább emelkedett, de semmiképpen nem csökkent a szobahőmérséklethez képest. Ebben egyformán viselkedtek a sorvadtak és az eutrophiások is." Varga vizsgálata természetszerűleg kizárólag a fokozatosan emelkedő környezeti hőmérséklet momentáni hatásáról tájékoztat. Ábráink második oszloppárján látható, hogy ugyanezt

találtuk „azonnali kondicionálás" szakaszában. Munkatársaim: Kövér és Kiss Szabó energiaforgalmi vizsgálatai az intakt sorvadt esetekben gyakran tapasztalt, egy-két nap után bekövetkező gyarapodásra tekintettel, tervszerűen voltak a klímába-helyezéssel egyidejűleg, valamint az azt követő 24, illetve 48 órás akut periódusra beállítva. Nagyon valószínűnek látszott, hogy ha a klímába-helyezés után gyakran már pár nap múlva jelentkező súlygyarapodás reális súlytöbblet: protoplasma-appositio következménye, akkor annak egy-két napon belül tükröződnie kell az energiaforgalomban is. Látható az ábrákon, hogy míg az azonnali kondicionálás a kalóriatermelést alig befolyásolja, addig a 24 órás kondicionálás hatása az O_2 *fogyasztás jelentős emelkedésében* mutatkozik meg. Az emelkedés 48 óra múlva még kifejezettebb.

Az 1—4. ábra fekete oszlopai mutatják, hogy az energiaforgalom fokozódása a legsúlyosabban sorvadt esetekben még szembetűnőbb. Ennek gyakorlati jelentősége, hogy a legreménytelenebb kategóriák — mély sorvadásban szenvedők és decomponáltak — életkilátásai nem remélt mértékben megnőttek. Ilyen impresszionáló megfigyelések során el kell fogadnunk, hogy sorvadásban az energiaforgalom intenzitása az ép viszonyoktól eltérő. A sorvadt energiaforgalmát nem a testfelületi törvény szerint szabályozza [28, 29]. A sorvadt peripheriás — fizikai — hőszabályozásában a környezeti hőmérséklet tartós hatása döntő tényezőnek látszik.

Azáltal, hogy minden sorvadt sajátmaga kontrollja volt, egyszersmind kikapcsoltuk az egyedi eltéréseket: a testfelépítés külső és belső tényezőinek zavaró hatását. Ennek következtében voltaképpen közömbössé vált, hogy melyik testegységre — felület, súly, hossz — vonatkoztattuk az O_2 fogyasztást. *A klíma hatására az energiaforgalom intenzitásának iránya ugyanis bármely testegységre vonatkoztatva azonos volt.*

Ha gyakorlati eredményeinket nem tekintjük és feltesszük a kérdést, hogy kóros-e, vagy a sorvadt szervezet érdekében történt a magas hőmérsékletű klíma hatására fokozódó O_2 fogyasztás, akkor — bár válaszunk távolról sem nyugszik ilyen plauzibilis gyakorlati megfigyelésen, — úgy vélem, mégis elfogadható. Ismeretes, hogy fejlődő szervezetnél a test gyarapodása csak akkor válik lehetségessé, ha a szövetek elérték a gyarapodáshoz, a felépítéshez szükséges energiatermelést. Azt hiszem, ezt a lehetőséget teremti meg a kondicionált milieu hatására megemelkedett alapanyagcsere.

Vizsgálataink meggyőző adatot szolgáltattak a tekintetben, hogy — a klíma hatására — emelkedő O_2 fogyasztás és a gyarapodás között *szoros összefüggés* van: a gyarapodás előfeltétele az „emelkedő", normalizálódó O_2 fogyasztás [29]. Következésképpen az aktuális betegségből gyógyult „intakt" sorvadásban is az alacsony energiaforgalom limitálja a gyarapodást. *Az atrophiások energiaforgalma tehát voltaképpen csökkent intenzitású.*

Ez a megállapításunk *Benedict* [3, 4], *Fleming* [10, 11], *Levine* [35, 36], *Lucas* [37], *McLeod* [46], *Talbot* [57, 58], *Topper* [61, 62], *Wang* [64, 65] már

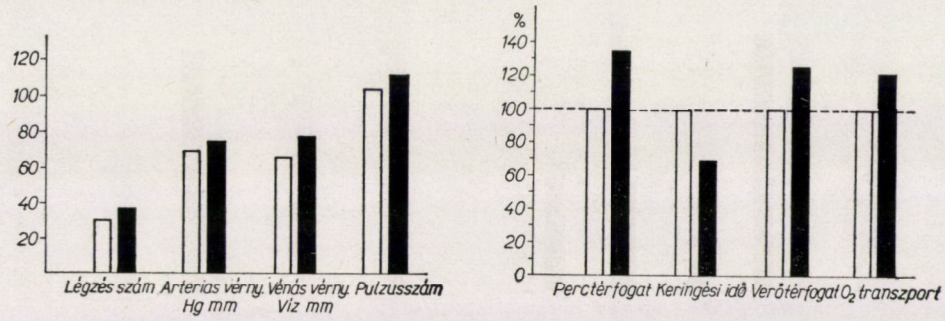
említett felfogásával, mely szerint a sorvadtak energiaforgalma fokozott, homlokegyenest szembenállott. Ennek a hibás megállapításnak gyökerei arra az időre esnek, amikor a sorvadtakat jobbára *egységes kategóriának* tekintették, a kórélettani problematikában tapogatóztak, az exakt felmérés szükségességét nem érezték. E nagy sorvadáskutatók évtizedeken át a sorvadás egyes etápjainak felmérését lazán, vagy önkényesen kezelték; meg sem kísérelték a hypotrophiásokat és az atrophiásokat egymástól elkülöníteni. Nem vették figyelembe, hogy a sorvadás mértékének kontrollált és elvitathatatlan követelményei vannak. A tényleges súlyveszteség és a kortárstól való súlyelmaradás mértéke nemcsak anatómiai, hanem kórélettani értelemben sem fed azonos fogalmakat. A tényleges súlyveszteségre a PI számlálója: a súlyindex [53], illetve a fogyás [18, 59], a kortárstól való súlyelmaradásra pedig a FQ [18, 22] mutat rá. E kérdés részletes fejtegetése egyik közleményemben [32] megtalálható. — Minthogy egy globális sorvadt-kategórián belül a hypotrophiások az atrophiásokkal szemben jelentős túlsúlyban vannak, ezért találták a kutatók intézeteik sorvadt-anyagában a súlykg-hoz viszonyított energiaforgalmat az esetek túlnyomó többségében emelkedettnek. Sajnálatos, hogy éppen kimagasló tekintélyű alapanyagcsere-kutatók terhére írandó, hogy számos közleményük nyomán a tudományos közvéleményben nézetük gyökeret vert. Közel fél évszázadon keresztül tartotta magát a megtévesztő általánosítás, hogy a sorvadt O_2 fogyasztása, energiaforgalma fokozott. Az elsősorban hivatottak részéről kialakult ezen megállapítás befolyásolt olyan markáns és logikus egyéniséget is, mint *Czerny*, aki korának kimagasló pediátere volt. A levont hibás következtetéseknek a tudományos szemléletre, és a sorvadás-kérdés gyakorlati vonatkozású kihatására ezúttal nem térek ki. Csak példaként említem *Rominger* 1950-es tankönyvét és vonatkozó adatait [51]. Idézem: „Czerny szerint sorvadásban kóros, feltartóztathatatlan szövetleépítés indul meg, az intermediär anyagcsere teljes fordulatot vesz, a szervezet a tápanyagok bekebelezése ellenére saját szöveteit is felemészti. — Kórosan fokozott disszimilatív funkció jellemzi az atrophiás anyagcserét, amelyből kiút rendszerint nincs." Rominger tankönyvében saját véleménye így hangzik: „Az atrophiás szervezet szövetei a tápanyagokat nem használják fel úgy, mint az egészségesek, testfelépítésre, hanem azokat, mint felesleges anyagokat, elégetik." Pedig a mérőszámok és anamnesztikus adatok segítségével, az objektív klinikai szemmértéket sem mellőzve, egyszerű eszközökkel megállapítható, hogy a sorvadás egyes etápjaira jellemző testfelépítésben az O_2 fogyasztás eltér, sőt ellentétes irányú is lehet.

Az energiaforgalom analízise komplex vizsgálatok alapján

Csecsemőkori sorvadásban az alapanyagcsere működésének tisztázását nem csupán a jó és még jobb technikai módszer alkalmazásában, a vizsgálati anyag gondos kiválasztásában és a vázolt alapanyagcsere-vizsgálatokban

kerestem kizárólag, hanem emellett a bazális anyagcserével szorosan összefüggő működések analízisében is.

Munkatársaim éveken át sorozatosan vizsgálták ép és kóros testfelépítésben: a keringésdinamikát [19], CH- [54], zsír- [34], fehérje-anyagcserét, éspedig a N-bilance-ot [30, 38], az össz. alfa-amino-N-t [44] és húgysavürítést [40]; továbbá a vérfehérjéket, éspedig: a keringő protein [41], plasmatérfogat [42], plasmafehérjefractiók és a serum relatív viscositásának alakulá-



5—6. ábra. Keringésdinamikai változások 28—30 C°-ú, komfortosan párásított klímakörnyezet 24 órás hatására. A fehér oszlop a klímakezelés előtti, a fekete oszlop a klímakezelés utáni értékeket ábrázolja

sát [43], valamint a pajzsmirigyfunkciót [48, 55, 56], aktuális betegségtől mentes esetekben, szokványos, illetve megemelt hőmérsékletű és páratartalmú klimatizált környezetben.

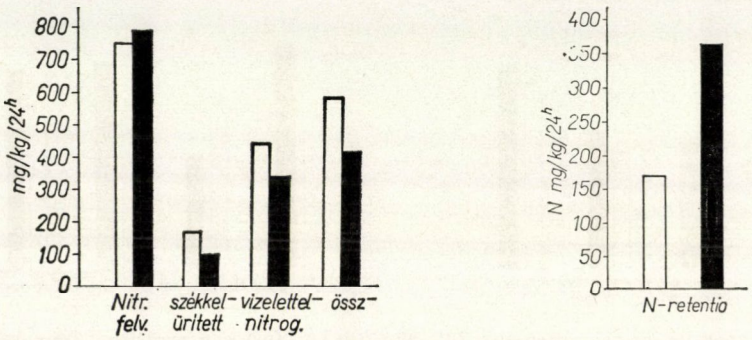
Célom ezúttal az, hogy a sorvadt csecsemők energiaforgalmának sokat kutatott, és az eredmények értékelésében sokat vitatott kérdését a vonatkozó kísérletes adataink felhasználásával megvilágítsam.

Kiss Szabó, *Székely* és *Kövér* [19] sorvadt csecsemőknél klímakezelés előtt és után *keringésdinamikai* vizsgálatot végeztek. Az 5. ábra azt tünteti fel, hogy a párás-meleg klíma 24 órás hatására a légzésszám 6-al, a vérnyomás 5 Hgmm-el, a venás-nyomás 12 vízmm-el, a pulzusszám átlagban 7-el emelkedett. A 6. ábra azt mutatja, hogy klímaviszonyok között 24 óra múlva 36%-kal nő a perctérfogat, a keringési idő 31%-kal megrövidül, a verőtérfogat — a keringő vér mennyisége — 30%-kal, az O_2 kínálat 27%-kal emelkedik. Kiss Szabó, Székely és Kövér ezúttal nem ábrázolt adata, hogy az arteriovenosus O_2 differencia klímában 7,1 vol%-ról 5,2 vol%-ra csökkent.

A 7. és 8. ábra *Ludmány* és *Oroszlán* [38] *fehérjeanyagcsere*-vizsgálatait mutatja be. A 7. ábrán látható, hogy közel azonos N-felvétel mellett a párásmeleg klímában 4—6 heti tartózkodás és mintegy 1000 g-os gyarapodás után átlagban 42%-kal csökkent a széklettel ürített N; ez az adat javuló felszívódás mellett szól. Ugyanakkor a kedvező asszimiláció jeleként szignifikánsan csökkent a vizelettel ürített N mennyisége. A 8. ábrán látható, hogy a meleg

klímában átlagban 1000 g-os súlygyarapodás után a táplálékkal bevitt N retenciója 121%-kal emelkedett.

A protoplasmaállomány gyarapodására utal *Ludmány* [39] ezúttal ábrán be nem mutatott azon vizsgálati adata, mely szerint a test gyarapodását nem követi az extracellularis víztér növekedése. *Ludmány* bővebb elemzést igénylő alfa-amino-N [44] és húgysav-meghatározásait [40] az ábrák között nem tüntettük fel. Ezen vizsgálatok amellett szólnak, hogy a klíma hatására a sorvadt



7—8. *ábra.* A fehér oszlopok a klímakezelés előtt a sorvadás mélypontján, a fekete oszlopok 28—30 C°-ú klíma hatására átlagban 1000 g-os gyarapodás után a bekebelezett, kiürített és retineált nitrogén középértékeit tüntetik fel

szervezetben magas értékű tápalkatrész-beépítés és célszerű adaptáció megy végbe.

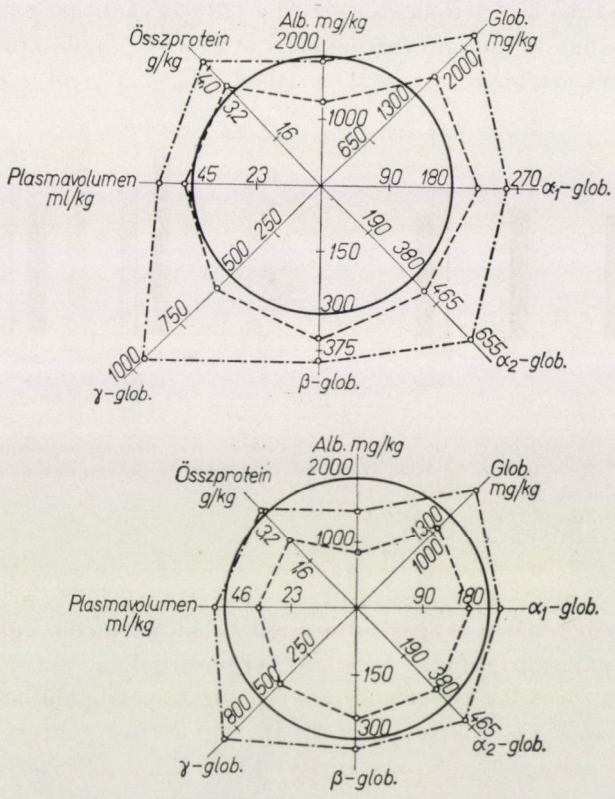
Ludmány, *Tornai*, *Kaszás* és *Kiss Szabó* vizsgálataiból [41, 42, 43] a 9. ábra a valós súlyegységre, a 10. ábra a sorvadt hosszának megfelelő ún. kívánatos súlyegységre számított *keringő vérfehérje*-értéket demonstrálja. A normálértéket a fekete vonallal rajzolt kör, a klímán kívüli értéket a szaggatott, a klímán belüli értéket pedig a szaggatott és pontozott vonal jelzi. Az óramutató járását követve a 9-esnek megfelelően a plasmatérfogat, a $^1/_2$ 11-esnek a keringő össz. protein, a 12-esnek az albumin, a $^1/_2$ 2-esnek a globulin, végül a $^1/_2$ 8-asnak a gamma-globulin-érték van feltüntetve.

Az ábrákkal kapcsolatosan meg kell említenem, hogy a vizsgálatokat a klíma-tartózkodás 10—14. napja között végeztük. Ezen idő alatt úgy a gyarapodó, mint a még *nem gyarapodó* esetekben egyértelműen emelkedett a plasmatérfogat, a keringő össz. protein, megszűnt, illetve jelentősen mérséklődött a manifeszt keringő hypalbuminaemia, tetemesen felszaporodott a gamma-globulin mennyisége és fokozódott a vérfehérjeképzés. Ezúttal nem ábrázolt vizsgálataink szerint csökkent a fokozott viscositas [43].

A 9. ábra mellett a 10. ábra bemutatása voltaképpen azt a célt szolgálja, hogy felhívja a figyelmet arra, miszerint a testsúlyra vonatkoztatható valenciákat nem a tényleges súlyra, hanem a sorvadt hosszának megfelelő *ideális átlag-*

súlyra célszerű számítani. E két ábra összehasonlítása arra mutat, hogy a 10. ábrán feltüntetett adatok a tényleges helyzetet sokkal inkább megközelítik.

Az energiaforgalom intenzitásának mértékéről kialakult ellentétes nézetek *végleges* tisztázását vannak hivatva szolgálni pajzsmirigyfunkciós — radiojódanyagcsere-vizsgálataink.



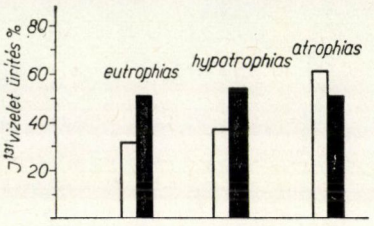
9—10. ábra. A 9. ábra a tényleges súlyra, a 10. ábra a sorvadt hosszának megfelelő ideális átlagsúlyra számított keringő fehérjeértékeket tünteti fel, klimatizálás előtt - - - -. 10—14 napi klímakezelés után -.-.-.-, a normálértéket a kör ábrázolja

A 11., 13. ábra *Péter, Szerdahelyi, Kertész* [48, 55, 56] jódanyagcsere-vizsgálatait mutatja be.

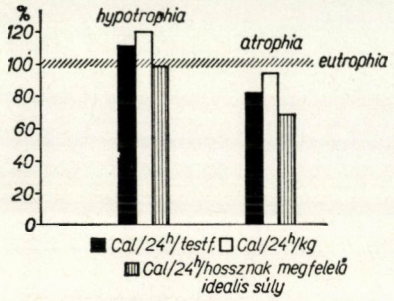
A 11. ábra az eutrophiás, hypotrophiás és atrophiás csecsemők 24 órás J^{131} vizeletürítésének átlagértékeit tünteti fel: 20—22 C°-ú, ún. szobahőmérsékletű, és kéthónapi magasan temperált, 28—30 C°-ú, megfelelően párásított klímakörnyezeti tartózkodás után. Látható az ábrán, hogy a tartósan párásmeleg klíma hatására a hypotrophiások az eutrophiásokkal megegyezően, viszont az atrophiásokkal ellentétesen eszközlik jódanyagcseréjüket. A fokozódó radiojódürítés a pajzsmirigyműködés, illetve az energiaforgalom csökke-

nésének, az alacsonyabb ürítés pedig a pajzsmirigyműködés, illetve az energiaforgalom növekedésének a jele [47, 50]. A 11. ábra utolsó oszloppárját összehasonlítva az 1—4. ábrákkal, megállapítható, hogy a meleg klímának az atrophiások *energiaforgalmára és jódanyagcseréjére gyakorolt hatása azonos irányú.*

Említést érdemel, hogy a 11. ábra első oszloppárján bemutatott eutrophiások pajzsmirigyműködése visszatükröződött ugyanezen eutrophiásoknál végzett O_2 fogyasztási kísérletben. Kiss Szabó [29] ugyanis azt találta, hogy a párás-meleg klímában kéthónapi tartózkodás után az O_2 fogyasztás a neutrális környezetben mért értékhez viszonyítva átlagban —2,5%-ról —8%-ra csök-



11. ábra. Eutrophiás, hypotrophiás és atrophiás csecsemők J^{131} vizeletürítési 24 órás átlaga, szobahőmérsékletű (fehér oszlop), és kéthónapi 28—30 C°-ú, komfortosan párásított légcserés klímakörnyezeti tartózkodás után (fekete oszlop)



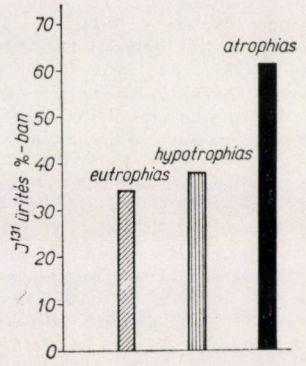
12. ábra. Az energiaforgalom alakulása a csecsemőkori hypotrophiában és atrophiában

kent. Eutrophiában tehát a magas hőmérsékletű klíma tartós hatására egyaránt csökkent a pajzsmirigyfunkció és az energiaforgalom.

A 12. ábra a sorvadás két etápjában, éspedig hypotrophiában és atrophiában az eutrophiához viszonyított bazális O_2 fogyasztást tünteti fel. A megelőzően felsorolt kimagasló alapanyagcsere-kutatókkal ellentétesen viszont *Fouet* [12], *Garot* [13], *Kulin* [21, 28], *Kerpel-Fronius* és mtsá.-nak [18] adataival megegyezően ábrázolja, hogy atrophiában nem fokozott, hanem éppen csökkent, és kizárólag hypotrophiában emelkedett a testfelülethez és a valós súlyhoz viszonyított alapanyagcsere. Figyelmet érdemel, hogy a hossznak megfelelő ideális súlyhoz viszonyított O_2 fogyasztási érték egybeesik az eutrophiás értékkel. A 9., 10. ábra adatainak korábbi összehasonlító elemzése után, úgy vélem, reális az a feltételezés, hogy a hossznak megfelelően korrigált ideális súlyátlagra vonatkoztatott O_2 fogyasztási értékek voltaképpen a valós helyzetet tükrözik.

A 13. ábra szobahőmérsékletű környezetben mért J^{131} ürítés 24 órás átlagértékeit tünteti fel. Látható, hogy az atrophiások pajzsmirigye a hypotrophiásokhoz viszonyítva átlagban mintegy 80%-kal, az eutrophiás kontrollokénál pedig 90%-kal kevesebb jódot tárol. A 13. ábra alátámasztja a 12. áb-

rán bemutatott energiaforgalmi helyzet valós voltát és igazolja korábbi megállapításunk helytállóságát, mely szerint bármely testegységre — testfelület, testsúly, a hossznak megfelelő ideális súly — vonatkoztatjuk az O_2 fogyasztást, az atrophiások energiaforgalma úgy az eutrophiásokhoz, mint a hypotrophiásokhoz viszonyítva voltaképpen alacsony.



13. ábra. Eutrophiás, hypotrophiás és atrophiás csecsemők J^{131} vizeletürítési 24 órás átlaga, 20—22 C°-ú, ún. szobahőmérsékletű környezetben

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző az anyagcserével szorosan összefüggő működések — pajzsmirigyfunkció, keringésdinamika, fehérjeanyagcsere, vérfehérjék stb. — vizsgálati adataival bizonyítja, hogy az atrophiás csecsemők alapanyagcseréje voltaképpen alacsony, és hogy az energiaforgalom felgyorsulása a gyarapodás előfeltétele.

IRODALOM

1. *Baer, H.:* Z. Kinderheilk. **47,** 226 (1929).
2. *Baer, H.:* Z. Kinderheilk. **47,** 231 (1929).
3. *Benedict, F. G., Talbot, F. B.:* Carnegie Inst. Washington Publ. 201 (1914).
4. *Benedict, F. G., Talbot, F. B.:* Carnegie Inst. Washington Publ. 302 (1921).
5. *Benjamin, H. R., Weech, A. A.:* Amer. J. Dis. Child. **65,** 1 (1943).
6. *Berde, B.:* Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **4,** 338 (1951/52).
7. *Donhoffer, Sz.:* Kórélettan. — Budapest, Medicina, 1957.
8. *Essig, B.:* Mschr. Kinderheilk. **53,** 335 (1932).
9. *Essig, B.:* Mschr. Kinderheilk. **53,** 343 (1932).
10. *Fleming, G. B.:* Quart. J. Med. **14,** 171 (1921).
11. *Fleming, G. B.:* Amer. J. Dis. Child. **25,** 85 (1923).
12. *Fouet, A.:* Rev. franç. Pédiat. **1,** 183 (1925).
13. *Garot, L.:* Rev. franç. Pédiat. **9,** 273 (1933).
14. *Grile, G. W., Quiring, D. P.:* J. Nutr. **18,** 361 (1939).
15. *Karlberg, P.:* Determinations of Standard Energy Metabolism in normal Infants. — Acta paediat. (scand.) Suppl. **89,** (1952.).
16. *Kerpel-Fronius, Ö., Kovách, I.:* Orv. Hetil. **90,** 12 (1949).
17. *Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Kun, K., Vönöczky, J.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **2,** 1 (1951).
18. *Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F.:* A csecsemőkori sorvadás. — Budapest, Egészségügyi Kiadó, 1953.
19. *Kiss Szabó, A., Székely, K., Kövér, B.:* Ann. paediat. (Basel) **189,** 33 (1957).

20. *Kövér, B., Kiss Szabó, A.:* Ann. paediat. (Basel) **188,** 129 (1957).
21. *Kulin, L.:* Orv. Hetil. **77,** (1933). Melléklet: Kongresszusi kiadvány, 181. o.
22. *Kulin, L.:* Ann. paediat. (Basel) **181,** 320 (1953).
23. *Kulin, L.:* M. T. A. Orvosi Tud. Oszt. Közl. **4,** 37 (1953).
24. *Kulin, L.:* Ann. paediat. (Basel) **183,** 162 (1954).
25. *Kulin, L.:* Ann. paediat. (Basel) **183,** 270 (1954).
26. *Kulin, L.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **5,** 1 (1954).
27. *Kulin, L.:* Ann. paediat. (Basel) **189,** 79 (1957).
28. *Kulin, L.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **15,** 221 (1960).
29. *Kulin, L.:* Mschr. Kinderheilk. **109,** 397 (1961).
30. *Kulin, L. Ludmány, K.:* Ann. paediat. (Basel) **188,** 139 (1957).
31. *Kulin, L.:* Mschr. Kinderheilk. **111,** 167 (1963).
32. *Kulin, L.:* Gyermekgyógyászat **16,** 33 (1965).
33. *Künzer, W.:* cit. *Brock, I.:* Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin—Göttingen—Heidelberg: Springer, 1954.
33/a. *Lenárt, Gy-:* Gyermekgyógyászat **6,** 323 (1955).
34. *Lengyel, F., Pólya, I.:* Ann. paediat. (Basel) **188,** 330 (1957).
35. *Levine, S. Z., Wilson, J. R.:* Amer. J. Dis. Child. **31,** 323 (1926).
36. *Levine, S. Z., Marples, E.:* Amer. J. Dis. Child. **41,** 1332 (1931).
37. *Lucas, W. P., Pryor, H. B.:* Amer. J. Dis. Child. **46,** 941 (1933).
38. *Ludmány, K., Oroszlán, L.:* Acta med. Acad. Sci. hung. **7,** 287 (1955).
39. *Ludmány, K.:* Ann. paediat. (Basel) **188,** 117 (1957).
40. *Ludmány, K., Gál, F., Tornai, A.:* Ann. paediat. (Basel) **194,** 312 (1960).
41. *Ludmány, K., Tornai, A., Kaszás, T.:* Mschr. Kinderheilk. I. Mitt. **110,** 445 (1962).
42. *Ludmány, K., Tornai, A., Kaszás, T.:* Mschr. Kinderheilk. II. Mitt. **110,** 448 (1962).
43. *Ludmány, K., Tornai, A., Kiss Szabó, A.:* Mschr. Kinderheilk. III. Mitt. **110,** 452 (1962).
44. *Ludmány, K.:* Ann. paediat. (Basel) **201,** 113 (1963).
44/a. *Lukács, J., Lukács, A.:* Táblázatok a gyarapodási index (Gy) és a tápláltsági index (T) számításához. — Budapest: Eü. Minisztérium — Medicina, 1961.
45. *Martin, Ch. J.:* Lancet **20,** 617 (1930).
46. *McLeod, G., Roser, M. S.:* J. biol. Chem. **67,** 19 (1926).
47. *Nitowsky, H., Puch, Th.:* Amer. J. Dis. Child. **83,** 261 (1952).
48. *Péter, F., Kertész, L., Szerdahelyi, F.:* Mschr. Kinderheilk. **111,** 14 (1963).
49. *Rahman, S.:* Indian med. Res. **24,** 173 (1936).
50. *Reilly, W. A., Bayer, D. J.:* J. clin. Endocrinol. **10,** 811 (1950).
51. *Rominger, E.:* Lehrbuch der Kinderheilkunde. V. — Berlin—Göttingen—Heidelberg: Springer, 1950.
52. *Schadow, H.:* Jb. Kinderheilk. **126,** 50 (1929).
53. *Simkó, I.:* Schweiz. med. Wschr. **83,** 492 (1953).
54. *Székely, K., Kecskés, J.:* Ann. paediat. (Basel) **188,** 339 (1957).
55. *Szerdahelyi, F., Kertész, L., Péter, F.:* cit. *Kulin:* Mschr. Kinderheilk. **109,** 397 (1961).
56. *Szerdahelyi, F., Kertész, L., Péter, F.:* Mschr. Kinderheilk. **111,** 12 (1963).
57. *Talbot, F. B.:* Amer. J. Dis. Child. **22,** 358 (1921).
58. *Talbot, F. B.:* Amer. J. Dis. Child. **55,** 455 (1938).
59. *Talbot, F. B.:* Amer. J. Dis. Child. **56,** 61 (1938).
60. *Thaurer, R.: Wezler, K.:* Z. ges. exp. Med. **112,** 95 (1943).
61. *Topper, A., Mulier, H.:* Amer. J. Dis. Child. **38,** 299 (1929).
62. *Topper, A.:* Amer. J. Dis. Child. **45,** 1203 (1934).
63. *Varga, F.:* A csecsemőkori sorvadás kérdései. — Kongresszusi kiadvány, Budapest: Művelt Nép, 1956.
64. *Wang, C. C., Frank, M., Hays, B. B.. Kern, R.:* Amer. J. Dis. Child. **32,** 63 (1926).
65. *Wang, C. C.:* Amer. J. Dis. Child. **57,** 838 (1939).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézet

FOLYAMATOS VÉRNYOMÁS-REGISZTRÁLÁS ÉBER KÍSÉRLETI ÁLLATOKON

THURÁNSZKY KÁROLY

Technikai munkatárs: Németh Miklós

Közlésre érkezett: 1964. VII. 14

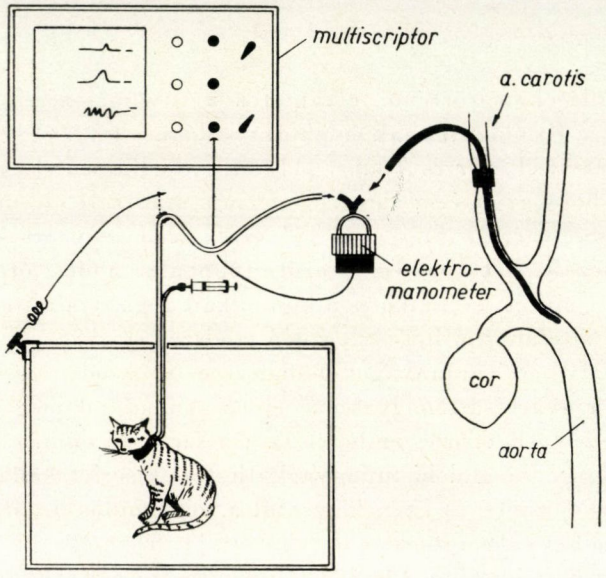
Az éber állatokon történő folyamatos vérnyomásmérés és regisztrálás régi problémája a fiziológusoknak és pharmakológusoknak. Az eddigi leghasználhatóbb módszert *Wezler* és *Thauer* [1] indirekt eljárása szolgáltatta, melynek lényege az, hogy az arteria carotist Leersum módszere szerint a nyak bőréből képzett csőbe varrták ki s erre helyezték el a regisztrálásra szükséges érzékelő berendezést. Ezt a módszert azóta többen is módosították [2, 3], de a viszonylag nehéz műtéti technika és a komplikált regisztrálási mód miatt nem terjedt el, mint általánosan használt rutin módszer.

