

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI
ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVII. KÖTET



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1966

V. OSZT. KÖZL.

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|--|-----|
| A WHO (Egészségügyi Világszervezet) szerepe az egészségügyi tudományos kutatásban | 1 |
| Az orvosképzés problémái | 15 |
| <i>Sós József</i> : Semmelweis | 41 |
| <i>Id. Issekutz Béla</i> : A rák kemoterápiái kutatások továbbfejlesztésének problémái | 51 |
| <i>Gegesi Kiss Pál</i> : A csecsemő- és gyermekkori cukorbetegség klinikai formáiról | 61 |
| <i>Gegesi Kiss Pál</i> : A pszichicumról orvosi szempontból | 71 |
| <i>Földi Mihály, Thuránszky Károly, Szabó Mihály, Zoltán Ö. Tamás, Sági István</i> : Butylsypathon (BON) hatása a vesén átáramló plasmamennyiségre és a veseműködésre haemorrhagiás hypotóniában | 89 |
| <i>Földi Mihály, Gellért Albert, Kozma Márta, Poberai Mária, Zoltán Ö. Tamás, Csanda Endre</i> : Újabb adatok az agy és a nyirokrendszer kapcsolatának anatómiájához | 93 |
| <i>Földi Mihály, Csanda Endre, Csillik Bertalan, Jáki Ágnes, Madarász István, Obál Ferenc, Zoltán Ö. Tamás</i> : A „Lymphogen encephalopathia” tüneteinek kivédése pantothensav-pyridoxin kezeléssel | 101 |
| <i>Zoltán Ö. Tamás</i> : Noradrenalin és angiotensin hatása a nyirokrendszerre | 121 |
| <i>Jeney Endre</i> : Irányelvek újabb chemotherapeutikumok szintéziséhez | 129 |
| <i>Jeney Endre</i> : Adatok a szénmonoxid szerepéhez a szabad természetben, az ember környezetében és az élők szervezetében | 159 |
| <i>Kesztyüs Loránd</i> : A hazai immunológiai kutatások 20 éve és feladatai | 193 |
| <i>Váczai Lajos</i> : Az orvosi mikrobiológia fejlődése az elmúlt 20 évben | 201 |
| <i>Farkas Elek</i> : A hazai virológiai kutatások 20 éve és feladatai | 209 |
| <i>Magyar Károly</i> : A hazai gyógyszeripari mikrobiológiai kutatások 20 éve és feladatai | 217 |
| <i>Mészáros János</i> : Az állatorvosi mikrobiológiai és immunitástani kutatások újabb eredményei és feladatai | 225 |
| <i>Endrőczy Elemér, Korányi Lajos és Lissák Kálmán</i> : A magasabb idegműködés kutatásának újabb eredményei a struktúra és a funkció kölcsönös kapcsolatának szemléletében | 231 |
| <i>Kulin László és Kiss Szabó Antal</i> : Különböző testfelépítésű csecsemők változtatott klímaviszonyainak befolyása az energiatranszport alakulására | 243 |
| <i>Póka László, Németh Csóka Mihály, Földi Imre és Czirbusz György</i> : Belsőszívódás paralitikus ileusban | 259 |
| <i>Kovács Kálmán és Szijj Ilona</i> : Eosinophilia kísérletes előidézése patkányban hexadimethrinbromiddal | 277 |
| <i>Pfeifer A. Klára és Galambos Éva</i> : Az agy monoamin szint változásának szerepe a görcs-készség alakulásában | 291 |
| <i>Hársing László, Bartha Jenő, Harza Tibor és Pelley Klára</i> : A vesén átáramló vér mennyiségének és intrarenális megoszlásának meghatározása ⁸⁶ Rb-akkumuláció alapján | 303 |
| <i>Baló József</i> : A veseadenomák pathogenesise és jelentősége | 317 |
| <i>Kulin László és Kiss Szabó Antal</i> : A thermális komfort-környezet meghatározása csecsemő-kori sorvadásban | 335 |

| | |
|--|-----|
| <i>Bara (Bachrach) Dénes és Bné Szabó Éva: A nucleus supraopticus és paraventricularis B típusú (kompakt) sejteinek histochemiai tulajdonságai patkányban</i> | 351 |
| <i>Bara (Barchach) Dénes és Bné Szabó Éva: Sulfhydryl- és diszulfid csoportok hystochemiai vizsgálata a supraopticus és paraventricularis neuronok működési ciklusában</i> . . . | 361 |
| <i>Kovács Kálmán, Virágh Szabolcs és Tiboldi Tibor: Hexadimethrin bromid-okozta adenohypophys- nekrosis elektronmikroszkópos vizsgálata patkányban</i> | 375 |
| <i>Stark Ervin, Varga Bertalan, és Ács Zsuzsa: Az ACTH-nak az ovárium vérrellátására kifejtett extraadrenális hatásáról</i> | 389 |
| <i>Rajka Ödön, Gózonny Marianna, Korossy Sándor és Böszörményi József: Az erysipelas-kérdés Streptogen sensibilisatio egyes streptodermákban</i> | 397 |
| <i>Barta Lajos: Az anyagcsere sajátosságai gyermekkori diabetesben</i> | 409 |
| <i>Szabó György és Magyar Zsuzsanna: Nyomás és áramlás viszonylatok a nyirokérrendszerben II. Nyomásmérések a nyirokérrendszer különböző területein</i> | 417 |

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI
ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVII. KÖTET

1. SZÁM



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1966

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEμία

V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK

KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, CÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE,
KNOLL JÓZSEF, MISKOLCZY DEZSŐ, RAJKA ÖDÖN, ZSEBŐK ZOLTÁN

FŐSZERKESZTŐ

ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVII. 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 különnyomat 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 képviselőinél 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 orvostudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

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

Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út. 78/b.

Acta Medica szerkesztősége, Budapest VIII., Szigony u. 43.

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 XI., Bókay J. u. 53.

Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs Rákóczi u. 80, Élettani Intézet

A WHO (EGÉSZSÉGÜGYI VILÁGSZERVEZET) SZEREPE AZ EGÉSZSÉGÜGYI TUDOMÁNYOS KUTATÁSBAN

Közlésre érkezett: 1965. X. 15.

I. Nemzetközi Egészségügyi Kutató Szervezet szükségessége

Az orvostudomány hosszú múltra tekint vissza. Feladata az egészség megtartása és fokozása, a betegségek megelőzése és gyógyítása. Az orvostudomány gyakorlati alkalmazása az orvoslás.

Hosszú időn keresztül a kutatás csupán az egyes kórházak, vagy egyetemek szűk költségvetési kereteitől függött. Az emberiség azonban rájött arra, hogy az elméleti tudományok fejlesztése nélkül nem lehet fejleszteni a gyakorlati tevékenységet sem. Ez vonatkozik az orvostudományra is. Így alakulnak meg az elmúlt század végétől kezdve a jól felszerelt nagy kutatóintézetek, nemzeti kutatócentrumok.

A központi kutatóintézmények azonban nem pótolják, csak kisegítik az egyetemek és a kutatóintézetek munkáit.

Annak ellenére, hogy az egyes országokban hatalmas erőfeszítéseket tesznek az egészségügyi kutatás területén, mégis számos olyan kutatási probléma marad megoldatlan, amelyeket egy ország határain belül nem lehet megoldani.

Az egész emberiséget érintő néhány nagy egészségügyi probléma megoldása ilyen jellegű kérdés. Sok kutatási téma speciális földrajzi körülményeket, vagy klimatikus viszonyokat, különféle népességi csoportokat, vagy különleges megélhetési körülményeket igényel. A világ különféle helyein folyó koordinált kutatások hozzájárulnak a tudományos haladáshoz, a tudományok területén levő hiányosságok felszámolásához. Így jutunk el fokozatosan az egészségügyi kutatások területén a nemzetközi összefogás gondolatához.

Az egészségügyi kutatások nemzetközi síkon való szervezése számos problémát vet fel:

a) Mindenekelőtt olyan kérdésekkel való foglalkozás, amelyeknek a megoldása az egész világra kiterjedő kutatásoktól függ. Ebbe a kategóriába tartoznak a demográfia, a természetes és mesterséges környezeti tényezők jellemzése stb.

Ide sorolhatók olyan problémák is, amelyek annak ellenére, hogy nem az egész világra terjednek ki, mégis csak széles, regionális alapon érthetők meg: Pl.: a trópusi országok problémái, kwashiorkór stb.

b) Az egész világon vagy széles területeken elterjedt fertőző megbetegedések: vírusmegbetegedések, TBC, malária stb.

c) Olyan betegségek tanulmányozása, ahol a különféle tapasztalatok egybevetése nagyon fontos: cancer, cardiovascularis megbetegedések, rheuma, diabetes mellitus stb.

Tekintve a világ különféle részein a kultúra gyors fejlődését, féltő, hogy a még jelenleg meglévő ellentétes jelenségek eltűnnek és elveszik az alkalom ezek összegezésére, pl.: egyes cardio-miopathiák Afrikának csak bizonyos részein tanulmányozhatók és ezek értékes felvilágosítással szolgálhatnak a szívizom működésére.

d) Ritka feltételek között kialakult megbetegedések tanulmányozása gyakran bevilágíthat egy egész területet és praktikusán meghaladhatja a konkrét megbetegedés kialakulásának a képét: Pl.: a pulmonáris hipertenzióknak egy speciális fajtája fordul elő a 4000 méteren felül lakó népesség körében. Ennek a tanulmányozása fényt deríthet a pulmonáris hipertenzió mechanizmusára általában.

e) Számos példa van arra, hogy fontos problémák megoldása elmaradt, mert azok akik a kérdéssel foglalkoztak, nem összegezték tapasztalataikat és továbbra is izoláltan dolgoztak: főleg bizonyos technikai és therápiás kísérletek értékeléséről van szó.

f) Az egész világon folyó kutatómunka továbbfejlesztéséhez elengedhetetlen, hogy időnként értékeljék és ennek alapján meghatározzák bizonyos egészségügyi kutatási területeken elért eredményeket.

Nemzetközi kutatószervezet feladatai

A nemzetközi kutatás annál eredményesebb, mennél jobb az egyes országok területén folyó kutatómunka, mennél összehangoltabban, egységes elvek szerint történik minden. Ezek az elvek határozzák meg egy nemzetközi kutatószervezet legfontosabb feladatait, amelyek a következők:

1. A nemzeti kutatószervezetek támogatása.

Egy nemzetközi kutatószervezet a kutatásokat a már meglévő nemzeti kutatószervezeteken keresztül hajtja végre, de még számos ország van, ahol nemzeti kutatószervezetek vagy nem léteznek, vagy nem megfelelően működnek, azaz nem tudják kihasználni az adott lehetőségeket. Így egy nemzetközi kutatószervezetnek elsőrendű célja elősegíteni a nemzeti méretekben folytatott kutatások megindítását, vagy a már folyó kutatások továbbfejlesztését.

2. Egységes nemzetközi kutatómunka kialakulásának az elősegítése.

a) Standardizáció:

A nemzetközi síkon folytatott tudományos kutatások összehasonlíthatósága szempontjából elengedhetetlen egy egységes tudományos nyelv kifejlesztése, azaz a nomenklatúra, a technika és a methodika standardizációja.

Fontos, hogy egy adott terminológia alatt ugyanazt a jelenséget értsék az egész világon. Az egyes országok egészségügyi helyzetének összehasonlításához elengedhetetlen a regisztrálás egységesítésének kérdése, az eü. statisztika egységesítésének problémája. Ugyancsak elengedhetetlen a standard anyagok felhasználása. Standard antiszérumok a baktériumok és vírustörzsek identifikálásához, a genetikai munkához pedig standardizált állattörzsek szükségesek.

b) Referencia központok hálózata:

Szükséges a legjobban működő laboratóriumból néhányat — mint referencia központot kijelölni, innen lehet bizonyos tanácsokat kapni, ill. az egyes anyagokat identifikálni. A referencia központoknak nagy a jelentősége a mikrobiológiában, de különösen a víruskutatás területén, ahol ezek nélkül gyakran lehetetlen a számtalan vírustörzs identifikálása. Speciális problémát jelent a referencia-laboratórium és a standard anyag a pathológiában, különösen a rák-kérdésben, ahol a diagnózis gyakran a pontos identifikálástól függ.

c) Információs központ:

A kutatóknak adott támogatásban fontos láncszemet alkot az információadás. A kutatások megnövekedésével, még az egészségügy legszűkebb területén is annyira felduzzadt az irodalom, hogy annak a tanulmányozása éveket venne igénybe. A tudományos irodalom dokumentálása és az információadás ma a nemzetközi kutatások egyik legnehezebben megoldható problémája.

3. Tudományos kutatók képzése.

Egy olyan világban, amely nagy jelentőséget tulajdonít a tudományok haladásának, köztük az orvostudomány fejlődésének is és amely számos egészségügyi kérdés megoldását várja, egy egészségügyi nemzetközi kutatószervezetnek fontos feladata a tudósok kiképzése és továbbképzése. Lényeges feladat segítséget nyújtani a tudományos káderképzésben, részben azáltal, hogy növelik az egyes országokban a kutatók számát, részben pedig azáltal, hogy segítik ezek megfelelő továbbképzését.

4. Tudományos kutatók közti kapcsolatok lehetővé tétele.

A kutatók közti kapcsolatokban legnagyobb jelentősége a személyes kapcsolatoknak van, amelyek lehetővé teszik a tapasztalatcserét a tudósok között. Ennek számos formája van a tudóscserétől kezdve a különféle értekezletek, symposiumok, szemináriumok stb. összehívásán keresztül.

II. A WHO, mint az Egészségügyi Tudományos Kutatás Nemzetközi Szervezete

Valójában már régóta felmerült annak a szükségessége, hogy hátorítsák és koordinálják az egészségügyi kutatást nemzetközi méretekben. Az orvostudomány számos területén már hosszabb múlttal rendelkező Nemzetközi Szervezetek működnek, anélkül azonban, hogy meg lett volna a törekvés az orvostudomány minden területének az átfogására. De hiányoztak is ehhez a

feltételek, amelyek csak a II. világháború után értek meg, miután a kutatómunka igen nagy fejlődésnek indult az egyes országokban. A WHO tudatában volt ennek a szükségességnek és a WHO alkotmányának a szerzői a WHO egyes funkciói között már megjelölték mint feladatot: „Bátorítani és irányítani az egészségügyi kutatómunkát”.

1954-ben Londonban 17 ország nemzeti kutatóközpontjainak a megbízottai találkoztak, hogy megtárgyalják az egészségügyi kutatások továbbfejlesztését. Részletesen megvizsgálták a nemzetközi együttműködés lehetőségeit. A WHO megkezdte bizonyos mértékig a kutatásokkal való foglalkozást anélkül, hogy a megfelelő szervezeti felépítéssel rendelkezett volna.

1958-ban a XI. egészségügyi világértekezlet határozatára a WHO megkezdett egy nagy egészségügyi kutatóprogramot, amelynek a célja volt, hogy ösztönözze és koordinálja az egész világon az egészségügyi kutatást.

A WHO, amikor megindította az egészségügyi kutatómunka szervezését nemzetközi vonatkozásban, megkezdte egy nemzetközi kutatószervezettől elvárt, és előbb vázolt elvek megvalósítását. Legfontosabb feladatai:

1. A Nemzeti Kutató Szolgálatok támogatása:

A WHO a leglényegesebbnek tartja a kollektív kutatásokat, ami azt jelenti, hogy a WHO szakszolgálatai által meghatározott és szervezett kutatásokba sok ország számos kutatóját igyekeznek bevonni.

A témákat a főigazgató számára a tudományos csoportok és a Tudományos Kutató Tanácsadó Bizottság javasolja. A kollektív kutatási témákban való részvétel — tekintve, hogy ebben a világ legjobb szakemberei vesznek részt — önmagában is elismerést jelent egy ország kutatói számára. Bizonyos esetekben, a kutatók kérésére, a WHO támogatást nyújt tanáccsal és anyagi eszközökkel.

2. Egységes nemzetközi kutatómunka kialakulásának az elősegítése:

Ezen a területen már jelentős eredményeket ért el a WHO. Kifejlesztette a Referencia Központok széles hálózatát és megindult a standardizációs munka az egészségügyi statisztika, a gyógyszerészet stb. területén.

3. Tudományos kutatók képzése:

A WHO igen nagy segítséget nyújt a tudományos káderek kiképzésében, részben azáltal, hogy növeli a kutatók számát az egyes országokban, részben pedig, hogy segíti ezek speciális továbbképzését. A tudományos káderek továbbképzésére a WHO kétféle ösztöndíjat létesített:

a) idősebb kutatók számára, a kutatómunkához szükséges újabb metódusok elsajátítására 1–3 hónapos külföldi tanulmányút;

b) fiatalabb kutatók számára, hosszabb külföldi tanulmányút, amely 2 év, vagy annál hosszabb is lehet.

4. Tudományos kutatók közti kapcsolatok lehetővé tétele.

A WHO igen nagy szerepet tulajdonít a személyes kapcsolatoknak. A személyes kapcsolatok formái:

a) egyes kutatók utaztatása: a WHO központnak van szüksége információkra az egyes országokban folyó kutatómunkáról, vagy segítség céljából küldenek ki rövidebb-hosszabb időre egyes országokba megfelelő szakembereket;

b) csoportos összejövetelek rendezése: konferencia, symposium, szeminárium stb. A WHO általában nem a nagy nemzetközi konferenciák mellett áll ki, hanem a kisebb létszámú összejövetelek szervezése mellett.

A WHO tudományos terve

A WHO kutatási terve 1963 végéig 434 tudományos témát ölel fel, 29 területre terjed ki, és a témák 5 nagy csoportba oszthatók. Ezek a következők:

I. Fertőző megbetegedések:

1. Vírusbetegségek
2. Neisseriak
3. Bélbetegségek és diarrheák (beleértve a kolerát is)
4. Tuberkulózis
5. Lepra
6. Treponematózisok
7. Malária
8. Bilharziosis
9. Filariázis
10. Egyéb parazitás megbetegedések
11. Zoonosisok

II. Nem fertőző megbetegedések:

1. Cancer
2. Cardio-vascularis megbetegedések
3. Táplálkozási megbetegedések
4. Rheumás megbetegedések

III. Közegészségügy:

1. Egészségügyi igazgatás
2. Az orvosellátás szervezete
3. Anya- és gyermekvédelem
4. Ápolás
5. Munka-egészségügy
6. Mentál-egészségügy
7. Sugárzás-egészségügy és higiéné

IV. Emberi biológia: pharmacológia

1. Emberi szaporodás
2. Emberi genetika
3. Immunológia
4. Antibiotikumok
5. Biológiai standardizáció
6. A gyógyszerkészítmények hatásosságának és ártalmatlanságának értékelése.

V. Környezet higiéné

1. Harc a vektorok ellen és ellenállás az insekticidekkel szemben.

A tudományos kutatómunka szervezete a WHO-ban

A szakmai felelősség a WHO szakszolgálataira hárul. Ezen szolgálatok vezetőinek a feladata részeire bontani és figyelemmel kísérni a kutatási terveket. Ők látják el tanáccsal a főigazgatót és a kutatókat. Ők tesznek javaslatot a tudományos csoportok összetételére és megbízatására, ezeknek a csoportoknak az összehívására és felhasználására.

Kutásokat tervező és koordináló osztály

1959-ben hozták létre, közvetlenül a főigazgatónak van alárendelve.

Feladata:

1. Ez alkotja a Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság titkárságát.
2. Vigyáz arra, hogy ugyanazokat a szabályokat és metódusokat alkalmazzák a tervezésben és a kutatómunkában.
3. Koordinálja a WHO kutatási programját a Pánamerikai egészségügyi szervezet hasonló programjával.
4. Összegyűjti az információkat a világegészségügy tudományos intézeteire, a személyzetre és a tervekre vonatkozóan.
5. Kapcsolatot tart a nemzeti kutatóintézetekkel.
6. Analíziseket és beszámolókat készít a WHO kutatási munkájáról a Végrehajtó Tanács, az Egészségügyi Közgyűlés, az ENSZ és egyéb szakosított intézmények számára.
7. Intézi a kutatások szubvencióját, a kutatószemélyzet kiképzését és cseréjét.

Tehát a WHO központja az, amely irányítja az egészségügyi kutatás programját. Természetesen a területi irodákat teljes mértékben informálják a megtett intézkedésekről. A területi irodák megkapják az őket érintő levelezés másolatát és a központ kéri a segítségüket. A kutatást tervező és koordináló osztály periodikusan tájékoztatást ad ki a területi igazgatók részére.

A WHO szakszolgálatainak a vezetőit támogatják a szakértők és a Szakértői Bizottságok.

Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság

Összetétel: 1 elnök és 18 tag, valamennyien az egészségügy 1—1 szakterületének jól ismert tudósai. A Bizottság elnökét a főigazgató nevezi ki. A Bizottság tagjainak kinevezése általában 4 évre szól.

A Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság megvizsgálja az egyes tudományos csoportok, vagy hasonló összejövetelek jelentéseit, amelyeket a titkárság megfelelő funkcionáriusa terjeszt eléjük (általában a szakszolgálat vezetője). Ez a Bizottság megvizsgálja a főigazgató által kiadott közleményeket, amelyeknek az alapja a Világégeszségügyi Közgyűléseknek vagy a Végrehajtó Tanácsnak, vagy egyes nem kormánysszervezeteknek a javaslatai, amelyek felhívják a figyelmet bizonyos kutatások szükségességére.

A Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság javaslatot tesz a főigazgatónak olyan kutatásra, amelyekben a WHO hasznos munkát végezhet, valamint a fontossági sorrendre. A tanácsa analizálja a WHO kutatási programját és javasolja a főigazgatónak a jövőben követendő irányt.

Szakértői Tanácsadó Testület

Tagjait a főigazgató nevezi ki, szakmai tapasztalatok és képességeik alapján, szem előtt tartva bizonyos földrajzi elosztást. Tanácsaikat a szervezet levelezés útján, vagy összejövetelek útján veszi igénybe.

Szakértői bizottság

Tagjait a főigazgató nevezi ki a Szakértői Tanácsadó Testület tagságából. A Szakértői Bizottság jelentést készít a tudomány állásáról bizonyos kérdésekben és javaslatot tesz a WHO felé. A Szakértői Bizottság — külön felhívás nélkül — nem foglalkozik igazgatási kérdésekkel. Jelentésüket szabály szerint a WHO kiadja a szakértői jelentések sorozatában és bemutatja a Végrehajtó Tanácsnak.

WHO Szakértő Bizottságok:

1. Levegőszennyeződés
2. Antibiotikumok
3. Biológiai standardizáció
4. Emberi szaporodás
5. Brucellózis
6. Rák
7. Kardiovaszkuláris betegségek

8. Cholera
9. Krónikus, degeneratív megbetegedések
10. Fogászat
11. Kábítószer
12. Enterális betegségek
13. Környezet-egészségügy
14. Élelmiszer additívumok
15. Egészségügyi felvilágosítás
16. Közegészségügyi laboratóriumok
17. Tengerész-egészségügy
18. Egészségügyi statisztika
19. Humán genetika
20. Immunológia
21. Insekticidok
22. Nemzetközi Pharmacopocia és Gyógyszerkészítmények
23. Nemzetközi karantén
24. Lepra
25. Malária
26. Anya- és csecsemővédelem
27. Tudományos kutatás
28. Mentál-egészségügy
29. Ápolástan
30. Élelmezés-egészségügy
31. Foglalkozási betegségek
32. Egészségügy-ellátás
33. Parazitás megbetegedések
34. Pestis
35. Orvosi és segédszem. szakmai és technikai oktatása
36. Közegészségügyi igazgatás
37. Veszettség
38. Sugárzás
39. Rehabilitáció
40. Trachoma
41. TBC
42. Venereás fertőzések és Treponematosisek
43. Vírusbetegségek
44. Zoonosisek.

A WHO Referencia Központjainak hálózata

A WHO Referencia Központok feladata segítséget nyújtani az orvosi gyakorlati és kutatási munkában pontosság szempontjából és lehetővé tenni az összehasonlítást. Megkülönböztetjük a következő központokat:

Nemzetközi Központok: az egész világ számára dolgoznak.

Regionális Központok: földrajzilag hasonló fekvésű országok csoportja számára dolgoznak.

Kooperáló Központok: a Nemzetközi, vagy Regionális Központokkal dolgoznak együtt.

Kollaborator: a WHO központokkal együttműködő szakemberek.

A fenti központok feladatai:

Tanácsadás

Anyag- és adatgyűjtés

Segítség normák meghatározásában

Segítség anyagok meghatározásában

Standard anyagok készítése és szétosztása

Információ csere

Szakemberképzés.

Amint látjuk, a Referencia Központok feladata a nemzetközi együttműködés és a tudományos haladás szempontjából igen fontos. A Referencia Központok nem önálló intézmények, hanem ráépülnek mindig valamely nemzeti intézményre.

Referencia Központok szakmai felosztása:

I. Vírusbetegségek:

1. Grippe
2. Légzőszervi vírusbetegségek
3. Enterovírusok
4. Az ízeltlábúak által terjesztett megbetegedések
5. Trachoma
6. Rickettsiozisosok
7. Sérumbankok

II. Bakteriális megbetegedések:

1. Bélinfekciók
2. Staphylococcus fertőzések
3. Tuberkulózis
4. Treponematózisok

III. Zoonosisok:

1. Brucellózis
2. Leptospirozis

IV. Parazitás megbetegedések:

1. Malária
2. Bilharziozis
3. Leishmaniosis

V. Környezetbiológia:

1. Invertebrális vektorok által terjesztett betegségek

VI. Cancer

1. Az emberi tumorok hystopathológiai nomenklatúrája
2. A fagyasztott, átültethető daganattörzsekkel való ellátottság biztosítása
3. Daganatos kísérleti állatokkal való ellátottság biztosítása

VII. Táplálkozás:

1. Táplálkozási anaemiák

VIII. Antibiotikumok:

1. Információadás az antibiotikumokról

IX. Immuno-hématológia:

1. Vércsoportok

X. Biológiai standardizáció:

1. Biológiai minták

XI. Gyógyszerkészítmények:

1. Kémiai standardok

XII. Immunológia:

1. Immunoglobulinek
2. Auto-anticorpsok által okozott megbetegedések.

A WHO tudományos programjának finanszírozása

A WHO egészségügyi kutatási programját részben a normális költségvetésből, részben a speciális számlára befizetett önkéntes hozzájárulásokból fedezi. Tekintettel arra, hogy a WHO tudományos terve arra alapozódik,

hogy jelentős részét a nemzeti kutatóintézetek és az egyetemek hajtják végre, így a WHO sokkal kiterjedtebb tudományos kutatómunkát képes szervezni, mint ami a valóságban a WHO költségvetésében visszatükröződik. A tudományos kutatásokra költött összeg így is meghaladja a kétmillió dollárt.

III. A WHO tudományos munkája és hazánk

A WHO megalakulásakor elsősorban az orvostudomány gyakorlati alkalmazásával, az orvoslással foglalkozott, de ennek is különösképpen csak a megelőzési oldalával. Az orvoslás gyakorlata azonban elválaszthatatlan az orvostudomány, azaz az orvoslás elméleti részének a továbbfejlesztésétől. Így jutott el a WHO a tudományos kutatás irányításának és szervezésének a gondolatához. Napjainkban már a WHO lényeges feladatát alkotja az egészségügyi tudományos kutatások kérdése, mégpedig jól átgondolt tervek alapján.

Hazánk gyakorlatilag csak 1963-tól kapcsolódott be a WHO munkásságába és így érthető, hogy a feladat mindenekelőtt a gyakorlati kérdésekbe, a gyógyító-megelőző, oktató stb. problémákba való bekapcsolódás volt a leglényegesebb. Ezen a területen megtettük a kezdő lépéseket. Most egy újabb lépést kell hogy tegyünk, hogy bekapcsolódhassunk a WHO tudományos kutató, tehát az orvostudományt fejlesztő munkásságába is.

A WHO tudományos munkájába való bekapcsolódás több irányú gondolatot vet fel:

1. Mindenekelőtt érdemes tanulmányozni a WHO tudományos munkájának a szervezetét.

A WHO jól átgondolt tudományos tervvel és megfelelő szervezettel rendelkezik. A két fenti dolog teszi lehetővé, hogy a WHO a nemzetközi tudományos kutatás vezetőjévé válhasson: irányít, szervez és ellenőríz.

Az irányítás azt jelenti, hogy kiválasztja a nemzetközi kutatás szempontjából azokat a legfontosabb kérdéseket, amelyek már megérették a kutatásra. Ehhez elengedhetetlenül szükséges az egészségügyi kutatás egyes szakterületeinek gyakori felmérése, kiértékelése. Ezek összegezéséből készült a tudományos terv.

Szervezés: A tudományos munkát meg kell szervezni is. A szervezéshez mindenekelőtt ki kellett építeni a WHO saját szervezetét: az egyes szakosztályok vezetői a tudományos munka tervező és szervező osztályával felelősek a munkáért. Munkájukat megkönnyíti a világ legkiválóbb tudósaiból alkotott szakmai tanácsadó csoportok. Ez egyben arra is jó, hogy az orvostudomány fejlődése és annak gyakorlati alkalmazása így egy kézben összpontosul.

A Szakértő Bizottságok élén áll a Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság és az 1964-es esztendőben már 43 Szakértő Bizottság működik.

A WHO a nemzetközi tudományos kutatómunkájába számos tudományos intézetet, laboratóriumot és egyéni kutatót kapcsolt be és ezek között megszervezte a tudományos kutatás végrehajtását.

Ellenőrzés: A vezetésnek ugyancsak nélkülözhetetlen eleme. A WHO tanácsokkal és anyagi eszközökkel is támogatja a kutatási munkát, de ugyanakkor rendszeresen ellenőriz. A WHO tudományos tervébe csak úgy kerülhet bele ismételt valamilyen munka, támogatásra csak úgy számíthat, ha az ellenőrzésnél erre megfelelőnek bizonyult.

2. Elérkezett az ideje annak is, hogy hazánk bekapcsolódjon a WHO tudományos munkásságába. A bekapcsolódás több irányú. Eddigi eredményei:

- a) Részvétel a Szakértő Bizottságok munkájában: a magyar egészségügy a nemzetközileg is elismert színvonala eredményeként a következő Szakértő Bizottságba választottak be magyar szakembereket:
- Tudományos Kutatási Tanácsadó Bizottság:
 - Cardiovascularis megbetegedések:
 - Krónikus degeneratív megbetegedések:
 - Immunológia:
 - Insekticidok:
 - Anya- és csecsemővédelem:
 - Malária:
 - Orvosi és segédszemélyzet szakmai és technikai oktatása:
 - Vírusbetegségek:
 - Ápolástan:
 - Levegőszennyeződés:
 - Egészségügyi közigazgatás:
- b) A Kooperáló Laboratóriumok között részt vesznek az OKI BCG laboratóriumai, az Országos Korányi TBC Intézet és az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet.

Az idén kapott Magyarország először tudományos ösztöndíjakat, kifejezetten kutatási célból. Hazánk azonban még nem szerepel a Referencia Központok között és intézeteink még nem vesznek részt más országokkal közösen folytatott kutatási témákban. Ugyancsak nem szerepelnek még magyar szakemberek mint ideiglenes WHO konzultánsok.

Amint a fentiekből is látható, a WHO tudományos munkájában való bekapcsolódás csak a kezdet kezdetén tart. Magyarország kevéssé van még képviselve a WHO tudományos munkásságában, pedig a magyar tudományos kutatók színvonala ezt lehetővé tenné. Ennek egyik előfeltétele: jobban megismerni a WHO által irányított tudományos terveket és saját tudományos terveinket összhangba hozni ezekkel. Reméljük, hogy a magyar egészségügyi

kutatás színvonala, valamint a WHO-tól kapott biztatás további eredményeket fog hozni.

Felhasznált irodalom:

1. Le programme de Recherches Médicales de l'Organisation mondiale de la santé 1958—1963.
2. Premier rapport sur la Situation Sanitaire dans le monde 1954—1956.
3. Deuxième rapport sur la Situation Sanitaire dans le monde 1957—1960.
4. Supplement au Deuxième rapport sur la Situation Sanitaire dans le monde 1961—1962.



AZ ORVOSKÉPZÉS PROBLÉMÁI

Az 1965. április 17-én tartott ünnepi tudományos ülés anyagát összeállította

SÓS JÓZSEF lev. tag

Közlésre érkezett: 1965. VIII. 10.

A Budapesti Orvostudományi Egyetem az Orvostovábbképző Intézettel közös rendezésben a 3 vidéki orvosegyetem részvételével hazánk felszabadulásának 20 éves évfordulója alkalmából megtárgyalta orvosképzésünk kérdéseit. Első alkalommal igyekeztek egységbe foglalni a szükséges képzés szempontjait az egyetemre történő felvételtől kezdve az orvosi működés évtizedein át a nyugdíjazásig. Kétségtelen, hogy e nagy időszak alatt sokféle ismeretanyag megszerzése szükséges. Az is kétségtelen, hogy ezeket jól megtervezett, egységes rendszerben lehet legeredményesebben elérni. E rendszer felmérése volt a tudományos ülés feladata.

Bevezetésül *dr. Vedres István* az eü. miniszter első helyettese ismertette a hazai orvosképzés néhány adatát, a várható létszámbeli fejlődést és az ország szükségletét. Ezekkel felmérte a feladat jelentőségét. Ezután 4 referátum és 8 coreferátum adott áttekintést a helyzetről és a problémákról.

Dr. Sós József (BOTE) Az elméleti oktatás című előadásában lényegileg a következőket mondta:

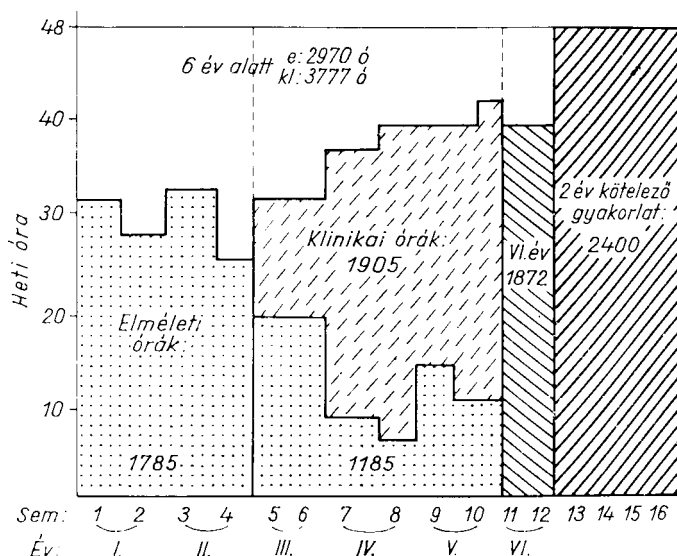
A magyar orvosképzést évtizedek óta általában úgy jellemzik, hogy abban igen jó az elméleti, a tudományos képzés, de kevésbé ad gyakorlati ismereteket, amelyekkel a fiatal diplomás önálló betegellátó orvosként megállhatná helyét. Az utolsó 4 évtized oktatási reformterveinek ezért az lett volna a célja, hogy az elméleti tudás mellé biztosítsa a gyógyításhoz szükséges praktikus ismereteket. Nyilvánvaló, hogy nem az elméleti területen szükséges új elveket keresnünk az oktatáshoz, hanem elegendő javításokkal fokozni az elméleti oktatás hatékonyságát.

Az orvostanhallgató 6 éves kötött tanulmányi rendje mellett 2970 óra elméleti és 3777 óra klinikai tárgyú oktatásban részesül (1. sz. ábra).

Az első két évben csak elméleti, a 3–5. években vegyes, a 6. évben csak klinikai az oktatás. A közbülső részben az elmélet csökkenő, a klinikum növekvő arányú. Nyilván le kell vonnunk azt a következtetést, hogy az elméleti tárgyak oktatási terjedelme nem emelhető a jelenlegi oktatási rendszeren belül. Azonban nem is csökkenthető az elméleti alapképzés, amely a 6 év oktatási óráinak 44%-át jelenti a klinikai 56%-kal szemben. Ha pedig az avatás után

kötelező 2 éves gyakorlati képzést is számításba vesszük, az önálló orvosi munkához előírt tanulmányoknak nem egészen 1/3 része jut az elméleti alapképzésre.

A 6 éves egyetemi oktatáson belül többen igyekeztek a képzést megoldani. Blaskovics Vámosy-féle javaslat (1920) lényege az volt, hogy a hosszabbnak tervezett II. féléveket kettéosztotta. Kötelező kollokviumokat javasolt és az első évre erősebben koncentrált anatómiai oktatást. Ezzel igyekezett a klinikai



1. ábra

tárgyak tanítására több lehetőséget adni. Gyakorlatiasabb orvosképzést tervezett. Ezt a javasolt rendszert módosította Darányi és bocsátotta 1937-ben megvitatás alá. E javaslatban is feltűnik, hogy a hosszabb második féléveket 2 részre osztotta. Ebben egyes kisebb tárgyak egymásután, lényegileg trimesterben kaptak volna előadást.

A Blaskovics-féle javaslatból annak van máig is visszhangja, hogy az első évre sűrít bonctani tanítást. Ezzel az első év orvosi jellege fokozódna és a másodév túlterheltsége csökkenne. A jelenlegi oktatásban ezt az elvet az anatómia 3 féléves tárgyként szereplése képviseli.

Grósz (1922) javaslata szerint az első évvégén előírt anatómia és szövettan vizsgán kell elimitálni a pályáról az alkalmatlannak látszókat. Az anatómia előrehozásától remélték megoldani, hogy a pályára alkalmasság szűrője ne a másodév végén, hanem előbb történjék.

Balogh terve (1930; 1932, 1938. években felújítva) javasolta előrehozni az V. év végéről a III. év végére a kőrbonctan, kőrtan és gyógyszertan szigorlatokat. Ez később meg is történt. Helyes volt ugyan közvetlenül a tárgy lehall-

gatása utáni időre tenni a szigorlatokat, de a feladat túl soknak bizonyult a III. éves medikus számára. Ennek alapján a gyógyszertert a IV. évre kellett áttenni.

Mansfeld (1938-ban, majd 1945-ben) javasolt reformjának is egyik lényeges pontja, hogy az első évet jobban orvosi tárgyúvá tegyék az anatómia tanításának gyorsításával és már a II. félév végén tartott szigorlatával. Hiányossága a Mansfeld-féle tervezetnek, hogy a közegészségtan és a prevenció gondolat háttérbe szorult. Harmadik jellemzője e tervezetnek, hogy Mansfeld feltételezte a középiskolai természettudományos oktatás nagymértékű fejlődését. E megoldás ma még korai, mert a fizika és főleg a kémia oktatása nem olyan színvonalú a középiskolákban, hogy ne kellene az orvosegyetemeken alapvető ismereteket is tanítani.

Minden reformtervezetnek voltak jó oldalai és megoldhatatlan nehézségei. Végül is a társadalmi és állami élet forradalmi változása e kérdést is felkavarta. 1945 után a 2 tényleges reform mellett a kérészerű változtatások egész sorával kellett megküzdeni, míg az utolsó évek alatt megnyugodott a folyamat. Úgy látszik, hogy pár, az alapelveket nem, csak a részletkérdéseket érintő változtatással néhány évtizedre irányt lehet mutatni az oktatásban.

Az első évet orvosi szempontból jobban ki kell használnunk és ezt csak az anatómia oktatás előrehozásával tehetjük. E célból az anatómia, szövettan és fejlődéstan tárgyak egy tantárgyként kezelése helyesnek látszik. Ezáltal az első év nehezebb, de egyben inkább orvosi irányú lenne. A jelenleg érvényes tanterv az anatómia szigorlatot a III. félév végére hozta előre. Így ebben az irányban hat. Ez jelentős értéke és a tanterv mellett szól még akkor is, ha egyéb vonatkozásokban problémát okoz. Az egész kérdés két dolgon fordul meg: sikerül-e az első évben az anatómia oktatást úgy feljavítani, hogy a III. félévi szigorlatra az komoly alap legyen, és sikerül-e az anatómia tízezernyi adatában olyan szűrést végezni, hogy a tanulási terhelés csökkenjen.

A másik levonható következtetés az, hogy a harmadik év praeklinikus jellegét meg kell tartani. Arra kell törekednünk, hogy az elméletből a klinikumba jó átvezetést kapjanak a hallgatók.

Az egyes tárgyak óraszámának ma már nincs nagy jelentősége. Az előadás döntő szerepe csökkent azzal, hogy tankönyvek jelentek meg. Amint minden tárgyból a reális terjedelmű tankönyv rendelkezésre fog állni, elegendő lesz legtöbb tárgyból hetenként két előadás, amely a tárgy szempontjait, sajátos gondolatvilágát, módszertani kérdéseit, új problémáit, fejlődésének várható irányát stb. színesen, megkapóan, élménytadóan ismerteti. Nem szükséges azonban az ismeretek rendszeres végigtárgyalása. Ez a könyvben rendelkezésre áll a hallgatóknak. A rossz előadás még káros is a tanítás szempontjából.

Sok vitára adott alkalmat, hogy a Művelődésügyi Minisztérium 1963-ban irányelveket szögezzet le a felsőoktatási tankönyvek és jegyzetek kérdésé-

ben. A túlméretezett könyvek akadályai a jó tanulásnak. A tankönyv nem kézikönyv és nem tudományos monográfia, hanem sajátos könyv, kizárólag az oktatás céljára. Jelentős kérdés az előadásoknak a hallgatóság részére ténylegesen hasznossá tétele, tartalmi és módszerbeli jó megoldása. Az előadás az élő oktatási forma, amely képes követni a tudomány minden új eseményét. Élmény lehet és annak is kellene lennie.

Nagy segítség a hallgatónak, ha az előadó fontos neveket, szavakat, adatokat, beosztásokat felír a táblára. Azonban ez a szükséges és hasznos mozzanat azzal jár, hogy hátat kell fordítani a hallgatóság felé. Ez pedig a személyes kapcsolat bizonyos fokú megszakadását jelenti az előadó és a hallgató között. Technikailag ezt a problémát már megoldották világosan vetítéssel. E módszerrel be kellene vezetni és előadásaink minősége nagyon javulna.

Bemutatásra, érzékeltetésre elméleti oktatásban általában a vetítést használjuk. Azonban az elsötétítés lazítja a figyelmet és fegyelmet. Zökkenőt jelent még a figyelő diák számára is. A jegyzetkészítést is rontja. Emiatt a vetítés modern módját, az elsötétítés nélküli vetítést kell megteremtünk.

Feltétlenül modernizálni kell az oktatást a film és a televízió adta lehetőségekkel. Elméleti oktatásunk elsősorban technikai segítségre szorul és nem reformokra. Emellett a gyakorlatokat kell erősíteni úgy, hogy azok ténylegesen alkalmasak legyenek bizonyos orvosi rutint kívánó módszerek begyakorlására.

Ma már az elméleti tárgyak morfológiai és funkcionális elkülönülése nem éles. Mégis a különbségek jelentősek, és nem várható, hogy a medikus egyformán fogékonyan reagáljon minden tantárgyra. A differenciálódás elég hamar megindul. Mi azonban oktatási rendszerünkben nem honoráljuk, sőt nem ismerjük el a speciális adottságot, a különleges irányú tehetséget, a hajlamot és az érdeklődést. Az életben azonban azt tapasztaljuk, hogy a sajátos érdeklődésű ember viszi előre a dolgokat. Nálunk csak a pályamunkákkal és a TDK-ban ugorhat ki a különleges hajlamú hallgató. Azonban ennek a tanügyi szabályok szerint nincs semmi behatása a medikus értékelésére. Helyes volna, ha nem zárkoznánk el a sajátos tehetség jó munkájától.

A tudósképzésre a medikus évek alatt nem szükséges a mostaninál nagyobb energiát és időt fordítani. Ennek fő oka az, hogy a mi orvosképzésünkben — amely orvostudományra és nem egyszerűen a praktikus orvosi ismeretekre helyezi a súlypontot — ebben a tudományos hajlamúak spontán megtalálják az utat és a tudományos körökön át biztosítva van fejlődésük. A tudományos jelleget azonban nem volna helyes csökkenteni az elméleti képzésben. A gyakorló orvos új és új megállapításokat tesz, csak nem írja le azokat. Munkája tudományos eljárást és elemzést kíván a diagnózishoz és a terápiához is. Ezért kell az orvosnak bizonyos tudományos iskolázottságon átmenni. Ez a tudományos alap tette a magyar orvosképzést megbecsültté és ezt az értéket az elméleti képzésben meg kell őriznünk.

Dr. KESZTYÜS LÓRÁND (DOTE) hozzászólása az elméleti képzés ügyéhez

A praeklinikus III. éven szereplő pathológiának oktatásával kapcsolatban gondolatot vetett fel.

A pathologia az orvosképzés elméleti szaktárgya. Míg az alaptárgyak az orvostudománytól és az orvosképzéstől függetlenül is létező, tehát többé-kevésbé önálló természettudományi ismereteket oktatnak, addig a pathologia alkalmazott természettudományt képvisel, mely a betegségekre vonatkozó tapasztalatok hatalmas anyagát természettudományos igényességgel rendezzi és értelmezi. Felismeri a kóros történések dinamikáját, meghatározza a kórfolyamatok általános szabályszerűségeit, így a megelőzés és gyógyítás számára racionális, tudományos alapot ad. Orvostanhallgatóink a praeklinikus III. éven tehát egyszerre találkoznak a klinikai szaktárgyakkal és az előző négy félév alaptárgyaira épülő pathológiával.

Ez a találkozás kétségtelenül szerencsés, de ugyanakkor bizonyos fokú veszélyeket is magában rejt. Szerencsés, mert a pathologia hidat képez az orvosképzés során tanított alaptárgyak és a klinikai orvostudományok között; s a jelenlegi oktatási rend következtében III. éves hallgatóink nemcsak az elméleti alaptárgyak ismeretével, hanem a belgyógyászat és sebészet egyidejű tanulása mellett kezdik meg a pathologia elsajátítását. Az alaptárgyak és a klinikai orvostudományok a pathologia oktatásában találkozhatnak, szinthezálódhatnak. Ugyanakkor a veszély és a hiányosság elsősorban abban rejlik, hogy a belgyógyászati és sebészeti propedeutika oktatott témái és pathológiai kérdései — legalábbis az V. félév első hónapjaiban — nem nagyon illeszkednek egymáshoz. Emiatt a hallgatók egy része előtt nem világos sem a kórbonctan, sem a kórélettan áthidaló, összekötő szerepe. Ezek a hallgatók azután csak immel-ámmal, csak a különböző kényszerítő körülmények befolyása alatt foglalkoznak pathológiával, s érdeklődésüket majdnem teljes egészében a klinikai propedeutikának szentelik, ahol végre két éves vágyuk és álmuk teljesül: közvetlenül kontaktusha kerülhetnek a betegekkel. Igaz ugyan, hogy a VI. félév kezdetére e félreértések tisztázódnak, és a hallgatóság nagy többségében tudatosul a pathologia alkalmazott, összekötő jellege, de ennek már relatíve csak kevés haszna van, hiszen az V. félév végén a colloquiumi tárgyként nem szereplő mikrobiológia és immunitástan — mondjuk ki őszintén — még nem tanult anyaga hatalmas teherként nyomja őket, e mulasztás felszámolására fordítják idejük túlnyomó részét, ami mind a klinikumok, mind a pathologia iránt a spontán érdeklődés alapos megcsappanását eredményezi.

Véleménye szerint fontos, hogy javítsunk a klinikai propedeutikák és a pathologia egyes részeinek összehangolásán.

A pathologia oktatásának másik lényeges problémája pedig a következőkben vázolható röviden. A pathológián belül mind a kórbonctan, mind a kórélettan tematikája és vizsgaanyaga abban az időben alakult ki, amikor e tárgyakból a X. félév végén szigorlatoztak a hallgatók. Az V., VI. félév során tehát a kórbonctan nyugodtan vállalkozhatott olyan kérdések megtárgyalására és demonstrálására is, melyeket a hallgatóság pl. csak a nőgyógyászat és szülészet vagy a bőrgyógyászat oktatása közben realizált a maga teljes egészében. Az V. évben oktatott általános kórta — a kórélettan elődje — is scrupulusok nélkül utalhatott és hivatkozhatott a már lehallgatott klinikai orvostudományi ismeretekre. Így összefoglalhatta a szigorló év megkezdése előtt a rendszeres egyetemi oktatás végén a hallgatók összes elméleti ismereteit.

A medikusoknak módjuk volt arra, hogy alaptárgyi ismereteiket elmélyítsék, átértékeljék a klinikumon hallottak alapján. Valóságos elméleti zárószigorlat volt tehát a kórbonctan és az általános kórtan vizsgálója, ahol a hallgató számot adott a klinikai ismereteivel synthetizált egész elméleti tudásanyagáról.

A jelenleg érvényben levő orvostudományi reform a kórélettant a kórbonctan mellé a III. évre helyezte át, és a VI. szemeszter végén kell a hallgatónak a pathológiából szigorlatoznia. Nyilvánvaló, hogy a synthesisről jelentős részben le kellett mondanunk. Ennek következtében le kell vonnunk tárgyunk tematikájára, vizsgaanyagára és célkitűzéseire vonatkozóan is a megfelelő consequentiákat. Az egész orvostudományt felölelő, minden elméleti orvosi tudást synthetizáló pathologia helyett a klinikumok igényeit kielégítő, propedeutikus tárgyként kell felfognunk és kezelni a kórélettant is és a kórbonctant is. Nem követelhetünk hallgatóinktól olyan részletes tárgyi tudást, akkora ismerethalmazt, mint a régebbi X. féléves szigorlatokon. Nem is adhatunk ilyen célkitűzésű oktatást. A pathologia oktatásában csak az a tárgyi ismeretanyag maradhat bent, melynek birtokában a hallgató a kóros életműködések — sokszor nehezen áttekinthető — direkt és indirekt összefüggései között eligazodni megtanul; csak annyi tényanyagot szabad adnunk hallgatóinknak, melyek révén megtaníthatjuk őket a kórtani gondolkodás alapelveire és alkalmazására. Ez a célkitűzés nem kevesebb, mint a régi, amidőn a synthetizált elméleti ismereteket ellenőriztük, hanem több, hiszen ezzel hallgatóinknak alapokat adunk arra, hogy az egyetemi orvostudomány befejezése után az orvostudomány és a természettudományok rohamos fejlődésével lépést tarthassanak, továbbképezhessék magukat. Nyilvánvaló azonban az is, hogy mindehhez két félév alatt a pathologia oktatásával csak alapokat adhatunk, melyeknek a továbbfejlesztésére a klinikumok tanítása során is fokozott súlyt kell helyezni.

DR. RAUSS KÁROLY (POTE) is megállapította coreferátumában, hogy az elméleti tárgyak oktatásának célja, hogy a hallgató általános és speciális elméleti, valamint gyakorlati ismeretekre tegyen szert, amelyek szilárd bázisát képezik későbbi klinikai tanulmányainak. Elméleti oktatásunk jónak tartható, bár nem problémamentes. Az oktatás javítását célozta többek között az elmúlt évek új tanterveinek, tematikáinak és programjainak összeállítása és összehangolása is.

E törekvések ellenére számos kérdés maradt mégis nyitva.

Bármely szaktárgynál alapvető követelmény, hogy szervesen illeszkedjék az orvostudomány rendszerébe. A kívánt eredményt akkor remélhetjük, ha egyrészt megmutatjuk a tárgy helyét a biológiai tudományok között, rámutatunk kapcsolataira és analógiáira az eddig megszerzett ismeretekkel, másrészt pedig minden új adat jelentőségének megvilágítása érdekében rámutatunk azokra a később tanulandó gyakorlati területekre is, amelyek az adott tárgy során elsajátítható alapismeretekre — részben vagy egészben — épülnek fel. Ezen az úton történhet meg a III. évben előadásra kerülő tárgyak során pl. az elméletből a klinikumba való átvezetés is. Gondoskodni lehet azonban a nagy előadások szelektált anyaga mellett olyan speciális kollégiumi előadásokról is, melyek tárgya megfelel az adott évfolyam felkészültségének, és mégis újat jelent, s az orvostudományban annyira nélkülözhetetlen biológiai látókört szélesíti. Egyetemünkön pl. a III. éves hallgatók számára második éve tartanak „Mikrobiológiai genetika” címmel speciál-kollégiumot. Az érdeklődés és látogatottság várakozáson felül nagy, hisz sem molekuláris biológiai, sem human genetikai vonatkozásban nem kap elegendő információt tanulmányai során a

hallgató. Helyesen választott téma esetén az annyit emlegetett túlterheltség mellett is talál időt a hallgatóság érdeklődésének kielégítésére.

A speciális érdeklődésű hallgatók problémájával kapcsolatban megjegyezte, hogy egyetemükön a TDK keretében intézetekben dolgozó hallgatók elsősorban pályázhatnak intézeti és klinikai állásokra. A legjobbak számára legtöbb esetben megteremthető annak a lehetősége, hogy intézeti munkát folytathassanak, és így tehetségük kibontakozhassék.

A nagy előadásokat témájuk jó szelektálása még nem teszi élvezetessé. A jó előadókésztség ritka nagy kincs, de az elmondottak rögzítéséhez feltétlenül meg kellene általánosan teremteni az előadások illusztrálásának technikai feltételeit is. Ezen a téren, valljuk be, igen rosszul állunk.

Ez áll a gyakorlatokra is. A hallgató számára a maga által megvalósított bármely egyszerű kísérletet vagy munkafolyamatot élményszerűvé kell tenni. Ennek is helyiség és technikai feltételei vannak. Ilyen feltételek biztosítása oktatási problémáink élenjáró feladatának tekinthető.

Nagy segítséget jelentenek a modern, jó tankönyvek. Íróikat sokszor nehéz feladat elé állítja a tudomány rohamos fejlődése, újabb és újabb kiadásokat és átírásokat téve szükségessé. A tankönyv kritériumai jelenleg már kikristályosodtak. Merevnek és mechanikusnak tartja ennek ellenére a megszorítást, ami 5 oldal/óra korlátozást ír elő az újabb kiadásoknál. Nem az óraszámot tartja a könyv terjedelmét megszabó tényezőnek.

Hosszú évek tapasztalatai azt mutatják, hogy nehézségek elé állítja a mikrobiológiai tanszékeket az a tény, hogy a colloquium hiányzik a III. évesek I. félévvégi beszámolóí közül. Így a mikrobiológia évvégi szigorlata a gyors „vizsgára készülés” bélyegét viseli magán. A beszámoló bevezetése feltétlenül kívánatos lenne.

Azzal a reménnyel zárta hozzászólását, hogy a tudományos ülésünkön elhangzottak gyümölcsöző visszhangot fognak kelteni, és előreviszik az elméleti oktatás megoldását.

Dr. GEGESI KISS PÁL akadémikus (BOTE) a klinikai képzés elvi szempontjairól beszélt

A klinikum a beteg emberrel és problémáival való közvetlen foglalkozás gyakorlata és tudománya. Eredményes műveléséhez szükséges bizonyos ismeretanyag, tapasztalat, bizonyos technikai felkészültség, gyakorlat és bizonyos szellemi működési készség.

Mindezeknek a megtanítása meglehetősen nehéz feladat. Az ember gyógyítását egyesek amúgy is szeretik a tudomány és a művészet ötvözetének nevezni. A beteg ember egy-egy bonyolultabb problémájának megoldása valóban egybeszövődő tudományos és művészeti alkotás, és mégis bármilyen bonyolult és bármilyen nehéz, tanítani kell és igyekezni kell minél megfelelőbb orvosokat képezni a társadalomnak.

A klinikai képzés folyamán a tanulót meg kell tanítani a kórisme megállapításához szükséges vizsgáló eljárásokra és a gyógyító eljárásokra. Ez aránylag még nem is túl nehéz. Meg kell tanítani azonban ezek mellett, e két ténykedést összekötő orvosi gondolkodási műveletekre, az orvosi jellegű alkotó gondolkodásra és át kell adni a tanulónak az alkotó gondolkodáshoz szükséges ismeretanyagot.

A klinikai képzést bizonyos fokig megkönnyíti az, hogy a tanuló már tanulta az elméleti tárgyakat. Bizonyos ismereteket szerzett meg és a klinikum

műveléséhez szükséges orvosi gondolkodás kialakításában is megtette a kezdeti lépéseket. Az elmélet és a klinikum ismeretanyagát mintegy összekötik a kóronctan, kórélettan, mikrobiológia, immunitás- és gyógyszer-tan. Ezekre vonatkozó ismeretek készítik közvetlenül elő a klinikum megértését. Sajnálatosan hiányzik ezen összekötő tantárgyak közül a kellő szintű pszichológiai oktatás.

A klinikum tanításának bevezetője a diagnosztika tanítása. Ez helyes is, hiszen a beteg mindig valamilyen tünet panaszolásával keresi fel az orvosát. A tünettann oktatásakor lényeges, hogy a hallgatók megértsék, hogyan jelenik meg a társadalomban élő emberben az a kóros folyamat, amit elméletileg megismertek.

A klinikum tanulásának a betegágy mellett kell történnie. Azt jelenti ez, hogy a tanterem, a laboratóriumok, mindazok a helyiségek, ahol a tanulóval a klinikumban foglalkoznak, a kórteremmel egyenértékűek legyenek. A klinikumban minden közvetlenül a betegtől induljon el, és minden a beteghez érkezzen vissza. Nagyon meggyőző volt az a mondat, ami a Bókayak tantermében volt a falra felfestve: „Salus aegroti suprema lex esto” — a beteg érdeke legyen a legfőbb törvény —. Minden klinikai tevékenység ebből induljon ki és ide érkezzen vissza. Ezt kell a klinikumban elsajátíttatni a hallgatókkal.

A klinikai képzésben világosan meg kell fogalmazni a képzéssel elérendő célt. A klasszikus orvosi tevékenységben a cél szűkebben értelmezett volt, mint a mai korszerű orvosi tudományban. A klasszikus orvosi célkitűzés az volt, hogy meg kell gyógyítani a beteget, éspedig úgy, hogy nem szabad neki ártani. „Nil nocere” volt a törvény. A mai korszerű képzésnek a célkitűzése, bár ezt is tartalmazza, mégis több. Az a szemlélet, amit a korszerű klinikai képzésben el kell sajátíttatnunk a hallgatóval, négyes tagolódású: 1. aktív egészségvédelem, 2. megfelelő betegség- és járvány megelőzés, 3. korai aktív radikális gyógyítás, 4. széles értelemben vett rehabilitáció.

A mai korszerű klinikai szemlélet tehát azt jelenti, hogy magas szinten művelendő és tanítandó a megbetegedett ember gyógyítása, mégis a klinikai orvosi tevékenység egésze a fenti négyes tagolódású tevékenység egysége. Az a követelmény, hogy a klinikumban minden probléma a betegágytól indul ki és minden megoldásnak a betegágnál kell igazolást nyernie, akként módosul, hogy minden probléma az ember egészségétől induljon és minden megoldást az ember egészsége igazoljon.

Nem szerencsés az, hogy e négy munkaterület tennivalóinak oktatása különböző tanszékekre osztott, és egyes klinikai tárgyak oktatásakor ez nem a klinikumban történik. Ez zavarja a korszerű orvosi szemlélet kialakulását.

Az sem kap elég hangsúlyt a klinikai képzésben, hogy a korszerű egészségügyi tevékenységnek két nagy pillére van: az állami egészségügyi szakszolgálat és az ún. társadalmi jellegű egészségügyi tevékenység, a vöröskeresztes munka. Ennek a hiánynak a pótlása is elengedhetetlen volna a korszerű klinikai képzésben. Így lehetne megvalósítani azt a célkitűzést, hogy az általunk képzett orvosok hathatósan közre tudjanak működni abban, hogy az egészségügy jó értelemben az egész nép ügyévé, mindenki ügyévé váljon. Hiánytalanul meg lehetne valósítani a beteggyógyítás mellett az aktív egészségvédelem, valamint a betegségmegelőzés, a járványelhárítás és a széles értelemben vett rehabilitációs tevékenység célkitűzéseit is. E három területen ugyanis különösen nagy jelentősége van a társadalmi jellegű egészségügyi tevékenységnek.

Mostani klinikai orvosképzésünk tengelye a gyógyítás tanítása. Bizonyos szempontból érthető ez, hiszen a betegségekre vonatkozó ismeretanyag évről évre mind jobban és jobban halmozódik annyira, hogy még egy-egy klinikai tanszék egésze is csak nagy erőfeszítéssel tudja áttekinteni a saját területére vonatkozó új ismeretanyagot. Érthető, hogy a klinikai tanszékek arra törekszenek, lehetőleg a sajátos szakmájukból minél gazdagabb anyagot adjanak át a hallgatónak, és minél korszerűbb szinten ismertessék meg a betegségek lényegét, azok felismerési és eliminálási lehetőségeit. Emiatt azután a klinikai képzésünk mai formájában nem szolgálja eléggé az orvosképzés korszerű formáját.

Klinikai tanszékeink nagyon helyesen arra törekszenek, hogy a klinikai medikusképzés folyamán megfelelő elméleti alapokon jó gyakorlati ismeretekkel és készséggel rendelkező általános orvosokat képezzenek. A klinikai medikusképzésben nem lehet cél az összes klinikai ismeretanyagot a medikusra zúdítani. A klinikai képzés szempontjából azt kell helyesnek tartanunk, hogy az adott tanszék szakterületére vonatkozó speciális jellegű részletekbe menő ismeretek a diploma megszerzése utáni szakorvosképzés anyaga legyenek, és ne terheljék ezekkel a medikusokat. A klinikai képzés mindennapi gyakorlatában medikusok számára ne szerepeljen a klinikai tudományos munkára való közvetlen képzés, ami meghaladja teherbíró képességét.

A klinikai medikusképzésben tehát nem lehet cél az adott szakmára vonatkozó teljes ismeretanyag átadására törekvés, elengedhetetlen azonban, hogy a medikus a szakma ismeretanyagában kellően tájékozódva eligazodni tudjon. Ez a képzési eljárás csak akkor lehetséges, ha tankönyv áll rendelkezésre. E tankönyv lehet esetleg az ország összes egyetemére elfogadott, akkor, ha a tanszékek saját képzési anyagukból ún. sokszorosított jegyzeteket adnak ki. Így a tankönyv és a jegyzet együttesen elég segítséget nyújtanak arra, hogy a tanszék a hallgatóval megértesse és elfogadtassa az adott klinikum szemléletét.

A klinikai képzés két nagy részre tagolódik: a tantermi előadásokra és a kórtermi, laboratóriumi gyakorlati oktatásra.

A tantermi előadások legyenek korszerűek. Ne törekedjen a professzor arra, hogy a szakma teljes tankönyvi anyagát elő kívánja adni a tanteremben. A tantermi előadásoknak a témái az adott szakma leglényegesebb problémáira szorítkozzanak, azokra, amelyekkel a területen a gyakorló orvos úgyszólván minden nap találkozók, másrészt azokra, amelyekkel a szakma szemlélete a legmeggyőzőbben megmutatható és átadható. A professzor előadása közben ne terjedjen ki túlzott speciális részletek elmondására. Előadásával az legyen a célja, hogy a szükséges ismereteket rendszerezve mutassa meg. Adjon jól érthető áttekintést az ismeretanyagról.

A tantermi előadásnak lényege, hogy az előadó professzor mintegy sugalmazza annak átérzését, hogy miként viszonylik az adott témához, szakmájához, az egész orvosi tevékenységhez. Az előadások tehát lényegében a szakma legfontosabb kör csoportjaira, azok alapismereteire szorítkozzanak.

Ahhoz, hogy a tantermi előadás az orvosképzésnek megfelelően hasznosított része lehessen, elengedhetetlen, hogy az oktató az adott szakmának jól képzett szakembere, jó orvosa legyen és egyben a szakmájának tudósa. Azaz tekintélye legyen mint gyógyító orvosnak és mint kutatónak egyaránt. A tanuló hallgatóság között hatni kell annak a meggyőződésnek, hogy az előadónak orvosi, tudósi, emberi, politikai „hitele” van.

Az egyes körcsoportok betegségeivel való foglalkozás közben az előadó mutassa meg azt is, hogy az orvos a megbetegedett embert mint egyént a betegsége előtti, egészséges életszaka, betegségi életszaka, majd a gyógyulás utáni életszaka folyamataiban összefüggő egységnek tekinti. Az egyes betegségeket mindig az egészséges állapothól létrejövő, majd a gyógyulás folyamán és a gyógyulás nyomán mint életfolyamatot dialektikus egységnek tekinti. Időt kell szakítani a tantermi előadásokban annak megmutatására is, hogy az ember és természeti és társadalmi környezete egységként tekintendő. A betegséggel foglalkozáskor számításba kell venni azt a környezetet, ahonnan a beteg jött, a munkahelyet, és azt a környezetet, ahová a gyógyulás után vissza fog menni.

Ilyen tantermi előadásban mutathatja meg a professzor a hallgatóknak orvosi szemléletét, miközben látszólag csupán szakmai jellegű diagnosztikai, klinikai pathológiai, terapiás ismereteket ad át. Megtaníthatja, hogy a korszerű klinikai orvosi tevékenységhez komplex vizsgáló eljárások szükségesek. Meg kell állapítani a klasszikus orvosi status praesent, a pszichológiai és a környezeti status praesent. Ezek segítségével a „teljes kórisme” megállapítására kell törekedni. Meg kell tanítani e tantermi előadásban, hogy a terapia is mindig komplex legyen. A specifikusan célzott beavatkozások, gyógyszerek mellett mindig szükség van a beteg környezetével való foglalkozásra, és szükség van a beteg pszichikumával való foglalkozásra is. Rá kell tehát mutatni, hogy az emberi betegségek létrejöttük lényegét tekintve sohasem monocausalisak, bár a látszat sokszor erre mutat. Csupán a közvetlen kiváltó ok szerint van monocausalitás. A betegségek polycausalisak, közvetett és közvetlen okok egymásra halmozódása hozza azokat létre. Azt is meg kell tanítani, hogy a terapia sem egyértelműen kedvező mindenben a szervezet számára akkor sem, ha hozzájárul a gyógyuláshoz. Minden gyógyszerelés, minden beavatkozás magában hordja saját iatrogeniaját. Ezzel az indikáláskor számolni kell, valamint a betegséglezajlás folyamán is.

Nem maradhat el a tantermi előadásokban, a tanítás közben sohasem az, hogy mi történjék a beteggel azután, amikor már a gyógyító intézet őt kibocsátja. Hogyan történjen meg tehát a széles értelemben vett rehabilitáció.

Képzésünkben túlzottan egyoldalúan a felnőttek betegségeivel való foglalkozás áll előtérben. Pedig lakosságunknak közel egyharmada fiatal életkorú: csecsemő, gyermek és ifjú, és lassan az átlagos életkor emelkedésével a lakoságnak mind nagyobb és nagyobb hányada éri el az átmeneti életkorszakot, illetve az öregedés életkorszakát. Helyet kellene kapnia klinikai képzésünkben annak a szemléletnek, hogy az adott egyénnel való klinikai foglalkozáskor és e foglalkozás oktatásakor az a szemlélet irányítson, hogy minden felnőtt egy egykori gyermektől lett felnőtt, és arra kell törekednünk, hogy minden felnőtt öregkort érjen meg. Ilyen szemlélet nyilvánuljon a teljes klinikai képzésben a gyermekkor sajátosságainak és az öregkor sajátosságainak oktatása.

A gyakorlati oktatásról röviden annyit emelek ki, hogy e gyakorlati oktatási időben meg kell tanítani mindazokat a vizsgáló eljárásokat, amelyeket a területen dolgozó általános orvos nem nélkülözhet. E gyakorlati órákon nem verbális foglalkozásra van szükség. Minden hallgatónak tevőlegesen gyakorolnia kell ezeket a ténykedéseket.

Hasonlóan elengedhetetlen az, hogy mindazokat a terapiás eljárásokat, amelyek a mindennapi gyakorlatban szükségesek, feltétlenül minden hallgatónak gyakorlati ténykedésben el kell sajátítani. Ezek között hangsúlyozottan

ki kell emelni azokat, amelyekkel a katasztrófa-állapotok végzetes kimenetelét kell elhárítani.

A gyakorlati oktatásra vonatkozóan azt kell még kiemelni, hogy ennek az anyagát minden tanszéken nagyon gondosan mérlegelve előre össze kell állítani és tanítási időrendbe beosztani. A rendelkezésre álló gyakorlati időben tervszerűen a gyakorlati anyagot kell beosztani, hogy ne csak ezek elsajátítására, hanem bizonyos fokig továbbgyakorlására is mód legyen.

A VI. oktatási év gyakorlati oktatására szánt hónapjainak kihasználására különös súlyt kell helyezni. Helyesebb volna, ha ezeket a hónapokat egyetemi tanszékeken töltenék el a hallgatók, és ugyanazok a gyakorlati csoportvezetők irányítanák e hónapok alatt a gyakorlati munkájukat, akik a korábbi oktatási években már foglalkoztak velük. A VI. évben a hallgatóságot a kórterembe szakorvos mellé, betegellátási szolgálatra kell beosztani. Minél több időt töltsön járóbetegrendeléseken, valamint olyan kórtermekben, ahol azon betegségek ellátása történik, amilyenekkel a területi körzeti általános orvosi munkájában minden nap találkozik.

A gyakorlati oktatásban különös figyelemmel kell foglalkozni azzal, hogy megtanulják, melyek azok a kórképek, amelyeket nyugodtan kezelhet a családi otthonban, a körzetében az orvos, és melyek azok, amelyek haladéktalanul intézeti elhelyezést kívánnak.

A VI. évi képzés alatt nagy segítséget nyújt tanításához, ha a medikusok ügyeletes szolgálatra is be vannak osztva.

A klinikai képzés ideje alatt ne foglalkozzon az orvostanhallgató tudományos munkával. Szükséges azonban, hogy a klinikai képzés alatt a hallgató lássa, hogy az orvosi oktatási intézmény az oktatás, a beteggyógyítás mellett ugyanilyen energiával foglalkozik a tudományos munkával is. Meg kell látnia ezen években a klinikai tudományos munka jelentőségét, azt, hogy a klinikai tudományos munka eredménye közvetlenül használható fel a gyakorlati életben, a gyógyításban. Így felfigyelve a klinikai tudományos munka szépségére, jelentőségére, ha tehetséges, kedvet kap a későbbi klinikai tudományos munkára.

Dr. PETRÁNYI GYULA (DOTE) a klinikai oktatás elvi kérdései c. előadáshoz a következőkkel járult hozzá

Az orvosegyetemi és ezen belül a belgyógyászati oktatás-nevelés-képzés elvi kérdéseit és aprólékos részleteit az elmúlt években az egyetemeken és különböző oktatási reformbizottságokban már sokszor és eléggé kimerítően megvitattuk. Az 1963-as „reformot” sok jó terv megtárgyalása előzte meg, mégis az eredményt alig lehet reformnak nevezni. A kitűnő javaslatok ellenére csak jelentéktelen és nem is mindenben sikeres módosítást hozott. Az orvosi oktatás módszereinek a fejlődési üteme lelassult és nem tart lépést a tárgyanyagok egyre rohamosabb fejlődésével.

A belgyógyászat — a többi klinikumhoz hasonlóan — nemcsak tudományos háttérben, hanem mindennapos betegellátási módszereiben is állandó fejlődésben van, de egyrészt a fejlődés által támasztott egyre nagyobb oktatási módszertani igények és másrészt ezek kielégítési lehetőségei közt — előzőnek fokozódó, utóbbinak viszont megrekedt tempója miatt — egyre nagyobb lesz a hiatus.

Az oktatást fejlesztő igények csak részben pénzügyi-anyagi kihatásúak. Nagyon jelentős fejlődés lett volna elérhető pusztán jobb szervezéssel. Hogy a

legcélravezetőbb úton haladhassunk tovább, jó ha végigtekintjük azokat a leglényegesebb pontokat, melyek oktatási reformjainkból sajnos kimaradtak.

1. Az első, amin a reformnak segítenie kellett volna, különösen a belgyógyászat oktatásában, az a beteg és medikus arány. Ez ideálisan kb. 5 beteg-ágy 1 medikusra. Nálunk a helyzet sokkal rosszabb; ha a folyamatos oktatáshoz alkalmas betegek számát nézzük a klinikán, akkor gyakran még a fordítottjánál is rosszabb (5 : 1 helyett, inkább 1 : 5). A közvetlen betegvizsgálatot, ennek élményét mással (előadás stb.) pótolni nem lehet. Vagy a klinikák ágyszámát és járóbetegforgalmát kellene emelni ott, ahol ez lehetséges, vagy környező kórházak és rendelőintézetek oktatási célú igénybevételével, az oktató klinika irányítása mellett. Módot kellene adni a medikusnak arra is, hogy a medikusok többségére váró körzeti orvosi problémákkal is megismerkedhessen.

Az oktatói munka javítására a klinikus oktató, gyakorlatvezető tanársegéd számára is biztosítani kellene a kellő felkészülési időt is. A tantermi oktatás lehetőségeinek színvonalát emelni kellene. Még nem láttam előadótermet, mely legalább egy rossz kis moziéhoz hasonló vetítési lehetőséget tudna biztosítani. Mi kerül többre: 5—6 méter vászon, vagy az éveken át elfecsérelt vizuális oktatás? Oktatói-szakmai problémáink rovasára kell oktatóinknak technikai és kereskedelmi beszerzési bürokratikus problémákkal foglalkozni, amelyekhez nem is értenek.

2. Másik nagy hibája a reformnak, hogy noha a belgyógyászatot minősítette az általános orvosképzés gerincének, éppen belgyógyászatból nem írt elő vizsgát az egész negyedik-ötödik éves, négyfél éves tanulmányi idő során. Ma a medikus nem az életnek, hanem kizárólag a vizsgának tanul. Ezt tudva és felismerve, a vizsgák megfelelő módszereivel lehetne a medikust irányítani, hogy a kényelmesebb könyvismeret mellett igyekezetet fejtsen ki az elméleti tudás gyakorlati alkalmazásának elsajátítására.

3. Harmadik hiányosság, hogy egyéb szakokban sem megfelelő az alaposabb elmélyedés lehetősége a hallgató individuális hajlama szerint. A tantervi óraszám nem túlzott, de miután orvosképzésünk nem előre meghatározott és összegezett anyag alapján történik, hanem az egyes résztárgyak egymástól független anyagtömegének a halmazából alakul ki, az egyes résztárgyak intézetei mind azt tartják feladatuknak, hogy a legfontosabbnak vélt saját tárgyuakat minél alaposabban megköveteljék a medikustól. A medikus tehát mozaikkockákban tanul, melyeket azután a fő tárgyakban, elsősorban a belgyógyászatban kellene egy képhe illeszteni; ekkor azonban kiderül, hogy az egyes mozaikkockák sokkal nagyobbak, mint amennyiből egy összefüggő, értelmes, jól megkomponált képet össze tudna magának rakni. Nagyon jól tükröződik ez tankönyveink volumenében is: ezek sokszor közelebb állanak a szakvizsgák jelenlegi követelményeihez. Át kell térnünk a kettős tankönyvek rendszeréhez: a szakkönyvek a szakorvosképzést és az egyetemi tankönyvek az általános-orvosi alapigényeket elégítsék ki. A vizsgakövetelmények racionalizálásával maradna ideje a medikusnak, hogy jeles-jó tanulmányi átlageredmény mellett kellően elmélyedhessen a maga által választott speciálisabb irányokba, részt vehessen speciálkollégiumokon is, melyek révén nemcsak jó szakemberré, hanem széles látókörű, művelt emberré is válhat. Mindez legegyszerűbben a vizsgaanyag pontos körülhatárolásával, elméleti követelményeiben pedig a szaktárgyak egyetemi segédkönyveivel érhető el a legegyszerűbben.

Mindezek lelkesebb hozzáállással a reformban megoldhatók lettek volna, de folyamatosan még most utólag is megvalósíthatók.

Dr. PETRI GÁBOR (SZOTE) coreferátumában a következőkre terjedt ki

Az orvosképzés világprobléma azokban az országokban is, ahol nagy hagyományai vannak. A nehézségeket többnyire avval magyarázzák, hogy a tudomány ismeretanyaga megnőtt. A többi ok bizonyára társadalmi vonatkozású: egyfelől az ellátást igénylő népesség számának növekedése, másfelől az orvosi pályára törekvők számának gyors szaporodása.

Ellentmondó követelmények közt vergődünk mi is, mások is. Nem biztos, hogy az ismeretanyag nagyobbodása okozza a fő nehézségeket. Pl. egy mai 10 éves gyereknek a mai elektromos berendezések magától értetődő valóságot, szinte a természetes környezetet jelentik, és oktatásukban nem kell a dolgokat okvetlenül Voltá-nál kezdeni. Az oktatók sokszor a maguk tudományos ismeretszerzésének történetét, néha még az ő tanítóikét is, ballasztként próbálják átörökíteni növendékeikre. Ez nem haszontalan, de többnyire fölösleges.

Aligha kétséges, hogy a hallgatók számának növekedése az alkalmasság kritériumait lejjebb szállítja. Ennek a tendenciának az ellensúlyozására szolgálna a tanulmányok kötöttségének fokozása, a tüzetesebb ellenőrzés, segítség, azonban ennek ellene dolgozik az, hogy az oktatás személyi és dologi ellátottsága nem emelkedik olyan ütemben, mint a hallgatóké.

A szociális viszonyok azt kívánják, hogy minél több általános képzettségű orvost képezzenek. Ugyanakkor a hallgatók tudatába a kutatás, a szakképzés, a részletekbe való elmélyedés primatusát oltják be oktatóik.

Nem feledkezhetünk meg arról, hogy az oktatással elválaszthatatlanul összefügg a tanulás is. A tanulvívágyás még fontosabb is, mint a tanítás: a legjobb rendszerű oktatás is csődöt mondhat, ha a tanuló nem tanul, és a legfogyatékosabb képzési rendszerben is sokat tanulhat, akiben kellő igyekezet van.

További ellentmondás, hogy az oktatóknak maguknak csak a feltétlenül elvégzendő feladatok egyike a tanítás, hiszen kutatnak és gyógyítanak, nem is szólva adminisztratív és társadalmi kötelezettségeikről.

Ha bölcselileg hirdetjük az elmélet és a gyakorlat egységét, akkor éppen az oktatásban az elmélet és a gyakorlat elvi és tanrendi szétválasztása elvileg nem helyeselhető.

És végül, ha valóban nagyobb a mainapság elsajátítandó anyag, és azt akarjuk, hogy gyakorlatilag többet és többen tudjanak többet, mint valaha, akkor hogyan akarjuk mindezt a régi időbeli keretekbe beleszorítani?

Petri prof. az önmagának feltett kérdésekre így válaszolt:

1. Az elméleti alaptárgyak oktatásában el kellene érniünk a kor színvonalán álló, széles körű és mindenekelőtt teljesen szilárd tudást. Mérlegelhetőnek tartja az élettan és a biokémia integrált vagy legalábbis szorosan összehangolt oktatását.

2. A mostani III. tanulmányi évben az előadott tárgyakat illetően semmit sem változtatna, de a már megszerzett alapismeretek birtokában a kórélettan, az általános kórbonctan, a mikrobiológia, a farmakológia és a klinikai propaedeutika integrált oktatását vezetné be. A medicina egységének demonstrálására ennél hatékonyabb módot nem tud elképzelni.

3. A klinikum oktatásában túlnyomólag a beteggel és a betegséggel való érintkezésre helyezné a súlyt, és a tankönyv tartalomjegyzékének megfelelő, sorrend szerinti rendszeres előadást, főként a bemutatott és a hallgató által észlelt kórképek, illetve betegek tüzetes, minden részletre kiterjedő elméleti

és gyakorlati vonatkozású elemzésére tartaná fenn, hogy ezáltal a hallgatók emlékezőtehetségét éppen fiatal koruknál fogva maradandó élményekhez rögzítse. A bemutatott betegségek ismétlése elkerülhetetlenül szükséges nem csupán a memória gyakoroltatására, hanem annak érdekében is, hogy a hallgató idejekorán észrevegye, hogy nincs két azonos eset és a típusos leírás inkább absztrakció, semmint gyakorlati valóság.

4. Ami a tényleges és szorosan vett klinikai gyakorlatot illeti, sem a régebbi rendszerű, naponként rövid ideig tartó, sem a ciklikus oktatásban biztosított 4–5 órás gyakorlatot nem tartom elegendőnek. A gyakorlat nem nélkülözhető követelménye a beteggel való szüntelen érintkezés, az észlelés folyamatossága, a körlefolyás személyes megfigyelése, és a gyógyintézet életében való szerves részvétel. Arra kellene törekedni, hogy a hallgató otthon legyen abban az intézetben, amelyben tanulmányait végzi, és joggal érezheti, hogy személyes feladatai vannak egy-egy klinika munkájában.

5. Fel kell figyelnünk arra az ellentmondásra, hogy megkívánjuk a friss diplomát szerzett orvostól a medicina egészében való átlagos jártasságot, és benne mintegy megszemélyesítve óhajtjuk látni a klinikai orvostudomány egységét, ugyanakkor egyre jobban szétparcellázzuk az ismeretanyagot és ezt az egyes szakágakból való szigorlatoztatással még jobban alá is húzzuk.

Minél több szakágnak legyen az egyetemeken önálló reprezentációja a tudomány fejlesztése és a szakképzés érdekében. Ugyanakkor azonban helyesebbnek vélném a nem operatív tárgyak oktatásának és vizsgáztatásának összevonását a belgyógyászat keretében. Ugyanígy jobbnak tartanám a sebészet kereteibe belefoglalni valamennyi műtéti szakot a szemészet és a szülészeti kivételével.

Mindez elősegíthetné az egységesebb, átfogóbb szemlélet kialakítását, csökkenthetné a vizsgák számát és a túlterhelést, jobb alkalmat nyújtana a folyamatos ellenőrzésre.

Az a tény, hogy a hallgatók 1–1 évfolyamban nagyon sok különféle tárgyat hallgatnak, és azokból vizsgáznak is, nem a gyönyörködtető változatosságot, hanem a túlterhelést, futkározást és az egy tárgyban való elmélyedés, rendszeres tanulás megnehezítését jelenti.

Ehelyett jobbnak vélném, hogy a IV. évtől kezdődően 6 hónapot egyfolytában kizárólag belgyógyászatban, 6 hónapot kizárólag sebészetben, 4-et gyermekgyógyászatban és 2-t szülészeten töltenének a hallgatók. Ha két teljes hónapnyi nyári szünetet hagyunk, akkor is valamennyi fennmaradó tárgy számára egyhuzamban fennmarad annyi idő, mint amennyit jelenleg a megszbott tanrendi keret biztosít. A VI. év második felében maradna idő klinikopathologiai megbeszélésekre, melyek az egész studiumon végigjutott hallgató ismereteit integrálják és rekapitulálják. E helyen is csak egy mondatban utalnék rá, hogy a fedésektől való aggodalom túlzott, és didaktikai szempontból az ismétlés, a klasszikus „mater studiorum” nagyon is hasznos, sőt szükséges — természetesen, ha valóban fontos dolgokra vonatkozik.

6. Különböző megfontolások alapján nálunk csekély a hajlandóság 6 éves tanulmányi idő felemelésére. Nehezen tudja elképzelni, hogyan lehet a jelentősen megnövekedett tartalmat a régi keretbe bepréselni. Az oklevél megszerzése utáni kötelező 2 gyakornoki év nem más, mint a 6 éves studium nem deklarált kiterjesztése 8 évre, avval a hátránnyal, hogy a képzettséget teljessé tevő végső 2 esztendő ellenőrzés nélkül, a minimális követelmények kijelölése nélkül folyik le, és sikere azon múlik, hogy a fiatal orvos jó vagy éppen

nem nagyon jó intézetbe kapott-e beosztást. Sem az illetmény-kérdéseken, sem a vidéki orvoshiányon nem kell hogy változtasson az, ha legalább a 7. évet szervezeten a studium menetébe iktatnák. Elképzelésem szerint azt az utolsó 12 hónapot 4—4 havi időtartamú gyakorlatra kellene fordítani belgyógyászaton, sebészetben és gyermekgyógyászatban úgy, hogy közben részt vennének klinikopathológiai megbeszéléseken. A 7. év befejeztével e 3 tárgyból tett államvizsgálattal lehetne végleg lezárni az orvosi tanulmányokat.

7. Ebben a javaslatban minden nyári szünetben 2 hónap teljesen szabadon marad a pihenésre. Az orvosnak, aki nemcsak gyógyítja, hanem neveli is az embereket, többek közt az egészséges életre, magának sem szabad úgy élnie, ahogyan azt a gondjaira bízottaknak maga nem javallná. A hallgatóságának az idejét nem helyes maradéktalanul kitölteni tanrendi tartalommal.

A mostaninál lényegesen jobb oktatást csupán anyag- és energiatöbblet bevetésével tudunk elérni. A régi keretektől ki kell törni. Minthogy eredményes munkát csak racionális és a célnak megfelelő tervezés alapján lehet végezni, legközvetlenebb feladatunk a helyes célok kijelölése.

Dr. PUTNOKY GYULA, az Országos Szakorvosképesítő Vizsgabizottság elnöke

A szakorvosképzés néhány problémája

Az orvostudomány utóbbi évtizedekben felmutatott rohamos fejlődése nehéz feladatok elé állította az orvostudományi karokat és egyetemeket.

Napjainkban gondolni sem lehet arra, hogy ezek az intézmények a hat- vagy hétéves kiképzési idő alatt az orvostudomány teljes egészével megismertessék az orvostanhallgatókat. Csak arra törekedhetnek, hogy áttekinthető képet nyújtsanak az orvostudomány legfontosabb fejezeteiről. Munkájuk folytatója, kiegészítője és soha be nem fejezője az orvostovábbképzés és a szakorvosképzés. Mivel az orvostudomány állandóan fejlődik, a jó orvosnak élete utolsó napjáig tanulnia kell, ha nem akar elmaradni az orvostudomány mindenkori színvonalától.

A szakorvosképzés az orvostovábbképzés egyik fontos része. A kettő között vannak hasonlóságok és vannak különbségek. 1. Az orvostovábbképzés — elvileg — orvosaink csaknem 100%-át, a szakorvosképzés kb. 80%-át érinti. 2. Az orvostovábbképzés — elvileg — kötelező, a szakorvosképzés nem. 3. Az orvostovábbképzés erre a célra kijelölt intézetekben, a szakorvosképzés csaknem mindegyik orvosi intézményünkben folyik. 4. Az orvostovábbképzés eredményességének, hatékonyságának le mérésére a megfelelő módszerek ma még kidolgozva nincsenek, a szakorvosképzés a szakorvosi vizsga letételével fejeződik be. 5. Az orvostovábbképzés problémáival egyetlen intézmény: az Orvostovábbképző Intézet, a szakorvosképzés problémáival az Orvostovábbképző Intézet és az Országos Szakorvosképesítő Vizsgabizottság foglalkozik. Az orvostovábbképzés és a szakorvosképzés szorosan összefüggenek egymással, mivel az orvostovábbképzés nagymértékben elősegíti a szakorvosok kiképzését, viszont a kész szakorvosok állandó jellegű továbbképzése el nem hanyagolható, fontos problémát képez.

A jövő szakorvosától meg akarjuk kívánni azt, hogy választott szakmáját teljes mértékben uraló, irodalmát ismerő, szilárd orvos-etikai alapokon működő,

a konziliáriusi gyakorlatban teljes mértékben helytálló orvos legyen. Természetes az, hogy ilyen magas szakmai követelményeknek eleget tevő szakorvosok három-négy év alatt ki nem képezhetők. Ezért látszik szükségesnek a szakorvosképzés két fokozatának bevezetése. 1. Az első fokozatú képesítéssel rendelkező szakorvostól meg akarjuk kívánni azt, hogy három-négyéves gyakorlat önálló tapasztalataira támaszkodva ismerje szakmája legfontosabb, a mindennapi étellel legszorosabban összefüggő fejezeteit, kísérelje figyelemmel szakmája legalább hazai irodalmát, ismerje a szakmával kapcsolatban legalább belföldön megjelenő legfontosabb könyveket és saját szakmája területén a nem szakorvosoknak megfelelő tanácsokkal és felvilágosításokkal tudjon szolgálni. 2. A második fokozatú képesítéssel rendelkező szakorvostól meg akarjuk kívánni azt, hogy ismerje szakmája teljes egészét, ismerje a korszerű eljárásokat, megfelelő gyakorlattal rendelkezzen, kísérelje figyelemmel szakmája hazai és külföldi irodalmát, ismerje a szakmájával kapcsolatban bel- és külföldön megjelenő könyveket, és mint konziliárius orvos kifogástalan munkát tudjon végezni. Az első fokozattal rendelkező szakorvos meg kell hogy állja helyét mind körzeti és rendelőintézeti szakorvos, mint egyetemi tanársegéd, mint kórházi segédorvos, alorvos és adjunktus, a második fokozattal rendelkező szakorvos a siker reményében pályázhat vezető orvosi állások elnyerésére.

Természetes az is, hogy magas szakmai követelményeknek eleget tevő szakorvosok kiképzésére nem mindegyik orvosi intézményünk alkalmas. Csak az az osztály vagy intézet végezhet valóban eredményes szakorvosképző munkát, amely osztály vagy intézet vezetője magas szakmai képzettséggel, megfelelő oktatási tudással és érzékkel, maga az osztály vagy intézet megfelelő ágyszámmal, betegforgalommal, vizsgálati anyaggal, felszereléssel és könyvtárral rendelkezik. Ezért arra kell törekedni, hogy az első fokozatú szakorvosok kiképzése is csak erre a célra kijelölt osztályokon és intézetekben történjék. A második fokozatú szakorvosok kiképzésekor ez az első naptól kezdve kell hogy követelmény legyen.

Azokban az esetekben, amidőn a szakorvos-jelölt kis ágylétszámú vagy kevésbé felszerelt osztályon vagy intézetben tölti el szakorvosi gyakorlati idejét, a jövőben fokozott mértékben meg akarjuk kívánni az egy-, két-, három-hónapos továbbképzési idő kötelező eltöltését kijelölt osztályon vagy intézetben. Igyekeztünk megállapítani azt a határt, amely alatt meg fogjuk kívánni a kötelező továbbképzési idő eltöltését. Természetesen nem lehet mereven valamilyen számhoz vagy határhoz ragaszkodni, hanem a helyi viszonyok ismerete és mérlegelése alapján kell dönteni.

Egyes szakmák esetében fontos és szükséges bizonyos határterületek ismerete. Hasznosnak és szükségesnek tartjuk azt, hogy a műtétes szakmák szakorvos-jelöltjei legalább egy éven át dolgozzanak általános sebészeti osztályon. Helyesnek és szükségesnek tartjuk azt, hogy pl. a neurológus, röntgenológus és reumatológus szakorvos-jelöltek egy éven át működjenek belgyógyászati osztályon. Hasznosnak és szükségesnek tartjuk azt, hogy az anaesthesiológus szakorvos-jelöltek ismerkedjenek meg a belgyógyászati és a sebészeti osztályok munkájával és problémáival. Helyesnek és szükségesnek tartjuk azt, hogy a belgyógyász és gyermekgyógyász szakorvos-jelöltek bizonyos időt töltsenek el fertőző osztályon is. Sajnos, ezen kiegészítő szakorvosi gyakorlati idők eltöltése nagy nehézségekbe ütközik. Az osztályok és intézetek vezetői részéről az eddigieknél lényegesen több és nagyobb megértésre és támogatásra volna szükség. Egyes szakmák esetében a szakorvosi vizsga letételét meg kell hogy előzze

az illető szakma ismeretanyagát áttekintő tanfolyam kötelező és sikeres elvégzése.

Jónak és helyesnek látszik az, hogy a szakorvosképzés a szakorvosi vizsga letételével fejeződjön be. Arra kell azonban törekedni, hogy a szakorvos-jelöltek felkészültsége az ország egész területén azonos elvek és szempontok alapján kerüljön elbírálásra. Ezért kérdéses: helyes-e a tradíciókra támaszkodva négy vizsgáztató bizottságot működtetni.

A szakorvosi vizsgák színvonalának emelése fontos probléma, mivel a tapasztalat azt mutatja, hogy a szakorvos-jelöltek felkészültségének foka bizonyos mértékig összefügg a szakorvosi vizsgák színvonalával. Az elmúlt évek folyamán állandóan és kitartóan törekedtünk a szakorvosi vizsgák színvonalának emelésére, 1954-ben a szakorvos-jelöltek 40%-a jeles és 30%-a jó felkészültségről tett tanúságot. Ez azzal magyarázható, hogy a jelöltek nagyon jó felkészültséggel jelentek meg a szakvizsgákon. Kérdés az is, hogy megfelelő-e szakorvosi vizsgáink jelenlegi módszere? A szakorvosi vizsga jelenleg gyakorlati és elméleti részből áll. Az elméleti rész szóbeli. A szóbeli vizsgáztatásnak megvan az előnye és megvan a hátránya. Előnye az, hogy a vizsgáztató meggyőződhet a vizsgázó gondolkodásmódjáról, inductiv, deductiv és synthetizáló képességéről, hátránya, hogy a felkészültség mértékének elbírálásakor subjectiv szempontok mindenkor szerepet játszhatnak. A külföldön szokásos, írásban történő vizsgáztatás előnye, hogy a vizsga gyorsan lebonyolítható, az elbírálás objectiv és számjeggyel kifejezhető, mód van a gépi kiértékelésre. Hátránya, hogy a vizsga realitása attól függ, hogy milyen körülményekkel állították össze a kérdéscsoportokat. Hátránya, hogy a vizsga teljesen mechanikus, a vizsgáztató és a vizsgázó között semmiféle kapcsolat nem alakul ki és nehéz elérni azt, hogy a jelöltnak ne csak lexicalis tudásáról nyerjünk képet. Mégis gondolkodni kell arról, hogy melyik módszerből mit és mennyit vegyünk át. Talán a két módszer megfelelő kombinálása jelentheti a megfelelő utat.

Sajnálatos jelenség az, hogy orvosi intézményeink vezetőinek egy része nem ellenőrzi a szakorvos-jelöltek kiképzését és felkészültségét. Nagyon kíváncsnak látszik az, hogy betekintést nyerhessünk a szakorvos-jelöltek kiképzésének menetébe és hogy esetleg a szakorvosi gyakorlati idő felének eltöltése után megállapíthassuk a felkészülés előrehaladását.

Az elmúlt évek folyamán csaknem szemünk előtt alakult ki az anaesthesiologia, szív- és érsebészet, idegsebészet, tüdősebészet, gyermeksebészet és radioaktív izotóp diagnostica. Alig lehet arra gondolni, hogy az orvostudományi egyetemek ezen új szakmákkal is megismertessék a hallgatókat. Ezen új szakmák ismeretanyagának közlése az orvostovábbképzés és szakorvosképzés feladata.

Sokszor hangoztatott fontos elv az orvostudomány egységének megőrzése. Sajnos, ezen különben helyes elv megvalósítását a mindennapos élet alig teszi lehetővé. Alig lehet napjainkban már megakadályozni azt, hogy a belgyógyászatról le ne váljon a cardiologia, gastro-enterologia, haematologia, endocrinologia és fertőző betegségek tana, alig lehet meggátolni azt, hogy a sebészetről le ne váljon a szívsebészet, idegsebészet, tüdősebészet, gyermeksebészet, baleseti, urológiai és orthopaedsebészet, alig lehet megakadályozni azt, hogy a fogászatról le ne váljon a szájszsebészet, conserváló fogászat és fogpótlás-tan, alig lehet meggátolni azt, hogy az általános laboratóriumi orvostanról le ne váljon a klinikai biochemia, laboratóriumi haematologia, klinikai mikrobiológia és a radioaktív izotóp diagnostica. Számolni kell azzal, hogy az elkö-

vetkező évek és évtizedek folyamán ilyen jellegű osztályok és intézetek fognak létesülni. Kötelességünk, hogy megfelelő szakembereket képezzünk ki. Az orvostudomány egységének megóvása céljából csak annyit tehetünk, hogy megkívánjuk azt: a fiatal orvos először valamelyik alap- vagy főszakmából szerezzen legalább első fokozatú szakorvosi képesítést és csak ezt követően specializálódjék.

A folyamat tehát az, hogy az orvostudományi egyetemek áttekintő képet nyújtanak az orvostudomány legfontosabb fejezeteiről, ezt követően az orvostovábbképzés és a szakorvosképzés első lépésben lehetővé teszi a 20 alap- vagy főszakma valamelyikének megismerését, majd a második lépésben lehetővé teszi akár ezen fő- vagy alapszakmák, akár a 24 rész-szakma valamelyikében való megfelelő elmélyülést.

Az orvosképzés, orvostovábbképzés és szakorvosképzés egymással összefüggő folyamatok, amiért is fontos és kívánatos az, hogy az ezen problémákkal foglalkozó intézmények között megfelelően szoros kapcsolat és együttműködés alakuljon ki. Joggal felvetődhet az a kérdés: helyes-e az, hogy a szakorvosképzés problémáival két intézmény is foglalkozik? Ezzel kapcsolatban két nézet különböztethető meg. Az egyik szerint tagadhatatlan tény, hogy a szakorvosképzés oktatási problémáival való foglalkozás az Orvostovábbképző Intézet joga és feladata, de helyesnek látszik az, hogy ezen munka eredményességének és hatékonyságának le mérését az Egészségügyi Minisztérium közvetlen irányítása alatt álló intézmény végezze el. Meggondolandó az is, hogy az orvosdoktori okleveleket az orvostudományi egyetemek állítják ki: helyesnek látszik tehát, ha az ennél magasabb szakmai képzettséget jelző szakorvosi bizonyítványokat az orvostudományi egyetemek főhatósága: az Egészségügyi Minisztérium közvetlen felügyelete alatt működő bizottság adja ki.

Az orvostudományi egyetemek, az Orvostovábbképző Intézet és az Országos Szakorvosképesítő Vizsgabizottság közötti szoros kapcsolat és együttműködés helyes, szükséges, nélkülözhetetlen. Megvalósítható, mivel lényegében mindhárom intézmény egy célra tör: minél jobban képzett szakembereket akarnak adni az országnak. Az új rendszerű szakorvosképzés mindössze hét éves múltra tekint vissza, természetes tehát, hogy még keressük a megfelelő utakat és módokat célunk megközelítéséhez. Az elkövetkező évek feladata lesz megtalálni a legjobban járható utakat és legjobban alkalmazható módszereket.

Dr. ALFÖLDY ZOLTÁN (BOTE) hozzászólása a szakorvosképzés problémáihoz

Mint vizsgabizottsági tag és vizsgáztató látja, hogy igen sok a jól felkészült vizsgázó, de ezek vannak kisebbségben. Nagyon sok vizsgázó tudása az átlagosan megkívánható mértéket nem éri el, és sokszor még a szigorlat mértékét sem üti meg.

Ilyen tapasztalatok láttán nemcsak a vizsgázó szorgalmát kell kétségbe vonni, de feltétlenül el kell marasztalni egyes vezetőket is, akik mellett ezek a szakorvos-jelöltek dolgoznak. Hiányzik a megfelelő vezetés. Lehet, hogy az alatt a 3—4 év alatt, amit a diploma megszerzése után a szakorvosi vizsgáig a jelöltek eltöltöttek, jó manualitást és mindennapos rutint szereznek, de ez a tudás semmiképpen sem elegendő ahhoz, hogy szakmájukat magasabb szinten művelhessék, nehéz helyzetekben önállóan és megfelelően dönteni tudjanak.

Kétségtelen, hogy igen sok helyen az orvosi szolgálat nehéz és a szakorvos-jelölt munkája terhes, de a négy év is hosszú idő és megfelelő vezetés, irányítás mellett a felkészülésnek jobbnak kellene lennie, mint amilyen az ma.

Gondolni kell azonban arra is, hogy a főorvosok sok egyéb munkájuk mellett, talán akaratlanul is, elhanyagolják ezt a feladatukat, mondhatnánk nyugodtan: kötelességüket. Velük is többet kellene törődni ilyen szempontból. Igen sok szó esik mindenütt az *egyetemi* oktatásról, hogyan kell, vagy inkább hogyan kellene jó orvost képezni. A szakorvosképzésről azonban nem sokat beszélünk. Sokkal kevesebb szó esik arról, hogy mik a jó szakorvosképzés alapjai, feltételei, módszerei. Nagyon időszerű lenne újból a nyilvánosság elé tárni az erre vonatkozó tapasztalatokat, eredményeket és hibákat. A kérdés fontossága megérdemelné, és az érdekelt vezetők talán ennek révén értesülhetnének arról, amit nekik kell megoldaniuk. Felmerült olyan gondolat is, hogy a Szakorvosképesítő Vizsgabizottság ellenőrizhetné időnként a jelöltek felkészülésének menetét a helyszínen is. Évente azonban kb. 600 szakorvosi vizsga van, a vizsgára készülők száma pedig ennek többszöröse. Komolyabb ellenőrzés keresztülvitele így csaknem megoldhatatlannak látszik.

Másik kérdés a vizsga, annak módszere. Azalatt a félóra alatt, amíg a vizsga tart, a bizottság nem tud mindig helyes képet alkotni a vizsgázó tudásáról. Különösen akkor, ha a vizsgáztató maga sem használta fel jól a kötelező egy heti gyakorlati vizsgaidőszakot ennek érdekében. Sokszor van szó arról, hogy emelni kellene a vizsga színvonalát. Ez összefügg a két fokozatú szakvizsgálattal. Erre szükség lenne. A vizsga módszertanához javasolni lehetne az írásbeli vizsga bevezetését, ahol az ún. vizsgadrukk kevésbé érvényesül, mint a szóbeli vizsgán. Vizsgaminimum kidolgozása nem látszik szükségesnek, hiszen a tankönyv alapos és a hazai irodalom átlagos ismerete elegendő a szakvizsgálathoz.

Nem is a vizsga színvonalának az emelésén van a hangsúly, hanem a szakorvosképzés színvonalának emelésén, amiben a döntő szerep a vezetőé. Ha sikerül ezen a téren szemléleti változást elérnünk, akkor fog bekövetkezni az, hogy a szakorvosok nem önmaguktól fognak „képződni”, hanem őket rendszeres, módszeres és felelősségteljes munkával fogják vezetőik szakorvosokká képezni.

Dr. SZODORAY LAJOS (DOTE) hozzászólása a szakorvosképzés jelenlegi helyzete című referátumhoz

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen 1953-tól 1965-ig 1063 szakvizsgát folytatott le a DOTE Szakvizsga Bizottsága. A szakvizsgákat az Országos Szakvizsga Bizottság előírásai szerint vezették. A szakvizsgák az egyes szakmák szerint a következőképpen oszlottak meg: Gyermekgyógyászat: 172, Fogászat: 138, Sebészet: 118, Tbc: 111, Orvosi laboratórium: 91 és Szülészet: 69. Feltűnően kevés szakvizsga volt kórbonctanból: 9, orthopaediából: 6, szemészből: 56, bőrgyógyászatból: 32, elmegyógyászatból: 28. Radiológiai szakvizsga a DOTE-n nem tehető le.

A szakvizsga-rendelet reformjának reményében 1964. augusztus 26-án a szakvizsgáztató professzorok részvételével eddigi tapasztalataikat összegezték. Nagy nívókülönbség mutatkozott a klinikákon vagy a kórházi osztályokon előképzést nyert szakorvos-jelöltek tudását illetően. A kórházi osztályokon működő szakorvos-jelöltek nagyon keveset olvasnak szakirodalmat, nem ritkán még a hazai irodalmat sem. Az osztályvezető főorvosok zöme nem foglalkozik

a rájuk bízott szakorvos-jelöltek tanulmányaival és olvasmányaival. Ezért az értekezlet egyhangú helyeslése mellett azt a javaslatot tették, hogy a jövőben tegye lehetővé az Egészségügyi Minisztérium, hogy kórházi osztályokon működő szakorvos-jelöltek évente *legalább 1 hónapot* vagy a szakvizsga előtt *három hónapot* klinikai osztályokon működjenek, és ott megismerjék a klinikai szakorvosképzés rendszerét és igényeit. Javasolták, hogy eu. miniszteri rendelet írja elő az osztályvezető főorvosok részére a szakorvos-jelöltekkel való foglalkozás módjait.

A rendelőintézeti hálózat további kiépítésével egyre több szakorvosra lesz szükség. Egyetemi klinikák és néhány kijelölt tanácsi Megyei Kórház kapjanak központi gyakornokokat a szakorvosképzés ütemének meggyorsítása és megjavítása céljából. Az értekezlet tagjai általában helyesnek tartják a kétszintű szakvizsga bevezetését. A szülész-nőgyógyász szakorvosok részére előírt egy év sebészi gyakorlat a félévi katonai szolgálattal együtt igen gyengítette a gynekologiai szakvizsgára készülő jelöltek szakmai tudását. Ezért a sebészekkel egyetértésben csak azoknak a szakorvos-jelölteknek javasolják a sebészi kiképzést a sebészi osztályokon, akik *magasabb szintű szakvizsgát tennének*. A rendelőintézeti szülész szakorvosok részére az egyéves sebészi gyakorlat nem látszik szükségesnek.

Az értekezlet során felvetették annak kérdését is, hogy a magasabb szintű ún. *kettős szakorvosi* szakvizsgák hogyan tagozódjanak, és az egyes szakmákból mennyi szakorvosra lesz szükség a jövőben. Ma még egyes szakoknak, pl. anaesthesiologia, problematikus a helyzete. Számos szakma képviselői: szemészet, radiologia, dermatovenerologia, a szakvizsgát nyert újabb káderek számának csökkenésére való tekintettel a szakma elsorvadásáról beszélnek. Ezt csak megfelelő tudománypolitikai és szakmai intézkedésekkel lehetne feltartóztatni.

Dr. MAGYAR IMRE (OTKI)

Az orvostovábbképzés problémái

Az orvosok továbbképzésének szükségessége azóta áll fenn, amióta orvos működik. Az elmúlt században azonban, de még a század elején is az egyetemen szerzett tudásból hosszú éveken át meg lehetett élni, és az öreg doktorok nagy tapasztalata csaknem felért a fiatal orvosok modern tudományával. Ma azonban a tudomány követhetetlen sebességgel fejlődik. Ma már átfogó tudásra törekedni csaknem lehetetlen, és a legtöbbször, amit kívánhatunk, az olyan ember, aki ugyan tárgyának egy részletében elmélyed, de azért az áttekintést sem veszi el.

Az áttekintést azonban ma már senki sem szerezheti meg önmaga, hiszen az irodalom követése egyetlen ember számára még részletkérdésben is lehetetlen, a részletek szakembereinek kell leszűrni a fontosat, a maradandót, az érdekeset, és áttekintése csak annak a vezetőnek lehet, aki több megfelelő részletszakembert tud maga köré gyűjteni és az általuk leszűrt adatokból informálódik.

Ami a vezetőre vonatkozik, az vonatkozik lényegében minden orvosra is. A már kiválasztott esszenciát kell mindenkinek megkapnia arra a területre vonatkozólag, amelyen fejlődése éppen fontos. Ez a továbbképzés lényege és egyben ebből következik az is, hogy a továbbképzést *meg kell szervezni*.

A világ csaknem valamennyi területén szervezeten folyik az orvosok továbbképzése. Enélkül egészségügy nem képzelhető el. A kapitalista államok

egy részében azonban a továbbképzésben való részvétel az orvosnak elsősorban saját érdeke, mert ha nem dolgozik modern diagnosztikus és therapiás eszközökkel, a szabad versenyben elmarad, és nem tud megélni. De még a kapitalista államokban is kiderült, hogy a továbbképzés bizonyos szervezése nem csupán magánérdek, hanem közérdek is. A továbbképzés olyan pozitívum, melyért áldozatot érdemes hozni.

A szocialista egészségügy dolgozóit magától értetődő módon az államnak kell a továbbképzés lehetőségéhez juttatni. A szervezettséghez centrum szükséges, mely egységes szempontok alapján szabja meg az igényeket és a lehetőségeket.

A továbbképzés két alapcél szolgál. Lehetővé teszi annak az anyagnak az elsajátítását, melyre az orvoscépzés ideje alatt nem kerülhetett sor, vagy amelynek csak nagy vonalait szerepeltek. Másrészt a haladást követve gondoskodik arról, hogy az orvosok elsajátítsák azokat a tudnivalókat, melyek egyetemi képzésük idején még nem voltak ismeretesek. De van ezeken kívül egy harmadik cél is, erre a gyakorlat vezet: az orvoscépzés folyamán tanult, de az idők múlásával elfelejtett anyag felelevenítése vagy a nem elég alaposan megtanult anyag tökéletesítése.

Mindebből az következik, hogy jól szervezett továbbképzés csak az orvoscépzéssel szoros együttműködés folyamán valósítható meg. A továbbképzés szervezőjének pontosan kell tudni, hogy mi az, amit az orvostanhallgató az egyetemen megkap, és mi az, amit nem kap meg, viszont az egyetemi oktatás felelőseinek is tudni kell, hogy mi az, amire a továbbképzés folyamán számíthatnak, hogy az egyetemi oktatás túlszűfolt anyagából azt kihagyhassák. Az orvoscépzés és orvostovábbképzés természetesen a szakorvoscépzéssel is szoros összefüggésben van.

Attól a pillanattól kezdve tehát, amikor az egyetemre felvett szerencsés fiatalember az első előadásra belép, addig az időig, amíg egy élet munkáját befejezve a megérdemelt nyugalmat választja, és kipiheni fáradalmait, vagy mással kezd foglalkozni, az, aki ezt a nehéz életpályát választotta, folyton tanul. Tanulmányairól az első hat évben az egyetem gondoskodik, ezt követően pedig a szervezett továbbképzés centruma, nálunk az Orvostovábbképző Intézet. Az egyetem a tanításon kívül *nevelő* munkát is folytat, de nem mondhat le a nevelő munkáról a továbbképzés szervezője sem. A továbbképzés folyamán válik világossá az is, hogy mi volt az egyetemi oktatás értéke. A továbbképzés folyamán nagyon pontosan le lehet mérni az egyetemi oktatás hiányosságait éppúgy, mint erős oldalait. Az így nyert tapasztalatokat az egyetemi oktatásban fel lehet és fel kell használni.

Az orvostovábbképzés problematikájának egyre növekvő fontosságát azok a symposiumok és megbeszélések jelzik, amelyek az utolsó években világszerte lezajlottak. 1963 októberében az Egészségügyi Világszervezet rendezésében zajlott le egy ilyen symposium Prágában, melynek folyamán az orvostovábbképzés valamennyi vitás kérdése szóba került. Ott merült fel az a kérdés is, hogy milyen legyen az orvostovábbképzés szervezése, szükség van-e centrális átfogó intézményre, vegyen-e ez maga is részt az orvostovábbképzés gyakorlatában vagy csupán szervezze azt, ki végezze tehát az orvostovábbképzést, befejeződik-e az egyetem feladata az orvosi diploma kiadásával, vagy az egyetem követi tovább is életútján az elinduló fiatal orvost? Nem minden kérdésre sikerült egyöntetű választ kapni, és ennek oka a vitában résztvevő országok államberendezésének különbözősége volt. Olyan kérdés is felmerült

például nagy nyugati országban, hogy az orvostovábbképzésben résztvevő orvos hogyan hever ki azt a nagy anyagi veszteséget, melyet a tanfolyamon való részvétele okozta távollét és betegek elvesztése okoz? Igen üdvös, hogy magunknak csak kevéssé kell ilyen problémákkal foglalkozni, bár e kérdések fontosságát kétségtelenül tükrözi nálunk is nemegyszer az is, hogy a lakóhelytől távol töltött képzési idő szükségessége ellenkezést kelt még akkor is, ha a továbbképzésben résztvevő orvos fizetését változatlanul megkapja.

Az egyetemi pálya után következő és elengedhetetlenül szükséges továbbképzés volumene kétségtelenül olyan, hogy maga az egyetem ezt a munkát elvégezni az egyetemi oktatással párhuzamosan nem tudja. A prágai symposium is megállapodott abban, hogy valamilyen centrális organizáció ma már elengedhetetlen. Az orvostovábbképzés központi intézeteinek létjogosultságát az élet és a gyakorlat bizonyítja.

Az orvostovábbképzésnek az egész világon kialakultak a munkamódszerei. Az oktatás methodikájával általában aránylag keveset foglalkoznak. A methodika kidolgozói azonban csak azok lehetnek, akik maguk is oktatnak, tanítanak. A továbbképzés methodikája nagymértékben különbözik az alapképzés methodikájától. Az alapképzés ismeretekre és szellemre talál, a továbbképzés folyamán kevésbé fogékony, homályos ismeretekkel rendelkező és az oktató törekvésekkel nemegyszer szembenálló individuumok hallgatják néha fiatalabb emberek rájukényszerítettnek vélt oktatását.

Különös ügyesség, a rokonszenv megnyerésének képessége, szerénység az az alaptulajdonság, mely a továbbképző előadások tartója számára kötelező. Nemegyszer szükséges az alapok újra történő felépítése, téves ismeretek kigyomlálása, és mindig szükséges a leküzdése annak az ellenszenvnek, mely a legtöbb nem fiatal emberben megvan az őt oktatni óhajtó törekvésekkel szemben. Az orvostovábbképző központi intézmény oktatóinak ezért speciális gyakorlatra kell szert tenni. Egyébként szükséges az oktatáshoz mindaz, ami minden oktatáshoz szükséges. Szilárd elméleti alap, a tudományos munkában való jártasság, és szükséges megfelelő demonstrációs anyag, dokumentálási lehetőség és megfelelő felszerelés. Igen fontos kritérium a beteganyag megfelelő kiválasztásának lehetősége.

Az orvostovábbképzést szervező intézet egyben oktató intézet legyen.

Nagyon különböző az orvostovábbképzés keretében folyó oktatás színvonala is. Más az előadás vagy a gyakorlati képzés hangja akkor, ha vidéki körzeti orvosok gyakorlati képzése folyik, vagy ha kórházi másodorvosok számára rendezünk tanfolyamot, vagy ha a vezető orvosokat oktatjuk például valamely tudományág legmodernebb vívmányaira. Más egy tanfolyamon tartott előadás hangja, melyet tizen hallgatnak és melyen tízen vitatkoznak és egy olyan továbbképző előadásé, melynek 300 hallgatója van. Rengeteg methodikai probléma akad, melyek kidolgozására hosszú idő és egy intézet hosszú működése szükséges.

A problémák közé sorolható az is, hogy mi a hatásosabb továbbképzési forma: tanfolyamok hallgatása, vagy szemináriumszerű részvétel megbeszéléseken, csoportos vagy egyéni továbbképzés.

A problémákkal és még számos mással sokan foglalkoznak. Az Orvostovábbképző Intézet az a szerv, melynek a továbbképzést ki kell építeni, és az egyetem segítségével be kell állítani hazánk orvosainak egy életen át tartó folyamatos képzésébe.

Dr. KÁDÁR TIBOR (OTKI) hozzászólása az orvostovábbképzés problémáihoz

A sok érintett probléma ellenére is nagy tömege áll előttünk a fontos kérdéseknek. Ezekből néhányat kiemelt.

1. Az orvostovábbképzés az orvosi felsőoktatás speciális ága, amely tartalmában és módszereiben különbözik az orvostovábbképzés hasonló kérdéseitől. A két orvosi felsőoktatási ágazat abban megegyezik, hogy állandóan keresi azokat az utakat, amelyeken haladva feladatát legjobban teljesíteni tudja. Stabil oktatási rendszert az orvostovábbképzés sem tudott mind ez ideig a maga számára kialakítani. Az oktatási reform keresése még inkább aktuális probléma az orvostovábbképzés területén. Mindkét területen hasonlóak a kérdések: mit oktassunk, mennyi ideig és hogyan? Az orvostovábbképzés években gondolkodik, összefüggő oktatási tartamban, az orvostovábbképzés hónapokban számol, időközönként visszatérő ismétlődésekkel. Az orvostovábbképzés át akarja fogni a medicinát, vagy a legfontosabb részeit, az orvostovábbképzés az adott disciplinán belül részekre, fejezetekre terjed ki vagy ezek éppen egyes módszerekre. Már ezek a különbségek is megszabják a módszerek különbözőségeit, de az éles differenciát az „oktatott” adja: orvostanhallgató — orvos.

2. Az orvostovábbképzésnek is vannak pedagógiai problémái. Az orvostovábbképzés mint pedagógiai tevékenység nagyon is csak a kezdeti lépéseket tette meg. Egyik legnagyobb nehézséget jelenti, hogy az orvostovábbképzés pedagógus kara nem túlságosan széles körű, a hazai decentralizált orvostovábbképzésben pedig nagyon sok intézmény és orvos, nem orvos „oktat”. Ott sem könnyű a pedagógiai egységet biztosítani, itt csaknem lehetetlen.

3. Az orvostudományi egyetemek mély, sokszor kitörölhetetlen nyomokat hagynak az orvosban. A fiatal orvostanhallgatóval történő intenzív 6–8 esztendőes oktatás-nevelés szervezettebb kapcsolatot jelent, mint az a néhány hét vagy hónap, amelynek során időszakonként az orvos továbbképzésben vesz részt. Az orvostovábbképzés homogén, összehangolt jellegű ismereteket ad, a továbbképzésben résztvevő orvost az orvosegyetemi ismereteken túl a különböző munkahelyek, a gyakorlati élet számtalan problémája, ellentétes tapasztalatai és útbaigatásai befolyásolják, és így az orvostovábbképzés számára meglehetősen nehéz feladatot jelent utat mutatni az ismeretek harmoniájának érdekében.

4. Az orvostovábbképzésnek rendkívül jelentős munkája arra irányul, hogy a holnap orvosát formálja, hogy arra készítse ma fel az orvostanhallgatót, amit az orvos holnap fog cselekedni. Az orvostovábbképzés előtt az a feladat áll, hogy sokkal inkább a ma akut, izgató kérdéseire adjon választ, olyan problémákat tárgyaljon és olyan formában, amelyek már ma vagy rövid időn belül felhasználhatók. Az orvostovábbképzésnek igazodnia kell az egészségügyi ellátás akut szükségleteihez.

5. Orvostovábbképzésünk egyre inkább integráltan azt tanítják, hogy a leendő orvos a közösség orvosa legyen. Az orvostovábbképzés során fennálló problémák, összefüggések elemzésére, kóroktani követésére, társadalom-kóroktani megoldására van szükség.

6. Az orvostovábbképzés és orvostovábbképzés is keresi azokat a módozatokat, ahogyan a profilaxist, mint irányzatot az oktatásban érvényesíteni tudja. Az orvostovábbképzés egész ideje alatt végig kell vonulnia annak a tudatos törekvésnek, hogy az orvos majd hol és hogyan keresse meg a megelőzés lehetőségeit. Az orvostovábbképzés során a megelőzést szolgáló gyakorlati ismeretek sokszor tengernyi, sokszor meg elégtelen területén kell a jó választást biztosítani, vagy

éppen közvetlenül az egészségügyi ellátás problémáihoz igazítva biztosítani az előrehaladást.

7. Sokszor felmerülő probléma, hogy az orvostovábbképzés mennyire a kopott ismereteket pótolja, mennyire kövesse az orvostudomány fejlődését. Az orvostovábbképzés során az ismeretek szerzésében nyissunk ablakot, de ne tápláljuk azt az érzést, hogy „Jó ezt végighallgatni, de nem lehet, vagy nagyon nehéz megvalósítani”. Jó dialektikus egységben kell tehát adagolnunk az akut szükségletek kielégítésére szolgáló ismereteket, de fel kell ébresztenünk az előrehaladásra való törekvés igényét.

8. Nem régen Magyarországon járt francia és angol vendégek ismerkedtek meg az orvostovábbképzés rendszerével. Ezekben az országokban az orvostudomány és az egészségügy sok minden említésre méltó eredménye mellett, az orvosképzés és az orvostovábbképzés egymástól elszakított, különálló rendszert jelent, és kilátás sincs arra, hogy a két problémakör összehangolásáról lehessen beszélni.

Magyarországon az orvosegyetemek és az Orvostovábbképző Intézet egyre inkább nemcsak keresi, hanem mindinkább meg is találja azt az utat, amelyen haladva az orvosi oktatás egységes képzést jelent. Az orvosképzés és az orvostovábbképzés egymásra épülő, tudatosan egymást kiegészítő részei legyenek az orvosi felsőoktatásnak.

Dr. MOSONYI LÁSZLÓ (OTKI) hozzászólása a továbbképzésről szóló előadáshoz

Valamely oktatási forma eredményességét az oktatottak körében keltett visszhangjáról és az előadott anyag tovagyrűzéséből ítélni lehetjük meg. A tanfolyamok végén nyert tájékozódás nem mindig objektív helyzetet tár fel, mert a hallgatók részben az előadások friss impressziójának, részben a tanfolyam külső körülményeinek hatása alatt állnak. Jobb tájékozódást nyújt a továbbképzésben résztvevő hallgatóság későbbi, saját munkahelyén végzett munkájának megfigyelése; ez az Orvostovábbképző Intézet tanszékeinek úgynevezett „területi munkája” révén lehetséges. Az adatok gyűjtésében és ellenőrzésében a megyék vezető főorvosainak segítségét is igénybe vette. Kitűnt, hogy pl. Komárom megye hat kórházában a továbbképzésben részt vevő orvosok négy év alatt 95 új diagnosztikai, műtéti vagy therapiás eljárást vezettek be, amelyeket a tanfolyamokon vagy egyéni továbbképzésük során sajátítottak el. A továbbképzés tehát javította az egészségügyi ellátást.

Maguktól a továbbképzésben részt vettekől is igyekezett felvilágosítást kapni. Ebből a célból a továbbképzésben részesült 560 orvos egy részéhez kérdőívet intézett. Négy konkrét kérdésre kért választ: 1. Volt-e az elmúlt évek során olyan diagnosztikai problémájuk, melynek megoldásában a továbbképzésben hallottak voltak segítségükre? 2. Hozzájárult-e tudományos működésükhöz valamilyen módon a tanfolyam anyaga? 3. Irodalmi tájékozódásuk a tanfolyamon hallottak alapján új érdeklődésű területre terjedt-e ki és bővült-e ennek alapján azóta olvasottságuk? 4. Volt-e alkalmuk a hallottakat saját továbbképző előadásaiukon továbbadni?

A „random sampling” elve alapján a kérdőíveket minden negyedik orvoshoz küldte el — így a tájékozódás kiterjedt kórházi főorvosok, másodorvosok, körzeti orvosok, üzemorvosok, honvédorvosok stb. körére. A pozitív válaszadók jelentős része közölte, hogy a tanfolyamon hallottakat saját előadásain

vagy kórházának referálói ismertette. A tanfolyamon előadottak tehát nagyobb körben terjednek el, mint ahogyan azt a résztvevők számából megállapíthatnánk.

Elég jelentős volt a válaszokból kitűnően a konkrétan a továbbképzésen nyert ismeretek alapján sikeresen diagnosztizált vagy gyógykezelésben részesített betegek száma. Ez az adat tulajdonképpen fedi azt a tájékoztatást, amelyet a kórházak munkájának megítéléséből kaptunk.

Kiderült: a hallgatók a négy év során 21 olyan tudományos közleményt írtak vagy előadást tartottak, amelyek forrása felismerhetően a továbbképzésen hallottak voltak. A nagy szám örvendetes és eleget látszik tenni annak a követelménynek, amely előbb e helyen hangzott el: az orvos hivatásbeli működése mindig tudományos is.

Irodalmi tájékozódás terén is örvendetes volt a válaszok egy része: 29 orvos jelölte meg azt a tárgykört, amelyet a tanfolyam után kezdett részletesebben tanulmányozni. A továbbképzésben részt vett orvosok egy része tehát kitágítja a szűk látókört.

Ebből az adathalmazból kvalitatív tájékozódást is nyertünk arra vonatkozóan, hogy melyik területen érzik az orvosok a legnagyobb hiányosságokat — részben azért, mert tanulmányaik idején e tárgykörök még nem voltak elég ismertek, részben mert időhiány vagy más okok folytán nem kerültek az egyetemen oktatásra. Ilyen volt a genetika, az endokrinológia egyes fejezetei, a folyadék- és elektrolytháztartás zavarai, a gerontologia és meglepetésre a haematologia.

Ezek alapján úgy véli, hogy oktatásunk hármas tagozódású egységében az orvosképzésben, szakorvosképzésben és továbbképzésben a kör bezárult: a továbbképzés alapján az alapképzés is adatokat nyerhet arról, hogy hol kell az előadásra kerülő ismeretanyagot kiszélesítenie és melyek azok a modern kutatási területek, amelyeket a gyakorlati oktatásba minél hamarabb be kell építenie.

SEMMEIWEIS

(1818—1865)

SÓS JÓZSEF lev. tag*

Semmelweis munkássága közismert. Nem volna értelme ismétlni adatait. Krónikás életrajzi felsorolás is felesleges a sok megjelent tanulmány és könyv mellett. Az anyák megmentőjéről, tanairól és munkásságáról ezért nem általánosságban kívánok beszélni, hanem néhány részletkérdést szeretnék felidézni működéséről. Ezek a történelmi adatok talán segítenek megvilágítani azt a kérdést, hogy miért kellett eltelni pár évtizednek, amíg tanítását befogadták.

Nehéz, de meg kellene változtatni a róla elterjedt hamis elképzelést is. Semmelweis nem az a konok, összeférhetetlen, csak az igazát védő tudós volt, akinek feltűntették. Egykorú adatokból világos, hogy sportoló (lovagló és úszó), szívesen táncoló, társaságbajáró, nagyszerűen társalgó, művészetért lelkesedő, rendkívül művelt és kedvelt ember volt. Mint orvos is fővárosunkban nagy praxisú, mondhatjuk: felkapott szülész volt. Annál érthetlenebb ezek után, amit Gortvay és Zoltán megjelenés alatt álló könyvükben így fogalmaztak meg:

„Szinte egyedülálló az orvostudomány történetében, hogy egy rendkívüli jelentőségű, kézzelfogható tényekre alapított tan, amely az emberiséget egyik legnagyobb csapásától szabadította volna meg, cáfolhatatlanul kimutatott eredményei ellenére, a legjobbnak tartott szakemberek részéről csaknem egyértelmű visszautasításban részesült.”

Ma már — halála évszázados fordulójakor — elfogultság nélkül idézhetjük fel az eseményeket. Érthetővé válhatnak a korábban szenvedélyeket felkavaró és éppen ezért nem helyesen értékelt jelenségek. Semmelweisre nem volt érvényes a közmondás: Nemo propheta in patria sua. Tanát éppen hazája és a pesti orvoskar fogadta el. Támadások osztrák—német részről érték, főleg sértődött emberek részéről, hiúságból, majd átmenetileg az úttörőnek járó feledés is takarta. Az előfutár nem szokott csatát nyerni, csak előkészíti mások csatanyerését. Így történt Semmelweis esetében is.

* Emlékbeszéd 1965. augusztus 13-án a Magyar Tudományos Akadémia dísztermében, halála 100. évfordulóján, a Semmelweis Orvostörténelmi Ház megnyitásával kapcsolt ünnepi nagygyűlésen.

A gyermekági láz tragédiaként sújtotta minden korban az új élet adóit. Halmazódásról azonban csak a XVII. század második felétől kezdve beszélhetünk. Gyakran éppen a legjobbnak tartott intézményekben vált halálos járvánnyá.

Mindenekelőtt azt kell tisztáznunk, hogy miért vált főleg a XIX. század kezdetén nagy csapássá. A boncolás világszerte egyre gyakoribbá vált, az orvoscézés egyik alapjává. Az orvos boncoló működése pedig fokozott lehetőséget adott fertőzés továbbvitelére. Ilyen módon éppen az oktató klinikák és kórházak váltak a gyermekági láz fészkeivé. Az Osztrák—Magyar birodalomban még súlyosbította a helyzetet az orvosi tanszékekkel takarékoskodás. Gyakori volt a bonctan és a manuális klinikai szakok közös tanára. Az egy tanszéken belüli oktatás az asepsis ismerete előtt nemcsak veszélyes volt, de a sebzésekből terjedő fertőzésnek kétségkívül gyakran előidézője is.

Az oktatás kapcsolás példája: A pesti karban 1802-ben meghalt Stáhly György, aki a sebészetet, szülészetet és szemészetet tanította. Ekkor a hármas tantárgyból a szülészetet kiemelték, de takarékoságból felsőbb rendelet a bonctan tanításával kapcsolta és Szening Jánost nevezte ki a tanszék élére. Szening előbb sebész volt, majd a bonctant tanította 11 éven át. Ekkor tanári érdemeiért kapta a bonctan mellé a szülészet oktatását. Nem lehet kétséges, hogy a bonctan és szülészet tanításának ilyen összekapcsolása a gyermekági láz szaporodását a pesti szülészetben is elősegítette. A még elégtelen tudás és a szegénységből eredő takarékosági intézkedés így teremtett az anyákra nézve súlyos helyzetet.

Hasonló volt a helyzet Bécsben is, ahol a természettudományos fejlődés megkívánta a rendszeres boncolást, de ezt maguk a klinikusok végezték. A Rokitansky által bevezetett kórbonctani gyakorlatokat a medikusok a tanrend adta időben gyakran éppen a szülészeti gyakorlat előtt teljesítették.

Amint tudjuk, Semmelweis felfedezése egyszerű józan ész logikával történt. Boer 39 évig vezetett bécsi kórházi szülősztályán csak 1,25% volt a halálozás. Utóda és tanítványa Klein főorvos alatt azonban gyakran többszörösére emelkedett az arányszám. A csúcsot 1842 októberében érte el: 29,3%. Az osztálynak új épületbe költözése után is hasonló maradt a helyzet, ami már egyenes cáfolata volt helyi kórokozó tényező létezésének. A II. sz. szülősztályon, ahol kezdetben hasonló volt a gyermekági láz előfordulása, mint az I. számún, a medikus oktatás megszüntetése után feltűnően javult a helyzet. Évszak és légköri viszony nem számított. Az otthon szülőket a kórház közelében is kevésbé fenyegette a veszély.

Semmelweis sok vizsgálódás után egy művészeti emlékek között töltött velencei pihenés után hazaérkezve (1847. márc. 20.), Kolleteschka tanár halálának elemzésével jutott a helyes gondolatra: a gyermekági láz sebfertőzés. Ezt a bécsi Orvosegyesületben Hebra jelentette be előadásra. A megvitatást állatkísérletes ellenőrzés követte. A homló anyaggal történő fertőzés tényét Semmel-

weis (barátjával Lautnerrel) nyulakon végzett kísérleteivel igazolta. Ezt az eredményt Skoda ismertette az Akadémián (1849). Az is lényeges, hogy már Hebra ismertette, hogy nemcsak hullából, de élő szervezetből származó eves váladék is lehet okozója a gyermekágyi láznak.

Semmelweis tana szerint a gyermekágyi láz nem „sorsszerű” megbetegedés, nem atmoszferikus befolyás, nem „genius loci”, nem „miazma”, nem is olyan fertőző betegség, amely szülőnőről közvetlen ragály formájában ragad másik szülőnőre, hanem közvetített fertőzés, amelyet orvos, vagy bába is átvihet. Tipikus iatrogen ártalom lehet.

Semmelweis tanának az a lényege, hogy a sepsis okozója anyagi jellegű tényező, amely pusztuló szövetből származik és amely bizonyos vegyszerekkel (klór) elpusztítható, tisztasággal pedig távoltartható. Így jutott az antisepsis és asepsis lényegének felismeréséhez és azok egymást kiegészítő alkalmazásához. Meglátta, amit meg kellett és lehetett látni.

A tan biztató elindulása után hamarosan komoly ellenzés indult meg, amely ádáz küzdelemmé alakult. Ebben a bécsi orvosi iskola összetételének is szerepe volt.

Korányi Frigyes 1882-ben jellemezte a bécsi iskolát, hogy annak volt egy hivatalosan pártfogolt, de tehetségtelen és irigy része és egy háttérbe szorított, de korszakalkotóan értékes része. E két táborra szakadást a politikai körülmény még súlyosabbá tette és Semmelweis helyzetét nagyon rontotta.

Az 1848 márciusi bécsi forradalom alatt az ún. akadémiai légióban — Burschengarde — egyetemisták és fiatalabb oktatóik vettek részt. A légió fegyverraktárakat foglalt le és felosztatása után tagjaiból sokan Magyarországra jöttek a forradalom segítésére. E légiónak Semmelweis tagja volt. Amsler — későbbi svájci orvos, ez időben Semmelweis tanítványa — visszaemlékezésében említi, hogy Semmelweis a légió egyenruhájában is megjelent a klinikán. Főnöke Klein professzor konzervatívizmusa ez vérig sértette. A forradalom bukása után a karban a legreakciósabbak kerültek vezető szerepbe. Semmelweist ők ellenezték. Mégis a kar legalább egy vizsgálóbizottság kiküldetésével akarta Semmelweis tanainak igazságát alátámasztani és a megelőzés elvét átmenteni az anyák javára. Azonban a reakció megakadályozta a kérdésnek az egyetemen történő tárgyalását.

Ennek ellenére Carl Haller a bécsi Orvosegyesület pathologiai osztályában javasolta, hogy a gyermekágyi láz megelőzéséről tartson Semmelweis előadást. A javaslatot a tudományos egyesület vezetősége elfogadta (1849. febr. 23.). Megtorlásul Klein megszüntette Semmelweis alkalmazását a klinikán (márc. 20.). A maradi Klein nyilvánvalóan a forradalmár Semmelweist üldözte és az anyák ezrei fizettek ezért halálukkal.

Semmelweis 1850. május 15-én megtartotta előadását és ezt június 18-án és július 15-én is folytatódó vita követte. Rokitsansky elnökölt és Herzfelder volt a titkár. Semmelweis tana mellett szólaltak fel Arneth, Chiari és Helm,

valamint az állatorvos Hayne. Az Orvosegyesület — ahol a tudomány képviselőinek inkább szavuk volt (Rokitansky, Skoda, Hebra) — Semmelweis rendes tagjává választotta július 6-án.

Még egy nehezen született elismerést nyert el. Magántanári képesítését megkapta okt. 10-én, de azzal a korlátozással, hogy hallgatóit kizárólag fantomon oktathatja. A tanrendben még kinyomatták előadásai címét. Az előadásra azonban már nem került sor, 5 nap múlva Pestre hazaköltözött.

Kétségkívül Klein, Rosas és az általuk képviselt klikk aknamunkája okozta, hogy Semmelweis hirtelen elhagyta Bécsset és Pestre érkezve egy ideig a nemzetközi tudományos térről visszavonulva némán végezte munkáját. Fel nem adta elvét, mert Pesten megvalósította mindazt, amiért Bécsben harcolt.

Amíg Semmelweis tanait a bécsi karban csak a haladók ismerték el és pártolták, az egész pesti kar mellé állt. Markusovszky barátsága segített tanai elterjedésében. Tudjuk, hogy a szabadságharc alatt Markusovszky orvosi működése közben nagy gonddal mosott kezet, mielőtt sérülésekhez nyúlt volna. Ezt Semmelweis hatása alatt tette. Semmelweis elve itthon nemcsak tan és javaslat volt, hanem élő valóság, mindennapi gyakorlat már 1848—49-ben is a sebészkező Markusovszkynál és környezetében. Balassa a plasztikai sebészetet tudta fejleszteni a sebfertőzés megelőzésével.

A szabadságharc leverése utáni nehéz időkben Semmelweis itthoni letelepedése nem volt könnyű. Az orvosok száma nagyobb volt, mint ahány az akkori igények és lehetőségek mellett megfelelően tudott dolgozni. Ezért az orvosok egy része más elfoglaltságot is keresett. Így 1850-ben Entz Ferenc, Arányi Lajos, Friwaldski Imre és Málnai Ignác orvosok szülő- és fanőveldeit alapítottak, majd 1853-ban ezt Kertészképző Intézetté fejlesztették. Ezzel megalapították a Kertészeti Főiskola első formáját. Török József a Debreceni Kollégiumba ment el vegytan-, ásványtan- és növénytantanárnak, Bach József a Rókus kórházból a Keszthelyi Gazdasági Főiskolára a vegytan tanárárnak. Czyrer Kornél múzeumi segéderőnek, Pete Zsigmond Székesfehérvárra reáliskolai tanárnak stb. Ez a néhány kiragadott példa jellemzi az orvosi működésre kedvezőtlen akkori helyzetet. Ebbe az állapotba érkezett haza Semmelweis.

Hazaérkezése után 3 hónappal a Wiener Med. Wschr. 1851. évi 1. számában rövid hír jelent meg, hogy Birly mellett Semmelweis valószínűleg docens lesz és a Rókus kórház szülészeti részlegén fog dolgozni. A kapcsolat azonban nem valósult meg. Semmelweist ugyan máj. 20-án kinevezték főorvossá és a nőgyógyászati osztályt a sebészet függelékéből önállóították. Azonban az osztály szülönőket csak az egyetem oktatási szünetében vehetett fel. Semmelweis főorvosi eredményei így is jelentősek voltak. A Rókus kórházban csak 0,8% volt a gyermekágyi halálozás, szemben a bécsi és prágai 10—15%-al.

Semmelweis itthoni munkásságának megértéséhez szükséges látnunk azt is, hogy milyen légkörben vette át tanszékét. A szülészeti oktatása az előd,

Birly alatt maradi volt, mert a béltisztítás 100 éves divatját újította fel. Birly 1817-től vezette a klinikát, de orvosdoktori disszertációján kívül többé nem írt. Nagy gyakorlattal rendelkező, várakozó álláspontú orvos volt, akinek a klinikáján a gyermekágyi láz nem volt gyakori, miután lehetőleg nem terhelte a nőket vizsgálatokkal. Halála után a helyettesítés és átmeneti állapot természetesen nem használt a klinika munkájának. Semmelweisre várt az átszervezés. Ehhez azonban a kar támogatására volt szükség, először is jelöléshez és kinevezéshez. Mint baráti kört emlegették: Balassa, Semmelweis, Markusovszky, Hirschler, Wagner, Lumnitzer, Bókay, Gruby és Than nevét. Közülük Semmelweis hazatérésekor csak Balassa volt az orvosi fakultás tagja. A magyar—német vegyes érzelmi karban ekkor Balassának csak alkalmi többsége volt. A 15 kari tag fele császárhű volt, akik közül néhány csak a szakmai vagy emberi igazság felismerése révén alkalmilag szavazott Balassa indítványa mellett. Balassa János, sebészetünk büszkesége, mint szakember, mint ember és hazafi egyaránt kitűnt és Semmelweis mellé állása értékes támogatást nyújtott a megelőzés gondolatának.

Semmelweis tanszékre pályázásakor a dékán Gebhardt Ferenc belgyógyász volt, aki tanított átmenetileg kórtant, gyógyszeriant és elméleti orvostant is. Magyar érzelmét bizonyítja, hogy az első tanár volt, aki székfoglalóját az addig szokásos latin helyett magyar nyelven tartotta. Haladó szakmai gondolkodású volt, számítani lehetett rá Semmelweis munkásságának támogatásában.

A másik sebész Stockinger Tamás orvostörténeti, elméleti orvosi, igazságügyi, közművelési kérdésekkel is foglalkozó művelt orvos volt. Az osztrák kormány pártfogoltjaként lett a Rókus kórház igazgatója, majd tanár. A kar harmadik sebésze Linzbauer Ferenc 1851-től az előkészítő sebészetet tanította. Műveltsége sokoldalú volt. A budai meleg források, balneológiai, orvosi statisztikai, igazságügyi orvostani, közegészségtani, gyógyszerkönyvi kérdések stb. érdekelték és ezekről írt is. Egyikük sem ellenezte Semmelweis tanát.

Gebhardt dékán mellett a másik belgyógyász volt Sauer Ignác, aki a Monarchiában több helyen működött, majd a belgyógyászat tanára lett. Dékán, rektor és országos főorvos is volt, aki széles látóköre révén szintén támogatta Semmelweist.

Az élettan tanára Schordann Zsigmond éppen távozott élettani tanszékéről, amikor Semmelweis kinevezése megtörtént. Azonban még volt szerepe Semmelweis támogatása körül, mert különvéleményben fejtette ki, hogy a tanszék betöltéséhez a magyar nyelv tökéletes ismerete szükséges.

A kórboncnok Arányi Lajos volt, aki bölcsészeti és jogi tanulmányok után ment orvosi pályára. 1843-tól a kórbonctant mint magántanár tanította és csak 1861-ben lett rendes tanár. Jó hírnevű régész volt, műemlékeink restaurálásának szószólója. E nagy műveltségű ember fogékony lehetett Semmelweis elvei iránt.

Hasonló volt Rupp Nepomuk János, a szintén nagy műveltségű orvos, aki igazságügyi orvosi problémákkal foglalkozott. A magyar és a bécsi kormány bizalmát is elnyerte tárgyilagos és megfontolt állásfoglalásaival. Később, mint dékán ő terjesztette a helytartótanács elé azt a javaslatot (1862), hogy Semmelweis megelőző eljárását kötelezően vezessék be a kórházakban és a magángyakorlatban is.

A szemész Lippay Gábor volt, aki sok utazás után 1847-ben lett tanár és tanszékén kívül is, a tanügy és betegellátás szervezése terén érdemeket szerzett. Csasz Márton 7 éves helyetteség után nyerte el a honctan-tanári állást és a tanszéket nagyrészt keresetéből tartotta fenn. Mindkét kormány bizalmát bírta. Diescher a pesti szülész-belgyógyász, közkedvelt orvos, aki az elméleti orvostan, kórtan, gyógyszerstan tanára is volt. Semmelweis kinevezésekor a karban az elméleti orvostan tanára, majd Semmelweis követője a tanszéken. Tudományos igény nélküli rutinos orvos, aki nem ellenezte, de nem is támogatta Semmelweis elvét.

A karban Gerenday József a növénytan tanára is orvos volt, és a szabadságharc után 2 évig felfüggesztették állásából. Már csak hazafiassága révén is támogatta Semmelweist. Három kari tag (Szabó: ásványtan, Wertheim: vegytan, Langer: állattan) esetleges szerepéről nincsenek adataink, de nem orvosi szaktárgyaik miatt nem lehetett jelentősebb a befolyásuk Semmelweis munkájának segítésében, vagy gátlásában.

Végeredményben a 15 tagú karból legtöbben olyan emberek voltak, akik Semmelweist megértették, sőt többen támogatták, mint a vezető szerepű Balassát. Nem volt gátlója és ellensége. Érthető, hogy végre tudta hajtani intézkedéseit és ezekkel a gyermekágyi láz előfordulását működési területén az akkor rendkívül alacsony szintre szorította le. 1860-ban a Magyar Tudományos Akadémiához írott levelében Semmelweis maga is kifejezte, hogy hazájában senki sem ellenezte tanítását.

A tanszék 1854. nov. 25-én üült meg. A pályázatokat 1855. febr. 20-ig kellett beadni és júl. 18-án a kinevezés meg is történt. — (Korunkban, amikor az életritmus gyorsult, sajnos gyakran több éves a huzavona. Milyen furcsa!) — A jelölésben máig is érthetetlen, hogy első helyen Karl Braunt és második helyen Semmelweist jelölték a karban.

A magyarul nem tudó Braun első helyen történt jelölésében nyilván szerepet játszott az a tény, hogy a pesti egyetemet császári biztosi utasítás megfosztotta a Monarchia más egyetemein természetes jogoktól. Nem választhatott rektort és nem tarthatott 12 éven át közgyűlést. A pesti egyetem a császári biztos közvetlen rendelkezése és a magyarul nem tudó Anton Virozsil jogász tanár elnöklete alatt állott. Ez olyan befolyást jelentett, amit számításba kell vennünk. Ma már nem tudjuk a kulisszatitkokat kibogozni, de lehetett Braun első helyen jelölésének olyan megfontolás az alapja, hogy úgy sem lehetséges kinevezése. Ugyanis a kari javaslat kikötötte, hogy kinevezés előtt

Braun igazolni tartozik magyar nyelven tudását. Így a jelölés feltételes gesztus lehetett a bécsi hatóság felé. A realitás a második helyen jelölt Semmelweis kinevezése volt. Ez meg is történt. Semmelweis esélyét növelte Schordann különvéleménye is.

Braunnal azonban egy év múlva (1856) ismét keresztezték egymás útját. A bécsi tanszékre pályáztak és azt Braun kapta meg. A Wiener Med. Wschr. ettől kezdve Semmelweis tanaival szemben foglalt állást. A következő évben Zürichbe hívták tanárnak Semmelweist is, Braunt is, de egyikük sem vállalta a tanszéket. Pedig Semmelweis munkája nem volt könnyű Pesten. Hirschler 1857-ben a Wiener Med. Wschr.-ben drasztikus valóságában leírta, hogy a pesti szülészeti klinika 26 ágya milyen szégyenletesen rosszul volt elhelyezve.

A pszichésen kedvező kari helyzet ellenére voltak gátló körülmények, amelyek érthetővé teszik, hogy Semmelweis csak 5 évi hallgatás után jelentkezett tanai védelmére. A klinika kicsinyége és rossz elhelyezése mellett az is kellemetlen volt, hogy tanári kinevezése után Rott Ignác óvást emelt kettős állása ellen. Semmelweis emiatt lemondott a Rókus kórház főorvosi állásáról, amit Rott kapott meg. A kis klinikán azonban többszörös idő kellett megfelelő mennyiségű új bizonyító anyag gyűjtéséhez.

Az is gátolta a tudományos kibontakozást, hogy az Orvosegyesület ülésein ellenőrző rendőrbiztos volt jelen és a jegyzőkönyvet be kellett mutatni. Ilyen körülmények között a környezet nem volt alkalmas új tudományos tan hirdetésére. Megélhetési gondok és kétszeri kartörés — (egyszer a hátsó levette, egyszer uszodában elcsúszott) — szintén akadályozták. A harcban beállott pár éves szünet így utólag érthető. Korábban azonban érthetetlennek mondták. Pl. Bruck szerint (1885):

„Majdnem lélektani rejtélynek látszik, hogy olyan ember, mint Semmelweis, ki a megkezdett küzdelemben tana elfogadását a humanitás követelményének tekinti, s ki ennek védelmében az ügy fontossága által elragadtatva, oly türelmetlenséget és intoleranciát árul el, hogy gyakran még az irodalmi illendőség korlátait is átlépi: éveken át semmit sem tesz tana terjesztése érdekében”.

Vége azonban ismét a nyilvánosság elé állt. 1856-ban tartotta a pesti Orvosegyesületben első előadását. E tudományos előadás és írás azonban nem hozott a megelőzés tanának terjedésében lényeges változást.

Semmelweis joggal tartott attól, hogy az ápoló személyzet, bábák és orvostanhallgatók nem fogják lelkiismeretesen betartani a megelőző új tisztasági rendszabályokat, ha az intézetvezetők nem ragaszkodnak hozzájuk következetesen. Az utasítások pontos kivitelétől, a ruhanemű mosástól, az eszköztisztítás és a kézmosás gondos, vagy gondatlan végzésétől függött az eredmény, ezzel a tan terjedése és az anyák élete. Ennek felismerése magyarázza, hogy nem elégedett meg azzal a lehetőséggel, hogy tana majd terjedni fog az eredmények révén, hanem a vezetőket egy csapásra akarta az eljárás elfogadására bírni. Ezen a fronton szenvedett vereséget. Nem számolt azzal,

hogy a vezetők hiúsága a tudományban a legszilárdabb falanx, amelyben a felfedezés lendülete megakadhat. Amikor 1861—62-ben 3 nyílt levelében a szülészeti tanárait tette felelőssé az orvosok téves nézeteiért: igazat mondott, de e lépés nagyon ártott a tanok terjedésének.

Az Orvosi Hetilap első 8 évfolyamának híreiből és cikkeiből Semmelweis működése, tana és egyénisége is tisztán és torzításmentesen áll előttünk. Egyúttal ez a 8 évfolyam annak is bizonyítéka, hogy itthon melléálltak. Barátja és a lap szerkesztője Markusovszky jól látta, hogy sokan nem értették meg Semmelweis tanának lényegét. 1861-ben szép okfejtéssel állt ki mellette, ugyanakkor kifejtette, hogy a fertőzés anyagának szövettani elemzése és a szervezetbe jutás feltételeinek vizsgálata szükséges a további tudományos bizonyításhoz.

A pesti egyetem orvoskara 1862. május 7-i ülése egyhangúan állástfoglalt, hogy Semmelweisnek a gyermekágyi láz megelőzésére ajánlott eljárását széles körben vezessék be. Az egyetemi tanács jún. 5-i ülésén a javaslatot jóváhagyta és felterjesztette a helytartótanácshoz azzal, hogy az összes törvényhatóságnál rendelje el bevezetését. A helytartótanács 1862. szept. 1-i rendelete ilyen értelemben intézkedett is. Kimondotta, hogy „... ezen öldöklő betegség elleni óvjárásnak okszerű feladata nem lehet egyéb, mint ily fertőző bomlott anyagoknak a gyermekágyas testébe netáni behozatalát gátolni ...” Kimondta a helytartótanácsi rendelkezés, hogy nemcsak a vizsgáló kezét, de műszereket, ágyneműt stb. is „fertőtlenné” kell tenni és ezt az eljárást kórházakban, szülőházakban és magángyakorlatban, orvosoknak és bábáknak is alkalmazni kell.

A hazai elismerés dokumentumaként egy könyvet említek meg. Balogh Kálmán 1865-ben — Semmelweis halála évében — megjelent kórtan könyvében, a gyermekágyi lázat a septicaemia és pyaemia címszó alatt teljesen Semmelweis szellemében írta le. Kifejtette, hogy sebfertőzésből keletkező méhlob és hashártyalob (349. lap) következik be. Semmelweis könyvét idézte.

A pesti kar után csak a szentpétervári orvoskar állt egységben melléje. Tarnovszky tervezetét elfogadták és bevezették bábák számára kötelezőleg a chlormeszes fertőtlenítés és a tisztaság szabályait.

Semmelweis pesti kari szerepe is mutatja megbecsülését. Az orvosképzés reformjával foglalkozó bizottság tagjává választották Lenhossék, Lippay, Stockinger és Wagner társaságában Balassa elnöksége mellett (1861). A klinikai telep létesítésével foglalkozó bizottságnak is tagja volt. Csermákkal és Diescherrel együtt vitte Bécsbe a kar emlékiratát a klinikai telep létesítése érdekében (1859). Balassa és Semmelweis kihallgatáson kérték Albrecht főherceg kormányzótól, hogy az újvilágutcai ódon kolostorépület helyett jobb elhelyezést kapjanak a sebészeti és szülészeti klinikák.

A tanári könyvtár — a mai egyetemi és országos könyvtárunk — vezetője volt (1861—64). Ő szerkesztette az első katalógust (1863) és ő költöztette át a könyvtárt az addigi bérelt helyiségből egyetemi épületbe.

Annak idején a törvényszéki orvosi felülvéleményezés legfelsőbb szerve az orvoskar volt. Semmelweis ebben a 4 tagú szűkebb bizottság tagja volt. 1861–65 közötti időszakból maradt is szakértői véleményezése saját kézírásával.

Tagja volt a kórtan és gyógyszer-tanszékek szétválasztása ügyében kiküldött kari bizottságnak (1860). Átvette 1862-ben a már egyetemi Központi Oltóintézet vezetését és az oltásokban is közvetlenül részt vett.

1857-ben az orvoskar gazdasági felügyelője lett. Ez hálátlan feladat volt. A karban is, a tisztviselők körében is sok nehézsége támadt, mert a szűk keretből sok mindent szeretett volna megvalósítani. A keretek túllépése a felsőbb szervek előtt nem volt népszerű. Semmelweis állandó harcot folytatott a klinikai fehérműért és annak mosatásáért. Ebben még Virozsil, az egyetem aulikus elnöke is mellé állt. Pártolta pl. a lepedők engedélyezését, de azt is megjegyezte, hogy e kérdés teljesítése csak ideiglenes fegyverszünetet fog jelenteni, mert egyéb igényei is vannak a klinika vezetőjének. Tudjuk, hogy Semmelweis a rosszul kimosott fehérműket egyszer a helytartóság tanácsosa elé tette. Így akarta őt kényszeríteni a megfelelőbb fehérmű ellátottság és a jobb mosás engedélyezésére. Tankönyvet írt, amelynek 180 fametszetéből 100 már elkészült és a könyv egy része állítólag a korrektúrájánál tartott. Sajnos a könyvnek Semmelweis halála után nyoma veszett.

Kari szerepe tehát a pesti egyetemen igen nagy volt.

Semmelweis tanai abban az időben ellentétet jelentettek a kialakuló cellularpathológiával szemben és az egész morfológiai, igen jól fejlődő és a vitalista tanokat száműző, tudományos igazságot képviselő tannal szemben. A cellularpathologia a látható és ellenőrizhető adatokkal az új tudomány volt, melyet a kevésbé megfogható, kevésbé bizonyított tan — úgy érezték — oldalbatámadott. Az élő kórokozók tana csak Pasteur után nyert csatát. Így Semmelweis tana 1847-ben még korai, 1858-ban Virchow könyvének megjelenése után az uralkodó irányzattal ütköző jellegű volt. Pasteur 1865-ben, Koch pedig 1873-ban bizonyították, hogy baktériumok betegséget okoznak. Ekkor Semmelweis már halott volt. A bizonyítás azonban kellett, mert az új tanokkal nemcsak orvosok tömege állt szemben, hanem olyan szaktekintélyek, mint Virchow és Billroth is. A bomlasztó anyagot meg kellett magyarázni és ehhez Pasteur és Koch felfedezése kellett.

Mi most ne az ellenzők neveit konzerváljuk egy megemlékezésben, hanem azokét, akik felismerték a gyermekági láz megelőzésére ajánlott eljárás értékét. Maga Semmelweis szeretettel emlékezett meg Michaelisről, Kiehlről és Langeról (Bécs), akik kezdettől fogva helyesen alkalmazták módszerét. Haller már 1848-ban arra figyelmeztetett, hogy Semmelweis felfedezésének nemcsak a szülészetben, de a sebészetben is lesz jelentősége. Tudjuk, hogy a bécsiek közül mellette álltak Hebra (dermatologus), Rokitsansky (kórboncnok), Brücke és Skoda (belgyógyász). Mellette állt Kussmaul (belgyógyász, Heidelberg). Arneth, aki Semmelweissel egy időben volt tanársegéd Bécsben, szintén

mellé állt. Elismerői: Dietl (Krakkó, belgyógyász), Tilanus (Amsterdam, sebész), Pippinsköld (Helsinki), Huggenberger (Szentpétervár), stb. Már messze állt szaktárgya révén, de meg kell említeni a kémikus Liebiget, aki felismerte a tanok jelentőségét és arról elismeréssel nyilatkozott.

Lassan megtértek az ellenzők is. Späth 1863-ban már közeledett Semmelweis tanához és 1864-ben kimondta, hogy nincs többé szülész szakember, aki ne lenne meggyőződve Semmelweis tanításának igazságáról, még ha a nyilvánosság előtt ellene is szól. Ezzel szembeszállt Karl Braun elvével, amellyel különben annak fivére Gustav Braun, a Josephinum szülész, majd a bécsi bábaképző igazgatója is szembeszállt és bevezette Semmelweis megelőző rendszabályait. Virchow 1864-ben kezdett enyhülni Semmelweis tanával szemben, de még 1879-ben, Pasteur győzelme után 14 évvel is azt írta, hogy a fertőzés jelentőségét túlértékelték. Scanzoni 1867-ben elismerte, hogy a gyermekági láz mégis csak fertőzés következménye. Karl Braun csak 1881-ben ismerte el, hogy mosdatlan kéz és szennyes eszközök közvetíthetik a fertőzést.

Közben azonban az úttörő munkára jellemző feledés is ráborult Semmelweisre. Koch az 1878-ban megjelent „Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten” című könyvében a sepsis problémáját nagyon világosan tárgyalta, a gyermekági lázat is említette az olyan betegségek között, amelyek lényege, hogy egy sebzésből általános folyamat alakul ki. Semmelweist azonban nem idézte.

L. d'Ardenne 1882-ben *Les Microbes* címen írt könyvében a septicaemia problémáit, ebben a puerperalis sepsist is tárgyalta és Hippokratéstól elindulva a bakteriologia korszerű bizonyítékaival tárta fel a valóságot. A Pasteurt közvetlenül megelőző időről és Semmelweisről azonban nem emlékezett meg.

És mi megtettünk-e mindent Semmelweis szellemi hagyatékának és emlékének megvédésére? Az utókor csak elismeréssel tüntetheti ki az úttörőt. Ma nem kétséges, hogy Semmelweis tana nemzetközileg ismert és elismert. Még akkor is az, ha a megelőzés terén új krízist éltünk át. Az antibiotikumok felfedezése után sokat enyhítettek a prevenció szabályain. Ez hiba volt és kisiklás a semmelweisi gondolattól.

Nevének itthoni megbecsülésére néhány példa: nevét viseli az utca, amelyben egyetemi tanári működését kezdte és a kórház, ahol főorvos volt és ott évenkénti Orvosi Napok tudományos ülése ad alkalmat a megemlékezésre is. Hamvait szülőházába áthelyezték. A legismertebb orvosi előadóterem, az egykori Orvosegyesület nagy terme a Semmelweis-terem nevet kapta még 1911-ben. Szobra Strobl Alajos alkotása (1906), Budapest egyik legszebb szobra. A Budapesti Orvostudományi Egyetem Semmelweis emlékérméje és díja ma a legnagyobb hazai orvosi kitüntetés, amelyet nagy tudományos munkásság és emlékezőadás alapján ad ki az egyetem. És végül szülőháza az orvostörténelem otthonaként ma kezdi újra életét. Mindez a kései utódok hódolata az orvostudomány nagy úttörőjének emléke előtt.

A RÁK-KEMOTERÁPIAI KUTATÁSOK TOVÁBBFEJLESZTÉSÉNEK PROBLÉMÁI

Id. ISSEKUTZ BÉLA akadémikus

Közlésre érkezett: 1965. X. 23.

A kolchicin és mustárnitrogén cytostatikus hatásának felfedezése, a rosszindulatú daganatok kemoterápiájának kiépítése céljából, páratlan méretű és lendületű kutatásokat indított el, amelyek során két évtized alatt mintegy kétszázezer szintetikus vegyületet és egyéb anyagot vizsgáltak meg, túlnyomólag állatkísérletekben, a transzplántált daganatokra való hatásukra vonatkozólag. Hirschberg (1963) összeállítása szerint 1958. év végéig a kutatásokhoz 420 transzplántált, 21 spontán és 37 karcinogénekkal indukált daganatot használtak és ezeken 625 vegyületnek cytostatikus hatását tudták megállapítani. Azóta a hatékony vegyületek száma bizonyára elérte az ezret is. De ezeknek alig egytizedéről jelentek meg klinikai közlemények és még ennél is jóval kevesebbel történt sokféle daganatra kiterjedő alapos klinikai kipróbálás. Úgy látszik, hogy általában abból a feltevésből indultak ki, hogy azoktól a vegyületektől várható a betegeken jó terápiás hatás, amelyek sokféle állatdaganatra bizonyultak a kísérletekben hatékonyaknak. Ezért a ma klinikailag használatos daganatgátló szereink, a hormonok kivételével, a széles spektrumú cytostatikumok közül válogatódttak ki, amelyek a kísérleti daganatok 75—80%-ának növekedését tudják kifejezetten gátolni. Ezek azonban nem hatnak eléggé szelektíven, vagyis a tumorotrop és organotrop hatékonyságuk között nincs elég nagy távolság. Ezért a szervezet erősen proliferáló normális sejtjeit is a daganatsejtekkel csaknem egyenlő mértékben károsítják.

Skipper (1961) annak okát, hogy a klinikai terápiás eredmények messze elmaradnak az állatkísérletekben tapasztaltaktól, a következőkben keresi: a) Az állatkísérletek egységes tiszta feltételek mellett tetszés szerint ismételtethők meg; a klinikai tapasztalatok gyűjtése csak vegyes beteganyagon, erősen változó feltételek és körülmények között történhetik. b) Az állatkísérletekben hátran lehet a szükséges nagy adagokat adni; a betegeken csak óvatosan lehet az adagokat emelni. c) Az állatkísérletekben többnyire meglegészenek a daganat növekedésének rövid ideig tartó gátlásával, esetleg annak visszafejlesztésével; a betegeken ellenben a már kifejlődött daganat regresszióját kell elérni és a teljes hatás az öt éves túlélés biztosítása lenne. Ezeken kívül valószínűleg nagyon lényeges az, amire először *Druckrey* (1963) muta-

tott rá; nevezetesen, hogy a transzplántálásra általában használt daganatsejtek a tiszta tenyésztésű patkánytörzs sejteihez viszonyítva heterozygotáknak tekintendők, amelyek chromosoma struktúrája, génjei és talán fermentrendszerei is különböznek a gazda szervezet normális sejtjeitől. Ez a különbség teszi lehetővé, Ehrlich szellemében, „a kémiai célzást”; vagyis hosszú kutatások útján olyan vegyületek feltalálását, amelyek éppen úgy el tudják a heterozygota daganatsejteket pusztítani, mint a parazitocid kemoterapeutikumok a trypanosomákat, plasmodiumokat stb. A daganatsejtek ezen heterozygota jellege folytán volt lehetséges olyan alkilezővegyületeket előállítani, mint a cyclophosphamid, endoxan^R és N-oxidmustár, mitomen^R, amelyek Druckrey szerint a közepes halálos adaguknak (DL₅₀) 3,0—4,5 ill. 4,2—5,0 százalékával meg tudják gyógyítani a heterozygota sejtekből álló Yoshida-, Jensen- és Walker-carcinomás patkányokat, de egyáltalán nem, ill. csak mérgező adagban hatnak az olyan ráksejtekre, amelyeket a saját tenyésztésű BD törzsű patkányokon carcinogén anyagokkal idézett elő és ugyanabban a törzsben tovább vitt.