A nem nedvesedő műanyagok felfedezése tette lehetővé az olyan műanyagkatheterek gyártását, melyekben a vér nem alvad meg és ezáltal vált lehetővé pl. a szívkatheterezés emberen. Természetesen önmagától adódott az a feltételezés, hogy megfelelő műanyagkatheter kísérleti állatok valamely arteriájába is beépíthető és ezen keresztül a vérnyomás az állat felébredése után is regisztrálható. 1956-ban *Still* és mtsai. [4, 5] módszert dolgoztak ki a vérnyomás éber patkányokon történő folyamatos regisztrálására. Ők median hasmetszés után az aorta abdominalis egyik oldalágán keresztül vezettek be vékony polyaethylen kathetert a patkány aortájába. A kathetert a hát bőre alatt vezetve a tarkón hozták ki és így a vérnyomást hónapokon keresztül is regisztrálni tudták az állat ébredése után. A módszer elterjedését az igen nehéz műtéti technika akadályozta.

Mi macskákon, kutyákon és patkányokon az egyik oldali arteria carotison keresztül vezettünk be polyaethylen kathetert az aortába és azt tapasztaltuk, hogy ez a módszer járt a legkisebb beavatkozással. Az állatok a krónikusan beépített kathetert kitűnően tűrik, csak minimális utókezelésre van szükség, megfelelő kísérleti berendezés mellett az állatok mozgása nem akadályozott. 1956 óta több mint 200 macskán, 50 kutyán és 30 patkányon végeztünk folyamatos vérnyomás regisztrálást éber állapotban. Tapasztalatainkról röviden már más helyeken is beszámoltunk [6, 7], az eljárást és az eredményeket részletesen az alábbiakban ismertetjük.

Methodika és kísérleti eredmények

A módszer lényegét az 1. ábra szemlélteti. Alapvető fontosságú, hogy a katheter vége olyan arteriában legyen, melyben igen intenzív véráramlás van. Ha a kathetert csak az arteria carotisba kötjük be, akkor a carotisban megszűnik az áramlás, a vér rövid idő alatt bealvad s a vérnyomás mérés lehetetlenné válik. Az A. anonymába történő levezetés sem megfelelő, mert az állat fejének mozgatásakor a viszonylag rövid katheter nem eléggé rugalmas és



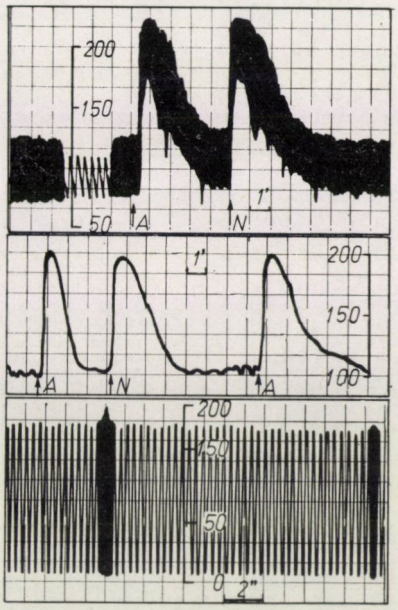
1. ábra. Magyarázat a szövegben

ezért a vége erősen sérti az A. anonyma intimáját, ami könnyen fali thrombusképződéshez vezet. Az aortába történő levezetés már igen jó eredménnyel jár, a fali thrombusképződés veszélye ezeknél a levezetéseknél a legkisebb. Az állatok a megfelelő utókezelés mellett hosszú ideig túlélnek, viszonylag vékony katheter alkalmazása esetén a vérkeringésben semmilyen zavar nem következik be.

A módszer nemcsak az aortanyomás mérésére és folyamatos regisztrálására alkalmas, hanem a bal kamra nyomásviszonyainak regisztrálására is. A baloldali A. carotison keresztül ui. igen kényelmesen katheterezhető a bal kamra. Ezt a macskák kiválóan elviselik és így lehetővé válik a bal kamra nyomásviszonyainak regisztrálása éber állatokon legalább 2 hétig (2. ábra).

A katheterezés technikai kivitele az A. carotis kipreparálásával kezdődik. A műtét teljesen a szokásos módon folyik le, aether vagy hexobarbital narcosisban. A kipreparált arteria carotist distalisan lekötjük. A megfelelő

vastagságú és hosszúságú polyaethylen csövet az elektromanometerrel összekötjük és az elektromanometer felől heparinozott fiz. sóoldattal feltöltjük. A bevezetendő katheter hosszúságát úgy határozzuk meg, hogy a csövet a hátfekvésben kikötött állat mellkasára fektetjük úgy, hogy annak vége a sternum proc. xyphoideusával egy magasságban legyen. Ezután a kipreparált carotis magasságában egy fonalat kötünk rá és mindaddig toljuk lefelé a megnyitott carotisba, amíg a fonaljelzés a carotison ejtett metszési helyet el nem



2. ábra. Éber macska. Fent: vérnyomás és pulzus amplitudo. Középen: vérnyomás középnyomásban. Lent: bal kamra nyomásgörbe. A = Adrenalin, 10 μg/kg. N = Noradrenalin 8 μg/kg

érte. A katheter lassú letolása közben állandóan figyeljük az elektromanometert, ill. a regisztráló készüléket, mert a katheter helyzete a nyomásgörbe alapján megközelítő pontossággal megállapítható. Jól jelzi a manometer azt, hogy a katheter az aortában csúszik előre vagy pedig az aortabillentyűn keresztül a bal kamra irányába halad. Ha a diastoles nyomás a katheter bevezetése közben O-ra esik, akkor tudjuk, hogy a katheter nem az aortába, hanem az aortabillentyűn keresztül a szív felé irányul. A jobboldali A. carotison keresztül az aortát, a baloldalin keresztül a bal kamrát katheterezhetjük könnyebben. A katheternek a kívánt mélységbe történő levezetése után lehetőleg műanyagfonállal azt a carotisba bekötjük. Ezután a kathetert az elektromanometerről lekapcsoljuk, végét elzárjuk és a csövet a nyak bőre alatt a tarkón vezetjük ki, a nyaksebet szabályszerűen ellátjuk és zárjuk.

A tarkón kivezetett kathetert a nyak körül nyakörvként körülvezetjük és a tarkón való kilépési helyhez közel ragasztószalaggal önmagához rögzítjük. Az állat nyakát pólyával körülkötjük, és szükség esetén bőrnyakörvvel védjük.

Pharmakologiai kísérleteknél igen célszerű a vena jugularisba is polyaethylen kanült bekötni. Ezt álatalában a clavicula mélységéig vezetjük le a vena jugularisba, heparinozott fiziológiás sóval feltöltött állapotban. Ebben az esetben a vénás és arteriás kathetert egymás mellett vezetve hozzuk ki a nyak bőre alatt.

Az arteriás és vénás katheter végének elzárása legkönnyebben úgy történhetik, hogy arra egy rövid gumicsődarabot húzunk fel, amelyet egy megfelelő fém- vagy műanyagdugóval zárunk el. Ez a gumicsődarab a katheter meghosszabbításakor csatlakozásul is szolgál hosszabbító csőhöz. A bedugásnál vigyázni kell arra, hogy az elzárási művelet közben vér ne jöjjön ki a katheterbe az állatból.

Amennyiben az állat ketrecben van elhelyezve, mind az arteriás, mind a vénás kathetert az 1. ábrán látható módon rugalmasan felfüggesztett hosszabbító csővel hosszabbítjuk meg, mely egyrészt az elektromanometerrel, másrészt fecskendővel van összeköttetésben. Ily módon úgy tudunk i.v. injekciót adni az állatnak, hogy az azt észre sem veszi. Helyesen felfüggesztett katheterek esetén az állat mozgása nem befolyásolja a vérnyomás mérést és a katheter sem akadályozza az állatot a megszokott szabad mozgásában.

Az állatok a katheterezés befejezésének pillanatától alkalmasak kísérletre, a vérnyomásuk regisztrálható már a narcosisból való ébredés közben. Természetesen az éber állaton végzendő kísérletekhez célszerű megvárni, míg a narcosis és a műtét utáni egyensúlyállapot helyreáll, ami a műtét utáni 3—4. napon következik be.

Az állatok az első három napon, naponta kétszer 50 NE/kg heparint kapnak i. v. A negyedik naptól kezdve antikoagulans kezelést már nem kapnak; de ezután mind az arteriás, mind a vénás kathetert naponta kétszer 50 NE/ml heparintartalmú fiziológiás sóval mossuk be. A bemosáskor adott folyadékmennyiség 0,5 ml/kg. Az ötödik naptól kezdve az állatok véralvadási viszonyai már normálisakká válnak, kísérletre minden szempontból alkalmasak. Célszerű a műtét után néhány napig antibioticus kezelést alkalmazni.

A katheter minősége nagyban befolyásolja az állatok túlélési idejét. Mi általában az állatok nagyságától függően 0,8—2 mm külső átmérőjű polyaethylen kathetert használunk. A katheternek teljesen szennyezés- és karcolásmentesnek kell lennie és mind külső, mind belső felszíne polírozott, könnyen hajlítható. Ha a katheter felülete nem tökéletesen sima, vagy szennyezett, akkor a külső felszínére az erősen áramló vérből is fibrin válik ki, ami néhány nap alatt thrombosishoz vezethet. Ha a katheter nem eléggé hajlékony, hanem túl merev, akkor sérti az aorta falát, nem követi megfelelően az állat moz-

gásakor az aorta elhajlását és ez az aortában fali thrombus képződéséhez vezet. Ezek a komplikációk általában a 6—10. napon szoktak fellépni, viszont az állat már a 4—5. naptól, sőt aether narcosis alkalmazása esetén már a 3. naptól alkalmas kísérletre, így tehát még rosszabb minőségű katheterek használata esetén is 2—4 napig jól használható. Tökéletes katheter alkalmazása esetén az állatok általában több hónapig minden komplikációtól mentesen élnek.

A regisztráló berendezés egy elektromanométerhez kapcsolt írószerkezet. Olyan manométert célszerű alkalmazni, melyben a nyomásváltozásokkal kapcsolatos térfogatváltozás igen kicsi és ezért nagy vérnyomásváltozások esetén sem juthat számottevő mennyiségű vér az állatból a katheterbe. A membranmanometer kitéréseit elektromos jelekké alakítjuk, amely megfelelő felerősítés után írószerkezetet működtet. Mi kísérleteinkhez Hellige elektromanometert és multiscriptort használtunk. Psychopharmakológiai vizsgálatoknál, amikor az állat viselkedését és az ezzel kapcsolatos vérnyomásváltozásokat egyszerre kívánjuk fényképezni, célszerű egy nagyobb méretű mutatós műszert az állat ketrecében elhelyezni, mely párhuzamosan van kapcsolva az írószerkezettel. Ez a műszer is természetesen Hgmm-re van kalibrálva és így fénykép vagy filmfelvétel esetén a képen az állat viselkedése mellett a mindenkori vérnyomás is látható (3, 5, 7. ábra).

A kutyáknál használatos eljárás lényegében megegyezik az általános részben közöltekkel. Az aortát a jobboldali, míg a bal kamrát a baloldali A. carotison keresztül katheterezzük.

Kutyáknál lehetőség nyílik arra, hogy olyan polyaethylen kathetert vezessünk le az aortába, melynek végén a cső fala hártyavékonyságú és így igen könnyen összenyomható. Ebben az esetben a cső vége zárt, azaz vakon végződik. A kathetert úgy töltjük fel folyadékkal, hogy egy másik vékonyabb polyaethylen csövet dugunk bele egészen a zárt végéig és ezen keresztül destillált vízzel feltöltjük. A feltöltésre szolgáló vékonyabb cső a katheternek az aortába való levezetése közben is bent marad, ez merevíti a hártyavékonyságú kathetervéget, hogy az levezetés közben ne gyűrődhessék meg. Amikor a katheter a kellő mélységet elérte, a belső csövet lassan kihúzzuk, de ezzel párhuzamosan állandóan vizet nyomunk a külső csőbe annyira, hogy a bent maradó katheter a belső cső eltávolítása után is vízzel teljesen feltöltött állapotban legyen. A katheter egy, a kutya nyakörvére elhelyezett ugyancsak vízzel feltöltött mutatós membranmanometerhez csatlakozik, egy T-elágazáson keresztül. A T-elágazás szabad szárán át a rendszerbe annyi vizet nyomunk be, amennyi az összenyomható kathetervég belső térfogatának kétharmada. Természetesen a katheter összenyomható végének térfogatát úgy kell megválasztani, hogy az nagyobb legyen, mint a membranmanometer térfogatváltozása a várható legnagyobb vérnyomásváltozás esetén. A katheternek és a manometernek a T-elágazáson keresztül való feltöltése után a T-elágazás sza-

bad szárát maradandóan elzárjuk, ekkor a nyakra szerelt manometer az állat tényleges vérnyomását mutatja. Az ilyen typusú katheter semmilyen utókezelést nem igényel, a kutyák ébredés után teljesen szabadon mozoghatnak a laboratóriumban, és vérnyomásuk a nyakörvre szerelt mutatós manometeren bármikor leolvasható (6. ábra). Mi az általunk használt, összenyomható végű polyaethylen kathetert házilag állítottuk elő. A cső hártyvékonyságúra kiképzett vége kb. 2—3 hét múlva a folytonos pulsatio miatt kitörik. Ekkor a rendszer használhatatlanná válik. Valószínű, hogy iparilag sokkal hosszabb élettartamú kathetereket is elő lehetne állítani.

Ennek az eljárásnak az előnye az, hogy nincsen szükség a katheter naponkénti bemosására és mind az elektromanometeren keresztül történő regisztrálásra, mind pedig mutatós manometer működtetésére alkalmas. Ezt a katheterezési módot eddig csak kutyán alkalmaztuk, mert a kisebb állatokhoz megfelelő vékonyabb polyaethylen csőből házilag nem tudtunk eddig megfelelő kathetert előállítani.

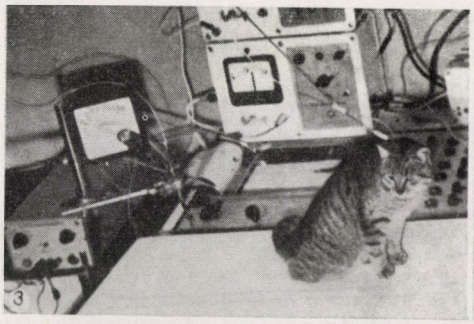
Zártvégű katheter házi előállítására 2 mm külső átmérőjű és 0,5 mm falvastagságú polyaethylen csövet használunk, mely melegítésre képlékennyé válik és megfelelő gyakorlat után üvegként kezelhető, illetve tetszés szerint alakítható.

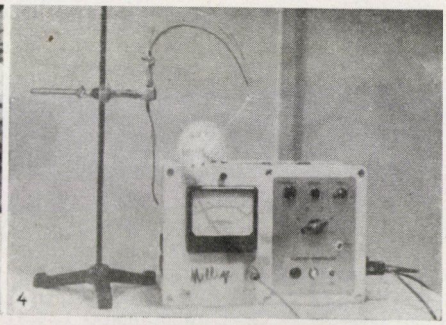
Macskáknál az aortát a jobboldali, a bal kamrát a baloldali carotison keresztül katheterezzük. Néha nehézséget okoz, hogy a katheter vége levezetés közben az aortaívnél megakad. Ilyenkor a kathetert kissé visszahúzzuk és az állatot a bal első lábánál fogva enyhén megemeljük úgy, hogy a több lábai lekötve legyenek. Ilyenkor a szív kissé a jobb mellkas felé tolódik el és az aorta helyzete úgy változik meg, hogy a katheter könnyebben csúszik be az aorta thoracalisba.

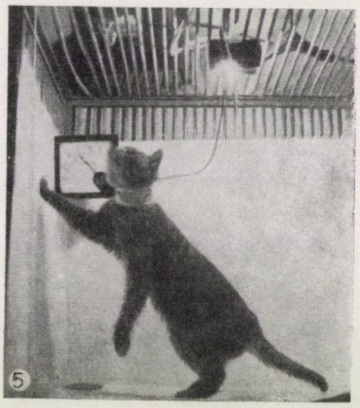
A macskák feltűnően jól tűrik a katheterezést és a katheter rögzítésére szolgáló nyakörvet. A műtét utáni második naptól kezdve teljesen normálisan viselkednek és táplálkoznak. Az egyik oldali A. carotis lekötése, tapasztalatunk szerint, semmilyen észrevehető haemodynamikai vagy viselkedésbeli eltérést nem okoz.

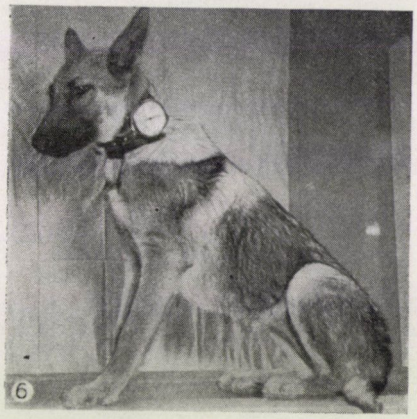
Patkányoknál az aorta katheterezése nem a jobboldali, hanem a baloldali A. carotison keresztül könnyebb. Egyébként az eljárás megegyezik az általános részben leírtakkal. Patkányoknál ez az eljárás lényegesen egyszerűbb, mint a *Still* és munkatársai [4, 5] által ajánlott módszer. A mortalitás kicsi és a patkányok hosszú ideig használhatók.

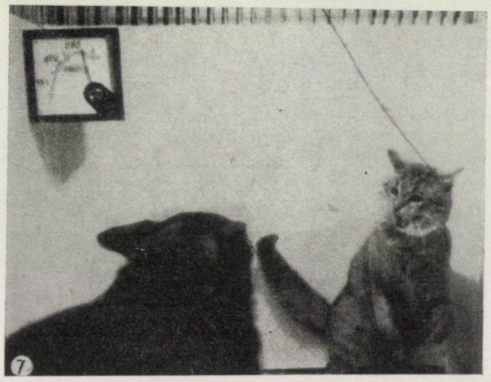
A folyamatos vérnyomás regisztrálás fentebb ismertetett egyszerű módszere igen alkalmas pl. az exteroceptív ingerekkel kiváltható keringési reflexek tanulmányozására, mivel az állat viselkedése és vérnyomása egyszerre megfigyelhető. Különösen macskák igen jelentős vérnyomásemelkedéssel reagálnak a táplálékszerzés és táplálkozás közben és a kutyával szembeni védekezéskor. E módszerrel tehát igen jól vizsgálhatók a különböző pharmakonoknak a vegetatív és exteroceptív keringési reflexekre gyakorolt hatásai [9] (5—7. ábrák).











3. ábra. Vérnyomás mérés és regisztrálás laboratóriumi körülményekhez szoktatott éber macskán
4. ábra. Folyamatos vérnyomás mérés éber patkányon
5. ábra. Macska viselkedése és vérnyomása a ketrec tetejére helyezett egér hatására
6. ábra. Magyarázat a szövegben
7. ábra. A macska viselkedése és vérnyomása a ketrecbe helyezett kutya hatására

Eddigi tapasztalataink szerint még a főleg periferiás hatású pharmakonok, mint pl. az adrenalin és az adrenolyticumok másként hatnak éber állatokon, mint narkotizált állapotban. A módszert különösen arra tartjuk alkal-

masnak, hogy összehasonlíthassuk a fontosabb vérkeringésre ható anyagok hatását éber és altatott állatokon. Erre vonatkozó kísérleteinkről egyik következő közleményünkben [8] számolunk be.

ÖSSZEFOGLALÁS

Egyszerű és kényelmes módszert dolgoztunk ki, mely lehetővé teszi éber kutyákon, macskákon és patkányokon a vérnyomás folyamatos regisztrálását. A módszer lényege direkt vérnyomás mérés véres úton, mely az A. carotison keresztül az aortába levezetett vékony polyaethylen katheteren keresztül történik. A katheter hosszú időn keresztül a kísérleti állatban marad anélkül, hogy ott számbavehető haemodynamikai károsodást okozna. A polyaethylen katheter és az elektromanometer közötti megfelelő felfüggesztett rugalmas összeköttetés lehetővé teszi az állatok megszokott szabad mozgását a vérnyomás mérés közben is.

IRODALOM

1. *Wezler, K., Thauer, R.:* Zschr. Kreisl.-Forsch. **33,** 486 (1941).
2. *Fronkova, K.:* Arch. Kreisl.-Forsch. **33,** 287 (1960).
3. *Orville, A.:* J. appl. Physiol. **17,** 846 (1962).
4. *Still, J. W.:* J. appl. Physiol. **8,** 575 (1956).
5. *Still, J. W.:* J. Lab. clin. Med. **48,** 152 (1956).
6. *Thuránszky, K.:* Acta Physiol. hung. Suppl. **18,** 93 (1961).
7. *Thuránszky, K.:* Bull. Exp. Biol. Med. **7,** 99 (1962). Бюлл. эксп. биол. мед.
8. *Thuránszky és mtsai:* MTA V. Osztály Közl. **15,** 365 (1965).
9. *Thuránszky és mtsai:* MTA V. Osztály Közl. **15,** 373 (1965).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER SZEREPE AZ ADRENALIN ÉS ADRENOLYTICUMOK HATÁSÁBAN

THURÁNSZKY KÁROLY

Technikai munkatárs: Németh Miklós

Közlésre érkezett: 1964. VII. 14

Több mint 50 évvel ezelőtt fedezte fel Dale, hogy az adrenalin pressor hatását a secale alkaloidák megfordítják. Az adrenalin hatásának megfordíthatósága azóta is az érdeklődés középpontjában áll, mivel e hatásmechanizmus tisztázása lényeges lépést jelentene a vérkeringés regulatiójának pontosabb megismerése felé.

Az ún. fordított adrenalinhatás mechanizmusára vonatkozólag azonban az idevágó munkák hatalmas tömege ellenére se alakult ki egységes álláspont. Bár mesterségesen átáramoltatott izolált szerveken, továbbá urethannal altatott állatok vérnyomásán az adrenalin vasoconstrictor, illetve depressor hatását ergotoxinnal vagy dihydroergotoxinnal mindig reprodukálható dilatator, ill. depressor hatássá lehet megfordítani; ugyanakkor azonban arra is megbízható adataink vannak, hogy más narcoticumok, különösen egyes barbiturátok és chloralose a fordított hatást erősen gátolhatja [1, 2, 3], sőt narcotizált állatokon és éber állatokon is kis dosis ergotoxin egyenesen fokozza és prolongálja az adrenalin vérnyomásemelő hatását [3, 4].

Úgy látszik tehát, hogy az adrenalin megfordíthatóságának tétele egész állat vérnyomásán vizsgálva csak bizonyos körülmények között érvényes.

Mi elsősorban azt vizsgáltuk, hogy a központi idegrendszer állapotának pharmakológiai és műtéti megváltoztatása miképpen befolyásolja az adrenalin és az adrenolyticumok vérnyomásra gyakorolt hatását.

Methodika

A módszert, amely lehetővé teszi a folyamatos vérnyomás regisztrálást teljesen éber, ép idegrendszerű macskákon és kutyákon, intézetünkben 6 évvel ezelőtt dolgoztuk ki. A módszer részletes leírását korábban közöltük [6, 7]. Macskáknál a jobboldali arteria carotison keresztül aether narcosisban vékony polyaethylen kathetert vezettünk az aortába. A katheter rugalmas műanyagcső közbeiktatásával elektromanométerrel van összekötve. A műtéti sebek zárása után az állat normális módon ébred, a vérkeringést és az állat viselke-

dését az aorta katheterezés nem befolyásolja. A vérnyomás az ébredés folyamata alatt is regisztrálható. Az állatok a katheterezés után is megszokott ketrecükben maradnak. A ketrecből kivezetett és rugalmasan felfüggesztett hosszabbítócső, mely az állatot a manométerrel összeköti, az állat ketrecen belüli szabad mozgását nem akadályozza. A vizsgálandó anyagok beadása ugyancsak egy hosszú, vékony polyaethylen csövön keresztül történik, melyet az aorta katheterezéssel egyidejűleg a vena jugularisba kötöttünk be és az arteriás katheterrel együtt vezettünk ki. E módszer segítségével a vérnyomás éber állatokon hónapokig is regisztrálható folyamatosan, mely idő alatt bármikor i. v. injekció adható. Az arteriás és vénás katheter naponta egyszer friss alvadásgátló folyadékkal feltöltendő. Az éber állatokon végzett kísérleteinkhez azokat használtuk fel, melyek a műtét utáni 5. napon teljesen láztalanok, a viselkedésükben a normálishoz teljesen hasonlóan és táplálkozásuk is kifogástalan volt.

Altatott állatokon a vérnyomást ugyancsak a jobboldali carotison keresztül chloralose-urethan narcosisban mértük. Összes kísérleteinkben Hellige elektromanometert és multiscriptort használtunk. A középnyomás regisztrálása az elektromanométerbe beépített integrátor segítségével történt.

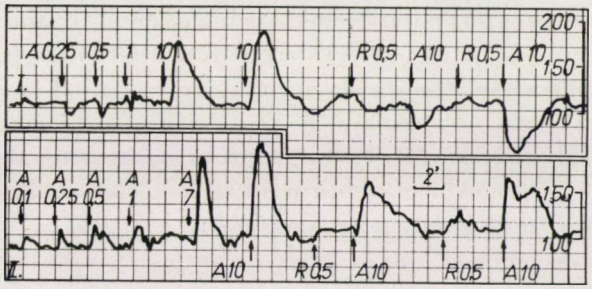
Kísérleti eredmények

Régen ismert, hogy kis dosis 0,1—1 μg/kg adrenalin narcotizált macskákon nem emeli, hanem kizárólag süllyeszti a vérnyomást. A jellegzetes pressor adrenalin hatás 2—10 μg/kg dosisoknál jelentkezik. Ezt a pressor hatást 0,5 mg/kg dihydroergotoxin aethansulphonicum depressor hatását fordítja meg. Első kísérletsorozatunkban 25 éber állaton vizsgáltuk e hatásokat, majd a kísérlet befejezése utáni 5. napon ugyanazokat az állatokat chloralose-urethan keverékkel narcotizáltuk és ugyanazt a kísérletet narcotizált állapotban is megismételtük. Kapott eredményeink teljesen egybehangzók voltak és az átlagértékek megegyeznek az 1. ábrán regisztrált 23/a és 23/*b* kísérletünk adataival. Az ábrán látható, hogy míg altatott állaton az adrenalin hatások teljesen a tankönyvi adatoknak megfelelően zajlanak le, azaz a 0,25 μg/kg és 0,5 μg/kg vérnyomássüllyedést okoz, az 1 μg/kg hatása bizonytalan, a 10 μg/kg pedig nagy vérnyomásemelkedést okoz, addig az éber állaton ugyanezen dosisok mindig kizárólag vérnyomásemelkedést okoznak.

További eltérés mutatkozik a dihydroergotoxin hatásában, ugyanis míg altatott állaton a dihydroergotoxin 0,5 mg/kg dosisban süllyeszti, addig éber állaton kissé emeli a vérnyomást. A legfontosabb különbség az, hogy míg altatott állaton ez a dosis dihydroergotoxin biztosan megfordítja az adrenalin hatást, addig éber állaton az adrenalin didydroergotoxin után is pressor hatást fejt ki. Ismételten adott 0,5 mg/kg dihydroergotoxin altatott állaton

az adrenalin depressor hatását erősíti, míg éber állaton még ez az ismételt dosis, tehát összesen 1 mg/kg sem védi ki az adrenalin pressor hatását, csak csökkenti és kissé prolongálja.

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy más erőshatású adrenolyticumok, mint pl. a dibenamin, regitin, és yohimbin hatásaiban is kimutathatók-e a dihydroergotoxinnál tapasztalt különbségek az éber és altatott állatok között.



1. ábra. Fent: altatott, lent: éber macska vérnyomása (középnyomás)
A = Adrenalin μg/kg-ban
R = Dihydroergotoxin aethansulphonicum (Redergam) mg/kg-ban



2. ábra. Fent: altatott, lent: éber macska vérnyomása
A = Adrenalin 10 μg/kg, D = Dibenamin 5 mg/kg

50 macskán végzett kísérleteink eredményeit a 2., 3., és 4. ábrák szemléltetik, melyekből látható, hogy e szerek egyike sem fordítja meg a 10 μg/kg adrenalin pressor hatását, éber állatokon olyan dosisokban, mely dosisokban altatott állatokon biztosan megfordították, sőt ezen erős adrenolyticumok az adrenalin pressor hatását sem védik ki teljesen, csak legfeljebb csökkentik. E kísérletek alapján úgy látszik, hogy éber, ép központi idegrendszerű állatokon az adrenalin pressor hatását nemcsak hogy megfordítani, de még csak teljesen kivédeni sem lehet, az adrenolyticumoknak azon dosisaival, melyek altatott állatokon biztosan megfordítják az adrenalin hatását.