Eddig a kemoterápiás kutatásokhoz túlnyomólag transzplántált, tehát heterozygota sejtekből álló daganatokat használtak; a CCNSC is ilyenekkel végezteti a szkrineléseket. Ezért ilyen módon valósággal kizselektálhatták azokat a vegyületeket, amelyek a heterozygota sejtekre hatnak különösen jól; könnyen megtörténhetett tehát, hogy éppen azok a vegyületek kerültek el a kutatók nagyobb érdeklődését, amelyek annyira szelektív hatásúak, hogy csak egy bizonyos homozygota sejtű daganatra hatékonyak. Ugyanis eddig csak nagyon szórványosan használtak spontán vagy indukált daganatokat; a kétszázezer anyag közül alig van néhány száz vagy ezer ilyeneken kipróbálva. A kutatásoknak ilyen irányú kiterjesztésétől azonban sokat nem remélhetünk. Hiszen ha sikerülne egy bizonyos állati spontán vagy indukált daganatra szelektíven ható vegyületet találni, abból még nem következne, hogy az valamilyen humán daganatra is hatékony lesz és nem lehetne tudni, hogy melyikre hat. Tehát mégis mindenféle emberi daganaton is ki kellene próbálni.

A haemoblastosisok némileg sikeres terápiája bizonyítja, hogy a homozygota sejtek is elpusztíthatók a beteg szervezetben, a vérképző szervek súlyosabb károsodása nélkül; pl. a busulfan és myelobromol^R az idült myeloid leukaemiában látszólag kitűnően hat; a csontvelő és vérkép normálózódhatik, a kóros fehérvérsejtek éppen úgy eltűnhetnek a vérből, mint a trypanosomák a trypanocid anyagok hatására. Azonban míg az utóbbi esetben a gyógyulás végleges lehet, a leukaemiában csak ideiglenes remissziót tudunk elérni, sőt a többször megismételt kezelés után teljes rezisztencia fejlődik ki. Ennek a nagy különbségnek oka az immunológiai folyamatok különbözőségében kereshető: Jancsó (1934, 1935) kísérleteiből ismeretes, hogy a trypanocid anyagok hatásától kórosan degenerált trypanosomákat a RES fagocitálja és ezek, mint antigének olyan immunanyag-termelést indítanak el, amely bizto-

sítja a recidivamentes gyógyulást. Ezt az bizonyítja, hogy a RES kiiktatása után ritkán érhető el a végleges gyógyulás. A leukaemia kezelésekor elpusztuló leukocyták nem, vagy legalábbis nem eléggé antigén jellegűek; ezért nem fejlődhet ki a tartós gyógyulás biztosításához szükséges immunitás. Valószínűleg tehát a leukaemia gyógyításának problémája csak immunológiai úton oldható meg.

A cytostatikumokkal a transzplantált daganatokon és egyéb biológiai objektumokon végzett kísérletek nagyon hasznosak voltak, mert messzeemenően tisztázták a hatás és vegyiszerkezet közötti összefüggéseket, rámutattak a stereoizoméria jelentőségére, pl. a melphalan^R, a mustárpeptidek és a degranol^R származékok esetében; fényt derítettek az annyira bonyolult hatásmechanizmusokra, amelyek gyakran a DNS és RNS rendszerek működés-zavarában állanak; kiderítették a gátlószerekkel szemben kifejlődő rezisztencia okait, amelyek többnyire egyes enzimműködések megváltozásában kereshetők; tanulmányozták a gátlószerek szinergizmustát stb. Azonban jelentős haladást nem hoztak a betegek gyógyítása terén. Ugyanis a ma használatos cytostatikumok a spontán keletkező emberi daganatokra, a hormondependesek kivételével, vagy egyáltalán nem, vagy csak igen gyengén hatnak: a betegeknek 10—25%-ánál észlelhető csak múló jellegű objektív javulás; valószínűleg azért, mert a daganatoknak csak kis része érzékeny annyira a széles spektrumú cytostatikumok iránt, hogy azok a daganatsejtek szaporodását kellően gátolhatják a normális sejtek nagyobb károsítása nélkül.

Már sokan felismerték azt, hogy a kemoterápiai kutatások súlypontját a humán eredetű daganatokra kell áthelyezni. Ezért dolgozott ki *Toolan* (1954, 1957) módszereket emberi daganatsejtek átoltására, kortizonnal vagy röntgenbesugárással érzékennyé tett állatokba; *Gey* és mt. (1952) egy méhnyakrákból tenyésztették ki a HeLa-sejt kultúrát, amely azóta is megtartotta eredeti cytologiai tulajdonságait; majd *Eagle* (1955), *Foley* és *Eagle* (1958) egy emberi epidermoid torokrákból kitenyésztett KB-sejteket használták igen beható tanulmányokra. Az általuk kidolgozott és *Smith* és mt. (1959) által egyszerűsített módszert használtatja a CCNSC szkrinelésre. Ezzel azonban csak akkor lehetne megelégedni, ha jogunk lenne feltételezni, hogy minden fontosabb emberi daganatsejt egyforma érzékenységű, tehát lehetséges olyan „csodaszer” feltalálása, amely minden rákos daganatot meg tud gyógyítani. Az eddigi tapasztalatok azonban az ilyen túlzott reményeknek határozottan ellentmondanak; hiszen még a kísérleti állati daganatok befolyásolhatósága között is igen nagy különbségek vannak.

Teljes sikert csak úgy érhetünk el, hogyha minden egyes daganatfélelésre megkeressük a rá szelektíven ható gátlószert, mint ahogy kb. 13 féle daganatra vonatkozólag máris rendelkezünk szelektíven ható, főleg hormon jellegű gyógyszerekkel, amelyek különösen műtétekkel kombinálva a betegek

mintegy felének teljes gyógyulását biztosíthatják. Ezért még ezen a téren is további előrehaladásra van szükség.

Morfológiailag mintegy 65-féle fontosabb daganatot lehet megkülönböztetni. Természetesen előfordulhat, hogy különböző szöveti szerkezetű daganatokra ugyanaz a gátlószer bizonyul hatékonynak. Viszont azzal is számolni kell, hogy azonos szöveti szerkezetű daganatok sejtjei között olyan biokémiai különbségek lehetnek, amelyek különböző szelektív hatású cytostatikumok iránt teszik azokat érzékenyebbé. Tehát a tervezésnél abból lehet kiindulni, hogy mintegy 50–100-féle különböző érzékenységgű emberi daganatsejt létezik; ezekre kell szelektíven ható vegyületeket keresni. Az első menetben ki lehet indulni abból a feltevésből, hogy a keresett szelektív hatású vegyületek sem hatnak egyetlen daganatsejt-féleségre, hanem valamilyen más biológiai objektumon is van cytostatikus hatásuk. Így elsősorban azzal a kb. ezer vegyülettel kell foglalkozni, amelyek ilyen szempontból már eddig is hatékonyaknak bizonyultak. Ezek szerint az első menet feladatát úgy körvonalazhatjuk, hogy az eddigi kutatások alapján kiválasztott 1000 vegyületnek hatékonyságát kell 50–100-féle emberi daganaton kipróbálni. Ha mindegyiket legalább ötször kívánánk elvégezni, akkor összesen $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ millió vizsgálatra lenne ehhez szükség. Háromféle módra lehetne gondolni:

a) Az inoperabilis betegeken végzett kísérletek, sok gyakorlati és orvostikai nehézségek mellett, kevés reménnyel kecsegtetnének; mert alig valószínű olyan erős és szelektív hatású vegyület feltalálása, amely a súlyosan beteg szervezet csekély támogatóképesége mellett objektíven jól megállapítható javulást tudna előidézni.

b) Lehetne az operálható betegeket a műtét előtti hetekben a vizsgálandó gátlószerrel kezelni, majd annak hatását a daganat műtét utáni szövettani vizsgálatával megállapítani. Ezzel szemben azonban olyan aggályok merülhetnek fel, hogy ilyen előzetes kezeléssel nemcsak késleltetjük a műtétet egy ismeretlen hatású vegyület esetleg céltalan alkalmazásával, hanem éppen olyankor károsíthatjuk a szervezet védekezőképességét, midőn erre a műtéttel kapcsolatos daganatsejt-szóródás leküzdésére a legnagyobb szükség lenne. Ugyanis ma már számos vizsgálat bizonyítja, hogy az erős hatású cytostatikumok az immunológiai reakciókat gátolják (Berenbaum, 1962; Stender és mt. 1963; Bollag, 1963; Halpern, 1965). Ki vállalhatná a felelősséget a műtéti eredmények esetleges rosszabbodásáért?! A műtéteket megelőző kezelés csak akkor lesz indokolt, mikor már lesznek olyan biztosan szelektíven ható gyógyszereink, amelyekkel az inoperabilis daganatokat műtétre alkalmassá tehetjük. Egyelőre azonban ennél sokkal szerényebb célkitűzéssel is meg kell elégednünk, vagyis azzal, hogy a műtét utáni recidivamentes gyógyulást tudjuk biztosítani. Ez az a reális cél, ami nagy kutatóintézetek és klinikák szoros együttműködésével és tervszerű munkájával aránylag rövid idő alatt nagy valószínűséggel a következő módon elérhető:

c) A műtéttel eltávolított daganatból készített sejtszuspenzió kell a gátlószerek nagyobb csoportját kipróbálni és kiválasztani közülük a leg-szelektívebben hatót; majd ezzel kezelni a beteget mindaddig, míg a recidiva veszélye fennáll. Vagyis *célzott recidiva profilaxis* megvalósítását kell elérni! Nem alkalmasak erre, az eddigi tapasztalatok szerint, a jelenleg használt szkrinelési módszerek, pl. a HaLa vagy KB sejteken végzett vizsgálatok, hanem a beteg saját daganatsejtjein kell a gátlószereket kipróbálni és a leg-alkalmasabbat kiválasztani.

Wright és mt. 1953-ban kezdték el azokat a nagy jelentőségű vizsgálatokat, amelyekben a gyógyításra általában használt cytostatikumok hatékonyságát *in vivo*, a betegek klinikai megfigyelésével, összehasonlították *in vitro* a betegekből biopsia céljából kivett daganat szövettényezetének károsodásával. Az öt, majd tíz év alatt szerzett tapasztalatokat 1962-ben, majd 1965-ben (*Walker* és mt.) foglalták össze. Általában az esetek mintegy felében az eredmények jól megegyeztek, a többiekben kétségesek, sőt ellentmondóak voltak. Egyik daganat sem mutatott valamelyik gátlószer iránt kiemelkedő érzékenységet. *Colomb* és mt. (1962) az *in vitro* kísérleteket alkalmasnak találták a betegek intraarteriális perfúzióval való kezeléséhez használandó gyógyszer kiválasztására. *Ambrose* és *Easty* (1963) a kérdés egész irodalmának áttekintése után arra a következtetésre jut, hogy a biopsiás anyagok felhasználása nagyon fontos lehet a betegek kezelésére alkalmas gyógyszerek kiválasztásánál.

Ezzel kapcsolatban azonban szükséges azt megjegyezni, hogy eddig a frissen kitenyésztett human daganatsejteken túlnyomólag csak azokat a cytostatikumokat próbálták ki, amelyek az állatkísérletekben a transzplantált heterozygota daganatsejtekre erősen hatékonyak voltak ugyan, de az emberi daganatsejtekre, a szisztémásan elérhető vérszintnek megfelelő koncentrációban nem vagy csak gyengén hatottak (*Limburg* és *Krahe*, 1964); ezért velük tulajdonképpen célzott terápiát alig lehet folytatni. Nem eléggé szelektív hatásúak, a normális sejteket is gyakran károsítják. Mégis nagyon fontosak az eddigi kutatások, mert kidolgozták azokat a módszereket, amelyekkel mind a friss szövettényezetekben, mind sejtszuspenzióban jól lehet a cytostatikus hatásokat mérni. A jelenlegi módszereket szükséges azonban olyan rutin metodikákká továbbfejleszteni, hogy aránylag könnyen és gyorsan lehessen egy daganatból nyert sejtszuspenzióban egyidejűleg 50–60 vegyület hatékonyságát 3–4 koncentrációban mérni; amint erre jó példát mutat a KB ráksejteken szokásos szkrinelés, amellyel *Leiter* és mt. (1962) szerint egyszerre 50–75 vegyület vizsgálható. Általában olyan sejtszuspenziót szoktak használni, amely ml-ként 50–100 000 sejtet tartalmaz; miután 1 mm³ daganatban 1–2 millió sejt van, néhány száz mm³ daganatból több száz ml sejtszuspenzió készíthető, amit megkönnyíthet a kellően felaprított daganatszövetnek tripszin vagy elasztáz oldatban való 10–30 percig tartó inkubálása; ez úgy látszik a sejteknek nem árt (*Moore* és mt. 1959). Elvileg minden mód-

szer alkalmas lehet a gátló hatás mérésére, amely a sejtek valamilyen biológiai működésével áll összefüggésben: *Smith* és mt. (1959) a sejtek fehérjetartalmának 72 órás inkubálás alatti növekedését mérték; *Di Paolo* (1960, 64) a metilénkéék redukálását, *László* és mt. (1958) a glikolízist, *Craddock* és *Naki* (1962), valamint *Field* (1962) a tríciummal jelzett timidin felvételét *Holland* és *Ebaugh* (1962) a P³² felvételét mérték; *Oehlert* és mt. (1963) radiográfiával állapították meg, hogy mely sejtekben folyik DNS szintézis, *Pályi* és *Gréczy* (1961) pedig a sejtek egyszerű mikroszkópos vizsgálatát is megfelelőnek találta stb.

Az *in vitro* végzett vizsgálatokkal szemben az a kifogás emelhető, hogy ezekből nem lehet biztosan következtetni az *in vivo* történő hatásokra, mivel az élő szervezetben szerepelnek olyan tényezők is, amelyek *in vitro* nem működnek. Pl. *Hirschberg* és mt. (1956) megállapították, hogy egyes chinacridin származékok csak a szövettényészetben gátolják a humán glioblastomát és az egér gliomát, de az élőben nem hatnak, mert valószínűleg nem tudnak az agyba behatolni.* Viszont sok esetben arra is gondolni kell, hogy az *in vitro* hatástalan vegyületnek az élőben erősen hatékony metabolitjai keletkezhetnek. Tipikus és sokat vizsgált példája ennek a cyclophosphamid, amely *in vitro* csak akkor hat, ha előzőleg 10–20 percig friss patkánymáj péppel inkubálják (*Limburg* és *Krahe*, 1964). Ilyen esetekben kívánatos lehet a hatékony metabolitok és származékaik szintetikus úton való előállítására és ezek hatásának közvetlen vizsgálata sejtuszpenzióban.

Az ilyen lehetőségek számításba vétele érdekében is szükséges a nagy kísérleti-sorozatban használni tervezett ezer cytostatikum farmakológiai és toxikológiai tulajdonságainak részletes elemzése, ill. az eddig történt vizsgálatok kiegészítése, hogy már előre meglegyenek mindazok az állatkísérleti adatok, amelyek minden gyógyszer klinikai alkalmazását meg kell hogy előzzék. Így ugyanis azonnal megkezdhető lesz a célzott recidiva profilaxis, mihelyt az *in vitro* végzett hatékonyságmérések erre feljogosítanak.

Nagyon hasznos lenne egy olyan vizsgáló módszer vagy reakció, amely a recidiva-veszély fennállásának elmúlásáról tájékoztatna. Ilyennek hiányában helyesnek látszik *Karrer* (1964) megfigyelését irányadóul venni, aki szerint a hörgőrák-műtétek utáni profilaktikus cyclophosphamid kezelés csak akkor bizonyult szignifikánsan eredményesnek, ha három évig tartott.

Szükségesnek látszhat a klinikailag még nem használt cytostatikumok mellett, főleg az összehasonlítás kedvéért, a terápiában jelenleg alkalmazni szokott, széles spektrumú gátlószerek hatékonyságát *in vitro* kipróbálni; pl. a cyclophosphamidot, mitoment^R, trenimont^R, mitomycint, az actinomycint stb. Ez azt a célt is szolgálhatná, hogy amennyiben az új vegyületek közül egyik

* A célzott recidiva profilaxis esetében a műtét után a szervezetben szétszóródva visszamaradt, a nyirok résekben stb. elbújt daganatsejtek elpusztításáról van csak szó; ennek feltételei eléggé megközelíthetik az *in vitro* kísérletekét.

sem bizonyulna eléggé szelektív hatásúnak, úgy ki lehetne választani a régibb vegyületek közül a legjobbnak ígérkezőt és azzal végezni a profilaktikus kezelést. Azok a betegek, akiknek daganatára egyik vegyület sem volt eléggé hatékony, kontrollul szolgálhatnának és az eddig szokásos kezelésben, pl. sugárterápia részesülnének.

Ha az előtanulmányok során sikerült jól használható olyan rutin módszereket kidolgozni, amelyek részben automatizálhatók is, akkor egy 4–5-tagú kutatócsoport valószínűleg hetenként két daganatból készített sejtszuszpenzió tudná egy 50–60 vegyületből álló csoport hatékonyságát meghatározni. Több nagy kutatóintézetben dolgozó száz kutatócsoport tervszerűen összehangolt munkájával évente tehát mintegy tízezer daganaton lehetne a húsz csoportra osztott ezer vegyületet kipróbálni.

Egyszerű matematikai megfontolás alapján a szelektív hatású vegyületek felfedezésének valószínűsége a következő képlettel számítható ki:

$$H = \frac{N}{T \cdot C} = \frac{10.000}{100 \cdot 20} = 5$$

E képletben H a szelektív hatás valószínűségét, N a megvizsgált daganatok számát (10 000), T a különböző érzékenyséű daganat-típusok számát, C pedig a vegyületcsoportok számát (20) jelenti. Ezek szerint, ha a vizsgált 1000 vegyület közül csak egynek van szelektív hatása és ez a 100 féle különböző érzékenyséű daganat közül csak egyen érvényesül: akkor valószínűleg 5 esetben lehet ezt a biztosan szelektív hatást megállapítani; ha pedig csak 50 féle daganat van, akkor a telitalálatok száma valószínűleg 10 lesz. Ez egyelőre elégnek is látszik a szelektív hatású vegyületek kiválogatására.

Túlságos optimizmus lenne azt remélni, hogy már az első menet, az első 1000 vegyület vizsgálata teljes sikert hozhat. Meg kell elégedni azzal, ha bebizonyosodik, hogy ez az út viszonylag könnyen járható és megbízható eredményeket ad. Bár bizonyára sokszor kétséges marad a vegyület szelektivitása. A biztos és kétséges hatású vegyületekkel szerzett tapasztalatokra támaszkodva lehet kiválogatni, ill. szintetizálni a második ezer vegyületet, felhasználva a gyógyszerkutatás és kemoterápia más területéről származó tapasztalatokat is. Így a hatás és vegyi szerkezet közötti összefüggések, a sztereokémiai konfigurációk tanulmányozása, a vegyületek haptofor csoportjainak megváltoztatása a kutatások kimeríthetetlen lehetőségeit nyújtja! A második menet tapasztalatai fogják a harmadik 1000 vegyület kiválogatását és így tovább mindaddig, amíg legalább 10–15 000 vegyület hatékonysága 100–150 000 daganaton nem lesz kipróbálva.

Az óriási anyag tárolása és kiértékelése természetesen csak modern elektronikus gépek segítségével történhet. Kívánatos a műtételt eltávolított daganatok histológiai feldolgozása is; ez egységes nomenklatúra használata esetén ugyanis megkönnyítené a kapott eredmények gyakorlati felhasználását,

ha a szöveti szerkezetből lehetne arra a vegyületsoporra következtetni, amely iránt a kérdéses daganat különösen érzékeny. Arra is számítani lehet, hogy minél több kutató előtt válik kétségtelenné, hogy a rák-kemoterápia eddigi módszerei a gyakorlati humán-terápia szempontjából azért nem járhattak sikerrel, és azért jutottak zsákutcába a két évtizede páratlan erőfeszítéssel folyó kutatások, mert a heterozygota sejtekből álló kísérleti állatdaganatok alapvetően különböznek az emberi daganatoktól: annál inkább válik mindenki meggyőződésévé az, hogy a kutatások súlypontját a friss emberi daganatokon végezhető vizsgálatokra kell helyezni. Ha pedig a célzott recidiva profilaxis kiépítésére, a vázolt módon végzett kutatások 3—4 év alatt már biztató eredményeket mutatnak, úgy számítani lehet arra, hogy egyre több intézet fog bekapcsolódni a közös kutatómunkába; egyre általánosabbá válik az, hogy az időközben előállított új vegyületek és antibiotikumok hatékonyságát az állatkísérletek mellett, amelyek csak az általános cytostatikus hatásról tájékoztatnak, biopsiával nyert friss emberi daganatsejteken is szisztematikusan kipróbálják, elsősorban éppen a célzott recidiva profilaxis érdekében.

Így reális számítással remélhető, hogy belátható időn belül ezzel a nagy nemzetközi összefogással végzett hatalmas, minden eddigit felülmúló kutatómunkával — a véletlen szerencsétől függetlenül is — sikerülni fog a kitűzött célt elérni. Vagyis megtalálni azt az 50—100 vegyületet, amelynek szelektív hatása biztosítja a célzott recidiva profilaxis olyan megvalósítását, hogy az operált betegek túlnyomó többsége, talán 90—95%-a, véglegesen meggyógyuljon, vagyis öt év múlva is tünetmentesen éljen. Világos, hogy ezzel a rákgyógyítás feladata lényegileg megoldhatóvá válik, mert jó szervezéssel és korai diagnózissal elérhető, hogy csaknem minden beteg idejében kerüljön műtétre. Maguk a betegek is sürgetni fogják a műtétet, ha abban biztosak lehetnek, hogy ezzel a ráktól végleg megszabadulnak.

A célzott recidiva profilaxisnak világszerte való elterjedése még sok, főleg szervezési probléma megoldását teszi szükségessé; egyúttal azonban a kutatások olyan kiszélesítésével is jár, amely a további haladást is biztosítja; sőt az inoperabilis betegek gyógyítását is megvalósíthatja.

Ezekkel a szép reménységekkel szemben ma még a rideg valóság az, hogy a sok csalódás és balsiker után még az is vitatható, hogy érdemes-e a rák-kemoterápiái kutatásokat tovább folytatni, sőt jóformán a leírt módon újra kezdeni; egyáltalán lehetséges-e az emberi daganatsejtekre szelektíven ható vegyületeket találni? Úgy vélem azonban, erre csak sok ezer vegyület sikertelen kipróbálása után szabadna nemmel válaszolni. De az már ma is bizonyos, hogy az orvosi tudomány nem mondhat le, a sok csalódás után sem, a küzdelem újrakezdéséről, mert nem nézheti tétlenül a rák pusztításait, hanem fokozott és egyesített erővel kell a kutatásokat minden lehetséges irányban folytatni a végcél eléréséig. *És bízni kell ebben!*

ÖSSZEFOGLALÁS

Miután a kísérleti állatdaganatokon végzett két évtized óta tartó kutatások sok csalódást okoztak, mert az állatkísérletekben igen hatékonynak mutatózó cytostatikumok a betegeken nem vagy csak olyan nagy adagokban hatottak, amelyek már a normális proliferáló szöveteket is károsítják, szükségessé vált a kísérletek súlypontját egyre fokozódó mértékben az emberi daganatokon végzett kutatásokra áthelyezni. Az utóbbiakon azonban nemcsak az eddig a terápiában használt ún. széles spektrumú gátlószereket kell vizsgálni, hanem elsősorban foglalkozni kell azzal a kb. 1000 vegyülettel, amelyeket klinikailag egyáltalán nem, vagy csak hiányosan próbáltak ki, mivel az állatkísérletekben általában használt heterozygota sejtekből álló transzplantált daganatokra gyengén hatottak. Lehetséges ugyanis, hogy ezek között vannak azok a szelektív hatású vegyületek, melyek csak egy-egy humán daganatra hatékonyak.

A *célzott recidiva profilaxis* kiépítése útján lehet a kítűzött programot megvalósítani, ha a műtéttel eltávolított daganatból készített sejtszuspenzióval egyszerre 50–60 vegyület hatékony koncentrációját meghatározzuk, és a leghatékonyabbal kezeljük a beteget a recidiva megelőzésére. Miután 50–100-féle különböző érzékenységu emberi daganattal lehet számolni, ha a kiválasztott 1000 vegyületet, 20 csoportra osztva, 10 000 daganaton megvizsgáljuk, akkor valószínűleg a szelektív hatású vegyület 5–10-szer lesz az iránta érzékeny daganaton ki-próbálva.

Ezen az úton, nagy kutatóintézetek *nemzetközi együttműködésével*, lehetséges néhány év alatt 10–15 000 vegyületet is megvizsgálni, amelyeket alapos megfontolással a szerzett tapasztalatok figyelembevételével, szintetizálnak. Így lehet a kemoterápiai kutatásokat a szerencsés véletlenektől függetleníteni és feltalálni azt az 50–100 vegyületet, amelyek az operált betegeket végleges gyógyulását biztosíthatják.

IRODALOM

- Ambrose, E. J. and Eatsy, D. M.: Cancer Progress, London, p. 190. (1963)
 Berenbaum, M. C.: Biochem. Pharmacol. **11**, 29 (1962)
 Bollag, M.: Experientia **19**, 304 (1963)
 Craddock, C. G. and Nakai, G. S.: J. Clin. Invest. **41**, 360 (1962)
 DiPaolo, J. A.: Cancer **17**, 391 (1964)
 Druckrey, H., Steinhoff, D., Nakayama, M., Preussmann, R., Anger, K.: Deutsch. med. Wschr. **88**, 651 (1963)
 Eagle, H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **89**, 362 (1955)
 Eagle, H. and Foley, G. E.: Cancer Res. **18**, 1958 (1958)
 Gey, G. O., Coffman, W. D. and Kubicek, M. T.: Cancer Res. **12**, 264 (1952)
 Golomb, F. M., Cobb, J. P., Walker, D. G. and Wright, J. C.: Surgery **51**, 639 (1962)
 Halpern, B. L., Glynn, J. P. and McCoy, J. L.: Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. **6**, 26 (1965)
 Hirschberg, E.: Cancer Res. Suppl. **23**, 521 (1963)
 Hirschberg, E., Gellhorn, A., Reiner, L., Eising, R. F. and Muray, M. R.: Proc. Amer. Ass. Cancer Res. **2**, 117 (1956)
 Jancsó N.: Ann. Trop. Med. **28**, 419; **29**, 95 (1934, 1935)
 Karrer, K.: Arzneimittelforsch. **14**, 859, 1059 (1964)
 Limburg, H. und Krahe, M.: Deutsch. med. Wschr. **89**, 1938 (1964)
 Pályi, I. and Gréczy, É.: Neoplasma **8**, 195 (1961)
 Skipper, H. E.: Cancer Res. **21**, 1100 (1961)
 Smih, C. G., Lummis, W. L. and Grady, J. E.: Cancer Res. **19**, 843 (1959)
 Stender, H. St., Strauch, D., Winter, H. und Textor, W.: Arzneimittelforsch. **13**, 1131 (1963)
 Walker, D. G., Lyons, M. M., Tyler, B. J., Merriday, B. O. and Wright, J. C.: Proc. Amer. Ass. Cancer Res. **6**, 67 (1965)
 Wright, J. C., Cobb, J. P., Gumpert, St. L., Safadi, D., Walker, D. G., Golomb, F. M.: Cancer **15**, 284 (1962)
 Wright, J. C., Plummer, J. I., Coidan, R. S., Wright, L. T.: Harlem Hosp. Bull. **6**, 58 (1953)

A CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI CUKORBAJ KLINIKAI FORMÁIRÓL

GEGESI KISS PÁL akadémikus

Közlésre érkezett: 1965. VII. 19.

A diabetes mellitus *előfordulási gyakorisága* az összlakosságnak mintegy 2—3 ezrelékére tehető, és az összes cukorbetegnek mintegy 5—6%-a csecsemő- és gyermekkorra esik. Míg a második világháború után felnőttkorúak között a diabetesesek száma emelkedett, ez az emelkedés gyermekek között nem észlelhető. Gyermekkorban a *fiúk és a leányok* közel azonos arányban szerepelnek a cukorbetegek között.

A kutatás mai állása szerint, úgy látszik, hogy a diabetes létrejötté szempontjából fontos szerepe van az *örökléses tényezőknek*. A bonyolult öröklődéses menet mellett nem tagadható azonban az sem, hogy a *diabetes előfordulásának gyakorisága és az életmód milyensége* között komoly összefüggés van. Kimutatható, hogy cukorbeteg gyermekek szülei, illetve nagyszülei között nemcsak a cukorbetegség gyakoriak, hanem gyakoriak az obesitásban és általában endokrinbetegségekben szenvedők is. A diabetes manifesztálódásához eszerint örökléses, másrészt provokáló tényezők szükségesek. Azt jelenti ez, hogy a diabetes megjelenésében az örökléses tényezők talaján az aktuális külvilági behatásoknak, körülményeknek is nagyon fontos szerepe van.

Szemben a felnőttek adataival, gyermekkorban a diabeteses gyermek *testsúlya* nem elhízást mutat, hanem ellenkezőleg, a gyermekek a diabetest megelőző életszakban inkább soványak, helyesebben kifejezve, testsúlyuk az életkoruk átlaga alatt van. Ki kell emelni azt is, hogy a diabetes felléptét közvetlenül megelőző életszakban a gyermekek rendszerint a „nyúlási szak”-ban vannak, *testhosszuk* kifejezetten növekszik. Vagyis gyermekkorban a diabetes tüneteinek megjelenésekor az esetek többségében a testhosszhoz viszonyítottan a testsúly kifejezetten elmaradott, és emiatt keltenek e gyermekek az átlagnál nyúlánkabb benyomást. A gyermekkori diabetes tehát általában az ún. „nyúlási” életszakban kerül felismerésre.

A *külső tényezők* kiváltó hatása fontosságára mutat rá az, hogy gyakran valamelyik *lázjal járó fertőző betegség* kapcsán közvetlenül válnak manifesztté a diabetes tünete. Véleményünk szerint a lázas állapot hozzájárul és sietteti a diabetes tüneteinek kibontakozását, de oki összefüggés a diabetes mellitus eredete és az azt megelőző konkrét lázas akut betegség között nincsen.

A gyermekkori cukorbeteg kórereditére vonatkozóan véleményünket abban foglaljuk össze, hogy a gyermekkori cukorbeteg elsődleges pancreatogen betegség. Így a gyermekkori „tiszta” diabetes mellitus kóreredete és az extrainzuláris szervi betegségek között elsődleges kapcsolatot nem tartjuk elfogadhatónak.

A gyermekkori cukorbeteg az újszülöttkortól a pubertásig bármilyen élet-szakban felléphet, azonban egy évnél fiatalabb életkorú csecsemőknél ritka, félévénél fiatalabbnál rendkívül ritka. Ezzel szemben kisgyermekkorban a 4. életév folyamán, idősebb gyermekkorban pedig a p r e p u b e r t á s élet-szakában kifejezetten gyakoribb az előfordulás.

A gyermekkori cukorbeteg kórismézése megtörténhet már a p r e d i a b e t e s e s állapotban is, általában a mindennapi gyakorlatban azonban már csak a kibontakozott diabetes állapotban történik meg.

A gyermekkori prediabetikus állapotban a kórismét akkor sikerül fel-állítani, ha minden olyan családban, ahol a szülők, vagy nagyszülők között diabeteses, vagy kórosan elhízott, vagy valamilyen endokrinbetegségben szenvedő egyén van, a család gyermekeit rendszeresen megfelelő ellenőrző vizsgálatnak vetjük sorozatosan alá. E vizsgálatokban helyet kell kapjanak a kettős cukorterheléses vizsgálatok. Ezek mellett gyanú esetén értékesek lehetnek a kombinált terheléses vizsgálatok is.

A már kialakult diabeteses állapot klinikai képe bizonyos fokig eltér a felnőttekétől. Megfigyeléseink alapján úgy véljük, hogy a klinikus számára a betegágyánál való tájékozódás megkönnyítésére a diabeteses gyermekeket a korábbiaktól eltérően bizonyos csoportokra kell osztani. Azt javasoltuk, hogy mind az észlelhető tünetek, mind az aktuális patológiai helyzet könnyebb elbírálása céljából, mind a tennivalók megszabásának biztosabbá tételére különböztessünk meg: 1. kezdeti, korai „l a b i l i s” szakban levő és formájú, és 2. késői, rögzült „s t a b i l i s” szakban levő és formájú gyermekkori diabeteset.

Bár egy-egy adott esetben néha nehéz megállapítani, hogy a két forma közül melyikről is van szó, továbbá egyugyanazon eset később átkerül a „stabilis” csoportba, mégis a két csoportot klinikai szempontból el kell választanunk egymástól.

A korai szakot, a „labilis” formát az jellemzi, hogy a beteg szénhidrát-toleranciája rendkívül változó: hiper-, hipo- és normoglikémiás állapotok váltogathatják egymást. Emiatt a már beállítottnak látszó betegnél is gyakran kell az inzulinadagot változtatni, mert a képet gyakran zavarja a hipoglikémiás klinikai állapot. Ebbe az első, „labilis” szakba tartozó újkeletű diabetes esetekben, ugyanígy az inzulin alkalmazásának bevezetését követően gyakran észleljük a tolerancia átmeneti feltűnő javulását. Ez az átmeneti javulás olyan mérvű lehet, hogy még az inzulin adása is feleslegesnek látszik, sőt esetleg szükséges is lehet az inzulin elhagyása.

A látszólagos javulás, vagy esetleg tévesen gyógyulásnak vélt szakban azonban bárminő ok által kiváltott állapotromlás az inzulinkezelés újabb

bevezetését, illetve az inzulinadag ismételt emelését teheti szükségessé. Ezt azután újabb toleranciajavulás követi, ami a kellő óvatosság elmulasztása esetén az újból fellépő hipoglikémiás állapotok miatt az inzulinadag ismételt csökkentését vonja maga után, majd az állapot megint romlik. *A progresszió észlelésünk szerint az esetek többségében általában gyors. A labilis, bizonytalan tolerancia-állapot egyéni hajlam szerint hosszabb vagy rövidebb ideig tarthat; vannak olyan betegek is, akiknek cukorbaja a gyermekkorban mindvégig megtartja a korai szakra jellemző „labilis” jellegzetességét.*

*A már régebben fennálló diabetesben a késői, „stabilis” szakban és formában a helyzet viszonylag rögzültnek, „stabil”-nak látszik. A cukorbeteg gyermekek egy részében ui. az endokrinegyensúly ingadozásának és így az anyagcsereének szertelensége egybizonyos idő után megszűnik, és a beteg egybizonyos éttrenden és inzulinmennyiségen hosszú ideig egyensúlyban tartható. Ha ebben a „stabilis” állapotban változás következik be, ezt már nem az a hirtelenség jellemzi még a pubertásban sem, mint amelyet a kezdeti időszakban láttunk. Ezért különítjük el és nevezünk a diabetesnek ezt a szakát és formáját gyermekkorban — a kezdeti, *ingadozó, „labilis”* szakkal szemben — a diabetes *rögzült, „stabilis”* időszakának és formájának. A „*rögzült diabetes*” időszakán és formáján azonban nem szabad — a fent mondottak értelmében — valami merev kórképet érteni, mert még ebben a rögzült időszakban is fordulnak elő gyermekkorban külső okkal látszólag nem magyarázható, indokolatlannak tűnő állapotváltozások: endokrin-hatás-egyensúly-labilitás, cukoranyagcsere-labilitások. Ezek tulajdonképpen minden gyermekkori diabetesre jellemzőek.*

Ahhoz, hogy a „rögzült”, „stabilis” szakaszt klinikailag megértsük, helyes, ha a kérdés kórtani vonatkozásainak sajátosságait megvilágítjuk. Bármilyen is a diabetes mellitus kiváltója, az esetek többségében a pancreas atrófiáját *r é s z l e g e s* hiperfunkció előzi meg. E *r é s z l e g e s* hiperfunkció kezdetén a szigetapparat — ha nem éri különös megterhelés — képes a cukoranyagcsere szabályozására. Erősebb megterheléskor azonban — legyen az láz, trauma vagy lelki megrázkódtatás — a cukorbeteg már ekkor manifesztált válhat. A kezdeti szakban — amikor az inzulinkezeléssel kiméljük a hiperfunkciós részeket — meglepő javulás, esetleg normo- vagy hipoglikémiás állapot is bekövetkezik, és ez *egy ideig* fennmaradhat a bevitt inzulin hatásának megszűnését követően is. Ezt az átmeneti javulást természetesen újabb rosszabbodás követi. Amint már kiemeltük, megfigyeléseink szerint e szakra éppen a gyors progresszió a jellemző.

Gyermekkorban a „késői”, „stabilis” formájú diabetes jól elkülöníthető, és el is különítendő a korai, „labilis” diabetes-formától. *A késői, „fixált”, „stabilis” gyermekkori diabetes klinikai képe* már egyhangúbb, mint a kezdeti, „labilis” szak klinikuma. E szakból már nincs visszatérés a normális állapotba, még átmeneti időre sem. Bár a gyermekkori diabetes minden szakát a cukoranyagcsere nagyfokú bizonytalansága jellemzi, mégis a diabetes e rögzült

szakaszát a gyermekkorban jól el lehet különíteni az ún. „labilis” szaktól. E rögzült szakban: 1. a gyermekek *éhom*i vércukorértékei még közönséges inzulinkezeléskor is szabályszerűen a normálisnál magasabb szinten vannak. Ha normális vagy hipoglikémiás értékek fordulnak elő, ez *paradoxiára* utaló jel s arra vall, hogy a diabetesen kívül valami más anyagcserezavar is fennáll. Ez gyermekkorban nem ritka. Ezzel szemben a labilis szakban — mint arra rámutattunk — az éhom*i* értékek között a normoglikémiás értékek nem ritkák, sőt elvétve hipoglikémiás értékek is előfordulnak.

2. Míg a kezdeti, „labilis” szakban *éhezésre* gyakran esik a vércukorszint (esetleg jóval a normális érték alá süllyed), addig a rögzült, „stabilis” szakban éhezéskor is kifejezett glikozuria mellett alig változik, néha emelkedik, ritkábban esik, de a normális értéket ekkor sem közelíti meg.

Ezen első két pontban felsoroltak kapcsolatban vannak azzal a körülménnyel, hogy a korai szakban a pancreasnak még működő β -sejtjei hiperpláziásak, és ezzel összefüggően a korai „labilis” szakban *éhom*i állapotban viszonylag magas a vér inzulinaktivitása. Ezzel szemben, „stabil” szakban már a vérből spontán inzulinszerű hatás nem mutatható ki.

3. Bár gyermekkorban acidózisra mindkét szakban igen erős a hajlam, a korai, „labilis” szakban mégis sokkal váratlanabban, hirtelen bontakozik ki az *a c i d ó z i s*, a kóma súlyos formája, mint a rögzült, „stabilis” szakban. A „labilis” szakban ugyanis a még működő pancreas átmeneti kimerülése folytán, vagy annak következtében, hogy a pancreas által termelt inzulin hatása nem érvényesül — bárminő állapotváltozásban — sokkal gyorsabban és jelentősebben emelkedhet az inzulinszükséglet, mint a „stabilis” szakban, a fixáltan „totál” diabetesállapotban.

4. Nem fogadjuk el azt az álláspontot, hogy a gyermekkori diabeteses állapot a *hypophysis* elülső lebenyének teljes kimerüléséhez vezet, legalábbis ennek előfordulását rendkívül ritkának tartjuk. Elfogadjuk viszont azt, hogy a gyermekkori diabetes mellitus a *hypophysis* elülső lebenyének működésére befolyással van. Ezzel összefügg, hogy a késői, rögzült, „stabilis” szakban — különösképp akkor, ha a betegség már a 10. életév előtt manifesztálódott — már gyakran látjuk, talán a nem megfelelő kezelés következtében a diabeteses anyagcserezavarnak a *hypophysis* csökkent működésével is kapcsolatos következményeit: mérsékelt visszamaradást a növekedésben, a szexuális fejlődés lassúbb menetét, és főképp leánygyermekekben a testméretek diszproporcionáltságát: hosszhoz viszonyított mérsékelt elhízást. Ezeken kívül előfordul májmegnagyobbodás, jellemváltozások stb. Bár a *hypophysis* hipofunkció nem szükségszerűen következik be, mégis kétségtelen, hogy nehezen kezelhető vagy elhanyagolt diabetes esetében a klinikai és laboratóriumi leletek erre utalnak.

5. Végül a késői, „stabilis” szakban — bár gyermekkorban ritkán — késői érrendszeri szövődmények és ezek szervi (vese, szem, idegrendszer) manifesztációi is előfordulhatnak.

A diabetes e két szakát, a két formát — amint az előzőkben is kiemeltük — még gyermekkorban sem lehet mindig egyszerűen az időfaktor alapján egymástól élesen elkülöníteni, különösen azért, mert egyes esetekben a korai, „labilis” formájú diabetes éveig is fennállhat. Mindenesetre tudnunk kell, hogy a gyermekkori diabetes jellegzetességeit elsősorban a „labilis”, korai diabetes-formában ismerhetjük fel, s a késői, rögzült, „stabilis” szak és forma már nagyban emlékeztet a felnőttkori diabetes mellitusra.

E gyermekkori két „tisztá” diabetes állapoton kívül ismerni kell a diabetes ún. kevert formáit és a különös diabetes állapotokat, a „Mauriac-syndroma” szerű klinikai képeket.

Gyermekkori „tisztá” diabetes esetében feltételezzük, hogy csupán az inzulin rendszer beteg. Azokban az esetekben, amelyekben fel kell tennünk, hogy a pancreas elégtelen hatásán kívül a cukoranyagcsere zavara eredetét más mirigy elégtelen hatására is vissza kell vezetnünk, a diabetes kevert formájáról beszélünk. Gyermekkorban különös jelentősége van e szempontból a cukorbeteg glikogenózissal és steatózissal kombinált formájának. Mindkét betegség formában a májmegnagyobbodás a jellegzetes.

Mauriac 1930-ban egy tünetcsoportot választott külön a gyermekkori „tisztá” diabetestől. E tünetcsoportra jellemző: 1. hepatomegalia, amelyet egyes esetekben vénás kollaterális keringés kísér, splenomegalia, májelégtelenség vagy portális hipertenzió tünetei nélkül, 2. a növekedésben és nemi fejlődésben jelentős visszamaradás, ami ellentétben van az általános normális szellemi állapottal, 3. szöveti infiltráció, ami az arcnak teliholdszerű megjelenést ad. E tünetek csaknem azonosak a glikogenózis tüneteivel. De míg a glikogenózis esetében a betegek acetonúriával egybekötött hipoglikémiára hajlanak, e betegek cukorbetegsége. Diabetesükre Mauriac szerint az jellemző, hogy szénhidrát egyensúlyuk rendkívül labilis, és az inzulinnal szemben rendkívül érzékenyek. Így párhuzamosan inzulinszenzibilitást és „rezisztenciát” mutatnak.

A Mauriac-syndroma összes tünetei nem mindig ismerhetők fel teljes számban azokban a betegekben, akiknél a külső megjelenés és a betegség tünetei alapján egyébként a kórképet feltételezhetjük. Vannak olyan szerzők is, akik a syndroma csupán egy-egy tüneteinek észlelésekor kórismézik e kórképet, vagy annak frustran alakját.

Tapasztalataink szerint mérsékelt májmegnagyobbodás a nem „kiválóan kezelt” cukorbeteg gyermekeknél az esetek többségében megállapítható. Tekintettel arra, hogy a növekedésben való visszamaradás Wagner és munkatársai szerint nem ritka az ilyen betegekben, azt kell mondanunk, hogy a Mauriac által leírt kórkép és a gyermekkori diabetes megszokott tünetei egymásba szinte észrevétel nélkül mennek át, és semmiképpen sem lehet egymástól teljesen elválasztott kórképekről beszélni.

Azt a felfogást, hogy a Mauriac-syndroma lényegében a „rosszul kezelt”

cukorbetegség következményének tekinthető, nagyon támogatja az az észlelés, hogy a *Mauriac-syndroma a diabetes mellitus helyes kezelésével megszüntethető, illetve a beteg állapota lényegesen javítható*. Vannak esetek, amelyekben a hypophysis csökkent működésére utaló tünetek maradandóak és a kórbonctani vizsgálat is hypophysis-bántalmazottság mellett bizonyít. Ezt észleltük mi is egy esetben, amelyben glikogenezis és diabetes mellitus együttesen fordult elő.

Határozottan hangsúlyoznunk kell, hogy észleléseink szerint *is vannak gyermekkorban olyan cukorbetegségek, akik a legmegfelelőbb körülmények között is igen nehezen kezelhetők, akikben alig érhető el, hogy a vércukorszint ne ingadozzék szertelen értékek között, és időnként ne legyenek ketózisban*. E betegeknek még relatív jó kezelés esetén is észlelhetők a cukorbetegség hiányos kezelésének tünetei: májmegnagyobbodás, növekedési visszamaradottság, és nagyobb leánygyermekkorban a hypophysis működészavarával magyarázható hypophysisra jellemző elhízás. Ilyen esetekben a ketózisra való erős hajlam és a ketózisos és hipoglikémiás állapotban az eosinophil sejtszáma növekedése is a hypophysis működészavara mellett bizonyít. A korai formában inkább a hiper-, a késői formában inkább a hipofunkció van előtérben. *Minél rendellenesebb a diabetes lefolyása, annál inkább várható a hypophysis túlműködése*. Ez érthető, hiszen ez a szerv ellensúlyozza a cukorbetegség zavarát hipo- és hiperglikémiás állapotban egyaránt. Nem meglepő tehát, hogy a nehezen kezelhető diabeteses gyermekekben, akiknek anyagcsere-állapota oly gyakran változik, megállapíthatók a hypophysis mellékvesekéreg-rendszer túlműködésére utaló tünetek is. Ki kell emelni, hogy ugyanezekben a gyermekekben a cukorbetegség késői érrendszeri szövődései is gyakoribbak, mint a jól kezelhető cukorbeteg gyermekekben.

Mindezek figyelembevételével a Mauriac-syndroma kérdésében határozott állást foglalni nehéz, és tapasztalataink szerint *a kórisme pontos megállapítása csupán a betegség fennállásának 8–10. éve után lehetséges*, amikor már a beteg a 15., 16. életévét betöltötte. Mivel a Mauriac-syndroma oly tünetcsoport, amelynek *egy-egy tünete* a diabetes megszokott lefolyása mellett is előfordul, továbbá mivel a gyermekkorban a diabetes lefolyása még azonos gondozási, kezelési feltételek mellett is igen eltérő lehet, csupán *az összes tünetek jelenléte esetén szabad a kórképet diagnosztizálni*. Mai megítélésünk szerint gyermekkorban a valódi Mauriac-syndroma előfordulása igen ritka. Mivel a Mauriac-syndromát olyan kórképnek tartjuk, amelynek kórismézése mindaddig, ameddig hipogenitalizmus biztonsággal nem állapítható meg (a 15., 16. életév előtt), alig lehetséges, ezen életkorhatár alatt helyesebb *Mauriac-syndromaszerű* kórképről beszélni. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy olyan egyensúlyzavarok, amelyek a legtöbb diabeteses gyermeknél alig bírnak jelentőséggel, a Mauriac-syndromaszerű állapotokban igen súlyos anyagcsere-felborulásokhoz vezethetnek, emiatt az igen labilis anyagcsere miatt az ilyen betegek különlegesen „*kitűnő kezelést*” igényelnek.

A diabetes mellitus gyermekkori klinikai formái: *a korai, „labilis” forma, a késői, már rögzült, „stabilis” forma és a Mauriac-syndromaszerű forma* leírása után szükségesnek tartjuk arra rámutatni, hogy mindezekben a formákban a diabeteses anyagcsere *aktuális állapota* lehet *kompenzált és inkompenzált*.

Kompenzált diabetes mellitusos anyagcsere-állapoton azt értjük, hogy a pancreas-inzulin-insufficiencia ellenére mesterségesen bevitt megfelelő inzulin-adag, megfelelő étrend mellett a beteg egybizonyos életformát élve *eufóriás és eutrófiás*, anyagcsereje egyensúlyban van. Ez az anyagcsere a diabetes ellenére a fejlődő, fiatal szervezet biológiai és fiziológiai életszerűségének megfelelően zajlik. A szervezet egésze és szöveteinek élete fennmaradásához, továbbfejlődéséhez szükséges energia a sejtekben fiziológiásnak mondható formában és mennyiségben, és fiziológiás módon rendelkezésre áll. Ezen energia közvetlen forrása a glukóz, a szövetekbe és sejtekbe ugyancsak fiziológiásnak nevezhető módon be tud lépni. A sejtek a felszabadult energiát a fiatal fejlődő szervezet biológiai és fiziológiai történéseiben fel tudják használni, és az anyagcserejük „salakanyagtermékének” „méregtelenítése” és a szervezetből való eltávolítása és kiürítése ugyancsak fiziológiásnak nevezhető módon megtörténik. Jól tudjuk azonban, hogy *ez a kompenzált állapot csak klinikai szempontból értelmezhető teljesen kompenzálnak*. Az esetek jó részében ui. valami olyan történik, ami mutatja, hogy az elsődlegesnek nevezett pancreas-inzulin-insufficiencia teljes kompenzátságaról nem beszélhetünk, mert gyermekkorban ugyan ritkábban, de a felnőttkorra átmenő egyénekben rendkívül gyakran észlelhetők különböző szervek részéről olyan morfológiás elváltozások — gondolunk itt az erek, a vesék, máj, szív, központi idegrendszer, szem stb. elváltozásaira —, amelyek mutatják, hogy a hiány teljes kompenzátságaról ilyenkor sem beszélhetünk.

Az inkompenzált diabeteses anyagcsere-állapotnak két formája lehet: 1. klinikai szempontból latensen inkompenzált, és 2. klinikailag manifesztan inkompenzált diabeteses anyagcsere.

A klinikailag latensen inkompenzált diabeteses anyagcsere-állapot ismeretének különösen a gyermekkorra vonatkoztatva igen nagy a jelentősége. Az általános klinikai kép olyan, mintha a mai ismeretek szerint a gyermek diabetesese „be volna állítva”. Megkapja az egyénileg empirikusan megállapított inzulin napi mennyiségét, az étrendje ugyancsak egyénileg kititráltan beállított. A vizeletében ketontestek nem mutathatók ki, a 24 óra alatt ürített vizeletcukor teljes mennyisége a ma használt étrendek mellett nem haladja meg a napi 15—20 g-ot (a bevitt szénhidrát 10%-át). A reggeli *éhomivércukor* a kezdeti, „labilis” szakban levő diabetesben általában 200 mg % alatt van, már régebb idő óta fennálló, „stabilis” diabetes esetén néha szinte fixáltnak látszik. Vagyis a megszokott klinikai vizsgálatkor valóban olyan a kép, mint amit „beállított diabetes”-nél szoktunk találni. Gyermekkorban azonban a

látszat alatt minduntalan vannak olyan időszakok, amidőn ez a „beállítottság” nem mindenben felel meg a fentiekben leírt kompenzált diabeteses anyagcserének.

Mi jellemzi ezt a latensen inkompenzált diabeteses anyagcsere-állapotot?

1. Bár a vizeletben ketontesteket nem lehet kimutatni, tehát ketonuria nincs, és nincs folyamatosan aromás lehelet sem, a vér pontos laboratóriumi vizsgálatakor mégis megállapítható, hogy e periódusok bizonyos napszakaiban mégis ismételten megállapítható a vérben emelkedett vérketonszint. 2. Bár a napi egyszeri, rendszerint reggeli éhomi vércukorvizsgálat, sőt egyes esetekben az ebéd előtti és utáni megfelelő időben végzett vércukorvizsgálat is olyan adatot ad, mint hogyha a gyermek vércukor szempontjából is be volna állítva, mégis ha az ún. *24 órás napszakos vércukorvizsgálatot elvégezzük*, azt látjuk, hogy minduntalan vannak olyan periódusok, amikor a vércukor szertelen ingadozást mutat. Az ingadozás két határa messze meghaladja a megszokott étkezéses fiziológiás ingadozások határait: 24 órán belül igen magas hiperglikémiás és igen mély hipoglikémiás állapotú napszakok vannak. E hipoglikémiás ponton nem manifesztálódnak klinikai hipoglikémiás szindrómába, klinikailag tehát rejtettek, és csak ilyen pontos, 24 órás napszakos vércukorvizsgálattal deríthetők ki. 3. E latensen inkompenzált állapot időszakában a pontosan észlelő klinikus észrevehet egyébként általában elhanyagolt apró jeleket: a gyermek kedélytelen, fáradékony, időnként fejfájásai vannak, *étvágytalan*, ugyanakkor a rendesnél szomjasabb, a megszokottnál többet vizel, testsúlyának fejlődése megáll, sőt egyeseknél a testsúly csökken. E jelek azt mutatják, hogy a gyermek szervezete ebben a periódusban minőségi vagy mennyiségi szempontból rejtetten bár, de éhezik. 4. A fentieket az szokta kísérni, hogy a diabeteses gyermeknél amúgy is meglévő, fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállás manifesztálódik, az eddiginél is könnyebben alakulnak ki bőrjelenségek, légúti, leányoknál húgyúti elváltozások stb.

E klinikailag latensen inkompenzált diabeteses anyagcsere lényege tehát, hogy bár a megszokott klinikai eljárásokkal vizsgálva e betegek kompenzált diabetes állapotában levőknek látszanak, anyagcseréjük mégsem mondható teljesen fiziológiássá kompenzálnak, és az nem a fentiekben összefoglalt kompenzált diabeteses állapotnak megfelelően zajlik. Bizonyos fokú, klinikai szempontból latens ketonémia, szertelen hiper- és hipoglikémia-változás, a szervezet rejtett éhezése, relatív sorvadás áll előttünk. E periódusok gyermekkorban aránylag gyakran bekövetkeznek, ilyenkor hosszabb-rövidebb időszakot tölthetnek ki. Jelentőségük minden valószínűség szerint túlnő az aktuális jelentőségen, és kihatással van a késői szervi szövődmények kialakulására is, sőt magának az alapbetegségnek: a diabetesnek továbbalakulására is.

E klinikai szempontból latensen inkompenzált anyagcsere-folyamat azért alakul ki, mert hiába gondoljuk a megszokott klinikai gondolkodási móddal, hogy a szóban levő gyermeket pontosan „beállítottuk”, tehát annyi inzulint kap és olyan az étrendje, amit nála egyénileg végzett titrálással szükségesnek

véltünk. Az injekcióval bevitt inzulin mint kezelési lehetőség mégis csak mechanikus, és a szervezet inzulinnal ilyen módon való ellátottsága nem alkalmazkodik pontosan a gyermeki szervezet labilitásából folyó nagy változékonysághoz olyan rugalmasan, mint a nem diabeteses gyermeki szervezet spontán inzulinellátottsága. Emiatt a diabeteses gyermek szervezetében nyilvánvalóan minduntalan olyan helyzet alakul ki, amidőn valamilyen nem is nagyon kimutatható apró, de szinte mindennapos fertőzés és ártalom kifestő, de el-elhúzódó relatív vagy abszolút inzulin-hatáselgtelenséget idéz elő. Ebből kifolyólag ezen időszakokban a szénhidrátanyagcsere bizonyos fokú gátoltsága alakul ki, s a szövetekben és sejtekben bizonyos fokú ki nem elégített „éhség” áll fenn. A szövetek és sejtek eme éhségállapota azután az interoceptorokon át olyan reflexmechanizmust hoz játékba, ami újabb hiperglikémiás elöntést és mint természetszerű következményt, glikozuria-fokozódást eredményez. Ugyanakkor bizonyos fokban érthetően élénkül a zsír- és fehérjeanyagcsere, a neoglikogenezis folyamán pedig a máj nagyobb mérvben produkál ketontesteket, mint amennyi el tud égni. Mikor azután a ketonémia olyan fokot ér el, hogy a vesecsatornácskák már nem tudják reabszorbeálni a beléjük áramló ketontesteket, az *inkompenzáltság manifesztté válik.*

A diabeteses anyagcsere klinikailag is manifeszt inkompenzáltságú állapota: az acidózis teljes klinikai kibontakozása, lényegében a kóma kezdeti szaka. A gyermekkori diabeteses kómával való foglalkozás meghaladja a tanulmány célkitűzéseit.

A PSZICHIKUMRÓL ORVOSI SZEMPONTBÓL*

GEGESI KISS PÁL akadémikus

Közlésre érkezett 1965. XII. 3.

1.

Számunkra, orvosok számára, az emberi pszichikummal való foglalkozás, pontosabban kifejezve orvosi tevékenységünkben az emberi pszichikum figyelembe vétele mindennapi gyakorlati feladat. Ismernünk kell az emberi pszichikum mibenlétét, elsősorban funkcionális mibenlétét, mert enélkül nem tudjuk eredményesen végezni orvosi munkánkat. A pszichikum mibenlétét, elsősorban funkcionális mibenlétét és aktuális állapotát, adott emberi helyzetekben, állapotokban, folyamatokban való jelentőségét, szerepét csak akkor ismerhetjük fel helyesen, ha ismerjük az emberi pszichikum egyedi kialakulását, kibontakozását is. Mindezt megismerni az anyag rendkívüli bonyolultsága miatt nem könnyű feladat. Nehezíti az orvos helyzetét, hogy nem valami elvont, szellemtudományi vagy laboratóriumi, könyvtári, íróasztali pszichikummal van dolga, hanem élő, a társadalomban élő ember pszichikumával. Ez azt jelenti, hogy az orvosi tevékenység gyakorlatában minden elméleti tudást mindig egy bizonyos konkrét emberre vonatkoztatva kell figyelembe venni és alkalmazni.

Az elmondottak nem jelentik azt, hogy mi orvosok nem látjuk és nem ismerjük, vagy nem fogadjuk el a pszichikumra vonatkozó ismereteknek az egészségügyön túli jelentőségét is. Jól tudjuk, hogy az emberi pszichikumra vonatkozóknak a világszemléleti, filozófiai, szociológiai, pedagógiai, sőt az általános társadalmi jelentősége legalább olyan fontos, mint az egészségügyre vonatkozó jelentőség.

Az emberi pszichikumra, illetve az ezekre vonatkozó ismereteknek a mindenkori ilyen széles körű jelentősége, fontossága hozta magával, hogy az emberi lélek vizsgálata évezredek múltú. E jelentőség miatt még azt a gondolatot is megkockáztathatjuk, hogy a pszichikum mibenlétéről elfogadott és vallott vélemény a világszemléletnek sarkalatos része. Mindenekelőtt világszemléleti ütközőpont a lélek halhatatlanságáról, örökkévalóságáról és eredetéről szóló tétel. Az idealista világszemlélet szerint a lélek, a *psyché* mintegy *tárgyában* halhatatlan, örökkévaló, eredetében Istentől származó. A materialista világ-

* A Budapesti Orvostudományi Egyetem szakmai ideológiai tanfolyamán 1965. XII. 2-án tartott előadás.

szemlélet szerint viszont a lélek nem a testtől különálló, önmagában elsődlegesen örökkévaló valami, nem valamilyen örökkévaló Istentől eredő, hanem a testi szervezet működéséhez tartozó megnyilvánulás: a szervezet egészén belül a központi idegrendszer, az agy bizonyos működésének funkcionális megnyilvánulási egysége. Az ekként értelmezett lélek nem örökkévaló, hanem minden egyes egyed fejlődésében újból és újból kialakuló, a kialakuló folyamat közben állandó változásban levő, az egyed testi szervezeti életének befejeztével lebontódóan megszűnő. Maradandóak, esetleg halhatatlanok emberi léptékkal mérve a fentiekben értelmezett egyedi lélek-funkciónak bizonyos minőségű *eredményei*: a funkció közben teremtett absztrakt jelek, alkotások, művek *hatása* az emberekre generációkon át: a jelen és a jövő embereire.

Ezen előadás keretében nem foglalkozom a lélekre vonatkozó idealista világszemlélettel. Az emberi pszichikummal foglalkozáskor a dialektikus materializmus és a történelmi materializmus szemlélete szerint abból indulok ki, hogy az anyag az elsődleges, a szellemi a másodlagos. Ennek értelmében a létezés, az emberi életre vonatkoztatva az emberi létezés a korábbi élő formákhoz képest mint az anyagmozgás minőségileg új formája határozza meg az emberi tudatot. Ez idő szerint az emberi létezés társadalmi jellegű emberi létezés. Ha azután a tudat már kialakult, formálón hat vissza a társadalmi emberi létezésre.

2.

Ezen alaptételre támaszkodva teszem fel a kérdést, *mi az emberi pszichikum?*

Az egyén életének egészén belül bizonyos idegrendszeri működéseknek és e működések potenciális készségeinek, lehetőségeinek *rendszerbe rendeződött egysége és összessége*. Az emberi pszichikum mint funkcionális rendszer a személyiség szerkezetén belül helyezkedik el, a személyiségnek része, a személyiségnek egyik eleme.

Az ekként értelmezett funkcionális rendszer az emberre általában érvényes általános biológiai alapokon, illetve kereteken belül újból és újból minden egyes emberben a szervezet adott morfológiai-fiziológiai rendszereinek működési eredményeiből az egyedi élet, az érés folyamán társadalmi környezeti (aktuális és történelmi környezet) hatásokra absztrahálódik és fokozatosan rendeződik azon funkcionális összességgé és egységgé, amit pszichikumnak nevezünk.

Az így értelmezett pszichikumnak mint funkcionális rendszernek *szerkezete* van. A szerkezeti elemek funkcionális elkülönültségi, adott funkcionális állapotokban autonómia-szerűségi lehetőségük ellenére egymással szoros összefüggésben alkotnak egységet. A pszichikum szerkezetét két nagy alapvető funkcionális rendszer adja: 1. a tudatos és 2. a tudattalan funkciók rendszere, helyesebben kifejezve: a tudat tartalmak és a tudattalan tartalmak funkcionális rendszere.

Mind a tudatos, mind a tudattalan funkció-tartalmak mennyiségi és minőségi szempontból egyaránt többfélék lehetnek.

A *tudatos funkcionális tartalmak* rendszerében érzelmi, intellektuális (a gondolkodásban felhasznált fogalmi, értelmi), és ezekkel szorosan egybe-szőződve akarási, etikai, esztétikai, értékelési elemek helyezkednek el. Mind e tudat tartalmak a pszichikum egészéhez viszonyítva és egyben önmagukon belül egymáshoz viszonyítva is különböző szintűek: részben *egyszerűek*, primitívek, a fejlődés időrendiségében mélyen elhelyezkedőek, részben *összetettek*, komplexek, fejlettek, magasszintűek, differenciáltak, bonyolultak.

Általában azt kell mondanunk, hogy a tudat tartalmak azon emberi történések eredményei, melyek legalább „*belső beszéd*”-ben érzetté, képzetté, fogalommá, szóvá, gondolkodásban végig gondolható, beszéddé fogalmazottak. Ekként nemcsak végig nem gondolható, meg nem nevezett *belső mozgás-történésekben*, *belső feszültség-kiterjedés* keletkezésében lezajlóak, nemcsak *belső feszültséget oldó tevékenységben*, *cselekvésben megnyilvánulóak*, hanem legalább „*belső beszéd*”-del megformáltan gondolkodásban felhasználásra, végig gondolásra, elmondásra, íráskészség esetén írással rögzítésre, jelzésre is rendelkezésre állnak. A tudat tartalmakat tehát az egyén fejlettsége, differenciáltsága szerint végig gondolással, beszéddel, írással, közvetlen akarással mint határozottan, az egészről elkülönülten is megformáltakat gondolkodással, rá gondolással lényegében mindenkor birtokába tudja venni és fentiek szerint jelezni tudja.

Mik a tudattalan funkcionális tartalmak? Mindenekelőtt azt kell kiemel-nünk, hogy a tudattalan funkcionális tartalmak mindig dinamikai-émlék jellegűek. Mint ilyenek az emberi össz-szervezetben belüli megismétlődésként anyagmozgásban-émlékezés, emberi szervi funkcióban-émlékezés, mozgásban-émlékezés, továbbá bizonyos primitív szintű érzelemben-, indulatban-émléke-zés, állapotban-émlékezés jellegűek.

E tudattalan funkcionális tartalmak egyrészt az emberi egyedi élet fejlő-désének archaikus szaka folyamán szervezeti élettani jellegű szükségek, szük-ségletek kielégítése közben gyakorlódtak be és rögzítődtek meg, mint meg-ismétlődésre kész funkcionális formák, másrészt egyes szervezeti élettani szük-ségekből, szükségletekből az egyedi archaikus életfejlődési szakaszban absztra-hálódott már pszichológiai jellegű *érzelmi igények* begyakorlódott sikeres vagy sikertelen kielégítési tendenciáinak, törekvéseinek primitív szintű megismétlő-désre kész funkcionális formáivá rögzítődését reprezentálják.

Az ekként értelmezett *tudattalan funkcionális tartalmakat* nagy össze-függésükben az jellemzi — amint már korábban említettem —, hogy dinamikus jellegű emlékek, és mint ilyenek, adott ingerre kötött *belső és külső történés-egymásutánok reflex-láncain át* mintegy kényszerűen egykori egészükben megismétlődnek. Ilyenkor az aktuális ingerekre az eredeti ingerek feldolgozása eredményezte formában a reflex-lánc-történések újból aktuálisan lejátszódóvá

válnak, „begerjednek”. Ekként az ősi primitív inger-ingerület-izgalom-oldás reflex-lánc folyamatai a pszichikum *tudattalannak* nevezett funkcionális szerkezeti részében mint kényszerszerűen kötött történés-egymásutánok *egésze* kényszerkénti megismétlődésként jelennek meg. *E tudattalan funkció-tartalmaknak* közös lényegük, hogy nem tudnak elsődlegesen közvetlenül érzetté, képzetté, fogalommá, belső szóvá, végig gondolássá, beszéddé formálódni, fogalmazódni, hanem csupán belső mozgású történésekbe (anyagösszefüggés változás, hangulat-érzelem-indulat, állapot keletkezés), vagy közvetlenül rövidre zártan haladva kiváltódott külső mozgásokba (testmozgás, cselekvés) tudnak kellő sűrűsödés, kellő feszültség esetén kicsapódni az önmagukon belül mintegy körmozgásba zárt belső mozgásokból.

3.

Hogyan alakulnak ki és hogyan rögzítődnek a mindennapi életben az ekként értelmezett tudatos és tudattalan funkció-tartalmak?

Az egyedi élet kezdet-kezdetétől folyamatosan egybeszövődő mindennapi élet-élés folyamán történtek hatására. A primitív és a bonyolultabb észrevezés, tapasztalás, tanítás-tanulás, érzés, gondolkodás, megismerés, elhatározás, akará, cselekvés, tevékenység közbejöttével. Orvosi gondolkodás-módszer szerint meghatározva: a mindennapi élet-élés közbeni (az egyedi élet kezdet-kezdetétől folyamatosan) *inger-ingerület-izgalom-oldás* belső és külső történései *egyedi feldolgozásának „emlékei”* ezek a tartalmak. A tudatos és tudattalan funkció-tartalmak ezek szerint nem mások, mint a szélesen értelmezett emlékvilág anyagai, a folytonosan „emlékezéssel” *a jelenre rávetülően* működő emlékvilág kiterjedése.

A tudatos és tudattalan funkciók viszonylag könnyebben érthetővé válnak, ha az éppen imént mondottakra gondolva megkérdezzük és megválaszoljuk, hogy milyen rétegződésű a fentiekben értelmezett emlékvilág, és megkérdezzük, hogy milyen emlékezési formák vannak?

A mai előadásban részletesen nem foglalkozom az emlékezés-felejtés funkcióival, utalok korábban megjelent tanulmányomra.* E tanulmányomból a ma mondandók könnyebben követhetősége érdekében csupán néhány összefüggést emelek ki. Mindenekelőtt lényeges arra gondolni, hogy a mi kultúránkban (e kultúra eredetét a Földközi tengeri kultúrákra vezetem vissza) az emlékezés-felejtés funkció kettős összetevői közül az emlékezés gyakoroltására épül fel szinte az egész kultúra. A felejtés funkció gyakoroltatása módszeresen egyáltalán nem történik, ennek kialakulása, megerősödése teljesen a spontaneitás véletlenjére van bízva.

Az említett tanulmányomban foglalkoztam azzal, hogy az érett, kifejtett felnőtt emberben különböző szintű, ill. mélységű *emlékezés-funkciókról* kell

* *Gegesi Kiss Pál*: „Emlékezés, megismétlés, megismétlődés” – Pszichológiai Tanulmányok IV. köt. 319. o. 1962.

beszelnünk. Az emberi személyiség struktúra* elemeiben a vegetatív személyiség-elemben, a mozgási (motoros) személyiség-elemben, az érzelmi személyiség-elemben és az értelmi (intellektuális) személyiség-elemben másként nyilvánulnak meg az emlékezés-funkció történései. E másként megnyilvánulásokat jelöltem meg e tanulmányomban: anyag-emlékezés, szervi emlékezés, mozgás-emlékezés, érzelmi emlékezés, állapot-emlékezés és értelmi jellegű (szóval is megfogalmazott) emlékezés megjelöléssel. Az értelmi jellegű emlékezésben a megisméltlődő szóval is végig gondolt, a többi emlékezés-formában az emlékezés mélység szintje szerint a *megisméltlődés* csak anyag-összetétel korrelációja változásban, vagy meghatározott szervi működésben, mozgásban, össz-szervezeti állapot, élmény újbóli megjelenésében, érzelem kialakulásban történik a személyiség egészén belül.

Az egyes emlékezés-funkció formák az élő emberi személyiségben tehát részben fiziológiai jellegű, részben pszichológiai jellegű megisméltlődő történések.

Mind a fiziológiai, mind a pszichológiai jellegű emlékezés-történések — amint erre a korábbiakban már utaltam — nem mások, mint az egyedi élet folyamán egyvalamikor egyedi formában kötötten összefűződött és ezen kötötten összefűzöttségben begyakorlódott és rögzült történés-egymásutánok akart vagy nem akart *megisméltlődése*i valamilyen aktuális belső vagy külső inger hatására. *E megisméltlődés*ek az egykor kialakult, begyakorlódott és rögzült reflex-ívek, reflex-láncok, reflex-rendszerek jól begyakorolt, rögzülten kijárt, „megszokott” útjain történnek.

Akként értelmezendő e felfogásom, hogy minden pszichés funkciónak, legyen ez a pszichés funkció tudatos vagy tudattalan, elengedhetetlen szerves része a fentiekben röviden összefoglalt emlékezés-felejtés funkció, és hogy az emlékezés-felejtés funkció a reflexek körébe tartozik.

4.

Ezek után nyilvánvaló, hogy a következő megválaszolandó kérdés az, hogy az emberi pszichikum funkcióiban milyen reflexformák játszanak szerepet?

E kérdésre a válasz megadását kissé messze kell kezdeni. Emlékezni és emlékeztetni kell arra, hogy az élő organizmusokat az jellemzi, hogy ha az organizmust, az általános és aktuális ingerlékenységi küszöbét meghaladó inger éri, akkor az organizmusban ingerület-izgalom keletkezik; ez az ingerület-izgalom állapot tartósan nem maradhat fenn, az ingerület-izgalmat oldani kell, mert az organizmus belső egyensúlya helyre kell álljon.

Az ingerület-izgalom *oldása* lényegében nem más, mint a hatásos ingerekre adott, belsőleg feldolgozott válasz.

* *Gegesi Kiss Pál*: „A személyiségről” — Magyar Pszichológiai Szemle, XX: 195 1963.

A válaszban tehát egybeszövődve tükröződik, reflektálódik mind az inger-ingerület-izgalom, mind annak az oldásig tartó feldolgozása.

Ez az ingerre-válasz, az ingerület-izgalom-feldolgozás a primitív organizmusokban az organizmust összetevő anyagok egymáshoz viszonyított korrelációjában lezajló történés oda-vissza irányú mozgása. Differenciáltabb, fejlettebb organizmusokban az ingerre-válaszban nemcsak oda-vissza irányú belső anyagmozgás-történések zajlanak le, hanem a külvilághoz viszonyított mozgás is létrejön. Így értelmezve emberre vonatkoztatva ingerre-válaszformák közé tartozik a cselekvés, a tevékenység is, beleértve a belső tevékenységeket is.

Az emberi személyiség (testi szervezet + pszichikum) egységét tartva szem előtt azt kell mondanunk, hogy bármilyen hatásos inger éri az emberi személyiséget, a keletkezett ingerület-izgalomoldás folyamat valamiképpen tartalmazza a személyiség minden összetevőjének részvételét. Az ingerület-izgalom-oldás feldolgozása tehát a személyiség egészének részvételével történik. Ennek hangsúlyozására újból hangot kell adnunk annak, hogy a személyiség (testi szervezet + pszichikum) egységét tekintve a személyiségben és a személyiséggel történtek szempontjából „*a minden hat mindenre, a minden függ mindentől*” törvény érvényes. Ekként minden mozgás szomatiko-pszichés és pszicho-szomatikus irányú belső mozgáselemeket egyaránt tartalmaz.

A személyiség szerkezetén belül elhelyezkedő emberi pszichikum vizsgálati megközelítésére legalkalmasabb az emberi cselekedet, ill. tevékenység tanulmányozása, megfigyelése, értékelése. Így van ez, mert hiszen *az emberi pszichikum a külvilág számára az emberi tevékenységben, adott helyzetekben nem-tevékenységben, mint indikátorban tükröződik.* Az emberi pszichikumot tehát a külvilág az emberi tevékenységen át, az emberi tevékenység vizsgálatán és értelmezésén át ismerheti meg.

Az emberi cselekedetek, tevékenységek, kezdve az egyszerű testrészmozgástól, -mozgatástól, eljutva egészen a legmagasabb szintű mechanikai, technikai, művészeti és tudományos alkotásokig, kezdve az *első* rámosolygástól a legbonyolultabb interperszonális kapcsolatokig, hatalmas skálát ölelnek fel.

Az emberben ingerületet-izgalmat-oldást kiváltó ingerek lehetnek a személyiségen belül indulók, és lehetnek a külvilág felől indulók, érkezők. Röviden kifejezve, az ingerforrások lehetnek belső és külsők. Mind a belső, mind a külső ingerforrások, ingerek lehetnek természet jellegűek és ember által létrehozott absztrakt jellegűek.

Az ingerlékenységi közböt intenzitásban meghaladó *természet jellegű* ingerek hatásossága nem szorul bizonyításra. *Az absztrakt jellegű ingerek hatásossága* kapcsán csupán arra utalok ezúttal, hogy az embernek igen lényeges jellegzője az, hogy különbözve a nála alacsonyabb fejlődési szinten levő más élőlényektől: *az ember absztrakt jelt teremtő és absztrakt jelt „megértő”, „felfogó” lény.* Így az absztrakt jelnek, mint ingernek a hatásossága egyenlő

lehet azon természet jellegű inger hatásosságával, amelynek jelzéseként e jelt az ember egykor létrehozta, absztrahálta.

A *belső természet jellegű* ingereket az interoceptorok közbejöttével fogja fel a személyiség, ezek fiziológiai folyamatok eredményei, illetve részei; a *belső absztrakt jellegű* ingerek pedig a gondolkodás, fantáziálás, illúzionálás, emlékezésben érzelm felbukkanás ingerforrásokból, tehát az emlékvilágból erednek.

A *külső* ingereket az exteroceptorokon át felfogva a természet, ill. a társadalom, az aktuális társadalom és a civilizációs és kulturális társadalmi örökségek, ill. az embertársak juttathatják mint ingerforrások a személyiséghez.

A hatásos ingerek által működésbe hozott reflexek, reflex-ívek, reflexláncok, reflex-rendszerek lényegüket tekintve bár egymással a szomatikopszichés és a pszicho-szomatikus belső mozgásirányokon át szorosan összefonódnak, mégis két nagy csoportba oszthatók: 1. a fiziológiai jellegű reflexformák, és 2. a pszichológiai jellegű reflex-formák.

A *fiziológiai jellegű reflex-formák* lehetnek örökletesen vele született *feltétel nélküli* reflexek, „szerzett”, klasszikusan pavlovi időleges feltételes reflexek és „szerzett” végleges reflexek.

A *pszichológiai jellegű reflex-formák között nincsenek örökletesen vele született feltétel nélküli reflexek.* A pszichológiai jellegű reflex-formák mind az egyedüli élet folyamán „szerzett” feltételes reflex-formák. Mint ilyenek 3 csoportba oszthatók: „szerzett” klasszikus pavlovi időleges feltételes reflexek, „szerzett” végleges reflexek, és eddig ki nem fejezett, új megnevezésre alkalmas, általam „*alkotó válaszadás*” névvel jelölt komplex reflex-forma.

Ezen reflex-formák azon belső történés-mechanizmusok, amelyek mint „eszközök” és „módszerek” a személyiségen belül elhelyezkedő pszichikum működéséhez is rendelkezésre állnak.

A pszichikum egységes működésén belül ezen reflex-formák közül az egyedben az *életkor és a fejlettségi szint* szerint egyik vagy másik forma működése van túlsúlyban. Újszülöttkorban a harmadik élethét végéig csak az örökletesen vele született *feltétel nélküli* fiziológiai jellegű reflexek működnek, a harmadik élethét után kezdenek ezekbe beépülni, ezekre ráépülni elsősorban a táplálástáplálkozás történéseivel a klasszikus pavlovi vegetatív-szomatikus jellegű feltételes reflexek, majd általában a 6–8. élethét után a már eddig kialakultakra ráépülnek mindenekelőtt az anya közbejöttével az érzelmi, tehát primitív pszichés feltételes reflexek is. A szerzett végleges formájú reflexek, és még inkább az „alkotó válaszadás” pszichés funkció forma csak jóval előrehaladottabb, idősebb gyermek-, ifjú-, sőt esetleg csak felnőttkorra épülnek be a pszichés összfunckióba. A magasabb szintű pszichés reflex-formák kialakulásában kiemelkedően nagy a jelentősége a *beszédnek*: a beszéd megértésének és a beszéléssel jelzés megtanulásának, majd későbbi gyermekkorban az írás-olvasás, a számolás elsajátításának. Ezen képességek kialakulásának az alapját viszont a kézzel megfogás, az állás, a járás megtanulása rakja le.

Az, hogy felnőttkorban az említett válaszadási formák közül a személyiség és ezen belül a pszichikum összműködésében melyik a domináns, tehát az ingerek túlnyomó részére melyik mechanizmus szerint válaszol az egyén, a rövidesen említendő tulajdonság, képesség kialakító tényezőktől függ. Az biztos, hogy az egyedi életben végig mind a négy válaszadási mechanizmus működésbe lépésének lehetősége megmarad.

5.

E gondolatsor oda vezet, hogy választ igyekszünk adni arra, hogy mi indítja az embert bizonyos cselekedetek, tevékenységek elvégzésére.

Az indító lehet egyrészt a személyiségben elhelyezkedő *testi szervezet* kellő intenzitásúvá sűrűsödött, valamilyen fiziológiai szükséglete, másrészt indító lehet a személyiségben elhelyezkedő *pszichikum* kellő intenzitásúvá sűrűsödött pszichológiai jellegű igénye. Vagyis cselekvésre, tevékenységre indítók lehetnek mind a *testi szervezet* fiziológiai szükségleteinek, mind a *pszichikum* pszichológiai jellegű igényeinek kielégítésére irányuló tendenciák, törekvések, óhajok, akarások.

Az ekként értelmezett emberi belső ingerek a sűrűsödés fokozódása kapcsán válnak olyan intenzívvé, hogy a kezdetben csupán éhség, szomjúság, motiváció tendenciává, vággyá, óhajjá, törekvéssé, akarássá formálódnak, végül cselekvésben, ténykedésben csapódnak ki. Ilyenkor a *szükség, az igény sűrűsége* már olyan *intenzív*, hogy feltétlen kielégítést kíván.

E helyen jegyzem meg, hogy meghaladná ezen előadás kereteit, ha a pszichikum morfológiai-fiziológiai alapjának a szervezet egészén belüli elhelyezkedésével és szerkezetével foglalkoznék, és ezzel igyekeznék rámutatni, hogy a motiváció, a tendencia, az éhségek, szomjúságok, a szükségek és igények *sűrűsége, intenzitása* megjelölések melyik agyi részek, agyi rendszerek elsődleges vagy másodlagos izgalmit reprezentálják. Utalok Horányi Béla professzor „Az agytörzsi integráló rendszer” címen 1963-ban egyetemünk tudományos ülésén tartott előadására, illetve az Orvosi Hetilap 1963. évi 51. számában megjelent tanulmányára.*

Az embert állásfoglalásra, cselekvésre, tevékenységre ösztönző másik formájú indítók, ingerek a *külvilág felől* érik a személyiség egészét, ezen belül a testi szervezetet vagy a pszichikumot.

A *külvilág felől mint ingerek* szerepelhetnek *tárgyszerűségek, folyamatok, jelenségek*. Mindezek eredhetnek a természetből és a társadalomból. Lehetnek továbbá embertársaktól származó, vagy a korábbi ember-generációktól visszamaradt *absztrakt jelek*: generációról generációra átadott beszéd, írás, civilizációs és kulturális alkotások.

* Horányi Béla: Az agytörzsi integráló rendszer. Orv. Hetil., 104: 2401, 1963.

Utalni kell arra, hogy a társadalomban élő embert úgyszólván folyamatosan *egy időben* több inger éri: mennyiségi és minőségi szempontból többféle inger, és pedig belső és külső inger egyaránt. Mégis melyik érvényesül mint tevékenységet, cselekvést kiváltó inger?

A hatásossághoz nyilvánvalóan lényeges az *inger intenzitása*. A túl intenzív ingerek mindenként érvényesülnek, cselekvést, tevékenységet váltanak ki. Nevezhetnénk ezeket *abszolút ingereknek*. A mai védett társadalmi körülmények között élő ember esetében a véletlenszerűségek kivételével általában ritkák az ilyen abszolút hatásos ingerek. Szélesebb a *relatív ingerek* skálája. E relatív ingerek is meghaladják az adott egyén általános és aktuális ingerlékenységi küszöbét. Ha ilyenek közül egy időben több éri a személyiséget (testi szervezetet és pszichikumot), úgy az idegrendszer közbejöttével a pszichikum egésze analizáló történésekkel „választ”, hogy melyik lehet a hatásos. Ezen analizáló történések közben az *inger jelentésének* megállapításához a pszichikum bizonyos „kód”-olási systemát vesz igénybe. „A jelentés” megállapítási „kód”-systema kulcsa: a „*nekem jó*” és a „*nekem rossz*”. A „*nekem jó*” és a „*nekem rossz*” lehet fiziológiai és lehet pszichológiai jellegű. Az ingereknek a „kód”-kulccsal történő megoldással *jelentése* lehet testi fájdalmat vagy testi jóérzést, kedvező vagy kedvezőtlen testi állapotot jelentő, lehet érzelmi örömet, érzelmi kint, bánatot, szomorúságot, értelmi jellegű etikai, esztétikai értéket jelentő. Leglényegesebb milyenségben az ekkénti kód-kulccsal megoldott „jelentés” lehet a teljes testi szervezet létét veszélyeztető, vagy lehet csupán a pszichikum szempontjából exisztenciális megsemmisülést, vagy ellenkezőleg segítést, támogatást jelentő.

Bárhogy csürjük-csavarjuk a dolgot, a legdifferenciáltabb, legérettebb, legbonyolultabb emberi személyiség is *lényegében* a legősibb élő organizmusok *alaptörvényszerűségeit* követi, mikor bármilyen inger-ingerület-izgalomoldás feldolgozásakor állásfoglalásban, tevékenységben, cselekvésben az ingerre választ ad. Ez az ősi törvény: a „*nekem rossz*” *elől el kell menekülni*, a „*nekem jó*” *felé kell közeledni*, a „*nekem rossz*”-at meg kell semmisíteni, támadni kell, „*nekem jó*”-t meg kell tartani, meg kell védeni.

A rendkívül bonyolult emberi személyiségben ez a „*nekem rossz*”-tól menekülés és a „*nekem jó*”-hoz közeledés, állásfoglalás kialakítás, tevékenység és mozgás persze nem olyan egyszerűen történik, mint pl. az egysejtű amóbának a „*nekem rossz*”-at reprezentáló száraz megnyilvánulástól el, a „*nekem jó*”-t jelentő nedves megnyilvánulás felé oda mozgás, vagyis csupán kémiai és fizikai hatásokra válasz. Az emberi ingerre-válaszadás: az állásfoglalás, a tevékenység, a cselekvés nagyon bonyolult áttételeken jut el a megnyilvánulásig. Van pl. olyan személyiségű ember, aki elviseli a legveszélyesebb testi, szervezeti „*nekem rossz*” állapotot, a legnagyobb fokú testi fájdalmat, kint, esetleg még a halált is, mert az elvégzett tevékenység vagy cselekedet a pszichikumában olyan pszichikai jellegű „*nekem jó*”-t vált ki, amit az adott fejlettségű ember a

legfőbb emberi „nekem jó”-nak él, aminek elérését az élet értelmének, a legfőbb életcélnak tartja. Fordítva is érvényes a bonyolult áttétel. Van ember, aki a testi szervezeti „nekem jó” elérése kedvéért elviseli a más ember számára súlyos pszichikai „nekem rossz” állapotokat, esetleg a pszichikai jellegű egzisztenciális megsemmisülést.

Azt kell mondanom, hogy az eddigi tapasztalatok alapján úgy látszik, hogy általában minél fiatalabb életkorú, minél kevésbé differenciálódott személyiségű egybizonyos egyén, az állásfoglalását, cselekvését, tevékenységét indító-meghatározók annál inkább a testi szervezeti „nekem jó” elérése irányába tolják. Minél érettebb, differenciáltabb, bonyolultabb egyéni fejlődése folyamán az egyed személyisége, annál inkább lépnek jelentőségben előtérbe a pszichikai jellegű „nekem jó” állapotok elérésére való törekvések, mint állásfoglalás kialakításra, cselekvésre, ténykedésre indítók.

Általában nem az életkor számszerű előrehaladásával párhuzamosan alakul ki ez az utóbbi élet-élési forma. A személyiség fejlődésének azon szintjén bontakozik ez ki, mikor a személyiség-dinámia központjában már nem „az én” fontossága áll, hanem „az én” fontossága elhelyezkedik „a te, az ő, az ők” fontosságát is magában foglaló „mi” fontosságában. E fejlettségi szinten már a személyiség-dinámia központjában a „mi” foglalja el a legjelentősebb helyet, és a „nekem jó” helyett a „nekünk jó”, a „nekem rossz” helyett a „nekünk rossz” az ingerek jelentését megoldó kódolási kulcs. Ez a „mi” a fejlődés alacsonyabb szintjén csupán „az én és a te”, „az én és az anya” kettősének egységét jelenti, csak későbbi életszakban fűződnek ehhez hozzá a családtagok egésze, és még sokkal később a kisebb és nagyobb közösségekhez, a házához tartozó emberek egésze, majd az egész emberiség, vagy eszmék, ideák.

6.

A személyiség s ezen belül a pszichikum röviden vázolt fejlődése és a fejlődés eredményeként a kívánatos személyiség, ill. pszichikum kialakulása függ: 1. örökletesen vele született tényezőktől, és 2. röviden megjelölve „szerzett” tényezőktől. A „szerzett” tényezőknél a természeti és társadalmi környezeti (aktuális és történelmi) hatásokból megragadottakat értjük. A kétféle tényező hatásossága az egyedi élet folyamán, az érés folyamán összeszővődik.

E helyen utalok arra a több tanulmányomban szereplő tényre, hogy a társadalomban élő ember egészen fiatal életkorában az anya személyisége *konkretizálja* a társadalom-hatást, majd a társadalom-hatás konkretizálásába bekapcsolódik az apa, majd a családdal esetleg együtt élő más felnőtt rokonok, az idősebb testvérek személyisége, majd a család egészének milyensége: tárgyi és szubjektív körülményei. Az egyedi élet továbbfejlesztésével bővül azután a társadalom-hatást konkretizáló keret: a bölcsőde, a napközi, az óvoda, az iskola hatásával, majd a széles értelemben vett társadalmi hatásokkal: az aktuális társadalom hatásaival és az elmúlt társadalmaktól öröklött civilizációs

és kulturális hatásokkal. Ezek egybeszővődését értjük társadalmi környezeti hatás névvel jelölt tényezőknek.

Örökletesen vele született tényezőkön bizonyos *készségeket* értünk. *E készségek* azt jelentik, hogy az embert általában jellemző emberi tulajdonságok és emberi képességek egyedileg milyen mélységi és magassági tartalommal, milyen gyorsan vagy milyen lassan, milyen könnyen vagy milyen nehezen tudnak az egyedi érés folyamán társadalmi környezeti hatásokra az örökletesen vele született készségből képességgé, tulajdonsággá alakulni, és a kialakult képességek és tulajdonságok egyedileg milyen intenzitású egységgé (pszichikum má) tudnak rendeződni. A világos megfogalmazás kedvéért hangsúlyoznom kell, hogy általános emberi jellemző potenciális sajátosság az, hogy minden egészséges ember meg tud tanulni járni, futni, fogni, látni, hallani, tapintani, ízlelni, a tárgyakkal manipulálni, minden ember meg tud tanulni az érés folyamán észrevenni, érezni, érzelemmel, indulattal válaszolni, beszélni, gondolkodni, akarni, elhatározni, cselekedni, írni, olvasni, számolni, rajzolni, énekelni, valamilyen zenei eszközön játszani. Ez tehát biológiailag meghatározottan örökletesen vele született általános emberi készség. Hogy egyes készségek mennyire fejlődnek képességgé, tulajdonsággá, az már egyedileg meghatározottan nagymértékben függ a társadalmi környezeti hatásoktól.

Az örökletesen vele született biológiai jellegű ható tényezőknek és a „szerezett” társadalmi-környezeti ható tényezőknek az adott egyedre vonatkozó *összefüggése* az, hogy bármennyire is döntő jelentőségűek a társadalmi környezeti hatások arra, hogy az általános emberi készségekből egyedi tulajdonságok, képességek bontakozzanak ki, mégis az, hogy e készségek közül milyen készségek milyen intenzitású képességgé, tulajdonsággá bontakoznak ki az érés folyamán társadalmi környezeti hatásokra, az nagymértékben függ az örökletesen vele született „*tehetség*”-től. A mozgási, motoros szféra területéről hozva fel példát, azt mondhatjuk, hogy bár minden egészséges ember megtanul futni, azonban pl. a 100 méteres síkfutást bármilyen kedvező környezeti nevelő hatásra sem tudja minden ember megtanulni 10 másodperc alatt lefutni, ami pedig a világrekordok szerint az emberi teljesítőképeség határán belül van. Az egyedben ilyen kiemelkedő tulajdonságot, ilyen kiemelkedő képességet a legmegfelelőbb környezeti hatás esetén is csak bizonyos vele született „*tehetség*” esetén lehet kifejleszteni. Az intellektuális szféra területéről hozva példát azt mondhatjuk, hogy megfelelő környezeti vele foglalkozás esetén minden ember meg tud tanulni a számokkal manipulálni, megtanulja az egyed a könnyebb vagy nehezebb súlyt bizonyos fizikai eszközökkel meghatározni, vagy bizonyos mozgás gyorsaságát lemérni, azonban Bolyai vagy Einstein szintű matematikai-fizikai tulajdonság és képesség kifejlesztésére, ilyen szintű matematikai-fizikai manipulációs alkotási tulajdonság és képesség kialakítására csak meghatározott, bizonyos vele született „*tehetség*” esetén tud a legjobb társadalmi környezeti hatás is eljutni. A művészetek területéről

véve a példát úgy vélem, egyetértünk abban, hogy megfelelő társadalmi környezeti vele foglalkozásra minden ember meg tud tanulni énekelni vagy valamelyik hangszeren játszani, ahhoz azonban, hogy valaki Beethoven, Mozart vagy Bartók zeneszerzői szintjére, vagy Paganini, Liszt, Richter, vagy Fischer Annzenejátszási szintjére, vagy Toscanini, Furtwängler, Stokowszky zenekart irányító karmesteri szintjére tudjon érni, ide már csak bizonyos *vele született „tehetség”* jelenléte esetén lehet megfelelő társadalmi környezeti hatásra nagy akarat erővel eljutni az egyednek, kialakítva a készségből a megfelelő tulajdonságokat, képességeket.

Folytathatnám a bizonyító példák felsorolását a kétkezi fizikai, mechanikai, technikai dolgozás, a gondolkodás, a beszéd, a színjátszás, az irodalom, a képzőművészetek, a tudományok, ezek között az orvostudományok és minden más emberi cselekvés, tevékenység területéről is.

E gondolatsort összegezve úgy vélem, nem lehet vitatott, hogy az emberi tevékenységekhez, cselekvésekhez szükséges személyiségi (testi szervezeti + pszichikai) tulajdonságok, képességek az egyedi érés folyamáni kibontakozásának milyensége adott emberre vonatkoztatva függ: 1. vele születetten örökletes biológiai tényezőktől (készségektől, tehetségektől), amelyek mintegy *alapját* képezik minden egyedi érés milyenségének is, 2. függ környezeti, és pedig döntően társadalmi környezeti (aktuális és történelmi) tényezőktől, és 3. függ a fenti két tényezőcsoportnak az egyedre vonatkoztatott szerencsés vagy szerencsétlen összekapcsolódásától. Ekként értelmezendő az a megfogalmazás, hogy az ember ma biológiai és társadalmi formációk egysége.

7.

Tovább haladva a pszichikum mibenlétével és kialakulásával foglalkozó gondolkodásban utalnunk kell arra, hogy a mindennapi élet körülményei között a fenti 3 pontban összefoglalt ható tényezők az adott egyén szempontjából, az adott egyéni életfejlődési időpont szempontjából *eleve meghatározottak, determináltak. Az egyén beleszületik az életébe.* Nem ő választja meg szüleit, őseit, nem ő választja meg azokat a családi körülményeket, ahová születik, nem ő választja meg azt, hogy szülei, a családjának tagjai milyen korábbi társadalmi körülmények között nőttek fel, lettek felnőttek, és így nem ő választja meg, hogy szűkebb és tágabb társadalmi környezete *felneveljének*, ahová születése nyomán került mint családtag, mint bölcsődetag, mint napközi tag, mint óvoda tag, mint iskolás tag, sőt bizonyos fokig még a munkahelyén mint munkahelyi tag, milyen a személyisége és milyenek az életkörülményeik.

Az adott egyén szempontjából a személyiségét s ezen belül a pszichikumát kialakító tényezők tehát eleve determináltak. Eleve determináltak egyrészt a biológiai tényezők, azok nevezetesen, hogy milyen őstől milyen

biológiai tényezőket, milyen biológiai genetikai információkat hoz magával. Ez — gondolom — vita nélkül elfogadható. Fentiekkel viszont arra igyekeztem rámutatni, hogy többé-kevésbé, inkább többé mint kevésbé, az egyed-ember számára tulajdonképpen az is eleve determinált, hogy milyen társadalmi környezetbe kerül, milyen anya, milyen apa, milyen család, milyen aktuális társadalmi forma körülményei közé születik és milyenben nő fel. Így minden egyed számára eleve determináltan meghatározott, hogy az általános formákon belül egyedileg miként éli le lényegileg az újszülöttkori, csecsemőkori, kisgyermekkori, sőt bizonyos fokig ifjúkori, tehát azon egészen fiatal életszakait, amelyekben a társadalmi környezeti hatások döntően meghatározzák, hogy a vele született készségekből bizonyos határokon belül miként fognak a képességek, a tulajdonságok és ezek együttese: a személyiség egésze és ezen belül a pszichikum kibontakozni. Az adott családba születéssel pl. már eleve determinált az egyed számára, hogy a szülés-megszületés milyen szintű intézetben vezetődik le, ez már eldönti azt is, hogy miként állítják be az újszülött és az egészen fiatal csecsemő életét, szoptatását, gondozását. A család helyzete az egyed élete további szakasza számára determináltan eldönti, hogy a lakóhely szerint milyen óvodába, milyen iskolába kerül, és ezzel számára determináltan eldől, hogy mindezekben a helyeken milyen társadalmi környezeti hatás, és ezen belül már nemcsak az aktuális, hanem a történelmi társadalmi környezeti hatás, milyen személyiségű felnőttek hatása alá kerül, és emellett milyen aktuális személyiségű saját kortársak csoportjába jut, és így miként alakul a gondozása, szoktatása, tanítása, oktatása, és mindezek egybeszővődéseként *a nevelése-nevelődése* kedvező lesz-e vagy kedvezőtlen.

Azt kell mondanunk tehát, hogy azok a társadalmi környezeti hatások, amelyeknek a személyiség egésze és ezen belül a pszichikum milyensége fejlődésére, kialakulására döntő hatásuk van, az egyed szempontjából ugyancsak eleve determináltaknak vehetők, hasonlóan az örökletes tényezőkhöz.

Csak egyetlen mondatban utalok arra, hogy a biológiai-genetikai és társadalmi determináltság mellett az egyedi történések folyamatos alakulásában szerepe van *a véletlenszerűségeknek* is. E kétféle hatás lehetősége nincs egymással ellentétben.

A pszichikum mibenlétének és fejlődésének megértéséhez, a pszichikum milyenségét tükröző emberi állásfoglalások, cselekedetek és tevékenységek megértéséhez, és ezen állásfoglalásokból, cselekedetekből és tevékenységekből, adott helyzetekben nem-cselekedetből, nem-tevékenységből az emberi pszichikum, ill. az emberi személyiség egészére való visszakövetkeztetések eredményes elvégzéséhez szükséges, hogy mindig figyelembe vegyük fentiek szerint a következőket. Az újszülött-, csecsemő-, kisgyermek-, gyermek-, ifjúkorban egyik életkorszak a másikra épülve kialakulnak bizonyos belső mozgási mechanizmusok (reflexek, reflex-ívek, reflex-láncok, reflex-lánc-rendszerek). *E mechanizmusok tartalmakat hordoznak.* A személyiség, ezen belül a pszichikum e belső

mechanizmusok igénybevételével az állásfoglalásokban, a cselekedetekben, a ténykedésekben e tartalmakat vetíti ki. E mechanizmusok és e mechanizmusok hordozta tartalmak (az emlékvilág) több mindenre vonatkoznak: interperszonális kapcsolatokra, tárgyakkal kapcsolatokra, jelenségekkel, folyamatokkal kapcsolatokra, érzékletekkel, érzelmekkel, gondolatokkal, absztrakt jelekkel, e jelek jelentéseivel kapcsolatokra, saját magával, a társadalommal, az egész világgali kapcsolatokra. E belső mechanizmusok és ezek által hordozott tartalmak az *adott életkorban* már mint kész válaszok állnak készen az emlékvilágban a személyiség és ezen belül a pszichikum rendelkezésére bizonyos ingerek által begerjesztett reflex-ívek vagy reflex-láncok végén. E készen levő válaszok konkrét cselekvésben vagy ténykedésben akként válnak a külvilág számára észrevehetővé, mintha ezek az adott helyzetekben, az adott ingerre *látszólag jelenleg keletkeztek volna*, valójában pedig már korábban kialakult kész válaszok nyilvánulnak meg.

Úgy vélem, az emberi cselekedetek, ténykedések, magatartások ilyen megnyilvánulásaiban a fentiekben röviden összefoglalt determináltság jelentőségét a mondottak kellően kiemelik.

Félreértések elkerülése végett rá kell mutatnom, hogy ez nem jelenti azt, hogy a fentiek szerint determináltan kialakult személyiség-forma és ezen belül a pszichikum milyenség az egyed későbbi élete folyamán az orvos vagy pszichológus részéről, sőt maga a szóban levő egyed részéről mint megváltozhatatlan és hozzá nem férhető véglegesség tekintendő. Több munkámban utaltam rá, hogy az emberi személyiség és pszichikum nem statikumszerűség, hanem olyan dinámiaszerűség, mely folytonos mozgásban, változásban van. Ezért bizonyos határokon belül, még az egészen mereven rögzültnek látszó belső mozgásmechanizmusok és dinámia-formák (dinamikus sztereotípiák) is bizonyos pszichológiai módszerekkel megközelíthetők és adott esetben meg is változtathatók. Megfelelő eljárásokkal új mechanizmusok és ezekbe új tartalmak vihetők be, az emlékvilág ereje csökkenthető, új jelen-tartalmak alakíthatók ki, építhetők be. E megváltoztatásnak a megfelelő pszichológiai módszereken kívül feltétele az is, hogy az egyén társadalmi-környezeti viszonyai, az egyén életkörülményei is kedvező hatásúvá megváltozzanak. Ilyen kedvező körülmények között megfelelő értelmi személyiség-elem jelenléte esetén értelmi és érzelmi hatású módszerekkel, az élet-élés megváltoztatásával a személyiség egészében és ezen belül a pszichikumban új kedvező mechanizmusok is ki tudnak alakulni, sőt a fentiekben értelmezett eleve kész válaszok, „a megszozott” válaszadási formák is megváltozhatnak. El lehet például érni, hogy bizonyos szerzett feltételes reflex-lánc formájú válaszadási módszer túlsúly helyett „alkotó válaszadási” forma túlsúly épüljön be a személyiség, ill. ezen belül a pszichikum feldolgozási, válaszadási mechanizmusába. E változtatási lehetőséget a klinikai gyakorlat, sőt a mindennapi élet is bizonyítja. Ha az elmondottak szerint az egyed szempontjából determináltan kialakult személyi-

ségen és ezen belül a pszichikumon az orvos, a pszichológus, vagy egészséges körülmények között a pedagógus, felnőttkorban a munkahelyi hatás, társadalmi közösségi hatás, kedvező esetben az adott egyén maga nem tudna eredményesen változtatni, akkor egyáltalán nem volna érdemes pszichopatólógiával, sőt talán még pszichológiával sem foglalkozni. A már kialakultnak megváltozhatatlansága esetén nem társadalmi determinizmusról, hanem sorszerű fatalizmusról, „sors bona, nihil aliud”-ról volna szó. Ennek viszont mind a tudomány, mind a gyakorlati tapasztalat ellentmond.

8.

Nézzük meg az egyed oldaláról, hogy az érés, a fejlődés folyamán a fiatal pszichikum milyen történések során alakul ki.

1. Minden egyed igyekszik a környezethez, a természeti és társadalmi környezethez alkalmazkodni, az adott környezetben helyét megtalálni, abban elhelyezkedni. Az alkalmazkodás, a helyet megtalálás a hasonulás, az azonosulás, az azonosítás folyamatai közébejöttével történik. E történéseknek az egyén tűrőképessége, rugalmassága, egybefogva testi-szervezeti és pszichés „*tolerancia-szélessége*” szab határt.

2. Minden egyed lehetőségei és képességei szerint igyekszik környezetét, természeti és társadalmi környezetét maga számára megfelelővé, vagy az eddiginél megfelelőbbé változtatni. E megváltoztatás részben aktív ténykedések sorozatából, részben a nem megfelelő, a megfelelő és a megfelelőbb közötti választás ténykedéséből tevődik össze.

3. A meglevő környezethez alkalmazkodás és a környezetet kedvezőbbé változtatási tendenciák és ténykedések bizonyos fokig belső ellentmondást jelentenek, amit végeredményben így vagy úgy igyekszik megoldani az egyén. Ezen belső ellentmondás körébe tartozik az a lényeges körülmény is, hogy az egyén ragaszkodik a már kialakult személyiség-formához és e személyiségbe beépült eszményekhez.

4. Az alkalmazkodás és a változtatás ellentétpár tevékenység-csoport történései közben az egyed törekszik „*tartalék*”-ot gyűjteni. E „*tartalékok*” részben biológiai-fiziológiai, részben pszichológiai szellemi, részben külső tárgyi, részben társadalmi pozicionális jellegűek.

5. Az alkalmazkodás és a változtatási törekvés eredményeként kialakult belső és külső körülmények között él, cselekszik, tevékenykedik, és közben az örökletesen vele született biológiai tényezők és a társadalmi környezeti ható tényezők közepette halad az érés folyamata előre. Az érés formálódására, valamint a fentiekben részletezett készségeknek tulajdonsággá, képességgé alakulására erőteljesen visszahatnak maguk az egyén által végzett cselekedetek és tevékenységek, az aktuális élet-élés forma egésze.

Egymásra irányuló kölcsönös hatásról van tehát szó. Az érés milyensége hat a tulajdonságok, képességek kialakulására, a már kialakult tulajdonságok, képességek megszabják a cselekedeteket, tevékenységeket, a cselekedetek, a tevékenységek, egészében az aktuális élet-élés formája visszahat az érés alakulására, a tulajdonságok, a képességek, az egész élet-élés forma továbbalakulására. Nagy összefüggésben pedig a társadalmi aktuális hatások formálják a személyiséget, a pszichikumot, a már kialakult pszichikum viszont formálólólag hat az egyén társadalmi körülményeire a változtatási tevékenységeken át.

6. A fentiek szerint mindennapi élet-élés közben, a világnak, amelyben él, megismerése, megértési, elfogadási-változtatási igyekezete közben az „emlékvilágban” felhalmozódnak az észrevettek, a tapasztaltak, a tanultak, a megismertek: társadalmi környezeti hatásként a gondozás, a szoktatás, a tanítás, az oktatás, egybeszövődve a nevelés hatás-eredményei, keveredve az eddig tapasztaltak, tanultak, megismertek, elfogadottak alapján kialakult *saját „vélemény”* szerinti emlékezés-anyaggal.

Az azután, hogy milyen intenzíven, milyen mélységbe, a múlt milyen mélységébe tud visszatekinteni, „emlékezni” a személyiség és ezen belül a pszichikum, és az emlékezés-történések credményeiből miként von le következtetéseket, és ezeket miként használja fel az élete élésében, ez megint csak függ örökletesen vele született biológiai jellegű adottságoktól és „szerzett” begyakorlódottaktól, a tanítás, tanulás módszereitől, társadalmi környezeti hatásoktól.

E kérdés érintésével újból visszajutottunk ahhoz a gondolathoz, amit előadásom korábbi részében fejtegettem, hogy minden pszichés funkcióban, így a személyiség és ezen belül a pszichikum fejlődését befolyásoló funkcióban is, mindig ott van valamilyen formában az emlékezés-felejtés funkció is.

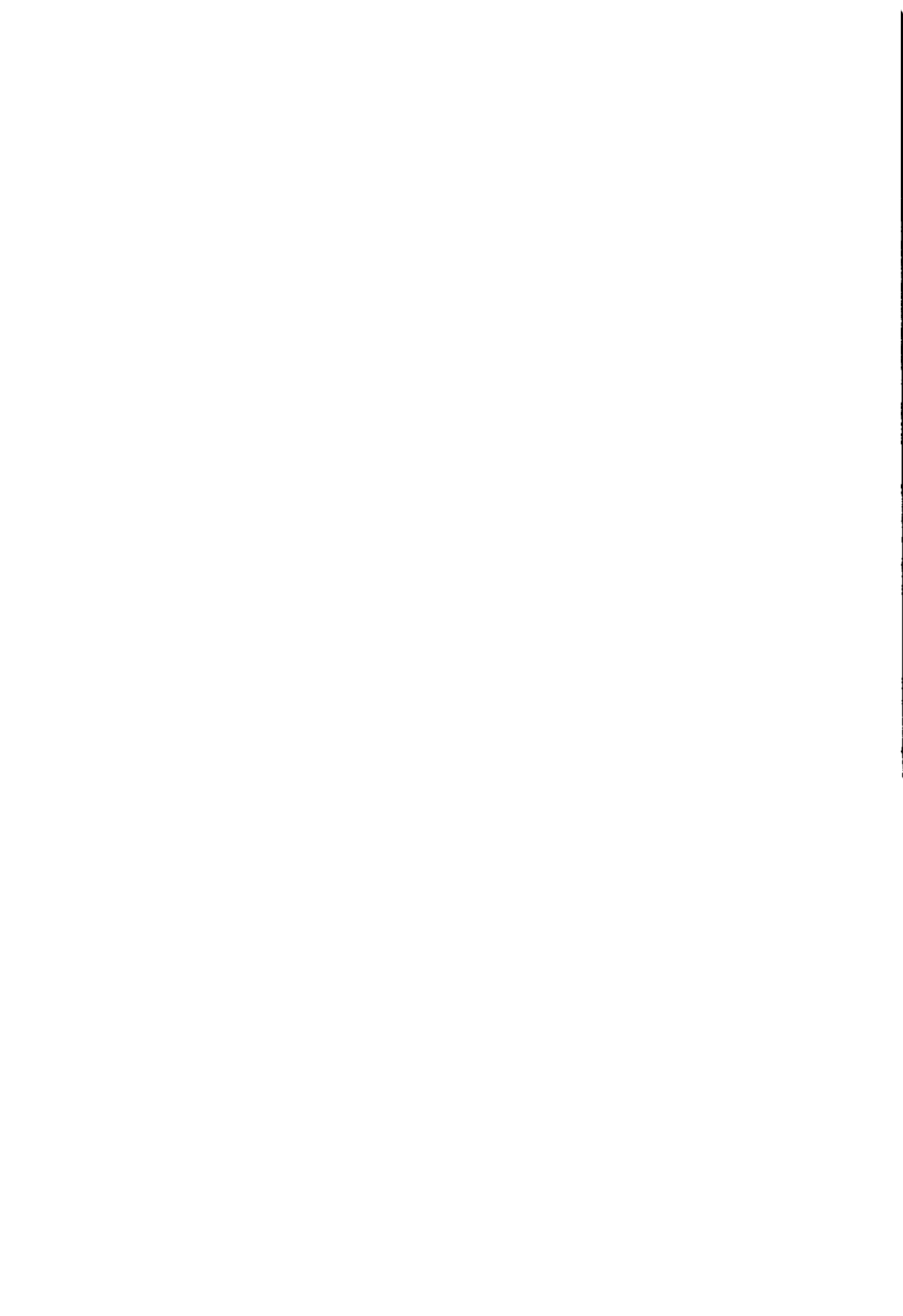
9.

Befejezésül az eddig mondottakra támaszkodva még egy gondolatra utalok. Az ember állásfoglalásait, cselekedeteit, ténykedéseit, vagy adott helyzetekben nem-cselekedeteit, nem-ténykedéseit elindító, mozgató, az élet-élés formáját meghatározó belső tényezőket, a pszichikumot az általános emberi és ezen belül az egyedi „élet-cél” szabja meg, fogja össze és koordinálja. Ez az „élet-cél” részben közeli, az aznapra és a közvetlen holnapra irányul, részben távoli és általában a kívánt jövőt jelenti.

A jelen állásfoglalásait, cselekedeteit, ténykedéseit, illetve adott helyzetekben nem-cselekedeteit, nem-ténykedéseit, vagyis a pszichikum megnyilvánulásait az élet-élése, a *jelen* akként szabja meg, hogy a múltra épül, a múltban kialakult mechanizmusokkal történik, viszont a jövő mint elérendő visszahat rá.

A pszichikum tehát olyan jelen, mely mozgó hídként köti össze a múltat a jövővel.

Ezen előadás kereteit meghaladja, hogy az emberi általános közösségi és az egyedi emberi „élet-cél” elemzésébe belemenjek, és foglalkozzam az újszülött, a csecsemő, a kisgyermek, a gyermek, az ifjú, a felnőtt „élet-céljának” megvilágításával, e különböző életkorok élet-célja kialakításának-kialakulásának módszereivel és tartalmával, egymásra épülésével, ez a téma külön előadás anyaga. Előadásom e befejező mondatával e problémának a pszichikum egésze szempontjából rendkívüli fontosságára akartam csupán rámutatni.



BUTYLSYMPATHON (BON) HATÁSA A VESÉN ÁTÁRAMLÓ PLASMAMENNYISÉGRE ÉS A VESEMŰKÖDÉSRE HAEMORRHAGIÁS HYPOTONIÁBAN

FÖLDI MIHÁLY, az orvostudományok doktora, THURÁNSZKY KÁROLY, SZABÓ
MIHÁLY, ZOLTÁN Ö. TAMÁS és SÁGI ISTVÁN

Közlésre érkezett: 1965. VII. 13.

Egyikünk (*Thuránszky*, 1) megállapította, hogy a BON neurolepticum, mely különböző shock-féleségekben, elsősorban a *Noble—Collip*-shockban, patkányban nagyfokú protektív hatást fejt ki. *Kovách* [2] szerint kutyában, irreversibilis haemorrhagiás shockban, BON-al a túlélési időt lényegesen meg lehet hosszabbítani.

Jól ismert tény, hogy a heveny veseelégtelenség a shock egyik legveszedelmesebb szövődménye, melynek profilaxisa nagy jelentőségű. Ma már a legtöbb szerző elismeri, hogy a shock pressor kezelése elméletileg helytelen és a gyakorlatban eredménytelen; folyadékbevitellel kombinált sympathoadrenolysis a helyes út [3].

Eme adatok, ill. megfontolások alapján határoztuk el BON hatásának tanulmányozását a vesén átáramló vérmennyiségre és a veseműködésre haemorrhagiás hypotóniában.

Módszerek

Vizsgálatainkat 7, mindkét nemű, nembutállal (40 mg/kg i. v.) narkotizált korsz kutyában végeztük. A vérnyomást véres úton, elektromanometerrel mértük és *Hellige*-multiscriptoron regisztráltuk. A vizeletet mindkét ureterbe kötött polyaethylen kanülön keresztül gyűjtöttük. A vesén átáramló plasmamennyiség mérésére a PAH clearance szolgált, a glomerularis filtratiót endogen creatinin clearance-el mértük. A natrium-meghatározások lángphotometerrel történtek. Az egyes clearance-periódusok 10 perc hosszúak voltak. 3—4 nyugalmi periódus felvétele után véreztetéssel a vérnyomást 60 Hgmm-re állítottuk be és ezt a nyomást a kísérlet végéig puffer edény segítségével fenntartottuk. Néhány clearance-periódus felvétele után fecskendeztük be a BON-t 20 mg/kg adagban i. v.

Az eredményeket a *Student*-féle T-testtel analysáltuk statisztikailag.*

* Eredményeink statisztikai-matematikai értékeléséért köszönetünket fejezzük ki a Magyar Tudományos Akadémia Alkalmazott Matematikai Intézet Biometriai Osztályának (Igazgató: dr. Juvancz Iréneusz).

Eredmények

A haemorrhagiás hypotonia a diuresis nagyfokú csökkentésére vezetett: a kiinduló átlagértékről ($0,32 \pm 0,10$ ml/perc) átlag $0,01 \pm 0,01$ mm/perc-re esett. Ez a különbség statisztikailag signifikans ($p < 5\%$). BON befeccskendése után, *változatlan vérnyomás mellett*, a diuresis átlag $0,20 \pm 0,07$ ml/perc-re nőtt meg. $0,01 \pm 0,01$ és $0,20 \pm 0,07$ közt a különbség statisztikailag signifikans ($p < 5\%$), $0,32 \pm 0,10$ és $0,20 \pm 0,07$ közötti különbség statisztikailag nem signifikans ($p < 30\%$). A BON tehát teljesen normalizálta a víz diuresist (1. ábra).

A natriumürítés a kontroll állapotban átlag $0,41 \pm 0,09$ mg/perc volt. Haemorrhagiás hypotonia alatt a natriumürítés átlag $0,02 \pm 0,01$ mg/perc-re esett. A különbség signifikans $/p < 5\%/$. BON injectiójára, a natriumürítés — változatlan vérnyomás mellett — $0,20 \pm 0,03$ mg/perc-re emelkedett. $0,02 \pm 0,01$ és $0,20 \pm 0,03$ között a különbség statisztikailag signifikans $/p < 1\%/$; a $0,41 \pm 0,09$ és $0,20 \pm 0,03$ közti különbség nem signifikans $/p > 5\%/$. BON tehát teljes mértékben normalizálta a natriumürítést.

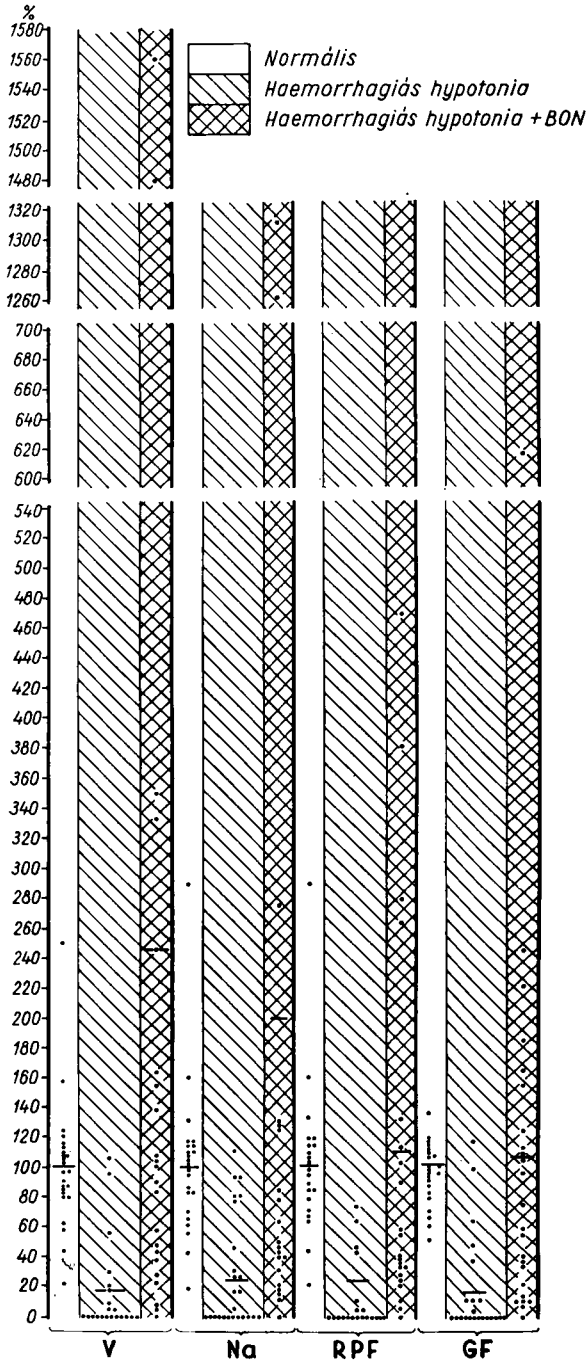
A vesén átáramló plasmamennyiség a kontroll periódusokban átlag $112,0 \pm 2$ ml volt. Haemorrhagiás hypotonia alatt a PAH clearance átlag 8 ± 5 ml/min.-re esett. A különbség statisztikailag signifikans ($p < 1\%$). BON kezelés alatt a PAH clearance 137 ± 56 ml/min.-re nőtt meg. 112 ± 2 és 137 ± 56 közti különbség nem signifikans ($p < 80\%$). BON tehát normalizálta a PAH clearance-t.

Az endogen creatinin clearance a normál periódusokban átlag 27 ± 5 ml volt. Haemorrhagiás hypotonia hatására átlag $1,6 \pm 0,9$ ml/perc-re esett. Ez a különbség statisztikailag signifikans ($p < 1\%$). BON injectiójára az endogen creatinin clearance 20 ± 7 ml/perc-re emelkedett. 27 ± 5 és 20 ± 7 között a különbség statisztikailag nem signifikans ($p < 40\%$). BON tehát normalizálta a glomerulusfiltrációt.

Megbeszélés és összefoglalás

BON hatására fennálló haemorrhagiás hypotonia mellett emelkedett a diuresis, a natriumürítés, a PAH clearance és a glomerulusfiltráció. Ezen az eredményen elvileg mit sem változtat az a körülmény, hogy a kezeletlen haemorrhagiás hypotoniában a nagyfokú oliguria miatt a PAH-, ill. a creatinin nem megbízható mértéke a vesén átáramló plasmamennyiségnek, ill. a glomerulusfiltrációnak [4].

Fenti eredmények alapján a mellékhatásoktól gyakorlatilag mentes szert, folyadékpótlással együtt, az emberi shock terápiájában érdemes lenne kipróbálni.



Diuresis, natriumürítés (Na), PAH clearance (RPF) és endogen creatinin clearance (GF) haemorrhagiás hypotoniában BON nélkül és BON kezelés alatt. Az értékek a nyugalmi periódusok számtani középértéke %-ában vannak megadva

IRODALOM

1. *Thuránszky K.*: MTA V. Oszt. Közl. **15**, 379 (1965)
2. *Kovách A.*: Szóbeli közlés.
3. *Nickerson, M.*: Amer. J. Cardiol. **12**, 619 (1963)
4. *Bálint, P.*: Aktuelle Probleme der Nierenphysiologie. VEB Verl. Volk u. Gesundh., Berlin (1961)

ÚJABB ADATOK AZ AGY ÉS A NYIROKÉRRENDSZER KAPCSOLATÁNAK ANATÓMIÁJÁHOZ

FÖLDI MIHÁLY, az orvostudományok doktora, GELLÉRT ALBERT, az orvostudományok
kandidátusa, KOZMA MÁRTA, POBERAI MÁRIA, ZOLTÁN Ö. TAMÁS és CSANDA
ENDRE, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1965. VII. 13.

A közelmúltban megállapítottuk, hogy a tankönyvi felfogással szemben, a nyirok drainage a központi idegrendszer normális functiójának elengedhetetlen feltétele: a nyaki nyirokerek és nyirokcsomók radikális lekötése súlyos morphológiai és functionális következményekkel jár. Ez a körülmény egyúttal azt is bizonyítja, hogy azok az összeköttetések, amelyek a mell- és hasüreg területén állnak fenn a gerincvelő és a nyirokérrendszer között [1], nem képesek a nyaki nyirokerek blokádja esetén, azok functióját átvenni.

E körülmények szükségessé tették az agy és a nyirokérrendszer közötti kapcsolatok anatómiájának további kutatását.

Brierley és *Field* [2] vizsgálatai tisztázták az orrüreg nyálkahártyájában, a fila olfactoria területén az agy és a nyirokérrendszer közti kapcsolat anatómiáját. Magunk [3] a közelmúltban leírtuk, hogy retrobulbarisan, a szemmozgatóizmok területén is áll fenn ilyen kapcsolat.

Schwalbe 1869-ben közölte, hogy berlini-kék oldat subarachnoidealis injectiója után a nyaki nyirokerek megfestődnek [4]. „Pontosabb vizsgálattal megállapítható, hogy az arachnoidealis tér és a nyirokerek a koponyaalapon, a foramen jugularen keresztül állnak egymással kapcsolatban. A kilépő apró nyirokerek a pars basilaris ossis occipitalis és a felső nyakcsigolyák alsó felszínén, a musculus longus capitis és colli tapadása között apró nyirokcsomókat tartalmazó plexust képeznek; az ebből eredő nyirokerek, a nyak oldalsó részén haladva a lymphoglandulae cervicalis profundebe szájadzanak.”

Schwalbe az általa leírt nyirokerek pontos eredetét, az agyhoz, illetve az agyburokhoz való viszonyát szövettanilag nem vizsgálta. Nem végzett ilyen vizsgálatokat *Jacobi* [5] sem, aki a *Magnus*-féle H_2O_2 -s módszerrel a dura állományában nyirokereket vélt felfedezni. Vizsgálatai csak makroszkopos megfigyeléseken alapultak. *Ivanov* és *Romodanovszky* [6] a „dura mater cerebellarisban mikroszkoposan stómákat figyelt meg, amelyek a nyirokkapillárisok kezdetét képezik”, szövettani képet dolgoztatukban nem közölnek és a talált képletek és a nyaki nyirokerek közti összefüggést nem tanulmányozták.

Jelen munkánkban ennek a feladatnak a megoldását tűztük magunk elé.

Módszerek

Vizsgálatainkat nembutállal altatott kutyákban végeztük. A nyak középvonalában ejtett metszésből kipraeparáltuk a vagus-carotis hüvely mentén haladó nyaki nyiroktörzset és a submandibularis nyirokcsomókat, majd a nyelv állományába 1—2 ml kongó-vörös oldatot fecskendeztünk. A festék azonnal megjelent a submandibularis nyirokcsomóknak főleg caudalis részében és a nyaki nyiroktörzsekben. Ezt követően suboccipitalisan megpungáltuk a cisterna cerebellomedullaris, néhány ml. liquort leszívunk és azonos volumenű $\frac{1}{2}\%$ -os Geigy-kék oldatot fecskendeztünk be.



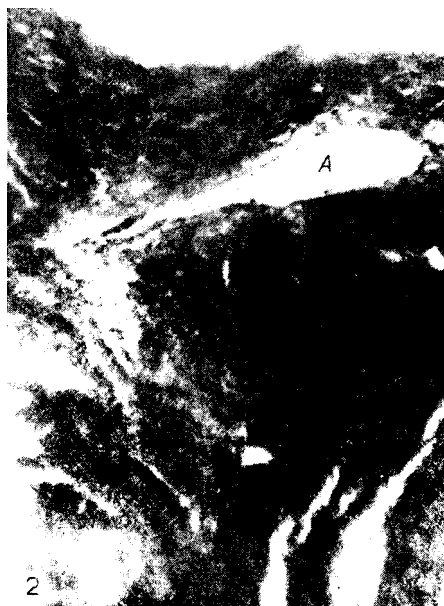
I. ábra. Nyirokér a dura mater lemezeiben, intracranialisan. A: nyirokér, B: dura lemez, C: csont

A kék festék rövid idő múlva megjelent a submandibularis nyirokcsomók cranialis részében, továbbá a cervicalis nyiroktörzsből. Ezt követően lekötöttük a cervicalis nyirokereket. Kb. egy óra múlva az állatot elvéreztettük és a submandibularis nyirokcsomótól cranialis irányban praeparáltunk az agyalap felé. A kékre festett nyirokerek *Schwalbe* leírásának megfelelően a foramen jugulare-ig voltak követhetők. Ezután a mandibulából, valamint a többi koponyacsontból, amennyit csak lehetett, eltávolítottunk, hogy a submandibularis nyirokcsomótól cranialisan a nyak lágyrészeit, a foramen jugulare csontos szegélyével, az agyburokkal és az agy állománnyal együtt en block eltávolíthassuk.

A kivett anyagot formalinban való, az *in situ* helyzetet megközelítő rögzítés után 7,5%-os salétromsavban decalcináltuk, majd paraffin beágyazást alkalmaztunk. Az agyállománytól distalis irányban haladva sorozatmetszeteket készítettünk; a metszeteket haematoxylineosinnal festettük meg.

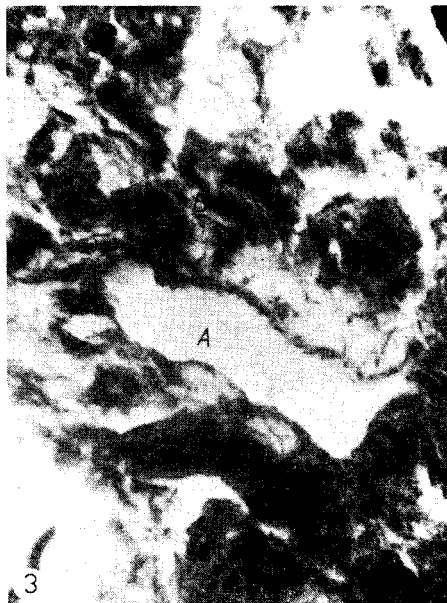
Eredmények

A sorozatmetszetek cranio-caudalis irányban történt kiértékelése alapján a következőket állapíthatjuk meg:

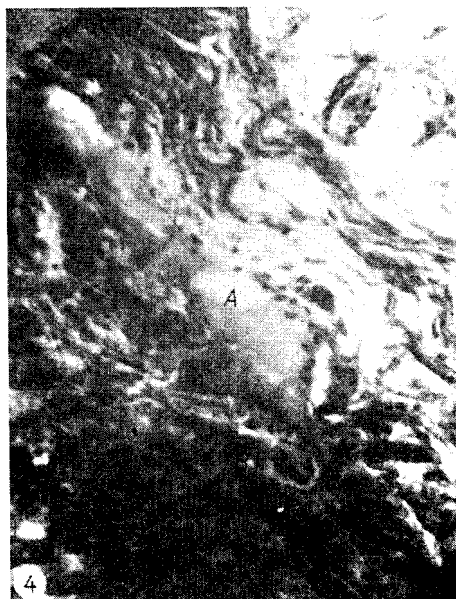


2. ábra. Nyirokér a dura mater lemezeiben, intracranialisan. A: nyirokér, B: dura lemez

Intracranialisan a foramen jugulare fölött, a dura mater kötőszöveti lemezében jelennek meg először endothellel bélelt, praeformált, a vérerektől jól megkülönböztethető nyirokerek (1. és 2. sz. ábra). A továbbiakban a foramen jugulare területén az agyidegek körüli kötőszövetben már nagyobb, lumennel rendelkező nyirokerek tűnnek fel (3. sz. ábra). A nyirokereket a foramen jugulare distalisabb szakaszában a jellemzően egyneműen festődő nyirok tölti ki, faluk is némi kötőszövettel gazdagodik (4., 5., 6. sz. ábra). Ugyancsak ezen a területen jelennek meg bennük a nyirokerekre morfológiailag és funkcionálisan jellemző billentyűk is, a nyirokérfal endotheljának kettőzete s alatta egy kötőszövetes tömörülés formájában (7. sz. ábra). A nyirokerek fala distalis irányba haladva kifejezettebbé válik



3. ábra. Nyirokér a foramen jugulareban a kilépő agyidegek körüli kötőszövetben.
A: nyirokér, B: kötőszövet



4. ábra. Pangó nyirokkal kitöltött nyirokér a foramen jugulareban. A: nyirokér, B: kötőszövet



5. ábra. Pangó nyirokkal kitöltött nyirokér egy része a foramen jugulareban arteria szomszéd-
ságában. A: nyirokér, B: arteria



6. ábra. Pangó nyirokkal kitöltött nyirokér egy része a foramen jugulareban. A: nyirokér,
B: kötőszövet



7. ábra. A nirokér billentyűs szakasza tangentialis metszetben. A: nirokér, B: billentyű



8. ábra. Nirokér a foramen jugulareban. A: nirokér, B: kötőszövet

alkotásukban az endothelen kívül a környezettől elég jól elhatárolódó kötőszövet mindinkább részt vesz (8. és 9. sz. ábra).

Az agyburoktól a foramen jugulare distalis végéig sorozatban végigkövetett nyirokerek histotopographiájára vonatkozóan azt állapíthatjuk meg, hogy azok egyfelől az agyidegeket körülvevő kötőszövetben magányosan, másfelől vérerek közvetlen szomszédságában haladnak s jutnak el a koponya-alapig (4. és 9. sz. ábra).



9. ábra. Nyirokér a foramen jugulare distalis szakaszán. A: nyirokér, B: arteria, C: kötőszövet

Extracranialisan a fent leírt nyirokerek a foramen jugularetől már jól praeparálható nyirokerekbe folytatódnak, melyek a n. accessorius és a n. vagus közötti szögletben, azokkal együtt hagyják el a koponyát és haladnak a cervicalis nyirokutak és nyirokcsomók felé.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kísérletes nyirok pangás módszerével, „nyirokkal történő öninjectio”-val sikerült a dura mater állományában a koponya alapon nyirokerek kimutatnunk és ezeknek a truncus lymphaticus cervicalissal való összefüggését feltárnunk. Ez az észlelésünk az irodalom eddigi bizonytalanságával és hiányosságaival szemben morfológiai alapja a hátsó koponyaárok területén a nyirokdrainagenak és egyúttal magyarázatát szolgálja a nyaki nyirokutak radikális lekötése után észlelt súlyos morfológiai és functionális változásoknak.

IRODALOM

1. Földi, M., Csanda, E., Obál, F., Madarász, I., Szeghy, G. és Zoltán, Ö. T.: *Z. ges. exp. Med.* **137**, 483—510 (1963)
2. Obál, F., Madarász, I., Zoltán, Ö. T., Csanda, E. és Földi, M.: *Ibidem* **138**, 26—42 (1964)
3. Zoltán, Ö. T., Földi, M., Obál, F. és Madarász, I.: *Ibidem* **138**, 43—50 (1964)
4. Rusznyák, I., Földi, M. és Szabó, G.: *Lymphatics and Lymph Circulation*. Pergamon Press. Oxford—London—New York—Paris 1960. Relations between the central nervous and the lymphatic system.
5. Brierley, J. B. és Field, E. J.: *J. Anat.* **82**, 153 (1948)
6. Földi, M., Kukán, F., Szeghy, G., Gelléri, A., Kozma, M., Poberai, M., Zoltán, Ö. T. és Varga, L.: *Acta Anat.* **53**, 333—345 (1963)
7. Schwalbe, G.: *Zentralb. med. Wissenschaft* **7**, 465 (1869)
8. Jacobi, W.: *Arch. Psychiatr.* **70**, 269—285 (1924)
9. Iwanow, G. és Romodanowsky, K.: *Z. ges. exp. Med.* **58**, 596—607 (1927)

A „LYMPHOGEN ENCEPHALOPATHIA” TŰNETEINEK KIVÉDÉSE PANTOTHENSÁV-PYRIDOXIN-KEZELÉSSSEL

FÖLDI MIHÁLY, az orvostudományok doktora, CSANDA ENDRE, az orvostudományok
kandidátusa, CSILLIK BERTALAN, az orvostudományok kandidátusa, MADARÁSZ
ISTVÁN, az orvostudományok kandidátusa, OBÁL FERENC, az orvostudományok
kandidátusa, ZOLTÁN Ö. TAMÁS és JÁKI ÁGNES

Közlésre érkezett: 1965. VII. 19.

Jól ismert tény, hogy a barbiturátok gátolják a szürke agykéreg *Pasteur-effectusát*: barbituráttal narkotizált macska agykérgéből készített semihomogenatum aerob körülmények között több szőlőcukrot fogyaszt, mint éber állatokból származó [4].

Egyik előző dolgozatunkban kimutattuk, hogy a nyak nyirokereinek és nyirokcsomóinak kiterjedt lekötésével létrehozott kísérletes kórképben, a „lymphogen encephalopathia”-ban, a *Pasteur-effectus* barbiturátokkal nem gátolható, más szóval, a *Pasteur-effectus* „barbiturátresistenssé” válik [18].

A barbiturátok hatása a központi idegrendszerre még nem minden részletében tisztázott. Annyi kétségtelennek látszik, hogy a barbiturátok nagy aktivitású gátlói a redukált DPN oxydatiójának és az ezzel kapcsolatos phosphorylatiós folyamatoknak.

Ezáltal zavar támad mind a citromsav-cyclusban (a pyruvat-oxydatio az acetylcoenzym A képzéshez DPN-t igényel), mind az ATP generációban.

Miután normális és „lymphogen encephalopathiában” szenvedő állatok között a szőlőcukor-felvételt illetően csak barbiturát hatásban észleltünk különbséget, fel kell tételeznünk, hogy e különbség biokémiai alapja szintén ott található, ahol a barbiturátok támadáspontja: valahol az *Emden—Meyerhof* séma és a *Szent-Györgyi—Krebs* cyclus határán.

Ez az elmélet további alátámasztást nyer a *Pasteur-effectus* lényegének további analýsálásával. Természetesen nem célunk e helyütt a *Pasteur-effectus* különböző elméleteinek részletes tárgyalása. Elegendő annak megállapítása, hogy az effectus lényege az aerob glykolysis gátlása aerob körülmények között, az oxydatív phosphorylatió javára, csökkenő szőlőcukor felhasználással. Valamilyen „kapcsolási reakcióról” [3] van tehát szó az *Emden—Meyerhof* séma és a *Szent-Györgyi—Krebs* cyclus között és pontosan ez az a hely, ahol „lymphogen encephalopathiában” a biokémiai zavart feltételezzük!

Más észleleteink is ebben az értelemben szólnak. „Lymphogen encephalopathiában” az agy gamma-amino-vajsav-tartalmának és acetylcholin-esterase-aktivitásának csökkenését találtuk [6].

Egy pillantás a természetesen távolról sem a teljesség igényével fellépő biokémiai sémára (1. táblázat) világosan mutatja a coenzym A (melynek molekulája pantothensavat tartalmaz), valamint a pyridoxalphosphat centrális helyzetét azon a területen, ahol a *Pasteur-effectus*, a gamma-amino-vajsav anyagcsere, továbbá az acetylcholin synthesis lefolyik [16] és ahol a barbituratok, amelyek a szénhidrat-anyagcsere zavarát „lymphogen encephalopathiában” manifestté teszik, támadáspontját sejtjük.

Mindezek alapján jogosultnak tűnik annak a munkahypotesisnek a felállítása, hogy az említett területen fennálló biokémiai zavar lehet felelős a „Lymphogen encephalopathia” klinikai tüneteier. Ennek az elméletnek a bizonyítására közvetlen biokémiai meghatározások helyett, melyeknek kivitelét tiszta enzympreparatumok hiánya akadályozta, indirekt utat választottunk, az „ex juvante” therapia útját, pantothensavval és pyridoxinnal.

Kérdésfeltevésünk a következőképpen hangzott:

Lehet-e a „lymphogen encephalopathia” experimentalis kórképét e két vitamin adagolásával befolyásolni?

Kísérleteinkben a „lymphogen encephalopathiára” jellemző következő tüneteket vizsgáltuk:

1. Az EEG-t; „lymphogen encephalopathiára” jellemző magas, lassú delta-theta hullámok dominánssá válása [7].

2. Papillaoedema; „lymphogen encephalopathiában” az esetek túlnyomó többségében papillaoedema alakul ki [7].

3. Liquornyomás; „lymphogen encephalopathiában” a liquornyomás szabályszerűen emelkedik [2, 7].

4. A *Ferencz*-féle permanganat-reductiós próba a liquor cerebrospinalisban [5, 15]; „lymphogen encephalopathiában” a permanganat reductiós ideje jellemzően megrövidül [10].

5. „Tranquillisatio”; „lymphogen encephalopathiában” az állatok magatartása „tranquillisált” és a tájékozódási reactio átmenetileg kialszik [7].

6. A *Pasteur-effectus* „barbituratresistentiája” [18].

7. A barbiturat-érzékenység; „lymphogen encephalopathiában” a barbiturat érzékenysége fokozódik [7, 11].

8. Görcsküszöb; „lymphogen encephalopathiában” a görcsküszöb jellemzően alacsony [14].

9. Neuropathologiai vizsgálat; „lymphogen encephalopathiában” makroszkoposan agyoedema található, az agytekervények ellaposodásával, a cisterna magna és ambiens herniatiójával. Az eseteknek mintegy 60%-ában asymmetricus hydrocephalus internus mutatható ki. Szövettanilag idegsejtelváltozások láthatók az agykéregben, subcorticalis ganglionokban és az alsó agytörzsben, váltakozó eloszlásban [7, 9].

10. *Histochemiai vizsgálatok*; a hippocampusban, ahol normális körülmények között jelentős acetylcholinesterase aktivitás mutatható ki, „lympho-

gen encephalopathiában” ez az aktivitás lényegesen gyengül, sőt eltűnik [3, 6].

Anyag és módszerek

ad 1) 6 macskában és 3 kutyában chronicus epiduralis ezüst elektródokat építettünk be. A nyugalmi EEG felvétele után cervicalis nyirokblockádót végeztünk. (A műtéti technikát lásd 7.) A műtét napjától kezdve a macskák naponta 125 mg/kg Panthenolt (Pantothensavas aethylester, Jenafarm) és 25 mg/kg B₆-vitamint (Pyridoxinum hydrochloricum, Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár), a kutyák 62,5 mg/kg Panthenolt és 12,5 mg/kg pyridoxint kaptak intramuscularisan. Az EEG felvételeket a macskákon az 5. és a 7. napon, kutyákon pedig naponta végeztük, egészen a 10. postoperatív napig.

Az EEG-hullámok frequentia spectrumát (a delta, theta, alpha és béta hullámok %-os előfordulását) szabályos távolságokban, 20"-nyi szakaszokban számoltuk ki.

Kontroll gyanánt 2 normális kutyában pantothensav-pyridoxin injectió acut hatását vizsgáltuk meg az EEG-re.

ad 2) 18 kutyában megvizsgáltuk a szemfenéki képet és utána cervicalis nyirokblockádót végeztünk. A műtét után 9 állat naponta 62,5 mg/kg panthenolt és 12,5 mg/kg B₆-vitamint kapott i. m. A 7. postoperatív napon újból megvizsgáltuk a szemfenéki képet, mégpedig úgy, hogy a vizsgálat végzője nem tudta, melyik állaton történt álműtét és melyiken nyirokblockád. A papillaoedema súlyossági fokát keresztekkel fejeztük ki:

- ++++ = 1 Dioptria felett,
- +++ = kb. 1 Dioptria,
- ++ = fél Dioptria alatt,
- +
- = a papilla konturok enyhén elmosódtak,
- = nincs papillaoedema.

Ad 3 és 4) 18 kutyában nembutal narkosisban (20 mg/kg) megmértük a cisternalis liquornyomást és utána elvégeztük a cervicalis nyirokblockádót. A műtét után az állatok, ahogy a 2. pont alatt leírtuk, pantothensav-pyridoxin kezelésben részesültek. A 7. postoperatív napon megismételtük a liquornyomás mérését.

A nyomásmérések alkalmával minden esetben 1,5 ml liquor cerebrospinalis bocsátottunk le a *Ferencz-féle* permanganat reakció elvégzése céljából.

A permanganat reakciót a következőképpen végeztük:

1 ml liquor + 0,1 ml 1‰-es kaliumpermanganat oldat. Az oldat elszíntelenedéséig eltelt időt vizsgáltuk.

ad 5) A vizsgálatokat „rezgőketrechen” végeztük, melynek mozgásait mikrofon segítségével *Hellige-féle* multiscriptoron regisztráltuk.

a) 4 normális kezeletlen patkány motilitását 7 napon keresztül, naponta vizsgáltuk;

b) 9 patkányban a normális motilitás felvétele után álműtétet végeztünk a nyakon és ezt követően 9 napon át naponta vizsgáltuk a motilitást;

c) 11 patkányban a normális állapot felvétele után cervicalis nyirokblockádót végeztünk és ezt követően 9 napon keresztül naponta vizsgáltuk a motilitást;

d) 5 patkányban a normális állapot felvétele után cervicalis nyirokblockádót végeztünk és a műtét napjától kezdve az állatokat 8 napon keresztül naponta 125 mg/kg Panthenollal és 25 mg/kg B₆-vitammal kezeltük i. m. és vizsgáltuk a motilitást.

ad 6) 10 macskában cervicalis nyirokblockádót végeztünk és ezt követően naponta 125 mg/kg Panthenolt és 25 mg/kg B₆-vitamint adtunk. A 7. postoperatív napon az állatokat 40 mg/kg intraperitonealisán adott hexobarbitallal narkotizáltuk és 30' múlva dekapitáltuk. Kontroll gyanánt 20 kezeletlen nyiroklekötött macskából álló anyagunk [18] szolgált; ezek az állatok a 7. postoperatív napon ugyanígy narkotizálva kerültek dekapitálásra.

A szürkeállományból készült semihomogenatum szőlőcukor felvételét a következőképpen vizsgáltuk:

A decapitatio után azonnal megnyitottuk a koponyát, in toto eltávolítottuk az agyat és 5 percre —25 °C-os mélyhűtőbe helyeztük. Ezután a kéregállományból kb. 2 mm-es szeleteket készítettünk, majd ezekből 5 percen keresztül ollóval állítottuk elő a semihomogenatumot. A semihomogenatumból 250 mg-ot 300 mg% szőlőcukrot tartalmazó mol/15 foszfatpufferbe (pH 7,35) helyeztünk. (A módszer további részleteit lásd 18.)

ad 7) 9 macskában elvégeztük a cervicalis nyirokblockádót, majd ezt követően naponta 125 mg/kg Panthenolt és 25 mg/kg B₆-vitamint adtunk i. m. A barbituratérzékenységet avval az idővel mértük, mely 20 mg/kg hexobarbital i. v. beadásától a „contact plating reakció” kiválthatóságáig eltelt. A contact plating reakció minden egyes kiváltási kísérlete előtt standardizált ébresztési ingert alkalmaztunk; így elértük, hogy narkosis és nem a spontán alvás idejét tanulmányoztuk.

Kontroll gyanánt szolgált 9 kezeletlen „lymphogen encephalopathiában” szenvedő macskából álló anyagunk [11].

ad 8) 9 macskában elvégeztük a cervicalis nyirokblockádót és azután 125 mg/kg Panthenolt és 25/kg B₆-vitamint adtunk i. m. Kontroll gyanánt 12 kezeletlen, „lymphogen encephalopathiában” szenvedő, továbbá 10 álműtéten átesett macska szolgált [14]. A központi idegrendszer görcskészségének vizsgálatára a 7. postoperatív napon 40 mg/kg cardiazolt adtunk i. m. Mértük azt az időt, mely a cardiazol beadásától a görcsrohamok fellépéséig eltelt (latencia idő, L), továbbá a görcsrohamok időtartamát (T). E két értéket statisztikailag analysáltuk. Ezenkívül ezt a két paramétert egy általunk bevezetett indexbe (I) foglaltuk össze:

$$I = \frac{T}{L} \cdot \frac{nk}{n} \cdot 100$$

n = a vizsgált állatok száma;

nk = a görcsrohamokkal reagáló állatok száma.

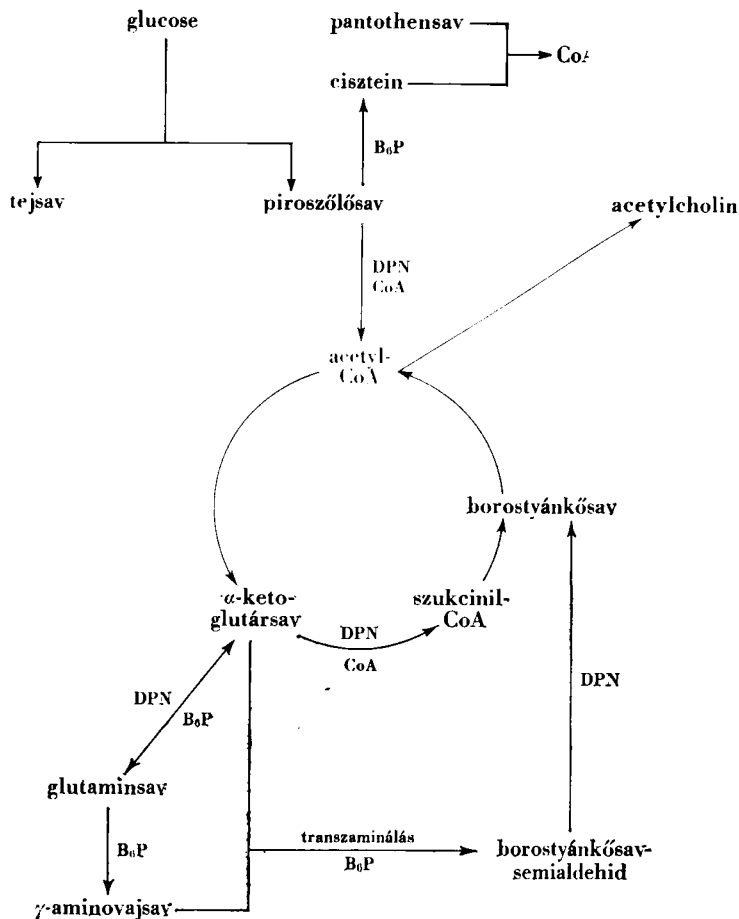
(Ha nem jött létre görcsroham, a latentia időt végtelennek tekintettük és ezt önkényesen 100-nak vettük; ha pedig a görcsroham halálos kimenetelű volt, akkor időtartamát tekintettük végtelennek és önkényesen ezt is 100-nak vettük.)

Ugyanezt a kísérletet 4, naponta 60 mg/kg panthenollal és 12,5 mg/kg B₆-vitaminnal kezelt kutyában is elvégeztük. Kontroll gyanánt szolgált 6, „lymphogen encephalopathiában” szenvedő, kezeletlen, továbbá 6 álműtéten átesett kutyából álló anyagunk [11].

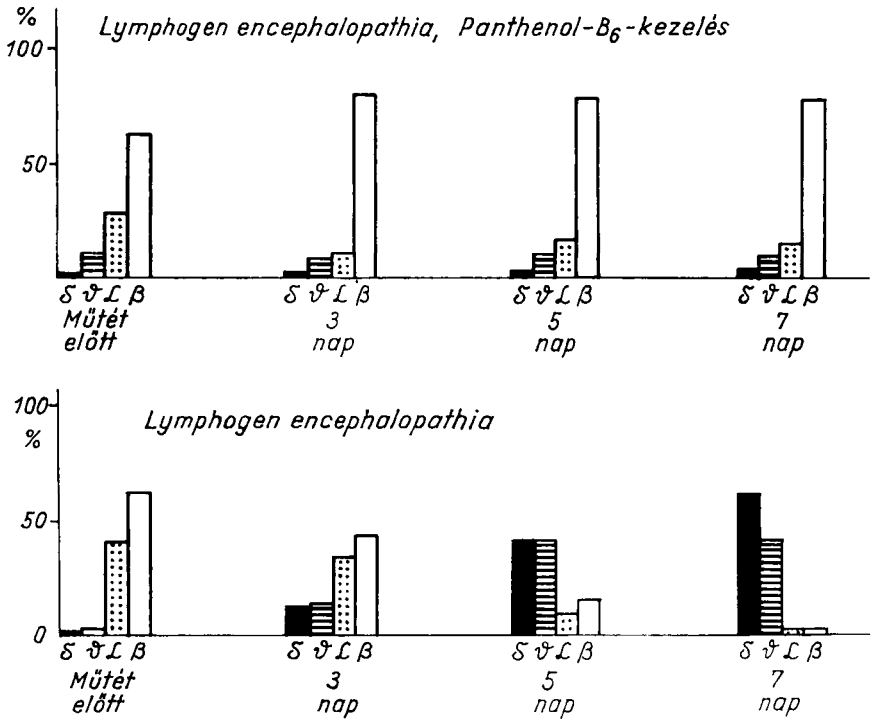
ad 9) Neuropathologiai vizsgálat céljára 6 kutyát naponta 60 mg/kg panthenollal és 12,5 mg/kg B₆-vitaminnal kezeltünk. Kontroll gyanánt szol-

I. táblázat

A coenzym A és a pyridoxalposphat centralis helyzete az Embden—Meyerhof-séma és a Szentgyörgyi—Krebs cyclus határán



gált 30, „lymphogen encephalopathiában” szenvedő, illetőleg normális, kezeletlen kutyából álló anyagunk [7, 9]. A szövettani metszeteket haematoxylin-eosinnal, osmiumtetroxyd-alpha-naphtylaminnal (OTAN), továbbá *Spielmeier, Mallory, Masson*, illetőleg *Ritter—Oleson* szerint festettük, továbbá *Cajal, Bodian* és *Perdrau* szerint impregnáltuk.



I. ábra. Cervicalis nyirokblockád hatására az EEG-ben lassú hullámok válnak dominánssá. Pantothenav-pyridoxin kezeléssel az nemcsak kivédhető, hanem a beta tartományba tartozó hullámok mintegy 10%-os fokozódása következik be

ad 10) Az acethylcholinesterase aktivitás vizsgálatára 14 patkány a cervicalis nyirokblockád napjától kezdve naponta 125 mg/kg panthenolt és 25 mg/kg B₆-vitamint kapott. Az acethylcholinesterase aktivitást a 7. postoperatív napon vizsgáltuk *Koelle* szerint.

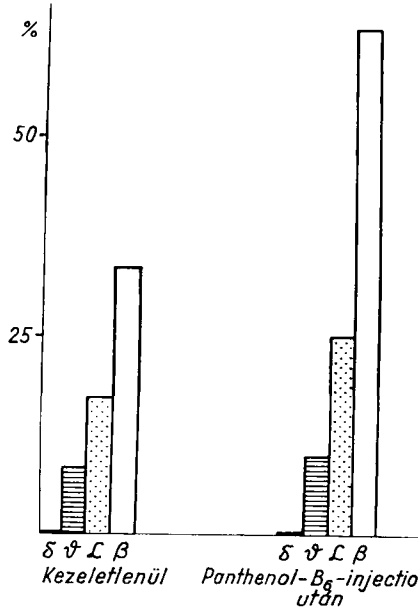
Kontroll gyanánt szolgáló 30 normális, illetőleg „lymphogen encephalopathiában” szenvedő, kezeletlen patkányból álló anyagunk [3, 6].

Eredmények

1. A cervicalis nyirokblockád hatására az 5–7. napig a lassú hullámok váltak dominánssá az EEG-n; ez az elváltozás a pantothenat-pyridoxin kezeléssel teljes mértékben kivédhető volt, sőt, ezekben az állatokban a béta tevő-

kenységnek mintegy 10%-os fokozódása volt kimutatható (1. ábra). A két vitamin injectiója normális kontroll kutyában a beta aktivitás hasonló fokozódására vezetett (2. ábra).

2. A 2. sz. táblázatban összefoglalt adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a vitaminkezelés a papillaoedema kifejlődése szempontjából rendkívül



2. ábra. Normális kontroll állapotban pantothensav-pyridoxin injectio hatására acut kísérletben a beta aktivitás fokozódása figyelhető meg

erős protektív hatást fejtett ki: 9 kezeletlen állat közül 7-ben, 9 kezelt közül csak 3-ban jött létre papillaoedema. +++-es és +++-es papillaoedema

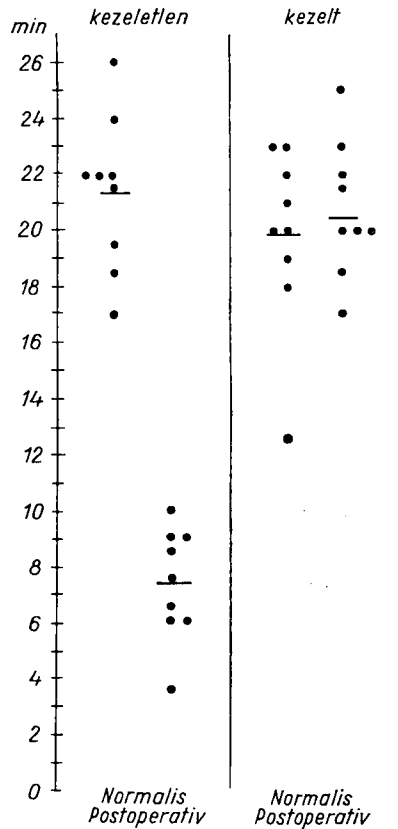
II. táblázat

| Nyirokblockád | | Nyirokblockád + vitaminkezelés | |
|----------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Az állat száma | Papilla-oedema | Az állat jele | Papilla-oedema |
| 1 | — | A | — |
| 2 | — | B | — |
| 3 | ++++ | C | — |
| 4 | ++++ | D | — |
| 5 | ++++ | E | — |
| 6 | +++ | F | — |
| 7 | +++ | G | + |
| 8 | ++ | H | + |
| 9 | ++ | I | ++ |

A „lymphogen encephalopathia” kórképére jellemző papillaoedemát a Panthenol-B₆-vitamin messzemenően kivédi (lásd szöveg)

Ha azonban a kezelt és kezeletlen csoport liquornyomás-értékeit analysáljuk, a kettő között erősen signifikans differenciát kapunk ($p < 0,1\%$; 3. sz. ábra), a kezelés tehát rendkívül hatásos volt.

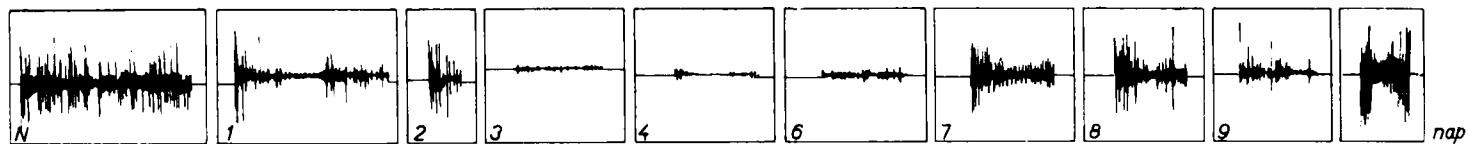
4. Valamennyi „lymphogen encephalopathiás” állatban a liquor cerebrospinalisan erősen pozitívvá vált a permanganat reactio. A permanganat el-



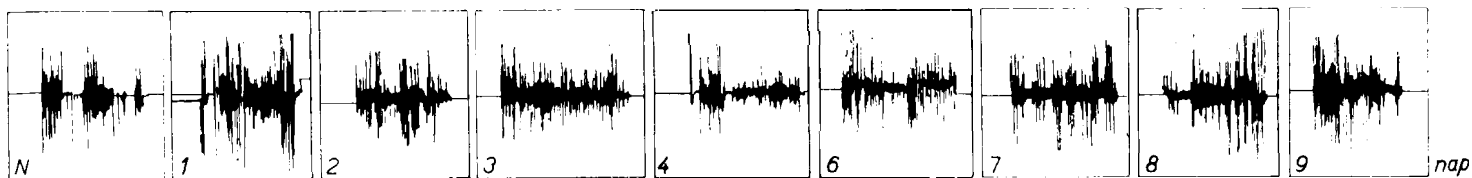
4. ábra. Permanganat reactió a liquor cerebrospinalisan kezeletlen (bal oldalt) és Panthenol-B₆-tal kezelt (jobb oldalt) kutyákban. A kezeletlen „lymphogen encephalopathiára” a permanganat reductiós idejének nagyfokú megrövidülése jellemző; ezt a vitaminkezelés teljes mértékben kivédi

színtelenedési ideje normálisan átlagban 21 perc volt és ez az érték a 7. postoperatív napon átlagban 7 percre süllyedt. A 4. ábrából látható, hogy az egyes értékek között annyira nincs szórás, hogy statisztikai analysis felesleges.

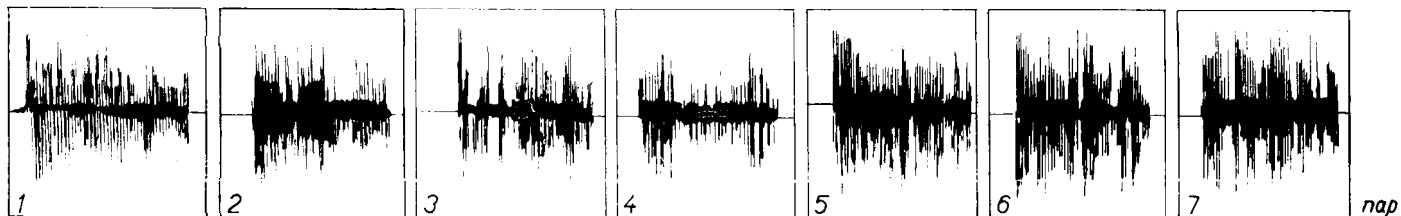
A vitaminkezelés messzemenően kivédte a reductiós idő megrövidülését. Ezekben az állatokban a reductiós idő kiindulási értéke átlag 20 perc volt és a 7. postoperatív napon szintén 20 perc volt. A 4. sz. ábrán itt is látható, hogy az egyes értékek közt szórás alig van.