Mivel a narcosis elsősorban kérgi hatáson alapul, azt kellett gondolnunk, hogy a kéregnek fontos szerepe van az adrenalin és az adrenolyticumok hatásában. Ezért, aether narcosisban különböző magasságokban átmetszéseket vé-

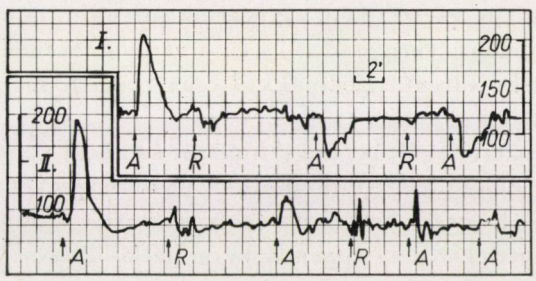
geztünk a központi idegrendszeren. Kísérleteinket macskákon végeztük az arteria carotisok lekötése után, a vagusok épen hagyása mellett. Az állatok spontán légzése kifogástalan volt. *Az aether teljes kiürülése után* vizsgáltuk az adrenalin kis és nagy dosisainak hatásait a vérnyomásra. Tekintettel arra, hogy az adrenalin ergotoxinnal megfordítható vasokonstriktor, illetve pressor hatása izolált, mesterségesen átáramoltatott szerveken, valamint dekapitált állatokon már régóta jól ismert, további kísérleteinket a decerebrált állatokon végeztük.

50 macskán végzett kísérleteink eredményeit a 5. ábra szemlélteti. A 5/a ábra a Magnus II. átmetszéssel decerebrált állatnál, a 5/b ábra pedig a Magnus IV. átmetszéssel decorticalt ún. thalamus állatnál kapott vérnyomásgörbéket mutatja középnyomásban. A 5. a ábrán látható, hogy a decerebrált állatokon nemcsak az igen kicsi, 0,25 μg/kg-től 1 μg/kg adrenalin, hanem még a viszonylag nagy pharmakologiás dosisú 10 μg/kg is kizárólag vérnyomássüllyedést okoz. A 10 μg/kg adrenalin hatására igen nagyfokú vérnyomássüllyedés következik be, melyet súlyos bradycardia és gyakran hányás kísér. Még 20 μg/kg adrenalin is primer hatásként hatalmas vérnyomássüllyedést okoz, melyet enyhe vérnyomásemelkedés követ, de az egész hatásban így is messze a vérnyomássüllyedés dominál. A kép fokozott parasympathicus túlsúlyra mutat és maga a jelenség tulajdonképpen nem más, mint az adrenolyticum nélküli hatásmegfordulás tipikus esete, mikor az adrenalin hatására bekövetkező ellenreguláció oly túlzott mértékben jelentkezik, hogy a pressor hatást teljesen elnyomja, sőt hatalmas depressor hatássá változtatja.

Igen érdekes, hogy a decerebrált állaton 0,25 mg/kg dihydroergotoxin igen súlyos bradycardiát és vérnyomássülyedést hoz létre, melynek következtében az állat néhány perc alatt elpusztul. Ez azért különösen figyelemre méltó jelenség, mert a dihydroergotoxin egyébként még több mg/kg dosisban sem toxicus sem éber, sem pedig altatott állatokon. A decerebrált állaton dihydroergotoxinnal létrehozott súlyos bradycardiát és hypotensiót vagus átmetszéssel vagy atropinozással mérsékelni lehet, másrészt atropinozás és vagus átmetszés után ez a hatás nem lethalis.

További kísérleteink szerint diencephalon bekapcsolódása a rendszerbe már módosítja a nyúltagyi állaton megfigyelt hatásokat. Amint a 5/b ábrán is látható, 10 μg/kg adrenalin még a Magnus vagy ún. thalamus állaton is erős depressor hatást vált ki. A 20 μg/kg hatásában jelentkező másodlagos pressor fázis már jelentősen erősödik ugyan, de az egész hatást tekintve, a depressor hatás még mindig túlsúlyban van. A lényeges különbség a nyúltagyi állathoz viszonyítva az, hogy noha a 0,25 mg/kg dihydroergotoxin még itt is nagy vérnyomássüllyedést okoz, ami bradycardiával jár együtt, azonban ez már nem lethalis és az ismételten adott további 0,5 sőt 1 mg/kg dihydroergotoxin sem öli meg az állatot.

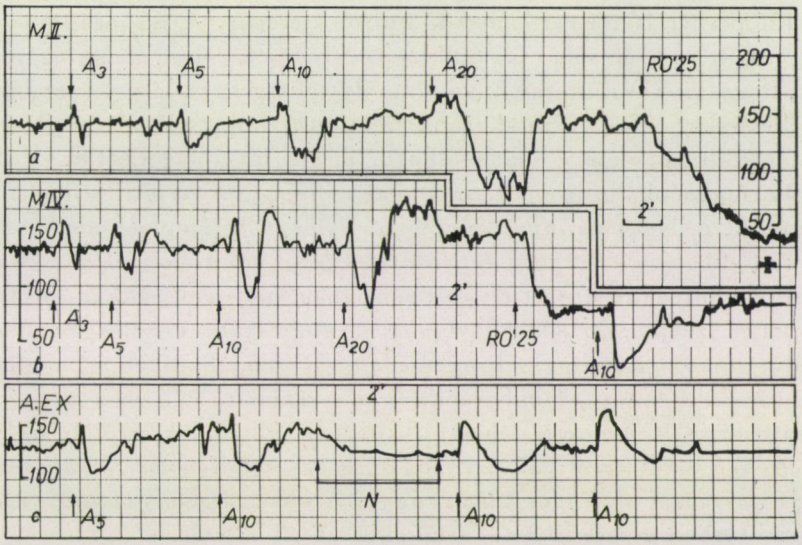
Ha a kéreg is bekapcsolódik a regulatióba (1. ábra), akkor e hatások ismét alapvető változáson mennek át. Kialakul ui. az előbbiekben az éber állatok



3. ábra. Fent: altatott, lent: éber macska vérnyomása
A = Adrenalin, 10 μg/kg, R = Regitin 0,5 mg/kg



4. ábra. Fent: altatott, lent: éber macska vérnyomása
A = Adrenalin 10 μg/kg, Y = Yohimbin 1 mg/kg



5. ábra. Fent: Magnus II. átmetszéssel decerebrált macska vérnyomása, középen: Magnus IV. átmetszéssel operált „Thalamus macska" vérnyomása. Lent: macska vérnyomás az aethernarcosis excitatiós stádiumában, A = Adrenalin μg/kg-ban. R = Dihidroergotoxin Aethansulphonicum mg/kg-ban, N = a narcosis mélyítése

vizsgálatánál már ismertetett kép, amikor az adrenalin mind kicsi, mind nagy dosisokban csak emeli a vérnyomást és ez a vérnyomásemelkedés dihydroergotoxinnal, vagy más adrenolyticumokkal csak részben mérsékelhető, de nem fordítható meg.

Ezek után azt vizsgáltuk, hogy hogyan módosul az adrenalin hatása az aether narcosis különböző stádiumaiban. Kísérleteinket azon megfontolás alapján végeztük, hogy az aether narcosis excitatiós stádiumában jelentkező fokozott reflexingerlékenység éppen a kérgi gátlás kiesése következtében jön létre és ezért valószínűnek tartottuk, hogy az aether narcosis excitatiós stádiumában nemcsak a somatomotoros, hanem a vegetatív hyperreflexia is épp úgy meg fog jelenni, mint ahogyan azt a decerebrált állatokon láttuk.

10 macskán végzett kísérleteink mindenben megerősítették ezt a feltevésünket. Mint ahogyan az (5*c*) ábrán látszik, az aether narcosis excitatiós stádiumában mind a kis, mind a nagy dosis adrenalin olyan bifazisos reakciót okoz, melynél a depressor fázis túlsúlyban van a viszonylag igen kicsiny pressor fázissal szemben. Az aether narcosis excitatiós stádiumában kapott hatás nagyon hasonló a thalamus állaton kapott hatáshoz. A narcosis mélyítése után fokozatosan a pressor hatás kerül előtérbe.

Megbeszélés

Nyilvánvaló, hogy az adrenalin hatás megfordulásának mechanizmusában több perifériás tényező játszik fontos szerepet. A magasabb idegi központoknak természetesen csak módosító szerepük lehet. Jelenleg még nem célunk, hogy kísérleti adatainkat valamely egységesnek látszó szemlélet keretébe beillesszük, csupán arra akarunk rámutatni, hogy a központi idegrendszer szerepe egyáltalán nem elhanyagolható, még a látszólag tisztán perifériásan ható pharmakonok hatásmechanizmusában sem. Jól szemléltetik ezt azok a kísérleteink, melyek szerint a legerősebb sympatolyticumok mint a dihydroergotoxin, dibenamin, regitin és yohimbin éber állatokon nem tudják megfordítani az adrenalin hatást olyan dosisokban, mely dosisokban altatott állatokon vagy izolált szerveken biztosan megfordítják. Lehetséges, hogy ezen adrenolyticumok igen nagy, subtoxicus dosisai éber állatokon is megfordíthatják az adrenalin hatást, azonban ekkor már számolni kell ezen anyagok centrális hatásaival is, így nem lehet ép központi idegrendszerről beszélni. Végeredményben tehát arról van szó, hogy *az adnerolyticumok állatkísérletekben szokásos dosisaival éber macskákon az adneralin pressor hatását nem lehet depressor hatássá megfordítani, noha narcotizált állatokon ez törvényszerűen bekövetkezik.*

Régóta ismeretes, hogy a subcorticalis reflexek a cortex inhibitoros befolyása alatt állnak. Legjellemzőbb példája ennek pl. az aether narcosis ex-

citatiós stádiuma, vagy a decorticalt állatokra jellemző áldüh, amikor a corticalis kontroll alól való felszabadulás egy somatomotoros hyperreflexiát eredményez.

A mi kísérleteink szerint ez a hyperreflexia nemcsak a somatomotoros reflex esetében jön létre, hanem épp úgy megnyilvánul a vegetatív reflexek esetében is. Igen szép példája ennek az, hogy az aether narcosis excitátiós stádiumában az i. v. befecskendezett adrenalin erős depressor választ hoz létre, ennek megfelelően a decerebrált állatokon is az i. v. befecskendezett adrenalin csak vérnyomássüllyedést okoz. A decerebrált állaton a nyúltagy fel van szabadítva a magasabb idegi kontroll alól és tulajdonképpen denervációs túlérzékenységi állapotban van. Az őt érő közvetlen ingerekre vagy a periféria felől befutó afferens impulzusokra fokozott erősségű efferens választ ad. A nyúltagy felszabadulása a magasabb inhibitoros hatás alól okozza azt a vegetatív hyperreflexiának nevezhető állapotot, melyben az adrenalin eredeti pressor hatását a túlzott ellenregulatio teljesen elnyomja, sőt depressor hatássá alakítja. Végeredményben tehát az adrenalin pressor hatása megfordítható minden adrenoliticum nélkül, csak a nyúltagyat kell felszabadítani a corticalis gátlás alól. A diencephalon bekapcsolódása mérsékli a vegetatív hyperreflexiát, ilyenkor az adrenalin hatás már bifázisossá válik, azonban még mindig a depressor fázis dominál. Az agykéreg bekapcsolódása az ellenregulatiós folyamatok további gátlását eredményezi és biztosítja a vegetatív cardiovascularis reflex folyamatok célszerű koordinációját. Ilyenkor az adrenalin kizárólag monofázisos pressor választ hoz létre, mert a túlzott ellenregulatio meggátlása a paradox primer és sekunder depressor hatásokat megakadályozza.

A narcosis egy közbeeső állapotot hoz létre az éber és a decerebrált állatokon megfigyelt jelenségek között. A narcosisban kapott hatás az alkalmazott narcosis minőségétől és a narcosis mélységétől függ.

Az a tény, hogy az egyébként nem toxicus dihydroergotoxin decerebrált állaton lethalis bradycardiát és vérnyomássüllyedést okoz, mely atropinnal gátolható, arra mutat, hogy decerebrált állaton a nyúltagyi pressor és depressor központok funkcionális egyensúlya életfontosságú. E jelenség mechanizmusának tisztázásához még további vizsgálatokra van szükség. Végeredményben kísérleteink újabb adatokat szolgáltatnak arra vonatkozólag, hogy a központi idegrendszernek és szorosabban véve az agykéregnek igen fontos szerepe van még a főleg perifériás támadásponttal rendelkező adrenalin és sympatholyticumok hatásában is.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző az adrenalin és adrenolyticumok vérnyomásra gyakorolt hatását hasonlították össze éber és altatott macskákon, továbbá a központi idegrendszer különböző szinteken történt átmetszése után. Megállapította, hogy:

1. Éber macskákon az adrenalin igen kicsiny dosisai, 0,5—2,0 μg/kg mindig vérnyomásemelkedést okoznak, noha altatott állatokon az adrenalin ilyen kis dosisokban süllyeszti a vérnyomást.

2. Éber macskákon az 5—10 μg/kg adrenalin pressor hatását a vizsgált adrenolyticumok (dihydroergotoxin, yohimbin, dibenamin, regitin) nem tudják depressor hatássá megfordítani olyan dosisokban, mely dosisokban altatott állatokon biztosan megfordítják.

3. Míg a dihydroergotoxin 0,5 mg/kg dosisban altatott állaton csökkenti, addig éber állapotban növeli a vérnyomást.

4. A dihydroergotoxin aethansul/phonicum a Magnus II. átmetszéssel decerebrált macskákon lethalis bradycardiát és vérnyomássüllyedést okoz, mely hatás atropínozással és vagus átmetszéssel kivédhető.

5. A Magnus II. átmetszéssel decerebrált macskákon ha az állat szervezete már narcoticumot nem tartalmaz, az adrenalin mind kicsiny, mind nagyobb dosisokban nem vérnyomásemelkedést, hanem vérnyomássüllyedést okoz.

6. A Magnus IV. átmetszéssel operált ún. thalamus állaton az adrenalin hatása már bifázisossá válik, azonban e hatásban még mindig a vérnyomássüllyedés dominál.

7. Az aether narcosis excitátiós stádiumában az adrenalin hatásában a depressor fázis van túlsúlyban.

8. Szerzők kísérleteik alapján következtetést vonnak le a cortex és a vegetatív központok kapcsolatára vonatkozóan. Megállapítják, hogy a magasabb agyi központoknak még a főleg perifériásan ható vasoaktív pharmakonok hatásában is fontos szerepük van.

IRODALOM

1. *Cannon, W. B.:* Amer. J. Phys. **104,** 557 (1933).
2. *Hauschild, F.:* Arch. Exp. Path. Pharmakol. **178,** 367 (1935).
3. *Herwick, R.:* J. Pharmacol, **65,** 185 (1939).
4. *György, L.:* Acta Physiol. Hung. **14,** 287 (1958).
5. *Schroeder, W.:* Arch. Exp. Path. Pharmakol. **207,** 468 (1949).
6. *Thuránszky, K.:* Bull. Exp. Biol. Med. **7,** 99 (1962). Бюлл. эксп. биол. мед.
7. *Thuránszky, K.:* MTA V. Oszt. Közl. **15,** 357 (1965).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

PSYCHOPHARMAKONOK HATÁSA AZ EXTEROCEPTÍV KERINGÉSI REFLEXEKRE ÉBER MACSKÁKON

THURÁNSZKY KÁROLY

Technikai munkatársak: Német Miklós, Bózsó István és Csaba János

Közlésre érkezett: 1964. VII. 14

Már az LSD pharmakológiai analysisénél feltűnt, hogy egyes vegetatív reflexek, mint pl. az éhes nyúl táplálkozásakor fellépő hőemelkedés, továbbá patkányok defecatiós reflexe psychopharmakonokkal igen jól befolyásolhatók. [1, 2]. *Knoll* [3] a psychopharmakológia aktuális problémáival foglalkozó összefoglaló munkájában nagy fontosságot tulajdonít a psychopharmakológiai analysis szempontjából a különböző vegetatív reflexek tanulmányozásának, mivel egyes anyagok psychostimuláns vagy tranquilláns hatása sok esetben előbb jelentkezik a vegetatív reflexek fokozásán vagy gátlásán keresztül, mint az egyéb módszerekkel végzett vizsgálatokban.

A vegetatív reakciók objektív mérése és regisztrálása azonban meglehetősen sok nehézséggel jár és ezért ezek nem váltak általánosan használt eljárásokká a psychopharmakológiai vizsgálatokban.

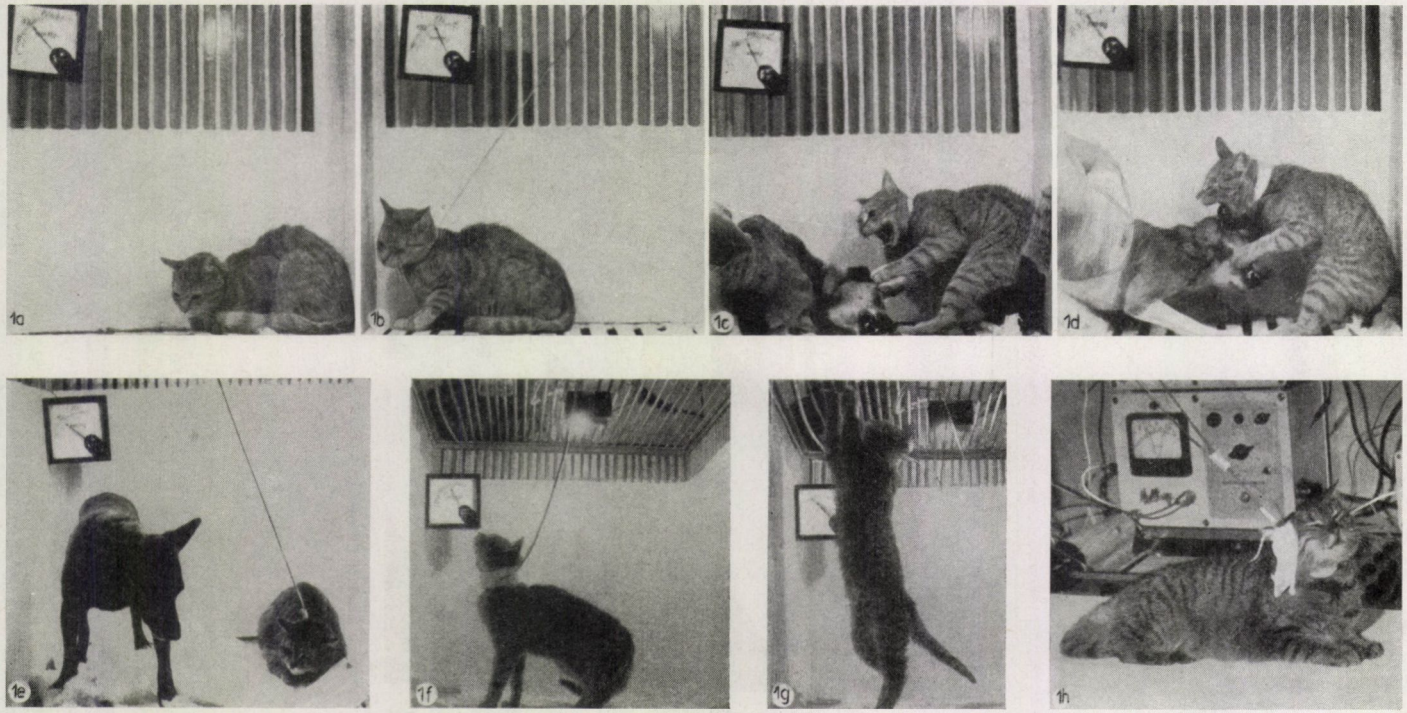
Intézetünkben már 1956-ban kidolgoztunk egy módszert, mely lehetővé tette a vérnyomás folyamatos regisztrálását teljesen éber, ép idegrendszerű macskákon és kutyákon [4, 5]. Tekintettel arra, hogy különösen macskákon az emotionalis változásokat jól mérhető vérnyomásváltozások kísérik, a macska igen alkalmasnak látszott az exteroceptív ingerekkel kiváltható vegetatív keringési reflexek, valamint ezek pharmakológiai befolyásolhatóságának vizsgálatára.

Methodika

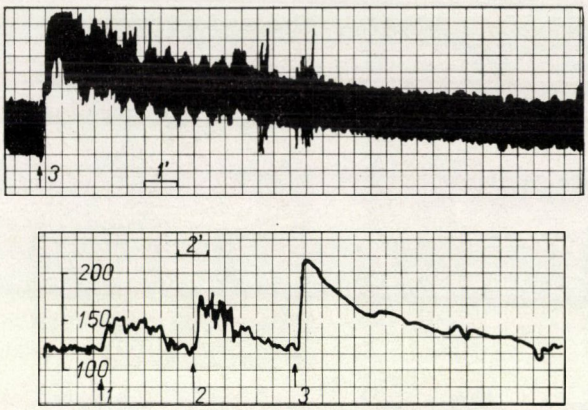
A vérnyomást *Thuránszky* [4] módszerével mértük és regisztráltuk. A kísérleteket a vérnyomás méréshez szükséges műtét utáni 5—10. napon végeztük, amikor az állatok magatartása, vérnyomása, hőmérséklete és táplálkozása már teljesen normális volt.

Pressor reflex kiváltására a következő módszereket alkalmaztuk: 1. A 24 óráig éheztetett macskát üvegajtós ketrecben helyeztük el, melyben külön műszer van elhelyezve, ami az állat vérnyomását mutatja. A ketrecben levő macska viselkedése és a műszer az üvegajtón keresztül jól megfigyelhető

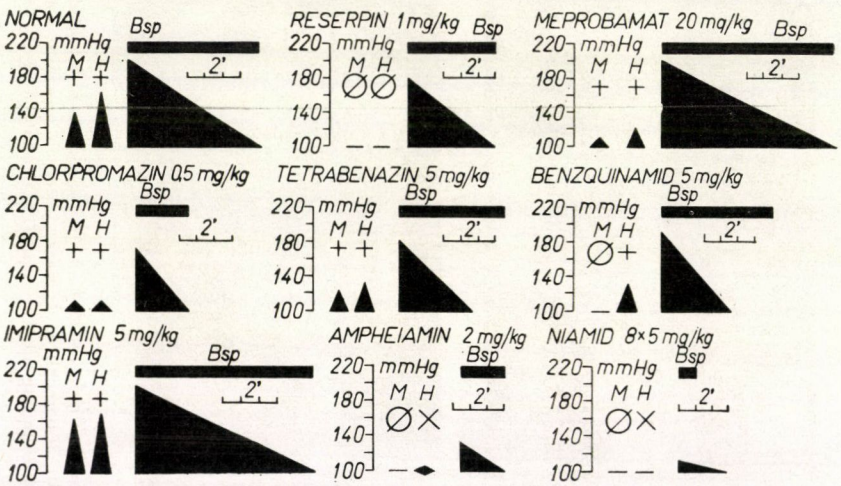
és fényképezhető. Az állat vérnyomását egy a ketrecen kívül elhelyezett készülék regisztrálja. Az 1/*a* ábra mutatja, hogy a macska nyugodtan ül a ketrecében és a vérnyomása 100 Hgmm. Ekkor a macska ketrecének tetejére egy műanyag burával leborított élő egeret helyezünk el, úgy, hogy az a macska számára a ketrec rácsán keresztül hozzáférhető legyen. A 1/*f* ábrán látszik, hogy a macska észrevette az egeret és ezzel párhuzamosan a vérnyomása emelkedik. A vérnyomásemelkedés mindaddig tart, míg a macska elfogja és megeszi az egeret. 2. Igen erős pressor reakció kíséri a macska kutyával szemben tanúsított védekező, illetve elhárító viselkedését, mint ahogyan azt a 1/*c* ábra mutatja. Ez a vérnyomásemelkedés általában nagyobb, mint a táplálkozás közben fellépő vérnyomásemelkedés. 3. A legerősebb ingert valamely csípő anyagnak a macska szemébe való cseppentése jelenti. Legalkalmasabb erre a célra a paprika(capsicum annuum) csípő anyaga, a capsaicin, mely rendkívül heves fájdalmat okoz, de ugyanakkor szövetkárosító hatása nincs. 0,5‰-es capsaicin oldatból 1 cseppet a macska egyik szemébe cseppentve, nagy és tartós vérnyomásemelkedést és átlagosan 15 percig tartó blepharospasmust okoz (1/*b* ábra). Normális állatokon a blepharospasmus és a vérnyomásemelkedés időtartama megegyezik. Az első becseppentéstől számított 30 perc múlva, a másik szembe történő becseppentés azonos nagyságú vérnyomásemelkedést és blepharospasmust okoz. 0,5‰-es capsaicin oldat használata esetén ugyanazon szembe 2 órás időközönként, de naponta csak kétszer, tehát mind a két szem felhasználása esetén naponta négyszer célszerű a reakciót kiváltani, többszöri becseppentés esetén már jelentkezhet a *Jancsó* [6] által leírt desensibilisatiós jelenség, amikoris a szem capsaicin érzékenysége csökken és különösen nagyobb töménységű oldat használata esetén a szem teljesen érzéketlenné válik mindennemű kémiai fájdalomingerrel szemben. A fentebb leírt eljárás alkalmazása esetén azonban a capsaicinnel előidézhető vérnyomásemelkedés és blepharospasmus több héten keresztül is azonos intenzitással kiváltható. A 2. ábra az egérrel, kutyával, valamint a capsaicin becseppentéssel szemben tanúsított viselkedési reakciókat kísérő vérnyomásváltozásokat mutatja középnyomásban. Az egérrel és kutyával kiváltott viselkedési és pressor reakció feltételes ingerekkel kiváltott effektusoknak tekinthetők, mivel azok a macskák, amelyek korábban még nem láttak egeret vagy kutyát, e két ingerre egyáltalán nem reagálnak. Éppen ezért kísérletre csak azok az állatok használhatók, melyekről már korábban megállapítottuk, hogy mindkét ingerre élénken reagálnak. A capsaicin szembe cseppentés igen erős fájdalominger, az ezzel kapcsolatos blepharospasmus és vérnyomásemelkedés feltétlen reflex, mely narcotisált állaton is kiváltható. Az eddigiek alapján lehetőség kínálkozott a viselkedés és a keringési reflexek együttes tanulmányozására normális és psychopharmakonokkal előkezelt állatokon. Az 1/*e*, *h* ábrán láthatjuk, hogy a 0.5 mg/kg reserpinnel előkezelt macska egyáltalán nem reagál az egérre, hagyja azt a fején sétálni, hasonlóképpen nem zavarja őt a kutya jelenléte sem. A vérnyomása



1. ábra. Macskák viselkedése és vérnyomása. *a)* normál, *b)* 0,5‰ capsaicin oldat szembe cseppentése után, *c)* kutyával szemben, *d)* ua. 0,5 mg/kg chlorpromazin i. v. beadása után 10 perccel, *e)* 1 mg/kg reserpin beadása után 2 órával, *f)* kezeletlen macska megpillantja a ketrec tetejére helyezett egeret, *g)* ua. 20 mg/kg meprobamat i. v. beadása után 25 perccel, *h)* 1 mg/kg reserpin beadása után 2 órával



2. ábra. Éber macska vérnyomása. Fent: 0,05% capsaicin szembe cseppentés hatása, lent: 1 = egérrel, 2 = kutyával, 3 = capsaicin szembe cseppentéssel kiváltott vérnyomásemelkedések. Regisztrálás középnyomásban



3. ábra. Magyarázat a szövegben

sem az egér, sem a kutya jelenlétében nem emelkedik. Egészen más typusú hatást mutat a meprobamat 20 mg/kg dosisa, mint ahogyan az 1/*f*, *g* ábrán is látható. Itt a viselkedés normális marad, a macska elfogja és megeszi az egeret, azonban a vérnyomása csak jelentéktelen emelkedést mutat. A chlorpromazin 0,5 mg/kg dosisban ugyancsak nem oltja ki a kutyával szembeni elhárító viselkedési reakciókat, azonban az ezt kísérő vérnyomásemelkedés a kezeletlen állatéhoz képest csak sokkal kisebb mértékben jelentkezik (1/*c*, *d* ábra).

Munkánk elsődleges célja annak vizsgálata, hogy az éber állatokon történő folyamatos vérnyomás mérés és az állat viselkedésének egyidejű vizsgálata mennyiben alkalmas módszer a psychopharmakológiai hatás és a vegetatív keringési reflexek közötti összefüggések tanulmányozására.

Kísérleti eredmények

Kísérleteinkben 8 psychopharmakon hatásait vizsgáltuk. Az összesített eredményeket a 3. ábra szemlélteti. Az egyes pharmakonok hatásait 5—5 állaton vizsgáltuk, a kapott adatokat középértékelve sematikusan ábrázoltuk. A fekete területek az egérrel, kutyával és a capsaicin szembe cseppentéssel előidézett vérnyomásemelkedés nagyságát és időtartamát szemléltetik. A fekete téglalap hosszúsága a capsaicinnel kiváltott blepharospasmus időtartamát mutatja percekben. Az egérrel és kutyával szemben tanúsított normális viselkedési reakciót kereszt jelzi, e viselkedési reakció kimaradását pedig egy áthúzott kör. Az aspecifikus paradox viselkedési reakciót X-el jelöltük.

Az első mezőben a normális viselkedési és vérnyomásreakciók vannak feltüntetve, jól látható, hogy az egérrel kiváltott vérnyomásemelkedés kisebb, mint a kutyával kiváltott pressor reakció. Legnagyobb a capsaicinnel kiváltott vérnyomásemelkedés, mely a blepharospasmusnak megfelelően 15 percig tart. A kereszt az egér esetében a 1/*f*, *g* ábrán látható, a kutya esetében pedig az 1/*c*—*d* ábrán látható normális viselkedési reakciót jelzi. A vizsgált psychopharmakonok összehasonlító vizsgálata alapján kitűnik, hogy közöttük az egyes vegetatív és viselkedési reakciókra gyakorolt hatás tekintetében lényeges különbségek vannak.

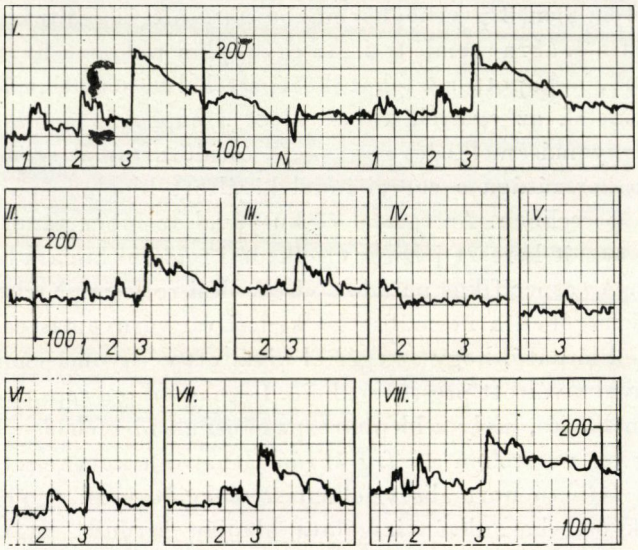
1. A *meprobamat* 20 mg/kg dosisban csak az egérrel és kutyával kiváltható vérnyomásemelkedést gátolja, annak ellenére, hogy a macska közben az egeret elfogja és megeszi, a kutyával szemben pedig normális elhárító viselkedést tanúsít. A capsaicinnal kiváltott blepharosplasmus és vérnyomásemelkedés változatlan marad.

2. A *tetrabenazin* 5 mg/kg i. v. dosisban már a kémiai fájdalominger vérnyomásemelő hatását is gátolja. A gátlás főleg a vérnyomásemelkedés időtartamának csökkenésében mutatkozik meg, mely a normális 15 perchez képest csak 8 percig tart, magassága pedig 100 Hgmm helyett csak 80 Hgmm. Ugyanakkor azonban a blepharospasmus ideje csak 2 perccel rövidebb a kontrollénál.

3. A *chlorpromazin* 0,5 mg/kg i. v. dosisban az egérrel és kutyával kiváltható viselkedési reakciókat még nem befolyásolja, azonban az ezekkel kapcsolatos vérnyomásváltozásokat épp úgy a capsaicin szembe cseppentéssel okozott vérnyomásemelkedést is nagymértékben gátolja. Itt már a blepharospasmus időtartama is a vérnyomásemelkedés időtartamával megegyező mértékben csökkent.

4. A *reserpin* 0,5 mg/kg i. v. dosisban a beadástól számított 4 óra múlva az egérrel és kutyával kiváltható viselkedési és vérnyomásreakciókat teljesen kioltja. A fájdalomingerrel kiváltott blepharospasmus és vérnyomásemelkedés egyformán csökken, azonban kisebb mértékben mint a chlorpromazin esetében.

5. Az *aktedron* annak ellenére, hogy a legismertebb psychostimulánsok közé tartozik, 2 mg/kg i. v. dosisban lényegesen erősebben gátolta az alkalmazott összes ingerekkel kiváltható vérnyomásreakciókat, mint az előbbi



4. ábra. Éber macska vérnyomásának naponkénti regisztrálása az I—VIII. napig. Az I—IV. napig 5 mg/kg niamidot kap i. v. naponta egyszer. Regisztrálás a niamid beadása után 1 órával. 1 = egérrel, 2 = kutyával, 3 = capsaicin szembe cseppentéssel kiváltott vérnyomásemelkedéssel. N = Niamid 5 mg/kg i. v.

tranquillánsok. Hatására az állat motilitása fokozódott ugyan, azonban az egérre egyáltalán nem reagált, a kutyával szemben tanúsított viselkedése pedig teljesen atypusos volt. Jellegzetes elhárító, védekező, vagy menekülési magatartást nem mutatott. Vérnyomásában viszonylag csekély + — ingadozás mutatkozott. A capsaicinnel kiváltott blepharospasmus és vérnyomásemelkedés kb. 70%-kal csökkent.

6. A *Niamid* [nialamid] specifikus monoaminooxidase bénító antidepressans, melynek hatása csak hosszabb előkezelés után fejlődik ki teljesen [3, 4] 4 napon keresztül kaptak a macskák niamidot i. v. Az injekció beadása után minden nap regisztráltuk az egérrel, kutyával és capsaicinnel kiváltható viselkedési és vérnyomásváltozásokat 8 napon keresztül. A 3. ábrán az 5-ik nap átlageredményei vannak feltüntetve 5 kísérlet alapján, míg a 4. ábra az egyik 8 napos kísérlet eredeti vérnyomásgörbéit mutatja. Az első napon 10 mg/kg i. v.

niamid beadása után egy óra múlva az egérrel és kutyával kiváltható vérnyomásemelkedés már lényegesen kisebb, noha a macska még normális viselkedési reakciókat mutat. A capsaicin hatása mind a vérnyomásemelkedés mind pedig a blepharospasmus időtartamának tekintetében változatlan. A második napon 5 mg/kg niamid i. v. beadása után 2 órával az egérrel és kutyával kiváltható effektusok már lényeges mértékben csökkennek, míg a capsaicin hatása csak jelentéktelen csökkenést mutat. A harmadik napon ismét 5 mg/kg niamid beadása után 2 órával a macska már sem egérre, sem kutyára nem reagál és a vérnyomásemelkedés sem jön létre, a capsaicin hatás is több mint 50%-kal csökkent. A 4. napra az összes viselkedési reakciók atypusossá válnak, az állat vérnyomása semmilyen ingerre nem emelkedik, a blepharospasmus is mindössze egy-két percig tart. Ettől kezdve több niamidot az állat nem kap, minek következtében a 8. napra viselkedési és vegetatív reakciói ismét normálisakká válnak.

7. Az *imipramin* 5 mg/kg i. v. dosisban az aktedronnal és niamiddal ellentétben az összes vegetatív vérnyomásreflexeket fokozza, ugyanakkor megnyújtja a blepharospasmus időtartamát is. A macska egérrel és kutyával kapcsolatos viselkedési reakciói szintén fokozott intenzitással jelentkeznek.

8. A Benzquinamid (Quantryl) főleg corticalis támadásponton keresztül hat [7], kioltja az egérrel kiváltott viselkedési és vegetatív reakciókat, a többi ingerek hatásosak maradnak.

Megbeszélés

Az éber állatokon történő folyamatos vérnyomásregisztrálás és a vizsgálandó anyagok i. v. bejuttatásának egyszerű módszere [4] alkalmasnak bizonyult az exteroceptív ingerekkel kiváltható keringési reflexek psychopharmakonokkal történő befolyásolhatóságának vizsgálatára. A vérnyomás, a blepharospasmus és a magatartás egy időben történő megfigyelésével, ill. regisztrálásával lehetőség van a somatosensoros, somatomotoros és vegetatív idegrendszeri hatások, valamint a psychopharmakológiai hatás együttes tanulmányozására. A macska kitűnő kísérleti állat erre a célra, mivel a különböző exteroceptív ingerekkel kiváltott viselkedési reakciói mellett nagymértékű vérnyomásemelkedés is jelentkezik. Az egérrel és kutyával kiváltható viselkedési és vegetatív reflexek tulajdonképpen feltételes reflexeknek tekinthetők, melyek létrejötte kérgi funkciókhoz kötött, altatott állaton természetesen nem váltható ki. Ezzel szemben a capsaicin szembe cseppentésével kiváltott blepharospasmus és vérnyomásemelkedés subcorticalis pályákon lefutó reflex, mely narcotisalt állatokon is kiváltható. A capsaicinnel, mint erős kémiai fájdalomingerrel kiváltott reflexek különösen alkalmasak a somatomotoros és vegetatív reflexek gátolhatóságának egy kísérletben történő, egymás melletti vizsgálatára.

A blepharospasmus időtartamából következtetni lehet a vizsgált anyag fájdalomcsillapító hatására. Eddigi kísérleteink alapján úgy látszik, hogy a viselkedési és vegetatív reakciók gátolhatóságának sorrendje és a vizsgált psychopharmakonok idegrendszeri támadáspontjainak magassága között bizonyos összefüggések vannak. Jól szemlélteti ezt a reserpin, meprobamat és chlorpromazin hatásainak összehasonlítása, melyből az látszik, hogy az egérrel és kutyával kiváltható viselkedési reakciókat csak a reserpin oltja ki teljesen az ezzel kapcsolatos vérnyomásreflexszel együtt. A meprobamatnál és a chlorpromazinnál a viselkedési reakciók normálisak maradnak, azonban az ezeket kísérő pressor reflex már igen nagymértékben gátolt. A capsaicinnal kiváltott reflexek a meprobamat esetében változatlanok, azonban mind a reserpin, mind a chlorpromazin esetében a blepharospasmus jól mutatja, hogy a két anyagnak jelentős fájdalomcsillapító hatása is van. Ezeknél a blepharospasmus időtartama és a vérnyomásemelkedés időtartama megegyezik, tehát a capsaicinnel kiváltott pressor reflex csökkenése valószínűleg szoros összefüggésben van a reserpin és a chlorpromazin fájdalomcsillapító hatásával. A tetrabenazin esetében a blepharospasmus időtartama kevésbé csökken, mint az ezt kísérő vérnyomásemelkedés időtartama, itt tehát a pressor reflexet gátló hatásban a fájdalomcsillapító hatásnak kisebb szerepe van. A tranquillánsok esetében tehát úgy látszik, hogy minél több subcorticalis és perifériás támadásponttal rendelkezik az anyag, annál erősebben gátolja a capsaicinnel kiváltható reflexeket. Ismeretes, hogy a meprobamat főleg thalamikus támadásponton keresztül hat és nincs számottevő sympathicus bénító vagy ganglionbénító hatása [11], ennek következtében nem befolyásolja a capsaicinnel kiváltható reakciókat, sem pedig a viselkedést. Ugyanakkor azonban igen erősen gátolja az egérrel és kutyával kiváltható vegetatív pressor reflexet. Természetesen a viselkedési és vegetatív reakció gátlásának az aránya erősen függ a dosistól, de a vegetatív pressor reflexet gátló hatás mindig kisebb dosisok esetén jelentkezik, mint a viselkedési reakciókat befolyásoló hatás. Ezekkel szemben az imipranin az egyetlen, mely mind a kutyával és egérrel, mind pedig a capsaicinnel kiváltott vegetatív reflexeket és a blepharospasmus időtartamát is fokozza, ugyanakkor azonban a viselkedési reakciók normálisak maradnak. Az imipranin hatása tehát mind a benzpropamin, mind pedig a niamid hatásától különbözik. Kérdéses, hogy más hasonló szerkezetű vegyületek hasonlóan viselkednek-e?

Eddigi kísérleteink alapján megerősíthetjük azokat a korábbi megfigyeléseket [2, 3], hogy a psychopharmakonok egyes vegetatív reflexeket gátló, illetve fokozó hatása már korábban kisebb dosisok alkalmazása esetén jelentkezik, mint a viselkedési reakciókra gyakorolt hatás. A macska exteroceptív, pressor reflexének vizsgálatánál azonban kitűnt, hogy e reflexet nemcsak a tranquillánsok gátolják, hanem még erősebben az aktedron és niamid, melyek önmagukban is psychoticus állapotot hoznak létre a macskákon, minek követ-

keztében azok normális viselkedési reakciói megváltoznak. Ezeknél erős fájdalomcsillapító hatás is mutatkozik, a capsaicinnel mint kémiai fájdalomingerrel szemben.

Jancsó [8, 12] alapvető vizsgálataiból ismeretes, hogy a perifériás fájdalomérző receptorok nem képeznek egységes rendszert, hanem külön vannak specifikusan kémiai és specifikusan fizikai ingerekre érzékeny receptorok. E két receptor typus egymástól függetlenül szelektíven blokkolható. Nincs még eldöntve, hogy a centrális fájdalomérző központok vonatkozásában lehetséges-e hasonló elkülönülés. Mindenesetre számolni kell azzal, hogy esetleg különbség lehet a fájdalomcsillapító hatásban attól függően, hogy kémiai vagy fizikai ingerrel kiváltott fájdalomról van-e szó. A capsaicinnel szemben mutatkozó fájdalomcsillapító hatás tehát nem feltétlenül jelent ugyanolyan erősségű, általános fájdalomcsillapító hatást. *Frommel* [9], továbbá *Gordonoff* [10] munkái alapján ismeretes, hogy a vegetatív idegrendszerre ható pharmakonok jelentős fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek és ez a fájdalomcsillapító hatás a vizsgált pharmakonok ferment bénító hatásának növekedésével párhuzamosan erősödik, másrészt azoknak fájdalomcsillapító hatása erősebb, melyek jobban ellenállnak az őket bontó fermentnek. Az aktedronnak jelentős aminooxidase bénító hatása is van, a niamid pedig specifikus monoaminooxidase bénító. A fájdalomcsillapító hatás e két anyagnál jelentkezik legerősebben, míg az imipramin (tofranil), melynek ferment bénító hatása nincs, fokozza a capsaicin által kiváltott fájdalomérzést. Mindezek alapján elképzelhetőnek látszik, hogy a tisztán kémiai ingerekkel létrehozott fájdalommal szemben mutatkozó fájdalomcsillapító hatás vizsgálatából nyert adatok értékes kiegészítést jelenthetnek a psychopharmakológiai hatások vonatkozásában.

Az exteroceptív keringési reflexek psychopharmakonokkal történő gátlása, illetve fokozása lehetőséget nyújthat a psychopharmakológiai módszerek további szélesítésére, azonban ezek alapján mindaddig nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, amíg nem ismerjük pontosabban a különböző dosisok és hatások közötti összefüggéseket és azt, hogy egészen más pharmakológiai csoportba tartozó különböző pharmakonok hogyan módosítják ezeket a reflexeket. Ezekre vonatkozó további kísérleteink folyamatban vannak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők a különböző exteroceptív ingerekkel kiváltott vérnyomásreflexeket és viselkedési reakciókat vizsgálták éber macskákon psychopharmokonokkal történt kezelés előtt és után. Megállapították, hogy: 1. (a tranquillánsok reserpin, meprobamat, chlorpromazin, tetrabenazin) központi idegrendszeri támadáspontjának magassága és a különböző exteroceptív keringési reflexeket gátló hatásuk sorrendje között összefüggések vannak. 2. Az aktedron és niamid erősebben csökkenti a vegetatív pressor reflexeket, mint a tranquillánsok, az imipramin (tofranil) ezekkel szemben pedig fokozza az exteroceptív ingerekkel kiváltott vérnyomásemelkedést. 3. A chlorpromazin, reserpin és tetrabenazin fájdalomcsillapító hatása jól kimutatható, ezeknél erősebb fájdalomcsillapító hatása van az amphetaminnak és a niamidnak, míg

az antidepressans tophranil fokozza a kémiai ingerrel kiváltott fájdalomérzést. 4. Az exteroceptív ingerekkel kiváltott keringési reflexek és viselkedési reakciók együttes regisztrálása lehetőséget nyújt a psychopharmakológiai és vegetatív idegrendszeri hatások összefüggéseinek precízebb tanulmányozására.

IRODALOM

1. *Rothlin, E.:* Ref: *Konll* MTA. V. oszt. közl. **12,** 178 ,(1961).
2. *Rothlin, E.:* Phychotropic drugs. Amsterdam, Elsevier, 1957.
3. *Knoll, J.:* MTA V. oszt. közl. **12,** 178 (1961).
4. *Thuránszky, K.:* MTA. V. Oszt. Közl. **15** 357 (1965).
5. *Thuránszky, K.:* Bull. Exp. Biol. Med. **7,** 99 (1962). Бюлл. эксп. биол. мед.
6. *Jancsó, M.:* Speicherung, Budapest, Akadémiai Kiadó, 1955.
7. *Dunlop, E.:* The. Am. Psychiatric. Ass. Conv. Toronto 1962.
8. *Jancsó, M.:* Acta Physiol. Hung. **19,** 113 (1961).
9. *Frommel, E. D.:* Arch. Int. Pharmacodyn. **139,** 470 (1962).
10. *Gordonoff, T.:* Med. Exp. **7,** 201 (1962).
11. *Hendley, H.:* Fed. Proc. **16,** 306 (1957).
12. *Jancsó, M.:* Orvosi Hetilap **106**, 289—296, (1965).

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

EGY ÚJ NEUROPLEGICUM, A BUTYLSYMPATON (BON) PHARMAKOLÓGIAI VIZSGÁLATA (I–VIII)

THURÁNSZKY KÁROLY, KÉKES SZABÓ ANDRÁS,
BÁLINT GÁBOR. és MADARÁSZ ISTVÁN

Technikai munkatársak: Németh Miklós, Csaba János és Bózsó István

Közlésre érkezett: 1964. VII. 14

A Butylsympaton (BON) *p-oxy-n-butylamino-acetophenon-hydrochlorid* pharmakológiai vizsgálatával *Dirner*, *Thuránszky* és *Szeghy* [1] foglalkoztak először. Megállapították, hogy a BON tartósan süllyeszti a narkotisalt macska vérnyomását, jelentős ganglionbénító és procainnal egyenlő erősségű helyi érzéstelenítő hatása is van. Későbbi éber állatokon végzett előkísérleteink szerint [2] a BON igen érdekes ún. vérnyomásszabályzó hatást mutatott és ezért érdemesnek látszott az anyag részletesebb pharmakológiai kivizsgálása.

I. A BON vérnyomásra gyakorolt hatásának vizsgálata altatott és éber állatokon

Methodikák: Altatott állatokon a vérnyomást az A. carotisba vagy a A. femoralisba kötött polyaethylen kanülön keresztül elektromanométerrel mértük és az ehhez kapcsolt elektromechanikus írószerkezettel regisztráltuk. Éber állatokon a vérnyomást *Thuránszky* [3, 4] módszere szerint az aortába chronicusan beépített polyaethylen katheteren keresztül véres úton regisztráltuk, a vizsgálandó anyagokat pedig a vena jugularisba ugyancsak chronicusan beépített polyaethylen csövön keresztül fecskendeztük be. Az éber állatokon a kísérleteket a vérnyomás méréshez szükséges műtét után 4—20. napon végeztük, amikor az állatok már teljesen normálisan viselkedtek és táplálkoztak. A vérnyomás mérés és az anyagok beadása a megszokott ketrecükben elhelyezett állatok szabad mozgását nem akadályozza és fordítva, az állat mozgása sem zavarja a vérnyomás regisztrálást.

1. *A BON hatása narcotisalt állatokon*

Dirner, *Thuránszky* és *Szeghy* megállapították, hogy narcotisalt macskákon a BON tartós vérnyomássüllyedést okoz. Az alábbiakban ismertetett, éber állatokon végzett kísérleteink szerint viszont éber macskákon a BON nem

csökkentette a vérnyomást. Célszerűnek látszott tehát először azt vizsgálni, hogyan módosul a BON hatása különböző narcoticumokkal altatott állatokon, különböző kiindulási vérnyomás esetén. *Such* és *Pórszász* [5] munkái alapján ismert, hogy a chloralose a depressor központ ingerlékenységének csökkentése miatt pressoros túlsúlyt hoz létre. A chloralose tartalmú altatókeverékekkel altatott állatoknál tehát tulajdonképpen egy experimentalis hypertonia áll fenn és ezért ilyen narcosisban a hypotensiv szerek hatása erősebben jelentkezik.

Mi először 1 : 7 arányú chloralose-urethan keverékkel (0,25 g/kg i.v.) narcotisalt macskákon vizsgáltuk a BON hatását. A kiindulási vérnyomás átlagosan 150 Hgmm volt. Ezt 10 mg/kg i. v. adott BON 100 Hgmm-re csökkenti.

A hatás lassan reverzibilis és átlagosan 1 óra múlva éri el ismét a kiindulási szintet. 20 mg/kg i. v. BON átlagosan 80—90 Hgmm-ig csökkenti a vérnyomást, ez a hatás azonban mintegy 3—4 óráig tart. Chloralose-urethannal narcotisalt macskáknak 97 esetben adtunk első injekcióként BON-t i. v. 5—30 mg/kg dosisban. Minden esetben reverzibilis vérnyomáscsökkenést kaptunk, a BON egyszer sem volt hatástalan és sohasem okozott vérnyomásemelkedést. 52 esetben hexobarbital (Evipan 0,05—0,08 g/kg i. v.) narcosisban adtunk macskáknak 0,01—0,03 g/kg BON-t i. v. A hexobarbitállal narcotisalt állatok kiindulási vérnyomása a dosistól függően 70—130 Hgmm között volt. A BON ilyenkor is minden esetben kizárólag vérnyomássüllyedést okozott. A BON narcotisalt macskák vérnyomására gyakorolt hatását különböző kiindulási vérnyomás esetén, az 1. ábra szemlélteti.

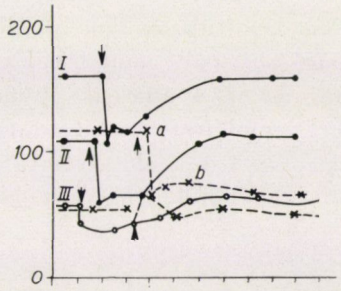
Atropinozott és vagus átmetszett altatott állatokon a BON ugyancsak változatlan mértékben csökkenti a vérnyomást. 15 narcotisalt kutyán a macskáknál leírtakhoz teljesen hasonló eredményeket kaptunk.

2. *A BON hatása decapitált és decerebrált állatokon*

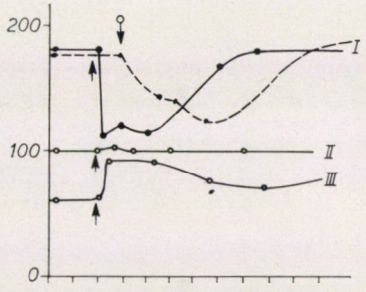
Már egy előző közleményünkben megemlítettük, hogy a BON decapitalt állaton nem süllyeszti, hanem ellenkezőleg emeli a vérnyomást [1]. Alábbi kísérleteinkben a decapitalt, ún. gerincagyi és a decerebrált ún. nyúltagyi állaton kapott hatásokat hasonlítottuk össze. Macskákon a decapitálást, ill. a decerebrálást a szokásos eljárással aether narcosisban végeztük. A decapitalt állatokat mesterségesen lélegeztettük, a decerebrált állatok pedig spontán lélegeztek. A kísérletet a narcosis abbahagyásától számított 2 óra múlva kezdtük, amikor az aether gyakorlatilag már teljesen eltávozott a szervezetből. Az 1. ábrán látható, hogy amíg a decapitalt állaton a BON emeli, addig a decerebrált állaton a BON igen erősen süllyeszti a vérnyomást, mely vérnyomássüllyedés még nagyobb mértékű, mint a narcotisalt állatoknál.

3. *A BON hatása a vérnyomásra éber állatokon*

Egészséges éber macskák vérnyomása (középnyomás) 100 Hgmm. 22 esetben adtunk első injekcióként normotoniás éber macskáknak 10—25 mg/kg BON-t i. v. Ezekben a dosisokban a BON lényeges változást nem okozott, hatása a középnyomás ingadozására vonatkozóan megegyezett az ugyanolyan volumenű és hőmérsékletű physiológiás sóoldat i. v. befecskendezése által okozott és csak egyes esetekben jelentkező lényegtelen középnyomás ingadozással.



1. ábra. Ordinata: vérnyomás Hgmm-ben. Időjelzés 30′. A BON hatása I. Chloralose-urethannal altatott macskák vérnyomására. II. Felületes Hexobarbitural narcosisban. III. Mély Hexobarbitural narcosisban
Szaggatott vonal: a) decerebrált macskán, *b)* decapitalt macskán. BON 15 mg/kg i. v.



2. ábra. A BON hatása éber macskák vérnyomására: I. = Experimentalis renalis hypertoniában, II. = Normális vérnyomás esetén, III. = Spontán hypotonia esetén. † = BON 15 mg/kg i. v. ♀ = 30 mg/kg s. c. (szaggatott vonal)

6 esetben észleltünk éber macskáknál spontán hypertoniát. Ezeknél a kiindulási középnyomás 150—180 Hgmm volt. Mind a 6 esetben 15 mg/kg BON a vérnyomást kb. 2 óra időtartamra 110—120 Hgmm-re csökkentette, azonban még 20 mg/kg sem csökkentette 110 Hgmm alá a középnyomást.

5 esetben észleltünk macskáknál spontán hypotoniát. Ilyenkor a kiindulási középnyomás 60—80 Hgmm között ingadozott. Megjegyezzük, hogy ezeknél az állatoknál sem észleltünk olyan tüneteket, melyek valamely fertőző betegségre utaltak volna. A későbbi boncolás a szervekben semmi olyan kóros elváltozást nem mutatott, mely az észlelt hypotoniára vonatkozólag magyarázatul szolgált volna. 15 mg/kg BON i. v. a hypotoniás macskák vérnyomását 1-3 óra időtartamra normalizálja, azaz 100—120 Hgmm-re emeli. Ennél magasabbra még 25 mg/kg dosisban sem emeli a vérnyomást. A 33 macskán kapott eredményeket összefoglalóan a 2. ábra szemlélteti.

8 normotoniás éber kutyán végzett kísérleteink szerint 15 mg/kg BON i. v. három esetben 20 Hgmm-nél kisebb vérnyomásemelkedést, míg öt esetben 20 Hgmm-nél kisebb vérnyomássüllyedést okozott. A kutyák kiindulási vérnyomása 100—110 Hgmm volt.

Az éber állatokon végzett eddigi kísérleteink szerint tehát a BON csak hypertonia vagy hypotonia esetén befolyásolja a vérnyomást. Előbbi esetben süllyesztő, utóbbiban pedig emelő hatású, a normális vérnyomást nem befolyásolja.

4. *A BON hatása experimentalis renalis hypertoniában*

8 macskán renalis hypertoniát hoztunk létre oly módon, hogy az egyik vesét eltávolítottuk, a másik vese A. renalisát pedig kb. 50%-kal beszűkítettük. Kísérleteinket a műtét utáni 3—6. napon végeztük. A vérnyomást az éber állaton regisztráltuk. A BON kezelést akkor kezdtük, amikor az állatok vérnyomása már legalább 24 órán keresztül magasabb volt, mint 180 Hgmm. 4 állatnak i. v. adtunk 15 mg/kg BON-t, míg másik 4 állatnak 30 mg/kg adtunk s. c. A kapott eredményeket a 2. ábra szemlélteti, melyen látható. hogy mind az i. v., mind a s. c. adott BON átlagosan 4 órai időtartamra süllyeszti a vérnyomást. A vérnyomássüllyedés legnagyobb átlagos nagysága 80 Hgmm.

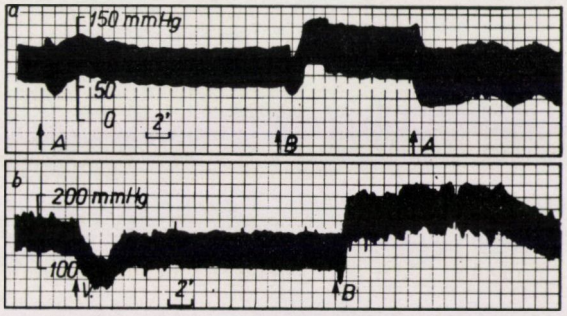
5. *A BON és néhány hypotensiv anyag kölcsönhatása*

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy miképpen hat a BON pharmakológiai úton létrehozott hypótensióban. Részben sympathicolyticumokkal, részben parasympathicomimeticumokkal igyekeztünk a vegegtatív idegrendszer egyensúlyi állapotát altatott és éber állatokon úgy megváltoztatni, hogy a parasympathicus túlsúly által előidézett hypotensio esetén vizsgálhassuk a BON hatását.

Chloralose-urethannal altatott macskákon 0,5 mg/kg dihydroergotoxin aethansulphonicum (Redergam), 5 mg/kg dibenamin, és 0,5 mg/kg regitin i. v. előkezelés után adtunk 10—20 mg/kg BON-t i. v. A sympathicolyticumokkal történt előkezelés után az altatott állatok vérnyomása jelentősen csökkent és egy alacsonyabb szinten stabilizálódott. Ekkor adtuk a BON-t i. v., melynek hatására a vérnyomás kezdeti kis süllyedés után 30—50 Hgmm-rel emelkedett és legtöbbször túlhaladta az eredeti kiindulási szintet. A hatás általában 15—20 percig tart, illetve a vérnyomás ennyi idő alatt ért vissza a BON beadása előtt mért értékre. A 3a ábra egy 0,5 mg/kg Redergammal előkezelt altatott macskán szemlélteti 15 mg/kg BON hatását. Hasonlóan hat a BON Dibenamin és Regitin előkezelés után. Éber macskákon 100—110 Hgmm-es kiindulási vérnyomás esetén a dihydroergotoxin, Dibenamin és Regitin, a fentebb alkalmazott dosisokban nem okoznak vérnyomássüllyedést. Ennek ellenére az ezekkel előkezelt éber állatokon a BON 10—20 mg/kg i. v. dosisokban ugyancsak a narcotisalt állatokon látottakhoz hasonló vérnyomásemelkedést okoz, normális kiindulási vérnyomás esetén is.

Az adrenolyticumokkal történő előkezelés tehát olyan változást okoz a szervezetben, melynek következtében a BON mind altatott, mind éber állaton pressor hatásúvá válik.

Ugyancsak vérnyomásemelkedést okoz a BON parasympathicus izgatókkal előkezelt hypotoniás macskákon is. 0,5 mg/kg prostigmin i. v. beadása után a vérnyomás azonnal csökken, a közvetlenül ezután beadott 15 mg/kg BON azonnal a kiindulási szintig emeli a vérnyomást.