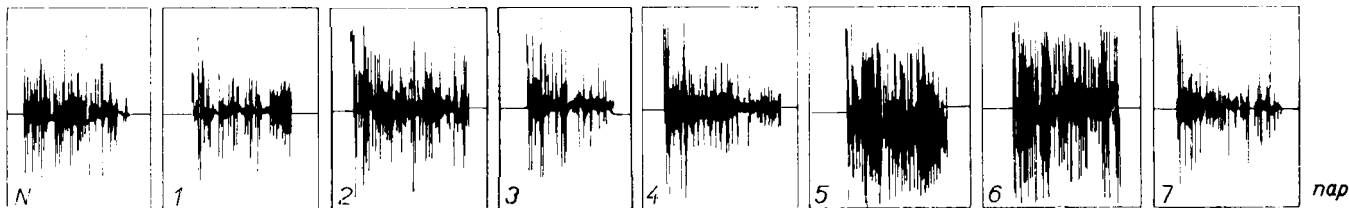
5. ábra. Patkány normális (N) motilitása cervicalis nyirokblockád hatására a 3–6. postoperatív nap között teljesen megszűnik



6. ábra. Álműtét a motilitást gyakorlatilag nem befolyásolja



7. ábra. Normális patkány naponta vizsgálva lényegében mindig ugyanazt a motilitást mutatja



8. ábra. Panthenol-pyridoxinnal kezelt „lymphogen encephalopathiában” szenvedő patkányok motilitása normális marad

5. 11 cervicalis nyirokblockádon átesett kezeletlen patkányban vizsgáltuk az orientációs reactiót és a motilitást „rezgőketrec”-ben. Minden állatban eltűnt az orientációs reactió a 6. postoperatív napig, a motilitás csaknem 0-vá vált (5. ábra). 9 álműtéten átesett macskában az orientációs reactió csak átmenetileg és lényegtelenül csökkent (6. ábra). 4 normális kontroll patkányban naponta végzett motilitásvizsgálat azt mutatta, hogy az orientációs reactió és a motilitás változatlan maradt (7. ábra). Az 5 „lymphogen encephalopathiában” szenvedő macskában, melyeket Panthenol—B₆-vitaminnal kezelünk, az orientációs reactió és a motilitás teljesen épen megmaradt (8. ábra).

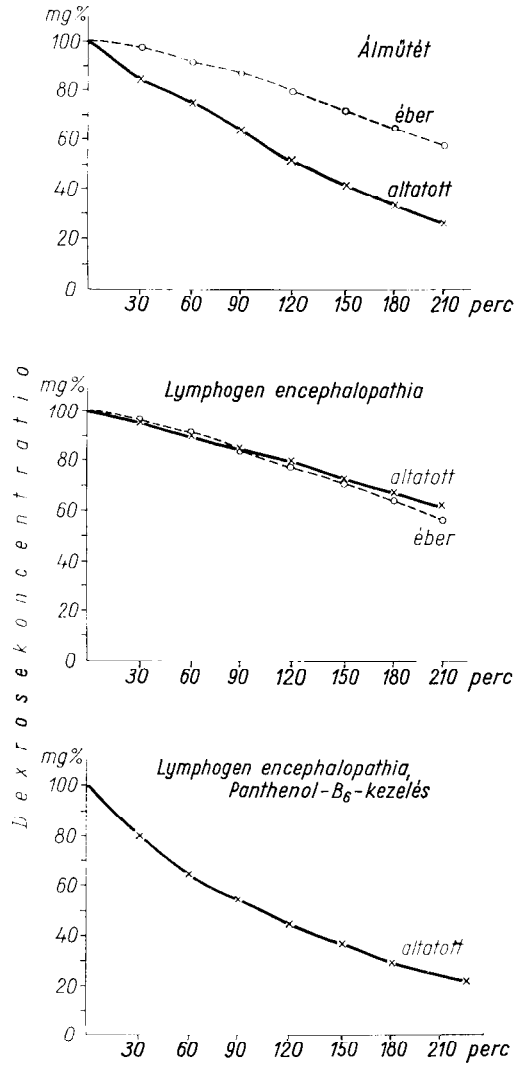
6. A 9. sz. ábra mutatja a *Pasteur-effectus* „barbituratresistentiáját” „lymphogen encephalopathiában” és a Panthenol-pyridoxin kezelés hatását. Az ábrából világosan látható az a tény, hogy a vitaminkezelés a *Pasteur-effectus* „barbituratresistentiáját” messzemenően eltünteti: barbiturat hatás alatt a „lymphogen encephalopathiás” szürkeállományból készített semi-homogenatum gyakorlatilag ugyanannyi szőlőcukrot fogyaszt, mint a kontroll állatokból származó. A statisztikai analysis, melynek részleteit a 3. sz. táblázat foglalja össze, mutatja, hogy a 30., 60. és 90., továbbá a megfigyelés végén, a 210. percben, a kezelt és a kezeletlen „lymphogen encephalopathiás” csoport közötti különbség statisztikailag signifikans.

7. Álműtéten átesett kontroll macskák alvási ideje a 7. postoperatív napon vizsgálva, kísérleti körülményeink között $16,2 \pm 1,62$ perc. Kezeletlen „lymphogen encephalopathiában” a narkosis időtartama $44,1 \pm 0,8$ perc. A Panthenol-pyridoxin kezelés „lymphogen encephalopathiában” teljesen normalizálja az alvási időt: $15,7 \pm 1,4$ percet tett ki. A $44,1 \pm 0,8$ és $15,7 \pm 1,4$ közötti különbség statisztikailag igen erősen signifikans ($p < 0,1\%$; 10. ábra).

8. Mint fentebb említettük, a „lymphogen encephalopathiára” erősen fokozódott görcskészség jellemző. Az általunk alkalmazott cardiazol dosisra az álműtéten átesett állatok is kivétel nélkül görcsrohammal reagáltak, azonban latentia idejük signifikansan hosszabb, a görcsrohamok időtartama pedig signifikansan rövidebb volt, mint a „lymphogen encephalopathiában” szenvedő állatoké [11]. Kontroll állatokban a görcskészség index 34, „lymphogen encephalopathiában” 550 volt. A vitaminkezelés olyan fokban emelte a görcsküszöböt, hogy a 9 kezelt „lymphogen encephalopathiás” macska közül egyetlen egy sem kapott görcsrohamokat, az index tehát 0 (4. sz. táblázat).

Ez azt jelenti, hogy a „lymphogen encephalopathiában” szenvedő, vitaminkezelt macskák görcskészsége signifikansan ($p < 1\%$) kisebb, mint a normális kontroll állatoké. Említést érdemel továbbá, hogy a cardiazol injekciót követő jellegzetes tünetek: tachypnoe, nyálfolyás, a kezelt állatokban teljesen elmaradtak.

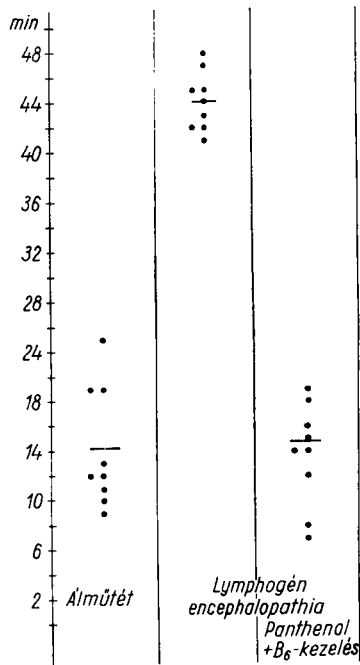
Lényegében ugyanezt az eredményt adták kutyán végzett vizsgálataink is. Az álműtéten átesett kontrollcsoportban 1,9, „lymphogen encephalopathiában” 748, Panthenol—B₆-vitaminnal kezelt „lymphogen encephalopathiában”



9. ábra. A szürkeállomány aerob glykolysise álműtött állatokban a barbiturat hatására fokozódik (a Pasteur-effectus gátlása). E jelenség „lymphogen encephalopathiában” kimarad. Panthenol-B₆-kezelés a „lymphogen encephalopathiás” állatok szürkeállományának viselkedését normalizálja

0,08 volt a görcskészség index (5. sz. táblázat). A 3 csoport közötti különbség statisztikailag signifikans ($p < 5\%$).

9. A cervicalis nyirokblockád hatására a nyak és a fej lágyrészeinek masszív vizenyője fejlődik ki. A vitaminkezelés egyik legkülönösebb következménye e lágyrész oedema messzemenő kivédése volt a nyirokblockád ellenére (11, 12. ábra).



10. ábra. „Lymphogen encephalopathiában” barbituratnarkosis a normálisnál hosszabb; Panthenol-B₆-kezelés e jelenséget teljesen kivédi

III. táblázat

| Perc | Lymphogen encephalopathia, kezeletlen; narkotizált | Lymphogen encephalopathia, kezelt; narkotizált |
|------|--|--|
| 30 | < | 1 |
| 60 | < | 1 |
| 90 | < | 1 |
| 120 | > | 10 |
| 150 | > | 10 |
| 180 | > | 5 |
| 210 | < | 5 |

Az aerob glykolyisrisre vonatkozó statisztikai analysis adatai (Lásd szöveg)

IV. táblázat

| Cardiazol görcskészség macskában 7 nappal | | | | | | | | | | | |
|---|----|---|----|-------------------------------|---|----|-----|--|---|---|---|
| Álműtét után | | | | Cervicalis nyirokblockád után | | | | Cervicalis nyirokblockád + vitaminkezelés után | | | |
| No | L | T | I | No | L | T | I | No | L | T | I |
| 300 | 15 | 5 | | 210 | 5 | 35 | | 44 | ∞ | 0 | |
| 31 | 5 | 4 | | 22 | 5 | 40 | | 11 | ∞ | 0 | |
| 32 | 6 | 4 | | 23 | 3 | 42 | | 38 | ∞ | 0 | |
| 33 | 15 | 4 | | 24 | 7 | 37 | | 40 | ∞ | 0 | |
| 34 | 17 | 8 | | 30 | 7 | 9 | | 42 | ∞ | 0 | |
| a | 6 | 8 | | 310 | 3 | 16 | | 46 | ∞ | 0 | |
| b | 20 | 6 | | 320 | 0 | 12 | | 350 | ∞ | 0 | |
| c | 10 | 6 | | 330 | 5 | 17 | | 370 | ∞ | 0 | |
| | | | | 340 | 4 | 12 | | 8 | ∞ | 0 | |
| d | 48 | 9 | | 35 | 3 | 13 | | | | | 0 |
| | | | | 36 | 1 | 14 | | | | | |
| e | 35 | 7 | | 37 | 5 | 17 | | | | | |
| | | | 34 | | | | 550 | | | | |

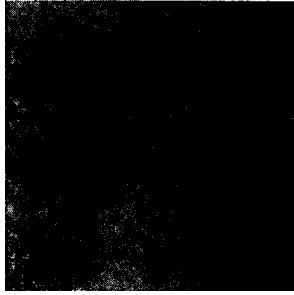
A „lymphogen encephalopathia” kórképére jellemző fokozott cardiazol görcskészség Panthenol-B₆-vitaminkezeléssel kivédhető; a kezelt állatok görcsküszöbe magasabb, mint a normális állatoké.
Macska



11. ábra. A fej lágyrészeinek oedemája „lymphogen encephalopathiában”

Neuropathologiailag a fehérjeállomány mélyében a kezelt és a kezeletlen „lymphogen encephalopathiás” kutyák között érdemleges különbséget

axon és velőshüvely vizenyő, az interfascicularis glia megszaporodása, a perivascularis résképződés tekintetében nem találtunk. Feltűnő kvalitatív és kvantitatív különbségek mutatkoztak azonban a ganglionsejt elváltozásokban a Nissl-structura és a neuronophagia szempontjából, mégpedig mind az agykéregben, mind a subcorticalis ganglionokban (13–15. sz. ábra).



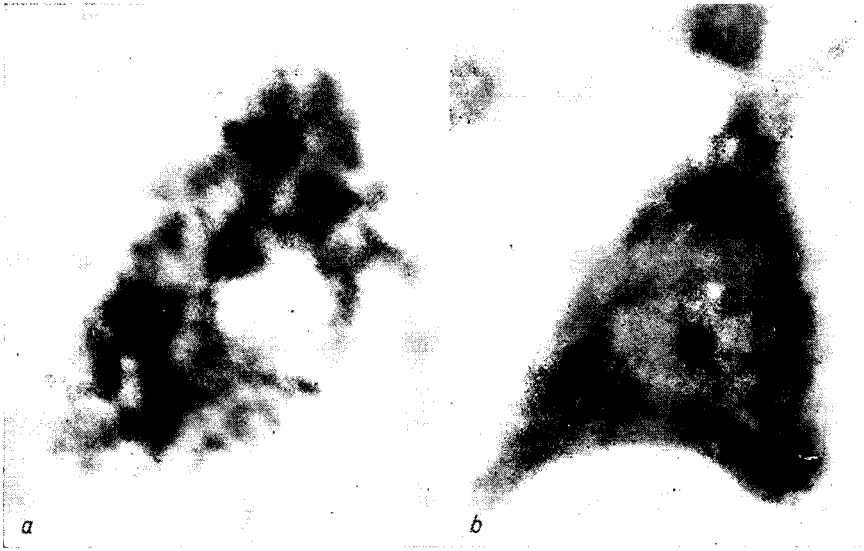
12. ábra. Panthenol-B₆-kezelés mellett cervicalis nyirokblockád ellenére nem fejlődik ki a fej lágyrészeinek oedemája

10. Az acetylcholinesterase aktivitása a vitaminkezelés eredményeképpen a „lymphogen encephalopathia” ellenére a hippocampusban gyakorlatilag normális maradt (16–18. ábra).

V. táblázat

| Cardiazol görcskésztség kutyában 7 nappal | | | | | | | | | | | |
|---|----|---|-----|-------------------------------|----|----|-----|--|----|---|------|
| Álműtét után | | | | Cervicalis nyirokblockád után | | | | Cervicalis nyirokblockád + vitaminkezelés után | | | |
| No | L | T | I | No | L | T | I | No | L | T | I |
| 18 | 35 | 2 | | 46 | 10 | 20 | | 50 | ∞ | 0 | |
| 39 | ∞ | 0 | | 44 | 5 | ∞ | | 44 | ∞ | 0 | |
| 1 | 55 | 3 | | 29 | 5 | 16 | | 59 | ∞ | 0 | |
| 20 | 5 | 2 | | 420 | 5 | 22 | | 42 | 10 | 1 | |
| 35 | 13 | 2 | | 6 | 3 | 30 | | | | | 0,08 |
| 500 | ∞ | 0 | | 440 | 2 | 44 | | | | | |
| | | | 1,9 | | | | 748 | | | | |

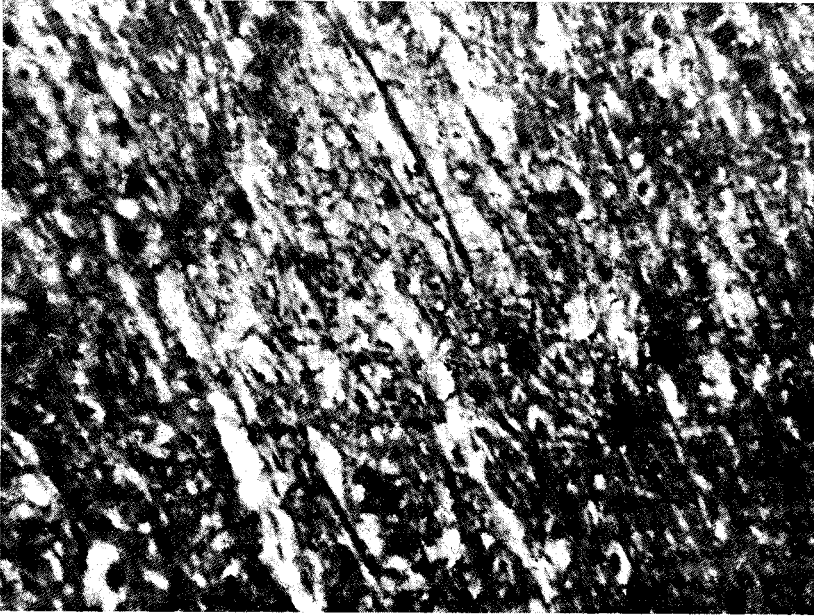
A „lymphogen encephalopathia” kórképére tellemző okozott cardiazol görcskésztség Panthenol-B₆ vitaminkezeléssel kivédhető; a kezelt állatok görcsküszöbe magasabb, mint a normális állapotoké.
Kutya



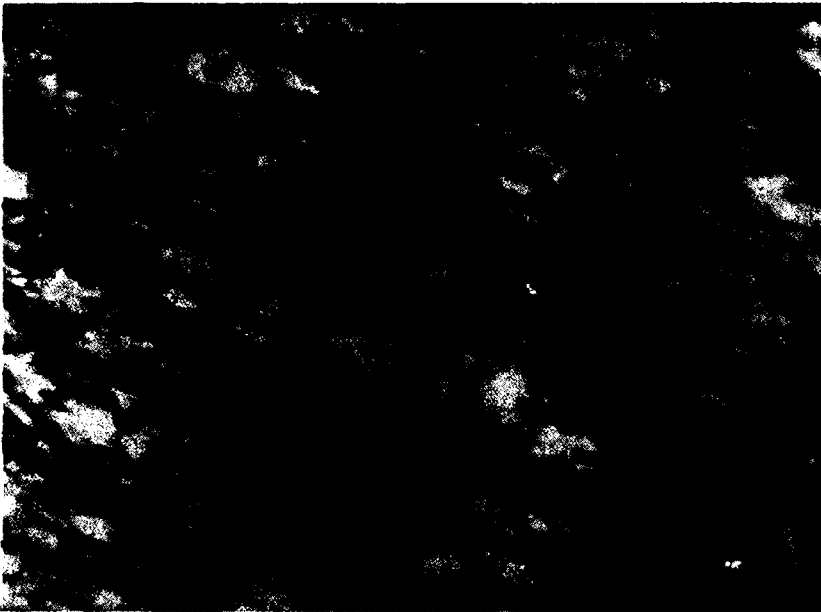
13. ábra. Ganglionsejtek „lymphogen encephalopathiában”. Kutya 7 nappal a cervicalis nyirokblockád után. Thioninfestés. $6 \times$ oc., $4 \times$ obj. A: Kezelés nélkül. Súlyos sejtdesintegratio. A plasma egy része feloldódott. A tigroid-állomány durva rögökké csapzódott össze, a mag chromatinállományának zömét elvesztette, a nucleolus szabálytalanul megnagyobbodott és a mag széléhez nyomott. B: „Lymphogen encephalopathia”, Panthenol- B_6 -kezelés. A tigroid rögök durva összecsapzódása itt is kimutatható, de lényegesen gyengébben, mint kezeletlen „lymphogen encephalopathiás” állatban. A mag structurája mind chromatin-tartalom, mind nucleolus szempontjából majdnem normális



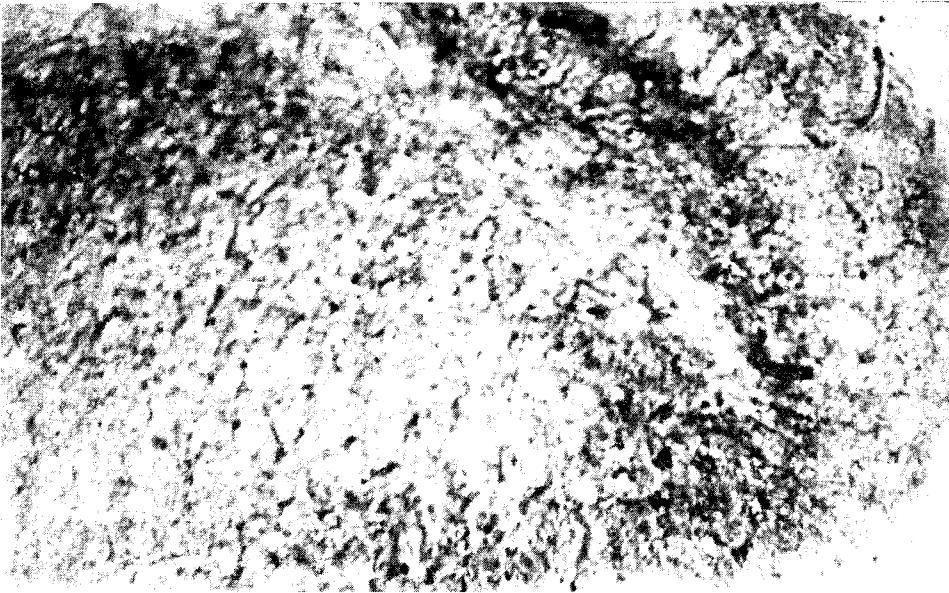
16. ábra. A hippocampus acetylcholinesterase aktivitása normális kontroll patkányban. A synapticus rétegek intenzív acetylcholinesterase aktivitást mutatnak. A capillaris rajzolat szintén reagáló pseudocholinesterase aktivitás eredménye. Koelle — Gerebtzoff reactió, 30 perc; substratum: acetylcholin. $\times 120$



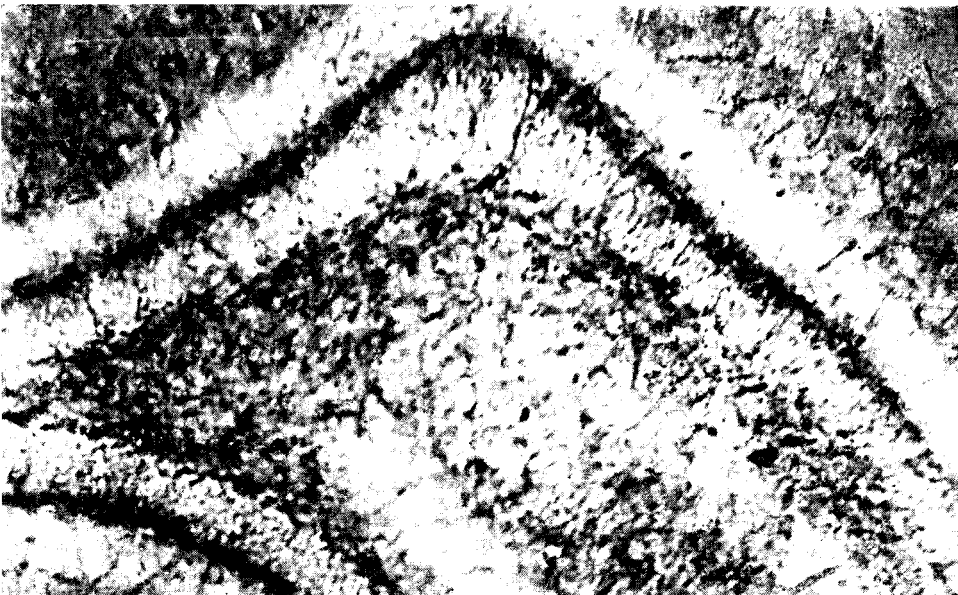
14. ábra. Agyi hemispherium fehér állománya Panthenol-B₆-vitaminnal kezelt, „lymphogen encephalopathiában” szenvedő kutyában. Az interfascicularis glia plasmájának enormis duzzadása, interfibrillaris résképződés és paradox fibrillumfestődés. H.—E.-festés. 6 × oc., 20 × obj.



15. ábra. Lásd 14. ábra; Masson-festés



17. ábra. „Lymphogen encephalopathiában” szenvedő patkányban 7 nappal a cervicalis nyirokblockád után az acetylcholinesterase aktivitás a hippocampusban gyakorlatilag eltűnt; a capillarisok pseudocholinesterase aktivitása változatlan. Koelle—Gerebtzoff reactió, 30 perc; substratum acetylcholin. $\times 120$



18. ábra. Panthenol-B₆-vitamin kezeléssel „lymphogen encephalopathiában” szenvedő patkányban a hippocampus acetylcholinesterase aktivitása a synpaticus rétegekben gyakorlatilag normális marad. 7 nappal cervicalis nyirokblockád műtétje után. Koelle—Gerebtzoff reactio, 30 perc; substratum: acetylcholin. $\times 120$

Megbeszélés

Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy munkahypothesisünk beigazolódott: a „lymphogen encephalopathia” kísérletes kórképére jellemző valamennyi karakterisztikus klinikai tünet, illetőleg functionális változás a pantothenat-pyridoxin kezeléssel kivédhető. Igen érdekes, hogy az agyoedema mikroskopos képe a kezeléssel nem volt befolyásolható, a ganglionsejt elváltozások azonban quantitative és qualitative enyhébben kifejezettek voltak. Ez azt jelenti, hogy a tünetek morfológiai alapja (a fokozott görcskésztségé is!) „lymphogen encephalopathiában” elsősorban a ganglionsejt elváltozásokban és nem az agyoedemában keresendő. Említésre érdemes továbbá az a körülmény, hogy a kezelés a papillaoedema jelentkezését és a liquornyomás fokozódását kivédte, nem védte ki azonban az agyoedemát. A ganglionsejt elváltozások—agyoedema—papillaoedema—liquornyomásfokozódás közötti összefüggések e megismerések fényében nemcsak a „lymphogen encephalopathia” szempontjából, hanem általánosságban is újabb tanulmányokat tesznek szükségessé. Pillanatnyilag nem vagyunk még abban a helyzetben, hogy elmélet felállításánál többet tehesünk. Vizsgálataink bebizonyították, hogy az agy nedvkeringésének, illetőleg a liquor cerebrospinalis felszívódásának egy része, a tankönyvi felfogással szemben, a cervicalis nyirokérrendszer intactságához van kötve. (A modern irodalomban *Hassin* [12] az egyetlen, aki a liquor cerebrospinalis resorptiója *egyetlen* útjának a nyirokereket tekinti.) Úgy látszik, hogy bizonyos, közelebbről még nem definiált (toxikus?) anyagok csak a nyirokérrendszeren keresztül tudnak eltávozni az agyból, illetőleg a liquortérből és visszamaradásuk a ganglionsejtek biochemismusát sértve vezet a „lymphogen encephalopathia” klinikai tüneteire.

Az a különös körülmény, hogy a pantothensav—pyridoxin kezelés a nyak és a fej lágyrészei oedemáját kivédi, az oedemagenesisről vallott mai felfogásunk alapján nem magyarázható meg. A nyirokérrendszer fő feladatának fehérje elszállítását tekintjük az interstitiumból és a lymphoedemát a nyirokkeringés insufficienciája következtében az intersitiumban megrekedt fehérjével hozzuk összefüggésbe; ez vezet az effectiv koloidosmosis nyomás csökkenésére a vérplasmában, ezáltal tolódik el a *Starling* egyensúly a folyadékot az érpályából kisajtoló erők javára.

A pantothensav—pyridoxin kezelésnek a lágyrészek lymphoedemáját kivédő hatása újra előtérbe hozza régi szerzők „szöveti factorának” szerepét az oedemagenesisben. Úgy látszik, hogy nemcsak az agyban, hanem a bőr alatti kötőszövetben is maradnak vissza a nyirokkeringés insufficienciája következtében bizonyos, még nem definiált anyagok, melyek károsítják a kötőszöveti alapállományt és a kötőszöveti sejteket. Úgy látszik, hogy ezek az elváltozások a peripheriás vizenyő keletkezésében sokkal fontosabb szerepet játszanak, mint ahogy ezt ma gondoljuk. Természetesen a magyarázat

más lehetőségei is felmerülnek: a nyirokkeringés fokozódása a nyirokblockád során el nem zárt nyirokerekben; a nyirokerek regenerációjának befolyásolása; a vércapillarisok permeabilitásának csökkentése stb. Több kérdés vár tehát még megoldásra.

Ezek közé tartozik az is, hogy pantothensav—pyridoxin kezelés milyen mechanizmussal befolyásolja normális állatok EEG-jét is.

Az irodalomból jól ismertek a kísérletes pantothensav—pyridoxinhiányállapot idegrendszeri tünetei [19—31]. Ezek: a spontán aktivitás csökkentése; apathia; aluszékonyság; feltételes reflexek kialvása; fokozott görcskésztség görcspotenciálok megjelenése az EEG-ben; az agy γ -aminovajsav-tartalmának csökkenése. Láttuk, hogy ezek a tünetei kivétel nélkül jellemző tünetei a „lymphogen encephalopathiának” is. Ha ezt a körülményt is figyelembe vesszük — a pantothensav—pyridoxin-therápia hatásossága mellett lymphogen encephalopathiában —, jogosnak tűnik a „lymphogen encephalopathiát” e két vitamin valamilyen agyi hiányállapotának (esetleg „dependency”-jének, a Pyridoxin-dependency kórképe mintájára) tekinteni.

Végül megemlítjük, hogy amint egyikünk (*Földi*) már régebben felhívta erre a figyelmet, a „lymphogen encephalopathia” kórképe az emberi pathológiában is létezik. Megállapítottuk, hogy az emberi pathologia idevágó esetekben a pantothensav—pyridoxin kezelés rendkívül hatásos. Erről a kérdéstről más alkalommal számolunk be.

ÖSSZEFOGLALÁS

Cervicalis nyirokblockád útján a „lymphogen encephalopathia” kísérletes kórképe hozható létre, melyet jól definiált neuropathológiai és functionalis elváltozások jellemeznek.

Elméleti megfontolások alapján azt a munkahypothesisit állítottuk fel, hogy a „lymphogen encephalopathia” tünetei legjobban a coenzym A és a pyridoxalphosphat abszolút vagy relatív hiányával hozhatók összefüggésbe. Ezért ex juvante therápiás kísérletet végeztünk a nevezett vitaminokkal.

A kísérletes eredmények igazolták munkahypothesisünket.

Eredményeink statisztikai-matematikai értékeléséért köszönetünket fejezzük ki a Magyar Tudományos Akadémia Alkalmazott Matematikai Intézet Biometriai Osztályának (Igazgató: dr. Juvancz Iréneusz).

IRODALOM

1. Courtice, F. C. és Simmonds, W. J.: Austral. J. Exp. and Med. Sci. 29, 255 (1951)
2. Csanda, E., Zoltán, Ö. T. és Földi, M.: Lancet (1963) I. p. 832
3. Csillik B. és Földi M.: A nyirokpangás hisztokémiája és hisztrofizikája. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965
4. Elliot, K. A. C., Page, I. H. és Quartel, J. H.: Neurochemistry. The chemical dynamics of brain and nerve. Thomas, Springfield, Illinois, USA 1955
5. Ferencz P.: Orv. Hetil. 99, 689 (1958)
6. Földi M., Csillik B., Dobozi A., Madarász I., Obál F., és Zoltán Ö. T.: Közlés alatt.
7. Földi, M., Csanda, E., Obál, F., Madarász, I., Szeghy, G. és Zoltán, Ö. T.: Z. ges. exp. Med. 137, 483 (1963)
8. Földi, M.: Arch. Kreisl.-Forsch. 41, 186 (1963)
9. Földi, M., Csanda, E., Szeghy, G. és Varga, L.: Klin. Wschr. 40, 598 (1962)

10. Földi, M., Csanda, E. és Zoltán, Ö. T.: Közlés alatt.
11. Földi, M., Zoltán, Ö. T., Obál, F., Madarász, I. és Lehotai, L.: Z. ges. exp. Med. **138**, 185 (1964)
12. Hassin, G. B.: J. Neuropath. exp. Neurol. **7**, 172 (1948)
13. Meyer, E., Reisert, P. M. és Kuhenheim, B.: Z. physiol. Chem. **332**, 143 (1963)
14. Obál, F., Madarász, I., Zoltán, Ö. T., Csanda, E. és Földi, M.: Z. ges. exp. Med. **138**, 26 (1964)
15. Riebeling, C.: Dtsch. med. Wschr. **77**, 1513 (1952)
16. Romanowski, W. és Janota-Lukaszewska, I.: Acta physiol. Polon. **13**, 627 (1962)
17. Simmonds, W. J.: J. Exper. Biol. and Med. Sci. **31**, 77 (1953)
18. Zoltán, Ö. T., Földi, M., Obál, F. és Madarász, I.: Z. ges. exp. Med. **138**, 43 (1964)
19. Gannt, W. H.: Am. J. Clin. Nutr. **5**, 121 (1957)
20. Gannt, W. H., Chow, B. F. és Simonson, M.: Am. J. Clin. Nutr. **7**, 411 (1959)
21. Bean, W. B., Hodges, R. E. és Daum, K.: J. Clin. Invest. **34**, 1073 (1955)
22. Hodges, R. E., Ohlson, M. A. és Bean, W. B.: J. Clin. Invest. **37**, 1642 (1958)
23. Hodges, R. E., Ohlson, M. A. és Bean, W. B.: J. Clin. Invest. **38**, 1421 (1959)
24. Bean, W. B., Hodges, R. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **86**, 993 (1954)
25. Bean, W. B., Lubin, R. és Daum, K.: Traus. Am. Clin. Climatol. Ass. **67**, 73 (1955)
26. Hodges, R. E., Bean, W. B., Ohlson, M. A., Bleiler, R.: Am. J. Clin. Nutr. **11**, 180 (1962)
27. Hodges, R. E., Bean, W. B., Ohlson, M. A. és Bleiler, R.: Am. J. Clin. Nutr. **11**, 187 (1962)
28. Hodges, R. E., Bean, W. B., Ohlson, M. A. és Bleiler, R.: J. Clin. Invest. **38**, 1421 (1959)
29. Tower, D. B.: Neurochemistry of Epilepsy. C. C. Thomas, Springfield, Ill. 1960
30. Inhibition in the Nervous System and γ -aminobutyric acid. Pergamon Press, Oxford 1960
31. Földi M., Gellért A., Kozma M., Poberai M., Zoltán Ö. T. és Csanda E.: MTA V. Oszt. Közl. Sajtó alatt.

NORADRENALIN ÉS ANGIOTENSIN HATÁSA A NYIROKÉRRENDSZERRE

ZOLTÁN ÖRS TAMÁS

Közlésre érkezett: 1965. VII. 19.

Bár a század eleje óta több szerző [1] foglalkozott vasoconstrictoroknak a nyirokáramlásra gyakorolt hatásával és az alapjelenség, mely szerint az adrenalin okozta vérnyomás-emelkedés idején csökken, a vérnyomás normalizálódásával pedig fokozódik a nyirokáramlás a ductus thoracicusból, lezártnak tekinthető, e biphasisos reactio még *Vernze*, *Fujii* és *Sembach* [2] 1964-ben megjelent dolgozata sem tisztázta minden részletében.

Jelen munka e kérdés megoldását tűzte feladatául.

Módszerek

Vizsgálatainkat összesen 68 mindkét nembeli korszak kutyában végeztük 40 mg/kg nembutal (i. v.) narkosisban.

1. Az első kísérletsorozatban az elzárt ductus thoracicusban kialakuló maximális végnomást tanulmányoztuk. E célból 10 kutyában a nyakon kiproeparáltuk a ductus thoracicust, két ligatura közt átvágtuk és a distalis esonkba polyaethylen kanült kötöttünk. A kanül szabad végéhez *Statham* nyomásmérő fejet kapcsoltunk; a regisztrálás *Hellige*-multiscriptorral történt. A vérnyomást egy másik *Statham* fej segítségével mértük.

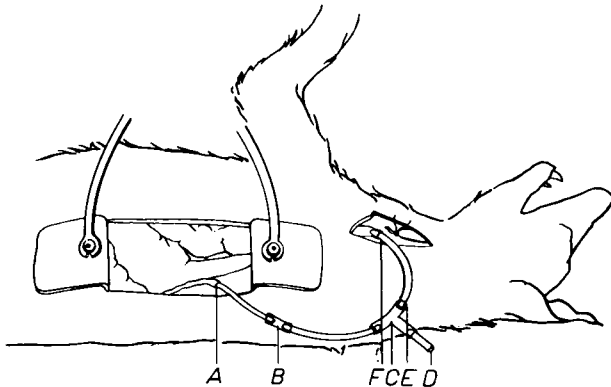
2. A második kísérletsorozatban nyolc kutyában tanulmányoztuk, miként befolyásolja noradrenalin (2 gamma/kg), illetőleg Hypertensin (Ciba, 2 gamma/kg) injectioja az elzárt ductus thoracicusban kialakuló maximális végnomást.

3. A harmadik kísérletsorozatban 23 kutyában megkanülöztük a ductus thoracicust a nyakon és a nyirok cseppszámot tranzisztoros cseppszámláló segítségével *Hellige* multiscriptoron regisztráltuk. A kiinduló állapot felvétele után a 2. alatt megadott dosisban adott noradrenalin, illetőleg hypertensin hatását vizsgáltuk a nyirok cseppszámra és az arteriás vérnyomásra.

4. A negyedik kísérletsorozatban 16 kutyában a hasüregben felkerestük a cisterna chyli és caudalis irányban megkanülöztük. A nyirok cseppszámot a 3. alatt leírt módon regisztráltuk. A kiinduló állapot felvétele után noradrenalin, illetőleg hypertensint injiciáltunk.

5. Az ötödik kísérletsorozatban 15 kutyában felkerestük a truncus lumbalist és megkanülöztük. A kísérlet további menete azonos volt a 3., illetőleg a 4. pont alatt leírttal.

6. A hatodik kísérletsorozatban 10 kutyában a hasüregben felkerestük és lekööttük a ductus thoracicust. Ezután a nyakon praeparáltuk ki a ductus thoracicust és caudalis irányban megkanülöztük. A kanül szabad végét *Statham* fejhez kapcsoltuk; a nyirokkal telt ductusban bekövetkező nyomásváltozásokat, melyek természetesen a ductus thoracicus tonusváltozásainak indikátorai, *Hellige* multiscriptoron regisztráltuk.



1. ábra. A nyirokáramlás sebességének mérése Földi és Papp szerint. A: ductus thoracicus, B: gumicső, C: T kanül, D: a T kanül szabad vége, E: a T kanül vége, F: vena jugularis externa sinistra. Ha zárt rendszer mellett mérjük az áramlás sebességét, E-nél szorítót helyezünk fel, B pontnál légbuborékot fecskendezünk be és meghatározzuk tovahaladási sebességét. Nyitott rendszer mellett úgy mérünk, hogy a szorítót E ponttól elvesszük és D pontban alkalmazzuk

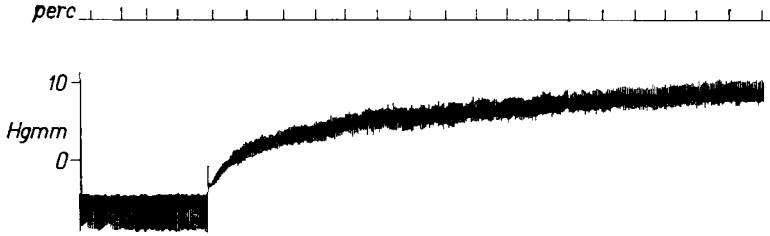
7. A hetedik kísérletsorozatban 9 kutyában *Földi és Papp* [3] eljárása szerint a ductus thoracicus egy 10 cm-nél valamivel nagyobb szakaszát polyaethylen kanüllel kiiktattuk és a bubbleflow-méter elve szerint meghatároztuk a nyirokáramlás sebességét (1. ábra).

- a) Nyugalmi állapotban;
- b) noradrenalin hatására;
- c) hypertensin hatására;

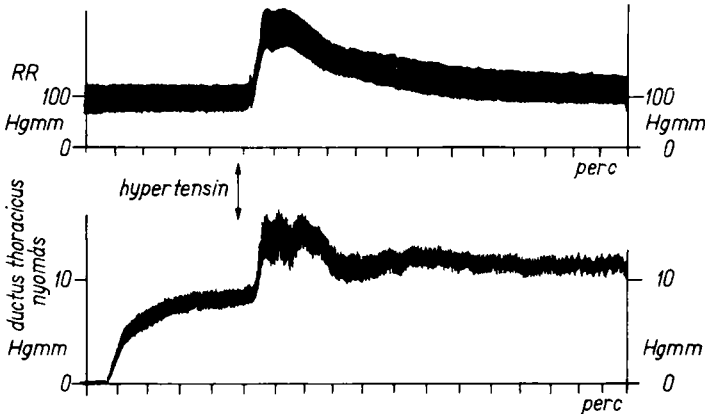
mégpedig mind zárt rendszer mellett, tehát úgy, hogy a nyirok az angulus venosusba ömlött, mind pedig úgy is, hogy „T” elágazódás segítségével a nyirokot a szabadba folytattuk ki. *Földi és Papp* [3] felhívta ugyanis a figyelmet arra, hogy a vena cava superior rendszerében fennálló nyomásfokozódás zárt rendszer mellett meglassítja a nyirokáramlás sebességét; ilyenkor nyitott rendszer mellett, amidőn a nyirok a haemodynamikai akadály alól felszabadul, a nyirokáramlás sebessége meggyorsul.

A nyolcadik kísérletsorozatban 6 kutyában a vena jugularis externa egy néhány cm-es oldalág-mentes darabját cranialisan és caudalisan lekötve,

az elzárt érsegmentumba kanült kötöttünk, melynek szabad végét *Statham* fejhez kapcsoltuk. A vérrel telt érben uralkodó alacsony nyomás felvétele után noradrenalin, illetőleg hypertensin i. v. injectiójára bekövetkező nyomásváltozásokat, tehát az érfal tónusváltozásait *Hellige* multiscripttorral regisztráltuk.



2. ábra. Az elzárt ductus thoracicusban kialakuló végnymás



3. ábra. Az elzárt ductus thoracicusban kialakuló végnymás hypertensin injectiójára emelkedik

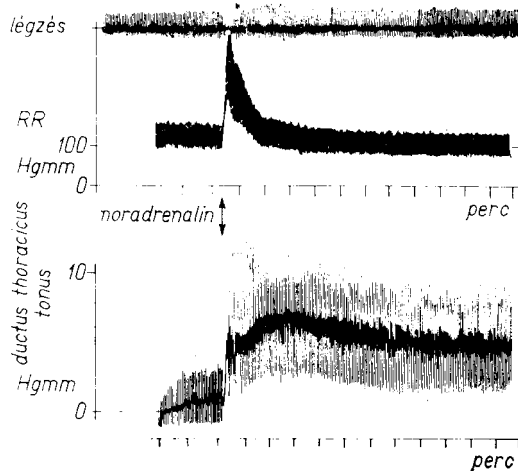
Eredmények

1. A ductus thoracicus elzárása után a benne uralkodó végnymás 10–15 perc alatt fokozatosan maximális értékre emelkedik és ezen stabilizálódik. Ezt a nyomásértéket átlagban $17,6 \pm 4,8$ Hgmm-nek találtuk. Ezek az értékek jól megegyeznek más vizsgálók adataival (2. ábra).

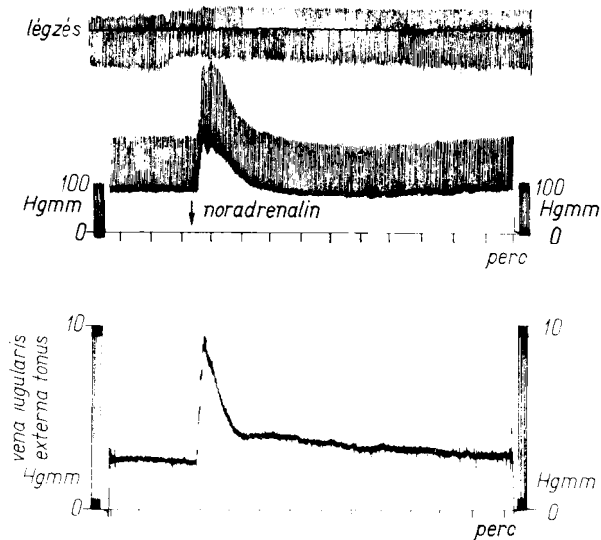
2. 2 gamma/kg noradrenalin i. v. befecskendezése után az elzárt ductus thoracicusban kialakult maximális végnymás tovább emelkedett; a 6 kísérlet átlagában $8,0 \pm 1,0$ Hgmm volt az emelkedés.

2 gamma/kg hypertensin adására a maximális végnymás átlagban $8,6 \pm 1,9$ Hgmm-t emelkedett (3. ábra).

3. A ductus thoracicusból normális körülmények között percenként átlag $18,0 \pm 5,3$ csepp nyirok folyt. 2 gamma/kg noradrenalin befecsk.



4. ábra. A ductus thoracicus tonusa noradrenalinra fokozódik.



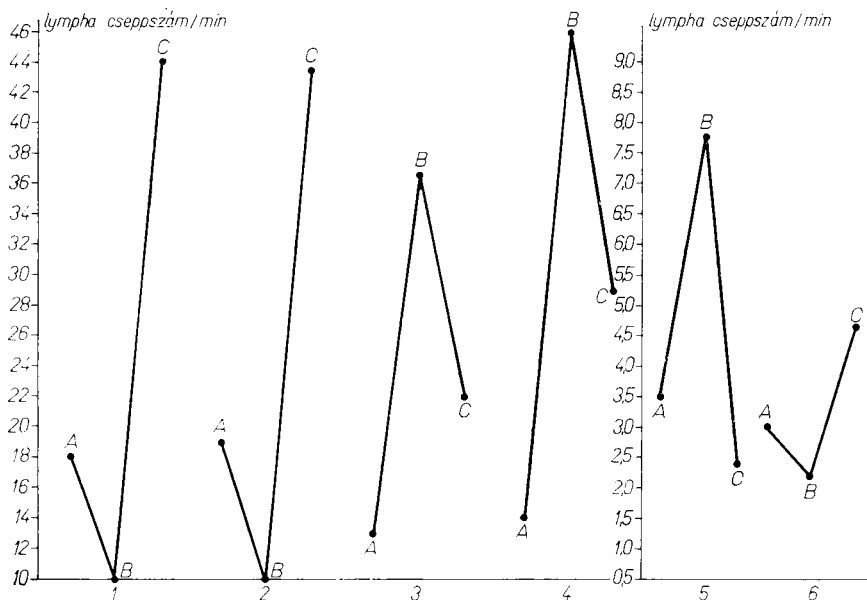
5. ábra. A vena jugularis externa tonusa noradrenalinra fokozódik

kendezése után a vérnyomásemelkedés tartama alatt a nyirok cseppszám átlag $10,2 \pm 5,4$ -re csökkent. A vérnyomásnak a kiindulási értékre való visszatérése után a cseppszám átlag $44 \pm 15,3$ -re emelkedett (6. ábra).

Lényegében ugyanezt találtuk hypertensin (2 gamma/kg) hatására. Ezekben a kísérletekben a kiinduló cseppszám átlag $19 \pm 4,2$ volt; a vérnyomásemelkedés tartama alatt a cseppszám percenként $10 \pm 3,8$ -ra csökkent, a vérnyomás normalizálódása után átlag $43,5 \pm 11,0$ -ra emelkedett (6. ábra).

4. A cisterna chyliből percenként átlag $12,5 \pm 3,5$ csepp nyirkot kapunk. 2 gamma/kg noradrenalin hatására a vérnyomásemelkedés ideje alatt a cseppszám átlag $36,5 \pm 5,2$ -re emelkedett percenként. A vérnyomásnak a kiindulási szintre való visszatérése után a cseppszám átlag $22,0 \pm 6,2$ -re esett vissza (6. ábra).

Lényegében ugyanezt az eredményt kaptuk hypertensinnel: ezekben a kísérletekben a cisterna chyliből ürülő nyirok cseppszáma az előperiódusban



6. ábra. A- Kontroll állapotban. B- Noradrenalin vagy hypertensin okozta vérnyomásemelkedés alatt. C- A vérnyomás normalizációja után. 1. A ductus thoracicusból ürülő nyirokcseppszám változása noradrenalin hatására. 2. ua., mint 1.-ben, hypertensin hatására. 3. A cisterna chyliből ürülő nyirokcseppszám változása noradrenalin hatására. 4. ua., mint 3.-ban, hypertensin hatására. 5. A végtagokból elvezető nyirokértörzsből ürülő nyirokcseppszám változása noradrenalin hatására. 6. ua., mint 5.-ben, hypertensin hatására

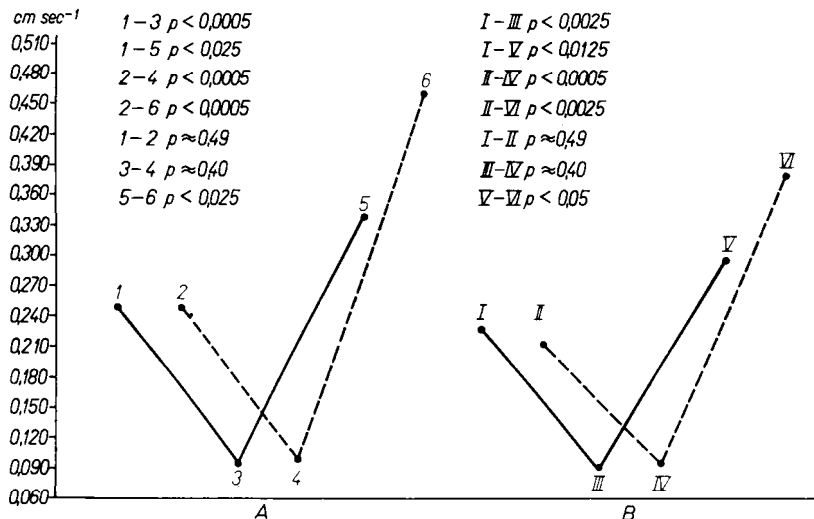
átlag $14 \pm 2,1$ volt percenként; a hypertensin okozta vérnyomásemelkedés idején a cseppszám átlag $55,5 \pm 8,2$ -re emelkedett és a vérnyomás normalizálódása után átlagban még mindig $29 \pm 4,0$ volt percenként (6. ábra).

5. A truncus lumbalisból ürülő nyirok percenként átlag $3,5 \pm 1,6$ cseppet tett ki; a noradrenalin okozta vérnyomásemelkedés ideje alatt a cseppszám átlag $7,7 \pm 2,5$ cseppre emelkedett és a vérnyomás normalizálódása után átlag $2,4 \pm 1,0$ cseppre esett vissza (6. ábra).

Hypertensin hatására a vérnyomásemelkedés tartama alatt a cseppszám kiinduló percenkénti átlag $3 \pm 0,8$ -ról átlag $2,2 \pm 0,4$ -re csökkent. A vérnyomásnak a kiindulási értékre való visszatérése után a cseppszám átlag $4,6 \pm 1,5$ -re emelkedett (6. ábra).

6. *Valejava* [4] adatait megerősítve azt találtuk, hogy noradrenalin hatására az izolált ductus thoracicus tonusa átlagban $8,0 \pm 1,8$ Hgmm-t emelkedett. Hypertensin hatására hasonló emelkedést kaptunk, itt az emelkedés átlag $8,4 \pm 1,8$ Hgmm-t tett ki (4. ábra).

7. Azokban a kísérletekben, amelyekben noradrenalin hatását tanulmányoztuk a nyirokkeringés sebességére, a kontroll periodusokban zárt rend-



7. ábra. A nyirokáramlás sebessége a ductus thoracicusban. A- noradrenalin hatására, B- hypertensin hatására. 1/I. normál állapotban, zárt rendszerben mérve, 2/II. normál állapotban, nyitott rendszerben mérve. 3/III. noradrenalin, ill. hypertensin okozta vérnyomásemelkedés alatt zárt rendszerben mérve. 4/IV. ua., mint 3. és III.-ban, nyitott rendszerben mérve. 5/V. a noradrenalin, ill. hypertensin okozta vérnyomásemelkedés utáni normál vérnyomás mellett zárt rendszerben mérve. 6/VI. ua., mint 5., V.-ben, nyitott rendszerben mérve. (A 7. ábrán feltüntetettük különböző relációkban számított matematikai-statisztikai signifikantiákat)

szer mellett az áramlás sebességét $0,245 \pm 0,042$ cm/sec⁻¹-nek találtuk, nyitott áramlás mellett a nyirokáramlás sebessége $0,245 \pm 0,40$ cm/sec⁻¹ volt. A noradrenalin befecskendezését követő vérnyomásemelkedés tartama alatt zárt rendszer mellett a nyirokáramlás sebessége $0,097 \pm 0,010$ cm/sec⁻¹-re, nyitott rendszer mellett $0,100 \pm 0,007$ cm/sec⁻¹-re csökkent. Amikor a vérnyomás a kontroll szintre tért vissza, a nyirokáramlás sebessége zárt rendszer mellett $0,343 \pm 0,045$ cm/sec⁻¹-re, nyitott rendszer mellett $0,473 \pm 0,058$ cm/sec⁻¹-re nőtt meg (7. ábra).

Azokban a kísérletekben, amelyekben hypertensin hatását tanulmányoztuk a nyirokáramlás sebességére, a kontroll periodusokban a nyirokáramlás sebességét zárt rendszer mellett $0,233 \pm 0,020$ cm/sec⁻¹-nek, nyitott rendszer mellett $0,223 \pm 0,017$ cm/sec⁻¹-nek találtuk. A hypertensin okozta vérnyomásemelkedés ideje alatt a nyirokáramlás sebessége zárt rendszer mellett $0,096 \pm$

$\pm 0,026$ cm/sec⁻¹, nyitott rendszer mellett $0,102 \pm 0,008$ cm/sec⁻³ volt. A vérnyomásnak a normális szintre való visszatérése után a nyirokáramlás sebessége zárt rendszer mellett $0,301 \pm 0,033$ cm/sec⁻¹-re, nyitott rendszer mellett $0,385 \pm 0,052$ cm/sec⁻¹-re nőtt meg (7. ábra).

8. Noradrenalin hatására az izolált vena jugularis externa tonusa átlag $8,0 \pm 1,5$ Hgmm-rel, hypertensin hatására átlag $8,5 \pm 1,2$ Hgmm-rel emelkedett (5. ábra).

Megbeszélés

Vizsgálataink megerősítik azokat a régebbi [1] adatokat, melyek szerint az elzárt ductus thoracicus végnomása jelentősen emelkedik. *Waldeck* [5, 6] a közelmúltban megállapította, hogy e nyomásfokozódás a lymphangionok rythmusos contractióinak eredménye. Megerősítik eredményeink azokat az adatokat [2] is, melyek szerint noradrenalin és hypertensin a vérnyomás-emelkedés idejére csökkenti a nyirokáramlást a ductus thoracicusból, s hogy a vérnyomás normalizálódásával a végnomás emelkedik. *Wernze, Fujii és Sembach* [2] szerint a vérnyomás fokozódásával paralel nyirokáramlás-csökkenés magyarázta azt, hogy az arteriolák constrictiója miatt csökken a capillaris filtratio, tehát a nyirok termelődése. Vizsgálataink alapján ezt a felfogást határozottan el kell vetnünk, hiszen a vérnyomás-emelkedés alatt a cisterna chyli és a truncus lumbalis területén a nyirokáramlás fokozott. Az a körülmény, hogy a ductus thoracicusból kiáramló nyirok mennyisége a vérnyomás-emelkedés ideje alatt mégis csökken, a ductus thoracicus tonusfokozódásával, spasmusával magyarázható, mely időben összeesik a vasoconstrictio megszűnésével (5. ábra).

A spasmus megszűntével a ductus thoracicus gyökerterületén felhalmozódott nyirok hirtelen szabadon áramlik: a ductus thoracicus nyirokáramlása megnő.

A nyirok termelődése noradrenalin és hypertensin hatására nem csökken, hanem fokozódik; ez kétségtől kívül összefüggésben van e szervek venoconstrictor hatásával, melynek eredményeképpen a capillaris nyomásnak emelkednie, a capillaris filtratióknak fokozódnia kell. A vénás tonus fokozódását magunk is kimutattuk, de irodalmi adat, hogy noradrenalin vagy hypertensin befeccskendezése után mind a systémás, mind a portalis nyomás emelkedik [2]. Ezzel a felfogással teljes összhangban vannak azok az adatok [7], melyek szerint noradrenalin, vagy hypertensin infusio hatására a J¹³¹-albuminnal mért keringő plasmavolumennek mintegy 5%-os csökkenését lehet kimutatni.

Vizsgálataink megerősítették *Földi és Papp* [3, 8] felfogását, mely szerint a nyirokáramlás sebességének tanulmányozásakor minden esetben vizsgálni kell nemcsak a megnyitott, hanem a zárt, intact nyirokérrendszeren belül

uralkodó áramlási viszonyokat is. Nevezett szerzők adatait megerősítve megállapítottuk, hogy normális kutyában a nyirokáramlás sebessége zárt és nyitott rendszer mellett a módszer hibahatárain belül teljesen egyforma. Nem volt érdemleges különbség a nyirokáramlás sebességében zárt és nyitott rendszer mellett a noradrenalin és a hypertensin okozta vérnyomásemelkedés ideje alatt sem. A vérnyomás válasz lezajlása után, a vérnyomás normalizálódásával azonban jelentős és statisztikailag szignifikans különbség adódott a zárt és nyitott nyirokáramlási sebesség között: nyitott rendszer mellett lényegesen jobban megnőtt a nyirokáramlás sebessége, mint zárt rendszer mellett. Ezt kizárólag úgy lehet magyarázni, hogy zárt áramlás mellett haemodynamikai akadály állott fenn, mely a nyirokáramlás sebességét fékezi. Az 5. ábrán jól látszik, hogy a vénás tonus fokozódása tovább tart, mint az arteriás vasoconstrictio. Ez azt jelenti, hogy akkor, amikor a ductus thoracicus spasmusa már megszűnt és a gyökérterületen felgyülemlt nyirok szabadon áramolhatna, a nyirok beáramlása a vénás rendszerbe még akadályozott.

ÖSSZEFOGLALÁS

1. Az elzárt ductus thoracicusban kialakuló maximális végnomás noradrenalin vagy hypertensin injectióval tovább fokozható.
2. Az izolált ductus thoracicus, valamint a vena jugularis externa tonusát noradrenalin és hypertensinnel fokozni lehet.
3. A noradrenalin és hypertensin okozta vérnyomásemelkedés idején csökkenő ductus thoracicus nyirokfolyás nem csökkenő nyirokproductio következménye; a nyirok termelődése a hasüregben és az alsó végtagok területén ilyenkor, éppen ellenkezőleg, fokozódik. A csökkenő nyirokáramlás a ductus thoracicus tonusfokozódásának következménye.
4. A noradrenalin és hypertensin okozta venoconstrictio felelős egyrészt a nyiroktermelődés fokozódásáért, másrészt a termelt nyirok tovahaladási sebességének lassításáért az arteriás vasoconstrictio megszűnte után.

IRODALOM

1. *Rusznayk I., Földi M. és Szabó Gy.*: A nyirokkeringés élet- és kórtana. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955
2. *Wernze, H., Fujii, J. és Sembach, B.*: Z. ges. exp. Med. **139**, 70—78 (1965)
3. *Földi, M. és Papp, N.*: Jap. Circulat. J., **25**, 703 (1961)
4. *Valejeva, Z. T.*: Farm. Tox. **11/5**, 36 (1948) cit. *Rusznayk I., Földi M. és Szabó Gy.*: A nyirokkeringés élet- és kórtana. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955
5. *Waldek, F.*: Pflüg. Arch. **283**, 285—293 (1965)
6. *Waldeck, F.*: Pflüg. Arch. **283**, 294—300 (1965)
7. *Nickerson, M. és Sutter, M. C.*: Canad. med. Ass. J. **90**, 325 (1964)
8. *Földi, M.*: Internationales Symposion in Würzburg vom 4. bis 7 Juli 1963.

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|--|-----|
| A WHO (Egészségügyi Világszervezet) szerepe az egészségügyi tudományos kutatásban | 1 |
| Az orvosképzés problémái | 15 |
| Sós József: Semmelweis | 41 |
| Id. Issekutz Béla: A rák kemoterápiái kutatások továbbfejlesztésének problémái | 51 |
| Gegesi Kiss Pál: A csecsemő- és gyermekkori cukorbetegség klinikai formáiról | 61 |
| Gegesi Kiss Pál: A pszichicumról orvosi szempontból | 71 |
| Földi Mihály, Thuránszky Károly, Szabó Mihály, Zoltán Ö. Tamás, Sági István: Butylsympathon (BON) hatása a vesén átáramló plasmamennyiségre és a veseműködésre haemorrhagiás hypotóniában | 89 |
| Földi Mihály, Gellért Albert, Kozma Márta, Poberai Mária, Zoltán Ö. Tamás, Csanda Endre: Újabb adatok az agy és a nyirokrendszer kapcsolatának anatómiájához | 93 |
| Földi Mihály, Csanda Endre, Csillik Bertalan, Jáki Ágnes, Madarász István, Obál Ferenc, Zoltán Ö. Tamás: A „Lymphogen encephalopathia” tüneteinek kivédése pantothensav-pyridoxin-kezeléssel | 101 |
| Zoltán Ö. Tamás: Noradrenalin és angiotensin hatása a nyirokrendszerre | 121 |

Megjelent 1966. III. 5.

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI
ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVII. KÖTET

2—3. SZÁM



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1966

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEÉMIA 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

XVII. KÖTET 2—3. 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 képviselőinél 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 orvostudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

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

Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út. 78/b.

Acta Medica szerkesztősége, Budapest VIII., Szigony u. 43.

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 VIII., Bókay J. u. 53.

Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs, Rákóczi u. 80., Élettani Intézet

IRÁNYELVEK ÚJABB CHEMOTHERAPEUTIKUMOK SZINTÉZISÉHEZ*

JENEY ENDRE, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1965. XII. 22.

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy ebben az évben itt ebben a körben *Högyes Endre* emlékéért részemről eleveníthetem fel. *Högyes Endre* alkotó szellemének és emberi tulajdonságainak nagyságát élettörténetének írói, *Alföldy* és *Sós* professzorok hitelesen és részletesen könyv alakban örökítették meg az utókor számára. Ebből az életről világosan kitűnik, hogy *Högyes Endre*, a hajdúszoboszlói asztalosmester fia eredeti úttörő tehetség volt, aki a budapesti Elméleti Orvostani Intézetben *Balogh Kálmán* professzor szárnyai alatt a kísérletes kórtan hazai megteremtője lett. A vese élet- és kórtanának vizsgálatával iskolát teremtett. Ez irányú munkásságát tanítványai közül *Korányi Sándor* folytatta és fejlesztette tovább magas szinten. Kísérletes neurológiai munkáival megelőzte a nagynevű *Sterrington* kutatásait. A félkörös ívjáratok szerepének és a conjugált szemmozgások vizsgálatában senki sem előzte meg őt. Népegészségügyünknek akkor tett különösen nagy szolgálatot, amikor párizsi tanulmányútja után a *Pasteur* által először előállított vesztességellenes oltóanyagot, az ún. „fix vírust” hazai körülmények között — elülről kezdve — előállította akkor, amikor Párizsból még nem lehetett oltóanyagot kapni. *Högyes Endre* nemcsak hogy újból a maga erejéből állította elő a *Pasteur-f.* fix vírust, hanem annak alkalmazásán is módosított a „diluáló módszer” bevezetésével. Igen sokoldalú munkássága kiszélesítésére valójában akkor került sor, amikor 1875-ben Kolozsvárott az újonnan felállított általános kórtani és gyógyszer-tani tanszékre kinevezést nyert. Ott kezdte meg a labirinthre vonatkozó kísérleteit. 1883-ban távozott onnan Budapestre az ált. kór- és gyógytani tanszékre. Utóda a kolozsvári kettős tanszéken *Bókay Árpád* lett, aki 1890-ben a budapesti gyógyszer-tani tanszékre nyert kinevezést. Távozása után *Löte József* lett az általános kór- és gyógytani professzora, *Tóth Lajos* pedig a gyógyszer-tan professzora. *Tóth Lajos* azonban rövidesen az egyetemi ügyosztály vezetője lett a Vallás- és Közoktatásügyi Minisztériumban. Ekkor *Löte József* vette át az ő intézetét is. Az egyetem Szegedre történt áthelyezésekor *Löte*

* A *Högyes Endre* Emlékülésen 1965. november 22-én Budapesten a Semmelweis-teremben tartott előadás.

József csak az általános kór- és gyógytani tanszéket vitte magával. Mint *Lőte* utódja erre a tanszékre nyertem kinevezést 1928-ban.

Hőgyes munkáját Budapesten az Üllői úti szerény klinikán folytatta és csak 14 év küzdelmei után költöztetett át az akkori Rákos utcai új korszerű intézetbe, amelyben ő, előrehaladott betegsége miatt, már nem sokat dolgozhatott. Élete leírói szerint az új intézet csak egy elkésett ajándék volt számára. Kolozsvárott *Lőte József* tervei szerint 1914-re készült el az új kórtani intézet, amely Pasteur-intézettel és betegosztállyal lett volna kapcsolatos, de ő sem dolgozhatott a késői ajándékképpen kapott új intézetben. Mint hadikórházat vették igénybe intézetét az I. világháborúban. Ő maga pedig a háború végén egy igen kicsiny és alkalmatlan épületben folytathatta munkáját Szegeden. Amikor az új szegedi egyetemi épületek elkészültek és én mint fiatal professzor berendezhettem az új intézetet 1932-ben, nekem is két év múlva távoznom kellett onnan Debrecenbe, hogy átvegyem ott a Gyógyszertani és Közegészségtani Intézeteket.

Hogy ezt a kitérést megengedtem magamnak, azzal tudom indokolni, hogy 1918-tól kezdve abban az intézetben dolgoztam és 1928 augusztusa után 1934-ig annak az intézetnek voltam az igazgató tanára, amelyet *Hőgyes Endre* alapított. Számomra ezért e pillanatban szintén egy utólagos ajándék, hogy az ő emlékének áldozva mindezt most — a magam mentségére — elmondhatom, hogy annak idején hasztalanul hivatkoztam arra, hogy ez a tanszék történelmi értékű tanszék, a *Hőgyes Endre* tanszéke. Ezt nem lehet el-sorvasztani.

Hogy a mások tévedéseiből és hibájából az új munkahelyemen valami erényt faragjak álláshalmazóvá vált minőségemből, tárgyaim művelésében egy új szintézis kialakítására törekedtem. A közegészségtant igyekeztem élettani, kórtani és vegytani irányban művelni és e tárgynak gyógyszer-tani tanulmányaim alapján chemoprophylaktikus irányt adni. Miután közben 7 éven át az újonnan önállósított mikrobiológiát is előadtam, ennek természetes következménye lett, hogy tárgyaim művelésén kívül chemotherápiás alap-kutatásokkal is foglalkozni kezdtem. Ebben a törekvésemben nagy segítséget akkor kaptam, amikor a még felszeretlen Mikrobiológiai Intézetben az Egészségügyi Minisztériumnak és az Akadémia elnökének, *Rusznyák István* professzornak a támogatásával egy szerény szerves-kémiai laboratóriumban Dr. Zsolnai Tibor szerves-kémikus együttműködését biztosították számomra. Amikor a Mikrobiológiai Intézet vezetését átadtam, feletteseim hozzájárultak ennek a chemotherápiai munkarészlegnek a Közegészségtani Intézetbe való áttelepítéséhez. Örömmre szolgál, hogy ezért a segítségért itt most hálás köszönetet mondhatok és *Hőgyes Endre* emlékének az e téren végzett kísérletes munka egy részének bemutatásával áldozhatok.

A chemotherápia mint tapasztalati tudomány régi keletű, egzakt kísérletes tudománnyá csak a jelen század elején fejlődött, elsősorban *Ehrlich Pál*

korszakalkotó munkásságával. De *Ehrlich* kortársai is hozzájárultak a chemotherápia útraindításához.

Spina A. (Prága 1887. jún. 1.) az indigokénsavas natrium, ill. a metylénkék redukciója, színváltozása, ill. elszíntelenedése alapján észlelt különbségeket számos baktériumfaj viselkedésében. Tőle függetlenül *Rózsahegyi Aladár*, a kolozsvári közegészségtani tanszéken *Fodor József* utóda (1887. aug. 31-én) anilinfestékekkel festett gelatintáptalajon a vesuvin, a gentianaiibolya, metyl-ibolya, carmin és fuchsin szelektív gátló hatását észlelte a különböző mikroorganizmusokra. Ezeket az észleléseket megerősítette és kiegészítette *Stilling* (1890). *Ehrlich* 1891-ben írta le *Guttmannal* végzett kísérleteit, amelyekben kimutatta, hogy a malaria parazita jól festhető metylénkékkel, hogy *in vivo* is észlelhető a metylénkék parasitocid hatása, de ez mégsem közelítette meg a chinin hatását.

Mégis *Ehrlich*től származik az első chemotherápiái fogalmak megalkotása. *Ehrlich*nek különös tehetsége volt az általánosításokra, elméletek felállítására. Az oldallánc elméleten kívül a chemotherápiában alkalmazott fogalmakat, így az organotropismus és parasitotropismus, a „dosis toxica”, a „dosis tolerata”, a „chemotherapeuticus index”, a „therapia magna sterilisans”, a gyógyszer-rezisztencia fogalmait. Ez utóbbi fogalmak időtálló értékek maradtak. Az „organotropismus” és „parasitotropismus” fogalmai azonban átértékelésre szorultak, mert túlságos leegyszerűsítésen alapultak. Ezen múltott, hogy az első chemotherápiái sikerek a protozoonok által okozott fertőző betegségek hatásos kezelésével voltak elérhetőek, amely fertőzésekkel szemben már előzőleg tapasztalati alapokon felismert gyógyszereket használtak, a malária ellen a chinint, az amoebás dysenteria ellen az emetint vagy ipecacuanhat. Miután *Lingard* (1899) az arzénessavat és más anorganikus arzénvegyületeket hatásosan tudta alkalmazni Indiában a lovak trypanosomiasisa kezelésére, *Ehrlich* az organikus arzénvegyületek és anilinfestékek hatásának keresésére tért át. A parasitotropismus és organotropismus fogalmainak éles szembeállításával *Ehrlich* — nyilvánvalóan — azt kívánta sejtetni, hogy a makro- és mikroorganizmusok között nemcsak formában és nagyságrendben, hanem életfolyamatokban is annyi különbség áll fenn, hogy a chemotherápiái támadásban a mikrobák mint külön célpontok aránylag könnyen eltalálhatóak. Közben a biokémia előretörése ennek éppen az ellenkezőjét kezdte igazolni. Mind több és több adat azt a véleményt erősítette meg, hogy az összes élőlények funkciói „egységes biokémiai rend” szerint zajlanak le és a kémiának megvannak a maga általános törvényszerűségei az egész természetben. A szabad természetben és az organizmusokban mint rendszerekben energiabelépés és energiatávozás megy végbe és csak ezeknek az energiaváltozásoknak a felismerésétől lehet remélni, hogy a biológiából a misztikus elemeket száműzni lehet. Ezek az energiaváltozások azonban mégis másképpen mennek végbe az élettelen világban, mint az élőlényekben. Ezért a szabad természet mód-

szerei és a laboratóriumokban kutatók egyéni módszerei nehezen hasonlíthatók össze. A szintetikus vegyész olyan vegyületeket is tud előállítani, amelyek a természetben előzőleg nem voltak kimutathatók.

Az élők világában azonban a biokémiai történéseknek közös alapjai vannak. A *S. carlsbergensis* haploid tenyészteti párosításából keletkezett hybrid törzs pl. ugyanolyan thiamint, riboflavint, nikotinsavat, folsavat, p.-aminobenzoésavat, biotint, pantothensavat, pyridoxint termel, mint amilyenek a legmagasabbrendű szervezetek anyagcseréjében szerepelnek.

A természet dialektikájában a mikroorganizmusok vegyi tevékenysége hatalmas szerepet tölt be. A mikroorganizmusok anyagcseréjének kutatása nagy segítséget nyújtott és nyújt az egész biokémia számára. Nagy előnyük ezekben a vizsgálatokban az időbeli nyereség, mert a mikrobák jó része 25–30 perc alatt oszlik. 24–28 óra alatt kiderülhet, hogy egy vegyületnek van-e gátló hatása a mikroorganizmusok szaporodására. Egy ilyen kísérlet feltételeit, a táptalaj összetételét, kémhatását, a hőmérsékletét, a levegőztetést, fényhatását, gázok stb. jelenlétét a legpontosabban beállíthatjuk. A variáció, mutáció és más öröklési jelenségek tanulmányozására is a legjobb vizsgálómódszer ez, a gyors generációváltás miatt.

A biokémia alapjában véve enzimszisztemekkel foglalkozik és tanulmányozza a környezetben végbemenő változások hatását a sejtek életfolyamataira. Az erre a célra szolgáló módszerek között vannak olyanok, amelyekkel

1. a mikroorganizmusok anyagcseréjéből bizonyos intermedierek termékeit kapcsolunk ki:

2. valamely rendszerben előforduló közti anyagcseretermékeket mestersegesen adunk a rendszerhez, hogy az anyagcsere útját egy irányba tereljük és egy termék felhalmozódását érzük el,

3. mérgezőnk egy olyan enzimet, melynek kulcshelyzete van valamely mikroorganizmus inermédier anyagcseréjében.

E változások előidézésében nagy szerepet játszik az, hogy a mikroorganizmusoknak különlegesen kiemelkedő tulajdonsága az adaptáció, az alkalmazkodás, az alternatív anyagcsereutak kiépítése, a mutáció, variáció, modifikáció jelenségei és ezeknek a szelektív hatásokkal kombinált megjelenési formái. A gyors generációváltás miatt ennek hamar mutatkoznak a következményei.

A tartós modifikációk miatt fajkon belül is genotipikus különbségek mutatkozhatnak egyénekenként még az emberek között is, pl. a plasma alkalifoszfata koncentrációjában, a vörösvértestek cholinesterase-tartalmában, a különböző állatfajok és emberfajták haemoglobinjának összetételében, aminosavsequentiájában, a vérplasma összetételében, protein rendszerében, az epe vagy a különböző szervek speciális steroidjaiban és így tovább. Ez az összehasonlító biokémia a taxonamiát is támogatja. Így a csekély, de mégis létező különbségek a mikroorganizmusok, az egyes növények, az állatfajok és

az emberenzimrendszereiben lehetőségeket nyújtanak a chemotherapeutikumok alkalmazhatóságára. A biokémiai történéseknek ez a sokkal szűkebbre fogott területe képezi ma a chemotherapeuták egyik vadászterületét, amelyen belül „célozni” lehet. Ehhez azonban szükséges az, hogy aki chemotherápiával foglalkozik, annak jártasnak kell lenni mind a makro-, mind a mikroorganizmusok anyagcseréjében. Csak ilyen ismeretek birtokában kísérheti meg *szelektív hatású enzimgátló szerek, ún. inhibitorok* keresését.

Az ilyen inhibitorok megakadályozhatják a substratum bejutását a mikroorganizmusok belsejébe, megváltoztathatják a sejt permeabilitását, befolyásolhatják az anyagcserében a transportmechanizmust, redukálhatják az összes szükséges potenciális energia bevitelét a sejtekbe. Megzavarhatják az anyagcsereutakat, különösképpen az energiaszolgáltató reakciókat, oxidatív lebontásokat, a nagy energiájú foszfatkötések képzését, a szintetikus folyamatokat, melyek protoplazmaképzéshez vezetnek. Akadályozzák a nagy energiájú anyagok felhasználását a szintetikus folyamatokban, vagy gátolják az intracelluláris rendszerek funkcióját.

A gátlás különböző módjai valódi természetének felismerése teszi lehetővé szelektív gátlások, a *szelektív toxicitas* elérését, bár kevés gátlószerről lehet elmondani azt, hogy hatása teljesen specifikus.

A gátlások lényegét képezhetik fehérjék és különböző anyagok, így anorganikus ionok, hormonok, lipoidok, gyógyszerek, nucelotidok, nukleinsavak és festékek vagy különböző más anyagok között végbemenő kölcsönhatások befolyásolását. Ezek a kölcsönhatások nem egyszerű adszorpciós jelenségek, hanem a fehérjemolekulák fajlagos pontjain, *aktív centrumain* mennek végbe, és lezajlásuk a víztartalom, különböző ionok, a fennálló dielektromos konstans és pH érték szerint módosul.

Enzimák gátlása toxikus anyagok által

Toxikus anyagok akadályozhatják a baktériumok növekedését, szaporodását, anyagcseréjét azáltal, hogy elsődlegesen megváltoztatják a kolloidális állapotukat vagy szerkezeti felépítésüket, vagy különösen azáltal, hogy gátolják az enzimjeik tevékenységét.

A baktériumok anyagcseréjének tanulmányozása segített eddig és segíthet mindinkább ezután is ahhoz, hogy az enzimek gátlása révén bakteriostatikus és baktericid hatásokat érjünk el *in vitro* és *in vivo*. A chemotherápia számára az *in vivo* is használható gátlószerek bírnak jelentőséggel, azonban ezeknek az elvi jelentőségű hatásoknak a felismerése is *in vitro* kísérletekből kell kiinduljon.

Ilyen enzimgátló hatások elérhetők:

1. valamely enzim fehérjeszerkezetében egy esszenciális csoport megváltoztatása vagy tönkretétele által, vagy

2. azáltal, hogy az enzim egy co-enzimjének, ill. prosthetikus csoportjának a hatásos koncentrációját lecsökkentjük. Az előbbi hatást fehérjekicsapó szerek és fixáló anyagok idézik elő, de ez kivülesik a chemotherápiái célkitűzések körén. Az utóbbi cél elérésére alkalmas beavatkozások: a co-enzim vagy prosthetikus csoport megváltoztatása, vagy tönkretétele; versengés (competitio) létesítése a toxikus anyag és az apoenzim között a co-enzimhez kapcsolódás helyéért az apoenzim felületén; vagy competitio a toxikus anyag és a co-enzim között az apoenzimnek a co-enzimhez tapadása helyén.

3. Versengés a toxikus anyag és az enzim között az enzim substratumáért.

A szervezetbe juttatott vegyi anyagok részben vegyi, részben fizikai hatásokat váltanak ki. Ha a vegyi hatás az uralkodó, akkor inkább általános mérgező hatás alakul ki. A specifikus hatás inkább az esetben mutatkozik meg, ha a hatás fizikai része is jelentékeny. Ha egy új vegyület bekapcsolódása valahol eltorzítja a makromolekula finom szerkezetét, megzavarja annak dinamikáját. A molekulák természetesen három dimenzióban veendőek figyelembe. A kis molekulájú vegyületek alacsony vegyi reaktivitással, kisebb erővel is megköttetnek a sejtalkotórészekhez. Ezek az erők kisebbek lehetnek, mint a kovalens erők, ezért inkább általános hatást (pl. narcosist) váltanak ki.

A gátlás formái lehetnek:

1. Az inhibitor az enzim protein részlegének aktív központjaihoz kapcsolódik.

2. Az inhibitor az enzim-proteineknek az enzimaktivitás szempontjából nem aktív részeihez, gyökeihez, vegyi csoportjaihoz kapcsolódik.

3. Az inhibitor a co-enzimhez vagy valamilyen aktiváló kationhoz kapcsolódik. Pl. a fluorid a glikolyzist oly módon akadályozza, hogy az enolase co-enzimjével, a Mg.-el lép reakcióba (*Warburg és Christián 1942*) és ennek következtében glicerinfoszorsav halmozódik fel (*Emden és Iches 1943*). A gátlás alapja az, hogy Mg.-fluorofoszfát keletkezik, amely maga kapcsolódik az enzim-proteinhez és felfüggeszti annak sajátos hatását. A prosthetikus csoport megváltozása hozza létre a haematin-enzimek, a citochrom oxidase és a katalase bénítását CO, H₂S, cianid, azid vagy hidroxilamin által. A 2:3 dimercaptopropanol (B. A. L.) és más dithiolok is azáltal gátolnak egyes fémprotein-enzimeket, hogy az enzimek fém-alkotórészeihez kapcsolódnak.

4. Az inhibitor az enzim-substratum complex (ES)-el lép összeköttetésbe valamilyen módon.

5. Az élő szervezetben előfordul, hogy az inhibitor nem közvetlenül hat az enzimre, hanem a sejtet akadályozza meg abban, hogy felépítse a sajátlagos enzimfehérjét, az apoenzimet. Lehetséges az is, hogy a co-enzim felépítését hiúsítja meg. Ezek a hatások — természetesen — csak az egész élő szervezetben fordulhatnak elő, de nem következhetnek be sejtmentes enzimrendszerekben.

Energiában gazdag foszfátkötések képezik a fő energiaraktárt az endergonicus reakciókhoz. Ezért bármely anyag, mely képes megakadályozni a foszfátkötéseknek a képzését vagy felhasználását, megakadályozhatja a sejt-synthesisist. A nucleoprotein-P szorosan összefügg a sejt-synthesisissal, anyagcseréjének zavara megakadályozhatja a baktérium növekedését. Penicillin is részben a sejt-synthesis gátlásával hat, az oxidatív energiaszolgáltatás mechanizmusának zavarásával. Mindenesetre jelentőségteljes, hogy a penicillin a nukleinsav-anyagcserét gátolni tudja. (*Krampitz L. O. és Werkman C. H. 1947.*)

Számos más chemotherapeuticum is inkább a syntheticus folyamatokat gátolja és nem öli meg egyenesen a mikroorganizmusokat. Ezt vagy azáltal érik el ezek a vegyületek, hogy vagy az energiatermelő folyamatokat, vagy magukat a syntheticus folyamatokat gátolják.

A primer helye pl. a sulphonamid-gátlásnak a p-amino-benzooesavnak. pteroylglutaminsavvá való átalakításában van. A sulphonamid-érzékeny légzés gátlásának a mértéke valószínűleg csak jelzője a csökkent igényeknek az exergonikus oxidatív reakciók felé, ha az endergonikus synthesis reakcióit valamely inhibitor gátolja.

A fő energiát szolgáltató folyamatok hasonlóak a legtöbb állat és a heterotrof mikroorganizmusok számára. Szénhidrátokból szerzi be mindkét életforma az energia legnagyobb részét. Az evolutio során az elkülönülés inkább a synthesis módjának a változásában ment végbe és nem az energiaszerzés módjában. Ha hatékony vegyület éri a mikroorganizmusokat a szervezetben, azoknak enzimeire azért hat izoláltan, mert eltérő essentialis csoportjai vannak, mint a gazdaállat enzimeinek. Vagy a fogékony enzimek hiányzanak a gazdaszervezethől, vagy jelentőségük kisebb a gazda számára, mint a mikroorganizmusok részére. Egy célzottan hatásos chemotherapeuticum tehát egy olyan vegyület, amelyik teljesen nem toxicus a gazdára, eléggé valószínűtlen.

Az enzim és substratum közötti viszony nem mindig tökéletesen specifikus. Ilyenkor az enzim kapcsolódhat vagy a substratummal vagy a co-enzimával megközelítően analóg felépítésű vegyületekkel is. Az enzim ugyan nem képes aktiválni a vegyületeket, ezek azonban elzárják az utat az aktív csoporthoz. Ezáltal ui. verseny alakul ki és áll fenn egyfelől az enzim gátlószer és a substratum, vagy co-enzim között az enzim aktív centrumáért. Ezt a jelenséget nevezzük *competitív gátlásnak*. Így a malonsav, amelyik alacsonyabb analogonja a borostyánkősavnak, gátolja a borostyánkősav-dehydrogenaset azáltal, hogy megakadályozza a borostyánkősav hozzáférését a specifikus enzimhez. Ha azonban fölöslegben adunk a rendszerhez borostyánkősavot, a gátlás teljesen megszűnhet, mert a borostyánkősav tömeghatásánál fogva kitesztítja a malonsav egy részét az adsorpciós zónából (*Hopkins, Morgan és Lutwak — Mann, 1938*). Az inhibitor kapcsolódása az enzimhez könnyen megváltoztatható. A gátlás foka, egy bizonyos mennyiségű enzimre vonatkoz-

tatva, függ mind a substratum, mind az inhibitor koncentrációjától. Erről lehet felismerni a valódi kompetitív gátlást mind *in vitro*, mind *in vivo*. A borostyánkősav alábbi analogonjai is gátolják a ránézve specifikus dehydrogenase aktivitását.

| | |
|---|------------------------------------|
| $\text{COOH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{COOH}$ | Glutarsav |
| $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$ | Aethyl-malonsav |
| $\text{COOH} \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ | Tricarballysav |
| $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ | β -Phenyl-propionsav |
| $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ | Phenyl-ecetsav |
| $\text{C}_6\text{H}_5 \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ | Mandulasav (= Phenyl glykolsav) |

1. ábra

Az *in vitro* elért eredmények csak tájékoztató értékűek az *in vivo* történő alkalmazásra.

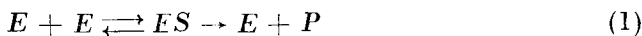
Az apoenzim szerkezete, bizonyos szűk keretek között megváltoztatható az egész enzimrendszer aktivitásának redukciója nélkül.

A szelektív inhibitorok alkalmazhatósága lenne a főcél, de egyetlen enzimre ható specifikus inhibitor alig akad. Jelenleg csak a különböző vegyületek bizonyos adagjaival érünk el fokozatbeli kiválogató hatásokat az enzim-molekulák különböző csoportjaival. Az adagolás és a külső feltételek változtatásával növelhetjük az inhibitorok specifitását.

Szelektív inhibitoroknak tekinthető az a vegyület, amelyiknek egy vagy több reaktív pontja van az enzim felületén. Egyik fő támadási pont lehet a prosthetikus-csoport, amelyiken az enzim katalitikus hatása összpontosul. Sterikus akadályozás olyan módon jöhet létre, hogy az inhibitor nem magához az aktív csoporthoz, hanem annak a szomszédságához kapcsolódik.

Az aktív ponton, a co-enzim vagy a substratum tapadási helyén a gátlásnak két típusa szerepelhet: a már említett *competitív* és a *nem-competitív jellegű*. Az előbbi, legalább részben megszüntethető azáltal, hogy több odaillő substratumot adunk a rendszerhez. A nem-competitív jellegű gátlásnál azonban ezzel eredményt nem érünk el.

Ha egy elképzelt rendszerben „E” az enzim, „S” a substratum, „P” a termékek és „I” az inhibitor



2. ábra

Az enzim és a substratum reversibilis módon egy komplexet (ES) képeznek, amely azután szét disszociálódik enzimmé és produktummá ($E + P$).

A disszociációs termék és az enzim általában irreverzibilis folyamat lezajlását jelentik, bizonyos helyzetekben azonban észrevehetően reverzibilissé válik a folyamat, legalábbis a kezdet kezdetén és így

$$K_{ES} = \frac{(E) \cdot (S)}{(ES)}. \quad (3)$$

A 2. jelű reakcióban is reverzibilis a folyamat. Ez a komplex azonban inaktív és megakadályozza az enzim működését, amíg ilyen kötésben van.

$$K_{EI} = \frac{(E) \cdot (I)}{(EI)}. \quad (4)$$

Mint hogy azonban a K_{EI} disszociációs konstans alacsony, az egyensúly az inaktív EI irányában tolódik el.

Ha E , S , és I együtt vannak jelen, az ES és EI relatív aránya 5 faktortól függ: a két egyensúlyállandótól és az E az S , ill. I koncentrációjától. Ha EI csak alig disszociált, a gátlás relative nagyfokú lesz, ha jelentékeny mennyiségű inhibitor adunk egy bizonyos enzimhez. A gátló hatás azonban még ekkor is csökkenthető nagy adag substrátum hozzáadása által, ami enzimet (E) von el a rendszertől és így nő a komplex (ES), valamint nő ebből a termékek képződése is.

Ez a kölcsönös antagonizmus a substratum és az inhibitor között tette használatossá a „competitiv gátlás” kifejezést.

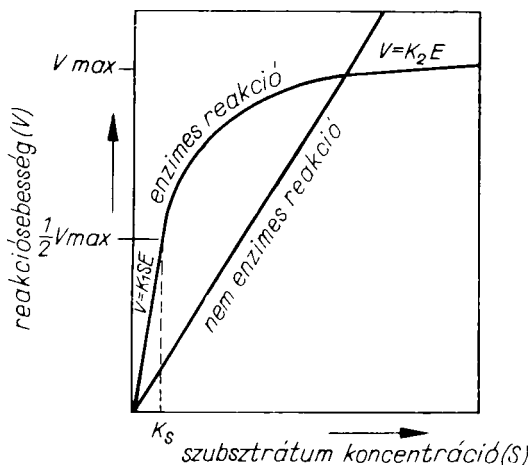
Ezt az elgondolást azután az enzimek hatásmechanizmusában általánosan alkalmazott *Michaelis—Menten-f.* konstans alapján kvantitatív alapokra fektették.

Valóban ahhoz, hogy a gátlások különböző típusait megkülönböztessük, az enzimek kinetikáját és a *Michaelis—Menten-f.* egyenletet ismernünk kell.

Egy használható szelektív inhibitornak ui. korlátozott kell legyen a „reakciósebessége”.

A gátlás kifejlődése és lefolyása nagymértékben függ attól, hogy *milyen gyorsan hatol be az agens a sejtbe. A gátló anyag alacsony disszociációs konstansa ui. kedvező a gátlás gyors kialakulására.* A gátló szerek továbbá jól kell oldódjanak biológiai médiumokban. Hátrányos, ha az agensek túl gyorsan lehomlanak a szövetekben. A legtöbb inhibitor hatástalan komplexeket képez magával az egész enzimmal, vagy annak prosthétikus csoportjával. Szükséges, hogy az inhibitor és az enzim között az affinitás magasfokú legyen, így az inhibitor hatása már alacsony koncentrációban is érvényesül, az enzimmal stabilis összeköttetést képes létrehozni. Előnyösek a nem competitiv inhibitorok,

melyek nagy hígításban is hatnak. Emellett van néhány kompetitív inhibitor, amelyeknek hatása az inhibitor és substratum relatív koncentrációjától függ. Így hatnak respirációs kísérletekben a szénmonoxid és a malonsav. Ezeknél a specificitásnak van jelentősége. Vannak azonban alacsonyfokú specificitást mutató inhibitorok, amelyek jól felhasználhatók enzim-csoportok, osztályok elkülönítésére. Ilyenek pl. az urethánok.



3. ábra. Enzimes reakció reciprok sebességének ($1/v$) változása a substratum koncentráció reciprok értékének ($1/s$) változásával.
Enzimes és nem enzimes reakciósebesség görbéi

Egy enzim + inhibitor-komplex (EI) disszociációs konstansának ismerete nagy jelentőséggel bír egy inhibitor hatékonyságának megállapításában és *in vivo* történő alkalmazásában. Az enzim-gátlás kinetikájának tanulmányozása lehetségessé teszi mind az EI, mind az ES (enzim-substratum komplex) disszociációs konstansának (a *Michaelis*-konstansnak) a meghatározását. Ez a meghatározás matematikai bizonyítékát adja annak, hogy egy agens hatása alatt létrejött gátlás kompetitív jellegű vagy nem.

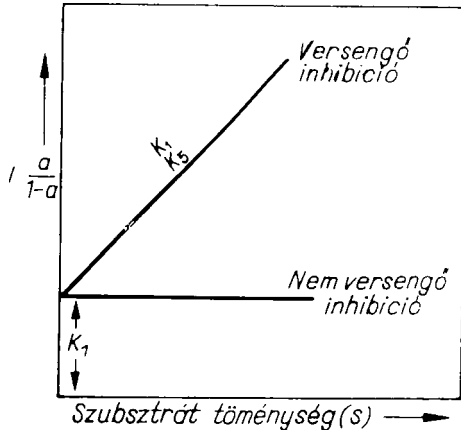
Az enzimek kinetikájáról tudnunk kell, hogy megfelelő pH és hőmérséklet mellett az enzimek által katalizált reakciók sebessége a reakció kezdetén állandó, egyenletesen gyorsuló, de ezután fokozatosan csökken, idővel megáll egy szinten, mikor kimerül a substratum és a végső termékek felhalmozódnak. Minden enzimnek megvan az optimális pH-ja és hőmérséklete. Ha a substratum koncentrációja alacsony, a gyorsaság arányos mind az enzim, mind a substratum koncentrációjával. Amint fokozódik a substratum koncentrációja, egy maximális gyorsaság alakul ki, ami már nem függ a substratum koncentrációtól, hanem csak az enzim-koncentrációtól (lásd a 3. sz. ábrát).

A substratum-inhibitor komplex (SI) képzése lényegénél fogva



mindig kompetitív jellegű, mert újabb substratum adagolása pótolja az inhibitorhoz kapcsolt substratum mennyiségét (lásd 4. ábrát).

Kísérletileg meghatározták pl. a sulphonamidok gátló hatását a baktériumsejtekre és a gátlás kompetitív megfordítását p-aminobenzoészav által. Ez tette lehetővé az inhibítorenzim komplex disszociációs konstansának a kiszámítását.



4. ábra. A versengő (kompetitív) és nem versengő (nem kompetitív) gátlás jellegzetes görbéi
 I = inhibitor koncentrációja, α = a részleges enzimaktivitás, $1 - \alpha$ = a gátlás mérvé

Összefoglalva:

A *kompetitív gátlás* esetében az inhibitor az enzim azon aktív csoportjait foglalja le, melyek egyébként a substratumhoz kapcsolódnak. Az inhibitor a substrattal az enziméért verseng. A gátlás mérvé attól függ, hogy az inhibitor és a substratum egymáshoz viszonyítva milyen arányban vannak jelen. Ez a gátlási folyamat megfordítható.

A *nem-kompetitív gátlás* eseteiben az inhibitor az enzimnek nem a hatása szempontjából sajátos aktív csoportjaihoz kötődik, hanem olyan különböző csoportokhoz, amelyek megváltozása az enzim fehérjék megváltozását, részleges vagy teljes inaktíválását, akár a denaturizációját hozza létre. Ez a gátlás nincs összefüggésben a substratum-enzim komplexszel. Így ez a nem kompetitív gátlás teljesen független a substratum mennyiségétől. Az ilyen gátlás nem mindig megfordítható. Az itt szereplő inhibitorok rendszerint nem hasonlítanak az enzim anyagához, sem annak a co-enzimjéhez. Az ilyen inhibitorok a fehérjék valamely NH_2 -csoportjához, vagy aktív SH-csoportjaihoz, vagy az enzim-fehérje, ill. co-enzimája fémes részeihez kötődnek. Ilyenkor a gátlás foka kizárólag az inhibitor koncentrációjának a függvénye.

Meg kell jegyezni, hogy *Medvedev* szerint fel kell adni az „átmeneti komplexek” elméletét. Az ő nézete szerint ezt az elméletet egy statisztikai mechanikára alapozott elmélettel kell felcserélni. Az enzimatikusan katalizált

reakciók időbeli lefolyása ui. túlrövid ahhoz, hogy stabilis átmeneti termékek képződésére és elbomlására elegendő legyen, csak az energiakicszerélődéshez szükséges érintkezésre van idő és lehetőség, de stabilis átmeneti komplexek képződéséhez a feltételek nincsenek megadva.

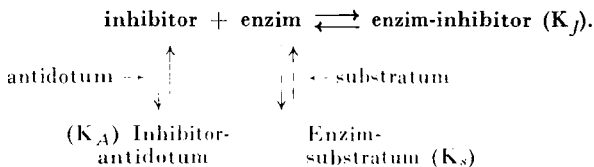
Work Th. S. és Work E. (1948) megállapították, hogy az enzimgátlásnak ez a merev osztályozása, a specifikus és nem-specifikus gátlások, ill. a competitív és nem-competitív gátlások közötti különbségek éles beállítása némileg eltúlzott. Ez a megkülönböztetés szigorúan csak egy-egy sajátlagos enzimre alkalmazható: egy inhibitor reverzibilisen kapcsolódik egy valamely enzim aktív csoportjához és a competitív gátlás példáját mutatja. Ugyanaz az inhibitor egy másik enzimben valamilyen vegyileg hasonló csoportot támadhat meg, de nem az enzim aktív centrumában, hanem azon kívül és ez esetben mint nem-competitív inhibitor szerepel. Ez az eltérés ott mutatkozik meg, ahol a sajátlagos csoport, amelyik kombinálódik az inhibitorral, lényeges szerepet tölt be mindkét esetben, de csak az első említett esetben van kapcsolatban a substratummal vagy a co-enzimával. *Hellerman et al.* (1946) az atebtrin és chinolinbázisok enzimgátló hatását állították ebbe a megvilágításba. Ha valamelyik vegyület ezek közül bármely enzimet gátol, a csoport többi tagjai is gátolják. A hatásosság foka is hasonlóan mutatkozik a különböző enzimek részéről. Az aminosavoxidaset, diaphoraset, tejsavdehidrogenaset, pancreas lipaset és katalaset gátolják az atebtrin, a plasmochin, a chinin és különböző antimaláriásan nem ható chinolinok. A D-aminosav-oxidase gátlása chinin által valódi competitív gátlást mutat a co-enzym és a flavinadenin dinucleotida viszonylatában, a diaphoraseval történő gátlás azonban nem-competitív jellegűnek látszik. Az atebtrin valódi competitív gátlást mutat a pankreaslipaseval szemben, de nem szigorúan competitív a sérum-lipaseval szemben.

A flavoproteinekre az atebtrin gátlóan hat. Ennek okát először abban látták, hogy szerkezeti hasonlóság áll fenn az atebtrin és flavinmolekulák között. Ezt az észlelés is alátámasztotta, hogy a flavintartalmú co-enzim kivédi az ilyen természetű gátlást. Ezt a nézetet azonban fel kellett adni, mert az atebtrin a glukose-6-foszfát dehidrogenáséját is gátolja, amire a pyridin-nucleotida co-enzimje szintén gátló hatást fejt ki.

Az enzimgátlók hatásának megnyugtató módon történő tanulmányozása csak az enzimek kinetikájának elemzése útján lehetséges. Ezekhez a vizsgálatokhoz azonban tisztított enzimek alkalmazása szükséges.

A *gátlás megfordítása* akkor sikerülhet, ha az szelektív jellegű, ha az enzim-inhibitor komplex egyensúlyban van a disszociált alkotó részekkel (K_I).

Egyensúly esetén, a disszociáció foka függ az enzim-inhibitor komplex disszociációs konstansától (K_I) és fokozódik a K_I értékének a fokozódásával. Az egyensúly megváltoztatható vagy úgy, hogy enzimet vonunk el azáltal, hogy substrátumot adunk a rendszerhez az enzim további megkötése céljából,



5. ábra

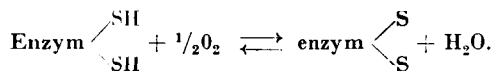
vagy azáltal, hogy inhibitort vonunk el antidotumhoz kapcsolás által. Ha nincs jelen antidotum, a gátló hatás foka a K_S és K_I függvénye (5. ábra).

Az enzimgátlás megfordítására hatásos módszer az inhibitor vegyi összekapcsolása egy antidotummal. Ha az inhibitor és antidotum létrejött kapcsolata oldhatatlan termék, ez a csapadék szűréssel eltávolítható és a gátlás megfordítása teljes lesz. Így lehet az ún. „SH-enzimek” gátlását nehézfémekkel megszüntetni kénhidrogén hozzáadásával. Teljessé lehet a megfordítás akkor is, ha az inhibitor-antidotum komplex disszociációs konstansa (K_A) igen alacsony a K_I -hez, az enzim-inhibitor komplex disszociációs konstansához viszonyítva. A hadi gázok, a lewisit, a chloracetophenon és a brombenzylcyanid is igen erős bénítói az összes „SH-enzimek”-nek. Legerősebben azok gátolnak, amelyek thiolokkal stabilis termékeket adnak.

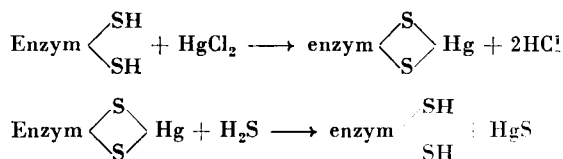
Bizonyos esetekben az inhibitor és az enzim aktív centruma közötti kapcsolódás nem reverzibilis. Ilyenkor a substratum vagy co-enzim csak akkor védhetnek a gátlással szemben, ha előbb adjuk a rendszerhez, amikor az inhibitor még nem kapcsolódott az enzimhez. A gátlás foka azonban itt is a koncentrációk arányától függ.

A nehézfémek által előidézett SH-enzimgátlásoknál a fém koncentrációjának a fokozása csökkentheti a megfordítás fokát, amit thiolvegyületek hozzáadásával érünk el. Ezekben az esetekben arról lehet szó, hogy a nehézfém irreverzibilisen denaturálja az enzimet.

Az SH-enzimek gátlása nem specifikus jellegű, nemcsak nehézfémek függesztik fel hatásukat, hanem enyhe oxidánsok is oxidálják. Így a fehérjékben a cystein egyik fő forrása az SH-csoportoknak. Cystein oldatok a levegőn gyorsan oxidálódnak, ha fémek bármely kis, de katalizálásra elegendő mennyiségben jelen vannak, ezek teljes hiánya mellett azonban stabilis az oxidációs terméke, a disulfidszármazék. Redukáló anyagok hatására a szabad SH-csoportjai regenerálódnak. Az urease inaktíválása is az SH-csoportjának az oxidációja által jön létre



A nehézfémek ionjai és sói is hasonló módon hatnak inaktíválóan. Az SH-csoportokkal mercaptid kötéseket adnak



6. ábra

Ugyanígy az urease is reaktiválható H_2S -el vagy cianidokkal.

Redukáló agensek reaktiváló hatást fejtenek ki a papainra; szintén azáltal, hogy a -S-S-kötést SH-csoporttá redukálják. A papaint a háromértékű arzén vegyületei gátolják és ezt a hatást glutathion megfordíthatja.

Legspecifikusabb SH-reagensek éppen a háromértékű arzénoxidok és a p.-chloromercuribenzoat.

Az ureasenak pl. három típusú SH-csoportja van

1. egy szabad reaktív SH-csoportja, amelyik az aktivitásában nem specifikusan szerepel,

2. egy kevésbé reaktív SH-csoportja, amely esszenciálisan szükséges az aktivitásához és

3. egy nem szabad SH-csoportja, amelyik csak akkor tárul fel, amikor az enzim-protein összehajtogatott polipeptid-lánca a denaturatio során kiterül.

A gátlás megfordíthatósága elég specifikus reakció ahhoz, hogy az enzim-hatás szelektív természetének kimutatására szolgáljon. Az általános protoplasma-mérgek által előidézett gátlás irreverzibilis. A cianidok által kiváltott gátlások csaknem mindig reverzibilisek. A borostyánkősav-dehidrogenase kompetitív gátlása malonsavval megfordítható a borostyánkősav koncentrációjának szükséges beállításával.

Az élesztő invertaset Ag-ionok gátolják. Ez a gátlás H_2S -el megfordítható, amely kis koncentrációban nem mérgezi magát az enzimet. Warburg észlelte először a Fe-carbonyl-vegyületek elbontását fény által, így a COHb képzése is megfordítható.

Ha az O_2 -ellátást a szövetekben valamely enzim gátlása megakadályozza, az oxidációs folyamat egy későbbi produktumának a nyújtásával lehet elérni azt, hogy a folyamat befejeződjön. Így pl. a natr. fluorid gátolja az enolaset, ilyenkor a piroszőlősav hozzáadása helyreállítja az O_2 -fogyasztást, miközben eloxidálódik.

Ha a malonat által gátolt szövetekhez fumaratot adunk, akkor gyakran növekszik az O_2 -fogyasztás.

A sejt szerkezet is befolyást gyakorol a szelektív gátlásra. Amint már előbb említettük, az ureaseval kapcsolatban, az enzim-molekulában vannak elrejtett SH-csoportok, amelyek nem reagálnak semmiféle thiol-reagenssel. Reagálni kezdenek azonban akkor, ha kivonás közben a fehérjék részben denaturálódnak. Igen feltűnő, hogy egy-egy enzim védettebb állapotban van homo-

genisatumban, mint *in situ*. A fluoracetat pl. kivonatban nem hat az aconitase-ra, de gátolja azt *in vivo*. Azid csak a cupri-rézszel reagál és nem a cuprorézszel.

Érdekes megfigyeléseket tehetünk, ha az enzimgátló szereknek azokat a *koncentrációit* válogatjuk ki, amelyek valamelyik enzim aktivitását a felére csökkentik le, anélkül, hogy a többi enzimek tevékenységét különösebben zavarná.

A kellő koncentrációk betartása után a *táptalaj aciditása* a következő legfontosabb faktor. Így pl. a malonsavval tett nem megegyező megfigyelések a pH-különbségeknek voltak tulajdoníthatók. Az élesztősejtek O_2 -felvétele foszfátos pufferekben 10%-kal emelkedik, ha a pH-értéket 6.9-re változtatjuk. A disszociáció 3 típusa szerint 3 effektust lehet megkülönböztetni:

- a) a gyenge savak hatása az aciditással nő,
- b) a gyenge bázisok (pl. phenylhydrazin) hatása nő az alkalinitással,
- c) erős savak és bázisok csak a biológiailag megengedhető határokon belül lehetnek jelen, mint teljesen disszociáló sók és hatásukat pH-változások nem befolyásolják.

A pH-optimuma az egyes enzimosztályonként változik. A pH-effektust teljesen egyértelműen és maradék nélkül nem sikerült megmagyarázni. A külső pH változása ui. növelheti a nem-disszociált molekulák számát. Az inhibitor hatékonysága, az észlelések szerint, nőhet, ha akár mint molekula, akár mint ion reagál az enzimmel.

A phenolok, mint pl. a hydrochinon és resorcin gyorsan oxidálódnak enyhén alkalikus oldatokban, sőt, jóval lassabban bár, neutralis oldatokban is. A hydrochinonok toxicitása nő az oxidációval, mert chinonok képződnek.

Jeney E. munkatársaival (1950) d-glutaminsavval és l-leucinnel salicylatokat és benzoatokat kapcsolt össze, azzal az elgondolással, hogy az aminosav-rész csökkenthetné a készítmény elsődleges toxicitását. Minthogy a D-aminosav „nem természetes aminosav” és annak saját bakteriosztatikus hatása is van (*Jeney E. Hungaria Acta Phys. Vol. II. 1. 1949.*), az maga is fokozná a desinficiens hatását. Továbbá a D.- ill. L-aminosavoxidaseval rendelkező mikroorganizmusok lehasítanak a desinficiensről az aminosavat, ami számukra „csalétkül” szolgálna, a felszabadult desinficiens pedig mint chemotherapeutikum érvényesülne közvetlenül a „felszabadító” mikroorganizmusra.

Az enzimgátlók hatása élő sejtekre

Az *in vitro* kísérleteket izolált és tisztított enzimkészítményekkel végzik. Az így nyert eredmények azonban nem változatlanul helytállóak *in vivo*. Egy enzim jelentőségét valamely élő sejtre abból ítéljük meg, hogy milyen a koncentrációja a sejtben és hogy milyen arányban reagál ott a számára sajátlagos substratummal. Ezt az arányt a kettő között nevezzük „Turnover

Number"-nek. Ezalatt azt értjük, hogy hány molekula substratum (vagy co-enzima) reagál egy perc alatt egy molekula enzimmal, amidőn a pH-érték és a substratum-koncentráció olyan, hogy az enzim maximális gyorsasággal fejtheti ki hatását a megadott hőmérsékleten (*Work Th. S. és Work E. után*).

Így az enzim-koncentráció és a „turnover szám” ismeretében kiszámíthatjuk pl. a légző ferment esetében, hogy az egész légzésből mi az a maximális frakció, amit az enzim katalizál. Az inhibitor által gátolt légzés százalékos arányát az összes légzéshez viszonyítva az oxidált citochrom-c reakciójának mértéke alapján lehet megállapítani. Vagy pedig a manometrikusan mért O₂-fogyasztás alapján lehet kiszámítani.

Egy enzim abszolút mennyiségét a sejtben csak ritkán lehet jól meghatározni, mert nehéz feladat az enzimet maradéktalanul kivonni a sejtből.

Az egyes enzimeknek „turnover” számait szintén nem könnyű megbecsülni, amennyiben az élő sejtekben aktuálisan jelenlevő substratumra vonatkoznak.

Work Th. S. és Work E. úgy látják, hogy a különböző mikroorganizmusokban és szöveti sejtekben jelenlevő különböző enzimek mennyiségeiről és az általuk *in vivo* lebonyolított „turnover”-folyamatokról sokkal több kvantitatív adat kellene rendelkezésre álljon ahhoz, hogy meg lehessen állapítani azt, hogy valamely vegyület hatása egy bizonyos enzim gátlásán alapszik. Ha pl. a glukose oxidációja vagy fermentációja gátolt, de nem gátolt a bontás-termékeinek, a piroszölősavnak vagy tejsavnak további bontása, ez arra tereli a figyelmünket, hogy a gátlás helye a glukose és a piroszölősav között kell legyen. Vagy tovább, ha egy fermentáló mikroorganizmus rendszeren túlnyomóan ecetsavat termel a piroszölősavból és valamely inhibitor hatása alatt tejsavat kezd termelni, ebből arra lehet következtetni, hogy az inhibitor az első anyagcsereutat eltorlaszolta és a mikroorganizmus képes volt ehelyett egy más alternatív anyagcsereutat igénybe venni és így energiához jutni. Ez a változás az anyagcsere útjában nem mindig előnyös, esetleg nem is kielégítő megoldás. Így *Hotchkiss* (1944) kísérletei szerint feltételezhető, hogy a gramicidin hatásmechanizmusa abban áll, hogy megakadályozza a mikroorganizmus normális energiaszerzési folyamatát és a szénhidrát-lebontásnak egy nem foszforilatív módját váltja ki. Ez az antibiotikum inkább bakteriostatikusan hat. Az általa mérgezett baktériumok nem képesek energiát felszabadítani a növekvéshez és sejtoszláshoz.

Hotchkiss kimutatta, hogy a gramicidin úgy, mint a dinitrophenol és azid, növeli a *Staph. aureus* légzését, de gátolja az anorganikus foszfor felvételét, ami pedig normálisan a légzéssel kapcsolatban történik. Az élesztősejtek növeését a gramicidin nem zavarja annyira, mint a *Staph. aureus* szaporodását. Az élesztő azonban gátolható dinitrophenollal, amennyiben az anorganikus foszfát felvétele és a poliszaccharidok szintézise a hatása alatt gátlást mutat. Egyesek arra gondolnak, hogy a dinitrophenol és azid akadályozzák az energia-

gazdag foszfátok átvitelét, anélkül azonban, hogy gátolnák a szénhidrátok lebontását. *Spiegelman és Kamen* (1946) elképzelése szerint a nukleoprotein-foszfor szerepe bensőségesen összefügg a sejtszintézissel; a sejtnövekedés megáll, ha ennek anyagcseréjében hiányok vagy zavarok következnek be. Szerintük a penicillin is inkább az oxidatív energiaszolgáltató mechanizmus megzavarása által hat. *Gale és Taylor* (1946-47) szerint a glutaminsav átjutása a baktérium sejtfalon szintén energia felhasználásával jár és a penicillin éppen ennek az energiaszolgáltatásnak a megakadályozásán keresztül hat.

A glutaminsav beépítése ui. az első lépés egy polypeptidlánc kialakításához a sejtfalon belül. Ez a polypeptidlánc összeköttetésben áll a cytoplasma nukleidjével. Felépítésének megzavarása a sejtfal állományának nagymértékű meggyengüléséhez vezet, annyira, hogy a sejtprotoplasmában uralkodó több atmoszférás nyomás miatt a baktérium előbb felfúvódik („large bodies”), majd szétpukkan (*Park és munkatársai*). Az „L-formák (*Klineberger—Nobel és Dienes L.*) keletkezésének is ez adhatja a magyarázatát (*Jeney E.*).

Bármely anyag, amely képes a foszfátok képzését, különösen az energiazgazdag foszfátkötések létrehozását, illetve felhasználását akadályozni, a sejtekben végbemenő szintéziseket leállítja, mert azok endergonikus reakciók. A foszforilációs folyamatok szolgáltatják az energiazgazdag foszfátkötéseket. Így érthető, hogy a nucleoprotein-foszfor anyagcseréjének zavara a sejtnövekedést megállítja (*Spiegelman és Kamen*).

Számos chemotherápiai agens szintén inkább csak növekvésgátlóan, bakteriostatikusan hat és nem fejt ki baktericid hatást. Ezek is feltehetően a szintéziseket gátolják és nem a baktériumok testállományának a lebomlását idézik elő.

Ezek az anyagok gátolják vagy az energiatermelő reakciókat, vagy magukat a szintetikus folyamatokat. A növekvéshez nitrogéntartalmú anyagok szükségesek. Ezek hiányában a „nyugvó légzés” végbemegy, de növekedés nélkül. A nitrogen felvétele a baktérium által külön oxigént igényel. 55%-kal többet, mint a „nyugvó sejt” légzése. A „nyugvó légzést” pl. alig befolyásolják a sulphathiazolnak azok a koncentrációi, amelyek teljesen felfüggesztik a növekedést.

Az energiaszerzés fő forrása mind a heterotroph mikroorganizmusok, mind az állatok számára a szénhidrátokban van megadva. Ezért kellett és kell behatóan foglalkoznunk a baktériumok szénhidrát-anyagcseréjével.

Szelektív hatás csak úgy képzelhető el, ha a mikroorganizmusok enzimjeinek, melyeket a chemotherápiai agensek gátolnak, más esszenciális csoportjai kell legyenek, mint azoknak a hasonló enzimeknek, amelyek a gazdaszervezetben jelen vannak.

Egy másik lehetőség egy chemotherapeutikum alkalmazására, ha a gazdaszervezetben nincsenek a szerrel szemben érzékeny enzimek, vagy legalábbis relatíve kevésbé érzékenyek, mint a kórokozók enzimjei.

További lehetőség az, hogy a gazdaszervezetnek egy alternatív anyagcsereút áll a rendelkezésére ahhoz, hogy helyettesítse a gyógyszer által akadályozott anyagcsereutat. Ezért szükséges mind a magasabbrendű szervezet, mind a mikroorganizmusok enzimszereit minél tökéletesebben feltárni. A legfinomabb különbségek felismerése a kétféle enzimszere között teheti lehetővé a racionális chemotherápia továbbfejlesztését.

Antiinhibitorok, antidotumok. Az antiinhibitorok lehetnek szerves és szervetlenek. A szervetleneket ismertük meg a fentiekben. Szerves antiinhibitoroknak veendőik maguk az enzimek. Az inhibitorokat az enzimekről proteolitikus enzimek választhatják le és így hatálytalaníthatják. Az enzimeket hormonok is reaktiválhatják. Pl. az inzulinról vált ismeretessé, hogy a hexokinaset reaktiválni képes.

Chemotherápiailag hatásos esszenciális metabolitanalogok

Az ún. esszenciális metabolitok az egyes enzimszerek alkotórészei, beleillenek azok térbeli elrendeződésébe, térszerkezetébe. Ha az ilyen enzimszereknek többé-kevésbé hasonló felépítésű, de a normális metabolittól mégis eltérő analóg vegyületeket kínálunk fel, amelyek a sejtek belsejében nem használhatók fel, akkor ezek az analogonok mint növekedésgátlók fejtik ki hatásukat. Ezek az *antimetabolitok*.

Ennek a vezető elvnek a felismerése és gyakorlati alkalmazása *Woods D. D.* és *Fildes* (1940) munkáiból indult ki. *Woods* fedezte fel a szulfanilamidok és a p.-aminobenzoésav közötti antagonizmust. Az enzimek kompetitív gátlására *Quastel J. A.* és *Wooldrige W. R.* a succinoxidase aktivitásának befolyásolásával már 1925-ben példát mutattak. Rendre-rendre mind több bizonyíték halmozódott fel, ami azt igazolta, hogy ha antibakteriális anyagok egy esszenciális metabolit képződését vagy funkcióját zavarják a baktérium-anyagcsere láncreakciójában, ha a baktériumok növekedésében-szaporodásában zavarok következnek be, ennek *bacteriostasis* lesz a következménye.

Az esszenciális metabolitok ilyen jellegű és mérvű változásai vagy működésük zavarai bekövetkeznek pl. azáltal, hogy

1. oxidálódnak egyes anyagok, amelyeknek normálisan redukált állapotban kellene jelen lenniök,
2. idegen molekulákkal kapcsolódva inaktív termékeket adnak,
3. egy igen közeli szerkezeti rokonságot mutató vegyülettel versengenek egy enziméért.

Nemcsak a co-enzimek vagy a prosthétikus csoportok analogonjai hathatnak így, hanem bármely szerves vagy szervetlen vegyület, amely analóg szerkezetével beférkőzve egy mikrobajelt anyagcserejébe azt megzavarja, megállítja annak szaporodását, ill. annak pusztulását idézi elő.

Ez a gátló hatás másképpen zajlik le *in vitro*, mint *in vivo*. Ezek a gátló hatások *in vitro*-kísérletekben, az adott táptalaj kínálta szűkebb körű lehetőségek között tisztábban és következetesebben zajlanak le. *In vivo* azonban a magasabbrendű szervezet szöveteiben, nedveiben sokféle tápanyag kínálkozik, amelyek között a kórokozó mikroorganizmusok válogathatnak. Így ha anyagcseréjük valamely irányban fennakadást szenved, alkalmazkodóképességük segítségével egy új anyagcsereutat találhatnak maguknak és a bénított enzimrendszer kikerülésével egy más alternatív anyagcsereutat találnak maguknak. Ennek a lehetőségnek, ill. képességnek a birtokában a kórokozó mikrobák rezisztensekké válhatnak a gyógyszerekkel (antibiotikumokkal) szemben.

Ez utóbbi az oka annak, hogy azok a nagy reménységek, amelyek az antimetabolit-kérdés felismerése után általánosakká váltak az experimentalis chemotherápia művelői körében, elhalványodtak, összezsugorodtak. Ezért érthető, hogy a gyakorló orvos számára ezen az alapon aránylag kevés használható gyógyszer lehetett rendelkezésre bocsátani.

Az antimetabolitok szerepét mégis ismernünk kell és tovább kell törekednünk arra, hogy a bio- és pathokémia által kínált lehetőségeket a chemotherápia számára tovább hasznosítani tudjuk.

Az antimetabolitok hatásában a közvetlen antagonizmusnak két típusa ismerhető fel: vagy maga a szintézis lesz általuk akadályozott (1), vagy pedig maga a metabolit használatik fel (2).



E két egyenletben A, B és C a reagáló anyagok, „M” az esszenciális metabolit és „P” jelenti a létrehozott termékeket.

Ha az antagonista anyag hatása érvényesül, akkor az esszenciális metabolit (M) nem jön létre. Ha az élő szervezetben vagy egy izolált enzimrendszerben hiányzik ez az M-anyag, azt a szükséges mennyiségben pótolni kell. Ha ez nem történik meg, a szervezet beszünteti növekedését és esetleg el is pusztul. Ebben az esetben nincs antagonizmus az antimetabolit és metabolit között, mert az előbbi hatása megelőzi az esszenciális metabolit (M) képzését és csak a szintézisre van gátló hatása. A hozzáadott metabolitot a szervezet a normális anyagcsereúton felhasználja és a szervezet életét veszély nem fenyegeti, ha a metabolit szükséges mennyiségének a bevitele biztosítva van. Az „M” hozzáadása tehát megfordítja az antagonista hatást, ha a folyamat kompetitív jellegű. Ha a folyamat nem kompetitív jellegű, az anyagcsere gátlásának a fokát csak az antimetabolit mennyisége szabja meg. A metabolit (M) hozzáadása nem fordítja meg a gátlást és az enzimrendszer sem lesz működőképese. Így pl. a mercuri-ion, amit rendszeren nem tekinthetünk antimetabolitnak, olyan anyag, amelynek antagonista hatását nem lehet megfor-

dítani metabolit hozzáadásával. További példa a β -aminovajsav, amely akadályozza az élesztő szaporodását azáltal, hogy megzavarja a panthotensav szintézisét β -alaninból. Ha β -alanint adunk a rendszerhez, az antagonizmus kompetitív jelleggel megfordul. Ha a normálisan igényelt mennyiségben elegendő pantothensavat juttatunk a rendszerbe, a β -aminovajsav nagy adagjai is hatástalanok maradnak. Ez a megfordítása a gátlásnak nem kompetitív jellegű.

Különösen gyakori antimetabolit hatások alakulnak ki olyan rendszerekben, amelyekben aminosavak, különböző vitaminok (biotikumok) és különböző anyagcsere-köztitermékek (mint a succinat, malonat, fumarat stb.) vesznek részt. Pl. a *L. casei* anyagcserében a glutamin felhalmozódását az asparaginsav akadályozza. Ez a mikroorganizmus képes azonban asparagin, glutamat és glutamin fölös mennyiségeivel legyőzni az aspartat gátló hatását.

A baktériumokban az aminosav-analagonokkal szembeni rezisztencia ilyen módon nyerhet megoldást. Ezek a *protectív inhibitorok*, amelyek felhasználhatók az orvosi gyakorlatban arra, hogy segítségükkel megelőzzük normális sejttanyag-cseretermékek közömbösítését vagy gátlását egy másik analóg vegyület által.

További típusai a metabolit-antimetabolit hatásoknak:

| <i>Metabolitok</i> | <i>Antimetabolitok</i> |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 1. α -amino-carbonylsavak | α -aminosulphonsavak |
| 2. methionin | aethionin vagy methoxinin |
| 3. thiamin | pyrithiamin |
| 4. nikotinsav | pyridin-3-sulphonsav |
| 5. riboflavin | dichloroflavin |
| | methylenkék |
| | mepacrin |
| | chinin |
| | paludrin |
| 6. pantothensav | pantoyltaurin |
| 7. p.-aminobenzoésav | sulfanilamid |
| 8. biotin | desthiobiotin |
| | biotin-sulphon |
| 9. adenin (guanin) | benzimidazol |

7. ábra

A metabolit-antimetabolit viszonyok felismeréséhez két faktor pontos megállapítása szükséges:

1. milyen a metabolit szerkezete, amit utánozni akarunk,
2. mi a pontos módja annak, ahogyan kapcsolódik a metabolit az enzimhez, amelynek ez a substratuma, co-enzimája vagy produktuma a kórokozó mikroorganizmusban.

Az első kérdésre nem nehéz feleletet kapni. Annál nehezebb egy mikroorganizmus anyagcseréjéből kiválasztani azt a metabolitot, amelyikkel szemben antimetabolitot, mint chemotherápiái agenszt kívánunk előállítani. Az

esszenciális metabolitok kapcsolódási módjait az enzimhez *Pauling* (1945), *Bateman* (1945), *Landsteiner K.* elemezték. Az enzim-substratum összekapcsolódása egy könnyen reverzibilis folyamat (*Michaelis* és *Menton* 1913), ami könnyen bontható, ami mellett egy kovalens kötés is elképzelhető és secunder erőknél, ún. *van der Waals'-f.* erőknél is nagy fontossága lehet annak meghatározásában, hogy a molekulák a kristályokban hogyan helyezkednek el. Ezeknek a kutatóknak az elképzeléseiben a meglepő és termékenyítő gondolat ui. az, hogy az enzim-substratum kapcsolódás és a kristályképződés között analógia van. *Adam* (1941) is párhuzamot keres abban, ahogyan egy substratum az enzim specifikus csoportjához tapad és abban, ahogyan egyes festékek bizonyos kristályok melyik felületéhez adsorbeálódnak szelektív módon.

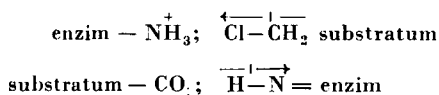
Pauling (1947) ehhez hasonló analógiát lát az antigén-antitest reakciókban. *Lettré* (1937, 1943) az antigén-antitest kapcsolódását a partialis racemátok (kevert kristályok) képződésével tartotta analóg jelenségnek. (Idézve: *Ergebnisse der Enzymforschung* (9, 1.) után).

Kuhn R. (1942) az inhibitor és a metabolit isomorphismusának a fontosságára mutatott rá. A sulfanilsav és a p.-aminobenzoésav metylesztereinek N-acetylderivátumai ui. kevert kristályokat képeznek, viszont ez nem észlelhető az o- és p.-aminobenzoésav származékai részéről. Ilyen isomorphismuson alapszik a dichloroflavin gátló hatása a riboflavinra.

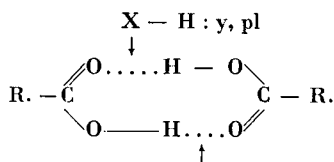
Rydon H. N. a secunder erőket 3 csoportba sorolja:

- a) a pol-ok és dipol-ok interakciója
- b) hidrogén kötések
- c) van der Waals-f. erők.

Példa egy pol-reakcióra:



A hidrogénkötésben egyetlen hidrogénatom szolgál arra, hogy két elektromegatív atomot egyesítsen, amelyek közül az egyik egy hidrogénatomot köt meg és a másik egy pár ún. „meg nem osztott elektronhoz” kapcsolódik egy O-atomon. Hidrogénkötések képződhetnek hidrogén- és nitrogénatomok vagy amidok között, a OH és a szabad COOH csoportok között és H-kötések vannak a nukleinsavak bázispárjai között.



8. ábra

Pauling (1940) nézete szerint a hidrogénkötés fontosabb, mint bármely strukturális tulajdonság. A fehérjékben bőségesen vannak hidrogénkötésre alkalmas csoportok. Sidgwick (1937) a hidrogénkötést teljesen „a szerkezetek közötti kvantummechanikai rezonanciának” kívánja tekinteni. Davies (1946) szerint a tendencia mégis az, hogy az elektrosztatikus megjelenési formáknak nagyobb jelentőséget tulajdonítanak, mint a rezonanciának. Valószínű, hogy a két extrém között fokozatos átmenet létezik. Mint *H-donorok* jönnek számba az NH-csoport a vegyület gerincében; a OH-csoport a serin, a threonin, a tyrosin és a hydroxyprolin oldalláncában; a COOH-csoport az asparagin és glutaminsav oldalláncában; az SH-csoport a cysteinben; az $-NH_2$ -csoport az arginin és lysinben; az $=NH$ -csoport az argininben, prolinban, hydroxyprolinban, a histidinben és tryptophanban. Mint *elektron-donorok* szerepelnek az összes előbb felsoroltak és azokon kívül a $-CO-$ (carbonyl)-csoport a vegyület közepén, a CH_3-S- (methylmercapto)-csoport a methioninban és a magnitrogén a histidinben (Nieper).

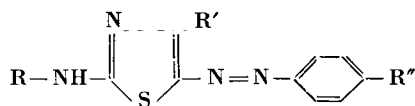
Jeney E. és Zsolnai T. (1957) nyomán Nieper H. A. és Köhler L. (1963) a thiuram-disulfidban és rokon vegyületeiben a molekulában középállásban jelenlevő $-S-S-$ csoportnak kívánnak fungistatikus és carcinostatikus hatást tulajdonítani.

A szerkezet és hatás összefüggése szempontjából érdekes megállapítás, ha az aryl-azo-thiazolok csoportjában a thiolváz 4. számú C-atomján egy CH_3 -csoport kell jelen legyen ahhoz, hogy a vegyület a legkifejezettebb bakteriosztatikus hatást fejtsen ki (Jeney E. és Zsolnai T. 1960).

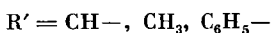
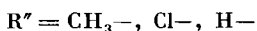
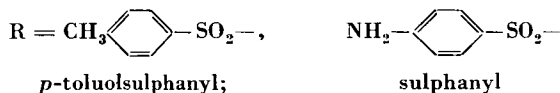
2-Amino-5-aryl-azo-thiazol-származékok hatása gram-pozitív coccusokra.

Hatékony csoportok:

1.



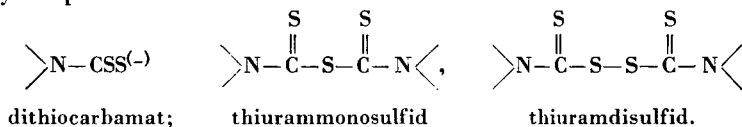
Legaktívabb reprezentánsai az azoseptyl-széria tagjainak.



9. ábra

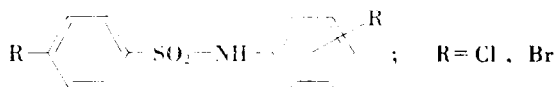
2. Saját vizsgálataink alapján még a további alábbi hatékony csoportok hatásosságát sikerült felismernünk: Dithiocarbamatok és thiuram-mono- és disulfidok hatása a *Mycobac. tbc.-re*, *Trichomonasra*, *Brucellákra*, *amoebákra*.

Hatékony csoportok:



10. ábra

3. N-Aryl-4-halogen-benzolsulfamidok, N-aryl-3,4-dichlorbenzolsulfamidok bakteriosztatikus hatása gram-pozitív coccusokra. Hatékony csoportok (halogen substituált benzolsulphanilidek)



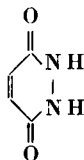
11. ábra

Legaktívabbak a chloroseptyl-széria tagjai. Hatásukat a P. A. B. A. nem antagonizálja, hatásmechanizmusuk tehát más típusú, mint a többi sulfamidoké.

4. Bázikus polyaminok (*Antrichon*) hatása a trichomonas-ra. Hatékony csoport:



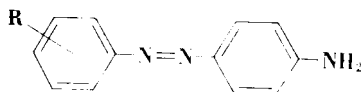
5. A maleinsav-hydrazid herbicid és állatokra hízlaló hatású.



12. ábra

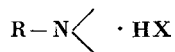
6. *Ascaricid* anyagok

4-Amino-azobenzolok ascaricid hatása; 4-es helyzetű amino-gyöknek szabadnak kell lennie. A p.-aminosav substituálása acyl-, alkyl-, aryl- és aralkyl csoportokkal a vegyület hatékonyságát felfüggeszti. Így pl. a *vajsárga* sem hat. Hatékony csoport:



7. Hosszú láncú alkyl-gyököt tartalmazó alkylamin származékok ascaricid hatása.

Hatékony csoport: (R = n-C₁₀H₂₁-től n-C₁₆H₃₃-ig; normaldecyltől normalhexadecylig) X = Cl-, Br-, J-.



13. ábra

8. Bakteriostatikus és fungistatikus hatású anyagok:

Hatékony csoportok:

| | | |
|----------------|--------------|-----------------|
| Selenocyanatok | Thiocyanatok | Isothiocyanatok |
| R—Se—CN | R—S—CN | R—N=C=S |
| R = Aryl-, | | aralkyl- |

14. ábra

9. Az általunk vizsgált organikus kénvegyületek nagyobb része tuberkolostaticus hatásának bizonyult. Egy részük chelat-komplexek képzése által hat, a többi SH-enzim bénítása által fejt ki hatását.

A vonzóerők akkor érvényesülnek, ha, *London* szerint, két molekula Van der Waals-f. „burka” egymással érintkezik. Ez a vonzódás az atomok között a távolság hetedik hatványa szerint csökken és csak szűk területen hat. Makromolekulák felületén azonban ezek az erők már jóval nagyobb területen fejtik ki hatásukat, a távolság harmadik hatványa szerint csökkennek, de csak akkor, ha konjugált kettős kötésű rendszereket tartalmaznak (*London* 1930, 1942). Ezek az erők az atomsúlytól függenek, a H-atomnál egészen elhanyagolhatóak, de eléggé nagyok lesznek az esetben, ha az egymással érintkező molekulák kölcsönösen több atomjukkal vannak szembeállítva, lehetőleg úgy, hogy az egymásra ható molekulák szerkezetükkel egymást kiegészítsék. A lapos szerkezetű makromolekulák jóval több alkalmat nyújtanak a van der Waals-erők kialakulására. Az aromatikusan vegyületek „laposságának” is ebben rejlik a fontossága (*Albert, Rubbo, Goldacre, Davy és Stone* 1945). Az enzim-molekulákon is „lapos területek” szükségesek a kapcsolódáshoz.

A normális fehérjék L-aminosavainak maradékai alternálólág fel- és lefelé nyúló kiemelkedő oldalláncaikkal eltakarják magát a peptid-törzset. Hogy ezen a peptid-törzsen valahol az előbbieket szerint szükséges laposság kialakuljon, vagy az oldallánccok egyforma hosszúak kell legyenek, vagy teljesen kell hiányozzanak ahhoz, hogy a „csupasz” peptid-törzsen lapos felület alakuljon ki.

Ha az első esetben az enzimen oldallánccok relatíve nagy távolságban vannak jelen, a substratumnak vagy az inhibitornak aránylag csak kevés atomja érintkezhet az enzim oldallácaival. Így csak nagy molekulák között

alakulhatnak ki észrevehető Van der Waals-f. attrakciós erők. Erre lehetőségeket nyújtanak a steroidok és a carcinogen szénhidrogének.

A második esetben ha pl. csak glykokoll maradványok vannak jelen egy fehérje felületén, a C, O, N-atomok szorosan helyezkednek el és egy lapos felületet képeznek, akkor a fehérjemolekula minden substrattal vagy inhibitorral, ill. azok „nem-hidrogén” atomjaival könnyen kölcsönhatásba kerül. Így kis lapos molekulák között is alakulnak ki Van der Waals-erők. Pl. akkor is, ha acridin-származékok kerülnek szembe oldalláncmentes területekkel a fehérjemolekulákban.

Előfordulhat azonban az oldalláncok teljes komplementaritása is a nagy molekula párok között, így antigének-antitestek között, proteinek és nukleinsavak között. A molekulák lapossága itt nem feltétele az összetapadásnak.

Az enzim-substratum, ill. az enzim-inhibitor kapcsolódásnak a létrejötté valószínűleg a kevésbé szigorú mechanizmuson alapuló polaris és dipolaris asszociáció vagy hidrogénkötés útján történik. A Van der Waals-erők azonban ezeket a kapcsolódásokat is támogatják, megerősítik.

Ha valamelyik kiválasztott metabolit helyett egy antimetabolitot (inhibitor) akarunk előállítani, akkor, *Rydon* szerint, ismert elektropolaris tulajdonságokkal bíró csoportokat kell belevinnünk a molekulába. Ha egy homológ sorozatot állítunk elő az ilyen antimetabolitból, az egyes vegyületek hatása különböző lehet aszerint, hogy milyen változás következett be az enzimhez való affinitásban, vagy hogyan változott meg a baktériumsejtbe való behatoló képesség. Legkönnyebben érhetünk el eredményeket, ha a metabolitoknak csak az isomerjeivel kísérletezünk. Ritkán áll módunkban tiszta vagy legalább tisztított baktérium-enzimekkel dolgozni és meg kell elégednünk az élő baktériumok természetes viszonyaival, amelyek különben sem utánozhatók le teljes hűséggel mesterséges rendszerekben. Fő célunk mindenestre a metabolit és a hozzá tartozó enzim közötti viszony részleteinek a feltárása. Csak így törekedhetünk arra, hogy az új készítménynek, az antimetabolitnak az affinitása az enzim iránt maximális legyen. Ez a vezérlő gondolata a mai chemotherápiai kutatásoknak.

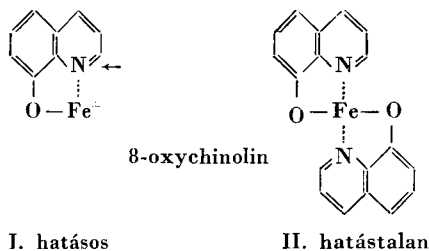
Iskolapéldáját mutatták ennek a racionális kutatási irányynak *Fildes* és *Rydon* (1947) a substituált indolok előállításával. Az összes isomer methyl-indolokat végig tanulmányozták *Salmonella typhi*-n. Vizsgálataik alapján arra következtettek, hogy a tryptophan nem kapcsolódik kettős hidrogénkötéssel az indol-mag-NH-csoportja útján az enzimjével. Ehelyett valószínű, hogy az oldallánc aminosav molekularésze szerepel itt.

Polaris jellegű effektusok szempontjából többen vizsgálták a substituált p.-aminobenzoésavakat is. Így a substituensek változtatásával „elektron felszabadító” és „elektron vonzó” hatásokat tudtak kimutatni a p.-aminobenzoésav származékaiban, ami által ez a vegyület képes lesz hidrogénkötésben részt venni és így a baktérium-enzimmel egy vagy két úton is kapcsolatba lépni.

A methylindolok és a p.-aminobenzoésav származékok alapján szerzők azt a követelményt állították fel, hogy a substratum az enzimnek két oldal-láncához kell kapcsolódjon (Rydon, 1948). A kapcsolódás ilyen módon nagyobb specifitással megy végbe. Az indollal ez a kettős kapcsolódás a peptidlánc gyűrődésén belül történik. Ez az összegyűrődés lehetővé teszi, hogy a substratum védje az enzimet azáltal, hogy annak peptidláncait összehajtogatva tartja. Ezeknek a peptidláncoknak a „kitergetése”, ellenkezőleg, denaturációhoz vezet.

A bivalens fémeknek (Mg^{++} , Zn^{++} , Mn^{++}) mint co-enzimeknek az lenne a természetes funkciója, hogy segítenek a peptidláncokat helyesen összehajtogatva tartani. Az adaptív enzim képzése a substratum jelenlétében szintén úgy képzelhető el, hogy ezek a bivalens fémek a polypeptidláncnak a helyes típusú „összehajtogatódását” idézi elő, már a lánc képződésének kezdeti stádiumában.

Saját kísérleteinkből is meggyőződhattünk arról, hogy a 8-hydroxy-chinolin legkülönbözőbb származékai, valamint a nitrosonapholok, és a dithiocarbamatok azáltal fejtik ki antimikrobiális hatásukat, hogy a sejtek nehézfém-tartalmú enzimjeit chelat komplexképzés révén blokkolják. Egyes tuberkulostaticumokról is ugyanazt állapíthattuk meg.



15. ábra

Eddig csak azzal a lehetőséggel foglalkoztunk, hogy a substratum és az inhibitor vetélkedik az enzimért, annak azonos csoportjáért.

Elképzelhető azonban Rydon szerint a competitio egy metabolitért is egy enzim és egy hasonló inhibitor között, amely utóbbi ugyanúgy tud kapcsolódni a metabolit-hoz, mint az eredeti enzim. A polypeptid-természetű antibiotikumok, mint pl. a gramicidin, az aerosporin és kissé más módon a penicillin is szerepelhet ilyenképpen. Lehet ui., hogy ezek az anyagok enzim-analógok, amelyek vetélkednek az enzimekkel bizonyos metabolitokért, amint a sulphonamidok és hasonló metabolitanalógok, amelyek vetélkednek a metabolitokkal bizonyos enzimekért. Elképzelhető ui. syntheticus peptidek képzése, melyek vetélkedhetnek bakteriális enzimekkel ismert metabolitokért.

Bármely chemotherapeutikum csak úgy hathat akár *in vitro* akár *in vivo*, ha behatolhat a parazitába. (Jancsó M.) Ez a képesség több faktoron

múlik. Ezért felmerül az a feladat, olyan csoportokat bevezetni a gyógyszer-molekulákba, amelyek a permeabilitást elősegítik.

Rydon a jövő chemotherápiája számára három alapelvet tűzött ki.

1. A kórokozó mikróbák táplálkozásának tanulmányozása. Kikeresése egy „gyenge pont”-nak a táplálkozásban, találni egy metabolitot, ami esszenciális az adott mikróbára.

2. Tanulmányozni ezen esszenciális metabolit analogonját, substitúciós termékeit, előállítani azoknak teljes sorozatát, és vizsgálni azoknak gátló tevékenységét. Ezek segítségével előbb vagy utóbb megismerhetjük a kémiai reaktivitást, ami választott esszenciális metabolitunk és az illető baktérium-enzim között.

3. Ennek ismeretében képesek lehetünk más inhibitorokat kitervezni, amelyek vagy ugyanúgy, de erősebben kötődnek az enzimmel, mint a metabolit, vagy a metabolittal kapcsolódik ugyanúgy, mint az enzimmel. Ebben a stádiumban merülnek fel a permeabilitás és a (gazda)-állatra-emberre irányuló toxicitás kérdései és ezek a vizsgálatok fogják módosítani kutatásaink folytatását.

Rövidítések persze lehetségesek, talán elkerülhetők egyes lépések, ha már ismert hatásokra alapíthatunk. Módosítások is lehetségesek. Mégis ez lenne az ésszerű kutatási rendje a chemotherápiának, hogy a régi empirizmust tudatos eltervezéssel helyettesítsük.

Részünkről eddig az anthranilsav és urocansav származékokkal végeztünk hasonló tapogatózó kísérleteket, de kézzelfogható eredmények nélkül.

A competitio szerepét a vírusokkal kapcsolatos immunitási reakciókban is számításba vették. Így pl. feltételezték, hogy influenzavírus, midőn a vörösvértetek agglutinációját idézi elő (*Hirst-r.*), az azokban foglalt szénhidrát-csoportokkal reagál. *Green és Woolley* (1942) azt is felvetették, hogy a vörösvértetek szénhidrát-receptorait competitio alapján más szénhidrátok, különösen polisaccharidok gátolni képesek. Valóban sikerült nekik almából előállított pektinnel akadályozni a haemagglutinációt. Sőt ez a pektin a vírus növekedését is akadályozni volt képes csirkeembrióban. Ezt az észlelést azonban maguk a szerzők sem tekintik teljes értékűnek.

Tisztelt Emlékezés!

Ezeknek az új ismereteknek az összefoglalásával kívántam áldozni Hőgyes Endre nagy emlékének. Megnyugvás és öröm számomra, hogy alkalمام nyílt az én mélységes tisztelem és személyes kegyelem lerovására.

IRODALOM

1. *Albert, A. B. Rubbo, S. D. Goldacre, R. Davy és Stone, R. W.*: Brit. J. Exp. Path. **26**, 160 (1945).
2. *Armstrong, F. H., és Fischer, K. C.*: J. Gen. Physiol. **30**, 279 (1947).
3. *Barron, E. S. G.*: Advances in Enzymol. **11**, 201 (1951).
4. *Barta, Gy.*: Enzymek. Élelmiszeripari Könyvkiadó V. 1954. Budapest.
5. *Davi, B. D.*: Science **95**, 78 (1942).
6. *Embden, G. és Ickes, T.*: Hoppe-Seyler Z. **230**, 63 (1934).
7. *Emerson, R. J.*: J. Gen. Physiol. **10**, 469 (1927).
8. *Fildes, P.*: Brit. J. Exp. Path. **21**, 67 (1940).
9. *Fildes, P. és Rydon, H. N.*: Brit. J. Exp. Path. **28**, 211 (1947).
10. *Gale, E. F., és Taylor, E. S.*: Nature **158**, 976 (1946).
11. *Green, R. H. és Wolley, D. W.*: J. Exp. Med. **86**, 55 (1947).
12. *Hellermann, L., Chinard, F. P. és Deitz, N. R.*: J. biol. Chem. **147**, 443 (1943).
13. *Höber, R., Hitchcock, D. I., Bateyman, J. B., Goddges, D. S. és Fenn, W. O.*: Physical Chemistry of Cells and Tissues. J. A. Churchill Ltd. London 1947.
14. *Hopkins, F. G., Morgan, E. J. és Lutwak-Mann, C.*: Biochem. J. **32**, 1829 (1938).
15. *Hotchkiss, R. D.*: Adv. Enzymol. **4**, 153 (1944).
16. *James, W. O.*: Ann. Review Biochemistry **15**, 417 (1946).
17. *Jancsó, M.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **123**, 129 (1931).
18. *Jancsó, M. és Jancsó, H.*: Z. Immun. Forsch. **85**, 81 (1935 b).
19. *Jancsó, M. és Jancsó, H.*: Z. Immun. Forsch. **86**, 1 (1935 b).
20. *Jancsó, M. és Novák, E.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **134**, 159 (1935).
21. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Arzneimittelforschung **8**, 319 (1958).
22. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 84 (1960).
23. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **193**, 542 (1964).
24. *Jeney, E., B. Nagy, S., Böszörményi, J. és Kelentey, B.*: Kísérletes Orvostudomány **1**, 1 (1950).
25. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **160**, 677 (1954).
26. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **161**, 465 (1954).
27. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **163**, 281 (1955).
28. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **183**, 265 (1961).
29. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **110**, 643 (1957).
30. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **163**, 291 (1955).
31. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **160**, 670 (1954).
32. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **167**, 69 (1956).
33. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **167**, 254 (1956).
34. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 402 (1960).
35. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **183**, 251 (1961).
36. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **187**, 83 (1962).
37. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. II. Orig. **111**, 530 (1958).
38. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Arzneimittelforschung **8**, 319 (1958).
39. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Natur. wiss. **46**, 231 (1959).
40. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **167**, 55 (1956).
41. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **167**, 65 (1956).
42. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **167**, 254 (1956).
43. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **175**, 118 (1959).
44. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **177**, 215 (1960).
45. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **177**, 220 (1960).
46. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. II. Orig. **111**, 29 (1958).
47. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Schweiz. Zschr. f. Tuberc. **15**, 175 (1958).
48. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **177**, 373 (1960).
49. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 398 (1960).
50. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **183**, 259 (1961).
51. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **185**, 385 (1962).
52. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **175**, 124 (1959).
53. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 84 (1960).
54. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 96 (1960).
55. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **183**, 246 (1961).
56. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **180**, 113 (1960).
57. *Jeney, E. és Zsolnai, T.*: Zbl. f. Bakt. I. Orig. **190**, 537 (1963).
58. *Johnson, O. H., Green, D. E. és Pauli, R.*: J. Biol. Chem. **153**, 37 (1944).

59. Kuhn, R.: *Chemie* **55**, 1 (1942).
60. Kuhn, R.: *Ber. d. dtsh. chem. Ges.* **76**, 1044 (1943).
61. Krampitz, L. O. és Werkman, C. H.: *Arch. Biochem.* **12**, 57 (1947).
62. Lettré: *Ergebn. d. Enzymforsch.* **9**, 1 (1937).
63. Lineveaver, H. és Burke, D.: *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 658 (1934).
64. London: *J. Phys. Chem.* **46**, 305 (1930).
65. Martin, A. R. és Rose, F. L.: *Biochem. J.* **39**, 91 (1945).
66. Michaelis, L. és Menton, M. L.: *Biochem. Z.* **49**, 333 (1913).
67. Negelein, E. és Wulff, H. F.: *Biochem. Z.* **293**, 351 (1937).
68. Nieper, H. A. és Xalabarder, C.: *Ärtzl. Forschung* **16**, 523 (1962).
69. Nieper, H. A. és Köhler, L.: *Ärtzl. Forschung* **17**, 188 (1963).
70. Pauling L.: *The Nature of the Chemical Bond*. Ithaca, New York 1940.
71. Peters, R. A. és Wakelin R. W.: *Biochemical J.* **41**, 545 (1947).
72. Quastel, J. A. és Wooldrige, W. R.: *Biochem. Jour.* **22**, 689 (1925).
73. Roblin, R. O.: *Chem. Rev.* **38**, 255 (1946).
74. Rydon, H. N.: *Biochem. Soc. Symposion (Cambr.)* **1**, 55 (1948). *Brit. J. Exp. Pathk.* **28** 211 (1947).
75. Rydon, H. N.: *Lancet* **1**, 955 (1940).
76. Schlenk, F.: *Symposion of Respiratory Enzymes: Nicotinamid nucleotida enzymes — Madison (U. S.) University of Wisconsin Press.* 1942.
77. Speck, J. F. és Evans, E. A.: *J. Biol. Chem.* **159**, 83 (1954).
78. Spiegelman, S. és Kamen, M. D.: *Science*, **104**, 581 (1946).
79. Stochen, L. A., Thompson, R. H. S. és Whittaker, V. P.: *Biochem. J.* **40**, 535 (1946).
80. Sydywick: *The Organic Chemistry of Nitrogen*. Univ. Press, Oxford 1937.
81. Woods, D. D.: *Brit. J. Exp. Path.* **21**, 74 (1940).
82. Woods, D. D. és Fildes, P.: *Brit. J. Exp. Path.* **21**, 74 (1940).
83. Work, Th. S. és Work, E.: *The Basis of Chemotherapy*. Oliver and Boyd. Ltd., Edinburgh—London 1948.
84. Wyss, D., Rubin, M. és Standekov, F. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* **52**, 155 (1943).

ADATOK A SZÉNMONOXID SZEREPÉHEZ A SZABAD TERMÉSZETBEN, AZ EMBER KÖRNYEZETÉBEN ÉS AZ ÉLŐK SZERVEZETÉBEN*

JENEY ENDRE, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1966. II. 24.

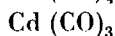
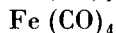
A higiénikus elég gyakran találkozik a szénmonoxid mérgezés eseteivel és állandóan kell törekednie e veszély elhárítására. A világítógázban, generátorgázban, vízgázban, torokgázban és a bányák levegőjében robbantások és robbanások alkalmával jelenlevő nagy mennyiségű szénmonoxiddal történő mérgezést a higiénikusok általában csak mint ipari mérgezést tartják számon és fiziológiai-pathológiai hatásai közül csak a szénmonoxid haemoglobin (COHb) képződése által kiváltott tüneteket figyelik. Ha sikerült az ebben rejlő nagy veszélyt elhárítani, a higiénikus úgy látja: kötelességét teljesítette. Ezen túl azonban csak kevesen foglalkoznak azzal a kérdéssel, hogy a szénmonoxidnak hol és miben van szerepe az ember környezetében, a szabad természetben, az iparban, és hogy van-e a szénmonoxidnak valami más biológiai hatása is.

A biológusokat ellenkezőleg, mindig fascinálta a CO-szerepe az anyagmozgásban és az életjelenségekkel kapcsolatban. A biológusok nem tudtak belenyugodni abba a megállapításba, hogy a CO csak egy tökéletlen égési termék, ami csak kívülről bevive okoz súlyos és végzetes mérgezéseket és ennek a szokatlan felépítésű egyszerű gáznak nincs szerepe a szervezet háztartásában. Abba csak mint idegen anyag kívülről jut be.

A szénmonoxid (CO) színtelen, szagtalan, igen mérges gáz. 1 liter 20°-os vízben 2,3 liter CO oldódik. Kb. 700°-on meggyullad és kékes lánggal elég CO₂-á. Fűtőértéke m³-ként 3033 kcal. A CO sokkal reakcióképesebb, mint a telített CO₂. Réz (I)-kloriddal könnyen alkot addíciós vegyületet (CuCl · CO · 2H₂O); kénnel szénnoxiszulfidot; klórral foszgént, fémekkel karbonilokat; haemoglobinnal szénoxid-haemoglobint, alkali-hidroxidokkal formiátokat (pl. CO + NaOH = HCOONa).

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztályának (1966. jan. 31-i) felolvasó ülésén tartott előadás. Budapest.

Carbonilvegyületek fémmel:



Carbonil sulfid: COS

Carbonil fluorid: COF₂

Carbonil cianid: CO(CN)₂

Carbonil diamid = urea

Carbonil klorid: CO · Cl₂ (phosgen)

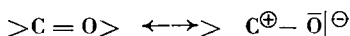
p, p' carbonil dibenzoésav: CO(C₆H₄COOH)₂

1. ábra

A CO-gázban és rokonvegyületekben, akárcsak a methylén-csoportban (CH₂) a szén mint kétértékű elem szerepel. Ez eléggé egyedülálló jelenség a természetben.

A karbonil-csoportban a szén azonban már négyértékű és 2 gyökkel helyettesíthető két szabad értéke van.

A karbonil-csoport mint ketonikus csoport szerepel. Ebben a formában két állapot között rezonál. Az egyikben kovalens kötések állanak fenn, a másikkban az elemek ionizált állapotban vannak jelen.

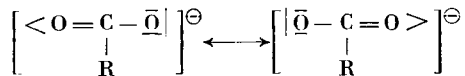


ketonikus forma

ionizált forma

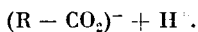
Ebben áll a CO és COOH (organikus savak) rezonanciája.

A carboxyl-ionban a rezonancia jelensége kiterjedtebb, mert 3 atom vesz benne részt és a mesomeria 2 formula között megy végbe.



2. ábra

A carboxyl-ion rezonanciás energiájának köszönheti a szerves sav R-CO₂H csoportja a könnyű ionikus disszociációt:



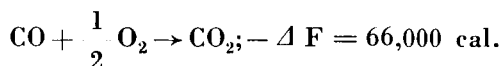
Az iparban nagy mennyiségben termelnek CO-t a generátorgáz (CO₂ + C = 2 CO) és a vízgáz előállításánál, sok CO-gázt tartalmaz a nagy olvasztók torokgáza és a bányagázok. A szintetikus kémia felhasználja vegytiszta hid-

rogén, szénhidrogének (paraffinok), alkoholok, (pl. methyl-, és butylalkohol), fémkarbonilok és igen tiszta fémek, formiátok, formamid, HCN és propionsav stb. előállítására.

Szukov¹ szerint a szilikátokból melegítésre az alábbi sorrendben távoznak a földalatti gázok: CO₂, CO, H₂, CH₄, N₂. A vulkánokból előtörő gázokban is foglaltatik CO. Különösen egyes vulkánokra jellegzetes ez. A Kilauea vulkán melletti lávatóból távozó gázok pl. 0,67 térf. %-nyi CO-t tartalmaznak.⁹⁰

Hogy a légkörben itt-ott állandóan előfordulhat a CO kis mennyisége, azt néhány sajátságos autotróf mikroorganizmus példája mutatja, amelyek számára — különleges módon — a speciális szénforrás: a szénmonoxid.

Beijerinck és van Delden (1903) egy kis mozdulatlan pálcikát tudtak szilikátos, tehát tisztán ásványi, tehát szenet nem tartalmazó táptalajon tenyészteni, amelyet ők *Bacillus oligocarophilus*nak neveztek el, mert kevés szénigényét a levegőből, de nem CO₂-ből merítette, Kaserer (1906)-ban egy hasonló baktériumot írt le, amely világítógázzal szennyezett laboratóriumi levegőben jobban nőtt a szilikátos táptalaj felületén, mint a szabadban. Ezért ő már arra gondolt, hogy ez a baktérium a CO-t képes elégetni.



Később Lantsch (1922) egy olyan baktériumot talált, amely hangyasavat tartalmazó táptalajon is megtermett. A hangyasav vizes oldatáról feltételezhette, hogy az CO-ra és H₂O-ra bomlik el. Ez az általa *Actinomyces oligocarophilus*nak nevezett nem mozgó gram-positív saválló pálcika CO-os atmoszférában fonál alakban nőtt. Hasemann (1927) egy másik *Actinomyces*-fajról mutatta ki, hogy a CO-t oxidálni képes, miközben ásványi talajon nő. Kistner (1953) szennyvíz-iszapból tenyésztett ki egy *Pseudomonas*-fajt, amely a CO-t oxidálni képes. Ez 80 %-nyi CO jelenlétében is nőtt. Kétszer annyi CO-t fogyasztott el, mint O₂-t. Minthogy ez a törzs hidrogéngázt is képes eloxidálni vízzé, ezért szerző *Hydrogenomonas*nak nevezte el. (Kistner 1954.) Kaserer feltételezte, hogy a mikrobák és egyes más organizmusok az élőlények körén belül két különálló világot alkotnak:

1. a szénhidrátokon élők világát és
2. a szénoxidon élők világát.

Valamikor az utóbbiak világa népesebb lehetett, akkor, amikor az „ős-légkör”-ben feltehetően több CO volt és amikor O₂ még nem volt nagy mennyiségben jelen. A megváltozott légköri viszonyok mellett csak néhány elemi élőlény őrizte meg ezt a sajátságát, hogy CO-t felhasználni képes legyen.

Ezzel kapcsolatba hozható az, amit két hónap előtt a napi sajtónkban olvashattunk, hogy tíz—tizenkét napig az űrhajó kabinjában az űrhajózás alatti viszonyokat mesterségesen utánozták és kisebb adagokban ionizáló sugárzást is alkalmaztak. Egyéb hatások között azt is észlelték, hogy az egységnyi lég-

térben növekedett a levegő baktériumainak a száma és ami még feltűnőbb és váratlan volt, a kabinban a szénmonoxid mennyisége is növekedett. Ezt eddig csak olajfestékekkel frissen festett helyiségekben észlelték.

A CO a nehézfém-katalizátorokat inaktiválja.

A CO magasabb koncentrációja e fermentációt megváltoztatja, az erjedést a tejsavképzés irányában tolja el, ún. heterofermentációt idéz elő. *Kubowitz* (1934) mutatta ki, hogy a glukose vagy pyruvat fermentációját a CO. akár csak a ciánidok, megváltoztatja. Ecetsav és vajsav helyett főként tejsav képződik. Maga a Fe hiánya is hasonló hatást vált ki. Lehet, hogy a CO-hatása is azon alapszik, hogy az itt szereplő enzim Fe-atomjával fémkarbonilt képez. A CO a ferrovasal, különösen a vas porphyrinnel, a Hb.-bal kapcsolódik és carboxy-haemoglobint képez.

Warburg (1921) mutatta ki, hogy az O₂ és a CO kb. 1 : 300 arányban versengenek az elérhető terekért, a Hb-ban, de a CO csak sötétben gátolja a légzést. Intenzív fény felszabadítja a CO-t (*Haldane*).

Breckenridge (1953) kvantitatív vizsgálataival kimutatta, hogy részben tisztított cytochromoxidase katalizálja a CO oxidációját CO₂-á; feltevése szerint a cytochroma részvételével.

Ervin Goldberg (1957) *Trichinella spiralis* lárváiban is kimutatta a cytochrom-oxidase aktivitást, ha már a lárvák legalább hat hétig a gazdaszervezetben tartózkodtak. A kifejlett férgekben ez a légző enzim kevésbé aktívnek mutatkozott. Sötétben mind a cyanid, mind a CO gátolta. Fény hatására azonban a gátlás megszűnt.

Szennyvíz-iszap anaerob fermentációja során *Fischer*, *Lieske* és *Winser* észlelték a CO konverzióját methanná és CO₂-á (1931). Ezt a folyamatot a később *Barker* által izolált *Methanosarcina Barkerii* idézi elő (1936). A *Desulfovibrio desulfuricans* sejtmentes kivonata megfelelő elektron-acceptor (sulphit vagy benzyl-viologen) jelenlétében a CO-t enzimatikusan CO₂-á oxidálja (*Yagi*) (1958) (1959).

Sajátos módon az intakt sejt erre nem képes. A hólyagos medúzák (*Physalia physalis*) nagy légshólyagjában először *Schloesing* és *Richard* mutatnak ki CO-t (1896). Később *Wittenberg* (1960) 13%-nál is nagyobb mennyiségű CO-t talált ezen állatok légshólyagjában. CO-termelést észlelt akkor is, ha a légshólyag izolált részét serin hozzáadásával inkubálta.

A jól ismert flavonfestéket, a rutint, az *Aspergillus niger* CO termelése közben bontja le. A CO szénatomja a rutin molekula C₃ szénatomjából származik. (*Westlake* és *mtsai* (1961)). Egy óriási barna alga úszóshólyagjában *Langdon* (1916) közel 5%-nyi CO-t talált. (Idézve *Chapelle* (1962) után.)

E. W. Chapelle összefoglaló dolgozatában (1962) közölte, hogy repülőgépszerencsétlenség áldozatainak szervezetében feltűnően magas koncentrációban CO-t találtak. Sikerült kideríteni, hogy a CO az áldozatok testébe bekerült növényi alkatrészekben foglaltatott. (*Wilks* és *Clark* 1959) (1941.)

Bottomley és *Jackson* már 1903-ban feltételezték, hogy a zöld növények képesek a CO-t asszimilálni vagy elégetni.

Legújabban *Chapelle* és *Krall* (1961), ill. *Chapelle* egymagában (1962) végeztek kísérletes megfigyeléseket spenóton és uborkán. Mindkettőben, de különösen az utóbbiban találtak egy CO-bekebelező rendszert. A bekebelezés mértéke jóval nagyobb volt fényben, de a CO asszimilációja kismértékben sötétben is felismerhető volt. Ugyanakkor O₂-fogyasztás történt. Spenótlevelek sejtmentes kivonatával is észlelték szerzők a CO átalakítását CO₂-dá.

Radioizotópokkal (¹⁴CO, H¹⁴COOH, NaH¹⁴CO₃ és [3-¹⁴C] serin) különböző zöld algákon (*Chlorella vulgaris* és *Scenedesmus*) kimutatták a CO oxidációját CO₂-dá. A reakció O₂-igényes, 1%-nyi O₂ jelenléte adott maximális eredményeket. Sötétben is keletkezett némi CO₂, de sokszorosán fokozott volt a CO oxidációja gyenge intenzitású fényben, különösen pH = 7 mellett. A reakciót gátolták cianid, azid, hydroxylamin, 3,4-dichlorophenyl-1,1-dimethylurea és hangyasav. Szerző (*E. W. Chapelle*) szerint az elsődleges reakciós termék CO₂ volt.

E reakciót egy specifikus szénmonoxid-oxidaze katalizálja. A *Stern* és *Melnick* által leírt (1941) ún. „Pasteur enzim” egy ilyen vas-haematint tartalmazó enzim lenne. *Breckenridge* elképzelése szerint is, a cytochromoxidase egy haem-protein, amelynek vasmagja reverzibilis oxidációra és redukcióra képes és amely a légzésben mint egy terminális elektron-acceptor szerepel. Redukált állapotban (Fe⁺⁺) megköti a CO-t és ezáltal inaktíválódik, mindaddig, míg a CO fény hatására vagy más okból fel nem szabadul és a felületen megkötötten levő molekuláris O₂ által oxidálható lesz CO₂-dá. Megjegyzendő azonban, hogy *Krall* és *Tolbert* árpalevélben a CO konverzióját serinné észlelték CO₂ termelése nélkül. A CO konverziója vízzel az iparban szintén CO₂ képzését eredményezi: CO + H₂O = H₂ + CO₂. Ez az ún. „vízgáz-egyensúly” A légköri levegő nem ipari területeken is 1–10 per milliónyi CO-t tartalmaz. A CO termelése és eltávolítása a természetben bizonyos kiegyensúlyozottságot mutat. Úgy látszik, hogy a CO az atmoszférából gyorsabban távolíttatik el, mint ahogy az képződik.