3. ábra. Narcotisalt macskák vérnyomása. *a* = Dihydroergotoxin, aethansulphinicummal előkezelt állat. *b* = normál altatott macska. *A* = adrenalin 10 μg/kg i. v. *B* = 15 mg/kg BON i. v. *V* = vasculat 15 mg/kg i. v.

II. A BON hatása az idegrendszer különböző componenseire

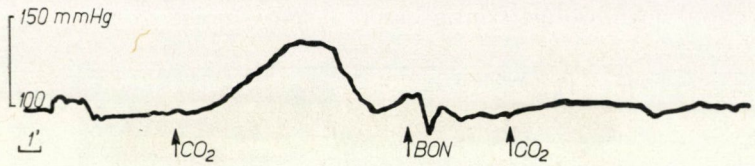
Az eddigi kísérleteink alapján úgy látszott, hogy a BON elsősorban a nyúltagyi vasomotor központ tónusának a csökkentésével fejti ki az eddig leírt hatásait. Tekintettel arra azonban, hogy a BON-nak emellett kétségtelenül vannak jó definiálható perifériás hatásai is, mint pl. a korábban már megállapított adrenolyticus és ganglionbénító hatás [1] szükségesnek látszott megvizsgálni, hogy a BON általános hatásában milyen mértékben kell számolni a hatás perifériás componenseivel, illetve milyen viszony áll fenn nagyságrendi szempontból a perifériás és centrális hatások között. Ezért olyan anyagok vagy ingerek hatásait hasonlítottuk össze a BON különböző dosisaival való előkezelés előtt és után, mely hatások BON-nal való gátolhatósága felvilágosítást nyújthat a BON perifériás és centrális hatásainak viszonyára vonatkozólag.

Methodikai vonatkozásban a szokásos módon jártunk el, vagyis regisztráltuk a beadott anyag, vagy az alkalmazott inger hatását BON kezelés előtt és után.

1. *Pressor hatások és reflexek gátlása BON-nal*

Mivel a vasomotor központ adaequat ingere a széndioxid, elsősorban azt vizsgáltuk, hogy mennyiben gátolja a BON a CO_2 belélegeztetéssel előidézett vérnyomásemelkedést.

Narcotisalt macska tracheáját egy 200 ml levegőt tartalmazó gumizsákkal kötöttük össze. A belégzés a gumizsákból történt, a kilégzett levegő ugyan ide jutott vissza. Ezáltal a belégzett levegő CO_2 tartalma állandóan emelkedett és ezzel párhuzamosan emelkedett a vérnyomás is. A belégzés mindaddig a gumizsákból történt, míg a vérnyomás egy maximális szint elérése után éppen



4. ábra. Macska vérnyomás (középnyomás) CO_2 = CO_2 belélegeztetés, BON = 15 mg/kg i. v.

csökkenni kezdett. Ekkor a tracheáról a gumizsákot lekapcsoltuk és az állat ismét a szabad levegőből légzett, a vérnyomása pedig gyorsan visszatért a kiindulási szintre. 15 mg/kg BON i. v. beadása után CO_2 belélegeztetéssel vér-

I. táblázat

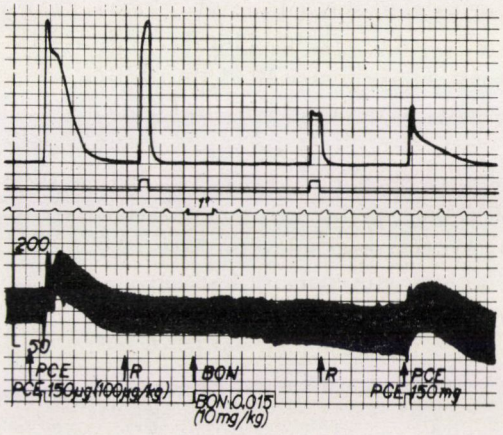
Különböző anyagok és ingerek vérnyomásra gyakorolt hatásának százalékos gátolhatósága BON-nal

			mg/kg BON i. v.			
			5	10	15	20
1	Noradrenalin 8 μg/kg i. v.	É	0	0	0	0
2	Noradrenalin 8 μg/kg i. v.	N	0	0	0	0
3	Adrenalin 10 μg/kg i. v.	É	0	0	0	0
4	Adrenalin 10 μg/kg i. v.	N	15	20	—	40
5	Carotis leszorítás	N	20	60	—	90
6	Phenylcholinaether 100 μg/kg	N	—	35	—	50
7	Aktedron 2 mg/kg	N	—	80	—	100
8	Cardiazol 10 mg/kg i. v.	É	—	70	—	90
9	CO_2 belélegeztetés	N	40	80	—	100
10	Acetylcholin 5 μg/kg i. v.	N	0	0	0	0
11	Acetylcholin 5 μg/kg i. v.	É	0	0	0	0
12	Vagusizgatás	N	—	20	35	45
13	Veratrin 50 μg/kg i. v.	N	15	30	45	60
14	Glanduitrin 1 NE/kg	N	0	0	0	0
15	Histamin 5 μg/kg i. v.	N	0	0	0	0

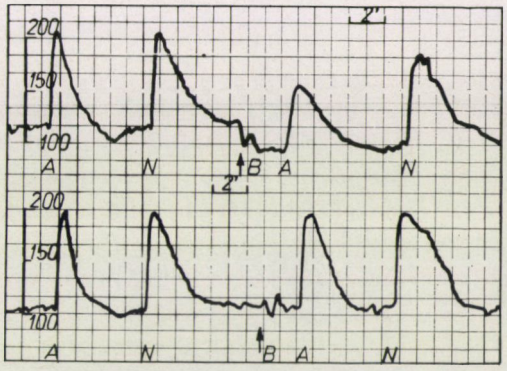
I. táblázat: Magyarázat a szövegben. É = kísérletek éber,
N = kísérletek altatott macskákon

nyomásemelkedés már nem váltható ki. Hosszabb ideig tartó CO_2 belélegeztetés után a vérnyomás előzetes emelkedés nélkül kezd süllyedni. (4. ábra.) A BON különböző dosisainak hatását az I. táblázat szemlélteti.

Az aktedron vérnyomásemelő hatását tisztán centrális támadásponton keresztül fejti ki [8], mind altatott, mind pedig éber macskákon 20 mg/kg BON, 2 mg/kg i. v. aktedron vérnyomásemelő hatását teljesen kivédi.



5. ábra. Altatott macska, fent pislogóhártya, lent vérnyomás PCE = Phenylcholinaether 100 μg/kg, R = a nyaki sympathicus praeganglionáris rostjának izgatása (1V. 20 Hz. 2″) BON = 15 mg/kg i. v.



6. ábra. Fent: altatott, lent: éber macska vérnyomása. A = Adrenalin 10 μg/kg i. v. N = Noradrenalin 8 μg/kg i. v. B = BON 15 mg/kg i. v.

A sinus caroticus pressor reflex szintén gátolható BON-nal, azonban mint ahogyan azt a I. táblázat szemlélteti, ez a gátlás már gyengébb mint a CO_2 és aktedron hatásának gátlása.

Már *Dirner*, *Thuránszky* és *Szeghy* [1] megállapították, hogy a BON-nak jelentős ganglionbénító hatása is van. Mi jelenlegi kísérleteinkben regisztráltuk a nyaki sympaticus izgatásával kiváltott pislogóhártya kontrakciókat és ezenkívül egy specifikus ganglionizgató anyagnak, a phenylcholinaethernek a pislogóhártyára és a vérnyomásra gyakorolt hatását is. A kísérleti körülményekre, valamint a BON különböző dosisainak ganglionbénító hatására vonatkozó adatokat az 5. ábra és a I. táblázat tünteti fel.

A továbbiakban összehasonlítottuk a BON adrenolyticus hatását altatott és éber állatokon. 27 altatott és 18 éber macskán végzett kísérleteink sze-

rint a BON 5—20 mg/kg i. v. dosisokban éber macskákon nem gátolta az adrenalin pressor hatását, sőt inkább időtartamában kissé prolongálta azt. Ezzel szemben altatott állatokon a BON, mint ahogyan azt már korábban is megállapítottuk [1], az adrenalin vérnyomásemelő hatását lényegesen csökkenti. (6. ábra.)

A serotonin altatott és éber kutyákon az adrenalinhoz hasonló vérnyomásemelkedést, macskákon pedig vérnyomássüllyedést okoz. Ezeket a hatásokat a BON 15 mg/kg dosisban mintegy 30—40%-kal csökkenti. (8. ábra.)

A közvetlenül az erek simaizmaira ható pressor anyagok, mint pl. a vasopressin (Glanduitrin) és $BaCl_2$, valamint a histamin hatásait a BON 5—20 mg/kg dosisokban nem befolyásolja. (I. táblázat.)

2. *Depressor hatások és reflexek gátlása BON-nal*

Chloralose-urethannal altatott macskákon a BON nem befolyásolta az acetylcholin által létrehozott vérnyomássüllyedést, sem nagyságában sem időtartamában. A vagus izgatás hatását azonban, melyben a perifériás parasympathicus ganglionok is szerepet játszanak, már jól kimutatható módon gátolja a BON, bár ez a parasympathicus ganglionbénító hatás lényegesen kisebb, mint a fentiekben ismertetett sympathicus ganglionbénító hatás. A veratrinnal kiváltott Bezold-reflex gátolható legjobban BON-nal, mely reflex létrejöttében már a vasomotor központ is mint átkapcsolóhely szerepel a reflexív afferens és efferens szára között. Fenti kísérletekre vonatkozó adatokat a 7. ábra szemlélteti.

A serotonin altatott macskákon reversibilis vérnyomássüllyedést okoz, ezt a hatást a BON 15 mg/kg i. v. dosisban kb. 40%-kal gátolja (8. ábra).

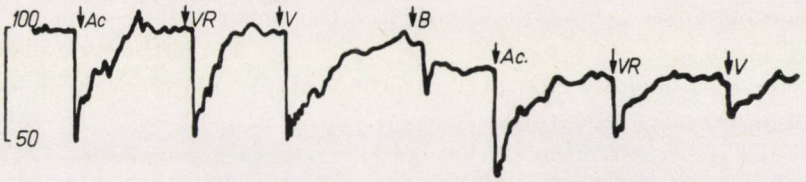
A BON 5—20 mg/kg i. v. dosisainak a különböző pressor és depressor ingerekkel és anyagokkal szembeni gátló hatását összefoglalóan az I. táblázat szemlélteti.

3. *A BON hatása egyéb reflexekre*

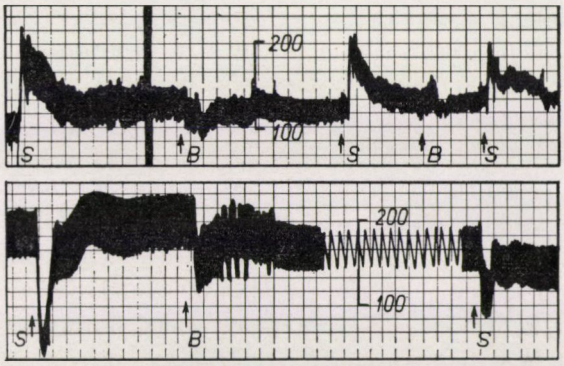
a) *Köhögéscsillapító hatás*

Már a BON toxicitási vizsgálatainál kiderült, hogy a BON toxicitása a légzőközpont bénításával van szoros összefüggésben, mert míg 60 mg/kg BON i. v. macskákon biztosan lethalis, addig mesterségesen lélegeztetett állatokon 500 mg/kg sem öli meg az állatot. Ezért indokoltnak látszott a BON köhögéscsillapító hatásának a vizsgálata is.

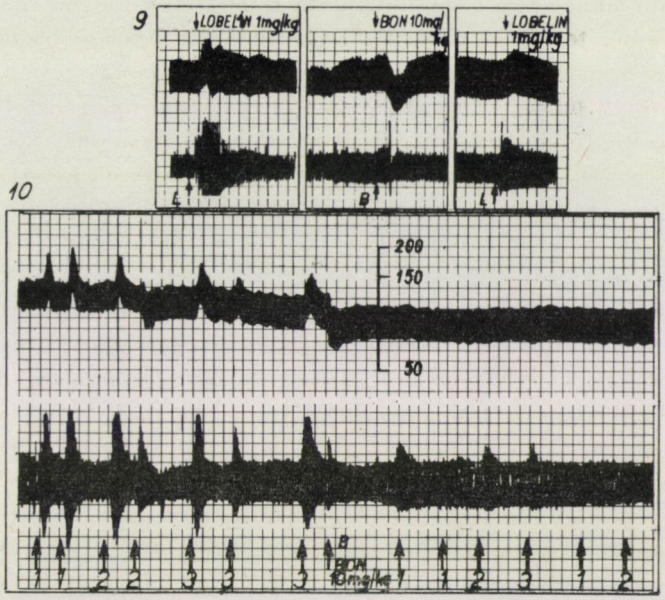
Chloralose-urethannal narcotisalt macskákon a tracheába kötött üvegkanült egy nyílásával lefelé fordított üvegbúrával kapcsoltuk össze. A búra alá 10%-os NH_4OH-t tartalmazó edénykét helyeztünk el 10 másodpercre. A búra alá helyezett ammonia heves köhögési rohamot vált ki. Igen jó repro-



7. ábra. Altatott macska vérnyomása Ac = Acetylcholin 5 μg/kg, VR = Vagusizgatás, 1V. 20 Hz. 3″, B = BON 15 mg/kg i. v.



8. ábra. Fent: altatott kutya, lent: altatott macska vérnyomása. S = Serotonin 10 μg/kg i. v. B = BON 15 mg/kg i. v.



9. ábra. Altatott macska, fent: vérnyomás, lent: légzés, L = Lobelin 1 mg/kg i. v. B = BON 10 mg/kg i. v.

10. ábra. Altatott macska, fent: vérnyomás, lent: légzés. 1. dohányfüsttel, 2. NH_3 gázzal, 3. SO_2 gázzal kiváltott köhögési roham és vérnyomásemelkedés. B = BON 10 mg/kg

dukálható köhögési rohamot lehet még kiváltani cigarettából származó dohányfüstnek a búrába való fúvásával, vagy úgy, hogy egy gázbürettából konstans mennyiségű és higítású SO_2 gázt vezetünk a búra alá. 1 mg/kg lobelin i. v. befecskendezésével reflektorikus görcsös, a köhögési rohamhoz hasonló hyperventillatiót lehet kiváltani. A köhögést a trachea kanül elágazásába kötött regisztráló manométerrel a vérnyomással párhuzamosan regisztráltuk.

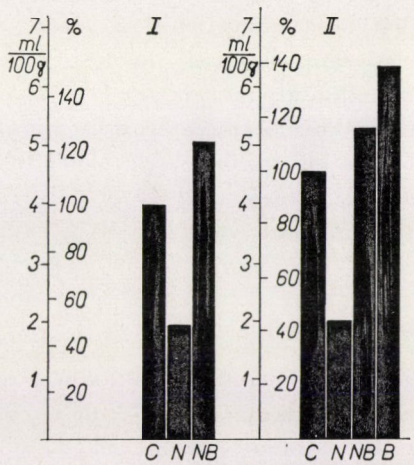
Kísérleti eredményeinket a 9., 10. ábrák szemléltetik, melyekből látszik, hogy a fentebb ismertetett ingerekkel kiváltott azonos intenzitású köhögési rohamokat 10 mg/kg i. v. BON szinte teljesen meggátolja. Hasonló mértékben gátolja a BON a köhögtető ingerrel kiváltott és a köhögéssel párhuzamosan jelentkező vérnyomásemelkedést is.

b) *Az antiemeticus hatás vizsgálata*

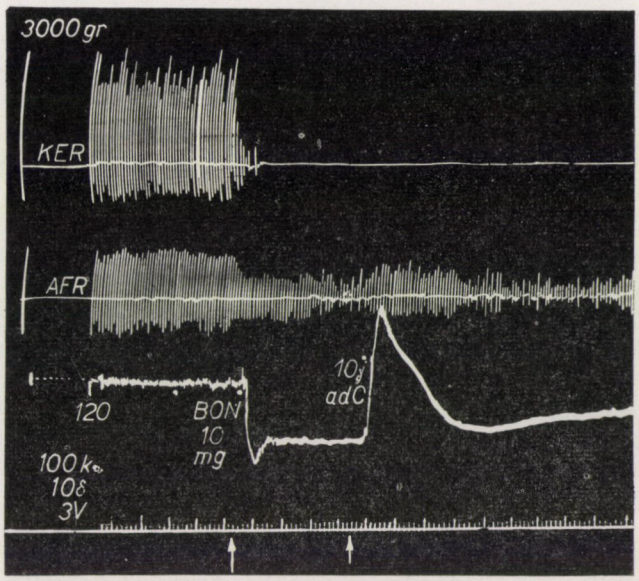
10 kutyán próbáltuk meg 0,3 mg/kg apomorphin hánytató hatását 40 mg/kg BON-nal gátolni, teljesen sikertelenül. A kutyák ugyanis a fenti dosis apomorphin s. c. beadása után kivétel nélkül a 6—7. percen belül hánytak és ugyanennyi időn belül hánytak azok az állatok is, melyek 30 perccel korábban 40 mg/kg BON-t kaptak i. p. Úgy látszik tehát, hogy a BON a nyúltagyi hányásközpontot nem befolyásolja.

c) *Hatás az antidiureticus reflexre*

A továbbiakban egy hypothalamicus reflex BON-nal való gátolhatóságát vizsgáltuk. Ismeretes, hogy a nicotin hypothalamus nucleus supraopticusának izgatásával a hypophysisből történő ADH mobilisatión keresztül reversibilis oliguriát okoz [9]. Megvizsgáltuk, hogy a BON mennyiben befolyásolja a nicotinnal kiváltható antidiureticus reflexet. Kísérleteinket 60 nyúlon és 45 patkányon végeztük. A kísérlet előtt 2 órával az állatok a testsúly 5%-nak megfelelő mennyiségű vizet kaptak p. o. A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a nicotintartaráttal kezelt állatok %-os vizeletürítése hogyan alakul a kontroll és a BON-nal előkezelt állatcsoportokban. Eredményeinket a 11. ábra szemlélteti. Az ábrán látható, hogy patkányoknál a nicotin mintegy 70%-kal csökkenti 3 óra alatt a kiürített vízmennyiséget és ezt az oliguriás hatást a nicotin beadása előtt 30 perccel i. p. beadott 40 mg/kg BON teljesen kivédi, sőt a nicotinnal és BON-nal együttesen kezelt állatok diuresise a kontrollhoz képest jelentősen fokozódik. Nyulaknál a nicotin antidiureticus hatása valamivel erősebb, azonban ezt is kivédi az előzetesen adott 40 mg/kg BON. A nyulakon végzett kísérletekből kitűnt, hogy a BON sajátmaga is jelentős diureticus hatással rendelkezik az i. p. adott 40 mg/kg BON 30%-kal növeli az azonos idő alatt kiürített vizelet mennyiségét a kontrollhoz képest. Hasonlóképpen fokozza a BON altatott kutyákon a mindkét oldali urether katheterezésével gyűjtött vizelet mennyiségét is. A BON tehát nemcsak az antidiureticus reflexet gátolja, hanem magának is jelentős diureticus hatása van.



11. ábra. A 3 óra alatt ürített vizeletmennyiség ml/100 g testsúly. I. patkányoknál, II. nyulaknál. C = kontroll. N = 500 μg/kg i. v. + 1 mg/kg s. c. nicotintartaráttal kezelt. NB = előbbi dosis nicotintartarát + 40 mg/kg BON i. p. előkezelt állatok. B = 40 mg/kg i. p. BON hatása. Az oszlopok a 15—15 állaton kapott átlagértékeket mutatják



12. ábra. A N. tibialis centrális csonkjának ritmikus ingerlése macskán. Fent: keresztezett extensor, középen azonos oldali flexor, reflex, lent: vérnyomás. B = BON 10 mg/kg i. v. A = Adrenalin 10 μg/kg

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy gátolja-e a BON magának a vasopressinnek közvetlenül a vesére gyakorolt oliguriában megnyilvánuló hatását. Kísérleteinket nyulakon végeztük, és megállapítottuk, hogy a vasopressinnel (Glanduitrin) kiváltott oliguriát az előzetesen adott 40 mg/kg BON nem be-

folyásolja. A BON tehát nem közvetlenül a vesére, hanem valószínűleg a hypothalamus nucleus supraopticusának nicotin érzékeny receptoraira gyakorolt gátló hatása miatt akadályozza meg a centrálisan kiváltott antidiureticus reflex létrejöttét. Az a körülmény, hogy a nicotinnal és BON-nal együttesen kezelt állatok diuresise a kontrollhoz képest még fokozódik, magyarázható a BON közvetlen diureticus hatásával. A BON-nal kezelt állat ugyanis nicotin hatására nem mobilizál ADH-t, viszont a BON saját diureticus hatása érvényesül.

d) *Hatás a polysynapticus gerincvelői reflexre*

Chloralose-urethannal narcotisalt macskákon a nervus tibialis centrális csonkját 10 másodpercenként alkalmazott 1 Volt erősségű ritmikus áramütésekkel ingereltük és az azonos oldali hátsó végtagon fellépő flexor reflexet épp úgy, mint az ellenkező oldali extensor reflexet, valamint az arteria carotisból mért vérnyomást grafikusan regisztráltuk. Már 5 mg/kg i. v. dosisban a BON teljesen meggátolja az ellenkező oldali polysynapticus extensor reflexet és 50%-ban csökkenti az azonos oldali flexor reflexet, 10 mg/kg dosisban mindkét reflexet teljesen kioltja (12. ábra). Éber macskán izomgyengeséget csak 25 mg/kg feletti i. v. dosisban okoz. Patkányon pedig még 80 mg/kg i. p. dosisban sem.

III. A BON anticonvulsiv hatása

1. *Antinicotin (antiparkinson) hatás*

Az az előbbiekben leírt megfigyelés, hogy a BON teljesen meggátolta a nicotinnal kiváltható antidiureticus reflexet, felvetette annak a lehetőségét, hogy a BON nemcsak kizárólag a nucleus supraopticus nicotin érzékeny receptoraira hat, hanem mint általános nicotinolyticum antiparkinson hatással is rendelkezik. Mivel egyes anyagok antiparkinson hatása és a nicotingörccsel szemben mutatkozó anticonvulsiv hatása között szoros összefüggés van, megvizsgáltuk a BON hatását nicotingörccsel szemben.

Kísérleteinket patkányokon és nyulakon végeztük. 0,7 mg/kg nicotintartarátot adtunk i. v., mely dosis kivétel nélkül minden állaton jellegzetes görcsrohamot váltott ki. A BON-t a nicotin beadás előtt adtuk 15 perccel i. p., illetve a nicotinnal egyszerre adtuk i. v. A kísérleti eredményeket a II; táblázat tünteti fel, mely szerint a BON 60 mg/kg i. p. dosisban rendkívül erős antinicotin hatást mutat. Hatása azonban akkor a legkifejezettebb, ha a BON beadása a görcskeltő nicotin dosissal egy időben történik. Ez esetben már 20 mg/kg i. v. teljesen megakadályozza 700 μg/kg nicotintartaráttal kiváltott görcsrohamot.

II. táblázat

A BON hatása görcskeltőkkel szemben

Állat	db	BON mg/kg	Időköz perc	Görcskeltés	Latentia idő"-ben	Görcsöt kapott	Védés %	Exit.
nyúl	20	0	0	0,7 mg/kg Ni-tart. i. v.		20	0	0
	30	60 i. p.	15	,,		4	87	0
	30	20 i. v.	0	,,		0	100	0
patkány	20	0	0	0,7 mg/kg Ni-tart. i. v.		20	0	0
	20	60 i. p.	20	,,		10	50	0
	20	90 i. p.	20	,,		4	80	0
	30	20 i. v.	0	,,		0	100	0
patkány	10	0	0	60 mg/kg Cardiazol i. p.	85	10	0	4
	10	25 i. p.	20	,,	182	10	0	4
	10	80 i. p.	20	,,	111	10	0	6
patkány	10	0	0	2,5 mg/kg Strychnin i. p.	390	10	0	8
	10	50 i. p.	20	,,	315	10	0	8
patkány	10	0	0	Elektrogörcs 60 V.		10	0	0
	10	40 i. p.	20	,, ,,		0	100	0
	10	40 i. p.	20	70 V.—		0	100	0
	10	40 i.p.	20	80 V.—		10	0	0

2. *Hatás az elektrogörccsel szemben*

Elektrogörcs kiváltására a maximális elektroshock módszert alkalmaztuk [10]. Az ingerlés két temporális elektróddal történt, 65 V. 0,1 másodperc 50 Hz váltóáramú áramütéssel. Az állatok 100%-a kapott a hátsó végtagra is kiterjedő extensorgörcsöt. Védésnek azt tekintettük, ha az áramütés hatására a görcsroham teljesen elmarad. Az eredményeket a II. táblázatban tüntettük fel. A táblázat adatai szerint a BON 40 mg/kg dosisban az állatok 100%-át védi meg a biztosan görcsöt okozó áramütéssel szemben.

3. *Egyéb görcskeltők hatásának gátlása BON-nal*

Tetracor- és strychningörcs kiváltására a görcskeltők olyan dosisait alkalmaztuk, mely dosisban 100%-ban a hátsó végtagokra is kiterjedő extensorgörcsöt okoznak. A görcskeltők beadása előtt 10 perccel adtuk a BON különböző dosisait i. p. Küszöbértékű görcsnek tekintettük egy klonusos rohamot, mely legalább 5 másodpercig tart. Védőhatásnak csak azt tekintettünk, ha az

állat küszöbértékű görcsöt sem kapott. Eredményeinket a II. táblázat szemlélteti. A táblázatban feltüntettük a görcskeltő beadásától a görcsroham megjelenéséig eltelt latentia időt, valamint a lethalitást. A táblázatban feltüntetett adatok szerint a BON a latentia időt a tetracor esetében megnyújtja ugyan, de sem a tetracor- sem a strychningörcs-roham teljes intenzitású megjelenését nem befolyásolja.

IV. A BON antishock (antistress) hatása

Shockot a következő stressekkel váltottunk ki:

1. *Noble* és *Collip* módszere szerint [11] patkányokat forgó dobban helyeztük el, a dob belsejében elhelyezett lemez a belehelyezett patkányt forgás közben magával viszi, majd egy fél fordulat után kb. 40 cm magasból a dob aljára visszaejti. A forgási sebességet úgy állítottuk be, hogy a patkány 8 perc alatt 1200 ejtést kap, mely trauma 24 órán belül 80%-ban lethalis.

2. Hím patkányok hátsó végtagjait és heréit 8 percre 94 fokos forró vízbe helyeztük.

3. Hím patkányok két hátsó végtagját és heréit szénsavhó és aether keverékéből álló kb. — 80 fokos folyadékba helyeztük 3 másodpercre. Ezután az állatokat 22° C szobahőmérsékleten tartottuk és a mortalitást 24 óra múlva állapítottuk meg.

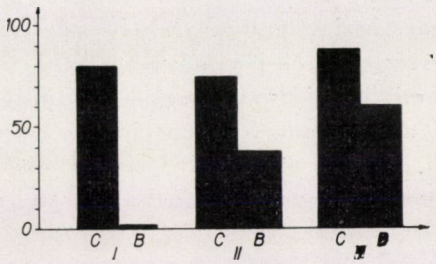
4. Hím patkányok két hátsó végtagját 24 órára erős gumigyűrűvel leszorítottuk, majd a kötés felengedése után 24 óra múlva a mortalitást megállapítottuk. Eredményeinket a 13. ábra szemlélteti.

Ebből látszik, hogy a BON kimutatható schok-ellenes hatással rendelkezik. Különösen feltűnő, hogy a BON 15 mg/kg dosisban teljesen kivédi a *Noble-Collip* módszerrel kiváltott shockot. Ennek mechanizmusában ugyanis a neurogen componens sokkal nagyobb szerepet játszik, mint a többi szövetkárosító módszerekkel előidézett shock esetében, ahol a szövetkárosodás következtében felszabaduló toxicus anyagoknak is fontos szerepet kell tulajdonítani.

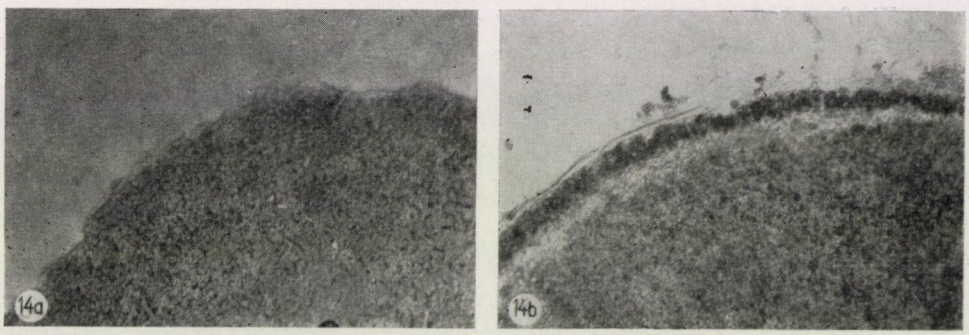
Újabban *Kovách* és munkatársai [12] vizsgálták a BON hatását kutyákon haemorrhagiás shockkal szemben. Megállapították, hogy a BON a leghatásosabb shock-ellenes pharmakonok közé tartozik.

Meg kell jegyezni, hogy a forgó dob módszerrel kiváltott shock esetében a BON már feltűnően kicsi, 15 mg/kg dosisban is hatásos. Ugyanakkor azonban nagyobb dosisok beadása esetén az állatok a dobban már forgatás közben, vagy az azt követő percekben elpusztulnak. E hatás magyarázata abban áll, hogy a BON jelentős tranquilláns hatással rendelkezik, és ezért nagyobb dosis beadása esetén a patkányok esés közben testhelyzetüket nem korrigálják, szemben a kezeletlen, vagy csak kis dosissal kezelt patkányok esetében,

melyek a forgatás közben testhelyzetüket igyekeznek úgy korrigálni, hogy lehetőleg a legkisebb ütést kapják. Ennek következtében a 20 mg/kg vagy ennél nagyobb BON dosisok beadása esetén azonos ideig tartó forgatás mellett az állatot sokkal nagyobb trauma éri, mint a 10—15 mg/kg BON-nal kezelt állatokat.



13. ábra. Patkányok %-os mortalitása I. Noble-Collip, II. fagyasztásos, III. tourniquet shockban, C = kontroll, B = 15 mg/kg BON-nal előkezelt csoport. 1 csoport 20 állat



14. ábra. A = normal, B = 15 mg/kg BON-nal előkezelt traumatizált patkány mellékvese szövettani képe, Sudan III. festés. Magyarázat a szövegben

Sayers [13] munkái alapján ismeretes, hogy stress hatására a mellékvesekéreg sudanophyl rétegének vastagsága, valamint C vitamintartalma csökken. Ez a csökkenés a stress erősségével arányos. További kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy sublethalis dosisu trauma (90 másodperces forgatás Collip dobban) hogyan befolyásolja a mellékvese sudanophyl rétegének vastagságát, a kontroll és a BON-nal kezelt állatcsoportban. 20—20 állaton végzett kísérleteink eredményét a 14. ábra szemlélteti. A kontroll csoportban a mellékvesekéreg sudanophyl rétege úgyszólván teljesen eltűnt, míg a 15 mg/kg BON-nal előkezelt állatoknál a sudanophyl réteg vastagsága és a festődés erőssége objektív módon mérhető változást nem mutatott. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy azonos trauma kisebb stresst jelent a BON-nal előkezelt állatokon, mint a kontroll csoportban.

V. A BON endoanaestheticus hatása

Már egy korábbi munkánkban feltételeztük, hogy a BON, mint erős helyi érzéstelenítő, i. v. adagolás mellett mintegy kémiai úton denerválja az érrendszert és így ún. endoanaestheticumnak tekinthető [1].

Zipf és munkatársai [14.] elektrophysiológiai módszerekkel is alátámasztották az endoanaesthesia fogalmának helyességét, ugyanis kimutatták, hogy az ismert helyi érzéstelenítők i. v. adva hosszabb-rövidebb ideig bénítják az interoceptorokat, amit jól bizonyít, hogy e receptorokhoz tartozó afferens rostokról levezethető akciósáram frekvenciája és amplitúdója helyi érzéstelenítőkkel történt i. v. előkezelés után, erősen csökken. A receptorokat izgató anyagok pl.: veratrin hatását a helyi érzéstelenítőkkel történő i. v. előkezelés gátolja.

Methodika

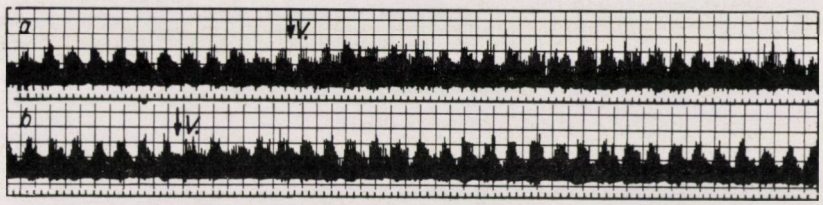
Zipf eredeti módszerén [14] lényegbevágó változást nem eszközöltünk. Chloralose-urethannal narkotisalt macskákat trachea canülön keresztül mesterségesen lélegeztettünk, hogy a tüdőreceptorok azonos periodikus megterhelését biztosítsuk. A nyakon a vagust kipreparáltuk és arról platina elektródok segítségével az akciós tevékenységet levezettük és erősítés után oscilloscopon vizsgáltuk, illetve fényképeztük. Egyes esetekben az akciós tevékenységet Hellige Multiscriptorral mechanikus írószerkezet segítségével is regisztráltuk. Minden esetben párhuzamosan regisztráltuk a vérnyomást és a légzést.

Eredmények

Elsősorban azt vizsgáltuk, hogy a BON miképpen befolyásolja a spontán akciós tevékenységet. Ezért fokozatosan emelkedő dosisokban adagoltuk az adagot i. v. 20 mg/kg-al kezdve addig, míg az összesen beadott BON mennyiség 200 mg/kg lett. 10 macskán végzett kísérleteinkben egybehangzó eredményeket kaptunk, melyek szerint a BON therapiás dosisban az akciós tevékenységet nem befolyásolja, csak olyan nagy dosisok esetén rontja le, illetve szünteti meg a spontán receptor tevékenységet, mely dosisok csak mesterségesen lélegeztetett állatoknak adható be, mivel egyébként már légzésbénulást okoznának. Vérnyomás kísérletekben vizsgálva a BON már 10 mg/kg dosisban is jól süllyeszti a vérnyomást altatott állatokon, míg a tüdőreceptorok akciós tevékenységét még 50 mg/kg dosisban sem rontja le számottevő mértékben. A macskák 60 mg/kg i. v. adott BON-tól a légzőközpont bénulása miatt biztosan elpusztulnak. Feltűnő volt tehát az a tény, hogy mesterségesen lélegeztetett állatokon a BON még 200 mg/kg i. v. dosisban sem toxicus.

További kísérleteinkben 50 μg/kg veratrin i. v. beadásával sensibilizáltuk a tüdőreceptorokat. Ennek következtében a veratrin beadása után a légzéssel synchron periodikus akciós tevékenység helyett a sensibilizált állapotra jellemző folyamatos tartós és a normálisnál jóval erősebb akciós tevékenység jelentkezett. Ezzel párhuzamosan a veratrin által kiváltott *Bezold—Jarish* reflex miatt reversibilis bradycardia és vérnyomássüllyedés következett be. A veratrin e reflexet kiváltó hatása régóta ismert.

A veratrin hatás megszűnése után 20 mg/kg BON-t adtunk az állatoknak i. v. majd az ezt követő harmadik percben megismételtük a veratrin adást (50 μg/kg). A veratrin a BON-nal előkezelt állatokon nem fokozta az



15. ábra. Tüdőreceptorok akciós tevékenysége macskán. A = normal, B = 20 mg/kg BON i. v. előkezelés után. V = Veratrin 50 μg/kg i. v.

akciós tevékenységet (15. ábra) és nem váltotta ki a *Bezold* reflexet sem. Noha a BON ebben a dosisban a spontán receptor tevékenységet nem befolyásolja, e kísérletek mégis arra mutatnak, hogy a BON hatása alatt a receptor tevékenység i. v. beadott veratrinnal nem fokozható.

További kísérleteinkben előbb hoztunk létre veratrinnal fokozott akciós tevékenységet, majd ezt követően e tevékenység maximumánál adtunk 20 mg/kg BON-t i. v. 6 macskán végzett kísérleteink szerint a BON a fokozott akciós tevékenységet normalizálja és az anyag hatására a veratrin beadása előtti normális légzéssel synchron akciós tevékenység jelentkezik.

Fenti kísérleteink arra mutatnak, hogy a BON elsősorban a fokozott ingerületi állapotban levő receptorokra hat, ezek tevékenységét gátolja, míg a normális működésű receptorok tevékenységét nem befolyásolja.

VI. A BON analgeticus hatása

1. *A perifériás érző receptorokra gyakorolt hatás vizsgálata*

Jancsó [15] legújabb vizsgálatai rámutattak arra, hogy a fájdalomérző receptorok koránt sem képeznek egységes rendszert, hanem funkcionális szempontból legalább 3 csoportra oszthatók. 1. Olyan kémiai ingerekre érzékeny receptorok, melyek nicotin typusú vegyületekkel ingerelhetők. Ezek

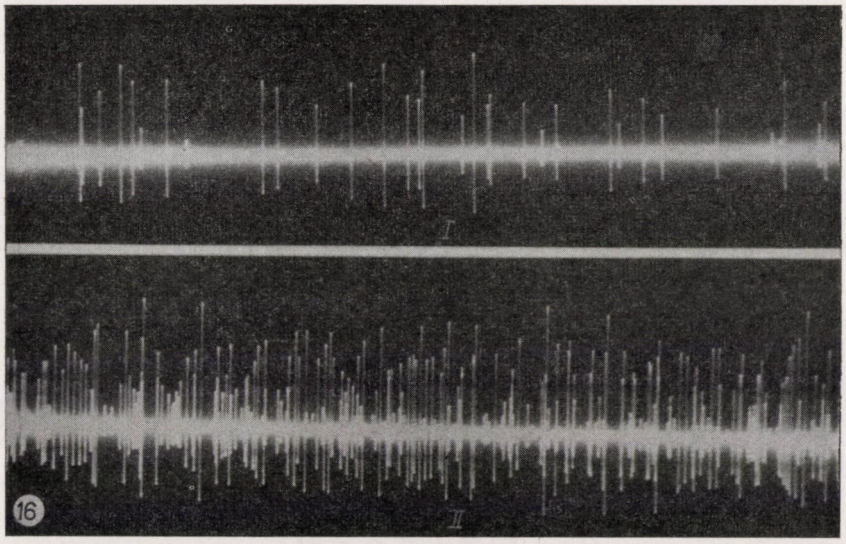
antinicotin hatású, valamint ganglionbénító szerek parenterális adagolásával is bénithatók. 2. Olyan kémiai ingerekre érzékeny receptorok, melyek capsaicinnel és capsaicin typusú vegyületekkel ingerelhetők, nicotinolitycumokkal és ganglionbénítókkal nem bénithatók, azonban capsaicin desensibilizálási eljárással működésük felfüggeszthető. 3. Mechanikai ingerekre érzékeny receptorok, melyek capsaicin desensibilizálással sem bénithatók. A kémiai ingerekre érzékeny és a mechanikai ingerekre érzékeny receptorok között a legfontosabb különbség az, hogy míg a kémiai ingerekre érzékeny receptorok capsaicin desensibilizálással sepcifikusan bénithatók, addig a fizikai ingerekre érzékeny fájdalom receptorok capsaicin desensibilizálással nem bénithatók, sőt ilyenkor érzékenységük még fokozódik. Fentiekre való tekintettel megvizsgáltuk, hogy a BON parenterális adagolás mellett miképpen befolyásolja a különböző fájdalomérző receptorok működését.

Methodika

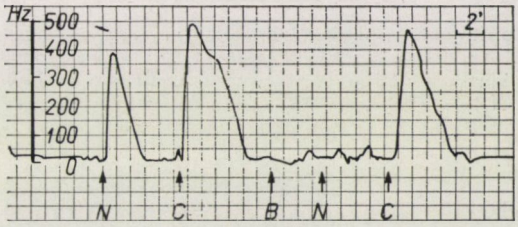
Kísérleteinket patkányokon végeztük. Aether narcosisban patkányoknál a gerincvelőt a nyaki 3-as és a lumbális 4-es csigolya magasságában átmetszettük, továbbá átvágtuk mindkét hátsó végtag nervus ischiadicusat. Az állatot 38° C-osra melegített kis műtőasztalra helyeztük el, hátfekvésben, lazán rögzítettük. Ezt az állapotot az állat az ébredése után is jól tűri, az alulsó testfél mozdulatlan. Ezután az egyik hátsó végtagon a nervus saphenust kipreparáltuk és arra elektródokat helyeztünk el. A levezetett akciós tevékenységet a fentiekben leírtak szerint regisztráltuk. Az akciósáram berendezésünket egy frekvencia analyzáló készülékkel is összekapcsoltuk, mely mechanikus írószerkezetet működtetett. Ily módon az idegtevékenység fokozatosan regisztrálható olyan coordinata rendszerben, melynek ordinátája a frekvencia, abscissája pedig az idő. A kémiai fájdalomkeltő anyagot a lábfej bőre alá fecskendeztük 0,1 ml mennyiségben. Nicotin-tartarátból 10^{-5}, capsaicinből pedig 10^{-7} koncentrációjú oldatot alkalmaztunk. E fenti beavatkozások hatására jelentkező akciós tevékenységet regisztráltuk 25 mg/kg BON i. v. beadása előtt és után.

Kísérleti eredmények

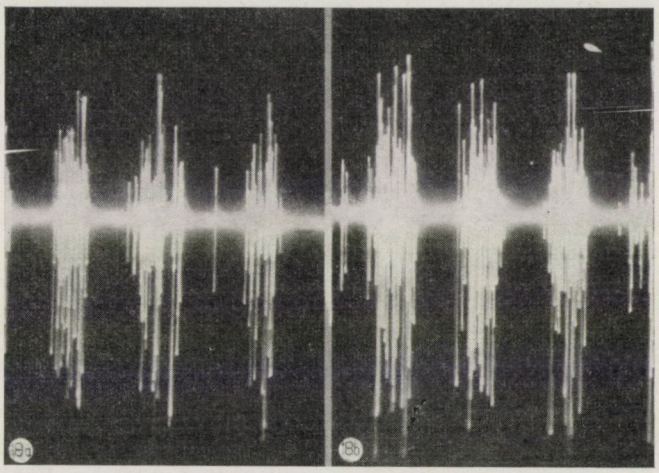
Eredményeinket a 16., 17., 18. ábrák szemléltetik. Ezek szerint a BON 25 mg/kg i. v. dosisban teljesen meggátolja a nicotin fájdalomkeltő hatását, azonban a capsaicinnel kiváltott akciós tevékenységet csak kismértékben csökkenti. A lábfej bőrének érintésével mint fizikai ingerrel kiváltott akciós tevékenységet a BON vagy egyáltalán nem, vagy csak igen kismértékben csökkenti. A BON tehát csak a nicotinra érzékeny érző receptorokat bénítja specifikusan, míg a capsaicinnel és fizikai ingerekkel izgatható receptorok tevékenységét vagy egyáltalán nem, vagy csak igen kismértékben befolyásolja.



16. ábra. Patkány N. saphaenusáról levezetett akciós áramok I. normal tevékenység, II. 0,1 ml 10^{-7} conc. capsaicin s. c. befecskendezése után



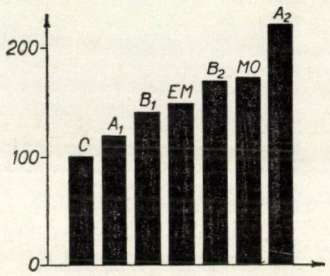
17. ábra. Patkány N. saphaenusáról levezetett akciós tevékenység frekvenciás görbéje: ordinata = frekvencia, abscissa = idő, N = Nicotintartarát 10^{-6} 0,1 ml s. c. C = Capsaicin 10^{-7} 0,1 ml s c.. B = 30 mg/kg BON



18. ábra. A bőrecsettel történő érintésével kiváltott akciós tevékenység patkányon. BON 30 mg/kg i. v. befecskendezése előtt *a)* és után *b)*

2. *Az általános fájdalomcsillapító hatás vizsgálata*

A fizikai fájdalomingerrel kiváltott fájdalommal szemben jelentkező hatást a *Pórszász* és *Herr* [16] által módosított hőingerléses módszerrel vizsgáltuk egereken. A módszer lényege az, hogy az 53° C-ra melegített fémlapra helyezett egerek néhány másodperc elteltével valamelyik, a fémlappal állandóan érintkező talpukat megnyalják. Mi azt az időt mértük, míg az állatok valamelyik hátsó végtagjuk talpát nyalták meg, mivel ez tapasztalataink szerint sokkal kisebb szórást ad, mint az első végtagok megnyalásáig eltelt idő mérése. Ugyanazon állatoknál mértük a fenti reakciót BON i. p. kezelés



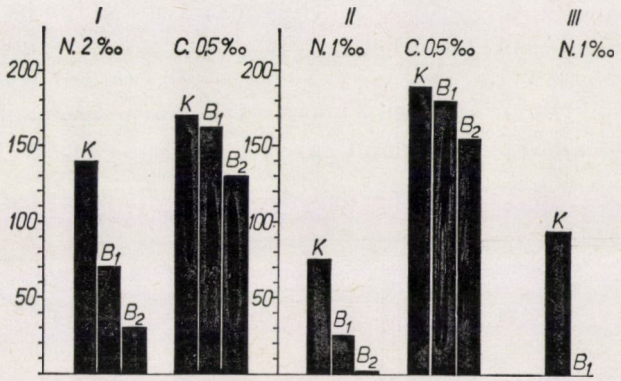
19. ábra. A fájdalomcsillapító hatás egereken hőingerléses módszerrel mérve. Ordinata a reakcióidő %-os megnyúlása. Az oszlopok 20—20 kísérlet adatainak középértékét szemléltetik. C = kontroll, A_1 = Amidazophen 25 mg/kg s. c. A_2 = Amidazophen 50 mg/kg s. c. B_1 = BON 20 mg/kg s. c. B_2 = BON 40 mg/kg s. c. EM = Aethylmorphin 20 mg/kg s. c. MO = Morphin 10 mg/kg s. c. Kezelés a mérés előtt 30'-cel

előtt és után. E módszerrel hasonlítottuk össze a BON fájdalomcsillapító hatását a morphin, aethylmorphin és amidazophen hatásával. Eredményeinket a 19. ábra szemlélteti.

A kémiai fájdalomkeltőkkel szemben mutatkozó fájdalomcsillapító hatás vizsgálata céljából patkányokon, nyulakon és macskákon mértük a blepharospasmus időtartamát 0,1%-os nicotintartarát, valamint 0,05%-os capsaicin oldat szembe cseppentése után. Az állatok ezután kapták a BON megfelelő dosisait i. p., majd 30 perc múlva a másik szembe cseppentettük a fájdalomkeltő anyagokat és ugyancsak mértük az általuk kiváltott blepharospasmus időtartamát. A fájdalomcsillapító hatásra a blepharospasmus időtartamának csökkenéséből következtettünk. Eredményeinket a 20. ábra szemlélteti.

Az a körülmény, hogy a BON csak a nicotinra érzékeny receptorokat bénítja, a capsaicinra és mechanikai ingerekre érzékeny receptorokat kevéssé befolyásolja, de a fájdalomcsillapító hatása a capsaicinnel és fizikai fájdalomkeltéssel okozott fájdalom esetén jól kimutatható, arra mutat, hogy a BON fájdalomcsillapító hatása elsősorban centrális támadásponttal magyarázható. Számbavehető perifériás hatás csak a nicotin-szerű vegyületekre specifikusan érzékeny perifériás receptorok esetében mutatható ki. Mivel *Jancsó* [15] vizs-

gálatai alapján ismeretes, hogy a nicotinra érzékeny perifériás receptorokat a ganglionbénítók és az antiparkinson szerek bénítják specifikusan, ez további megerősítését jelenti előbbi megállapításainknak, melyek szerint a BON jelentős antinicotin és antiparkinson hatással rendelkezik.



20. ábra. A blepharospasmus időtartama másodpercekben. I. nyúlon, II. patkányon, III. macskán. Oszloponként 10—10 állat. N = nicotintartarát szembe cseppentése, C = Capsaicin oldat szembe cseppentése, K = kontroll, B_1 = 40 mg/kg BON i. p., B_2 = 60 mg/kg BON i. p. előkezelés után

VII. A tranquilláns hatás vizsgálata

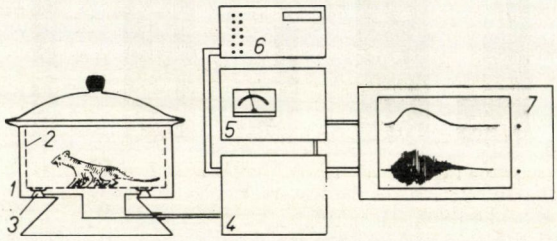
Már az előkísérletek során megfigyeltük, hogy a BON-nal kezelt macskáknál egy jellegzetes sedatív hatás jelentkezik, az állatok mozgásszegényekké válnak, számukra látszólag kényelmetlen testhelyzetekben is sokáig megmaradnak, azonban külső ingerekre jól reagálnak. Patkányoknál szintén megfigyelhető volt a spontán motilitás csökkenése és a tájékozódási reflexek gyengülése BON kezelés után. Mindezek a megfigyelések indokolttá tették, hogy a BON hatásait psychopharmakológiai módszerekkel is vizsgálat tárgyává tegyük.

1. *A narcosispotántiáló, „antiexcitans" hatás, valamint a tájékozódási reflex együttes vizsgálata*

Mivel a BON igen jelentős mértékben csökkenti a narcosis kezdetén és végén jelentkező excitatiót, olyan kísérleti berendezést dolgoztunk ki, mellyel ez az ún. antiexcitans hatás is jól tanulmányozható. A módszer különös előnye, hogy egyidejűleg a tájékozódási reflexre gyakorolt hatás, valamint a narcosist potentiáló hatás is objektív módon mérhető és regisztrálható.

Methodika

A kísérleti berendezést a 21. ábra szemlélteti. Ez tulajdonképpen egy zárt térben elhelyezett motilitásmérő és regisztráló készülék, mely főleg a gáznarcoticumok excitans hatásának vizsgálatára szolgál. Ugyanakkor természetesen a zárt légteret biztosító bura eltávolításával motilitást számláló és regisztráló berendezésnek tekinthető. A módszer lényege az, hogy az állat befogadására szolgáló ketrec egy, vagy szükség szerint több pulzus-mikrofonon nyugszik. (Hellige Infraton-Pulsabnehmer). A pulzus-mikrofonok egy erősítő és regisztráló berendezéssel, valamint egy elektronikus számláló berendezéssel

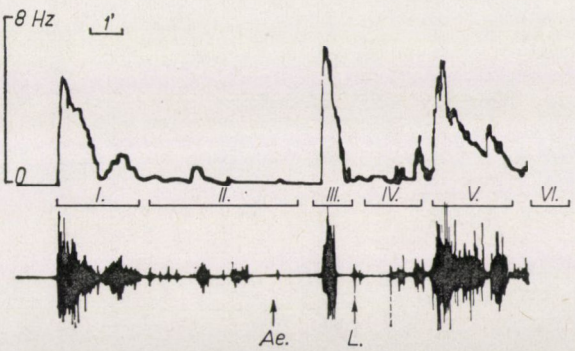


21. ábra. Motilitást mérő és regisztráló berendezés
1. exsiccator, 2. drótketrec, 3. pulzusmikrofon, 4. erősítő, 5. frekvencia mérő készülék, 6. impulzusszámláló, 7. regisztráló berendezés

vannak összekötve. A készülék és mikrofon által leadott jeleket regisztrálja, illetve a számláló berendezésen az időegység alatti impulzusok száma leolvasható. Ha a ketrecet zárt térben helyezzük el és a vezetékek kilépésénél megfelelő tömítéseket létesítünk, akkor egy beöntő nyíláson adagolt megfelelő mennyiségű aether vagy más narcoticum hatását vizsgálhatjuk normális, illetve pharmakonokkal előkezelt állatokon.

Kísérleteinket 60 db 150 gr-os fehér patkányon végeztük. Az állatokat a kísérletnél használt szegletes drótketrecbe való helyezés előtt hengeres üvegedényben tartottuk több napon keresztül, így a drótketrecbe való helyezéskor a tájékozódási reflex igen kifejezetten jelentkezett. A tájékozódási reflex megszűnése és a nyugalmi állapot beállta után a 15 liter űrtartalmú búrába 15 ml aethert engedtünk be. Ezt követően azonnal jelentkezett a Kretschmer-reflex, az állat néhány másodpercig teljesen mozdulatlan és nem légzik. A reflex oldódása után jelentkezik az excitatiós stádium, mely általában 1—3 percig tart. Ezután az állat narcosisba kerül, félperc várakozási idő után az aethert a búra alól teljesen kiszellőztetjük és friss levegőt engedünk be. Az ezt követő percekben jelentkezik az ébredési excitatio, majd a teljes felébredés utáni nyugalmi állapot. Az ábrán a folyamat 6 részre osztható, mely részeket római számmal jelöltük. I. Tájékozódási reflex. II. Tájékozódási reflex utáni

nyugalmi szakasz. III. A narcosis előtti excitatio. IV. Narcosis. V. Ébredési excitatio. VI. Ébredés utáni nyugalmi állapot. Ha a pulzus-mikrofon által szolgáltatott jeleket egy frekvenciaintegrátoron keresztül regisztráló készülékre vezetjük, akkor megkapjuk az állat motilitásának a summatiós görbéjét, ahol az ordinata a motilitás frekvenciája, az abscissa pedig az idő. Ily módon egymás mellett kaphatjuk meg a valódi aktogrammot és az integrált görbét. (22. ábra.)



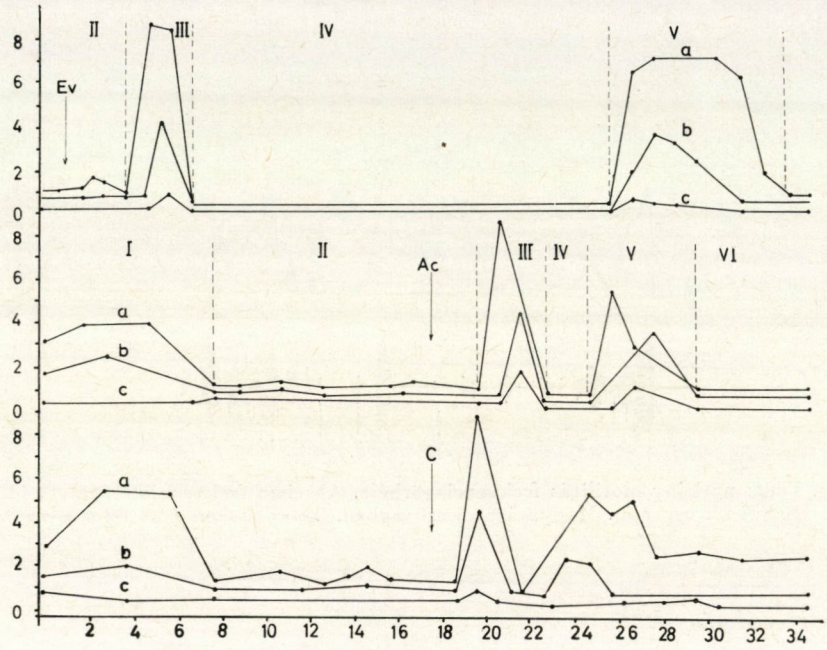
22. ábra. Fent: patkány motilitás frekvenciagörbéje. Abscissa frekvencia, ordinata idő, lent: eredeti aktogramm. Magyarázat a szövegben. Ae = aether, L = friss levegő

Kísérleti eredmények

Az aether, chloraethyl és hexobarbital narcosisnál jelentkező excitatiót gátló, valamint narcosis potentiáló hatásokat az 23. ábrák szemléltetik. Ugyanezeken az ábrákon látható a BON tájékozódási reflexre gyakorolt hatása is. Az ábrákból látható, hogy patkányokon 20 mg/kg i. p. adott BON a tájékozódási reflexet, valamint az elalváskor és ébredéskor jelentkező excitatiót több mint 50%-kal csökkenti, azonban narcosis potentiáló hatás csak az aether narcosis esetében jelentkezik, ahol az elalvási és ébredési excitatio között eltelt idő 20 mg/kg BON hatására 3 percről 4,5 percre emelkedik. 40 mg/kg i. p. BON a tájékozódási reflexet teljesen megszünteti és mind a gáznarcoticumok, mind pedig az evipan narcosisnál az excitatiós stádiumot igen nagymértékben csökkenti. Az aether narcosis esetében a narcosis időtartama 40 mg/kg i. p. BON beadása után a normál 3 perces értékről átlagosan 8 percre növekszik. A BON tehát 40 mg/kg i. p. dosisban patkányokon teljesen meggátolja a tájékozódási reflex kialakulását, igen erősen gátolja az excitatiót, narcosis potentiálo hatása azonban viszonylag gyenge.

Az aetherrel, valamint hexabarbiturallal altatott macskák vérnyomása az ébredéskor jelentkező excitatio alatt jelentős ingadozást mutat. Ezt a vér-

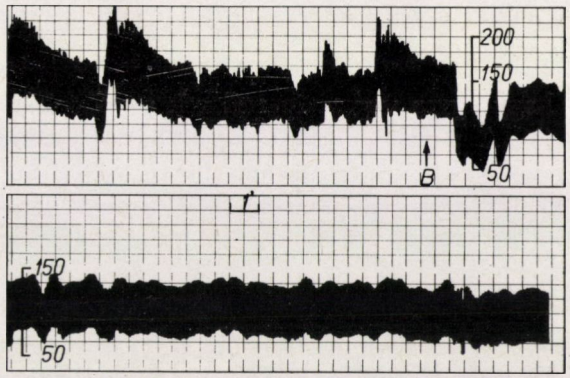
nyomásingadozást 15 mg/kg BON i. v. beadása teljesen megszünteti (24. ábra). Az állat ismét a természetes alváshoz hasonló állapotba kerül, nyugodtan fekszik, azonban külső ingerekre pl. csípésre már hangadással, vagy mozgással reagál. Kutyáknál a hexobarbital narcosist követő excitatio teljes kivédéséhez háromszor 15 mg/kg BON i. p. adása szükséges 30 perces időközönként.