A kérdés érdekességéhez tartozik, hogy a CO a nitrogén izoszterpárja, vagyis mindkettőben az atomok és az elektronok száma azonos. Ezért a CO pótolhatja a nitrogént annak az enzimnek a felületén, amely elsődleges szerepet játszik a leguminosák gyökérgumóiban a *Rhizobium*ok által végzett N₂-fixáció végrehajtásában. Lehet, hogy a CO egy fémionhoz kapcsolódik, mely a fixációhoz szükséges az enzim prosthétikus csoportjában. Lehetséges, hogy a nitrogenase az itt szereplő enzim.

Az akut CO-mérgezés klinikuma és pathomorfológiája jól ismert. Annál bizonytalanabb a krónikus CO-mérgezés képe.

Lund O. E. és *Wieland H.* (1958) 8 *Rhesus*-majmot 3–5 1/2 hónapig naponta krónikus CO-mérgezésnek tettek ki: 0,02–0,06 térfogat % CO be-

lélegeztetése után a gerincvelőben vízenyősség, a kisagyban a Purkinje-sejtek eltűnése, a pallidumban és az Ammon-szarvakban nekrosis volt található, 4 állat közül kettőnél.

0,02 térfogat % CO belélegeztetése után 4 állat közül csak egynél találtak érinfiltrációkat a törzsganglionokban. Mindkét csoportjában a mérgezési kísérleteknek az állatok szívében és májában: nekrosisok, zsírosodás és pangás jelei mutatkoztak. Subakut mérgezéseknél is voltak szöveti elváltozások.

Petry H. (1954) ugyan eleinte kétségbevonta a krónikus CO-mérgezés fennállását. Később véleményét így fogalmazta meg.

A vér — CO „normális” értéke nem zárja ki a mérgezést, ha krónikus mérgezésről van szó. A higiénés határértéke a CO-tartalomnak a levegőben 0,006 térf. % (6 mg/m³). Krónikus mérgezésnél több hónap múlva is fokozott lehet a vér CO-tartalma. Embernél az ún. endogen-CO keletkezése is előfordul. A CO-affinitáskonstansa a Hb-hoz: 210—300 között van. Kiválasztása arányos a CO · Hb kiindulási értékével. De a CO—Hb kötődés jóval lassabban jön létre, mint az O₂ megkötése (*Forbes és Sargent, 1945*). Ezért elég hosszú idő kell ahhoz, hogy a plasma CO-tensiója és a haemoglobin CO telítettsége között egyensúly jöjjön létre. A CO-al telített vérből kevesebb O₂ szabadul fel alacsony O₂ tensio mellett. A CO egyenletesen oszlik meg az összes Hb.-molekulák között és *leköti a vasat* a Hb.-molekulákban. A Hb.-ban a CO a vas egyik imidazol-N kötése helyébe lép. CO₂-tensio fokozása gyorsítja a CO-kiürülést, a nagyobb O₂-tensio is fokozza a CO-haemoglobin disszociációját. A CO *bénítja a szöveti légzést*. Ez azonban gyakorlatilag azért nem lényeges, mert a CO—Hb képződése hamarabb vezet halálhoz, mint a szöveti légzés bénulása. A kis mennyiségű CO rendszeres, naponta történő belégzésével fenntartott krónikus mérgezés jelentőségére *Debreceni Gáborné (1960)* is felhívta a figyelmet.

A tünetek között első helyen szerepelnek a központi idegrendszeri tünetek. Hyposmia, színtévesztések, hallászavarok (belső fül-laesiók), psychosyndromák, a karakterváltozások, melyeknek törvényszéki jelentősége van.

Agytörzsi tünetek mellett: szívzavarok, izom-, máj-, lép-nekrosisok észlelhetők. Subtoxicus adagok thrombosisokat (*A. cerebri media*), encephalopathiát vagy thalamopathiát okoznak. Az esetek felében: dúcsejt-atrophia észlelhető, különösen a pallidumban. A krónikus mérgezésnél nemcsak tiszta hypoxaemia, hanem specifikus mérgezés is fennáll.

Akut világítógáz mérgezéseknél: vérbőség van az agyban és a hártályán. Nemesak az arteriák, hanem a legkisebb kapillárisok is kitérültek (*W. Weimann*). Gyakori a diapedeticus vérzés. A kéregben diffúz vagy foltos elhalványulás (*F. Hiller, Zieler, W. Weimann*).

Az agyvelőváltozások pathogenesisében direkt CO-hatás, O₂-hiány és az erek elváltozásainak további következményei szerepelnek. A plexus choroideus, az endyma és az agy-vér-korlát elváltozásai is észlelhetők.

A globus pallidus sajátos vérellátása főként az oka az anatómiai elváltozásoknak.

Az agysejtek elváltozásai: 1. ischaemiás típusúak (zsugorodás, rossz festhetőség, excentrikus mag, egyenlőtlen nyúlványok). 2. Akut duzzadás, a mag és protoplazma rosszul festődik, vacuolisatio, elfolyósodás. 3. Krónikus elváltozások: a protoplazmában sejtmagnyúlványok hatolnak, a protoplazma erősen eosinophil festődésű.

Szerző (*Weimann*) is észlelte a ritkán leírt demyelinisatiót a fehérvelőben, a kéregelváltozások mellett. 28 nap után diffúz kérgi elváltozások kiterjedt dúcsejt pusztulással, kifejezett ér-proliferatio észlelhetők a törzsganglionokban, a köztiagyban. Az *erek falának* „fibrinoid” felduzzadása, az érlumenek nagyfokú beszűkülése (érsasmus?) volt található.

Az agyi elváltozások egy komplexhatás következményei, amelyeknél különböző faktorok szerepelnek. Főként angiospasticus állapotok okolhatók, továbbá a vérliquor és a vér-agy „barriére” (korlát) zavarai. Az érrendszer proliferatív elváltozásai nem hozhatók közvetlen oki kapcsolatba a CO-mérgezéssel, hanem mint mesenchymalis reakció alakul ki a károsodott részek eltávolítása után.

Spatz, Környey és W. Scholtz (1939) vasospasmus következményeinek tartják az agyi elváltozásokat.

Gartner Pál (1960) az általa leírt CO-intoxikáció esetében cerebrosclerosisra emlékeztető kórképet írt le, amely igen gyorsan zajlott le. A tüneteket, elváltozásokat ő is hypoxiától származó károsodásoknak tekinti. Lehetségesnek tartja, hogy vannak vasculáris encephalopathiák CO-mérgezések után, melyek korai formáit a mindennap ismétlődő krónikus subtoxicus mikrotrauma, vagy a folyamatos enyhe ipari CO-intoxikáció idézheti elő. Ilyen mérgezést a túlzásba vitt dohányzás is okozhat.

Stemmler M. és Parade G. W. (1939) szerint az akut CO-mérgezés átmeneti vérnyomásemelkedést okoz. A krónikus CO-mérgezés pedig súlyos hipertóniát vált ki és tart fenn.

Kampelmann F. és Schulz E. (1937) tengeri malacoknál ismételt CO-mérgezés után a pajzsmirigy aktiválódását állapították meg.

Leel-Össy L. és Pap Zoltán (1962) esetében a mérgezés lefolyása subakut volt. A hevenyszakot követő tünetmentes szak után a tünetek újra fellángoltak. Feltűnő volt az egész testre kiterjedő amyostatikus syndroma, ami rendkívül erős rigiditással járt együtt. A pallidonigrális rendszer laesiója mellett a fehér állomány elváltozása is kiterjedt volt. Myelinhüvely ártalom és a vér-agyagát toxikus sérülése is kimutatható volt.

Breitenecker L. (1939) a nucleus lentiformis lágyulását írta le lassan elhúzódó CO-mérgezésnél. Ilyen esetekben az idegrendszeri hatás kifejezettebb, mint akkor, ha CO nagyobb koncentrációban, de rövidebb ideig hatott.

Hsü I. K. és Ch'eng Y. L. (1938) CO-mérgezés után katatonia, parkinso-

nismus kifejlődését, a nagyagyban velőhüvely eltűnést, gliaburjánzást észleltek. A halál 4 hónap után következett be.

Groetschel H. (1940) szerint a CO-mérgezés minden formája szívártalomhoz vezethet, különösen azokban a könnyebb esetekben, amelyek nem járnak öntudatlansággal, de az illetők tartósan nehéz munkát végeznek. Ilyen egyéneknél jellegzetes EKG változások, vezetési zavarok észlelhetők, és nem ritkán szívizomnekrosisos és vérzések fordulnak elő.

Moeschlin S. és Wildermuth W. (1941) nyúlkísérletekben azt állapították meg, hogy 20–25%-nyi COHb megjelenése a vérben már a vércukor jelentékeny emelkedését vonja maga után. Azonban tiszta anoxaemia, melyet 8%-nyi O₂-nek egy órán keresztül való belélegeztetésével idéztek elő és amikor már jelentékeny asphyxiás tünetek alakultak ki, mégsem következett be lényeges emelkedés a vércukor szintjében. Erre csak a megfulladás stádiumában kerül sor, 4–6%-nyi O₂ belélegeztetése mellett. A CO-mérgezés előtt, ha insulint adtak az állatoknak, ezáltal a vércukor emelkedése akadályozható volt. A vércukor emelkedése a CO-mérgezés után különösen akkor ért el magas fokot, ha előzetes glukose bevitelével a májban glikogen-felhalmozódás ment végbe.

Ebből szerzők arra következtettek, hogy a CO-mérgezésnek nemcsak az asphyxia a következménye. A CO-nak ezenkívül specifikus toxikus hatása is van a diencephalonban helyet foglaló anyagcsere centrumokra is és ez is a krónikus CO-mérgezés lehetőségének egy további bizonyítéka.

Saját kísérleteimben akkor talákoztam a CO-mérgezés problémájával, amikor igyekeztem módszereket keresni a levegő ismeretlen szennyező anyagainak a kimutatására. Nyilvánvaló volt előttem, hogy ez csak valamilyen biológiai módszer lehet.

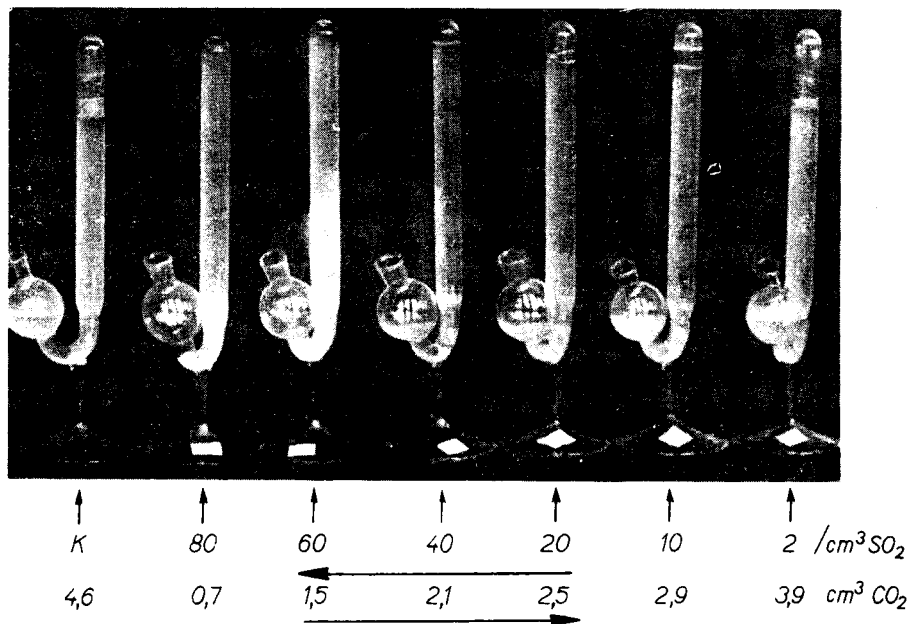
A levegőszennyeződés vizsgálatának kémiai és fizikai módszerei — mint ismeretes — nagy fejlődésen mentek keresztül. Különös figyelemre méltó ez a haladás a levegő szénmonoxid-tartalmának folyamatos ellenőrzése terén. A karboximetriának a régi spektrográfiai és vegyi meghatározásos módszerein felül calorimetriás, nephelometriás, vezetőképesség-változáson, vagy infravörös sugarak elnyelőképességén alapuló módszerei váltak ismertekké. A fizikai meghatározásoknak nagy előnye a rendkívüli érzékenységük, nagy hátrányuk azonban, az infravörös módszert kivéve, a nem specifikus tényezőktől származó számos hibaforrás.

A Szovjetunióban az Orvosi Tudományok Akadémiájának Általános és Településegészségtani Intézetében *Polezajeff, Girina és Laktinova* (1951) mikromódszereket dolgoztak ki a levegő klór-, H₂S-, SO₂-, ólom- és higany-tartalmának meghatározására.

Biológiai vizsgálatok céljaira már régóta alkalmazták a bányákban és egyebütt a kis madarakat vagy fehéregereket, patkányokat. A kis állatok általános mérgezési tüneteiből és elpusztulásából tudnak következtetni a levegő szennyeződésére. Biológiai módszert alkalmazott *Weichardt* is, aki

Ringer-oldattal mosta ki a levegőből a szennyező anyagokat és az ilyen Ringer-oldatok hatását tanulmányozta túlélő békaszíven (1931–32). Ilyen és ehhez hasonló biológiai módszerekkel olyan kis mennyiségű szennyező anyagok kimutatása is sikerülhet, amelyek felismerésére a vegyi eljárások elégtelenek.

A *Weichardt* kísérleteinél egyszerűbb és alkalmasabb eljárásnak mutatkozott számunkra és munkatársaim (*Szendrey S.* és *Dávid É.*, 1954) számára elemi élőlényeket, élesztősejteket (*Saccharomyces cerevisiae*), erre a célra

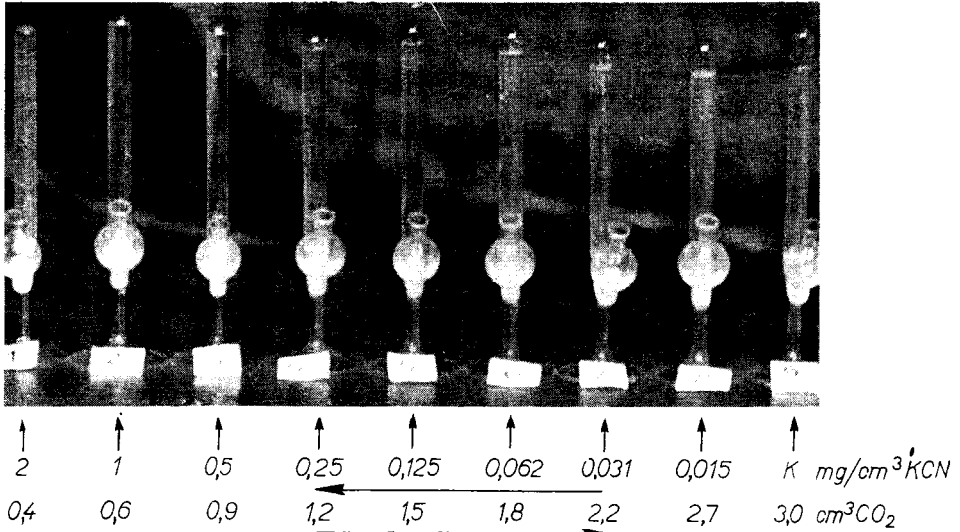


3. ábra. SO₂ hatása. Száraz élesztő: 0,1 gr + glukose: 92,5 mg. Erjedési idő: 12 h. Hőfok: 26 C°

alkalmazni. Olyan élőlényeket tehát, amelyeknek élettevékenységét jól ismerjük, amelyek válaszreakciói alapján a jelenlevő szennyező anyagok hatásának további kutatása biokémiai utakra terelhető át. A legfontosabb levegőt szennyező anyagok egyikének, a CO-nak a hatását *Warburg* (1926) és utána sokan mások mikrorespirációs kísérletekben szintén élesztősejteken tanulmányozták. Mikrobiológiai módszert írt le *Gosio* arzén minimális mennyiségeinek a levegőből való kimutatására. A *Penicillium brevicaulis* fokhagymaillatú diaethylarsint képez, ha As van a levegőben.

Ezzel a módszerrel *Pleschtizer A.* és *Preobrajenszky* (1935) a Szovjetunióban As-sel mérgezett állatok kilehelt levegőjében tudták az As jelenlétét kimutatni.

A magunk részéről a fent említett gyakorlati célra gondolva a *Barcroft-Warburg-f.* mikrorespirációs módszernél sokkal egyszerűbbet választottunk.



4. ábra. KCN hatása. Száraz élesztő: 0,1 gr. + glukose: 92,5 mg. Erjedési idő: 12h. Hőfok: 24 C°

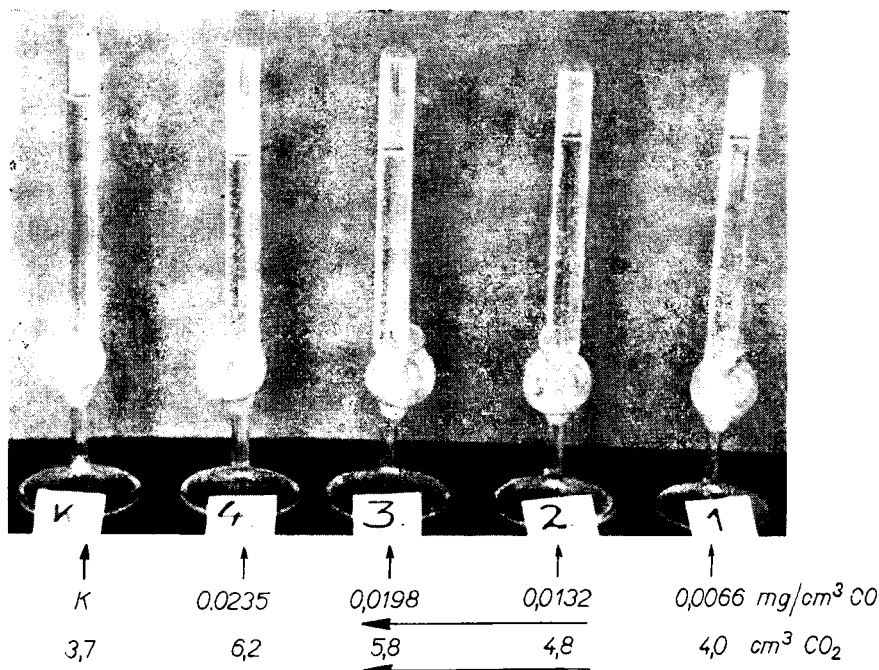
Egyszerűen *Einhorn-f.* erjesztőcsövekben vizsgáltuk az élesztősejtek által termelt gáz mennyiségét (1956) (1959). Először levegőn szárított, két hétnél nem idősebb pékélesztőt (*Saccharomyces cerevisiae*) alkalmaztunk 0,1–0,1 g-nyi mennyiségben. Későbbi kísérleti sorozatainkban cefre-agaron 48 óráig tenyésztett, mosott és centrifugálással elkülönített élesztősejtekből 0,03–0,03 g-nyit alkalmaztunk szárított állapotban.

Ezekben a kísérleteinkben azt láthattuk, hogy a kéndioxid adagjának emelésével a termelt CO₂ mennyisége közel lineárisan csökkent. A kénessav a legrégebben ismert erjedést gátló anyag. Nyomai azonban *Meissner* és *Seifert* szerint serkentő hatást fejthetnek ki az erjedésre.

A mi kísérleteinkben már 2 gamma/ml-nyi SO₂, tehát 2 mg/lit.-nyi mennyisége csökkentette az erjedést (3. sz. ábra) Az erjedés gátlása 2–60 gamma/ml-értékek között haladt lineárisan. Azon alul és felül az erjedési görbe deformált parabolát mutatott.

A lakások levegőjében ártalmakat előidéző határkoncentrációnak tekintjük, ha 4 mg SO₂ van jelen a levegő 1 m³-ében. Ipari munkát külső levegőn végző dolgozó számára 8 mg SO₂/m³ és a műhelyekben dolgozók számára 20 mg/m³ SO₂ a megengedett határkoncentráció. A különösen érzékeny növényzet számára már 1 mg/m³ SO₂ ártalmasnak tekinthető. Ha az impingerben 20 ml-nyi bidesztillált vizen át több mint 20 liternyi levegőt bugyborékoltatunk át, már felismerhető a SO₂-nek az a határkoncentrációja, amelyik ártalmasnak tekinthető.

A KCN gátló hatása az erjedésre 15 gamma/ml-nyi mennyiségen felül volt kimutatható (4. sz. ábra). Ha meggondoljuk, hogy a kéksav megengedett



5. ábra. CO hatása (aerob). Száraz élesztő: 0,1 gr : glukose: 92,5 mg. Erjedési idő: 12^h.
Hőfok: 37 C°

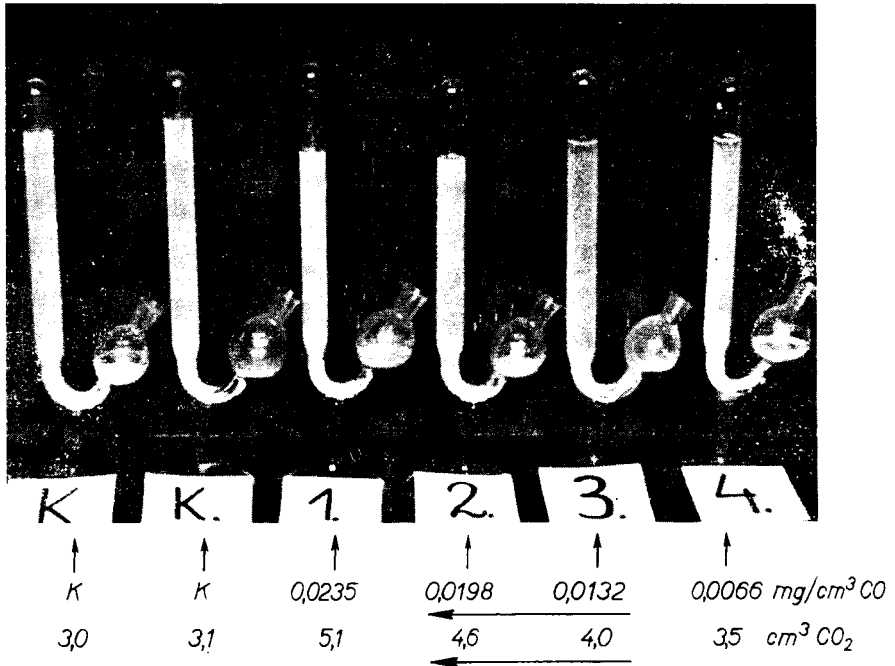
határkoncentrációja az ipari helyiségek munkaterének levegőjében 0,3 gamma/lit., ami kb. megfelel 0,72 gamma/lit. KCN-nek, látható, hogy ennek a levegőszennyezésnek a kimutatására ezt az eljárást abban az esetben használhatjuk fel, ha 20 ml-nyi bidesztillált vízben több mint 25–30 liter levegőt bugyborékkoltattunk át.

A szénmonoxid alkalmazásában módszerünk az eddigiektől lényegesen eltért. Ezt a gázt eddig minden kutató (Warburg (1927), — Laser (1937) és mások) a gáztérben, éspedig igen magas koncentrációban (70%) alkalmazta. Mi a tisztán előállított CO-t bidesztillált vízben elnyeltük és vízben oldva igen kis mennyiségeit pontosan adagolni tudtuk. Ami mindjárt első kísérleteinkben feltűnt, az volt, hogy a szénmonoxidnak ezek a kis mennyiségei nemhogy csökkentették, hanem ellenkezőleg, serkentették az erjedési folyamatot és ez a serkentő hatás az alkalmazott mennyiségével arányosan eléggé megközelítőleg lineárisan fokozódott. (23,5 gamma/ml-nyi mennyiségben adagolva kb. 67%-al fokozta az erjedést. 5. sz. ábra.) Teljesen anaerob viszonyok között is ez volt megállapítható (6. ábra).

Ha e hatás tájékoztató értékét a levegőszennyezésre vonatkozólag akarjuk elemezni, ennek — a mi észleléseink szerint — az elvi nehézsége abban az ellentétben áll, ami a szénmonoxid és a másik két mérge között az erjedés befolyásolásában fennáll. A CO ti. serkenti, a többiek általában csökkentik az

élesztősejtek erjedési folyamatát. A levegőben foglalt CO-nak ez a hatása tehát minden további eljárás nélkül csak akkor volna kiértékelhető, ha más szennyező anyag nem lenne benne jelen, ami legtöbbször nem tételezhető fel.

A fokozott CO₂ termelés nem eredhetett onnan, hogy bicarbonátokból szabadult volna fel CO₂ savak hatására. A keverék bicarbonátmentes volt és pH 7-es milieuban is azonos eredmények voltak elérhetőek.



6. ábra. CO hatása (anaerob). Száraz élesztő: 0,1 gr + glukose: 92,5 mg. Erjedési idő: 12h. Hőfok: 37 C°. Hg-záróréteg súlya: 60 gr.

A CO konvertálása vízzel CO₂-ná és hidrogénné az ismert vízgáz-egyensúly ($\text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2 + \text{CO}_2$) szerint szintén nem volt feltételezhető. Ez a folyamat, amelyet városi világítógázok CO-mentesítésére alkalmazni szoktak, csak magas hőmérsékleten (400–500 C°-on) megy végbe. Legalábbis a megindításához jelentékeny hő közlése szükséges. Minthogy azonban a CO oxidációja exoterm reakció, a továbbiakban az így felszabaduló hőmennyiség bőségesen elegendő a folyamat autotermikus lebonyolítására. Hogy ez a konverzió alacsony hőmérsékleten, így testhőmérsékleten is — bármely csekély mértékben — végbemenne, legalábbis a saját kísérleteink szerint, ellene szól az a tény, hogy — az alábbiak szerint — a rendszerbe bevitt CO mennyisége rendkívül kicsiny volt a termelt CO₂ mennyiségéhez viszonyítva.

| | | | | |
|--|-------|------|------|---------|
| A CO bevitt mennyiségei: | 0,115 | 0,23 | 0,32 | 0,4 ml. |
| A termelt CO ₂ mennyiségei: | 4,0 | 4,8 | 5,8 | 6,2 ml. |

Más újabb megfigyelések azonban váratlan fejleményeket hoztak. Már az előbbieken láttuk, hogy számos olyan folyamatról derült ki, hogy a CO által befolyásolhatók, amelyek nincsenek összefüggésben a Hb. funkciójával. Különösképpen feltűnést keltett az a megállapítás, hogy a szívizom, a csontvázizomzat és maga az intakt állati szervezet is képes bizonyos mennyiségű CO-t CO₂-á elégetni. A biokémikusok zöme szerint ui. a CO₂ a szervezeten belül csak a citrátkörben jön létre decarboxiláció révén és a CO direct oxidációjának a lehetősége nem áll fenn a szervezetben.

Fenn és Cobb (1932) első közlései után azonban Stannards J. N. (1950) Clark. R. T., Stannard I. N. és Fenn W. O. (1950) ezt hosszúéletű ¹⁴C izotóppal végzett kísérleteikkel is igazolni tudták. Natriumazid, vagy hydroxylamin teljesen gátolni voltak képesek a CO eloxidálását a szövetek által. Számításaik szerint egy felnőtt ember óránként 20 ml. CO-t tud elégetni. (Irodalmat lásd Lilienthal J. L. monográfiájában (1950.)) Ez az észlelés egymaga felvetette azt a kérdést, hogy valóban létezik-e egy endogén vagy esszenciális *carboxaemia*, amint azt először Nicloux (1925) leírta. A vizsgáló eljárások tökéletesítése után mind többen erősítik meg ezt az észlelést. — Így Feil (1949), Loeper, Bastard, Etchevery, Paris, Fleuriot, P. Seifert (1951), R. Barthe (1954). (Irodalmat lásd itt.)

Nemdohányosok között is vannak olyan egyének, akiknek vérében ellenőrzött jó levegőben tartózkodás mellett is kimutatható CO. Loeper ezt O₂ hiányában szenvedő szív- és tüdőbetegeknél, továbbá táplálkozási zavarokban, vagy általános légzési és sejtlegzési zavarokban szenvedő betegeknél és különösen cukorbetegknél találta.

Feil (1949) szerint izommunka átmenetileg felemeli a vér CO-tartalmát. Ruel májbetegknél észlelt magas endogén CO-értékeket a vérben. Barthe feltételezi, hogy minden szervezetnek megvan a maga sajátos „vér-CO-fixáló constansa”. Ammundsen F. (1941) kimutatta, hogy normális emberek vérében a Hb.-tartalom egy meghatározott része nem vesz fel CO-t. Elmeorvosok közlése szerint, elmebetegeknél nemegyszer magas vér-CO-értékek találhatók. Etchevery szerint endogén *carboxaemia* előfordulhat feltűnő egészségi zavarok nélkül. Sjöstrand (1949) 0,002%-nyi CO-t tudott kimutatni olyan emberek kilélegzett levegőjében, akik 5 órán át olyan légszűrőn keresztül lélegeztek, amelyik megakadályozta a CO bejutását a külső levegőből. Ezt követően Sjöstrand (1952) kimutatta mind *in vitro*, mind *in vivo*, hogy a CO ilyenkor a haemoglobin lebontásából származik. Ludwig (1957) és mtsai szerint a haemoglobin szétesése egy oxidatív folyamat és a CO az α -metilénsoport (=CH₂) szénatomjából származik.

Egyre több szerző foglalkozik tehát a szénmonoxid endogén keletkezésének előfordulásával és 1954-ben Petry is csatlakozott ehhez a felfogáshoz,

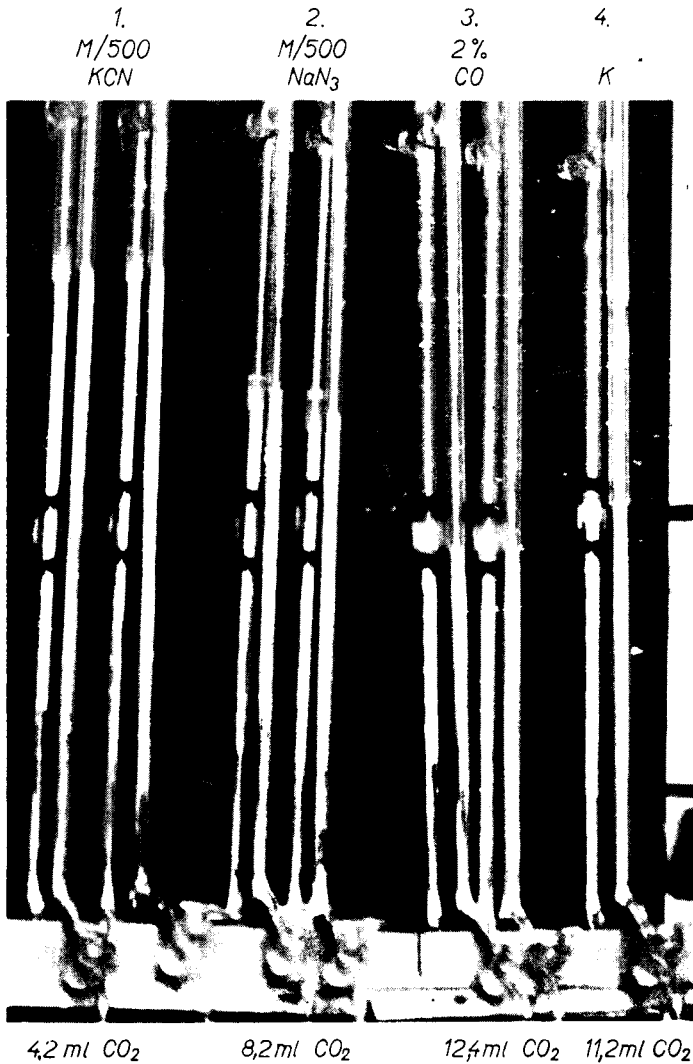
amely szerint ez akkor tételezhető fel, ha már nincs elegendő oxigén a széntartalmú vegyületek teljes elégetéséhez, vagy az oxidációs folyamatok gátoltak. Ezt a felfogást a biokémikusok általában visszautasítják. Ha mégis valóban létezik endogén carboxaemia, annak keletkezése más mechanizmus alapján kell végbemenjen. Mihelyt azonban — bármely úton-módon — a legkisebb mennyiségben is van jelen, esetleg keletkezik (?) CO a szervezetben, a légző fermenttel azonnal reagál (*Warburg*), a szövetlégzést bénítja. Emellett — amint saját kísérleteink mutatják — a CO az erjedés anyagcserét indítja meg, hogy a szervezet számára az energianyerésnek a másik módja azonnal rendelkezésre álljon. Hogy ez a feltételezett folyamat a *Pasteur-effektusra* (1861) vonatkozólag eddig ismeretessé vált elméletek [*Engelhardt*-, *Sejc J. F.* (1949.) *Sejc J. F.* és *El Cina* (1951), *Meyerhof O.* és *Fiala* (1950), *Lynen* és *Königsberger* (1951), *Straub Br.* és munkatársai (*Laki, Ács, Balázs* (1955), *Das, Szentgyörgyi, Lennerstrand A.* és munkatársai (1936–37] közül melyikkel és milyen összefüggésbe lenne hozható, ebben a kérdésben jelenleg még nem lehet végleges állást foglalni.

Bumm és munkatársai (1934) (idézve *Laser* (1937) után) is azt közölték, hogy az aerob glykolysis növekszik az O_2 -tensio csökkentésével. Ez azt jelenti, hogy a *Pasteur-effectus* az O_2 -tensiótól függ. A légzés és erjedés folyamat közti különbség abban áll tehát, hogy előbbiben az O_2 szerepel mint hidrogén-acceptor, az utóbbiban valami más anyag (pl. főleg aldehid). Ilyen módon mindkét folyamat közvetlenül vagy közvetve az O_2 -tensio függvénye.

Kísérleteinket ezek után egy nemzetközileg jól ismert élesztővel, a *Saccharomyces italicus* (*Castelli* 1938) folytattuk. (39, 40, 41.) Ezt a törzset az MTA Genetikai Intézetétől kaptuk. Ez az intézet a törzset a *Delft*-i (Hollandia) „Centraalbureau voor Schimmelculturen” intézettől szerezte be.

Ez a törzs erjeszti a glukoset, galactoset, maltoset. Nem erjeszti a lactoset, saccharoset és raffinoset. A káliumnitrátot nem használja fel nitrogénforrásként és az alkoholt nem hasznosítja szénforrásként. Ezt a törzset cefre-agaron, ill. malátakivonattal készült folyékony táptalajon tenyésztettük és az előbbinél 20 órás, utóbbinál 72 órás tenyészeteket használtunk fel kísérleteinkhez. A cefre-agaron kifejlődött tenyészeteket fiziológias NaCl-oldattal, ill. 5,0 ill. 6,0 pH-jú M/15 foszfát-puffer oldattal mostuk le. A szénmonoxidot p. a. hangyasavból p. a. H_2SO_4 -nal állítottuk elő és azt 10%-os NaOH-on át bugyborékolatva tisztítottuk meg a CO_2 -tól. A fermentációs kísérleteket *van Iterson*—*Kluyver*-f. fermentorcsövekben hajtottuk végre 25 C°-on, 18^h alatt. Mindenik cső, a kontrollesövön kívül, tartalmazott: 1. 1 ml 5%-os glukoset m/15 foszfát-puffer oldatban (pH 6); 2. kb. 300–400 millió élesztősejtet. 3. 1 ml 2%-nyi CO -t tartalmazó vizet. Erjesztés után az egyes csövek CO -tartalmát *Wennesland* (1940) szerint határoztuk meg (96).

CO hozzáadása nélkül azt észleltük, hogy a CO_2 - és alkoholtermelés közel párhuzamosan haladtak.



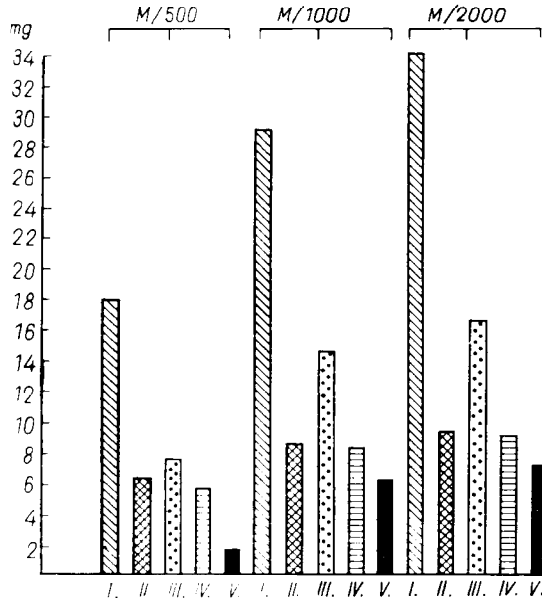
7. ábra

2%-nyi CO jelenlétében ezek az értékek a következőképpen változtak meg: a CO₂- és alkoholtermelés görbéi nem haladtak párhuzamosan a 7. órán túl. A 7. és 12. óra között újra felgyorsult a CO₂-termelés, ekkor azonban majdnem teljesen megállott. Mind a CO₂-, mind az alkoholképződés az első 5 órában emelkedett a leggyorsabban és közel párhuzamosan.

Az 5. és 7. óra között mindkettő termelésében hasonló mértékű lanyhulás jelentkezett, míg az alkohol mennyisége a továbbiakban végig egyenletesen fokozódott, a CO₂ képződése már a 12. órában jóformán befejeződött.

A CO_2 mennyisége 24 óra múlva a kezeletleneknél átlag 11,3 ml-t tett ki, a CO-nal kezeltéknel 12,5 ml-t (10,63%-os emelkedés). A 11–12. órában ez a különbség nagyobb volt, kb. 17,7%-ot tett ki.

Az alkohol mennyisége 24 óra múlva a kezeletleneknél 11,7 mg volt, a CO-nal kezeltéknel 14,1 mg volt mérhető (kb. 20,5%-os emelkedés). A 12. órában ez a különbség 21,9%-nak felelt meg. A kiértékelés alapjául ezeket a 12 órás értékeket vettük.



8. ábra. Kísérletek KCN-al (6–6 kísérlet átlagai)

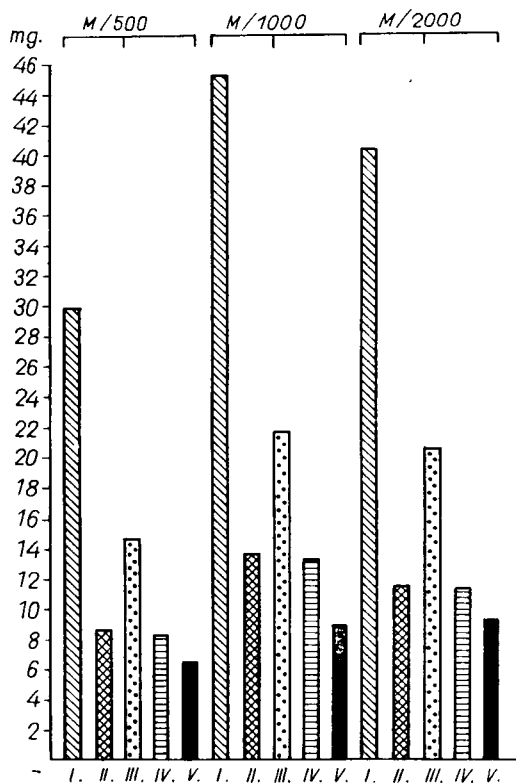
I. Elhasznált glukose mennyisége (mg) III. Összes termelt CO_2 mennyisége (mg)
 II. Termelt alkohol „ (mg) IV. Erjedés által keletk. CO_2 „ (mg)
 V. Oxidáció által keletk. CO_2 mennyisége (mg)

A maradék cukor mennyisége a kezeletleneknél a 6. órában csökkent le a felére, a CO-nal kezeltéknel ez már az 5. órában bekövetkezett. A 24. órában csak kb. 8–10%-a maradt meg a cukor mennyiségének, szemben a kezeletleneknél megmaradt 15–18%-nyi mennyiségekkel.

Tejsav a kezeletleneknél mindvégig alacsony értékben (0,03 mg) volt található, a szénmonoxiddal kezeltéknel termelődése már a 2. órában emelkedést mutatott. Ez az emelkedés az 5. óráig volt élesebb, azután lassabban, de folyamatosan emelkedett és a 24. órában 0,095 mg-nyi értéket ért el. A 12–23. órák közötti időre vonatkozólag mérési értékeink nincsenek, csak a 24. órában végeztük el a záró meghatározást.

Ugyanilyen kísérletekben a CO hatását az erjedésre összehasonlítottuk a KCN, NaN_3 M/500, M/1000 és M/2000-es oldatainak a hatásával. Az elhasznált glukose mennyisége a KCN koncentrációjának emelésével csökkent, a

2%-nyi CO hatására a kontrollhoz képest emelkedett. M/1000-nyi NaN_3 is ehhez közel azonosan fokozta az erjedést, csak M/500-as koncentrációban gátolta azt. (7., 8., 9., 10. és 12. ábrák.)



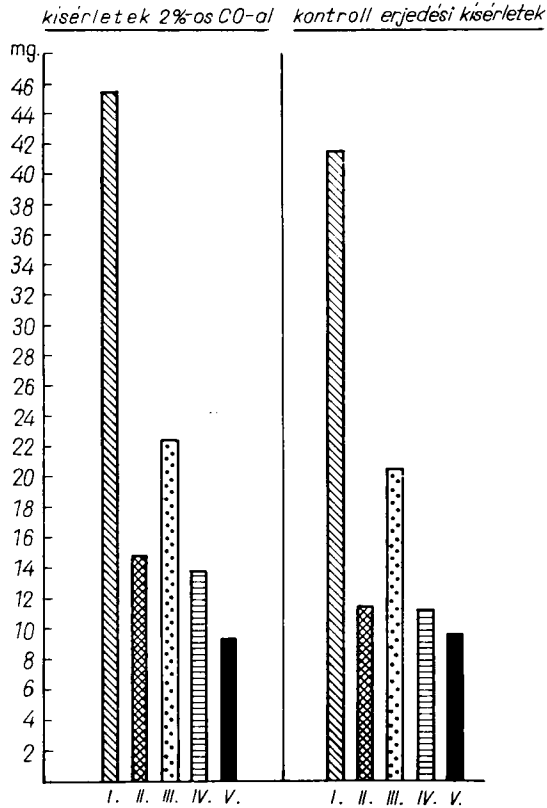
9. ábra. Kísérletek NaN_3 -al (6–6 kísérlet adatai)

I. Elhasznált glukose mennyisége (mg) III. Összes termelt CO_2 mennyisége (mg)
 II. Termelt alkohol „ (mg) IV. Erjedés által keletk. CO_2 „ (mg)
 V. Oxidáció által keletk. CO_2 mennyisége (mg)

Már előző kísérleteinkből (37, 38) sem vonhattuk le azt a következtetést, hogy a hozzáadott CO-t az élesztősejtek elégették volna CO_2 -né. Ezt mutatja a kétféle érték közötti nagyfokú aránytalanság. Ez a megállapításunk nem jelenthet állásfoglalást Fenn és Cobb 1932, 1949, Stannard J. N. 1940, Clark jr, R. T., Stannard J. N. és Fenn W. O. 1950 közléseivel szemben, akik 80% CO és 20% O_2 keverékében a CO elégetését észlelték, nem élesztősejtek, hanem csontvázizomzat által. Utóbbi szerzők vizsgálataikat hosszúéletű C^{14} izotóppal végezték. Kelentei Barnát (Gyógyszertani Intézet) is felkértük eredményeink ellenőrzésére. Warburg-kísérletekben ő is igazolta a CO_2 -termelés fokozását az élesztősejtekben, arányosan a hozzáadott CO-nal. Kísérleteiben a CO csökken-

tette a galambvér O_2 -fogyasztását, emelte azonban a galamb mellizomét, *Kelentei*-nek ez az észlelése megerősíti *Stannard J. N. et al.* (1940) eredményeit.

Az alkoholos erjedés fokozása CO által kb. 18–20%-os mértékben egyformán végbement világosságban és sötétségben. Minthogy az oxidáció gátlása CO által csak sötétben megy végbe és a fény hatására disszociálódik az a komplexus, ami a CO és az oxidáló enzim között keletkezik és így a CO

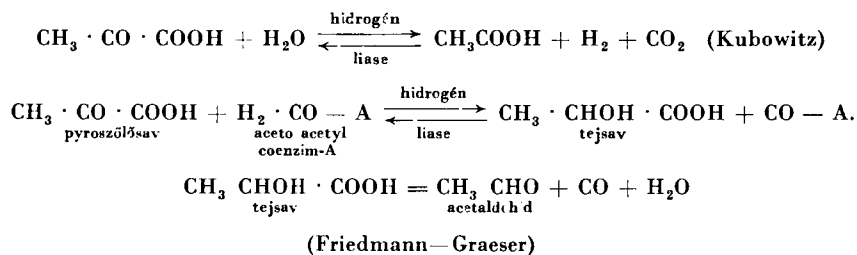


10. ábra

I. Elhasznált glukose mennyisége (mg) III. Összes termelt CO₂ mennyisége (mg)
 II. Termelt alkohol „ (mg) IV. Erjedés által keletk. CO₂ „ (mg)
 V. Oxidáció által keletk. CO₂ mennyisége (mg)

hatásai fény által megfordíthatók (*Warburg* 1927), fel kellett tételeznünk, hogy vagy nem volt elegendő az általunk alkalmazott nappali szétszóró fény intenzitása ehhez, vagy hogy ez a hatás a CO-nak nem egy közvetlen photosensibilis hatása, hanem egy általa kiváltott másik hatásnak folytatódó következménye. *Kempner W.* (1933) fedezte fel a vajsavas erjedés gátlását CO által (45). *Kubowitz F.* 1934-ben mutatta ki, hogy a CO, ami *Warburg* szerint a vas-tartalmú enzimekhez, így a cytochrom-cytochromoxidase rendszerekhez is, kapcsolódik, az erjedést a tejsavképzés irányában tolja el. Már egy előbbi

tanulmányában meggyőződött arról, hogy a CO sem az élesztők alkoholos erjedését, sem a tejsavbaktériumok tejsavas erjedését nem gátolja. A *Cl. butyricum* okozta erjedést is a CO a tejsavtermelés irányában rendezi át. Kubowitz szerint az a ferment, amelyik a pyroszőlősavat dehydrogenative hasítja ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{hidrogénliase} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2 + \text{CO}_2$) azonos azzal, amelyik a cukor hasítási termékeit így átrendezi (11. ábra). Ez a haemin-enzim talán hasonló vagy éppen azonos a hidrogénliaseval, amelyet



11. ábra

a CO, a KCN és a vas hiánya szintén gátol. Ez a hidrogénliase-rendszer lenne az, amelyik átszállítja a hidrogént az aceto-acetyl-coenzima-A-n keresztül ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} + \text{H}_2 \cdot \text{Co-A} \text{ acetoacetyl-coenzim-A} + \text{hidrogén liase} \rightleftharpoons \text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH} + \text{Co-A}$). Pappenheimer A. M. Jr. és Shaskan E. (1944) kísérleteiben is vasionok hiányában a *Cl. perfringens* által előidézett erjedés, amelynek rendesen vajsav, ecetsav, alkohol és H_2 a termékei, átalakult tejsavas erjedéssé és csak igen kis mennyiségű más termék keletkezése volt észlelhető. Minthogy az alacsony vastartalom kedvez a riboflavin szintézisnek és a CO a vasat és más nehézfémet is carbonil formában köti meg, bizonyos összefüggés ez és a tejsavas erjedés között elképzelhető. A vas mennyisége 1–3% felett ugyanis katalizálja a riboflavin elbontását H_2O_2 által. A fémionok és különösen a vasionok tehát ilyen módon, vagyis a riboflavin-aktivitáson keresztül erősen befolyásolják a fermentációt (Thimann K. V. 1955.). A dehydrogenasek a hidrogént a substratumról vagy a cytochrom-rendszerre vagy a coenzimákra viszik át. A coenzimák a fermentációban hidrogénjüket más szerves vegyületekre viszik át, a légzésben a flavo-proteineknek vagy „sárga enzimeknek” adják tovább. Ezek a továbbiakban reoxidáltaknak, vagy direkte oxigén által vagy — sokkal gyorsabban — a cytochrom-rendszer által. A tejsavbaktériumokat felosztjuk *homofermentatívokra*, amelyek csaknem kizárólag tejsavat termelnek és *heterofermentatívokra*, amelyek ezenkívül alkoholt és néhány más anyagot (O_2 , H_2 , HCOOH , CH_3COOH) is képeznek. Kísérleteink azt mutatják, hogy Kubowitz F. (1934) eredményeihez hasonlóan, a CO-nak már aránylag kis mennyisége (2%) az élesztősejtek működését bizonyos mértékig a heterofermentáció irányában változtatja meg. Igaz, hogy Wald E. és

David W., Allen (1957) szerint a félig telítési állapot (P_{50}) kb. 0,18 mm CO-part. nyomás mellett áll be 10–13C°-on. *Kubowitz* kísérleteiben 80%-nyi CO-t alkalmazott a gáztérben, mi a 2%-nyi CO-t a folyadékban oldva hagytuk érvényesülni. A homofermentatív tejsavbacillusok általában microaerophilek, a heterofermentatívok valamivel kifejezettebben aerobok. A microaerophilek légzése lassú, KCN és CO nem gátolják és H_2O_2 képzésével jár. Ezek a mikroorganizmusok nem termelnek katalaset. A kifejezettebben aerob heterofermentatívok élettevékenységét azonban a CO megváltoztatja. Aeratio, fokozott O_2 -tensio akadályozza a cukor bontását, a fermentációt (*Pasteur-effektus*). *Laser H.* (1937) következtetései szerint a CO teljesen gátolja a Pasteur-effektust. Saját kísérleteink szerint már kis mennyiségű CO is feltehetően ezáltal fokozza az erjedést. Nézetünk szerint a *Pasteur-f. reakcióban külön kell elemezni az erjedést bénító és az erjedést bekapcsoló mechanizmust.*

Goldberger R. (1957) kísérleteiben az élesztősejtek légzése 95% CO és 5% O_2 -t tartalmazó gáztérben a kontroll értékének 7–10%-ig lecsökkent. Saját kísérleteinkben 2%-nyi CO-t tartalmazó médiumban az erjedés 18–20%-kal fokozódott. A CO a cytochrom-cytochromoxidase-rendszer gátlása útján az alkohol eloxidálását ecetsavvá szintén akadályozza. Ebben az állapotban képzelhető el, hogy tejsav keletkezhet a pyroszőlősav egy részének redukciója által. A keletkezett tejsav *esetleg* bicarbonatokból is szabadíthat fel „extra- CO_2 -ot”. Nem várható azonban, hogy az ennyire szabályszerűen következzen be. A mikroorganizmusok világában az élesztősejtek és a tejsav — valamint a propionsavképző baktériumok közös tulajdonsága, hogy az aeratiójuk lecsökkenti a fermentációt, vagyis Pasteur-effektust mutatnak. Eredményeink — úgy véljük — egy további adatot szolgáltatnak ezen közös vonások megismeréséhez. Ha észleléseinket mégis a *Pasteur-effektusra* vonatkozólag szerepeltetett elméletekkel megkíséreljük összefüggésbe hozni, ki kell emelnünk, hogy *Thimann* a Pasteur-effektus lényegének legalább ötféle magyarázata közül az ADP és adenylsav limitáló szerepét tartja döntőnek, mert a foszforiláció hatékonyabban kapcsolódik az oxidációhoz, mint a fermentációhoz. Erre mutat az is, hogy a gyorsan szárított élesztő nem vesz fel jelentékeny mennyiségű foszfátot anaerobice, de felveszi a foszfátot levegő jelenlétében és amellet tipikus *Pasteur-effektust* is mutat, mint ahogy azt *Johnson M. J.* (1941) kifejtette, amint azt már előzően *Lennerstrand A.* (1937) is hangsúlyozta, amikor az adenylsav P-acceptor funkciójának felfüggesztését a Pasteur-effektusban leírta. *Sejc I. F.* és *Engelhardt N. A.* ugyancsak már előbb (1940) közölték, hogy az energiagazdag foszfátkötések gátlásának szerepet tulajdonítanak a Pasteur-effektusban.

Windisch F., Nordheim W. és *Heumann W.* (1955, 1956) szintén azt találták kísérleteikben (99.,) (100), hogy a „kizárólaglégző” sejtekben a P-anyagcsere elválaszthatatlanul a sejtlegzéshez kapcsoltn megy végbe (*oxidatív phosphorylatio*). Anaerob viszonyok között foszfát a substratumból a sejt belsejébe

nem hatol be. Az „erjesztő sejtek”, szemben a „légző sejtekkel,” anaerob körülmények között is képesek foszfátot kívülről felvenni, de csak addig, míg egy bizonyos „légzési energiatartalék” („respiratorische Energiereserve”) rendelkezésre áll. Ha ez az energiatartalék kimerült, O_2 -t kell a sejteknek felvenniök ahhoz, hogy a táptalajból újból P juthasson be a sejtekbe. Légző sejtek, melyekben a foszfátfelvétel a légzéshez van kapcsolva, csak akkor érik el azt a képességet, hogy anaerob viszonyok között foszfátot vegyenek fel, ha többszöri átültetés („zymogene Umzüchtung”) után aerob glykolysisre képesek lettek.

Régebbi idevonatkozó közlések is újabb megvilágításba kerültek, *Crabtree H. G.* (1929) észlelte először, hogy a légzést a glukose akadályozza. *Racker E.* (1956) állapította meg, hogy csak azok a cukrok gátolják az O_2 -felvételt, melyek a hexokinase substratumai, így a fructose, glucose és mannose. A szervezetben nem fermentálható cukrok (saccharose, ribose, galactose) erre képesek. Glucose alacsony koncentrációban kissé emeli az O_2 -felvételt, de nagyobb koncentrációban határozottan gátolja. pH 7 alatt csökkentnek találta szerző a tumorsejtek légzését, ha succinat vagy α -ketoglutarat volt a substratum. A magasabb H^+ -koncentrációról azonban szerző nem tételezi fel, hogy egymagában elegendő volna ahhoz, hogy a glucose légzésgátló hatását magyarázza. Úgy találta azonban, hogy a glucose oxidációját a triphosphopyridin nucleotida (TPN v. NAD) jelentősen fokozza. *Chance* és *Hess* (1956) ascites tumorsejteken azt találták, hogy a mitochondriumok képesek gátolni a glycolysis ADP-től függő enzimjeit. Az ATP hozzáférhetősége függ a mitochondriumok anyagcsereállapotától (aerobiosis, anaerobiosis) és függ még egy „kikapcsoló” agensről is. *Racker E.* (1956) szerint az ATP, ami az oxidatív phosphorylatio alatt keletkezett, hozzáférhető az extramitochondriális légzés számára. Kitűnik ez abból, hogy glucose és hexokinase, hozzáadva a légző mitochondriumokhoz, mint egy jól beváló acceptorrendszer szerepel. Az extra- és intramitochondriális oxidációkat a methylenkék funkcionálisan elkülöníti, az előbbieket fokozza, az utóbbiakat gátolja. A methylenkéknek úgy látszik, kettős hatása van: 1. gátolja a mitochondriális oxidációt a Krebs-cikluson keresztül és 2. gyorsítja a glucose extramitochondriális oxidációját. A glycolysis végtermékeinek, a tejsavnak és pyroszőlósavnak az oxidációját a Krebs-cikluson keresztül a mitochondriumokban megy végbe. Az intra- és extramitochondriális nucleotidák között egy „ingajarat” megy végbe *Chance* és *Kvamme* szerint. Ezt az ingajaratot a substratum és oxigén hozzáférhetősége szabályozza és egy „kikapcsoló agens” gátolja.

Racker E. felveszi, hogy a pyruvat oxidációja alatt az adenin-nucleotidák a mitochondriumokban tartatnak vissza és ezáltal megnehezítik a felhasználásukat az extramitochondriális glucose-phosphorylatio céljaira. *Chance* és *Kvamme* nézeteit egyesítve *Racker* hajlandó úgy értelmezni a Pasteur-effektust, mint a hexokinase reakció gátlását azáltal, hogy hiányoznak az adenin

nucleotidák a glucose-foszforiláció helyén. A dinitrophenol hatása, ami úgy, mint a methylenkék, kikapcsolja a mitochondriális phosphorylációt, ezek szerint, az extramitochondriális adenin-nucleotidák felszaporodásához kell vezessen. Ezek a nucleotidák most hozzáférhetőek lesznek a glycolyticus folyamatok számára, felgyorsítják a glucose felhasználását és ezáltal megszüntetik a Pasteur-effektust. Ha a glucose-felhasználás aktív extramitochondriális rendszere túlságosan igénybeveszi az adenin-nucleotidákat, a mitochondriális légzés gátlása következik be. *Racker* közlése szerint *Gatt* a légzés és glycolysis kölcsönös gátló hatását csak alacsony adenin-nucleotida-tartalom mellett volt képes észlelni. A 2,4- α -dinitrophenol hozzáadása gátolta a légzést és növelte a tejsavtermelést.

Crabtree első észlelését arról, hogy a glucose gátolja a légzést, úgy vélik útbővíti szerzők tekinteni, mint a Pasteur-effektus ellentétét (*invers Pasteur-effektus*). Az az elmélet, hogy az adenin-nucleotidák „ingajaratot” végeznek a mitochondriumok belseje és környezete között, mindkét jelenség magyarázatul szolgálhat, a limitáló faktor mindkét területen az adenin-nucleotidák koncentrációja.

A magunk részéről a szénmonoxidnak, mint fémméregnek szintén „kikapcsoló” szerepet kívánunk tulajdonítani. A *cytochrom-cytochromoxidase rendszer vasionjához kapcsolódva a szénmonoxid felfüggeszti a sejtlegzést és a glykolysist kapcsolja be*. Amint már idéztük, *Bumm* és munkatársai (1934) is azt közölték, hogy az aerob glycolysis növekszik az O_2 -tensio csökkenésével.

A klinikai észlelések közül kiemelendő, hogy tejsav jelenik meg a vizeletben, ha bármely okból csökken az oxigénellátás a szervezetben, így szénmonoxidmérgezés, foszformérgezés, tüdőgyulladás, eclampsia, epilepsia, atrophia hepatis acuta flava esetében. Egészségesek vizeletében is kimutatható tejsav kimerítő menetelések, sőt pár percig tartó rendkívüli erőfeszítések után.

Tanulmányunk előző részében már foglalkoztunk az „endogén vagy esszenciális carboxaemia” (*Nicloux* 1925) kérdésével. Ezt az állapotot O_2 hiányában szenvedő szív- és tüdőbetegeknél, táplálkozási zavarokban, elmebetegségeknél és különösen cukorbetegségeknél észlelték. Miután — a biokémikusok szerint — a szervezetben a CO_2 decarboxiláció révén hasad le és nem direkt oxidáció által keletkezik, az endogén carboxaemia — amennyiben végleg beigazolódik — más mechanizmus alapján kell végbemenjen. Elméletileg elképzelhető a szénmonoxid keletkezése tejsavból úgy, ahogyan a tejsav mennyiségének *Friedemann—Graeser* (1927) szerinti meghatározásánál foszforsav és kal. permanganat hatására a tejsavból acetaldehid, szénmonoxid és H_2O keletkezik. ($CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH = CH_3 \cdot CHO + CO + H_2O$) (11. sz. ábra). *Ludwig* — mint láttuk — feltételezi, hogy a CO a széteső HB. α -metilénsoportjából ($=CH_2$) keletkezik. Még több valószínűsége lehet annak, hogy hangyasavból keletkezhet kivételes körülmények között, amint saját céljainkra is így állítottuk elő a szénmonoxidot.

Még bizonyításra vár, hogy a szervezetben ilyen folyamatok végbe-mennek-e?

Bármely úton is a legkisebb mennyiségű CO keletkezne a szervezetben, mint nehézfémmereg (*Warburg*) a szövetlégzést bénítja. Ennek eredménye lehet az általunk leírt effektus, az erjedés anyagcsere bekapcsolása. Hogy a szénmonoxidmérgezés a szénhidrát-anyagcserével milyen összefüggést mutat, azt *Nysten* első észlelése (1811) után *Cl. Bernard* (1857) állapította meg határozottan, majd többen (*Araki* (1958) *Mikami, Thiel, Jaksch, Schulze*) foglalkoztak e kérdéssel, akik munkájáról összefoglaló ismertetést olvashatunk *S. Moeschlin* és *W. Wildermuth* (1941), már említett tanulmányából. Kísérleteik szerint a szénmonoxidmérgezések hatására bekövetkező vércukor-emelkedés nem az anoxaemia miatt lép fel, hanem az a szénmonoxid specifikus toxikus hatás folytán alakul ki. Már a keringő vér 25%-nyi COHb-tartalma mellett észlelhető, amikor még anoxaemiáról szó sem lehet. Ennek a toxikus hatásnak a lényege még nincs felderítve. Szerzők felveszik, hogy a CO a közti-agy bizonyos területeire hat ingerlőleg. Ezt arra alapítják, hogy a szénmonoxidmérgezések több más tünetének is a lokalizációja a diencephalonban van. Egy kevésbé számontartott tünete a CO-mérgezésnek, a hyperthermia, a csillapíthatatlan magas láz. Ezért ajánlotta *Jaulmes* a világítógázmérgezések (CO) kezelésére a hibernációs eljárást, amit azután *Hugonot* alkalmazott jó eredménnyel magasláz, súlyos comában levő betegeknél CO-mérgezés után. Hogy itt nem a hypoxia megszüntetéséről van szó, mutatja az, hogy a mérgezett oxigénellátása már rendeződött akkor, amikor a magas láz miatt a hibernáció alkalmazására egyáltalán sor kerülhetett. (Idézve *Véghelyi P.* könyvéből.) (1959.) A mérgezetten hamarabb nyerik vissza eszméletüket ilyen kezelésre.

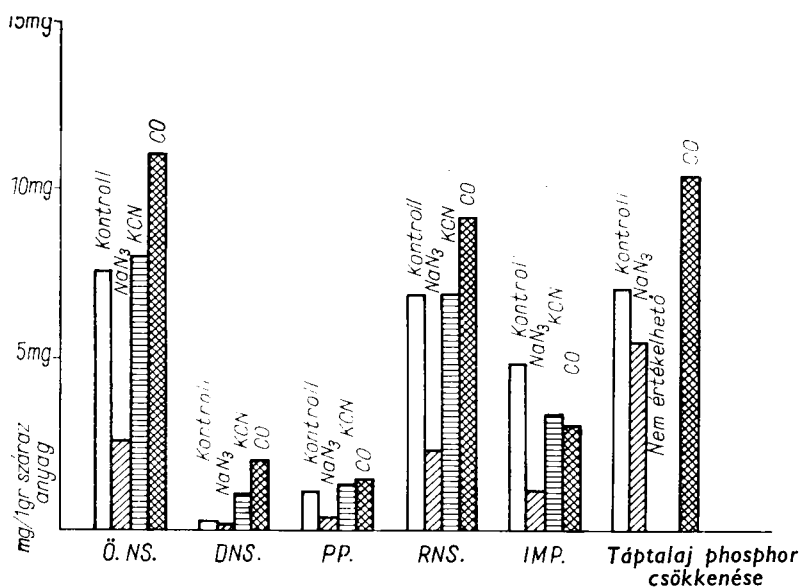
A vércukorszint változásával akut szénmonoxidmérgezésnél hazánkban *Pintér István* (1958) foglalkozott. A mérgezés első két órájában ő is hyperglykaemiát, majd hypoglykaemiát észlelt. Glykosuria ritkán volt észlelhető eseteiben. Hypertóniás cukoroldat i. v. adagolása után több mint 300 esetben kedvező hatást észlelt. A comából ébredés mindig gyors volt és a mérgezett hamar vált panaszmentessé. A hyper-, ill. hypoglykaemia megjelenése és időbeli lefolyása — szinte — szoros korrelációban van a CO koncentrációjával. A hypoglykaemia miatt *Pintér* cukor adagolását szükségesnek tartja az akut szénmonoxidmérgezéseknél.

A saját kísérleti sorozatunkban is azt állapítottuk meg, hogy az alkoholos erjedés a CO jelenlétében kb. 18–20%-kal fokozódott mind sötétségben, mind világosságban. Ezért úgy véltük, hogy ez a hatása a CO-nak csak egy közvetett hatása lenne abban az esetben, ha az általunk alkalmazott fény intenzitása elegendő lett volna a CO-hatás megfordításához.

Megerősítettük tehát *Kubowitz F.* (1934), *Pappenheimer A. M. Jr.* és *Shaskan E.* (1944) kísérleti eredményét, mely szerint a CO az erjedést a tejsav-

termelés irányában tolja el. A CO a cytochrom-cytochromoxidase-rendszer gátlása útján akadályozza a légzést és ezáltal „kapcsolja be” a fermentációt. Az élesztősejtek CO hatására szintén heterofermentációs tevékenységre mutatnak hajlamot. A keletkezett tejsav esetleg bicarbonátokból is szabadíthat fel „extra”-CO₂-ot.

További kísérleteinkben (Jeney E., Szendrei S., és Vig E.), melyek eredményét 1961-ben közöltük, részünkről vizsgálat tárgyává tettük, hogyan vál-



12. ábra. Élesztősejtekkel végzett nukleinsavas kísérletek

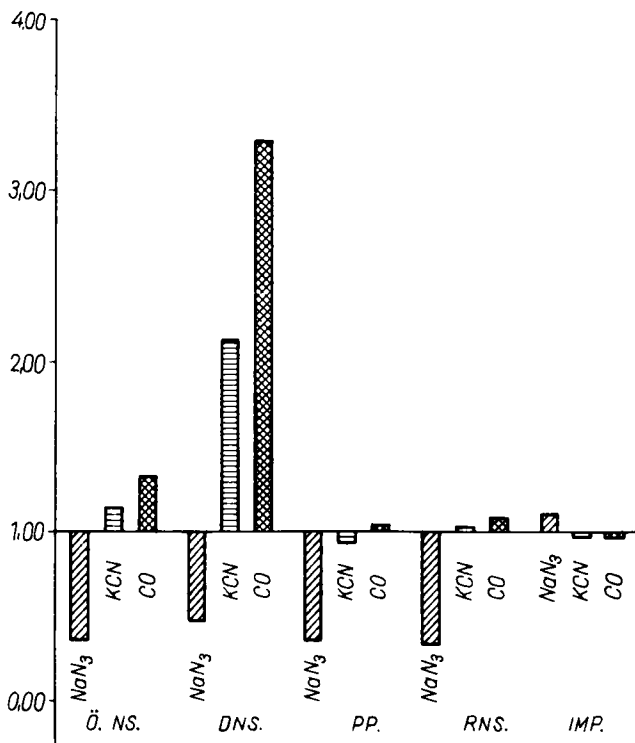
Koncentrációk:
 NaN₃ → m/1000
 KCN → m/1000
 CO → 2%

tozik meg az általunk már tanulmányozott *Saccharomyces italicus* (Castelli) nukleinsavainak megoszlása a CO, KCN és NaN₃ hatására. Ezek a kísérletek azt mutatták, hogy a nukleinsavak összes mennyisége csak a CO hatására emelkedett, KCN alkalmazásakor változatlan maradt, NaN₃ hatására pedig csökkent (12. sz. ábra).

A DNS mennyisége CO hatása alatt a 18–19-szeresére, a KCN hatása alatt a tízszeresére emelkedett, a NaN₃ hatása alatt alig változott.

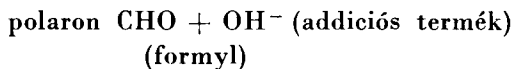
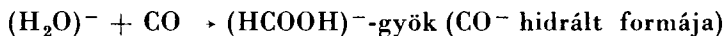
Az RNS mennyisége a kontrollhoz képest 33%-kal nőtt a CO hatása alatt, változatlan maradt a KCN kezelés után és 60%-kal csökkent a NaN₃ hatására (13. sz. ábra).

Eredményeink értékelése szempontjából nagy jelentőségű kísérletekről számolt be Swallow A. I. (1964-ben közölve) (London, Nuclear Technology Laboratory, Imperial College) az 1962-ben Tihanyban megtartott Szimposion.



13. ábra. A kísérleti adatok változása a kontrollhoz viszonyítva (Sacch. cerev.-vel végzett P-32 kísérletek)

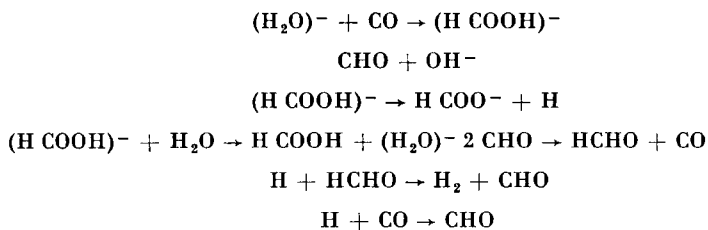
Swallow A. J. szénmonoxid híg vizes oldatát ($4,8 \times 10^{-4}$ mol/lit) cobalt-60 γ -sugarakkal (26 000–30 000 rad/h) besugározta. A legfeltűnőbb eredmény az volt, hogy 0,1 N natr. hydroxid oldatban hangyasav képződött; ha egy ún. polaron (egy hidrált elektron) egy CO-molekulát támad meg, akkor $(\text{HCOOH})^-$ -radikált kapunk.



A $(\text{HCOOH})^-$ dekomponálódik:



Közben 2 formyl-gyökből formaldehid képződhet és CO szabadul fel. A H-atom formaldehiddel egyesülve H₂ molekula és formylgyök jön létre. A H-atom CO-nal is formylgyököt képezhet (14. ábra).



14. ábra

A $(\text{HCOOH})^-$ a CO^- hidrált formájának tekintendő. Ebből H_2O felvételével, elektronátvitel közben hangyasav képződik és a hidrált elektron (a polaron) újra felszabadul.

A hangyasavból ha formaldehyd képződik, annak polimerizációja szén-hidrátok képződéséhez vezet.

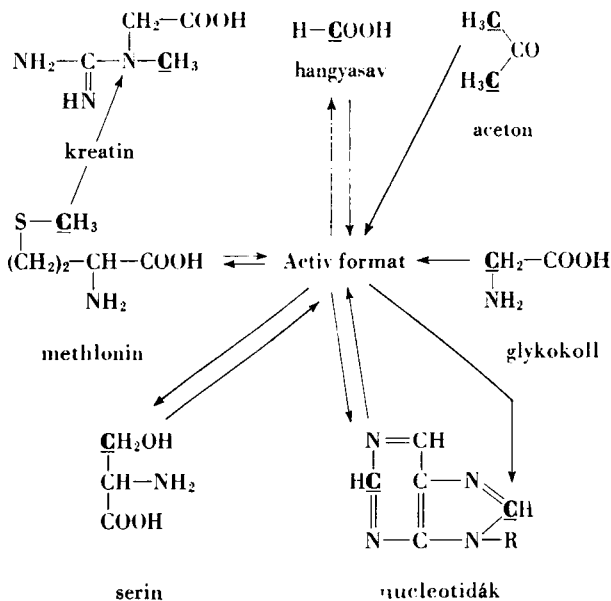
A formiát aktiválódhat azáltal, hogy egy energiagazdag kötéshez jut, miközben acetyl-coenzyma A-val egyesül. Ez az „aktív formiát” viszont mondhatni egyik középpontjában áll a magasabbrendű szervezet anyagcseréjének.

C^{14} - és szénizotóppal végzett kísérletek kimutatták, hogy az aktív formiátban foglalt C^{14} útja nyomon követhető. Megtalálható a benne foglalt C^{14} az acetonban, kreatinban, methioninban, serinben, glicinben és a nukleotidokban (15. ábra).

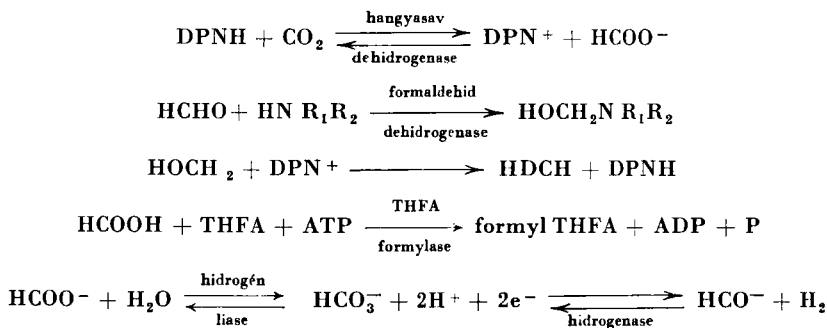
Swallow idézett munkájában azt írja: „Aqueous carbon monoxide is an interesting system to work with.” Ezt részemről azért kívánom kiemelni, mert a CO -t 2%-os vizes oldatban részemről alkalmaztam először kísérleteimben. *Warburg O.* és az összes többi kutatók, akik ezen a téren dolgoztak, a CO -t mint gázt alkalmazták a gáztérben 70 térfogat %-nyi arányban és magasnyomás alatt.

Így tehát a formatképzés összefüggése az „endogén- CO ” keletkezésével sokoldalú vizsgálat tárgyát kell képezze a továbbiakban. Említettük a CO keletkezésének lehetőségét a tejsavból és *Ludwig* (1957) felfogását, amely szerint a CO a széteső Hb. α -metilén csoportjából keletkezik. Eddigi ismereteink szerint még az alábbi lehetőségek állnak fenn. A pyrimidingyűrű képzésére a CO_2 minden szervezetben felhasználást nyer, mégpedig a carbamyl-foszfáton $(\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OP}_3\text{H}_2)$ keresztül. A CO_2 vagy bicarbonát redukciója az ubiquiter hangyasav-dehydrogenase által formatképzéshez vezet. Mint H_2 -donor a DPNH szerepel itt. $\text{DPNH} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{DPN}^+ + \text{HCOO}^-$ (*M. B. Matthews és B. Wennesland* (1950) (16. sz. ábra).

Egy másik enzim, a formaldehyd-dehydrogenase katalizálja a formatképzést formaldehydből (HCHO). Ez rendesen nincs jelen szabad állapotban, hanem bizonyos vegyületek amino-N-jéhez mint egy hydroxy-methyl-csoport van megkötve. $\text{HCHO} + \text{HN} \cdot \text{R}_1\text{R}_2 \rightarrow \text{HOCH}_2 \cdot \text{NR}_1\text{R}_2$. A hydroxy-



15. ábra. Anyagcsere-folyamatok összefüggései az „aktív formaton” keresztül



16. ábra

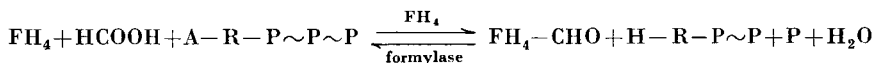
methyl-csoportot DPN⁺ vagy TPN⁺ oxidálhatja és ezáltal formaldehid és abból szabad format képződik. *Hatafi, Y. et al. (1957).*

A methanol oxidációja is formatot hoz létre, ami a vizeletben is megjelenik. A serin hydroxy-methyl-csoportjából is format képződik. A formyl-maradék transzportjában a legnagyobb jelentősége a tetrahydrofolsavnak (THFA) van (87,88). Ezt a reakciót a THFA-formylase katalizálja: HCOOH + THFA + ATP $\xrightarrow[\text{formylase}]{\text{THFA}}$ formyl THFA + ADP + P (89.) A HCHO és a

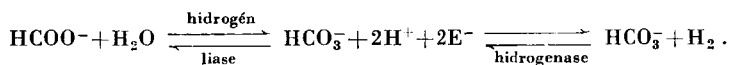
HCOOH könnyen alakulnak át egymásba a szervezetben is, ezért a kettőt, a formylatiót (a formylmaradék átvitelét) és a transformolatiót (a formaldehyd átvitelét) nehéz megkülönböztetni (86).

Szabad formaldehyd képződik, ha sarcosint (=n-methyl-glykokoll) máj homogenáttal inkubálunk (C. G. Mackenzie (1950)). Itt az N-methyl-csoportja a sarcosinnak formaldehyddé oxidálódik. Ha C¹⁴-es formatot adunk patkányoknak, az izotóp egy része a cholin methyl-csoportjába épül be (V. du Vigneaud et al. (1950)). Format lehet a forrása a CO-nyomoknak, amelyeket az állati szervezetben találni lehet (G. Metz és T. Sjöstrand (1954)). Vizsgálatainkhoz a CO-gázt részünkről is szintén hangyasavból állítottuk elő.

A tetrahydrofolsav nemcsak a formyl-csoportnak (-CH=O), hanem a formimin-csoportnak (-CH=NH) is az acceptora (R. D. Sayers et al.: (1956)). A cytochrom „a₃” nemcsak az O₂-nal, hanem a CO-nal is direkte reagál. A cytochrom „a” „d”-sávjá emlékeztet egy rhodoporphyrinre vagy a Spirographis haeminre, ami egy formyl-csoportot tartalmaz, aminek létezését már korábban feltételezték (R. Lemberg (1955), H. Dannenberg és M. Kiese (1952)). Az „aktív formiat” a tetrahydrofolsav (FH₄) származéka is lehet.



Ehhez a gondolatkörhöz tartozik a hidrogénliase (formic dehidrogenase) szerepe is, mely az alábbi reakciót katalizálja:



A formatképzés tehát egyaránt kiindulhat a CO₂-ból és a CO-ból is. Az ún. „aktív format”-képzésben a tetrahydrofolsavnak (T. HFA) van fontos szerepe (G. K. Greenberg 1951). Az „aktív acetat” (acetyl Co-A) mellett ennek az egy C-atomos vegyületnek van elsőrendű szerepe a biosynthesisekben. Izotópos vizsgálatokban sikerült megállapítani, hogy a hangyasav „nyomjelzett” C-atomja milyen helyeken épül be a fentebb felsorolt vegyületekben, így a nucleotidákban is. Folsav hiányában, amit succinyl-sulfathiazol-tartalmú diétával érhetünk el, a patkányok kevesebb formatot kebeleznek be a serinbe és csökken a májszövetnek az a képessége, hogy a puringyűrűbe formatokat kapcsoljon be (G. R. Drysdale, G. W. E. Plaut és H. Lardy (1951) H. E. Skipper, J. H. Mitchell Jr. és L. L. Bennett Jr. (1950)).

Hogy hogyan képződik az „aktív format” a hangyasavból, ez a kérdés még nincs véglegesen tisztázva. Feltételezzük csupán, hogy van egy egyatomos C-vegyület, amelyik se nem format, se nem formaldehyd, se nem CO₂, amelyben a C-atom labilis állapotban van. Ezt mutatja az is, hogy sok reakció ATP-ét igényel, amelyek során format kapcsolódik be egy nagyobb molekulába.

Mind a folsav, mind a citrovorum-faktor aktiválják a radioaktív format bekebelezését az inosinsavba a 2. sz. C-atomhoz.

A formylatio szerepét a puringyűrű képzésében mutatják *D. A. Goldwait* (1956), *B. Levenberg és J. M. Buchanan* (1957) (1961) újabb közleményei is.

Ezután *Medve Ferenc* munkatársammal megismételtük előbbi saját kísérleteinket állati sejtekkel, mégpedig *Ehrlich-f.* ascites tumorsejtekkel. Kísérleteinkhez összesen 270 db C-3 jelzésű 20–24 g-os zsemleszínű egereket használtunk. Az első kísérletekhez 80 db-ot. 190 db egérrel pedig 4 főkísérleti sorozatot végeztünk.

Az állatokat a kísérlet megkezdése előtt egy héttel kondicionáltuk, csoportosítva végleg elhelyeztük. Állandó étrendre fogtuk, melynek összetétele a következő volt: zab, árpa, tehéntej, sajt, sárgarépa, hetenként kétszer kenyér és tejben főtt tengeri dara.

A tumorsejteket az egészséges állatok beoltására a tumoros állatok ascites-folyadékából a daganatos állapot 8. napján sterilen termeltük ki. A daganatsejt-suspensio sejtszámát meghatároztuk és egy-egy állatnak a beoltására 11 millió daganatsejtet fecskendeztünk be intraperitoneálisan.

Az állatok kezelésére használt oldatokat mindig frissen készítettük el. A CO-t p. a. minőségű cc. hangyasav és p. a. minőségű cc. kénsav egymásra hatása által nyertük. A keletkezett gázból a CO₂-ot NaOH-oldaton történő átvezetés által mostuk ki. Az így tisztított CO-t foszfátos puffer-oldatban (pH = 6) nyelettük el. A telítés bekövetkezte után az oldat CO-tartalma, *Wennesland* (1940) szerint meghatározva, kb. 2%-nyit tett ki. A NaN₃-ot és KCN-t M/1000-es koncentrációban steril foszfátos puffer-oldatban (pH = 6) oldva alkalmaztuk.

Egy-egy kezelésnél ezekből az oldatokból 2–2 ml-nyit vittünk be az állatok hasüregébe.

Két kísérleti sorozatban az állatokat hetente *háromszor* kezeltük. Két további sorozatban az állatokat *egy héten át naponta* kezeltük ugyanannyi mennyiségű oldattal. Az egyik kísérleti sorozatban ezek közül a CO-al kezelt állatokat még naponta a kezelés után egy óra hosszáig olyan gázkamrában tartottuk, amelynek légtérében 1850 mg/m³-nyi CO foglaltatott. Emiatt a kísérleti állatok $\frac{1}{3}$ -a azonnal elpusztult.

Az ilyen módon kezelt és még élő tumoros egereket a beoltás utáni 8. napon dekapitációval leöltük. A tumorsejteket tartalmazó ascites folyadékot igyekeztünk teljesen eltávolítani az egyes állatokból, a közben elpusztultakból is. Az egy csoporthoz tartozó állatokból nyert tumorsejt-szuspensiókat mérőhengerbe gyűjtöttük össze. Mennyiségét megmértük. Feltűnő különbséget az egyes csoportok értékei között nem találtunk. Alapos összekeverés után mind a négy csoport hasúri folyadékából 0,1–0,1 ml-nyit suspensiót sejtszámlálás végett kivettünk. A megmaradt suspensióból a daganatsejteket centrifugálással elkülönítettük, a felülészót elöntöttük. A sejtes-üledéket fiz. NaCl-al három-

szor kimostuk. Az utolsó mosás után az egyes csoportok mosott daganatsejtjeit 25—25 ml-nyi fiz. NaCl-ban resuspendáltuk. Mind a négy suspensio azonos mennyiségét (2 ml) 95—100 C°-on vákuumban 100—150 Hg m/m nyomás mellett beszárítottuk és ezután szárazanyag meghatározásokat végeztünk, hogy további meghatározásaink eredményeit szárazanyag értékekben fejezhessük ki.

Meghatároztuk a sejt-szuspensiók összes foszfortartalmát (I), (NA), az összes nukleinsavak (II), a DNS (III), az RNS (IV) foszfortartalmát és az intermedier-foszfor, az IMP (V) mennyiségét. Kiszámítottuk a maradékfoszfor (MP) és a foszforprotein (PP) értékeit.

Az egyes frakciók elkülönítését az egyesített *Schmidt—Tannhäuser—Schneider-féle* módszerrel végeztük.

Az analízis a P mérése alapján történt. Értékeink az egyes frakciókra vonatkozó mg P/1 gr szárazanyag értékeket adják meg. A foszformeghatározásokat mások tapasztalataival megegyezően az ammoniummolibdanáttal nyerhető színreakció alapján fotometrikan végeztük el.

Ezt a módszert részünkről is megbízhatóbbnak találtuk, mint az orcinallal vagy difenilaminnal a pentosetartalom alapján végzett RNS, ill. DNS meghatározásokat.

Az egyes P-frakciók részeredményeinek összegei közel egyeztek az összes P értékével. Az eltérések kb. 3%-ot tettek ki.

Ha a kontroll-csoportok értékeit 100%-nak vesszük, az alábbi különbségek állapíthatók meg a *háromszor kezeltknél* (I. táblázat).

I. táblázat

| | Kontroll | NaN ₃ | KCN | CO |
|-------------------------------|----------|------------------|------|-------|
| I. Összes P | 100 | 63,2 | 49,3 | 142,7 |
| II. Összes nukleinsav NA—P .. | 100 | 63,9 | 47,3 | 114,5 |
| III. DNS—P | 100 | 71,2 | 43,1 | 155,9 |
| IV. RNS—P | 100 | 75,7 | 59,4 | 101,9 |
| V. IMP | 100 | 57,1 | 48,4 | 168,9 |

A foszforprotein (P. P.) és a maradék -P (MP) értékeit is meghatároztuk, mivel azonban csak igen kis értékeket jelentettek (0,1—0,1 mg P/gr), ezért nem vettük figyelembe.

A *hétyszer* kezelt csoportok összesített eredményeit a kontrollokhoz viszonyítva az alábbi (II) táblázatból láthatjuk.

Mindkét táblázat adataiból kitűnik, hogy az összes nukleinsav-frakciók mennyisége csak a *CO-kezelés* hatása alatt növekedett. Legjobban az IMP és DNSP értéke emelkedett. A DNS és RNS közül a DNS emelkedése a feltűnő, az RNS értéke viszont alig változott. Legalacsonyabb nukleinsav értékeket a *KCN-nal* kezelt sorozatokban lehetett megállapítani. A *NaN₃-nal* történt *kezelés*

II. táblázat

| | Kontroll | NaN ₃ | KCN | CO |
|---------------------------------|----------|--------------------------------|-------|-------|
| | | mg/gr ³ szárazanyag | | |
| I. Összes P | 100 | 99,3 | 61,2 | 122,2 |
| II. Összes nukleinsav NA—P | 100 | 105 | 80,60 | 131,5 |
| III. DNS—P | 100 | 94,5 | 69,3 | 115,1 |
| IV. RNS—P | 100 | 119,1 | 92,5 | 148,9 |
| V. IMP | 100 | 93,7 | 53,5 | 118,8 |

is leszállította a nukleinsav-frakciók értékeit, különösen az intermediár foszfor (IMP) értéke feltűnően alacsony lett. Legkevésbé csökkentek a DNS és RNS értékei, amelyek jelentékenyen magasabbak maradtak, mint a KCN-mal kezeltéknél.

A hétszer történt kezelés után is a *CO-kezelés* hatása alatt az összes nukleinsav értékek emelkedtek. Azzal a különbséggel azonban, hogy az előző enyhébb kezelésre a DNS, a leggyakoribb és erőteljesebb kezelés hatása alatt az RNS értéke emelkedett aránylag magasabbra. Ugyanakkor az IMP értéke jóval alacsonyabb maradt, mint az előző háromszori kezelés után. Viszont az *összes nukleinsav mennyisége több volt (131,5%), mint a háromszor kezeltéknél (114,5%)*.

A *NaN₃ hatása alatt* a hétszer kezeltéknél, a CO-hatásához hasonlóan, az RNS értéke emelkedett, az összes nukleinsav értéke változatlan maradt. Az IMP értéke is magasabb volt, mint KCN kezelés után. A *KCN-mal való kezelés* ebben a sorozatban is gátlólag hatott a nukleinsavak szintézisére.

Megbeszélés

A CO hatása alatt tehát fokozódik a nukleinsav szintézis. Legmegbízhatóbban ez az *összes nukleinsavak értékeinek az emelkedéséből* és abból tűnik ki, hogy a táptalaj foszfortartalma ennek megfelelő csökkenést mutatott (12. sz. ábra). A fokozódás a nukleinsav szintézisben kezdetben a DNS mennyiségének a növekedésében mutatkozik meg. Súlyos és halálos CO-mérgezés eseteiben azonban az RNS fokozott szintézise veszi át ezt a szerepet (I. és II. sz. táblázat). *Colter J. S. és Ellem K. A. O. (1960)* szerint az ascites tumorsejtek egy erős ribonukleaze inhibitor tartalmaznak. Ezen sejtek enzimáinak pH optimumai 5 alatt és 8 felett vannak, éles ellentétben a különböző normális szövetek enzim-rendszereivel, amelynek pH aktivitása 5,6—7,8 között van.

S. Kit és L. Gross (1959) a DNS arányát az anaerob glycolysishez, ill. a histonok mennyiségéhez viszonyítva vizsgálták diploid és tetraploid carcinómákban és lymphómákban. Ezek az arányok 30%-kal, ill. 300%-kal nagyobbak voltak a carcinomasejtekben, mint a lymphomasejtekben. Ők arra következtettek, hogy stöchiometriai viszony áll fenn a chromosoma DNS-tartalom és az enzimtermelő-rendszerek között. A tumorsejtek endogén légzéséről

S. Kit, J. Fiscus, O. L. Graham és A. L. Gross (1959) megállapították, hogy glykolytikus quotiensük 5—10-szer nagyobb, mint a respirációs quotiensük és a glykolyisis aránya a DNA-hoz kb. állandó a hozzátartozó tumorsejtekben.

Az összes RNS és DNS viszonya kb. állandó az összetartozó diploid- és tetraploidsejtekben. Az egyes daganatsejtek enzimaktivitása módosulhat azonban a daganatsejtek korával és a gazdaszervezet (kísérleti állat) biokémizmusával is (*N. A. Horowitz és M. Fling* (1956) (108)).

A ^{14}C -t tartalmazó format felvételét a DNS-molekulába a DNS-szintézis jól használható mérési módszerének tekintik (*L. G. Lajtha, R. Oliver és F. Ellis*, 1954).

A magunk részéről a szénmonoxidnak, mint fémméregnek szintén „ki-kapcsoló” szerepet kívánunk tulajdonítani a belső légzésben. A *cytochrom-cytochromoxidase-rendszer vasionjához kapcsolódva a szénmonoxid felfüggeszti a sejtlegzést és a glykolyist kapcsolja be*. Első tanulmányainkban azt láttuk, hogy a CO a glukose fermentációját fokozza. Két utóbbi kísérleti sorozatunk alapján még feltűnőbbnek mondhatjuk a nukleinsav-anyagforgalomra irányuló hatását. Annál is inkább, mert addig nem ismertünk semmiféle anyagot, amely a nukleinsavak szintézisében ilyen változásokat előidézni képes lenne. Feltételezhető, hogy a szénmonoxidnak ez a feltűnő hatása annak az erős ribonuklease inhibitornak a befolyásolásán keresztül történik, amelyet *Colter J. S. és Ellem K. A. O.* az ascites tumorsejtekben leírtak.

Mindezen megállapítások, de különösen *Swallow* közleménye után záródott az a bizonyítási kör, ami alapján feltételezhetjük, hogy a CO nemcsak a természetben tölt be fontos szerepet és egy igen fontos ipari nyersanyagot jelent, hanem az életfolyamatok sokoldalú befolyásolásában is részt vesz, beleértve akár a daganatsejtek anyagcseréjét, akár az öröklési folyamatokat. Mindezen észleléseket válasznak tekintjük arra a feltett kérdésünkre, hogy a szénmonoxid közbejöttével a szervezetben ilyen folyamatok végbemennek-e. Ezt azért tekintjük rendkívüli jelentőségűnek az emberiség egészségének megőrzése szempontjából, mert a városlakók és az ipari dolgozók, a laboratóriumokban kutatók és a háziasszonyok nagy része állandóan ki van téve enyhébb vagy súlyosabb szénmonoxidmérgezésnek.

A magunk kísérleteit gyakorlati céllal indítottuk el. Levont következtéseink alkalmasak lehetnek annak igazolására, hogy minden gyakorlati kérdés újabb elméleti problémát vet fel. *A kifejtettek alapján a saját tézisünknek, munkahipotézisünknek tekintjük azt a feltevésünket, hogy a CO a praecursora lehet az élő szervezetben az „aktív format”-nak és ennek sokoldalú és messzemenő következményei lehetnek.*

Intézetünk kutatói infravörös gázanalizátorral kimutatták, hogy az autóbuszok utaslégterében 30—60 mg/m³-nyi, tehát a megengedett határérték ötszörösét-tízszeresét kitevő CO-mennyiség is mérhető. Az egyetemi intézetek laboratóriumaiban a m³-ként 6 mgr.-os CO határérték többszörösének meg-

felelő értékeket lehetett kimutatni. Az elég nagyszámú halálos CO-mérgezés miatt is jogos a higiénének az az igénye, hogy a nagyközönségnek szénmonoxidmentes háztartási gázt bocsássunk rendelkezésére.

IRODALOM

1. *Ammundsen, E.*: J. Biol. Chem. **138**, 563 (1941).
2. *Araki, T.*: Z. f. physiol. Chem. **15**, 235 (1958).
3. *Barker, H.*: Arch. Mikrobiol. **7**, 420 (1936).
4. *Barthe, R.*: Arch. f. Gewerbepathologie **13**, 145 (1954).
5. *Beijerinck, M. és von Delden, A.*: Z. Bakteriol. Parazitenk. **10**, 33 (1903).
6. *Bernard, Cl.*: Lacons sur les effets des substances toxiques et medicamentes. J. B. Ballier et Sons, Paris (1957).
7. *Bottomley W. és Jackson H.*: Proc. Royal. Soc. **72**, 130 (1903).
8. *Breitenecker, L.*: Dtsch. Z. gericht. Med. **30**, 67 (1939).
9. *Breckenridge, B.*: Am. J. Physiol. **173**, 61 (1953).
10. *Bumm, E., Appel, H. és Fehrenbach, K.*: Hoppe-Seylers Z. **223**, 207 (1934).
11. *Chance, B. és Hess, B.*: Ann. New-York Acad. Sci. **63**, 637 (1956).
12. *Chapelle, E. W.*: Biochemica et Biophysica Acta **62**, 45 (1962).
13. *Stern K. E. és Melnick J. L.*: J. Biol. Chem. **139**, 301 (1941).
14. *Chapelle, E. W. és Krall, A.*: Biochemica et Biophysica Acta **49**, 578 (1961).
15. *Clark, R. T. jr., Stannard, J. N. és Fenn, O. W.*: Amer. J. Physiol. **161**, 40 (1950).
16. *Crabtree, H. G.*: Biochem. J. **23**, 536 (1929).
17. *Dannenberg, H. és Kiese, M.*: Bioch. Z. **322**, 392 (1952).
18. *Debreceni, G.*: Természettudományi Közöny **4**, 147 (1960).
19. *Drysdale, G. R., Plaut, G. W. E. és Lardy, H. A.*: J. Biol. Chem. **193**, 533 (1951).
20. *Fenn, W. O. és Cobb, B.*: Amer. J. Physiol. **103**, 379 (1932).
21. *Fischer, F., Lieske, R. és Winser, K.*: Biochem. Z. **236**, 247 (1931).
22. *Friedemann, J.*: J. of biol. Chem. **73**, 331 (Idézve *Pintér J.* (72) után) (1927).
23. *Gartner, P.*: Orvosi Hetilap **101**, 1671 (1960).
24. *Gatt, Nysten*: Recherches de physiologie 1811
25. *Goldberger, R.*: Exp. Pathology **6**, 367 (1957).
26. *Goldtwait, D. A.*: J. Biol. Chem. **221**, 555 569 1071 (1956). **222**, 1051 (1956).
27. *Greenberg, G. K.*: J. Biol. Chem. **190**, 611 (1951).
28. *Groetschel, H.*: Arch. f. Gewerbepath. **10**, 223 (1940).
29. *Thimann*: The Life of Bacteria. Macmillan Comp., New York 1955.
30. *Hatafi, Y.*: J. Biol. Chem. **227**, 637 (1957).
31. *Haurowitz, F.*: Progress in Biochemistry. S. Karger, Basel (1959).
32. *Hsü, I. K. és Ch'eng, Y. L.*: Brain **61**, 384 (1938).
33. *Huenehens, F. M.*: J. Biol. Chem. **224**, 435 (1957).
34. *Huenehens, F. M.*: Biochemica et Biophysica Acta **26**, 646 (1957).
35. *Jeney, E., Szendrey, S. és Vigh, E.*: Acta Mikrobiol. Hung. **7**, 195 (1960).
36. *Jeney, E., Szendrey, S. és Dávid, É.*: Acta Physiol. Hung. Suppl. **5**, 51 (1954).
37. *Jeney, E. és Szendrey, S.*: Gigenia i Szanyitaria **11**, 36 (1956).
38. *Jeney, E. és Szendrey, S.*: Egészségtudomány **3**, 59 (1959).
39. *Jeney, E., Pazonyi, B. és Szendrey, S.*: Zbl. Bakt. Orig. **116**, 517 (1963).
40. *Jeney, E. és Szendrey, S.*: Acta Physiol. Hung. **19**, 133 (1961).
41. *Jeney, E., Szendrey, S. és Vigh, E.*: Biochem. Pharmacol. **7**, 23 (1961).
42. *Johnson, M. J.*: Science **94**, 200 (1941).
43. *Kampelmann, F. és Schulz, E.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **184**, 152 (1937).
44. *Kaserer, H.*: Z. Bakteriol. Parazitenk. **16**, 681 (1906).
45. *Kempner, W.*: Biochem. Z. **257**, 41 (1933).
46. *Kistner, A.*: Proc. Konukth. Ned. Akad. Wetenschap. Ser C. **56**, 443 (1953).
47. *Kistner, A.*: Ugyanott **57**, 186 (1954).
48. *Krall, A. és Tolbert, N.*: Plant Physiol. **32**, 321 (1957).
49. *Kubowitz, F.*: Biochem. Z. **274**, 285 (1934).
50. *Langdon, S.*: J. Am. Chem. Soc. **39**, 149 (1916).
51. *Lantsch, K.*: Zblt. Bakt. **57**, 309 (1922).
52. *Laser, H.*: Biochemic. J. **31**, 1677 (1937).
53. *Leel-Óssy, L. és Pap, Z.*: Idegyógyászati Szemle **1**, 16 (1963).
54. *Lemberg, R.*: Austral. J. Exp. Biol. **33**, 435 451 483 491 (1955).

55. *Lennerstrand, A.*: *Biochem. Z.* **289**, 104 (1936—37).
56. *Lennerstrand, A.*: *Naturwissenschaften* **25**, 347 (1937).
57. *Levenberg, B. és Buchanan, J. M.*: *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 504 (1956).
58. *Levenberg, B. és Buchanan, J. M.*: *J. Biol. Chem.* **224**, 1015 1019 (1917).
59. *Lilienthal, J. L.*: *The Journal of Pharm. and Exp. Therapeutics* (Baltimore, Maryland) **99**, 324 1950.
60. *Ludwig, S., Blakmore, W. és Drabkin, D.*: *Biochem. J.* **66**, 38 (1957).
61. *Lund, O. F. és Wieland, H.*: *Zbl. f. Pathol.* **98**, 326 (1958).
62. *Lynen, F., és Koenigsberger, R.*, *Ann. d. Chemie*, **573**, 60 (1957).
63. *Mackensie, C. G.*: *J. Biol. Chem.* **186**, 356 (1950).
64. *Mathevs, M. B. és Wennesland, B.*: *J. Biol. Chem.* **186**, 667 (1950).
65. *Metz, G. és Sjöstrand, T.*: *Acta Physiol. Scand.* **31**, 384 (1954).
66. *Meyerhof, O. és Fiala, S.*: *Biochim. et Biophys. Acta* **6**, 1 (1950).
67. *Moeschlin, S. és Wildermuth, W.*: *Arch. exp. Path. Pharmak.* **198**, 414 (1941).
68. *Nicloux, M.*: *L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonique*. Paris (1925). (Idézve Bortal (4) és Petri (71) után).
69. *Pappenheimer, A. M. jr. és Shaskan, E. J.*: *Biol. Chem.* **155**, 265 (1944).
70. *Pasteur, L.*: *Bull. de la soc. chimique de Paris* **28**, 79 (1861).
71. *Petry, H.*: *Die chronische Kohlenoxydvergiftung Arbeitsmedizin*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1953.
72. *Pintér, I.*: *Egészségtudomány* **2**, 332 (1958).
73. *Pleschtizer, A. és Preobrajenszky*: *Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.* **6**, 80 (1955).
74. *Polezsajev, H. G., Girina, B. B. és Laktinova, T. E.*: *Gigiiena i Szanitarija* **1**, 15 (1951).
75. *Racker, E.*: *Ann. New York Acad. Sci.* **63**, 637 (1956).
76. *Rabinowitz, J. C. és Pricev, W. E.*: *J. Biol. Chem.* **228**, 321 (1957).
77. *Sayers, R. D.*: *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 694 (1956).
78. *Schloesing, T. és Richard, J.*: *Compt. r.* **122**, 615 (1896).
79. *Sejc, J. F. és Engelhardt, V. A.*: *Biochemija* **14**, 487 (1949).
80. *Sejc, J. F. és El Cina, N. V.*: *Ugyanott* **16**, 62 (1951).
81. *Sejc, J. F. és Engelhardt, V. A.*: *Ugyanott* **14**, 487 (1949).
82. *Sjöstrand, T.*: *Scand. J. Clin. Lab. Inverst.* **1**, 201 (1949).
83. *Sjöstrand, T.*: *Acta Physiol. Scand.* **24**, 314 (1952).
84. *Skipper, H. E., Mitchell, J. H. jr. és Bennett, L. L. jr.*: *Cancer Research* **10**, 510 (1950).
85. *Scholz, W.*: *Z. f. Neurol.* **164**, 118 (1939).
86. *Stemmler, M. és Parade, G. W.*: *Klin. Wschr.* **18**, 1049 (1939).
87. *Stannard, J. N.*: *Amer. J. of Physiol.* **129**, 195 (1940).
88. *Straub, F. Br.*: *Biokémia. Medicina Könyvkiadó, Budapest* 1955.
89. *Swallow, A. J.*: *Radiation Chemistry. Akadémiai Kiadó, Budapest* 1964.
90. *Szukov: Lásd: Szádeczky-Kardoss, E.*: *Geokémia. Akadémiai Kiadó, Budapest* 1955.
91. *Véghelyi, P.*: *A mesterséges hibernáció. Akadémiai Kiadó, Budapest* 1959.
92. *du Vigneaud, N.*: *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2819 (1950).
93. *Wald, G. és Allen, D. W.*: *J. of Gen. Physiol.* **40**, 593 (1957).
94. *Warburg, O.*: *Biochem. Z.* **189**, 354 (1927).
95. *Wennesland, R.*: *Acta Physiol. Scand.* **1**, (1940).
96. *Westlake, D., Roxburg, J. és Talbort, G.*: *Nature* **189**, 510 (1961).
97. *Wilks, S. és Clark, R.*: *J. Appl. Physiol.* **14**, 361 (1941).
98. *Windisch, F., Nordheim, W. és Heumann, W.*: *Hoppe-Seylers Z.* **303**, 153 (1956).
99. *Windisch, F., Nordheim, W. és Heumann, W.*: *Biol. Zbl.* **76**, 170 (1957).
100. *Wittenberg, J.*: *J. Exp. Biol.* **37**, 698 (1960)
101. *Yagi, T.*: *Biochim. Biophys. Acta* **30**, 194 (1958).
102. *Yagi, T.*: *Ugyanott* **46**, 949 (1959).
103. *Schneider W. C.*: *J. Biol. Chem.* **161**, 293 (1945)
104. *Tankó B.*: *Magyar Kémikusok Lapja* **12**, 277 (1957)
105. *Colter J. S. és Ellen K. A. O.*: *Proc. Am. Ass. Cancer Research* **3**, 102 (1960)
106. *Kit S. és Gross A. L.*: *Biochim. Biophys. Acta. Vol.* **36**, 185 (1959)
107. *Kit S., Fiscus J., Graham O. L. és Gross A. L.*: *Cancer Research* **19**, 211 (1959)
108. *Horowitz N. A. és Fling M.*: „Enzymes” New-York. Academic Press (1956)
109. *Lajtha L. G., Oliver R. és Ellis F.*: *Radiology Symp. Proc. Liège* 1954 Butterworthths, London 1955
110. *Goldberg E.*: *Exp. Parasitology* **6**, 967 (1957)
111. *Spatz, H.*: *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.* **167**, 301 (1939)
112. *Környey S.*: *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.* **167**, 476 (1939)

A HAZAI IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOK 20 ÉVE ÉS FELADATAI

KESZTYÚS LORÁND, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

Rendkívül nehéz feladat adekvát, hű képet adni a hazai immunbiológia fejlődéséről a kiszabott terjedelemben. A felmerülő nehézségek közül első helyen azt kell megemlítenem, hogy az *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae* 1954-ben történt megjelenéséig és a Human Oltóanyag-termelő és Kutató Intézet által kiadott *Annales Immunologiae Hungaricae* 1958-ban megkezdett sorozatának megindulásáig immunbiológus kutatóink különböző profilú hazai és külföldi szakfolyóiratokban publikáltak elszórta, és ezeknek a közleményeknek a pontos összegyűjtése szinte megoldhatatlan problémát jelent. Tegyük ehhez hozzá, hogy hazánkban a Magyar Mikrobiológiai Társaság csak 1952-ben alakult meg, addig mikrobiológusaink és immunológusaink különböző tudományos társaságokban működtek, előadásai, értékes hozzászólásaik a különböző érdeklődésű tudományos egyesületekben az izoláltság és szétszórtság következtében vagy visszhang nélkül maradtak, vagy pedig a nem odatartozó furcsaságoknak kijáró kétes értékű érdeklődést keltették fel. Ha ezek alól az általános megállapítások alól örvendetes kivételek elő is fordultak, mégis igaz az, hogy a II. világháború előtt a szűk látókörű, természettudományellenes országvezetésnek különlegesebb gondot nem okoztak az immunbiológia kutatói, igényeiket és kívánságait az akkori uralkodó osztály csak saját érdekeinek megfelelő mértékben vette figyelembe.

Így már a II. világháború előtt megindult az a folyamat, melynek során az eredetileg komoly hagyományokkal rendelkező magyar immunológia — néhány kiemelkedő egyéni teljesítmény ellenére is — kezdett elmaradni a nemzetközi színvonaltól. Hazánkban az immunológia olyan segédtudománnyá alakult, melyet egyfelől a higiénikusok alkalmaztak, másfelől a mikrobiológiai klinikai diagnosztika igényelt. E lényeges felhasználási területek következtében bizonyos mértékig nálunk is fejlődött az immunológia, mert a klinikusok igényei az alkalmazott szerológiai módszerek iránt, továbbá a különböző intézetek immunkémiai, allergológiai munkássága az internacionális kutatásokkal bizonyos fokig lépést tartottak. De az a körülmény, hogy hazánkban az immunológia alkalmazott segédtudománynak számított,

hogy más tudományágazatok igényeit szolgálta elsősorban, világosan meglátszott abban, hogy a két világháború között az itthon alkalmazott immunológiai módszerek egyre inkább elavultak, a kipróbált új eljárások hazai bevezetése egyre többet késett, s az immunmódszerek fejlesztéséhez a magyar immunbiológia nem sokban járult hozzá. E korszak magyar immunológiai kutatásait a szerény eszközökkel takarékosan végzett, metodikailag nem eléggé precíz, de ötletekben gazdag koncepciók jellemezték. Éppen eme koncepciózus karaktere következtében tartotta számon a nemzetközi immunológia a kidolgozásban, technikában visszaesett hazai kutatásokat.

A szegénységet, a támogatás hiányát, a segédtudomány jellegét mutatja az is, hogy átfogó monográfiák, módszertani kézikönyvek magyar nyelven nem jelentek meg, s hovatovább a hazai orvostársadalom immunológiai képzettsége egyes tankönyviszerológiai módszerek nevének és elvének felületes ismeretére korlátozódott. Ezzel kapcsolatban csak egyetlen példát szeretnék megemlíteni: az első két — akkoriban a színvonalnak megfelelő — immunológiai ismereteket is felölelő, allergiai monográfia Magyarországon csak 1938-ban, ill. 1944-ben jelent meg.

S még ezt a relatív fejlődést is teljesen megállította a II. világháború, amikor a kutatólaboratóriumok munkatársainak nagy többségét a klinikákról és intézetekből katonai szolgálatra hívták be, a kialakult nemzetközi kapcsolatok — a fasiszta Németországtól és Olaszországtól eltekintve — szüneteltek, s amely világháború végén az immunológiai-szerológiai laboratóriumok ablaktalanul, hidegen és sötétben bámultak a körülöttük elterülő romvárosok alátáplált lakosságára.

Ez a magyar immunológia helyzete 20 évvel ezelőtt. Mint Rauss professzor beszámolója közli: 1945—1947 között átlagban évi 5 mikrobiológiai és immunitástani közlemény publikálódott hazánkban (2).

Nemcsak ehhez a mélyponthoz képest, hanem abszolút értékben is büszke lehet a 20 év alatt bekövetkezett fejlődésre mindenki, akinek valami köze van a hazai immunológiai kutatásokhoz. 1954—1964 között csak az *Acta Microbiologica*-ban és 1958-tól az *Annales Immunologiae Hungaricae*-t is számba véve 356 immunológiai kérdésekkel foglalkozó, ill. immunológiai módszerekkel dolgozó közlemény látott napvilágot. Ha 10 közlemény eredményeinek méltatására csupán 1—1 percet szánánk, az is több lenne egy félóránál. S éppen ez a nagy volumenű fejlődés feladatának a másik nagy nehézsége, ezért nem adhatok még a teljesség igénye nélkül sem áttekintést az egyes iskolák eredményeiről. Igaz, hogy ez bizonyos fokig felesleges is, hiszen egyfelől Manninger (1) és Rauss (2) professzorok 1951-ig részletesen és kitűnően összefoglalták a humán medicina és az állatorvostan területén produkált hazai immunbiológiai kutatásokat. Másfelől a távlati kutatási tervek előkészítéséhez is szükségessé vált 1963-ban az eredmények hasonlóan nagy terjedelmű, részletes és precíz regisztrálása. Amidőn tehát a részletek

íránt érdeklődők figyelmét ezekre az összefoglalásokra irányítom, a magam részéről itt most csak annyit kívánok konkretizálni, hogy 1965-ig a megjelent 356 immunológiai tárgyú vagy metodikai közlemény közül a legtöbb (számszerint 100) önálló publikáció a vírus-immunológia tárgykörébe tartozik. Ezután 69 közleménnyel a bélbaktériumok antigéntulajdonságaira vonatkozó kutatások következnek. 53 közlemény foglalkozik a különböző fehérjék (antigenek és ellenanyagai) meghatározásával, kimutatásával és jelzésével, az ellenanyagképzés mechanizmusával, különböző módszertani kérdésekkel. A toxinok, antitoxinok és endotoxinok immunkémiáját 42 közleményben vizsgálták kutatóink. A Mycobacteriumok és a tuberculosis immunológiájával 21 közlemény foglalkozott. Ugyanilyen volumenben kutatták hazánkban a Micrococcusok immunitásának problémáját is. A pertussis antigenjeivel 15, a Leptospirák szerokémiájával 11 közlemény foglalkozott. Viszonylag kisebb terjedelemben szerepelt e két folyóiratunk hasábjain a phagok antigenviselkedése (9 közlemény), az aerob spórások immunkémiai analízis (8 közlemény) és az immunhaematológia (7 közlemény).

Mindezek az adatok csupán az említett két kiadványra vonatkoznak, tehát nem teljesek, nem adják az egész magyar immunológia hű képét, mert immunológusaink e két folyóiraton kívül az Orvosi Hetilapban, a Kísérletes Orvostudományban, az Acta Medicában és Acta Physiologicában is sok közleményt jelentettek meg, s emellett a különböző klinikai szakfolyóiratokban is szép számmal szerepeltek immunológiai vonatkozások.

E számszerű adatoknál azonban sokkal fontosabb az, hogy röviden megemlítsem azokat a tendenciákat, melyek az elmúlt 20 év alatt a hazai immunológiában több-kevesebb következetességgel érvényesültek.

1. Közülük a leglényegesebbnek azt tartom, hogy a Magyar Mikrobiológiai Társaság megalakulásával az immunbiológusok előtt olyan fórum nyílt meg, mely a bevezetésben említett elmaradásokat és hiányosságokat a kollektív bíráló, a kölcsönös érdeklődés, a rendszeres folyamatos előadás-sorozatok lehetőségeivel és a kutatómunka eredményeinek elismerésével segítette leküzdeni. A hazai immunológusok e lehetőségeket ki is használták, és eredményes munkájukkal a Társaság Vezetőségének és többségének azt az elismerését nyerték el, hogy önálló Immunológiai Szekció megalakítására kaptak engedélyt.

2. Ez az önálló szekció az elmúlt 7 év folyamán 18 tudományos ülést tartott, melyeken több mint 400 előadás hangzott el. A szimpozionszerű hozzáértés, az önzetlen érdeklődés, a határterületi kérdések felkarolása, az ülések élénk vitaszelleme a szekció munkáját rövid időn belül elég széles körben ismertté tette. Elsősorban ennek tudhatjuk be azt, hogy a hazai klinikai allergológia művelői, akik néhányszor vendégelőadókként üléseinken szerepeltek, az elmúlt év folyamán azt kezdeményezték, hogy szekciónk Immunológiai-Allergológiai Szekcióvá bővüljön. Így ma szervezett munkánk már az

elmélet és gyakorlat egységét is szolgálhatja: a magyar klinikusok külföldön is elismert allergológiai kutatásaihoz elméleti alapot, módszertani segítséget és nem utolsósorban ötleteket is adhatunk.

3. A Magyar Mikrobiológiai Társaság és az Immunológiai-Allergológiai Szekció megalakulását, valamint az ott működő immunológusok kitartó kutatómunkáját szocializmust építő népi demokráciánk új intézetek építésével, a régiék kibővítésével és modernizálásával, a kutatószemélyzet létszámának emelésével tette lehetővé.

Úgy vélem, immunológusaink tudományoszeretete mellett fejlődésünket és eredményeinket e három legfontosabb rugó magyarázza.

Eredményeink közül a leglényegesebb az, hogy a mélyponton is megmutatkozott és a nemzetközi fórumok által értékelt ötletek, koncepciók kimunkálásában ma már az elavult, pontatlan módszereket modern, precíz és a világszínvonalhoz alkalmazkodó eljárások váltották fel. Az a fiatal kutatónk, aki ma kongresszusi kiküldetése, ösztöndíjas tanulmányútja során szovjet vagy nyugati elit immunológiai intézeteket látogat meg, azt látja, hogy ezek az intézetek nagyjában és egészében olyan módszereket alkalmaznak, melyekhez hasonlót ő maga is használhat hazai intézetében. Módszertani, metodikai szempontból természetesen mindig és mindenütt lehet tanulni; de megnyugtató e pillanatban, hogy a géldiffúziós, immunoelektroforézises, izotópos, immunfluoreszcenciás stb. vizsgálatokban, a kvantitatív szerológiai eljárásokban, az antigének és ellenanyagaik izolálásában, tisztításában és reprodukálható előállításában felzárkóztunk a nemzetközi színvonalhoz, s e területeken a magyar immunológia is alkotott újat: egy-egy módszerünket, eljárásunkat külföldön is alkalmazzák.

Mindezt örömmel regisztrálhatjuk. Ennek ellenére sem fenyegethet azonban bennünket az önelégültség veszélye. A megnövekedett érdeklődés, a kutatások fentebb vázolt, örvendatosan növekedő volumene egyre nehezebbé teszi az áttekintést, a felelős irányítást és a szervezőmunkát. Amikor az egyetemi tanszékek száma megszorodott, megnőtt a kutató- és asszisztenszemélyzet, klinikáinkon, kórházainkban érdeklődés támadt az immunológia iránt, s mindezek mellett ma még számunkra szokatlanul nagy, részben vagy egészben immunológiai profilú olyan kutatóintézetek is működnek, mint a Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet, az Állatorvosi Oltóanyagtermelő és Ellenőrző Intézet, az MTA Állatorvosi Kutató Intézete, az MTA Mikrobiológiai Kutató Csoportja, az OKI megfelelő osztályai, a Véraló Szolgálat, a Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálat stb., — akkor nyilvánvalóan felmerül a kérdés: hogyan lehet felelősségteljesen, de mindenekelőtt eredményesen megszervezni és irányítani ezt a munkát. Azok a próbálkozások, melyeket e téren eddig tettünk, nem voltak kielégítő hatásfokúak. Új módszerek, ill. a régi eljárások reformálása szükségesek, ahhoz is, hogy pl. a regisztrálás, nyilvántartás kérdéseit megoldhassuk.

Tartalmi hiányosságok is vannak kutatásainkban. A transzplantációs immunitás területén van pl. elmaradás hazánkban. A technikai akadályok között első helyen szerepel a kísérleti állattenyésztés krónikus problémája. A megnövekedett kutatási volument már kvantitatíve sem elégítheti ki az az ösztönös, a piaci kisárutermelés kereslet-kínálat viszonyain alapuló kísérleti állatlétszám, ami jelenleg rendelkezésünkre áll —, s ekkor még a minőségi követelményekről nem is beszéltünk. Sokszor érthetetlen vegyszerhiányok és a készülékek működéséhez nélkülözhetetlen néhány száz forint értékű tartozékok beszerzése miatt áll a munka, ill. az ezzel járó bürokratikus nehézségek fogyasztják el a kutatók energiáját. Nem lehet vigasz számunkra az, hogy e technikai nehézségek a legtöbb természettudományos kutatás területén jelentkeznek általános akadályként.

Mindezek ellenére az immunológia hazánkban az elmúlt 20 év alatt rendkívüli mértékben fejlődött, s az elmondottak szerint felzárkózott a nemzetközi színvonalhoz. Ezelőtt 20 évvel segédtudomány volt, ma önálló jelentőségét — eredményei alapján — hazánkban sem vonják kétségbe. Csak most már nekünk magunknak kell felszámolnunk ezt a segédtudomány jellegből származó kisebbségi komplexust, ami — úgy látszik — még mindig él bennünk. Nekünk magunknak is legyen bátorságunk bevallani, hogy mi immunológusok vagyunk; nem jelent ez ma már olyan furcsaságot, mint 20 évvel ezelőtt. Hogy ez a figyelmeztetés nem felesleges, a következőkkel szeretném alátámasztani. A Tudományos és Felsőoktatási Tanács ez évben vizsgálta a tudományos minősítések rendszerét, a 15 év óta elért eredményeket. A terjedelmes jelentést „A tudományos káderképzés helyzete és gondolatok jövőjéről” c. tette közzé. E jelentés 12. oldalán a következőket olvashatjuk: „Az elméleti orvostudományokon belül, szakági bontásból a következők láthatók. Legnagyobb hányaddal a mikrobiológia (15,2%), a kórélettan (14,1%), a kórbonctan ... képviselteti magát ... Legjobban elmaradt szakágak a biofizika, a biometria és az *immunológia* (kiemelés tőlem). Ezekre a területeken mindössze 1—1 kandidátus képviseli a minősített szakembereket, és ami még elgondolkoztatóbb, egyetlen aspiráns sem készül a tudományos fokozat megszerzésére ezekben a szakágakban. Tekintettel arra, hogy ezek a szakágak nem nélkülözhetők a színvonalas biológiai és orvosi kutatások keretében, fejlesztésük a már említett biokémiával és sugárbiológiával együtt rendkívül fontos lenne”. A jelentés 33. oldalán közölt táblázatos melléklet szerint az 524 minősített orvoskutató között az immunológia rovatban valóban nincs akadémikus, tudományok doktora, csupán egyetlen kandidátus szerepel; az allergológia pedig még rovat formájában sem kerül megemlítésre. Tudvalevően az ilyen összeállítások az érdekeltek által szolgáltatott adatokból készültek; azt hiszem ez is dokumentálja, milyen nehéz — az objektív eredmények ellenére is — egy hosszú időn keresztül segédtudományként működő, nem elismert tudományágazatban annyit is elérnünk, hogy legalább a művelői,

az eredményeket produkálók az adatszolgáltató íveken ilyen inferiorisabb helyzetű tudományágazatot jelöljenek meg mint saját szakágazatukat.

Úgy vélem, e fórum előtt nem kell bővebben magyaráznom, hogy az immunológia művelői között nemcsak egyetlen kandidátus van, s mi azokat a minősítetteket: doktorokat és akadémikusokat is immunológusoknak tartjuk, akik ma még a mikrobiológia, a járványtan, a kórélettan, vagy a belgyógyászat, ill. bőrgyógyászat stb. minősítettjei közé sorolják magukat. Elért eredményeinket elsősorban nekik köszönhetjük, és kérjük tőlük e kimutatástól függetlenül továbbra is támogatásukat, tanításaikat és segítségüket. Mert — és ez a különben téves statisztikai kimutatásnak helyes és lényeges megállapítása —: az immunológia nem nélkülözhető „a színvonalas biológiai és orvosi kutatások keretében!”

Ha ezek után a jövő évben kezdődő új ötéves tervünk szemszögéből is szeretném diszkusszió céljaira néhány mondatban vázolni a hazai immunbiológia perspektivikus feladatait, — akkor a már említett transzplantációs immunitás mellett még a következő területekre kell felhívnom a figyelmet.

1. *A daganatimmunitás kérdései.* Egyre szaporodó irodalmi adatok igazolják, hogy a malignus daganatokban szenvedő betegek szervezetében endogen szövetkomponensekkel szemben többé-kevésbé specifikusan reagáló ellenanyagok szaporodnak fel. Rendkívül perspektivikus feladatnak látnám, ha klinikus és elméleti daganatkutatók, továbbá immunológusok széles körű kooperatív együttműködésével megindulnának hazánkban is azok a korszerű vizsgálatok, melyek részben az itt szereplő antigenek fiziko-kémiai tisztázására, részben pedig a képződött ellenanyagok patogenetikai szerepének kiértékelésére irányulnak.

2. Hasonlóan fontos és lényeges kérdés a *tuberkulózis elleni immunizálás* elméleti és gyakorlati továbbfejlesztése. Az e téren végzett további kutatásokat, önmagában is, feltétlenül indokolja a tuberkulózis felszámolására irányuló ismeretes törvényünk. Az eddig elért elméleti eredmények gyakorlati kipróbálása, továbbá a tuberkulózis-allergiában szereplő ellenanyagok közelebbi megismerése az a két terület, melyre erőnket összpontosítani kell.

3. Nagy kutatási lehetőségeket kínál továbbá az *immunpatológia*, melyben különösen az autoallergiás kórfolyamatok természettudományos egzaktsággal végzett vizsgálata, az egyes kórfolyamatokban szereplő autoantigenek fiziko-kémiai szerkezetének felderítése és az autoellenanyagok keletkezési feltételeinek, valamint patogenetikai szerepének pontosabb megismerése ugyancsak sürgető feladat.

4. Szisztematikus vizsgálatokra lenne továbbá szükség az *allergia és anaphylaxia* területén a metabolikus és fermentatív folyamatok, valamint ezek neuroendokrin szabályozásának kutatásában. Itt is a klinikai és elméleti kutatók szorosabb szervezett együttműködése, a munkák megfelelő összehangolása az a módszer, mellyel az eredményesebb vizsgálatok biztosíthatók.

Tudom, hogy e most vázolt 5 terület mellett még más fejlesztendő kutatások is nagy számban fordulnak elő. Remélem, hogy a tisztelt tagtársak hozzászólásaikkal perspektivikus feladatainkat tovább bővítik. Hangsúlyozni szeretném ezzel kapcsolatban, hogy természetesen mindazokat a vizsgálatokat tovább kell folytatnunk, melyekben az elmúlt 20 év folyamán lényeges eredményeket értünk el, és amelyeket a hazai immunológia fejlődésével kapcsolatban már érintettem.

Befejezésül csupán még egy kérdést szeretnék röviden felvetni. A hazai immunológia továbbfejlődésében komoly akadálnak látom, hogy az immunbiológiával a legszorosabban kapcsolódó klinikai testvér-tudományágazatnak: az allergiának még mindig nincs önálló nemzeti egyesülete. Szerte a világon a szocialista, a semleges és a kapitalista államok egészségügye mindenütt felismerte annak szükségességét, hogy országaikban önálló allergológiai társaságok működjenek. Bár hazánkban tartalmilag a Magyar Mikrobiológiai Társaság Immunológiai-Allergológiai Szekciója működőképes fórumot jelent, mégis egyfelől az allergológia szempontjából csak a báziskutatásokat foghatja össze tagjainak összetétele következtében, másfelől egyre kifejezettebb hátrányt jelent nemzetközi viszonylatban az önálló Magyar Allergológus Társaság hiánya. Így a szekció további működtetése mellett is fel kell hívnom a figyelmet arra, hogy a hazai allergológiai kutatások és így közvetve az immunbiológia szempontjából is elodázhatatlan az önálló nemzeti allergológus társaság megalapítása, mely azután teljes joggal vehet részt az Internacionális Allergológiai Társaság munkájában.

IRODALOM

1. *Manninger, R.*: Übersicht über die veterinärmedizinische Literatur auf dem Gebiete der Bakteriologie und der Immunitätslehre 1945—1951. Acta Microbiol. Hung. I, 265 (1954).
2. *Rauss, K.*: Sieben Jahre Ungarischer Medizinischer Bakteriologie und Immunologie (1945—1951). Acta Microbiol. Hung. I, 251 (1954).

AZ ORVOSI MIKROBIOLÓGIA FEJLŐDÉSE AZ ELMÚLT 20 ÉVBEN

VÁCZI LAJOS, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

Az orvosi mikrobiológia területén az elmúlt két évtized alatti fejlődést felmérni és áttekinteni nem könnyű feladat. Nem könnyű elsősorban azért, mert igen széles munkaterületet foglal magába, s minden egyes részeredményről megemlékezni lehetetlen, s az az anyagot áttekinthetetlen adathalmazzá, lexikális szótárrá tenné. Nem könnyű azért sem, mert nagyon nagy az elmúlt két évtized alatti fejlődés e területen. Ennek oka elsősorban az orvosi mikrobiológiai munkát végző intézmények jelentős megszorodása, s következményesen az e területen dolgozó szakemberek számának nagymértékű emelkedése. Ez időszakban önállósultak az egyetemi mikrobiológiai intézetek, váltak külön önálló osztályokká a kórházi laboratóriumok és létesültek előbb a körzeti laboratóriumok, majd ezekből a közegészségügyi és járványügyi állomások laboratóriumi osztályai. E fejlődés adta lehetőségek következtében az orvosi bakteriológiai kutatómunka bázisa hallatlanul kiszélesedett, a kutatások minden irányban elmélyültek, s az azt reprezentáló közlemények száma ugrásszerűen megemelkedett. Jelenleg több ezerre tehető e területről az elmúlt 20 év alatt megjelent közlemények száma. Ez a fejlődés a szocialista egészségügyi ellátás szervezeti és szemléleti keretei között, annak szükségzerű és lényeges tartalmi részeként következett be, s eredményei a gyógyító és megelőző munka mindennapos tevékenységében, a bakteriális fertőzések okozta morbiditási és mortalitási adatok nagymértékű csökkenésében egyaránt jelentkeztek és jelentkeznek ma is.

E rövid összefoglalás keretében lehetetlen a megtett út valamennyi részeredményét ismertetni, s ezért úgy érzem, helyesebb kiragadni azokat a főbb területeket, amelyeken az előrehaladás jelentősebb, s amelyek jelzik e széles alapú fejlődés főbb irányait, s egyben alkalmat adnak arra, hogy a magyar orvosi mikrobiológiai kutatások jelenlegi helyzetét megjelöljék, s az elvégzett munka egyes hiányosságait éreztessék, s jövőbeni feladatainkat megszabják.

Az alábbi területeken elért eredmények jelzik megítélésem szerint legjobban az elmúlt 20 év alatti munka főbb irányait és eredményeit:

1. A bakteriológiai diagnosztikai eljárások területén elért fejlődés.

2. A baktériumok okozta fertőző betegségek kóroktani tisztázására vonatkozó vizsgálatokkal kapcsolatos eredmények.

3. E megbetegedések megelőzésével és kezelésével kapcsolatos kutatások.

4. A baktériumok anyagcseréjével kapcsolatos kutatómunka.

5. A bakteriális genetika területén elért fejlődés.

Az orvosi mikrobiológia területén elért elméleti és gyakorlati jellegű kutatómunka előrehaladását a *diagnosztikai vizsgáló eljárások* sok irányú fejlődése tette lehetővé. Fontosnak tartom tehát, hogy e munkaterület leglényegesebb eredményeire elsőnek utaljak.

Az enterális fertőző betegségekkel kapcsolatos laboratóriumi munka kiszélesítését, a diagnosztikai eljárások tökéletesítésével és egységesítésével sikerült nagymértékben elősegíteni. E munkaterületen jelentős eredmény volt a dysenteria bakteriológiai diagnosztikájának megjavítása, a DC táptalaj kidolgozása, a Salmonella diagnosztikában a szerológiai módszerek egységesítése, megfelelő szelektív és differenciáló táptalajok, pl. polytrop táptalaj kidolgozása, a baktériumok fermentatív tevékenységének kimutatására megfelelő speciális táptalajok bevezetése, a baktériumok virulenciájának tanulmányozására kísérleti állatmodellek (tengerimalac, szopós egér) kidolgozása, kísérletezése és alkalmazása az immunfluorescens módszer egyes területeken történő alkalmazásának megalapozása és bevezetése.

Az antivenereás küzdelemben a gonococcus tenyésztésére kidolgozott új eljárás és a Mandula-féle szerológiai reakció kidolgozása jelentett értékes segítséget. Diagnosztikai eljárásaink tökéletesítése tette lehetővé a fejlődést, a gennykeltők, a M. tuberculosis és a leptospirák okozta megbetegedések kóroktani kutatása, e betegségek leküzdésével kapcsolatos preventív és terápiás célkitűzéseink megvalósítása területén is. Emellett a bakteriológiai diagnosztika úgyszólván valamennyi hazai vonatkozásban lényeges területén, a kórokozók kitenyésztésével és szerológiai diagnosztikájával kapcsolatban történt előrehaladás, pl. Brucellózis, tularaemia stb. vonatkozásban.

A diagnosztikai munka területén elért eredmények teremtették meg a lehetőséget a baktériumok nagyobb számban történő kitenyésztésére, pontosabb vizsgálatára, antigénszerkezetük megállapítására, immunológiai és epidemiológiai szempontból egyaránt jelentős csoportosítására. A különböző baktérium specierekbe tartozó mikroorganizmusok antigénszerkezetének vizsgálata új típusok felismeréséhez, taxonómiai rendszerezésükhöz, a mesterséges immunitás kialakítása szempontjából lényeges megállapításokhoz vezettek. E téren különösen jelentős fejlődés történt az enterális baktériumok, az E.coli, Salmonellák, Shigellák, a B. proteus törzsek antigénszerkezetének feltárása, szerológiai csoportosítása, továbbá a Staphylococcusok, Streptococcusok és Ps. pyocyanea mint jelentősebb egyéb kórokozók antigénszerkezetének felderítésében és a hazai típusmegoszlásuk felismerésében.

Jelentős fejlődést jelentett a fágtypizálás hazai meghonosítása is, amely 1948 decemberében kezdődött el a hazánkban kitenyésztett *Salmonella typhi* törzsek fágtypusainak meghatározásával, s ma már rutinmódszerré fejlődve emellett a *Salmonella paratyphi B.* törzsek, a *dyspepsia coli* törzsek és a *Staphylococcus* törzsek fágtypus meghatározását is eredményezték, a *Ps. pyocyanea* és *M. tuberculosis*, s egyéb baktériumok fágtypusainak meghatározására vonatkozó módszerek meghonosítása mellett. Jelentősek a faggal mint elméleti modellel kapcsolatos vizsgálatok eredményei is.

Az orvosi bakteriológiai diagnosztikai kutatások fejlődésének eredményeképpen lényegesen bővültek ismereteink a kórokozók okozta megbetegedések etiológiájának felderítésében. E témakörben elsősorban a csecsemőkori gastroenteritisek, a leptospirozis, az ételmérgezések, a kórházi iatrogen fertőzések mellett, a *Salmonellák*, *Shigellák* és a *M. tuberculosis* kórokozói által okozott fertőzések pontosabb megismerése területén értünk el igen lényeges eredményeket.

A csecsemőkori gastroenteritisek etiológiájának kutatása során már 1951-ben megtörténtek járványos és sporadikus esetekből a *Coli dyspepsiae* törzsek első izolálásai hazánkban, amelyeket epidemiológiai megfigyelések is kiegészítettek. E törzsek biokémiai vizsgálatai, típusmeghatározásuk, antibiotikum érzékenységük megállapítása jelzik a fejlődés irányát. Az *E. coli dyspepsiae* törzsek tanulmányozása a szopós egérmodellel az antigénszerkezet és a virulencia összefüggését és az immunitási problémák jobb megértését tették lehetővé. A fejlődést a felnőttkori enteritisek etiológiájában is szerepet játszó enteropathogen colitípusok felismerése, izolálása és tanulmányozása is jelzi. Szélesebb körben tisztázódtak egyéb baktériumoknak az enteritisek etiológiájában játszott szerepe is.

Az 1947-es dunántúli meningitis serosa járvány során a kórokozó *leptospira* törzsek kitenyésztésével megindult *leptospiróziskutatás* is jelentős eredményekhez vezetett. Felderítették a leptospirozis hazai előfordulásainak számos törvényszerűségét, számos meningitis járványban igazolták a leptospirák etiológiai szerepét, megállapították a hazánkban előfordult törzsek típusait, tisztázták, hogy e betegséget nálunk elsősorban háziállatok okozzák. Több ezer állat átvizsgálásával felderítették a rágcsálók útján terjedő leptospirozisok forrásait is. Az ez irányú kutatások továbbfejlődését jelentette a leptospirák antigénszerkezetének, biokémiai tulajdonságainak megismerése, a szaprofita és patogen törzsek elkülönítésére vonatkozó eljárás kidolgozása is.

Az ételmérgezések és a kórházi iatrogen fertőzések kóroktani kutatásainak eredményei közvetlen, a gyakorlatban is hasznosítható intézkedésekhez vezettek.

Az enterális kórokozók közül a hazai vonatkozásban nagy jelentőségű *Shigella* kutatás hozott igen sok új, elméleti és gyakorlati szempontból egy-

aránt nagyon hasznos, tudományos eredményt. A kitenyésztett *Shigella* törzsek antigénszerkezetének vizsgálata, hazai típusmegoszlásuk felmérése, s az immunitástani problémák antibakteriális jellegének megállapítása után, a vaccinálás kérdése helyeződött előtérbe, s több intézet együttműködésének eredményeképpen elméleti és gyakorlati szempontból jelentős megállapításokhoz vezetett. A dysenteria elleni oltóanyag előállításával kapcsolatos munka, amely kiterjedt az antigének nagy mennyiségben történő előállítására, detoxikálására, kombinálására, reaktivitásának és hatásosságának stb. mérésére, az összefogott komplex kutatás típusaként is kiemelkedő, számos új eredménye mellett. Az antigének értékmérésére kidolgozott új módszerek, az oltás hatásosságának fokozódására vonatkozó vizsgálatok, a perorális immunizálás lehetőségei több olyan megállapításhoz vezettek, amelyek eredményesen felhasználhatók voltak a tífusz elleni immunizálás, a tífusz vaccina megjavításában is. Új adjuváns felhasználásával sikerült kevésbé reaktív oltóanyag előállítása ez esetben is. A tífusz antigének új értékmérési eljárásait tették lehetővé a haemagglutináció-gátlási próba és a Lip teszt kidolgozása, amelyek az O és a Vi antigének immunitásbani szerepe újraértékelését biztosították.

Jelentőségének megfelelően nagy előrehaladás történt a *M. tuberculosis* kapcsolatos bakteriológiai kutatómunkában is. A *M. tuberculosis* különböző sajátságainak, anyagcsere folyamatainak, egyes enzimeinek megismerése terén, továbbá e baktériumok antibiotikum rezisztenciájával és virulenciájával kapcsolatosan végzett vizsgálatok értékes új eredményekhez vezettek. Az atípusos saválló mycobaktériumokkal végzett vizsgálatok ráirányították a figyelmet ezek az ideig elhanyagolt jelentőségére. A különböző típusú *M. tuberculosis* törzsek anyagcserejének összehasonlító vizsgálata, a törzsek változékonyságára vonatkozó kutatások eredményei jelentősebbek. Megállapították, hogy az isoniciddel szemben fellépő rezisztencia nem spontán mutáció eredménye, hanem indukált tulajdonság. Igazolták, hogy a *M. kansassii* az *M. tuberculosis*-ből mutáció útján jött létre. A különböző hatásokra életképességükben csökkent mycobaktériumokkal végzett reaktiválási kísérletek arra mutatnak, hogy a regeneráció folyamán új tulajdonságok léphetnek fel a kitenyésztett törzsekben. A szűrhető formák vizsgálata egy új, avirulens, jó immunizáló tulajdonsággal rendelkező törzs felfedezéséhez vezetett, amelynek aktív immunizálásra való felhasználására vonatkozó vizsgálatok jelenleg vannak folyamatban.

Nem hanyagolhatók el sem tartalmi, sem mennyiségi szempontból a gennykeltő baktériumokkal, elsősorban a *Staphylococcus*okkal és a *Streptococcus*okkal kapcsolatos kutatások eredményei sem.

Az antibiotikumok felfedezése és széles körű terápiás alkalmazása, majd a rezisztens baktériumok megjelenése nagy lendületet adott a baktériumanyagcsere kutatásoknak is.

E kutatások egyrésze analitikai jellegű, amelyek közül kiemelkedik a *B. anthracis* és *B. megaterium* toxija kémiai struktúrájának megállapítása, s az antibiotikum érzékeny és rezisztens *E. coli* törzsek sejtfala összetételének meghatározása. Jelentős előrehaladás történt az antibiotikumok hatásmechanizmusának, az antibiotikum rezisztencia kialakulása genetikai és biokémiai mechanizmusának megállapítása terén is. Az antibiotikum rezisztens baktériumok felszíni rétegei tulajdonságainak, kémiai összetételének vizsgálata kapcsán a baktériumfiziológia egyik kevésbé ismert területén új kutatási irányzat fejlődött ki. A baktérium lipoidokra vonatkozó kutatások megindulása a lipoidok biológiai szerepére, a sejt permeabilitása szabályozásában elfoglalt jelentőségére irányította rá a figyelmet. Emellett igazolták a baktérium lipoidoknak a mikroorganizmusok patogén képességeinek kifejlésztésében, a szervezetre gyakorolt hatásában, a sejt toxicitásában elfoglalt szerepét. Jelentős e baktérium lipoidoknak, illetve összetevőinek a zsírsavaknak patomechanizmusában eddig fel nem ismert szerepe is.

A baktérium-anyagsere kutatások egyrészt új antibiotikumok, rafanin, pyrimicin, flavofungin, desertomycin stb. izolálásához vezettek, másrészt az egyes bakteriális enzimek izolálása, tulajdonságaik meghatározása, biológiai jelentőségük feltárása, egyes enzimeknek a baktériumok antibiotikum rezisztenciája kialakulásában való szerepe tisztázása szempontjából lényeges megállapításokat eredményeztek.

A penicillin molekulára ható enzimek a penicillináz, penicillin aciláz kutatása során jelentős az az 1954-ben tett megfigyelés, hogy a penicillin vázhoz kapcsolt xilocain molekula strukturális felépítése, azaz az ortho-ortho diszubsztituált aromás gyűrű olyan sterikus gátlást hoz létre a beta-lactamgyűrűnél, hogy a *Staphylococcus penicillináz* enzimje nem tud a substratumához kapcsolódni. Ez a megfigyelés a félszintetikus penicillinek előállításával kapcsolatos új kutatási irányzat bevezetőjét jelentette.

A *B. megaterium* által termelt megacin felfedezése, tulajdonságai megállapítása, valamint egy újabb bakteriocinszerű princípium felismerése az eddig ismert bakteriocinek sorát gazdagítja. Tisztázódott, hogy a *B. anthracis* a strukturálisan és biokémiailag hasonló *B. cereus*, *B. subtilis* és *B. megaterium*tól biztosan elkülöníthető és külön fajba sorolható.

Megindult és több helyen igen erőteljesen fejlődött a *bakteriális genetikai kutatás is*. A bakteriális genetikai vizsgáló módszerek meghonosítása, a mikroorganizmusok tulajdonságainak nukleinsav preparátumokkal történő örökletes módosítása, a *Bacillus cereus* nukleinsav kivonatával penicillináztermelés indukálása, *B. subtilis* transzdukáló fágok izolálása, transzdukációs kísérletek során különböző tulajdonságok, pl. *Salmonella paratyphi* B-re csilló antigén átvitele, jelzik az ez irányú előrehaladást. Leírták az antibiotikum rezisztencia kialakulásában a csírázó spórák kölcsönhatásának jelentőségét, s kimutatták, hogy a mutáció gyakorisága az oszló mikroorganizmusok életfázisaival össze-

függésben van. Eredményes kísérletek folytak az anthrax bacillus auxotrof mutánsainak izolálására. Ezek segítségével betekintést nyertek a sejtregulációk mechanizmusába. Rámutattak a *B. anthracis* virulenciájának újabb tényezőire. A *B. anthracis* thymin hiányos mutánsa pl. csak 37°C-on igényli a pirimidin bázist, az adenin auxotrofikok pedig, bár tokosak és toxintermelők, de nem patogének fehér egérre. *B. subtilis* fágokból fertőzött nukleinsavat állítottak elő, tanulmányozták a fertőzés mechanizmusát és kinetikáját. A genetikai eredmények rendszertani vonatkozásban is jelentős megállapításokhoz vezettek.

E fő kutatási irányokban elért eredmények mellett kiemelném még az ipari kutatásokhoz csatlakozó s ezért általam nem részletezett, igen szép eredményeket felmutató chemotherápiás kutatásokat, a dezinficiensek hatásmechanizmusára, hatásosságának vizsgálatára, alkalmazására, új dezinficiensek előállítására vonatkozó általános és gyakorlati szempontból egyaránt jelentős munkák eredményeit.

Ezek mellett az igen nagyszámú, sok irányú, s részleteiben még nagyon sok nem említett új eredményt felmutató kutatás mellett feltűnő az ultrastrukturális kutatások hiányossága, elmaradottsága. E kutatási területről az elmúlt két évtizedben közölt kevés számú, de igen szép és értékes vizsgálat még szembetűnőbbé teszi a funkcionális és morfológiai kutatások fejlődése közötti elmaradást.

Ezek az eredmények jelzik az orvosi mikrobiológiai kutatások elmúlt 20 év alatti fejlődésének főbb irányait, korántsem teljesen és önkényes csoportosításban, — éppen ezért elnézésüket kérem azoknak, akiknek eredményeit nem érintettem. Ez részemről egyáltalán nem a lebecsülés, vagy munkájuk értékelésének hiányát jelenti, hanem csupán áttekintésem hiányosságait. Ha ezen hiányosság figyelembe vétele mellett mégis összefoglaljuk az elmúlt 20 év alatti fejlődésünket, általános jellemzőként a következőket állapíthatjuk meg:

Az elmúlt két évtized során a kutatói létszám emelkedése, a hasznos laboratóriumi terület növekedése, a műszerezettségben bekövetkezett előrehaladás következményeképpen az orvosi mikrobiológiai kutatások

1. nagymértékben kiszélesedtek,
2. elmélyültek,
3. profilírozottakká váltak.

Ma már egy-egy fő témakör lassan kutatási iskolát jelöl, s a határozottabb intézeti profilok kialakulása, a mélyebb igazságok feltárásához vezető úton egyike fejlődésünk leglényegesebb vonásának.

Ha továbbfejlődésünk problémáit kívánjuk érinteni, úgy egyes alapvetően hiányos kutatási területek munkájának felfejlesztése mellett — amilyen pl. az ultrastrukturális kutatás — nem elsősorban a kutatási terület szélesítésére van szükség, hanem jelenlegi munkaterületeinken elmélyültebb, komplex

kutatásokra. Az a tény, hogy ma már a valóban lényeges tudományos eredmények eléréséhez kollektív, kollaboratív együttműködés szükséges, — változtatást kell hogy eredményezzen a kutatómunkák célkitűzéseiben, intézeteken belül és intézetek közötti szervezési formáiban is. Az egyes területeken az előrehaladás alapfeltétele több intézet együttműködése, összmunkája. Napjaink tudományos munkájának típusa a szervezeten végzett kollektív kutatómunka. Ez nem azt jelenti, hogy a gondolkodás folyamata kollektivizálna. A tudományos munka kollektív volta egyszerűen abban áll, hogy ma már a megoldásra váró problémák igen bonyolult, sok irányú értelmi és tárgyi apparátust kívánnak meg, különben csupán felszínes jellegű ismeretek megszerzését, vagy reprodukív kutatásokat biztosítanak. Az alap- és alkalmazott kutatások helyes arányának megtalálása, az előbbieknél molekulár-biológiai szinten történő elmélyítése, a leglényegesebb munkaterületekre történő koncentrálása, azok a tényezők, amelyekkel keresztül az orvosi mikrobiológiai kutatómunka továbbfejlődése biztosítható. Meggyőződésem, s biztos vagyok benne, hogy a magyar mikrobiológiai kutatások eredményei a jövőben is ki fogják érdemelni a hazai és nemzetközi tudományos közvélemény figyelmét és elismerését továbbhaladva azon az úton, melyen Fodor, Hőgyes, Preisz munkái a világitó mérföldkövek.

A HAZAI VIROLÓGIAI KUTATÁSOK 20 ÉVE ÉS FELADATAI

FARKAS ELEK, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

Bár a víruskutatás 1945-ben már félszázados múltra tekinthetett vissza, a mai mércékkel mérve még kezdetleges volt. Néhány növényi vírust sikerült már kristályosan előállítani, de az állati és ezen belül emberi betegségeket okozó vírusok tömeges tenyésztése az akkori módszerekkel alig volt lehetséges, s így nemcsak hogy ezeknek a vírusoknak, s a vírussal fertőzött sejteknek a biokémiája volt ismeretlen, hanem a vírusos fertőzések laboratóriumi diagnosztikája is gyermekecipőben járt. Magyar kutatóknak már ebben az időben is voltak figyelemre méltó eredményei mind az elméleti kutatások, mind az oltóanyagtermelés területén.

A II. világháború alatt az elmaradás nem volt nagyfokú, de utána csak nehezen indulhatott meg a víruskutató munka. Az orvosi intézetek közül először a szegedi Egyetemi Mikrobiológiai Intézetben indult el, s ennek hamarosan eredménye volt a lymphocytás choriomeningitis hazai előfordulásának kimutatása a vírus izolálásával. Röviddel ezután a budapesti Egyetemi Mikrobiológiai Intézetben és az OKI-ban is megindult a víruskutatás, de sajnálatos okok miatt az előbbi intézetben rövidesen abbamaradtak a sokat ígérő próbálkozások. Az OKI-ban a kutatás főleg a korábban már igen eredményes influenzavírussal folytatódott és különösen a járványhelyzet állandó virológiai követése és a vírus antigénszerkezete változásainak analízise terén értek el említésre méltó eredményeket, jórészt eredeti metodikák alkalmazásával. Nem sokkal később ultracentrifugás és elektronmikroszkópos módszerekkel is eredményesen vizsgálták az influenzavírus tulajdonságait. Az 50-es évek elején az OKI eredményei közül említésre méltó még a kullancsencephalitis hazai előfordulásának bebizonyítása és a vírus izolálása hazai kullancsokból, s az ebből kiinduló további kutatások. Kutatásaik alapján a világirodalomban az elsők között adták meg az inhibitorszenzitív és rezisztens influenza A-2 vírus helyes definícióját. A szegedi Mikrobiológiai Intézet is kiterjesztette kutatásait az influenzára. Elsőnek kutatták a 2. típusú poliovírus elleni antitestek előfordulását hazai lakosok vérsavójában és nálunk elsőnek izoláltak coxsackievírusokat, majd e vírusok kutatásában kiterjedtebb munka az OKI-ban indult meg.

Az a forradalmi változás, amit Enders és munkatársainak közlése a poliovírus idegszövetmentes szövetkultúrákban való tenyésztéséről szóló munkájának megjelenését követte, víruskutatóinknak munkájában hamarosan érezte a hatását. Egymást követően 5 intézetben indult meg poliokutatás, s ezzel az orvosi intézetek közül víruskutatással foglalkozó két intézeten felül további 3, a budapesti, debreceni és pécsi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete is kifejlesztette a víruskutató csoportját. A munka kezdetben szórványos volt, inkább járványos időben vírustörzsek izolálására, az ellenanyagválasz mérésére és kisebb csoportok védettségi állapotának meghatározására szorítkozott. Megfelelő laboratóriumi előkészületek, szövettenyésztésre majmok állandó rendelkezésre bocsátása és egy erre a célra átalakított épületben elkészült új laboratóriumok lehetővé tették, hogy az OKI-ban 1959 elején elkészüljön és a kötelező oltások során alkalmazásra kerüljön az első hazai Salk-vakcina. Az ugyanebben az évben nagy méreteket öltött poliojárvány virológiai feldolgozása már rendszeresen és részletesen megtörténhetett az OKI-ban. Itt érdemes megemlíteni, hogy az 1958-as országos Bornholm-betegség járványt is sikerült részletesen feldolgozni, s behizonyítani, hogy a poliomyelitis járványgörbén abban az évben jelentkező szokatlan mélypont a Bornholm-betegséget okozó coxsackie B vírus interferenciájának volt köszönhető. Az OKI eredményeit az említett intézetek további adatokkal egészítették ki.

Az először 1959—60 telén bevezetett élő poliovakcina alkalmazását már igen alapos vizsgálatok előzték meg. Így megállapítást nyert, milyen változást okozott a vakcinálás a gyermeklakosság polio- és más enterovírus ürtésében és főleg megtörtént kellő nagy anyagon a vakcinavírusok visszaizolálása az oltottak székletéből, valamint az oltásra adott immunválasz mérése. Ez a munka az OKI-ban azóta is rendszeresen folyik, s ennek köszönhető, hogy a polio elleni vakcinálások értékelése talán az egész világon itt nálunk történt és történik meg a legalaposabban. Az izolált poliovírus törzsek sokoldalú kivizsgálása (többek között a neurovirulencia vizsgálata majmokban) alapján megállapítást nyert, hogy vad poliovírus 1960 óta nem cirkulál a hazai lakosságban.

Közben az OKI-ban 1960 tavaszára elkészült az első hazai élő poliovakcina — a Sabin-féle törzsekből — és a következő kampányban ezt a vakcinát alkalmazták az országos oltások során. Sajnos, a vakcinatermelés minimális követelményei közben annyira fokozódtak, hogy a hazai termelés rentabilitása elveszett.

4 évi élő-vakcinálás után az OKI és két vidéki KÖJÁL (Baranyamegyei és Szeged városi) víruslaboratóriuma felmérte az ország egész lakosságának immunállapotát a poliovírus három típusával szemben és azt szinte a lehető legkedvezőbbnek találta. Ilyen fokú védettség mellett poliomyelitis-járvány elterjedése lehetetlen.

A poliomyelitis leküzdésére alkalmas védőoltás kidolgozása az utóbbi két évtized víruskutatásának legnagyobb gyakorlati eredménye világviszonylatban. A magyar egészségügy szervezői a víruskutatók aktív közreműködésével tudományos szinten elsők között használták fel ezt az eredményt a poliomyelitis gyökeres kiirtására. A munkát nagyban elősegítette szovjet kutatókkal, elsősorban Csumakov professzorral való együttműködés.

Az enterovírusoknál maradvánnyal, az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani Intézetében folyó munka érdemel kiemelés. E munka eredményeként sikerült megadni a sertések enterovírusainak korszerű jellemzését. E vírusoknak 16 szerotípusát sikerült megkülönböztetni, s e csoportokba besorolni a hazai és a rendelkezésre álló külföldi törzseket. A sertés-enterovírusok két cytomorphológiai csoportját jellemezték. Mindezt összekötötték széles körű területi munkával, melynek során a sertések enterovírusainak, pontosabban az egyes szerotípusoknak a kórokozó képességéről, e vírusok elterjedtségéről és terjedésük járványtanáról szolgáltatottak értékes adatokat.

Az OKI egyik munkatársa a guanidin-dependens poliovírus törzsekre vonatkozó eredményes kutatómunkában vett részt a párizsi Pasteur Intézetben az 1965-ben Nobel-díjban részesült André Lwoff munkatársaként. Egy, az echovírusok genetikájára vonatkozó kutatómunkáról, melyben a Néphadsereg Egészségügyi Szolgálatára és az OKI működik együtt, a Nagygyűlésen két beszámoló hangzik el.

Adenovírusokkal 3 humán orvosi intézetben, a BOTE és a SZOTE Mikrobiológiai Intézetében és az OKI-ban, továbbá az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani Intézetében folyik kutatás. Meg kell említeni az 1961—1962. évi keratoconjunctivitis-járvány virológiai feldolgozását, melyben mind a három említett orvosi intézet részt vett. A BOTE Mikrobiológiai Intézetében ezenkívül tanulmányozták az adenovírusok CP hatásában, valamint haemagglutinációs spektrumában fennálló különbségeket, egyes szerotípusok közti keresztreakciókat, bizonyos diagnosztikai jellegű kérdéseket (immunfluoreszcencia stb.). Egy WHO tanulmányút során a londoni Influenza Világközpontban egy onkogén adenovírus törzs teljes antigén analízisét végezték el. Az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani Intézetében a szarvasmarha adenovírusok új típusait írták le, s megállapították az adenovírusok kórokozó szerepét újszülött borjak heveny légúti és gyomor — bél megbetegedéseiben.

Egyéb légúti vírusok vizsgálata néhány parainfluenzavírus törzs izolálásával már néhány éve megindult a SZOTE Mikrobiológiai Intézetében és a budapesti II. számú Gyermekklinikán. A László Kórház víruslaboratóriuma az OKI támogatásával az utóbbi 3 évben nagy arányban végez ilyen vizsgálatokat és több száz törzs izolálásával számos érdekes megállapítást tettek főleg a parainfluenza- és RS vírusfertőzések jelentőségéről csecsemők és kisgyermek pseudo-kruppos és egyéb heveny légúti megbetegedéseivel kapcsolatban.

Több intézetben foglalkoztak herpesvírusok kutatásával. A SZOTE Mikrobiológiai Intézetében az Aujeszky-betegség vírusával végeztek érdekes immunitástani kísérleteket, vizsgálták az inaktivált vírussal való immun-savótermelés kérdését, a vírus viselkedését a sejt relációjában és interferálóképességét a herpes simplex vírusával stb. A DOTE Mikrobiológiai Intézetének egyik fő témája a herpesvírusokkal kapcsolatos. Ott izolálták nálunk először a kórokozót varicella és herpes zoster esetekből, valamint cytomegalovírust is. Az immunfluoreszcens módszert alkalmazva, követték a varicellavírus antigénjének keletkezését a fertőzött sejtben, vírushordozó sejt vonalakat alakítottak ki, bizonyos varicellavírus-tenyészetek tápfolyadékából is sikerült a varicellavírust visszanyerniük. Vizsgálták a különféle herpesvírusokkal fertőzött sejttenyészetek interferontermelését. Az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani Intézetében az Aujeszky-vírus kis plaque-ot képző mutánsát izolálták és ezt attenuáltak, élő vakcina készítésére alkalmasnak találták.

Az interferon-kérdéssel mindhárom vidéki Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében foglalkoznak és részeredményeket közöltek, nagy részük a Társaság ülésein is ismertetésre került. A DOTE és POTE Mikrobiológiai Intézetében tartósan vírushordozó szövetkultúrákat létesítettek.

Az idők folyamán számos hasznos technikai találmány és fejlesztés is került napvilágra. Az OKI-ban kidolgozott hígítókazsáknak (Microtitrator készülék) világsikere van, ez már szinte nélkülözhetetlen a virológiai és bizonyos szerológiai titrálásokban. A szegedi Mikrobiológiai Intézetben kidolgozott forgódobos módszer az influenzavírus titrálására ugyancsak több országban használatos. Számos esetben meglevő metodikákat alkalmaztak sikerrel új területen. Így az agardiffúziós módszert a száj- és körömfájás O, A és C típusának megkülönböztetésére, vagy a sertéspestis diagnózisában (Phylaxia), az immunfluoreszcenciás módszert a sertéspestisvírussal fertőzött sejtek felismerésére (Állategészségügyi Kutatóintézet, OKI).

Bár az ornithosis kórokozója ma már nem számít vírusnak, meg kell emlékezni az Állategészségügyi Kutatóintézetben folyó ornithosis kutatásról, amelynek sikere többek között nagyban hozzájárult azoknak a járványoknak a leküzdéséhez, amelyek a baromfifeldolgozó üzeink dolgozóit néhány éven át súlyosan veszélyeztették.

A következőkben Szirmai dr. rövid összefoglalója alapján a mintegy negyedszázados múltra visszatekintő hazai növényvírus-kutatást próbálom ismertetni. Kezdetben tüneti alapon, később diagnosztikai eljárásokkal történt a hazánkban meghonosodott, egyes kultúrnövényfajtákat károsító vírusbetegségek kimutatása. A munkát jelentősen elősegítette az, hogy 1947-ben előállították az első hazai antiszérumot, amely a burgonya X-vírusának identifikálását megkönnyítette. A szerodiagnosztika továbbfejlesztésével számos egyéb gazdasági növény vírusbetegségét sikerült azonosítani.

Az 50-es években a növényvíruskutatás már elkülönült az általános

víruskutatás elméleti kérdéseit elősegítő alapkutatásokra és a gyakorlatibb jellegű alkalmazott kutatásokra. Az alapkutatás menetét az utóbbi időben a növényi vírusbetegségek biokémiája és az ezzel összefüggő patológiás anyagcserevizsgálatok a biokémiai szintek felé terelték. A polifenoloxidáz-aktivitás megkülönböztető viselkedése a vírusdiagnosztika gyakorlati problémáinak adtak témákat. A vírusrezisztencia biokémiai alapjainak vizsgálata rendellenes enzimtevékenységek megállapítására vezetett. Jelenleg a vírusszapóródást-gátló vizsgálatok során nukleinsavbázis-analógok beépülési mechanizmusa, az antibiotikus anyagok inhibitor hatása képezi a kutatások magvát.

Hosszabb idő óta folyó téma a növényvírusok változékonyságának kérdése. Ebben a vonatkozásban a törzsek képződésének biológiai feltételeit vizsgálják gazdanövény-passzázs útján.

Az alkalmazott kutatások a kultúrnövények vírusbetegségeit feltárták és részletesen jellemezték. A legfontosabb szántóföldi növények, gyümölcsfafélék, zöldségfélék és dísznövények vírusbetegségeinek hazai elterjedését és károsításának mértékét felmérték és megállapították azokat a rendszabályokat, amelyek alkalmazásával elkerülhető a járványok elterjedése. Ez utóbbi folyamat korlátozása érdekében a vírusterjesztő vektorok megismerése, életmódjuk vizsgálata, majd az ellenük való leghatásosabb védekezési eljárások hatásvizsgálata hozta a legjelentősebb eredményeket.

Foglalkoztak a rovarkártveők elleni biológiai védekezés keretében a rovarvírusok felhasználásával, amely különösen az amerikai szövöplepke-inváziók megfékezésére irányult. A vírusbetegségek elleni védekezés leghatásosabb módját a rezisztenciára törekvő nemesítés adta. Ezt felismerve módszereket dolgoztak ki, amelyet növénynemesítők alkalmaznak az új kultúrnövényfajták előállításához. Jól beváltak e módszerek a burgonya, cukorrépa, kukorica, paradicsom és fűszerpaprika nemesítésében.

Még néhány fontos probléma állására kell kitérnem. Az egyik ilyen a védőoltások kérdése. Hazánkban a himlő és a veszettség elleni védőoltás megoldott, a himlő elleni oltóanyag fejlesztésére mégis állandóan szükség van. Jelentős lépés, hogy a Humán Oltóanyagtermelő és Kutatóintézet már több éve gyakorlatilag élő csíramentes vakcinát állít elő. Megoldást nyert az is, hogy szükség esetén igen rövid idő alatt nagy mennyiségű oltóanyagot lehet kiadni. A Humán Intézetben és főleg az OKI-ban behatóan foglalkoztak a vakcinálás eredményezte immunitás mérésére szolgáló módszerek jelentőségével. A vakcina lyophilezése, esetleg idegen vírust nem tartalmazó vakcina termelése lenne további feladat.

A Humán Intézetben kidolgozott mumps-vakcinát az OKI állítja elő évi 4000–8000 adagnyi mennyiségben.

Influenza elleni vakcinát ugyancsak az OKI termel, jelenleg kb. évi 100 000 adagnyi mennyiségben. A vakcina az 1962-es és az 1965-ös A-2 influenza járványok idején a külföldi vakcinákhoz hasonlóan hatásosnak

mutatkozott. Ennél nagyobb mértékben hatással volt 1963-ban egy helyi B típusú járvány alatt. Igény merül fel arra, hogy a jelenlegi mennyiség 2—3-szorosát állítsák elő hazánkban, hogy a WHO által oltásra javasolt kategóriák védőoltásban részesülhessenek. Az OKI erőfeszítéseket tesz az igény teljesítésére.

A kanyaró elleni védőoltást Amerikában megoldottnak tekintik. Szakbizottságok úgy nyilatkoznak, hogy a rendelkezésre álló vakcinák általános alkalmazásával éppúgy ki lehetne irtani a kanyarót, mint ahogy némelyik országban — így nálunk is — már sikerült a poliomyelitist. A Szovjetunióban már nagy tömegeket oltottak, de az eredményről még nincs tiszta képünk. A mi víruskutatóink egyik legfontosabb feladata hazai kanyaróvakcina előállítás. Ennek azonban előbb reális alapjait kell lefektetni, esetleg valamelyik szomszédos országgal együttműködésben.

Az újabban felfedezett légúti vírusok elleni tömegvakcinálás egyelőre messze van a megoldástól. Külföldön léteznek polyvalens vakcinák gyógyszerári forgalomban, de ezeknek az igen költséges vakcináknak a hasznosságáról még kevés adat áll rendelkezésre. Talán hamarabb sor kerülhet rubeola elleni vakcina termelésére, főleg szeronegatív fiatal leányok számára.

A vírusvakcina-ellenőrzés problémáival a Nagygyűlésen több előadás foglalkozik. Itt csak annyit állapítok meg, hogy egyes külföldi országok előírásai igen szigorúak, különösen ami az idegen vírussal lehetséges szennyeződés megelőzését illeti. Nekünk már a kanyaróvakcinával kapcsolatban ki kell alakítanunk a hivatalos magyar álláspontot. A tojásvakcinák ártalmatlanságának biztosítása érdekében szükségesnek látszik leukosis-mentes baromfiállomány kialakítása, ami nem látszik éppen könnyű feladatnak.

Sok szó esik mostanában a hepatitis víruskutatás szükségességéről. Ez a kérdés világszerte még ma is kátyuban van. Természetesen minden pozitívnak tűnő észlelést komolyan kell venni és részletesen tovább kell vizsgálni, a közléssel azonban igen óvatosnak kell lenni. Véleményem szerint a BOTE Közegészségtani Intézete birtokában levő haemagglutináló ágens természetét minél hamarabb részletesen meg kellene vizsgálni és az eredményeket más intézetben is meg kellene kísérelni reprodukálni.

Onkogén vírusok kutatása néhány intézetben (Onkopatológiai Intézet, OKI, BOTE és DOTE Mikrobiológiai Intézet, MTA Mikrobiológiai Kutatócsoport stb.) folyik. Ebben a vonatkozásban világviszonylatban a közeli években sok érdekes eredményt várhatunk. Kérdés azonban, hogy a mi felszereltségünk és felkészültségünk mellett ezek az inkább szórványos jellegű kísérletezések mennyiben lehetnek eredményesek.

Hasonlóan szórványos nálunk a vírusellenes hatóanyagok kutatása. Most már mióta a himlő ellen megfelelő chemoprophylacticummal rendelkezünk és egyre inkább megcsillan a remény, hogy más vírusok vonatkozásában is lehetséges lesz hasonló szereket kidolgozni, talán elérkezett már az ideje

annak, hogy fejlett gyógyszeriparral rendelkező országunkban ezzel a kérdéssel is rendszeresen foglalkozzunk.

Ennek a kutatásnak iránya legalább részben egybe kell hogy essék a vírussal fertőzött sejt biokémiai jellegű kutatásával. Itt meg kell mondani, hogy a víruskutatók és biokémikusok együttműködése nálunk csak lassan alakul ki. Ilyen kísérletek történnek egy-egy intézeten belül (pl. a DOTE és a SZOTE Mikrobiológiai Intézete), vagy intézetek között (pl. Joliot Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Intézet — OKI). Meg kell azonban azt is mondani, hogy a felszereltségünk modern alapkutatáshoz igen gyenge. Pl. vírus vonatkozású korszerű elektronmikroszkópos kutatást ma Magyarországon nem lehet végezni, mert a korszerű elektronmikroszkópokat alig-alig bocsátják a víruskutatás rendelkezésére. Ezen a helyzeten sürgősen változtatni kell.

Országos viszonylatban az epidemiológiai jelentőségű vírusdiagnosztika sokat fejlődött. Az OKI vírusosztálya mellett az országban 3 KÖJÁL víruslaboratórium működik. Ezeket az OKI látja el majomvesesejttel és megfelelő tápfolyadékkal, előírja számukra a rutin virológiai és szerológiai módszereket és identifikálja az általuk izolált vírustörzseket. Az OKI számos más intézetet is ellát tápfolyadékkal. A vírusok identifikálását sikerült biztos alapra helyezni azzal, hogy ma már az OKI-ban jelentős törzsgyűjtemény áll rendelkezésre, pl. az összes jól definiált humán enterovírus típus és számos adenovírus típus elleni diagnosztikus savó lyophilezett állapotban rendelkezésre áll. Ezen a téren a további fejlődés is adva van. Himlőgyanú esetére szükséges vizsgálatok számára az OKI-ban 1966-ban minden tekintetben megfelelő laboratórium épül.

A WHO-val az OKI 3 vonalon tart fenn virológiai vonatkozásban kapcsolatot. Negyedévenként értesítjük a genfi központot az összes hazai pozitív vírusdiagnosztikai eredményről, nemzeti influenza laboratóriumként szerepelünk és az Állategészségügyi Kutatóintézettel együtt az állati influenzák kutatásában veszünk részt.

Kevésbé szerencsés a helyzet a permanens sejtvonalak és diploid törzsek vonatkozásában. Itt sürgős szükség lenne sejtbank kialakítására. Ehhez elsősorban egy mélyhűtőre lenne szükség, amelyben folyékony nitrogénben lehetne tárolni a sejteket. Jelenleg igen nehézkes szükségmegoldásokkal dolgozunk.

A növényi víruskutatás feladatait Szirmai dr. a következőkben adja meg. Az alapkutatások terén a vírusok és a gazdaszervezet között fennálló kölcsönösség mélyebb megismerése, a vírustörzsek és változatok keletkezését kiváltó okok kutatása, a vírusellenes anyagok antagonistá viszonyainak tisztázása, végül a vírusrezisztencia biológiai alapjainak kutatása. A gyakorlati problémák között a vírusgyanús jelenségek eredetét kellene tisztázni. Szorgalmazni kell a vektorok és a gazdanövények közti kapcsolat megszü-

tetésére irányuló módszerek tökéletesítését, a közvetlenül ható vírusinhibitorok kutatását és új, hatásosabb rezisztenciaforrások keresését a rezisztencia nemesítésben való felhasználására.

Ami a kórházi vírusdiagnosztikát illeti, azt sokan igénylik, de a László Kórház az egyedüli, amelyben ilyen laboratórium rendelkezésre áll.

Virologiai szakembereink munkatársként számos szakkönyv megírásában vettek részt. A 20 év alatt 3 kizárólagosan vírustárgyú könyv jelent meg.

Ha a víruskutatás hazai támogatását összehasonlítjuk azzal a támogatással, amellyel ez a tudományág a baráti országokban részesül, akkor sajnálattal kell megállapítani, hogy — különösen ami a Magyar Tudományos Akadémia támogatását illeti — az utolsó helyen állunk. Ez különösen áll a laboratóriumi adottságokra és a felszerelésre. Néhány jó szakemberünk van, de az utánpótlás kilátásai nem kielégítőek.

A HAZAI GYÓGYSZERIPARI MIKROBIOLÓGIAI KUTATÁSOK 20 ÉVE ÉS FELADATAI

MAGYAR KÁROLY

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

Hazánk vegyiparán belül a gyógyszeripar mindig előkelő helyet foglalt el a termelési volumen és a benne kifejezésre jutó műszaki teljesítmény szempontjából. Az a tekintély, amelyet a század elején alapított nagy gyáraink a második világháború végéig kivívtak, egyértelmű kötelezettséget jelentett minden, a szakirodalomban napvilágra kerülő modern kutatási irányzat hazai fejlesztésére is.

A gyógyszeripari mikrobiológia világszerte nagy súlyt az antibiotikum éra megindulásával, a penicillingyártás megkezdésével nyert. Ahogy azonban szinte lehetetlen szakmailag a gyógyszeripari mikrobiológiát a kapcsolódó elméleti és gyakorlati szaktudományoktól elhatárolni, ugyanúgy nem lehetséges keletkezésének időpontját pontosan definiálni.

A gyógyszeripari mikrobiológia feladata ma azon mikrobiológiai folyamatok vizsgálata, amelyek vagy a meglevő gyógyszereink előállításánál alkalmazhatók és a korábbi szintetikus eljárásokat helyettesíthetik, vagy új biológiai hatással rendelkező vegyületek teljes előállítását, esetleg szintetikus termékeknek mikrobiológiai úton történő módosítását teszik lehetővé. Érdeemes megjegyezni azt, hogy világszerte a mikrobiológiai úton előállított termékek száma olyan rohamosan nő, hogy ma már csak nagy kritikával választhatjuk ki azokat a kutatási irányokat, melyeknek hazai vizsgálata indokoltnak látszik. Ezen termékek gyakran nem esnek a szigorú értelemben vett gyógyszeres körébe, azonban biológiai hatással bírnak, mint az aminosavak és nukleotidák. Egyes esetekben még vegyszerként kell ezeket tekinteni, de a termelési költségek csökkenése révén a vegyipar intermedier anyagaivá válhatnak. A mikrobiológiai technológiák így a szintetikus eljárások konkurrenséivé váltak.

A technológiában alkalmazott mikroorganizmusok megismerése és megfelelő felhasználása szükségessé teszi a mikrobiológiai, biokémiai, genetikai, analitikai és bioengineering ismeretek egyidejű alkalmazását, ezenfelül a keletkezett anyag izolálása érdekében a vegyipari műveletek, izolálási metodikák állandó fejlesztését. Szükséges ezt leszögezni azért, mert a gyógyszeripari mikrobiológia hazai fejlődése csak a kapcsolódó tudományok meg-

felelő együttműködése révén lehet eredményes. Az előállított termékek — antibiotikumok, vitaminok — biogenezésének és hatásmódjának vizsgálata a gyógyszeripar közvetlen kutatási célkitűzésein rendszerint túlhalad, azonban a termelés és gyógyászati alkalmazás ilyen irányú kutatásoknak is nagy hasznát veheti. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy egyes gyógyszer-gyárak antibiotikumkutatásuk középpontjába éppen a farmakodinamikai vizsgálatokat helyezik. A kemoterápiás kutatásoknak hazánkban a Szegedi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai és Gyógyszertani Tanszékén, valamint a Debreceni Orvostudományi Egyetem Közegészségtani Intézetében van nagy múltja, több évtizede folyik itt gyógyszergyárainkkal kooperáció az antibakteriális szerek vizsgálata terén. Ez a munka tehát korábban indult el, mint az antibiotikumok előállítására irányuló vizsgálatok, de mégsem tekinthető a szűkebb értelemben vett gyógyszeripari mikrobiológia kezdetének.

A továbbiakban a hazai eredmények ismertetésénél igyekszem a területet leszűkíteni a gyógyszeriparral közvetlen kapcsolatban levő munkákra és csak utalni kívánok az e területen kívül folyó tevékenységre. Az ipari kutatás volumenével kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy az antibiotikum-kutatási ráfordítás a termelési érték százalékában magasabb az átlagos gyógyszeripari ráfordításnál. Alapos indok erre az, hogy a kutatási eredmények realizálása rendszerint a meglévő gyártó berendezésekben közvetlenül, vagy kis beruházással többtermelés formájában történik. Így a kutatási ráfordítás megtérülési ideje ezen a területen szokatlanul kedvező.

Magyarországon a penicillingyártásról érkező hírek a második világháború alatt felkeltették a kutatók érdeklődését ezen új gyógyszer előállítási problémája iránt, de csak a háború után a negyvenes évek végén indul meg a megfelelő műszaki lehetőségekkel alátámasztott kutatás. A Phylaxiában dolgozó mikrobiológusok mikrobiológiai metodikai ismereteik felhasználásával, a Chinoin-gyár kutatógárdája pedig a szintetikus gyártásokban szerzett tapasztalataikkal fogtak hozzá a penicillinkutatáshoz. 1949. év végén megalakult a Központi Biokémiai Kutató Intézet (Köbikula), amely részben korábban a Phylaxiában dolgozó szakembereket, részben a gyógyszergyárainkban tapasztalatokra szert tett kutatókat tömörítette. Ebben az időben párhuzamosan folyt a munka a Chinoin-gyárban és a Köbikulában, közben az IPARTERV készítette elő a Debrecenben megépítendő nagy gyár terveit. A Chinoin-gyárban üzembehelyezték az első 10 m³-es fermentort, a Köbikulában beindították az 50, 100 és 1000 literes készülékeket. Nehéz volna megörökíteni és rövid idő alatt elmondani mindazokat a részleteredményeket, amelyek a vidékre telepített létesítményünk beindítását lehetővé tették. A megoldandó feladatok mikrobiológiai jellege mellett komoly gépészeti problémák is jelentkeztek és ki kell emelnünk azt, hogy fermentációs iparunk hosszú időn keresztül a külföldi tapasztalatoktól elvágva, saját erejére utalva

teremtette meg munkalehetőségeit és így az adottságai kedvezőtlenebbek voltak, mint a csehszlovák és lengyel gyógyszeriparé. A penicillin gyártásának megoldása mellett kell megemlíteni, noha időrendben jóval később történt a V penicillin előállításának megvalósítása, majd a felszintetikus penicillinek előállításához szükséges 6-amino-penicillánsav enzimatikus gyártásának mikrobiológiai kidolgozását. Ezen eredményt a Biogal Gyógyszergyár műszaki kollektívájának a Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Tanszékével és a Gyógyszerkutató Intézettel jó együttműködésben sikerült megvalósítania.

A további antibiotikumkutatás világszerte követett célkitűzéseinek megfelelően itthon is a streptomicingyártás beindítása vált szükségessé. 1952-ben egyidejűleg folyt a felületi és sülyesztett tenyésztés vizsgálata. 1953-ban került a Chinoin-gyárban üzemi léptékben megvalósításra a streptomycinintermelés és ezzel kapcsolatban az egyidejűleg termelődött B₁₂ vitamin izolálása. A széles spektrumú antibiotikumok közül szerencsés kézzel először az oxitetraciklinhez nyúltak a hazai kutatók, aminek fermentálását rövid idő alatt a rendelkezésre álló vaskészülékekben sikerült megoldani és ezzel külkereskedelmi szempontból is jól gyümölcsöztethető előnyt biztosítani. A hazai antibiotikumgyártások közül ennek volumene futott fel legnagyobb mértékben. A gyártás egyidejűleg a Chinoin-gyárban, a Biogalban és a Vakcina Állami Oltóanyagtermelő Intézetben folyt éveken keresztül, ami a törzsfenntartás, törzsszelekció, oltóanyagkészítés és fermentációs technológia vonalán széles körű tapasztalatok megszerzését tette lehetővé. Külkereskedelmi szempontból a hazai gyógyszeripari mikrobiológiának ez volt a legjelentősebb eredménye. A nagyvolumenű gyártás kiterjedt mikrobiológiai és biokémiai kutatómunkát indított el a *Streptomyces rimosus*sal kapcsolatban, ami az elágazó szénláncú aminosavak szintézise és a törzs vasérzékenységi mechanizmusának vizsgálata terén vezettek érdekes eredményekhez. Ehhez kapcsolódott később a klórtetraciklint termelő *Streptomyces aureofaciens* anyagcserevizsgálata, a bioszintézis egyes lépéseinek különválasztása, amely területen a Chinoin-gyári kutatólaboratóriumban elért eredmények ma már minden megjelenő összefoglaló munkában szerepelnek. A Streptomycetákkal folytatott ipari termelés szükségessé tette egy fáglaboratórium megszervezését. Gyógyszertermelésünk további korszerűsítését szolgálta a neomicin, nistatin és fumagillin üzemesítése, valamint a folyamatban levő viomicin- és hacitracingyártás beindítása. Ezekkel a cikkekkel, továbbá a szintetikusan előállított klóramfenikollal és cikloszerinnel antibiotikumgyártási palettánk eléggé teljesnek tekinthető. Hátra van még néhány szűkebb indikációjú gyógyszer gyártásának megvalósítása, azonban az elért műszaki színvonallal korántsem lehetünk megelégedve. Ma már világosan látjuk, hogy fermentációs berendezéseink gépészeti színvonala sok kívánnivalót hagy hátra és a laboratóriumi üvegfermentorban elért eredményeink ipari realizálása ezen bukik

meg. Antibiotikum üzemeink építése, az adott szerény lehetőségek dacára, gyorsan haladt és minden esetben a legkevésbé költséges megoldásokat kellett a termelés mielőbbi beindítása érdekében megvalósítani. A gyógyszeripari mikrobiológia fejlődése a jövőben nagymértékben múlik azon, hogy a bio-engineering vonal milyen segítséget tud számára biztosítani. Igyekeznünk kell meglévő fermentációs üzemeinket modernizálni és ezzel egyidejűleg a kutatáshoz nélkülözhetetlen kísérleti üzemi munka lehetőségét minden gyárban megteremteni.

Fermentációs ipari termelésünk következő nagy értékű szektora a B₁₂ vitamintermelés. A gyártási technológia kidolgozásának előfeltétele a megfelelő mikrobiológiai értékmérési eljárás megteremtése volt, amit a Szegedi Orvostudományi Egyetemen oldottak meg. Vitamintermelésünk több nyersanyagból, így streptomycin, oxitetraciklin és Rhizobium fermentléből, továbbá szennyvízből, csatornaiszaphból és direkt fermentációból indult ki. Az embergyógyászati és állattakarmányozási célra előállított cianokobalamin a jelenlegi világpiaci árak mellett is rentábilis, mennyisége jelentős, tekintetbe véve a világpiacon összesen forgalomba kerülő árut. A hazai előállítású B₁₂ vitamin antagonistával elért klinikai eredmények általános érdeklődésre tarthatnak számot. Mennyiségileg kevésbé jelentős a B₂ vitamin- és a provitaminnak tekinthető bétakarotintermelésünk. Ipari profilmegállapodások folytán D₂ vitaminyártásunk megszűnt, ezért az ergoszterindús élesztővel kapcsolatos vizsgálatok abbamaradtak.

Utóbbi téma kapcsolódik a gyógyszeripari mikrobiológia egyik újabb ágához, a szteroidok mikrobiológiai úton történő átalakításához, amelyre vonatkozó első ipari jelentőségű közlések 1952-ben láttak napvilágot. Ezen szaktudománynak ma már hazánkban is igen jelentős eredményei vannak. Érdeemes megemlíteni, hogy ezen témával foglalkozó irodalmi összeállítások időben első helyen hivatkoznak Krámlí András és Horváth János 1948-ban közzétett munkájára, amelyben koleszterinnek mikrobiológiai úton történő oxidálódását írták le. Említett szerzők sajnos ezen úttörő munkájukat azonban az ipari hasznosítás igényével nem folytatták. Később a Gyógyszerkutató Intézetben alakult ki az a munkacsoport, amelynek tevékenységéhez több, ipari szempontból jelentős technológia kidolgozása fűződik. Sorrendben az első a delta-1,4 kettőskötésnek progeszteronban történő kialakítása volt, a félszintetikus ösztromonyártás megvalósítása érdekében. Ezen technológiában alkalmazást nyert a túloxidáció kiküszöbölése érdekében az enzimtevékenységnek kémiai szerekkel való gátlása, amely azóta külföldön is több helyen nyer alkalmazást a magyar kutatási eredmények prioritásának elismerése mellett. Ezt követte a hidrokortizonba való kettőskötés bevitel, a prednizolon nagyüzemi előállításának megvalósítása, valamint a metiltesztoszteron hasonló mikrobiológiai átalakítása a nerobolgyártás érdekében. További mikrobiológiai lépések alkalmazása teszi lehetővé a hidrokortizon és Reichstein S

előállítását. Ezen munkák során számos elvi szempontból érdekes megállapítás született a mikroorganizmus enzimtevékenységének a szteránváz kémiai szerkezetével való kapcsolatára vonatkozóan, ami lehetővé tette az egyes folyamatok különválasztását, szelektív indukálását. A kutatómunka eredményeinek realizálása a Gyógyszerkutató Intézet és a Kőbányai Gyógyszerárugyár munkatársainak jó együttműködésében születhetett meg.

Az antibiotikumok, vitaminok, szteroidok előállításán kívül néhány kisebb volumenű gyógyszeripari gyártás megvalósításában van szerepe mikrobiológiai folyamatoknak. Így az Egyesült Gyógyszergyár C vitamin szintézisében szorbóz előállítás fermentációs úton történik. Ennek kidolgozásában a Műszaki Egyetem Mezőgazdasági-Kémiai Tanszéke, a Gyógyszerkutató Intézet és a gyár gárdája vettek részt. A fermentációs iparban érdeklődésre számot tartó folyamatos technológiával ezen témakörben foglalkoztak legtöbbit a Műszaki Egyetem kutatói. A Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet speciális problémát oldott meg az enterális baktériumoknak fermentoros metodikával való tömegtenyésztése területén. Komoly gyártási kapacitással rendelkezünk dextrans plazmapótló előállítása terén a Biogalban, amely eljárásnak kidolgozása a Szegedi Orvostudományi Egyetemen és a Gyógyszerkutató Intézetben történt. Kísérleti üzemi stádiumban van a Kőbányai Gyógyszerárugyárban az anyarozs fermentatív úton való előállítása, ami gazdaságossági szempontból igen sokat ígérő eljárás. A mikrobiológiai úton történő glükonsavgyártás technológiája az elmúlt években sokat fejlődött és volumene is megnőtt a Kőbányai Gyógyszerárugyárban. Mezőgazdasági célra készült a növényvédelemre alkalmazott trichotecin permetezőszer és a csírázást serkentő gibberellinsav a Phylaxiában. Előbbi előállításánál egy érdekes elv — a kevert fermentáció — nyer alkalmazást. Az élelmiszeriparban igényelt enzimek gyártásából eddig az amiláz előállítás valósult meg a Biogalban. Mezőgazdaságunkat és gyógyszeriparunkat egyformán érinti az anyarozstermeléshez szükséges roszfertőző anyag fermentációs előállítása.

Az eddig elmondottak szerint tehát a gyógyszeriparunknak a következő fermentációs bázisa van: a fermentációs profillal alapított, de azóta egyéb feladatokkal megbízott Biogal, az antibiotikumokat gyártó Chinoi és Vakcina, a vitaminokat előállító Kőbányai Gyógyszerárugyár, Chinoi, Phylaxia és Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár, az egészen speciális feladatokkal foglalkozó Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet. A gyárak termelésük biztosítása érdekében kutatási lehetőséget teremtettek maguk számára, ahol a szigorú értelemben vett fejlesztő tevékenységen túlmenően elvi kutatási témákkal is foglalkoznak. A központi kutatási kapacitást a Gyógyszerkutató Intézet van hivatva biztosítani, amelynek egyik főfeladata a mikrobiológiai technológiák reprodukciós kutatása. Az adott eljárások kidolgozásán túlmenően fermentációs műveletek kutatásával a fenti intézmények mind

foglalkoznak. A redoxpotenciál szerepét illetően a Szegedi Orvostudományi Egyetem Orvosvegytani Intézete és a Biogal kutatói, a folyamatos fermentációval kapcsolatban a Műszaki Egyetem Mezőgazdasági-Kémiai Tanszéke, valamint a Humán Oltóanyagtermelő és Kutatói Intézet ért el figyelemre méltó eredményt. A fermentáléban oldott oxigén mérésére vonatkozóan igen intenzív kutatás folyik a Gyógyszerkutató Intézetben, a Biogalban, a Műszaki Egyetemen és a Chinoinban. Ezekben a kutatási témákban a Magyar Kémikusok Egyesületének keretében teremtették meg eddig két munkaértekezleten az őszinte légkörű tapasztalatsere lehetőségét.

Az új antibiotikumok utáni kutatás az antibiotikum éra elején megindult Magyarországon. Az első lépés megtétele az Egyetemi Tanszékeken történt. A Pécsi Egyetemen az asztazin, a Szegedi Egyetemen a rafanin, a Debreceni Egyetemen a flavofungin, primicin, dezertomicin izolálása és tulajdonságainak vizsgálata folyt. Szervezettebbé a munka a Magyar Tudományos Akadémia Antibiotikum Kutató Csoportjának Debrecenben való megalakítása, illetve a témának a Gyógyszerkutató Intézetben történő felvétele után vált. Ezen két csoport jó együttműködésben foglalkozik a kitűzött feladattal. A debreceni kutatórészleg a streptomocint termelő és nem termelő egyedek vizsgálatával, az antifungális és antibakteriális hatóanyagokat termelő mikroorganizmusok kutatásával, a barlangi kondicionált légkörben akklimatizálódott mikroorganizmusok leírása terén végzett értékes munkát. A ma már nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló primicin iránt nagy érdeklődés nyilvánul meg külföldön és a dezertomicin diagnosztikai célra bizonyult jól használhatónak. Az antifungális hatású flavofungin kedvezőtlen stabilitása gyógyászati alkalmazhatóságát nagyon kétségessé teszi, de a szerkezetvizsgálat terén folyó munka szerveskémiail szempontról igen figyelemre méltó.

Eddig a Gyógyszerkutató Intézetben számos hazai és külföldi eredetű talajmintából több ezer mikroorganizmus izolálása történt, amelyek között 20%-ban található antibiotikumtermelő-képességgel bírók. A termelt antibiotikum izolálásának és identifikálásának módszerei kidolgozást nyertek. Elkészült a kutatómunkához nélkülözhetetlen lyukkártyás dokumentációs rendszer majdnem 2000 antibiotikum adatainak feldolgozásával. Kidolgozták az antibakteriális, antifungális és citosztatikus hatásra való screenelési módszert. Eddig számos antibiotikum izolálását hajtották végre, amelyek között több irodalomban le nem közölt eredeti termék is szerepel. Ezek toxicitása embergyógyászati célra való alkalmazásukat eddig nem tette lehetővé. Bázikus, vízoldható antibiotikumok származékainak vizsgálata a hatás és szerkezet közötti összefüggés megismerése szempontjából látszik érdekesnek.

A fentiekben összefoglalást igyekeztem adni a hazai gyógyszeripari mikrobiológia eddigi eredményeiről és jelenlegi helyzetéről. Ipari kutatásról

lévén szó, a termelés és kutatás eredményeit és problémáit kettéválasztani nem lehet, a kutatásnak jelentős hányadában közvetlenül a termelés műszaki színvonalának emelését kell szolgálnia. A reánk váró feladatok kitűzését is ennek tekintetbevételével kell megkísérelni, így tehát a gyógyszertermelés szempontjából igyekszem először a kérdést megközelíteni.

Mint már említettem, a mikrobiológiai kutatások eredményeinek realizálhatóvá tétele érdekében modernizálnunk kell fermentációs üzemeinket. Ha a jobb műszaki feltételeket megteremtettük, akkor a magasabb termelő-képességű törzsek és technológiák utáni kutatást újra érdemes lesz napirendre tűznünk. Az ipar szempontjából továbbá fontossággal bír a termékeknek a már publikált törzsektől eltérő törzsekkel való előállítása. Minthogy gyógyszertermelésünk jelentős hányada exportálásra kerül, a szabadalmi függetlenség biztosítása nagyon fontos, és ez elsősorban a termelő törzs újszerűségén múlik.

Az ismert és gyógyászatilag bevált antibiotikumok közül a következőknek gyártási programunkba felvétele látszik indokoltnak: griseofulvin, polimixin, tetraciklin, desmetilklórtetraciklin. Ezek iránti igény a forgalomban levők gyártási volumenénél kisebb lesz, de egy flexibilis gyógyszeriparnak minden kívánságot ki kell elégítenie. Az új antibiotikumok utáni kutatás terén sok tennivaló van hátra. Feltehetően a jövőben az új antibiotikumok nem a spektrumuk szélességével, hanem egy-egy mikroorganizmusra való specifikus hatásukkal fognak kitűnni. Az antifungális antibiotikumok utáni érdeklődés változatlanul nagy, a Gram negatív mikroorganizmusokra ható szerek kutatásában is van fantázia. Megvizsgálandó, hogy a vironcidhatás megbízható mérőmódszerét a fermentlevek vizsgálataira lehet-e alkalmazni. Érdeklődésre tart számot az antibiotikumok felszívódási, kiürülési, kötődési és metabolizálódási viszonyainak vizsgálata. Ehhez az izotóp metodikák alkalmazásának előfeltételeit kellene biztosítanunk.

A gyógyszeripari mikrobiológiai problémák megoldása nagy munkacsoportok együttes tevékenységét teszi szükségessé. Kevés területen bír a teamwork, a sokirányúan specializált szakemberek együttműködése ilyen fontossággal. Ezért az iparban, az akadémiai intézetekben, valamint az egyetemi tanszékeken dolgozó kutatók együttműködésének biztosítása rendkívül fontos. Ehhez természetesen központi irányításra, koordinálásra van szükség. Ezt korábban a Magyar Tudományos Akadémia „Elvi Gyógyszer- és Antibiotikum Bizottsága” irányította, most pedig a Távlati Tudományos Kutatást koordináló 14. Főbizottság végzi. Élnünk kell azzal a lehetőséggel, amit anyagi támogatásban kormányzatunk biztosít, és igyekeznünk kell az együttműködést országon belül leghatékonyabbá tennünk. Csak a tudományos munka szervezetté tételében rejltő lehetőség biztosíthatja számunkra a gazdagabb anyagi háttérrel bíró országok gyógyszeriparával való versenyzést.

Húsz év egy fiatal és gyors fejlődésben levő tudományágban nagy idő. Ennek áttekintése alkalmas arra, hogy munkánkról számadást készítsünk és eredményeink összefoglalásából az előttünk álló elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt nagy fontossággal bíró további teendőket tisztábban lássuk. Ennek érdekében igyekeztem a fentiek elmondásával szíves figyelmüket igénybevenni.

AZ ÁLLATORVOSI MIKROBIOLÓGIAI ÉS IMMUNITÁS-TANI KUTATÁSOK ÚJABB EREDMÉNYEI ÉS FELADATAI

MÉSZÁROS JÁNOS, az állatorvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

A Magyar Mikrobiológiai Társaság 1951. évi nagygyűlésén Manninger akadémikus beszámolt azoknak a kutatásoknak az eredményeiről, amelyeket az állatorvos kutatók a felszabadulás után elértek. A beszámolójában felölelt időszak kutatásai elsősorban a háború következtében fellépett és elterjedt betegségek felszámolását, vagy kártételeik csökkentését célozták.

A mostani beszámolóban arról kívánok rövid tájékoztatást adni, hogy a Manninger akadémikus által annak idején tárgyalt kérdések további kutatásai milyen irányban folytak, azóta milyen újabb kutatási irányok bontakoztak ki, s mindezek milyen feladatot jelentenek számunkra.

1951-re a háború után széles körben elterjedt fertőző betegségeket, így a *lovak tripanosomosisát*, a *veszettséget*, a *malleust*, a *juhhimlőt*, a *sertésbénulást*, nem utolsósorban a felszabadulás után végzett kutatások eredményeként, sikerült felszámolni. Különösen nagy jelentőségű volt ebben az időszakban a juhhimlő elleni új oltóanyag, aminek segítségével sikerült végleg kiszorítani a járvány fenntartásában szerepet játszó, vadvírussal történő ovinációt.

Az olyan súlyos veszteségeket okozó járványok, mint a *sertésorbánc* és a *baromfipestis* kártételei jelentős mértékben csökkentek. Azóta a kutatók elsősorban az oltási eljárások tökéletesítésén, s főleg azon dolgoztak, hogy olyan védekezési eljárásokat alakítsanak ki, amelyek alkalmasak e betegségek teljes felszámolására. Munkájukat siker koronázta, mert pl. a megfelelő szelekcióval kiválasztott törzsekből készült *sertésorbánc* elleni formalinos-csapadékos oltóanyag széles körű alkalmazásával a betegség jelentős gazdasági veszteségeket ma már nem okoz. A *baromfipestis* elleni védekezés céljára a kutatók az attenuált vírusok egész sorát bocsátották a gyakorlat rendelkezésére. Az új oltóanyagok bevezetése előtt alapos vizsgálatok történtek a mezogén és velogén törzsek tulajdonságainak közelebbi megismerésére. A különböző mértékben szelidült törzsek lehetővé teszik a kornak, a fajtának és a tartási módnak leginkább megfelelő immunizálási eljárások alkalmazását. Mindez a *baromfipestis* csaknem teljes felszámolását eredményezte, s lehetővé vált, hogy a még olykor-olykor fellépő járványgócokat egyre inkább az állat-

egészségügyi igazgatás módszereivel számoljuk fel. A jövő feladata, hogy az élővírusos vakcinák használatát is egyre szűkebb térre szorítsuk, s az országot teljesen mentesítsük ettől a betegségtől. Ehhez igen jelentős gazdasági és export érdekek fűződnek, mivel még ezek a csökkent virulenciájú törzsek is fellobbantói lehetnek lappangó fertőzéseknek (elsősorban a mycoplasmosisnak), másrészt egyes, tőlünk importáló országok nem veszik jónéven az élővírusok immunizálásra való felhasználását.

A sertéspestis elleni védekezés módja az első beszámoló óta gyökeresen megváltozott. Az 1951-ben még széltében használt vadvírus és hyperimmunsavó egyidejű befecskendezésén alapuló ún. szimultán oltás helyett, az állatorvos kutatók előbb az inaktivált vírust tartalmazó kristályibolya-vakcinát, majd a lapinizált vírusvakcinát hocsátották a gyakorlat rendelkezésére. Mindez nemcsak a vakcinagyártás számos részletkérdésének a tisztázását feltételezte, hanem behatóan tanulmányozni kellett az immunizálás legmegfelelőbb módját, az immunitás tartamát, s meg kellett ismerni azokat a körülményeket, amelyek az oltási reakciók kifejlődését megakadályozzák. Mindezek az oltási eljárások lehetővé tették a betegség mind szűkebb térre való szorítását, s az egyre következetesebb állategészségügyi rendszabályok alkalmazásával 1964 tavaszára az ország teljes mentesítését ettől a betegségtől. A betegség laboratóriumi körjelzésére is történtek jelentős kutatások, részben világviszonylatban is először az agargél diffúziós próba, részben más szerológiai eljárások felhasználásával. Ezek a kutatások főleg elméleti szempontból hoztak újszerű eredményeket.

Jóllehet, az említett, korábban tömeges veszteségeket okozó három betegség elvesztette gazdasági jelentőségét, a kutatók tovább foglalkoztak ezek kórokozóival. Eközben részben az oltóanyagok szabványának további finomítására ajánlottak módszereket, s tovább tökéletesítették a baromfi- és a sertéspestis vírusának megismerésére szolgáló eljárásokat. Világviszonylatban is újszerű megállapításokat tettek a sertéspestis vírusának egyes tulajdonságairól, s felismerték, hogy ez a vírus gyakran társul adenovírusokkal. Ezek a kutatások, ha a jelenlegi lendülettel folynak a jövőben is, lényegesen bővíteni fogják jelenlegi ismereteinket.

Miután az említett fertőző betegségek háttérbe szorultak, az állatorvos mikrobiológusok figyelme a hazánkban ritkábban előforduló betegségek felé fordult. Ennek során számos új megállapítást tettek, s újabb mikrobiológiai-diagnosztikai és oltóanyagtermelési eljárásokat dolgoztak ki. Messze vezetne az idevágó kutatások részletezése, ezért csak néhányról tesztek említést. Így a leptospirosis tanulmányozása nemcsak az egyes állatfajok fertőzöttségének gyakoriságát fedte fel, hanem tisztázódott számos diagnosztikai eljárás értéke is. Adatokat szereztünk az egyes leptospira-típusok epidemiológiai vonatkozásáról. Jelentős eredményeket hozott a leptospira góckutatás is. Mind elméleti, mind gyakorlati szempontból nagy jelentőségű az a felismerés,

hogy a leptospirák típusai és pathogenitása, valamint az egyes típusok lipase-tributyrinase aktivitása és a Pecora-alrendbe tartozó állatokon kifejlődő icterus és haemoglobinuria kifejlődése között szoros összefüggés van.

Újabb adatok bizonyítják a *lovak hurutos influenzája* és a külföldön önálló betegségnek tartott vírus-abortus közös oktanát, s kidolgozásra és bevezetésre került a betegség szerodiagnosztikája, s ez a betegség elleni védekezést új alapokra helyezte.

Tisztázódott a *lépfene-bacillus* és a hozzá hasonló saprophyták közötti antigénszerkezeti rokonság eddig nem ismert néhány részlete, s újabb adatok állnak rendelkezésre az egyes törzsek tulajdonságairól.

Újabb igazolást nyert a *száj- és körömfájás* vírusának pluralitása, s a betegség kórjelzésére több új diagnosztikai módszer is bevezetésre került.

A magyar állatorvosi mikrobiológiai kutatások szép hagyományai segítették az állatorvos mikrobiológusokat számos, eddig hazánkban fel nem ismert betegség diagnosztizálásában. A *listeriosis*, az *ornithosis*, a *Q-láz*, a *ló-babesiosis*, a *toxoplasmosis*, a *trichomonadosis*, az *osteopetrosis*, a *leucosisok*, a *kacsák* és a *kutyák vírusos májgyulladás*a, továbbá a *fertőző synovitis*, az *enterotoxaemia*, a *szopós malacok fertőző elhalásos bélgyulladás*a, a *fertőző bronchitis*, továbbá a *borjak vírusos hasmenése*, *fertőző rhinotracheitise* és a *bedsoniák*, valamint az *adenovírusok okozta pneumonitise*, a *mycoplasmosis*, a *juhok vírus-abortusa*, a *szopós malacok vírusos hasmenése* és más kórképek, a beszámoló felölelte időszakban kerültek először megállapításra hazánkban, vagy nyertek azáltal biztos igazolást, hogy kórokozóikat kitenyésztették, s velük eredményes fertőzési kísérleteket végeztek. A fenti betegségek kórjelzésével kapcsolatban számos mikrobiológiai módszert dolgoztak ki, vagy honosítottak meg magyar kutatók.

Ugyancsak a magyar mikrobiológiai kutatások élénk ütemének köszönhető, hogy a felszabadulás óta állatorvos mikrobiológusok egész sor új vakcinát és oltóanyagot dolgoztak ki, vagy tökéletesítették a korábbiakat. Csak megemlítem ezek közül a már szóba hozott *sertéspestis*, *baromfipestis*, *juh-himlő* és *sertésorbánc* elleni specifikus készítményeket az *Aujeszky-féle betegség*, a *baromfihimlő*, az *enterotoxaemia*, a *fertőző elhalásos bélgyulladás*, a *juhok varas szájfájása*, a *kutyák fertőző májgyulladás*a, a *leptospirosis*, a *száj- és körömfájás*, a *lépfene*, a *szopornyica* és a *kacsák vírusos májgyulladás*a elleni új oltóanyagok kidolgozását, meghonosítását vagy tökéletesítését. Ezek közül az Aujeszky-féle betegség elleni attenuált vírus plakkmódszerrel történő izolálása, továbbá a *száj- és körömfájás* elleni koncentrált vakcina előállítását, elméleti szempontból is jelentős eredménnyel alapult.

Külön kell említést tenni azokról a kutatásokról, amelyeket az állatorvos mikrobiológusok és epidemiológusok a *nagyüzemi állattenyésztés kialakulásával összefüggő egészségügyi problémák* megoldására végeztek. Ezek egyike a *gümőkór*, amellyel kapcsolatban az allergiás és részben a szerológiai próbák

tökéletesítésére, kórjelző értékük meghatározására jelentős kutatások folytak. Az utóbbi időben pedig sokat ígérő kutatás folyik az egyes gümőbacillustípusok antigénszerkezetének feltérképezésére, az immunelektroforézis módszerével.

A *brucellosis* elleni védekezés megint csak a diagnosztikai kérdések egész sorának tisztázását feltételezte. Ez elsősorban különféle szerológiai eljárások, allergiás próbák kidolgozásához, meghonosításához, tökéletesítéséhez vezetett. Jelentős megállapítások születtek az egyes brucellatípusok elkülönítésére, biológiai sajátágaik megismerésére. A brucellák anyagcserejének mesterséges megváltoztatásával mód nyílt olyan csökkent virulenciájú változatok létrehozására, amelyek szükség esetén oltóanyagtermelésre is felhasználhatók.

A legújszerűbb és legbonyolultabb kutatási feladatok a nagyüzemek létrehozása után mégis a *háziállatok légző- és emésztőszervi betegségeivel* kapcsolatban jelentkeztek. Különösen élénk kutatómunka folyt a *sertések fertőző eredetű gyomor-bélgyulladásai* kóroktanának és kórfejlődésének a tisztázására. Az ún. fertőző gyomor-bélgyulladással kapcsolatos igen széles körű kutatások közben számos bakteriológiai, toxikológiai, és biokémiai eljárás került kidolgozásra a betegség pathogenesisének vizsgálatára, s eközben alapvető megállapítások születtek, különösen a bélcsatorna baktériumflórájának, s a bélbeli toxinok és bizonyos enzimek kölcsönhatásáról. Sokban tisztázódott a *malacok (O 8, O 138, O 139, O 141 szerotípusú) E. coli által okozott enterotoxaemiájának* számos bakteriológiai és biokémiai vonatkozása.

Részben oktani, főleg azonban elméleti szempontból jutottunk jelentős adatokhoz a *sertés enterovírusai* tekintetében. Tisztázódott, hogy ezek a széles körben elterjedt vírusok két cytomorphológiai, s eddigelé 16 szerotípusba tartoznak.

A borjak *gyomor-bélgyulladásait* tanulmányozó kutatók tisztázták, hogy a *szopósborjak* ún. *vérhasát* hazánkban többnyire az O 8, O 9, O 41, és O 101 szerotípusú *E. coli* törzsek okozzák, ha erre a külső és belső feltételek hajlamosítják azokat. Újszerű kutatások folynak az *E. coli* törzsek endotoxinjaival és ezek immunbiológiai vonatkozásaival, mivel a borjak és malacok idetartozó betegsége nálunk többnyire toxaemia formájában zajlik le. A borjak *vírusoshasmenésének* kórokozóját behatóan tanulmányozták szövettenyészetek felhasználásával. Tisztázódott, hogy a *borjak fertőző tüdő- és bélgyulladását*, a széles körben elterjedt adenovírusok különböző típusai okozzák.

A *borjak légzőszervi betegségei* tanulmányozása során kiderült a *fertőző rhinotracheitis* hazai előfordulása, s a korábban ivarszervi hólyagos kiütésről megállapítást nyert, hogy az a fertőző rhinotracheitisnek a nemi utak nyálkahártyájára lokalizálódó alakja. Itt kell említést tenni *psittacosis-lymphogranuloma-venereum* (PLV) csoportba tartozó ágensek széles körű elterjedtségének felismeréséről, hazai borjú-, juh- és sertésállományainkban. Ezek az ágensek nemcsak a *juhok* „*vírusos*” *vetélését* idézik elő, de minden bizonnyal szerepük van a fenti állatfajok *tüdőgyulladásainak* kialakításában is.

A sertések légzőszervi betegségeit tanulmányozva megállapítást nyert, hogy a Shope-féle sertésinfluenza hazai előfordulásával számolni kell. Orvoskutatókkal közösen folytatott kísérletek derítették ki, hogy olykor a humán influenzavírusok jelenléte is igazolható sertés és más állatfajok bronchopneumoniás tüdőszövetében. A korábban Beveridge-vírusnak nevezett ágens széles körű elterjedtsége ugyancsak igazolt, a kórokozó közelebbi tulajdonságait azonban még tisztázni kell. Tüdőgyulladásos sertések tüdőszövetéből nem egyszer *Aujeszky-féle* vírust is ki lehet tenyészteni, olykor más kórokozó társaságában, néha azonban egymagában. Az Aujeszky-féle betegséggel kapcsolatban újszerűek a sertések vírusgazdaságára vonatkozó ismereteink, de sokat kell még foglalkoznunk a látszólag egészséges sertések különböző szerveiből kimutatható Aujeszky-vírus diagnosztikai és járványtani szerepével.

A nagyüzemi baromfitenyésztésben különösen a baromfikolera és a légzőszervi betegségek, elsősorban a *mycoplasmosis* adott sok kutatási feladatot. Az előbbi betegség kórokozójával foglalkozókat a pasteurella törzsek immunológiai, biokémiai és virulenciabeli sajátosságainak megismerésére vezette. A bacillusgazdaság mibenlétének jobb megismerése a betegség elleni védekezést jelentősen előrevitte. A *mycoplasmosis* hazai járványtanának megismerésén túl, a betegség szerodiagnosztikája került kidolgozásra, s hőséges adatot gyűjtöttünk a különböző *mycoplasma* törzsek antigénszerkezetéről és tenyésztésbeli tulajdonságairól, valamint arról, hogy a betegség kórfejlődésében a *mycoplasma* törzseken kívül milyen más ágensek játszanak szerepet. Az utóbbi évek kutatásai derítették ki, hogy baromfiállományainkban is számolni kell az *adenovírusok* széles körű elterjedtségével. Alapos kutatások tárgyát képezte a *baromfihimlő* egyes változatainak immunbiológiája, s a különböző vakcina érték mérési módszerek összehasonlítása.

Kiterjedt munka folyt a fentiekén kívül, *tőgybetegségek* bakteriológiai körjelzése és a *bakteriológiai húsvizsgálat* területén. Az utóbbi téren dolgozó kutatók nemcsak számos tenyésztési eljárást fejlesztettek ki, több, eddig hazánkban ismeretlen *Salmonella*-féleséget izoláltak, hanem kialakították az élelmiszervizsgálatnak egy olyan komplex módszerét, amely egyre több biztosítékot nyújt az étel- és húsmérgezések elkerülésére. Jelentős előrehaladás történt a *takarmányok és az ivóvíz bakteriológiai minősítésének* kialakítására.

A *vércsoportkutatások* a sertések 4 vörösvérsejt antigén előfordulására hívták fel a figyelmet, s tisztázódott a sertések haemolytikus icterusának vércsoport incompatibilitáson nyugvó pathogenesise is. A több mint 40 szarvasmarha-vércsoport típussavóval végzett vizsgálatok jelentős gyakorlati megállapításokra vezettek.

Az állatorvosi mikrobiológiai kutatások az elmúlt két évtizedben tehát széles területen és lendületesen folytak. Különösen helytálló ez a megállapítás, ha figyelembe vesszük, hogy hazánkban a főhivatásként mikrobiológiai

kutatásokkal foglalkozó állatorvos kutatók száma csak tíz körül mozog, a többiek más irányú elfoglaltságuk mellett foglalkoznak mikrobiológiai kutatásokkal. Az is nehezíti az állatorvosi mikrobiológiai kutatások helyzetét, hogy laboratóriumi felszereléseink nagyon szerények, s számos olyan műszert nélkülözünk, amelyek nélkül ma már mikrobiológiai kutatások nem végezhetők kellő mélységben. Ugyanígy kell értékelnünk az állatkísérletek végzésének erősen korlátozott voltát. Mindezekben már most, de a jövőben feltétlenül változtatni kell, mert enélkül az alap kutatások tere egyre inkább szűkül, aminek következményei közismertek.

A jelenlegi kutatási lehetőségek mellett felvetődik kutatásaink további koncentrálásának szükségessége, bár ezen a területen máris jelentős előrehaladás történt. Fokozni kell azonban a rokon- és határterületeken dolgozó kutatókkal való együttműködést, mert itt a lehetőségek még nagyok, s az ilyen kollaborációk kölcsönösen hasznosak. Az orvos és állatorvos mikrobiológusok közös kutatásai némely területen, ennek az együttműködésnek gyümölcsöző voltát ékesen bizonyítják. Az anthroppoózisok egyre táguló köre, ennek az együttműködésnek a szükségességét még inkább előtérbe helyezi.

A most folyó kutatások mellett ki kell fejleszteni néhány olyan kutatási területet, amelyen eddig csak igen szerény keretek között végeztünk kutatásokat. Áll ez elsősorban a gombák okozta betegségekre, különösen a mycotoxicosisokra, mivel ezek jelentősége napról napra nő. Fokozni kell erőfeszítéseinket az egyre gyakoribb ún. latens vírusfertőzöttségek felismerésére is, mivel ezek számos kórkép lefolyását és biológiai kísérleteink értékelését befolyásolhatják. Részben mikrobiológiai problémákat is felvett az antibiotikumok és különböző sulfonamid, valamint furazolidon származékok egyre szélesebb körű, nem mindig indokolt és olykor szakszerűtlen használata az állattenyésztés legkülönbözőbb területein.

Feladataink tehát bőven vannak, s ha nagyszerű hagyományaink, az állatorvos-mikrobiológusok szorgalma párosul a kutatási lehetőségek javulásával, az együttműködés kiszélesítésével a más területeken dolgozó mikrobiológusokkal, remélhetjük, hogy teljesíteni tudjuk a ránk váró feladatokat.

A MAGASABB IDEGMŰKÖDÉS KUTATÁSÁNAK ÚJABB EREDMÉNYEI A STRUKTÚRA ÉS A FUNKCIÓ KÖLCSÖNÖS KAPCSOLATÁNAK SZEMLÉLETÉBEN

ENDRŐCZI ELEMÉR, KORÁNYI LAJOS és LISSÁK KÁLMÁN akadémikus

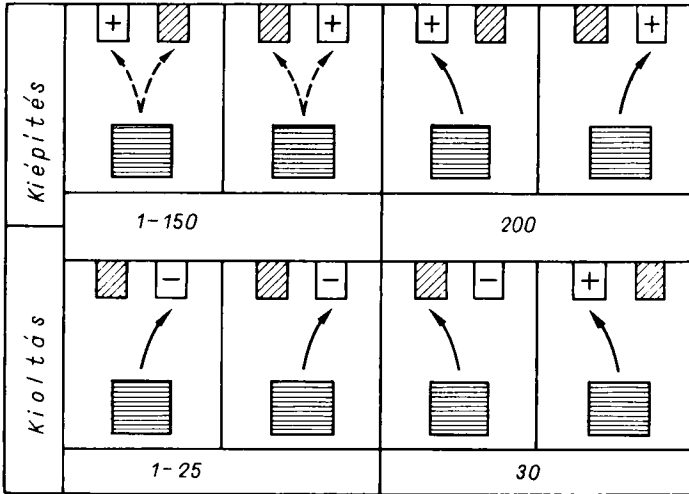
Közlésre érkezett: 1965. XI. 23.

A struktúra és a funkció kölcsönös kapcsolatának elemzése a magasabb idegműködés kutatásában részben azon alapszik, hogy az agy bizonyos területeit roncsoljuk vagy eltávolítjuk, másrészt krónikusan beépített elektródokkal végzett ingerléses vagy elvezetéses kísérletekben tanulmányozzuk a kérdéses struktúrák szerepét valamely adott magatartási folyamatban. Az intracerebrális ingerléses vizsgálatok ma már az agyélettan klasszikus eljárásai közé sorolhatók és az ilyen módon kiváltott magatartási reakciók elemzése jelentősen hozzájárult az agyműködés belső mechanizmusának megértéséhez. Az elmúlt évtizedben azonban mind nagyobb számú adat arra a következtetésre vezetett, hogy a kéreg-alatti struktúrák ingerlésére bekövetkező magatartási reakciók „szituáció-specifikusak”, másrészt az ingerlés hatása „időleges” kapcsolat gyors kialakulását is eredményezi. Így a limbikus rendszer ingerlése csak akkor gátolta az elhárító feltételes reflex kialakulását és annak végrehajtását, ha az intracerebrális ingerlés abban a kísérleti ketrechen történt, amelyben a feltételes reflexet is kiépítettük és látszólag lényegtelen változtatás a kísérleti körülményekben már nem eredményezett gátlást a feltételes reflex végrehajtásban az előzetes ingerlés eredményeként (*Korányi és Endrőczi, 1965*). Más oldalról pedig megállapítást nyert, hogy a temporális agykéreg elektromos ingerlése csak azon somatomotoros mintázat végrehajtását gátolja időlegesen, melynek kivitelezését az ingerléssel társítottuk: a kettős-etetővel ellátott kísérleti szituációban a temporális kéreg elektromos ingerlése az egyik etetőhöz történő odafutás alatt ezen célirányított motoros reakció hosszú időtartamú gátlását eredményezte, ez azonban a másik etetőhöz kiépített feltételes reakció végrehajtását nem érintette. A temporális agykéreg elektromos ingerlése alatt a feltételes jel percepciója zavartalan és ez még inkább nyilvánvaló, ha figyelembe vesszük, hogy alig pár társítás a kérdéses somatomotoros mintázat több órás gátlását eredményezi, bár az állatok az adott szituációban fennálló más feltételes reflexes tevékenységet maradéktalanul végrehajtották (*Endrőczi és Korányi, 1965*). A kísérletek arra a következtetésre vezettek, hogy a temporális agykéreg elektromos ingerlése egy adott tér és idő viszonylatban a somatomotoros mintázat gát-

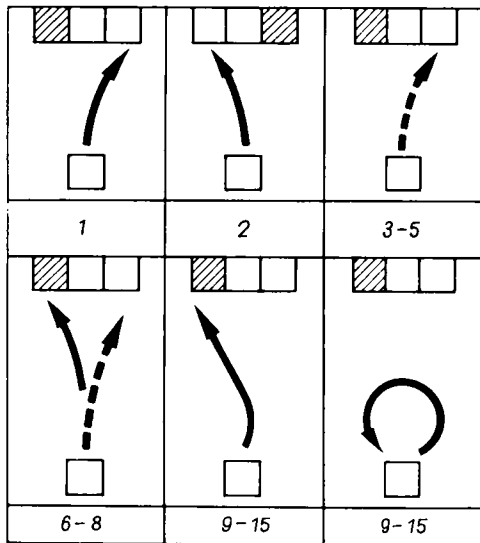
lását és annak hosszú időn keresztül tartó „memorizálási” zavarát eredményezi. A kísérleti eredményeket összefüggésében az 1. és 2. ábra mutatja: a krónikus mély-elektrodokkal ellátott macskákön végzett megfigyelések egy közel 5 m²-es szobában történtek, melynek egyik falán egymástól 50 cm-es távolságban két egymáshoz hasonló etető volt felépítve. A feltételes jel az etetők felett elhelyezett fényinger volt. A feltételes inger adása közötti 2 perces szünetekben az állatok a szoba közepén elhelyezett ketrechen tartózkodtak és csak a plexi-ajtó felhúzása után tudtak kifutni az etetőkhöz. A 10 másodpercig tartó fényinger adását felváltva alkalmaztuk a két etetőnél és az állatok olyan mértékben sajátították el a feltételes reflexet, hogy annak végrehajtása után azonnal visszasétáltak a kiindulási ketreche. Az intracerebrális elektromos ingerlés csak akkor vette kezdetét, amikor a két etető közötti differenciálás megközelítette vagy elérte a 100 százalékot. Mint az 1. ábra mutatja, az egyik oldali etetőhöz kiépített feltételes reflex nem-megerősített feltételes ingerek alkalmazásával kioltható, de azon sajátos helyzet alakul ki, hogy a kioltás folyamán az állatok nem szaladnak ugyan a kérdéses etetőhöz, hanem az ellenoldalihoz, ahol a feltételes ingert továbbra is rendszeresen megerősítettük. Figyelemre méltó, hogy a feltételes reflex kiépülésének kezdeti szakaszán a fényinger csak az odafutási reakciót indukálja, anélkül, hogy térbeli diszkriminációt jelentene, a kioltás folyamán viszont a megerősítés nélkül alkalmazott fényinger már csak azon somatomotoros mintázatot aktiválja, amelynek eredményeként rendszeresen megerősítést kapott.

A temporalis agykéreg elektromos ingerlése valamelyik etetőhöz történő odafutás alatt ezen somatomotoros mintázat gátlását eredményezi. Pár társítás elegendő ahhoz, hogy a gátlás még a következő napi kísérleti időszakban is megfigyelhető legyen. A gátlási időszakban az állatoknál más magatartási reakció, mint az ellenoldali etetőhöz történő futás, vagy a ketreche történő visszatérés nem volt megfigyelhető, jóllehet bőséges terület állott rendelkezésre, hogy más motoros mintázatot (akár menekülési reakciót) végrehajtsanak.

A cél-irányított motoros tevékenység a természetes hajtóerő somatikus megnyilvánulásának fogható fel (*Endrőczi*, 1965, *Endrőczi és Lissák*, 1962, *Lissák és Endrőczi*, 1965). Anélkül, hogy a természetes hajtóerő vitatható meghatározásával foglalkoznánk ezen munka keretében, azt mondhatjuk, hogy egy adott motivált szituációban a természetes hajtóerő fokozódása biztosítja egy vagy több somatomotoros mintázat végrehajtásának valószínűségét. Az, hogy több somatomotoros mintázat közül melyik érvényesül, természetes feltételek mellett a környezet függvénye és gyakran számos tényező kölcsönös hatásának eredménye. Egy olyan szituációban, mint amit a kettős-etetővel teremtettünk meg a macskák számára, elvileg számos somatomotoros mintázat végrehajtásának lehetősége fennáll, de éppen a kettős-etetővel és a táplálkozással kapcsolatos motivált környezet határozza

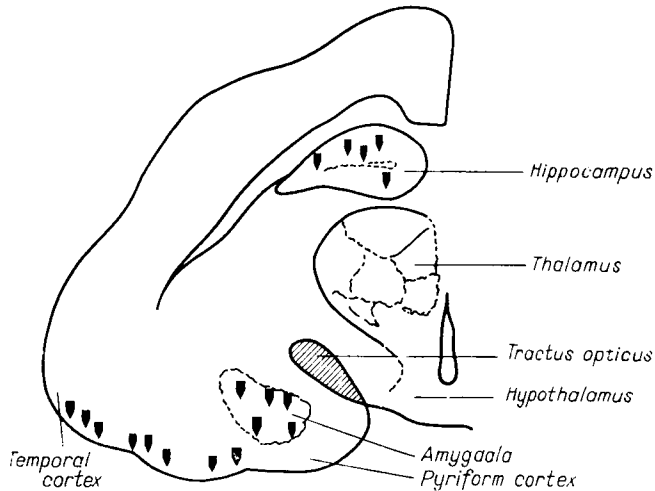


1. ábra. A táplálkozási feltételes reflex kiepitése és kioltása kettős somatomotoros mintázat esetében. Az első 150 társítás alatt az állatok diszkrimináció nélkül futottak valamelyik etetőhöz és csak 200 társítás után differenciálták el az etetőket a fényinger alapján. A részleges kioltás esetében a jobb oldali etetőnél a feltételes inger nem követte megerősítés, melynek eredményeként az állatok 25 inger adása után következetesen a bal oldali etetőhöz futottak. A bal oldali etetőnél csak a megfelelő feltételes inger esetében történt megerősítés



2. ábra. A temporális agykéreg elektromos ingerlésének hatása a somatomotoros mintázat végrehajtására. Az 1. és 2. részek a helyesen végrehajtott feltételes reakciót mutatják. A 3. részben a szaggatott vonal mutatja az utat, mely alatt az intracerebrális elektromos ingerlés történt. Ennek eredményeként az állatok a jobb oldali etető felett felgyulladó fény hatására a bal oldali etetőhöz futnak, vagy visszatérnek a kiindulási ketreche (alsó sor ábrái). A számok a társítások sorrendjét mutatják

meg a domináns somatomotoros mintázat érvényesülését, mely azonos a feltételes reakcióval. A temporalis agykéreg ingerlése, ha azt az egyik etetőhöz történő odafutás alatt végeztük, ezen somatomotoros mintázat „időleges” gátlását eredményezte: ha azon időben történt az ingerlés, amíg az állatok a ketrecben tartózkodtak és mindkét oldali fényinger adásával egy időben végeztük az ingerlést, akkor mindkét somatomotoros mintázat gátlása jött létre és az állatok a ketrec ajtajának felhúzása után sem futottak az etetőhöz,



3. ábra. Az intracerebrális elektródok elhelyezkedésének sematikus ábrázolása

sőt a ketrecet sem hagyták el. A ketrecbe dobott húst viszont elfogyasztották, mely mutatja, hogy a táplálékfelvétel zavartalan marad.

Az elmúlt évtizedek irodalmában a limbikus rendszer jelentőségét részben a memória funkcióban, másrészt az öfenntartással kapcsolatos természetes hajtóerő szervezésében jelölték meg (MacLean, 1949, Milner és Penfield, 1954, Pribram, 1960). A látszólag elkülönült funkciók kapcsolata sokkal szorosabb, ha feltételezzük, hogy a „friss” emlékezés az adott környezettel kapcsolatos cél-irányított somatomotoros mintázatok aktivációjában nyilvánul meg. A természetes hajtóerő és a legvalószínűbb somatomotoros mintázat szerveződése közötti kapcsolatra már utaltunk, ez utóbbinak érvényesülése, illetve végrehajtása viszont már a memória funkciót tükrözi. Ha ezen összefüggéseket figyelembe vesszük, akkor fennáll azon lehetőség, hogy a természetes hajtóerő és a memória funkció látszólag elkülönült limbikus szerveződését egységes és egymástól el nem választható folyamatnak tekintsük. Az evolúció folyamán a limbikus rendszer részvétele az említett folyamatban mindinkább módosul és amíg az alacsonyabb rendűekben ezen tevékenység a somatomotoros mintázatok facilitációjában, illetve gátlásában nyilvánul

meg, addig emberben már bonyolult psychés tevékenységben jelenik meg. Ma még rendkívül nehéz meghatározni azon összefüggést, ami a somatomotoros mintázatok szerveződése és a psychés tevékenység között fennáll, a kettőt az evolúció hosszú fejlődési menete választja el egymástól, bár a *Sechenov* által történt megfogalmazást érdemes megemlíteni: „a psychés tevékenység be nem fejezett motoros aktusnak tekinthető”.

Az elmúlt években figyelmünk a rostralis és basalis előagyi struktúrák tanulmányozására irányult a magasabb idegműködési folyamatok kutatásában. Korábbi vizsgálataink rámutattak arra, hogy a septum, az anterolateralis hypothalamus, a középső előagyi köteg ingerlése fokozza az elektrofiziológiai és magatartási ébredési reakció habituációját, feltételes reflexes környezetben ezen struktúrák ingerlése gátolja az intersignalos cél-irányított motoros tevékenységet, fokozza a feltételes reflex kioltását és gátolja a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer aktivációját a környezeti terhelő ingerek hatása alatt (*Endrőczy és Lissák, 1962, Korányi és Endrőczy, 1965, Lissák és Endrőczy, 1965*). Ezen agyterület lényegében fedi azon struktúrákat, melyeknek ingerlésével egy sajátos magatartási reakció, az öningerlés váltható ki (összefogl. irod. *Olds, 1962*). Az öningerlés leggyakrabban alkalmazott módszere instrumentális jellegű, ami alatt azt kell értenünk, hogy az állat egy kapcsoló lenyomásával pár tized, esetleg pár másodpercig tartó intracerebrális elektromos ingerlést indít el, mely automatikusan megszakad és az öningerlést a kapcsoló ismételt lenyomásának számában lehet lemérni. A kéreg-alatti struktúrák számos pontja felől lehet öningerlést kiváltani, míg más területek elhárító jellegű reakciót eredményeznek. *Olds (1962)*, aki térképszerűen ábrázolta az agy pozitív és negatív öningerlési struktúráit, összefüggésbe hozta az ingerlés hatását a „reward”, ill. „punishment” szubjektív kategóriáival és a pozitív öningerlést jutalmazó, pozitív megerősítésnek, míg a negatív öningerlést büntető jellegű, negatív megerősítésnek fogta fel. Nem kétséges, hogy az *Olds*-féle megfogalmazás hátterében számos olyan megfigyelés áll, melyek alapján következtetései indokoltnak látszanak. Így ismeretes, hogy az öningerlés alatt az állatok előnyben részesítik az intracerebrális elektromos ingerlést a táplálékfelvétellel szemben, vagy elektromos fájdalmas áramütést is elviselnek, hogy az öningerlést biztosítsák. Ugyanakkor az öningerlés folyamán a környezeti jelek percepciója és memorizálása nem szenved zavart, sőt az öningerlés mechanizmusa bonyolult feltételes reflexes láncolatba is beépíthető.

A pozitív öningerlés egyik legtípusosabb kiváltási helye, ahonnan mind patkányoknál, mind macskáknál maximális mértékben lehet a jelenséget létrehozni, a medialis előagyi köteg. Ezen struktúrával kapcsolatban korábbi vizsgálataink folyamán arra a megállapításra jutottunk, hogy jelentős szerepet játszik a belső gátlási folyamatok szervezésében. Ezen megállapítás ellentétben látszik állani azon meghatározással, hogy a pozitív öningerlés a természetes

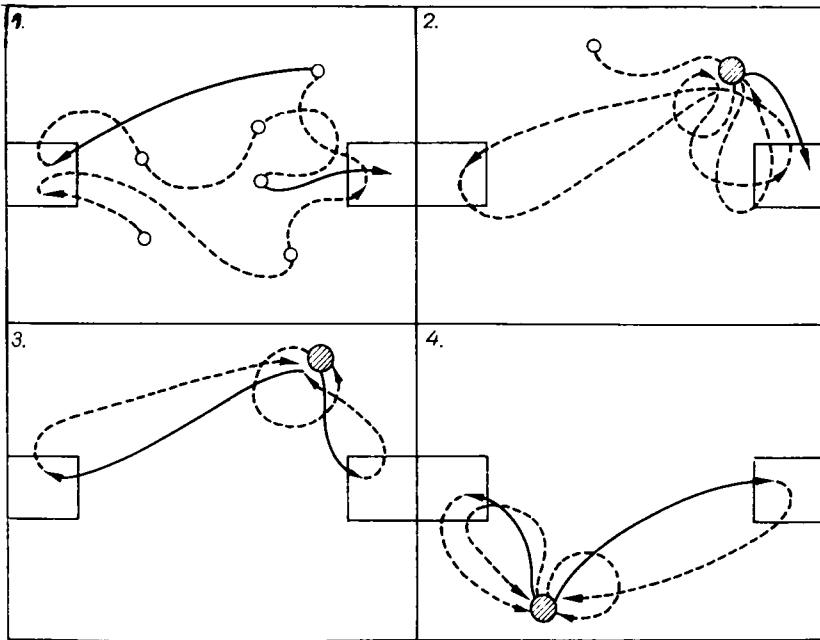
hajtóerőt fokozza és „rewarding” — „jutalmazó” jellegű. A továbbiak folyamán ezen ellentmondással kapcsolatban végzett kísérleti adatainkat és következtetéseinket ismertetjük.

A megfigyeléseket macskákon, táplálkozási feltételes reflexes környezetben végeztük. A ketrec két szemben levő oldalán egy-egy etető volt elhelyezve, mindegyik felett egy hangszóró, amin keresztül a feltételes hanginger (300 H) adtuk. Tekintettel arra, hogy a hanginger mindkét oldalon azonos intenzitású volt, az állatok a megfelelő etetőhöz akusztikai differenciálás alapján futottak, amelynek padkjára felugorva megerősítésként egy darab húst kaptak. A napi társítások száma mindegyik etetőhöz 10 volt és a feltételes inger 2 perces időközben adtuk. A kialakult feltételes reflexes szituáció, mint a későbbiek folyamán látni fogjuk, egy olyan feltételt teremtett, ahol az állatok környezeti jelre meghatározott somatomotoros mintázat végrehajtásával a térben állandóan mozogtak, másrészt 23 órás éhezés állapotában a táplálékfelvétel motivációs tényezőjét összehasonlíthattuk az intracerebrális öningerlés magatartási reakcióival.

A feltételes reflex kiépülésének előrehaladott szakaszában bipoláris elektródokat építettünk a medialis előagyi köteg területére és az elektromos ingerlést abban az időszakban kezdtük el, amikor az állatok a feltételes reflexet már közel 100 százalékosan teljesítették. A medialis előagyi köteg ingerlése tájékozódási reakciót kiváltó ingerintenzitással történt (0.5—1.5 V, 0.5 msec, 30—90 H). Ezen kísérleti körülmények között „passzív” öningerlést váltottunk ki, az állat csak akkor részesült intracerebrális ingerlésben, ha a ketrec meghatározott pontján tartózkodott. Amikor a kérdéses helyet elhagyta, az elektromos ingerlést azonnal megszakítottuk. Abban az esetben, ha az állat visszatért az öningerlés pontjára, az ingerlőt ismét bekapcsoltuk. Az intersignalos időtartam alatt öningerlést építettünk ki a ketrec több pontján, továbbá az etető padkján. Az első intracerebrális ingerlés hatására a spontán intersignalos tevékenység jelentősen csökkent, bár az állatok elhagyták a kérdéses helyet, de az inger megszakítására ismét visszatértek az öningerlés pontjára. Későbbiek folyamán már csak a feltételes inger adására futottak az etetőhöz és az intersignalos időtartam alatt az öningerlés helyén tartózkodtak. Általában 10—15 társítás után a feltételes reflex végrehajtása is megszűnt és az állatok vagy nem hagyták el az öningerlés helyét, vagy elindultak, de amint az intracerebrális ingerlés megszűnt, azonnal visszatértek a kiindulási pontra. A kialakult pozitív öningerlés megerősítés nélkül kioltható volt és ilyenkor az állatok pár feltételes inger adására már nemcsak normális feltételes reflex reakciót mutattak, hanem a spontán intersignalos tevékenységük is visszatért az öningerlés előtti értékre. Amikor az egyik etető padkján építettünk ki pozitív öningerlést, akkor ezen etetőnél sem feltételes inger, sem táplálékot nem adtunk az állatoknak. Ezen körülmények között az állat az egyik etető padkján tartózkodott és a szemben levő etetőhöz

futott a feltételes inger alkalmazására. A kialakult pozitív öningerlés alatt nem volt hajlandó lelépni a padkáról, vagy ha leugrott, akkor azonnal viszszerült az intracerebrális ingerlés fenntartására.

A pozitív öningerlés nemcsak a tér valamely pontján való tartózkodással volt összekapcsolható, hanem egy meghatározott motoros reakcióval is. Ha az intracerebrális ingerlést akkor alkalmaztuk, amikor az állat az

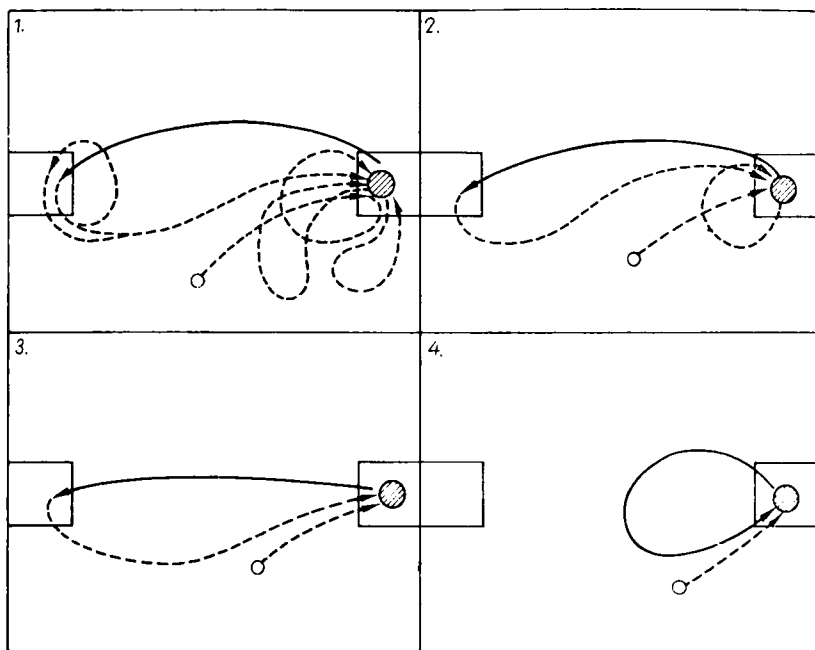


4. ábra. Passzív öningerlés kialakulásának sematikus ábrázolása táplálkozási feltételes reflexes környezetben. A vonalazott kör jelzi az elektromos ingerlés helyét. A kihúzott vonal az állat motoros tevékenységét táplálkozási feltételes inger adására. A szaggatott vonalak mutatják az állat spontán motoros tevékenységét. Az 1. ábra mutatja az öningerlés előtti motoros tevékenységet, a 2. 3. 4. részek pedig az öningerlés fokozatos kialakulását. A 4. ábra egy újabb öningerlési helyet mutat, mely az előbbinek kioltása után ugyanazon napi kísérleti időtartam alatt épült ki

intersignalos időtartamban „önként” az etető padkájához közelített és amikor oda felugrott, akkor az ingerlést megszakítottuk, ilyen módon az a sajátos állapot alakult ki, hogy az intersignalos motoros tevékenység nagymértékben fokozódott, az állatok az egyik etetőtől a másikig futottak. A fokozott intersignalos tevékenység alatt gyakran az alkalmazott feltételes ingert sem vették észre és a húst a tálban hagyva a másik etetőhöz futottak. Az intracerebrális ingerlés megszűnése után ezen fokozott spontán intersignalos tevékenység hosszú időn keresztül még megfigyelhető volt, így a következő napi kísérleti időszakban is megnyilvánult. Az ilyen módon kialakított passzív

öningerlések folyamán az állatok táplálékfelvétele zavartalan volt: ha a húst az öningerlés helyére dobtuk, azt normálisan elfogyasztották.

Az előző kísérletekben „passzív” öningerlést alakítottunk ki, ami a szokásosan alkalmazott instrumentális típusú öningerléstől csak annyiban különbözik, hogy az elektromos ingerlést mindaddig fenntartottuk, amíg az állat a kérdéses helyen tartózkodott. Ezzel szemben az instrumentális öningerlésnél a rövid időtartamú, programozott ingerlés megszakadása olyan

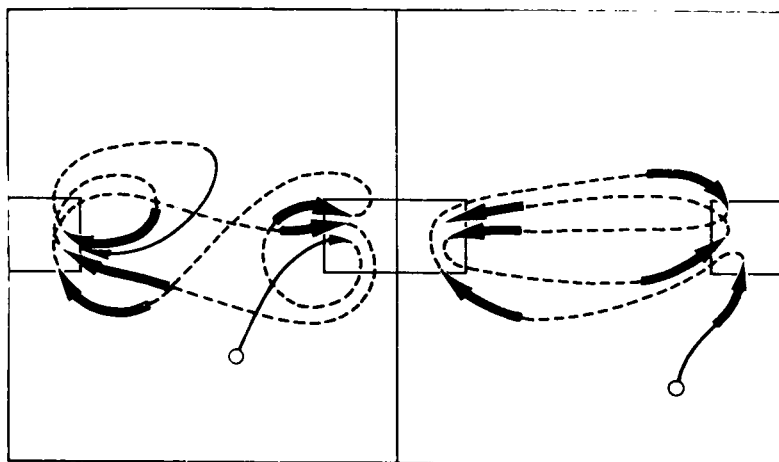


5. ábra. A passzív öningerlés kiépítése az etető egyik padkájára. Az állat csak az ellenkező oldali etetőnél kapott feltételes ingert és megerősítést. A jelzések megegyeznek a 4-es ábra jelzéseivel

somatomotoros tevékenységet vált ki, amely ismét bekapcsolja az elektromos ingert. Azon megfigyelés, hogy a passzív öningerlés folyamán a kevés számú intracerebrális ingerlés után az állat visszatér azingerlés helyére és később a táplálkozási feltételes inger hatására sem hagyja azt el, látszólag megerősíti Olds azon feltételezését, hogy a medialis előagyi köteg ingerlése „jutalmazó” jellegű. Összevetve jelen megfigyeléseink eredményeit korábbi adatainkkal azonban más következtetésre jutottunk.

A probléma megközelítésében azon magatartási folyamatok elemzéséből kívánunk kiindulni, amelyek természetes feltételek mellett valamely motívált situációban játszódnak le. A környezet ingereinek hatására a természetes hajtóerő intenzitásának növekedése jön létre, melynek eredményeként a fel-

tételes cél-irányított somatomotoros mintázat szerveződése és a szituációtól függően annak végrehajtása következik be. A cél-irányított somatomotoros tevékenység végrehajtása kettős jelentőségű: egyrészt fokozza ugyanezen somatomotoros mintázat ismétlődésének valószínűségét, másrészt a megerősítés révén gátlólag hat a természetes hajtóerőre és ezen gátlás a belső gátlás mechanizmusán keresztül szerveződik. A megerősítés, mint információ, kettős hatásával a jelen munka keretében nem kívánunk foglalkozni.



6. ábra. A medialis előagyi köteg elektromos ingerlésének társítása a cél-irányított motoros tevékenység egy meghatározott szakaszával (vastag kihúzott vonal). A kialakult öningerlés fokozott „spontán” cél-irányított motoros tevékenységben nyilvánul meg

ni, ellentétes hatásuk két egymással szorosan kapcsolódó, de magatartási szempontból ellentétes irányú agyi mechanizmusokon keresztül érvényesül. A pozitív öningerlés szempontjából a megerősítés gátló jellegét tartjuk alapvetőnek, amely természetes körülmények között a medialis előagyi kötegen keresztül fokozza a belső gátlás kialakulását és ez egyúttal természetes hajtóerő csökkenéséhez is vezet. Ezen gondolatmenetből következik, hogy a somatomotoros mintázat végrehajtása következtében természetes feltételek mellett a belső gátlás fokozódásával csökken a motoros tevékenység ismétlődésének valószínűsége is. A pozitív öningerlés folyamán egy sajátos helyzet alakul ki: az intracerebrális elektromos ingerlés hatására a belső gátlás fokozódik, de ez anélkül következik be, hogy a természetes megerősítés is fennállana. Az ingerlés megszakítása a megerősítés nélkül kialakult belső gátlás visszacsapásaként ugyanazon somatomotoros mintázat ismétlődését váltja ki, mint ami az intracerebrális ingerlést eredményezte. Ezen visszacsapás neuroanatomiai szervezéséért újabb megfigyeléseink alapján éppen a mesialis diencephalikus struktúrák tevékenységét tehetjük felelőssé, melyeknek ingerlése tisztán „negatív öningerlés” folyamatát eredményezi (Endrőczy, Hart-

mann és Lissák, 1966). A pozitív öningerlés folyamatának kialakulásában véleményünk szerint központi helyet foglal el a megerősítés nélkül kiváltott belső gátlásfokozódás, amely a passzív öningerlés folyamán mindjobban fokozódó időtartamú öningerlésben nyilvánul meg, míg az instrumentális típusú öningerlésnél a motoros mintázat állandó ismétlődésében jelenik meg. Amíg a passzív szituációban az intracerebrális ingerlés megszakítása azáltal következik be, hogy az állat elhagyja az ingerlés helyét, addig az instrumentális típus esetében a rövid időtartamú ingerlés sorozatos somatomotoros reakciót eredményez. A medialis előagyi köteg, mint arra a bevezetőben utaltunk a belső gátlás kivitelezésének szolgálatában áll: passzív öningerlés folyamán ez a táplálkozási feltételes reflex fokozatos leépülésében jól lemérhető volt. Felmerül a kérdés, hogy ezen belső gátlásfokozódás érvényes-e más természetes hajtóerők esetében is? Ha figyelembe vesszük, hogy pozitív öningerlés folyamán a kondicionált félelmi reakció szintén gátlódik (Brady, 1958), vagy az állatok fájdalmas elektromos áramütés mellett is folytatják a pozitív öningerlést, akkor igennel lehet válaszolni. A belső gátlás fokozódása számos magatartási reakció formájában megjelenhet: tájékozódási reakció habituálódása, intersignalos cél-irányított motoros tevékenység gátlása, a feltételes reflex kioltásának meggyorsítása és mindezen jelenségek a medialis előagyi köteg ingerlésével kiválthatók (Endrőczi, Korányi és Lissák, 1965). Ugyanezen neuroanatomiai alapokon nyugszik a természetes hajtóerő gátlása is és az a belső gátlás szerveződésétől nem elkülöníthető egységet képez. A belső gátlás fokozódása természetes feltételek mellett a somatomotoros mintázat végrehajtása révén nyert megerősítés, ill. információ hatására szerveződik ezen struktúra közbejöttével. Az öningerlés folyamán a medialis előagyi köteg elektromos ingerlése váltja ki a belső gátlás fokozódását, melynek időtartama alatt az adott szituációban érvényesülő természetes hajtóerő ingereinek hatása csökken, de az intracerebrális ingerlés megszakítása ugyanazon somatomotoros mintázat ismétlődését eredményezi, mint ami az intracerebrális ingerlést létrehozta. Ezen jelenségsor ismétlődése vezethet el végkimerülésig tartó öningerléshez, mely önmagában is mutatja, hogy a magatartási reakció mechanizmusa sokkal mélyebb agyi szerveződést érint, mintsem azt jutalmazással lehetne magyarázni.

IRODALOM

1. Brady, J. V.: The paleocortex and behavioral motivation. Ed.: H. F. Harlow and C. N. Woolsey: Biological and Biochemical Bases of Behavior. Univ. Wisconsin Press, 1958 pp. 198—236.
2. Endrőczi, E.: Acta Physiol. Hung., Suppl. 24, 69 (1965).
3. Endrőczi, E., Lissák K.: Acta Physiol. Hung. 21, 265 (1962).
4. Endrőczi, E., Korányi, L., Lissák, K.: MTA V. Orv. Oszt. Közl., 15, 254 (1965).
5. Endrőczi, E., Korányi L.: Acta Physiol. Hung. 28, 327 (1965).
6. Korányi, L.: Acta Physiol. Hung. 26, 63 (1965).

7. *Korányi, L., Endrőczy, E., Lissák, K.*: Acta Physiol. Hung. **27**, 149 (1965).
8. *Korányi, L., Endrőczy, E.*: Acta Physiol. Hung. **28**, 339 (1965).
9. *Lissák, K., Endrőczy, E.*: Symposium on Structure and Function of Limbic System. Hakone, Japan, 1965.
10. *Lissák, K., Endrőczy, E.*: Internat. Conf. Sechenow Centenary. Brain Reflexes. Symp. II. USSR Sci. Acad. Press, 1964. p. 86.
11. *MacLean, P. D.*: Psychosomatic Med. **11**, 338 (1949).
12. *Milner, H., Penfield, W.*: Trans. Amer. Neurol. Ass. **80**, 42 (1955).
13. *Olds, J.*: Physiol. Rev., **42**, 554 (1962).
14. *Pribram, K.*: Ann. Rev. Psychol. **11**, 1 (1960).

KÜLÖNBÖZŐ TESTFELEPÍTÉSŰ CSECSEMŐK VÁLTOZTATOTT KLÍMAVISZONYAINAK BEFOLYÁSA AZ ENERGIAFORGALOM ALAKULÁSÁRA

KULIN LÁSZLÓ és KISS SZABÓ ANTAL

Közlésre érkezett: 1966. I. 17.

Közleményünkben a szobahőmérséklethez, valamint a meleg környezethez tartósan adaptált atrophias és hypotrophias csecsemők különböző környezeti hőmérsékleten mért energiaforgalmi vizsgálatairól számolunk be.

A magas környezeti hőmérsékletnek 24, ill. 48 órás akut és tartós hatását sorvadt csecsemők hőtermelésére — a ma már elfogadott [8, 31] — therapiás eredményeink után [18, 19, 20, 21] tettük kutatás tárgyává. A kérdés egyik aspektusát 1954-től vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy a 28–30 C°-ú, komfortosan párasított környezeti hőmérséklet nemcsak a sorvadt gyarapodásában, hanem energiaforgalmában is lemérhetően érzeteti hatását [17]. Újabb eredményeinkkel választ óhajtottunk adni arra, hogy

1. a tartós meleghez szoktatott különböző testfelépítésű sorvadt csecsemők energiaforgalma hogyan alakul olyan környezeti hőmérsékleten, amely eutrophias csecsemők számára adequat viszonyokat jelent.

2. Miként reagál (védekezik) energetikailag a tartós meleg környezethez adaptált sorvadt a lehülés ellen olyan hűvös környezeti hőmérsékleten, melyben élettani ismereteink szerint ép viszonyok között feltétlenül számolnunk kell a hőtermelés fokozódásával, a kémiai hőreguláció ingerével.

Korábbi vizsgálatainkat megismételve és kiterjesztve a különböző testfelépítésű csecsemő-kategóriákra, tovább tanulmányoztuk a magas környezeti hőmérsékletnek az energiaforgalomra kifejtett akut hatását.

Többrétű összehasonlító vizsgálattal nyert adatok segítségével, úgy véljük, újabb nézőpontból sikerült megvilágítanunk a csecsemőkori sorvadás pathogenesisét [20, 23, 31]; továbbá közelebb juthatunk egyfelől a különböző mértékben sorvadt csecsemők hőtermelés szempontjából semleges környezeti hőmérsékletének megismeréséhez, másfelől azon figyelemre méltó sajátosság mibenlétének kérdéséhez, hogy a sorvadt csecsemő a megfelelően párasított, 28–30 C°-ú környezeti hőmérséklet akut hatására megemeli energiaforgalmát [17].

Beteganyag, módszer és vizsgálatok

55 különböző „fogyású” [26, 27] atrophias és hypotrophias csecsemő hőtermelési adatait tettük elemzés tárgyává. Anyagunkat két csoportba osztottuk.

Az első csoportban 35 csecsemőnél vizsgáltuk a magas környezeti hőmérsékletnek a hőtermelésre kifejtett akut hatását. Adatainkat az I., II., III., IV. sz. táblázatokon mutatjuk be. A táblázatokon feltüntettük az esetek számát, korát, testhosszát, testsúlyát, a klímaboxok hőmérsékletét, a fogyás-százalékot, a környezet változtatásának hatására bekövetkezett értékelődásokat: végbélhőmérsékletet, O₂-fogyasztást, hőtermelést és az egyes adatok átlagát, a középértékek szórását, végül a testsúly-kg-ra számított O₂-fogyasztásban és hőtermelésben bekövetkezett eltérés matematikai analízisét. A kísérleti klímakamra hőmérsékletét és adaequat páratartalmát mindkét környezeti feltétel mellett külön-külön kontrolláltuk. A csecsemők a szokványos szobahőmérsékleten a szokásos öltözékben, a meleg klímában öltözék nélkül, pusztán széklet—vizeletfelfogó pelenkában voltak elhelyezve. A vizsgált egyedek

I. táblázat

| N ^o | Név | Kor (hó) | Test-hossz (cm) | Súly (g) | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Rectalis hőmérséklet C° | | O ₂ ml/min. | | Összkalória kg | | Fogyás % |
|-----------------------------------|--------|----------|-----------------|----------|---------------------------|----|-------------------------|------|------------------------|------|----------------|-------|----------|
| | | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| 1. | J. J. | 5,0 | 61,0 | 3480 | 21 | 30 | 36,4 | 36,7 | 24,3 | 35,2 | 47,7 | 68,8 | 40 |
| 2. | K. L. | 5,0 | 56,5 | 2780 | 21 | 30 | 36,3 | 36,6 | 20,2 | 22,8 | 50,0 | 55,7 | 39 |
| 3. | Sz. J. | 3,7 | 56,5 | 3050 | 22 | 30 | 36,1 | 36,4 | 21,8 | 23,1 | 49,1 | 53,4 | 34 |
| 4. | S. L. | 4,0 | 58,0 | 3340 | 21 | 30 | 36,1 | 36,5 | 13,7 | 17,7 | 28,5 | 34,8 | 33 |
| 5. | V. J. | 3,1 | 58,5 | 3550 | 21 | 30 | 36,2 | 36,7 | 29,7 | 30,2 | 54,5 | 58,3 | 30 |
| 6. | T. G. | 7,5 | 62,0 | 4260 | 21 | 30 | 36,3 | 36,5 | 33,7 | 37,0 | 54,2 | 58,1 | 29 |
| 7. | E. J. | 3,5 | 51,5 | 2470 | 21 | 30 | 36,2 | 36,5 | 16,0 | 19,3 | 45,2 | 54,0 | 27 |
| 8. | C. Gy. | 5,5 | 60,0 | 4000 | 21 | 30 | 36,0 | 36,4 | 44,4 | 45,6 | 74,5 | 77,2 | 27 |
| 9. | R. M. | 5,5 | 56,0 | 3340 | 22 | 28 | 36,1 | 36,3 | 29,3 | 31,5 | 61,8 | 63,6 | 26 |
| 10. | M. S. | 3,2 | 59,0 | 3850 | 22 | 29 | 36,5 | 36,7 | 25,9 | 29,8 | 46,2 | 54,8 | 26 |
| Átlag | | 4,6 | 58,0 | 3412 | 21 | 30 | 36,2 | 36,5 | 25,9 | 29,2 | 51,2 | 57,9 | 31 |
| Átlag értéktöbblet | | | | | +9 C° | | +0,3 C° | | +13% | | +13% | | |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | | | | | | | | | +9,0 | +8,7 | +11,8 | +11,1 | |

$$\bar{X} = 6,7$$

$$\text{Cal} \cdot \text{kg} = \sqrt{n} = 3,16 \cdot t_{(9)} = \frac{6,7 \times 3,16}{5,9} = 3,627 \quad p > 0,1\%$$

$$S = 5,9$$

Az I—IV. táblázatok bemutatják a tartósan — heteken át — 20—22 C°-ú, ún. szokványos szobahőmérsékleten (1), majd 24 órán át 28—30 C°-ú meleg klímában gondozott (2), aktuális betegségtől mentes hypotrophias és atrophias csecsemők kor, hossz, súly, mikroklímaterapátúra, rectalis hőmérséklet, valamint O₂-fogyasztási, hőtermelési és fogyási százalékok adatait.

aktuális betegségtől mentes, intakt csecsemők voltak; nyugtatóul pár csepp Somnifent adtunk [16, 17].

I. táblázatunkon 10 csecsemő adatai vannak feltüntetve. Klinikailag valamennyien kifejezetten sorvadtak voltak; fogyásuk (saját testhosszhoz mért súlyelmaradás): 26–40%. A vizsgálat előtt tartósan — hetekig — 21–22 C°-ú, ún. szobahőmérsékletű légcserés boxokban gondoztuk őket. Megfigyeléseinket központi regulációval ellátott légcserés kondicionált boxokban végeztük, a kísérlet előtt azonban elzártuk a box meleglevegő-zsilipjét, és a központi-fűtés révén 21–22 C°-ú környezeti hőmérsékletet létesítettünk. A boxban elhelyezett respirációs-kamrában Kipp—Noyons rendszerű csecsemő-diaferométerrel végeztük vizsgálatainkat [16, 17]. Ezzel az eszközzel határoztuk meg az energiaforgalom jellemzőit: az O₂-fogyasztást és ebből a hőtermelést. Előző tartózkodási helyüknek megfelelő hőmérsékű kísérleti boxokban a szokásos öltözékben feküdtek a csecsemők. A meghatározás után a környező hőmérsékletet 28–30 C°-on, adaequat páratartalom mellett standardizáltuk. Ebben a klímában a csecsemők mindössze a széklet és vizelet izolálásához szükséges pelenkát viselték. Ebben a környezetben tartózkodtak 24 órán át. 24 óra elteltével az alapanyagcsere-vizsgálatokat megismételtük. Látható az I. táblázaton, hogy a végbélhőmérséklet a magasan temperált környezet hatására átlagban 0,3 C°-ot emelkedett, ugyanakkor az O₂-fogyasz-

II. táblázat

| N° | Név | Kor (hó) | Test-hossz (cm) | Súly (g) | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Rectalis hőmérséklet C° | | O ₂ ml/min. | | Összkalória kg | | Fogyás % | | | |
|------------------------|--------|----------|-----------------|----------|---------------------------|----|-------------------------|------|------------------------|------|----------------|------|----------|--|------|--|
| | | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| 1. | N. J. | 4,5 | 59,5 | 4170 | 22 | 30 | 36,5 | 36,3 | 43,5 | 47,3 | 66,6 | 74,9 | 24 | | | |
| 2. | K. A. | 6,5 | 64,5 | 5200 | 21 | 28 | 36,8 | 36,9 | 42,7 | 43,8 | 53,0 | 55,4 | 24 | | | |
| 3. | M. A. | 3,0 | 55,0 | 3190 | 21 | 28 | 36,2 | 36,4 | 30,6 | 33,1 | 64,0 | 69,0 | 24 | | | |
| 4. | T. M. | 2,7 | 53,5 | 3000 | 22 | 30 | 36,6 | 36,8 | 26,5 | 30,2 | 59,0 | 71,0 | 23 | | | |
| 5. | Sz. Z. | 4,5 | 58,0 | 3850 | 22 | 29 | 36,4 | 36,5 | 33,7 | 36,1 | 60,8 | 65,4 | 23 | | | |
| 6. | D. J. | 4,5 | 58,5 | 3950 | 22 | 30 | 36,5 | 36,8 | 34,6 | 36,6 | 59,5 | 66,5 | 21 | | | |
| 7. | Zs. G. | 5,0 | 56,0 | 3550 | 22 | 30 | 36,4 | 36,5 | 29,9 | 34,7 | 57,0 | 67,7 | 21 | | | |
| 8. | K. F. | 4,2 | 57,0 | 3750 | 22 | 29 | 36,2 | 36,5 | 26,9 | 30,2 | 48,5 | 56,2 | 21 | | | |
| 9. | R. I. | 3,8 | 53,0 | 2950 | 22 | 30 | 36,1 | 36,7 | 22,0 | 24,7 | 51,2 | 58,0 | 21 | | | |
| 10. | Cs. E. | 4,5 | 55,0 | 3450 | 21 | 30 | 36,4 | 36,5 | 25,8 | 27,2 | 52,9 | 54,7 | 20 | | | |
| 11. | Sz. E. | 5,5 | 56,5 | 3520 | 22 | 30 | 36,5 | 36,6 | 30,6 | 34,6 | 59,6 | 69,3 | 20 | | | |
| Átlag | | 4,4 | 56,9 | 3690 | 22 | 29 | 36,4 | 36,6 | 31,5 | 34,4 | 57,5 | 64,4 | 22 | | | |
| Átlag értéktöbblet | | | | | + 7 C° | | +0,2 C° | | +9,2% | | +12,1% | | | | | |
| Standard deviatio (±σ) | | | | | | | | | ±6,7 | | ±6,6 | | ±5,7 | | ±7,1 | |

$$\bar{X} = 7,1$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 3,3 \quad t_{(10)} = \frac{7,1 \times 3,3}{3,3} = 7,100 \quad p < 0,1\%$$

$$S = 3,3$$

III. táblázat

| N ^o | Név | Kor (hó) | Test- hossz (cm) | Súly (g) | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Rectalis hőmérséklet C° | | O ₂ ml/min. | | Összkalória kg | | Fogyás ‰ |
|------------------------|--------|-------------|------------------------|-------------|---------------------------------|----|-------------------------------|------|------------------------|------|-------------------|------|-------------|
| | | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| 1. | V. S. | 4,5 | 54,0 | 3250 | 21 | 30 | 36,2 | 36,5 | 28,4 | 28,9 | 63,7 | 65,6 | 19 |
| 2. | V. E. | 6,7 | 55,0 | 3500 | 22 | 30 | 36,2 | 36,6 | 38,2 | 38,2 | 72,9 | 74,8 | 18 |
| 3. | Cs. I. | 4,5 | 55,0 | 3500 | 22 | 28 | 36,1 | 36,3 | 26,3 | 27,3 | 51,4 | 53,4 | 18 |
| 4. | V. M. | 7,5 | 56,5 | 3800 | 21 | 28 | 36,2 | 36,2 | 38,8 | 42,0 | 69,4 | 73,9 | 18 |
| 5. | Sz. I. | 5,5 | 52,5 | 3000 | 22 | 30 | 36,2 | 36,7 | 24,1 | 25,6 | 55,3 | 60,0 | 17 |
| 6. | Cs. M. | 4,5 | 55,0 | 3500 | 22 | 30 | 36,3 | 36,4 | 28,2 | 27,8 | 55,4 | 55,2 | 17 |
| 7. | N. G. | 2,5 | 49,5 | 2670 | 21 | 28 | 36,4 | 36,4 | 21,8 | 22,1 | 55,9 | 56,6 | 14 |
| 8. | K. P. | 6,5 | 57,0 | 4200 | 22 | 28 | 36,0 | 36,4 | 41,8 | 45,2 | 70,4 | 70,9 | 14 |
| 9. | Gy. I. | 4,5 | 55,0 | 3700 | 21 | 28 | 36,5 | 36,6 | 31,7 | 29,3 | 56,7 | 53,0 | 13 |
| 10. | L. M. | 4,5 | 54,0 | 3500 | 21 | 28 | 36,3 | 36,5 | 29,6 | 28,5 | 56,3 | 56,0 | 12 |
| 11. | M. M. | 5,5 | 53,5 | 3500 | 22 | 29 | 36,6 | 36,7 | 29,3 | 27,9 | 56,3 | 55,4 | 10 |
| Átlag | | 5,1 | 54,3 | 3465 | 21 | 29 | 36,3 | 36,5 | 30,7 | 32,1 | 60,3 | 61,3 | 16 |
| Átlag értéktöbblet | | | | | + 8 C° | | +0,2 C° | | +2,6% | | +1,6% | | |
| Standard deviatio (±σ) | | | | | | | | | ±6,2 | ±7,2 | ±7,4 | ±8,4 | |

$$\bar{X} = 1,0$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 3,3 \quad t_{(10)} = \frac{1,0 \times 3,3}{2,4} = 1,375 \quad p > 10\%.$$

$$S = 2,4$$

tás és hőtermelés egyaránt 13%-kal fokozódott. Az emelkedés igen kifejezett: $p > 0,1\%$.

II. táblázatunkban 11 sorvadt adatai láthatók. E csoport fogyasztási értéke 20–24% között volt, tehát nem érte el az I. táblázatban demonstrált kategória alsó határát. Az előbbivel azonos feltételek mellett végzett vizsgálatokban az O₂-fogyasztást és ennek alapján számított hőtermelést és az adatokat úgy a szobahőmérsékletű, mint a magasan temperált kondicionált környezetben, a már előbb leírt szempontok szerint határoztuk meg és értékeltük. A táblázatból kitűnik, hogy a 24 órás magas hőmérsékletű környezeti tartózkodás után az átlag végbélhőmérséklet és az energiaforgalom emelkedése közel olyan mértékű, mint az I. táblázatban észlelteknél. Az O₂-fogyasztás 9%-kal, a hőtermelés 12%-kal fokozódott; kifejezetten szignifikáns ($p < 0,1\%$).

A III. táblázatban 11 hypotrophiás csecsemő adatait mutatjuk be. E csoportban az egyedek fogyasztása 10–19% között volt. A csecsemők öltöztetése, a vizsgálat menete, a módszer az első két csoportban leírtak szerint történt. Látható, hogy az egyedeknél úgy a végbélhőmérséklet, mint az O₂-fogyasztás és hőtermelés lényegtelen eltérést mutat. A magasan temperált környezet hatására az átlag O₂-fogyasztás 2,6%-kal, a hőtermelés csupán 1,6%-kal fokozódott. A hőtermelés változása nem szignifikáns: $p > 10\%$.

IV. táblázat

| N ^o | Név | Életkor (hó) | Test- hossz (cm) | Test- súly (g) | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Rectalis temperatura C° | | O ₂ ml/min. | | Összkalória kg | | Fogyás % |
|-----------------------------------|--------|-----------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|----|-------------------------------|------|------------------------|------|-------------------|------|-------------|
| | | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| 1. | Gy. E. | 5,8 | 50,0 | 2850 | 21 | 28 | 36,4 | 36,4 | 18,7 | 17,1 | 43,9 | 42,5 | 9 |
| 2. | V. I. | 3,0 | 50,0 | 3220 | 21 | 31 | 36,0 | 36,4 | 30,0 | 28,5 | 66,6 | 62,8 | +4 |
| 3. | V. M. | 2,0 | 54,0 | 4140 | 21 | 28 | 36,5 | 36,6 | 29,6 | 25,5 | 47,8 | 42,4 | +5 |
| Átlag | | 3,6 | 51,3 | 3403 | 21 | 29 | 36,3 | 36,5 | 26,1 | 23,7 | 52,7 | 49,2 | |
| Átlagérték-eltérés | | | | | +8 C° | | +0,2 C° | | -10,1% | | -7,1% | | |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | | | | | | | | | ±6,4 ±6,3 | | ±12,2 ±12,1 | | |

$$\bar{X} = 3,5$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 1,7 \quad t_{(2)} = \frac{3,5 \times 1,7}{2,0} = 2,950 \quad p < 10\%$$

$$S = 2,0$$

A hypotrophiások energiaforgalmát a magas hőmérsékletű klíma alig befolyásolta.

A IV. táblázaton 3 csecsemő adatai láthatók. A vizsgálati feltételek az előzőkkel azonosak voltak. A vizsgált egyedek, a testhosszhoz mért tényleges fogyasztást tekintve, voltaképpen alig tértek el az eutrophiás hosszúságtól. Gyarapodási indexük (FQ — 26,27) azonban (saját súly és az eutrophiás kortárs súlyának viszonya) igen eltérő volt: az 1. csecsemőnél 46, a 2.-nál 61, a 3.-nál 103. Figyelemre méltó, hogy az igen eltérő gyarapodási index ellenére úgy a normálisan fejlődő, mint a gyarapodásban jelentősen elmaradtak hőtermelése 24 órás magasan temperált környezet hatására csökkenést mutatott. A kevés számú eset ellenére kiemelés érdemel, hogy a súlyban 54, ill. 39%-kal visszamaradt, de jelentéktelen fogyással rendelkező sorvadtak energiaforgalom tekintetében úgy viselkedtek, mint az eutrophiás egyedek. — Ez a megfigyelésünk újabb bizonyítéka annak, hogy a fogyás (tényleges súlyvesztés) és a FQ (súlyelmaradás) nem fednek azonos fogalmakat. A tápláltsági (fogyási százalék, PI számlálója, Hi) index tehát nem helyettesíthető a gyarapodási (FQ, Q, Ki) indexszel. Ugyanis a testfelépítést e kétféle kifejezési móddal felmérő szomatikus indexek adatai mögött mélyreható energetikai, működésbeli eltérés húzódik meg [22, 23, 26, 27].

A második csoportban a magas környezeti hőmérsékleten tartósan gondozott 20 atrophiás és hypotrophiás csecsemőnél vizsgáltuk az alacsony környezeti hőmérsékletnek a hőtermelésre kifejtett akut hatását. Az adatokat az V., VI., VII., VIII. táblázatok tartalmazzák. Feltüntettük az esetek számát, a magasan és alacsonyan temperált boxok hőmérsékletét, a hűtési

V. táblázat

| N° | Név | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Hűtési idő (mín.) | Rectalis temperatura C° | | | | O ₂ ml/min. | | Összal. kg | | R. Q. | | Fogyás % | Életkor (hó) | Testsúly (g) |
|-----------------------------------|-------|---------------------------|----|-------------------|-------------------------|------|------|------|------------------------|-----------|------------|-----------|-------|------|----------|--------------|--------------|
| | | 1 | 2 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | |
| 1. | P. B. | 29 | 21 | 65 | 37,1 | 36,8 | 36,5 | 36,3 | 38,5 | 38,4 | 64,1 | 64,1 | 0,79 | 0,77 | 19 | 5,0 | 4150 |
| 2. | V. L. | 30 | 21 | 55 | 36,5 | 36,4 | 36,6 | 35,6 | 37,4 | 36,5 | 56,0 | 54,0 | 0,80 | 0,78 | 18 | 8,5 | 4600 |
| 3. | V. P. | 29 | 22 | 62 | 36,5 | 36,5 | 36,6 | 36,2 | 26,5 | 27,8 | 51,0 | 53,0 | 0,81 | 0,78 | 17 | 3,5 | 3600 |
| 4. | F. J. | 30 | 22 | 58 | 36,7 | 36,6 | 36,5 | 36,2 | 33,1 | 33,4 | 57,0 | 58,0 | 0,82 | 0,81 | 16 | 5,0 | 4000 |
| 5. | B. P. | 30 | 22 | 60 | 36,5 | 36,6 | 36,8 | 36,4 | 25,9 | 25,9 | 53,2 | 53,2 | 0,74 | 0,84 | 14 | 3,5 | 3450 |
| Átlag | | 30 | 22 | 60 | 36,6 | 36,6 | 36,6 | 36,1 | 32,3 | 32,4 | 56,2 | 56,4 | 0,79 | 0,80 | 17 | 5,1 | 3980 |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | | | | | | | | | $\pm 5,9$ | $\pm 5,3$ | $\pm 5,0$ | $\pm 4,6$ | | | | | |

$$\bar{X} = 0,2$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 2,2, \quad t_{(4)} = \frac{0,2 \times 2,2}{1,4} = 0,314, \quad p > 70\%.$$

$$S = 1,4$$

Az V—VIII. táblázatok feltüntetik a tartósan — hetekig-hónapokig — 28—30 C°-ú környezeti hőmérsékleten (1), majd átlag 1, ill. 2¹/₂ órán át különböző mértékben csökkentett környezeti hőmérsékleten tartott (2), különböző testfelépítésű intakt sorvadtak mikroklíma-temperatúra, hűtési időtartam, rectalis hőmérsék, valamint O₂-fogyasztási, hőtermelési, resp. quot., fogyási százalék, kor és testsúly adatait.

VI. táblázat

| N° | Név | Mikroklima hőmérséklet C° | | Hűtési idő (min.) | Rectalis hőmérséklet C° | | | | O ₂ ml/min. | | Összcal. kg | | R. Q. | | Fogyás % | Kor (hó) | Súly (g) |
|-----------------------------------|--------|---------------------------|----|-------------------|-------------------------|------|------|------|------------------------|-----------|-------------|-----------|-------|------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | |
| 1. | T. K. | 28 | 17 | 67 | 36,5 | 36,4 | 36,7 | 36,4 | 41,1 | 40,2 | 61,0 | 61,0 | 0,79 | 0,83 | 20 | 8,5 | 4650 |
| 2. | K. F. | 28 | 17 | 62 | 36,7 | 36,6 | 36,7 | 36,1 | 37,4 | 36,0 | 68,0 | 65,0 | 0,79 | 0,77 | 20 | 5,0 | 3800 |
| 3. | Gy. T. | 28 | 16 | 58 | 36,4 | 36,4 | 36,3 | 35,8 | 42,7 | 38,2 | 65,0 | 58,0 | 0,85 | 0,83 | 18 | 8,5 | 4600 |
| 4. | K. P. | 30 | 17 | 63 | 36,3 | 36,5 | 36,5 | 36,2 | 19,3 | 20,2 | 49,0 | 52,0 | 0,80 | 0,79 | 17 | 1,5 | 2750 |
| 5. | O. I. | 28 | 17 | 66 | 36,6 | 36,6 | 36,9 | 36,3 | 31,8 | 31,7 | 55,0 | 56,0 | 0,83 | 0,89 | 17 | 5,5 | 4050 |
| 6. | B. G. | 28 | 17 | 57 | 36,7 | 36,6 | 36,3 | 36,0 | 41,5 | 44,9 | 59,5 | 65,0 | 0,87 | 0,83 | 16 | 7,0 | 4850 |
| 7. | M. D. | 29 | 18 | 58 | 36,5 | 36,5 | 36,5 | 36,4 | 39,0 | 43,3 | 46,0 | 53,0 | 0,80 | 0,78 | 14 | 6,0 | 5650 |
| 8. | D. H. | 28 | 16 | 61 | 36,6 | 36,6 | 36,5 | 36,0 | 42,6 | 42,8 | 56,0 | 55,0 | 0,82 | 0,83 | 13 | 7,0 | 5350 |
| Átlag | | 28 | 17 | 61 | 36,5 | 36,5 | 36,5 | 36,1 | 36,9 | 37,2 | 57,4 | 58,1 | 0,81 | 0,82 | 17 | 6,1 | 4462 |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | | | | | | | | | $\pm 8,0$ | $\pm 8,0$ | $\pm 7,4$ | $\pm 5,0$ | | | | | |

$$\bar{X} = 0,7$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 2,8 \quad t_{(\tau)} = \frac{0,7 \times 2,8}{4,5} = 0,445 \quad p > 60\%$$

$$S = 4,5$$

VII. táblázat

| N ^o | Név | Mikroklíma hőmérséklet C° | | Hítési idő (min.) | Rectalis hőmérséklet C° | | | | O ₂ ml/min. | | Összeal. kg | | R. Q. | | Fogyás % | Kor (hó) | Súly (g) |
|------------------------|-------|---------------------------|----|-------------------|-------------------------|------|------|---------|------------------------|--------|-------------|--------|-------|-------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | |
| 1. | J. J. | 30 | 17 | 64 | 36,7 | 36,5 | 36,6 | 36,4 | 32,8 | 29,2 | 61,0 | 53,0 | 0,78 | 0,73 | 30 | 3,5 | 3750 |
| 2. | N. F. | 27 | 14 | 65 | 36,6 | 36,5 | 36,2 | 35,9 | 33,4 | 33,2 | 53,6 | 53,0 | 0,89 | 0,84 | 29 | 4,5 | 4450 |
| 3. | T. I. | 28 | 17 | 58 | 36,7 | 36,7 | 36,8 | 36,7 | 36,9 | 33,7 | 67,0 | 61,0 | 0,80 | 0,78 | 28 | 5,0 | 3800 |
| 4. | D. M. | 29 | 17 | 66 | 36,5 | 36,5 | 36,0 | 35,6 | 35,8 | 30,8 | 63,0 | 53,0 | 0,91 | 0,82 | 26 | 4,0 | 4050 |
| Átlag | | 28 | 16 | 63 | 36,6 | 36,5 | 36,4 | 36,0 | 34,7 | 31,7 | 61,1 | 55,0 | 0,84 | 0,79 | 28 | 4,2 | 4012 |
| Átlag értéksökkenés | | | | | | | | -0,4 C° | | -9,5 % | | -11,0% | | -6,3% | | | |
| Standard deviatio (±σ) | | | | | | | | ±1,8 | | ±2,1 | | ±5,5 | | ±4,0 | | | |

$$\bar{X} = 6,1$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 2,0$$

$$t_{(a)} = \frac{6,1 \times 2,0}{2,5} = 4,880 \quad p > 1,0\%$$

$$S = 2,5$$

VIII. táblázat

| N° | Név | Mikroklima hőmérséklet C° | | Hűtési idő (min.) | Rectalis hőmérséklet C° | | | | O ₂ ml/min. | | Összeal. kg | | R. Q. | | Fogyás % | Kor (hó) | Súly (g) |
|-----------------------------------|--------|---------------------------|----|-------------------|-------------------------|------|------|------|------------------------|-----------|-------------|-----------|--------|------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | | 1 | | 2 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | |
| 1. | G. Gy. | 28 | 20 | 200 | 36,8 | 36,5 | 37,1 | 34,6 | 27,2 | 23,8 | 59,6 | 49,8 | 0,87 | 0,76 | 30 | 6,5 | 3250 |
| 2. | L. M. | 30 | 19 | 90 | 36,5 | 36,3 | 36,8 | 34,8 | 22,3 | 19,8 | 62,0 | 53,6 | 0,81 | 0,74 | 24 | 3,5 | 2500 |
| 3. | F. Cs. | 29 | 17 | 180 | 36,9 | 36,5 | 36,3 | 34,2 | 35,7 | 25,3 | 60,7 | 42,2 | 0,83 | 0,79 | 22 | 5,5 | 4100 |
| Átlag | | 29 | 19 | 156 | 36,7 | 36,4 | 36,7 | 34,5 | 28,4 | 23,0 | 60,8 | 48,5 | 0,84 | 0,76 | 25 | 5,2 | 3283 |
| Átlag értékcsökkenés | | | | | -2,2 C° | | | | -20% | | -25% | | -10,5% | | | | |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | | | | | | | | | $\pm 6,8$ | $\pm 2,8$ | $\pm 1,2$ | $\pm 5,8$ | | | | | |

$$\bar{X} = 12,2$$

$$\text{Cal/kg} = \sqrt{n} = 1,7 \quad t_{(2)} = \frac{12,2 \times 1,7}{5,4} = 3,840 \quad p = 5,0\%$$

$$S = 5,4$$

idő átlagát, a változtatott klímában külön-külön a végbél hőmérsékletét, az O_2 -fogyasztást és hőtermelést, a respirációs quotienst, a fogyási százalékot, a csecsemő korát és súlyát. Ezen csoport sorvadtságait több héten át tartósan magas, 28—30 C°-ú, adaequatan párasított környezeti hőmérsékleten gondoztuk. A környezetbe adaptált, különböző gyarapodású csecsemők O_2 -fogyasztását különböző környezeti miliókban, éspedig relatíve alacsony, ill. kifejezetten alacsony hőmérsékleten is megvizsgáltuk. Valamennyi csecsemő a komfortosan párasított, magas hőmérsékletű légcserés boxokban öltözék nélkül tartózkodott, csupán széklet- és vizeletizoláló vászonpelenkával átkötve. A végbélhőmérséklet mérése után meghatároztuk az O_2 -fogyasztást és ismételten kontrolláltuk a testhőmérsékletet. Ezt követően a kondicionáló szelepek elzárásával szokványos szobahőmérsékletű (21—22 C°), megfelelő páratartalmú, ill. szellőzéssel hűvös (14—20 C°) környezeti hőmérsékletet létesítettünk, és a vizsgálatokat az említett sorrendben megismételtük. Nyugtatóul pár csepp Somnifent nyújtottunk. A kísérleteket folyamatosan, „egy ültő helyben” végeztük, a csecsemők elalvásától függően, nyugalomban, hosszabb-rövidebb időtartam alatt.

Az V. táblázaton 5, 14—19%-os fogyású hypotrophiás csecsemő adatai láthatók a már felsorolt sorrendben. A magasan temperált klímában — mint említettük — a huzamos idő alatt öltözék nélkül, a 21—22 C°-os boxhőmérsékleten ingben, pelenkában, vékony pokróccal letakarva tartózkodtak átlagban egy óra hosszáig. Valamennyi csecsemő végbélhőmérséklete a magasan temperált klímakörnyezetbe viszonyítva a megfigyelési idő alatt néhány tized fokot esett. O_2 -fogyasztásuk és hőtermelésük két esetben kissé emelkedett, két esetben változatlan maradt, egynél valamennyit csökkent. A változás lényegtelen, matematikailag sem szignifikáns: $p > 70\%$.

A VI. táblázat 8, 13—20%-os fogyású hypotrophiás csecsemő adatait mutatja be. A magasan temperált klímában a huzamos tartózkodás utáni mérés kontrollvizsgálatait egyórás hűtés után, éspedig öt esetben 17, két esetben 16, egy esetben 18 C°-os környezetben is elvégeztük. A meleg klímában öltözék nélküli csecsemőket a hűtött boxokban ingben, pelenkában, pólyában tartottuk, fejüket kendővel kötöttük be, a kezek azonban szabadon maradtak. Az átlag 60 perces kontroll-idő alatt valamennyi esetben süllyedt a végbélhőmérséklet, ezalatt azonban az energiaforgalom átlaga voltaképpen nem változott: négy csecsemőnél emelkedett, háromnál kismértékben csökkent, egynél változatlan maradt. A hőtermelés változása nem szignifikáns: $p > 60\%$.

A VII. táblázaton feltüntetett négy csecsemő kifejezetten sorvadtság volt; a fogyás 26—30%. A huzamos meleg klíma-tartózkodás után az O_2 -fogyasztási méréseket három esetben 17 C°-os, egy esetben 14 C°-os környezetben is elvégeztük. A meleg klímában öltözék nélkül tartott csecsemők mérése a hideg miliókban, a kezek szabadonahagyása mellett, öltözékben: pelenkában, pólyá-

ban, fejkendővel bekötve történt. Átlag egyórás kontrollvizsgálati idő után esett a végbél hőmérséklete, és egy kivétellel kifejezetten csökkent a hőtermelés. Ez a 2. sz. sorvadtnak sokáig nyugtalan volt, nyöszörgött, és teljesen nem is nyugodott meg; energiaforgalma feltehetően éppen ezért maradt azonos szinten. E kivétel ellenére a hideg környezet hatására a kis csoport hőtermelés-csökkenése jelentősnek tekinthető: $p > 1,0\%$.

A VIII. táblázaton három csecsemő adatai szerepelnek. Az 1., 2. sz. csecsemő küllemileg kifejezetten sorvadtnak volt, a 3. sz. kevésbé látszott annak. A fogyási százalék: 30, 24, 22. A páras-melegben huzamos tartózkodás után történt mérések kontrollvizsgálatait az 1. esetben 20, a 2. esetben 19, a 3. esetben 17 C°-os környezeti hőmérsékleten végeztük. A csecsemőkre takarót ebben a miliőben nem tettünk, csupán ingben és a szokásos védőpelenkában tartózkodtak a hűvös kísérleti kamrában. A vizsgálat kezdetén a csecsemők nyugtalanok voltak, sírdogáltak, reszkettek, és igen lassan, egyedenként 90, 180, 200 perc után nyugodtak meg. Ezt követően vizsgálva, mindhárom sorvadtnak jelentősen esett a végbélhőmérséklete és kifejezetten csökkent a hőtermelése. Az 1,5–3,5 órás vizsgálat alatt a testhőmérséklet átlagban 2,2 C°-kal, az O₂-fogyasztás 20%-kal, a testsúlyegységre számított hőtermelés 25%-kal esett. A hőtermelés csökkenése kifejezett, viszont a kevésszámú vizsgált csecsemő miatt csak 5%-on szignifikáns.

A VII.—VIII. táblázaton feltüntetett, jelentős súlyvesztéséget szenvedett atrophiasoknál az inadaequat környezetnek az energiaforgalmat deprimáló, és a hőegyensúlyi helyzetet kórosan befolyásoló hatása e néhány esetben nyilvánvalóvá vált. Voltaképpen kimutatható szervi károsodást nem szenvedtek. Megnyugvással vettük tudomásul, hogy az energiaforgalom a meleg klímába való visszahelyezés után helyreállt, és rövid idő múlva súlygyarapodásuk is megindult. Ezen tapasztalat ellenére sem tartottuk az orvosi mentalitással összeegyeztethetőnek, hogy az esetek számának növelésével pusztán demonstratív célból nagyobb anyagot vizsgáljunk. Korábbi vizsgálataink [20, 23, 25] és mellékelt táblázataink több aspektusban indirekt úton is meggyőzővé teszik, hogy a hűvös környezet a sorvadtnak hőegyensúlyi helyzetét és életműködésüket kedvezőtlenül befolyásolja.

Megbeszélés

Különböző környezeti hőmérsékleten a hypotrophias és atrophias csecsemők energiaforgalmának, hőregulációjának vizsgálata számos kérdésre rávilágít — mindenekelőtt a testfelepítés és a környezeti hőmérséklet szoros kapcsolatára. Tapasztalataink alátámasztják azt a felismerést, hogy a testállományában jelentősen megfogyatkozott csecsemő labilis hőforgalmi egyensúlyi helyzetben él [19, 20]. A szokványos szobahőmérsékletű környezethatás

IX. táblázat

| Vizsgált esetek száma | 3 | | 11 | | 11 | | 10 | |
|---|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | +5—9 | | 10—19 | | 20—24 | | 26—40 | |
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Fogyás% | | | | | | | | |
| Mikroklíma hőmérséklet, C° | 21—22 | 28—30 | 21—22 | 28—30 | 21—22 | 28—30 | 21—22 | 28—30 |
| Cal/saját súly, kg | 52,7 | 49,2 | 60,3 | 61,3 | 57,5 | 64,4 | 51,2 | 57,9 |
| Standard deviatio ($\pm\sigma$) | $\pm 12,3$ | $\pm 12,0$ | $\pm 7,4$ | $\pm 8,4$ | $\pm 5,7$ | $\pm 7,1$ | $\pm 11,8$ | $\pm 11,1$ |
| Energiaforgalom alakulása % | —7,1 | | +1,6 | | +12,1 | | —13,1 | |
| Szignifikancia (p) | <10% | | >10% | | <0,1% | | >0,1% | |
| Cal/saját testhossznak megfelelő súly, kg | 52,6 | 49,0 | 51,6 | 52,7 | 45,2 | 50,2 | 35,6 | 40,2 |

Normál csecsemők életkor szerinti cal/kg értékátlaga: 48,9—51,9

Az I—IV. táblázat adatai alapján összeállított táblázat szemlélteti a tartósan 20—22 C°-ú (1), majd 24 óráig 28—30 C°-ú mikroklímán tartott (2) hypotrophiás és atrophiás csecsemőknel a saját testsúlyra és a saját testhossznak megfelelő ideális átlagsúlyra vonatkoztatva a tényleges súlyvesztés (fogyás) kihatását az energiaforgalom intenzitásának alakulására.

olyan helyzet elé állítja a súlyosan sorvadtat, hogy energiatermelése a kívánatos energiaszükségletnek megfelelni nem tud. A kültakaró és öltözék megválasztásával bizonyos mérvű egyensúlyi helyzet elérhető a kisebb fogyású sorvadtt kategóriákban. Pl.: a 14—19%-os fogyású, 29—30 C°-ú környezethez adaptált hypotrophiás csecsemőink 21 C°-ú ún. szobahőmérsékleten ingben, pelenkában, vékony takaróval fedve, egy órán át nem változtatták O₂-fogyasztásukat, ugyanakkor hőmérsékletük átlagban 0,5 C°-kal esett (V. táblázat). Amennyiben a testösszetétel az atrophiás jellemzői felé tolódik el, a fogyás értéke magas, nyilvánvalóvá válik, hogy a szobahőmérsékletű környezetben pusztán ezen öltözék alkalmazása elégtelen. A 26—30%-os fogyású sorvadttak hőegyensúlyi helyzetét meleg öltözékekkel sem sikerült biztosítani. Pl. ha ezeket a csecsemőket a meleg klímából 17 C°-os környezetbe helyeztük, az öltözék: ing, pelenka, pólya, fejkendő egy órán belül sem védte meg a hőtermelés csökkenésétől (VII. táblázat). A 22—30%-os fogyású, 28—30 C°-hoz adaptált sorvadtt csecsemők testhőmérséklete 17—20 C°-ú környezetben, ingben, pelenkában, de takaró nélkül, 1,5—3,5 órai tartózkodás után átlagban 2,2 C°-kal esett, az O₂-fogyasztás 20%-kal csökkent (VIII. táblázat).

Atrophiás csecsemők energiaforgalmának intenzitását alapvetően meghatározzák a testfelépítési sajátosságok. A felület/súly diszparitás, a hiányzó

vagy megfogyatkozott zsírpárna, a következményes étvágytalanság, limitált tápkalória, a haemodynamikai viszonyok megváltozása, inadaequat környezeti feltételek mellett, szinte megoldhatatlan feladat elé állítja a sorvadtat energia-termelés és -pótlás szempontjából [15, 25]. — Aligha van olyan területe a paediatricának, ahol a környezeti hőmérséklet változtatásával annyira eltérő, sőt ellentétes életkörtani viszonyokat figyelhetünk meg, mint az atrophias csecsemőknél [23, 24].

A szobahőmérsékleten gondozott atrophias energiaforgalma szinte törvényszerűen alacsony értéken szintezik [12, 16, 27]. Vizsgálataink rávilágítanak arra is, hogy a testállományban erősen megfogyatkozott atrophiasok számára már a szobahőmérséklet is túl hűvös ahhoz, hogy azt semleges környezeti zónának tekinthetnők. A külső takaróval védett sorvadtat ebben a miliőben folyamatosan hideg impulzusok érik a kiterjedt légzőfelületen keresztül. A csökkentett környezeti hőmérséklet hatására ellentétesen reagál; ebben a miliőben a felnőtt, ill. eutrophias csecsemő emeli, ezzel szemben a sorvadtat csökkenti energiaforgalmát. A hőtermelés fokozatos beszűkülésével süllyed a testhőmérséklet is [13, 14].

A IX. táblázat összehasonlítóan szemlélteti a saját testsúlyra és a saját testhossznak megfelelő ideális átlagsúlyra vonatkoztatva a hypotrophias és atrophias testfelépítésű csecsemőknél a tartós szobahőmérsékletnek és a meleg környezeti hőmérsékletnek az energiaforgalomra kifejtett 24 órás akut hatását.

Szobahőmérsékleten a +5-től 9% fogyással rendelkező csecsemők energiaforgalma a saját súlyegységre és a hosszhoz tartozó eutrophias súly-kg-ra vonatkoztatva ugyanannyi, mint az optimálisan fejlődő kortárs normál értéke. A 10–19%-os fogyású hypotrophiasoknak saját súlyra vonatkoztatva magas a kalóriatermelése, a hosszhoz tartozó eutrophias súlyegységre vonatkoztatva azonban ugyanannyi, mint az eutrophias kortársé. A 20–24%-os fogyású sorvadtak hőtermelése saját súlyegységre számítva valamivel alacsonyabb az előző kategóriánál, a hosszhoz tartozó ideális átlagsúlyhoz mérve pedig alatta marad az eutrophias kortársnak. A 26–40%-os fogyású atrophias csecsemő a saját súlyára vonatkoztatva ugyanannyi kalóriát termel, mint az eutrophias, a hosszhoz tartozó normál súlyhoz viszonyítva azonban jelentősen kevesebbet.

Ugyanezen eseteket *magas hőmérsékletű* környezetbe helyezve, 24 óra múlva a következő értékeket kaptuk: a +5-től 9% fogyású csecsemők átlaga „érett” regulációra utal: az eutrophiasokhoz hasonlóan csökkent az energiaforgalom. A 10–19%-os fogyású hypotrophias csecsemőknél a meleg miliő hatására lényegében nem változott az O_2 -fogyasztás. A 20–24%-os fogyású sorvadtak többségénél már kifejezett emelkedést figyelhetünk meg, és ez jelentősnek tekinthető: $p < 0,1\%$. A 26–40%-os fogyású atrophias csoportban kivétel nélkül valamennyi esetben megemelkedett az O_2 -fogyasztás. Az emelkedés matematikailag is szignifikáns: $p > 0,1\%$.

Ezen megfigyelésekből következik, hogy az atrophias csecsemő nem azért termel kevés hőt, mert szomatikus adottságainál fogva egyszerűen képtelen energiaforgalmát fokozni, hanem azért, mert a környezet — megfelelő hideg-ingere [6, 33] — (a szokványos szobahőmérséklet is) paradox választ vált ki [25]. A hőtermelés ezen ellentétes viselkedését célszerű *Kulin* felismerése nyomán az adaptációs syndroma fogalomkörébe vonni [23, 24, 27], és a centrális thermoreguláció megváltozott mechanizmusában keresni a primum movens-t. A centrális reguláció, ill. az effektor-mechanizmus teljesítőképességének kérdése sorvadásban diszkusszió tárgyát képezi az irodalomban [11].

Fiziológiai megfigyelés, hogy azonos körülmények között egy bizonyos testpontnak a hőmérséklete annál alacsonyabb, minél távolabb van a hőtermelő centrumtól, és hasonlóképpen annál alacsonyabb, minél kisebb a test vagy a testrész „henger” radiusa [2]. Valóban, az egyes testrészeket több-kevesebb megszorítással hengereknek lehet tekinteni, márpedig a hőmennyiség hasonló képződményekben, a különböző nagyságú felületekre vetített radiusok szerint oszlik meg. A sorvadat tekintetben különösen kedvezőtlen helyzetben van. A sorvadás kialakulása folyamán egyes testrész-„hengerek” eredeti térfogatukból mind jelentősebb kvantumot veszítenek el. A hőleadás pedig ennek arányában fokozódik. A gyarapodás fázisában viszont a testrészek nemcsak térfogatukban növekszenek, de egyre vastagabb lesz a hőszigetelés szempontjából fontos zsírpárna is.

Az energiaforgalmi helyzet nézőpontjából a sorvadat csecsemő tartós ápolására a 28–30 C°-os környezet több szempontból előnyös:

1. Elmarad a hűvös környezet megterhelő ingere, öltözk és takaró nélkül hőegyensúlyi helyzetben tartható.
2. A 28–30 C°-os környezet a hideginger paradox anyagcsere-effektusának reverziójához vezet.
3. A megváltozott hőreguláció a gyarapodás útját nyitja meg.

Szobahőmérsékleten, ún. hideg miliőben az alacsony energiaforgalom (az eutrophiasokkal ellentétes: paradox reakció) mibenléte a végrehajtó szervek tömegének megfogyatkozásával és aktivitásának hiányával nem magyarázható, mert izomaktivitással regisztrálható energiaforgalom-fokozódás mély sorvadásban is észlelhető. A gyarapodás kezdeti fázisában nő az aktív protoplazma tömege, az izomsejtek kvantuma, mely az irodalmi adatok szerint a hőtermelés szempontjából jelentős. Atrophiasban éppen az izomzat jelentős mennyisége vesz részt [28]. Az izomzat gyarapodása kézenfekvő magyarázatot kínál a kémiai hőreguláció fiziológiás belépéséhez. Újabban több közlemény adatai támogatják azt a nézetet, hogy a kémiai hőregulációnak nem elsődleges lokalizációja a vázizomzat, hanem sokkal inkább a belső szervek [4, 5, 9, 10, 32]. Érdekes, hogy sorvadásban a belső szervek közül az agy, vese [1, 29] alig vesz részt, és viszonylag kevésbé sorvad a máj és a szív is. Miután a sorvadat reziduális szomatikus adottságai mellett a hideg környe-

zetben csökkenti energiaforgalmát, viszont a meleg miliőben fokozza, és ez a tevékenység a gyarapodást rendre megelőzi, fel kell tételeznünk, hogy az energiaforgalom emelkedése elsődlegesen nem a perifériás szervek mechanizmusával, hanem a centrális thermoreguláció fiziológiás irányú változásával van összefüggésben. Ismeretes, hogy a hidegingerre bekövetkező, ill. a hyperthermiához csatlakozó energiafokozódás nem ugyanazon regulációs mechanizmustól függ [3, 7, 30]. Mindent egybevetve, helytállónak látszik az a szemlélet, hogy ha az atrophíást a periféria felől folyamatosan és tartósan inadaequat hőimpulzusok érik, a fiziológiás kémiai hőreguláció irányító centrális mechanizmusa blokkolt még akkor is, ha az effektor-szervek tartalmaznak egy bizonyos „reziduális” energiataralékot a hőtermelés fokozására.

ÖSSZEFOGLALÁS

Ép és kóros testfelépítésben — eutrophia, hypotrophia, atrophia — a változtatott környezeti hőmérsékletnek függvénye az energiaforgalom. Az atrophias hőtermelése a szokványos szobahőmérsékleten alacsony értékben szintezik és tovább süllyed, ha a környezet hőmérséklete lehül. A hideg környezet hatására — az eutrophiás csecsemőkkel ellentétesen — az atrophias nem emeli, hanem csökkenti energiaforgalmát.

A paradox energiaforgalom már a szobahőmérsékletű környezetben jelentkezik. Mi úgy látjuk, hogy csecsemőkori sorvadásban azért csökken a hőtermelés, mert a szobahőmérsékletű hőimpulzusok a perifériás effektor-szervek sorvadásának egy bizonyos szakaszán túl inadaequat hőingerek, s ezek hatására a centrális hőreguláció fiziológiás effektusa felfüggesztett. Emellett szól az a megfigyelésünk, hogy az atrophiasok a 28–30 C°-ú kondicionált miliőben általában fordulatszerűen megemelik energiaforgalmukat.

A környezeti hidegingerre jelentkező paradox energiaforgalom egyikünk szerint az adaptációs syndroma megnyilvánulása, a táp- és testanyagszükében szenvedő sorvadt neurohormonális válaszreakciója: adaequat klímán kívül (20–22 C°) energiaszükében szükségszerűen csökkenti, a klímában (28–30 C°), energiaegyensúlyban célszerűen emeli energiaforgalmát [23, 25].

IRODALOM

1. Addis, T., Poo, L. J., Lew, W.: J. Biol. Chem. **115**, 111 (1936)
2. Aschoff, J.: Klin. Wschr. **36**, 193 (1958)
3. Balogh, L., Donhoffer, Sz., Mestyán, Gy., Pap, T., Tóth, I.: Endokrinologie **29**, 190 (1952)
4. Birnie, J. H., Grayson, J.: J. Physiol. London **116**, 189 (1952)
5. Bock, K. D., Bonhoeffer, K.: Pflügers Arch. **263**, 93 (1956)
6. Brück, K., Brück, M.: Klin. Wschr. **38**, 1125 (1960).
7. Donhoffer, Sz., Mestyán, Gy., Obrincsák, E., Pap, T., Tóth, I.: Acta physiol. hung. **4**, 63 (1953)
8. Ewerbeck, H.: cit. Kulin. — Der Säugling. 332. o. — Springer: Berlin—Göttingen—Heidelberg 1962.
9. Federov, N. A., Shur, E. J.: Amer. J. Physiol. **137**, 30 (1942)
10. Graf, W.: Acta physiol. scand. Suppl. **160**, 90 (1959)
11. Heim, T., Mestyán, Gy., Szelényi, Z.: Kísérl. Orvostud. **16**, 239 (1964)
12. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F.: A csecsemőkori sorvadás. — Budapest: Eü. Kiadó 1953
13. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Kun, K.: Orv. Hetil. **95**, 366 (1954)
14. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Kun, K.: Ann. paediat. (Basel) **183**, 1 (1954)
15. Kiss Szabó, A., Székely, K., Kövér, B.: Ann. paediat. (Basel) **189**, 33 (1957)
16. Kiss Szabó, A., Ambró, I.: Acta paediat. Acad. Sci. Hung. **6**, 111 (1965)
17. Kövér, B., Kiss Szabó, A.: Ann. paediat. (Basel) **188**, 129 (1957)
18. Kulin, L.: Ann. paediat. (Basel) **181**, 320 (1953)

19. *Kulin, L.*: MTA Orv. Tud. Oszt. Közl. **4**, 37 (1953)
20. *Kulin, L.*: Acta med. Acad. Sci. Hung. **5**, 1 (1954)
21. *Kulin, L.*: Ann. paediat. (Basel) **189**, 79 (1957)
22. *Kulin, L.*: Acta med. Acad. Sci. Hung. **15**, 221 (1960)
23. *Kulin, L.*: Mschr. Kinderheilk. **109**, 397 (1961)
24. *Kulin, L.*: Doktori értekezés 1962
25. *Kulin, L.*: Mschr. Kinderheilk. **111**, 167 (1963)
26. *Kulin, L.*: Gyermekgyógy. **16**, 33 (1965)
27. *Kulin, L.*: MTA Orv. Tud. Oszt. Közl. **15**, 339 (1965)
28. *Lamy, M., Lamotte, M., Lamotte, —, Barrillon, S.*: Bull. Mém. Soc. med. Hôp. Paris **62**, 435 (1946)
29. *Marfan, A. B.*: Le Nourrisson **9**, 65 (1921)
30. *Mestyán, Gy., Mess, B., Szegvári, Gy., Donkoffer, Sz.*: Acta physiol. hung. **15**, 89 (1959)
31. *Opitz, H., Schmid, F.*: cit. *Kulin.* — Handbuch der Kinderheilkunde IV. 665., 667., 668. o.
— Springer: Berlin—Heidelberg—New York 1965
32. *Rein, H.*: Ergebn. Physiol. **32**, 28 (1931)
33. *Silverman W. A.*: Pediatrics **23**, 166 (1959)

BÉLFELSZÍVÓDÁS PARALYTICUS ILEUSBAN*

PÓKA LÁSZLÓ, NÉMETH CSÓKA MIHÁLY, FÖLDI IMRE, CZIRBUSZ GYÖRGY

Közlésre érkezett: 1966. II. 18.

A sebészetben nem ritkán találkozunk a gyomor-bél rendszer paraly-sisével, melynek klinikai képére jellemzőek: meteorismus, halotti csend a hasban, széklet és szelek nem távoznak. A kiváltó tényezők közül a leggyako-ribb a nagy műtéti trauma, vagotomia, hashártyagyulladás, retroperitonealis folyamatok (heveny hasnyálmirigy-gyulladás, pyonephrosis, vérzés, köves roham) toxikus postoperatív szövődmények (pneumonia, empyema, sepsis). Ezen inzultusokra a szervezet általában az anyagcserefolyamatok fokozásával válaszol, kalória- és nitrogénigénye nő. Felmerül a kérdés, hogy a paretikus gyomor-bél rendszer hogyan tudja kielégíteni a fokozott igényt, hogyan tudja hasznosítani a peroralisan, vagy enteralisan bevitt tápanyagokat? Míg a felszívódással obstructiós ileusban számos tanulmány foglalkozik [1, 9, 10, 14, 16, 17, 36, 39, 40, 45] az emésztés és felszívódás változásairól para-lyticus ileusban kevés adatot találunk az irodalomban és ezek is ellent-mondóak. *Devine* [15], *Cokkinis* [11] és mások felhívják a figyelmet arra, hogy nagyobb műtétek után a reflexgátlás eredményeképpen az emésztő-csatorna inaktívvá válik, és nem ajánlják a peroralis táplálást, *Porter* [35], *Farris* és *Smith* [18], *Wells* és *Kyle* [47] szövődménymentes hasi műtétek után kielégítőnek tartják a korai folyadék-táplálást per os, vagy duodenalis sondán át. *Cummins* és *Almy* [13] emberen észlelték, hogy a dextrose felszívó-dás a postoperatív inaktív bélben kifejezetten csökkent. *Cox* [12] emberen azt találta, hogy 18 órával vagotomia után a dextrose és Na J¹³¹ felszívódás enyhén késleltetett. *Rothnie* és *mtsai* [37] emberen a műtét utáni első 24 órában a bélfelszívódást kielégítőnek találták: a jejunumba adott contrast anyaggal eredményes cholecystographiát készítettek.

Az elégtelen táplálkozás okát *Wells* és *Kyle* [47], *Rothnie* és *mtsai* [37], *Devine* [15], *Baker* és *Dudley* [3] a gyomor kiürülési zavaraiiban látják, *Hardy* [24], *Goldenberg* és *Byrnes* [19] a pancreas enzimtermelésének postoperatív csökkenését okolják az emésztési zavarokért. *Barnett*, *Goodrich* és *Kilgore* [6] szerint maga a laparotomia is rontja a kutyák zsírasszimilációját. *Jones* és

* Az MTA Orvosi Tudományok Osztálya felolvasó ülésén 1965. nov. 29-én tartott elő-adás nyomán.

I. táblázat

J¹³¹ Albumin felszívódása

| Név, kor, nem, Diagnosis | Műtét utáni nap | Radioakt. a beadott anyag %-ában | | | | | széklet | Paralyticus ileus foka | Diast. aktivitás | Keringési zavarok |
|--|-----------------|----------------------------------|------|------|------|-----|---------|------------------------|------------------|-------------------|
| | | Teljes vér | | | | | | | | |
| | | 2 h | 5 h | 8 h | 24 h | | | | | |
| Cs. J. 45 éves ffi, kontroll | | 8 | 6,2 | 4 | 0,5 | — | | | | |
| D. A. 21 éves ffi, kontroll | | 10 | 6 | 5 | 0,5 | — | | | | |
| K. J. 42 éves nő, Herniotomia | 1 | 14 | 13,5 | 8 | 2 | 5,4 | — | | ∅ | |
| | 3 | 14 | 6,5 | 4,6 | 3,8 | — | — | | ∅ | |
| P. J. 64 éves ffi, Laparotomia | 8 | 6 | 6,8 | 6 | 0,4 | 4 | — | | ∅ | |
| V. J. 69 éves ffi, Cholecystectomy | 2 | 6,5* | 7,9* | 5* | 5 | — | ++ | | ∅ | |
| | 6 | 9,9 | 9,8 | 7 | 2 | 4,4 | — | | ∅ | |
| Cs. F. 67 éves nő, Cholecystectomy | 2 | 14 | 15 | 10 | 3 | — | — | | ∅ | |
| B. Gy. 32 éves nő, Cholecystectomy | 2 | 12,5 | 12 | 10 | 5,4 | — | — | | ∅ | |
| Cs. F. 58 éves nő, Cholecystectomy | 2 | 10 | 9 | 8,8 | 4 | 7,2 | — | | ∅ | |
| G. F. 69 éves ffi, Cholecystitis acuta | 1 | 5* | 3,5* | 2,5* | 0,4 | — | +++ | 16 380 | ∅ | |
| | 3 | 9 | 6 | 5,5 | 1 | — | — | | ∅ | |
| V. Gy. 53 éves ffi, Cholecysto-duodenostomia | 8 | 10 | 6 | 4,8 | 2 | 2,8 | — | | ∅ | |
| R. J. 22 éves nő, Excisio ventriculi | 2 | 7* | 5,4* | 4,9* | 2 | — | ++ | 2560 | ∅ | |
| P. L. 43 éves ffi, Subtotalis gastrectomia | 2 | 0,5* | 1* | 6* | 0,5 | — | +++ | 2048 | ∅ | |
| | 5 | 4* | 6* | 4,8* | 1 | — | ++ | 2048 | ∅ | |
| | 8 | 15 | 15,5 | 12 | 8 | 1,6 | — | 2048 | ∅ | |
| M. B. 71 éves ffi, Subtotalis gastrectomia | 2 | 5 | 10 | 7,5 | 7 | 2,2 | + | | + | |
| | 7 | 6 | 8 | 7 | 4 | — | — | | ∅ | |
| M. P. 71 éves ffi, pancreato-duodenectomy | 16 | 10 | 9,8 | 10 | 8 | — | — | | ∅ | |

| Név, kor, nem, Diagnosis | Műtét utáni nap | Radioakt. a beadott anyag %-ában | | | | | széklet | Parlyticus ileus foka | Diast aktivitás | Keringési zavarok |
|---|-----------------|----------------------------------|------|------|------|-----|---------|-----------------------|-----------------|-------------------|
| | | Teljes vér | | | | | | | | |
| | | 2 h | 5 h | 8 h | 24 h | | | | | |
| V. F. 62 éves ffi, Transpositio coli | 2 | 5* | 4,5* | 2,5* | 1 | — | +++ | 4086 | + | |
| | 5 | 2,5* | 2,4* | 2* | 1 | 27 | +++ | | ∅ | |
| | 9 | 10 | 10 | 9,5 | 6,5 | 1,2 | — | | ∅ | |
| M. I. 53 éves ffi Amputatio recti | 3 | 14 | 13 | 9,5 | 3 | — | — | | ∅ | |

A vérben, székletben talált radioaktivitást az egész bevitt J^{131} izotóp százalékában fejeztük ki.

Az ileus foka:

- székletürítés spontán, vagy egyszerű beöntésre,
- + enyhe meteorismus, csend a hasban, székletürítés beöntésre + physostigminre,
- ++ kifejezett meteorismus, csend a hasban, beöntésre + physostigminre szék nem távozik,
- +++ erős meteorismus, csend a hasban, loccsanás, beöntésre + physostigminre sem széklet, sem szelek nem távoznak.

Gummar [28] szerint paralyticus ileusban a gyomor—bél motilitás csökken. *Wangensteen* [46], *Kock* [31] és *Kewenter* és *Kock* [29] paralyticus bélben állatkísérletekben alacsony nyomást mértek. Felmerülhet annak a lehetősége is, hogy a keringés elégtelenségének, a szöveti hypoxianak van szerepe a táplálék hiányos hasznosításában [5, 43, 44].

A kérdés tisztázása érdekében tanulmányoztuk a hasi műtétek utáni napokban a jejunumba adott macronutriensek: albumin-, triglycerid-, dextrosefelszívódást, a duodenum nedv enzimaktivitását, a vékonybél motilitási viszonyait és a béldistenziót, valamint a periferiás keringés állapotát. Vizsgálat tárgyává tettük a változások összefüggéseit a felsorolt tényezőkkel, a végzett műtét típusával, illetve a műtét után eltelt idővel. Mindezekből arra a kérdésre kívántunk választ kapni, vajon az intestinalis sondatáplálástól milyen hatás várható gyomor- bél paralysishen?

Fehérjefelszívódás. Beteganyag és módszer

Tizennégy betegen (1 herniotomia, 1 aparotomia explorativa, 4 cholecystectomy, 1 cholecysticis acuta, 1 cholecystoduodenostomia, 1 excisio ventr. 2 subtotal gastrectomia, 1 pancreato-duodenectomy, 1 transpositio coli, 1 amputatio recti) megfigyeltük a J^{131} -izotóppal jelzett human serum albumin felszívódását, összesen 21 alkalommal az 1., 2., 3., 5., 7., 8., 9. postoperatív napokon. Kontrollként két egészséges önkéntest használtunk fel (I. táblázat).

Duodenalis sondán, vagy a műtét közben levezetett naso-gastro-intestinalis tubuson át éhgyomorra esetenként 30—35 μ Ci jódiotóppal jelzett

albumint adtunk be 10 gr. barium sulphatot tartalmazó 100 ml tejben elkeverve. A kontrollszemélyek az anyagot per os fogyasztották el. A használt izotóp anorganikus jódtartalma 1% volt. A betegek a pajzsmirigy blokádja céljából a vizsgálat előtt két napon át 3×20 csepp lúgdatot kaptak. Vérmintákat vettünk a beadástól számított 2., 5., 8. és 24. órában. 48 óráig gyűjtöttük a vizeletet 8 órás frakciókban. 9 esetben kontrolláltuk a 72 órán át gyűjtött széklet radioaktivitását. Két esetben a duodenumból a gyomorba regurgitált váladékot leszívtuk és radioaktivitását meghatározva a bevitt összaktivitásból levontuk. A mérést J. M. 160 ACEC (belga) scintillációs készülékben 5 ml befogadású Borloch-csővel végeztük.

A keringő vérben, illetve vizeletben és más váladékban levő izotóp mennyiségét ismert képletből számítottuk ki:

$$\frac{\text{mért beütés} \times \frac{\text{vérvolumen ml}}{5}}{\text{bevitt összbeütés}} \times 100$$

Az általánosan elfogadott elv alapján az aktivitás mérésére teljes vért használtunk.

Eredmények

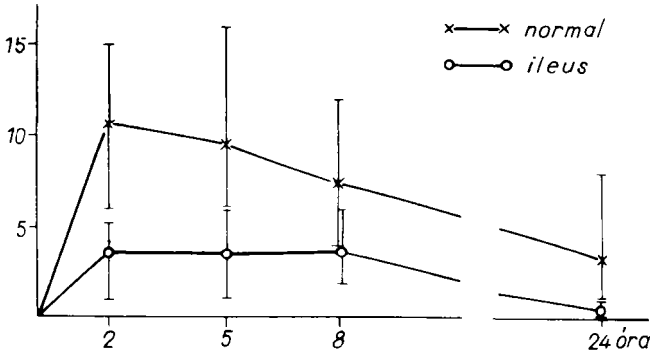
A vérben talált aktivitás értékét diagramon ábrázolva lapos felszívódási görbét kaptunk öt betegen 7 alkalommal: öt esetben a 2. napon, két esetben elhúzódó bélparesisben az 5. napon is. Minden esetben észlelhetők voltak a paralyticus ileus kifejezett tünetei. Négy betegen megismételtük a vizsgálatot a bélpassage rendeződése után: a felszívódási görbe ez alkalomkor normális volt (1., 2. ábra).

Kilenc beteg felszívódási görbéje a műtét után 1., 2. napon végzett vizsgálat alkalmával a normális kontrollhoz hasonló volt. Két esetben a vizsgálatot a 3., illetve a 4. napon megismételve hasonló eredményt nyertünk. Ezekben a betegeken legfeljebb átmenetileg észleltünk enyhe meteorismust, a bélpassage a 3. napon normális volt.

A vizeletben mért radioaktivitás értékei nagy szórást mutattak. Ez érthető, mivel vizsgálatainkat általában súlyos betegeken végeztük, akiknek anyagcseréje, veseműködése rendkívüli módon megváltozott. Másokkal együtt (*Beres 7, Berkovitz 8*) mi is tapasztaltuk, hogy a vizelet mérési eredményei a nagy szórás miatt reálisan nem értékelhetők.

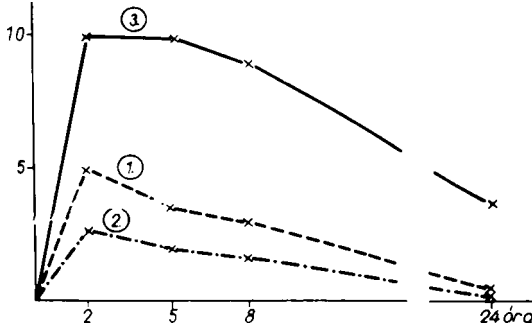
A tápanyagok felszívódási vizsgálatának ellenőrzésében általában a beadás időpontjától számított 72 óra alatt ürült széklet radioaktivitását mérik. Ahol nem volt postoperatív ileus, a széklet radioaktivitása a normális viszonyoknak megfelelően a bevitt összaktivitásnak 2–11% között ingadozott. Paralyticus ileusban egyáltalán semmi vagy igen kevés széklet ürült

Teljes vér radioaktivitása
a beadott anyag %-ában



1. ábra. Jód 131 Albuminnal végzett felszívódási vizsgálatok. Az ordinátán a keringő vér Jód 131 tartalma látszik, a jejunális szondán bevitt 30–35 mikroC Jód 131%-ában kifejezve, az abszcisszán az izotóp beadása után eltelt időt tüntettük fel. Az „ileus” jelzésű görbe paralyticus ileus állapotában (7 vizsgálat) mutatja a felszívódást, a „normal” jelzésű görbe a kontroll és nem ileusos esetek felszívódását jelzi (17 vizsgálat). Vastagon van kihúzva az ileusos görbe azon időpontokban, melyekben a normáltól való eltérés szignifikáns (p kisebb mint 0.05)

Teljes vér radioaktivitása
a beadott anyag %-ában



2. ábra. Jód 131 Albumin felszívódásának változása postoperatív ileus állapotában. Egy beteg 3 vizsgálatának eredményei. Az ábra jelölése megegyezik az 1. ábránál leírtakkal. Az 1-es és 2-es görbe a felszívódást mutatja súlyos paralyticus ileus állapotában két nappal, illetve öt nappal a colon transpositio műtétének elvégzése után. A 3. görbe a műtét utáni 9. napon mutatja a felszívódást 3 nappal az ileus oldódása után

az első 72 órában, ezért a mérési eredmények nem értékelhetők. Egy betegen súlyos bélparesis miatt coecostomiát végeztünk: a sipolyon át kiürült bél-tartalom izotópkativitása a beadott radioaktív anyag 27%-át tette ki (I. táblázat.)

Zsírfelszívódás. Beteganyag és módszer

Tizennégy betegen (2 cholecystectomy, 1 GEA, 7 subtotal gastrectomy, 1 pancreato-duodenectomy, 1 appendectomy, 1 hemicolectomy, 1 anus praeternaturalis) vizsgáltuk a J^{131} trioleinfelszívódást összesen 19 alkalommal,

II. táblázat
J¹³¹ Triolein felszívódása

| Név, kor, nem Diagnosis | Műtét utáni nap | Radioakt. a beadott anyag %-ában | | | | | Paralyti- cus ileus foka | Diast. aktivitás | Ker- ingé- si zavarok |
|---|-----------------------|----------------------------------|------|------|------|---------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| | | teljes vér | | | | széklet | | | |
| | | 2 h | 5 h | 8 h | 24 h | | | | |
| B. I. 66 éves ffi. kontroll | | 9 | 6,8 | 5 | 1 | — | | | |
| G. S. 66 éves ffi kontroll | | 7,4 | 6,6 | 5 | 0,5 | — | | | |
| V. F. 47 éves ffi. kontroll | | 8,3 | 13,4 | 8,2 | 1 | 2 | | | |
| T. A. 70 éves nő Cholecystectomy | 2 | 3,8* | 3,8* | 2* | 2 | — | ++ | ∅ | |
| | 6 | 11 | 14 | 10 | 1 | 0,2 | — | ∅ | |
| M. V. 66 éves nő Cholecystectomy | 2 | 6 | 9 | 6,2 | 1 | 0,6 | — | ∅ | |
| D. J. 75 éves nő Gastroenterostomia | 2 | 1* | 1,2* | 2,8* | 1,2 | — | ++++ | 2048 | |
| | 4 | 2,5* | 1,8* | 2,4* | 0,8 | — | ++++ | 2560 | |
| G. P. 72 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 8 | 4* | 4,8* | 4,2* | 3,8 | — | ++ | ∅ | |
| | 11 | 10 | 12 | 9 | 5,3 | 4,7 | — | ∅ | |
| K. L. 50 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 1 | 2,4* | 2,4* | 3* | 2,4 | — | ++++ | 4096 | |
| | 3 | 3,4* | 3,4* | 3* | 2 | — | ++++ | 2048 | |
| | 2 | 14,2 | 8 | 5,6 | 3,4 | — | + | + | |
| D. I. 52 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 5 | 9 | 10,6 | 5,4 | 3,4 | — | — | ∅ | |
| B. J. 46 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 4 | 7 | 4,5 | 3,4 | 0,5 | 3,6 | — | ∅ | |
| S. J. 38 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 7 | 3 | 8 | 6 | 2 | — | — | ∅ | |
| Sz. F. 46 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 7 | 8 | 8,8 | 6,8 | 1 | — | — | ∅ | |
| Sz. J. 33 éves ffi Subtotalis gastrectomia | 5 | 5,6 | 8,4 | 7,4 | 1,6 | — | — | 4096 | |
| M. P. 71 éves ffi Pancreato-duodenectomy | 10 | 7,5 | 9,8 | 6,4 | — | — | — | ∅ | |
| P. P. 37 éves nő Hemicolectomia | 2 | 9,2 | 10,3 | 6,5 | 1 | 1,4 | — | ∅ | |
| D. T. 46 éves nő Anus praeter naturalis | 2 | 5 | 10 | 8,4 | 0,5 | — | — | ∅ | |
| K. V. 26 éves ffi Appendectomy | 3 | 10 | 12 | 9,2 | 2,8 | — | — | ∅ | |

Magyarázatot lásd a I. táblázat alatt.

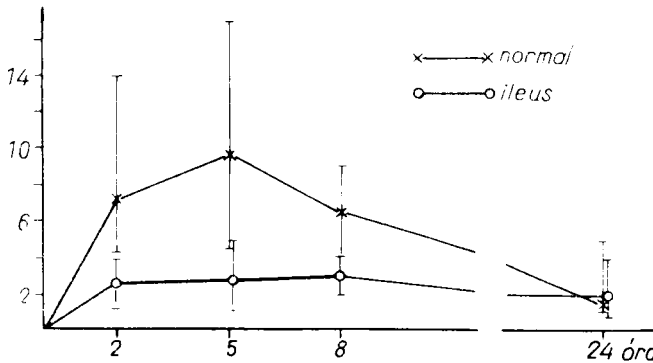
a műtét utáni 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 11., 14. napokon. Kontrollként három egészséges önkéntest használtunk fel (II. táblázat).

A felhasznált J^{131} triolein szervesen jódtartalma 2% volt. Egy vizsgálathoz abszolút alkoholban oldott trioleinből 30–35 μCi mennyiségnek megfelelő oldatot adtunk, ugyanúgy, mint albuminfelszívódás vizsgálatban. A mérést azonos módon végeztük.

Eredmények

Csökkentnek találtuk a zsírfelszívódást négy betegen a műtét utáni 1., 2., 3., 4. napon, akiken a paralyticus ileus kifejezett tünetei voltak észlelhetők. Két betegen elhúzódó bélparesisben a korábbi vizsgálatot megismételtük és ismét lapos görbét kaptunk. Két betegen kontrollvizsgálatot végeztünk a gastrointestinalis paralysis lezajlása után, a műtét utáni 6., illetve a 11. napon, a felszívódást mindkét esetben normálisnak találtuk (3., 4. ábra).

*Teljes vér radioaktivitása
a beadott anyag %-ában*



3. ábra. Jód 131 Trioleinnel végzett felszívódási vizsgálatok. Az ordinátán a keringő vér Jód 131 tartalma látszik, a jejunális szondán bevitt 30–35 mikroC Jód 131 -ában kifejezve, az abszcisszán az izotóp beadása után eltelt időt jelöltük órákban. Az „ileus” jelzésű görbe paralyticus ileus állapotában (6 vizsgálat) a „normal” jelzésű görbe kontrollbetegben, ill. nem ileusos betegeken (16 vizsgálat) mutatja a felszívódást. Vastagon van kihúzva az ileusos görbe azon időpontokban, melyekben a normáltól való eltérés szignifikáns (p kisebb mint 0.05)

Tíz beteg felszívódási viszonyai a műtét utáni 2., 3., 4., 5., 7., illetve 14. napon hasonlóak voltak normális kontrollhoz. Egy betegen a 2. napon nyert normális érték után a vizsgálatot a 14. napon megismételtük és normális görbét nyertünk. Ezen betegeken legfeljebb átmeneti enyhe meteorismus volt észlelhető, a bélpassage a 3. napon normális volt. Az egészséges kontrollok görbéje az irodalomból ismertnek megfelelő volt.

A vizelet radioaktivitásának értékei itt is nagy szórásokat mutattak, így az eredmények nem voltak értékelhetők. A beadás időpontjától számított

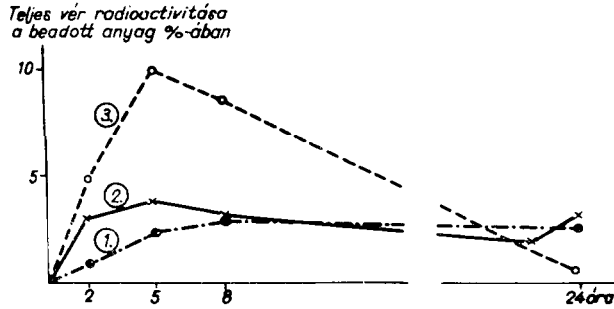
III. táblázat
Dextrose felszívódása

| Név, kor, nem Diagnosis | Műtét utáni nap | Vércukor (mg/100 ml) | | | | | | Paralyti- cus ileus foka | Diast. aktivitás. | Kerin- gési zavarok |
|--|-----------------------|----------------------|-----|-----------------------------|-----|-----|-----|--------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | | éhezési | | éhezési szint feletti érték | | | | | | |
| | | 0' | 15' | 30' | 45' | 60' | 90' | | | |
| H. J. 40 éves ffi. kontroll | | 101 | 14 | 32 | 50 | 32 | 10 | | | |
| M. V. 62 éves ffi. kontroll | | 97 | 44 | 58 | 58 | 39 | 22 | | | |
| F. J. 38 éves nő Subtot. gastrectomia | 2 | 119 | 8 | 32 | 48 | 58 | 0 | — | | ∅ |
| | 5 | 110 | 32 | 42 | 86 | 24 | 24 | — | | ∅ |
| D. J. 52 éves ffi Subtot. gastrectomia | 3 | 156 | 16 | 28 | 28 | 60 | 28 | — | | + |
| | 6 | 121 | 52 | 80 | 66 | 52 | 34 | — | | ∅ |
| R. J. 57 éves nő Subtot. gastrectomia | 3 | 132 | 16 | 32 | 44 | 34 | —4 | — | 2048 | ∅ |
| | 6 | 137 | 32 | 57 | 55 | 42 | 24 | — | 2048 | ∅ |
| N. M. 58 éves nő Subtot. gastrectomia | 2 | 107 | 5* | 12* | 12* | 22 | —2 | ++ | 452 | ∅ |
| | 6 | 108 | 12 | 36 | 44 | 70 | 42 | — | | ∅ |
| K. Gy. 50 éves ffi Subtot. gastrectomia | 5 | 90 | 2* | 8* | 28 | 0* | 14 | ++ | 4096 | ∅ |
| | 8 | 123 | 2 | 20 | 29 | 60 | 36 | — | | ∅ |
| G. P. 75 éves ffi Subtot. gastrectomia | 2 | 115 | 2* | 2* | 10* | 14* | 8 | +++ | | ∅ |
| | 3 | 128 | 5 | 28 | 38 | 20 | —8 | ++ | | ∅ |
| | 9 | 127 | 38 | 60 | 34 | 14 | —13 | — | | ∅ |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|------|---|
| H. Gy. 59 éves ffi Tot. gastrectomia + vagotomia | 2 | 198 | 4* | 12* | 10* | 4* | 16 | +++ | 4096 | + |
| | 4 | 206 | 10* | 24 | 20* | 20 | -6 | +++ | | ∅ |
| B. F. 54 éves ffi Tot. gastrectomia + pancreatec- tomia + vagotomia | 2 | 141 | 14 | 12* | 30 | 26 | 30 | ++ | 2048 | ∅ |
| | 4 | 138 | 0* | 22 | 44 | 34 | 38 | + | | + |
| D. J. 75 éves nő Gastroenterostomia | 3 | 108 | -4* | 0* | -4* | 12* | 24 | +++ | 2048 | + |
| | 3 | 124 | 6 | 10 | 10 | 28 | 24 | + | | + |
| L. R. 52 éves nő Appendectomia | 7 | 133 | 24 | 32 | 50 | 58 | 14 | - | | + |
| | 2 | 146 | 4* | 0* | 10* | 10* | 8* | ++ | | ∅ |
| H. I. 41 éves nő Hemicolectomia | 7 | 136 | 4 | 22 | 52 | 14 | 10 | - | | ∅ |
| | 9 | 106 | 40 | 58 | 36 | 14 | -8 | - | | ∅ |

A dextrose bevitele utáni 15', 30', 45', 60' és 90' alatt feltüntetett számok az éhgyomri értéktől való eltérést mutatják mg%-ban kifejezve.