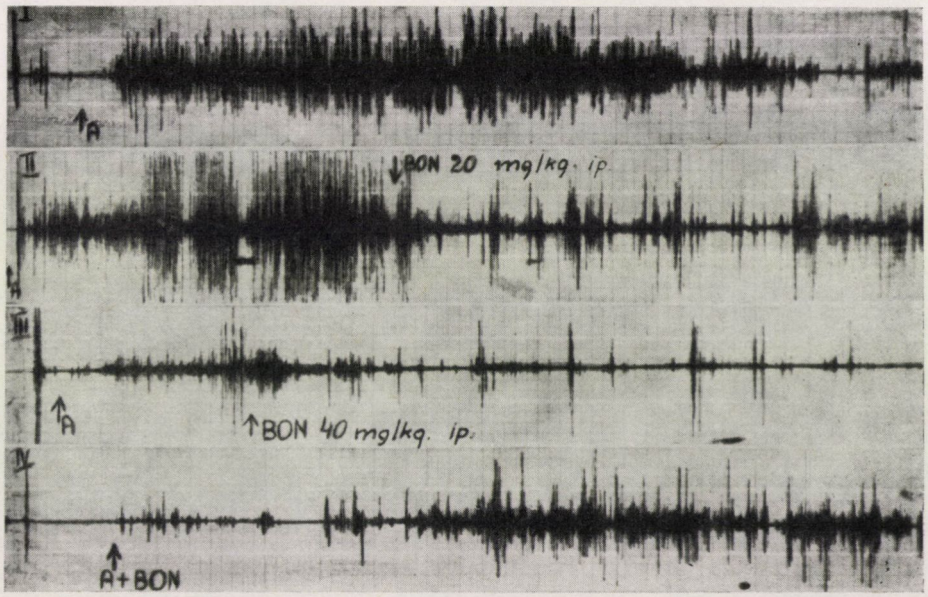
23. ábra. Patkány motilitás frekvenciagörbéi. 1. Hexobarbitural narcosisnál, 2. tájékozódási motilitás kezdeti, valamint ébredési excitatio, aether narcosisnál. 3. u. a. chloraethyl narcosisnál *a)* kontroll, *b)* 20 mg/kg s. c. BON-nal előkezelt. *c)* 40 mg/kg BON-nal s. c. előkezelt csoportok. 1—1 csoport 20—20 patkány. EV = 60 mg/kg Evipan i. p. Ae = Aether 15 ml, C = Chloraethyl 10 ml beöntés az exsiccatorba. Exsiccator űrtartalom 15 l

2. *A BON hatása psychostimulánsokkal szemben*

A psychostimulánsok motilitást fokozó hatásának tranquillánsokkal történő gátolhatósága általánosan elfogadott módszert szolgáltatott a tranquilláns hatás analysiséhez. Mi a BON hatását az aktedronnal és cocainnal előkezelt patkányokon vizsgáltuk. Az eredményeket a 25., 26. ábrák szemléltetik. Az I. sor 2 mg/kg i. p. adott aktedron hatását mutatja, a II. sor az aktedron hatás maximumán beadott 20 mg/kg, míg a III. sor 40 mg/kg BON hatását ábrázolja. A IV. sor 40 mg/kg BON-nal előkezelt állaton mutatja az aktedron hatását. Ebben az esetben a Butylsympatont már az aktedron beadása előtt adtuk 15 perccel i. p. A cocain motilitás gátlását az 26. ábra szemlélteti. Az ed-



24. ábra. Fent: macska vérnyomása Hexobarbital narcosis utáni ébredési excitatióban. B = BON 10 mg/kg i. v. lent: vérnyomás a BON kezelés után

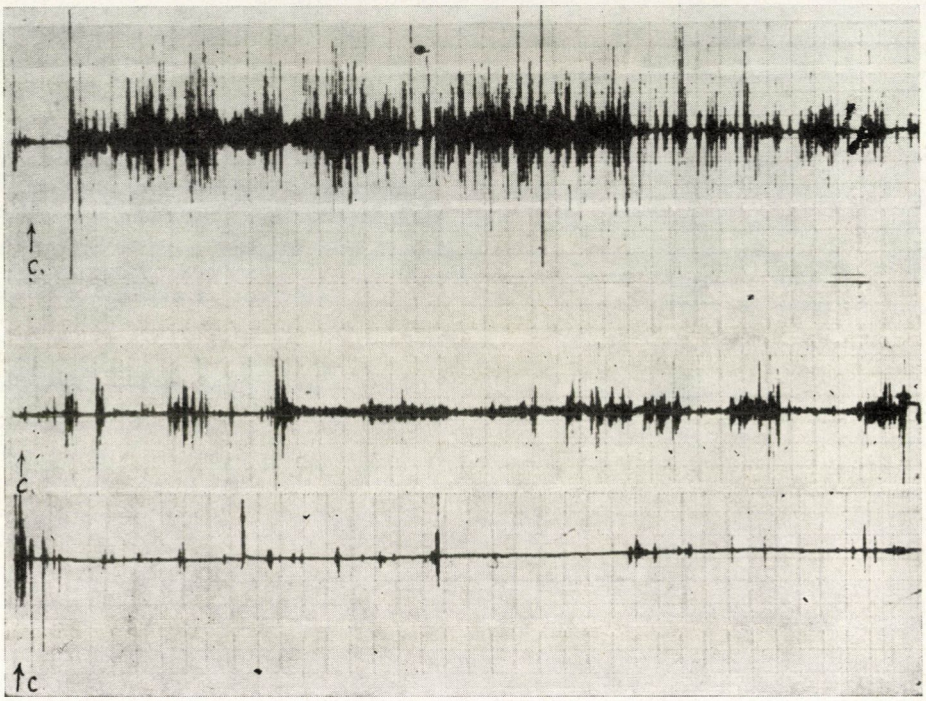


25. ábra. Patkány aktogrammok. A = 2 mg/kg Aktedron. A + BON = 2 mg/kg Aktedron +20 mg/kg BON együtt adva i. p.

digi eredmények világosan mutatják, hogy míg az aktedron hatás kivédéséhez, illetve erős gátlásához 40 mg/kg i. p. BON szükséges, addig a cocain motilitást fokozó hatását már 20 mg/kg is teljesen meggátolja. Ezek szerint tehát a BON psychopharmakológiai szempontból egy a tranquilláns maior és minor közötti határesetnek tekinthető.

3. *A BON hatása a feltételes és feltétlen vegetatív reflexekre és somatomotoros reakciókra*

Ismeretes, hogy egyes vegetatív reflexek psychopharmakonokkal igen jó befolyásolhatók. A psychopharmakológiai hatás gyakran előbb jelentkezik egyes vegetatív reflexek gátlásán, illetve fokozásán keresztül, mind egyéb módszerekkel végzett vizsgálatoknál.

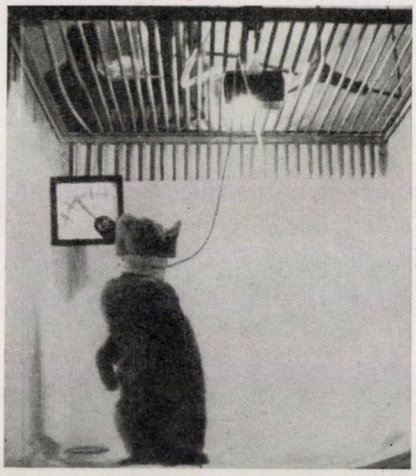


26. ábra. Patkány aktogrammok cocain hatása, fent normál, középen 10 mg/kg, lent: 20 mg/kg BON i. p. előkezelés után. C = Cocain 10 mg/kg s. c.

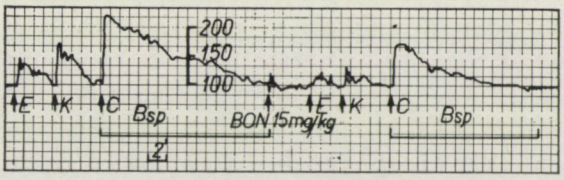
Egy korábbi közleményünkben részletesen beszámoltunk arról, hogy az éber macskákon történő folyamatos vérnyomás regisztrálás lehetővé teszi különböző pharmakonok vegetatív keringési reflexekre gyakorolt hatásának tanulmányozását. Éhező macska táplálkozásakor, valamint a kutyával szemben tanúsított elhárító viselkedése folyamán igen erős vérnyomásemelkedés jelentkezik. Még erősebb pressor reflex váltható ki valamely erősen csípő anyagnak pl. capsaicin oldatnak a szembe cseppentésével. Az így kiváltott erős fájdalom 15 percig tartó blepharospasmust okoz, melyet ugyanennyi ideig tartó igen erős vérnyomásemelkedés kísér. E vegetatív keringési reflexek kiváltására, valamint értékelésére vonatkozó methodikai tapasztalatainkat

már korábban közöltük [17] és megállapítottuk, hogy e reflexek gátolhatóságának sorrendje, valamint egyes pharmakonok központi idegrendszeri támadáspontjának magassága között bizonyos összefüggések vannak.

A módszer különös előnye, hogy az állat különböző ingerekkel szemben tanúsított viselkedése, valamint az inger által kiváltott vegetatív reflex lefutá-



27. ábra. A macska 15 mg/kg i. v. BON kezelés után is élénk érdeklődést mutat a ketrec tetejére helyezett egér iránt, vérnyomása azonban nem emelkedik



28. ábra. Az E = egérrel, K = kutyával és C = capsaicin szembe cseppentéssel kiváltott vérnyomásemelkedés *éber* macskán 15 mg/kg BON i. v. kezelés előtt és után. B s. p. = blepharospasmus időtartama, időjelzés 1′

sának változása egyszerre fényképezhető és így a módszer alkalmasnak látszik a somatomotoros és vegetatív idegrendszeri hatások egymás melletti tanulmányozására.

Kísérleteinkben 15 mg/kg BON i. v. beadása előtt és után egérrel, kutyával és capsaicin oldat szembe cseppentésével váltottunk ki pressor vérnyomás reflexet macskákon, a korábban már ismertetett eljárás szerint. Ugyanakkor mértük a capsaicin szembe cseppentéssel kiváltott blepharospasmus időtartamát és fényképeztük az állat viselkedését.

A 27—28. ábrán látható, hogy 15 mg/kg BON mindhárom ingerrel kiváltott pressor választ igen erősen csökkenti, annak ellenére, hogy az egérrel,

kutyával szemben tanúsított viselkedési reakció teljesen normális marad, azaz a macska elfogja és megeszi az egeret, a kutyával szemben intenzív védekező, illetve elhárító viselkedést tanúsít, ugyanakkor azonban a vérnyomása csak igen csekély mértékben emelkedik. A capsaicinnel kiváltott blepharospasmus időtartama kimutathatóan kb. 30%-kal csökken, viszont sokkal nagyobb, kb. 50%-os csökkenést mutat az ezt kísérő vérnyomásemelkedés magassága.

Patkányokon feltételes menekülési reflexet építettünk ki a *Knoll* [18] által szerkesztett készülék segítségével. Feltétlen ingerként áramütést, feltételes ingerként pedig csengő hangingert alkalmaztunk. 60 patkányon végzett kísérleteink szerint a BON még 60 mg/kg i. v. dosisban sem oltja ki a feltételes menekülési reflexet. Ezen a ponton tehát lényeges eltérés mutatkozik a BON és egyéb maior tranquillánsok között, ugyanis ismeretes, hogy a maior tranquillánsok igen erősen gátolják a feltételes menekülési reflexet. Ezzel szemben a minor tranquillánsok nem befolyásolják azt [18].

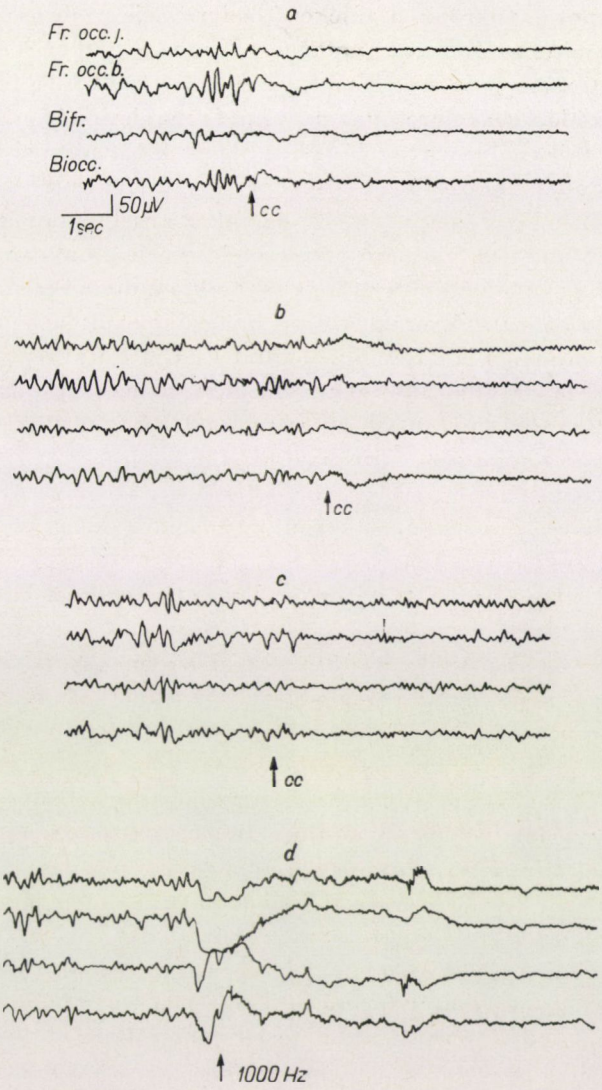
VIII. A BON hatás EEG-s vizsgálata

Az EEG vizsgálatánál kívánatosnak látszott az éber, szabadon mozgó állat elektromos kérgi tevékenységének és a spontán magatartásnak egy időben történő megfigyelése. Ebből a célból macskáknál előzetes műtéttel chronicusan implantált epiduralis ezüst elektródákat helyeztünk el és a műtétből történő teljes felgyógyulás után 25 mg/kg i. p. adott BON hatását vizsgáltuk.

A tájékozódási reakció kiváltására hanggenerátorból adott hangingereket, valamint az állat nevén való szólítását alkalmaztuk. Ugyanezek az ingerek szolgáltak egyúttal az EEG-arousal reakció kiváltására is.

A 29. ábra az állat kísérlet közben felvett EEG-s aktivitását mutatja. Az arousal reakció kiváltásához megvártuk az ingermentes környezet hatásaként jelentkező magas amplitúdójú 5—7 cps szaporaságú burst-ök megjelenését, melyek az enyhe (kezdődő) álmosság kifejezői az EEG képben. Ebben az állapotban az állat nevének szólítása jellegzetes, fej emeléssel és a hangforrás felé irányuló tónusos tájékozódási aktivitással párosult tipikus EEG-arousal reakciót vált ki. (29a ábra.)

A BON i. p. alkalmazása utáni kb. 4. percben észlelhetők a magatartás változás első jelei: az állat a ketrec sarkába húzódik, mozdulatlanul ül, éber. Az EEG ilyenkor még semmiben sem különbözik a kontrollhoz képest. Az 5., 6. percben a továbbra is mozdulatlanul ülő állat elektromos kérgi tevékenységében növekvő számban jelentkeznek a 6 cps szaporaságú magas hullámcsoportok, amelyek néha 4—5 másodpercen át folyamatosan is megfigyelhetők, többnyire azonban burst-szerűek. A 6. percben az állat mozgásszegénysége még kifejezettebb formában mutatkozik meg: az adaequat ingerre meg-



29. ábra. Macska EEG. *a)* normal, *b)* 15, *c)* 23, *d)* 25 perccel 20 mg/kg BON i. p. beadása után
cc = A macska nevének szólítása 100 Hz = 1000 H hanginger

kezdett mozgást (táplálkozási feltételes reakció) félúton abbahagyva furcsa, látszólag kényelmetlen testhelyzetben mozdulatlanul marad.

Az EEG képe ebben az esetben még teljes egészében a kontrollra jellemző mértékben deszinkronizált vegyes tevékenységet mutat. A 10—12. percben a mozgásszegénység lassan katalepsziás mértékűvé fokozódik, az EEG-n azonban még ilyenkor is megvannak a figyelemre jellemző deszinkronizált aktivitás jelei. A 29b ábra a BON hatás 14. percében megfigyelhető

jellegzetes állapotot tükrözi: a tájékozódási reakciós motoros (magatartási) componense kiesett, az EEG-s componens azonban gyakorlatilag változatlan intenzitásban továbbra is kiváltható.

A tájékozódási reakcióra gyakorolt hatás maximumát a 22—24. percben éri el, utána a tájékozódási reakció lassan ismét kiválthatóvá válik, csökkent intenzitása azonban egészen a 45—50. percig nyomon követhető. Az EEG-kép ebben a periódusban az alaptevékenység fokozatos lassúbbodását és a 4—6 cps szaporaságú burst-ök előtérbe kerülését jelzi, sőt a hatás maximuma idején néhány percnyi időtartamra gyenge ingerekre a deszinkronizációs válasz is csökkenhet (29c ábra). Nyomatékosan hangsúlyozzuk azonban, hogy még a hatásmaximum idején is teljesen adaequat EEG-arousal reakció váltható ki, ha ingerként nem az állat nevének szólítását, hanem egy az állat számára mindaddig ismeretlen, potentiálisan veszélyt jelző stimulst (pl. 1000 Herz szaporaságú erős hanginger) alkalmazunk (29d ábra).

A tájékozódási reflex a 43—45. perctől kezdve már ismét kiváltható, az alaptevékenység meglassúlása azonban még ez után is hosszabb ideig kimutatható.

A BON EEG-s és magatartási complex hatását figyelembe véve az alábbiakat emeljük ki:

a) Az EEG-s alaptevékenység meglassúlása, magas, lassú hullámcsoportok megjelenése, majd dominánssá válása. Az EEG-nek ilyen irányú változása az agytörzsi aktivációs rendszer területén létrejött gátló (bénító) hatás következménye.

b) A tájékozódási reflex motoros componensének kialvása, ugyanakkor midőn a passív védekezési reflex motoros (és EEG-s) manifesztációi még érintetlenül megmaradnak. A motoros componens gyengülése még nem érinti a deszinkronizációra való készséget, ami arra utal, hogy a sensoros ingerek agykérgi feldolgozása (perceptiója) nem károsodik.

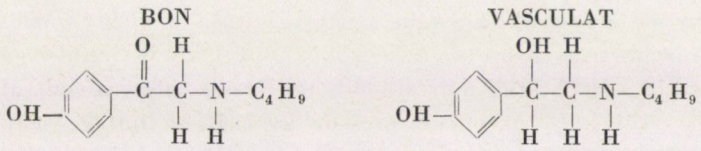
c) A gyenge ingerekre adott egyszerű tájékozódási reakció kialvása a vitalis szempontból jelentős ingerekre adott adaequat magatartás érintetlenül hagyása mellett a BON-nak azt az előnyös tulajdonságát tükrözi, hogy a központi idegrendszer fokozott reakciókészségének jól szabályozható csökkentését lehet vele elérni. E megfigyelések összhangban vannak azokkal az adatainkkal, melyek szerint a pressor hatású vegetatív reflexeket bénító adagok alkalmazása a legkevésbé sem érinti az állatok életfontosságú motoros védekező, illetve támadó reakcióit.

Megbeszélés

A Butylsympaton (BON) kémiai szerkezeteét tekintve a butylsympatol (BOL)-hoz áll legközelebb. Tulajdonképpen a BON a BOL-nak megfelelő keton (30. ábra).

A BOL pharmakológiai vizsgálatát *Duesberg* [6] továbbá *Förster* és *Kuschinsky* [7] végezték el és megállapították, hogy a BOL vérnyomássüllyesztő, adrenolyticus és értágító hatású. E hatásokat klinikai megfigyelések is igazolták [19] és így a BOL „Vasculat" néven therápiásan is felhasználásra került.

A BON toxicitására vonatkozóan egy korábbi közleményünkre utalunk [1.] Újabb adataink szerint patkányokon a DL_{50} 152 mg/kg i. p. 80 mg/kg i. p. még nem okoz toxicus tüneteket, izomgyengeséget sem.



30. ábra

A BON pharmakológiai hatásait *Dirner*, *Thuránszky* és *Szeghy* [1] vizsgálták először és megállapították, hogy a BON-nak tartós vérnyomássüllyesztő hatása mellett ganglionbénító és lokálanaestheticus hatása is van. Felvetették annak lehetőségét, hogy a BON mint endoanaestheticum hat, és mint ilyen az interoceptorok „kémiai denervaciójával" okoz értágulatot és hypotensiót, ugyanakkor a szívműködést javítja. Újabban *Kovách és* munkatársai [20] megállapították, hogy a BON a perctérfogatot növeli és a perifériás ellenállást csökkenti. A perctérfogat szervfrakciói közül az agyon és a koronáriákon átáramló vérmennyiség fokozódik legnagyobb mértékben a BON hatására.

A BON részletes pharmakológiai vizsgálatát tulajdonképpen az a megfigyelésünk indította el, hogy éber állatokon igen érdekes ún. vérnyomásszabályzó hatást mutatott, azaz hypertonia esetén süllyesztette, hypotonia esetén emelte, normotonia esetén pedig nem befolyásolta a vérnyomást. Ugyanakkor azonban altatott állatokon minden esetben csak vérnyomássüllyedést okozott.

A tüdő nyúlásra érzékeny receptorainak elektrophysiológiai vizsgálatával megállapítottuk, hogy a BON a normális receptor tevékenységet nem befolyásolja lényegesen és tulajdonképpen nem tekinthető endoanaestheticumnak, mint ahogyan azt korábban feltételeztük, mert *Zipf* [14] munkái alapján ismert, hogy az endoanaestheticumok a normális receptor tevékenységet is csökkentik. Ugyanakkor azonban erősen gátolja a BON a veratrin receptor izgató hatását és jól csökkenti a veratrinnal sensibilizált receptorok fokozott működését. Ezért arra gondoltunk, hogy a BON erősebben hat a fokozott ingerületi állapotban levő idegi struktúrákra, míg a normális idegtevékenységet kevéssé befolyásolja.

A különböző pharmakonokkal, valamint extero és interoceptív ingerekkel kiváltott effektusok BON-nal való gátolhatóságának sorrendjéből igyekeztünk következtetéseket levonni a BON idegrendszeri támadáspontjának magasságára vonatkozóan. Az I. táblázat e hatásokat összesítve szemlélteti. Eszerint a BON hatása a periféria felől a központ felé haladva erősödik. A perifériás végkészülékeket izgató mediatorok (noradrenalin, adrenalin, acetylcholin) hatását kevéssé gátolja. Viszonylag sokkal erősebben gátolja azokat a hatásokat, melyekben már a ganglionáris apparátus is szerepet játszik (pl. sympaticus izgatásra és ganglionizgató hatására bekövetkező pislogóhártya kontrakció, továbbá vágus izgatás hatása a vérnyomásra).

Legerősebben a vasmotor és légzőközpontot közvetlenül izgató anyagok hatását gátolja a BON, ami már abból is jól látszik, hogy a centrális támadásponton keresztül ható aktedron pressor hatását sokkal erősebben gátolja, mint a perifériás adrenalinét. Teljesen meggátolja továbbá a cardiazol, valamint a CO_2 belélegeztetés pressor hatását, továbbá azokét az anyagokét, melyek reflektorikus pressor hatásában a légző és vasomotorközpont átkapcsolóhelyként szerepel a reflexív affarens és efferens szára között (veratrin, lobelin; I. táblázat).

Az a tény, hogy a BON a decapitalt állaton nem süllyeszti, hanem inkább emeli a vérnyomást, míg decerebrált állaton a vérnyomássüllyesztő hatás még erősebb mint altatott állatokon, szintén jól demonstrálja azt, hogy a BON főleg nyúltagyi támadásponton keresztül fejti ki vérnyomássüllyesztő hatását. A BON hatás EEG-s vizsgálata alapján is az agytörzsi aktivációs rendszer területén létrejött gátló hatásra lehet következtetni.

Az a tény, hogy a BON a nicotin által kiváltott antidiureticus reflexet teljesen meggátolja, ugyanakkor azonban a vasopressin oliguriás hatását nem csökkenti, arra enged következtetni, hogy a BON a nucleus supraopticus nicotin érzékeny receptorait bénítja és ezáltal akadályozza meg a nicotin ADH-t mobilizáló hatását a hypophysisből. Ismeretes ugyanis, hogy a nicotin a hypothalamus nucleus supraopticusának izgatásával a hypophysisből történő ADH mobilizátión keresztül vált ki oliguriát [9]. Más kísérleteink viszont nem támasztják alá azt a feltevést, miszerint a BON-nak közvetlen hypothalamicus hatásai lennének. Még nagy dosisokban sem hat a hőszabályozásra és nem befolyásolja az anyagcserét. Az látszik valószínűnek, hogy az antidiureticus reflexgátló hatásban inkább egy specificus antinicotin hatás játszik nagyobb szerepet, annál is inkább, mivel a BON igen jól véd a nicotingörccsel szemben és specifikusan bénítja a nicotinnal izgatható perifériás érző receptorokat is.

Keele [21], *Jancsó* [15] vizsgálatai alapján a fájdalomérző perifériás receptorokat a korábban már említett három csoportra osztotta (lásd: 399. oldal). E felosztás szerint vizsgálva a BON csak a nicotinra érzékeny perifériás receptorokat bénítja, a capsaicinre, valamint fizikai ingerekre érzékeny recep-

torokat nem. Viszont az analgeticus hatása a capsaicinnel, valamint fizikai ingerekkel okozott fájdalominger esetén is kimutatható. Tehát a BON fájdalomcsillapító hatásában is a centrális támadáspontnak van nagyobb szerepe.

Az a körülmény, hogy a BON már igen kis dosisban teljesen gátolja az ellenkező oldali extensor gerincvelői reflexet, míg az azonos oldali flexor reflexet kisebb mértékben, de ugyancsak igen erősen gátolja, mutatja a BON fokozott affinitását a bonyolultabb polysynapticus idegrendszeri struktúrákhoz.

A BON psychopharmakológiai szempontból az aktedron és cocain hatás gátlása alapján a tranquilláns minor és maior közötti határesetnek tekinthető. Mint ahogyan azt már korábban leírtuk [17], az exteroceptív ingerekkel kiváltott keringési reflexek és viselkedési reakciók éber állatokon történő együttes regisztrálása lehetőséget nyújt a psychopharmakológiai és vegetatív idegrendszeri hatások összefüggéseinek tanulmányozására. A BON esetében a sensoros ingerek kérgi perceptiói érintetlenül maradnak, az állat életfontosságú motoros védekező, illetve támadó reakciói változatlanul létrejönnek, pl. a macska hevesen védekezik a kutyával szemben, ugyanezen ingerek vérnyomáson mutatkozó pressor hatásai azonban lényegesen csökkennek. Lényegében hasonló hatást fejt ki a chlorpromazin is kis dosisban [17]..

Az eddigiek szerint tehát a BON fő támadáspontja a nyúltagyi formatio reticularis és ezt a hatását mintegy támogatják az idegrendszer valamennyi componensére kiterjedő, de a periféria felé egyre csökkenő hatásai. A BON tulajdonképpen általános neuroplegicumnak tekinthető, mely némely hatásaiban a chlorpromazinhoz hasonlítható, azzal a különbséggel, hogy nem befolyásolja a hőszabályzást, a hányóközpontot, lényegesen kevésbé potentiálja a narcosist, nem antihistaminicum és s. c. vagy i. m. adva sem histotoxicus. Viszont erős antiparkinson hatása különösen figyelemre méltó.

Thuránszky [22] vizsgálatai szerint az adrenalin és adrenolyticumok hatásában lényeges különbség mutatkozik az altatott és az éber állatok között. Ez a különbség a BON esetében is szembetűnő, mert míg altatott állaton a BON adrenolyticus hatása igen kifejezetten jelentkezik, addig éber állatokon nem csökkenti az adrenalin vérnyomásemelő hatását.

Természetesen a kémiai szerkezet és a hatás közti összefüggések tekintetében felmerül az a kérdés, hogy a BOL és a BON pharmakológiai hatásai között vannak-e qualitatív különbségek? Mivel a BOL-ról korántsem áll annyi adat rendelkezésre, mint a BON-ról, kísérleteket kezdtünk a két anyag fontosabb hatásainak összehasonlító vizsgálatára. Eddigi eredményeink szerint több ponton is lényeges eltérések vannak a két anyag hatásai között. Kísérleteink jelenleg is folyamatban vannak, a végleges eredményekről egy későbbi közleményünkben számolunk be.

Köszönetet mondunk a Szegedi Orvostudományi Egyetem Élettani Intézetében Dr. Pórszász Jánosnak a gerincvelői reflexek vizsgálatánál nyújtott segítségéért.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a Butylsympaton (BON) pharmakológiai hatását vizsgálták. Megállapították, hogy:

1. A BON altatott állatokon tartós vérnyomássüllyedést okoz.
2. Éber állatokon csak hypertonia esetén csökkenti, normotoniában nem befolyásolja, hypotonia esetén pedig emeli a vérnyomást.
3. Altatott állatokon csökkenti az adrenalin vérnyomásemelő hatását, éber állatokon azonban nem.
4. Jelentős sympathicus, gyengébb parasympathicus ganglionbénító hatása van.
5. Gátolja az extero és interoceptív keringési reflexeket altatott és éber állatokon.
6. Csökkenti a polysynapticus gerincvelői reflexeket.
7. Jelentős fájdalom- és köhögéscsillapító hatása van, hőcsökkentő hatása nincs.
8. Meggátolja a nicotin- és elektrogörcsöt, nem befolyásolja a strychnin- és cardiazolgörcsöt.
9. Diureticus hatású és gátolja a nicotinnal kiváltható antidiureticus reflexet.
10. Véd a különböző módszerekkel előidézett shockkal szemben.
11. Mint tranquilláns, gátolja a tájékozódási reflexet, valamint az aktedron és cocain motilitást fokozó hatását.
12. Nem gátolja a feltételes menekülési reflexet.
13. Erősen tranquilláns dosisokban nem befolyásolja az állatok motoros coordinatióját.
14. A narcosis kezdetén jelentkező és az ébredési excitatiót erősen csökkenti, de a narcosist csak kismértékben potentiálja.
15. A szerzők discussiójukban a hatásmechanizmusra vonatkozóan vonnak le következtetést.