Az ileus fokára vonatkozó magyarázatot lásd az I. táblázat alatt.



4. ábra. Jód 131 Triolein felszívódásának változása a postoperative kialakult paralyticus ileusban. Egy beteg 3 vizsgálatának eredményei. Az ábra jelzése megegyezik a 3. ábra magyarázatában leírtakkal. Az 1-es görbe a Jód 131 triolein felszívódását mutatja a gyomorresecció utáni 4. napon, a 2. görbe a 7. napon paralyticus ileus állapotában. A 3. görbe a műtét utáni 11. napon, az ileus oldódása utáni felszívódást mutatja

72 óráig gyűjtött széklet izotópkativitása¹ 0,2–5,6% között mozgott. Paralyticus ileusban a székürítés elhúzódott, a betegek az első 72 órában székletet nem ürítettek, így az anyag nem volt értékelhető (II. táblázat).

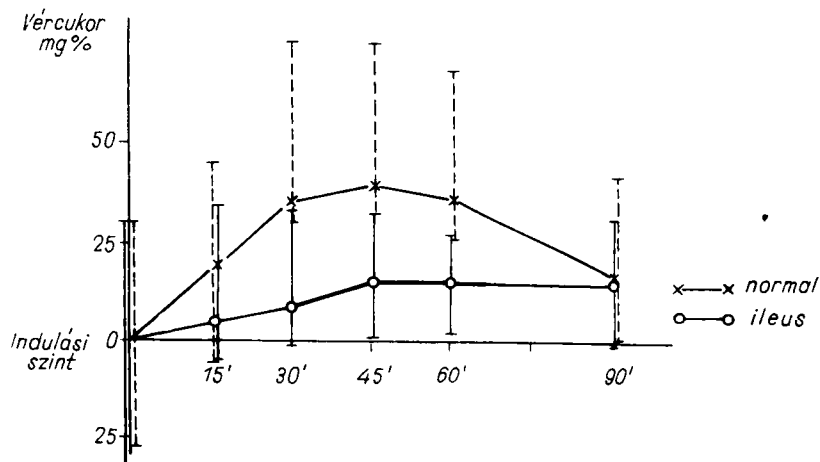
Dextrosefelszívódás. Beteganyag és módszer

A szénhidrátfelszívódást tizenegy betegen (8 subtotal gastrectomia, 1 total gastrectomia, 1 appendectomia, 1 hemicolectomia) vizsgáltuk közvetlenül a műtét utáni napokban összesen 24 alkalommal, a 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. napokon. Kontrollként 2 egészséges önkéntest alkalmaztunk. Az operáltaknak Cox módszeréhez hasonlóan naso-gastro-intestinalis sondán át éhgyomorra 300 ml 5%-os dextrose oldatot adtunk fél óra alatt cseppenként. A kontrollszemélyek az anyagot kortyonként fél óra alatt fogyasztották el. Vérmintát vettünk a start előtt és a beadástól számított 15, 30, 45, 60 és 90 perc múlva.

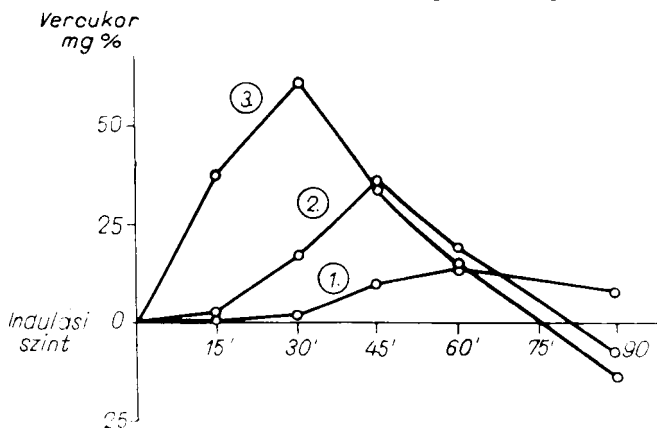
A nyert értékeket Cox módszerével úgy ábrázoltuk, hogy az éhgyomri értékeket 0-nak véve az ettől számított mg%-ban kifejezett emelkedést vittük fel a diagramra. Az éhgyomri értékek általában hyperglycaemisok voltak, ezt a jelenséget Stoner és tsai [41] a trauma hatására jelentkező epinephrin válasszal, Selye [38] corticoid hatással magyarázzák. Howard [26] szerint dextrose tolerancia a sérülés súlyosságával arányosan csökken. A kontrollesetekben az átlagemelkedés 55 mg százalék volt. A legmagasabb értéket a 30., 45. percben kaptuk (III. táblázat).

Eredmények

A 30 mg% alatti amplitudót csökkent értéknek véve lapos görbét kaptunk nyolc beteg esetében a műtét utáni 2.–5. napokon, amikor a paralyticus ileus jelei jól észlelhetők voltak. A felszívódás elhúzódó volt: 90 perc



5. ábra. Cukorterhelési vizsgálat. Az ordinátán a kiindulási éhgyomri értéktől (0-val jelezve) való eltérés látszik mg%-ban. Az abszcissza — 300 ml 5%-os Dextrose jejunalis szondán történő beadása után eltelt időt mutatja. „Normal” jelzésű görbe (16 vizsgálat) a kontroll és nem ileusos esetek cukorfelszívódási értékét mutatja, az „ileus” jelzésű görbe (9 vizsgálat) paralyticus ileus állapotában kapott értékeket mutatja. Vastagon van kihúzva az „ileus”-os görbe azon időpontokban, ahol a normalistól való eltérés szignifikáns. (p kisebb mint 0.05)



6. ábra. Dextrosefelszívódás-változás subtotalis gastrectomia után kialakult ileus állapotában. Egy beteg 3 vizsgálatának eredményei. Az ábrajelzések megegyeznek az 5. ábránál megadottakkal. Az 1-es és 2-es görbe subtotalis gastrectomia után kialakult gastrointestinal paralytisben mutatja a felszívódást a 2., illetve 3. postoperatív napon. A 3. görbe 8 nappal a műtét után végzett cukorfelszívódást mutatja az ileusos állapot oldódása után

után érte el a csúcst. Elhúzódó paresisben megismételve a vizsgálatot három esetben nyertünk ismételt alacsony értékeket. A bélpassage rendeződése után végzett meghatározások normális értékeket nyújtottak (5—6. ábra).

Három betegen (3 subtot. gastrectomia) a szénhidrátfelszívódást jónak ítéltük meg a műtét után 2., 3. napon. Ezen betegeken végzett ismételt vizsgálatok a 4., 5., 6., 7. napon hasonlóan normális értékeket produkáltak. Ezekben az esetekben legfeljebb enyhe meteorismust észleltünk rövid ideig, a bélpassage a 2., 3. napon megindult.

Bél-motilitás és distensio. Beteganyag és módszer

A fehérje- és zsírfelszívódás ellenőrzése céljából végzett vizsgálatokban a 100 ml tejben beadott izotóphoz 10 gr. bariumsulphatot kevertünk abból a célból, hogy a beadott anyag továbbhaladását a bélben követhessük. Irodalmi adatok szerint a normális áthaladási idő egészséges emberen 10 perc és 5 óra között ingadozik.

Huszonnégy beteget az anyag beadása után a 2., 4., 6. órában világítottunk át. E vizsgálatokkal tájékozódni kívántunk az intestinalis motilitásról és distenzióról.

Eredmények

Megállapítottuk, hogy a beadott kontraszt anyag a bélben minden esetben továbbhaladt és 6 órával a beadás után az esetek legnagyobb részében az ileo-coecalis tájékig jutott.

Gázos, tárgult vékonybeleket nívóképződéssel 2 esetben láttunk, amikor a paralyticus ileus elhúzódó jellegű volt. A többi olyan esetben, ahol meteorismus volt kimutatható és a felszívódás csökkent volt, csak a vastagbelek distenzióját lehetett megfigyelni.

Pancreas enzimaktivitás. Beteganyag és módszer

Tizenöt betegen (1 cholecystectomy, 2 GEA, 9 subtotalis gastrectomia, 2 totalis gastrectomia, 1 hemicolectomia) összesen 18 alkalommal végeztünk diastase meghatározást a doudeumból leszívott váladékból a műtét utáni 2., 3., 4., 5. napokon. A többi betegtől nem tudtunk bélváladékot nyerni. A felszívódási vizsgálatokkal párhuzamosan 10 esetben a lipase aktivitást is meghatároztuk. A diastaset Wohlgemuth szerint (normálértékek 2028 E körül) a lipaset Comfort szerint határoztuk meg (normálérték 0,2—7,5 ml).

Eredmények

Egy alkalommal nyertünk alacsonyabb: 452 értéket a műtét utáni 2. napon, a többi 14 beteg enzimaktivitása 2.048 és 16.384 közötti értékeket mutatott és a lipase értékek is normális határokon belül ingadoztak (0,7—2,02 ml). Tíz beteg esetében, amikor a felszívódást csökkentnek ítéltük meg műtét utáni 2., 3., 4., 5. napon, az enzimaktivitást egy eset kivételével magasnak találtuk (I., II., III. táblázat).

Periferiás keringési insuffitientia. Beteganyag és módszer

Hypotensióknak vettük, ha az eredetileg 120 Hgmm körüli systoles nyomás 100 Hgmm alá süllyedt. A periferiás keringés elégtelenségének jeleként fogtuk fel azt is, ha a pulzusszám 120/min. frequentiat meghaladta. (Kompenzált shock.)

Eredmények

39 vizsgált betegen összesen 64 alkalommal végeztünk felszívódási vizsgálatot. 16 beteg felszívódását csökkentnek találtuk, de ezek közül csak négy betegen észleltünk tartós periferiás keringési zavart. Ezzel szemben másik öt betegben tartós periferiás keringési elégtelenség idején a felszívódási görbe normális képet mutatott. Néhány beteg felszívódása a tartós periferiás keringési elégtelenség ideje alatt javult (I., II., III. táblázat).

Megbeszélés

A felszívódás tanulmányozása során megállapítottuk, hogy paralyticus ileusban is felszívódnak a legfontosabb tápanyagok: a fehérje, zsír, és szénhidrát. A felszívódás mértéke azonban szignifikánsan csökken és a csökkenés arányos a gyomor-bél paresis fokával és időtartamával.

Általánosan elfogadott nézőpont, hogy a gyomor-bél tevékenység csökkenését paralyticus ileusban reflexgátlás idézi elő. Kézenfekvőnek látszik az a feltételezés, hogy a reflectoricus gátlás az emésztő enzim kiválasztását is csökkenti és a tápanyagok hiányos hasznosítását az emésztés zavara okozza. *Goldenberg* és *Byrnes* [19] úgy találta, hogy a különféle extraperitonealis nagy műtétek után csökken a betegek J^{131} triolein abszorpciója és a csökkenés foka arányos a trauma nagyságával; ebből arra következtettek, hogy maga a trauma reflectoricusan bénítja a pancreas enzim- és az eptermelést. *Hardy* [24] kimutatta, hogy a trauma után a gastrointestinalis kiválasztás csökkenhet. Maga a laparotomia is akadályozhatja a zsírasszimilációt a postoperatív periódusban [6].

A táblázatok tanulmányozásakor kitűnik, hogy bélfelszívódás zavarai nem voltak jellemzőek a végzett műtét típusára. A vizsgált 39 beteg közül 19 esetben megcsonkítottuk az emésztőrendszert, resectáltuk a gyomor-vékonybélrendszer egy részét vagy a pancreast (1 totalis gastrectomia, 1 totalis gastrectomia + pancreatectomia, 1 pancreatoduodenectomia, 16 subtotalis resectio). Csak 8 betegben észleltük az abszorpció csökkenését, ahol a bélparesis kifejezett volt, 5 esetben megismételve a vizsgálatot a bélpassage rendeződése után a felszívódást normálisnak találtuk. Bár kis beavatkozások

után (*excisio ventriculi*) is észleltünk bélfelszívódási zavarokat, kiterjedtebb resectiók, nagyobb trauma után ezek gyakrabban fordultak elő. Úgy látszik, a trauma nagyságának van döntő szerepe, de a szervezet érzékenységének is jelentőséget kell tulajdonítanunk.

A duodenalis váladék diastase- és lipaseaktivitására vonatkozó vizsgálataink azt mutatták, hogy az enzimkiválasztás a műtét utáni fázisban általában elég magasszintű a szénhidrátok és zsírok hasításához. *Ballinger* és *mtsai* [5] is megállapították, hogy a duodenalis váladék műtét előtti és utáni enzimaktivitása lényeges eltérést nem mutat. Az a körülmény is, hogy *paralyticus ileus*ban a dextrosefelszívódás ugyanúgy csökken, mint a triglyceridák és albumin értékesítése, azt bizonyítja, hogy nem az enzimtermelés hiányáról: nem emésztési, hanem felszívódási zavarról van szó.

Wells és *Kyle* [47], *Roithnie* és mtsai [37], *Vest* és *Margulis* [45] műtét után nem tudták kimutatni a vékonybél csökkent motoros aktivitását. *Wangensteen* [46], *Maddock* és mtsai [33] is megfigyelték, hogy a gázok, amelyek főleg a lenyelt levegőből származnak, gyorsan áthaladnak a vékonybélben és vastagbélben rekednek meg. Ezekkel ellentétben *Jones* és *Gummar* [28], *Kock* [31], *Kewenter* és *Kock* [29] szerint *paralyticus ileus*ban a gyomor-bél motilitás csökken.

Vonzó az a gondolat, hogy a felszívódás csökkenésének oka az volna, hogy a megemésztett tápanyag nem jut el abba a bélszakaszba, ahonnan felszívódhatna. *Kremen* és társai [32] szerint a zsírok abszorpciója főleg az ileumban megy végbe, mások, így *Gump* és társai [23] és *Jensenius* [27] megállapították, hogy a zsírok a jejunumból is felszívódhatnak. Vizsgálataink azt mutatták, hogy sok esetben csökkent volt a felszívódás akkor is, amikor a bél motilitása normális volt. Azt is megállapítottuk, hogy *paralyticus ileus*ban a jejunumba juttatott dextrose és albumin felszívódása is gátolt volt, jöllehet normális körülmények között a dextrose és a fehérje hasadási termékei a jejunumból is felszívódnak. Megfigyeléseink nem támasztják alá azt a feltevést, mely szerint a felszívódás zavarának oka a csökkent motilitás.

Anderson és társai [1] kimutatták, hogy *obstructio ileus*ban a felszívódás csak akkor szűnik meg, ha az intraluminalis nyomás 50–60 víz cm fölé emelkedik. 25–50 víz cm nyomásnál a felszívódás gyorsul. *Wangensteen* [46] megfigyelte, hogy a vékonybél lymphaticus keringése 100 Hgmm intraluminalis nyomásnál is zavartalan. Súlyos betegeinken nem volt mód arra, hogy felszívódási vizsgálatok mellett rendszeresen mérjük a bél intraluminalis nyomását. Rtg. vizsgálataink a csökkent resorptio néhány esetében mutattak csak gázzal telt vékonybeleket. *Wangensteen* [46] 5–18 víz cm intraluminalis nyomást mért állapotokon *paralyticus ileus*ban. *Kock* [31], *Kewenter* és *Kock* [29] ballon kymographiás vizsgálatai a tensio csökkenését észlelték bélparesisben. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy az intraluminalis tensio fokozódását nem okolhatjuk a felszívódás zavaraiért *paralyticus ileus*ban.

Vizsgált betegeinken totalis gastrectomiával kapcsolatban totalis vagus resectiót is végeztünk. Pavlov kísérletei óta (1888) tudjuk, hogy a pancreas nedv secretio a vagus ideg befolyása alatt áll. *Hayama* és társai [25] kutyákon vagotomia után a pancreas nedvelválasztás minőségének és mennyiségének csökkenését látták. Ugyanezt észlelte emberen *Griffith* és *Harkins* [22], vizsgálataik szerint vagotomia után a székletben a nitrogénürítés fokozódik, de cukor- és jelzett trioleinfelszívódás normális. Hasonlóképpen jó zsír- és cukorfelszívódást és kissé csökkent fehérje utilisatiót észleltek kutyákban több mint 12 nappal vagotomia után *Tucker* és társai [42] is. *Cox* [12] ulcus betegeken végzett vagotomia utáni első napon a cukor- és Na-felszívódás csökkenését figyelte meg, az abszorpció a 7. napon elérte a műtét előtti szintet. Beteganyagunkban nem tudtunk összefüggést kimutatni a vagotomia és a csökkent felszívódás közt.

Olyan esetekben is gyakran észleltünk hiányos utilisatiót, amikor a vagus ideget a műtét nem érintette, egy esetben a vagotomia után a 4. napon normálisnak találtuk a felszívódást.

A bélfelszívódás csökkenését nemcsak a műtét utáni első 2—3 napon észleltük, nem találtunk szoros összefüggést a műtét után eltelt idővel. Bár leggyakrabban az első napokban volt kimutatható, ez érthető, mivel a bélparalysis általában a műtét utáni első 3—4 napon a legkifejezettebb, de az 5., 6. napon is fennállott elhúzódó ileusban.

A perifériás keringés elégtelensége és a felszívódás csökkenése között sem sikerült összefüggést találni. Tartós hypotensiós állapotok alatt és után gyakran észleltünk normális abszorpciót.

Gastrointestinalis paralysisben észlelt felszívódási zavarokban nem sikerült igazolnunk sem az emésztő enzimek hiányának, sem a csökkent bélmotilitásnak, sem a bél-distenzióknak, sem magának a vagotomianak, sem a tartós hypotensióknak döntő szerepét. Vizsgálataink nem terjedtek ki a mesenterialis arteriák átáramlásának meghatározására, ezért, — bár *Varro* és társai [44] kutyán kimutatták, hogy a mesenterialis vérellátás csökkenése nem eredményezte a dextrosefelszívódás arányos romlását, — a mesenterialis áramlás csökkenésének jelentőségét a bélparalysisben észlelt felszívódási zavarokban nem tudjuk kizárni.

Úgy gondoljuk, hogy paralyticus ileusban talált felszívódási zavarok okát elsősorban a mucosa sejttevékenység csökkenésében kell keresnünk, amelynek keretében a trauma által kiváltott mesenterialis keringési elégtelenség, enzim- és hormonzavarok állhatnak. Erre a feltételezésre alapot adnak azok az észlelések, amelyek kimutatták, hogy trauma hatására a mesenterialis erek átáramlása csökken. *Ballinger* és társai [5] azt is megfigyelték, hogy acut ischaemia a bélbolyhok elhalálzásához vezet, de ez a mucosakárosodás 48 órán belül regenerálódik, továbbá azt is kimutatták, hogy a mucosa destrucióját bizonyos sejt—enzimek (succinic dehydrogenase, savanyú phosphatase,

alkalicus phosphatase és esterase) aktivitásának csökkenése előzi meg. Hasonló megállapítást tett obstructiós ileusban *Posch* [36].

További tanulmányaink során a mucosatevékenység szerepét igyekszünk vizsgálni a gyomor-bél paresisban észlelt abszorpcióban. A kérdés megoldása rendkívül nehéz, hiszen a felszívódás physiológiája még sok vonatkozásban nem tisztázott.

Következtetések

A hasi műtétek utáni táplálás értékének megítélése, a táplálás megkezdésének optimális időpontja és a táplálék bevitelének módja tekintetében még nem alakult ki egységes állásfoglalás. Egyesek óvatosságra intenek, a műtét utáni első napokban tartózkodnak a peroralis vagy sonda táplálástól, mások már az első napon megengedik betegeiknek a peroralis táplálkozást.

Vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a gyomor-bél rendszer paralysisében az enteralisan bevitt táplálék felszívódása szignifikánsan csökkent. Ennek alapján úgy gondoljuk, hogyha a paralyticus ileus klasszikus tünetei (meteorismus, teljes csend a hasban, széklet, szelek nem távoznak) kialakultak, a per os, vagy enteralis sonda segítségével beadott táplálék értéke nagyon is kétséges.

Nagy mennyiségű hypertonias folyadék bevitele a vékonybélben növeli a distenziót és fokozza a meteorismust, mint azt a gyakorlatban sokszor volt alkalmunk tapasztalni. Szövődménymentes esetekben, ha az első 24 órában paralyticus ileus nem alakul ki, óvatosan megkezdhetjük a peroralis vagy enteralis táplálást. Leromlott beteget, vagy ha a postoperatív gyomor-bél paresis 2—3 napnál hosszabb ideig tart, parenteralisan táplálunk, illetve a táplálást intravenásan egészítjük ki, addig, míg a megfelelő kalóriamennyiséget el nem tudják fogyasztani.

ÖSSZEFOGLALÁS

Harminckilenc betegben összesen 64 alkalommal vizsgálták a fehérje- (J^{131} albumin) zsír- (J^{131} triolein) és szénhidrát (dextrose)-felszívódást és az akut hasi betegségben vagy has műtétek utáni napokban nyert leleteket matematikailag értékelték.

Megállapították, hogy a gyomor-bél rendszer paralysisében a macroutriensek felszívódása szignifikánsan csökken. A csökkenés arányos a paralyticus ileus fokával és időtartamával.

A gastrointestinalis tractus paralysisében észlelt felszívódási zavarokban nem sikerült igazolni sem a pancreas enzimaktivitás hiányának, sem a bél-motilitás csökkenésének, sem bél-distenzióinak, sem a vagotomianak, sem a végzett műtét típusának, sem a műtét után eltelt időnek, sem a tartós hypotensióinak döntő fontosságú szerepét.

Nagyobb trauma után gyakrabban lépnek fel bélfelszívódási zavarok, bár ezt kisebb beavatkozás után is észlelték. A trauma nagyságán kívül a szervezet érzékenységének is jelentőséget kell tulajdonítani.

Úgy gondolják, hogy a paralyticus ileusban talált felszívódási zavarok okát a mucosatevékenység csökkenésében kell keresni, melynek hátterében mesenterialis keringési elégtelenség, enzim- és hormonzavarok állhatnak.

Ha a paralyticus ileus klasszikus tünetei (meteorismus, teljes csend a hasban, széklet, szelek nem távoznak) kialakultak, a per os, vagy enteralis sonda segítségével bevitt táplálék értéke kétséges. Ilyen esetekben parenteralis táplálást javasolnak.

IRODALOM

1. *Anderson, R. E.*: Ann. Surg. **156**, 276 (1962)
2. *Annis, D. and Hallenbach, G. A.*: Surgery **31**, 517 (1952)
3. *Baker, L. W. and Dudley, H. A. F.*: Lancet **2**, 517 (1961)
4. *Ballinger II. W. F., Christy, M. G. and Ashby, W. B.*: Surgery **52**, 151 (1962)
5. *Ballinger II. W. F., Jida, J., Aponte, G. E., Wirst C. W. and Goldstein F.*: Surg. Gynec. Obst. **118**, 1305 (1964)
6. *Barnett, W. O., Goodrich, J. K. and Kilgore, T. L.*: Am. J. Surg. **105**, 73 (1963)
7. *Beres, P., Wenger, J. and Kirsner, J. B.*: Gastroenterology **32**, 1 (1957)
8. *Berkovitz, D., Croll, M. N., Shapiro, B.*: Gastroenterology **42**, 572 (1962)
9. *Braun, W. and Borruton, H.*: Deutsche Ztschr. f. Chir. **96**, 544 (1908)
10. *Carlson, H. A., Lynch, F. W. and Wangensteen, O. H.*: Proc. Exper. Biol. and Med. **27**, 954 (1930)
11. *Cokkinis, A. J.*: The management of abdominal operations. R. Maingot London 1957
12. *Cox, A. G.*: Lancet **2**, 1075 (1962)
13. *Cummins, A. J. and Almy, T. P.*: Gastroenterology **23**, 179 (1953)
14. *Derblom, H., Johansson, H., Nylander, G.*: Surgery **54**, 771 (1963)
15. *Devine, J.*: Brit. J. Surg. **34**, 158 (1946/47)
16. *Dobyns, G. J. and Dargstedt, C. A.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **30**, 707 (1933)
17. *Enderlen, E. and Hess, L.*: Deutsche Ztschr. f. Chir. **59**, 240 (1901)
18. *Farris, J. M., Smith, G. K.*: Ann. Surg. **144**, 475 (1956)
19. *Goldenberg, I. S. and Byrnes, W. P.*: Surg. Gynec. Obst. **109**, 762 (1959)
20. *Goodrich, J.*: Surg. Gynec. Obst. **118**, 1281 (1964)
21. *Granate, L., Huros, A. and Gregg, D. E.*: Physiologist **4**, 142 (1961)
22. *Griffith, C. C. and Harknis, H. N.*: Surg. Clin. N. America **42**, 1431 (1962)
23. *Gump, F., Beals, R., Barker, H. G.*: Ann. Surg. **154**, 417 (1961)
24. *Hardy, J. D.*: Surgery **29**, 517 (1951)
25. *Hayama, T., Magee, D. E. and White, T. T.*: Ann. Surg. **158**, 290 (1963)
26. *Howard, J. M.*: Ann. Surg. **141**, 321 (1955)
27. *Jensenius, H.*: Results of experimental resections of the small intestine on dogs. Arnold Busch. Copenhagen (1945)
28. *Jones, F. A. and Gunmar, J. W. P.*: Clinical Gastroenterology. Black woll. Oxford (1960)
29. *Kewenter, J. and Kock, N. G.*: Act. Chir. Scand. **125**, 248 (1963)
30. *Kirsh I. E.*: Gastroenterology **31**, 251 (1956)
31. *Kock, N. G.*: Act. Chir. Scand. **125**, 241 (1963)
32. *Kremen, A. J., Linner, J. H. and Nelson, C. H.*: Ann. Surg. **140**, 439 (1954)
33. *Maddock, M. G., Bell, J. L. and Tremaine, M. J.*: Ann. Surg. **130**, 512 (1949)
34. *Murphy, F. T. and Brooks, B.*: Arch. Int. Med. **15**, 392 (1915)
35. *Porter, H. W.*: Edinb. Med. J. **549**, 55, (1948)
36. *Posch, E.*: Kandidátusi disszertáció, Budapest 1963
37. *Rothnie, N. G., Kemp Harper, R. A., Catchpole, B. N.*: Lancet **2**, 64 (1963)
38. *Selye, H.*: Textbook of Endocrinology, Montreal, Acta Endocrinologica Inc. (1949)
39. *Sperling, L.*: Arch. Surg. **36**, 778 (1938)
40. *Sperling, L. and Wangensteen, O. H.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **33**, 22, (1935)
41. *Stoner, H. B., Threlfall, C. J. and Green, H. N.*: Brit. J. of Exp. Path. **33**, 131 (1952)
42. *Tucker, F., Barnett, W. O., Goodrich, J.*: Surg. Gynec. and Obst. **118**, 1281 (1964)
43. *Van Liere, E. I., Vanghon, P. E.*: Amer. J. Physiolog. **29**, 618 (1940)
44. *Varró, V., Blahó Gy., Csernay, L. Jung, I., Szarvas, F.*: Kísérl. Orvostud. **16**, 662 (1964)
45. *Vest, B. and Marquis, A. R.*: Surg. Gynec. Obstet **115**, 421 (1962)
46. *Wangensteen O. H.*: Intestinal Obstruction. Thomas. Springfield 1955
47. *Wells, C., Kyle, J.*: Peptic ulceration. Edinburgh 1960
48. *Wells, C., Rawlinson, K., Trinckler, L. and Jones, H.*: Lancet **1**, 4 (1964)

EOSINOPHILIA KÍSÉRLETES ELŐIDÉZÉSE PATKÁNYBAN HEXADIMETHRINBROMIDDAL

KOVÁCS KÁLMÁN, az orvostudományok doktora és SZIJJ ILONA

Közlésre érkezett: 1966. II. 26.

Bár az eosinophil sejtek morfológiájával, kémiájával, működésével, valamint az eosinophil-sejtszám különböző körülmények esetén kialakuló változásaival igen sok közlemény foglalkozik, mégsem tekinthető egyértelműen megoldottnak, hogy e sejtek megoszlását milyen tényezők szabályozzák. Mivel ACTH, cortison adása, stress-behatások kapcsán a keringő vér eosinophil-sejtjeinek száma jelentősen csökken, az a vélemény alakult ki, hogy az eosinophil-sejtek megoszlásának legfőbb szabályozója a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer (*Gordon, 1955, Aschkenasy 1957*). Az eosinophil-sejtszámolást a hypophysis-mellékvesekéreg tengely funkcionális kapacitásának felmérésére a klinikai gyakorlatban is sokan használták (*Thorn és mtsai 1948*). Hamarosan kiderült azonban, hogy a különböző stress-behatások esetén kialakuló eosinopenia, legalábbis az esetek egy részében, hypophysectomia, valamint adrenalektomia után is létrejön (*Mugler 1954, Swingle és mtsai 1954, Aschkenasy 1959*). Így nyilvánvaló, hogy az eosinophil-sejtszámolás, bármennyire egyszerű módszerről is van szó, a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer működési állapotának megítélésére nem alkalmas (*Heni 1961*). Ezek a vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer, noha fontos tényező, nem játszik kizárólagos szerepet az eosinophil-sejtek megoszlásának szabályozásában.

Az eosinophil-sejtek számát a hypophysis-mellékvesekéreg tengely hormonjai mellett más mechanizmusok is befolyásolni képesek. Így ismeretes, hogy számos nem hormonális tényező eosinophiliát idéz elő. Különböző fehérjék, lószérum, ascaris-kivonat, haemolytikus savó, idegen vörösvértestek, tojásfehérje, casein, májkivonat, heparin, protaminsulfát, pilocarpin, nagy molekulásúlyú polysaccharidák bejuttatása esetén, zaj alkalmazása, allergiás állapotok, kísérletes parazitás infekciók, anaphylaxiás reakciók kapcsán a keringő vérben eosinophil-sejtszámemelkedés következik be (*Godlowski 1951, Dzury és Cohen 1958; Bíró és mtsai 1959, Braunsteiner és mtsai 1959, Tjabbes 1962, Cohen és Sapp 1964*).

Saját kísérleteink során azt észleltük, hogy hexadimethrinbromid intravénás bejuttatása patkányokban a keringő vérben jelentős eosinophil-

sejtszámemelkedést okoz. Mivel hasonló adatot a rendelkezésünkre álló irodalomban nem találtunk, érdemesnek láttuk a kérdés részletes vizsgálatát. Jelen munkánkban e kísérletek eredményeiről számolunk be.

Módszer

Kísérleteinket kb. 200 g súlyú, standard étrenden tartott fehér patkányokban végeztük. Az eosinophil-sejtszámolás a farokvénából vett vérből *Dunger*- (1910) oldatot használva, Bürker-kamrában történt. Az eosinophil-sejteket az első vérvétel után azonnal, illetve 4 órával később számoltuk meg. Az injekciókat az első vérvétel után a későbbiekben részletezett módon és dózisban adtuk be. A kísérleteket mindig ugyanabban az időben, a reggeli órákban kezdtük el.

Az állatok egy részében a szokásos módon fehérvérsejtszámolást is végeztünk, illetve a kvalitatív fehérvérsejtképet is értékeltük. Néhány patkányban a vérsejtszámolást korábbi és későbbi időpontokban is megisméltük.

Eredmények

Hexadimethrinbromid hatása az eosinophil-sejtek számára

Öt mg hexadimethrinbromid intravénás beadása után jelentős eosinophilia következik be. Az eredményeket az 1. táblázaton tüntettük fel. A táblázatból megállapítható, hogy isotonias konyhasóoldat intraperitoneális vagy

1. táblázat

| Csoport | Kezelés | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám-változás %-ban |
|---------------------|---|---------------|------------------------------------|
| Kontroll | 0,5 ml/patkány 0,9%-os NaCl i. p. | 10 | -13 ± 1* |
| Kontroll | 0,5 ml/patkány 0,9% NaCl i. v. | 13 | -31 ± 10 |
| Hexadimethrinbromid | 5 mg/patkány Hexa- dimethrinbromid i. v. | 12 | +418 ± 111 |

* Középhiha.

intravénás bejuttatása után enyhébb fokú eosinophil-sejtszámcsökkenés jön létre. A hexadimethrinbromiddal kezelt állatokban 4 órával az intravénás injekció után igen kifejezett eosinophil-sejtszámemelkedés észlelhető. Az eosinophilia kivétel nélkül valamennyi állatban létrejön.

3. táblázat

| Fehérvérsejtszám | Hexadimethrinbromid beadása előtt 6960 ± 543* | | Hexadimethrinbromid beadása után 4 órával 15 800 ± 1302 | |
|------------------|---|---------------|---|---------------|
| | % | abszolút szám | % | abszolút szám |
| Fiatál | 2 | 155 ± 29* | 2 | 266 ± 82 |
| Pálca | 2 | 114 ± 26 | 2 | 331 ± 74 |
| Segment | 24 | 1664 ± 167 | 62 | 9900 ± 1153 |
| Lymphocyta | 68 | 4787 ± 471 | 21 | 3507 ± 691 |
| Eosinophil | 3 | 199 ± 62 | 12 | 1742 ± 230 |
| Monocyta | 1 | 41 ± 18 | 1 | 54 ± 23 |

* Középhiba.

A hexadimethrinbromid-okozta vérképváltozások tartama

A fenti paramétereket néhány állatban más időpontokban is meghatároztuk. E vizsgálatok azt mutatták, hogy az eosinophil-sejtek száma a kiindulási értékhez viszonyítva a hexadimethrinbromid beadása után már $\frac{1}{2}$ –1 órával emelkedni kezd. Az eosinophilia 4 óra múlva igen kifejezett. A hexadimethrinbromid bejuttatása után 12 órával is még jelentős eosinophil-sejtszámszaporulat észlelhető. Az injekció után 24 órával viszont az eosinophil-sejtszám lényegileg visszatért a kiindulási szintre; az eosinophiliás reakció tehát egy napon belül lezajlott. Az össz-fehérvérsejtszám emelkedésének kezdetét nehezebb értékelni, tekintve, hogy az eltérések enyhébb fokúak és az egyes állatok közti szórás elég nagy. Úgy látszik azonban, hogy az össz-fehérvérsejtszám emelkedése is kb. $\frac{1}{2}$ –1 órával kezdődik a hexadimethrinbromid bejuttatása után. A leukocytosis is megszűnik vagy csökken a hexadimethrinbromid bejuttatása után 24 órán belül. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a leukocytaszám időbeli változásait a nagy variáció miatt csak fenntartással lehet értékelni. Annyi viszont biztosan állítható, hogy a hexadimethrinbromiddal kezelt állatokban a fehérvérsejtszám-emelkedést leukopenia nem előzi meg, és jelentősebb fehérvérsejtszám-csökkenés a későbbiekben (csak 24 óráig vizsgáltuk) sem következik be. A kvalitatív fehérvérsejtkép lényegileg követi az abszolút eosinophil-sejtszám, illetve össz-leukocytaszám fentebb leírt változásait.

A hatásos dózis kérdése

Öt mg/patkány hexadimethrinbromid intravénás bejuttatása valamennyi állatban kifejezett eosinophil-sejtszám-emelkedést okoz. Nagyobb adagok hatékonysága nem vizsgálható, ugyanis 6–8 mg/patkány hexadimethrinbromid intravénás adására a patkányok túlnyomó többsége rövid időn belül elpusztul. A kisebb adagok hatását vizsgálva megállapíthattuk, hogy 1–4 mg/patkány hexadimethrinbromid intravénás injekciója is eosino-

philiát idéz elő. Mivel az 1 mg-os dózis értékelhető szöveti nekrosist már nem okoz (Carroll és mtsai 1964; Kovács és mtsai 1964), levonható az a következtetés, hogy a hexadimethrinbromid eosinophiliát előidéző hatása a szervnekrosisos létrejöttétől (Selye és mtsai 1963, Carroll és mtsai 1964, Kovács és mtsai 1964, 1965, 1966), függetlenül érvényesül. Egy mg-nál kisebb hexadimethrinbromid adagok eosinophiliát okozó hatása már bizonytalan; egy-egy patkányban azonban előfordul, hogy még 0,1 mg is enyhébb fokú eosinophil-sejtszámemelkedést eredményez.

Sikertelen próbálkozások az eosinophilia átvitelére

Tanos és munkatársai (1953) kimutatták, hogy cortisonnal kezelt állatok vérére más állatoknak beadva, eosinopenia jön létre. E szerzők azt tételezték fel, hogy cortison-kezelésre valamilyen humorális anyag keletkezik vagy szabadul fel az állatok vérében, és ez felelős az eosinopeniáért. Tanos és munkatársainak (1953) adatai alapján érdemesnek láttuk megvizsgálni, vajon az eosinophiliás állatok vérével idézhető-e elő eosinophil-sejtszámemelkedés más állatokban. E célból $\frac{1}{2}$ –1 órával a hexadimethrinbromid 5 mg/patkány adagban történt beadása után az állatokat elvéreztettük, és véréket felfogtuk. Egy-egy ml savót adtunk be intravénásan a recipiens patkányoknak. Értékelhető eosinophilia azonban nem jött létre. Ezek szerint a hexadimethrinbromid-okozta eosinophil-sejtszámemelkedés az eosinophiliás patkányok vérsavójával nem transferálható.

Hexadimethrinbromid hatása az adrenalin-, nicotin-, insulin-, valamint prednisolon-okozta eosinopeniás reakcióra

A továbbiakban érdemesnek láttuk megvizsgálni, hogy hexadimethrinbromid adása miként befolyásolja az adrenalin-, nicotin-, insulin-, valamint prednisolon-okozta eosinophil-sejtszámcsökkenést. Ismeretes ugyanis, hogy ezek az anyagok négy órán belül jelentős eosinopeniát idéznek elő (Essellier és munkatársai 1954, a, b. Morandi és mtsai 1957, Thompson és mtsai 1957, Verschoof 1957, Skaug és Lingjaerde 1960, Kovács 1963). E kísérletek eredményeit a 4. táblázaton tüntettük fel. A táblázatból megállapítható, hogy adrenalin-, nicotin-, insulin-, illetve prednisolon-adagolás hatására szignifikáns eosinophil-sejtszámcsökkenés következett be. Ha ezekkel az anyagokkal egyidejűleg hexadimethrinbromidot is adunk, az eosinopeniás reakció 4 óra múlva vizsgálva, teljesen elmaradt, sőt nagyfokú eosinophil-sejtszámemelkedés volt észlelhető. A hexadimethrinbromid tehát a fenti anyagok eosinopeniát okozó hatását teljesen felfüggeszti. Másként megfogalmazva, eredményeink alapján nyilvánvaló, hogy a hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliát adrenalin, nicotin, insulin, prednisolon adása az alkalmazott adagban és kísérleti körülmények között nem védte ki.

4. táblázat

| Csoport | Kezelés | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám-változás %-ban |
|-----------------------------------|---|---------------|------------------------------------|
| Adrenalin | 50 mikrog/patkány Tonogén i.p. | 13 | - 65 ± 5* |
| Adrenalin + Hexadimethrinbromid | 50 mikrog/patkány Tonogén i.p. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 10 | +306 ± 68 |
| Nicotin | 0,5 mg/100 g testsúly Nicotin-tartarát i.p. | 12 | - 74 ± 4 |
| Nicotin + Hexadimethrinbromid | 0,5 mg/100 g testsúly Nicotin-tartarát i.p. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 10 | +777 ± 197 |
| Insulin | 1,0 IE/100 g testsúly Insulin i.p. | 11 | - 62 ± 7 |
| Insulin + Hexadimethrinbromid | 1,0 IE/100 g testsúly Insulin i.p. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 2 | +261 ± 91 |
| Prednisolon | 1,0 mg/100 g testsúly Depersolon i.p. | 10 | - 61 ± 2 |
| Prednisolon + Hexadimethrinbromid | 1,0 mg/100 g testsúly Depersolon i.p. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 10 | +122 ± 39 |

* Középheiba.

Érdekesnek látszó megfigyelés volt vizsgálataink során, hogy az insulinnal és hexadimethrinbromiddal egyidejűleg kezelt patkányok többsége négy órán belül elpusztult. Míg az insulin, illetve a hexadimethrinbromid az alkalmazott adagban önmagában adva, 4 órán belül nem, vagy csak egészen kivételes ritkasággal vezetett a patkányok halálához, addig együttes adagolásuk csaknem valamennyi patkányban négy órán belül letalisanak bizonyult. E kísérletet nagyszámú patkányt használva, megismételtük, és a fenti megállapítást megerősítettük. Vizsgálataink jelenlegi szakaszában nem tudunk véleményt alkotni, hogy ez a letalitásra vonatkozó váratlan synergismus milyen mechanizmusra vezethető vissza. Ezt a kérdést csak további vizsgálatok tisztázhatják.

Az insulinnal és hexadimethrinbromiddal egyidejűleg kezelt állatok igen nagy számban történő idő előtti elpusztulása az oka annak, hogy e két szer együttes hatását az eosinophil-sejtek számának változására a használt 30 patkány közül csak kettőben tanulmányozhattuk. A 30 patkány közül ugyanis 28 állat az injekciók beadása után 4 órán belül elpusztult. Így természetes, hogy a két patkányon észlelt eredményeket csak fenntartással értékelhetjük.

Nembutal hatása a hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliára

Tjabbes (1962) mutatta ki, hogy a protaminsulfát-adagolás kapcsán kialakuló eosinophil-sejtszámemelkedést nembutal-narcosis teljes mértékben felfüggeszti. Eredményei alapján azt tételezte fel, hogy a protaminsulfát-okozta eosinophilia a központi idegrendszer közbeiktatásával jön létre. A neurális mechanizmust az is bizonyította, hogy a hypothalamus körülrít területének elektrolitikus elroncsolásával, a gerincvelő átvágásával az eosinophilia kivédhető volt (*Tjabbes* és *mtsai* 1962). Mivel a hexadimethrinbromid a protaminsulfáthoz hasonlóan, intenzív antiheparin hatást fejt ki (*Preston* 1952, *Preston* és *Parker* 1953, *Kimura* és *mtsai* 1959, 1962), érdemesnek láttuk megvizsgálni, vajon kivédi-e a nembutal-narcosis a hexadimethrinbromid adása esetén kialakuló eosinophiliát. E célból patkányoknak intraperitonealisan 4 mg/100 g testsúly nembutált (phenobarbitalit) adtunk. Az állatok néhány percen belül elaludtak. A hexadimethrinbromidot a már narcosisban levő állatoknak juttattuk be. A kísérlet eredménye az 5. táblázaton látható.

5. táblázat

| Csoport | K e z e l é s | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám-változás %-ban | Fehérvérsejtszám-változás %-ban |
|--------------------------------|--|---------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Nembutal + Hexadimethrinbromid | 4,0 mg/100 g testsúly Nembutal i.p. 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 8 | +940 ± 356* | +81 ± 15 |

* Középheiba.

Megállapíthattuk, hogy a hexadimethrinbromid eosinophiliát okozó hatása a nembutállal altatott patkányokban is érvényesült. A nembutal-narcosis tehát a protaminsulfát-kezelésre kialakuló eosinophil-sejtszámemelkedést képes csak felfüggeszteni, a hexadimethrinbromid eosinophiliát okozó hatását viszont nem védi ki.

Degranol hatása a hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliára

Jól ismert, hogy a nitrogén-mustár, illetve különböző származékai megfelelő dózisban adva, kiterjedt csontvelőkárosodást, leukopeniát, eosinopeniát idéznek elő (*Sugár* és *Kellner* 1953, *Dzury* és *Cohen* 1958). Ezt a megállapítást előkísérleteink során a nitrogén-mustár mannit-származékát (*Degranol*) használva, mi is megerősítettük. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a *degranol* 10 mg/100 g testsúly mennyiségben intravénásan bejuttatott adagja valamennyi patkányban szövettanilag is igazolt nagyfokú csontvelőkárosodást okoz. A *degranol* beadása után már 24 órával jelentős leukopenia észlelhető.

Az eosinophil-sejtek száma nagyfokban csökkent, több állat vérében eosinophil-sejtet egyáltalán nem tudtunk kimutatni. Az állatok többsége 3—5 napon belül elpusztult. Boncoláskor kiterjedt thymicolymphatikus atrophíát és megnagyobbodott mellékveséket észleltünk. A csontvelő szövettanilag sejt-szegénynek bizonyult, vérzésekkkel átszőtt volt. A leukopoesis kifejezetten háttérbe szorult.

Előkísérleteink után érdemesnek láttuk megvizsgálni a hexadimethrinbromid hatását a degranol-előkezelésben részesült patkányokban. A patkányok 10 mg/100 g testsúly degranolt kaptak intravénásan, majd 24 órával később 5 mg/patkány adagban intravénásan hexadimethrinbromid-kezelésben részesültek. A kísérlet eredményei a 6. táblázaton szerepelnek. A táblázatból

6. táblázat

| Csoport | Kezelés | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám | | Eo. sejt-számváltozás % -ban | Fehérvérsejtszám | |
|-----------------------------------|--|---------------|---------------------|---------|------------------------------|------------------|-----------|
| | | | 0 h | 4 h | | 0 h | 4 h |
| Degranol + Hexadimethrinbromid | 10 mg/100 g testsúly Degranol i.v. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 10 | 3 ± 1* | 146 | +3176** | 2169 | 8254 |
| | | | | ± 32 | ± 1177 | — 264 | — 3565 |

* Középhiba.

** Az átlag számítása csak 4 patkány adatai alapján történt.

megállapítható, hogy a hexadimethrinbromid a degranollal előkezelt leukopeniás és eosinopeniás állatokban is eosinophil-sejtszámemelkedést okoz. A táblázaton az eosinophil-sejteknek a kiindulási értékhez viszonyított százalékos változását csak négy patkányban tüntettük fel. Ennek az volt az oka, hogy a hat másik vizsgált patkányban az eosinophil-sejtek számát 24 órával a degranol beadása után és közvetlenül a hexadimethrinbromid beadása előtt nullának találtuk. Így természetes, hogy ebben a hat patkányban százalékos változást nem számolhattunk. Emiatt a táblázaton feltüntettük a 10 vizsgált patkány abszolút eosinophil-sejtszámát is a hexadimethrinbromid beadása előtt, illetve 4 órával ez után. Látható, hogy a kiindulási érték a normálisnál lényegesen alacsonyabb. Ez az eltérés a degranol csontvelőkárosító hatásának következménye. A hexadimethrinbromid beadása után négy órával a kiindulási szinthez viszonyítva, az eosinophil-sejtszám és az össz-fehérvérsejtszám emelkedett. Ez az emelkedés százalékban kifejezve igen nagyfokú; az eosinophil-sejtek abszolút száma azonban a csak hexadimethrinbromid-kezelésben részesült állatok értékeivel összehasonlítva, lényegesen kevesebb.

E vizsgálatok azt mutatták, hogy a hexadimethrinbromid a degranollal előkezelt, csontvelőkárosított állatokban is képes eosinophil-sejtszám-

emelkedést előidézni. Bár a hexadimethrinbromid eosinophiliát okozó hatásának mechanizmusa nem ismert, a degranollal végzett kísérletek eredményei leginkább úgy magyarázhatók, hogy a degranol-előkezelés nem idézett elő teljes eosinophil-sejtpusztulást. Feltehető, hogy a degranol-előkezelés ellenére a csontvelőben és a lépben az eosinophil-sejtek egy része életben maradt, és ezek a sejtek a hexadimethrinbromid eosinophil-sejt mobilizáló hatása miatt bejutottak a vérkeringésbe.

A mastocyták aktív anyagainak hatása az eosinophil-sejtszámra

A hexadimethrinbromid egyik fő hatása, hogy mastocytadisruptiót, histamin- és serotonin-mobilisatiót okoz (Kimura és mtsai 1959, 1961, 1962). Ezért a hexadimethrinbromid-adagolás kapcsán kifejlődő eosinophilia mechanizmusának tisztázása érdekében fontosnak láttuk megvizsgálni, hogy a patkánymastocyták három legfontosabb aktív anyaga (Riley 1959, West 1959) a histamin, serotonin, valamint a heparin befolyásolja-e a keringő vér abszolút eosinophil-sejtszámát. E célból patkányoknak histamint (0,5 mg/patkány; 2,0 mg/patkány i.p.), serotonint (250 mikrog/patkány i.p.), illetve heparint (10 mg/patkány i.p.) adtunk, és az állatok vérében az eosinophil-sejtek számát az injekciók beadása előtt közvetlenül, illetve 4 órával később a szokásos módszerrel meghatároztuk. A kísérlet eredményeit a 7. táblázaton tüntettük fel. A táblázathól megállapítható, hogy 0,5 mg

7. táblázat

| Csoport | Kezelés | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám-változás %-ban |
|-----------|---|---------------|------------------------------------|
| Histamin | 0,5 mg/patkány Histamindihydrochlorid i.p. | 30 | -27 ± 9* |
| Histamin | 2,0 mg/patkány Histamindihydrochlorid i.p. | 12 | -72 ± 7 |
| Serotonin | 250 mikrog/100 g testsúly 5-Hydroxytryptamin kreatinin-sulphat i.p. | 10 | -68 ± 6 |
| Heparin | 10 mg/patkány Heparin i.p. | 10 | +83 ± 36 |

* Középhiba.

histamin adása esetében enyhe fokú, 2,0 mg histamin adása esetén kifejezett eosinophil-sejtszámcsökkenés következik be. Serotonin adása jelentős eosinopeniát okoz. Eredményeink lényegileg összhangban állnak az irodalom adataival, melyek szerint histamin, illetve serotonin adása esetén eosinophil-sejtszámcsökkenés észlelhető (Halpern és Benos 1951, Panzenhagen és Speirs 1953, Kovács 1963). Meg kell azonban azt is jegyezni, hogy néhány megfigyelés szerint kis adagban bejuttatott histamin eosinophil-sejtszám-

emelkedést okoz (*Vaughn* 1952, *Archer* 1956). Heparin adása saját kísérleteinkben — más szerzők megállapításaival megegyezően (*Godlowski* 1951, *Braunsteiner* és mtsai 1959) — mérsékelt fokú eosinophiliát hozott létre.

E vizsgálatokból levonható az a következtetés, hogy a hexadimethrinbromid eosinophiliát okozó hatása nem histamin- és serotonin-mobilisatio következménye. Erről nyilvánvalóan nem lehet szó, mivel a histamin, valamint a serotonin eosinopeniát idéz elő. Nem lehet a hexadimethrinbromid okozta eosinophiliát a heparinnal sem összekapcsolni, tekintve, hogy a hexadimethrinbromid antiheparin-képességgel rendelkezik (*Preston* 1952, *Preston* és *Parker* 1953, *Kimura* és mtsai 1962). Előző vizsgálatainkban (*Kovács* és mtsai 1966) — más szerzőkhöz hasonlóan (*Preston* 1952, *Preston* és *Parker* 1953) — mi is kimutattuk, hogy a hexadimethrinbromid és a heparin kölcsönösen közömbösíti egymás hatását.

Antihistamin-, illetve 48/80-nal történő kezelés hatása a hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliára

Mivel a már említett irodalmi adatok szerint kis adagban adott histamin eosinophiliát idéz elő, szükségesnek tartottuk, hogy a histamin részvételét a hexadimethrinbromid-okozta eosinophilia létrejöttében teljes biztonsággal kizárhassuk. Ezért megvizsgáltuk, hogy antihistamin adagolása, illetve a histamin-készletet depletáló 48/80-előkezelés a hexadimethrinbromid eosinophil-sejtszámemelkedést létrehozó hatását befolyásolja-e. A kérdés eldöntése céljából a patkányokat három csoportra osztottuk. Az első csoportba tartozó patkányok intraperitoneálisan 10 mg mennyiségben Pipolphent (phenergant) kaptak. A második csoport patkányainak intraperitoneálisan 10 mg pipolphent, majd 5—10 perccel később intravénásan 5 mg/patkány mennyiségben hexadimethrinbromidot adtunk. A harmadik csoport 48/80-előkezelésben részesült. Ezek az állatok az első nap kétszer 0,1 mg, a második napon kétszer 0,2 mg, a harmadik napon kétszer 0,3 mg, a negyedik napon kétszer 0,4 mg, és az ötödik napon kétszer 0,5 mg 48/80-at kaptak subcutan. Ez a kezelés *Feldberg* és *Talesnik* (1953) szerint kiüriti a patkányok histamin-készletét, és az ilyen állatok megfelelő stimulus esetén histamin-mobilisatióra már nem képesek. A 48/80-nal 5 napig előkezelt patkányok a 6. napon 5 mg hexadimethrinbromidot kaptak intravénásan. A kísérlet eredményeit a 8. táblázaton tüntettük fel. A táblázathból megállapítható, hogy az antihistaminhatású pipolphent jelentős eosinopeniát okoz. Pipolphent bejuttatása azonban nem képes felfüggeszteni a hexadimethrinbromid eosinophiliát előidéző hatását; a két anyaggal egyaránt kezelt állatokban ugyanis jelentős eosinophil-sejtszámemelkedés következik be. A 48/80-előkezelés sem védte ki a hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliát. Az eosinophil-sejtek száma e patkányok keringő vérében is jelentősen emelkedett.

8. táblázat

| Csoport | Kezelés | Állatok száma | Eosinophil-sejtszám-változás %-ban | Fehérvérsejtszám-változás %-ban |
|---------------------------------|--|---------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Pipolphen | 10 mg/patkány Pipolphen i.p. | 10 | - 84 ± 3* | + 25 ± 4 |
| Pipolphen + Hexadimethrinbromid | 10 mg/patkány Pipolphen i.p. + 5 mg/patkány Hexadimethrinbromid i.v. | 10 | + 336 ± 40 | +179 ± 33 |
| 48/80 + Hexadimethrinbromid | 48/80 s.c. 5 napon át emelkedő adagban + 5 mg Hexadimethrinbromid | 10 | +1217 ± 310 | + 90 ± 31 |

* Középhiba.

E vizsgálatok tehát azt mutatták, hogy a hexadimethrinbromid nem a histamin közbeiktatásával fejti ki eosinophiliát előidéző hatását. Az eosinophil-sejtszámemelkedés létrejöttében histaminnak, serotoninnek, heparinnak nem lehet jelentős szerepe.

Megbeszélés

Vizsgálataink azt mutatták, hogy hexadimethrinbromid intravénás bejuttatása patkányokban kifejezett és jól reprodukálható eosinophiliát okoz. Az eosinophil-sejtszámemelkedés azokban a patkányokban is létrejön, melyek a hexadimethrinbromiddal egyidejűleg eosinopeniát okozó szereket — adrenalint, nicotint, insulint, prednisolont — is kaptak. Nem függeszti fel az eosinophil-sejtek hexadimethrin bromid-adagolás kapcsán kialakuló megszorodását, ha a patkányoknak antihistaminhatású anyagot adunk, továbbá ha az állatokat a csontvelőkárosító degranol-, illetve a histamin-raktárakat depletáló 48/80-előkezelésben részesítjük. Nem gyakorol védő hatást a nem-butal-narcosis sem.

Eredményeink alapján természetesen felmerül a kérdés, hogy a hexadimethrinbromid adása esetén kialakuló eosinophil-sejtszám-szorulat vajon milyen mechanizmusra vezethető vissza. Erre a kérdésre kísérleteink jelenlegi fázisában határozottan választ adni nem tudunk. Magyarázatként több lehetőség is kínálkozik.

Felmerülhet az a lehetőség, hogy a hexadimethrinbromiddal kezelt állatokban csökkent az eosinophil-sejtek destrukciója a vérben, és ez volna az eosinophilia oka. Az eosinophil-sejtek felszorodása azonban a hexadimethrinbromid beadása után annyira nagyfokú és olyan gyorsan következik be, hogy az eosinophilia csökkent intravasculáris destrukcióval aligha hozható összefüggésbe.

A hexadimethrinbromid-okozta eosinophiliát a vérből a szövetekbe történő eosinophil-sejt migráció gátlásával is lehetne magyarázni. Újabb

vizsgálatok ugyanis azt mutatták, hogy az eosinophil-sejtek csak néhány órán át keringenek a vérben, és azután a szövetekbe, elsősorban a gyomor-bélesatorna nyálkahártyájába vándorolnak (*Rytömaa* 1960, *Foot* 1965). Az eosinophilia mechanizmusának magyarázatára azonban ez a feltevés is nagyon valószínűtlen, mivel a keringő vérből az extravascularis helyekre történő eosinophil-sejtvándorlás gátlása nem okozhat ilyen intenzív és annyira gyorsan kialakuló eosinophiliát.

Essellier és munkatársai a cortison eosinophil-sejtszámcsökkentő hatását a reticuloendothelialis rendszer fokozott phagocytá-tevékenységére vezetik vissza (*Essellier* és *Wagner* 1952, *Essellier* és mtsai 1954 a, b. c.). Azt tételezik fel, hogy az eosinopenia azért jön létre, mert a reticuloendothelialis rendszer fokozottabban phagocytálja és vonja ki a keringésből az eosinophil-sejteket. Bár e hipotézis értékét illetően saját vizsgálatok hiányában nem foglalhatunk állást, mégis utalunk *Essellier* és *Wagner* (1952) vizsgálataira, akik a reticuloendothelialis rendszer működésének gátlása esetén eosinophiliát észleltek. E feltételezéssel nehéz volna azonban a hexadimethrinbromid-eosinophilia létrejöttét magyarázni, mivel a reticuloendothelialis rendszer phagocytá-tevékenységének felfüggesztése nem okozhat órákon belül olyan nagyfokú eosinophiliát, mint amit a hexadimethrinbromiddal kezelt patkányokban az injekció beadása után megfigyeltünk. Ellene szól e hipotézisnek az is, hogy a hexadimethrinbromid histamint mobilizál (*Kimura* és mtsai 1961). A histamin pedig aktiválja a reticuloendothelialis rendszer működését (*Jancsó* 1955). Egyik kísérletünkben mi is azt észleltük, hogy hexadimethrinbromid adása fokozza egyes szervek tufelvéletét.

A legvalószínűbbnek az a feltevés látszik, hogy a hexadimethrinbromid-adagolás esetén a raktárakból felszabadulnak az eosinophil-sejtek, és bejutnak a vérbe. Ismeretes, hogy patkányban az eosinophil-sejtek képződése a csontvelő mellett a lépben is folyik (*Kindred* 1942, *Bro-Rasmussen* és *Henriksen* 1964, *Foot* 1965). Hipotézisünk értelmében a csontvelőből és a lépben hexadimethrinbromid-bejuttatás hatására rövid időn belül nagyfokú eosinophil-sejt kiáramlás következne be. Az észlelt eltérések leginkább ezzel a feltevessel magyarázhatóak. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy eddigi vizsgálataink elképzelésünket nem bizonyították. A hexadimethrinbromiddal kezelt állatokban a csontvelőt és a lépét több esetben szövettanilag is tanulmányoztuk. Kvalitatív vizsgálattal nem találtunk azonban olyan feltűnő eltérést, melynek alapján a kérdésben határozottan állást foglalhatnánk. Nyilvánvaló, hogy részletes kvantitatív analízist kell végezni a csontvelőben és a lépben, hogy az eosinophil-sejtek számának felszaporodását vagy csökkenését megfelelően értékelhessük.

ÖSSZEFOGLALÁS

Hexadimethrinbromid intravénás bejuttatása patkányok vérében jelentős eosinophil-sejtszámemelkedést, leukocytosist okoz. Az eosinophilia akkor is létrejön, ha a patkányok a hexadimethrinbromiddal egyidejűleg eosinopeniát okozó szereket — adrenalint, nicotint, insulint, prednisolont — is kapnak. Phenobarbital altatás, a histamin-raktárakat kiürítő 48/80-előkezelés, antihistamin adagolás, valamint degranol-lal előzetesen előidézett csontvelő-károsodás a hexadimethrinbromid adására kialakuló eosinophiliát nem védi ki.

A hexadimethrinbromid-okozta eosinophil-sejtszámzaporulat mechanizmusát a vizsgálatok nem tisztázták.

IRODALOM

1. Archer, R. K.: J. Path. Bact. **72**, 87 (1956)
2. Aschkenasy, A.: Sang, **28**, 400, 485 (1957)
3. Aschkenasy, A.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **77**, 574 (1959)
4. Biró, J., Szokolai, V., Kovács, A. G. B.: Acta Endocr. **31**, 542 (1959)
5. Braunsteiner, H., Potuzhek, O., Thumb, N.: Acta haemat. **22**, 153 (1959)
6. Bro-Rasmussen, F., Henriksen, O.: Acta path. microbiol. scand. **60**, 144 (1964)
7. Carroll, R., Kovács, K., Tapp, E.: Lancet, **2**, 921 (1964)
8. Cohen, S. G., Sapp, T. M.: Amer. J. Physiol. **207**, 389 (1964)
9. Dunger, R.: Münch. med. Wschr. **57**, 1942 (1910)
10. Dzury, D. S., Cohen, S. G.: J. Allergy, **29**, 340 (1958)
11. Essellier, A. F., Jeanneret, R. L., Morandi, L.: Blood, **9**, 531 (1954 a.)
12. Essellier, A. F., Jeanneret, R. L., Morandi, L.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 423 (1954 b)
13. Essellier, A. F., Marti, H. R., Morandi, L.: Acta haemat. **11**, 21 (1954c)
14. Essellier, A. F., Wagner, K. F.: Klin. Wschr. **30**, 705 (1952)
15. Feldberg, W., Talesnik, J.: J. Physiol. **120**, 550 (1953)
16. Foot, E. C.: Brit. J. Haemat. **11**, 439 (1965)
17. Godlowski, Z. Z.: Brit. med. J. **1**, 854 (1951)
18. Gordon, A. S.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **59**, 907 (1955)
19. Halpern, B. N., Benos, S. A.: Compt. Rend. Soc. Biol. **145**, 31 (1951)
20. Heni, F.: Acta neuroveget. **23**, 88 (1961)
21. Jancsó, N.: Speicherung. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955
22. Kimura, E. T., Young, P. R., Barlow, G. H.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **111**, 37 (1962)
23. Kimura, E. T., Young, P. R., Richards, R. K.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **107**, 19 (1961)
24. Kimura, E. T., Young, P. R., Stein, R. J., Richards, R. K.: Toxicol. appl. Pharm. **1**, 185 (1959)
25. Kindred, J. E.: Amer. J. Anat. **71**, 207 (1942)
26. Kovács, K.: Die Rolle des Hypothalamus—Adenohypophysensystems im Wasserhaushalt. Studia Medica, Szeged 1963
27. Kovács, K., Carroll, R., Tapp, E.: Lancet, **2**, 919 (1964)
28. Kovács, K., Carroll, R., Tapp, E.: Amer. Heart J. **69**, 842 (1965)
29. Kovács, K., Carroll, R., Tapp, E.: Arzneimittelforschung, **16**, 516 (1966)
30. Morandi, L., Essellier, A. F., Jeanneret, P.: Klin. Wschr. **35**, 1019 (1957)
31. Mugler, A.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **86**, 471 (1954)
32. Panzenhagen, H., Speirs, R. S.: Blood, **8**, 536 (1953)
33. Preston, F. W.: J. Lab. clin. Med. **40**, 927 (1952)
34. Preston, F. W., Parker, R. P.: Arch. Surg. **66**, 545 (1953)
35. Riley, J. F.: The Mast Cells. Livingstone, Edinburgh—London 1959
36. Rytömaa, T.: Acta path. microbiol. scand. **50**, Suppl. 140 (1960)
37. Selye, H., Gabbiani, G., Tuchweber, B.: Med. exp. **8**, 74 (1963)
38. Skaug, O. E., Lingjaerde, P.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **12**, 71 (1960).
39. Sugár, J., Kellner, B.: Acta Morph. Hung. **3**, 233 (1953)
40. Swingle, W. W., Eisler, M., Ben, M., Maxwell, R., Baker, C., Le Brie, S. J.: Amer. J. Physiol. **178**, 341 (1954)
41. Tanos, B., Szilasy, S., Varró, V., Eisner, A., Oláh, F.: Experientia, **9**, 266 (1953)
42. Thompson, C. E., Halberg, F., Bittner, J. J., Albrecht, P. G., Hamerston, O.: Arch. int. Pharmacodyn. **111**, 252 (1957)

43. *Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G., Hills, A. G.*: J. Amer. med. Ass. **137** 1005 (1948)
44. *Tjabbes, T.*: Arch. int. Pharmacodyn. **135**, 197 (1962)
45. *Tjabbes, T., Smelik, P. G. de Wied, D.*: Arch. int. Pharmacodyn. **135**, 207 (1962)
46. *Vaughn, J.*: J. Path. Bact. **64**, 91 (1952)
47. *Verschoof, K. J. H.*: Acta Endocr. **24**, 27 (1957)
48. *West, G. B.*: J. Pharm. Pharmacol. **11**, 513 (1959)

AZ AGY MONOAMIN SZINT VÁLTOZÁSÁNAK SZEREPE A GÖRCSKÉSZSÉG ALAKULÁSÁBAN

PFEIFER A. KLÁRA, az orvostudományok kandidátusa és GALAMBOS ÉVA

Közlésre érkezett: 1966. III. 23.

A görcskészség változása és az agy aktuális monoamin szintje közötti összefüggésnek a vizsgálata a reserpin görcskészség fokozó hatásának a megállapításával indult el. A reserpin fokozza mind az elektrosokk, mind pedig a tetracor görcs iránti érzékenységet (1,2) és csökkenti az agy serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) és dopamin (DA) szintjét (3–8). A görcsfacilitáló hatás és az agy aminoszintcsökkenés időbeli lefutása megegyezik. A reserpinnek azonban nemcsak a központi idegrendszer (KIR) ingerlékenységét fokozó hatása van, hanem éppen ellenkezőleg igen erős szedatív, trankvilláns hatással is rendelkezik, ami szintén párhuzamosan halad az agy monoamin szint csökkenésével (9, 10). Így felmerül a kérdés, hogyha ténylegesen van oki összefüggés az aminoszint csökkenés és trankvilláns, ill. görcsfacilitáló hatás között, a három amin közül melyik felelős az egyik, ill. másik hatásért. Az aminoszint változás és a farmakológiai hatások közötti oki összefüggést bizonyítja, hogy egy szintetikus vegyület, a tetrabenazin szintén trankvilláns és görcsfacilitáló hatású és az agy monoaminokat szintén depletálja. A farmakológiai hatás és az agy aminoszint csökkenés időgörbéje ebben az esetben is megegyezik (11–13). További bizonyíték a reserpin, ill. tetrabenazin farmakológiai és biokémiai hatásai közötti összefüggésre: monoaminoxidáz (MAO) bénítóval való előkezelés meggátolja az amin depléciót és ugyanakkor a farmakológiai hatások sem jönnek létre, sőt a hatások megfordulnak, az állatokon izgatottság és a görcskészség csökkenése észlelhető (14–16). Ezeket az eredményeket úgy lehetne értelmezni, hogy alacsony agy aminoszint egyenlő trankvilláns, ill. görcsfacilitáló hatással, míg magas aminoszint izgatottságot és a görcskészség csökkenését eredményezi. Azonban a MAO gátlók önmagukban is megemelik az agy NA, DA és 5-HT szintjét, azonban farmakológiai hatás állatkísérletben nehezen mutatható ki. Egyeseknek van izgatottságot okozó hatása, ez azonban valószínűleg független az enzimbénító tulajdonságuktól. A görcskészséget egyes szerzők szerint csökkentik, más szerzők szerint ebben a vonatkozásban is hatástalanok a MAO bénítók (17–20). Teljesen egyértelműek azonban az eredmények arra vonatkozólag, hogy MAO bénító előkezelés után a reserpin antikonvulzív hatású (16, 17, 21–22). A jelenség magyarázatára a

legelfogadottabb teória: MAO bénító hatására az agy biogen aminsintje megemelkedik, de csak a specifikus raktárakban és így a receptorokhoz nem kerül több transzmitter anyag, mint a kontroll állatokban. Ha azonban MAO bénító után az állatok reserpint is kapnak, az aminok felszabadulnak a raktárakból, a MAO gátlás miatt nem bomlanak el és így nagyobb mennyiségben kerülnek a receptorokhoz: fiziológiai, ill. farmakológiai szempontból szabaddá (aktívvá) válnak (23). Ez a teória valóban magyarázatot ad arra, hogy miért van különböző farmakológiai hatás azonos aminsintnél, de még mindig nyitva marad a kérdés, hogy melyik amin tehető felelőssé a viselkedésben, ill. görckészségben megnyilvánuló változásokért.

A görckészségre vonatkozó adatok eléggé ellentmondóak. *Lessin* és *Parkes* a reserpin görckészség fokozó hatását az 5-HT szint csökkenéssel magyarázza azon az alapon, hogy a reserpin után adott 5-hydroxytryptophan — az 5-HT prekuzora, a reserpin görcsfacilitáló hatását felfüggeszti, míg a 3,4-dihydroxyphenylalanin — a NA prekuzora — hatástalan (12). *Truitt* és *Ebersberger* szintén amellett hoznak adatokat, hogy a görcsfacilitáló hatásban az 5-HT-nek van fontosabb szerepe (24). Kimutatják, hogy a hexafluorodiethylether görcsöt mind a reserpin, mind pedig a tetrabenazin facilitálja, míg az alpha-methyl-dopa és az alpha-methyl-m-tyrosin hatástalan. Az alpha-methyl-m-tyrosin csak az NA-t üríti ki az agyból, az 5-HT szintet nem befolyásolja; az alpha-methyl-dopa az 5-HT szintet csak átmenetileg csökkenti, míg hosszantartó, nagy NA depléciót okoz (23, 25). *Anderson* és mts. kimutatták, hogy antikonvulzív anyagok, pl. a diphenylhidantoin megemeli az agy 5-HT szintjét és ez az emelkedés párhuzamosan változik az antikonvulzív hatás időbeli alakulásával (26). *Schaepdryver* és mts. szerint viszont a görckészség alakulásában az 5-HT-nek nincsen szerepe (27). Nyúlón végzett kísérleteikben reserpin hatására a görcküszöb csökkenése a NA szint csökkenéssel párhuzamos és független az 5-HT szint csökkenésétől. Legfontosabb szerepet az agy dopamin szint változásának tulajdonítanak, mert ha izoláltan a DA szintet emelik meg reserpin plusz iproniazid plusz DOPA adásával, az ES küszöb igen nagymértékben és a DOPA dózistól függően megnövekszik.

Mi kísérleteinkben több oldalról vizsgáltuk a görckészség és az agy monoamin szintje közötti összefüggést.

Módszerek

A kísérleteket 100–150 g-os fehér patkányokon, ill. 18–22 g-os fehér egereken végeztük.

A görckészség meghatározását egereken *Orloff* és mts. módszere szerint végeztük (28). 0,5%-os tetracort injiciáltunk a farok vénába 0,05 ml/10 mp sebességgel mindaddig, míg a tónusos extensor görcsök felléptek. Görcküszöb alatt értjük azt a tetracort mennyiséget, ami az extensor görcs kiváltásához

szükséges. Patkányokon bitemporális elektród alkalmazásával váltottuk ki az elektrosokkot (ES). Az ingerlés időtartama 0,2 mp, 60 V 12–20 mA-es áramot 0,2 mp ingerlési időtartammal használtunk. Görcsküszöbnek nevezük azt az áramot, amely tónusos extensor görcsöt idéz elő.

A mellékveseirtást éter narkózisban végeztük patkányokon. Az állatok 0,9% NaCl-t kaptak inni ad libitum.

A monoaminokat részben biológiailag, részben fluometriásan határoztuk meg. A NA biológiai meghatározása *Paasonen* és *Krayer* szerint macska vérnyomáson (29) az 5-HT acetonnal való kivonás után (30) patkány gyomron *Vane* (31) szerint történt.

Az 5-HT fluorimetriás meghatározását *Bogdanski* és mts. szerint végeztük (32). Az NA, ill. DA meghatározása *Euler* és *Lishajko* (33), ill. *Carlsson* és *Waldeck* (34) szerint történt *Shore* és *Olin* (35) által leírt extrakció után.

Eredmények

1. Insulin görcs

A reserpin és a MAO gátló iproniazid hatásának a vizsgálata az insulin görcsre azért érdekes, mert míg a tetracor görcs és az ES mechanizmusa ismeretlen, addig az insulin görcsben a hipoglikémia szerepe kétségtelennek látszik.

A reserpin az egerek insulin görcs iránti érzékenységét jelentősen fokozza, míg az iproniazid a görcsök megjelenésének a számát csökkenti. A reserpin görcsfacilitáló hatását az iproniazid előkezelés meggátolja. A vércukorszint csökkenése ugyanolyan mértékű a reserpinnel, ill. iproniaziddal, ill. mindkét anyaggal előkezelt egerekben, mint a csak insulint kapott egerekben (I. táblázat).

I. táblázat

Insulin görcsokozó és hipoglikémiás hatása reserpinnel, ill. iproniaziddal kezelt egerekben

| Kezelés | Görcs x/n egér ^a | Vércukor a kontroll %-ában |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| 3 E/kg insulin i.v. | 12/35 | 27 |
| 5 mg/kg reserpin i.p. ^b + | | |
| 3 E/kg insulin i.v. | 27/38 | 61 |
| 100 mg/kg iproniazid ^c s.c. + | | |
| + 3 E/kg insulin i.v. | 1/25 | 44 |
| 100 mg/kg iproniazid s.c. | | |
| + 5 mg/kg reserpin i.p. | 12/39 | 36 |
| + 3 E/kg insulin i.v. | | |

^a Görcsöt kapott egerek száma/kezelt egerek száma.

^b 2 órával az insulin előtt.

^c 18 órával az insulin előtt.

II. táblázat

Egéragy Na szint $\gamma/g \pm S. D.$

| Kontroll | 5 E/kg insulin i.v. | 5 E/kg insulin i.v. + + glukóz infúzió | 100 mg/kg iproniazid s.s. + + 5 E/kg insulin i.v. |
|-------------------|---------------------|---|--|
| 0,294 \pm 0,019 | 0,180 \pm 0,029 | 0,183 \pm 0,034 | 0,347 \pm 0,035 |

A NA meghatározások az insulin beadása után egy órával történtek biológiai módszerrel.

Az iproniazidot az egerek a kísérlet előtt 18 órával kapták.

Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a hipoglikémiás görcs létrejöttében jelentős szerepe van a KIR ingerlékenységi állapotának: ugyanolyan vércukorszint mellett facilitálható, ill. csökkenthető a görcs iránti érzékenység. Továbbá, hogy alacsony aminsint (reserpin) érzékenyebbé, míg magas aminsint (iproniazid) kevésbé érzékennyé teszi a KIR-t a hipoglikémia iránt. *Vogt* (36) kimutatta, hogy az insulin csökkenti az agy NA szintjét. Mi kísérleteinkben megállapítottuk, hogy cukorinfúzió a NA szint csökkenést nem befolyásolja, de iproniazid előkezelés megátolja (II. táblázat). Vagyis az insulin NA szintet csökkentő hatása nem a hipoglikémia következménye és az iproniazid nemcsak az insulin görcsöt, hanem az insulin agy NA szintre való hatását is gátolja.

2. Reserpin hatása mellékveseirtott patkányokban

Montanari és *Stockham* kimutatták, hogy a reserpin lényegesen toxikusabb mellékveseirtott állatokban, mint az intakt kontrollokban (37). Vizsgáltuk, hogy az adrenalektomia a reserpin farmakológiai és biokémiai hatásai iránt is érzékenyebbé teszi-e az állatokat. A kísérleteket patkányokon hét nappal a műtét után végeztük. Az intakt és adrenalektomizált NaCl-on tartott állatok ES küszöbe egyforma. Azonban míg 0,15 mg/kg reserpin a kontroll állatok görcskészségét nem befolyásolja, addig a mellékveseirtottakét jelentősen leszállítja. A mellékveseirtott állatok agyának 5-HT szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint az intakt kontrolloké, a NA szint viszont nem változik. A reserpin az alkalmazott dózisban a kontroll állatokban sem a NA, sem pedig az 5-HT szintet nem befolyásolja, viszont a mellékveseirtott állatokban a NA szint jelentősen csökken, míg az 5-HT szint nem csökken tovább (III. táblázat). 0,25 mg/kg reserpin 0,082 γ/g -ra csökkenti a mellékveseirtott állatok agyának 5-HT szintjét, azonban ez a mennyiség, már a kontroll állatokban is 70%-kal csökkenti az 5-HT szintet.

Ezeknek az eredményeknek az alapján feltételezhető, hogy a görcskészség alakulásában az NA-nak fontosabb szerepe van, mint az 5-HT-nek. Az adrenalektomizált patkányok görcskészsége nem változik a kontrollokéhoz

III. táblázat

Reserpin hatása adrenalektomizált patkányok görcsküszöbére és az agy aminsztijére

| Kezelés | Kontroll | | | Adrenalektomizált* | | |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | görcs- küszöb mA | NA γ/g | 5-HT \pm S. D. | görcs- küszöb mA | NA $\gamma/g \pm$ | 5-HT S. D. |
| — | 14,5 | 0,270 \pm 0,019 | 0,690 .. 0,101 | 15,4 | 0,248 \pm 0,031 | 0,313 \pm 0,086 |
| 0,15 mg/kg reserpin i.p. 4 óra után | 13,3 | 0,213 \pm 0,02 | 0,630 \pm 0,111 | 11,3 | 0,162 .. 0,017 | 0,285 .. 0,07 |

* 7 nappal a műtét után, NaCl-dal itatott állatok. NA és 5-HT meghatározás biológiai módszer szerint.

képezt, pedig az agy 5-HT szintje 55%-kal alacsonyabb, mint a kontrolloké. Olyan kis adag reserpin hatására, ami a kontroll állatokban mind farmakológiai-
lag, mind pedig biokémiaiilag hatástalan, a mellékveseirtott állatok NA szintje
jelentősen csökken és csökken a görcskészség is. Természetesen fel kell tételezni
azt is, hogy a görcskészség csak akkor fokozódik, ha mindkét amin szint
alacsony.

3. Reserpin hatásának gátlása alpha-methyl-dopával

Necina kimutatta, hogy az alpha-methyl-dopa (α -MD) egerekben gátolja
a reserpin görcsfacilitáló hatását (38). Az α -MD hosszantartó NA és egy rövi-
debb ideig tartó 5-HT szint csökkenést okoz az agyban. Megvizsgáltuk, hogy
hogyan alakul a reserpin amin depletáló hatása α -MD jelenlétében és hogyan

IV. táblázat

 α -MD befolyása egérben a reserpin görcsfacilitáló, spontán motilitást csökkentő és amin depletáló hatására

| Kezelés | Görcsküszöb ml/10 g tetracor | Motimeter szám | NA γ/g | 5-HT |
|-------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| — | 0,219 \pm 0,063 | 186 \pm 77 | 0,282 \pm 0,044 | 0,745 \pm 0,255 |
| Reserpin* | 0,141 \pm 0,06 | 23 \pm 31 | 0,09 \pm 0,037 | 0,299 \pm 0,094 |
| α -MD** | 0,222 \pm 0,086 | 30 \pm 27 | 0,180 \pm 0,055 | 0,282 \pm 0,134 |
| α -MD + reserpin | 0,232 \pm 0,089 | 13 \pm 19 | 0,317 \pm 0,075 | 0,258 \pm 0,077 |

* 2,5 mg/kg i.p. a kísérlet előtt 2 órával.

** 400 mg/kg i.p. a kísérlet előtt négy órával.

A görcsküszöb és motilitás mérés 25-ös, az amin meghatározások 8–10-es állat-
csoportokon történtek.

Amin meghatározás biológiai módszerrel.

Az értékek: átlag \pm S. D.

befolyásolja a reserpin motilitást csökkentő hatását. *Necina* eredményeivel megegyezően azt találtuk, hogy az α -MD a reserpin görcsfacilitáló hatását meggátolja. Az α -MD önmagában nem befolyásolja az egerek görcsküszöbét. A reserpin spontán motilitást csökkentő hatása változatlanul létrejön α -MD jelenlétében és az α -MD önmagában is jelentősen csökkenti a spontán motilitást. Az α -MD a reserpin NA-t depletáló hatását teljesen meggátolja, viszont az 5-HT-t depletáló hatását nem befolyásolja. (IV. táblázat). Úgy látszik tehát, hogy a reserpin görcskészség fokozó hatásáért az agy NA szint csökkenése a felelős, míg a spontán motilitást csökkentő szedatív hatásért az 5-HT szint csökkenés. Amint a IV. táblázat mutatja az α -MD önmagában csökkenti az agyban, mind a NA, mind pedig az 5-HT szintet, azonban a görcskészséget nem befolyásolja. Azonban mint *Carlsson* és mts. kimutatták, az α -MD ugyanolyan anyagcserefolyamatokon megy keresztül az agyban, mint a DOPA, a NA methyl analógja keletkezik belőle. Feltételezhető; hogy az α -methyl NA átveszi a NA funkcióját és mint úgynevezett hamis transmitter funkcionál (39).

4. Szelektíven catecholaminokat depletáló anyagok vizsgálata

Az agy NA szint csökkenésének a szerepét a görcskészség alakulásában a továbbiakban olyan anyagokkal vizsgáltuk, ill. hasonlítottuk össze a reserpin hatásával, amelyek megfelelő dózisban alkalmazva az 5-HT szintet nem befolyásolják. Az alpha-methyl-m-tyrosin (α -MMT) és az alpha-methyl-m-tyramin (α -MMT-in) 50 mg/kg, ill. 100 mg/kg dózisban csak az NA szintet csökkenti, szedatív hatással nem rendelkezik, sőt inkább enyhe izgató hatásuk van (23, 40, 41). A prenylaminnak a reserpinhez hasonló hatásai vannak (42), a guanethidin, mint korábbi munkánkban kimutattuk, patkányokban csökkenti az NA szintet és fokozza a görcskészséget (43).

Az anyagok dózisát úgy választottuk meg, hogy az agy NA szintet legalább 50%-kal csökkentsék. A vizsgálatokat fehér egereken végeztük. Amint az V. táblázat mutatja, a reserpinen kívül a guanethidin és a prenylamin görcsfacilitáló hatású, az α -MMT és α -MMT-in a görcskészséget nem befolyásolja. A reserpin csökkenti az agyban mind a NA, mind a dopamin (DA), mind pedig az 5-HT szintet, az α -MMT, az α -MMT-in a NA és a DA szintet, a guanethidin csak a NA szintet csökkenti. A prenylaminnal és a guanethidinnel kapott eredmények arra engednek következtetni, hogy a görcsfacilitáló hatáshoz nem szükséges az 5-HT depleciója. Az, hogy az α -MMT-nak és az α -MMT-innak nincs görcskészség fokozó hatása, várható volt az α -MD-val kapott eredményeink után. Az α -MMT az agyban szintén dekarboxilálódik, majd β -oxidálódik és metaraminol keletkezik belőle. Ez a kiürített NA-nal sztoichiometriás arányban halmozódik fel az agyban és hasonlóan az α -MD-ből keletkező α -methylnoradrenalinhoz, mint „hamis” transzmitter átveheti a NA funkcióját (39, 44). A DA szint csökkenésnek úgy látszik kisebb szerepe

V. táblázat

Egerek görcskészsége és agy aminszint

| Kezelés | Idő, h | Görcsküszöb ml/10 g Tetracor | NA | DA γ /g | 5-HT |
|---------------------------------|--------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| — | — | 0,199 \pm 0,036 (25) | 0,436 \pm 0,061 (12) | 0,624 \pm 0,266 (18) | 0,600 \pm 0,185 (10) |
| Reserpin 2,5 mg/kg i.p. | 2 | 0,133 \pm 0,015 (10) | 0,103 \pm 0,074 (10) | 0,294 \pm 0,021 (4) | 0,151 \pm 0,35 (4) |
| Prenylamin 50 mg/kg s.c. | 2 | 0,151 \pm 0,03 (15) | 0,105 \pm 0,098 (9) | 0,298 \pm 0,155 (9) | 0,618 \pm 0,142 (4) |
| Guanethidin 5 mg/kg i.p. | 2 | 0,162 \pm 0,02 (20) | 0,256 \pm 0,136 (6) | 0,620 \pm 0,160 (4) | 0,648 \pm 0,025 (4) |
| α -MMT 50 mg/kg i.p. | 2 | 0,212 \pm 0,041 (10) | 0,210 \pm 0,140 (4) | 0,261 \pm 0,141 (4) | 0,570 \pm 0,210 (5) |
| α -MMT-in 100 mg/kg i.p. | 2 | 0,215 \pm 0,06 (10) | 0,230 \pm 0,106 (5) | 0,282 \pm 0,106 (4) | 0,585 \pm 0,139 (5) |

Értékek: átlag \pm S. D.

A zárójelben levő szám a kísérleti állatok számát jelenti.

Amin meghatározás fluorimetriás módszerrel.

VI. táblázat

Egerek görcskészsége és agy aminszint

| Kezelés | Idő h | Görcsküszöb ml/10 g Tetracor | NA | DA γ /g | 5-HT |
|---|----------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| — | — | 0,201 \pm 0,05 (15) | 0,319 \pm 0,112 (8) | 0,554 \pm 0,165 (11) | 0,634 \pm 0,176 (20) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. | 3 | 0,199 \pm 0,06 (30) | 0,406 \pm 0,149 (9) | 0,712 \pm 0,022 (9) | 1,332 \pm 0,407 (12) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. + 2,5 mg/kg reserpin i.p. | 3 2 | 0,372 \pm 0,110 (15) | 0,349 \pm 0,132 (5) | 0,583 \pm 0,236 (6) | 1,423 \pm 0,385 (6) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. + 50 mg/kg prenylamin | 3 2 | 0,403 \pm 0,132 (18) | 0,246 \pm 0,081 (5) | 0,595 \pm 0,235 (9) | 1,249 \pm 0,379 (6) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. + 50 mg/kg α -MMT i.p. | 3 2 | 0,348 \pm 0,09 (10) | 0,431 \pm 0,158 (6) | 0,647 \pm 0,124 (8) | 1,568 \pm 0,276 (6) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. + 100 mg/kg α -MMT i.p. | 3 2 | 0,374 \pm 0,08 (10) | 0,402 \pm 0,160 (6) | 0,424 \pm 0,207 (6) | 1,572 \pm 0,226 (6) |
| 5 mg/kg Tranylcypromin s.c. + 5 mg/kg Guanethidin i.p. | 3 2 | 0,231 \pm 0,061 (20) | 0,424 \pm 0,153 (20) | 0,651 \pm 0,180 (10) | 1,120 \pm 0,252 (3) |

Értékek: átlag \pm S. D.

A zárójelben levő szám a kísérleti állatok számát jelenti.

Amin meghatározás fluorimetriás módszerrel.

van a görcskészség fokozódásában, mert a guanethidin fokozza a görcskészséget, anélkül, hogy a DA szintet befolyásolná.

Mint a bevezetőben említettük, ismeretes, hogy a reserpin görcsfacilitáló hatása MAO bénító előkezelés után megfordul, antikonvulzív hatásúvá válik. Kísérleteinkben tranylcypromin előkezelés után vizsgáltuk a catecholamin depletionáló anyagok hatását a görcskészségre. A reserpinhez hasonlóan mind-

egyik anyag antikonvulzív hatásúvá válik a MAO bénítóval való előkezelés után. Kivételt csak a guanethidin képez, azonban a görcsfacilitáló hatása ennek sem érvényesül (VI. táblázat).

Ha az ereket olyan nagy adag prenylaminnal kezeljük, amely a NA raktárakat teljesen kiüríti és azután adunk tranylecypromint és reserpint, ill. α -MMT-t, ill. prenylamint az antikonvulzív hatás egyik esetben sem jön létre (VII. táblázat). Nagyon valószínűnek látszik tehát, hogy a MAO

VII. táblázat

Egerek görcskészsége és agy aminszint

| Kezelés | Idő h | Görcsküszöb ml/10 g Tetracor | NA | DA γ /g | 5-HT |
|--------------------------------|-------|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 100 mg/kg prenylamin s.c. | 16 | 0,251 \pm 0,091 | 0,268 \pm 0,103 | 0,140 \pm 0,028 | 1,153 \pm 0,429 |
| – 5 mg/kg Tranylecypromin s.c. | 3 | (10) | (6) | (5) | (7) |
| – 2,5 mg/kg reserpin i.p. | 2 | | | | |
| 100 mg/kg prenylamin s.c. | 16 | 0,224 \pm 0,03 | 0,257 \pm 0,088 | 0,256 \pm 0,147 | 0,914 \pm 0,150 |
| – 5 mg/kg Tranylecypromin s.c. | 3 | (10) | (5) | (5) | (5) |
| – 50 mg/kg prenylamin s.c. | 2 | | | | |
| 100 mg/kg prenylamin s.c. | 16 | 0,239 \pm 0,028 | 0,219 \pm 0,057 | 0,264 \pm 0,180 | 0,965 \pm 0,213 |
| – 5 mg/kg Tranylecypromin s.c. | 3 | (10) | (6) | (6) | (5) |
| – 50 mg/kg α -MMT i.p. | 2 | | | | |

Értékek: átlag \pm S. D.

A zárójelben levő szám a kísérleti állatok számát jelenti.

Amin meghatározás fluorimetriás módszerrel.

bénító hatására az agy biogénamin szintje a raktárakban — farmakológiailag inaktív formában — emelkedik csak meg; a tranylecyprominnak önmagában nincsen hatása a görcskészségre. Ha a MAO bénító után depletáló anyagokat adunk, ezek felszabadítják az aminokat a raktárakból (farmakológiailag aktívvá válnak) és a görcskészség csökkenése észlelhető. Tekintettel arra, hogy a csak catecholamint depletáló prenylaminnak és α -MMT-nak, ugyanúgy megvan az antikonvulzív hatása, mint az 5-HT-t is felszabadító reserpinnek, valószínűnek látszik, hogy az antikonvulzív hatásban a catecholaminok játsszák a döntő szerepet. Alátámasztja ezt az elképzelést még az is, hogy a catecholamin raktárak kiürítése az antikonvulzív hatás létrejöttét meggátolja.

5. Reserpin és semicarbazid együttes hatása a görcskészségre

A semicarbazid, mint általában a hidrazid vegyületek görcsokozó anyag, szubkonvulzív dózisban pedig fokozza a tetracor és az ES iránti érzékenységet (45, 46). Hatását avval magyarázzák, hogy gátolja a glutaminsav dekarboxilázt és ezen keresztül csökkenti az agy γ -aminovajsav (GABA) szintjét, amit a KIR egyik gátló mediátorának tartanak (47). Kísérleteinkben olyan kis

VIII. táblázat

Reserpin és semicarbazid hatása egerek görcskészségére és agy amin-, ill. GABA szintjére

| Kezelés | Tetracor ml/10 g | 5-HT | NA γ /g | DA | GABA |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| — | 0,212 \pm 0,051 (18) | 0,646 \pm 0,105 (8) | 0,401 \pm 0,153 (11) | 0,734 \pm 0,244 (12) | 314 \pm 25 (4) |
| 25 mg/kg semicarbazid s.c. 2 h. | 0,205 \pm 0,051 (27) | 0,771 \pm 0,107 (4) | 0,411 \pm 0,144 (9) | 0,790 \pm 0,278 (13) | 302 \pm 33 (6) |
| 0,5 mg/kg reserpin i.p. 2 h. | 0,209 \pm 0,03 (34) | 0,567 \pm 0,081 (4) | 0,355 \pm 0,132 (10) | 0,692 \pm 0,117 (13) | 285 \pm 15 (5) |
| 25 mg/kg semicarbazid s.c. + 0,5 mg/kg reserpin i.p. 2 h. | 0,126 \pm 0,014 (34) | 0,654 \pm 0,217 (4) | 0,330 \pm 0,110 (10) | 0,570 \pm 0,222 (13) | 337 \pm 64 (5) |

Értékek átlag \pm S. D.

A zárójelben levő szám a kísérleti állatok számát jelenti.

adag semicarbazid, ill. reserpin hatását vizsgáltuk a tetracor görcs iránti érzékenységre egerekben, ami az agy GABA, ill. monoamin szintjét nem befolyásolja. Amint a VIII. táblázat mutatja 25 mg/kg semicarbazid nem befolyásolja sem a görcskészséget, sem pedig az agy GABA, ill. aminoszintjét. 0,5 mg/kg reserpin szintén hatástalan. Ha azonban a két anyagot együtt adjuk a fenti dózisokban, jelentős görcskészség fokozódás tapasztalható: vagyis a két anyag között szinergizmus van. Ez a szinergizmus azonban a biokémiai hatásokban nem nyilvánul meg: sem az amin- sem pedig a GABA szint nem változik lényegesen. Ezeknek az eredményeknek az alapján arra lehetne következtetni, hogy sem a monoaminoknak, sem pedig a GABA-nak nincsen szerepe a reserpin, ill. a semicarbazid görcsfacilitáló hatásában. Azonban az amin, ill. GABA meghatározások teljes agyból történtek és így nem zárható ki, hogy az agynak azon részeiben, amelyek a görcskészség változásáért felelősek, biokémiai szinten is megvan a reserpin és semicarbazid közötti szinergizmus, ami az alkalmazott módszerekkel nem mutatható ki.

6. Diacetylmonoxim (DAM) hatása a reserpin és semicarbazid görcsfacilitáló hatására

A DAM, egy kolineszteráz reaktiváló vegyület gátolja a tetracor görcsöket egérben és patkányban (48). Egéren végzett kísérleteinkben megállapítottuk, hogy a DAM igen erős antikonvulzív hatása már a 30. perc után jelentkezik és bár a hatás elég gyorsan gyöngül, még 9 óra után is csökkent az állatok görcs iránti érzékenysége. A vegyület mind a reserpin, mind pedig a semicarbazid görcsfacilitáló hatását meggátolja, sőt a reserpinnel, ill. semicarbaziddal előkezelt állatokban a DAM antikonvulzív hatása érvényesül. Ugyanakkor azonban a vegyület nem befolyásolja sem a reserpin amin, sem

IX. táblázat

DAM hatása a görcskésztségre, az agy amin- és GABA szintjére egerekben

| Kezelés | Kezelés után eltelt idő (h) | Görcskésztség* | NA | DA | 5-HT $\gamma/g \pm S. D.$ | GABA |
|--|-----------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|
| — | — | 100 (20) | $0,312 \pm 0,161$ (8) | $0,480 \pm 0,042$ (8) | $0,714 \pm 0,153$ (17) | 285 ± 87 (16) |
| 400 mg/kg DAM i.p. | 0,5 | 249 (20) | $0,303 \pm 0,085$ (8) | $0,514 \pm 0,076$ (8) | $0,694 \pm 0,159$ (9) | 283 ± 38 (10) |
| 2,5 mg/kg reserpin i.p. | 2 | 62 (20) | $0,131 \pm 0,107$ (4) | $0,073 \pm 0,019$ (4) | $0,227 \pm 0,065$ (5) | 238 ± 103 (10) |
| 2,5 mg/kg reserpin i.p. + +400 mg/kg DAM i.p. | 2 | 227 (20) | $0,113 \pm 0,075$ (4) | $0,111 \pm 0,072$ (4) | $0,179 \pm 0,113$ (5) | 240 ± 76 (10) |
| 100 mg/kg semicarbazid s.c. | 2 | 65 (20) | — | — | — | 155 ± 56 (5) |
| 100 mg/kg semicarbazid s.c. + 400 mg/kg DAM i.p. | 2 | 185 | — | — | — | 152 ± 72 (5) |

* A tónusos görcs kiváltásához szükséges tetracor mennyisége a kontroll %-ában. A zárójelben levő szám a kísérleti állatok számát jelenti. Amin meghatározás fluorimetriás módszerrel.

pedig a semicarbazid GABA szint csökkentő hatását: vagyis jelentős antikonvulzív hatás észlelhető alacsony monoamin, ill. GABA szint mellett (IX. táblázat).

ÖSSZEFOGLALÁS

A görcskésztség és az agy monoamin szint változása között nagy valószínűség szerint oki összefüggés van. A monoamin szint, elsősorban a NA csökkenése a KIR ingerlékenységi állapotának fokozódását vonja maga után, mert nem speciálisan egyik, vagy másik görcsokozó iránti érzékenységet fokozza, hanem tekintet nélkül a görcsokozó hatásmechanizmusára a görcs kiváltását könnyíti meg. Így a reserpin fokozza a tetracor, az ES, az audiogen, a hipoglikémiás, a hidrazidok és a hexadiethylether görcsök iránti érzékenységet. Ugyanígy a megemelkedett aminsint a KIR ingerlékenységének a csökkentését eredményezi. Azonban egészen bizonyosnak látszik, hogy a görcskésztséget nemcsak a monoamin anyagcsere szabályozza: a reserpin görcsfacilitáló hatása meggátolható olyan anyagokkal is, amelyek az amin anyagcserére nem hatnak. Így a reserpin görcsfacilitáló hatását meggátolja a phenobarbitural, a hydantoin vegyületek és amint jelen kísérletünk mutatja, a DAM. Ezek a vegyületek kétségkívül valamilyen más gátló folyamatot erősítenek, amelynek biokémiája egyelőre ismeretlen és amely ellensúlyozza a csökkent aminsint következtében fellépő fokozott KIR-i ingerlékenységet.

IRODALOM

1. Jenney, G. H.: Fed. Proc. **13**, 370 (1954)
2. Chen, G., Ensor, Ch. R., and Bohner, B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y., **86**, 507 (1954)
3. Pletscher, A., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: J. Pharmacol., **116**, 84 (1956)
4. Paasonen, M. K. and Vogt, M.: J. Physiol. **131**, 617 (1956)
5. Holzbauer, M. and Vogt, M.: J. Neurochem. **1**, 8 (1965)
6. Carlsson, A., Rosengren, E., Bertler, A., and Nilsson, J.: Psychotropic Drugs. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, Holland, 1957, p. 363.

7. Carlsson, A., Lindquist, M., Magnusson, T. and Waldeck, B.: *Science* **127**, 471 (1958)
8. Brodie, B. B., Olin, J. S., Kuntzman, R. and Shore, P. A.: *Science* **125**, 1957 (1957)
9. Hess, S. M., Shore, P. A. and Brodie B. B.: *J. Pharmacol.* **117**, 232 (1956)
10. Shore, P. A., and Brodie, B. B.: *Psychotropic Drugs*. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, Holland, 1957, p. 423.
11. Pletscher, A. *Science* **126**, 507 (1957)
12. Lessin, A. W. and Parkes, M. W.: *Brit. J. Pharmacol.*, **14**, 108 (1959)
13. Quinn, G. P., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: *J. Pharmacol.*, **127**, 103 (1959)
14. Brodie, B. B., Pletscher, A. and Shore, P. A.: *J. Pharmacol.*, **116**, 9 (1956)
15. Besendorf, H. and Pletscher, A.: *Helv. Physiol. Acta*, **14**, 383 (1956)
16. Kobinger, W.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **233**, 559 (1958)
17. Chow, M. I., and Hende, Ch. D.: *Fed. Proc.* **18**, 376 (1959)
18. Prockop, D. J., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **80**, 643 (1959)
19. Everett, G. M., Davin, J. C. and Toman, J. E. P.: *Fed. Proc.* **18**, 388 (1959)
20. Everett, G. M., Wiegand, R. G. and Rinaldi, F. U.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **107**, 1068 (1963)
21. Chen, G. and Bonner, B.: *J. Pharmacol.*, **131**, 179 (1961)
22. Haas, H. and W. Appel.: *Arzneimittelforsch.*, **12**, 352 (1962)
23. Brodie, B. B. and Costa, E.: *Psychopharmacol. Service Center Bull.*, **2**, 1 (1962)
24. Truitt, E. B. Jr. and Ebersberger, E. M.: *Science* **135**, 105 (1962)
25. Hess, S. M., Ozaki, M., Udenfriend, S. and Connamacher, R. H.: *J. Pharmacol.*, **134**, 129 (1961)
26. Anderson, E. G., Markowitz, S. D. and Bonnycastle, D. D.: *J. Pharmacol.*, **136**, 179 (1962)
27. De Schaepdryver, A. F., Piette, Y. and Delaunois, A. L.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **140**, 358 (1962)
28. Paasonen, M. K. and Kraye, O.: *J. Pharmacol.*, **123**, 153 (1958)
29. Orloff, J. J., Williams, H. J. and Pfeiffer, C. C., *Proc. Soc. exp. Biol. Med. N. Y.* **70**, 254 (1949)
30. Amin, A. H., Crawford, T. B. and Gaddum, H.: *J. Physiol.*, **126**, 153 (1954)
31. Vane, J. R.: *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 344 (1957)
32. Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. and Udenfriend, S.: *J. Pharmacol.*, **117**, 82 (1956)
33. von Euler, U. S. and Lishajko, F.: *Acta Physiol. Scand.*, **45**, 122 (1959)
34. Carlsson, A. and Waldeck, B.: *Acta Physiol. Scand.*, **44**, 293 (1958)
35. Shore, P. A. and Olin, J.: *J. Pharmacol.*, **122**, 295 (1958)
36. Vogt, M.: *J. Physiol.*, **123**, 451 (1954)
37. Montanari, R. and Stockham, M. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 126 (1962)
38. Necina, J.: *Life Sci.*, 301, (1962)
39. Carlsson, A. and Lindquist, M.: *Acta Physiol. Scand.*, **54**, 87 (1962)
40. Van Rossum, J. M.: *Psychopharmacol.*, **4**, 271 (1963)
41. György, L., Molnár, J. und Dóda, M.: *Arzneimittelforsch.*, **15**, 219 (1965)
42. Lindner, E.: *Arzneimittelforsch.*, **10**, 573 (1960)
43. Pfeifer, A. K., Vizi, E. Sz. and Satory, É.: *Neuropsychopharmacol.* **3**, 418 (1964)
44. Shore, P. A., Busfield, A. and Alpers, H. S.: *J. Pharmacol.*, **146**, 194 (1964)
45. Jenney, E. H. and Pfeiffer, C. C.: *J. Pharmacol.*, **122**, 110 (1958)
46. Pfeifer, A. K., Satory, É. and Vizi, E. Sz.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **138**, 230 (1962)
47. Elliott, K. A. C. and Jesper, H. H.: *J. Physiol. Rev.*, **39**, 383 (1959)
48. Gaboural, J. D.: *Biochem. Pharmacol.*, **5**, 283 (1961)
49. Pfeifer, A. K., Vizi, E. Sz. and Satory, É.: *II. Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia*. 1964, Budapest, Akadémiai Nyomda. 66. o.
50. Pfeifer, A. K., Vizi, E. Sz., Satory, É. and Galambos, É.: *Experientia*, **19**, 482 (1963)
51. Pfeifer, A. K. and Galambos, É.: *Biochem. Pharmacol.*, **14**, 37 (1965)
52. Pfeifer, A. K. and Galambos, É.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, (közlés alatt)
53. Galambos, É. and Pfeifer, A. K.: *Psychopharmacol.*, (közlés alatt)

A VESÉN ÁTÁRAMLÓ VÉR MENNYISÉGÉNEK ÉS INTRA- RENÁLIS MEGOSZLÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSA 86RB-AKKUMULÁCIÓ ALAPJÁN

HÁRSING LÁSZLÓ, az orvostudományok kandidátusa,
BARTHA JENŐ, HARZA TIBOR és PELLEY KLÁRA

Közlésre érkezett: 1966. III. 30.

A vesén átáramló vérmennyiség meghatározására olyan módszert kívántunk alkalmazni, amely egyrészt a vese-capillarison átáramló vérmennyiséget (ún. effektív, ill. nutritív flow) méri, másrészt alkalmas a kéreg- és velőkeringés, tehát az átáramló vér intrarenális megoszlásának megállapítására. A módszer szükségességét a következő szempontok indokolják.

A szokásos áramlásmérési módszerekkel a vesén átáramló *teljes* vérmennyiséget mérjük és feltételezzük, hogy az azonos a vese capillarison átfolyó vérmennyiséggel. Az ún. direkt és a clearance módszerekkel nyert véráramlási értékek egyezése alapján, fiziológiai körülmények között ez a feltevés megalapozottnak látszik [2, 4, 9, 11, 12, 21, 24, 26, 28, 33, 35, 42], bizonyos esetekben azonban mégsem állítható teljes bizonyossággal, hogy a vesén átáramló vérmennyiség a vese capillariskeringését tükrözi. Az utóbbi években egyre több olyan adattal talákoztunk, amelyek a vesén és a vesecapillarison átfolyó vérmennyiség discrepantiájával volnának legegyszerűbben magyarázhatók [6, 8, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 32, 36].

A vizeletválasztás mennyiségi és minőségi szabályozását egészen a legutóbbi időkig a glomerulus filtrációban vagy a tubulus funkcióban bekövetkező változásokra vezettük vissza. Haemodynamikai változásoknak csak annyiban tulajdonítottunk szerepet, amennyiben azok a glomerulus filtrációt befolyásolták. A vizeletképzés ellenáramlásos teóriája hívta fel a figyelmet a velőkeringés jelentőségére [23, 41]. Ennek értelmében messzemenően módosulhat az elválasztott vizelet mennyisége és összetétele változatlan glomerulus filtráció és tubulus funkció mellett is, kizárólag a velőállományon átáramló vérmennyiség változása következtében [17, 40]. Éppen ezért a vese funkcionális állapotát jellemző paraméterek sorát egyre inkább ki kell egészítenünk a kéreg- és a velőállományon átáramló vérmennyiség, tehát az átáramló vér intrarenális megoszlásának adataival.

Ezeknek a szempontoknak a Sapirstein-féle módszer látszott megfelelni [30, 31]. A Sapirstein-elv lényege abban foglalható össze, hogy azok az anyagok, amelyek intravénás beadásuk után az érpályát gyorsan elhagyják, az egyes szövetekben, ill. szervekben az átáramló vérrel arányos mennyiségben

rakódnak le. Ha az adott anyagot valamennyi szövet, ill. szerv egyforma sebességgel veszi fel (extrakciós hányadosuk azonos), a szervben található anyagmennyiség úgy viszonylik a beadott anyagmennyiséghez, mint a szerv véráramlása az egész szervezeten ugyanazon idő alatt átáramló vérmennyiséghez; a szerv egy percre számított véráramlása a perctérfogathoz. A szervben talált és a beadott anyagmennyiség hányadosa tehát a perctérfogat ún. szervfrakcióját adja. Ebből a perctérfogat ismeretében a véráramlás kiszámítható. Minthogy az anyag az érpályából csak a capillarisok szakaszán juthat ki a szövetekbe, fenti módszerrel a szerv capillariskeringését (nutritív flow) mérjük.

A módszer további előnye, hogyha egy szerv többféle különböző vérellátású szövetből áll, ugyanezen elv alkalmazásával az egyes szövetek véráramlása külön-külön is mérhető, a szövetek súlyviszonyainak ismeretében pedig az átáramló vér szervben belüli megoszlása is meghatározható.

Azoknak a feltételeknek, amelyek között a Sapirstein-elv alkalmazható, a K és a Rb felel meg. Az intravenás beadás után 1 perccel mindkét anyag beadott mennyiségének mintegy 10%-a található csak a keringésben, 90%-a tehát lerakódott már a szövetekben. A K, ill. Rb radioaktív izotópját alkalmazva, a beadott és a lerakódott anyagmennyiség viszonylag egyszerűen és pontosan mérhető. Hosszabb felezési ideje miatt általában a ^{86}Rb -ot részesítjük előnyben.

Alábbiakban azokat az eredményeinket ismertetjük, amelyeket a Rb-módszer alkalmazásával a vesén átáramló vérmennyiségre és az átáramló vér intrarenalis megoszlására különböző diuretikus állapotokban kaptunk.

Módszerek

Kísérleteinket 23 db 7—25 kg-os vegyesnemű kutyán végeztük, chloralose (0,1 g/kg), ill. a hydraemiás csoportban pentothal (30 mg/kg) narkózisban. Tizenkét állaton 10%-os mannit-oldat intravenás infúziójával (0,4 ml/min/kg; összesen kb. 20 ml/kg) osmotikus diuresist hoztunk létre, 9 esetben a véráramlást a bal vesében direkt úton (venás elfolyás) is mértük.

Öt állaton 48 óras szomjazzatással hydropeniát és hyperosmotikus vizeletválasztást, 6 állaton pedig a testsúly 3%-ának megfelelő mennyiségű víz itatásával, majd 40 maeq NaCl és 10 maeq KCl/l összetételű oldat intravenás infúziójával (0,8 ml/min/kg; összesen kb. 40 ml/kg) hydraemiát és hyposmotikus vizeletválasztást hoztunk létre.

Műtéti beavatkozások. Az RBF direkt méréséhez median laparotómiás metszésből feltártuk a bal vese hilusát, a vesevenát kanülöztük és összeköttetést létesítettünk a v. renalis és a jobb v. jugularis ext. között. A cső T-leágazásán át közvetlenül mértük a veséből elfolyó vérmennyiséget.

Arteriás vért az a. femoralison át az aorta abdominalisba vezetett katéteren vettünk, a vérnyomást az ellenoldali a. femoralisban higanyos manométerrel mértük. Az uretereket supravesicalisan kanülöztük. A vérárvadást 2—5 mg/kg heparinnal gátoltuk.

A kísérletek lefolyása. A diuresis állandósulásakor — azokban a kísérletekben, amelyekben az RBF-et direkt úton is meghatároztuk, két-három RBF-mérés után — a v. jugularis ext.-ba 1 ml 2%-os T 1824 oldatot fecskendeztünk. A festék beadásának időpontjától kezdve 2 másodpercenként, összesen 50 másodpercig, folyamatosan vettünk arteriás vért. Az 5. perc végén újabb vérvételt következett. Ezekután kb. 50 μC ^{86}Rb -ot adtunk a v. jugularis ext.-ba, a beadás után 1 perccel arteriás vért vettünk, majd az állatot (direkt RBF-mérés esetén elő-

zetes RBF-meghatározás után) telített KCl-oldat intravenás injekciójával megöltük. A veséket azonnal eltávolítottuk, decapsuláltuk, megtisztítottuk az üregrendszeret bélelő szövetről és zsírtól, majd a kéregből, külső velőből, belső velőből 300–500 mg-os darabokat vágunk ki és a visszamaradó veseszövetet lemértük. A szövetdarabokat 1–1 ml, a vesemaradékot 50 ml cc. HNO₃-ban feloldottuk és utóbbit meghatározott térfogatra töltöttük fel. Néhány esetben a ⁸⁶Rb beadása után is 2 másodpercenként, összesen 50 másodpercig, folyamatosan arteriás vérmintákat vettünk.

Analitikai eljárások. A beadott T 1824 oldat különböző hígításaival fotoelektromos koloriméteren (Elco III., S 59 szűrő) kalibrációs görbét vettünk fel. Az arteriás vérminták festékkoncentrációját az extinkciós értékekből a kalibrációs görbe alapján számítottuk.

A beadott ⁸⁶Rb-oldat, arteriás vér, a cc. HNO₃-ban oldott kéreg, külső velő, belső és vesemaradék aktivítását scintillációs lyukkristállyal mértük, az értékeket cpm/ml, ill. cpm/g-ban fejeztük ki.

A vizelet osmotikus koncentrációját Fiske-féle oszométerrel határoztuk meg.

Számítások. Az arteriás vér festék-, ill. ⁸⁶Rb-koncentrációkat semilogaritmikus papíron az idővel szemben ábrázolva, felvettük a festék-, ill. izotóp-dilúciós görbét. A leszálló szárát az abszcisszára extrapolálva, a görbe alatti terület az átlagos arteriás koncentráció (\bar{C}) és az átjutási idő (t) szorzatának felel meg, amelyet úgy kapunk, hogy a görbéből másodpercenként leolvasott koncentráció értékeket összeadjuk. A beadott festék-, ill. ⁸⁶Rb-mennyiséget ezzel az értékkel osztva, a nagyvérkörön 1 másodperc alatt átáramló vérmennyiséget, ill. ezt 60-nal szorozva, a perctérfogatot kapjuk.

$$\text{Perctérfogat} = \frac{60 \cdot \text{beadott festék-}({}^{86}\text{Rb}) \text{ mennyiség}}{\bar{C} \cdot t}$$

A perctérfogat vesefrakcióját a vesében talált és a beadott aktivitás hányadosa alapján számítottuk.

$$\text{Vesefrakció} = \frac{\text{vese } {}^{86}\text{Rb-tartalom}}{\text{beadott } {}^{86}\text{Rb-mennyiség}}$$

(A perctérfogat 1 g kéreg-, ill. külső velő-, ill. belső velőre eső frakcióját az 1 g kéregben, külső velőben, belső velőben talált aktivitás és a beadott aktivitás hányadosa adja.) A vesén, az 1 g kéreg-, külső velő-, belső velőállományon átáramló vérmennyiség a perctérfogat és a szerv-, ill. szövetfrakció szorzatával egyenlő. A véráramlási értékeket 100 g szövetre számítottuk át.

A keringő vértérfogat a beadott festékmennyiség és a beadás után 5 perccel vett vérminta festékkoncentrációja alapján számítható.

$$\text{Keringő vértérfogat} = \frac{\text{beadott festékmennyiség}}{C_5 \cdot \text{perc}}$$

A vérben maradt aktivitás a keringő vértérfogat és a beadás után 1 perccel vett arteriás vér ⁸⁶Rb-koncentrációjának szorzatával egyenlő.

A vesefrakció fenti képlet alapján való számításakor úgy vesszük, mintha a beadott aktivitás teljes egészében lerakódott volna a szövetekben, vagyis a vérben visszamaradó aktivitástól eltekintünk. Patkányban a beadás után 1 perccel a vérben a beadott aktivitás néhány százaléka mutatható csak ki, s így úgy látszik, hogy ennek elhanyagolásával valóban nem követünk el nagyobb hibát. Kutyaiban azonban ez az érték 10–15% is lehet. Kérdés, jogosult-e ilyenkor is a teljes beadott aktivitással számolni? *Takács, Kállay és Karai* [37] vizsgálatai szerint a ⁸⁶Rb beadása után 2 perccel a vérben található aktivitás kutyaiban is már csak 5% körül van, éppen ezért célszerűbbnek tartják az állatok 2 perc múlva történő megölését. Ez az eljárás akkor lenne indokolt, ha a vérben visszamaradó aktivitás a szövetek *nem* 100%-os Rb-extrakciójából adódna. Az agyszövet azonban egyáltalán nem vesz fel Rb-ot, s így lehetséges, hogy a vér a Rb beadása után 1 perccel lényegében ezt az agyból visszakerülő aktivitást tartalmazza. Minthogy továbbiakban ez a Rb is lerakódik a szövetekben, hosszabb várakozás esetén a ténylegesnél magasabb szervfrakciókat kaphatunk [29]. Pillanatnyilag a Rb-módszerrel nyert értékek csak empirikusan, egyidejűleg végzett direkt mérésekkel, ill. más módszerekkel talált adatokkal való összehasonlítás alapján ellenőrizhetők. Ezért kísérleteinkben a vese véráramlását egyöntetűen az 1 perc alatt felvett ⁸⁶Rb-mennyiség alapján számítottuk, tekintet nélkül arra, hogy ekkor a vérben még a beadott aktivitás 10–15%-a volt kimutatható.

A kéreg, a külső és belső velő 100 g súlyegységre kapott véráramlási értékeiből a vesén átfolyó vér intrarenális megoszlása csak a kéreg, a külső és belső velő súlyviszonyainak ismeretében állapítható meg. A súlyviszonyok (S_k : kéregszűly, S_{kv} : külső velőszűly, S_{bv} : belső velőszűly) a ^{86}Rb -, a Na- és a K-koncentrációk (K: összevese-, K_k : kéreg-, K_{kv} : külső velő-, K_{bv} : belső velőkonzentráció) alapján számíthatók. A vesesúlyt 100 g-nak véve, a következő összefüggések írhatók fel:

$$S_k + S_{kv} + S_{bv} = 100 \quad (1)$$

$$S_k \cdot K_k + S_{kv} \cdot K_{kv} + S_{bv} \cdot K_{bv} = 100 \cdot K \quad (2)$$

S_{bv} -t (1)-ből kifejezve és (2)-be helyettesítve, majd az egyenletet 0-ra redukálva, kapjuk

$$S_k(K_k - K_{bv}) + S_{kv}(K_{kv} - K_{bv}) - 100(K - K_{bv}) = 0 \quad (3)$$

egyenletet, amelyet ^{86}Rb -ra, Na-ra és K-ra felírva, három egyenlethez jutunk. Ezekből a két ismeretlen (S_k és S_{kv}) kiszámítható. A számítások eredményei azt mutatják, hogy a kéreg, a külső velő és a belső velő százalékos megoszlása a különböző diuretikus állapotokban közel egyforma. Ezért az átáramló vér intrarenális megoszlását az átlagértékek alapján számítva, az elkövetett hiba nem nagyobb a mérési módszerek hibáinál. (Részletesen I. 16.) Eredményeink szerint a kéregállomány a vesesúly 64%-át, a külső velő 21,4%-át, a belső velő 10,6%-át, a zsír és más nem specifikus szövet pedig 4%-át alkotja.

Eredmények

Osmotikus diuresisben kapott eredményeinket az I. táblázatban tüntettük fel. A táblázat első oszlopa a v. renalis kanülözött, második oszlopa az intakt veséken talált eredményeket tartalmazza. A direkt úton mért RBF átlag 368 ml/min/100 g, a ^{86}Rb -felvétel alapján egyidejűleg meghatározott vese véráramlás pedig átlag 362 ml/min/100 g; a két érték között tehát nincs különbség. A ^{86}Rb -felvétel alapján számított átáramló vérmennyiség intakt vesében átlag 367 ml/min/100 g, vagyis szintén egyezik a kanülözött vese direkt és ^{86}Rb -felvétel alapján mért RBF-jével.

A kéreg vérellátása a kanülözött és az intakt vesében átlag 403, ill. 445 ml/min/100 g kéregállomány, a külső velőé átlag 322, ill. 357 ml/min/100 g külső velő, a belső velőé pedig átlag 150, ill. 152 ml/min/100 g belső velő. A kéreg és a velő véráramlására kapott értékek között sem tapasztalható a kanülözött és az intakt vesében különbség.

Az átáramló vér intrarenális megoszlására vonatkozó adataink a következők: kéreg: 258, ill. 284 ml/min/100 g vese, ami az RBF 75,2, ill. 74,0%-ának felel meg; külső velő: 69, ill. 77 ml/min/100 g vese, vagyis az RBF 20,1, ill. 22,0%-a, belső velő: 16, ill. 16 ml/min/100 g vese, az RBF 4,7, ill. 4,0%-a. Ez összesen 343, ill. 377 ml/min/100 g, ami kielégítően egyezik az egész vese ^{86}Rb -tartalma alapján számított 362, ill. 367 ml/min/100 g értékekkel. Osmotikus diuresisben tehát az átáramló vér intrarenális megoszlása a kanülözött és az intakt vesében azonos.

Hydropeniás és hydraemiás állatokon talált eredményeinket a 2. táblázat tartalmazza. Hydropeniában a ^{86}Rb -felvétel alapján mért vese véráramlás

I. táblázat

Véráramlási értékek ozmotikus diuresisben

| n | In situ vese | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|----------|
| | kanülözött 9 | intakt 15 | |
| Vérnyomás, Hg mm | 112 ± 3* | 118 ± 3 | |
| Perctérfogat, liter/min | 3,94 ± 0,47 | 3,74 ± 0,34 | |
| Vesefrakció, % | 4,85 ± 0,36 | 4,88 ± 0,55 | |
| Vesesúly, g | 51,0 ± 3,4 | 48,3 ± 5,8 | |
| RBF _{scRB} ml/min/100 g | 362 ± 31 | 367 ± 32 | |
| RBF _{Direkt} ml/min/100 g | 368 ± 32 | | |
| | ml/min/100 g | 403 ± 38 | 445 ± 39 |
| Kéreg véráramlás | ml/min/100 g vese | 258 | 284 |
| | % | 75,2 | 74,0 |
| | ml/min/100 g | 322 ± 44 | 357 ± 46 |
| Külső velő véráramlás | ml/min/100 g vese | 69 | 77 |
| | % | 20,1 | 22,0 |
| | ml/min/100 g | 150 ± 15 | 152 ± 16 |
| Belső velő véráramlás | ml/min/100 g vese | 16 | 16 |
| | % | 4,7 | 4,0 |
| Diuresis ml/min/100 g | 9,39 ± 1,60 | 9,50 ± 1,54 | |
| Vizelet ozmotikus koncentráció mOsm/l | 392 ± 50 | 380 ± 47 | |

* $\bar{x} \pm S_x$.

átlag 354 ml/min/100 g. A kéreg vérellátása átlag 476 ml/min/100 g kéreg, a külső velőé átlag 135 ml/min/100 g külső velő, a belső velőé pedig átlag 66 ml/min/100 g belső velő. Hydropeniában a kéregállományon átlag 299 ml/min/100 g vese (89,3%), a külső velőn átlag 29 ml/min/100 g vese (8,6%) és a belső velőn átlag 7 ml/min/100 g vese (2,1%) vér áramlik át.

Hydraemiában a ⁸⁶Rb-felvétel alapján számított RBF átlag 675 ml/min/100 g, tehát csaknem kétszerese a hydropeniában talált értéknek. Jelentősen nagyobb a kéreg vérellátása is, átlag 812 ml/min/100 g kéreg, különösen azon-

2. táblázat

Véráramlási értékek hydropeniában és hydraemiában

| n | In situ vese | | |
|----------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
| | Hydropenia | Hydraemia | |
| | 10 | 12 | |
| Vérnyomás, Hg mm | 129 ± 3* | 122 ± 4 | |
| Perctérfogat, liter/min | 1,50 ± 0,10 | 2,53 ± 0,12 | |
| Vesefrakció, % | 4,97 ± 0,21 | 7,17 ± 0,39 | |
| Vesesúly, g | 20,8 ± 1,0 | 27,3 ± 1,2 | |
| RBF _{86RB} ml/min/100 g | 354 ± 26 | 675 ± 60 | |
| | ml/min/100 g | 476 ± 17 | 812 ± 46 |
| Kéreg véráramlás | ml/min/100 g vese | 305 | 520 |
| | % | 89,3 | 81,8 |
| | ml/min/100 g | 135 ± 16 | 457 ± 30 |
| Külső velő véráramlás | ml/min/100 g vese | 29 | 98 |
| | % | 8,6 | 15,4 |
| | ml/min/100 g | 66 ± 8 | 169 ± 15 |
| Belső velő véráramlás | ml/min/100 g vese | 7 | 18 |
| | % | 2,1 | 2,8 |
| | ml/min/100 g | 1,04 ± 0,18 | 8,40 ± 1,81 |
| Diuresis ml/min/100 g | 1,04 ± 0,18 | 8,40 ± 1,81 | |
| Vizelet ozmotikus koncentráció | 1140 ± 290 | 89 ± 12 | |

* $\bar{x} \pm S_x$

ban a külső és a belső velő véráramlása fokozott; 457 ml/min/100 g külső velő, ill. 169 ml/min/100 g belső velő. 100 g vesére számítva, a kéregállományon átlag 520 ml/min (81,8%), a külső velőn átlag 98 ml/min (15,4%), a belső velőn pedig 18 ml/min (2,8%) vér megy át. Hydraemiában tehát a kéreg véráramlása abszolút értékben nő, de százalékosan csökken, a külső és a belső velő vérellátása pedig mind abszolút értékben, mind százalékosan fokozódik.

Az általános és a vesekeringés jellemző adatait a különböző diuretikus állapotokban a 3. táblázatban hasonlítottuk össze. A perctérfogatot testfelületre* és testsúly kg-ra, a perifériás összellenállást testsúly kg-ra, a vese-

* A testfelületet a Meeh-féle formula alapján számítottuk. Testfelület (m²) = 0,108 · testsúly kg^{0,66}.

3. táblázat

Az általános és a vesekeringés paramétereit a különböző diuretikus állapotokban

| | Vérnyomás Hgmm | Perctérfogat | | Perifériás összellenállás dyn. sec. cm ⁻⁵ /kg | Veseellen- állás dyn. sec. cm ⁻⁵ /kg | Vesefrakció % |
|---|-------------------|----------------------|-----------|---|---|------------------|
| | | l/min/m ² | ml/min/kg | | | |
| Ozmotikus diuresis (kanülözött vese) | 118 | 4,85 | 195 | 48,400 | 2,560 2,440 | 9,8 |
| Hydropenia | 129 | 2,86 | 134 | 76,800 | 2,820 | 9,9 |
| Hydraemia | 122 | 4,35 | 200 | 48,500 | 1,450 | 14,3 |

ellenállást kg vesesúlyra számítva, a perctérfogat vesefrakcióját pedig százalékban tüntettük fel. Ozmotikus diuresisben a perctérfogat átlag 4,85 l/min/m², ill. 195 ml/min/kg, a perifériás összellenállás átlag 48,400 dyn.sec.cm⁻⁵/kg, a veseellenállás átlag 2560 dyn.sec.cm⁻⁵/kg vese és a perctérfogat vesefrakciója (két vesére) átlag 9,8%. Hydropeniában a perctérfogat átlag 2,86 l/min/m², ill. 134 ml/min/kg, a perifériás összellenállás átlag 76.800 dyn.sec.cm⁻⁵/kg, a veseellenállás 2.820 dyn.sec.cm⁻⁵/kg vese, a vesefrakció pedig 9,9%. Hydraemiában a perctérfogat átlag 4,35 l/min/m², ill. 200 ml/min/kg, a perifériás összellenállás átlag 48.500 dyn.sec.cm⁻⁵/kg, a veseellenállás átlag 1,450 dyn.sec.cm⁻⁵/kg vese, a vesefrakció pedig 14,3%.*

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy a ⁸⁶Rb-felvétel alapján számított RBF oszmotikus diuresisben jól egyezik a direkt úton mért vese véráramlással, ami — a pillanatnyilag még megoldatlan elvi problémák ellenére — a Rb-módszer alkalmasságára utal a vesén átáramló vérmennyiség meghatározásában. A direkt úton és a ⁸⁶Rb-felvétel alapján mért értékek egyezése továbbá megerősíti azt a feltevést, hogy normális körülmények között a vesén átfolyó vérmennyiség teljes egészében átmegegy a vesecapillarison. A kanülözött és az intakt vesék azonos véráramlási értékei megnyugtatóan bizonyítják, hogy maga a műtéti beavatkozás nem okoz a vesekeringésben érdemleges változást.

Az oszmotikus diuresisben talált RBF értékek irodalmi adatokkal való összehasonlítását a következő szempontok nehezítik. Az oszmotikus diuresis fogalmát tág értelemben használjuk. Ozmotikus diuresisről beszélünk, ha a vizeletválasztás fokozódását a tubulusokban nem, vagy csak korlátozott mértékben rezorbeálódó anyag, rendszeren intravenás, bevitelével hozzuk

* Hydropeniában és hydraemiában a relatív alacsony vesefrakció értékek abból adódnak, hogy kísérleteinkben a vesesúlyt alacsonyabbnak találtuk, mint ami az adott testsúlynak megfelelne. Irodalmi adatok szerint (1) kutyában a testsúly kg-ra számított vesesúly átlag 5,30 g/kg. Ozmotikus diuresisben az általunk talált érték ezzel közel azonos (5,04 g/kg), hydropeniában és hydraemiában viszont ennél alacsonyabb; 3,74 g/kg, ill. 4,32 g/kg. Ha a vesefrakció értékeket 5,30 g/kg vesesúlyra korrigáljuk, akkor hydropeniában 18,2%-ot, hydraemiában pedig 21,3%-ot, vagyis a normálisnak megfelelő, ill. annál valamivel magasabb értékeket kapunk, ugyanakkor oszmotikus diuresisben a vesefrakció még ennek figyelembevételével is csak kb. fele a normális értéknek.

létre. A vesében bekövetkező haemodynamikai változások szempontjából azonban nem közbős az alkalmazott oldat koncentrációja, az infúzió sebessége és az a körülmény, hogy a vesekeringés paramétereit az infúzió melyik fázisában vizsgáljuk. Az irodalmi értékek között mutatkozó eltérések főleg a kísérleti körülmények egyöntetűségének hiányára vezethetők vissza. Anélkül, hogy a kérdés részletes tárgyalásába bocsátkoznánk, meg kívánjuk jegyezni, hogy az általunk osmotikus diuresisben talált 370 ml/min/100 g körüli RBF érték 10%-os mannit 0,4 ml/min/kg kb. 50 perces (összesen tehát kb. 20 ml/kg) infúziója utáni állapotra vonatkozik.

Hydropeniában és hydraemiában nem végeztünk direkt RBF meghatározást. Hydropeniában a ^{86}Rb -felvétel alapján számított átlag 354 ml/min/100 g RBF kielégítően egyezik az irodalmi adatokkal. A hydraemiában talált átlag 675 ml/min/100 g érték az osmotikus diuresisben és hydropeniában kapott eredményekhez képest, a vesén átáramló vérmennyiség jelentős fokozódását mutatja. Irodalmi adatok szerint, amelyek emberben és éber, nem altatott kutyában a testsúly 2–3%-ának megfelelő orális folyadék-terhelés mellett clearance-módszerekkel nyert eredményeken alapulnak, vízdiuresisben a vesén átáramló vérmennyiség nem vagy csak kis mértékben változik. Saját kísérleteinkben a testsúly 3%-ának megfelelő orális folyadékterhelést a kísérlet folyamán még további — mintegy 4% — intravenás folyadék-bevitellel egészítettük ki. Hasonló körülmények között *Berliner* és *Davidson* [7] a PAH-clearancet jelentősen emelkedettnek találta, amiből a vesén átáramló vérmennyiség fokozódására következtethetünk. Ha emellett még figyelembe vesszük, hogy kutyában pl. fiziológias NaCl-oldat infúziója is jelentősen növeli a vesén átáramló vérmennyiséget [3, 43], akkor az adott körülmények között általunk talált 675 ml/min/100 g RBF nem látszik irreálisnak. A vesén átáramló vérmennyiség hydraemiában tapasztalt fokozódása azonban nem magával a diuretikus állapottal (hyposmotikus vizeletelválasztás), hanem az excessív folyadék bevittelé és az általa okozott keringési változásokkal függhet össze.

A hydraemiában kapott eredményeket osmotikus diuresisben nyert adatainkkal összehasonlítva, érdemesnek látszik megemlíteni, hogy míg hydraemiában a perctérfogat emelkedése és a perifériás összellenállás esése a veseellenállás megfelelő csökkenésével jár együtt, addig osmotikus diuresisben a perctérfogat hasonló mérvű növekedését és a perifériás összellenállás hasonló mérvű esését nem kíséri veseellenállás csökkenés (1. 3. sz. táblázat). Minthogy fiziológias NaCl-, iso-, ill. hyposmotikus mannit-, ill. saccharose-oldat infúziója esetén hasonló kísérleti körülmények között az RBF a nagyobb perctérfogatnak megfelelően általában fokozott [3, 18, 22], lehetségesnek tartjuk, hogy a hyperosmotikus oldatok valamilyen módon gátolják a vesében a "reflektoros" vasodilatációt. Erre enged következtetni az a megfigyelés is, hogy kutyában fiziológias NaCl-oldat intravenás infúziója alatt 20%-os saccharose-oldat a renalisba való injiciálására a vesén átáramló vérmennyiség csökken (*Kövér Gy.*: személyes közlés).

Áttekinthetőség kedvéért a kéreg- és velőkeringésre vonatkozó irodalmi adatokat a 4. sz. táblázatban foglaltuk össze; a véráramlási értékek hydro-

4. táblázat

A kéreg- és a velőkeringésre vonatkozó irodalmi adatok összehasonlítása**

| | V é r á r a m l á s | | | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|------|--------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------------|-----|-------------------------|
| | Kéreg | | | Külső velő | | | Belső velő | | | Egész vese ml/min/100 g |
| | ml/min/100g | ml/min/100 g vese | % | ml/min/100 g | ml/min/100 g vese | % | ml/min/100 g | ml/min/100 g vese | % | |
| Kramer, Thurau és Deetjen (23) Deetjen, Brechtelsbauer és Kramer (13) | 458 | 321 | 92,5 | 112 | 22,4 | 6,5 | 29 | 2,9 | 1,0 | 346,3 |
| Thornburn, Kopald, Herd, Hollenberg, O'Morchoe és Barger (38) | 472 | 354 | 94,1 | 132 | 20,0 | 5,3 | 17 | 2,0 | 0,6 | 376 |
| Ochwadt (25)* | Kompartiment I—II. | | | | | Kompartiment III. | | | | |
| | 209,5 | 96,9 | | | | | 6,5 | 3,1 | | 216 |

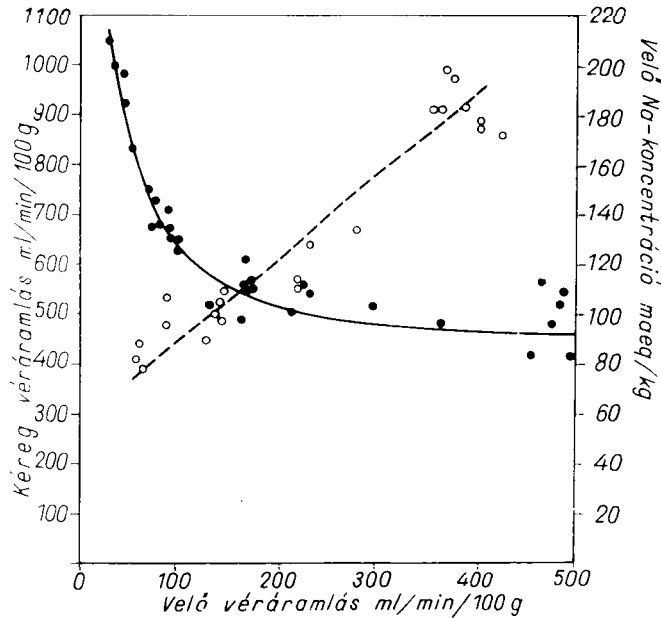
* *Ochwadt* (25) ⁵¹Cr-mal jelzett vörösvérsejteket és ¹³¹J-albumint tartalmazó vérral perfundált izolált vesében az izotópkimosási görbe alapján három különböző vérellátású intrarenális kompartment tudott elkülöníteni, amelyek a kéreggel, iuxtamedullaris régióval és a velővel azonosíthatók.

** *Reubi* (27) emberben ismert mennyiségű T 1824-festék arteria renalisba való injicálása után a vesevenás festék dilúciós görbét regisztrálta. Az RBF-et a beadott mennyiség, az átlagos venás festék-koncentráció és a keringési idő alapján számította. A dilúciós görbe két, egy gyors és egy lassú, komponensből áll. A gyors komponens a kéreg-, a lassú a velőkeringéssel hozható kapcsolatba. A gyors komponens alapján számított kéreg- és a lassú komponens alapján számított velőkeringés nagyságrendileg megfelel a kutyavesében talált értéknek. Emberi vesére vonatkozó adatait a táblázatban nem tüntettük fel.

peniás állapotra értendők. A kéreg és külső velő véráramlására hydropeniában talált értékünk kifogástalanul egyezik *Kramer, Thurau és Deetjen* [23], ill. *Deetjen, Brechtelsbauer és Kramer* [13] festékdilúciós, valamint *Thornburn, Kopald, Herd, Hollenberg, O'Morchoe, és Barger* [38] izotóp (⁸⁵Kr)-kimosási módszerrel kapott eredményeivel. A belső velő vérellátásában azonban az említett szerzők és saját adataink között jelentős különbség mutatkozik. A ⁸⁵Kr-módszerrel nyert igen alacsony érték valószínűleg azzal magyarázható, hogy a belső velőből a vasa recta vérbe kerülő rendkívül diffuzibilis gáz visszadiffundál a vasa recta leszálló szárába és ezáltal a belső velőben a gáz recirkulációja jön létre (ún. ellenáramlásos diffúzió). A „kimosási” idő ennek folytán bekövetkező megnyúlása a véráramlás alulértékelésére vezet. *Kramer, Thurau és Deetjen* [23] a véráramlást az a. renálisba fecskendezett festék dilúciós görbétől számított átlagos keringési idő és a szövet vértartalma alapján határozza meg. Ez a módszer tehát csak azt a vérmennyiséget méri, ami az a. renálison át jut a belső velőbe. *Sheehan és Davies* [34] megfigyelése szerint azonban a velő-, főleg a belső velő-állomány más forrásokból is kaphat vért (az ureter felső szakaszát és a pyelont ellátó arteriák). Minthogy a Rb-módszer a belső velőn átfolyó teljes vérmennyiséget adja, lehetséges, hogy a *Kramer,*

Thurau és *Deetjen*, valamint saját értékeink között mutatkozó különbség erre vezethető vissza. Adódhat azonban abból is, hogy a külső és belső velő szétválasztása, ami a Rb-módszernél elengedhetetlen, csak durva megközelítéssel lehetséges.

Osmotikus diuresisben *Thurau*, *Deetjen* és *Kramer* [40] az átlagos keringési időt általában rövidebbnek találta, ami a kéreg- és a velőkeringés fokozódására



I. ábra. A velő és a kéreg véráramlása, valamint a velő véráramlása és Na-koncentrációja között mutatkozó összefüggés. A hydropeniás véráramlási értékek mellett a kéregkeringés kiskfű növekedése a velőkeringés jelentős fokozódásával jár együtt, ami viszont a velő Na-koncentrációjának igen nagy fokú csökkenésére vezet

utal. Mi az adott kísérleti feltételek mellett osmotikus diuresisben a kéreg véráramlásában a hydropeniás értékekhez képest nem tapasztaltunk számottevő változást; a két érték megközelítőleg egyforma. Ezzel szemben mind a külső, mind a belső velő vérellátásának jelentős, a hydropeniás érték több mint kétszeresére való növekedését észleltük, ami megegyezik említett szerzők adataival.

Hydraemiában *Thurau*, *Deetjen* és *Kramer* [40] azt találta, hogy az átlagos keringési idő a kéregben nem változik, ugyanakkor a belső velőben mintegy felére csökken, amiből változatlan kéreg- és fokozott velőkeringésre következtetnek. A Stewart—Hamilton-féle formula alapján, a változatlan keringési időből csak akkor jogosult változatlan véráramlásra következtetni, ha a szövet vértartalma állandó. *Chinard*, *Enns*, *Goresky* és *Nolan* [10], valamint saját

megfigyelésünk [17] szerint azonban a vese véráramlása és vértartalma között összefüggés mutatkozik; az RBF növekedésével párhuzamosan nő a vértartalom is. Ilyen körülmények között tehát fokozódhat a véráramlás változatlan keringési idő mellett is; s így a *Thurau, Deetjen* és *Kramer* által talált változatlan kéreg-keringési idő, valamint az általunk tapasztalt fokozott kéregkeringés összhangban állhat egymással. A velőkeringésre vonatkozó eredményeink teljes mértékben egyeznek fenti szerzők adataival.

Eredményeinkből a velőkeringés szabályozására vonatkozólag is levonható néhány következtetés. Hydraemiában a vesén (a kéreg- és a velőállományon) átáramló vérmennyiség fokozódása valószínűleg reflektorikus vasodilatációval magyarázható. Felmerül a kérdés, vajon egyáltalán változik-e a velőkeringés vízdiuresisben, amint azt az ellenáramlásos teoria feltételezi, amikor a vízterhelés fiziológiás határok között marad és az általános, ill. vesekeringésben számottevő változás nem következik be. Az 1. sz. ábrán a kéreg és a velő véráramlása között tapasztalt összefüggést tüntettük fel. Ha a kéreg- és a velőkeringés fokozódását ugyanazon befolyásnak tulajdonítjuk (pl. reflektorikus vasodilatációnak), akkor a kéreg véráramlásának kismértékű, metodikailag alig megfogható növekedése a velő vérellátásának már igen számottevő emelkedésével jár. Eszerint a velőerek jóval érzékenyebbek depressor típusú befolyásokkal szemben, mint a kéreg erei és így elképzelhető, hogy a fiziológiás folyadék-terhelésre fellépő minimális keringési változások, lényegében változatlan kéregkeringés mellett, a velőben már vasodilatációra vezetnek. Minthogy a velő vérellátásának fokozódásával exponenciálisan csökken a velő Na-koncentrációja [17], a velőben a keringés mérsékelt növekedése az ozmotikus koncentráció grádiens igen jelentős esésére vezet.

A mannit, úgy látszik, komplex hatást fejt ki a veseerekre. Iso-, ill. hypozmotikus oldatban valószínűleg reflektorikusan fokozza a vesekeringést, hyperozmotikus oldatban viszont gátolja a reflektorikus vasodilatációt, ugyanakkor azonban lokális vasodilatator hatása jelentkezik. A 10%-os mannit oldat megakadályozza az RBF reflexes fokozódását anélkül, hogy a kéregerekre lokálisan vasodilatator hatást fejtene ki, a velőereket azonban már kifejezetten tágítja. A 20%-os oldat infúziójára talált RBF értékek alapján pedig fel kell tételeznünk, hogy a mannit ilyen koncentrációban már a kéregben is vasodilatációt okoz [7, 8, 39]. Erre utalnak *Thurau, Deetjen* és *Kramer* [40] eredményei is. A velőerek tehát — valószínűleg lényegesen nagyobb nyugalmi ellenállásuknál fogva — nemcsak a reflektorikus, hanem a közvetlen dilatator hatásokkal szemben is fogékonyabbak.

Eredményeink irodalmi adatokkal való összehasonlítása azt mutatja, hogy a vese, a kéreg, a külső és belső velő véráramlását illetően egymástól merőben különböző módszerekkel lényegében egyforma értékeket kapunk, ami a Rb-módszer megbízhatósága mellett szól a vesén átáramló vér mennyiségének és intrarenalis megoszlásának meghatározásában. A helyenként mu-

tatkozó kisebb eltérések a kísérleti körülmények egységesítésével, ill. a módszerek tökéletesítésével valószínűleg kiküszöbölhetők. Minthogy a Rb-módszer a capillárisokon átáramló vérmennyiséget méri, az RBF direkt meghatározásával együtt alkalmazva, megkönnyítheti az eredmények értelmezését azokban az esetekben, amelyekben a vese- és a vesecapillaris-keringés discrepantiájának gyanúja merül fel. Előnye, hogy a meghatározás gyors, viszonylag egyszerű és pontos, hátránya, hogy — legalábbis jelenlegi formájában — az állat feláldozásával jár, tehát csak akut kísérletekben alkalmazható, továbbá, hogy a mérés csak egyszer végezhető el, vagyis csak pillanatfelvételt szolgáltat. Kívánatos volna a módszer olyan módosítása, amely ezeket a hátrányokat csökkenti, ill. megszünteti.

ÖSSZEFOGLALÁS

A Sapirstein-féle Rb-módszert alkalmaztuk a vesén átáramló vér mennyiségének és intrarenális megoszlásának meghatározására.

Ozmotikus diuresisben a vesén átáramló vérmennyiséget átlag 368 ml/min/100 g-nak találtuk, ami jól egyezik az egyidejűleg direkt úton is mért vérmennyiséggel (362 ml/min/100 g). A kéreg véráramlása átlag 430 ml/min/100 g; a külső velőé 344 ml/min/100 g; a belső velőé 151 ml/min/100 g. Az átáramló vér intrarenális megoszlását — a kéregállományt a vesesúly 64%-ának, a külső velőt 21,4%-ának, a belső velőt 10,6%-ának, a zsírt és más nem specifikus szövetet 4%-ának véve a következők: kéreg 275 ml/min/100 g vese (75,5%); külső velő: 74 ml/min/100 g vese (20,1%); belső velő: 16 ml/min/100 g vese (4,4%).

Hydropeniában a vesén átáramló vérmennyiség átlag 354 ml/min/100 g. A kéreg véráramlása átlag 476 ml/min/100 g; a külső velőé 135 ml/min/100 g, a belső velőé 66 ml/min/100 g. Az átáramló vér intrarenális megoszlása: kéreg: 305 ml/min/100 g vese (89,3%); külső velő: 29 ml/min/100 g vese (8,6%); belső velő: 7 ml/min/100 g vese (2,1%).

Hydraemiában átlag 675 ml/min/100 g vese véráramlást találtunk. A kéreg vérellátása átlag 812 ml/min/100 g, a külső velőé 457 ml/min/100 g, a belső velőé 169 ml/min/100 g. Az átáramló vérből átlag 520 ml/min (81,8%) kerül a kéreg-, 98 ml/min (15,4%) a külső- és 18 ml/min (2,8%) a belső velőállományba.

Eredményeink azt mutatják, hogy a vizsgált állapotokban a vesén átáramló vérmennyiség teljes egészében átmegy a vese capillárisokon. A Sapirstein-féle Rb-módszer alkalmasnak látszik a vese capillaris keringésének és az átáramló vér intrarenális megoszlásának meghatározására.

IRODALOM

1. Bálint, P.: Nierenclearance. Technik, Bewertung, Ergebnisse in Klinik und Experiment. Fischer, Jena 1965.
2. Bálint, P., Fekete, Á. and Hajdu, A.: Acta Physiol. Hung. **10**, 239 (1956)
3. Bálint, P., Fekete, Á. and Sturcz, J.: Acta biol. med. Germ. **5**, 19 (1960)
4. Bálint, P., Forgács, I.: Acta Physiol. Hung. **25**, 203 (1964)
5. Bálint, P., Kiss, É., Szalay, Zs.: Acta Physiol. Hung. **12**, 137 (1957)
6. Bartha, J., Harza, T., Hársing, L.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **288**, 315 (1966)
7. Berliner, R. W., Davidson, D. G.: J. clin. Invest. **36**, 1416 (1957)
8. Braun, W. E., Lillienfeld, L. S.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **114**, 1 (1963)
9. Brun, C., Crone, C., Davidsen, H. G., Fabricius, J. Tybjaerg Hansen, A., Lassen, N. A. and Munck, O.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **89**, 687 (1955)
10. Chinard, F. P., Enns, T., Goresky, C. A., Nolan, M. F.: Amer. J. Physiol. **209**, 243 (1965)
11. Conn, H. L. and Markley, K.: Amer. J. Physiol. **160**, 547 (1950)
12. Conn, H. L., Wood, J. C. and Schmidt, C. F.: J. clin. Invest. **32**, 1180 (1953)
13. Deetjen, P., Brechtelsbauer, H., Kramer, K.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **279**, 281 (1964)
14. Elpers, M. J., Selkurt, E. E.: Amer. J. Physiol. **205**, 153 (1963)
15. Gömöri, P., Nagy, Z., Zolnai, B., Jakab, I., Mészáros, A.: IV. Magyar Tud. Akad. V. Osztályközlemények **15**, 247 (1965)

16. Gömöri, P., Zolnai, B., Nagy, Z., Jakab, I., Mészáros, A.: *Acta med. Acad. Sci. Hung.* **20**, 169 (1964)
17. Hársing, L., Bartha, J., Harza, T., Pelley, K.: *Acta Physiol. Hung.* megjelenés alatt
18. Hársing, L., Kövér, Gy., Mályusz, M., Tóth, G., Harza, T.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 346 (1964)
19. Hársing, L., Pelley, K.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **285**, 302 (1965)
20. Harth, O., Kreienberg, W., Lutz, J.: *Pflügers Arch.* **270**, 174 (1959)
21. Kemp, E., Hoedt-Rasmussen, K., Bjerrum, J. K., Fahrenkrug, A. und Ladefoged, J.: *Lancet* **1**, 1402 (1963)
22. Kövér, Gy., Mályusz, M., Éllő, E., Szócs, É.: *Acta Physiol. Hung.* **28**, 53 (1965).
23. Kramer, K., Thurau, K., Deetjen, P.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 251 (1960)
24. Mériel, P., Galinier, F. et Suc, J. M.: *Proc. of First International Congress of Nephrology* p. 224. S. Karger, Basel 1961
25. Ochwadt, B.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 7 (1957)
26. Renner, E., Edel, H. H. and Buchborn, E.: *Excerpta medica* **67**, 366 (1963)
27. Reubi, F. C., Gossweiler, N. and Gürtler, R.: *Excerpta medica* **67**, 338 (1963)
28. Reubi, F. C., Gürtler, R., Gossweiler, W.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* **111**, 760 (1962)
29. Robertson, J. S.: Mathematical treatment of uptake and release of indicator substances in relation to flow analysis in tissues and organs (in: *Handbook of physiology, section 2, Circulation*, ed. Hamilton, W. F., Amer. Physiol. Soc., Washington 1962, vol. 1, p. 617–644)
30. Sapirstein, L. A.: *Circ. Res.* **4**, 689 (1956)
31. Sapirstein, L. A.: *Amer. J. Physiol.* **193**, 161 (1958)
32. Schirmeister, J., Schmidt, L., Söling, H. D.: *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **237**, 473 (1959)
33. Shaldon, S., Higgs, B., Chiandussi, L., Walker, G., Garsenstein, M. and Ryder, J.: *J. lab. clin. Med.* **60**, 954 (1962)
34. Sheenan, A. H., Davis, J. C.: *J. Anat.* **93**, 499 (1959)
35. Selkurt, E. E.: *Amer. J. Physiol.* **145**, 376 (1946)
36. Selkurt, E. E.: *Amer. J. Physiol.* **205**, 286 (1963)
37. Takács, L., Kállay, K., and Karai, A.: *Acta Physiol. Hung.* **25**, 389 (1964)
38. Thornburn, G. D., Kopald, H. H., Herd, J. A., Hollenberg, M., O'Morchoe, Ch. C. C., Barger A. C.: *Circulation Research* **13**, 290 (1963)
39. Thurau, K., Henne, G.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **279**, 156 (1964)
40. Thurau, K., Deetjen, P., Kramer, K.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 270 (1960)
41. Ullrich, K. J., Kramer, K., Boylan, J. W.: *Progr. Cardiovasc. Dis.* **3**, 395 (1961)
42. Walker, J. G., Silva, H., Lawson, T. R., Ryder, J. A. and Shaldon, S.: *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* **112**, 932 (1963)
43. Wesson, L. G., Anslow, W. P., Raisz, L. G., Bolomey, A. A. and Ladd, M.: *Amer. J. Physiol.* **162**, 677 (1950)

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1966. V. 10. — Terjedelem: 16,25 (A/5) fv, 44 ábra

66.62369 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|--|-----|
| <i>Jeney Endre</i> : Irányelvek újabb chemotherapeutikumok szintéziséhez..... | 129 |
| <i>Jeney Endre</i> : Adatok a szénmonoxid szerepéhez a szabad természetben, az ember környezetében és az élők szervezetében..... | 159 |
| <i>Kesztyüs Loránd</i> : A hazai immunológiai kutatások 20 éve és feladatai..... | 193 |
| <i>Váczy Lajos</i> : Az orvosi mikrobiológia fejlődése az elmúlt 20 évben..... | 201 |
| <i>Farkas Elek</i> : A hazai virológiai kutatások 20 éve és feladatai..... | 209 |
| <i>Magyar Károly</i> : A hazai gyógyszeripari mikrobiológiai kutatások 20 éve és feladatai... | 217 |
| <i>Mészáros János</i> : Az állatorvosi mikrobiológiai és immunitástani kutatások újabb eredményei és feladatai..... | 225 |
| <i>Endrőczy Elemér, Korányi Lajos és Lissák Kálmán</i> : A magasabb idegműködés kutatásának újabb eredményei a struktúra és a funkció kölcsönös kapcsolatának szemléletében | 231 |
| <i>Kulin László és Kiss Szabó Antal</i> : Különböző testfelépítésű csecsemők változtatott klíma-viszonyainak befolyása az energiaforgalom alakulására | 243 |
| <i>Póka László, Németh Csóka Mihály, Földi Imre és Czirbusz György</i> : Belsőszívódás paralitikus ileusban | 259 |
| <i>Kovács Kálmán és Szijj Ilona</i> : Eosinophilia kísérletes előidézése patkányban hexadimethrinbromiddal | 277 |
| <i>Pfeifer A. Klára és Galambos Éva</i> : Az agy monoamin szint változásának szerepe a görcs-készség alakulásában | 291 |
| <i>Hársing László, Bartha Jenő, Harza Tibor és Pelley Klára</i> : A vesén átáramló vér mennyiségének és intrarenalis megoszlásának meghatározása ⁸⁶ Rb-akkumuláció alapján... | 303 |

Megjelent 1966. VIII. 10.

A MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
V. ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI
ID. ISSEKUTZ BÉLA

XVII. KÖTET

4. SZÁM



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1966

V. OSZT. KÖZL.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEÉMIA 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

XVII. KÖTET 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 különnyomat 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 képviselőinél 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 orvostudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

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

Acta Chirurgica szerkesztősége, Budapest IX., Üllői út. 78/b.

Acta Medica szerkesztősége, Budapest VIII., Szigony u. 43.

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 VIII., Bókay J. u. 53.

Acta Physiologica szerkesztősége, Pécs, Rákóczi u. 80., Élettani Intézet

A VESEADENOMÁK PATHOGENESISE ÉS JELENTŐSÉGE

BALÓ JÓZSEF

MTA lev. tagja

Közlésre érkezett: 1966. VII. 25.

Bevezetés

P. Grawitz 1883-ban tett közzé egy tanulmányt a vese úgynevezett lipomáiról. Mindenekelőtt megjegyezte, hogy ha ezek a daganatok valóban lipomák lennének, nem foglalkoznánk velük. Valóban ezeknek a daganatoknak szerkezete eltér a lipoma szerkezetétől. Ilyen daganatok a vese tokja alatt helyezkednek el, mégis a bennük található sejtek különböznek a vese kéregállományában levő csatornák hámsajtjeitől, mert a daganatot felépítő sejtek lipoidokat és glikogent tartalmaznak és ezen az alapon a mellékvese kéregállományában levő sejtekhez hasonlítanak. *Grawitz* szerint a vesekéreg lipomái a mellékvese kéregállományának a vesébe tévedt elemeiből származnak. Minthogy a pajzsmirigy daganatain kívül a mellékvese és hypophysis daganatait is strumáknak szokták nevezni, *Grawitz* a szóban forgó daganatokat „strumae lipomatodes aberratae renis” néven nevezte. Ez az elmélet összhangban van *Cohnheim* elméletével az embryonalis csíratévedésről, amelynek alapján a hibás fejlődés következtében eltévedt sejtcsoportokból daganatok keletkezhetnek. Régebben a csíratévedés alapján keletkezett daganatoknak nagy jelentőséget tulajdonítottak, de ma ennek az elméletnek jelentősége szűkebb körre szorul.

A vesébe tévedt mellékvese szigetektől származtatott daganatokat *Grawitz*-tumoroknak nevezték és ilyen daganatoknak benignus és malignus alakját különböztették meg. *Marchand* és *v. Hansemann* szerint a *Grawitz*-tumorok megjelölésére *Lubarsch* vezette be a hypernephroma elnevezést, de *Stoerk* szerint ez az elnevezés *Birch-Hirschfeldt*től származik. Később *Lubarsch* a hypernephroid, vagy mellékvese típusú daganat megjelölést alkalmazta, amelynek destructiv és nem destructiv alakját különböztette meg. *Taddei* tumori ipernephroidi benigni és maligni megjelölést használta.

A vese kéregállományában előforduló leírt daganatoknak *Grawitz* értelmezése szerint eltévedt mellékvese csírákból való keletkezésének elmélete 10 évig tartotta magát, de *Sudeck* már 1893-ban megállapította, hogy a strumae suprarenales aberratae és a belőlük kiinduló adenocarcinomák nem *Grawitz* elképzelésének megfelelően keletkeznek, hanem magának a vese kéregállományának hámsajtjeiből származnak. Egyes szerzők időről időre érveket hangoz-

tattak *Grawitz* elméletének igazolására. Így *Lubarsch* 1894-ben ezen daganatok lipidoid és glycogen tartalmát hangsúlyozta és a mellékvese kéregállományának hasonló anyagaival párhuzamba állítva igazolni igyekezett *Grawitz* elméletét.

Stoerk 1908-ban 120 vesedaganat vizsgálata alapján bíráló tárggyá tette *Grawitz* elméletét. Szerinte a *Grawitz*-tumor magából a veséből származik és nem a vesébe tévedt mellékvese csírákból. Szerinte a mellékvesék jóindulatú daganatait a hypernephromákkal egybevetve hasonlóság nem állapítható meg. Míg a hypernephroma gyakran szemölcsös szerkezettel bír, ilyen szerkezetű daganatok a mellékvesében sohasem fordulnak elő. Fejlődési rendellenesség alapján a vesében daganatok főleg fiatal korban fordulnak elő, a *Grawitz*-tumorok pedig főleg előrehaladott korban észlelhetők.

A következőkben a vese adenomáit jellemezzük és tárgyaljuk ezeknek vonatkozásait a hypernephroid daganatokhoz.

Az ember vesekéreg adenomái

Sturm írta le először a vese adenomáit és foglalkozott ezen daganatok szövettani szerkezetével. 1882-ben *Sabourin* vizsgálta ezeket a daganatokat és megerősítette *Sturm* megállapítását, hogy az adenomák gyakran kis vesecystákkal kapcsolatban keletkeznek. 1907-ben *Nuernberg* figyelte meg, hogy az adenomák lipidoid tartalma eltér a vesekéreg sejtjeinek lipidoid tartalmától. Előfordul, hogy mikor a vesekéreg állományában elzsírosodás van, az adenomák zsírt nem tartalmaznak, máskor viszont a vesekéreg zsírmentes, de az adenomákban lipidoidok mutathatók ki. A veseadenomák szövettani szerkezetét és keletkezésüket különösen *Zehbe*, *Newcomb* és *Trinkle* tanulmányozta.

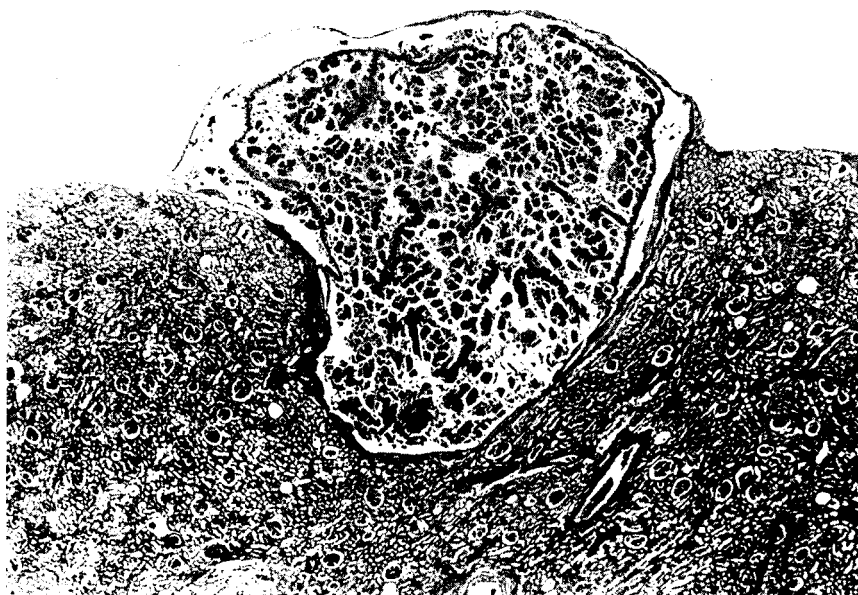
A kis veseadenomáknak megkülönböztethetjük azt az alakját, amely előrehaladott korban átlag 50 év felett arterioscleroticus zsugorvesében, vagy másodlagos zsugorvesében a vese kéregállományában gyakran többes számban fordul elő. Ezek a daganatok hegek szomszédságában, vagy pyelonephritis következtében keletkeznek. Vonatkozásban lehetnek ezek a daganatok kisebb cystákkal. Másrészt veseadenomák találhatóak normális vesében is, amelyben sem hegek, sem zsugorodás nem állapítható meg. Ez utóbbi daganatok igen nagyra nőhetnek és mint nagy jóindulatú vesedaganatok, óriási benignus tumorok, vagy a vese óriási adenomái ismeretesek. Ilyen tumorok a kis veseadenomáknál jóval ritkébbak.

Meisel 1954-ben egy 30 éves munkás megbetegedését írta le. A klinikai diagnosis kétoldali polycysticus vese volt. A bal veséből véres vizelet ürült, ezért ezt a vesét eltávolították.

Az eltávolított vese felszínén 3 mm—2 cm nagyságig terjedő göbök voltak találhatóak, amelyek szövettani szerkezete szemölcsös vagy solid adenomá-

nak bizonyult. Hasonló elváltozások voltak a jobb vesében is. *Meisel* ezt az állapotot kétoldali polyadenomatosus vesének nevezte. A bal vese eltávolítása után a haematuria megszűnt és 2 évi megfigyelés alatt a gyógyult beteg egészséges volt.

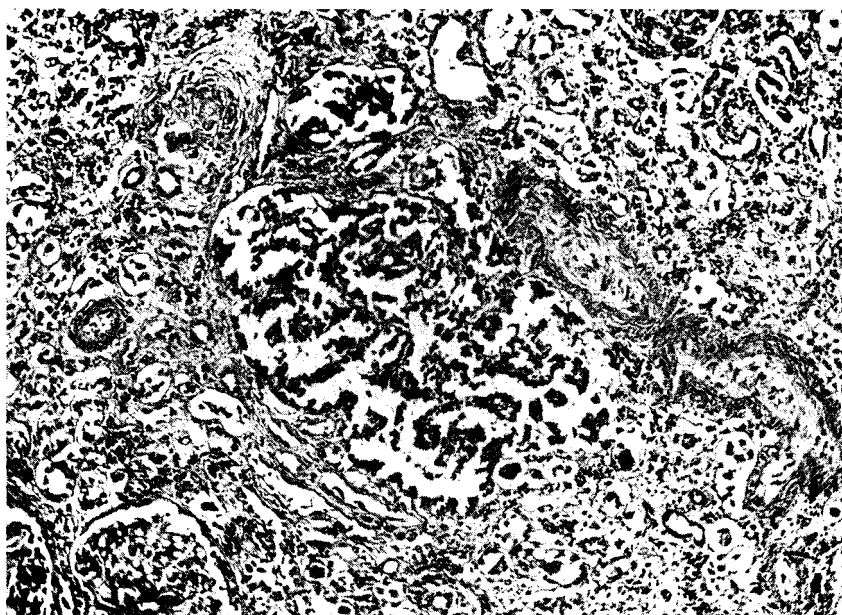
A kis veseadenomák főleg férfiak veséjében fordulnak elő (1. ábra). Magunk *Masset* doktornővel ilyeneket 44 esetben, nem ritkán mindkét vesében többes számban találtunk. *Saphir* szerint ezek a kis daganatok az irodalmi



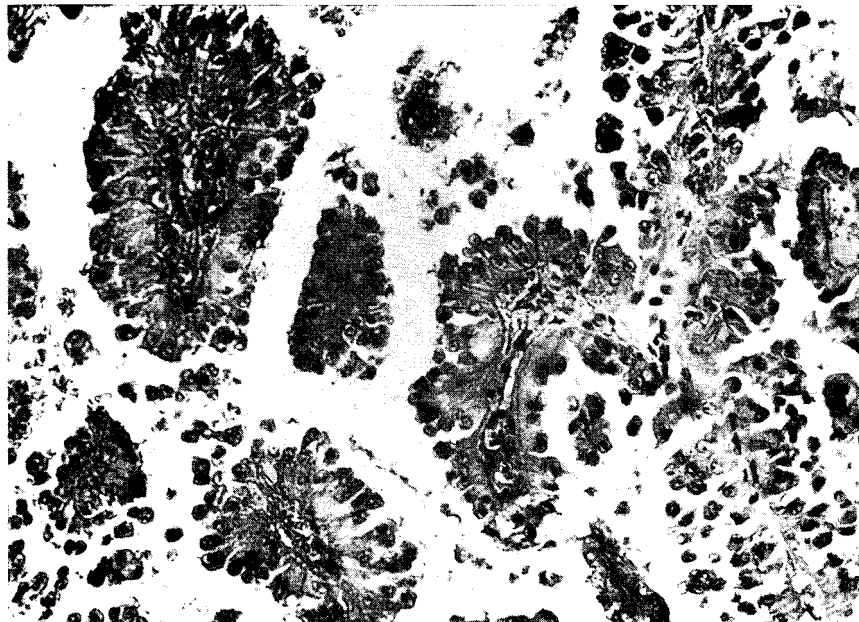
1. ábra. Kötőszöveti tokba zárt cystadenoma papillare ember veséjének kéregállományában. Haem.-eosin, $\times 12$

adatok szerint 50 évnél idősebb emberek közt 4%-ban fordulnak elő, de feltehető, hogy az ilyen kis daganatokat gyakran elnézik. Saját anyagunkban a vesekéreg adenomáinak előfordulása eléri a 7%-ot, sőt 121 esetünkben, amelyekben a vesében scleroticus jelenségek voltak, az adenomák előfordulása elérte a 11%-ot.

A kis veseadenomáknak gyakran nincs tokja, tubularis vagy glandularis szerkezettel bírnak. A mirigyeket hengeres vagy köbös sejtek bélelik ki. A kitágult mirigyekbe gyakran szemölcsök emelkednek (2. ábra), ezek a cystadenomák. A szemölcsöknek vékony kötőszövetet és ereket tartalmazó váza van, amelyet köbös hámsejtek borítanak. Máskor a kötőszöveti váz tömegesebb (3. ábra). A daganatot alkotó hámsejtek protoplasmája vagy eosinnal vagy basicus festékekkel színeződik.



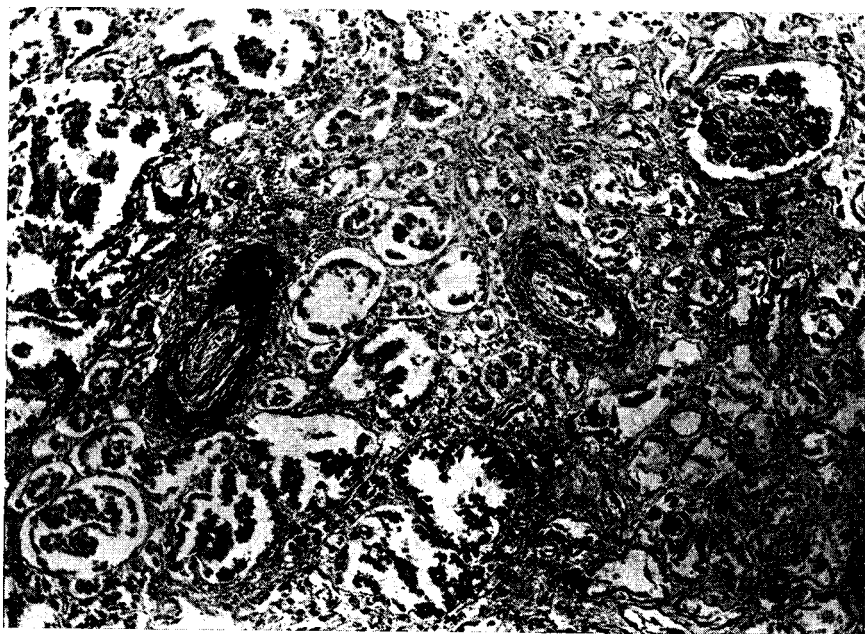
2. ábra. Tokkal nem bíró emberi veseadenoma. Haem.-eosin, $\times 70$



3. ábra. Emberi adenoma papillare a vese kéregállományából. Haem.-eosin, $\times 320$

Az adenomák hámsejtjei lipoidokat vagy glycogent tartalmaznak és ezeknek az anyagoknak kioldása után kapjuk a világos sejteket. Hyalin gömbök, amorf meszes coacervatumok vagy concentricus calcospheritek fordulnak elő. Találhatók solid adenomák is. A nagyobb adenomáknak kötőszöveti tokja van.

Leary mutatta ki, hogy a kéreg adenomákban cholesterolin esterek lehetnek és feltételezte, hogy a cholesterolin az az anyag, ami vesekéreg adenocarcinomáinak az adenomákból való keletkezését kiváltja.



4. ábra. Megvastagodott falú arteriák a vesekéregben hypertonia betegségben. Haem.-resorcinfuchsin festés. Az arteriák szomszédságában veseadenoma volt. $\times 70$

Mivel a kéregadenomák a leggyakrabban arterioscleroticus zsugorvesésben fordulnak elő, amelyekben a daganatok területén az arteriák lumene megszűkülött vagy elzáródott, feltehető, hogy azok keletkezésében az anoxaemia okozta elhalás és regeneratio is közrejátszik (4. ábra).

Nagy veseadenomákról eleve feltételezhető, hogy malignusak, de óriási veseadenomák is lehetnek benignusak. *Bailey* és *Harrison* 1937-ben öt óriási vesedaganat kórtörténetét és kórszövettani leletét írta le. Egy eset nagy jóindulatú leiomyomának, négy eset jóindulatú adenomának felelt meg. Második esetükben a daganat $27 \times 18 \times 15$ cm átmérőkkel bírt és súlya 3700 g volt. Ilyen daganatok a tapasztalatok szerint jóval ritkábbak a kis veseadenomáknál. A nagy tumorok nyomást gyakorolnak a hasúri szervekre és a vesemedencére, de nem terjednek rá környezetükre és nem adnak metastasist. Ilyen tumoroknak műtéti eltávolítása válik szükségessé.

Bell szerint az arterioscleroticus vagy hypertoniából eredő, gyakran többszörös kis adenomákat a nagy, szoliter adenomáktól el kell különíteni. *Bell* úgy véli, hogy a vesedaganatok malignitása nagyságukkal van vonatkozásban. Ő 69 veseadenoma kíséretében, amelyek átmérője 5 cm, vagy annál kevesebb volt, csak 5 esetben talált metastasist, míg 88 olyan tumor mellett, amelyek átmérője az 5 cm-t meghaladta, 66-ban mutatott ki metastasist. *Ellner* és munkatársai (1960) 2 jóindulatú óriási adenomát észleltek és *Bugbee* is hangsúlyozza a vese nagy jóindulatú adenomáinak ritkaságát.

Fehér patkányoknak ólomfoszfát chronicus adagolására keletkező veseadenomái

Zollinger 1953-ban számolt be arról, hogy fehér patkányoknak huzamosabb ideig ólomfoszfátot adagolva veseadenomák és carcinomák keletkeznek. Ő 270 fehér patkányt kezelt ólomfoszfáttal 15–16 hónapig. Minden állatnak hetenként egyszer 20 mg ólomfoszfátot adott 1 ml vízben subcutan. A kezelés 3. és 15. hónapja közt elpusztult 21 állatban talált vesedaganatot, amely szövettanilag adenomának, papillomának, cystadenomának és 3 esetben carcinomának felelt meg. A daganatok többsége 14 és 15 hónapi kezelés után fordult elő. *Zollinger* anyagát később *Tönz* is átvizsgálta. *Porte* és *Batzenschlager*

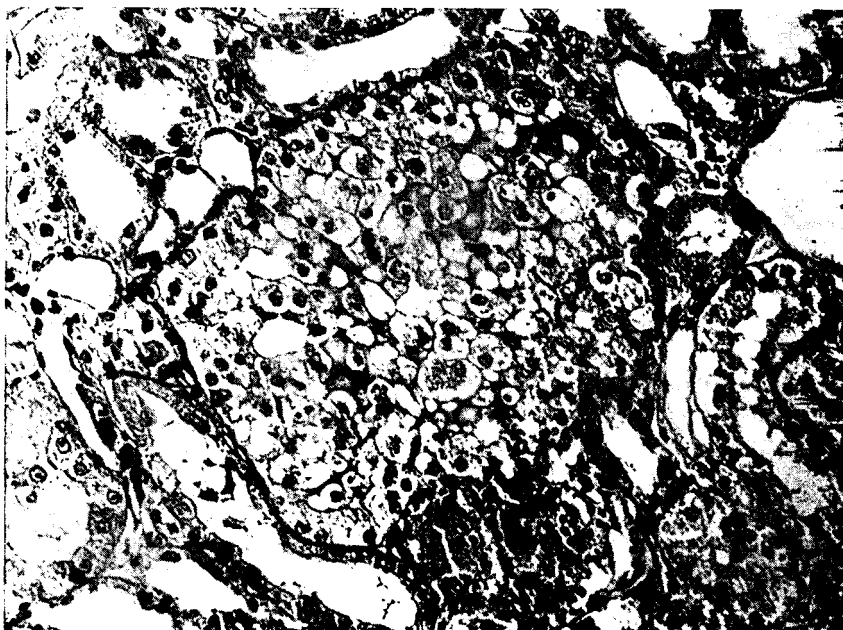


5. ábra. Adenoma és cysták fehér patkány veséjében. Ólommérgezés

(1961), *Boylard* és munkatársai (1962), *Van Esch* többekkel (1962), *Müller* és *Stöcker* (1964), *Baló* és munkacsoportja (1965), valamint *Totovic* (1965) *Zollinger* eredményeit megerősítették.

Magunk *Bajtai* és *Szende* munkatársakkal 80 átlag 160 g súlyú fehér patkánynak átlag 18 hónapon át hetenként 20 mg ólomfoszfátot adagoltunk physiologiás konyhasóban suspendálva subcutan. 20 kezeletlen fehér patkány szolgált kontrollul. Az állatok a kezelést eleinte jól tűrték, sőt testsúlyuk a második hó végén emelkedett. A 10. hónap elején állataink legnagyobb része

vesztett súlyából, ezért a 20 mg ólomfoszfátot egy ideig csak kéthetenként adtuk. A 12. hónaptól kezdve a kísérleti állatok testsúlya ismét emelkedett, s ezért az eredeti kezelési módra térünk vissza. 18 hónap alatt állataink 65 esetben kaptak kezelést, egyenként összesen 1300 mg ólomfoszfátot. Az állatok vérében a vörösvérsejtek basophil punctatiója a 10. hónap végén volt kimutatható. Az első két állatot a 3. hónap végén öltük le.

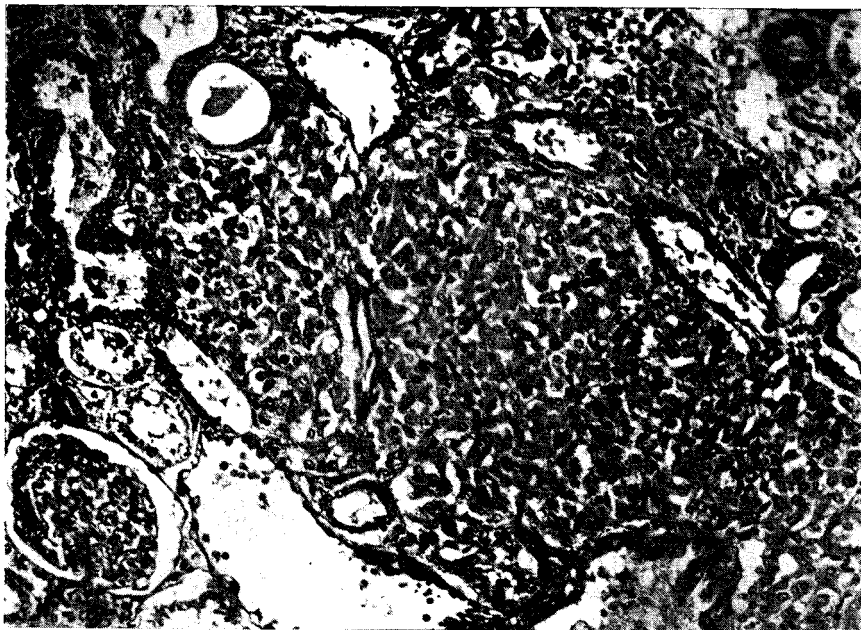


6. ábra. Fehér patkány veseadenomája ólomfoszfát mérgezés hatására. Haem.-eosin, $\times 250$

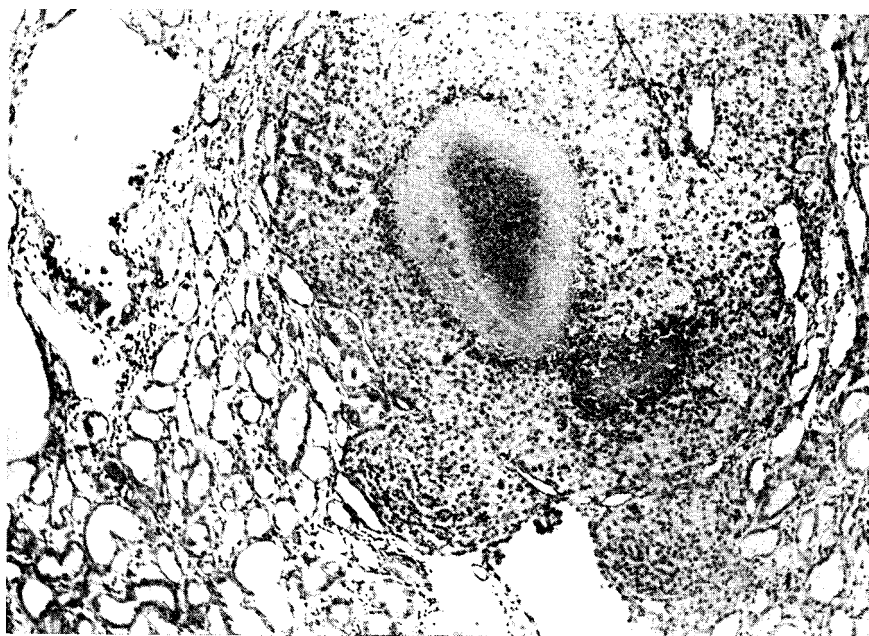
Veseadenomát először egy olyan állat veséjében találtunk, amely a kísérlet 354. napján spontán pusztult el. Ez a patkány összesen 820 mg ólomfoszfátot kapott. 29 patkányban találtunk adenomát és a controlokban adenoma egyszer sem fordult elő. Az adenomák nagysága gombostűfejnyitől borsóig változott (5. ábra). Voltak olyan adenomák, amelyeket csak mikroszkóppal lehetett felfedezni. Találtunk tubularis, solid adenomákat és cystadenomákat.

A különböző szövettani szerkezettel bíró adenomák számbeli előfordulása a következő volt: 12 cystadenoma papillare, 5 cystadenoma simplex, 14 solid adenoma fordult elő (6. ábra), amelyekből 7 volt sötétsejtes (7. ábra) és 7 volt világos sejtes (8. ábra). Végül 4 tubularis adenomának felelt meg. Több adenomában malignitas jeleiként sok mitosis, elhalás volt kimutatható (9. ábra).

A chronicus ólommérgezés következtében már az adenomák kifejlődése előtt jellemző elváltozások mutatkoznak a vesehámszövetekben, ezek a magonbelüli sejtzárványok.

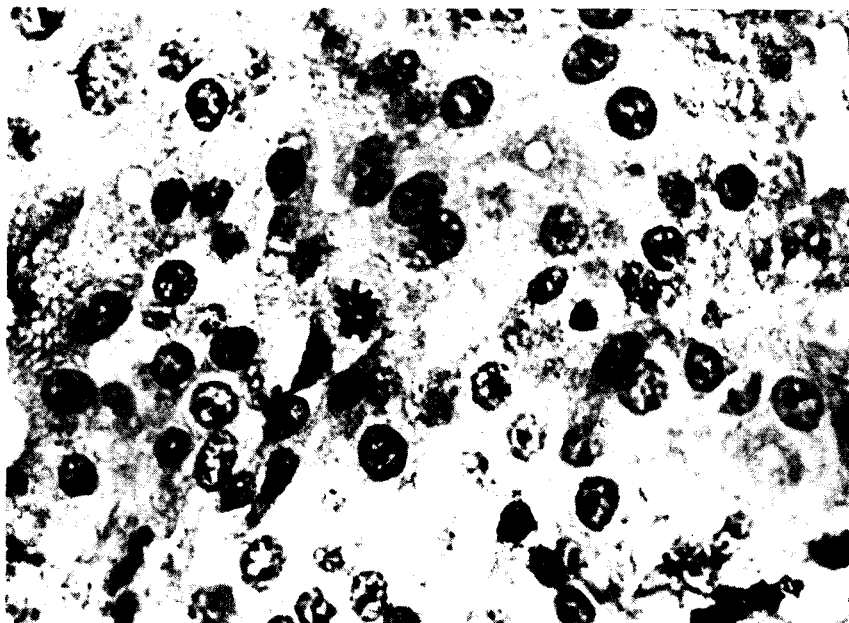


7. ábra. Sötétsejtes veseadenoma fehér patkány veséjében ólomfoszfát mérgezés hatására. Haem.-eosin, $\times 250$



8. ábra. Solid veseadenoma elhalással ólomfoszfát mérgezés következtében fehér patkány veséjében. Haem.-eosin, $\times 80$

Blackman 1936-ban észlelte, hogy ólomcarbonát adagolása következtében a vesecsatornákat kibélelő hámsejtek magjában sajátos zárványtestek keletkeznek. Ezek a kísérleti állatok, mint patkányok, egerek, tengeri malacok veséjében már 9 heti peroralis kezelés után megjelennek. Hasonló sejtzárványokat észleltek *Finner és Calvery* (1939), *Fairhall és Miller* (1941), valamint *Wachstein* (1949). *Blackman* 21 ólommérgezésben meghalt gyermek szerveit vizsgálta és vizsgálatai alapján cáfolta azt a feltevést, hogy sejtzárványok kizárólag csak vírus infectio hatására keletkeznének.



9. ábra. Mitosis fehér patkány ólomfoszfát okozta adenomájában. Haem.-eosin, $\times 900$

Sejtzárványok ólommérgezés következtében, hivatkozással a sejtzárványok jelentőségére általában

Fehér patkányok ólommérgezése következtében a legszembetűnőbb korai elváltozások a sejtzárványok. Ezeket a képleteket már a kísérlet 3. hónapjában meg lehet találni az I. rendű kanyarulat csatornák hámjában. Jellemző, hogy a hámsejtek magja megnagyobbodik, bennük gömbölyded testek jelennek meg. A mag chromatinja a maghártyán kondenzálódik, vagy a magzárványt veszi körül. Egyesek a magzárványt a nucleolusból származtatták és feltételezték, hogy a nucleolus elvesztette azt a tulajdonságát, hogy RNS tartalmát a cytoplasmába ürítse. Magunk megfigyelései szerint a magzárványok a nucleolustól függetlenek (10. ábra). A magzárvány eosinophil, általában

savanyú festékekkel festhető. Kisebb zárványok sötétebben festődnek, nagyobbak világosabban. Nagy magbéli zárványok is festődhetnek intenzíven és gyakran concentricus szerkezettel bírnak. Előfordulhat egy magban több zárványtest.

A zárványtestek chemiai összetételét tekintve azt találjuk, hogy methylzöld-pyronin festéssel bennük ribonucleoprotein mutatható ki. PAS-reactióval



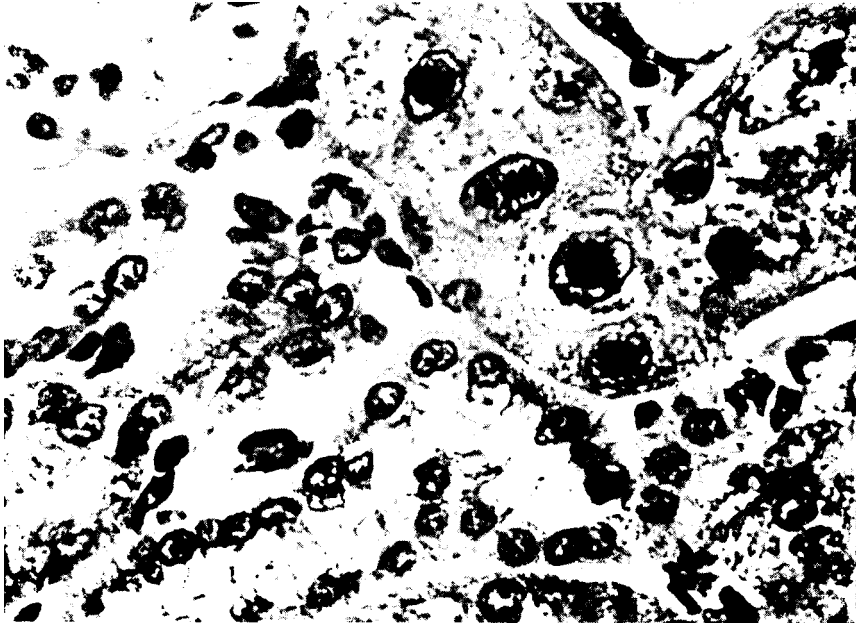
10. ábra. Sejtzárvány és nucleolus ólomfoszfáttal mérgezett fehér patkány vesehámsajtjében. Haem.-eosin, $\times 1600$

a zárvány hasonló positivitást ad, mint a cytoplasma. Best karminnal és lipoid festőkkel a zárvány nem festődik. Novelli eljárásával a sejtzárványok élénk vörösre festődnek, mint a mitochondriumok. Toluidinkék nem ad metachromasiát, hanem a zárványtesteket éppúgy halványkékre festi, mint a cytoplasmát. Mi is azt találtuk, amit *Wachstein*, hogy a zárványtestek savállóak (11. ábra). Feulgen reactio positiv, de ha savhydrolysis előtt a metszeteiket szerves oldószerekkel kezeljük, a positiv reakció eltűnik. Ez arra utal, hogy a zárványtestek DNS-t nem tartalmaznak.

Beaver tanulmányozta a hámsajt sejtek ultrastruktúráját ólommérgezés következtében, különös tekintettel a sejtzárványokra. Megállapította, hogy ezek közepén tömött mag van, körülveve lazább gyöngyszerű, fonalas anyaggal és a magban elszórtan electronsűrű rögökkel. Ólom a sejtzárványban nem mu-

tatható ki és a zárvány független a nucleolustól. *Beaver* azt is megállapította, hogy az ólom hatására keletkezett magbéli zárványok a vírus betegségekben előforduló zárványtestektől eltérő szerkezettel bírnak. Az utóbbiakban ugyanis vírus részecskék mutathatók ki.

Saját anyagunkban a sejtmagvak anyagcseréjének zavarára utaló egyéb jelenségeket is találtunk. Előfordulnak chromatinban gazdag monstruosus sejtmagvak is, amelyenek a daganatokban találhatóak.



11. ábra. Saválló sejtzárványok ólomfoszfáttal mérgezett fehér patkány vesehámsajtjeiben. Ziehl—Neelsen-festés, $\times 900$

A magbéli zárványtestek áttörnek a maghártyán, bejutnak a cytoplasmába, sőt onnan a vesecsatornák lumenébe is bekerülnek. *Landing* és *Nakai* gyermekek vizeletének üledékében tudtak zárványtesteket kimutatni. Még gyakoribb, hogy a sejtmagvak darabokra esnek szét és a sejtnak teljes pusztulása következik be. Több esetben a cytoplasma a sejtmag szétesése előtt degenerálódik és darabjai a csatornák lumenébe kerülnek, ahol mint acidophil tömegek mutathatók ki.

Mint ismeretes, a magbéli zárványtesteket főleg *Cowdry* tanulmányozta. Ő megkülönböztette a zárványtestek A és B típusát. Az A típusra jellemző a magban acidophil szemcsés anyag megjelenése, a basophil anyag pedig a maghártyára rakódik. Az acidophil zárványtest és a maghártyára rakódó basophil chromatin közt világos zóna jelenik meg. A típusú sejtzárlatra jel-

lemző a magban vírusrészecskék felhalmozódása. Ilyen zárványtestek keletkeznek herpes, sárgaláz és bizonyos encephalitisek folyamán.

A B típusú zárványtestek is gömb alakúak. Míg A típusú zárványtestek számottevő szöveti reakcióval járnak, a B típusú zárványok nem váltanak ki lényeges szöveti reakciót. *Cowdry* és munkatársai azokat a zárványtesteket, amelyeket *Hindle* vad patkányok veséjében talált, B típusú zárványtesteknek minősítette. Mai ismereteink szerint az utóbbi zárványtestek ólommérgezés következtében jönnek létre. *Cowdry* arra a következtetésre jutott, hogy sem az A, sem a B típusú sejtzáratok nem jelentik biztosan valamely vírus jelenlétét.

Kilham és munkatársai Hanover, New Hampshire, USA közelében egy szeméttelen elfogott látszólag egészséges vad patkányok veséjében intranuclearis zárványtesteket találtak. Vírus nem volt kimutatható, így ezek a szerzők arra a megállapításra jutottak, hogy a sejtzárakat ólom okozta. A vad patkányok veséiben ugyanis több ólom volt kimutatható, mint egészséges albino patkányok veséiben. A vad patkányok veséi több ólmot tartalmaztak, mint ezeknek az állatoknak mája, agya és vére.

Wolman subcutan módon tengeri malacokba naponta más helyen alumínium hydroxyd suspensióját vitte be, amelyet *Olitzky* és *Harford* módszer szerint készített. Az injiciált anyagot körülvevő histiocytákban intranuclearis sejtzárányok keletkeztek. Bismuth subsalicylat subcutan bevitele után fehér patkányok májában és veséiben keletkeztek zárványtestek. *Wolman* albino patkányok és egerek ételéhez por alakban ólomacetátot kevert és ennek következtében a kísérleti állatok veséjében, kisebb mértékben májában intranuclearis zárványtesteket talált. Feulgen-reakciót alkalmazva hamis pozitív reactio volt nyerhető, amit lipoprotein-complexus okozott. *Wolman* is azt tartja, hogy vírusok hatására keletkező magonbelüli zárványtestek desoxyribonucleinsavat tartalmaznak, de chemiai hatásra keletkező zárványokban DNA nem mutatható ki.

Egyéb kísérleti vesetumороk

1939-ben *Sempronj* és *Morelli* azt írták, hogy míg több olyan carcinogen anyag ismeretes, amelyeket kísérleti állatokba subcutan juttatva májdaganat keletkezik, de olyan anyagok nem ismeretesek, amelyeket subcutan injiciálva vesedaganatok keletkeznek. Ők először találtak ilyen carcinogen anyagot, amely a vesétől távol a szervezetbe juttatva vesedaganatot okoz. Ez az anyag a beta-anthrachinolin. Ebből a szerzők patkányok egy csoportjának egyhónapi intervallummal két, 4 mg-os injectiót adtak. Egy további csoportja a patkányoknak még 5 hónappal később egy harmadik 2 mg-os adagot is kapott. 11 hónappal az injectiók után az állatok elpusztultak és veséjükben cysták és

daganatok voltak találhatóak. A daganatok szerkezete adenocarcinomának bizonyult.

Vasquez-Lopez 1944-ben közölte, hogy természetes és syntheticus oestrogeneket tartalmazó golyócskákat hörcsögöknek subcutan implantált, mire a hypophysis középső lebenyéből kiinduló daganat keletkezett, amely betejert az agyba. Ő említi, hogy a bal vesében is daganat keletkezett. Nehéz megítélni, hogy a vesében keletkezett daganat elsődleges daganat vagy metastasis volt.

Matthews és munkatársai hím hörcsögöket sesam olajban oldott diethylstilboestrol subcutan injectióival, s ezután az oestrogen konyhasós suspensiójával kezeltek, mire az állatok mindkét veséjében a kéregre szorító adenomatous daganatok keletkeztek. Oestrogen golyócskák implantációjával szintén tumorokat tudtak előidézni. A sesam olaj egyedül tumorokat nem lokozott. További hasonló kísérleteket *Kirkman* és *Bacon* végzett. Megállapítást nyert, hogy az így keletkezett vesetumoroknak metastasisa ritkán keletkezett a vér- vagy nyirokáram útján, de a keletkezett vesetumor direkt implantációval terjedt a hasüregben. *Horning* és *Whittick* tanulmányozták az oestrogen okozta vesetumorok histogenesisét hím hörcsögökben és megállapították, hogy ezek a tumorok a vesekéreg csatornáiból indulnak ki. *Horning* azt is megfigyelte, hogy egyoldali nephrectomia hörcsögökben sietteti a stilboestrol okozta vesedaganatok keletkezését. Annak oka, hogy miért hoz létre stilboestrol kezelés hím hörcsögökben vesedaganatot, holott nőstény hörcsögökben ilyen kezelésre vesedaganat nem keletkezik, *Horning* és *Llombart Jr.* szerint egyelőre ismeretlen. *Dontenwill* azt hiszi, hogy ez valamely geneticus sajátosságban leli magyarázatát.

Zak és munkatársai 1960-ban olyan patkányokban, amelyek eledeléhez dimethyl-nitrosamint adtak, vesedaganatokat idéztek elő. *Magee* és *Barnes* Porton-törzsből származó fehér patkányok eledeléhez dimethyl-nitrosamint adott. Ennek hatására az állatok veséjében a csatornák hámból kiinduló adenocarcinoma keletkezett. A vesedaganatok másik része anaplastic sejtekből volt felépítve, amelyeknek kiindulása biztosan nem volt megállapítható. Előfordultak olyan tumorok, amelyek basophil sejtekből álltak és világos sejtekből álló daganatok, amelyek hypernephroma szerkezetének feleltek meg. *Riopelle* és *Jazmin*, továbbá *Pavone-Macaluso* szintén igazolták a dimethyl-nitrosamin vesedaganat keltő hatását.

A vírusoknak vesedaganatot előidéző hatásáról keveset tudunk. Polyoma vírus okozhat vesetumorokat, de ezek nem hámeredetűek. Cytomegáliában intranuclearis sejtzáratok különböző szervekben és elég gyakran a vesében fordulhatnak elő, de ebben a betegségben daganatok keletkezése nem ismeretes.

B. Lucké 1934-ben ismerte fel azokat a vesedaganatokat, amelyek a leopard béka (*rana pipiens*) veséjében fordulnak elő. Első közleményében arról számolt be, hogy 158 béka veséiben elefántcsontszínű fehér csomók voltak kimutathatók, amelyek adenocarcinomának feleltek meg. Az acinusok tágult

üregébe számos szemölcs emelkedett. Eleinte a daganatnak metastasisai nem kerültek megfigyelésre, de később ilyeneket a májban, pancreasban, mesenteriumban és egyebütt is találtak. A daganatsejtekben acidophil magbéli zárványtestek találhatóak, amiből arra következtettek, hogy a békák veserákját vírus okozza. A daganat a békák szemének elülső csarnokába könnyen transzplantálható volt.

Állatok vírusaival kapcsolatban többen megállapították, hogy azok epithelialis vesedaganatokat hozhatnak létre. Így *Carr* a tyúk-leukaemia vírusával a vese adenocarcinomáját idézte elő. Ugyanő a tyúkok MH_2 reticulo-endothelioma vírusával szintén vesedaganatokat is kapott. *Burmeister* munkatársaival *Beard* erythroblastosis R és myeloblastosis A vírusát alkalmazva ugyancsak veserákot indukált. *Beard* többekkel myeloblastosis vírusával csirkék veséjében az emberek Wilms tumorához hasonló nephroblastomákat idézett elő. *Oberling* és *Guérin* tyúkok leukosis vírusával már 1933-ban tudott malignus daganatokat létrehozni.

Végül vesedaganatok előidézhethők röntgenbesugárzással. *Berdjis* 1959-ben megállapította, hogy spontán vesetumorok egerekben igen ritkán észlelhetők. Ezzel szemben besugárzás után az egerek 10%-ában fordul elő cystadenoma papillare. Míg ember veséjében az adenomák a vesekéreg csatornáiból indulnak ki, addig egérvesében az adenomák a Bowman-tokot kibélelő sejtekből veszik eredetüket és a vesetubulusok adenomatosus elváltozása csak ezt követi. *Berdjis* 1963-ban számolt be arról, hogy vesetumorok egyes patkánytörzsekben röntgen-besugárzás után 35–38%-ban fordulnak elő.

Veseadenoma és hypernephroma

Stoerk 1908-ban bebizonyította, hogy a hypernephroma nem a vesébe tévedt mellékvese sejtekből indul ki, mint azt *Grawitz* feltételezte, hanem a vesekéreg csatornáinak hámsajtjeiből veszi eredetét. *Zehbe* 1910-ben ugyanezt a véleményt fejtette ki, vagyis hogy a hypernephroma nem mellékveseszövetből, hanem magából a veséből származik. Ő megcáfolta *Grawitz* elméletét, hogy azok a lipoidokat tartalmazó sejtek, amelyek a hypernephromára annyira jellemzőek, mellékvese eredetűek lennének. 290 veseadenoma vizsgálata alapján *Zehbe* szintén igazolta, hogy a hypernephromát felépítő sejtek a vesetubulusok hámjából származnak. *Zehbe* megfigyelte a vese kis cysticus adenomáinak átalakulását solid tumorokba. 1911-ben *Glynn* további bizonyítékot szolgáltatott *Grawitz* elmélete ellen, mikor megállapította, hogy míg a mellékveséből kiinduló daganatoknak belső secretiós aktivitása van, a hypernephromák ilyen aktivitással sohasem bírnak. 1936-ban *Newcomb* a hypernephromák renalis eredete mellett tört pálcát. Megvizsgálta a veseadenomák és vesekéreg carcinomák vagy hypernephromák egymáshoz való vonatkozásait. Hangsú-

lyozta, hogy adenomák a legtöbbször olyan veséből indulnak ki, amelyekben az arteriák ocluziója mutatható ki. Szerinte az adenomákban olyan szövettani szerkezet fordulhat elő, amely nem különbözik a hypernephromák szerkezetétől. *Trinkle* összefoglalta mindazokat a bizonyítékokat, amelyek a hypernephromának a vesekéreg adenomáiból való származása mellett szólnak. *Trinkle* közleményében illusztrációt is találunk, amely mutatja a vesekéreg adenomájának átmenetét hypernephromába. *Battaglia* a vesekéreg papillaris adenomájának destructiv formáját írta le.

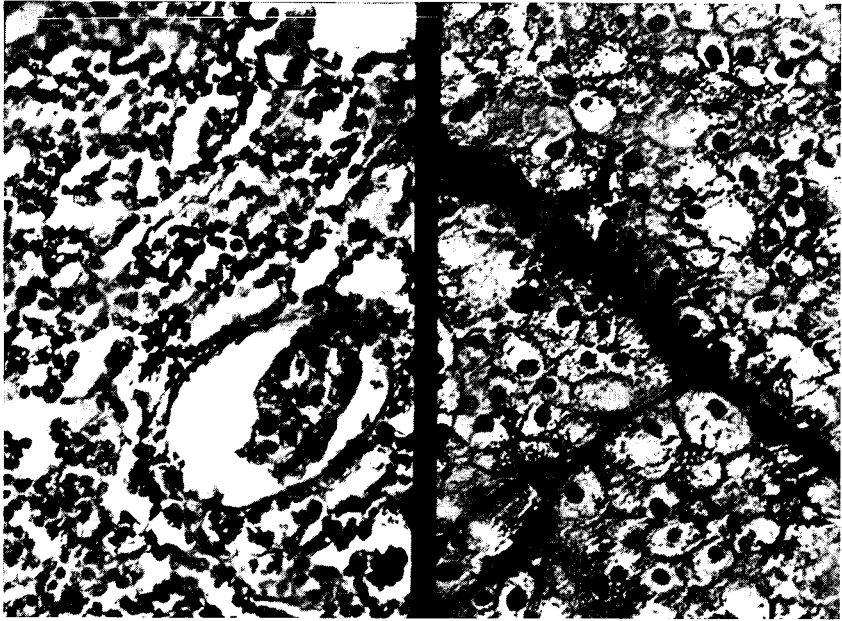
1943–44-ben *Apitz* több munkában foglalkozott a vesetumoreredetével. Szerinte a vesében az adenomán és carcinomán kívül egy harmadik fajta is van a tumoroknak, a „strumae”, amelyek egyedül tartalmazznak olyan sejteket, amelyekből hypernephromák származhatnak. Szerinte a veseadenomák gyakran származnak cystákból, az adenomák szerkezete lehet papillaris, tubularis és ritkán solid. Ezzel szemben a struma a leggyakrabban solid és csak ritkán bír papillaris szerkezettel. A struma ritkán kisebb egy lencsénél és nem származik cystákból vagy hegekből. *Apitz* szerint a Grawitz-tumoreredetét bizonyítja, hogy bennük sarcomás átalakulás is lehetséges.

Másik elmélet, amely a hypernephroma sejtek különleges eredetét igazolja, *Feyrter* elmélete, amelyet *Pagés* és *Gary-Bobo* is magáévá tett. *Feyrter* és követői szerint a perifériás endocrin systemába különböző hámsejtek tartoznak, amelyek a vesében, pancreasban, bélben, pajzsmirigyben, nyálmirigyekben, emlőben és egyebütt fordulnak elő. Mindezen sejtekre jellemző a protoplasma világos volta. Ezen világos sejtek és onkocyták körébe tartoznak a pajzsmirigy Hürthle sejtjei, a vesében a praeglomerularis *Becher*-sejtek és hypernephroma sejtek.

Oberling, Rivière és *Hagenau* a vesedaganatok világos sejtjeit elektronmikroszkóppal vizsgálta azzal az elgondolással, hogy ily módon fényt derít ezeknek a sejteknek eredetére. A hypernephroma sejtekben a mitochondriumok felszaporodása volt megállapítható. Osmiummal lipoidok mutathatók ki bennük és előfordul glycogen is granularis alakban. A cytoplasmában lamellák is ismerhetők fel, amelyek olyanok, mint a vese kanyarulat csatornáinak hasonló elemei. Végül hypernephroma sejtekben kefeszegély a sejtek állandó komponense. Így az elektronmikroszkópi vizsgálat a hypernephroma sejtek renalis eredetét igazolja. *Seljelid* és *Ericsson* hasonlóképpen tanulmányozták a vese világossejtes rákját, hogy a daganatot felépítő sejtek származását megállapítsák. Ők összehasonlították a vesetubulusok normális sejtjeit a daganatok világos sejtjeivel. Vizsgálatuk azt mutatta, hogy a világos sejtek az I. rendű kanyarulat csatornák hámsejtjeiből erednek.

Willis azt a véleményt hangoztatta, hogy a vesekéreg minden rosszindulatú hámdaganata, amelyek megjelölésére különböző neveket használnak, ugyanazon daganatfajta variánsai. Saját vizsgálataink emberek veseadenomáin

és fehér patkányokban ólommal előidézett veseadenomákon igazolják ezt a felfogást. Az emberi vesekéreg adenomái éppúgy, mint patkányoknak ólomsók hatására keletkezett veseadenomái egyaránt lehetnek sötét sejtes, világos sejtes és solid adenomák, amelyekből a malignus daganatok különböző szövettani szerkezettel bíró variánsai indulhatnak ki (12. ábra). Nem kell feltételezni, hogy világos vagy sötét sejtek más eredetűek lennének.



12. ábra. Balról sötétsejtes, jobbról világossejtes emberi veserák. Haem.-eosin, $\times 250$

Tedeschi 1930-ban foglalkozott a vese vegyes hypernephroid daganataival, majd 1949-ben munkatársaival ezt a kérdést ismét tanulmány tárgyává tette. Vegyes hypernephroid tumor alatt olyan vesedaganatot értenek, amelyek a mellékvesekéreg sejtjeihez hasonló sejteken kívül mesenchymalis szövetek jó vagy rosszindulatú daganatait is tartalmazzák. *Riopelle* 1951-ben a vese valódi hypernephromáinak 13 esetéről számolt be. Ezek közül 9 epithelialis sejtekből állott, négy esetben pedig epidermoid vagy sarcoma szövet is volt bennük. A valódi hypernephroma klinikai megjelenése szerint a hypernephroid tumorok viselkedésétől eltér. Míg a hypernephroid tumor férfiakban jóval gyakoribb, mint nőkben, a valódi hypernephroma férfi és női nembn egyforma gyakorisággal fordul elő. A vese valódi hypernephromája lassabban nő és kevésbé agresszív terjedésű. *Riopelle* a vese hypernephroid carcinomáját és valódi hypernephromáját egyaránt metanephromának nevezte. *Zollinger* újabban megjelent könyvében szintén különbséget tesz a hypernephroid

carcinoma és a renalis hypernephroma között. Magunk hypernephroma 41 esetének vizsgálata alapján úgy látjuk, hogy a hypernephroid carcinoma azonos a világossejtes veserákkal. A vese valódi hypernephromáját a hypernephroid carcinomájától nem látjuk elkülöníthetőnek. Mivel azonban, mint *Tedeschi* észlelte, vannak olyan hypernephroid tumorok, amelyekben a vesecsatornák hámszövetéből kiinduló daganatsejteken kívül mesenchymalis szövetek, illetve ezekből kiinduló daganatszövetek is találhatóak, indokoltnak látjuk a vegyes hypernephroid tumor elnevezés használatát.

ÖSSZEFOGLALÁS

Grawitz 1883-ban fejtette ki azt az elméletét, hogy a vese egyes jó és rosszindulatú daganatai a mellékvese kéregnek a vesébe tévedt sejtsoportjaiból, tehát embryonális fejlődési rendellenesség alapján keletkeznek. Ezért az ilyen daganatokat *Grawitz*-tumoroknak vagy hypernephromáknak nevezték. Azóta ezeknek a daganatoknak ilyen alapon való származtatását többen megcáfolták, ezért indokolt a hypernephroma elnevezés elhagyása. Igazolást nyert, hogy ezek a daganatok a vese tubulusok hámszövetéből indulnak ki, ezért hypernephroma elnevezés helyett hypernephroid tumor vagy világos sejtes veserák megjelölés vált használatossá.

A rák kiindulása praecancerosus állapotokból történik. Ilyen elváltozások a vesekéreg adenomái. Az emberi vesekéreg adenomái, valamint a fehér patkányok veséjében ólomsók adagolásával előidézett daganatok világos-, sötétsejtes és solid adenomák lehetnek, így igazolást nyert *Willis* véleménye, hogy a vesekéreg hámszövetéből indulnak ki, és a világos-, sötétsejtes daganatok vagy solid daganatok ugyanazon sejtfajtából kiinduló daganat változatai.

Emberek és kísérleti állatok veséjében ólomsók hatására a csatornák hámszövetjeinek magjában zárványtestek képződnek, és daganatok a pusztuló hámszövetek regenerációja következtében keletkeznek. Míg vírusok hatására keletkezett zárványtestek DNA tartalmúak, kémiai hatásra kifejlődő zárványtestek DNA-t nem tartalmaznak. Kísérleti állatok veséjében hámeredetű daganatok kemikáliák, hormonok és vírusok hatására egyaránt létrejönnek. Emberek vesekéregadenomái vascularis alapon elsődleges, másodlagos és pyelonephritiszes zsugorvesékben jönnek létre. Keletkezésük a daganatképződés regenerációs elméletével magyarázható.

IRODALOM

1. *Apitz, K.*: Virchows Arch. path. Anat. **311**, 360 (1943—44).
2. *Bailey, O. T. és Harrison, J. H.*: J. Urol. **38**, 509 (1937).
3. *Baló, J., Bajtai, A. és Szende, B.*: Magyar Onkológia **9**, 144 (1965).
4. *Battaglia, Ph.*: Virchows Arch. path. Anat. **250**, 554 (1924).
5. *Beaver, D. L.*: Am. J. Path. **39**, 195 (1961).
6. *Bell, E. T.*: J. Urol. **39**, 238 (1938).
7. *Berdjis, C. C.*: Oncologia, **12**, 193 (1959).
8. *Berdjis, C. C.*: Oncologia, **16**, 312 (1963).
9. *Blackman, S. S. Jr.*: Bull. Johns Hopkins Hosp. **58**, 384 (1936).
10. *Boyland, E., Dukes, C. E., Groover, P. L. és Michley, B. C. V.* Brit. J. Cancer **16**, 283 (1962).
11. *Bugbee, H. G.*: J. Urol. **50**, 389 (1943).
12. *Burmester, B. R., Walter, W. G., Gross, M. A. és Fontes, A. K.*: J. Nat. Cancer Inst. **23**, 277 (1959).
13. *Carr, J. G.*: Brit. J. Cancer **10**, 379 (1956).
14. *Carr, J. G.*: Brit. J. Cancer **14**, 77 (1960).
15. *Cowdry, E. V.*: Arch. Path. **18**, 527 (1934).
16. *Cowdry, E. V., Lucas, A. M. és Fox, H.*: Am. J. Path. **11**, 237 (1935).
17. *Dontenwill, W.*: Verh. Dtsch. Ges. Path. **45**, 74 (1961).
18. *Ellner, H. J., Bergman, H. és Alfonso, G.*: J. Urol. **84**, 706 (1960).
19. *Fairhall, L. T. és Miller, J. W.*: Publ. Health Rep. **56**, 1641 (1941).

20. *Feyrter, F.*: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. J. A. Barth, Leipzig (1938).
21. *Finner, L. L. és Calvery, H. O.*: Arch. Path. **27**, 433 (1939).
22. *Glynn, E. E.*: Quart. J. Med. **5**, 157 (1912).
23. *Grawitz, P.*: Virchows Arch. path. Anat. **93**, 39 (1883).
24. *v. Hansemann, D.*: Ztschr. klin. Med. **44**, 1 (1902).
25. *Hindle, E.*: Nature **129**, 796 (1932).
26. *Horning, E. S.*: Z. Krebsforsch. **61**, 1 (1956).
27. *Horning, E. S. és Whittich, J. W.*: Brit. J. Cancer **8**, 451 (1954).
28. *Ishiguro, H., Beard, D., Sommer, J. R., Heine, U., de Thé, G. és Beard, J. W.*: J. Nat. Cancer Inst. **29**, 1 (1962).
29. *Kilham, L., Low, R. F., Conti, S. F. és Dallenbach, F. D.*: J. Nat. Cancer Inst. **29**, 863 (1962).
30. *Kirkman, H. és Bacon, R. L.*: J. Nat. Cancer Inst. **13**, 757 (1953).
31. *Landing, B. H. és Nakai, H.*: Amer. J. Clin. Path. **31**, 499 (1959).
32. *Leary, T.*: Arch. Path. **50**, 151 (1950).
33. *Llombart, A. Jr.*: Bull. du Cancer **52**, 11 (1965).
34. *Lubarsch, O.*: Die Nierengeschwülste. Henke—Lubarsch Handbuch Spez. Path. Anat. Hist. VI/1, 607, Springer Berlin, (1925).
35. *Lucké, B.*: Am. J. Cancer **34**, 15 (1938).
36. *Magee, P. N. és Barnes, T. M.*: J. Path. Bact. **84**, 19 (1962).
37. *Marchand, F.*: Verh. Dtsch. Path. Ges. **2**, 106 (1900).
38. *Masset, A. és Baló, J.*: Bull. du Cancer **49**, 196 (1962).
39. *Matthews, V. S., Kirkman, H. és Bacon, R. L.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **66**, 195 (1947).
40. *Meisel, H. J.*: J. Urol. **72**, 1140 (1954).
41. *Müller, H. A. és Stöcker, E.*: Experientia **20**, 379 (1964).
42. *Nuernberg, F.*: Frankf. Z. Path. **1**, 433 (1907).
43. *Newcomb, W. D.*: Proc. Roy. Soc. Med. **30**, 118 (1936).
44. *Oberling, Ch. és Guérin, M.*: Bull. du Cancer **22**, 326 (1933).
45. *Oberling, Ch., Rivière, M. és Hagenau, Fr.*: Bull. du Cancer **50**, 356 (1959).
46. *Oliitsky, P. K. és Harford, C. G.*: Amer. J. Path. **13**, 729 (1937).
47. *Pagès, A. és Gary-Bobo, J.*: Presse Méd. **64**, 548 (1956).
48. *Pavone-Macaluso, M.*: Gaz. méd. Fr. **70**, 1143 (1963).
49. *Porte, A. és Batzenschlager, A.*: C. R. Soc. Biol. **155**, 125 (1961).
50. *Riopelle, J. L.*: Cancer **4**, 789 (1951).
51. *Riopelle, J. L. és Jazmin, G.*: Rev. canad. Biol. **22**, 365 (1963).
52. *Sabourin, Ch.*: Arch. de physiol. norm. et pathol. **9**, 67 (1882).
53. *Saphir, O.*: A Text on Systemic Pathology, Vol. I. Grune and Stratton, New York and London, 1958, p. 446.
54. *Schlumberger, H. és Lucké, B.*: Cancer Research **9**, 52 (1949).
55. *Seljelid, R. és Ericsson, J. L. E.*: Lab. Invest. **14**, 435 (1965).
56. *Sempronj, A. és Morelli, E.*: Am. J. Cancer **35**, 534 (1939).
57. *Stoerk, O.*: Beitr. path. Anat. **43**, 393 (1908).
58. *Sturm*: Cit. Lubarsch.
59. *Sudeck, P.*: Virchows Arch. path. Anat. **133**, 405 (1893).
60. *Taddei, D.*: Riforma med. Napoli **25**, 421 (1909).
61. *Tedeschi, C.*: Arch. ital. di urol. **7**, 100 (1930).
62. *Tedeschi, C. G., Holtham, W. H. és Minor, C. L.*: J. Urol. **61**, 981 (1949).
63. *Totović, V.*: Virchows Arch. parth. Anat. **339**, 151 (1965).
64. *Tönz, O.*: Z. ges. exper. Med. **128**, 361 (1957).
65. *Trinkle, A. J.*: Amer. J. Cancer **27**, 676 (1936).
66. *Van Esch, G. J., Van Genderen, H. és Vink, H. H.*: Brit. J. Cancer **16**, 289 (1962).
67. *Vasquez-Lopez, E.*: J. Path. Bact. **56**, 1 (1944).
68. *Wachstein, M.*: Amer. J. Clin. Path. **19**, 608 (1949).
69. *Willis, R. A.*: Pathology of Tumours. Butterworth, London (1948). p. 462.
70. *Wolman, M.*: J. Path. Bact. **68**, 159 (1954).
71. *Zak, F. G., Holzner, J. H., Singer, E. J. és Popper, H.*: Cancer Res. **20**, 96 (1960).
72. *Zehbe, M.*: Virchows Arch. path. Anat. **201**, 150 (1910).
73. *Zollinger, H. U.*: Virchows Arch. path. Anat. **323**, 694 (1953).
74. *Zollinger, H. U.*: Niere und alleitende Harnwege in Doerr—Uehlinger Spezielle path. Anat. Band 3, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1966), p. 682.

A THERMÁLIS KOMFORT-KÖRNYEZET MEGHATÁROZÁSA CSECSEMŐKORI SORVADÁSBAN

KULIN LÁSZLÓ, az orvostudományok doktora és KISS SZABÓ ANTAL

Közlésre érkezett: 1966. IV. 8.

A csecsemőkori sorvadás pathogenesisének és therapiájának felismerése [6, 11, 12, 13, 18, 35] szükségessé tette, hogy kísérletes vizsgálatokkal megkíséreljük megismerni különböző környezeti hőmérsékleten az atrophias csecsemők energiaforgalmát, és a nyert adatok analízise nyomán thermoneutrális hőmérsékletét.

Kísérleti módszer és beteganyag

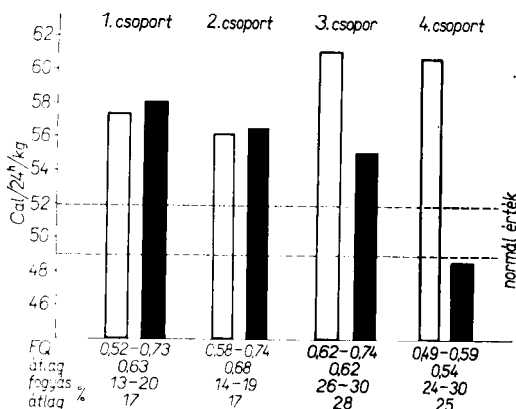
103 csecsemőt vizsgáltunk; 83-nál figyeltük meg a környezeti meleg, és 20-nál a környezeti hideg behatásának a hőtermelésre kifejtett hatását. A meleg klímába helyezett 83 csecsemő külső testfelépítés tekintetében a következőképpen oszlott meg: 3 9% alatti fogyású; 15 10–19%-os fogyású hypotrophias; 23 20–24%-os fogyású középsúlyos atrophias, és 42 25–40%-os fogyású súlyos atrophias. A hűtéses kísérletben 20 csecsemő közül 13 20% alatti fogyású hypotrophias, 7 pedig 24% feletti fogyású atrophias volt. — Átlag 1 órás, ill. 2 $\frac{1}{2}$ órás kísérletben vizsgáltuk, hogy a 28–30 C°-ú, 60–70% relatív nedvességű környezeti milieuhöz öltözék nélkül tartósan adaptált 20 hypotrophias, ill. atrophias csecsemő energiaforgalma miként változik különböző öltözék mellett, 14–22 C°-ú környezeti hőmérsékleten (1. tábl., 1/a, 1/b ábra), továbbá, hogy a 20–22 C°-ú ún. szokványos szobahőmérsékletű milieuban, szokványos klinikai öltözékben huzamos időn keresztül gondozott 63 hypotrophias, ill. atrophias csecsemő hőtermelése hogyan alakul öltözék nélkül a 28–31 C°-ú, megfelelő nedvességű milieuban, 24-, ill. 48-órás akut (2. tábl., 2/a, 2/b ábra), valamint 20 atrophias hőtermelése a prolongált — többhetes, ill. -hónapos tartózkodás alatt (3. tábl., 3/a, 3/b ábra). A kísérleteket a debreceni Egyetemi Gyermekklinika légersérés, különféle klímaviszonyokra applikálható kondicionált-boxosított osztályain végeztük. Az energiaforgalmi vizsgálatokat nyitott anyagsere-szekrényben, a Kipp-Noyons rendszerű univerzál diaferométer segítségével eszközöltük. A vizsgálati módszerek és technikai alapelvek részletezésére nem térünk ki; legyen szabad e tekintetben közleményeinkre hivatkozni [9, 10, 19].

I. táblázat

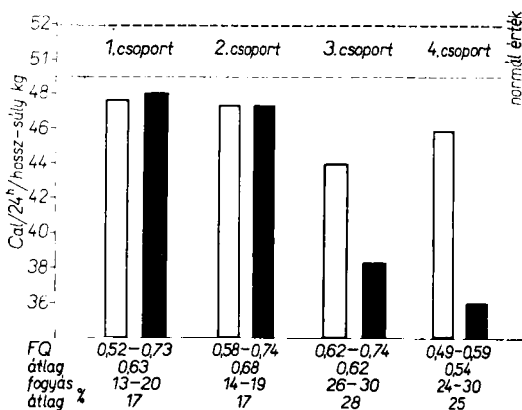
Az energiaforgalom alakulása a hűtői környezet akut hatására

| Sorsz. | Esetek száma | 1. csoport | | 2. csoport | | 3. csoport | | 4. csoport | |
|--------|---|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| | | 8 | | 5 | | 4 | | 3 | |
| 1 | Fejlődési quotiens (F. Q.) átlaga | 0,52—0,73 0,63 | | 0,58—0,74 0,68 | | 0,62—0,74 0,62 | | 0,49—0,59 0,54 | |
| 2 | Fogyás átlag % | 13—20 17 | | 14—19 17 | | 26—30 28 | | 24—30 25 | |
| 3 | Mikroklíma- hőmérséklet C° átlag | a 28—30 28 | b 16—18 17 | a 29—30 30 | b 21—22 22 | a 27—30 28 | b 14—17 16 | a 28—30 29 | b 17—20 19 |
| 4 | Tartózkodási idő átlag | nap 45—80 52 | perc 57—67 61 | nap 42—66 50 | perc 55—65 60 | nap 7—20 12 | perc 58—66 63 | nap 8—18 11 | perc 90—200 156 |
| 5 | Cal/24/saját súly kg | 57,4 | 58,1 | 56,2 | 56,4 | 61,1 | 55,0 | 60,8 | 48,5 |
| 6 | Cal/24/saját testhossznak megfelelő ideális átlagsúly kg | 47,7 | 48,0 | 47,4 | 47,4 | 44,0 | 38,2 | 45,9 | 36,0 |
| 7 | Standard deviatio ($\pm \sigma$) | 4,4 | 3,4 | 4,0 | 3,5 | 5,2 | 3,3 | 3,7 | 4,6 |
| 8 | Energiaforgalom változás % | ∅ | | ∅ | | -9,1 | | -19,8 | |
| 9 | Szignifikancia (p) | > 60% | | > 70% | | > 5,0% | | > 5,0% | |
| 10 | Középtérték szórása (S. E.) | 1,6 | 1,2 | 1,8 | 1,6 | 2,6 | 1,6 | 2,1 | 2,7 |
| 11 | Öltözék | nélkül | pólya | nélkül | ing, takaró | nélkül | pólya | nélkül | ing, pelenka |
| 12 | Rectalis temperatura C° | 36,5 | 36,1 | 36,6 | 36,1 | 36,4 | 36,0 | 36,7 | 34,5 |

Normál csecsemő életkor szerinti cal/kg értékátlaga: 48,9—51,9



1a. ábra



1b. ábra

O₂-fogyasztási méréseink értékelésének módszere

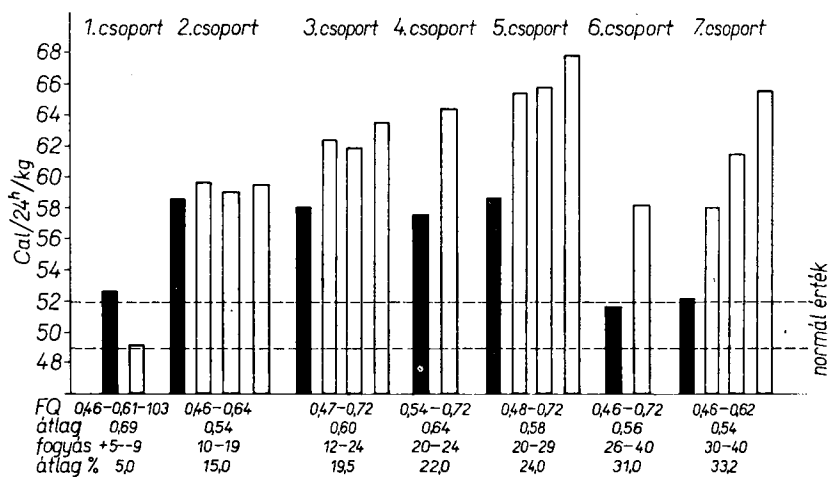
Az egyes táblázatok adatai mellett azonosan számozott párhuzamos ábrák oszlopdiagrammokban mutatják be, hogy a testsúlyegységre vonatkozatható valenciákat nem a sorvadt tényleges súlyára, hanem testhosszának megfelelően korrigált ideális átlagsúlyra célszerű számítani. Ezen kifejezőmód egy lényeges sajátosságban, éspedig az aktív és inaktív testanyagarány tekintetében az inaktív anyagát (zsír- és glycogendepot) teljesen, ill. nagymértékben elvesztett atrophíást elfogadhatóan alkalmassá teszi arra, hogy energiaforgalmi adatait összehasonlíthassuk az eutrophiáséval [21, 22, 40].

A sorvadt, belső testösszetételében, eltér az eutrophiástól. Sorvadásban a nagy O₂ fogyasztású szervek: az agy és vese alig vesznek részt; az alacsony energiafogyasztású zsírszövet teljesen eltűnik; a kémiai hőszabályozás bázisa, az izomzat erősen megfogyatkozott; az intracellularis víz alatta marad, az

II. tábl-

Az energiaforgalom alakulása

| S.sz. | Esetek száma | 1. csoport | | 2. csoport | | | 3. csoport | | | | |
|-------|--|-----------------------|----------------------|-------------------|------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------|----------------------|----------------------|
| | | 3 | | 12 | | | 9 | | | | |
| 1 | Fejlődési quotiens (FQ) átlaga | 0,46—0,61—103 0,69 | | 0,46—0,64 0,54 | | | 0,47—0,72 0,60 | | | | |
| 2 | Fogyás átlag % | +5—9 5,0 | | 10—19 15,0 | | | 12—24 19,5 | | | | |
| 3 | Mikroklíma hőmérséklet C° | a 21—22 | b 28—31 | a 20—22 | b 28—31 | | a 20—22 | b 28—31 | | | |
| 4 | Tartózkodási idő | nap 5—15 | óra 24 | nap 14—36 | óra 48 | | nap 12—30 | óra 48 | | | |
| 5 | O ₂ fogyasztás mérési időpontja* | meleg klíma előtt | 24 ^h után | meleg klíma előtt | azonnal | 24 ^h után | 48 ^h után | meleg klíma előtt | azonnal | 24 ^h után | 48 ^h után |
| 6 | Cal(24 ^h) saját súly kg | 52,7 | 49,2 | 58,6 | 59,7 | 59,0 | 59,4 | 58,0 | 62,5 | 62,0 | 63,7 |
| 7 | Cal(24 ^h) saját testhossznak megfelelő ideális súly kg | 52,6 | 48,9 | 50,7 | 51,6 | 48,5 | 50,0 | 48,0 | 51,0 | 53,0 | 54,0 |
| 8 | Standard deviatio (±σ) | 13,0 | 12,0 | 7,0 | 8,1 | 8,9 | 10,6 | 7,8 | 7,6 | 6,9 | 6,7 |
| 9 | Energiaforgalom változás % | | -7,0 | | +1,7 | -4,3 | -1,4 | | +6,2 | +10,4 | +12,5 |
| 10 | Szignifikancia(p) | | > 10,0% | | | | > 10,0% | | < 0,1% | > 30% | > 20% |
| 11 | Középérték szórása (SE) | 7,6 | 7,1 | 2,0 | 2,4 | 3,7 | 4,8 | 2,6 | 2,5 | 2,3 | 2,2 |
| 12 | Öltözék | klinikai norma | nélkül | klinikai norma | nélkül | | klinikai norma | nélkül | | | |

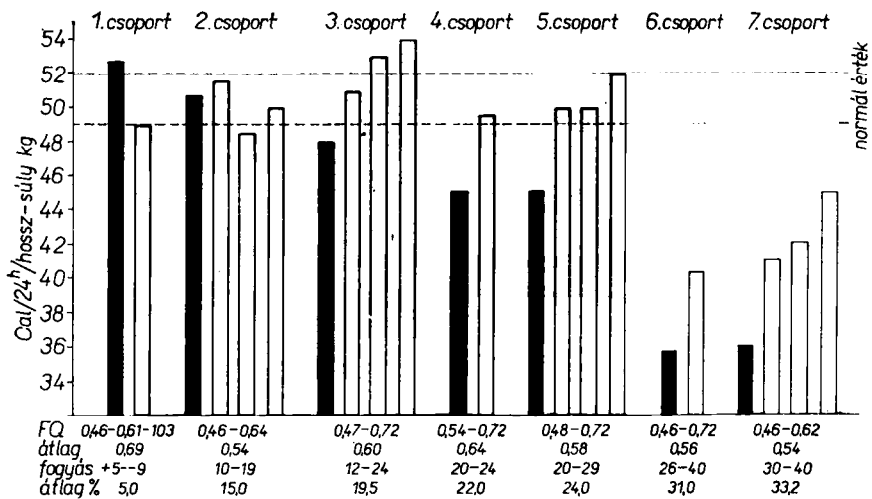


2a. ábra

lázat

a meleg környezet akut hatására

| 4. csoport | | 5. csoport | | | | 6. csoport | | 7. csoport | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|
| 10 | | 8 | | | | 10 | | 11 | | | |
| 0,54—0,72 0,64 | | 0,48—0,72 0,58 | | | | 0,46—0,72 0,56 | | 0,46—0,62 0,54 | | | |
| 20—24 22,0 | | 20—29 24,0 | | | | 26—40 31,0 | | 30—40 33,2 | | | |
| a 21—22 | b 29—30 | a 20—22 | b 29—31 | | | a 20—21 | b 28—30 | a 20—22 | b 29—30 | | |
| nap 10—28 | óra 24 | nap 16—31 | óra 48 | | | nap 18—36 | óra 24 | nap 16—28 | óra 48 | | |
| meleg klíma előtt | 24 ^h után | meleg klíma előtt | azonnal | 24 ^h után | 48 ^h után | meleg klíma előtt | 24 ^h után | meleg klíma előtt | azonnal | 24 ^h után | 48 ^h után |
| 57,5 | 64,4 | 58,6 | 65,7 | 66,0 | 68,0 | 51,7 | 58,1 | 52,0 | 58,0 | 61,7 | 65,8 |
| 44,9 | 49,6 | 45,0 | 50,0 | 50,0 | 52,0 | 35,6 | 40,2 | 36,0 | 41,0 | 42,0 | 45,0 |
| 4,2 | 5,1 | 7,2 | 6,5 | 7,0 | 7,4 | 9,6 | 8,6 | 9,8 | 8,8 | 8,3 | 9,7 |
| | +10,5 | | +11,0 | +11,0 | +15,5 | | +13,0% | | +13,9 | +16,6 | +25,0 |
| | <0,1% | | <0,1% | >10% | | | <0,1% | | >0,1% | >30% | >0,1% |
| 1,3 | 1,6 | 2,6 | 2,3 | 2,3 | 2,6 | 3,1 | 2,7 | 2,9 | 2,6 | 2,5 | 2,9 |
| klinikai norma | nélkül | klinikai norma | nélkül | | | klinikai norma | nélkül | klinikai norma | nélkül | | |



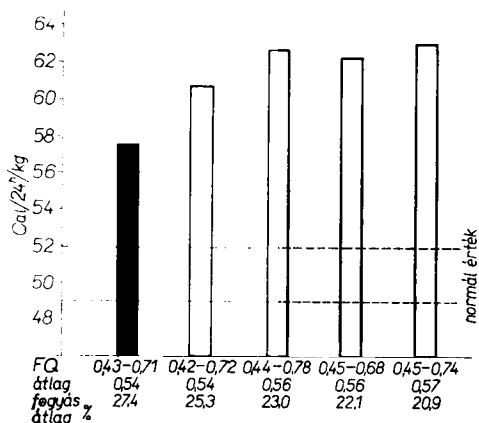
2b. ábra

III. táblázat

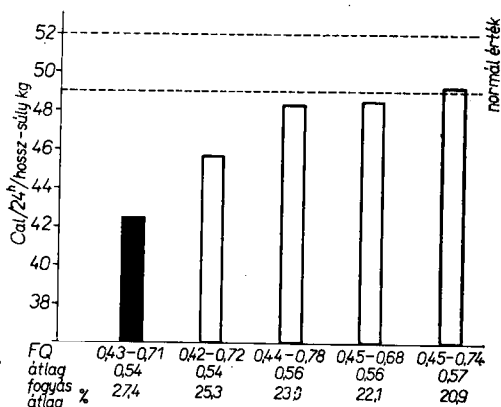
Az energiaforgalom alakulása a tartós kondicionálás alatt

| Sor- sz. | Esetek száma | 20 | 20 | 17 | 14 | 9 |
|-------------|--|----------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Fejlődési quotiens (F. Q.) átlaga | 0,43—0,71 0,54 | 0,42—0,72 0,54 | 0,44—0,78 0,56 | 0,45—0,68 0,56 | 0,45—0,74 0,57 |
| 2 | Fogyás átlag % | 27,4 | 25,3 | 23,0 | 22,1 | 20,9 |
| 3 | Mikroklíma hőmérséklet C° | a 21—22 | b 28—30 | | | |
| 4 | Tartózkodási idő | nap 18—23 | hó 2½ | | | |
| 5 | O ₂ fogyasztás mé- részi időpontja | meleg klíma előtt | 3. héten | 5. héten | 8. héten | 11. héten |
| 6 | Cal(24 ^h)saját súly kg | 57,4 | 60,7 | 62,6 | 62,2 | 63,0 |
| 7 | Cal(24 ^h)saját test- hossznak megfelelő átlagsúly kg | 42,3 | 45,7 | 48,2 | 48,3 | 49,1 |
| 8 | Standard deviatio (± 0) | 6,5 | 7,4 | 5,5 | 5,0 | 3,6 |
| 9 | Energiaforgalom változás % | | +8,0 | +14,0 | 14,0 | 16,0 |
| 10 | Szignifikancia (p) | | > 0,1% | ∅ | ∅ | ∅ |
| 11 | Középérték szórása (S. E.) | 1,5 | 1,7 | 1,3 | 1,3 | 1,2 |
| 12 | Öltözék | klinikai norma | öltözék nélkül: csupán vászonpelenka | | | |

extracellularis víz pedig meghaladja a testsorvadás mértékét. A belső testösszetétel e tekintetben sem egyértelműen azonos a sorvadtt egyedekben. Közrejátszik ebben a testleépülés intenzitása mellett a sorvadás folyamatának időtartama. A sorvadtt hosszának megfelelő ideális testsúlyra való számítási módszert — az említett eltérések ellenére, ezek figyelembevételével — szükségmegoldásként mégis el kell fogadnunk. Összehasonlító ábráink is azt a felismerést tükrözik, hogy ez a kifejezési mód a sorvadtt saját súlyára vonatkoztatott adatoknál összehasonlíthatatlanul használhatóbb, és reális tájékoztatást nyújt az eredmények értékeléséhez. Kísérletes vizsgálataink nyomán felismertük, hogy a szokványos körtermi hőmérsékleten az életműködések



3a. ábra



3b. ábra

subnormális szinten folynak le [18]. A sorvadtak energiaforgalmának komplex vizsgálatával pedig tisztázódott, hogy az atrophiasok kalóriatermelése voltaképpen alacsony [19, 21].

Eredményeink bemutatása és elemzése

a) Az energiaforgalom alakulása a hűtött környezet akut hatására

Az 1. táblázaton és az 1. ábrákon az 1., 2. csoportot a meleg klíma prolongáltan tartós, 6–8 hetes hatására súlyban jelentősen gyarapodott, hypotrophiássá „restituált” atrophiasok, a 3., 4. csoportot a meleg klímában 1–2 hetes tartózkodás után még nem reparálódó atrophiasok képezik. Látható, hogy a tartósan magasán temperált környezethez szoktatott, öltözék nélküli, 20%-os fogyást [20, 21] meg nem haladó hypotrophiások a szokványosnál alacsonyabb 17 C°-ú, és a szokványos 22 C°-ú környezetben 60 percen át meleg védőöltözékben, ill. könnyű öltözékben, testhőmérsékletük csökkenése mellett, O₂ fogyasztási méréseink átlagértékeit tekintve, energiaforgalmi egyensúlyban tarthatók. A 24%-os fogyást meghaladó atrophiasok azonban a szokványosnál alacsonyabb, és a szokványost megközelítő környezeti hőmérsékleten meleg védőöltözékben vagy öltözék nélkül minden esetben csökkentették (átlag 9,1%-o, ill. 19,8%-kal) energiaforgalmukat. A súlyos atrophias kategóriából — a hideg környezet esetleges kedvezőtlen utóhatása miatt — kiegészítő tájékozódás céljából csupán néhány esetet vizsgáltunk. Az imponáló energiaforgalom-csökkenés az esetek csekély száma miatt nem juthatott méltó kifejezésre a matematikai analízisben. A 4. csoportban a tervezettnél hosszabb, ill. lényegesen hosszabb kísérleti időt *nyugalmi* alapanyagcsereméréseink tették szükségessé. Ezek az atrophiasok ugyanis a számukra

már túlzottan hűvös környezetben nyöszörögtek, sírdogáltak, reszkettek, és egyedenként csak a táblázaton feltüntetett időpontok előtt nyugodtak meg teljesen, és váltak O_2 fogyasztás-mérésre alkalmassá.

b) *Az energiaforgalom alakulása a meleg környezet akut hatására*

Ha a 2. táblázaton, ill. a 2/b ábrán nyomonkövetjük a fogyás függvényében a hőtermelést, azt látjuk, hogy a *szokványos* környezeti hőmérsékleten (a csoportok első oszlopa) a testleépülés egy bizonyos pontján (3. csoport) a hőtermelés átlaga alatta marad az eutrophiás értéknek, és hogy a fogyás százalékos növekedésével a hőtermelés szinte párhuzamosan süllyed. A súlyos atrophíát reprezentáló 6. és 7. csoport hőtermelése $20-22\text{ C}^\circ$ -ú környezeti hőmérsékleten mélyen a normál érték alatt szintezik. A *meleg klíma*-változás a 20% alatti fogyású hypotrophiások (1., 2. csoport) hőtermelését voltaképpen alig befolyásolta. A 3-7. csoport a fogyás százalékos növekedésével mintegy arányosan emelte hőtermelését a meleg kondicionált milieu momentáni, 24-órás, ill. 48-órás hatására. A $33,2\%$ -os átlagfogyású 7. csoport hőtermelése mélyről indult el, és a kiindulási értékről fokozatos emelkedéssel 48 óra múlva 25% -kal növekedett.

c) *Az energiaforgalom alakulása a tartós kondicionálás alatt*

A 3. táblázat és a csatlakozó 3/b ábra bemutatja, hogy a klímakezelés előtt a $20-40\%$ -os fogyású atrophíások a prolongált melegklimatizálás súlyfejlődési időszakában az 5. héten szorosan megközelítették az eutrophiás értékszint alsó határát, és tartósan egyenletes hőtermelést produkáltak.

A kísérlet időtartamának megválasztása

Vizsgálati adataink kiértékelésekor azt a megfigyelést tettük, hogy a mélyebb betekintés érdekében az akut kísérletek sem szűkíthetők le rövid kísérleti időre. A 2/b ábra 4. és 6. csoportja 24-órás kontrollméréseket ábrázol. Eszerint a hőtermelés százalékos emelkedése a súlyos sorvadtak (6. csoport) és az átlag-sorvadtak (4. csoport) átlagában közel azonos: az eltérés $0,1\%$ -on szignifikáns; az energiaforgalom $13,0\%$ -kal, ill. $10,5\%$ -kal emelkedett. A 7. csoport súlyos sorvadtjai 48-órás kísérletben bizonyították hőtermelő-képességük valódi erejét azáltal, hogy ebben az időpontban 25% -kal emelték energiaforgalmuk intenzitását. Voltaképpen 48-órás prolongált akut kísérletekkel sikerült kétséget kizáróan felismerni, hogy a 30% feletti fogyású atrophíások is szinte fordulatszerűen közelítik meg a fiziológiás anyagcsereszintet. A 2/b ábra 6. és 7. csoportjának összehasonlítása is érzékelteti a megfigyelés helyt-

állóságát. Nem kétséges, hogy a 48-órás akut kísérletek a világos következtetést számunkra megkönnyítették. Néhányórás kísérleti idő alatt nyert adatok pedig általában felszínes vagy kiegészítő tájékoztatást nyújtanak, ezért alkalmazásuk csak szükségszerű körülmények miatt jöhet szóba. Éppen „hűtéses” kísérleteink figyelmeztetnek arra, hogy sorvadásban alacsony környezeti hőmérsékleten 3 óránál hosszabb ideig tartó kísérlet, a hideg impulzusok esetleges kedvezőtlen utóhatása miatt, nem kívánatos.

A FQ, a fogyás és az energiaforgalom viszonya

A táblázatok, ill. ábrák áttekintésekor megfigyelhető, hogy szoros az összefüggés a fogyás intenzitása és az energiaforgalom között. A fogyás és a FQ, valamint a FQ és az energiaforgalom között azonban nincs törvényszerű összefüggés. Bármily alacsony a FQ, ha a súlyelmaradás nem jár együtt 19%-ot meghaladó fogyással, az esetek átlagában nem csökken az anyagcsere-intenzitás. A 2. táblázaton az 1. csoport jelentéktelen (átlag 5%-os) fogyású egyedeinek fejlődési quotiense igen eltérő volt. A három eset közül kettő súlyában a kortárstól jelentősen elmaradt. Ez a két — korábban 28, ill. 31%-os fogyású — atrophias négyhónapi meleg klíma-kezelésre, és további két hónap alatt 24 C°-ú átmeneti osztályon való gondozás után olyan mérvű súlyfejlődést produkált, hogy fogyásuk gyakorlatilag megszűnt. Ezek, és az ezekhez hasonlóan reparált atrophiasok testfelépítésüket tekintve proporcionált hypotrophiasok: hypoplasiássá restitult egyedek. Ha a 2. ábra *a* és *b* változatát megtekintjük, látható, hogy akár a saját súlyra, akár a hosszának megfelelő ideális átlagsúlyra vonatkoztattuk a meleg klíma előtt mért hőtermelésüket, ugyanúgy azonos értékeket kaptunk, mint normális testfelépítésben. A meleg klíma 24-órás hatására is úgy viselkedtek, mint az eutrophiasok: a fiziológias értékhatáron belül maximálisan csökkentették energiaforgalmukat. Ez a megfigyelésünk eklatáns bizonyítéka annak, hogy a fogyás (tényleges súlyvesztés) és a FQ (súlyelmaradás) nem takarnak azonos fogalmakat. A testfelépítést e kétféle kifejezési móddal felmérő somatikus indexek adatai mögött mélyreható kóreltani, működésbeli és alapvető energetikai eltérés húzódik meg [18, 19, 20, 21].

Adatok az egészséges felnőttről, valamint az eutrophias és atrophias csecsemő semleges környezeti hőmérsékletének szemléletéhez

Az élő szervezet energiaforgalmára a környezet hőmérséklete befolyást gyakorol. Érett regulációval rendelkező szervezet energiaforgalmát úgy az alacsony, mint a magas környezeti hőmérséklet hatására meghatározott érték-

ken belül változtatni képes. Minden élőlénynél nyugalomban az anyagcsere intenzitása körülhatárolt hőmérsékleti zóna között viszonylag minimális értéken szintezik; ez az érték azonos az alapanyagcserével. Ez a hőmérsékleti intervallum a semleges, indifferens, ill. komfort zóna. Ezen intervallumon belül az élő szervezet nyugalomban nem érez sem meleget, sem hideget. A neutrális környezeti zóna öltözék nélküli felnőtt embernél 29 C° körül [1, 7, 34, 41], újszülöttnél $32\text{—}34\text{ C}^\circ$ között található [2, 3, 4, 33]. Bemutatott vizsgálataink szerint a felnőtt semleges zónája ugyanannyi, mint az atrophias csecsemőé. A felnőtt energiaforgalma ezen a zónán belül nem változik, hanem megmarad a minimális fiziológias szinten. Az öltözék nélküli sorvadtt azonban ezen a hőmérsékleti zónán megemeli energiaforgalmát. A felnőtt szokásos ruházata átlagos szobahőmérsékleten biztosítja az indifferens környezeti hőmérsékletet. O_2 fogyasztási kísérleteink szerint atrophiasainknál ezen a környezeti hőmérsékleten a szokásos klinikai ruházat, vagy meleg védőöltözék sem képes a redukált hőtermelést a thermoreguláció fiziológias egyensúlyának fenntartása érdekében megemelni.

A jól megválasztott védőöltözék mérsékli a külső testfelület hőleadását, azonban nem ellensúlyozhatja azt a hőmennyiséget, amelyet a légzőrendszerén keresztül ad le az atrophias. Felnöttnél a testfelület-térfogat quotiens $0,26\text{ cm}^{-1}$, eutrophias újszülöttnél $0,70\text{ cm}^{-1}$, 1500 g-os koraszülöttnél $0,90\text{ cm}^{-1}$. A felnőtt légzőfelülete $50\text{—}90\text{ m}^2$, de lehet, hogy 300 m^2 ; a külső testfelülete $1,73\text{ m}^2$. Csecsemőknél a légzőfelület és a külső testfelület aránya: egyhónapos korban $13,4\text{ m}^2: 0,260\text{ m}^2$; öthónapos korban $18,5\text{ m}^2: 0,320\text{ m}^2$; 12 hónapos korban $52,5\text{ m}^2: 0,400\text{ m}^2$ [5]. Hathónapos korig 60-szor, 12 hónapos korban 130-szor nagyobb a légzőfelület területe, mint a külső testfelület. Ismerve a sorvadtpathológiában a hőleadás energetikai jelentőségét, nem tarthatjuk közömbösnek, hogy a külső levegővel állandóan érintkezésben levő respiratorikus rendszert milyen hőmérsékletű és párateltségű levegő — 20 , ill. 30 C° -ú — éri folyamatosan. A respiratorikus rendszerről nagyságrendi, biofizikai, thermoregulációs ismereteink hiányosak, több ellentmondó és sok eltérő adatot tartalmaznak. Ezért ebből a nézőpontból a hőleadás intenzitására világos következtetést nem vonhatunk le.

Az atrophias energiaforgalma eltér a felületi felszintörvénytől

Az 1/b ábra 3., 4. csoportjának átlagértékei, és a 2/b ábra *első* oszlopain bemutatott átlageredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az atrophiasok inadaequat klímaviszonyok mellett meg sem kísérlik megközelíteni a minimális fiziológias alapanyagcsere-szintet, amely a zavartalan életműködések principiális feltétele. Az 1/b ábra eklatáns bizonyítéka annak, hogy a környezet hőmérsékletének süllyedésével az atrophiasok nem követik a hőtermelés fizioló-

giai törvényét; az eutrophiásokkal szemben nem emelik, hanem csökkentik energiaforgalmukat. A 2/b ábra első oszlopai arra utalnak, hogy a 20%-os fogyást meghaladó sorvadtak átlagában a fizioiógias kémiai hőszabályozás már a szokványos kórtermi hőmérsékleten sem érvényesül. Úgy tűnik, hogy a hőszabályozás a kritikus pontot átlépte, „pathológiás” irányba fordult, ezért nem emelkedik a hőtermelés.

A 2/b ábrán megfigyelhető, hogy a 20–22 C°-ú környezetben minél nagyobb a fogyás, azaz minél kifejezettebb a testfelület és testsubstantia közötti diszparitás, annál inkább subnormális az energiaforgalom; ugyanakkor ugyanazon sorvadtaknál — azaz változatlan testfelszint mellett —, 28–31 C°-ú adaequatán párasított környezetben, minél mélyebb a sorvadás, annál intenzívebben közelít 48-órás akut kísérletben a hőtermelés a fizioiógias zónához. Ez a kísérletes tapasztalat megengedi azt a következtetést, hogy az energiaforgalom a szokványos szobahőmérsékletű (inadequat) környezetben a kórosan leromlott testfelépítés miatt követi paradox módon Rubner felületi felszinttörvényét. Hűvös környezetben a hőtermelés fokozásához, a fizioiógias thermo-reguláció egyensúlyban tartásához meghatározott táp- és testanyagra: a tartalékenergiának olyan mennyiségére van szükség, amellyel az atrophias nem rendelkezik. Fel kell tételeznünk, hogy a szokásos szobahőmérsékleten a sorvadtak kóros lesoványodásában a külső levegővel érintkező felületekről, a testfelület szabadon fekvő bőrterületeiről és a légzőfelületről érkező hőimpulzusok a testanyag elvesztésének egy a fogyással jól elhatárolható szakaszában [21] inadaequat hőingerek; ezek a hypothalamuson keresztül fékezőleg hatnak a fizioiógias energiaforgalmat szabályozó rendszerre.

**A környezet hatására a bazális energiaforgalomban bekövetkező
intenzitásváltozás mibenlétének megvilágítása,
az anyagcserével szorosan összefüggő komplex működések analízisével**

Ha elemzés tárgyává tesszük ép és kóros testfelépítésben különféle klímaviszonyok között vizsgált, a bazális anyagcserével szorosan összefüggő életműködéseket: hypophysis-, pajzsmirigy-, mellékvesefunkciót [22, 36, 39], keringésdinamikát [8], CH- [37], zsír- [23] és fehérjeanyagcserét, és pedig a N-balance-ot [15, 24], összalfa-amino-N-t [30] és húgysavürítést [26], továbbá a vérfehérjék, keringő protein [27], plazmafehérjefrakciók [28], plazmatérfogat-, e. c. folyadéktér [25, 31], szérumlipoid [32] és a szérum-relatív viscositas alakulását [29], a klímátényezőket [38], kézenfekvő azt feltételezni, hogy inadaequat klímaviszonyok között atrophiasban a subnormális energiaforgalom az energiaforrások: táp- és testanyagok redukált volta miatt alakul ki.

Az inadaequat szobahőmérsékletű környezetben a táp- és testanyag-szükében szenvedő atrophias számára a subnormális energiaforgalom és ezt

követő redukált életműködések (vita minima) életmeghosszabbítást jelentenek. A pathológiás hőreguláció voltaképpen védekező mechanizmus, szükségszerű adaptáció [17].

Az atropiás a szokásos szobahőmérsékletű környezetben külső és belső okokból krónikusan éheznek [13]. Nem képes annyi táplálékot elfogyasztani, amennyi a testmeleg megőrzéséhez és a fejlődéshez együttvéve szükséges [18]. A táplálékból származó energiát sem használja fel abban az arányban, mint a fejlődő csecsemő. Az atropiás szervezet a felhasznált táplálékból több tápanyagot alakít át a testhőmérsék megőrzése érdekében hőenergiává, mint az eutropiás. Az említett kísérleteinkben igazoltuk, hogy a 28–31 C°-ú, 60–70 %-os relatív nedvességű — páras-meleg — környezet feloldja a vita minima-ra lefékezett működéseket, melyek gátolják a zavartalan testgyarapodást. Egyik közleményben összesítve szemléltetjük, hogy a meleg klíma hatására emelkedik a subnormális energiaforgalom, normalizálódik a pajzsmirigyfunkció, felgyorsul az alacsony keringés, gyarapodik a keringő vér mennyisége és az O₂-kínálat, javul az O₂-tensio, a tápanyag-transzportképesség, a felszívódás lehetősége, visszatér az étvágy, nő az értékesíthető táplálék mennyisége, kiszélesedik az alimentáris tolerancia [18]. A magas hőmérsékletű, megfelelően párasított környezetben megszűnik a sorvadat extrém testdiszparitásának és az inadaequat környezetnek kölcsönhatására kialakult pathológiás hőreguláció, azaz nem kell a sorvadtnak a felszívódott tápanyagból a normális viszonyoktól eltérően egy bizonyos többletet a kórosan fokozott perifériás hővesztesség ellensúlyozására a testhőmérséklet megőrzése érdekében hőenergiává alakítani. A komfortosan párasított meleg környezetben lehetővé válik a tápenergia reális megoszlása és a fejlődéshez megfelelő mennyiség felhasználása. Azon adataink [12, 14, 16], hogy számos sorvadat a szokványos szobahőmérsékleten pro kg/ts. 110–130 tápkalória mellett heteken-hónapokon keresztül nem gyarapodott, viszont a 28–30 C°-os klímaosztályon, azonos mennyiségű és minőségű táplálékon általában fizioológiásan gyarapodott, nyilvánvalóvá tették, hogy a bekebelezett táplálékot másként használta fel az egyik környezeti temperatúrán, mint a másikon. Az eutropiás csecsemő súlykg-onként nyújtott 110 tápkalóriából mintegy 25 kalóriát fordít testi fejlődésére. Ha azonos mennyiségű táplálékon a nem gyarapodó atropiás a magas hőmérsékletű klímában zavartalanul gyarapodik, azt valószínűsíti, hogy az inadaequat klímán elfűt, a meleg klímában pedig beépít pro kg/ts. kb. 25 kalóriát.

Visszapillantás korábbi felfogásunkra

1952-ben, a Magyar Tudományos Akadémia ankétján [12], pusztán a betegség mellett szerzett megfigyelések nyomán hangzott el: „A sorvadat pathológiás testállapota maga után vonja a kémiai és fizikai hőháztartásnak

egyensúlyzavarát, a pathológiás hőforgalmat. A »pathológiás hőreguláció« jelenti azt a következményes okot, amely az elsődleges és interpoláló okok kiküszöbölése után egyedül és fenntartás nélkül felelős az atrophias állapotért, a gyarapodásképtelenségért.” — „A szervezet nem épít, mert túl nagy mértékben bont le . . . a test felszíne és súlya között olyan diszparitás alakul ki, amelynek következtében a sorvadtnak rá kell szánnia kémiai energiájának egy többletét testhőjének fenntartására.” — „A sorvadt csecsemő fokozott energiaigényét a táplálék fokozott bevitelével sikeresen megoldani nem lehet. Az egyetlen reális megoldás az, ha a pathológiás hőforgalom helyreállításával az energia élettani forgalmát biztosítom. A hőforgalom szabályozásával felszabadított kémiai energiát az atrophias a szervezetébe építi be és ezért gyarapodni fog.” — 1961-ben „Pathogenese” alcím alatt [18] a 406. oldalon ez olvasható: „Ha a sok évtized alatt felgyűlt vizsgálati eredmények és ellentmondó adatok útvesztőjében meg sem kíséreljük a tájékozódást, akkor sohasem fogjuk megmondani, hogy melyek azok a funkciók, amelyek súlyosbítják az alapfolyamat pathológiáját, és melyek azok a működések, amelyek a létfenntartás érdekében szükségszerűen mennek végbe. Amikor az alábbiakat írom: az alacsony metaboliás anyagcsere az éhezõ sorvadt számára, momentáni helyzetét és életkilátásait tekintve, kedvezõ megoldás, azzal a meggyõzõdéssel teszem, hogy amennyiben ezen szükségszerűen kialakult súlyos helyzet feloldására megfelelõ segítség nem érkezik, az adaptációs disszimilatív metabolizmus elõbb-utóbb önmagában limitálja az életet.”

Az atrophias csecsemők thermoneutrális környezete

A hőszabályozás alaptörvénye azt tanítja, hogy az indifferens hőmérséklet a környezeti hőmérsékletnek olyan zónája, amelyen belül az energiaforgalom nem változik, hanem megmarad a *minimális* szinten. Ha a 2/b ábrán a fogyás intenzitását követjük, azt mondhatjuk, hogy vizsgálataink a testleépülés egy bizonyos szakaszáig ezt a tételt nem cáfolják. A fogyás-százalékkal jól elhatárolható atrophiasban azonban ez a szabály nem érvényesül. Bemutatott kísérletes vizsgálataink feljogosítanak arra, hogy az atrophiasok thermoneutrális zónájának törvényszerűségét megkíséreljük megfogalmazni. Az atrophiasok semleges hőmérséklete a környezet hőmérsékletének olyan magasabb zónája, melyben a subnormális energiaforgalom a sorvadás mértékével egyenes arányban emelkedik, és a sorvadás időszakában — a 3. táblázat és a 3/b ábra, valamint korábbi méréseink szerint [9], lényegtelen ingadozásokkal — tartósan emelkedett szinten marad, és megközelíti az eutrophias normál érték alsó határát. — Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a 19% feletti fogyású sorvadtak thermoneutrális zónája 28–31 C°-ú adaequatan párasított környezet. Ezen a hőmérsékleti szinten állandósul az a fiziológiás „minimális” alap-

anyagcsere, melyen belül az életműködések — hypophysis, pajzsmirigy, kerin-gés, fejlődés, gyarapodás — optimális szinten mennek végbe [8, 17, 18, 19, 22, 36, 39].

A koraszülött-pathofiziológiát is beleértve, nincs a paediatricának olyan területe, ahol a szokványos, ill. jelentősen megemelt környezeti hőmérséklet annyira mélyrehatóan és ellentétesen befolyásolná a bazális anyagcserét, és ahol a thermoneutrális zóna vizsgálatának nagyobb lenne a gyakorlati és elméleti jelentősége, mint a csecsemőkori sorvadásban.

ÖSSZEFOGLALÁS

Változtatott környezeti hőmérsékleten, különböző súlyosságú sorvadtt csecsemőkön ön-kontrollos kísérletekben végzett hőtermelési vizsgálatokkal sikerült kétséget kizáróan tisztázni, hogy a sorvadást kiváltó és fenntartó betegségek gyógyulása után a pathológiás hőforgalom a súlyponti kérdés. A szokványos körtermi hőmérséklet az atrophiasok számára inadequat környezet, melyben túlnyomó többségük megoldhatatlan energetikai feladat előtt áll hőtermelés és -pótlás szempontjából. Ebben a környezetben az atrophiasok átlagában a hőtermelés subnormális. A 20–22 C°-ú környezetben a súlyosan sorvadtak sem klinikai ruházatban, sem meleg védőöltözékben meg sem kísérlék megközelíteni a minimális fiziologiás alapanyag-cserezintet, mely a zavartalan életműködések principiális feltétele. A súlyos — átlag 33%-os — fogyású sorvadtak hőtermelése, számításaink szerint, mintegy 30%-kal marad el a fiziologiás értéktől.

A 19% fogyást meghaladó sorvadtak thermoneutrális zónája 28–31 C°-ú, komfortosan párasított környezet. A súlyosan sorvadtak átlagában a subnormális hőtermelés ebben a klímában 48 óra alatt mintegy 25%-kal emelkedik.

Az atrophias hőszabályozásban nem követi a fiziologia alaptörvényét: a hőszabályozás alapszabálya azt tanítja, hogy az indifferens hőmérséklet a környezeti hőmérsékletnek olyan zónája, amelyen belül az energiaforgalom nem változik, hanem megmarad a minimális fiziologiás szinten. Ezzel ellentétben mi azt találtuk, hogy az atrophiasok semleges hőmérséklete a környezet hőmérsékletének olyan magasabb zónája, melyben a subnormális energiaforgalom fordultszerűen megemelkedik. Az emelkedés intenzitása annál kifejezettebb, minél mélyebb a sorvadás. A tartós meleg klimatizálás első pár hete alatt az energiaforgalom — a gyarapodással karöltve — megközelíti az eutrophias normal érték alsó határát.

IRODALOM

1. Best, Ch. H., és Taylor, N. B.: The Physiological Basis of Medical Practice. — Williams and Wilkins, Baltimore 1950.
2. Brück, K. és Brück, M.: Klin. Wschr. 38, 1125 (1960).
3. Brück, K., Parmelee, A. H. jr. és Brück, M.: Biol. Neonat. 4, 32 (1962).
4. Day, R., Curtis, J. és Relly, M.: Amer. J. Dis. Child. 65, 376 (1943).
5. Engel, St.: Die Lunge des Kindes. — G. Thieme, Stuttgart 1950.
6. Ewerbeck, H.: cit. Kulin. — Der Säugling (Physiologie, Pathologie und Therapie im ersten Lebensjahr). — Springer; Berlin—Göttingen—Heidelberg 1962, 332. o.
7. Giaja, J.: La Thermorégulation. — Hermann, Paris 1938.
8. Kiss Szabó, A., Székely, K. és Kövér, B.: Ann. paediat. 189, 33 (1957).
9. Kiss Szabó, A. és Ambró, I.: Acta paediat. Acad. Sci. hung. 6, 111 (1965).
10. Kövér, B. és Kiss Szabó, A.: Ann. paediat. 188, 129 (1957).
11. Kulin, L.: Ann. paediat. 181, 320 (1953).
12. Kulin, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. 5, 1 (1954).
13. Kulin, L.: Ann. paediat. 183, 162 (1954).
14. Kulin, L.: Ann. paediat. 183, 270 (1954).
15. Kulin, L. és Ludmány, K.: Ann. paediat. 188, 139 (1957).
16. Kulin, L.: Ann. paediat. 189, 79 (1957).
17. Kulin, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. 15, 221 (1960)

18. Kulin, L.: Mschr. Kinderheilk. **109**, 397 (1961).
19. Kulin, L.: Mschr. Kinderheilk. **111**, 167 (1963).
20. Kulin, L.: MTA V. Orv. Tud. Oszt. Közl. **15**, 339 (1965).
21. Kulin, L.: Pädiatrie und Pädologie — Közlés alatt.
22. Kulin, L. és Péter, F.: XIII. Congressus Paediatricus cum participatione Internationali; Praga, 1965.
23. Lengyel, F. és Pólya, I.: Ann. paediat. **188**, 330 (1957).
24. Ludmány, K. és Oroszlán, L.: Acta med. Sci. hung. **7**, 287 (1955).
25. Ludmány, K.: Ann. Paediat. **188**, 117 (1957).
26. Ludmány, K., Gál, F. és Tornai, A.: Ann. paediat. **194**, 312 (1960).
27. Ludmány, K., Tornai, A. és Kaszás, T.: Mschr. Kinderheilk. **110**, 445 (1962).
28. Ludmány, K., Tornai, A. és Kaszás, T.: Mschr. Kinderheilk. **110**, 448 (1962).
29. Ludmány, K., Tornai, A., és Kiss Szabó, A.: Mschr. Kinderheilk. **110**, 452 (1962).
30. Ludmány, K.: Ann. paediat. **201**, 113 (1963).
31. Ludmány, K.: Z. Kinderheilk. **89**, 362 (1964).
32. Ludmány, K., Csorba, S. és Jezerniczky, J.: Lancet I, 126 (1965).
33. Miller, C. H., Behrle, F. C., Nieman, J. L., Driver, R. és Dudding, B. A.: Amer. J. Dis. Child. **103**, 39 (1962).
34. Newburgh, L. H.: Physiology of Heat Regulation and the Science of Clothing. — Saunders, W. B., Philadelphia 1949.
35. Opitz, H. és Schmid, F.: cit. Kulin. — Handbuch der Kinderheilkunde IV. (Stoffwechsel, Ernährung, Verdauung) — Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965, 665., 667., 668. o.
36. Péter, F., Kertész, L. és Szerdahelyi, F.: Mschr. Kinderheilk. **111**, 14 (1963).
37. Székely, K. és Kecskés, J.: Ann. paediat. **188**, 339 (1957).
38. Szerdahelyi, F.: Ann. paediat. **188**, 54 (1957).
39. Szerdahelyi, F., Kertész, L. és Péter, F.: Mschr. Kinderheilk. **111**, 12 (1963).
40. Talbot, F. B.: Amer. J. Dis. Child. **56**, 61 (1938).
41. Winslow, C. E. A. és Herrington, L. P.: Temperature and Human Life. — Princeton, New Jersey. Univ. Press. 1949.

A NUCLEUS SUPRAOPTICUS ÉS PARAVENTRICULARIS B TYPUSÚ (KOMPAKT) SEJTJEINEK HISTOCHEMIAI TULAJDONSÁGAI PATKÁNYBAN

BARA (BACHRACH) DÉNES, az orvostudományok kandidátusa és B.-né SZABÓ ÉVA

Közlésre érkezett: 1966. III. 11.

Korábbi munkáinkban fehér patkány supraopticus és paraventricularis magvaiban, ezek aktiválódásakor és idült hyperfunctiójukat követően a restauráció első időszakában, olyan dúcsejtek tömeges megjelenését észleltük, melyek sűrűbb neurosecretumszemcsézettséggel és Nissl-szerkezettel, ill. nagyobb ribonucleinsavtartalommal rendelkeznek (*Bachrach* 1957a és b, *Bachrach* és *Kőszegi* 1957). A sötétfestődésű (b típusú) sejtek kontroll állatban csak kis számban láthatók. Jól elkülönülnek a normális sejtektől, valamint az elhúzódó vagy erős túlműködéskor kimutatható, jelentősen hypertrophizált, szegényes cytoplasmagranulációval rendelkező (a típusú) ganglionsejtektől.

Patkány n. supraopticusában a vas-haematoxylin módszerrel már *Scharrer* (1938) is észlelt sötétre festődő dúcsejteket, melyeket postmortalis parenchymakárosodás okozta műtermékeknek gondolt. A későbbiek folyamán a Gömöri—*Bargmann*-féle chromtimsós haematoxylin-phloxin módszert különböző állatfajokban alkalmazva, eltérő vélemények alakultak ki. *Ortmann* (1951) és *Legait* (1959) szerint nyugvó, tároló sejtekről, *Bargmann* (1948) szerint viszont a secretorikus aktivitás maximumáról van szó. *Hagen* (1955, 1957) pancreatektomizált, továbbá részleges nyélléziót viselő kutyákban, *Milin* (1950) pedig psychikus stresszben levő házi- és vadnyulak, valamint patkányok mellső hypothalamusmagvaiban észlelt hyperchromatophil, degenerálódónak látszó sejteket. Ezek azonban nem Gömöri pozitív, hanem phloxinophil anyagot tartalmaztak. *Hagen* az elváltozást ún. vörös vagy fiziológiás degenerationak (holokrin beolvadás) tartja. *Milin* szerint a phloxinophil anyag olyan dúcsejttermék is lehet, melynek biológiai jelentősége a Gömöri-pozitív anyagétól eltér. *Kroon* (1963) megállapítása szerint fehérpatkányban, az általunk (*Bachrach* 1957b) b típusúnak jelzett, más szerzők ábráin is megfigyelhető kompakt, fusiformis ganglionsejtek Baker-pozitívak, azaz foszfolipoidokat tartalmaznak. Úgy gondolja, hogy különálló sejttypusról van szó; lehetséges, hogy egyes állatfajok tractus supraoptico-hypophyseusában kimutatott velőhüvelyes rostok ezekből a Baker-pozitív sejtekből származnak.

Az irodalmi adatok tehát ellentmondóak az említett dúcsejtek elnevezését, cytoplasmaanyagait és functióját illetően. Jelen munkánkban a n. supraopticus és paraventricularis különböző működési fázisaiban végzett histochemiai vizsgálatokkal igyekszünk e kérdéseket megközelíteni.

Módszerek

Vizsgálatainkban saját tenyésztésű, préselt patkánytápon és kútvízen tartott, különböző nemű, 120–200 gr súlyú fehér patkányokat használtunk. Az állatok egy része ivóvízként különböző ideig 2,5%-os NaCl-oldatot kapott. Ez a behatás dehydratiót eredményez, a supraopticus és paraventricularis neuronok aktiválódását váltja ki. Az állatok lelése elvérezetással történt. Előző munkánkban megfigyeltük, hogy a sós ivóvízzel előidézett dehydratio kezdeti szakában a n. supraopticus és paraventricularis dúcsejteinek SH és S–S csoportokat tartalmazó anyaga jelentősen felszaporodik, elhúzódo behatás esetén viszont fokozatosan lecsökken (*Bara (Bachrach) és B. Szabó 1966*). A b típusú, kompakt sejtek fehérjében foglalt kéntartalmú aminosavainak kimutatására ennek a kísérletnek az anyagát használtuk fel (módszereket l. ott).

Perjódsvav-Schiff (PAS) módszer. A hypothalamus és hypophysis rögzítése neutrális (Sörensen-féle foszfát-pufferrel hígított) 4%-os formolban, ezután paraffin-beágyazás, 5–7 μ vastag metszetek készítése. A reactiót 3 kontroll, 7 különböző ideig (1–15 napig) sósvízlel itatott és 2–2 36 órán, valamint 12 napon át rehydrált patkány köztiagy- és hypophysis-metszetein végeztük el. Annak eldöntésére, hogy a PAS reactiót adó anyag szénhidráttermészetű vagy zsírnemű, néhány esetben nyál-amylase próbát, előzetes bromos kezelést vagy acetylálást alkalmaztunk (utóbbiakat *Lillie, 1954 és 1951* szerint; l. *Pearse 1960*, továbbá *Barka és Anderson 1963* kézikönyvét).

Acetálfoszfátidák kimutatása (plazmál-reactio; *Feulgen és Voit 1924*). 6 pár patkányt öltünk le. Mindegyik párban az egyik állat kontrollként szolgált, a másik állat 3, 5, 9, 13 vagy 16 napon át ivóvízként 2,5%-os NaCl-oldatot kapott. Egy, 18 napon át dehydrált patkánynak ismét kútvizet engedélyeztünk, lelése ezután 2 nappal történt.

A reactiót a hypothalamus és hypophysis 20 μ vastag kryostatmetszetein végeztük el. Ilyen metszeteken zsírfestést is alkalmaztunk isopropylalcoholban oldott Oil red O-val; a sejtmagvakat Mayer-haematoxylinnal tüntettük fel.

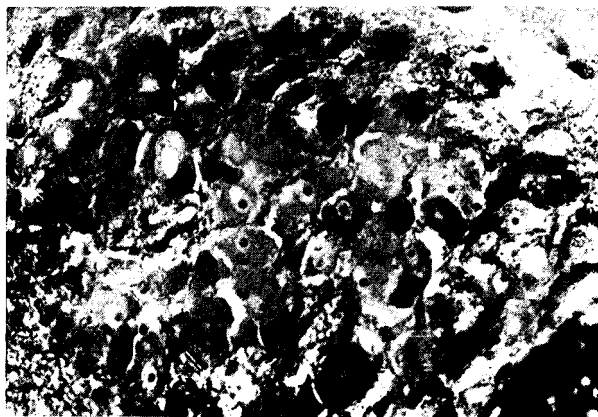
Foszforlipoidok kimutatása *Baker* savanyú haematein módszerével (1946). 3–3 kontroll és három napon át dehydrált állat hypothalamusát és hypophysisét formalin-calciumban rögzítettük, majd előírás szerint jártunk el. További 2 kezeletlen állat esetében előzetesen pyridines extractio történt.

Eredmények

Korábbi munkánkban már kimutattuk, hogy sósvizes ivóvíz alkalmazása után, az első napokban, a n. supraopticus és paraventricularis SH és S–S csoportokat tartalmazó anyaga jelentősen felszaporodik. A jelenség egybeesik az aktiválódott dúcsejtek fokozott, aldehydfuchsin (AF)-pozitív secretumproductiojával, azaz a „b” sejtek tömeges megjelenésével. Nem kétséges tehát, hogy a b típusú, kompakt sejtek nagy mennyiségben tartalmaznak fehérjében foglalt kéntartalmú aminosavakat. 1. ábránkon, egyéb sejtek között, világosan láthatók a n. supraopticus kifejezett alkálikus tetrazólium reactiót adó, sötét sejtjei.

A *perjódsvav-Schiff* reactióval kontroll patkány n. supraopticusában és paraventricularisában legfeljebb igen halvány, finom, perinuclearis granulatio

látszik. Dehydratio első napjaiban a felszaporodott b típusú, AF-nal, valamint az SH és SS csoportokat kimutató reakciókkal sötétre festődő, kompakt sejtekben már jól kivehető, mérsékeltfokú pozitivitás jelentkezik (2. ábra). Előzetesen végzett 20 perces nyálemésztés vagy 1 órás brómozás a PAS reakciót nem befolyásolja, acetylálás (90 perc 58° C-on vagy 2^h szobahőmérsékleten) viszont kivédi. Elhúzódehydratióban kompakt sejtek csupán kis számban, vagy egyáltalán nem fordulnak elő. Az infundibulumban és ideg-



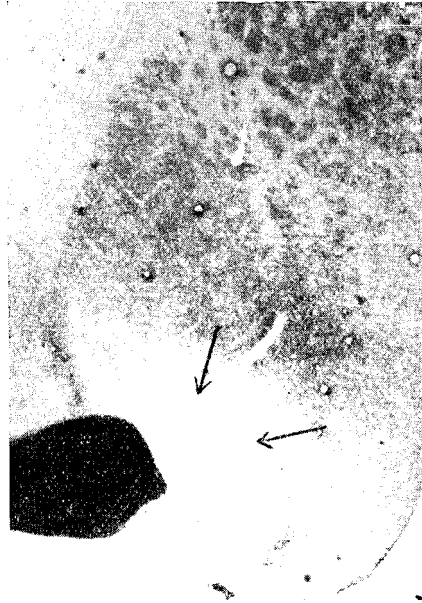
1. ábra. Sós ivóvízen tartott patkány n. supraopticususa. Intenzív alkálikus tetrazólium reakció a „b” (kompakt) sejtekben. 358 ×



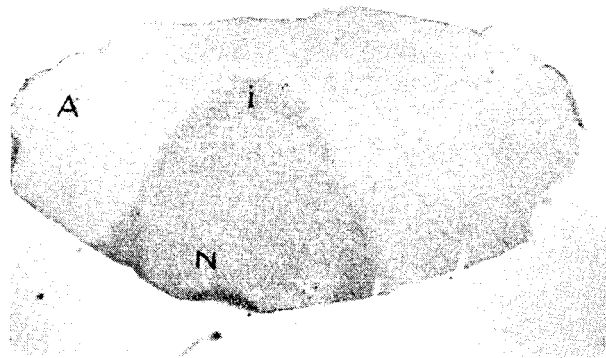
2. ábra. PAS reakciót adó „b” sejtek sós vízzel itatott patkány n. supraopticusában. 224 ×

lebenyben PAS-pozitív rostokat nem látszik, viszont a Herring-testek egyrésze némi pozitívítást mutat. 15 napon át sós vízzel itatott patkány neurohypophysisében, mely az AF-módszerrel praktikusán negatív, nem észleltünk PAS-pozitív anyagot.

Az *acetálfoszfátidák* a központi idegrendszerben általánosan előfordulnak, a plazmál reactio valamilyen speciális szöveti structurát nem mutat ki. Ezért

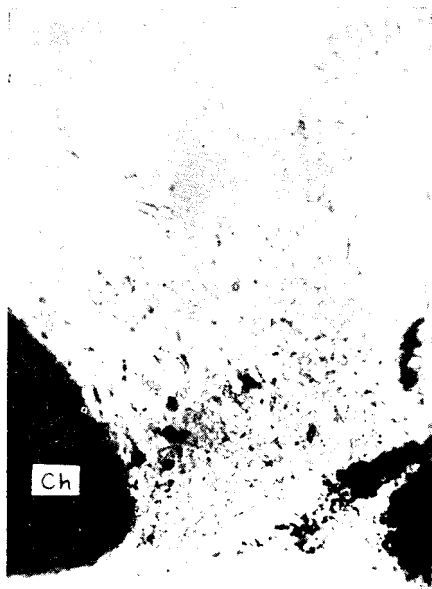


3. ábra. Patkány agyrészelete. Plazmál reactio. A n. supraopticus (nyilak) feltűnő halványságával különül el a chiasma opticumtól (fekete) és a környező agyszövettől. 35 ×



4. ábra. Patkányhypophysis. Plazmál reactio. A köztlebeny (I) és a neurohypophysis (N) lényegesen erősebb reactiót ad, mint az adenohypophysis (A). 35 ×

a hisztofiziológusok ritkán alkalmazzák. Legintenzívebben a velőhüvelyes kötegek tűnnek elő, a sejtjes elemek általában enyhén reagálnak. A n. supraopticus és paraventricularis, mint jól körülírt, nagysejtjes mag, feltűnő halvány-ságával különül el környezetétől (3. ábra). Bennük b típusú, kompakt sejtek nem észlelhetők. Ilyen elemek dehydrált vagy rehydrált állapotban sem mutat-
hatók ki. A hypophysis érdekes képet mutat (4. ábra): legerősebben az ideg-
és köztilebeny reagál, jól elkülöníthetők az adenohypophysistól. A neuro-

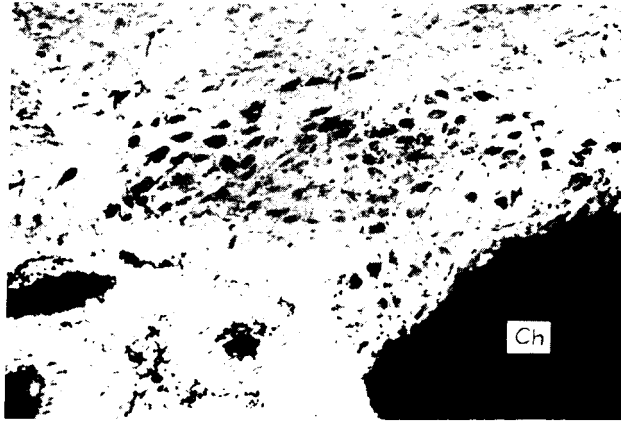


5. ábra. Kontroll patkány n. supraopticusában csupán kevés, foszforlipidot tartalmazó, a Baker-módszerrel sötétre festődő „b” sejt látszik. Ch: chiasma opticum. 282×

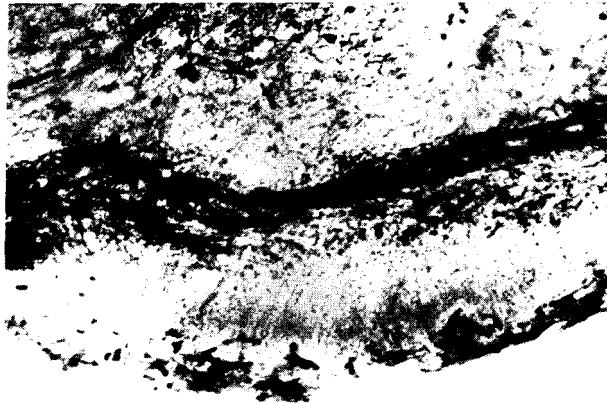
hypophysis átnézeti képen diffúz, vörös tinctiót, erősebb nagyítással egészen finom granulatiót mutat. A granulomok nem oly nagyok, mint a Herring testek, az idegrostok szerkezetét sem hozzák ki. Huzamosabb dehydratio esetén a neurohypophysis plazmalogén tartalma csökken, a mellsőlebbennyel szembeni kontraszt eltűnik.

A vizsgált hypothalamus-regiónak megfelelően a Baker-módszerrel a velőhüvelyes kötegek és egyes kérgi dűcsejtek adnak pozitívítást. A n. supraopticusban normálisan kis számban, 3 napos dehydratio után jelentős számban fordulnak elő pozitív, foszforlipidot tartalmazó sejtek (5. és 6. ábra). Ezek általában megnyúltak, orsó alakúak, a sötét festődés miatt magstructura többnyire nem vehető ki vagy elmosódott. Sós vízzel itatott patkányok supraopticus magvában átmeneti alakok is láthatók, az igen sötétben festődő elemek mellett gyengén vagy közepes erősséggel reagáló dűcsejtek is kimutat-

hatók, melyekben a sejtmag kontúrja jól kivehető. Az infundibulumban, a zona internában, Baker-pozitív rostok láthatók (7. ábra). AF-módszerrel megfigyelhető, hogy a tractus supraopticohypophyseus neurosecretoros rostjai is a belső rétegben (pontosabban ennek zona externához közeli részében, az



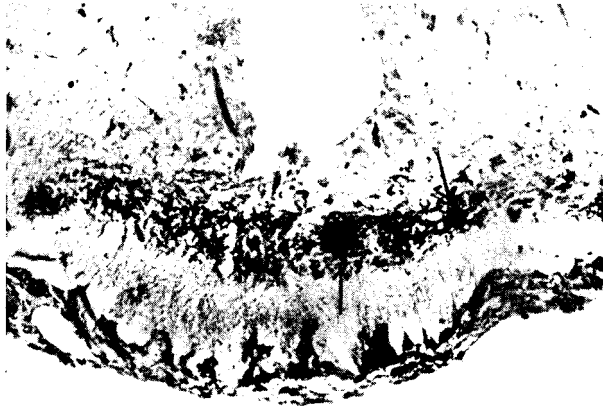
6. ábra. Sós ivóvízen tartott patkány n. supraopticusában nagy számban mutathatók ki Baker pozitív sejtek. Ch: chiasma opticum. 141 ×



7. ábra. Foszforlipoidtartalmú rostok az infundibulum zona internájában. Baker-féle savanyú haematein módszer. 224 ×

ún. zona intermediában) futnak (8. ábra). Az infundibularis specialerek körül némi szemcsés pozitívítás mutakozhat. A neurohypophysisben, kontroll és dehydrált állatban egyaránt, csupán elszórtan és kis mennyiségben mutathatók ki foszforlipoidot tartalmazó rögök vagy granulumok. Előzetes pyridin-extractio esetén a Baker-módszerrel pozitívítás nem észlelhető.

Oil red O-val zsírnemű anyag sem kontroll, sem sós ivóvízzel anti-diuretikus hyperfunktóba hozott állat mellső hypothalamus-magvaiban vagy neurohypophysisében nem mutatható ki. Magfestőként Mayer-haematoxylint használva viszont dehydratio esetén jól kivethető a jellegzetes hyperfunktós



8. ábra. Aldehyd-fuchsin pozitív neurosekreteros rostok az infundibulum belső rétegében. Nyílnál Herring test. 224×

dúcsejtforma: a hypertrophizált sejthben széles, perinuclearis, homogen udvar látszik, a basophil anyag a peripheriára tömörült.

A n. supraopticus és paraventricularis b típusú (kompakt) sejteiben tehát nagy mennyiségben észlelhető SH és S—S csoportokat tartalmazó anyag, emellett ezek a sejtek PAS-pozitívak és a Baker-módszerrel foszforlipoidok mutathatók ki bennük.

Megbeszélés

A n. supraopticus és paraventricularis b típusú, kompakt sejteinek fontos jellemvonása, hogy nagy mennyiségben tartalmaznak S—S és SH csoportokat (cystint, cysteint). Mivel: 1. a cystin az ún. hátsólebenyhormonok aminosavkomponense, 2. „b” sejtek nagyobb számban az anti-diuretikus központok aktiválódását követően mutathatók ki, 3. „b” sejtek a Gömöri és AF módszerrel is más dúcsejteknel sötétebbre festődnek, s bennük fokozott ribonucleinsavsynththesis jelei láthatók, nézetünk szerint aktiválódott, fokozottan secernáló ganglionsejtekről van szó. A sejtest kémiai anyagainak a működés meghatározott időszakaiban jelentkező, emelkedett anyagcserére és fokozott hormonproductióra utaló felszaporodása nagy valószínűséggel kizárja annak lehetőségét, hogy fiziológias vagy pathológias értelemben vett degenerációval, esetleg műtermékkel állunk szemben (e kérdést illetően l. még: Bachrach 1957b).

A „b” sejtek egy része azonban keskeny, megnyúlt, a sejtmag sötétebben tűnik elő, vagy elmosódott. *Cammermeyer* (1962) szerint az általa ajánlott perfúziós fixatio esetén „sötét” neuronok nem észlelhetők.

Droogleever Fortuyn (1963) kimutatta, hogy ugyanazon neuronok alakja a metszési síktól függően változik; ha a metszés az orientáció síkjában történik, a sejtek orsóalakúak, nyúlványaik a sejt végén, a sejttest hossz tengelyének irányában hagyják el a sejttestet. A sejtmag hyperchromasiáját vagy eltűnését illetően pedig *Kroon* (1963) megfigyelését idézzük: dehidrált patkány n. supraopticusában a vas-haematoxylinnal sötétre festődő dúcsejtekben a sejtmag a nucleolussal együtt eltűnt, ha a metszeteket ammonium-vastimsóval szintelenítette. Ugyanő *Cammermeyer* technikáját (agykivétel csak órákkal a perfúziós fixálás után) alkalmazva bebizonyította, hogy „sötét” neuronok azért nem jelentkeznek, mert a sejttest és nyúlványai a perfúzió alatt és után protein- és lipoproteinvesztést szenvednek. *Bacsich* és *Wyburn* (1953) úgy vélik, hogy a fixálók hatással vannak a neuronok festődésére, de a neuronok fixálók szemben jelentkező eltérő reakciója a sejt működési állapotával függ össze. Természetesen nem tagadható, hogy erőteljes vagy elhúzó osmotikus stressz dúcsejtkárosodást válthat ki. Tapasztalataink szerint patkány mellőshypothalamusmagvaiban ez kismérvű, s a kompakt sejtek tömeges megjelenésével ellentétben inkább a behatás későbbi időszakában észlelhető.

A neurosecretum pontosabb kémiai összetételét illetően a vélemények eltérők. Eleinte glykolipoproteinek tartották (*Schiebler* 1951, 1952, *Bachrach* és *mtsai* 1952, 1953), később cystinben gazdag proteinek (*Sloper* 1955, *Howe* és *Pearse* 1956). Mindkét felfogást többen megerősítették. Leleteink alapján nyilvánvaló, hogy a működés bizonyos szakában, aktiválódáskor, a neurosecretoros ganglionsejt nagyobb mennyiségben tartalmaz Baker-pozitív és PAS-pozitív anyagot. A Baker-féle savanyú haematein módszer pozitivitása, mivel előzetes pyridin extractio után ilyen anyagok nem voltak kimutathatók, foszforlipoidokra utal. Paraffin metszetekben, a glykogen eltávolítása után megmaradó PAS-pozitivitás pedig *Leblond* és *mtsai* (1957) szerint szénhidrát-proteinkomplexust jelent. Telítetlen lipidek és foszforlipoidok különben az előírás szerint elvégzett PAS-reactiót paraffin metszetekben nem adják (l. *Pearse* 1960). Így nem valószínű, hogy a kompakt sejtek PAS-pozitivitásáért, paraffin metszeteken, zsírnemű anyagok lennének felelősek. Megemlítjük, hogy saját kísérletünkben a reactiót előzetes brómozás nem befolyásolta, acetylálás viszont eredményesen gátolta (a bróm a telítetlen lipidek kettős kötésével kombinálódik, így ezek perjódsavval nem oxydálhatók; acetylálás utáni negatív PAS-reactio pedig azt jelenti, hogy 1:2-glykol csoportok voltak felelősek az eredeti pozitivitásért). Az aktiválódott neurosecretoros sejtek Baker- és PAS-pozitív anyagának felszaporodása nyilván a megnövekedett anyagcsere részjelensége. Feltehető, hogy a termelt, proteintermészetű neurosecretum kezdetben lipoid- és szénhidrátkomponenshez van kötődve, később azonban leválik róluk. A Baker módszerrel az infundibulumban még pozitív rostozatot láttunk, a neurohypophysiben már csak kevés foszforlipoid látszott. A PAS-reakcióval pedig a neuronok nyúlványai nem tüntethetők fel, csupán a Herring testek kis része ad enyhe pozitivitást.

A n. supraopticus és paraventricularis foszforlipoidot tartalmazó sejteit patkányban *Kroon* (1963) írta le; e sötét, fusiformis elemeket különleges dúcsejttypusnak tartja, mely a többitől eltérő működést fejthet ki. Baker-pozitív dúcsejteket a cerebrális és cerebelláris cortexben is megfigyelt. Még korábban

Handa és Kumamoto (1958) béka n. praeopticusában és neurohypophysisében mutatott ki a Baker-módszerrel foszforlipoidokat, melyek eloszlása a Gömöri-pozitív neurosecretum eloszlásának megfelelt. A PAS-reactióval kapcsolatos eltérő leletek okait *Gabe* (1960) vizsgálatai részben magyarázzák: kimutatta, hogy a neurosecretum PAS pozitivitása állatfajonként változik. A reactio kétélűekben a legintenzívebb, más állatfajokban mérsékeltbb vagy negatív (többek között patkányban is).

A mellsőhypothalamus-neurohypophysis rendszer plazmalogénjének normális eloszlásával *Stammler* (1952) foglalkozott. Emberi anyagon a halványan festődő n. supraopticusból az infundibulum felé húzódó, finom, plazmalogén tartalmú rostokat észlelt. Az infundibulum speciálerei és az ideglebeny erezete körül az acetálfoszfátidák felhőszerű felgyülemelését látta. Patkányban ilyen perivascularis eloszlást nem tudtunk kimutatni. Érdekes viszont, hogy az ideg- és köztlebeny az adenohipophysishez viszonyítva erőteljes pozitivitást mutatott. Huzamos ideig dehydrált állatban pedig a neurohypophysis plazmál-reactiójának intenzitása a mellsőlebeny szintjére csökkent. Mivel ugyanekkor a n. supraopticus és paraventricularis, a környezethez viszonyított, igen alacsony plazmalogén tartalma a funkcióval párhuzamba állítható mennyiségi változást nem mutatott, a jelenség magyarázatához további vizsgálatok szükségesek.

ÖSSZEFOGLALÁS

Fehér patkány supraopticus és paraventricularis magvainak b típusú (kompakt) sejtjei alatt a sűrűbb neurosecretumszemcsézettséggel és Nissl szerkezettel, ill. nagyobb ribonucleinsav tartalommal rendelkező ganglionsejteket értjük, melyek nagyobb számban csupán a neuronok aktiválódásakor és restauráció korai szakában mutathatók ki (*Bachrach* 1957b). Jelen munkánkban e sejtek további histochemiai tulajdonságait vizsgáltuk.

1. Megállapítottuk, hogy a „b” sejtek nagy mennyiségben tartalmaznak SH és S—S csoportokat, azaz fehérjében foglalt kéntartalmú aminosavakat (DDD, thioglykolát-DDD és alkalikus tetrazólium reactio).

2. Paraffin metszeteken a PAS reactióval mérsékelt pozitivitást mutatnak. Előzetes brómozás a PAS reactiót nem befolyásolja, acetylálás viszont eredményesen gátolja.

3. A Baker-féle savanyú haematein módszerrel foszforlipoidok mutathatók ki bennük.

4. Plazmalogént a többi dűcsejtnél nagyobb mennyiségben nem tartalmaznak, Oil red O-val nem tüntethetők fel.

Mivel egyrészt az aktiválódott neurosecretoros dűcsejt cytoplasmája a kontrollnál lényegesen erősebb Baker és PAS pozitivitással rendelkezik, másrészt a secretum tároló helyén, a neurohypophysisben ilyen anyagok csupán kis mennyiségben, ill. nyomokban mutathatók ki, feltehető, hogy a termelt proteinszerű neurosecretum átmenetileg (kezdetben) lipid és szénhidrát komponenshez kötődik.

IRODALOM

1. *Bachrach, D.*: Z. Zellforsch. **46**, 457 (1957a).
2. *Bachrach, D.*: Z. Zellforsch. **47**, 147 (1957b).
3. *Bachrach, D., Kovács, K., Varró, V. és Oláh, F.*: Acta morph. Acad. Sci. hung. **2**, 71 (1952).
4. *Bachrach, D., Kovács, K., Oláh, F. és Varró, V.*: Acta morph. Acad. Sci. hung. **3**, 169 (1953).
5. *Bachrach, D. és Kőszegi, B.*: Z. Zellforsch. **46**, 474 (1957).
6. *Bacsich, P. és Wyburn, G. M.*: Quart. J. micr. Sci. **94**, 89 (1963).

7. Baker, J. R.: *Quart. J. micr. Sci.* **87**, 441 (1946).
8. Bara (Bachrach) D. és B.-né Szabó É.: (1966) MTA V. Orv. Oszt. Közl. Sajtó alatt.
9. Bargmann, W.: *Z. Zellforsch.* **34**, 610 (1948/49).
10. Barka, T. és Anderson, P. J.: *Histochemistry; theory, practice, and bibliography.* Hoeber. New York, Evanston, London (1963).
11. Drooglever Fortuyn, J.: *Nature* **198**, 398 (1963).
12. Cammermeyer, J.: *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* **36**, 1 (1962).
13. Feulgen, R. és Voit, K.: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **206**, 389 (1924).
14. Gabe, M.: *C. R. Acad. Sci.* **250**, 937 (1960).
15. Hagen, E.: *Acta anat.* **25**, 1 (1955).
16. Hagen, E.: *Acta anat.* **31**, 193 (1957).
17. Handa, V. és Kumamoto, T.: *Z. Zellforsch.* **47**, 674 (1958).
18. Howe, A. és Pearse, A. G. E.: *J. Histochem. Cytochem.* **4**, 561 (1956).
19. Kroon, D. B.: *Z. Zellforsch.* **61**, 317 (1963).
20. Leblond, C. P., Glegg, R. E. és Eiding, D.: *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 445 (1957).
21. Legait, H.: Contribution à l'étude morphologique et expérimentale du système hypothalamo-neurohypophysaire de la Poule Rhode-Island. Thèse 1959, Université Catholique de Louvain.
22. Milin, R.: Sur la réactivité stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire. In: *Symposia Biologica Hungarica. I. Hypothalamus-Hypophysensystem und Neurosekretion.* Budapest (1960), 105. o.
23. Ortmann, R.: *Z. Zellforsch.* **36**, 92 (1951).
24. Pearse, A. G. E.: *Histochemistry; theoretical and applied.* J. & A. Churchill. London (1960).
25. Scharrer, E.: *Anat. Rec.* **72**, 53 (1938).
26. Schiebler, T. H.: *Acta anat.* **13**, 233 (1951).
27. Schiebler, T. H.: *Exp. Cell. Res.* **3**, 249 (1952).
28. Sloper, J. C.: *J. Anat.* **89**, 301 (1955).
29. Stammier, A.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 305 (1952).

SULFHYDRYL- ÉS DISULFID-CSOPORTOK HISTOCHEMIAI VIZSGÁLATA A SUPRAOPTICUS ÉS PARAVENTRICULARIS NEURONOK MŰKÖDÉSI CIKLUSÁBAN

BARA (BACHRACH) DÉNES, az orvostudományok kandidátusa és B.-né SZABÓ ÉVA

Közlésre érkezett: 1966. III. 11.

A supraopticus és paraventricularis neuronok működésének szöveti ellenőrzésében a *Scharrer* (1928) által leírt és a Gömöri—*Bargmann* módszerrel (*Bargmann* 1949) közel elektíven feltüntethető neurosecretum eloszlásának, ill. mennyiségi változásának követése alapvető fontosságú.

Ami e protoplasmakomponens histochemiai szerkezetét illeti, az első vizsgálók glycolipoprotein-komplexumnak tartották (*Schiebler* 1951, 1952, *Bachrach* és mtsai 1952, 1953), mely az ún. hátsólebenyhormonok morfológiai-
lag kimutatható vivőanyaga (*Hild* 1951, *Hild* és *Zetler* 1953). A későbbiek folyamán egyesek megerősítették, hogy a neurosecretum, fehérje mellett, szénhidrat- vagy lipoidkomponenst is tartalmaz (*Mosier* 1955, *Picard* és *Stahl* 1956, *Imoto* 1957, *Raviola* 1958, *Handa* és *Kumamoto* 1958). Mások viszont ezt tagadják, a neurosecretumot cystinben gazdag proteinnek vagy polypeptidnek tartják, mely nem vivőanyag, hanem az ún. hátsólebenyhormonoknak felel meg (*Sloper* 1954, 1955, *Howe* és *Pearse* 1956). Ennek bizonyítéka, hogy a neurosecretum eloszlásának megfelelően fehérjében foglalt SH- és S—S csoportok észlelhetők (*Barnett* 1954, *Barnett* és *Seligman* 1954, *Sloper* 1954, 1955, *Adams*, *Sloper* 1955, 1956, *Cabe* 1955, *Howe* és *Pearse* 1956, *Rinne* 1960). Jelzett kéntartalmú aminosavak legkifejezettebben a secretumtermelő agymagvakba épülnek be (*Goslar* és *Schultze* 1958, *Ford* és *Hirschman* 1958, *Sloper* és mtsai 1960, *Wells* 1963). A neurosecretum egy része egy másik hátsólebenyhormon-alkatrészt, az arginint kimutató eljárással is feltüntethető (*Howe* 1959). *Rodeck* (1959 a, b és c) szerint a neurosecretum Gömöri-módszerrel, és általában bázikus festékekkel való feltüntetése hormontartalmával (melyben cysteinsavvá oxydálható cystin van jelen) magyarázható. Ugyanő a vivőanyaghypotesist sem veti el, mivel a vivőanyag is tartalmazhat cystint vagy cysteint, melynek segítségével, az említett módszerekkel, a hormonokkal együtt kimutatható. Végül *Acher* (1958) és *Sterba* (1964) vizsgálatai alátámasztják a Gömöri-pozitív secretum fehérjekarakterét, ugyanekkor viszont arra utalnak, hogy inkább vivőanyagot reprezentál.

Bár a neurosecretum pontosabb kémiai szerkezetét illetően még nem alakult ki egységes álláspont, nyilvánvaló, hogy igen szoros kapcsolatban áll az

ún. hátsólebenyhormonokkal és histológiai kimutatása, a szerzők túlnyomó többsége szerint, cystin vagy cystein jelenlétén alapszik.

Korábbi vizsgálatainkban a dúcsejtcytoplasma egyes kémiai anyagainak (Gömöri-pozitív secretum, ribonucleinsav, ill. Nissl-szerkezet) és a sejtalkatrészek méretének változását dehydratio és rehydratio folyamán követve összefoglaltuk azokat a szöveti jelenségeket, melyek fehér patkány mellső hypothalamusmagvainak működési ciklusára jellemzők (*Bachrach* 1957 a és b, 1958, 1962, 1964, *Bachrach* és *Kőszegi* 1957). Jelen munkánkban ezirányú tapasztalatainkat a sulfhydryl- és diszulfid-csoportok (fehérjékben levő kén-tartalmú aminosavak) histochemiai kimutatásával kívánjuk bővíteni.

Módszerek

Kísérleteinkben 30 saját tenyésztésű, különböző nemű, préselt patkánytápon tartott, átlagosan 133 g súlyú fehér patkányt használtunk. 7 kontroll állat ad libitum ivóvizet kapott. 12 patkánynak ivóvízként 2,5%-os NaCl-oldatot szolgált, közülük 3–3 állatot a dehydratio 1., 3., 11. és 15. napján öltünk le. 11 patkánynak 15 napon át ugyancsak sós ivóvizet adtunk, ezután azonban újból kútvizet kaptak. Ebből a csoportból a rehydratio kezdete után 12 órával 2 állatot, 36 órával, 5 és 12 nappal pedig 3–3 állatot öltünk le. A decapitált patkányok agyát és hypophysisét azonnal eltávolítottuk és neutralis, Sörensenféle foszfat-pufferrel hígított, 4%-os formalinban rögzítettük. A hypothalamusnak megfelelő, frontálisan kimetszett agyszeletet és az agyfüggelékét ezután paraffinba ágyasztuk.

Az 5–6 μ vastag sorozatmetszetek festése az alábbi módszerek szerint történt: aldehid-fuchsin (AF, *Halmi* 1952, magfestés és felülfestés nélkül); SH-csoportok kimutatása dihydroxydinaphthyl-diszulfid (DDD)-reakcióval (*Barnett* és *Seligman* 1952); SH- és S–S csoportok együttes kimutatása a DDD-reakcióval előzetes Na-thioglykolátos reductio után (*Barnett* és *Seligman* 1954), valamint lúgos tetrazólium-reakcióval (*Gömöri* 1956 szerint); S–S csoportok kimutatása perhangyasav-alciankék módszerrel (*Adams* és *Sloper* 1955, 1956).

Néhány esetben előzetes oxydatio nélkül haematoxylin-eosin festést végeztünk vagy a specificitás ellenőrzése céljából a DDD- és az alkalikus tetrazólium-reaktio elvégzése előtt, 0,1 M-os monojódecetsavban történő inkubálással az SH-csoportokat blokkoltuk.

A használt histochemiai módszerek részletes leírását illetően utalunk *Pearse* (1960), valamint *Barka* és *Anderson* (1963) kézikönyvére.

Eredmények

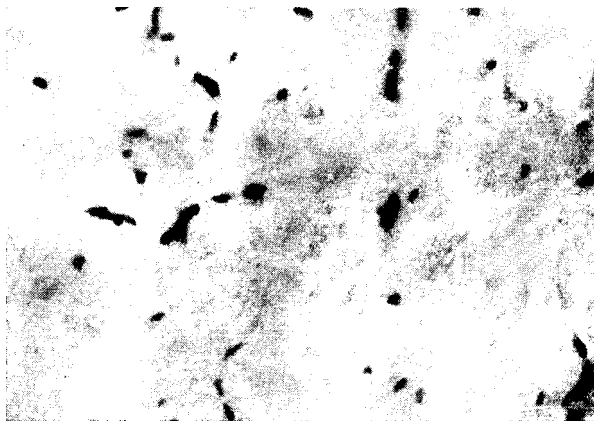
Normális viszonyok

AF módszerrel festett készítményeinkben a supraopticus és paraventricularis magvak dúcsejtjeinek testében halványrózsaszín alapon lilásvörös szemcsézettség látszik. A granulatio perinuclearisan általában sűrűbb. Egykét, erős, diffus szemcsézettséget mutató, sötétplasmájú sejt majd minden metszeten észlelhető. A festődést nem mutató magban a nucleolus rózsaszín kontúrja vehető ki. Intercellularisan néha vékony „gyöngyfűzérrost” látszik (3. ábra). Mint ismeretes, a módszer meglehetősen elektív, a Gömöri-eljárással szemben nagy előnye, hogy a Nissl-szemcséket nem mutatja ki, egyéb dúcsejtékben csak ritkán, igen kis számban vehető ki granulatio (valószínűleg lipofuscincsoportba tartozó pigment). Az erek rugalmas rostjai erőteljes, a chiasma opticum és egyes idegpályák gyengébb festődést mutatnak. A supraoptico-neurohypophysealis tractus rostjai AF-pozitív secretummal dúsan impregnáltak, különösen a neurohypophysisben, nagyszámú cseppszerű rostduzzadás (Herring-test) fordul elő.

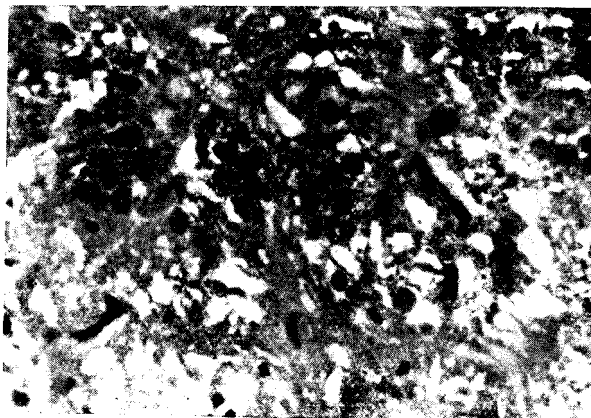
Barnett és Seligman DDD módszerével világosdrapp alapon vörös vagy lila színben tűnnek elő a pozitív elemek. A legnagyobb koncentrációban a vörösvértetek tartalmaznak SH-csoportokat, a bőven kapillarizált paraventricularis mag kontúrját jól kirajzolják. A n. supraopticusban és kisebb számban a n. paraventricularisban egyes dúcsejtek cytoplasmájában egyoldalú kapcsolódásra (mono-coupling) és viszonylag kevés SH-csoportra utaló sötétbarnásvörös szín látszik. A ganglionsejtek nagyobb részének plasmája alig mutat pozitivitást, mégis elkülönül a környező elülső hypothalamikus area és a thalamus dúcsejtjeitől, melyeknek plasmája többnyire szintelen. Más agyrészekben gyenge vagy mérsékelt pozitivitást mutató sejtek kimutathatók. A nucleolus általában reagál. Az erek elasticája gyengén rajzolódik ki. A supraopticohypophysealis tractus, így a neurohypophysis is, SH-csoportoktól gyakorlatilag mentes. Csupán kevés állatban látszott egy-két, egészen gyenge és kétséges pozitivitást adó rost vagy cseppszerű anyag.

Thioglykolátos reductio után végzett DDD-reactio (SH- és S—S-csoportok együttes kimutatása) esetén a neurohypophysis mutat, a nem redukált készítményekhez hasonlítva, lényeges változást: átnézeti képen hús-vörös színt vesz fel, mely elüt a környezet világosdrapp színétől. Erősebb nagyítással nagy számban észlelhetők kisebb-nagyobb, változó erősségben pozitív cseppek, melyek az AF pozitív anyag eloszlását követik (1. és 2. ábra). A supraopticus és paraventricularis mag sejtjeinek testében néhol több, pozitívan reagáló anyag látszik, az előzetes reductio azonban általában jelentősebb, kvalitatív módszerrel is könnyen értékelhető festődési intenzitásfokozódást nem eredményezett.

Alkálikus tetrazólium-reactioval az agyból készült metszetek alapja halvány drapposrózsaszín, egyes idegpályák, köztük a chiasma opticum, halvány, a vörösvértettek sötét téglavörösek. A mellső hypothalamusmagvak közül főként a n. supraopticusban fordul elő néhány, egészben vagy részben bíbor-



1. ábra. Kontroll patkány neurohypophysise. DDD-reactio. SH-csoportokat tartalmazó anyag csak a vörösvértettekben észlelhető. 560x



2. ábra. Előbbi ábrán bemutatott ideglebény másik metszete. Thioglykolátos reductio után elvégzett DDD-reactio. Sok pozitívan reagáló anyag figyelhető meg. Nagyítás mint 1. ábrán

vörös plasmájú dúcsejt. A nucleolusoknak megfelelően és az erek falában is hasonló színű reactio látszik. A neurohypophysis és nyél kisebb-nagyobb secretumcseppeit a módszer ugyancsak bíborvörös színben, a thioglykolát-DDD reactionál élesebben, erőteljesebben hozza ki.

DDD-vel reagáló vagy alkálikus tetrazólium módszerrel kimutatható anyagot nem észleltünk, ha a metszeteket thioglykolát reductio után 0,1 M-os monojódecetsavban inkubáltuk.

A perhangyasav-alciónkék módszer alkalmazásakor a pozitívan reagáló anyag kékszínű. Kifejezett festődés a neurohypophysisben látszik, ahol az egészen kis, cseppszerű rostduzzadások is kivehetők. A módszer a thioglykolát-DDD reactio alkalmazásával az ideglebenyben észlelnél kontrasztosabb és teljesebb, az AF módszernél azonban kevésbé intenzív festődést ad. Az agymagvak területén, 5—6 μ vastag metszeteken, az intracytoplasmikus granulatit, az oxydatio vagy festés szokott idejének növelése esetén is, szegényesen tünteti fel. Az AF módszernél leírt, ritkásan észlelt, sötét plasmájú sejtek szemcsézettsége és az intercellularis cseppszerű rostduzzadások, „gyöngyfűzérrostok” hívják fel magukra elsősorban a figyelmet. Az erek elastikus elemei is festődnek.

Dehydratio és rehydratio folyamán észlelt változások

AF módszerrel a neurohypophysisben már a dehydratio (2,5% NaCl-oldat ivóvízként adása) után egy nappal a neurosecretum mérsékelt fokú foltos vagy általános depletiója és vérbőség észlelhető. A 3. naptól ez kifejezetté válik, a pituicyták megduzzadnak. A 11. és 15. napon leölt állatok ideglebenye gyakorlatilag secretummentes. A supraopticus és paraventricularis magvak dúcsejtjeiben viszont eleinte egyre fokozódó secretumtermelés állapítható meg. Az AF-pozitív granulomok a dúcsejtek cytoplasmájában diffuse, mind sűrűb-

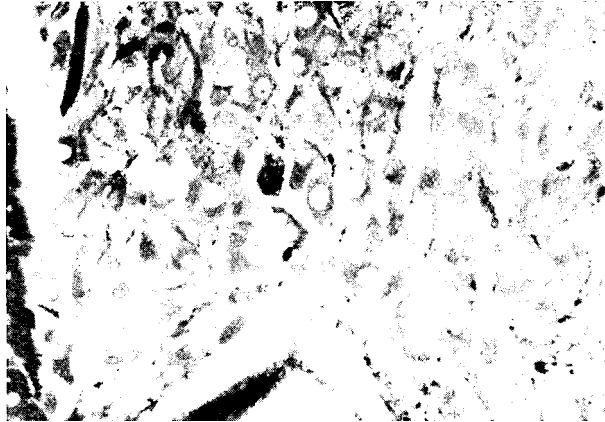


3. ábra. Kontroll állat n. supraopticus. AF-módszer. 224 \times



4. ábra. Száraz koszt mellett 2,5%-os NaCl-oldat ivóvízként adása egy napon át. A n. supraopticus dúcsejtjeiben erősen fokozódott secretumproductio. Módszer és nagyítás mint 3. ábrán

ben és finomabb szemcsék formájában helyezkednek el (4. ábra; „b” típusú sejtek, *Bachrach* 1957 b). A dehydratio 15. napján a minden részükben erősen megnagyobbodott sejtek protoplasmája halványrózsaszín, egynemű, granulatiót alig mutat (5. ábra; „a” típusú sejtek, *Bachrach* 1957 b). A megtartott secretumproductiót az intercellularisan és a tractus supraopticohypophyseus kezdeti szakaszában észlelt cseppszerű rostduzzadások jelzik. Haematoxylin-eosin készítményeinken ezen állatok és általában a huzamosabb ideig dehidrált



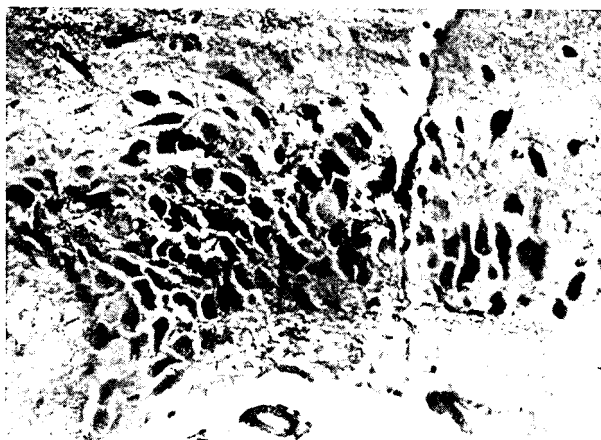
5. ábra. Sós ivóvíz adása 15 napon át. A n. supraopticusban erősen hypertrophizált ganglion-sejtek láthatók, a cytoplasmában igen kevés, finom szemcsézettséggel. Módszer és nagyítás mint 3. ábrán

patkányok ganglionsejtjeiben a sejttest basophil anyagának (Nissl-szemcsézettsége) jellemző, erőteljes peripheriás aggregatiója látszik, perinuclearisan egynemű világos udvar képződött.

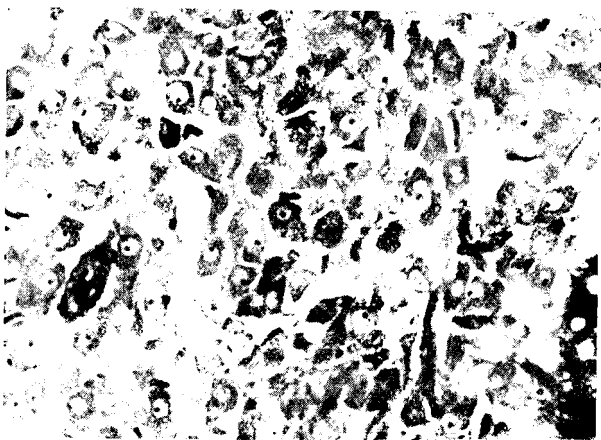
A rehydratio (2,5% NaCl-oldat ivóvízként adása után ismét kútvíz bevezetése) 12. órájában a neurohypophysis még secretumtól mentes, a 36. órától azonban fokozatosan telődni kezd, vérbősége csökken, a pituicyták duzzadása megszűnik. A 12. napon leölt állatok ideglebenye már a kontroll szinten tárol AF-pozitív anyagot. Az agymagvak dúcsejtjeinek cytoplasmájában már a rehydratio 12. órájában, főként perinuclearisan, durva AF-pozitív granulomok megjelenése észlelhető. A 36 órás állatokban a cytoplasma-granulatio finomabbá és sűrűbbé válik, de perinuclearis elrendeződése megmarad. A 6. és 12. napon a sejtalkatrészek mérete a normálisra csökken, a secretum a sejtmag körül, a korábban leölt, rehydrált állatokban észleltnél keskenyebb szegélyt képez. Haematoxylin-eosinnal festett metszeteken megállapítható, hogy a sejttest basophil anyaga (Nissl-szemcsézettsége) a normálisnak megfelelő eloszlást mutat.

DDD-reactióval SH-csoportokat tartalmazó anyag a neurohypophysisben sem a dehydratio, sem a rehydratio folyamán nem észlelhető. A supraopticus

és paraventricularis magban viszont a dehydratio 1., de különösen 3. napján a kontrollnál jóval több dúcsejt cytoplasmájában figyelhető meg erősebb pozitivitás (6. ábra). A dehydratio 11. napján a pozitivitás mérséklődik, de valamennyi sejtben egyenletesen és diffuse észlelhető (7. ábra). A 15. napon



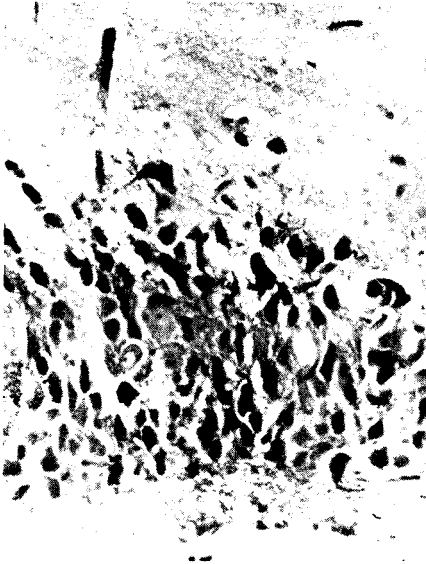
6. ábra. Sós ivóvíz alkalmazása 3 napon át. DDD-reactival a n. supraopticusban a kontrollnál jóval több dúcsejt protoplasmájában figyelhető meg erősebb pozitivitás. 287×



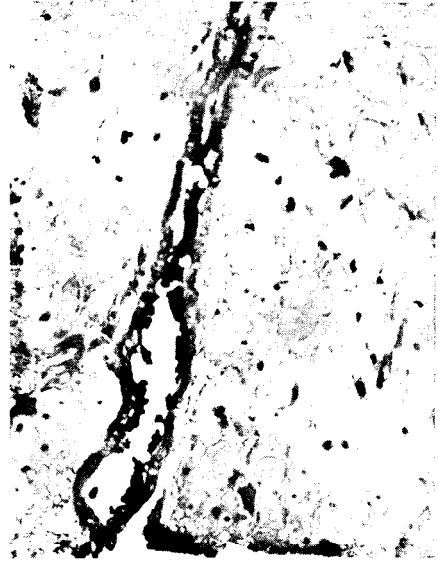
7. ábra. Sós ivóvíz alkalmazása 11 napon át. A n. supraopticusban a pozitivitás mérsékeltebb, mint 6. ábrán, valamennyi sejtben egyenletesen, diffuse jelentkezik. Módszer és nagyítás mint 6. ábrán

az AF módszerrel degranuláltak bizonyult, hypertrophisált dúcsejtek cytoplasmája többnyire halvány vörösesbarna, alig tér el a környező agyállomány alapszínétől. A megnagyobbodott nucleolus pozitivitása viszont nem csökken. Rehydratio folyamán a kontrollhoz hasonló kép alakul ki.

A thioglykolát-DDD módszerrel a neurohypophysis átnézeti képen megszokott húsvörös színe a dehydratio 1. és 3. napján elhalványodik, erősebb nagyítással Herring-testek ritkábban láthatók. A 11. és 15. napon az adenoes neurohypophysis közti színkontraszt eltűnik, az ideglebeny olyan, mintha előzetesen reductio nem történt volna. Cseppszerű rostduzzadások nem figyelhetők meg. A rehydratio 12. órájában sem észlelhető még pozitivitás a neurohypophysisben. A 36. órától a húsvörös tinctio fokozatosan visszatér, erősebb nagyítással mind több, kisebb-nagyobb Herring-test mutatható ki. A supra-



8. ábra. Sós ivóvíz alkalmazása 3 napon át. Thioglykolát-DDD-reactioval a n. supraopticusban a kontrollnál lényegesen több dúcsejt mutat kifejezett pozitivitást. 224×

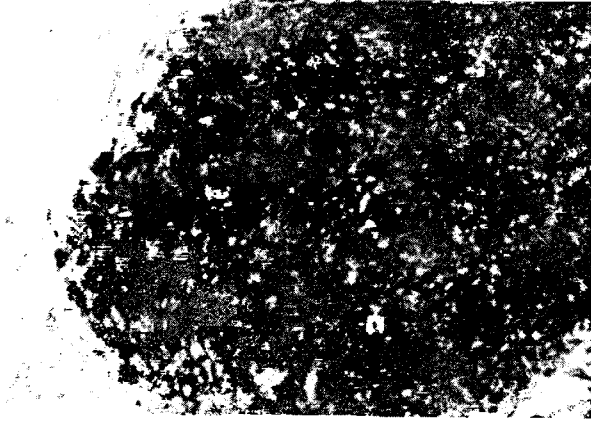


9. ábra. Sós ivóvíz alkalmazása 15 napon át. Az erősen megnagyobbodott dúcsejtek cytoplasmájában a SH- és S-S csoportokat tartalmazó anyag nagyfokú csökkenése. Módszer és nagyítás mint 8. ábrán

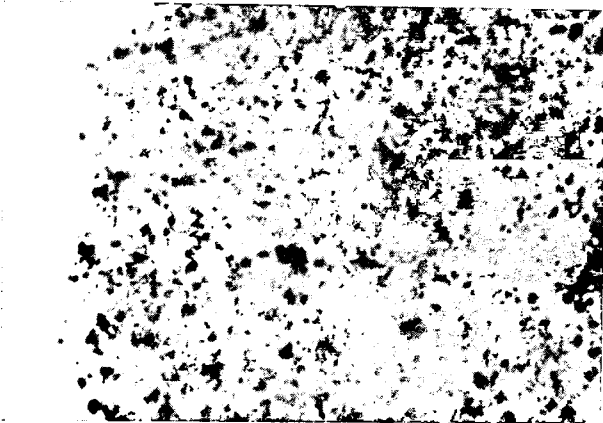
opticus és paraventricularis magvak dúcsejtjeiben a pozitivitás eloszlása és intenzitása a kísérlet folyamán ugyanolyan jellegű ingadozást mutatott, mint amit előzetes reductio alkalmazása nélkül észleltünk (8. és 9. ábra).

Perhangyasav-alciánkék- és lúgos tetrazólium-reactióval a neurohypophysis pozitivitást adó anyaga dehydratio és rehydratio folyamán kifejezett, az AF-pozitív secretummal messzemenően azonos mennyiségi eltéréseket mutatott (10. és 11. ábra). A perhangyasav-alciánkék módszernél azonban a dúcsejtek plasmájában még a dehydratióval kapcsolatos fokozott secretio esetén sem ért el többnyire olyan koncentrációt, mely a kontrollnál lényegesen erősebb festődést enged meg. Dehydrált állatban inkább az intercellularisan és a supra-

opticohypophysealis tractus magközei részében észlelhető cseppszerű rostduzzadások számának és nagyságának növekedése tűnik fel. Elhúzódo hyperfunctióban a sejtttestben szemcsézettség nem látszik. Pozitív cytoplasmagranulatio a dehydratio 3. napján és a rehydratio után 12 órával mutatható



10. ábra. Kontroll patkány neurohypophysise. Perhangyasav-alciánkék módszer. Igen sok pozitívást adó anyag látszik. 141 ×



11. ábra. Sós ivóvíz bevezetése után 3 nappal a cystint tartalmazó secretum jelentős mobilitációja állapítható meg. Módszer és nagyítás mint 10. ábrán

legjobban ki. Az alkálikus tetrazólium-reactioval viszont a pozitívást adó anyag jellegzetes mennyiségi ingadozása — aktíválódott ganglionsejtekben erős színintenzitásfokozódás, elhúzódo túlműködésben a pozitívítás mérséklődése, majd kifejezett csökkenése, végül restitutióban a SH- és S—S csoportokat tartalmazó anyag újramegjelenése — kitűnően követhető.

Megbeszélés

Kontroll patkányban tett megfigyeléseink szerint tehát a neurohypophysis SH-csoportot tartalmazó anyagtól gyakorlatilag mentes. Pozitív DDD-reactio csak előzetes reductio után jelentkezik, vagyis mikor a fehérjében foglalt cystin S—S-ját redukáljuk SH-lá. Ugyancsak pozitívan reagáló, alciánkékkal feltüntethető anyag figyelhető meg perhangyasavas oxydatio után, mikor a cystint cysteinsavvá alakítjuk át. Az ideglebenyben tehát lényegében csak S—S-csoportokat (cystint) tartalmazó secretum fordul elő, mely a perhangyasav-alciánkék módszerrel kiválóan feltüntethető. A supraopticus és paraventricularis dúcsejtek cytoplasmájában mind SH, mind S—S csoportokat tartalmazó anyag, viszonylag kis mennyiségben, kimutatható.

DDD-módszerrel a neurohypophysisben *Barnett* (1954) és *Sloper* (1955) is negatív vagy gyenge és diffus reactiót észlelt. Utóbbi szerző kutya és macska supraopticus magvának dúcsejtjeiben viszont SH-csoportokat tartalmazó anyagot írt le. *Ellman* és *Sullivan* (1965) szerint a központi idegrendszer neuronjai általában gyengén reagálnak, még legkifejezettebb reactio a maghártyán és a nucleolusban figyelhető meg.

A thioglykolát-DDD, alkálikus tetrazólium és perhangyasav-alciánkék módszerrel számosan mutattak ki pozitivitást a neurosecretum eloszlásának megfelelően, elsősorban a neurohypophysisben. Az agymagvakra vonatkozóan viszonylag kevés pontosabb adat áll rendelkezésre. *Barnett* (1954) a thioglykolát-DDD módszerrel kutya és patkány néhány supraopticus neuronjában erősebb reactiót észlelt, mint más neuronokban. Patkányban *Howe* és *Pearse* (1956) csupán kevés pozitivitást figyelt meg, *Rinne* (1960) pedig sem az említett módszerrel, sem az alkálikus tetrazólium-reactióval a sejttestben secretumot kimutatni nem tudott. *Adams* és *Sloper* (1956) szerint a perhangyasav-alciánkék-módszer emberben és patkányban is jelentős specificitással mutatja ki a neurosecretumot. *Rinne* (1960) és saját megfigyeléseink arra utalnak, hogy ezzel a methodussal a dúcsejtcytoplasma granulatioja sokkal gyengébben tűntethető fel, mint a neurohypophysis secretuma.

Kétségtelen, hogy patkány n. supraopticusának és paraventricularisának dúcsejtjeiben, más állatfajokhoz, pl. kutyához hasonlítva, kevés Gömöri-, ill. AF-pozitív secretum van. Ezt a fehérjék kéntartalmú aminosavainak kimutatására vonatkozó idézett adatok és saját megfigyeléseink is tükrözik. E módszerek különben az egészen kis secretumgranulomokat nem tüntetik fel (*Rinne* 1960). *Howe* és *Pearse* (1956) megállapításával azonban, mely szerint patkány kevésbé alkalmas a neurosecretio tanulmányozására, nem értünk egyet. Tény, hogy patkányban a dúcsejtek kevés secretumot tartalmaznak, annál nagyobb mennyiségben mutatható azonban ki ez a neuronok alsó szakaszában, a neurohypophysisben. Nyilván a dúcsejtek a termelt hormonokat azonnal a tárolóhelyre, az ideglebenybe továbbítják. Másrészt éppen azért, mert a

dúcsejtek normálisan kevés secretumot tartalmaznak, igen alkalmasak a secretios ciklus histologiai demonstrálására. A működési ciklus folyamán ui. fokozódó és csökkenő productio váltja egymást. Normális körülmények között is sűrű cytoplasmagranulatiót mutató sejtekben a mennyiségi növekedés kimutatása nyilván körülményesebb.