IRODALOM

1. *Dirner, Z., Thuránszky, K.* und *G. Szeghy.:* Acta Physiol. Hung. **11,** 109 (1957).
2. *Thuránszky, K., Balassy, J.:* Acta Physiol. Hung. **18,** Suppl. 93 (1961).
3. *Thuránszky, K.:* MTA V. Oszt. Közl. **15,** 357 (1965).
4. *Thuránszky, K.:* Bull. Exp. Biol. Med. **7,** 99 (1962). Бюлл. эксп. биол. мед.
5. *Such, Gy., Pórszász, J.:* Acta Physiol. Hung. **17,** 35 (1960).
6. *Duesberg, R.:* Dtsch. Med. Wschr. **74,** 17 (1949).
7. *Förster, H.:* Kuschinsky, G.: Arch. Exp. Path. Pharmakol. **210,** 33 (1950).
8. *Issekutz, B.:* Gyógyszertan és gyógyítás. Budapest, Medicina 1959.
9. *Supek, Z.:* Arch. Int. Pharmacodyn. **94,** 75 (1953).
10. *Toman, J. E. R.:* Fed. Proc. **5,** 105 (1946).
11. *Noble, R. L., Collip, J. B.:* Quart. J. Exp. Physiol. **31,** 187 (1942).
12. *Kovách, A.:* Acta. Physiol. Hung. előkészületben.
13. *Sayers, G., Sayers, M. A.:* Rec. Progr. Horm. Res. **2,** 81 (1948).
14. *Zipf, H. F., Miestereck, H.:* Arch. Exp. Path. Pharmakol. **217,** 472 (1953).
15. *Jancsó, M., Jancsó-Gábor, A. I. Takáts:* Acta Physiol. Hung. **19,** 113 (1961).
16. *Pórszász, J., F.:* Herr, Kísérletes Orvostudomány, **2,** 292 (1953).
17. *Thuránszky, K.:* MTA V. Oszt. Közl. **15,** 373 (1965).
18. *Knoll, J.:* Arzneimittelforschung, **8,** 330 (1958).
    Kísérletes Orvostudomány, **10,** 337 (1958).
19. *Theinl, K.:* Wien Klin. Wschr. **72,** 788 (1960).
20. *Kovách, A.:* Acta Physiol. Hung. előkészületben.
21. *Keele, C. A.:* Arch. Int. Pharmacodyn. **139,** 574 (1962).
22. *Thuránszky, K.:* MTA V. Oszt. Közl. **15,** 365 (1965).

Budapesti Orvostudományi Egyetem, Gyógyszertani Intézete

PSZICHOMIMETIKUS METILAMPHETAMIN-SZÁRMAZÉKOK

KNOLL JÓZSEF, az orvostud. doktora, VIZI E. SZILVESZTER és ECSERY ZOLTÁN

Közlésre érkezett: 1964. XI. 15

Az amphetamin rendkívül komplex farmakológiai hatásokkal rendelkezik, ezek közül egyesek pl.: a motilitásfokozó, anyagcsereemelő, vérnyomásemelő, anorexiás, pszichostimuláns (tetrabenazin, ill. reszerpin antagonista) stb. hatása rendkívül kifejezett, míg mások pl. a monoaminooxidáz bénító, koronáriakeringést befolyásoló, pszichoenergetikus hatás igen gyenge. Nagy adagok alkalmazása esetén pszichomimetikus hatás is kimutatható és ez emberen is észlelhető [1—6], egyes amphetamin-származékoknál ez az effektus kifejezettebb [7].

Az elmúlt évek során nagyobb számban állítottunk elő új fenilalkilaminszármazékokat, abból a meggondolásból kiindulva, hogy ezeket a komplex hatásokat elválasszuk, megkeressük az egyes hatások elektív elérésének lehetőségeit. E munkánk eredményeként jutottunk el pl. a fenilizopropilmetilpropinilaminhoz (E—250) mely állatkísérletben új hatásspektrumú, főleg pszichoenergetikus hatásával kitűnő vegyületnek [8—9] és klinikailag hatékony antidepresszív szernek [10] bizonyult.

Vizsgálataink során elemeztük a fenilalkilamin struktúrák pszichomimetikus hatása erősítésének és elektívvé tételének lehetőségeit is, alábbiakban erre vonatkozóan ismertetünk néhány összefüggést.

Módszer

Pszichomimetikus hatás mérése. A pszichomimetikus hatást patkányon és macskán vizsgáltuk, melyeken tapasztalataink szerint ez az effektus különösen jól mérhető. Alapvegyületnek az LSD-t tekintettük és vegyületeinket ennek hatásához hasonlítottuk. Azt az effektust tekintettük pszichomimetikusnak, melyet módszereinkkel mérve az LSD, ill. hozzá hasonló hatású anyagok (psylocybin, mescalin) specifikus módon fejtenek ki.

Vizsgálatok macskán. 1 mg/kg LSD rendkívül jellegzetes és csak a valódi pszichomimetikumok hatására jellemző magatartási reakciót vált ki macskán, melyet az alábbi kísérleti jegyzőkönyvvel mutatunk be.

1. sz. kísérleti jegyzőkönyv.

Kísérlet ideje: 1964. V. 13.

1,8 kg-os macska.

1 mg/kg LSD-t kap, i. p.

10 perc múlva: erősen tág pupilla. Az állat a földre téve nem mozog, helyét ingerekre sem változtatja.

20 perc múlva: az állat maximálisan tág pupillákkal teljesen mozdulatlan. A legkisebb külső ingerlésre (közelítés, ráfújás, érintés stb.) heves dühreakcióval, fújással válaszol, de nem támad, nem karmol, nem harap. Nyakánál felemelve végtagjait jellegzetesen tónusos extensióban kinyújtja, izomtónusa fokozott.

30 perc múlva: magatartása változatlan.

45 perc múlva: magatartása változatlan.

1 óra múlva: az állat ingerekre a jellegzetes fújási reakcióval már nem válaszol, pupillája még tág.

1 $^1/_2$ óra múlva: magatartása normális, pupillája már nem tág, nyakánál felemelve végtagjait már nem feszíti meg.

Az LSD alkalmas adagban minden macskán létrehozza ezt a jellegzetes magatartási zavart. Az izolizergsav, d-lizergsav és bróm-lizergsavasdietilamid ezt a reakciót nem váltja ki. Morfin és a szintetikus kábító-fájdalomcsillapítók (dolargan, depridol), valamint kokain is hatástalan. Az LSD-vel azonos módon hat a psylocybin és a mescalin.

A pszichomimetikus hatást 5 tagból álló macskacsoportokon dolgozva vizsgáltuk. A vegyületeket i. p. adtuk és meghatároztuk azt a legkisebb dózist, mely minden állaton létrehozta a jegyzőkönyvben bemutatott jellegzetes magatartási zavart.

Vizsgálatok patkányon a módosított ugrás-teszt segítségével. A módosított ugrás-teszt [11—13] alkalmas pszichomimetikumok hatásának kimutatására patkányon. A módszer lényege, hogy a patkányt egy 45 C° hőmérsékletű lemezre helyezett üvegbúra alá dobjuk be, mely felül nyitott és stopperórával mérjük azt az időtartamot mialatt az állat elmenekül a meleg lemezről, vagyis felugrik a búra felső nyílásának peremére. A menekülési reakció idejét a központi idegrendszer ingerlékenységi állapota kifejezőjének tekintjük és 0—10-ig terjedő egységekben fejezzük ki. Pszichomimetikumok ezen a teszten már kis adagban erősen gátolják a menekülési reakciót [11]. Meghatároztuk e módszer segítségével a fenilalkilamin-származékok ED_{95} értékét Litchfield-Wilcoxon szerint számítva. Minden vegyületet s. c. adtunk. A mérés LSD és psylocybin esetében közvetlenül a beadás után kezdődött, míg mescalin- és fenilalkilamin-származék esetében 30'-el a beadás után kezdtünk mérni.

Amint előző munkánkban leírtuk [11], a pszichomimetikumokhoz hasonló jelleggel fejtenek ki depresszív hatást a kábító-fájdalomcsillapítók is, azonban ez utóbbiak macskán nem hozzák létre a fentebb leírt magatartási zavart,

ily módon a két módszer együttes alkalmazásával biztosan kiszűrhetők a pszichomimetikumok.

A módosított ugrás-teszten csak olyan vegyület pszichomimetikus hatása mérhető, mely nem okoz túl erős központi idegrendszeri izgatottságot, extrém hipermotilitást. Az aktedron, ill. metilaktedron pl. s. c. adva 8,1 ill. 4,6 mg/kg adagban ED_{95}-nek bizonyul, azonban ennek oka a túlingerléses állapot is lehet, ezért ez pszichomimetikus hatásként nem értékelhető.

A fájdalomcsillapítók hatáserősségének meghatározására használatos kontakt hő-módszer [14—15] is alkalmas pszichomimetikus hatás mérésére [16], mivel ezek a vegyületek már kis adagban megzavarják a „talpnyalási reflex"-et, megnyújtják annak lappangási idejét. Saját vizsgálataink szerint pl. 56 C°-on dolgozva, patkányokon azt tapasztaltuk, hogy míg a morfin ED_{50} értéke 3,61 mg/kg, addig az LSD-é 0,71 mg/kg, vagyis az LSD mintegy ötször erősebb „fájdalomcsillapító"-nak bizonyul, aminthogy a metilamphetamin-származékok is már kis adagban hatékonyak ezen a teszten, pl. a p-Cl-metilamphetamin ED_{50} értéke 2,2 mg/kg, a p-Br-származéké pedig 1,7 mg/kg. Mindez természetesen csak azt mutatja, hogy a kontakt hő-módszer nem specifikus analgetikumok vizsgálatára.

Bármilyen, a központi idegrendszer magasabb szféráját igénybe vevő, reflexaktus már kis pszichomimetikum dózisokkal megzavarható, ezért alkalmazhatóak a feltételes reflexes módszerek is a hatás mérésére. Az ugrás-teszt [17—19] segítségével még kisebb LSD dózisok hatása is kimutatható, mint a kontakt hő metodikával. Hasonlóképpen a pszichomimetikus metilamphetamin-származékok is kisebb dózisban hatékonyak. Pl. a p-NO_2-metilamphetamin ED_{95} értéke az ugrás-teszten 3,5 mg/kg, míg a módosított ugrás-teszten 7 mg/kg. Pszichomimetikus effektuson alapszik pl. a dietiltriptamin ugrás-teszten kimutatott hatása is [20].

Pszichostimuláns hatás mérése. A vizsgálatokat patkányokon végeztük a módosított ugrás-teszt segítségével. 10 mg/kg tetrabenazin s. c. beadása után egy órával 5 mg/kg reszerpin s. c. beadása után négy órával kezdve a mérést, az állatok 100%-án gátolt a meleg lemezről történő elmenekülés képessége. Négy órán belül hipertermiában az állatok elpusztulnak. Pszichostimulánsok beadása a mérés kezdete előtt 30'-el képessé teszik a tetrabenazinnal, ill. reszerpinnel előkezelt állatokat az elmenekülésre [11—13]. Meghatároztuk minden új vegyületre vonatkozóan Litchfield-Wilcoxon szerint a tetrabenazin, ill. reszerpin hatást antagonizáló ED_{95} értéket. Azokat a vegyületeket, melyek a LD_{50} adag 50%-ának beadása esetén sem antagonizálják a tetrabenazin, ill. reszerpin hatását, pszichostimuláns hatás szempontjából hatástalannak tekintjük.

Motilitásmérés. A vizsgálatokat motiméteren végeztük [21—23]. Kvantitatív méréseket nem végeztünk, mivel szelektív pszichomimetikus hatású vegyületeknek azokat tekintjük, melyek nem rendelkeznek motilitásfokozó

hatással. Úgy jártunk el, hogy minden új származék esetében emelkedő dózisokkal meghatároztuk a motilitásfokozó hatást, és azokat, amelyek 5 mg/kg aktedronnak megfelelő motilitásfokozódást semmilyen dózisban nem fejtettek ki, hatástalannak tekintettük azokat, melyek maximális hatása nem haladta meg 5 mg/kg aktedron hatását, gyenge motilitásfokozónak azokat, melyek ezt meghaladták, erős motilitásfokozóknak tekintettük.

Minden vegyületet s. c. adtunk, a méréseket 10 tagból álló csoportokon végeztük. Egyik nap egy órán keresztül mértük a normális motilitást, majd másnap a vegyület beadása után 30'-el kezdve, ismét egy órás mérést végeztünk. Nagyszámú állaton dolgozva azt tapasztaltuk, hogy két egymásutáni napon mérve, ugyanazon patkány egy órás motilitásának értéke $\pm 50\%$-nál nagyobb eltérést nem mutat.

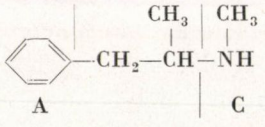
Anyagcsere. Az anyagcserére kifejtett hatást Issekutz módszerével [24] határoztuk meg patkányokon. A vizsgálatokat 0,7 g/kg i. p. adott uretánnal altatott állatokon végeztük. Minden patkányon egy órás kontroll mérés után adtuk be a vegyületet s. c. és további két órán át mértük az anyagcserét. Hat tagból álló csoporton dolgozva Litchfield-Wilcoxon szerint határoztuk meg az ED_{50} értéket.

Vérnyomás. A kísérleteket macskán végeztük. A vérnyomást 50 mg/kg chloralose + 400 mg/kg uretán narkózisban az a. carotisban mértük higanyos manométerrel. Az anyagokat 0,9%-os konyhasóban oldva a v. femoralisba injiciáltuk. A véralvadás gátlására 5 mg/kg heparint adtunk intravénásan.

Toxicitás. A toxicitást egy tenyészetből származó fehér patkányokon határoztuk meg. Az LD_{50} értéket Litchfield-Wilcoxon szerint számítottuk. A vegyületeket s. c. adtuk be és a beadás után 48 órán belül bekövetkezett elhullást vettük figyelembe.

Eredmények és megbeszélés

Pszichomimetikus hatás mérésére szolgáló módszereink segítségével szűrtük ki az újonnan szintetizált fenilalkilaminok közül azokat, melyek mindkét teszten az LSD jellegű hatást kifejtették. A szerkezet és hatás összefüggésének vizsgálata céljából a metilamphetaminból kiindulva három részre bontva tekintettük a molekulát és az A, B, C részt külön-külön változtatva kerestük, egyfelől a pszichomimetikus hatásjelleg erősítésének, másfelől elektívvé tételének lehetőségeit.



B és C változtatásával nem értünk célt. Kitűnt, hogy a legegyszerűbb út a pszichomimetikus hatás erősítésére, ha a fenil gyökön para-állásban alkalmas szubsztitúciót végzünk, ugyanakkor a B és C részt változatlanul hagyjuk.

Az I. táblázat néhány ilyen vegyület LSD-hez, psylocybinhez, ill. mescalinhoz viszonyított pszichomimetikus hatását mutatja be. Ha arányba állítjuk patkányon a pszichomimetikus ED_{95} adagot az LD_{50} értékkel, a tört értéke különösen a p-bróm-metilaktedron (V-111) esetében előnyös. Ez a vegyület az LD_{50} érték 2,6%-ában már minden patkányon pszichomimetikus hatású.

Példaképpen az alábbi jegyzőkönyvben V-111 jellegzetes hatását mutatjuk be macskán.

2. sz. kísérleti jegyzőkönyv.

Kísérlet ideje: 1964. V. 12.

2 kg-os macska.

15 mg/kg V-111-et kap i. p.

15 perc múlva: erősen tág pupilla, egy-két nyávogás, szaporább légzés.

30 perc múlva: maximálisan tág pupillák, az állat teljesen mozdulatlan, külső ingerekre heves dühreakció, fújás. Aktív támadó magatartás nincs. Nyakánál felemelve végtagjait tónusosan kinyújtja, izomtónusa fokozott.

2 óra múlva: magatartása változatlan, legkisebb ingerekre maximális dühreakcióval válaszol.

4 óra múlva: pupillája még maximálisan tág, magatartása változatlan.

8 óra múlva: magatartása változatlan.

10 óra múlva: pupilla tágassága valamelyest csökken. A dühreakció erősebb ingerekkel még kiváltható.

12 óra múlva: a dühreakció erősebb ingerekkel még kiváltható.

1964. V. 13. reggel: az állat viselkedése normális, pupillája tágabb.

1964. V. 14. reggel: az állat viselkedése normális, pupilla nem tág.

Ismét kap 15 mg/kg V-111-et i. p.

30 perc múlva: pupilla maximálisan tág. Magatartása normális.

1 óra múlva: pupilla maximálisan tág. Legkisebb ingerlésre heves dühreakcióval válaszol.

6 óra múlva: Pupillája tág, erősebb ingerlésre jellegzetes dühreakcióval válaszol, gyengébb ingerlésre már nem mindig reagál.

A V-111-hez hasonló a többi pszichomimetikus fenilalkilamin hatása is, alkalmas dózisban mindegyik nagyon tartósan és ismételten kiváltható módon hozza létre a jellegzetes magatartási zavart macskán, ez a zavar azonos az LSD beadása után észlelttel, de a hatás jóval tartósabb.

A tartós hatás magyarázatát adhatja az a körülmény, hogy a p-állásban szubsztituált molekulák affinisebbek az idegszövethez, mint a szubsztituálatlanok. A p-Cl-metilamphetamin, melynek a noradrenalin-szintet csökkentő aktedron, ill. metilamphetamintól (30—33) eltérően, nagy adagban az agyi szerotonin szint csökkentő hatását írták le [34, 35], pl. lényegesen hosszabb

I. táblázat

Néhány metilaktedron-származék paszichotomimetikus és

R_1 — C$_6$H$_3$ — CH_2—CH(CH$_3$)—NH(CH$_3$) — R_2 Vegyület neve ill. jelzése			Pszichomimetikus hatás		Toxicitás patkányon LD_{50} mg/kg	Pszichotomimetikus ED_{50}
			patkány ED_{95} mg/kg	macska ED_{100} mg/kg		LD_{50} patkányon
1. H	H	metilamphetamin	∅	∅	30	—
2. OH	H	Sympropamin	55	40	400	0,137
3. NH_2	H	S-15	37	25	280	0,131
4. NO_3	H	V-61	7	15	60	0,116
5. J	H	D-9	25	—	265	0,094
6. Cl	H	S-33	7,2	15	55	0,127
7. Br	H	V-111	10	15	380	0,026
8. H	NO_3	S-18	∅	∅	105	—
9. H	Cl	D-8	∅	∅	185	—
10. H	Br	V-104	∅	∅	206	—
11. LSD			1,1	1,2	—	—
12. Psylocybin			7,5	5	—	—
13. Mescalin			200	180	—	—

ideig van jelen az agyban, mint az amphetamin [36] és hasonlóképpen a para-állásban kiváltott difenilaminok is magasabb és tartósabb agyi szintet biztosítanak, mint a nem szubsztituáltak [37].

A fenilalkilamin-származékok anyagcsereemelő hatása nem megy párhuzamosan pszichomimetikus hatásukkal. Legerősebb anyagcsereemelő az általunk vizsgált vegyületek közül a V-111. Leggyengébb hatású a p-jód-metilamphetamin (D-9). Az LSD-t a pszichomimetikus adagban csak nagyon gyenge anyagcserefokozónak találtuk patkányon. 1,25 mg/kg LSD 25%-os emelkedést okozott az anyagcserében. Hasonlóképpen nagyon gyengének bizonyult kísérleteinkben a psylocybin is. A mescalin ED_{50} értékét 185 mg/kg-nak találtuk.

Más vonatkozású vizsgálataink során igen jelentős különbségeket észleltünk a pszichostimuláns és anyagcsereemelő hatást illetően is fenilalkilamin-származékok esetében. Példaképpen felvettük az I. táblázatba azt a három vegyületet, melyben ortohelyzetben vittük rá a metilamphetamin molekulára azokat a csoportokat, melyeket parahelyzetű szubsztitúció esetén pszichomimetikus szempontból leghatékonyabbnak találtunk. Tapasztaltuk, hogy ugyanazok a gyökök (NO_2, Cl, Br), melyek parahelyzetben pszichomimetikus tulajdonságúvá teszik a metilamphetamin molekulát, ortohelyzetben erős pszichostimuláns hatást kölcsönöznek, viszont ezek a molekulák nem rendelkeznek pszichomimetikus aktivitással. Anyagcserefokozó hatás szempontjából az o-klór-metilamphetamin a leghatékonyabb. Ennek a vegyületnek viszonylag kis toxicitása miatt a metilamphetaminénál előnyösebb az anyagcserefokozó hatása. Az anyagcserefokozó ED_{50}/LD_{50} hányados értéke a metilamphetamin esetében 0,108, míg az o-klór-metilamphetaminé 0,039.

egyéb jellemző farmakológiai hatásának összehasonlítása

Anyagcserefokozó hatás ED_{50} mg/kg patkányon	Anyagcserefokozó ED_{50} LD_{50} patkányon	Pszichostimuláns hatás ED_{50} Tetrabenazin ellen vizsgálva	Pszichostimuláns hatás ED_{50} Reszerpin ellen vizsgálva	Motilitásfokozó hatás	Vérnyomás hatás
3,25	0,108	1,0	1,5	Nagyon erős	Emel
26,5	0,066	∅	∅	∅	,,
12,5	0,044	∅	∅	∅	,,
11,3	0,188	∅	∅	∅	,,
75	0,26	∅	∅	gyenge	,,
6,1	0,110	∅	∅	erős	,,
6,2	0,016	∅	∅	∅	,,
21	0,2	8,2	9,0	∅	Süllyeszt
7,3	0,038	5,2	5,8	∅	,,
21,1	0,10	10	12	∅	,,
∅	—	∅	∅	∅	Emel
—	—	∅	∅	∅	,,
185,0	—	∅	∅	∅	,,

Mivel az orto-szubsztituált metilamphetamin-származékok egyáltalán nem rendelkeznek motilitásfokozó hatással, ezért anorexiás hatás szempontjából további analízist érdemelnek. Az anorexiás és lokomotoros hatás disszociációjára amphetamin-származékok esetében ismerünk példákat [25, 26, 27, 28, 29].

A motilitásfokozó hatás különben mind a pszichostimuláns, mind a pszichomimetikus hatástól élesen különválasztható. A pszichomimetikus fenilalkilaminok közül a p-klór-metilamphetamin esetében még nagyon erősen észlelhető a metilamphetaminra oly jellemző motilitásfokozás, a p-jód-metilamphetaminnál már jóval gyengébb ez a hatás, a p-bróm-metilamphetamin (V-111) motilitásfokozó hatással nem rendelkezik és hasonlóképpen hiányzik a p-OH, p-NO_2, ill. p-NH_2 származékoknál is. Egyébként módszerünkkel mérve pszichomimetikus adagban az LSD, psylocybin és mescalin sem bizonyult motilitásfokozónak patkányon.

Az o-szubsztitúció vérnyomássüllyesztővé teszi a metilamphetamin molekulát. A p-szubsztituált, pszichomimetikus hatású vegyületek mind vérnyomásemelőnek bizonyultak, amint az LSD, psylocybin és mescalin is emeli a vérnyomást.

További vizsgálatokban a pszichomimetikus hatást elektívebben hordozó olyan fenilalkilamin-származékok látszanak elérhetőnek, melyekben a V-111-re már jellemző nagy hatásszélesség mellett az anyagcserefokozó hatás is leválasztható. A para-jód-metilamphetamin viselkedése e lehetőségre már utal. Másfelől az orto-szubsztituált-származékok, pl. az o-klór-metilamphetamin, motilitásfokozó, vérnyomásemelő, ill. pszichomimetikus hatástól mentes, elek-

tív anyagcsereemelő molekulák előállítása felé vezető utat mutatnak. Nyitott kérdés, hogy miként és mennyire választható el a pszichostimuláns és anyagcseretokozó hatás egymástól.

ÖSSZEFOGLALÁS

Metilamphetamin-származékokat állítottunk elő abból a célból, hogy az amphetamin molekulának is meglevő pszichomimetikus hatását erősítsük és elektívvé tegyük. Kimutattuk, hogy a fenil-gyökön p-állásban szubsztituált metilamphetamin-származékok erős piszichomimetikus hatással rendelkeznek patkányon és macskán. Legjobb hatásszélességű vegyületnek a p—Br-metilamphetamint találtuk, mely patkányon az LD_{50} adag 2,6%-ában bizonyult minden állaton pszichomimetikus hatásúnak. Ez a vegyület motilitásfokozó és pszichostimuláns hatással nem rendelkezik, erősen fokozza az anyagcserét, a pupillát tágítja és a vérnyomást emeli. Pszichomimetikus hatása patkányon 20-szor, macskán 12-szer erősebb, mint a mescaliné.

IRODALOM

1. *Randrup, A., Munkvad, I., Udsen, P.:* Acta pharmacol. et toxicol. *20*, 145 (1963).
2. *Randrup, A., Munkvad, I.:* Abstracts IV. Meeting (1964) C. I. N. P. Birmingham.
3. *Wallis, G., Mc Harg, J., Scott, C.:* Brit. Med. J. *2*, 1394 (1949).
4. *Conell, P. H.:* Amphetamine Psychosis. Maudsley Monographs, No. 5. London (1958).
5. *Tolentino, I., D'Avossa, B.:* Arch. Psychol. Neurol, Psychiatr. *18*, 127 (1957).
6. *Tolentino, I.:* Psychotropic Drugs, Elsevier, Amsterdam p. 585 (1957).
7. *Shulgin, A. T.:* Experientia. *20*, 366 (1964).
8. *Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J., Knoll, B.:* MTA. V. Oszt. Közlemények. *15*, 231 (1964).
9. *Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J., Knoll, B.:* Arch. Int. Pharmacodyn. nyomás alatt.
10. *Varga, E.:* III. Magyar Farmakoterápiás Konferencia, Budapest. 1964.
11. *Knoll, J.:* MTA. V. Oszt. Közlemények. *14*, 223 (1963).
12. *Knoll, J., Knoll, B.:* MTA. V. Oszt. Közlemények. *14*, 203 (1963).
13. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arch. Int. Pharmacodyn. *148*, 200 (1964).
14. *Woolfe, G., Mc Donald A. D.:* J. of Pharmacol. *80*, 300 (1944).
15. *Pórszász, J., Herr, F.:* Kísérletes Orvostud. *2*, 292 (1950).
16. *Jacob, J.:* III. Magyar Farmakoterápiás Konferencia, Budapest. 1964.
17. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arzneimittelforsch. *8*, 330 (1958).
18. *Knoll, J., Knoll, B.:* Arzneimittelforsch. *9*, 633 (1959).
19. *Knoll, J.:* Neuropsychopharmacology. Elsevier, Amsterdam, 1959. p. 334.
20. *Sátory, É., Pfeifer, A. K., Vizi, E. Sz.:* Arch. Int. Pharmacodyn. *147*, 400 (1964).
21. *Knoll, J., Vajnovszky, B.:* MTA. V. Oszt. Közlemények. *11*, 313 (1960).
22. *Knoll, J., Vajnovszky, B.:* Arch. Int. Pharmacodyn. *130*, 141 (1961).
23. *Knoll, J.:* Techniques for the Study of Psychotropic Drugs. Ed. Tonini. Bologna, 1960. p. 72.
24. *Issekutz, B.*, sen., *Issekutz, B.* jr: Arch. exp. Path. Pharm. *199*, 305 (1942).
25. *Marsh, D. F., Herring, D. A.:* J. of Pharmacol. *100*, 298 (1950).
26. *Le Donarec, J. C., Beregi, L.:* II. Magyar Farmakoterápiás Konferencia, 1962. p. 115
27. *Holm, T., Huus, I., Kopf, R., Moller Nielsen, I., Petersen, P. V.:* Acta Pharmacol. et toxiol. *17*, 121 (1960).
28. *Kopf, R., Lorenz, D., Moller Nielsen, I.:* Arch. Exp. Path. Pharmak. 341_2 185 (1961).
29. *Emele, J. F., Shanaman, J., Warren, M. R.:* Fed. Proc. *20*, 328 (1961).
30. *Higuchi, H., Matsuo, T., Shimamoto, K.:* Jap. J. of Pharmacol. *12*, 48 (1962).
31. *Sanan, S., Vogt, M.:* Brit. J. of Pharmacol, *18*, 109 (1962).
32. *Moore, K. E., Lariviere, E. W.:* Bioch. Pharmacol. *12*, 1283 (1963).
33. *Mc. Lean, J. R., Mc. Cartney, M.:* Proc. Sec. exp. Biol. Med. *107*, 77 (1961).
34. *Pletscher, A., Burkard, W. P., Bruderer, H., Gey, K. F.:* Life Science, *11*, 828 (1963).
35. *Bartholini, G., Pletscher, A.:* Experientia, *20*, 376 (1964).
36. *Pletscher, A., Bartholini, H., Bruderer, H., Burkard, W. R., Gey, K. F.:* J. of Pharmacol. *145*, 344 (1964).
37. *Dubnick, B., Leeson, G. A., Leverett, R., Morgan, D. F., Phililps, G. E.*, J. of Pharmacol. *140*, 85 (1963).

Nyomtatásban megjelent 1965 áprilisában

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1965. I. 18. — Terjedelem: 15,25 (A/5) ív, 106 ábra

65.60147 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

33,— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Gömöri Pál, Nagy Zoltán, Zolnai Balázs, Jakab Imre, Mészáros Antal: A vese arteriovenosus anastomosisainak kérdése. IV. A PAH és az O_2 renalis extractiója denervált vesén, traumás shockban és human serum albumin adása után 247

Endrőczi Elemér, Korányi Lajos, Lissák Kálmán: A magasabb idegműködés kutatásának újabb eredményei 255

Glauber Andor: Az orthopaedia jelene és iránya 279

Szabó György, Magyar Zsuzsa, Kocsár László: Vizsgálatok a haemoglobinuria mechanizmusáról: a haemoglobin molekulák megjelenése a nyirokban és a vizeletben 291

Gábor Miklós: Újabb eredmények a capillaris resistentiát befolyásoló pharmakonok kutatásában 303

Gallyas Ferenc, Szántó József: Módszer az agy vérkeringésének vizsgálatára radioaktív izotóppal 307

Strobl György: Orvosi laseralkalmazás 317

Nász István, H. G. Pereira: 7-es típusú, onkogén tulajdonságú adenovírus törzs antigénfrakcióinak vizsgálata 331

Kulin László: Sorvadt csecsemők energiaforgalmáról kialakult ellentétes nézetek áttekintése, kritikája és a valós helyzet fejtegetése, több irányú, egymással összefüggő vizsgálati adataink alapján 343

Thuránszky Károly: Folyamatos vérnyomás-regisztrálás éber kísérleti állatokon 357

Thuránszky Károly: A központi idegrendszer szerepe az adrenalin és adrenolyticumok hatásában 365

Thuránszky Károly: Psychopharmakonok hatása az exteroceptív keringési reflexekre éber macskákon 373

Thuránszky Károly, K. Szabó András, Bálint Gábor, Madarász István: Egy új neuroplegicum, a butylsympaton (BON) pharmakológiai vizsgálata 383

Knoll József, Vizi E. Szilveszter, Ecsery Zoltán: Pszichomimetikus metilamphetaminszármazékok 417

Index: 26.501