Korábbi munkáinkban [4, 5, 6, 8, 11, 12] a Gömöri—Bargmann-módszerrel, methylzöld-pyroninnal és toluidinkékkel festett metszetek vizsgálata alapján a supraopticus és paraventricularis neuronok működési ciklusára vonatkozóan az alábbi megállapításokat tettük. Az aktiválódott dúcsejt először intenzíven képez neurosecretumot, mely később mobilizálódik belőle; restitúóban eleinte kompenzálás céljából újra fokozódhat a secretum termelése, később azonban a kontrollszintre csökken, mivel a többlet a neuron distalis szakaszába, az ideglebenybe jutva tárolódik. A Gömöri-pozitív secretum mennyiségi változásával kapcsolatos megfigyeléseinket a ribonucleinsav-synthesis hasonló jellegű eltolódásai támasztották alá.

E munkánkban a supraopticus és paraventricularis neuronok dehydratioval, majd ennek megszüntetésével provokált secretios ciklusában a SH- és S—S-csoportokat vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy SH-csoportokat tartalmazó anyag a neurohypophysishen a ciklus egyik fázisában sem jelenik meg. A neurohypophysis AF-pozitív secretumának nagyfokú mennyiségi ingadozása S—S-csoportokat kimutató reakciókkal követhető.

Az SH-csoportok sajátos eloszlása a centralis hormontermelés és a kész hormonok peripheriás tárolásának jelenségével függhet össze. A dúcsejtekben az SH- és S—S-csoportok nyilván oxydoreductiós rendszert képeznek. S^{35} -tel jelzett cystein is legerősebben a supraopticus magba koncentrálódik, ahol valószínűleg a neurosecretumba épül be. Csak később mutatható ki aktivitás az ideglebenyben (*Sloper* és *mtsai* 1960). Utóbbi az aktív hatóanyagok tárolására szolgál, melyek cysteint (SH-csoportokat) nem tartalmaznak.

Korábban *Barnett* (1954), valamint *Adams* és *Sloper* (1956) dehydrált patkány ideglebenyében mutatott ki secretumdepletiót a thioglykolát-*DDD*, valamint a perhangyasav-alciánkék módszerrel.

A supraopticus és paraventricularis dúcsejtek cytoplasmájában dehydratioval kapcsolatos fokozott secretumtermelés esetén mind a SH-csoportokat, mind a SH- és S—S-csoportokat együttesen kimutató reakciókkal a pozitivitást adó anyag kifejezett növekedése állapítható meg. A reakciók intenzitása később mérséklődik, mikor az elhúzódó és erőteljes túlműködés kapcsán a cytoplasmaszemcsézettség AF-módszerrel is finomabbá válik, végül az erős degranulatio időszakában a pozitivitás kifejezetten csökken. Rehydratióban a normális kép helyreáll.

Kroon (1963) megfigyelésére, mely szerint az egyikünk (*Bachrach* 1957 b) által „b” typosúnak leírt (aktiválódott, sok secretumot tartalmazó, sűrűbb Nissl-szemcsézettséggel rendelkező) dúcsejtek tartalmaznak ki-

zárólag phosphorlipoidokat, egy másik munkánkban kívánunk részletesen kitérni.

Leleteink a kéntartalmú aminosavakat tartalmazó fehérjék — nyilván az ún. hátsólebenyhormonok — behatást követő erőteljes sejtbeli synthesisére majd kiürülésére utalnak. A neurohypophysis disulfidtartalmú anyagának mennyisége már a hyperfunctio kezdetén lecsökken, majd fokozatosan eltűnik, localis secretumtermelést bizonyító jelenségek sem a fokozott működés, sem a restitutio folyamán nem észlelhetők. Megfigyeléseink újabb adatokkal egészítik ki az aktiválódott mellső hypothalamikus dúcsejt structurchemiai változásaival kapcsolatos ismereteinket.

ÖSSZEFOGLALÁS

Fehér patkány supraopticus és paraventricularis neuronjainak működési ciklusát az AF, DDD, thioglykolát-DDD, lúgos tetrazólium és a perhangyasav-alciánkék módszerrel követve az alábbi megfigyeléseket tették:

1. A n. supraopticus és paraventricularis dúcsejtjeinek cytoplasmájában normális körülmények között viszonylag kis mennyiségben mutatható ki SH- és S—S csoportokat tartalmazó anyag. A neurohypophysisben szabad, reaktiv SH-csoportok gyakorlatilag nem fordulnak elő, S—S csoportokat (fehérjében levő cystint) tartalmazó secretum viszont bőven észlelhető.

2. A dehydrálással (ivóvízként 2,5%-os NaCl-oldat adása) aktivált neuronok alsó részéből (neurohypophysisből) a disulfid tartalmú secretum mobilizálódik, ugyanekkor a sejtestben mind az SH-, mind az SH- és S—S csoportokat együttesen kimutató reakciókkal a pozitívitás jelentős növekedése állapítható meg. Elhúzódó túlműködés esetén a reakciók intenzitása a hypertrophizált sejtestben mérséklődik, majd kifejezetten csökken. Rehydratationban a normális kép a neuron egész hosszában fokozatosan helyreáll.

3. SH-csoportokat tartalmazó anyag a neurohypophysisben a ciklus egyik fázisában sem jelenik meg.

Leleteink újabb adatokkal egészítik ki az aktiválódott neurosekreteros dúcsejt structurchemiai változásaival kapcsolatos korábbi megfigyeléseinket.

IRODALOM

1. *Acher, R.*: Etat naturel des principes oxytocique et vasopressique de la neurohypophyse. In; 2. Internat. Sympos. über Neurosekretion. Lund, 1957. Springer. Berlin, (1958) 71—79 o.
2. *Adams, C. W. M. és Sloper, J. C.*: Lancet **268**, 651 (1955)
3. *Adams, C. W. M. és Sloper, J. C.*: J. Endocrin. **13**, 221 (1956)
4. *Bachrach, D.*: Z. Zellforsch. **46**, 457 (1957a)
5. *Bachrach, D.*: Z. Zellforsch. **47**, 147 (1957b)
6. *Bachrach, D.*: Kísérl. Orvostud. **10**, 256 (1958)
7. *Bachrach, D.* (1962); lásd 12.)
8. *Bachrach, D.*: The relation of structure and function in the anterior hypothalamic nuclei. In. Major Problems in Neuroendocrinology, ed. by E. Bajusz and G. Jasmin. S. Karger Basel, (1964) 95—111 o.
9. *Bachrach, D., Kovács, K., Varró, V. és Oláh, F.*: Acta morph. Acad. Sci. hung. **2**, 71 (1952)
10. *Bachrach, D., Kovács, K., Oláh, F. és Varró, V.*: Acta morph. Acad. Sci. hung. **3**, 169 (1953)
11. *Bachrach, D. és Kószegi, B.*: Z. Zellforsch. **46**, 474 (1957)
12. *Bara (Bachrach), D.*: Orv. Hetil. **103**, 2353 (1962)
13. *Bargmann, W.*: Klin. Wschr. **27**, 617 (1949)
14. *Barka, T. és Anderson, P. J.*: Histochemistry; theory, practice, and bibliography. Hoeber. New York, Evanston, London (1963)
15. *Barnett, R. J.*: Endocrinology **55**, 484 (1954)

16. *Barnett, R. J. és Seligman, A. M.*: Science **116**, 323 (1952)
17. *Barnett, R. J. és Seligman, A. M.*: J. nat. Cancer Inst. **14**, 769 (1954)
18. *Ellman, G. L. és Sullivan, C. V.*: Acta neuroveget. **27**, 184 (1965)
19. *Ford, D. H. és Hirschman, A.*: Anat. Rec. **130**, 302 (1958)
20. *Gabe, M.*: C. R. Soc. Biol. **149**, 462 (1955)
21. *Gomori, G.*: Quart. J. Micr. Sci. **97**, 1 (1956)
22. *Goslar, H. G. és Schultze, B.*: Z. mikr.-anat. Forsch. **64**, 556 (1958)
23. *Halmi, N.*: Stain Technol. **27**, 61 (1952)
24. *Handa, Y. és Kumamoto, T.*: Z. Zellforsch. **47**, 674 (1958)
25. *Hild, W.*: Virch. Archiv **319**, 526 (1951)
26. *Hild, W., és Zetler, G.*: Z. ges. exp. Med. **120**, 236 (1953)
27. *Howe, A.*: J. Physiol. **149**, 519 (1959)
28. *Howe, A. és Pearse, A. G. E.*: J. Histochem. Cytochem. **4**, 561 (1956)
29. *Imoto, T.*: Arch. hist. jap. **13**, 487 (1957)
30. *Kroon, D. B.*: Z. Zellforsch. **61**, 317 (1963)
31. *Mosier, H. D.*: Endocrinology **57**, 661 (1955)
32. *Pearse, A. G. E.*: Histochemistry; theoretical and applied. J. & A. Churchill. London (1960)
33. *Picard, D. és Stahl, A.*: Rev. Physiol. **48**, 73 (1956)
34. *Raviola, E.*: (1958) id. van der Zypen, E. után. Acta anat. **60**, 551 (1965)
35. *Rinne, U. K.*: Acta endocr. Suppl. **57**, 1 (1960)
36. *Rodeck, H.*: Z. ges. exp. Med. **132**, 113 (1959a)
37. *Rodeck, H.*: Z. ges. exp. Med. **132**, 122 (1959b)
38. *Rodeck, H.*: Z. ges. exp. Med. **132**, 225 (1959c)
39. *Scharrer, E.*: Z. vergl. Physiol. **7**, 1 (1928)
40. *Schiebler, T. H.*: Acta anat. (Basel) **13**, 233 (1951)
41. *Schiebler, T. H.*: Exp. Cell. Res. **3**, 249 (1952)
42. *Sloper, J. C.*: J. Anat. (Lond.) **88**, 576 (1954)
43. *Sloper, J. C.*: J. Anat. (Lond.) **89**, 301 (1955)
44. *Sloper, J. C., Arnott, D. J. és King, B. C.*: J. Endocrin. **20**, 9 (1960)
45. *Sterba, G.*: Ann. Endocr. **25**, Suppl. 128 (1964)
46. *Wells, J.*: Expt. Neurol. **8**, 470 (1963)

HEXADIMETHRIN BROMID-OKOZTA ADENOHYPHYPHYSIS-NEKROSIS ELEKTRONMIKROSKÓPOS VIZSGÁLATA PATKÁNYBAN

KOVÁCS KÁLMÁN, az orvostudományok doktora,
VIRÁGH SZABOLCS és TIBOLDI TIBOR

Közlésre érkezett: 1966. IV. 22.

Hexadimethrin bromid adása patkányok adenohypophysisében változó nagyságú infarctust okoz (1). Mivel az elváltozások pathogenesise fénymikroszkópos vizsgálatok alapján nem tisztázódott, érdemesnek láttuk, hogy a kezelt állatok adenohypophysiseit elektronmikroszkóp segítségével is tanulmányozzuk. Jelen közleményben e kísérletek eredményeit ismertetjük.

Anyag és módszer

Kísérleteinket 200 g körüli, azonos törzsből származó, standard étrenden tartott, nőstény, fehér patkányokon végeztük. Az állatoknak intravénásan 5—5 mg hexadimethrin bromidot (polybrene, Abbott) adtunk. Néhány állat a hexadimethrin bromid mellett 1 E/100 g testsúly mennyiségben vizes insulint is kapott intraperitoneálisan, mivel folyamatban levő más kísérleteink azt mutatták, hogy insulin-kezelés esetén a hexadimethrin bromid-okozta hypophysiselváltozások valamivel gyakrabban és súlyosabb formában alakulnak ki.

Egy órával az állatok leölése előtt 0,1 ml/100 g testsúly mennyiségben, intravénásan tust is adtunk (Pelikan Spezialtusche, C 11/1431 a, Günther Wagner, Pelikan Werke, Hannover, Deutschland).

Az állatok leölése a hexadimethrinbromid beadása után, kettős csoportokban $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 órával nyakátvágással történt. Két patkány csak tust kapott, két állat pedig injekciós kezelésben nem részesült. Ezek képezték a kontroll csoportot.

Decapitálás után a hypophysiseket 1 perc alatt kivettük, a neurohypophysist stereomikroszkóp alatt levágtuk, az adenohypophysist pedig sagittálisan megfeleztük, s egyik felét fénymikroszkópos vizsgálatra, másik felét feldarabolás után elektronmikroszkópos vizsgálatra készítettük elő. A szövetdarabok rögzítése Millonig-féle phosphat-pufferrel, 7,4 pH-ra beállított, 5%-os glutaraldehydben, 2 órán át történt. Ezután az anyagot a rögzítőszer pufferjével kimostuk, és phosphat-pufferrel 7,4 pH-ra beállított, 1%-os

OsO_4 -ban utórögztítettük 1—2 órán át. A víztelenítés alkoholsorban történt. 70%-os alkoholban uranylacetáttal kontrasztoltunk. Az anyagot Aralditba ágyasztuk. A szövetdarabokból fáziskontraszt-mikroszkópos vizsgálatra és toluidinkék-festésre 1—2 μ vastag metszeteket készítettünk, hogy a legszebb elváltozásokat mutató szövetrészeket vizsgáljuk elektronmikroszkóppal. Az ultravékony metszeteket uranylacetáttal és ólomcitráttal „festettük”. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokat JEM-6C készülékkel végeztük.

Eredmények

Elváltozások az első hat órában

Fénymikroszkóppal található eltérések

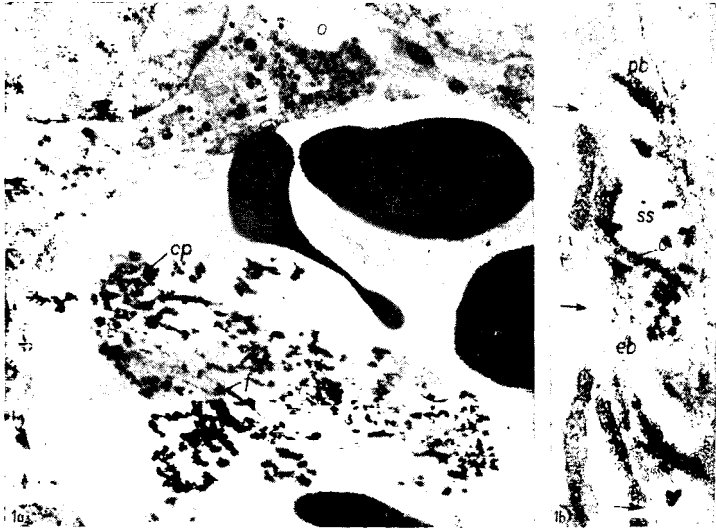
Előző közleményünkben részletesen leírtuk a fénymikroszkóppal észlelhető histológiai elváltozásokat (1). Jelen kísérletünkben ugyanolyan elváltozásokat találtunk, mint korábban; a félvékony metszeteken azonban némelyik kóros jelenség valamivel hamarabb és biztonságosabban kimutatható, mint a vastagabb, paraffinos metszeteken. Az első órában helyenként tágult, vörösvértestekkel kitöltött erek és a parenchyma némi fellazulása látható. A 2—4. órában ezek az elváltozások fokozódnak és kiterjednek. A tágult erekben a vörösvértestek között helyenként homogen, halványan festődő anyag helyezkedik el, melynek közepén tusszemcsék észlelhetők. Az erek egy részében granulocyták marginatiója figyelhető meg. Egyes területeken vérzések és a szöveti struktúra felbomlása látható; ugyanitt a toluidinkékkel festett, félvékony metszetekben a sejtmagvak egy része sötéten festődik, zsugorodottnak látszik. Hat órával a hexadimethrin bromid beadása után a vérbőség, értágulat és vérzések kifejezettek, s az interstitialis oedema igen feltűnő. Paraffinos beágyazás után ekkor láthatók a parenchyma-sejtek nekroszisának első jelei: egyes sejtmagok piknotikusak, a cytoplasma vacuolizált, a chromophil-sejtek granulatiója elmosódott. Néhol a cytoplasma eltűnt, a mag lecupaszodott.

Elektronmikroszkóppal látható elváltozások

Félórával a kezelés után a kapillárisok többsége normális tágasságú. Helyenként néhány feltűnően tág kapilláris is megfigyelhető. Az erek lumenében általában nincs több véralakelem, mint a kontrollokbán. Néhány kapillárisban összezsugorodott fibrin és tusszemcsék láthatók. A fibrinszálak kisebb része az endothel-sejtekhez tapad, nagyobb része szabadon fekszik a lumenben. Elzáródott ereket nem találtunk (1. ábra, a).

Néhány kapilláris endothel-sejtjein változó nagyságú szakadások figyelhetők meg. Elektronmikroszkópos felvételeinken úgy látszik, hogy a szakadá-

sok nem az intercellularis junctióknak, hanem az ismert fenestráknak (2) megfelelően lépnek fel. A fenestrák egy részében az áthidaló membrán eltűnik, és a normálisan 300–500 Å széles interruptiók helyén több száz μ szélességű discontinuitások keletkeznek (1. ábra, b). A szakadások alatt az endothelialis basalis membran helyenként normális, helyenként elmosódott. Az érfalszakadásoknak megfelelően gyakrabban, az épnek látszó erek körül ritkábban, fellazult



1. ábra, a. Tág capillaris, melyben precipitált fibrin (f) és tusszemcsék (cp) láthatók. Figyelemre méltó a thrombocyták hiánya. A kép felső részén oedemás sejtrészlet (o). Kezelés után $\frac{1}{2}$ órával. 8950 \times

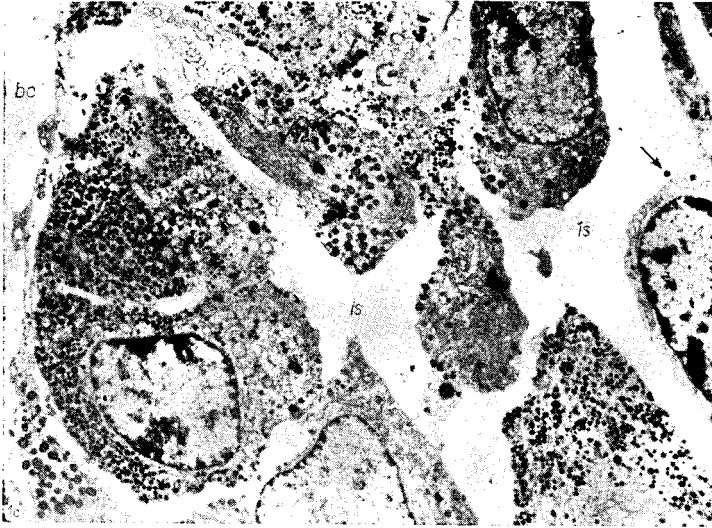
1. ábra, b. A capillaris endothel belésén szakadások (nyilak) láthatók. Az endothelialis basalis membran (pb) helyenként elmosódott. A subendothelialis rés tág (ss), a collagen-rostok (c) széttolódtak. Kezelés után $\frac{1}{2}$ órával. 41 600 \times

és kiszélesedett a subendothelialis réteg, benne a kollagen rostok széttolódtak (1. ábra, b). A subendothelialis rétegben tusszemcséket nem észleltünk.

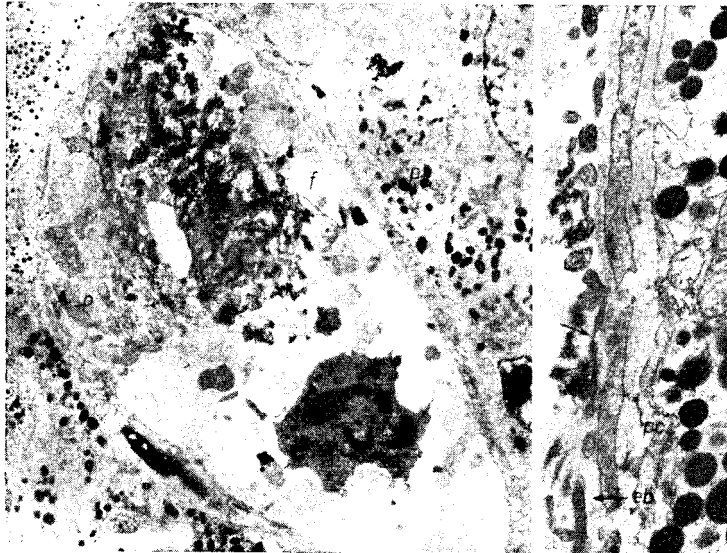
Az interstitialis rések változó mértékben, helyenként igen nagy fokban kitágultak. A többé-kevésbé szétvált sejtek között finoman szemcsés oedemafolyadék van, melyben elvéve secretiós granulumok láthatók (1. ábra, c).

Némelyik parenchyma-sejtnek egy-egy részlete duzzadt, világos, oedemásnak tartható. A duzzadt sejtrészletekben puffadt mitochondriumok, tágult, részlegesen degranulált endoplasmás reticulum és csökkent mennyiségű szabad ribosoma figyelhető meg (1. ábra, c).

Az 1. és 6. óra között az elváltozások fokozatosan súlyosbodnak. Egy órás anyagban lényeges eltérés a félórához viszonyítva az, hogy néhány érben thrombocytákból és fibrinből álló thrombusok jelennek meg. A thrombus

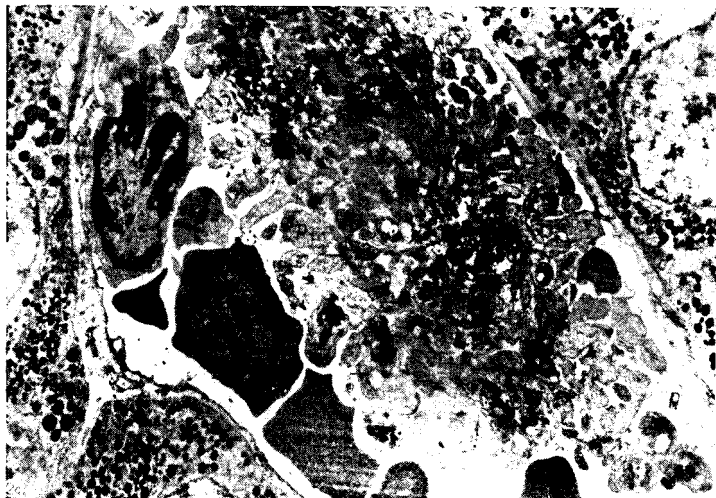


1. ábra, c. Tág intercellularis rések (is), melyeket oedemafolyadék tölt ki. Ez a folyadék egyébként ugyanolyan, mint a vér-capillarisokban (bc) levő plasma. A nyíl extracellularis granulumra mutat. A kép felső szélén levő LTH-sejt (A₂) egy része oedemás. Kezelés után 1½ órával. 4100 ×



2. ábra, a. Vérlemezkékből (p) és fibrinből (f) álló thrombus a kezelés után 1 órával. 3760 ×
2. ábra, b. Fragmentált capillaris endothelium, melyhez precipitált fibrin (f) tapad. Az endothel-sejt fenestráit áthidaló membran csak két helyen maradt meg (nyilak). Ahol ezek a membránok eltűntek, különböző tágasságú rések keletkeztek az érfalon. Az endothelialis basalis membránon is van discontinuitás (eb). Az endothel és parenchyma-sejt között pericyta-nyúlvány (pc).
 Kezelés után 2 órával. 23 800 ×

fő tömegét különböző fokban degranulált thrombocyták képezik. A fibrin kisebb mennyiségű, rendszerint a thrombus közepén helyezkedik el, ahol sok tusszemcse is megfigyelhető (2. ábra, a). A 2. órától határozottan növekszik a thrombotizált erek száma és egy-egy érszakaszban a thrombus kiterjedése. Az erekben felszaporodnak a granulocyták, egy részük szorosan hozzátapad az endothelsejtekhez (2. ábra, c és 3. ábra). A kezelés után 2 órával és később sok enormisan tág, vörösvértestekkel zsúfolt kapilláris található (4. ábra, b).



2. ábra, c. Nagy, főleg degranulált thrombocytákból (p) álló thrombus, melynek csak a közepén található fibrin (f). Kezelés után 2 órával. 2660 ×

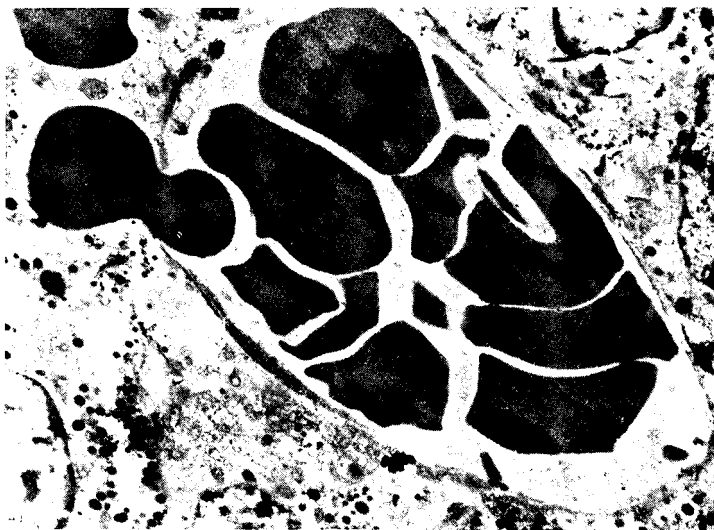
A szer bevétele után egy órával viszonylag kevés, a későbbi időpontokban egyre több kapillárison található elváltozások. Az érfal-laesio lényegében ugyanolyan, mint a félórás anyagban, a szakadások azonban nagyobb kiterjedésűek, némelyik érben a kapillaris-endothelnek csak a fragmentumai észlelhetők (2. ábra, b). Egyes endothel-sejtekben a sejtalkotóelemek is károsodtak: a mitochondriumok duzzadtak, az endoplasmás reticulum tágult. Az intercellularis junctiók megnyílását ezekben az időpontokban sem tudtuk biztonsággal kimutatni. Az érfalszakadásokhoz tapadva gyakran található thrombocyták és fibrinszálak (2. ábra, b és 5. ábra, a). Az érfalhoz tapadt thrombocytá alatt gyakorlatilag mindig károsodott (discontinuus) endothel van.

Szerencsés metszetben megfigyelhető, hogy a károsodott érfalon keresztül véralakelemek emigrálnak az érlumenből (4. ábra, a). Kétórás anyagban helyenként már nagy, a parenchyma-sejteket roncsoló vérzések találhatóak (4. ábra, b). A vörösvértestek néha a parenchyma-sejtekbe is bekerülnek (5. ábra, b). Extravasalisán thrombocyták és tusszemcsék is megfigyelhetők.

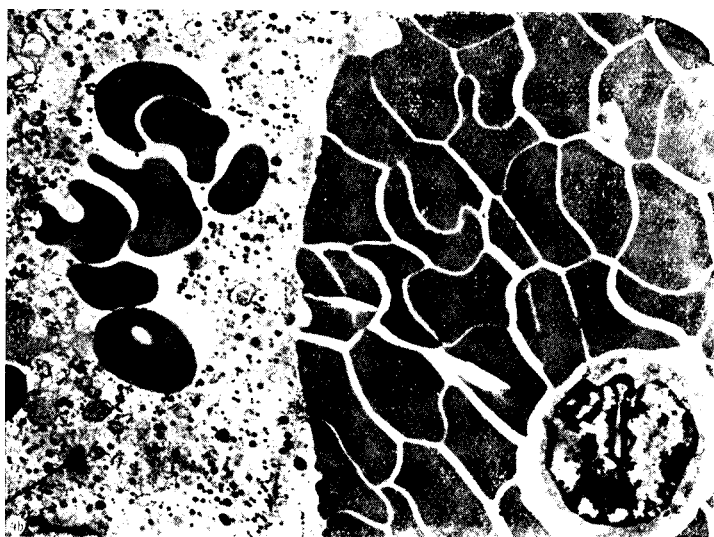


3. ábra. Ez a montázs thrombotizált, teljesen elzáródott üregű capillarist mutat. A kép alsó felében két érfalhoz simuló neutrophil granulocytá látható. Kezelés után 2 órával. 4780×

Az érfalszakadások környékén a subendothelialis rés általában kiszélesedett, vérplasmával azonos anyaggal itatódott át, melyben mind az ér, mind a parenchyma-sejtek basalis membranja elmosódottnak látszik (5. ábra, a). Hasonló elváltozás olyan erek körül is található, melyeknek endothel-sejtje normális (a metszet síkjában). Helyenként a basalis membrán átszakadt (5. ábra, b). Mindemellett található olyan kisebb endothel-sejt discontinuitások is, melyek körül a basalis membrán és a subendothelialis rés nem mutat elváltozást.



4. ábra, a. Emigráló vörösvértest a capillaris-falon keletkezett nyílásban. Kezelés után 4 órával. 5700 ×

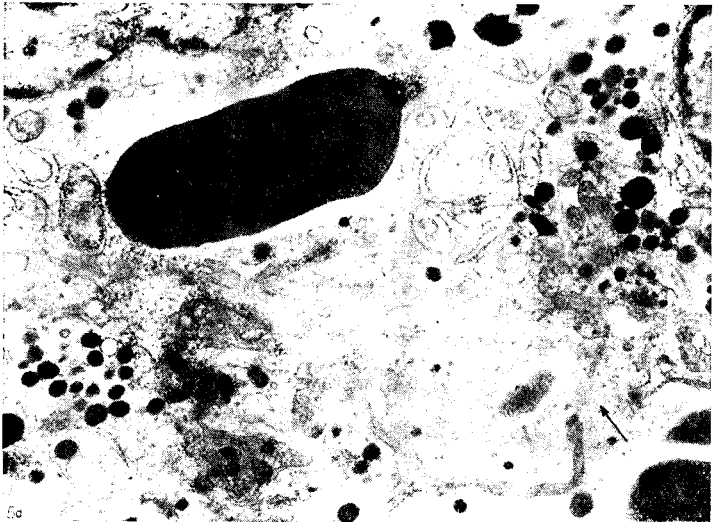


4. ábra, b. A kép jobb oldalán enormisan tág capillaris, melynek üregét vörösvértestek töltik ki, köztük egy lymphocyt is látható. A kép bal oldalán extravasalis vörösvértestek. Kezelés után 2 órával. 3340 ×

A kezelés utáni első órákban sok helyen található súlyos interstitialis vizenyő, melynek finoman szemcsés anyagához secretiósi granulomok, mitochondriumok és endoplasmás reticulum-membránok keverednek (6. ábra, a). A kezelés után 1–2 órával izoláltan és kisebb góciókban felszaporodik az

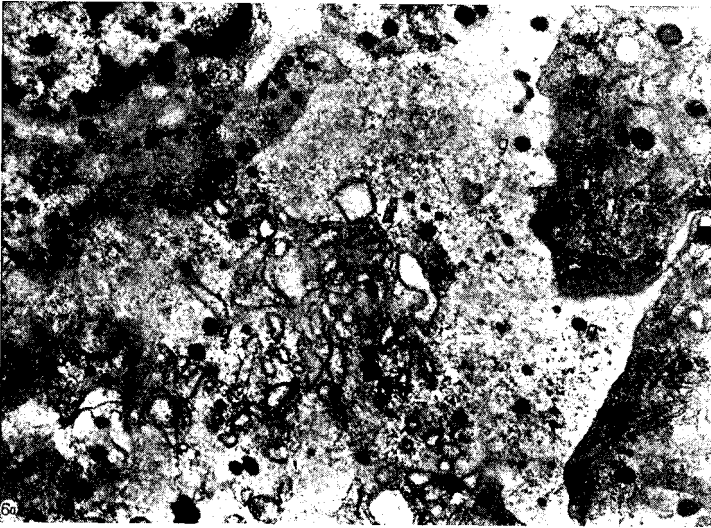


5. ábra, a. Thrombocyt (p), mely a capillarisfalán keletkezett szakadáshoz fekszik. A subendothelialis részben az állomány helyenként fellazult (csillag), a basalis membránok (bm) helyenként elmosódottak. Kezelés után 4 órával. 19 400 ×

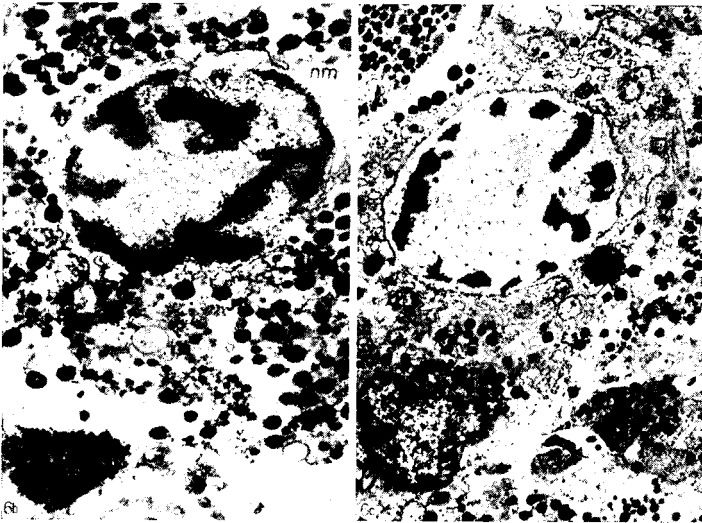


5. ábra, b. Széles nyílás a capillarisfalán (nyíl). Az endothelialis basalis membrán eltűnt. Az extravasalisán levő vörösvértest és az egyik parenchyma-sejt magva közvetlenül egymás mellett fekszenek. Kezelés után 2 órával. 13 790 ×

oedemásan duzzadt, világos cytoplasmájú, alterált mitochondriumokat és endoplasmás reticulumot tartalmazó parenchyma-sejtek száma. Némelyik sejt cytoplasmájában több zsírcsepp jelenik meg. Az oedemás sejtek között a normálisnál nagyobb densitású sejtek is előfordulnak. A vérzések és a súlyosabb sejt-oedema megjelenése után (2. és 3. ábra) számos sejt falán észlelhetők szakadások, egy-egy területen a sejthatárok eltűntek, és a különböző sejtek



6. ábra, a. Tág interstitialis rész, mely oedema-folyadékot, endoplasmás reticulum-profilokat (er) és secretiósi granulumokat (g) tartalmaz. Kezelés után 2 órával. 14 820 ×



6. ábra, b. Desorganizált cytoplasmájú parenchyma-sejt, melynek sejtmembránja eltűnt. A piknotikus mag helyenként elvált a dilatált perinukleáris cisternától (nm). A kép alján magtöredék (nd) is látható. Kezelés után 3 órával. 13 400 ×

6. ábra, c. Chromatolysis egy granulált parenchyma-sejt magjában. Kezelés után 4 órával. 7920 ×

cytoplasmája összefolyt (4. ábra, b). A 3. órában chromatolysisnek és piknosishoz megfelelő magjelenségek alakulnak ki (6. ábra, b és c); ezek az elváltozások a későbbi időpontokban számosabbá és súlyosabbá válnak.

Elváltozások a 6—24. óra között
Fénymikroszkóppal található eltérések

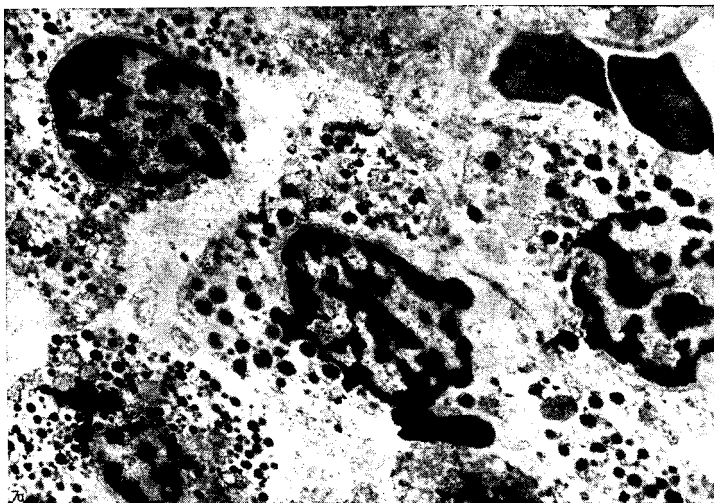
A hatodik órától kezdve a nekrosis-jelenségek gyorsan progrediálnak. Kialakulnak az infarctusra jellemző zónák. Ezeket emberi hypophysis-nekrosis fénymikroszkópos tanulmányozása kapcsán *Sheehan* és *Stanfield* [3] írta le. A sejtmagok lysis, rhexis és piknosis jeleit mutatják. A sejtek magjáról a cytoplasma leválik. Granulatio nem figyelhető meg. Az érfalak is fokozatosan az elhalás jeleit mutatják. Megindul a vörösvértetek dehaemoglobinisatiója. Helyenként leukocyta-infiltratio észlelhető.

A hexadimethrin bromid beadása után 24 órával típusos infarctus képe látható. A sejtkontúrok elmosódnak, sejtmagfestődés általában nem észlelhető. Helyenként magmaradványok láthatók, melyek néhol haematoxylinophil-gömbökké csapódnak össze. A szöveti kép infarctusra jellemző.

A nekrosis az egyes állatokon változó kiterjedésű, azonban bármilyen nagy is, néhány sejtsorból álló széli szegély mindig ép marad.

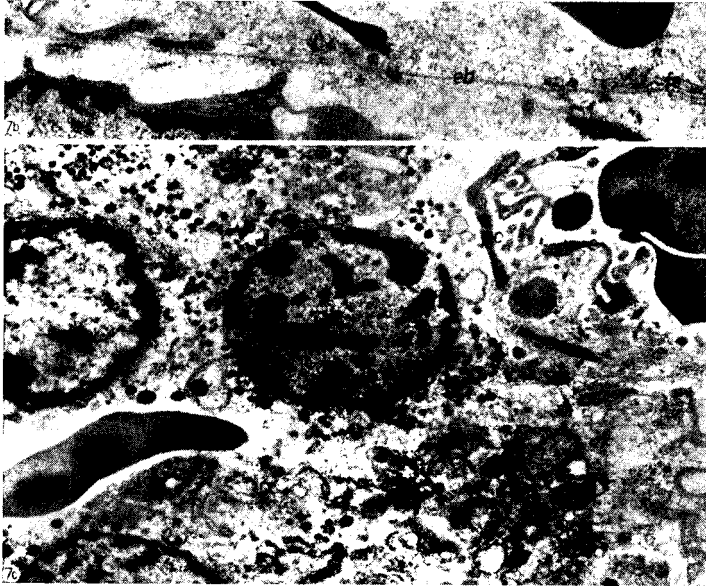
Elektronmikroszkóppal látható elváltozások

A 6—24. órás anyagokban egyes blokkok csak nekrotikus, más blokkok csupán mérsékelt elváltozásokat mutató szövetet tartalmaznak. Ezek az eltérések az elváltozások zonális tagozódására vezethetők vissza. Az elektronmikroszkópos megfigyelésekből kiemelését érdemel, hogy olyan területeken, ahol a sejtmagvak piknosis, kariorhexis, valamint kariolysis jelenségeit mutat-



7. ábra, a. Ezen a felvételen minden parenchyma-sejt magja piknosis jeleit mutatja. A sejthatárok eltűntek. Kezelés után 8 órával. 5730×

ják, és a sejthatárok majdnem teljesen eltűntek, még mindig nagy számban találhatóak secretiós granulumok, tönkrement belső szerkezetű mitochondriumok és hosszabb-rövidebb endoplasmás reticulum-membránok (7. ábra, a). Az ilyen területeken elhalt falú erek is észlelhetők, melyekben a szétesett endothel-sejteknek és pericyta-nyúlványoknak csupán a körvonalai figyelhetőek meg (7. ábra, c). A thrombotizált erekben a thrombus szerkezete többé-kevésbé homogénné vált. Az olyan szövetrészekben, melyekben az elhalás



7. ábra, b. Capillaris-falrészlet, melyen az endothel-bélésnek csak a fragmentumai láthatók (fe). Az endothelialis basalis membran (eb) megmaradt. Kezelés után 24 órával. 19 000 ×

7. ábra, c. A kép felső, jobb sarkában nekrotikus falú capillaris. Az endothel-bélésnek (e) és a pericytáknak (pc) csak a kontúrjai látszanak. A parenchyma-sejtek között eltűntek a sejthatárok. A sejtörmelékben felismerhető sejtalkotóelemek is találhatóak. Kezelés után 24 órával. 8900 ×

csak részleges, az összecsapzódott thrombocyták változó mértékű duzzanata és elhalása látható. Ezeket a thrombocyta-elváltozásokat más szövetek thrombosisaiban már leírták [4]. A részlegesen elhalt területek némelyik kapillárisában az endothel bélés több mikron hosszúságú területen fragmentálódott, illetve eltűnt, az ér basalis membránja azonban ennek ellenére megmaradt (7. ábra, b). Az elváltozások területén nagy számban észlelhetők vörösvértestek, helyenként pedig leukocyták.

Megbeszélés

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok a praenekrotikus fázis során kiterjedt és súlyos elváltozásokat tártak fel az adenohipophysis kapillárisaiban. A hexadimethrin bromid beadása után már félórával érlumen-tágulat, intravasculáris fibrin-kiválás, érfalszakadás, interstitialis oedema volt megfigyelhető. Helyenként a parenchyma-sejtekben is enyhébb fokú vizenyőt találtunk; kétségtelen azonban, hogy a korai fázisban a parenchyma elváltozásai a vasculáris eltérésekkel szemben háttérbe szorultak. Eredményeink tehát korábbi fénymikroszkópos megfigyeléseinkkel [1] összhangban arra utalnak, hogy az elhalás lokális keringési zavar következménye; az adenohipophysisben hexadimethrin bromid hatására infarctus alakul ki.

Az együttesen észlelt korai eltérések létrejöttének módját, illetve az elváltozások kialakulásának időbeli sorrendjét igen nehéz magyarázni. Lehetséges, hogy érsasmus az elsődleges elváltozás, s az érfalszakadás, az interstitiumba történő fokozott transvasculáris folyadékáramlás, a thrombosis mind a spasmus-okozta hypoxia következményei. Spasmus jelenlétét bizonyítani azonban még elektronmikroszkóppal sem lehet.

Majno és Palade [5] histamin, valamint serotonin adagolásával, más szerzők [6, 7, 8, 9, 10] histamin-fel szabadulással járó kísérletes gyulladás, illetve különböző helyi szövethárosítás létrehozásával az izom, a bőr, illetve a mesenterium kapillárisaiban és postkapilláris venuláiban az endothel-sejtek intercelluláris junkcióinak megnyílását mutatták ki. Így az érfalakon keletkezett réseken keresztül vérplasma, vörösvértetek és a keringésbe adott corpuscularis elemek jutnak ki az ér lumenéből. *Kimura* és munkatársainak [11, 12] vizsgálatai szerint hexadimethrin bromid adása esetén a mastocyták degranulálódnak, és histamin, valamint serotonin szabadul fel. Ezen adatok alapján arra számítottunk, hogy a hypophysis kapillárisaiban az endothel-sejtek között rések keletkezését tudjuk majd megfigyelni. Elképzelésünk azonban nem igazolódott, mivel az intercelluláris junkciók megnyílását nem észleltük. Ehelyett érfalszakadás jött létre; az érfal discontinuitása a *Farquhar* [2] által részletesen leírt fenestrák mentén jött létre.

Mivel a basalis membrán nem akadályozza meg a folyadék és plasma-fehérjék érből való kijutását [5], így az endothel-sejteknek a fenestrák mentén történő szétszakadása intercelluláris oedema kialakulását eredményezi. Ez az eltérés — véleményünk szerint — jelentős szerepet játszik a nekrosishoz vezető folyamat progressiójában. Az extravasculáris térbe bejutott nagy mennyiségű folyadék nyilván gátolja a sejtanyagcserét; az érpályában pedig a vér besűrűsödéséhez, a viscositas növekedéséhez, a keringés további romlásához vezet. A hypophysis oedemája és a kialakuló stasis a szövet térfogatnövekedését, ez pedig a tok megfeszülését idézi elő. Mivel a kötőszövetes tok

megfelelően tágulni nem tud, érkompressio jön létre. Ez azután tovább fokozza a keringési zavart.

Szükségesnek tartjuk hangsúlyozni, hogy a legkorábbi fázisban az ér lumenét elzáró thrombus még nincs, és így a thrombosis nem előzi meg az érfal-elváltozásokat. Ezek szerint a korai érfalkárosodásokért thrombosis nem lehet felelős. Az első néhány órában létrejövő és egyre fokozódó vérrögösödés azonban rendkívül fontos szerepet játszhat a keringési zavar fenntartásában és súlyosbításában, ezáltal a parenchyma károsításában, a nekrosis előidézésében.

Nem tudunk választ adni arra a kérdésre, hogy a thrombosis az érfalkárosodás következménye-e, vagy pedig attól függetlenül alakul-e ki. Utóbbi lehetőség mellett szólnak *Huggins* és *Sugiyama* [13] vizsgálatai. E szerzők a hexadimethrin bromiddal kezelt patkányok mellékveséiben kialakuló nekrosisok pathogenesisét tanulmányozták, és arra a következtetésre jutottak, hogy a nekrosisnak elektrokémiai oka van. Ismeretes, hogy a vérerek fala és a vér alakos elemei híg elektrolyt-oldatban, így pl. a vérplasmában elektromegatív töltésűek. A hexadimethrin bromid mint kationos polymer kötődik a kapillárisok negatív töltésű falához. A polymernek azonban egy szabad pozitív töltése még mindig marad. Így a vér alakos elemei a sinusoidok felszínére tapadnak, mégpedig ott, ahol a pozitív töltésű polymer magához ragadja azokat. Lehetséges, hogy ennek a mechanizmusnak szerepe lehet az adenohipophysis kapillárisaiban észlelt thrombosis létrejöttében is, bár ez a hypothesis csak a korai thrombosis keletkezésére vonatkozóan adhat felvilágosítást, a korai érfal-károsodások létrejöttét azonban nem magyarázza meg.

A hexadimethrin bromiddal kísérletesen előidézett hypophysis-nekrosis [1], valamint az emberi post partum hypophysis-nekrosis [3, 14] fénymikroszkópos szöveti képe teljesen azonos. Emberi hypophysis-nekrosissal kapcsolatban elektronmikroszkópos vizsgálatok még nem történtek. Bár saját kísérleteinkből az emberi hypophysis-nekrosis pathomechanismusára vonatkozóan határozott következtetéseket levonni nem lehet, mégsem vethető el az a lehetőség, hogy az emberi hypophysis-nekrosis létrejöttében az általunk észlelt jelenségek szerepet játszhatnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Hexadimethrin bromid intravénás bejuttatása esetén patkányok adenohipophysisében nekrosis alakul ki. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok azt mutatták, hogy 30 perccel a szer beadása után az adenohipophysis kapillárisainak egy része erősen kitágul, s a kapilláris-endothel fenestráinak megfelelően szakadások keletkeznek az érfalon. Ugyanebben az időpontban helyenként intravasculáris fibrinkicsapódás, intercelluláris vizenyő és enyhe fokú sejtoedema mutatható ki. A kezelés után egy órával thrombusok keletkeznek, melyek teljesen elzárják némelyik kapilláris lumenét. A kezelés után 2 órával az átszakadt érfalon keresztül vörösvértetek kerülnek a fokozott oedemát mutató interstitiumba. A 3 órás anyagban a parenchyma-sejtek egy részének membránja átszakad, a sejtmagvakban kariolysis és kariorhexis jelenségei észlelhetők. A későbbi időpontokban a fenti elváltozások fokozódnak, s nagy területeken teljes érfal- és parenchyma-sejt elhalás alakul ki.

Eredményeink előző fénymikroszkópos vizsgálataink adataival megegyezően arra utalnak, hogy az adenohipophysis nekrosis hexadimetrin bromid hatására helyi keringési zavar következtében alakul ki.

IRODALOM

1. Kovács, K., Carroll, R. és Tapp, E.: *Lancet*, **2**, 919 (1964).
2. Farquhar, M. G.: *Angiology*, **12**, 270 (1961).
3. Sheehan, H. L. és Stanfield, J. P.: *Acta endocr.* **37**, 479 (1961).
4. Vassalli, P., Simon, G. és Rouiller, C.: *Amer. J. Path.* **43**, 579 (1963).
5. Majno, G. és Palade, G. E.: *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **11**, 571 (1961).
6. Marchesi, V. T.: *Proc. Roy Soc. (Biol.)* **156**, 550 (1962).
7. Movat, H. Z. és Fernando, N. V. P.: *Lab. Invest.* **12**, 895 (1963).
8. Movat, H. Z. és Fernando, N. V. P.: *Amer. J. Path.* **42**, 41 (1963).
9. Rowley, D. A.: *Brit. J. exp. Path.* **44**, 284 (1963).
10. Cotran, R. S.: *Amer. J. Path.* **46**, 589 (1965).
11. Kimura, E. T., Young, P. R. és Richards, R. K.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **107**, 19 (1961).
12. Kimura, E. T., Young, P. R. és Barlow, G. H.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **111**, 37 (1962).
13. Huggins, C. B. és Sugiyama, T.: *Nature*, **206**, 1310 (1965).
14. Sheehan, H. L.: *J. Path. Bact.* **45**, 189 (1937).

AZ ACTH-NAK AZ OVÁRIUM VÉREÁLLÁTÁSÁRA KIFEJTETT EXTRAADRENÁLIS HATÁSÁRÓL

STARK ERVIN, az orvostudományok kandidátusa, VARGA BERTALAN és ÁCS ZSUZSA

Közlésre érkezett: 1966. VI. 25.

Korábbi vizsgálatainkban [1, 2], másokkal megegyezően [3] megállapítottuk, hogy az ACTH a mellékvesén átfolyó vérmennyiséget megnöveli és ez a hatás altatott és éber állapotban egyaránt ismételtén kiváltható akkor is, amikor az ACTH a mellékvese corticoid secretióját már nem növeli. Az ACTH e hatásának lehetséges mechanizmusán tűnődve egyebek mellett felvetődött az a gondolat, vajon egy másik steroid termelő szervre az ováriumra ható trop hormon(ok), mint az FSH*, vagy LH** nem fejt(enek)-e ki hasonló hatást a mellékvesén, ill. az ACTH nem növeli-e az ováriumon átfolyó vérmennyiséget. Az FSH és LH a mellékvesén átfolyó vérmennyiséget az alkalmazott dózisban nem befolyásolta 1 órás megfigyelési idő alatt (nem közölt adatok). Az ACTH jelentősen fokozta az ováriumon átfolyó vérmennyiséget és ezt a hatást akkor is kifejtette, ha a mellékveséket előzőleg eltávolítottuk. Jelen közleményünkben e vizsgálatokról számolunk be.

Módszerek

Kísérleteinket 15 db nőtény kutyán (9—21 kg) és 4 db macskán (2,5—3 kg) végeztük. A kutyákat a kísérletek egyik csoportjában chloraloseval (100 mg/kg), egy másik csoportjában nembutállal (30 mg/kg i. v.), a macskákat chloralose-urethánnal (50 mg chloralose és 250 mg urethan/kg i. p.) altattuk. Az ováriumon átfolyó vérmennyiség változását a következő módszerekkel mértük:

I. Kísérleteink egyik csoportjában *Hensel* [4] szöveti hővezetésen alapuló módszerét alkalmaztuk. Az ováriumba Betz és munkatársai [5] által leírt hajlékony thermoszondát vezettünk, ahogyan azt más parenchymás szervekre előző közleményünkben leírtuk [1, 2]. A thermoelem által érzékelt változásokat kétsatornás Fluvograph-fal (*Hartman és Braun*) regisztráltuk, és a változást

* Follicle Stimulating Hormone Calbiochem Lot 43 672, 600 µg/kg Armour egység

** Luteinizing Hormone Calbiochem Lot 44 644, 120 µg/kg Armour egység.

sokat %-ban adtuk meg, [1, 2].

II. A kísérletek másik csoportjában laparatomia után a vena ovaricaba polyethylen kanült vezetünk, a kifolyó vérmennyiséget Jaquet-féle piezo-elektromos cseppszámlálóval mértük és ordináta író segítségével kimográfion regisztráltuk. A vénás elfolyás mérése előtt az uterus szarvból jövő vénaágakat felkerestük és lekötöttük. Az állatok 200 E/kg heparint (Heparin; Richter) kaptak.

Az ováriumon átfolyó vérmennyiség mérésével egyidejűleg a vérnyomást az arteria femoralisban Statham nyomásátalakító segítségével Hellige elektronmanométerrel mértük és Hellige Multiscriptoron regisztráltuk. A légzést saját készítésű thermistoros légzésszámlálóval ellenőriztük, melyet a Hellige multiscriptorhoz csatlakoztattunk.

A mellékveséket median laparatomia útján távolítottuk el és a vizsgálatokat a mellékveseirtás előtt, valamint az adrenalektomiát követő 1–3 óra múlva önkontrollosan végeztük.

Felhasznált anyagok:

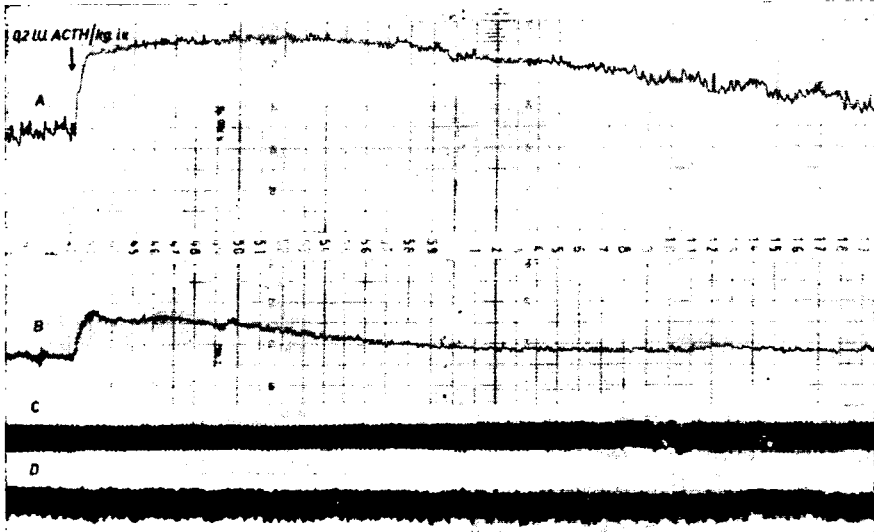
Kísérleteinkhez az Organon gyár különböző ACTH készítményeit használtuk: Batch N^o 19208, Batch N^o A 4159, szintetikus ACTH Organon 2/64 (1 mg kb. 100 I. E.).

Eredmények

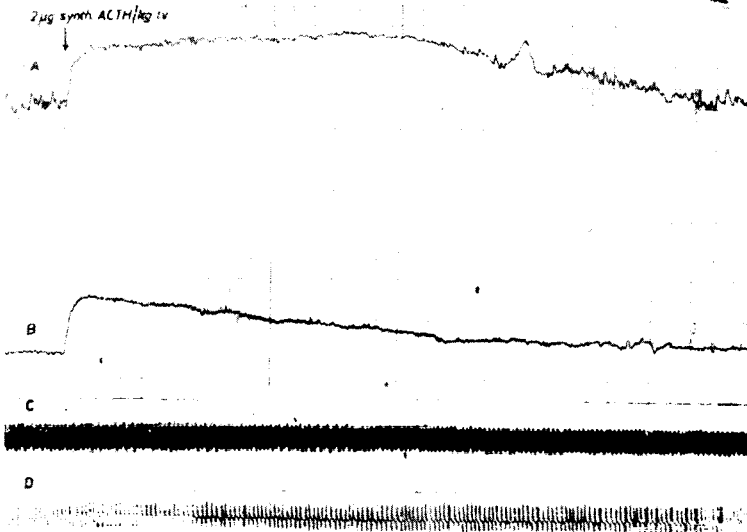
I. Az átfolyó vérmennyiség mérése thermoszondával

A) A chloraloseval altatott kutyákban az ACTH az ováriumon átfolyó vérmennyiséget jelentősen megnöveli, de sem a vérnyomást, sem a légzést nem befolyásolja (1. ábra). A hatás lezajlása után adott újabb ACTH az átfolyó vérmennyiséget ismételten megnövelte. Annak kizárására, hogy az ACTH ezen hatása nem a preparátum szennyezettségéből ered, a vizsgálatot synteticus ACTH-val is megismételtük és megállapítottuk, hogy a szintetikus ACTH is megemeli az ováriumon átfolyó vérmennyiséget (2. ábra). További kísérleteinkben kiderült, hogy mind a kereskedelmi, mind a szintetikus ACTH mellékvese irtott állatban is megnöveli az ováriumon átfolyó vérmennyiséget (3, 4. ábra). A mellékvese irtott állatokon a vizsgálatokat csak akkor végeztük el, ha a mellékvese irtás után a vérnyomás nem esett 90 Hgmm alá. Noha mellékvese irtott állatokon végzett kísérleteink száma (3 állaton végzett önkontrollos vizsgálat) nem enged meg határozott következtetést, mégis az a benyomásunk, hogy mellékvese irtás után az ACTH hatására bekövetkező vérátfolyás növekedés nagyobb, mint mellékvese irtás előtt.

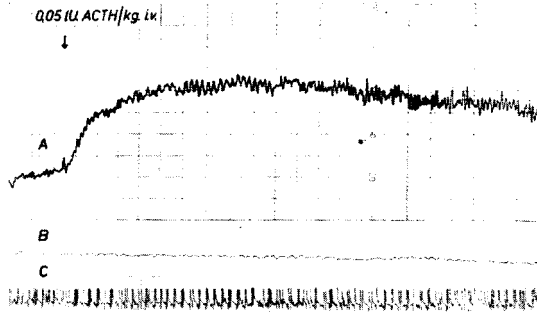
Az ováriumon átfolyó vérmennyiséget az ACTH bizonyos határok között a dózistól függően növeli. A növekvő dózis nemcsak az átfolyás növekedés maximumát, hanem a megnövekedett vérátfolyás időtartamát is növeli



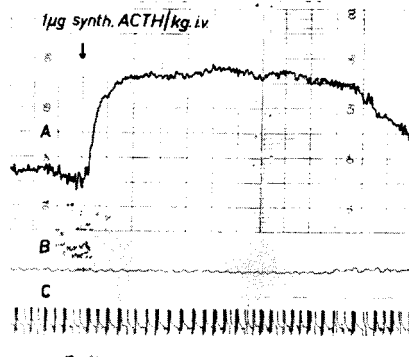
1. ábra. ACTH hatása az ováriumon és mellékvesén átfolyó vérmennyiségre. A ovárium, B mellékvese, C artériás vérnyomás, D légzés. Egy kocka vízszintes irányban 1 percet jelent



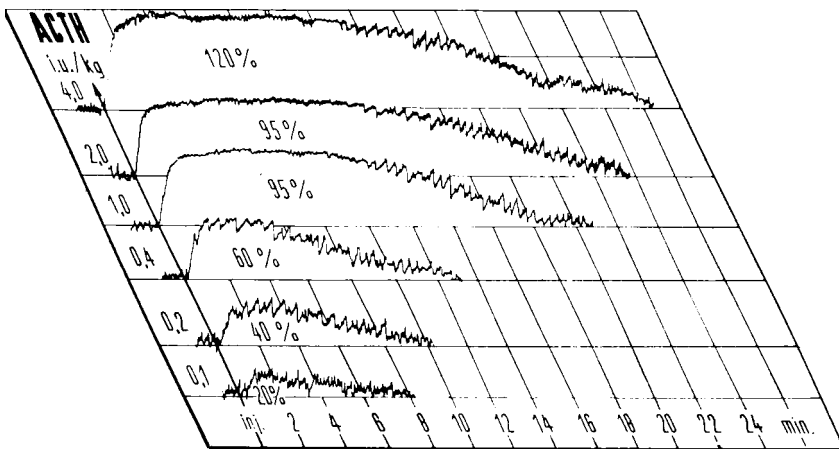
2. ábra. Szintetikus ACTH hatása az ováriumon és mellékvesén átfolyó vérmennyiségre. Jelzések mint az 1. ábrán



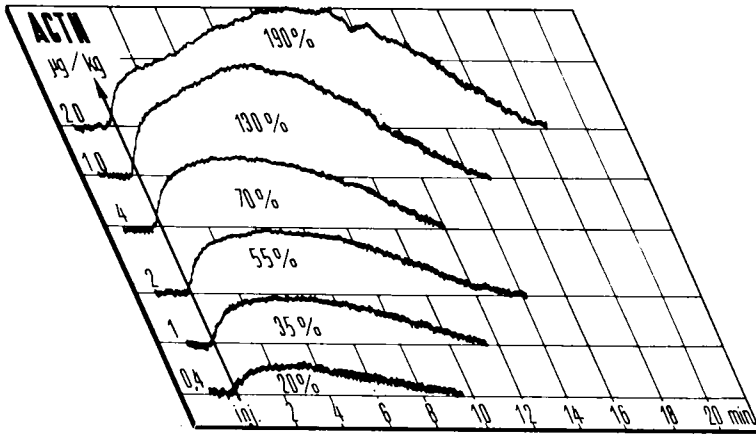
3. ábra. ACTH hatása az ováriumon átfolyó vérmennyiségre mellékvese-irtott kutyában. A ováriumon átfolyó vérmennyiség, B arteriás középnyomás, C légzés. Egy kocka vízszintes irányban 1 percet jelent



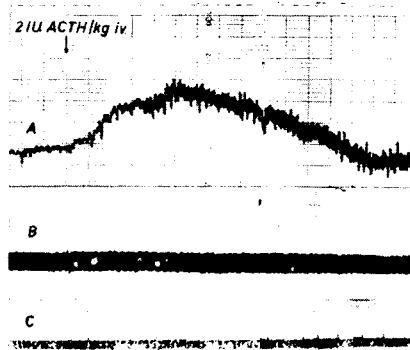
4. ábra. Szintetikus ACTH hatása az ováriumon átfolyó vérmennyiségre mellékvese-irtott kutyában. Jelzések mint a 3. sz. ábrán



5. ábra. Az ováriumon átfolyó vérmennyiség változás maximuma és időtartama i. v. adott különböző mennyiségű ACTH után. A görbék felvétele ugyanazon kutyán történt. Az egyes dózisokat az előző hatás lezajlása után fecskendeztük be



6 ábra. Az ováriumon átfolyó vérmennyiség változás maximuma és időtartama i. v. adott különböző mennyiségű szintetikus ACTH után. A kísérleti feltételek az 5. ábra alatt jelzettekkel azonosak



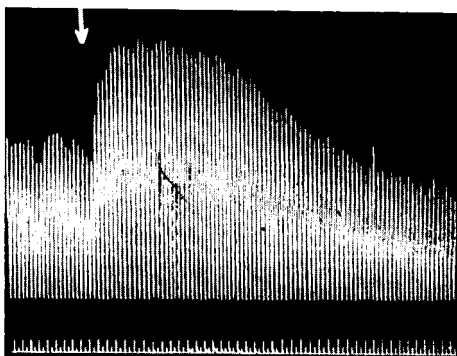
7. ábra. ACTH hatása az ováriumon átfolyó vérmennyiségre macskában. A átfolyó vérmennyiség, B artériás vérnyomás, C légzés

(5, 6. ábra). A dózis és hatás közötti összefüggés pontosabb vizsgálata jelen munkánkban nem volt célunk. Megjegyezzük azonban, hogy az azonos dózisokra kapott változások nagysága a különböző kutyákban nem volt mindig azonos és mivel azonos preparátumokat használtunk, nyilván egyedenként fennálló érzékenység közti különbségről van szó.

B) A thermocellemmel végzett vizsgálatokat macskákön is elvégeztük. 4 macskán végzett, macskánként többször megismételt vizsgálataink egyikét a 7. ábra mutatja. ACTH hatására az ováriumon átfolyó vérmennyiség macskában is jelentősen megnő, a görbe jellege azonban a kutyánál látottaktól eltér. Az átfolyó vérmennyiség növekedése lassabban éri el maximumát. A vérnyomás és légzés ACTH után, csakúgy mint a kutyáknál, változatlan.

II. A vena ovaricából kifolyó vérmennyiség direkt mérése

E vizsgálatokat nembutállal altatott kutyákon végeztük. A 8. ábrán látható, hogy az ACTH i. v. beadása után a vena ovaricából kifolyó vérmennyiség megnőtt, a növekedés 1 percen belül észlelhető és az alkalmazott dózis mellett 25 perc múlva tér vissza a kiindulási értékre.



8. ábra. A vena ovaricából kifolyó vérmennyiség változása ACTH után kutyában. A nyíl az ACTH beadásának időpontját mutatja. A görbe alatt az időjelzés látható percekben, ill. félpercekben

Megbeszélés

A rendelkezésünkre álló irodalomban nem találtunk egyértelmű bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy az ACTH az ovárium működését befolyásolni tudná. Többen [6, 7, 8] beszámoltak arról, hogy az ACTH kezelés a vizeletben ürülő oestrogének mennyiségét növeli emberben. Barlow szerint [8] az ACTH okozta oestrogén ürítés fokozódása elsősorban ováriális eredetű, azonban az oestrogén ürülésnek ezt a fokozódását az ACTH a mellékvese valamely nem glycocorticoid produktumán keresztül hozza létre.

Perrini és Cianci [9] kimutatták, hogy prepuberális nőstény patkányok genitális szervei ACTH kezelés hatására megérnek. Az uterus és vagina oestrusra jellemző változásokat mutat és a folliculusok kifejezett fejlődése észlelhető.

Kar és munkatársai [10] megállapították, hogy az ACTH növeli prepuberális patkányok ovárium súlyát és fokozza a folliculus érését a mellékvese irtott állatban is. E szerzők feltevése szerint az ACTH e hatását a hypophysis fokozott gonadotroph hormon elválasztásán keresztül fejti ki. Ezekkel a vizsgálatokkal kapcsolatban felvetődik az a lehetőség, hogy az ACTH gonadotrophin szennyezettsége idézte elő az észlelt hatásokat.

Engel [11], valamint Lebovitz [12] felhívják a figyelmet azokra a kritériumokra, melyeknek meg kell felelni ahhoz, hogy valamely troph hormonnak extra-target hatásáról beszélhessünk. Ilyen hatás sine qua non-ja, hogy a biológiai hatás a célszerv távollétében is létrejöjjön és hogy a hormonpreparátum lehetőség szerint tiszta protein vagy peptid legyen.

Vizsgálataink szerint Az CTH növeli az ováriumon átfolyó vérmennyiséget és mivel szintetikus ACTH mellékvese-irtott állatban is kifejti ezt a hatást, megállapíthatjuk, hogy a hatás extraadrenális.

Nincsenek megbízható adataink a kutya és a macska endogén ACTH elválasztásának mennyiségi viszonyaira vonatkozóan nyugalmi vagy stressz körülmények között. Adataink szerint már 0,05 I. E. kereskedelmi ACTH, vagy 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ szintetikus ACTH jelentősen növeli az ováriumon átfolyó vérmennyiséget. E dózisok alapján feltételezhető, hogy az ACTH már physiológias körülmények között is, de kórosan fokozott produkció esetén minden bizonnyal befolyásolhatja az ovárium vérellátását.

Természetesen felvetődik az a kérdés, hogy milyen mechanizmus útján váltja ki az ACTH ezt a hatást?

Előző kísérleteinkben [1, 2] megállapítottuk, hogy az ACTH akkor is megnöveli a mellékvesén átfolyó vérmennyiséget, amikor a corticoid secretiót már nem fokozza. E hatás mechanizmusának magyarázatára felvetettük annak lehetőségét, hogy az ACTH olyan metabolito(ka)t szabadíthat fel a mellékvesében, mely(ek) in loco csökkentik az erek resistenciáját és így idézik elő az átfolyó vérmennyiség növekedését. Noha nincs bizonyítékunk arra, hogy ez valóban így van, az ovárium esetében is felmerül ez a lehetőség. Ismeretesek ugyanis azok az adatok, melyek szerint mind az ACTH [13, 14], mind az LH [15] steroidogeneticus hatása a ciklikus 3', 5' AMP-n keresztül valósul meg. Lehetséges, hogy az ACTH-nak a mellékvesén és ováriumon átfolyó vérmennyiséget fokozó hatásában azok az anyagcsere-termékek játszanak szerepet, melyek az AMP felszaporodásához vezetnek, vagy az AMP által indukált anyagcsere folyamat valamely közti terméke.

Az ACTH véráramot növelő hatásának magyarázatára — mind a mellékvesében, mind az ováriumban — felvetődik egy másik lehetőség, az ti., hogy a steroid termelő szervekben ACTH-ra érzékeny érstruktúrák lehetnek. E feltételezés nem támaszkodhat konkrét kísérleti adatokra. Hogy mégis felvetődik, annak az a magyarázata, hogy mint korábbi vizsgálatainkban láttuk, H az ACT sem a vesében, sem a pajzsmirigyben [1, 2], sem a lépben, sem a pancreasban, sem a májban (nem közölt adatok) nem befolyásolta az átfolyó vérmennyiséget.

Az ACTH néhány anyagcsere-folyamatra kifejtett extraadrenális hatását már korábban leírták [11, 16, 17].

Vizsgálataink az ACTH egy további extraadrenális hatásának felismeréséhez vezettek. Hogy mi lehet az ACTH extraadrenális hatásának a jelentősége,

akár fiziológiás, akár kóros körülmények között, *Lebovitz* [12] szellemesen körvonalazta.

*

Köszönetet mondunk Pongrácz Ferencnének és Horváth Jánosnak értékes technikai segítségükért. Köszönetünket fejezzük ki továbbá az Organon cégnek a szintetikus ACTH rendelkezésünkre bocsátásáért.

IRODALOM

1. Stark, E., Varga, B., Ács Zs. és Papp, M.: *Pflügers Archiv* **285**, 296 (1965).
2. Stark, E., Varga, B., Ács, Zs. és Papp, M.: *Orvosi Hetilap* **28**, 1306 (1965).
3. Nichols, J., és Richardson, A. W.: *Proc. Soc. exp. Biol.* **104**, 539 (1960).
4. Hensel, H., Ruef, J. és Golenhofen, K.: *Pflügers Arch.* **259**, 267 (1954).
5. Betz, E., Brasch, D. és Hensel, H.: *Arzneimittelforsch.* **11**, 333 (1961).
6. Brown, J. B., Falconer, C. W. A. és Strong, J. A.: *J. Endocrin.* **19**, 52 (1959).
7. West, C. D., Daneast, B. és Pearson, O. H.: *J. Clin. Invest.* **37**, 341 (1958).
8. Barlow, J. J.: *J. Clin. Endocrin.* **24**, 586 (1958).
9. Perrini, F. és Cianci, S.: *Acta Endocrinologica* **15**, 101 (1954).
10. Kar, A. B., Karkun, J. N. és Roy, S. K.: *Acta Endocrinologica* **15**, 101 (1954).
11. Engel, F. L.: *Vitam. and Horm.* **19**, 189 (1961).
12. *Lebovitz, H. E.*: *Proc. 2nd Int. Congr. Endocr. London* (1964) 1231.
13. *Haynes, R. C., Sutherland, E. W. és Rall, T. W.*: *Recen Progress in Hormone Research* **16**, 121 (1960).
14. *Hechter, O. és Halkerston, I. D. K.*: *The Hormones*, ed. by G. Pincus and K. J. Thimann, Academic Press, New York, 1964 (5), 697.
15. *Savard, K., Marsh, J. M. és Rice, B. F.*: *Recent Progress in Hormone Research* **21**, 285 (1965).
16. *Astwood, E. B.* In „*The Hormones. Physiology, Chemistry and Applications*” Eds.: G. Pincus, K. J. Thimann Academic Press, New York (1955). 235—309.
17. *Engel, F. L., és Lebovitz, H. E.*: *Amer. J. of Med.* **35**, 721 (1963).

AZ ERYSIPELAS-KÉRDÉS. STREPTOGEN SENSIBILISATIO EGYES STREPTODERMÁKBAN

RAJKA ÖDÖN, az MTA lev. tagja, GÓZONY MARIANNA, KOROSSY SÁNDOR, az
orvostudományok kandidátusa és BÖSZÖRMÉNYI JÓZSEF

Közlésre érkezett: 1966. IV. 26.

Az erysipelas (*E*) sajátos formája a Streptococcusok (*Str.*) által okozott bőrgyulladásoknak. Ismeretes a klinikai képe és lefolyása, de ma már hiányoznak a súlyos, széptikus kórformák, mert a sulfanilamid- és antibioticum-készítmények bevezetése óta lényegesen vesztett súlyosságából. Terápiája is — eltekintve a recidiváktól — megoldottnak tekinthető [12]. Lokalizációja annyiban változott, hogy míg régebben 90%-ban az arcon és a fülön keletkezett [6, 19], jelenleg az esetek zöme az alsó végtagokon fordul elő [11, 12]. A mi anyagunkban pl. 1964-ben az arcon 30, az alsó végtagokon 137 eset volt, ugyanezek a számok 1965-ben 18 és 119. A régebbi elég magas halálozási százalékkal szemben ma már ritka a halálos kimenetel *E* következtében (az István kórház bőrosztályán pl. 1958—1963 I. féléve közt 1018 [12], 1964-ben 173, 1965-ben 140 eset közül egyetlenegy sem fordult elő). Azonkívül sok országban ritkább is a jelentkezése, mert a higiéniés viszonyok javulásával a *Str.* fertőzéses bemeneti kapuk, elsősorban a lábujjközti gyulladások szanálására nagyobb gondot fordítanak [20]. Ezek gyógyítása jelenti egyúttal a megelőzést is [9].

Aetiológiája is ismert. A szerzők általában elfogadják, hogy a β -haemolyticus *Str.*-ok közül az *A* [5], azután a *C* és *G* szerológiai csoportú humán pathogen törzsek a kórokozók, melyekkel emberen és állatokon az *E* kísérletileg is előidézhető [6, 11]. Virulenciájuk és invazív tendenciájuk főleg a típusfajlagos M-protein-tartalomtól, azután a hyalurinsavból álló mucinózus tok jelenlététől és bizonyos mértékig a *Str.*-enzymektől, pl. a streptokinasetől is függ [5]. A törzsek, ill. kivonataik [pl. a III. frakció, 29, 30, 31] és a thermostabil faktor [15, 27], akár tartalmaznak M-proteint, akár nem, nyúlkísérletekben kifejezett bőrallergiát idéznek elő, mely lymphocytákkal passzívan átvihető [27]. A Staphylococcusok szerepe még vitás, valószínű, hogy a szövődményekkel kapcsolatban csak társfertőzőként szerepelnek [23].

A régebbi felfogás, hogy speciális és specifikus *E-Str.* idézné elő a betegséget [2], megdőlt [18, 23], mert egészen különböző kórfolyamatokból származó és szerológiailag különböző pathogen *Str.*-törzsek okozhatják, és viszont ugyanaz a törzs különféle streptogen kórformákat idézhet elő [5]. Az arc-*E*-t

pl. gyakran megelőzi a felső légutak fertőződése, amikor is mind a primaer gócban, mind a beteg laesiókban ugyanazt a szerológiai *Str.*-típust lehet kimutatni [5]. Más szóval: *nincsen fajlagos E-törzs.*

Annak ellenére, hogy az *E* minden idevágó tankönyvben, kézikönyvben és számtalan cikkben részletesen le van írva, *pathomechanizmus* ma sem eléggé ismert. Általában elfogadják, hogy a *Str.*-ok valamilyen bőr- vagy nyálkahártya-laesióban foglalnak helyet és innen, mint bemeneti kapuból hatolnak be a bőr nyirokútjaiba spontán vagy valamilyen gyulladással fellángolás, trauma stb. kapcsán. Innen a betegség pontosabb megjelölése: „Streptoderma cutanea lymphatica streptogenes” [6]. De az is lehetséges, hogy a kórokozók közvetlenül jutnak a bőr nyirokereibe és okoznak *E-t.* Felmerül a kérdés, ha az esetek túlnyomó részében valamilyen, primaeren *Str.*-szal fertőződött bemeneti kapu szerepel, vajon maga az *E* innen kiinduló, csupán lokalizált fertőzéses folyamatnak vagy a gócfertőzések mintájára a fertőzött elsődleges góc által létrehozott *id-jellegű laesió*nak tekinthető (mint pl. a streptogen-tonsillogen erythema nodosum esetében), *melyben sensibilisációs mechanizmus is közreműködik?*

A probléma megoldásában döntő szerepe lehet tehát az *allergológiai-immunológiai viszonyok* tisztázásának. Ezért tettük elsősorban ezeket vizsgálat tárgyává. „Az *E* sajátságos, más *Str.* fertőzésektől eltérő kórképének megértésére allergiás folyamatokat tételeznek fel a bőrben, melyeket igyekeztek kísérleti és klinikai vizsgálatokkal megerősíteni” [10]. Az *E* recidiváló eseteiben összefüggést észleltek az *A*-csoportú *Str.* kiváltotta sensibilisációval [1].

Az *E*-ban észlelt allergiás reakciók, mint a mikrobás folyamatok általában, *későitípusúak*, tehát a *cellularis* reakciók közé tartoznak. Azonban az *E-t* okozó *Str.*-fertőzés humoralis antitestek képződését is kiváltja. Ennélfogva az immunoallergiás viszonyok vizsgálata céljából párhuzamosan *bőrpróbákat* és *szerológiai* antitest-titrálásokat végeztünk.

Anyagok és módszerek: A *Str.*-nak igen sok antigenjellegű faktora van. Ezek közül *négy*el végeztünk i. c. próbákat, és pedig: a) *Streptococcus-vaccinával*, b) K1- és K56-jelzésű *O-streptolysin*nel, c) *Streptokinase*val és d) a *thermostabil faktor*tal.

a) *Streptococcus-vaccina.* Készült az *A*-csoportú 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 11., 12., 13., 14., 19., 25. és 29. típusok M-preoteint tartalmazó virulens törzseinek Kalbak-táptalajon való tenyésztéséből. A tenyészeteket 0,3%-os formalinnal öltük el, majd centrifugáltuk, mostuk és a steril isotonias konyhasóoldatban felvett suspensióikat aa kevertük. Konzerváló szerül 1 : 10 000 merthiolatot adtunk hozzá. A vaccina sűrűsége 1,6 optikai densitásnak felelt meg. N-tartalma: 0,14 mg/ml. Előzetes, nagyszámú kísérleti személyen történt beállítás alapján a bőrpróbát a vaccina 1 : 400, ill. 1 : 800-as hígításával végeztük i. c. à 0,1 ml.

b) A K1 és K56 jelzésű *O-streptolysin-antigen* C-csoportú H46A jelzésű *Str.*-törzs tenyésztéséből készült, ammóniumsulfátos kicsapással, tisztítással és dialyzálással. A készítmények hatékonysága: 5 haemolytikus egység ml-enként. A K56 jelzésűt lyophilizálás előtt egy órán át 56 °C-on inaktiváltuk. Kísérleti személyeken a K1 készítmény 1 : 200, a K56 1 : 400 hígítása volt a küszöbérték az i. c. próbában [à 0,1 ml].

c) A *Streptokinase* C-csoportú H46A jelzésű *Str.*-törzs tenyésztéséből ammóniumsulfáttal történt kicsapás után alkohollal koncentrálnálva készült. Hatékonysága: 2000 fibrinolytikus egység ampullánként. Küszöbértéke i. c. próbában, à 0,1 ml, 1 : 400–800 volt.

d) *Thermostabil antigen* [15]. *A*-csoportú *Str.*-ok 1., 3., 6., 23., 26. és 28. típusának törzseit Kalbak-táptalajon tenyésztve, a tenyészetek supernatansát ecetsavval kicsaptuk,

a csapadékot pH 8,2 foszfát-pufferben oldottuk, majd az oldatot 30 percen át forró vízfürdőben tartottuk. A csapadékot kiszűrtük, és a tiszta oldatot lyophilizáltuk. Küszöbértéknek i.e. próbában, a 0,1 ml, 1 : 400—800 hígítás felelt meg.

A bőrpróbákat általában 1-2 héttel a betegség kezdete után végeztük. A reakciókat 48 óra után olvastuk le, és a késői típusú reakcióknál szokásos értékelés szerint a 8×8 mm-es átmérőknél nagyobb reakciókat minősítettük pozitívnak. Minthogy az összes bőrpróbákat küszöbértékű antigen-adagokkal végeztük, nem primaer toxikus reakciókról, hanem valódi bőr-sensibilisatióról van szó.

A humorális antitestek közül csupán az antistreptolysint [ASL] és az antistreptokinaset [ASK] vizsgáltuk. Mindkettőnél a normális érték felső határának, a magyarországi viszonyoknak megfelelően, a 250 egységet vettük, és az ennél magasabb titereket tekintettük pozitívnak [3], bár sok külföldi szerző ennél alacsonyabb szintet [pl. ASL-nél 150 E-t, 20] tekint határértéknek.

A szerológiai reakciókhoz szükséges vért ugyancsak 1-2 héttel a betegség kezdete után vettük.

Eddig a következő betegségeket vizsgáltuk: *I. csoport: Streptogen eredetű E:* 81 eset. *II. csoport: 45 eset, feltételezhetően streptogen,* ill. annak tartható folyamatok, mint a felnőttkori erythema multiforme és nodosum, melyeknél egyéb kórok (tbc., gombafertőzés stb.) kizárható volt, *Str.-tenyésztésű ekzema microbicum* és néhány egyéb folyamat, melyeknél a tenyésztés *Str.-okat* mutatott ki. *III. csoport: Kontroll esetek pozitív szeroreakciókkal:* 112, melyek nem streptodermiával kerültek osztályunkra, a tenyésztés *Str.-ra* negatív volt, azonban náluk a szerológiai vizsgálat minden esetben fokozott ASL- és, ill. vagy ASK-titert állapított meg, ennek alapján lehetett kiállott vagy a jelen betegségtől függetlenül meglévő belső streptogen infektív gócra következtetni [13]. *IV. csoport: Kontrollok negatív szeroreakciókkal:* 141 eset, kórházi betegek, akiknek aktuális bőrfolyamata sem tenyésztési, sem szerológiai vizsgálattal nem volt streptogennek minősíthető; de a pozitív bőrreakciókat adó esetekben előzetes *Str.* eredetű fertőzés tételezhető fel (1. és 2. tábl.).

Eredmények. I. csoport: A *Str.-vaccinával* kapott későítípusú reakciókat figyelembe véve, elsősorban az tűnik fel, hogy az *E-os* betegeken kiváltott pozitív reakciók százalékos arányszáma (39,5%) és a kontroll csoportok száma közt (30%) lényeges különbség nem volt. Ez azt jelenti, minthogy az élet folyamán (csak felnőtt betegeink voltak, a 15. életévtől felfelé) úgyszólván mindenki átesik valamilyen *Str.-fertőzésen* és ennélfogva bizonyos fokú sensibilisatiót szerezhetett, fennáll annak a lehetősége, hogy az *E* esetekben talált pozitív értékek nagyobb része nem az *E-folyamatnak*, hanem a korábbi *Str.-sensibilisatio* következményének tulajdonítható.

A K1 és K56 jelzésű streptolysinnél és streptokinásenál már nagyobb volt a különbség a streptogen és a kontroll csoport közt a bőrpróbában. Ezek a faktorok mint extracellularis enzimprotein-antigenek szintén bőr-sensibilizáló képességgel rendelkeznek, mely a korrallal növekszik, amint azt több szerző vizsgálatai megerősítették [14, 24, 7, 4]. Pozitivitásuk gyakorisága (a K1 kivételével) azonban némileg alatta marad a vaccinás bőrreakcióknak. Bár egyesek az enzimfaktoroknak, típusfajlagos M-protein híján, nem tulajdonítanak allergiás sensibilizáló jelentőséget [23], azonban az általunk vizsgált streptogen

I. táblázat

| Csoport | Kórkép | Betegszám | Késői típusú (i. c. á) | | | |
|---------|---|-----------|------------------------|----|--------|-----|
| | | | Str. vacc. | | Strept | |
| | | | 1 : 400 —800 | | K1 | |
| | | | + | Ø | + | Ø |
| I. | <i>Streptogen eredetű kórkép:</i> | | | | | |
| | Erysipelas elsőízben | 41 | 21 | 20 | 19 | 22 |
| | Erysipelas recidiváló | 40 | 11 | 29 | 13 | 27 |
| | Összesen | 81 | 32 | 49 | 32 | 49 |
| II. | <i>Feltételezhetően streptogen eredet:</i> | | | | | |
| | Erythema multiforme | 6 | 2 | 4 | 2 | 4 |
| | Erythema nodosum | 15 | 7 | 8 | 7 | 8 |
| | Ekzema streptogenes | 17 | 6 | 11 | 2 | 15 |
| | Egyéb (erythematodes, purpura, superinficiált prurigo) | 7 | 4 | 3 | 2 | 5 |
| | Összesen | 45 | 19 | 26 | 13 | 32 |
| III. | <i>Kontroll esetek pozitív seroreakciókkal:</i> | | | | | |
| | Ekzema microbicum | 49 | | | | |
| | Gyógyszerkiütés (alapfolyamat streptogen) | 11 | | | | |
| | Ulcus cruris (másodlagos pyoderma) | 11 | | | | |
| | Egyéb (psoriasis, akne vulg., lichen ruber pl., M. Mucha — Habermann, M. Stevens — Johnson, erythematodes stb.) | 41 | | | | |
| | Összesen | 112 | 26 | 86 | 14 | 98 |
| IV. | <i>Kontroll esetek negatív seroreakciókkal:</i> | | | | | |
| | Ekzema microbicum non streptogenes | 27 | | | | |
| | Psoriasis | 22 | | | | |
| | Ulcus cruris | 20 | | | | |
| | Kontakt dermatitis | 18 | | | | |
| | Gyógyszerkiütés | 8 | | | | |
| | Urticaria | 10 | | | | |
| | Egyéb | 36 | | | | |
| | Összesen | 141 | 51 | 90 | 19 | 122 |

kórképekben, különösen az első *E*-fertőzésben, az enzymentigenek kiváltotta késői típusú reakciók viszonylagos magas száma arra utal, hogy az M-protein nélküli protein-antigenek is allergizáló hatásúak. Ezt a felfogást megerősíti,

| bőrreakciók 0,1 ml) | | | | | | Humoralis antitestek | | | |
|------------------------|-----|-----------------|-----|-------------------|----|-------------------------|-------|--------|-------|
| olyon | | Str. kinase | | Thermo- stabil | | ASL | | ASK | |
| K56 | | | | | | 250E | | | |
| 1 : 400 | | 1 : 400 —800 | | 1 : 400 —800 | | felett | alatt | felett | alatt |
| + | Ø | + | Ø | + | Ø | | | | |
| | | | | | | 34-ből | | | |
| 17 | 24 | 14 | 17 | 21 | 13 | 27 | 14 | 18 | 23 |
| 7 | 33 | 10 | 30 | 15 | 25 | 26 | 14 | 19 | 21 |
| | | | | | | 74-ből | | | |
| 24 | 57 | 24 | 57 | 36 | 38 | 53 | 28 | 37 | 44 |
| | | | | | | 40-ből | | | |
| 2 | 4 | 2 | 4 | 2 | 4 | 4 | 2 | 3 | 3 |
| 6 | 9 | 6 | 9 | 6 | 9 | 10 | 5 | 5 | 10 |
| 1 | 16 | 1 | 16 | 4 | 9 | 10 | 7 | 8 | 9 |
| 1 | 6 | 1 | 6 | 2 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 |
| | | | | | | 95-ből | | | |
| 14 | 98 | 13 | 99 | 27 | 68 | 108 | 4 | 47 | 65 |
| | | | | | | 107-ből | | | |
| 16 | 125 | 26 | 115 | 32 | 75 | 0 | 141 | 0 | 141 |

hogy *Wahl* és *mtsai* M-proteint nem tartalmazó avirulens *Str.*-törzsek egyik frakciójáról is megállapították, hogy erős későitípusú reakciót tudnak kiváltani [29, 30, 31]. Ugyanez áll a thermostabil faktorra is. Az antigen tulajdon-

ságú enzimfaktorok főleg keringő antitestek képződéséhez vezetnek, melyek titer *E*-nál, mint általában *Str.*-fertőzésekben [5, 13] erősen fokozódhat.

A késői típusú bőrreakciók arányszáma és az ASL-titer közt nincs szoros összefüggés (vannak ellentétes eredmények is [13]). Így az első *E*-fertőzésben 51%-os pozitív *Str.*-vaccinás bőrreakcióval szemben 65,8%-ban volt fokozott az ASL-titer, míg recidiváló *E*-ban 27,5% pozitív bőrreakcióval szemben 65%-ban volt pozitív az ASL-titer. ASK-nál is fennáll ez a különbség [25],

2. táblázat

| Csoportok | Betegek száma | Pozitív későitípusú bőrreakciók %-ban | | | | | Pozitív serológiai lelet %-ban | |
|--|---------------|---------------------------------------|----------------|------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------|
| | | Strepto- vaccina | 0-streptolysin | | Strepto- kinase | Thermo- stabil antigen | ASL | ASK |
| | | | K1 | K56 | | | | |
| I. csoport: első erysipelas recidiváló erysipelas erysipelas összesen | 41 | 51 | 46 | 41,4 | 34 | 61,7 | 65,8 | 43,9 |
| | 40 | 27,5 | 32,5 | 17,5 | 25 | 37,5 | 65 | 47,5 |
| | 81 | 39,5 | 39,5 | 29,6 | 29,6 | 48,6 | 65,4 | 45,6 |
| II. egyéb streptogen kór- formák | 45 | 42 | 28,8 | 22 | 22 | 31 | 62 | 42 |
| III. csoport: seropozitív kontroll esetek | 112 | 23 } 30 | 12 | 12 | 12 | 28 | 96 | 42 |
| IV. csoport: seronegatív kontroll esetek | 141 | | 36 | 13 | 11 | 18 | 29 | 0 |
| III. és IV. csoport összesen | 253 | | | | | | 42,6 | 18,5 |

bár kevésbé kifejezett. Azonkívül említésre méltó, hogy a 141 szeronegatív eset közül 36%-ban volt pozitív a későitípusú bőrreakció. Ez a discrepantia — valószínűleg különböző antigen-determinansok által indukálva — a cellularis és humoralis reakciók függetlensége mellett szól.

A Lyampert-féle thermostabil faktorról ismeretes [27], hogy főleg az *A*-csoportú törzsekben fordul elő, sem *M*-proteint, sem enzimeket nem tartalmaz. Úgy látszik, erősebb hő-sensibilizáló képességgel rendelkezik, mint a többi antigenek.

Ha az *E*-eseteket aszerint csoportosítjuk, hogy első fertőzésről vagy recidiváló esetekről van-e szó, akkor azt tapasztaljuk, hogy az először fertőzötteknél a *Str.*-vaccinával kiváltott pozitív reakciók száma (51%) meghaladta a kontroll reakciók pozitivitását (30%), tehát a *Str.*-sensibilisatio erősebben érvényesült. Ezzel szemben a recidiváló esetekben a pozitív reakciók száma (27,5%) elmarad a kontrollcsoport pozitív reakciói (30, ill. 36%) mögött.

Ennek oka az lehet, hogy az ismételt fertőzés nem okoz további sensibilizációt és így az eredeti fokozottabb sensibilizatio az idők folyamán gyengül, de az is lehet, hogy az ismételt *E*-fertőzéssel járó antigen-behatás spontán deszenzibilizációra vezet és a reakciók gyengülését okozza. Azt is figyelembe kell venni, hogy a recidivák klinikai képe gyakran enyhébb (subfebrilis hőmérsékletek stb.) és a laboratóriumi értékek (fehérvérsejtszám, vörösvérsejt-süllyedés stb.) sem annyira fokozottak, ami talán mégis bizonyos fokú védettséget jelent.

II. csoport: Streptogen erythema multiforme-ban és nodosumban a *Str.*-vaccinára adott egyes gyulladáshoz vezető bőrreakciók többnyire erősebbek ugyan az *E* reakcióinál, mint azt más szerzők is tapasztalták [26], azonban ennek ellenére a pozitív reakciók száma (42%) alig haladja meg a pozitív *E*-reakciókét (39,5%) és a IV. kontrollescsoport pozitív *Str.*-vaccina-reakcióit (36%) sem lényegesen. Ezeknél a kórképeknél is gyakori a recidiva. Az említett *discrepancia* a későitípusú bőrreakciók viszonylagos elmaradása és a humoralis antitestek fokozott képződése között itt kifejezettebben mutatkozik, aminek oka lehet, hogy az enzimek (M-protein nélkül) talán gyengébb bőr-szenzibilizáló antigenek a vaccinánál. Ez a viselkedés bizonyos fokig, ha nem is olyan kifejezett formában, emlékeztet a lymphoreticulosisok ama eseteire, ahol későitípusú reakciók nem fajlagos gyenge megnyilvánulása mellett a keringő antitestek képződése a szokott mértékben megy végbe.

III. csoport: A későitípusú bőrreakciók számának erősebb csökkenése, főleg az enzymbetartóknál, azzal függhet össze, hogy régebbi fertőzésekről lévén szó, a gyógyulással a bőrreakciók fokozatosan visszafejlődhetnek, a pozitív szeroreakciók fokozottabb száma viszont annak lehet a következménye, hogy előzőleg valamilyen heveny *Str.*-fertőzés zajlott le (pl. heveny légúti fertőzés; az ellene kapott gyógyszer azután bőrkiütést váltva ki, utalták a beteget bőrosztályra).

IV. csoport: Az a körülmény, hogy a szeronegatív esetekben is aránylag sok a pozitív bőrreakció, egyrészt arra utal, hogy ezeknél is előzetes *Str.*-fertőzés történt, de jóval régebben, esetleg gyermekkorban, és ilyenkor előfordul, hogy a bőrreakció még fennáll, amikor a humoralis antitestek már eltűntek, másrészt a két reakció említett függetlensége folytán lehet pozitív bőrreakció humoralis antitestek nélkül, és fordítva.

Ha 2. táblázat alapján összehasonlítjuk az eredményeket, akkor kitűnik, hogy mind az 5 allergenként alkalmazott antigennel és a szerológiai vizsgálatokhoz használt 2 antigennel is az első fertőzésű *E*-os csoport adta legmagasabb arányban a pozitív reakciókat. Ennél kisebb mértékben, de a III–IV. kontrollescsoportnál [a IV. csoport *Str.*-vaccina-reakcióját kivéve] jelentősen magasabb százalékban kaptunk pozitív reakciókat a recidiváló *E*-osok és az egyéb streptogen bőrbetegek csoportjában is. Az allergiás reakciókat illetően megállapítható, hogy a *Str.*-tenyészetek supernatansáiból készült 4 antigen: a K1 és a K56 streptolysin, a streptokinase és a thermostabil antigen

különböző arányban adott ugyan pozitív reakciókat a streptogen-csoportokban, de szignifikánsan magasabb arányban a kontrollcsoportokhoz viszonyítva.

A *Str.*-vaccinával kapott pozitív reakciók arányában már távolról sincs ilyen jelentős különbség a streptogén és a kontrollcsoport között. Érdekes, hogy a két kontrollcsoport közül a *Str.*-vaccinával és a streptokinaseval nagyobb százalékban kaptunk pozitív bőrpróbákat a szeronegatív, mint a szeropozitív csoportban. Ez az ellentét a már említett discrepantiára utal a humoralis és a cellularis reakciók pozitivitása között. Egyébként — az első fellépésű *E* kivételével — egyik allergiás próba pozitivitása sem érte el az 50%-ot.

3. táblázat

Pozitív későitípusú allergiás bőrreakciók és pozitív szerológiai leletek együttes előfordulásának arányai

| | Különböző szerológiai leletek esetszámai | Pozitív későitípusú bőrreakciók %-ban | |
|---------------------------|---|---------------------------------------|-------------------|
| | | K1 streptolysinnel | streptovaccinával |
| I.—II. streptogen csoport | 81 ASL + eset közül | 38 | 47 |
| | 45 ASL ∅ eset közül | 31 | 29 |
| | 56 ASK + eset közül | 28,5 | 53 |
| | 70 ASK ∅ eset közül | 41 | 30 |
| III.—IV. kontroll csoport | 108 ASL + eset közül | 13 | 22 |
| | 47 ASK + eset közül | 9 | 19 |
| | 141 mindkét szerológiai reakcióval ∅ eset közül | 13 | 36 |

A két szerológiai reakció közül az ASL csak kb. félszer, az ASK viszont kb. két és félszer nagyobb százalékban adott pozitív reakciót a streptogen-csoportokban, mint a kontrollokban [2. tábl.], azonban egyik szerológiai reakció sem mutatott kizárólagos összefüggést az aktuális klinikai képpel. A kontrollcsoportokban is 18—42%-ban előforduló pozitív szerológiai reakciók a korábban átvészelt *Str.*-fertőzéseknek tulajdoníthatók, viszont az aktuális streptogen kórképekben észlelt 35—55%-os szerológiai negativitást a korán elkezdett antibioticumkezelés magyarázhatja.

Felmerül a kérdés, hogy ugyanazon betegeken milyen arányban fordulnak elő együttesen a pozitív szerológiai és allergiás leletek, más szóval van-e valamilyen korreláció a kétféle reakció között. E célból az allergiás próbák közül a K1 streptolysinnel és *Str.*-vaccinával kapott bőrpróbák pozitivitási arányát kiszámítva az ASL- és ASK-pozitívak és -negatívak csoportjaiban [3. tábl.], megállapíthattuk, hogy pozitív allergiás bőrreakciók a streptogen-csoportokban inkább a pozitív szerológiai reakciókkal párosultak, a kontrollcsoportban viszont a *Str.*-vaccina inkább a szeronegatívknál adott pozitív bőrreakciót [36%], azonban egyértelmű összefüggés egyik vonatkozásban sem

mutatkozott. A *Str.*-vaccina a szerogenatív kontroll esetek több mint $\frac{1}{3}$ -ában pozitív allergiás reakciót váltott ki, tehát kb. hasonló arányban mint a streptogen aetiológiájú csoportokban. Ez arra utal, hogy a fenti kórképekben a *Str.*-fertőzés önmagában csak kevésbé fokozza a pozitív késői típusú bőrreakciók számát, vagyis a cellularis allergiát, a kontrollokkal szemben, akiknek pozitív *Str.*-vaccinás bőrreakciója inkább korábbi *Str.*-fertőzéseknek tulajdonítható.

Megbeszélés: A vizsgálatok alapján a *Str.*-eredetű bőrfertőzésekben, elsősorban először jelentkező *E*-ban, *sensibilisatiós mechanizmus* is feltételezhető. E koncepció mellett szól:

1. A folyamat *sajátos klinikai jellege*, mely merőben eltér a primaer fertőzéses góc klinikai képétől. [A tünetek függetlensége a beható allergizáló kórokozótól az allergiás folyamatok egyik fő kritériuma.] Ez a klinikai kép a streptodermák közül csak az *E*-nál fordul elő.

2. Mint a táblázatokból kitűnik, az *E* és az *erythema multiforme*-, *nodosum*-csoport közt a késői típusú bőrreakciók pozitivitása és a keringő antitestek titere tekintetében nincsen lényeges különbség. Minthogy pedig az *erythema multiforme*- és a felnőttkori *erythema nodosum*-csoport, melyben a *Str.*-eredet dominál [17], általában *mikrobid* jellegű, primaer fertőzéstől eredő secundaer kiütésnek, tehát allergiás eredetűnek [21] tekinthető, a kettő közti párhuzamos viselkedés felveti az *E*-nak is allergiás jellegét.

3. Bizonyos mértékű *fokozott Str.-szenzibilisatiót*, különösen az *E* első megjelenésekor, ki lehet mutatni mind a késői típusú cellularis reakciók, mind a humoralis antitestek vonalán a kontrollcsoporttal szemben.

Az allergiás mechanizmus *ellen* szól: 1. Az *E* sajátos klinikai jellegét magyarázhatja a kórokozók speciális elhelyezkedése a bőr nyirokereiben [a vérerekben rendszerint nincsenek], ami hyperaemiás és nagyfokú oedemás gyulladással jár. Az *E*-os nyirokereik lymphangiographiával kimutatható elváltozásainak pathogen jelentősége még nincs tisztázva [28]. A lázas általános tüneteket okozhatják a felszívódó toxikus anyagok is.

2. A *Str.*-ok jelenléte a nyirokutakban a kórfolyamat kezdetén, főleg a széli zónákban, szokatlan az id-jellegű folyamatokban, amelyek eleinte sterilek. A megbetegedett *E*-os bőr más helyein, még a spontán vagy mesterségesen támasztott hólyagokban is, vagy különböző műfogásokkal *Str.*-t kimutatni csak ritkán lehet [11]; a széli zónákban excindált szövetdarabkák tenyésztése vezet rendszerint eredményre [8].

3. A cellularis késői típusú *szenzibilisatio* a *Str.*-vaccinával szemben az esetek nagy részében alig haladja meg a kontrollcsoport streptogen *szenzibilisatióját*.

4. Az *E* átvészélése *nem jár valódi immunitással*, gyakran *recidivál*, rövidebb-hosszabb időközökben, esetenként talán azért, mert a bemeneti kapuk megmaradnak [16]. Nem ritkák az olyan esetek, ahol az *E* 5–10–20-szor és még többször is megismétlődik. A helyi immunitás is hiányzik; a

Schultz—Charlton-féle jelenséget nem sikerült *E*-ben kiváltani [6]. Ugyanez vonatkozik a II. csoportra: az erythema multiforme-, nodosum-csoportra és a streptogen ekzemára is.

Az *E* néhány napos *lappangás* után fejlődik ki, többnyire hirtelen nagyobb bőrterületen. A lappangási idő és a kiterjedt gyulladás sensibilisatio mellett is szólhatna ugyan, azonban a *Str.*-ok invasiója és felszaporodása a nyirokutakban szintén igénybe vehet néhány napot.

Mindezen megfontolások után, nevezetesen a csak mérsékelt számban emelkedett késői típusú pozitív cellularis reakciók és a valódi immunitás hiánya alapján arra lehet gondolni, hogy az *E*-nál, legalábbis a *recidiváló* esetekben, mint általában streptodermákban, a késői típusú sensibilisatiós mechanizmus csak gyengén fejlett, azaz *selectiv immungyengeség* áll fenn a *Str.*-antigenekkel szemben. Ez azt jelenti egyúttal, hogy a kórkép keletkezéséért és az elég gyakori recidivákért nemcsak a kórokozó *Str.*-ok, hanem a szervezet is felelős, vagyis — amint már erre sokan rámutattak [6, 11, 18, 32] — sajátságos *egyéni dispositio* is közreműködik. A régebbi általános felfogás azt tartotta [5], hogy *Str.*-fertőzésekben csak gyenge és átmeneti jellegű immunitás fejlődik ki, a keringő antitestek inkább csak kísérő jelenségek, melyeknek legfeljebb diagnosztikai és prognosztikai jelentőségük lehet.

A ma elfogadott koncepció értelmében azonban egy bizonyos *Str.*-típus okozta fertőzés átvészélése *ugyanezen Str.-típussal* szemben teljes immunitással jár, úgyhogy újabb *Str.*-fertőzés bekövetkeztét egy másik típus okozza. Az *E* azonban, úgy látszik, e tekintetben is kivétel, mert ugyanazon a bőrterületen 20—50-szer is recidiválhat, és teljesen valószínűtlen, hogy ugyanazon bemeneti kapuból mindig más típus váltaná ki a betegséget, azonkívül ritkán 50-nél többszöri recidiva is előfordul [11], holott összesen legfeljebb 50 ember-pathogen *Str.*-típus ismeretes.

Az *E* csökkent reakcióképességét *Str.* antigenekkel szemben megerősíti az az észlelésünk is, hogy első fertőzésekben is — a pozitív bőrreakció legmagasabb arányszáma ellenére — csak kb. az esetek felében fejlődik ki késői-típusú bőr-sensibilisatio, a recidiváló esetekben pedig még a kontrollesetek átlagát sem éri el, és a humoralis antitestek fokozott titere is csupán eseteink 65%-ában volt tapasztalható. Ennélfogva maradnak esetek: 81 *E* esetünk közül 20, akiknél sem bőrreakciók nem keletkeztek, sem humoralis antitestek nem képződtek kimutatható mennyiségben. Ez az értékelés az M-antigen-tartalmú *Str.*-vaccinával elért késői típusú bőrreakciókra vonatkozik. Az M-antigen nélküli enzyemekkel kiváltott késői típusú bőrreakciók értékelhetősége még kérdéses ugyan, azonban a kontrollok alacsony számával szemben jelentősen gyakoribb pozitivitásuk a streptogen kórképekben mindenképpen figyelemreméltó.

A csökkent reakcióképesség feltételezését bizonyos mértékig támogatják a *szövetani leletek* is, ha ui. ezeket, amint az már *Unna* és *Gans* alapvető vizsgálá-

lataiban le van írva, alaposabban megnézzük, feltűnik a *fehérvérsejtek hiánya* vagy *erősen csökkent száma* az *E* gyulladásos képében [6, 10]. „A nyirokerek környéke *E*-ban teljesen szabad a vándorsejtektől” [6]. Az *E* bullosum hólyagtartalmában *Gans* csak kevés fehérvérsejtet talált, és csak kivételesen *Str.*-okat. A phagocytatevékenység is erősen csökkent. Minthogy azonban a késői típusú reakciókban a fehérvérsejteknek, nevezetesen a kis lymphocytáknak, azaz immunkompetens sejteknek, mint az immunitás hordozóinak döntő szerepük van, lehetséges, hogy a fehérvérsejteknek ez a távolmaradása a gyulladás területéről magyarázza az immunitás és a késői típusú sensibilisatio viszonylagos gyengeségét.

E relatív immungyengeség az arra disponált egyéneken lehet az oka az *E* ismételt keletkezésének ugyanazon, esetleg más bőrterületen is. Egyes szerzők szerint [16, 11, 23] recidiváló *E*-ban nincs is mindig szükség megfelelő bemeneti kapura, mert a [legyengült?] *Str.*-ok a nyirokerekben is meg tudnak maradni életképes állapotban. Ez különösen ott látszik valószínűnek, ahol a bőrön a behatolás helyét nem lehet kimutatni, és a recidivák előzetes varixmútétek vagy zárt lábszártörések után szoktak előfordulni. Ez a megfigyelés szintén immungyengeségre utal.

Az *E* pathomechanizmusának problémája még nincs teljesen megoldva. Nagyobb anyag gyűjtésével további vizsgálatokra [a *Str.*-törzsek típusának meghatározására stb.] szorul az e cikkben kifejtett hipotézis határozottabb támogatására. Már az eddigiek alapján is feltételezhető azonban, hogy az *E* keletkezésében a késői típusú immunreaktivitás gyengeségében megnyilvánuló egyéni hajlamnak fontos szerepe van.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az erysipelasnak, ennek a sajátságos jellegű klinikai kórképnek *Streptococcus*-eredete általánosan elfogadott ugyan, azonban pathomechanizmusának problémája koránt sincs megoldva. E célból szerzők szerológiai reakciókat és i. c. bőrpróbákat végeztek különböző *Streptococcus*-antigenekkel erysipelasban és egyéb streptodermiákban, szembeállítva nagyszámú kontrollesporttal. Minthogy erysipelasban a *Streptococcus*-vaccinára kapott késői típusú pozitív reakciók és a kontrollesport pozitív reakciói közt — az először jelentkező erysipelas kivételével — lényeges különbség nem volt, és az erysipelas átvészélése, amint azt a gyakori recidivák igazolják, nem jár valódi immunitással, ebből arra disponált egyéneken bizonyos fokú *selectiv immungyengeségre* lehet következtetni. A csökkent reaktivitás elsősorban a *Streptococcus*-vaccinával kiváltható késői típusú reakciókra vonatkozik, az extracellularis enzymentigenek elleni humoralis antitestek viszont fokozottan képződnek. Összehasonlítva az allergiásnak tartott erythema multiforme- és nodosum-csoporttal, a késői típusú reakciók pozitívitásának arányában és a keringő antitestek fokozott titerének gyakoriságában csak lényegtelen a különbség; ezek a kórfolyamatok is gyakran recidiválnak. A csökkent immunitású koncepciót támogatja a histologiai lelet is, nevezetesen a fehérvérsejtek hiánya vagy erős csökkenése az erysipelas gyulladásos képében, ami egyúttal a késői típusú sensibilisatióért felelős immunkompetens sejtek hiányára utal.

IRODALOM

1. *Bazin, J. C.*: Ann. Derm. **93**, 78 (1966).
2. *Birkhaug, K. E.*: cit. 6-nál.
3. *Böszörményi, J.*: Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **8**, 243 (1961); **12**, 157 (1965).

4. *Burgio, G. R. et al.*: *Minerva pediat.* **16**, 688, (1964).
5. *Burrows, W.*: *Textbook of Microbiology. The Streptococci.* Saunders. Philadelphia, 1959, p. 408.
6. *Delbanco, E. és Callomon, F.*: Erysipel, in *Jadassohns Hb. d. Hautkrkh.* Springer, Berlin (1929) Bd. IX/1. 1—92.
7. *Donath, J.*: *Z. Rheumaforsch.* **19**, 365 (1960).
8. *Dostrovsky, A. és Raubitschek, F.*: *Dermatologica* **111**, 14 (1955).
9. *Fejér, E.*: *Orvosi Mykológia.* Akad. Kiadó (1957) 483. *Medizinische Mykologie.* Akad. Verl. Budapest (1966) 611.
10. *Grunke, W.*: Erysipel, in *Klinik der einheimischen Infektionskrankheiten.* II. Aufl. Thieme, Leipzig (1962), 541.
11. *Konopik, J.*: *Hautarzt* **16**, 158 (1965).
12. *Korossy, S.*: *Orv. Hetil.* **105**, 1464 (1964).
13. *Köhler, W.*: *Die Serologie des Rheumatismus und der Streptokokkeninfektionen.* III. Aufl. Barth, Leipzig (1963).
14. *Landtman, B., Donner, M. és Widholm, O.*: *Ann. paediat. fenn.* **2**, 298 (1956).
15. *Lyampert, I. M., Smirnova, M. N. és Sjomina, N. A.*: *Zbl. Bakt. I. Ref.* **196**, 665 (1964).
16. *Lutz, W.*: *Lehrbuch der Haut- und Geschlkrkh.* Karger, Basel (1951). 436.
17. *Manigand, G.*: *Rev. Praticien* **16**, 1167 (1966).
18. *Matras, A.*: Erysipel, in *Arzt-Zieler: Haut- u. Geschlkrkh.* Urban—Schwarzenberg, Wien (1934), Bd. III. 245.
19. *Meyer-Rohn, J.*: *Kokkenerkrankungen, in Gottron—Schönfeld: Dermatologie und Venerologie.* Thieme, Stuttgart (1958). Bd. II. Teil 2, 1179.
20. *Mozziconacci, P. et al.*: *Acta Paediatr. Scand.* **55**, 137 (1966).
21. *Pautrier, L. M.*: cit. 17.
22. *Ricci, M. et al.*: *Settim. Med.* **53**, 1153 (1965).
23. *Röckl, H.*: Erysipel, in *Jadassohns Hb. de. Hautkrkh. Ergänzungswerk.* Springer, Berlin/Heidelberg/New York (1965) Bd. IV/Teil 1A. 115.
24. *Rudzki, E. et al.*: *Arch. klin. exp. Derm.* **220**, 535 (1964); *Acta dermat. vener.* **44**, 310 (1964); **45**, 135 (1965).
25. *Sakharov, P. P. et al.*: *Sov. Med.* (1958) I. 13, in *Abstr. Sov. Med. Part B.* **3**, 840 (1959).
26. *Sipos, K. és Jáksó, G.*: *Bőrgyógy. Vener. Szle* **41**, 97 (1965); *Arch. klin. exp. Derm.* **222**, 430 (1965).
27. *Symp. on Streptococcus pyogenes,* Jena. Okt. 1963. *Zbl. Bakt. I. Abt. Ref.* **196** (1964).
28. *Tappeiner, J. és Pfleger, L.*: *Hautarzt* **15**, 218 (1964).
29. *Wahl, R. és Mme G. Drach*: *Ann. Inst. Pasteur* **107**, 809 (1964); **108**, 736 (1965).
30. *Wahl, R., Drach, G. és Cayeux, P.*: *Ann. Inst. Pasteur* **106**, 58 (1964).
31. *Wahl, R., Goichot, J. és Drach, G.*: *Ann. Inst. Pasteur* **109**, 479 (1965).
32. *Wildführ, G.*: *Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie.* Teil. I. Thieme. Leipzig. 1959.

AZ ANYAGCSERE SAJÁTOSSÁGAI GYERMEKKORI DIABETESBEN*

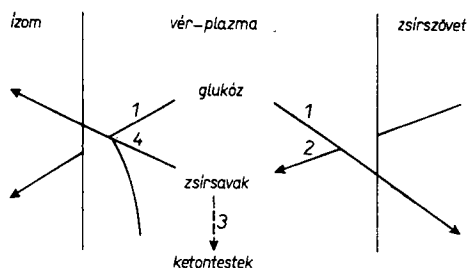
BARTA LAJOS, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1966. IV. 29.

Az insulin felfedezése után remélhető volt, hogy a diabetes mellitus a jól kezelhető betegségek közé fog tartozni. Egy évtized elteltével azonban már nyilvánvalóvá vált, hogy a cukorbetegnek insulin kezelésével, bár a kómás állapotok előfordulása mindinkább csökkent, és a halálos kimenetel kóma kapcsán ritkább lett, a diabetes kezelésének kérdése nem nyert megoldást, mivel a diabetes érszövődmények igen jelentős emelkedést mutattak. Ennek oka: a cukorbetegnek élettartama meghosszabbodott, és az insulinkezelés nem hártja el az érszövődmények bekövetkezését. Maga az a körülmény, hogy egyszerű substitúciós terápiával, tehát insulin alkalmazásával a diabeteses anyagcserezavar nem hozható teljes egyensúlyba, csalódást keltett, és a diabetesrel kapcsolatos állásfoglalást eleve bonyolultabbá tette. A további vizsgálatok aztán fényt vetettek arra is, hogy a diabetes kórtani vonatkozásban sem tekinthető egyszerűen a pancreas elégtelen működéséből származó insulin hiányállapotnak. A harmincas évek vizsgálatai rámutatnak arra, hogy a kontra-insularis rendszereknek; hypophysis, mellékvesekéreg; fokozott működése is diabetest okozhat. Újabban pedig több adat szól amellett, hogy esetleg veleszületett, leginkább albuminhez kötött antianyagok jelenléte is kiváltó oka lehet a diabetes kifejlődésének. Mint aetiologiai tényező eléggé egybehangzó vizsgálatok alapján mindinkább előtérbe kerül a zsíryanagcserezavar jelentősége a diabetes mellitus kiváltásában. *Randle* és *mtsai* a glucose fatty acid cycle fogalmát vezetik be. Elméletüknek lényege, hogy a vér szabadzsírsavszintje döntően befolyásolja az insulinhatást, és már mérsékelt emelkedése akadályozza a glucose belépését a szövetekbe. E gátoltság sokkal jobban érvényesül az izomszövetre, mint a zsírszövetre. Az 1. ábra mutatja a glucose behatolását a vérből a szövetekbe oly stadiumban, amikor a zsír még glucoset felhasznál, de az izom erre már nem képes. Tehát viszonylagosan magas vér szabadzsírsavszinten a glucoset a zsírszövet jól felhasználja, de ugyanezen a szinten a glucose felvétel az izomban már gátolt. Ezen jól megalapozott elmélet kapcsán a diabetes és obesitas közötti összefüggés is jól magyarázható.

* A Magyar Gyermekorvosok Társaságában 1966. III. 10.-én megtartott előadás.

Ismert, hogy a reggeli éhomi állapotban kövér egyénekben a szabadzsírsavszint mérsékelt emelkedést mutat. Ez az emelkedett szint azonban a zsírszövet glucose felvételét, vagyis a lipogenezist még nem gátolja, de már az izomban jelentősen rontja a glucose felhasználását. Ez utóbbi körülmény fokozott insulin secretiót indít meg, ami a zsír raktározását még jobban fokozza, és egyben diabeteses állapot kifejlődését egyengeti. Mivel a felnőtt kövérekben még praediabeteses állapotban is jó a zsírszintézis, az éhezési idő mérsékelt meghosszabbítására már a szokottnál lassabban emelkedik a vér szabadzsírsav-



1. ábra. A glukóz behatolása a vérből a szövetekbe (Randle és mt. közleménye alapján)

1. Az izom és zsírszövet glukózfelvétele, 2. zsírsavak felszabadulása a zsírszövetből a plazmába, 3. ketontestek képzése zsírsavakból a májban, 4. zsírsavak és ketontestek felvétele az izom által

szintje, és e körülmény egyben magyarázza a resistentiát a ketonaemia kifejlődésével szemben, hisz ameddig a zsírszintézis jó, zavartalan az acetecetsav felhasználás is, mivel az acetecetsav azonkívül, hogy az izomszövetben eléghet, a zsírraktárakban zsírsavvá épülhet fel.

Ha gyermekben vizsgáljuk a zsíryanycsere sajátosságait nyilvánvaló, hogy milyen nagy különbség van a gyermekekben és felnőttekben végbemenő anyagcseretörténések között. Gyermekekben már élettani körülmények között is magasabb a vér szabadzsírsavszintje, mint egészséges felnőttekben. Tehát gyermekekben a szabadzsírsavszint szempontjából ugyanaz a helyzet, mint a kövér felnőttekben. Csak míg a kövér egyénben a mérsékelt hyperinsulinismus a zsírraktárak gyarapodását eredményezi, a gyermekeknél ugyanezen anyagcserefolyamat nem vezet a zsírraktárak gyarapodásához, hanem az anabolismushoz szükséges folyamat, ami a gyermek növekedését, fejlődését biztosítja. Mivel a gyermek endocrin egyensúlya folytán a zsírszintézis nincs előtérben, nem áll fenn resistencia a ketosiszal szemben, hanem ellenkezőleg erős hajlam van a ketosis kifejlődésére. Feltétlenül az anabolismusos folyamatok túlsúlyával kapcsolatos, hogy még mérsékelt ketosisban és magas zsírsavszint mellett is igen jó a gyermek izomszöveteinek glucose felvétele, ami az insulinérzékenységgel kapcsolatos és magyarázza az erős hajlamot a hypoglykaemiára, szemben a kövér felnőttek viszonylagos insulin-resistenciájával. Tehát felnőttek praediabeteses állapotában a glucose útja elsősorban a zsírszövetbe irányul, míg gyermekekben a fehérjeraktárak felé az izomba.

A mondottakból azonban következik, hogy nem kezelt diabeteses állapotban a magas vércukor és vérketonszint mellett a szabadzsírsavszintnek is meg kell haladnia a normális értékeket. A szabadzsírsavszint valamelyest az anyagcsere állapot indikátorának tekinthető. Ezt a következő számok is mutatják.

| | | |
|--|------------------------|---|
| Normál felnőttben a szabadzsírsavszint | 350 (260—440) mikromol | |
| Egészséges gyermekekben (kövér felnőttekben) | 699 ± 92 | „ |
| Kezelés alatt álló diabeteses gyermekekben | 1172 ± 99 | „ |

Acidosisos állapotban a vérketon értékek mellett a szabadzsírsavszint is emelkedik. Az abszolút értéket nézve azonban nincs teljes összhang a vérketon és szabadzsírsavszint között. Ami azt jelenti, hogy pl. igen magas vérketon értékhez nem feltétlenül tartozik igen magas vérszabadzsírsavszint érték, és ugyanez áll fordítva is. De insulin hatásban a változás iránya mindig azonos. Különböző ételterhelésekben (*Vedresnével* végzett vizsgálataink szerint) a szabadzsírsav és a keton-vérszint változásának iránya mindig azonos volt. Különös figyelmet érdemel azonban, hogy a szabadzsírsavval nem egyirányú az össz-zsír és a triglycerid szintváltozás. Vizsgálataink szerint zsírterhelést követően insulinhatásban a vércukoreséssel egyidőben jelentősen esett a szabadzsírsavszint és a vérketonszint is, de emelkedett az össz-zsír és a triglyceridszint. Ez meglepő azért is, mivel zsírterhelést követően mind a zsírsav, mind a triglyceridszint emelkedik, és insulinhatásban fokozódik a zsírraktárakban mind a zsírsav, mind a triglyceridek felvétele. E jelenség azzal is kapcsolatos, hogy insulin hatásban a májból triglyceridek áramlanak ki. Ezt igazolja *Bierman* és *Hamlin* észlelése, akik cukorterhelés kapcsán is ellentétes irányú változást észleltek a triglycerid és szabadzsírsavszint között.

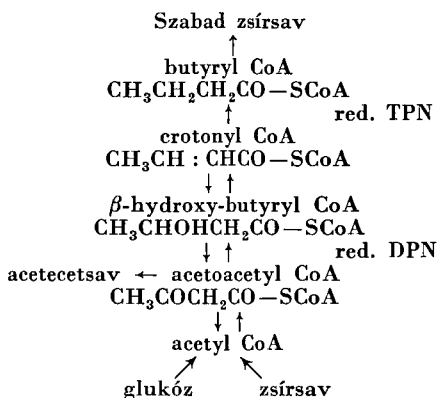
Vizsgálataink szerint insulin hatásban a zsír gyermekkorban nem okoz lényeges változást az insulin resistenciában. A zsíros diétának közvetlen hátrányai, hogy a cukorraktárak kimerülhetnek, és ezáltal insulin hatásban is ketosis következhet be, tehát paradox reakciókat észlelünk, a vércukor esik, a vérketonszint, a szabadzsírsavszint emelkedik. Másrészt a kezelés azon szakaszában, amelyben az insulin hatás gyengül vagy átmenetileg nincs, a zsír sokkal erősebben ketogen, mint a szénhidrát.

Mivel a jó kezelésnek oda kell hatni, hogy sem a szabadzsírsavszint, sem az össz-zsír szint, sem a triglyceridszint ne emelkedjék, azt a körülményt, hogy egy cukorbeteg diétája megfelelő-e vagy sem, azt a cukoranyagcsere ellenőrzése mellett a zsíryanycsere időnkénti igen gondos ellenőrzése dönti el.

A gyermekkori diabetes kapcsán is hajlam van a vérlipoidok emelkedésére. *Salt* és *mtsai* szerint a telítetlen zsírsavakban gazdag diéta a vérzsírsavszint emelkedést ellensúlyozza. *Maruhama* vizsgálatai szerint diabeteses állapotban a telítetlen zsírsavakban gazdag diéta a koleszterinszintet csökkenti, a triglyceridszintet emeli. Jól ismert, hogy érszövődmények esetében a magas

triglyceridszintnek legalább oly jelentőséget tulajdonítanak, mint a magas cholesterinszintnek.

A diabetes diétás kezelése az említettek miatt távolról sem megoldott. A gyermekkori diabetes kezelésében általánosságban a szénhidrátdús, fehérjedús, zsírszegény, de telítetlen zsírokban viszonylag gazdag diétát tartjuk a helyesnek. Mind a szénhidrátok, mind a telítetlen zsírok túlzott bevitele a zsíryanycsere kóros eltolódását vonhatja maga után. Mindebből következik, hogy az általánosságban alkalmazott kontrollvizsgálatoknál távolról sem elegendők. A pillanatnyi szénhidrát anyagcserét jellemző adatok mellett a



2. ábra. A zsírsav felépítésének menete (*Passmore* közleményéből átvéve)

szénhidrát anyagcserével szoros kapcsolatban álló zsíryanycsere jellemző adatokra is szükség lenne ahhoz, hogy a jó kezelést megvalósítsuk. Erre azonban egyelőre — szervezési okok miatt — lehetőség alig van.

A ketosisban kapcsolatban is megváltozott az álláspont. A ketosis lényege a ketontestek fokozott termelése és a felhasználás akadályozottsága. Insulin hiányában jól ismertén fokozott a ketontest termelés, hisz ez a glucose rossz felhasználását ellensúlyozó folyamat. Azonban ahogy az újabb vizsgálatok arra rámutatnak, insulin hiányában a felhasználás is gátolt. Az izomban nem eloxidált acetecetsav a zsírraktárakban zsírsavvá épül fel. E folyamat TPNH_2 -t (NADH_2) igényel (lásd a 2. ábrát). TPNH_2 főképpen a glucose direkt oxidációjából szabadul fel. Mindinkább nagyobb jelentőséget tulajdonítanak annak, hogy a glucose nemcsak az *Emden—Meyerhof*-séma szerint, hanem direkt oxydatióval a pentose shuntön át is eléghet. Az elhízás szempontjából nagy jelentőségű, hogy a glucose elégeése a pentose shuntön át TPN -t igényel, ami — az oxydatio következtében — a zsírsavszintesishez feltétlenül szükséges red. T.P.N.-né alakul. E folyamat is insulin-t igényel. Minél erősebb a hajlam az obesitasra, annál több red. T.P.N.-t igényel a szervezet. Az obesitas kifejlődése szempontjából tehát döntő jelentősége van annak, hogy a glucose elégeésekor milyen az arány az *Emden—Meyerhof*-folyamatszerint és a pentose shuntön át elégett cukor

között. Gyermekkorban ezen meg gondolás szerint jobban előtérben van a glucose elé gés *Emden—Meyerhof* szerint, mint feln őttekben, hisz gyermekkorban a ketosis minden formájára erős hajlam áll fenn. A zsíryanagcserével kapcsolatosan tehát ismét összefüggést látunk a feln őttkori elhízásos állapotok és a diabetes kifejlődése között, de egyben láthatjuk azt a jelentős különbséget, amiben különbözik az anyagcsere történése szempontjából a gyermek a feln őttől. Talán ezt leghelyesebben így fogalmazhatjuk meg, hogy gyermekkorban a munkavégzéshez, tevékenységhez fel nem használt cukor elsősorban a fehérjeszintesishez szolgáltat energiát, míg feln őttekben — ez az energia — zsír formájában raktározódik fel. Természetesen gyermekkorban is lehet elhízás, de az a relatív bő táplálkozás, ami még gyermekkorban nem eredményez elhízást, feln őttekben elhízáshoz vezethet.

Therápiás lehetőségek

Biztos, hogy az elmúlt évtizedben széles körben alkalmazott tablettás kezelések igen nagy jelentőségűek. A gyermekkori diabetes kezelésében azonban ez alig jelent lényeges változást. E körülmény két okra vezethető vissza. 1. A tablettás kezelés: a sulfa- és — vizsgálataink szerint — a biguanidin készítmények egyaránt akkor válnak be, ha a pancreasnak az insulin termelő képessége még nyilvánvaló. Az úgynevezett totalis diabetesben, amikor gyakorlatilag az összes bétasejtek elpusztulnak — gyermekkori diabetesben ezen állapot gyorsan kifejlődik — e készítmények nem hatásosak. 2. Labilis diabetesben — a gyermekkori diabetes legtöbbje ilyen — a gyakori status-változás és ketosis miatt a tablettás készítmények nem alkalmasak.

Vannak emellett más irányú próbálkozások, amelyeknek talán gyermekgyógyászati szempontból is van gyakorlati jelentősége. Azon észlelésből kiindulva, hogy bizonyos cukor elé gése nem igényel insulint, remélhető megfelelő diétás kezeléssel a cukoranyagcsere rendezése insulinanyaghiány állapotban is. A laevuloseval már régóta próbálkoznak, de ennél zavarólag hat, hogy nagy része a szervezetben glucosevá alakul. Ugyancsak próbálkoznak öt vegyértékű cukorral és alkoholokkal. Ennek az alapja, hogy glucose-1-phosphat és xylose között, az uridin d-phosphat glucose és d-glucoronsavon át, átalakulási mód áll fenn. A xylitol ezen folyamatban közbülső anyagcsere termék, a xyloseból redukálódik. *Yamagata* és mtsai 10%-os xylitol intravénás bevitelével jó eredménnyel kezelték a diabeteses acidosist. *Lang* és *Schmidt* állatkísérleteikben észleltek kedvező hatást a xylitoltól. Ezen kísérletek nyilvánvaló eredményekkel jártak. A diabetes gyógykezelésének a kérdését azonban távolról sem oldják meg. E körülményre jól rávilágítanak *Swan* és mtsainak kísérletei. Eszerint minél jelentősebb insulin mobilisatiót okoz valamilyen cukorféleség, annál nagyobb a plasmában a szabadzsírsavszint esése. Fructose után is a hatás jelentéktelen. E kezelésektől tehát — insulin hiányában — mélyre-

ható változás nem remélhető. Emiatt ha erőteljes hatásra van szükség, mint pl. a gyermekkori diabetesben, az insulinkezelés nem nélkülözhető.

Említésre érdemes, hogy a zsíryanycsere befolyásolásával is próbálják a cukoranyagcserét javítani. *Östman*, továbbá *Carlson* és *Östman* nikotinsavval gátolják a szabadzsírsav mobilisatiót. Nem kezelt diabetesben így tudják csökkenteni a vér lipoidszintjét és ezzel összhangban a fent ismertetett megfontolásokkal javítják a diabeteses beteg cukoranyagcserejét. Természetesen e kezeléstől sem várhatunk többet gyermekkorban, mint a glucoset helyettesítő cukortól. Láthatjuk, hogy a kóréletteni vizsgálati eredményeket összhangba hozhatóan elég sokirányúak azok a törekvések, amelyek az insulin kiiktatásával a diabetes gyógyításának megoldását keresik.

A coma diabetium kérdése

A coma diabeticum a jól kezelhető állapotok közé tartozik. Álláspontunk szerint csupán akkor várható halálos kimenetel, ha oly elhanyagolt esetről van szó, amelyben a központi idegrendszerben irreverzibilis változások fejlődtek ki, vagy oly súlyos betegséggel, fejlődési rendellenességgel szövődött a coma, amivel a halálos kimenetel szoros összefüggésbe hozható. Klinikánkon évente 2-3 súlyos kómás állapotot kezelünk. Az elmúlt 10 évben 3 halálos kimenetelű észlelésünk volt. Ezen 3 eset közül az egyikben alkoholintoxicatio súlyosbította a kómás állapotot, a másikban májcirrhosis állt fenn, és végül a harmadikban fejlődési rendellenesség, platybasia tehető felelőssé azért, hogy a halál már a javulási szakban légzészénulás tünetei között bekövetkezett. Feltételezésünk szerint a rehidratio szakában az agy térfogatának nagyobbodása váltotta ki az agy nyomást, amely végül a halált kiváltó légzészénulást okozta. (A boncolásnál feltűnt, hogy a clivus és a planum sphenoidale között bezárt szög lapos, közeledik a 180°-hoz. A kórbonctani lelet szerint a kemény és lágy agyhártyák halványak, az agytekevények szélesek, agybarázdák sekélyek. Az agyalapi erek hártyásak. Kisagyi mandulán az öreglik benyomata látható.) Az eset tanulsága, hogy platybasia kómás állapotban súlyos szövődmény lehet, és diabetes kapcsán nem tekinthető elhanyagolható mellékletnek. Esetünkben ha a platybasia lehetőségére gondoltunk volna, jobban fel tudtunk volna készülni a halált megelőző légzészavar kezelésére.

Említésre érdemes, hogy a 33 évre visszamenőleg észlelt 14 halálos kimenetelű kómás eset közül két ízben hypoglykaemia volt a halál oka. Az egyik esetben 7 éves gyermeknél a kezelés első 10 órájában alkalmazott 150 E insulin vezet ismétlődő hypoglykaemiás állapotokhoz, amelyek végül exitushoz vezettek, a másik esetben másfél éves gyermekben a 24 óra alatt alkalmazott 60 E insulin váltja ki a halálos kimenetelű hypoglykaemiát. Mindkét esetben amegfelelő mennyiségben intravénásan beadott folyadék 5—10%-nyi mennyiségben tartalmazott glucoset. Ezen esetek észlelése óta 27, illetve 10 esztendő

telt el. A coma kezelése kapcsán sokkal kisebb adagokat alkalmazunk. A 24 órás adag ritkán haladja meg az egyensúlyi állapotban alkalmazott napi insulin mennyiség másfélszeresét vagy kétszeresét. Ha a diabetes felismerése comában történik, csecsemő- és kisgyermekkorban az első adag 4–8 E. Ezt szükségszerűen többször megismételjük, de jelentős vércukoresés után 4–8 órás időközben alkalmazott 2–4 E-nyi mennyiségek is legtöbbször elegendőnek bizonyulnak.

A gyermekkori coma kezelésének igen gyakori szövődménye, hogy jelentős vércukoresés után még viszonylag magas, 150–300 mg%-os vércukorszinten jelentős állapot rosszabbodás következik be, ami rendszerint hányással és collapsusnak megfelelő keringési zavarral van egybekötve. Cukorbevételre viszonylag gyorsan állapotjavulás következik be. Gyermekkori diabetes kapcsán még a súlyos acidosisban is jelentős vércukoresés következhet be. Kísérletileg igazolhatóan nyulakban acetecetsavval előidézett acidosisban, insulin hatásban magas vércukorszinten következik be a hypoglykaemiás roham. Másrészt az ún. relatív hypoglykaemiás állapotban a betegágnál és állatkísérletekben tett észlelés szerint az acidosist az is súlyosbítja, hogy a keringési zavar folytán a vér CO_2 tenziója jelentősen emelkedik. Az *Astrup*-készüléken végzett méréseink szerint a pH változása igen érzékeny jelzője az acidosisnak. Tulajdonképpen az úgynevezett kompenzált acidosis ritkább, mint eddig gondolták, mert már enyhe acidosisban is esik a pH. A hyperglykaemiás acidosisban a CO_2 tensio igen jelentős esést mutat. Hypoglykaemiában és relatív hypoglykaemiában már rendszerint vérketonszint emelkedettsége jelentéktelen. Jelentős azonban a CO_2 tenziójának az emelkedése, az acidosis, a pH csökkenés, ennek a következménye. Ha tehát a coma kezelés kapcsán regisztráljuk a pH-ban, CO_2 tenzióban és tartalék alkaliban bekövetkező változásokat, pontosan megállapítható, hogy az insulin hatásban már a javulást követő pH csökkenés diabeteses anyagcserezavar, vagy hypoglykaemia következménye-e.

A diabeteses coma intravénás kezelésével kapcsolatosan a következő az álláspontunk. Igen magas vércukor esetén (800 mg-ot meghaladó) az insulin kezelés mellett glucose bevétel nem tanácsos, mivel statisztikailag igazolhatóan 1000 mg% felett rossz a diabeteses coma prognosisa. Azonban ha nyilvánvaló a beteg insulinérzékenysége, már 200–300 mg-os vércukoresés után 5%-os, 400–500 mg%-os esés után 10%-os, és további gyors vércukoresés esetén akár 20%-os mennyiségben alkalmazunk glucoseval gazdagított infúziós folyadékot.

Végül meg kívánám jegyezni, hogy reménytelen esetben, ha az acidosis nem oldódik és az állapot jelentősen rosszabbodik, insulin és glucose együttes intravénás bevitelével javulást remélhetünk, mivel súlyos toxicus állapotban még viszonylag magas vércukorszint esetén is a vércukor emelésével javul az agysejt glucose felvétele és az insulin is javítja az agysejt glucose felvételét.

Erre a legújabb vizsgálatok (*Gottstein* és *mtsai*) határozottan rámutatnak. Arról van szó ugyanis, hogy az életfontosságú aminok számára az agysejt nem átjárható, és — noha insulin hiányában is behatol a glucose az agysejtbe — az insulin hatásra javul az agysejtben a glucose transport, és ha megindul ezen aminok (serotonin, catecholamin, gamma-amino-vajsav, acetylcholin és tryptamin) fokozottabb képzése, akkor az agysejt vitalitása, a mikrosomproteinek és mitochondriumok aktivitása emelkedik.

A diabeteses coma kezelésekor nem annyira a vércukor gyors esésének elérése a fontos, hanem inkább az, hogy oly kezelési feltételeket biztosítsunk (insulin + megfelelő folyadékbevitel), amelyek a szövetnedvek pH-jának tartós emelkedését eredményezik. Súlyos esetben ugyanis, az anyagcsere folyamatok gátoltsága, a pH esés következtében, irreversibilis. Az alkali kezelés kérdésével e munkában nem kívánunk részletesen foglalkozni.

Előadásomban elsősorban a diabetes mellitus kutatás újabb eredményeinek gyermekgyógyászati vonatkozásaival foglalkoztam.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző a diabetes kifejlődésének okaival foglalkozik. Ismerteti az újabb összefüggéseket a szénhidrát és zsíryanagcsere, továbbá a zsíryanagcsere és ketosis között. Foglalkozik az nsulint helyettesítő gyógyszerekkel és a coma diabeticum kezelésének problémáival.

IRODALOM

1. *Barta, L.*: Acta Paediat. Hung. **3**, 1 (1962).
2. *Bierman, E. L. és Hamlin, J. I.*: Diabetes. **10**, 432 (1961).
3. *Carlson, L. A. és Östman, J.*: Idézve, Östman J. Diabetologia **1**, 134 (1965).
4. *Gottstein, K., Held, K., Sebening, H. és Waldpurger, G.*: Klin Wschr. **43**, 965 (1965).
5. *Kaye, R. és Davidson, M. H.*: J. Pediat. **66**, 844 (1965).
6. *Lang, K. és Schmidt, B.*: Diabetologia. **1**, 147 (1965).
7. *Maruhama, Y.*: Metabolism. **14**, 78 (1965).
8. *Östman, J.*: Diabetologia. **1**, 134 (1965).
9. *Passmore, R.*: Lancet. I. 837 (1961).
10. *Persson, B., Larsson, Y. és Sterky, G.*: Acta Paed. Suppl. **135**, 165 (1962).
11. *Randle, P. J., Garland, P. B. és Halas, C. N.*: Lancet. I. 785 (1963).
12. *Salt, H. B., Wolff, O. H., Nestadt, A., Lloyd, és June K.*: Lancet. I. 71 (1960).
13. *Swan, D. C., Davidson, P. és Albrink, M. J.*: Lancet. I. 60 (1966).
14. *Yamagata, Sh., Goto, Y. Ohneda, A., Anzai, M., Kawashima, S., Chiba, M., Maruhama, Y. és Yamauchi, Y.*: Lancet. II. 918 (1965).

NYOMÁS ÉS ÁRAMLÁS VISZONYLATOK A NYIROKÉRRENDSZERBEN II.

NYOMÁSMÉRÉSEK A NYIROKÉRRENDSZER KÜLÖNBÖZŐ TERÜLETEIN

SZABÓ GYÖRGY, az orvostudományok doktora és MAGYAR ZSUZSA

Közlésre érkezett 1966. IV. 29.

Előző munkánkban [1] megállapítottuk, hogy sem a ductus thoracicus nyomás és a centralis vénás nyomás, sem pedig a centralis és a peripheriás (máj- és bélnyirokér, tr. lumbalis, végtagi nyirokerek) nyiroknyomás közt nem észlelhető olyan állandó jellegű nyomásgradiens, amely fenntarthatja a nyirok áramlását. Meg kell állapítanunk azonban, hogy a nyirokérrendszer egyes szakaszaiban az egyes fő nyirokértörzsekben uralkodó hydrostaticus nyomásról rendkívül hiányos adatok állanak rendelkezésünkre. Az irodalomban közölt mérések is főképpen a methodikák különbözősége miatt egymással nehezen hasonlíthatók össze. Ennek alapján szükségesnek látszott, megvizsgálni összehasonlítható körülmények között lehetőleg ugyanazokon az állatokon a nyomásviszonyokat a nyirokérrendszer különböző területein.

Módszerek

Vizsgálatainkat 18 órán át éheztetett, hátukon fekvő chloraloseval (0,1 gr/kg i. v.) altatott korc kutyákon végeztük. Először kipreparáltuk a nyak bal oldalán a d. thoracicum és a tr. cervicalis, a jobb oldalon pedig a tr. lymphaticus dexter, illetve a jobb oldali tr. cervicalis. A tr. lymphaticus dexter jobb oldali angulus venosusba ömlő 1-2 cm hosszú nyirokesatornának bizonyult. Az állatok jelentős részénél tulajdonképpen jobb nyirokvezeték nem is találtunk, hanem az azt összetevő nyirokerek külön-külön ömlöttek be a vénákba. Ilyenkor a tipikus helyen található legvastagabb nyirokesatornában mértük a nyomást közvetlenül a vénába való beömlés felett. A tr. cervicalisba a nyomásmérés általában a bal oldalon történt, legalább 3-4 cm-re a d. thoracicusba való beömlés felett. Néhány esetben megmértük a nyomást mindkét tr. cervicalisban. Ezután megnyitottuk a mellkast, és az állatokat trachea kanülön keresztül gépi úton egyenletes rhythmussal lélegeztettük. Fellekerestük a szív elvezető nyirokerét (2), s a nyirokesomótól distalisán megmértük benne a nyomást. Utána a tüdőt drenáló tr. bronchomediastinalist kerestük meg (3), és ugyancsak elvégeztük a nyomásmérést. Ezután a mellkast

zártuk, és felső median laparotomiával feltártuk a hasat. Itt sorban felkerestük a máj fő elvezető nyiroktörzsét, a tr. intestinalist, és (általában a könnyebben hozzáférhető bal oldali) tr. lumbalist. Néhány esetben nyomásmérést végeztünk a jobb oldali tr. lumbalisban is, valamint a vesetok és a vesechylus nyirokereiben. Végül pedig lábon kipreparáltuk a vena saphenát követő egyik nyirokeret. Valamennyi nyirokerben, valamint a vena jugularisban megmértük a középnyomást. A nyomást Statham nyomásérzékelő fejjel és Siemens elektromanométerrel mértük. A mérőfej nullapontját az állatok alakja és nagysága szerint az asztal lapja felett 2-3 cm-rel állítottuk be, ami körülbelül megfelelt a jobb pitvar magasságának.

A nyirokereken az áramlással ellentétes irányba vékony (30. számú) tűt szúrtunk, és ezt heparint tartalmazó fiziologiás konyhasóoldattal feltöltött vékony nem-elasticus teflon-cső segítségével kötöttük össze a manometer mérőfejjel. Ügyeltünk arra, hogy a tű a nyirokereken az áramlást ne akadályozza. Előző vizsgálatainkban, valamint a sorozat elején a kanül az áramlás irányába tekintett. Ilyen körülmények közt azonban, ha a tű az áramlást akadályozza, amire pedig főképp a kis átmérőjű peripheriás nyirokereken van lehetőség, úgy hamisan alacsony nyomásértékeket kaphatunk. Ha viszont a tű nyílása az áramlással szemben, distalis irányban tekint, akkor az áramlás akadályoztatása fokozatosan emelkedő nyomásértékeket eredményez. Ezt a mérőműszert rövid ideig tartó megfigyelése is már felfedi.

Mint már előzőleg is megállapítottuk [1], a tompítatlan nyomásgörbéken különböző eredetű kisebb-nagyobb nyomásingadozások láthatók. E kísérleteinkben az elektronikusan integrált középnyomásokat mértük, illetve jegyeztük fel.

Eredményeink

Vizsgálatainkat 23 állaton végeztük el. A mért nyomásértékeket az 1. táblázaton mutatjuk be. Ezek szerint a 23 normális kutyaiban a v. jugularis középnyomás $5,83 \pm 0,40$ Hgmm volt. A d. thoracicusban $5,11 \pm 0,46$, a tr. cervicalisban $0,85 \pm 0,28$, a tr. lymphaticus dexterben $2,13 \pm 0,40$ Hgmm nyomást találtunk. A megnyitott mellkasban a szív elvezető nyiroktörzsében $2,91 \pm 0,34$ Hgmm-es nyomást mértünk (17 vizsgálat átlaga), a tüdő nyirokerében (tr. bronchomediastinalis) $2,09 \pm 0,32$ Hgmm-t (13 vizsgálat átlaga). A hasban, a máj nyiroktörzsében $3,43 \pm 0,64$, a tr. intestinalisban $3,60 \pm 0,77$, a tr. lumbalisban $2,72 \pm 0,28$ Hgmm-es nyomást találtunk (13-13 vizsgálat átlaga). A láb nyirokerében a nyomás átlaga $0,51 \pm 0,28$ Hgmm volt (8 mérés). Három esetben megmértük a nyomást a vesetok nyirokereiben, és ezt meglepően magasnak (1,5–9,5 Hgmm) találtuk. Két esetben a vesechylus nyirokereken a nyomás 5,0, illetve 6,0 Hgmm volt. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a vese nyirokereiben a nyomásmérést csak akkor végeztük el, illetve

akkor kíséreltük meg, ha e területen jól látható, a méréshez szükséges kanül-álláshoz megfelelő átmérőjű nyirokereket észleltünk. Ilyen pedig ezen a területen csak kivételesen észlelhető, és feltételezhetően pangás vagy más hasonló körülmény következményének tekinthető. A két tr. lumbalis nyomásértéke közt nem észleltünk jelentősebb különbséget. A négy vizsgálatban jobb oldalt átlag 1,6 (0,3–3,0). Bal oldalt 2,3 (1,0–4,5) Hgmm találtunk. Hat esetben párhuzamosan vizsgálva, a jobb oldali tr. cervicalisban a nyomás átlag $0,33 \pm 0,13$, bal oldalt $1,08 \pm 0,58$ Hgmm volt. A két oldali nyomások közti különbségek azonban nem voltak significánsak (egy mintás „t” próba; $p < 0,30$).

Megbeszélés

Eredményeinket összehasonlítva az irodalomban rendelkezésünkre álló kevés számú megfigyeléssel megállapíthatjuk, hogy *Rouvière* és *Valette* [4] 6,4 H₂O cm-es és *Webb* és *Starzl* [5] 3,5–5,5 H₂O cm közötti d. thoracicus nyomásértékei saját méréseink szélső értékei (1,0–10,0 Hgmm) közé esnek. *Papp* [6] által talált átlag 2,5 (–2,0–+7,0) H₂O cm-es nyaki d. thoracicus nyomásértékek számunkra túl alacsonyaknak látszanak. A tr. cervicalisban *McCarrell* [7] –2,8–+3,2 H₂O cm nyomásokat mért a fej passzív mozgatása mellett. Ugyanitt *Rouvière* és *Valette* indirekt módszerével 1,5–2,0 H₂O cm-t talált, *Webb* és *Starzl* viszont 2,5–10,0 H₂O cm-t. Saját értékeink –1,0 és +5,5 Hgmm közé esnek. *Webb* és *Starzl*-éhoz hasonló nyomásértékeket csak systemás vénás pangásban észleltünk [1], ahol is a tr. cervicalis nyomás 3,0 és 14,5 Hgmm között volt.

A szív nyirokereiben *Drinker* és mtsainak [8] csak végnyomást sikerült meghatározni, és itt a vízoszlop maximalisan 15,5 cm-re emelkedett. Ez természetesen nem hasonlítható össze saját $2,91 \pm 0,34$ Hgmm-es értékeinkkel, hiszen a végnyomás a nyirokerekben lényegesen magasabb, mint az oldalnyomás. A d. thoracicusban pl. magunk 10 normális kutyában átlag 26,3 (16–32) H₂O cm végnyomást mértünk, szemben a jelen kísérleteinkben talált $5,11 \pm 0,46$ Hgmm-es oldalnyomással.

A láb nyirokereiben *Drinker* és *Field* [9] nyugalmi helyzetben nem találtak pozitív nyomásértékeket, illetve a nyomás lényegében nulla volt. Ez meggyezik saját eredményeinkkel. Gyors flexio-extensio az oldalnyomást 58 H₂O cm-re is felemelte, sőt ha a nyirokereket elzárták, ez az érték elérte a 99 cm-t is.

Az a megfigyelés, hogy a nyugalomban levő végtagon a nyirokerekben nyomás gyakorlatilag nem mérhető, szemléltetően demonstrálja, hogy a nyirokérrendszerben nincs vis a tergo, vagyis intrinsic nyomásgradiens, mely az állandó centripetalis irányú áramlást fenntartaná. Ennek megfelelően, mint arra már *Generisich* 1871-ben rámutatott [10], a nyugalomban levő végtagok nyirokereiben nincsen áramlás. Hasonlóképpen nem vagy alig folyik nyirok a

Az egyes nyirokerekben mért középnyomások (Hgmm)

| Szám | V. jug. | D. thor. | Tr. 1. dext. | Tr. cerv. | Szív | Tüdő | Máj | Bél | Tr. lumb. | Vesetok | Vese chylus | Láb |
|------|----------|----------|--------------|-----------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|-------------|----------|
| 1. | 6,5 | 5,5 | | 0,2 | | | | | | | | |
| 2. | 5,0 | 6,0 | | 0,5 | | | | | | | | |
| 3. | 7,5 | 6,5 | | 0,3 | | | | | | | | |
| 4. | 8,5 | 9,0 | | 0,2 | | | | | | | | |
| 5. | 7,5 | 7,0 | 2,0 | 0,7 | 5,0 | 3,0 | 4,5 | 8,0 | 2,0 | | | 0,0 |
| 6. | 4,5 | 3,0 | 3,5 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 6,0 | 2,2 | | | 1,0 |
| 7. | 7,0 | 5,0 | 4,0 | 3,2 | 2,0 | 5,2 | 3,8 | 3,5 | 1,7 | | | |
| 8. | 10,0 | 10,0 | 1,8 | 0,5 | 3,5 | 3,0 | | | | | | |
| 9. | 8,0 | 6,5 | 1,0 | 0,2 | 4,5 | | 7,5 | 8,5 | 2,5 | | | -0,3 |
| 10. | 4,0 | 3,5 | -1,0 | -0,5 | 4,0 | 3,5 | | | | | | -0,3 |
| 11. | 8,0 | 5,0 | | 3,5 | | | | | | | | |
| 12. | 9,0 | 8,0 | 7,0 | 5,5 | | | | | | | | |
| 13. | 5,0 | 3,0 | 2,0 | 0,3 | 1,5 | | | | | | | 2,7 |
| 14. | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 2,0 | | | | | | 0,0 |
| 15. | 3,0 | 10,0 | 1,0 | 0,2 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 6,0 | 7,0 | | | |
| 16. | 4,0 | 2,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 2,5 | 2,0 | | | |
| 17. | 7,5 | 1,0 | 3,0 | -1,0 | 2,0 | 1,5 | 3,0 | 1,5 | 4,0 | | | |
| 18. | 6,0 | 4,0 | 1,0 | 0,5 | 2,0 | 1,0 | 3,5 | 0,5 | 1,5 | | | |
| 19. | 1,0 | 2,0 | 1,5 | 0,2 | 5,0 | | 0,3 | 1,5 | 1,0 | | | |
| 20. | 6,5 | 4,0 | 1,5 | 0,5 | 3,5 | 1,5 | 1,5 | 0,3 | 1,5 | 1,5 | 6,0 | 1,0 |
| 21. | 7,0 | 5,0 | -0,8 | 0,2 | 3,5 | 1,5 | 8,5 | 4,0 | 2,0 | 5,0 | | |
| 22. | 3,5 | 7,0 | 2,0 | 0,8 | 4,5 | | 3,5 | 3,5 | 5,0 | | | |
| 23. | 3,5 | 3,5 | | 1,0 | 0,5 | 1,5 | 2,5 | 1,0 | 3,0 | 9,5 | 5,0 | |
| Átl. | 5,83 | 5,11 | 2,13 | 0,85 | 2,91 | 2,09 | 3,43 | 3,60 | 2,72 | | | 0,51 |
| | 1,0-10,0 | 1,0-10,0 | -1,0-5,5 | -1,0-5,5 | 0,5-5,0 | 0,5-5,2 | 0,3-8,5 | 0,3-8,0 | 1,0-7,0 | 1,5-9,5 | 5,0-0,0 | -0,3-2,7 |
| S | 0,40 | 0,46 | 0,40 | 0,28 | 0,34 | 0,35 | 0,64 | 0,77 | 0,28 | | | 0,38 |
| n | 23 | 23 | 17 | 23 | 17 | 13 | 13 | 13 | 13 | 3 | 2 | 8 |

nyugalomban levő állat tr. cervicalisából. Az áramlást csak a nyak masszázssal vagy a fej mozgásával lehet megindítani [7]. A nyirokáramlást fenntartó, illetve befolyásoló localis tényezőket máshelyütt már részletesen ismertettük [11, 12]. Ugyancsak foglalkoztunk a nyirokerekben uralkodó nyomást befolyásoló tényezőkkel [1]. Jelen munkánkban megmértük az oldalnyomást a nyirokérrendszer különböző területein. Ezek a mérések egymással jól összehasonlíthatók, mert ugyanazon technikával ugyanazon állatokon történtek. Annak ellenére, hogy egyes esetekben a perifériás nyirokerekben kiugróan magas, a d. thoracicusét meghaladó nyomásértékeket találtunk, mégis a mért értékek átlaga minden egyes nyirokérben alacsonyabb volt, mint a d. thoracicusban. Ennek megfelelően e vizsgálatok is további bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy a nyirokérrendszer peripheriás és centralis részei közt nincsen olyan állandó jellegű nyomáskülönbség, mely a nyirok centripetalis irányú áramlását fenntartaná. Mivel tehát az áramlást időlegesen ható erők tartják fenn, érthetővé válik az az igen régi megfigyelés is, hogy a nyirokáramlás nem állandó, hanem szakaszos jellegű.

ÖSSZEFOGLALÁS

23 chloraloseval altatott kutyán megmértük a középnyomást a nyirokérrendszer egyes szakaszain, vagyis a nyakon, a d. thoracicusban, tr. cervicalisban és a tr. lymphaticus dexterben, a mellkasban a szív elvezető nyiroktörzsében és a tr. bronchomediastinalisban, a hasban a májnyirokérben, a tr. intestinalisban és a tr. lumbalisban, valamint a vesenyirokerekben. E vizsgálatok további bizonyítékokat szolgáltatnak arra vonatkozólag, hogy a nyirok centripetalis áramlását nem egy állandó jellegű nyomásgradiens tartja fenn, hanem az egyes területeken helyileg ható időleges tényezők.

IRODALOM

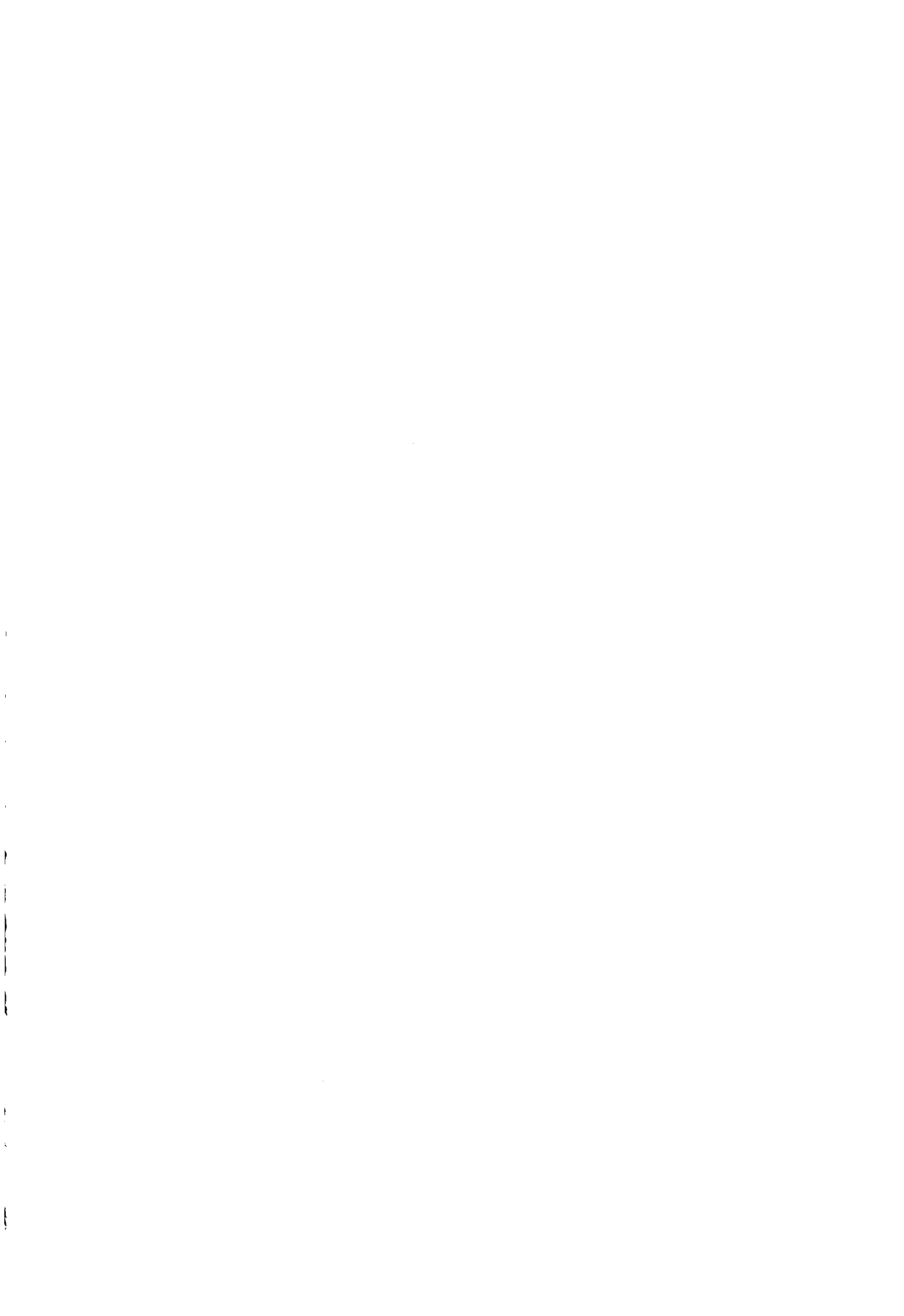
1. Szabó, Gy. és Magyar, Zs.: MTA V. Oszt. Közl. **16**, 285 (1965).
2. Földi, M., Romhányi, I. Gy., Rusznyák, F., Solti, Gy. és Szabó, Gy.: Acta Med. Hung. **6**, 61 (1954).
3. Warren, M. F. és Drinker, C. K.: Am. J. Physiol. **136**, 207 (1942).
4. Rouvière, H. és Valette, G.: Physiologie du système lymphatique. Masson & Cie., Paris.
5. Webb, R. C. és Starzl, T. E.: Bull. Johns. Hopk. Hosp. **93**, 401 (1953).
6. Papp, M.: Acta Med. Hung. **18**, 59 (1962).
7. McCarrell, J. D.: Am. J. Physiol. **127**, 154 (1939).
8. Drinker, C. K., Warren, M. D., Maurer, F. V., McCarrell, J. D.: Am. J. Physiol. **130**, 43 (1940).
9. Drinker, C. K. és Field, M. E.: Lymphatics, lymph and tissue fluid. Williams and Wilkins, Baltimore (1933).
10. Genersich, K.: Arb. Physiol. Anst. Leipzig **5**, 53 (1871).
11. Szabó, Gy.: A nyirokképződést és nyirokáramlást befolyásoló tényezők. Doktori disszertáció, Budapest, 1954.
12. Rusznyák, I., Földi, M., és Szabó, Gy.: Lymphatics and lymph circulation. Physiology and Pathology. Pergamon Press, Oxford (1960).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1966. X. 7. — Terjedelem: 9,25 (A/5) fv, 60 ábra

66.62975 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György



TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|---|-----|
| <i>Baló József</i> : A veseadenomák pathogenesise és jelentősége | 317 |
| <i>Kulin László és Kiss Szabó Antal</i> : A thermális komfort-környezet meghatározása csecsemő-kori sorvadásban | 335 |
| <i>Bara (Bachrach) Dénes és Bné Szabó Éva</i> : A nucleus supraopticus és paraventricularis B típusú (kompakt) sejteinek histochemiai tulajdonságai patkányban | 351 |
| <i>Bara (Bachrach) Dénes és Bné Szabó Éva</i> : Sulphydryl- és diszulfid csoportok histochemiai vizsgálata a supraopticus és paraventricularis neuronok működési ciklusában ... | 361 |
| <i>Kovács Kálmán, Virágh Szabolcs és Tiboldi Tibor</i> : Hexadimethrin bromid-okozta adeno-hypophysis-nekrosis elektronmikroszkópos vizsgálata patkányban | 375 |
| <i>Stark Ervin, Varga Bertalan és Ács Zsuzsa</i> : Az ACTH-nak az ovárium vérellátására kifej-tett extraadrenális hatásáról | 389 |
| <i>Rajka Ödön, Gózonny Marianna, Korossy Sándor és Böszörményi József</i> : Az erysipelas-kérdés. Streptogen sensibilisatio egyes streptodermákban | 397 |
| <i>Barta Lajos</i> : Az anyagcsere sajátosságai gyermekkori diabetesben | 409 |
| <i>Szabó György és Magyar Zsuzsanna</i> : Nyomás és áramlás viszonylatok a nyirokérrendszerben II. Nyomásmérések a nyirokérrendszer különböző területein | 417 |

Megjelent: 1966. XII. 30.